Réactions de cycloadditions stéréosélectives originales reposant sur l'utilisation de vinylcyclopropanes électro-appauvris et la catalyse au palladium(0)

Maxime Laugeois

▶ **To cite this version:**

Maxime Laugeois. Réactions de cycloadditions stéréosélectives originales reposant sur l'utilisation de vinylcyclopropanes électro-appauvris et la catalyse au palladium(0). Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066353 . tel-02321201

HAL Id: tel-02321201

https://theses.hal.science/tel-02321201

Submitted on 21 Oct 2019

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

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

Université Pierre et Marie Curie

Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire de Paris-Centre

Institut de Recherche de Chimie Paris / Equipe CSB2D

Réactions de cycloadditions stéréosélectives originales reposant sur l'utilisation de vinylcyclopropanes électro-appauvris et la catalyse au palladium(0)

Par Maxime Laugeois

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Dirigée par les Drs. Maxime Vitale, Véronique Michelet et Virginie Vidal

Présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 2017

Devant un jury composé de :

Prof. Isabelle Chataigner – Professeur, Université de Rouen - *Rapporteur*
Prof. Guillaume Prestat – Professeur, Université Paris Descartes - *Rapporteur*
Prof. Max Malacria – Professeur, Université Pierre et Marie Curie - *Examinateur*
Prof. Véronique Michelet – Professeur, Université Nice Sophia Antipolis – *Directrice de thèse*
Dr. Maxime Vitale – Chargé de Recherche CNRS, Chimie ParisTech – *Directeur de thèse*
Dr. Virginie Vidal, Directrice de Recherche CNRS, Chimie ParisTech – *Directrice de thèse*

A mon grand-père,

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé sous la direction du Docteur Virginie Vidal, du Professeur Véronique Michelet et du Docteur Maxime Vitale à l'Institut de Recherche de Chimie Paris, au sein de l'équipe de Catalyse, Synthèse de Biomolécules et Développement Durable dirigée par le Docteur Virginie Vidal.

Je tiens à remercier Madame **Isabelle Chataigner**, Professeur à l'Université de Rouen, et Monsieur **Guillaume Prestat**, Professeur à l'Université Paris Descartes, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi que Monsieur **Max Malacria**, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, pour avoir pris le temps d'examiner ce manuscrit.

Je voudrais remercier mes directeurs de thèse. Tout d'abord, le Docteur **Virginie Vidal**, VV pour les intimes, pour m'avoir accueilli dans son équipe, d'abord en tant que stagiaire de Master, et m'avoir proposé de continuer en tant que doctorant. Virginie, vous avez la lourde tâche de diriger cette équipe, et pourtant vous avez pris le temps de corriger mon manuscrit et contribué à mon obtention d'un travail après la thèse, et je vous en suis très reconnaissant. Je souhaite également remercier le Professeur **Véronique Michelet**, ma seconde directrice de thèse, pour sa relecture attentive, sa bonne humeur permanente et ses cours de Master sans lesquels je n'aurais probablement pas découvert ce laboratoire. Je t'adresse tous mes souhaits de réussite à Nice !

Ces remerciements ne seraient pas complets si je ne parlais pas du Docteur **Maxime Vitale**. Max, MRV, René, cette thèse, c'est en quelque sorte autant la tienne que la mienne. Tu m'as transmis tes incroyables connaissances en chimie, que ce soit autour d'un ASAP tout frais ou d'une vieille publi des années 60, et je crois qu'au bout de trois ans et quelques, je commence à vraiment bien aimer les recristallisations grâce à toi. On en aura passé du temps, à écrire, réécrire, corriger et s'énerver sur ce manuscrit… Ça valait le coup. Tu es sûrement la personne la plus exigeante que je connaisse, mais tu es tout autant exigeant envers toi-même, si ce n'est plus, et j'admire cela. Je n'ai peut-être pas été le plus facile à encadrer ; je suis très têtu et plutôt désordonné. Et pourtant tu as toujours été patient, disponible et ouvert. Colérique parfois, (très) direct tout le temps, résident informaticien et expert en mécanique du laboratoire, fan de Radiohead, féru de sensations fortes, motard (ah non, pas encore), Maxime, merci.

Passons maintenant au reste de l'équipe, en commençant par mon laboratoire d'accueil, le bien nommé Labo Jaune, domaine de Maxime Vitale. Quand j'ai commencé mon stage de Master, j'y ai rencontré Charlène… Tu auras ta propre section plus bas Chacha, ne t'inquiète pas. Ensuite est venu **Sudipta** (prononcé Sudipto), postdoc' venant d'Inde, toujours (mais vraiment toujours) souriant, qui a eu la bravoure de faire de la chimie plutôt nauséabonde pendant une bonne partie de son séjour et avec qui j'ai travaillé sur le projet énals. Good luck in Sweden, try not to freeze over there ! Parlons ensuite des stagiaires. Il y en a eu un paquet ! **Anthony**, amateur de musique classique, trop bien habillé, puis **Pedro** (*do Brasil*), le calme incarné. Ensuite il y a eu **Jonathan** et son malheureux projet oxazolidinones, **Sandra**, fraîchement installée à Paris pour étudier à CP, et **Johanne** (le bonhomme rouge de Vice-Versa), qui a été d'une aide précieuse avec les nitroindoles et benzofuranes. Bon courage pour la thèse Jojo, tu verras, en vrai c'est plutôt bien.

Passons une porte (qui doit maintenant rester fermée, mais bon, chut), et entrons dans le Labo Rose, labo de la synthèse totale, sous la responsabilité de Phannarath Phansavath, *aka* **Pocki**, experte en grammaire et championne de baby-foot. Quand je suis arrivé au laboratoire, le labo rose était occupé par deux joyeux larrons : **Pierre-Georges**, ou PG (péjéééé), marseillais maintenant reconverti lillois, à l'assaut de la Mirabaline, sponsorisé par Chevignon, aux histoires toujours trop drôles et quand même un bon gros bosseur, et **Gaëtan**, le roi des mécanismes (surtout quand ça implique du TosMIC), futur professeur, un jour, quand tu auras fini ta septième thèse. Remercions **Amandine**, stagiaire de M2 en même temps que moi, partie à Rouen, major de promo de très loin et jamais la dernière pour aller prendre un pot. Et enfin, merci à **Charlène**. La voix de la raison ? Peut-être bien. Devenue reine des nitrations – quand l'erlen tient le coup – la maîtresse du labo rose (et du jaune, et du vert fut un temps) m'a vraiment beaucoup aidé avec mes petits nitroindoles. On pourrait croire que Maxime et elle se détestent, si on les écoutait se prendre la tête quotidiennement ; en vrai je crois que c'est juste comme ça qu'ils communiquent. En dehors du labo, elle est férue de pique-niques et d'Adam Levine, et c'est une pâtissière de choc. Tu en as vu passer, des thésards, en tes sept années de bons et loyaux services, en tant que technicienne/assistante de prévention/responsable de plus en plus de choses au labo ! Et tu auras beau dire que ça ne te fait plus rien, moi, je serai triste de ne plus pouvoir discuter avec toi au détour d'un couloir ou d'un kir royal.

Vient ensuite le Labo Vert, où l'on fait du rhodium à foison. Son chef : **Sylvain Darses**, et ses expressions, sa bonne humeur et son rire si particulier. Merci à **Fabien**, le mec le plus

sympa du monde, haltérophile et fan de Maître Gims, passé maître des blagues… douteuses (il a vraisemblablement entendu beaucoup de choses la nuit dernière). Merci à l'hyperactif **Adrien**, toujours adepte d'une bonne bouffe et d'un nettoyage de verrerie en bonne et due forme. Merci aussi à **Aurélie**. « La plus optimiste », selon Luana. C'est un bel euphémisme ! Savoyarde et fière de l'être, championne de l'organocatalyse (*Angewandte* à l'appui) et *très* à cheval en ce qui concerne l'art de la table, et notamment le « fait-maison » et tout ce qui tourne autour de la raclette, tu es la troisième partie de notre trio de pâtissiers de qualité. Tu vas tout déchirer à Gif. « On est quand même pas mal, là. » Bon courage à **Aymane**, le petit dernier, une vraie machine. Tu verras, ça va se débloquer, et tu l'auras, ton JACS.

Un peu plus loin, nous avons le Labo Bleu, dirigé par Véronique, secondée par **Patrick Toullec**. Ce breton, autrefois gardien des consommables (poste qu'il a allègrement légué à Charlène), est maintenant Professeur à Bordeaux. Avant son départ, on pouvait retenir de lui son amour pour les vieux *Synthesis* de la bibliothèque, sa fragilité au foot, et ses pauses clopes alors qu'il ne fume pas. Si par un heureux hasard, vous vous aventurez au laboratoire avant 8 heures, vous tomberez sur Fraulein **Charlotte**, la fan absolue de pandas et de loutres (essayer *The Daily Otter*, c'est l'adopter) et grande amatrice de whisky. Merci pour la SECO, c'était un des meilleurs moments de ma thèse. Et merci aussi pour ton rire trop communicatif et ta force de motivation pour aller boire un coup. Ex-Sanofi, comme moi, j'espère qu'un jour tu pourras y retourner ! Merci aussi à la team de postdocs Servier : **Amandine**, l'artiste, partie faire des brevets (t'as bien raison va), **Eder** (totally crazy), petit génie de la chimie organométallique, polyglotte et compagnon de lectures, et **Clément**, le dernier de la série, double docteur et diabétique seulement quand ça l'arrange. **Yue**, bon courage à Nice avec Véronique, reste toujours aussi calme. Merci enfin aux passagers plus éphémères du labo bleu : les deux italiennes, **Luana** et **Antonella**, colocs dans la vraie vie à l'Aquila, ça a été un plaisir de vous connaître, même si je n'ai pas appris un mot d'italien… Ainsi que **Maxime Klausen** (encore un Maxime) et **Raphael**, grands fans de rock et stagiaires en Master en même temps que moi.

Vient enfin le Labo Orange, haut lieu de l'hydrogénation (et du transfert d'hydrure). C'est le labo de Virginie, mais elle l'a volontiers partagé avec **Tahar Ayad**. « Oh bibi ! » Actionnaire majoritaire du Pantalon, il ne faut pas se laisser faire avec Tahar. Au final, parlez-lui autour d'un verre ou sur la coursive pendant une pause cigarette, et vous verrez, il a tant de choses à raconter. Merci à son thésard, **Marc**, Monsieur sécurinine, THE fan de Katy Perry. Tu as été mon référent séries pendant un moment, et je me rappelle encore d'une certaine soirée

où le thème était « On finit le champagne de ma soutenance » … Merci également à **Laure**, avec qui j'ai beaucoup aimé discuter, même si ce n'était pas très souvent. **Longsheng**, this is your turn. Keep up the hard work, I know it mustn't be easy to do your PhD abroad. Take care ! Merci également à **Titouan**, stagiaire de Master à la grande époque où nous étions 7 (!) au total. Venons-en au dernier résident du labo orange, tu as attendu ton tour assez longtemps comme ça. **Quentin**, merci pour tout. Quentin le gapançais, la caution sudiste du laboratoire, avec ses mots qui ne sonnent pas tout à fait comme il faut mais on l'aime bien quand même. Quentin toujours souriant, « le plus enthousiaste », *dixit* Luana, utilisateur de mots tels que « merveilleux » ou « extraordinaire ». Musicien (plus que moi) et plutôt geek en fait (moins que moi) ; toujours prêt à manger, et souvent prêt à boire un coup (sauf quand il a musique, ou danse, ou escape game, ou sait-on combien d'autres activités avec ses très nombreux groupes d'amis). Tu as été mon compagnon de bureau, tu m'as sûrement beaucoup trop entendu me plaindre, merci de n'avoir jamais rien dit.

Faisons un tour à l'autre bout de l'école, dans le labo de **Mansour Haddad**. Allez Mansour, courage, c'est bientôt la fin ! Merci à **Benjamin**, « capitaine » Flamme, habitant la Province, conducteur de bolides décapotables et fin économiste, grand malade en géographie à l'anglais *so French*. Ce transfuge du labo vert, dans lequel il a trouvé un foyer parfait pour son humour, est maintenant occupé à faire de la chimie à fort potentiel. J'avoue, je ne comprends pas tout ce que tu fais, mais si à la fin la petite lampe s'allume c'est que t'as fait du bon boulot. Merci pour le Projet X®. Je t'ai trop charrié sur ta campagne, en fait, c'est le citadin en moi qui est jaloux. Merci à **Fatma**, sa bonne humeur et ses pâtisseries. Finally, thank you **Fei**. You're the best. I remember when you first came to Paris to start your PhD, and we had to fight through the administration to get you registered… Good times ! I wish you the best of luck in Rostock !

Enfin, merci à **Franck** pour son aide quotidienne au laboratoire et particulièrement le remontage de mon labo post-travaux. Merci et bon courage à **Frédéric**, partagé entre notre laboratoire et celui de Christophe Thomas. Merci à **Suzanne** et à **Marjorie**, gestionnaires de notre équipe, pour leur patience et leur gentillesse.

Je voudrais aussi remercier les personnes extérieures à l'équipe avec qui j'ai pu travailler et échanger. **Marie-Noëlle** pour son aide précieuse en RMN, sa rigueur et sa gentillesse de tous les instants. Merci à **Claudine** et **Céline** (de la masse) pour… les analyses de spectrométrie de masse, que j'ai pu à certains moments apporter par douzaines, voire plus. Merci également à

Ali (du magasin/de l'accueil) gardien de choc de l'école, et à l'ensemble des thésards des autres équipes avec qui j'ai pu discuter, notamment **Lucie**, **Paul**, **Benoit**, **Edouard**, **Caroline**, **Ludovic**, **François-Xavier**, **Caroline** (encore), **Franz**, **Anna** et **Thomas**, et à l'ATCP en général.

Je souhaiterais également remercier du fond du cœur mes précédents maîtres de stage : **Marion Barbazanges** de l'UPMC, tu m'as aidé à débuter dans le monde de la recherche, j'ai énormément appris en un tout petit mois avec toi. **Florence Goumy** et **Eykmar Fett**, de Sanofi, vous avez été d'excellents encadrants, et c'est en partie grâce à vous que j'ai pu me faire une idée précise de mon projet professionnel. Merci également à **Serge Thorimbert** et à **Catherine Gomez** pour m'avoir écouté et conseillé pendant mes comités de suivi de thèse.

J'aimerais profiter de ces dernières lignes pour remercier mes amis, qui m'ont accompagné au long de ce périple. Merci à **Tony** pour les cinés, les restos, les bouquins et les soirées jeux vidéo. Merci à **Alex**, **Florent** et **Yvanie**, qui forment avec moi le quatuor des parisiens qui n'arrivent jamais à se voir tous les quatre en même temps. Merci à **Agathe**, pardon, Maître Roger, discuter avec toi m'a souvent fait le plus grand bien. Merci à tous les autres, vous êtes nombreux et j'ai de la chance de vous connaître : **Marc**, **Camille**, **Jaume**, **Elise**, **Lola**, **Jessica**, **Julien**, **Anissa**, **Mélissa**, **Milène**, **Elsa**, **Thiviya**, **Romain**, **Ognjen**…

Merci enfin à ma famille. Rentrer le week-end à Cergy était un bonheur que je n'ai peut-être pas assez communiqué. Merci à ma grand-mère et à mes tantes si attentionnées (et probablement les meilleures cuisinières du monde entier). Merci à ma sœur, tu sais que je t'adore. Je termine ces remerciements par ma mère. Tu es incroyablement forte, tu m'as inculqué tes valeurs et tu m'as donné la liberté de m'épanouir. Merci.

Sommaire

Liste des abréviations 1

Introduction Générale 5

I. Les vinylcyclopropanes électro-appauvris – des molécules aux réactivités plurielles 9

I.1. Synthèse des vinylcyclopropanes électro-appauvris 10

I.1.1. Versions stœchiométriques 10

I.1.2. Versions métallocatalysées 13

I.2. Réactivités des vinylcyclopropanes électro-appauvris en catalyse métallique 16

I.2.1. Réactions de réarrangement 17

I.2.1.1. Réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène 17

I.2.1.2. Réarrangement de Cloke-Wilson 19

I.2.2. Ouverture stricte de cycle par addition nucléophile 21

I.2.2.1. Espèces nucléophiles carbonées et hydrures 22

I.2.2.2. Espèces nucléophiles hétéroatomiques 29

I.2.3. Réactions de cycloaddition [3+2] catalysées par les métaux de transition bas-valents (Pd^0, Ni^0, Fe^0) 31

I.2.3.1. Cycloadditions en version racémique 31

I.2.3.1.1. Dipolarophiles de type C=C 31

I.2.3.1.2. Hétérodipolarophiles 34

I.2.3.2. Cycloadditions en version énantiosélective 36

I.2.3.2.1. Dipolarophiles de type C=C 37

I.2.3.2.2. Dipolarophiles de type C=X ou X=Y 46

I.3. Conclusion 48

II. Réactions de cycloadditions [3+2] désaromatisantes de vinylcyclopropanes et de nitroarènes 51

II.1. Etude bibliographique sur la désaromatisation de nitroarènes par des réactions de cycloaddition [3+2] 52

II.1.1. Utilisation d'hétérodipôles 52

II.1.2. Utilisation de dipôles entièrement carbonés 58

II.2. Résultats et discussion 59

II.2.1. Objectifs 59

II.2.2. Etude de la réaction de cycloaddition [3+2] désaromatisante de vinylcyclopropanes et de 3-nitroindoles 62
II.2.2.1. Préparation des substrats 64
II.2.2.1.1. Synthèse des vinylcyclopropanes 64
II.2.2.1.2. Synthèse des 3-nitroindoles 65
II.2.2.2. Résultats préliminaires 70
II.2.2.3. Mise au point des conditions réactionnelles 71
II.2.2.3.1. Optimisation du solvant, de la température et de la concentration 72
II.2.2.3.2. Optimisation du système catalytique métallique 74
II.2.2.4. Etude du champ d'application de la réaction 76
II.2.2.4.1. Variation du groupement protecteur de l'indole 76
II.2.2.4.2. Variation de la substitution de l'indole 78
II.2.2.4.3. Variation du vinylcyclopropane 81
II.2.2.4.4. Montée en échelle et dérivatisation des cycloadduits 83
II.2.2.5. Proposition d'un modèle expliquant la diastéréosélectivité observée 84
II.2.2.6. Evaluation d'un homologue 2-nitroindole 88
II.2.3. Vers la désaromatisation d'autres nitroarènes 89
II.2.3.1. Essais préliminaires 89
II.2.3.2. Evaluation du motif 3-nitrobenzofurane 90
II.2.3.3. Evaluation du motif 2-nitrobenzofurane 91
II.2.3.3.1. Synthèse des substrats 91
II.2.3.3.2. Résultats préliminaires 92
II.2.3.3.3. Optimisation des conditions expérimentales 92
II.2.3.3.4. Etude préliminaire du champ d'application de la réaction 95
II.3. Conclusion 96
III. Réactions de cycloadditions [3+2] diastéréo- et énantiosélectives de vinylcyclopropanes et d'énals par catalyse synergique métallo-organique 99
III.1. Etude bibliographique sur la catalyse synergique métallo-organique basée sur une cascade iminium-énamine 100

III.1.1. Cascades iminium/énamine couplées à la catalyse par les acides de Lewis métalliques 101
III.1.1.1. Acides de Lewis π 101
III.1.1.2. Acides de Lewis σ 105
III.1.2. Cascades iminium/énamine couplées à la catalyse de type Tsuji-Trost 107
III.2. Résultats et discussion 110
III.2.1. Objectifs 110
III.2.2. Résultats préliminaires 111
III.2.2.1. Détermination de l'excès énantiomérique 113
III.2.2.2. Détermination des configurations absolues des cycloadduits 114
III.2.3. Mise au point des conditions réactionnelles 117
III.2.3.1. Optimisation de l'additif acide 117
III.2.3.2. Optimisation de l'organocatalyseur chiral 119
III.2.3.3. Optimisation du solvant 120
III.2.3.4. Optimisation du système catalytique métallique 122
III.2.4. Etude du champ d'application de la réaction 124
III.2.4.1. Préparation des énals 124
III.2.4.2. Effet de la variation de la substitution des énals 125
III.2.4.3. Effet de la variation du vinylcyclopropane 128
III.2.5. Proposition de mécanisme réactionnel et d'un état de transition expliquant les stéréosélectivités observées 130
III.2.6. Travaux postérieurs à notre projet 134
III.3. Conclusion 135
IV. Vers la synthèse d'hétérocycles azotés par des réactions de cycloadditions 1,3 et 1,4–dipolaires 139
IV.1. Utilisation de précurseurs d'hétérodipôles azotés dans des réactions de cycloadditions diastéréo- et énantiosélectives avec les énals 140
IV.1.1. Etude de la réaction de cycloaddition de vinyloxazolidinones et d'énals par catalyse synergique métallo-organique 140
IV.1.1.1. Objectifs 143
IV.1.1.2. Résultats et discussion 143

IV.1.1.2.1. Synthèse des vinyloxazolidinones 143

IV.1.1.2.2. Essais de cycloaddition [3+2] 145

IV.1.2. Etude de la réaction de cycloaddition [4+2] de vinylbenzoxazinanones et d'énals par catalyse synergique métallo-organique 149

IV.1.2.1. Objectifs 151

IV.1.2.2. Résultats et discussion 151

IV.1.2.2.1. Synthèse des vinylbenzoxazinanones 151

IV.1.2.2.2. Essais de cycloaddition [4+2] 152

IV.2. Réactions de cycloaddition [3+2] palladocatalysées d'imines et de vinylcyclopropanes 155

IV.2.1. Objectifs 156

IV.2.2. Résultats préliminaires et discussion 157

IV.2.2.1. Préparation d'une variété d'imines électro-déficientes 157

IV.2.2.1.1. Synthèse d'imines électro-appauvries cycliques 157

IV.2.2.1.2. Synthèse d'une imine électro-appauvrie acyclique 158

IV.2.2.2. Premiers essais de cycloaddition 159

IV.2.2.3. Optimisation des conditions réactionnelles 160

IV.2.2.4. Etude préliminaire du champ d'application de la réaction 161

IV.3. Conclusion 163

Conclusion Générale 165

V. Partie Expérimentale 168

V.1. General Information 168

V.1.1. Purification of solvents and reagents 168

V.1.2. Chromatography 168

V.1.3. Analysis 169

V.2. Preparation of $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ and vinylcyclopropanes 170

V.3. Procedures and experimental data for Chapter II 175

V.4. Procedures and experimental data for Chapter III 227

V.5. Procedures and experimental data for Chapter IV 254

Liste des abréviations

A	Ac	acétyle
	acac	acétylacétonate
	APTS	acide *para*-toluènesulfonique
	aq.	aqueux
	Ar	aryle
B	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	Bn	benzyle
	Boc	*tert*-butyloxycarbonyle
	BOx	ligand bisoxazoline
	bphen	bathophénantroline
	bpy	bipyridine
	Bu	butyle
	Bz	benzoyle
	Bzh	benzhydryle
C	°C	degré Celsius
	[c]	concentration
	cat.	catalyseur
	cod	1,5-cyclooctadiène
	conv.	conversion
	COSY	Correlation Spectroscopy
	CSA	acide camphorsulfonique
	Cy	cyclohexyle
D	dba	dibenzylidèneacétone
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undèc-7-ène
	DCE	1,2-dichloroéthane
	DMA	*N*,*N*-diméthylacétamide
	DMAP	*para*-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine

	DME	1,2-diméthoxyéthane
	DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
	dmpe	1,2-bis(diméthylphosphino)éthane
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	dppBz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzene
	DPPA	acide diphénylphosphinique
	dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
	dppm	1,1-bis(diphénylphosphino)méthane
	dppp	1,3-bis-(dipéhynlphosphino)propane
	dr	rapport diastéréoisomérique
	DRX	Diffraction des Rayons X
	DYKAT	Transformation Dynamique Cinétique Asymétrique
E	E	électrophile
	ee	excès énantiomérique
	ent	énantiomère
	éq.	équivalent
	Et	éthyle
G	g	gramme
	GEA	Groupement Electro-Donneur
	GED	Groupement Electro-Attracteur
H	h	heure
	HFIP	hexafluoro*iso*propanol
	HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy
	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HPLC	chromatographie liquide haute performance
	HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy
I	^{i}Pr	*iso*propyle
K	k	constante de vitesse

L	L*	ligand chiral
M	M	molaire
	m-	*méta*-
	Me	méthyle
	MeO-BIPHEP	6,6'-bis(méthoxy)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'biphényle
	min.	minute
	mNBA	acide *méta*-nitrobenzoïque
	MOM	méthoxyméthyle acétal
	Ms	mésyle
	MTBE	*tert*-butyle methyle éther
N	^{n}Bu	*n*-butyle
	NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
	Ns	nosyle
	Nu	nucléophile
O	*o*-	*ortho*-
	oCBA	acide *ortho*-chlorobenzoïque
	oNBA	acide *ortho*-nitrobenzoïque
P	*p*-	*para*-
	Ph	phényle
	phen	phénantroline
	PhOX	ligand phosphinooxazoline
	pMBA	acide *para*-méthoxybenzoïque
	pNBA	acide *para*-nitrobenzoïque
	ppm	partie par million
R	*rac.*	racémique
	rdt.	rendement
	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire

S	SFC	chromatographie en phase supercritique
	S_N2	susbstitution nucléophile
T	t.a.	temperature ambiante
	TBAB	bromure de tétra-*n*-butylammonium
	TBAC	chlorure de tétra-*n*-butylammonium
	TBAHS	hydrogénosulfate de tétra-*n*-butylammonium
	TBAI	iodure de tétra-*n*-butylammonium
	TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dèc-5-ène
	^{t}Bu	*tert*-butyle
	Tf	triflate
	THF	tétrahydrofurane
	TM 4Å	tamis moléculaire (taille des pores = 4 Å)
	TMM	triméthylèneméthane
	TMS	triméthylsilyle
	Tol	toluène / tolyle
	Ts	tosyle
V	VCP	vinylcyclopropane
X	Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Introduction Générale

La chimie est une science centrale. Elle se trouve au cœur des processus biologiques nécessaires à la vie, à l'origine des matériaux dont est construit notre monde, et dans notre nourriture, nos vêtements, nos voitures ou nos médicaments. Le développement de cette science n'a jamais cessé et, aujourd'hui, la chimie est devenue un domaine indispensable à la société moderne.

Cependant, vers la fin du XX^{e} siècle, la communauté scientifique a pris conscience de l'impact que la chimie – et notamment l'industrie chimique, pouvait avoir sur l'environnement. De cette prise de conscience du besoin de développer des procédés plus respectueux envers la planète est né le concept de « Chimie Verte ».

Selon le concept de Chimie Verte, le développement de nouveaux procédés chimiques doit avoir pour but premier la préservation durable de l'environnement. C'est une mission que se sont fixées les agences de protection de l'environnement des pays industrialisés comme l'Environmental Protection Agency aux Etats-Unis ou l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie en France.

Afin de dicter des règles directrices concrètes pour mettre en place le développement d'une chimie plus responsable, les chercheurs américains Paul Anastas et John C. Warner ont énoncé douze principes régissant le concept de Chimie Verte (Figure 1).[1]

[1] (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press : New York, **1998**. (b) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.

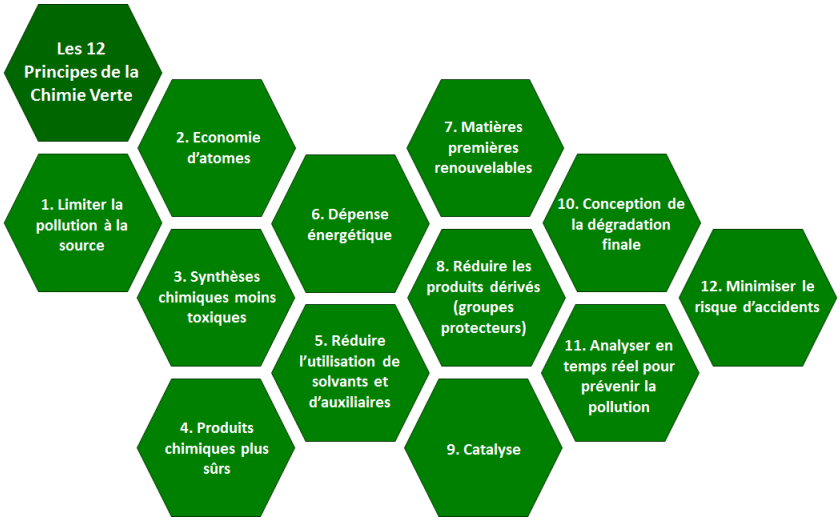


Figure 1[2]

Parmi ces douze concepts, les principes d'économie d'atomes et de catalyse sont des thèmes de recherche particulièrement prisés, et de nombreux groupes de par le monde contribuent au développement de méthodes catalytiques visant à réduire la production de déchets, à diminuer le coût énergétique des réactions chimiques de par l'activation des réactifs, et à limiter l'emploi d'additifs en quantité stœchiométrique. Grâce à la catalyse, la valorisation de matières premières simples peut mener à la synthèse de molécules complexes à haute valeur ajoutée.

Le développement de nouveaux procédés catalytiques s'avère primordial en chimie organique. En effet, c'est grâce à ces nouveaux procédés que de nouvelles réactivités jusque-là inaccessibles sont révélées. De fait, le domaine de la catalyse a été récompensé par trois Prix Nobel depuis les 15 dernières années. En 2001, la mise au point de nouveaux procédés énantiosélectifs permettant l'hydrogénation et l'oxydation de molécules simples a fait l'objet d'un premier Prix Nobel décerné aux chercheurs William S. Knowles, Ryoji Noyori et K. Barry Sharpless.[3] En 2005, Robert Grubbs, Richard R. Schrock et Yves Chauvin furent récompensés pour avoir développé la réaction de métathèse d'oléfines, qui est une voie alternative à la synthèse d'alcènes limitant la quantité de déchets générée.[4] Enfin, le Prix Nobel de Chimie de 2010 a été décerné aux chercheurs Richard F. Heck, Ei-Ichi Negishi et Akira Suzuki pour leur

[2] Image adaptée de : https://www.slowtechlabs.net/

[3] (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

[4] (a) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765. (b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759. (c) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747.

mise au point de réactions de « couplage » utilisant des complexes de palladium comme catalyseurs homogènes pour la création de liaisons carbone-carbone.[5]

C'est dans le domaine de la catalyse organométallique homogène que s'inscrit le travail réalisé lors de cette thèse. Le développement de réactions à haute économie d'atomes telles que des réactions de cycloaddition de molécules simples permet l'obtention rapide de composés densément fonctionnalisés sans génération de déchets. Les procédés catalytiques basés sur l'emploi de complexes organométalliques, notamment de palladium(0), permettent de réaliser ces réactions de sorte à en contrôler la chimio-, la régio- et la stéréosélectivité.

Dans ce manuscrit, nous aborderons dans un premier temps la présentation des vinylcyclopropanes électro-appauvris : une classe de molécules possédant un profil de réactivité riche et varié dans le contexte de la catalyse métallique.
Nous montrerons dans une seconde partie l'emploi de ces vinylcyclopropanes dans des réactions de cycloaddition [3+2] désaromatisantes palladocatalysées avec des composés aromatiques électro-appauvris. Dans un troisième chapitre, nous détaillerons le développement de cycloadditions diastéréo- et énantiosélectives entre des vinylcyclopropanes et des aldéhydes α,β-insaturés tirant parti d'une activation synergique métallo-organocatalytique. Enfin, dans une quatrième section, nous aborderons l'extension de cette méthodologie de cycloaddition palladocatalysée à la synthèse d'hétérocycles azotés tels que des pyrrolidines.

[5] (a) https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/heck-lecture.html (b) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764. (c) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.

I. Les vinylcyclopropanes électro-appauvris – des molécules aux réactivités plurielles

Les vinylcyclopropanes sont des molécules possédant une réactivité extrêmement riche et variée dont l'étude a commencé dès le début des années 1950. Depuis, ces composés sont devenus des synthons incontournables, et leurs réactivités diverses sont désormais ancrées comme des outils puissants pour les chimistes de synthèse. Au sein de cette famille, nous pouvons distinguer trois types de cyclopropanes en fonction des caractères donneurs ou accepteurs des substituants portés par le carbocyle à 3 chaînons : les vinylcyclopropanes neutres, électro-enrichis et électro-appauvris (Figure 2).[6]

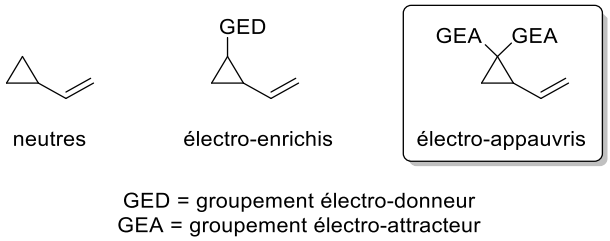


Figure 2

Les vinylcyclopropanes neutres et électro-enrichis possèdent des profils de réactivité très différents des vinylcyclopropanes électro-appauvris et l'étude de leur réactivité ne sera donc pas présentée dans ce manuscrit. Pour seul exemple, ce type de partenaire peut donner lieu à des réactions rhodocatalysées de cycloaddition [5+2] comme l'a décrit le groupe de Wender dès 1995 dans le cadre de la cycloisomérisation d'énynes **1** en hexahydroazulènes **2** (Schéma 1).[7]

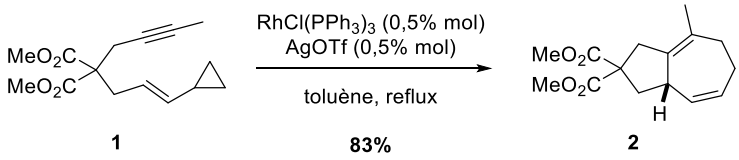


Schéma 1

Les vinylcyclopropanes électro-appauvris possèdent quant à eux une réactivité très particulière, du fait de l'effet « push-pull » établi par la présence d'un substituant électro-

[6] Pour des revues détaillées sur la synthèse et la réactivité des vinylcyclopropanes neutres et électro-enrichis, voir : (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. (b) Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2016**, *48*, 4347-4380. (c) Meazza, M.; Guo, H.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2479-2490.

[7] Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720-4721.

donneur (la double liaison C=C) en position vicinale à celle de substituants attracteurs. Ces composés présentent de plus une très forte tension de cycle typique des cyclopropanes. Ces deux facteurs induisent une forte polarisation de la liaison C-C située entre la double liaison et les groupements électro-attracteurs et c'est cette polarisation, que l'on peut également retrouver dans la famille des cyclopropanes dits « donneurs-accepteurs »,[8] qui est la source des nombreuses réactivités dont peuvent faire preuve les vinylcyclopropanes électro-appauvris. Dans la suite de ce manuscrit, nous emploierons parfois la dénomination simplifiée de « vinylcyclopropane » ou son abréviation « VCP » pour désigner un vinylcyclopropane électro-appauvri.

Dans ce chapitre, nous décrirons dans un premier temps les principales voies de synthèse de vinylcyclopropanes électro-appauvris en version stœchiométrique, puis nous détaillerons l'apport de la catalyse métallique pour leur préparation. Nous nous intéresserons ensuite aux diverses réactivités de ces composés en présence de catalyseurs métalliques homogènes, comme par exemple des processus de réarrangement et de réactions de fonctionnalisation par ouverture stricte de cycle. Finalement, nous détaillerons l'emploi des vinylcyclopropanes dans des réactions de cycloaddition [3+2] catalysées par des métaux de transition, objet principal de cette thèse.

I.1. Synthèse des vinylcyclopropanes électro-appauvris

I.1.1. Versions stœchiométriques

La première synthèse de vinylcyclopropanes a été décrite par le groupe de Skinner en 1950.[9] Selon les conditions décrites par les auteurs, le *trans*-1,4-dibromobut-2-ène a réagi avec le malonate de diéthyle en présence d'une base telle que l'éthanolate de sodium au reflux de l'éthanol pour fournir le vinylcyclopropane **3** avec un rendement de 76% (Schéma 2). Cette méthode a par la suite été adaptée par les groupes de Kierstead[10] et de Burgess.[11]

[8] Pour une revue sur les cyclopropanes donneurs-accepteurs, voir : Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504-5523.

[9] Skinner, G. S.; Limperos, G.; Pettebone, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1648-1649.

[10] Kierstead, R. W.; Linstead, R. P.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3610-3616.

[11] Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3049-3052.

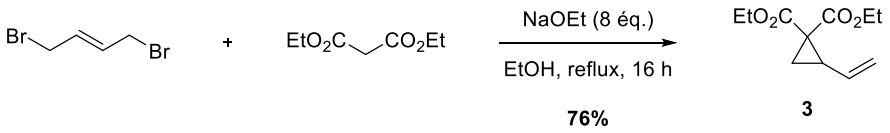


Schéma 2

La nature de l'espèce diélectrophile est particulièrement importante dans cette réaction : l'emploi du *cis*-1,4-dichlorobut-2-ène à la place du *trans*-1,4-dibromobut-2-ène, comme décrit par Murdock, mène à l'obtention d'un mélange 1/1 du vinylcyclopropane **3** et du cyclopentène **4**, avec un rendement global de 67% (Schéma 3).[12]

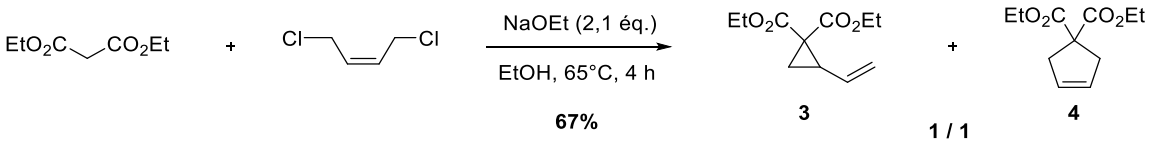


Schéma 3

Le vinylcyclopropane **3** serait obtenu selon une séquence de S_N2 intermoléculaire / S_N2' intramoléculaire pour former le cyclopropane attendu, alors que le cyclopentène **4** proviendrait d'une séquence S_N2 intermoléculaire suivie d'une S_N2 intramoléculaire favorisée par la stéréochimie *cis* de l'oléfine et impossible dans le cas de l'oléfine de stéréochimie *trans* (Schéma 4).

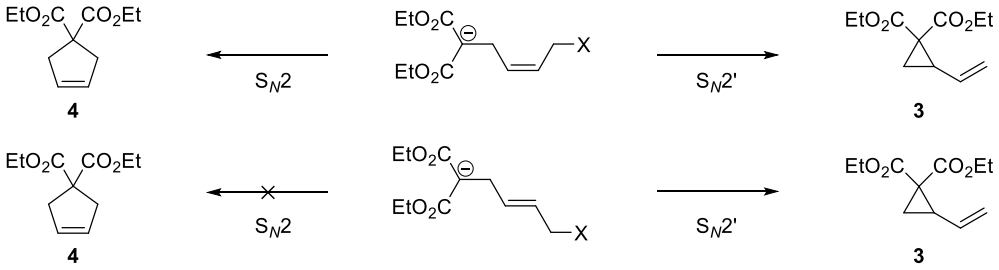
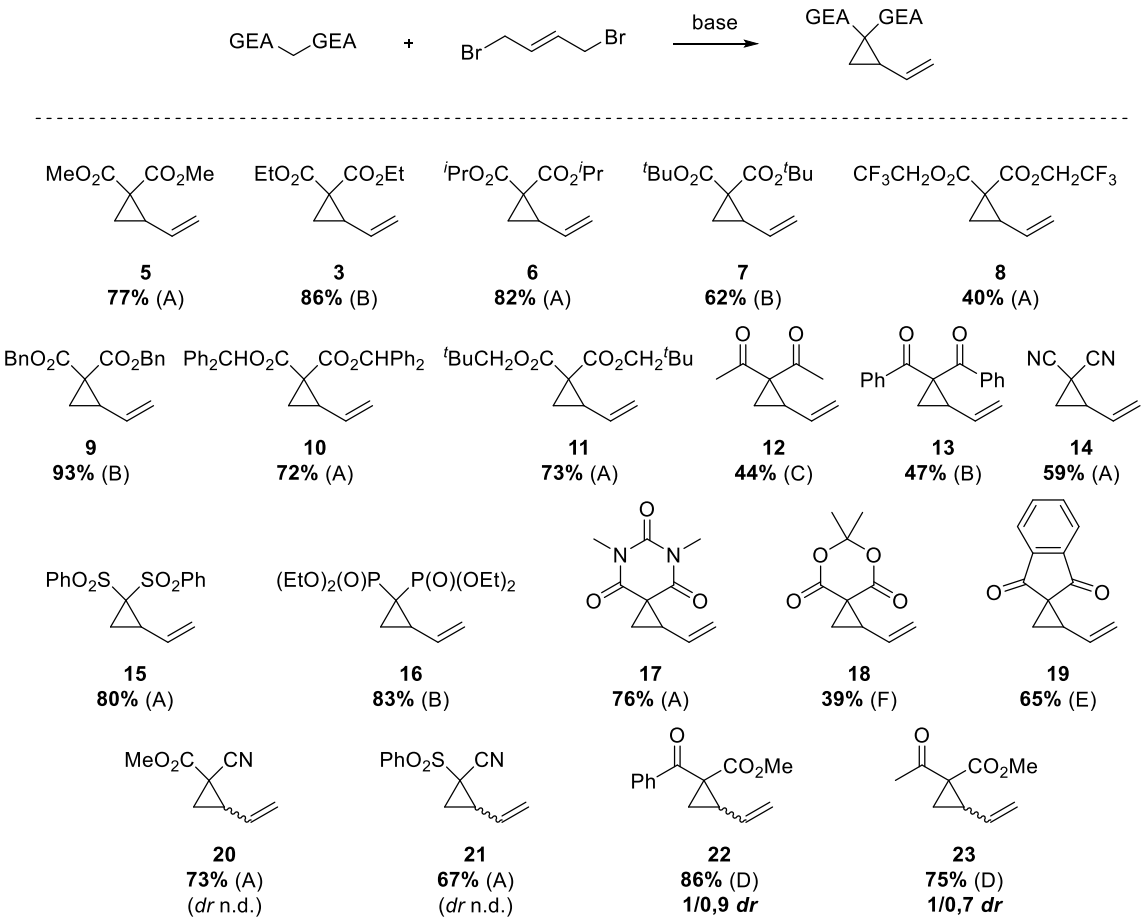


Schéma 4

Cette stratégie d'accès aux vinylcyclopropanes électro-appauvris s'est depuis imposée comme la plus rapide et la plus performante et a pu être appliquée à la préparation d'une large gamme de ces substrats, quelle que soit la nature des groupements électro-attracteurs souhaités (esters, cétones, cyanos, sulfonyles, phosphonates). De même, les vinylcyclopropanes spirocycliques dérivés de l'acide diméthylbarbiturique, de l'acide de Meldrum ou encore de l'indane-1,3-dione, ainsi que des vinylcyclopropanes dissymétriques portant deux groupements électro-attracteurs différents ont pu être préparés selon cette approche générale en employant

[12] Murdock, K. C.; Angier, R. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2395-2398.

diverses bases (Cs_2CO_3, K_2CO_3, NaH) et solvants (THF, DMF, acétone, MeOH) en fonction de la substitution visée (Schéma 5).[13,14,15,16,17,18,19,20]



A : Cs_2CO_3 (2,5 éq.), THF, reflux, 16 h[15,17]

B : NaH (2,2 éq.), THF, t.a., 18 h[14,16,18]

C : K_2CO_3 (2,0 éq.), acétone, t.a., 10 h[16]

D : K_2CO_3 (2,0 éq.), MeOH, reflux, 4 h[16]

E : K_2CO_3 (2,5 éq.), DMF, 60°C, 5 h[19]

F : K_2CO_3 (2,5 éq.), DMF, t.a., 16 h[20]

Schéma 5

[13] Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541-2544.

[14] Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Chem. Commun.* **2009**, *46*, 7116-7118.

[15] Dieskau, A. P.; Holzwarth, M. S.; Plietker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5048-5051.

[16] Hashimoto, T.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 702-705.

[17] Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Organometallics* **2012**, *31*, 7591-7599.

[18] Moreau, P.; Maffei, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 743-746.

[19] Wei, F.; Ren, C.-L.; Wang, D.; Liu, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2335-2338.

[20] (a) Trost, B. M.; Morris, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6167-6170. (b) Trost, B. M.; Morris, P. J.; Sprague, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17823-17831.

I.1.2. Versions métallocatalysées

En plus des méthodes stœchiométriques, le développement de méthodes catalytiques employant des métaux de transition a également été étudié pour accéder aux vinylcyclopropanes électro-appauvris. Le premier exemple de la synthèse de vinylcyclopropanes électro-appauvris employant la catalyse au palladium(0) a été décrit par le groupe de Genêt en 1981.[21a] Dans le cadre de la synthèse de dérivés de l'acide chrysanthémique, Genêt *et al.* ont préparé l'ester **26** à partir de l'acétate allylique **24**. L'étape clé de cette séquence réactionnelle est l'alkylation allylique intramoléculaire palladocatalysée de l'intermédiaire **25** qui permet de former le cyclopropane **26** de façon diastéréosélective avec un rendement de 70% **(**Schéma 6**)**.

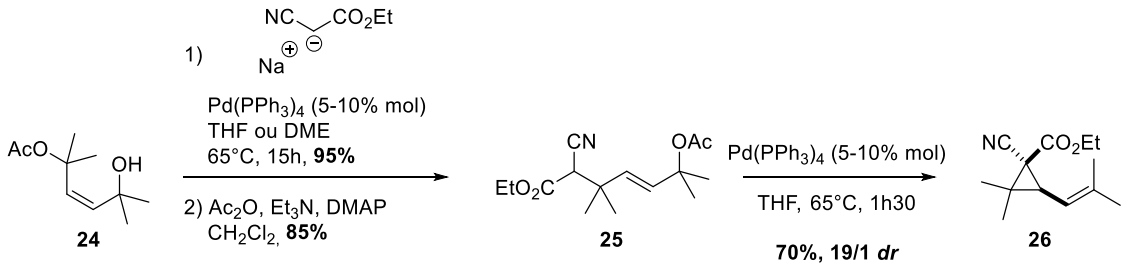


Schéma 6

A la suite des travaux de Ficini et Genêt, des approches palladocatalysées plus directes pour accéder aux VCPs ont été étudiées. En particulier, en 1985, les groupes de Tsuji[22] et de Burgess[11] ont indépendamment développé une synthèse palladocatalysée du vinylcyclopropane **5** à partir du biscarbonate de méthyle **27a** dérivé du (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol (Schéma 7).

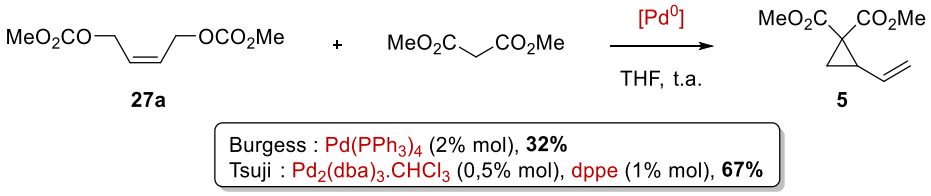


Schéma 7

La variation des rendements obtenus par les équipes de Tsuji et de Burgess est due à la nature du ligand phosphoré employé. En effet, l'emploi de $Pd(PPh_3)_4$ décrit par Burgess a mené à la formation de **5** avec un rendement de 32%, alors que l'utilisation du ligand dppe décrite par Tsuji *et al.* a permis d'obtenir ce composé avec un rendement de 67%.

---

[21] (a) Genet, J. P.; Piau, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2414-2417. (b) Genet, J. P.; Balabane, M.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5027-5030. (c) Colobert, F.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2779-2782.

[22] Shimizu, I.; Ohashi, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3825-3828.

Un mécanisme expliquant la formation de **5** a été proposé par Tsuji *et al.* (Schéma 8).

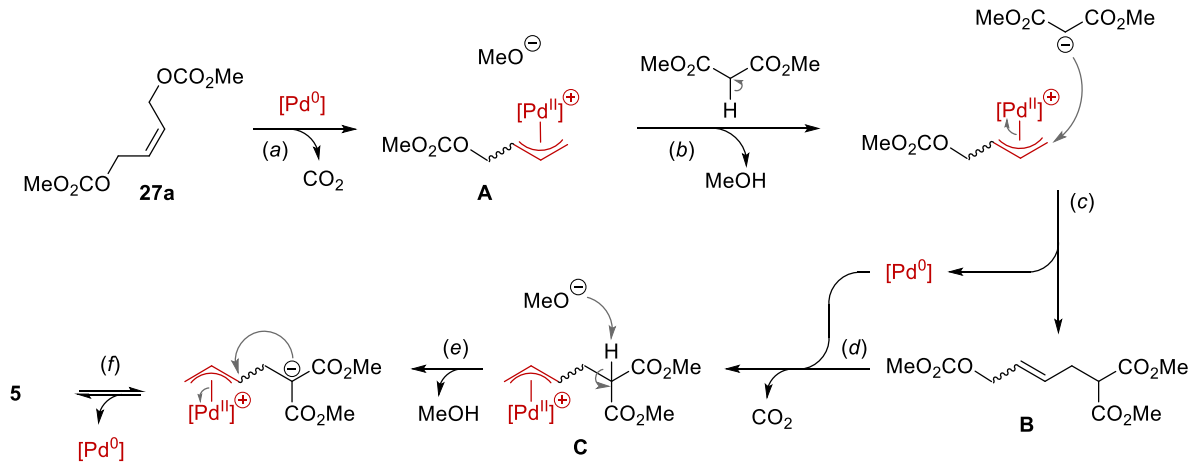


Schéma 8

Une première étape d'addition oxydante du biscarbonate **27a** sur le complexe de palladium(0) permettrait de générer le complexe π-allylique **A** qui existerait sous deux formes (*syn* et *anti*) en interconversion selon un équilibre π-σ-π (étape *a*). Cette étape s'accompagnerait du dégagement d'un équivalent de dioxyde de carbone et de la formation d'un anion méthanolate qui pourrait déprotoner le malonate de diméthyle (étape *b*). L'alkylation allylique régiosélective de cet énolate mènerait à l'obtention de l'intermédiaire monocarbonate **B** et à la régénération du catalyseur de palladium(0) (étape *c*). Cet intermédiaire pourrait former un nouveau complexe π-allylique par addition oxydante sur le complexe de palladium(0) et ainsi former **C** (étape *d*). Une nouvelle étape de déprotonation (étape *e*) puis d'alkylation allylique intramoléculaire selon un processus de type 3-*exo* (étape *f*) permettrait alors de former le cyclopropane **6** attendu.

Alors que les méthodes de synthèse catalytiques représentent une alternative viable pour la synthèse des VCPs, l'un des avantages majeurs de cette approche est que l'utilisation de ligand chiraux peut rendre possible la préparation énantiosélective de ces composés.

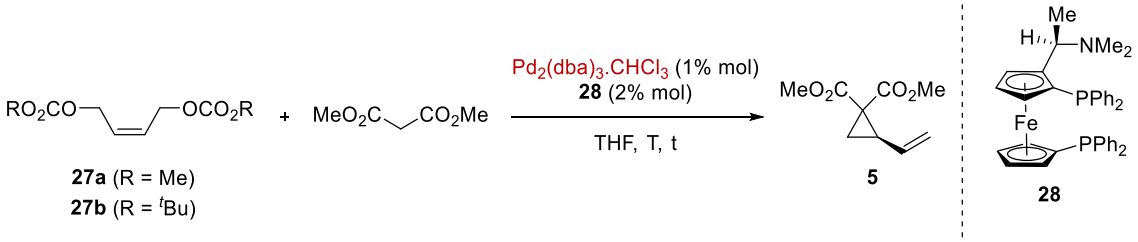
Le premier exemple d'une telle transformation asymétrique a été décrit par Ito et Hayashi en 1988.[23] Dans des conditions réactionnelles proches de celles employées par Tsuji, mais basées sur l'utilisation du ligand chiral (*R*)-(*S*)-BPPFA **28** dérivé du ferrocène, les auteurs ont décrit l'obtention majoritaire de l'énantiomère (*R*) du vinylcyclopropane **5** avec un excès énantiomérique de 67% et un rendement de 24% après 2h de réaction à 0°C dans le THF (Tableau 1, entrée 1). De manière intéressante, un temps de réaction prolongé a entraîné une

[23] Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 669-672.

baisse significative de l'excès énantiomérique : après 24 h à 0°C, la pureté énantiomérique de **5** n'était plus que de 30% (Tableau 1, entrée 2). De même, réaliser cette réaction à 40°C pendant 1 h a mené à un rendement de 42% et un excès énantiomérique plus faible de 43% (Tableau 1, entrée 3) alors qu'après 20 h dans ces conditions un mélange racémique a été obtenu (0% *ee*, Tableau 1, entrée 4). En partant du bis-di-*tert*-butylcarbonate **27b**, un rendement de 26% et un excès énantiomérique de 70% ont été observés pour **5** après 1 h (Tableau 1, entrée 5). De la même manière, l'excès énantiomérique obtenu n'était que de 36% après 1 h dans le cas d'un chauffage à 40°C (Tableau 1, entrée 6).

Ces résultats semblent indiquer que dans des conditions cinétiques (basse température, temps de réaction courts), il est possible d'obtenir **5** avec de bons excès énantiomériques, alors que l'emploi de conditions thermodynamiques (chauffage, temps de réactions plus longs) a tendance à favoriser la réversibilité de l'étape de cyclisation et contribue à la diminution de l'énantiosélectivité de la réaction.

Tableau 1



27a (R = Me)
27b (R = ^{t}Bu)

5

28

Entrée	R	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)	*ee*
1	Me	0	2	24	67
2	Me	0	24	23	30
3	Me	40	1	42	43
4	Me	40	20	13	0
5[a]	^{t}Bu	0	19	26	70
6	^{t}Bu	40	1	36	36

[a] 6% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 12% molaire de ligand

Le caractère réversible de l'étape de fermeture de cycle est un aspect fondamental de la réactivité des vinylcyclopropanes. En effet, s'il est possible de synthétiser les VCPs selon des méthodes palladocatalysées, il est également possible de réaliser l'ouverture de ces composés en présence d'un complexe métallique et de piéger l'intermédiaire π-allylique zwitterionique ainsi obtenu. Ces réactivités diverses feront l'objet d'une étude approfondie dans la suite de ce chapitre.

Une méthode alternative de synthèse énantiosélective de vinylcyclopropanes reposant sur l'alkylation allylique intramoléculaire du malonate **29** a été développée par le groupe de Helmchen en 2007.[24] En employant le complexe dimérique d'iridium(I) $[Ir(cod)Cl]_2$, le ligand phosphoramidite **30** développé par Alexakis[25] et une quantité catalytique de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (TBD), le vinylcyclopropane **(*R*)-5** a pu être obtenu avec un rendement de 56% et un excès énantiomérique de 97% (Schéma 9).

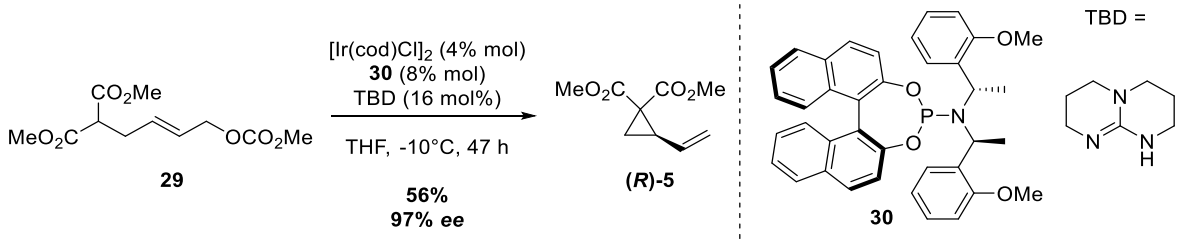


Schéma 9

Les auteurs ont noté que cette réaction était également réversible : le traitement aqueux de celle-ci ayant impérativement dû être réalisé à basse température afin de conserver un bon excès énantiomérique. De plus, lorsque les auteurs ont soumis un échantillon énantioenrichi (91% *ee*) du vinylcyclopropane **5** aux mêmes conditions réactionnelles en présence de l'énantiomère du ligand **30** et à température ambiante, une forte diminution de l'excès énantiomérique a été observée, avec un *ee* de 39% après 19 h de réaction.

En résumé, les méthodes catalytiques sont préférables si l'on veut réaliser la synthèse énantiosélective de vinylcyclopropanes, mais elles restent relativement peu développées en raison des processus de racémisation liés à la réversibilité de l'étape finale de fermeture de cycle. A ce jour, la méthode stœchiométrique racémique développée en 1950 par Skinner reste la plus employée, car elle permet d'obtenir une large gamme de vinylcyclopropanes en une unique étape, rapide et efficace.

I.2. Réactivités des vinylcyclopropanes électro-appauvris en catalyse métallique

Dans cette section, nous allons détailler les réactivités des vinylcyclopropanes décrites dans la littérature, en nous focalisant sur les réactions catalysées par des complexes de métaux

[24] Gnamm, C.; Förster, S.; Miller, N.; Brödner, K.; Helmchen, G. *Synlett* **2007**, *5*, 790-794.
[25] Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426-2428.

de transition et ne faisant pas intervenir une activation de type acide de Lewis. Nous étudierons les réactions de réarrangement de vinylcyclopropanes, puis les réactions de fonctionnalisation par ouverture stricte de cycle en présence d'espèces nucléophiles ou électrophiles. Enfin, une attention particulière sera donnée à l'étude des réactions de cycloaddition [3+2] des vinylcyclopropanes avec diverses espèces dipolarophiles, en version racémique puis énantiosélective, objet principal de ce travail de thèse.

I.2.1. Réactions de réarrangement

I.2.1.1. Réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène

Le premier exemple de réarrangement d'un vinylcyclopropane électro-appauvri en cyclopentène a été décrit par le groupe de Corey en 1975.[26] En se basant sur les travaux antérieurs de Neureiter sur le réarrangement de vinylcyclopropanes neutres,[27] Corey *et al.* ont réalisé la pyrolyse sous pression réduite du vinylcyclopropane **31** pour fournir la cétone **32**, dans le cadre de la synthèse de la 11-déoxyprostaglandine E2. Le rendement de cette transformation n'a toutefois pas été renseigné par les auteurs (Schéma 10).

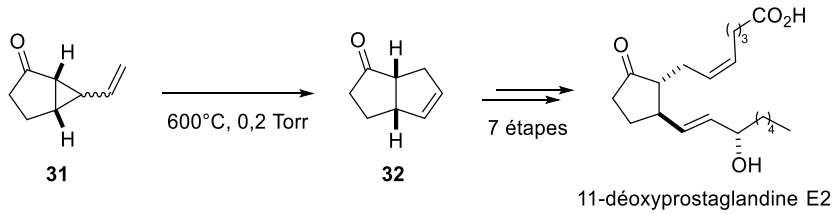


Schéma 10

Le réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène peut également être favorisé en présence d'un complexe de métal de transition. Cette méthodologie se pose comme une alternative viable à l'emploi de conditions purement thermiques. Une telle méthode alternative a été démontrée par Hudlicky ; le traitement de **31** par 1,0 équivalent du complexe de rhodium(I) [$Rh(C_2H_4)(acac)$] au reflux du benzène a permis d'obtenir **32** avec un rendement de 70% (Schéma 11).[28]

[26] Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2265-2266.

[27] Neureiter, N. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2044-2046.

[28] Hudlicky, T.; Koszyk, F. J.; Kutchan, T. M.; Sheth, J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5020-5027.

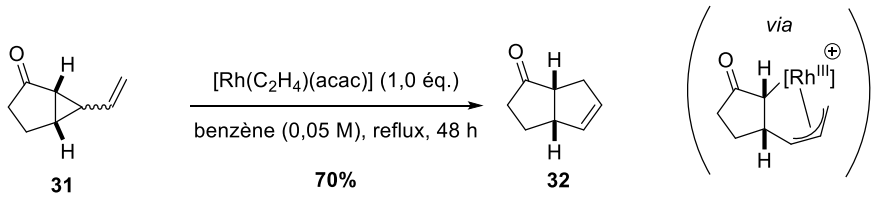


Schéma 11

Afin d'expliquer la formation du cyclopentène **32** en présence de rhodium, les auteurs proposent l'existence d'une espèce intermédiaire provenant de l'addition oxydante du vinylcyclopropane sur le complexe de rhodium(I). L'élimination réductrice de ce complexe π-allylrhodium(III) permettrait alors d'obtenir **32**. Aucune explication n'est cependant donnée quant à la nécessité d'employer une quantité stœchiométrique de rhodium pour réaliser cette réaction.

Le développement d'une version catalytique de cette transformation a été reporté par le groupe de Oshima en 1982.[29] Dans ce cas, le diénylcyclopropane **33** a subi un réarrangement rapide dans le DMSO à 60°C pour générer le vinylcyclopentène **34** avec un rendement de 87% en présence de 3% molaire du complexe de palladium(0) $Pd(PPh_3)_4$. Les auteurs ont avancé la formation d'un complexe π-pentadiénylpalladium(II), dont la réactivité est similaire à celle des complexes π-allyliques de palladium(II), comme intermédiaire clé de cette transformation (Schéma 12).

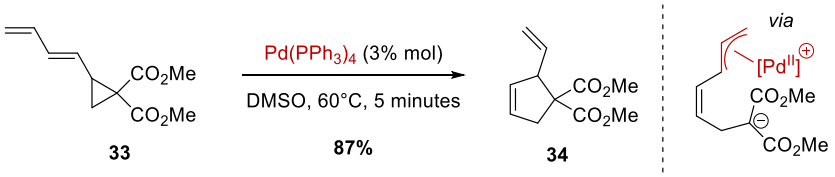


Schéma 12

Le groupe de Hiroi a également développé une version diastéréosélective de ce réarrangement, en insérant un groupement sulfinyle chiral en position terminale du diénylcyclopropane.[30] Néanmoins, des diastéréosélectivités modestes ont été obtenues pour cette réaction.

[29] (a) Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2871-2874. (b) Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Isr. J. Chem.* **1984**, *24*, 149-152.

[30] Hiroi, K.; Yoshida, Y.; Kaneko, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3431-3434.

Le réarrangement de diénylcyclopropanes en vinylcyclopentènes a également été développé en version asymétrique par le même groupe en 1992.[31] Les auteurs ont montré que cette réaction pouvait être réalisée en présence de complexes de palladium(0), de platine(0), de molybdène(0) ou encore de nickel(0) avec le ligand chiral (-)-MOD-DIOP **35** dérivé de l'acide tartrique. Cependant, l'emploi de $Pt(PPh_3)_4$ ou de $Mo(CO)_6$ a nécessité un chauffage important et n'a pas permis d'obtenir des excès énantiomériques satisfaisants. De même, un excès énantiomérique très faible a été observé en associant le complexe $Pd(PPh_3)_4$ au ligand (-)-MOD-DIOP à température ambiante. Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de 15% molaire de $Ni(cod)_2$ et 20% de **35** à température ambiante dans le DMSO. Dans ces conditions, le vinylcyclopentène **36** a pu être isolé avec un rendement de 77% et un excès énantiomérique de 90% (Schéma 13).

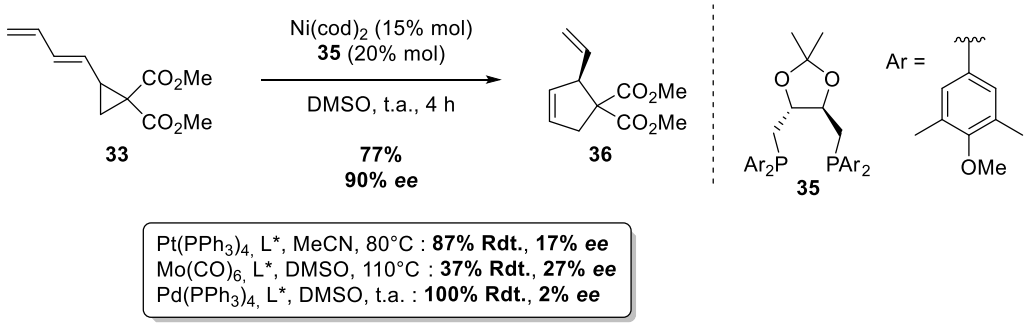


Schéma 13

Bien que les auteurs ne donnent pas d'explication précise aux mauvais résultats obtenus avec des complexes de palladium, de platine ou de molybdène, ce résultat pourrait être expliqué par la réversibilité du processus de cyclisation qui serait fortement accrue en présence de ces complexes.

I.2.1.2. Réarrangement de Cloke-Wilson

Un second type de réarrangement possible pour les vinylcyclopropanes électro-appauvris est le réarrangement dit de Cloke-Wilson, dont les premiers exemples ont été décrits par Cloke en 1929[32] et Wilson en 1947[33] sur des cyclopropanes dépourvus d'un groupement vinyle et porteurs d'une fonction imine ou cétone. Par voie thermique, cette réaction nécessite

[31] (a) Hiroi, K.; Arinaga, Y.; Ogino, T. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2329-2332. (b) Hiroi, K.; Arinaga, Y.; Ogino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 470-474.

[32] Cloke, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174-1187.

[33] Wilson, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3002-3004.

des conditions très drastiques (T° ≥ 500°C), ce qui a mené par la suite au développement de méthodes catalytiques permettant de réaliser cette transformation dans des conditions plus douces.

En 2006, le groupe de Johnson a décrit le réarrangement de Cloke-Wilson des vinylcyclopropanes dérivés de dicétones-1,3 symétriques (**12**) ou de β-cétoesters (**38**) grâce à la catalyse par le nickel(0).[34] Ce type de substrats, engagés avec une quantité catalytique de $Ni(cod)_2$ et de bipyridine ou de triphénylphosphine, ont conduit à la formation des dihydropyranes **37** et **39** avec des rendements compris entre 76 et 99% (Schéma 14).

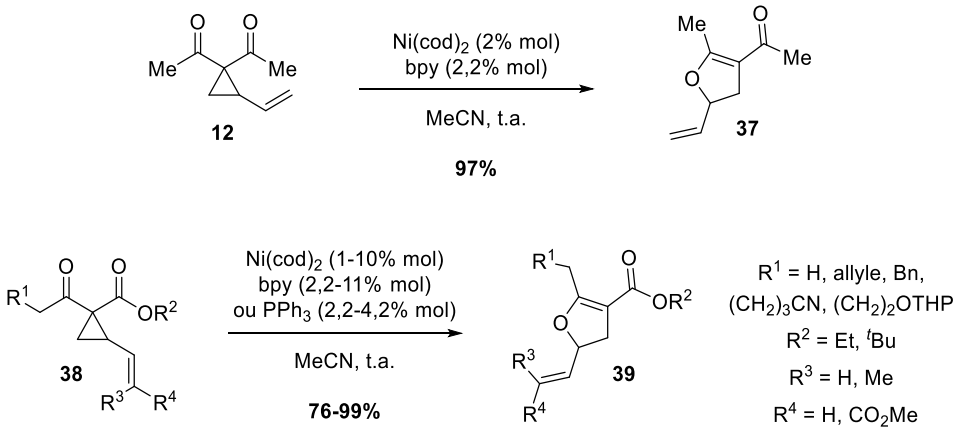


Schéma 14

Les auteurs ont également étudié le réarrangement de Cloke-Wilson de la dicétone énantioenrichie **40**. Dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessus, la formation du dihydrofurane **41** a été observée, avec une rétention totale de l'excès énantiomérique (88% *ee* pour le substrat de départ et le produit d'arrivée). Ce résultat a permis à Johnson *et al.* de postuler un mécanisme de double inversion pour cette réaction, au cours duquel la première inversion de stéréochimie serait opérée par l'ouverture du vinylcyclopropane, conduisant à un complexe π-allylnickel(II) qui resterait configurationellement stable. L'étape finale de cyclisation se déroulerait alors selon une seconde inversion de configuration pour mener au cyclopentène **41** avec une conservation totale de la pureté énantiomérique (Schéma 15).

[34] Bowman, R. K.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 573-576.

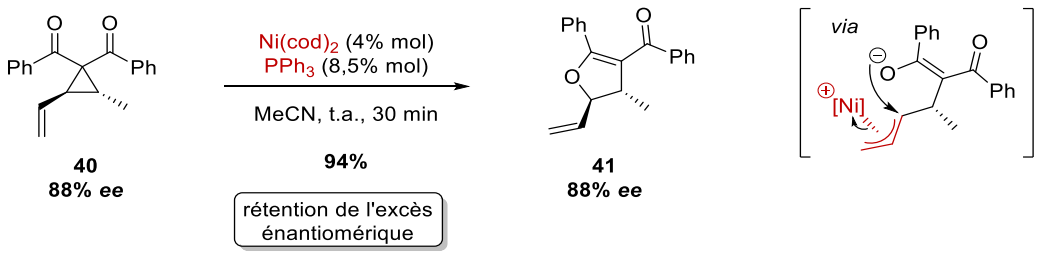


Schéma 15

En 2015, le groupe de Plietker a décrit une réaction de Cloke-Wilson similaire en présence du complexe de fer(0) nBu$_4$N[Fe(CO)$_3$(NO) (également nommé TBA[Fe]).[35] De la même manière, un transfert total de chiralité a été observé par les auteurs, ce qui semblerait indiquer un mécanisme réactionnel similaire à celui proposé par Johnson.

I.2.2. Ouverture stricte de cycle par addition nucléophile

Nous allons maintenant nous intéresser à l'addition d'espèces nucléophiles sur les vinylcyclopropanes dans des réactions d'ouverture *stricte* de cycle – c'est-à-dire, d'ouverture non accompagnée d'une refermeture (comme c'est le cas dans les réactions de cycloaddition que nous aborderons plus tard dans cette discussion). Pour cela, nous utiliserons la nomenclature « addition-1,4 – addition-1,6 » en fonction du site de fonctionnalisation en position 4 ou 6 du VCP de départ (Figure 3).

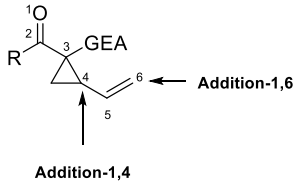


Figure 3

Il est à noter que l'addition d'espèces électrophiles *via* des processus d'umpolung a également été décrite dans la littérature mais ceux-ci ne seront pas détaillés.[36]

[35] Lin, C.-H.; Pursley, D.; Klein, J. E. M. N.; Teske, J.; Allen, J. A.; Rami, F.; Köhn, A.; Plietker, B. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7034-7043.

[36] (a) Moran, J.; Smith, A. G.; Carris, R. M.; Johnson, S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618-18621. (b) Hirata, G.; Onodera, G.; Kimura, M. *Synlett* **2014**, *25*, 2306-2310. (c) Mita, T.; Tanaka, H.; Higuchi, Y.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2754-2757.

I.2.2.1. Espèces nucléophiles carbonées et hydrures

L'addition de diverses espèces nucléophiles carbonées sur les vinylcyclopropanes dans le cadre de fonctionnalisation par ouverture stricte de cycle a été développée pour la première fois par le groupe de Danishefsky en version non catalysée.[37,38] De manière générale, ces réactions se déroulent dans des conditions de chauffage très dures. Dans le but de développer des méthodologies permettant de supplanter ces méthodes thermiques coûteuses en énergie, l'emploi de catalyseurs métalliques a par la suite été étudié.

Un premier exemple marquant de la réactivité des vinylcyclopropanes en présence de catalyseurs métalliques concerne la polymérisation de ce motif en présence de palladium(0). Cette réactivité a été mise en évidence par le groupe de Semenova dès 1971,[39] puis par le groupe de Saegusa en 1989.[40] Alors que l'intermédiaire π-allylique zwitterionique ouvert **A** est une espèce particulièrement réactive,en l'absence d'une espèce nucléophile ou dipolarophile apte à le piéger, cet intermédiaire a tendance à réagir sur une seconde molécule de vinylcyclopropane, et ainsi de suite, pour former des produits d'oligomérisation ou de polymérisation. Cette réaction d'homopolymérisation constitue l'addition formelle d'un nucléophile carboné sur les vinylcyclopropanes par catalyse au palladium(0) (Schéma 16).

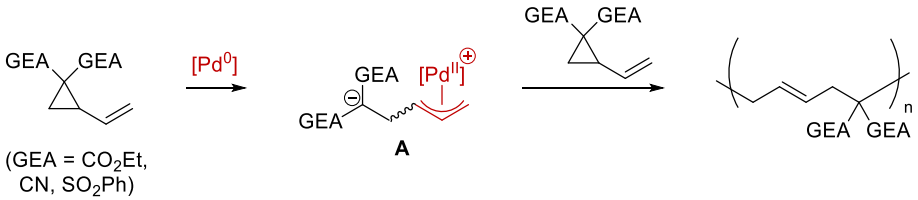


Schéma 16

Afin de développer des méthodes palladocatalysées de fonctionnalisation de vinylcyclopropanes, il est donc nécessaire de tenir compte de cette réaction de polymérisation compétitive et de présenter une espèce assez réactive pour piéger **A** de manière efficace.

---

[37] Pour une revue, voir : Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66-72.

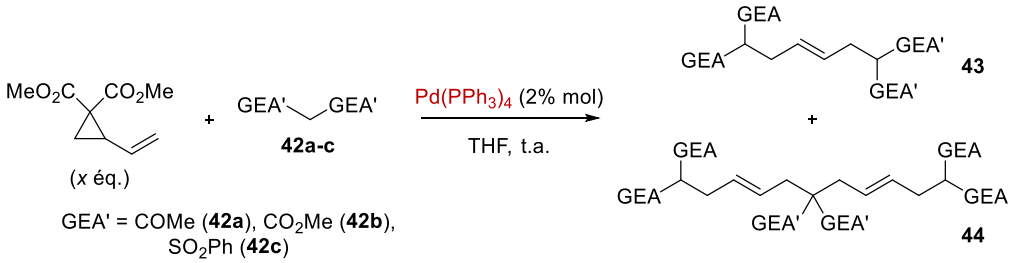
[38] (a) Danishefsky, S.; Rovnyak, G.; Cavanaugh, R. *J. Chem. Soc. D.* **1969**, 636. (b) Danishefsky, S.; Rovnyak, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, *820*, 7-8. (c) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2100-2101. (d) Sartori, G.; Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1761-1764.

[39] Lishanskii, I. S.; Semenova, L. S. *Polym. Sci. U.S.S.R.* **1971**, *13*, 2657-2662.

[40] (a) Suzuki, M.; Sawada, S.; Saegusa, T. *Macromolecules* **1989**, *22*, 1505−1507. (b) Suzuki, M.; Sawada, S.; Yoshida, S.; Eberhardt, A.; Saegusa, T. *Macromolecules* **1993**, *26*, 4748-4750.

C'est en 1986 que l'addition de malonates externes sur les vinylcyclopropanes a pour la première fois été développée en version catalytique en présence du complexe $Pd(PPh_3)_4$.[11] Burgess propose que l'intermédiaire ouvert zwitterionique pourrait déprotoner les malonates **42a-c** et ainsi promouvoir leur addition sur le complexe π-allylique de palladium intermédiairement formé pour fournir les produits d'alkylation **43a-c**. Il est important de noter que lors de cette réaction, une quantité non négligeable de produit de *di*-alkylation **44a-c** a également été formée. (Tableau 2) Le rapport **43**/**44** a pu être modulé en faveur du produit de *mono*- ou de *di*-alkylation en faisant varier la proportion de vinylcyclopropane par rapport au malonate : l'utilisation d'un mélange équimolaire de vinylcyclopropane et de malonate a permis de générer soit un mélange de **43** et **44** (entrée 1), soit le composé **43** de manière majoritaire (entrée 3), alors que l'emploi de deux équivalents de vinylcyclopropane a favorisé l'obtention de **44** (entrées 2 et 4).

Tableau 2



Entrée	*x*	GEA'	Rdt. **43**	Rdt. **44**
1	1	COMe	30	59
2	2	COMe	5	91
3	1	SO_2Ph	94	0
4	2	SO_2Ph	0	96

La tendance observée semble dépendre du pK_a du produit de *mono*-alkylation : le produit dérivé de la bis-sulfone **42c** ne semblerait pas pouvoir être déprotoné par l'intermédiaire π-allylique zwitterionique, ce qui mènerait à la formation unique du produit de *mono*-alkylation en présence d'un seul équivalent de VCP. En revanche, le produit dérivé de la dicétone **42c** pourrait être déprotoné une seconde fois, ce qui pourrait mener à la formation d'un mélange des produits de *mono*- et de *di*-alkylation.

Selon une stratégie similaire, l'emploi d'oxindoles en tant que composés possédant un groupement méthylène activé dans le cadre de réactions d'addition sur des vinylcyclopropanes catalysées par le palladium a été décrit par le groupe de Jiang en 2016.[41] En 2012, l'équipe de

[41] Cao, R.; Zhang, J.; Zhou, H.; Yang, H.; Jiang, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2191-2194.

Plietker a également décrit une méthodologie similaire d'addition de divers composés portant un groupement méthylène activé sur des vinylcyclopropanes en présence du complexe de fer(0) TBAFe (nBu$_4$N[Fe(CO)$_3$(NO)]).[15]

Le groupe de Hyland a quant à lui décrit l'addition d'acides boroniques et de vinycyclopropanes catalysée par un complexe de palladium utilisant l'eau comme solvant de réaction.[42] En présence de 1% molaire d'acétate de palladium(II), l'addition d'acides boroniques sur les vinylcyclopropanes **3** et **14** a mené à la formation des produits d'alkylation **44l** et **44b** avec des rendements compris entre 23 et 96%. Le produit linéaire **44l** a été obtenu de façon majoritaire, avec un ratio *linéaire*/*branché* compris entre 5/1 et 45/1 et une sélectivité variant de 5,7/1 à 49/1 pour l'isomère *E* (Schéma 17, équation *a*). L'introduction d'un substituant en position terminale de la double liaison du VCP a engendré une inversion totale de la régiosélectivité de l'addition en faveur du produit branché **46b**. (Schéma 17, équation *b*).

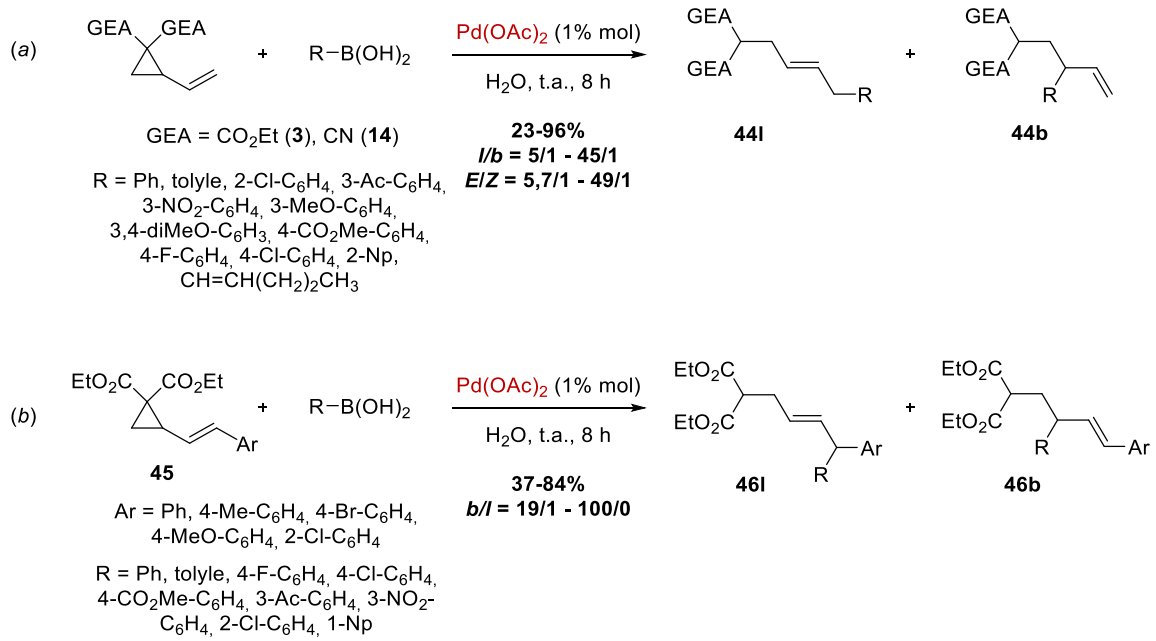


Schéma 17

Le mécanisme réactionnel avancé par les auteurs impliquerait la formation de nanoparticules de palladium(0) par réduction de l'acétate de palladium par l'acide boronique, comme l'a montré le groupe de Zhang.[43] Hyland *et al.* ont cependant décrit un mécanisme impliquant une espèce active de palladium(0) homogène générée à partir de ces nanoparticules

[42] Yin, J.; Hyland, C. J. T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6529-6536.

[43] Zhao, J.; Ye, J.; Zhang, Y. J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 491-498.

(Schéma 18). L'ouverture du vinylcyclopropane par le complexe de palladium génèrerait l'intermédiaire π-allylique zwitterionique **A**. Une étape de complexation de l'acide boronique à la fonction énolate de **B** suivie d'une transmétallation permettrait de former l'intermédaire π-allyl-arylpalladium **C** qui pourrait réaliser une dernière étape d'élimination réductrice pour former les composés attendus. La régiosélectivité de cette élimination réductrice dépendrait de l'encombrement stérique en position terminale du complexe π-allylique : en l'absence de substituant, l'élimination se fera préférentiellement sur l'atome de carbone terminal, menant au produit linéaire, et, en présence d'un substituant, la formation du produit branché sera favorisée de sorte à minimiser les contraintes stériques.

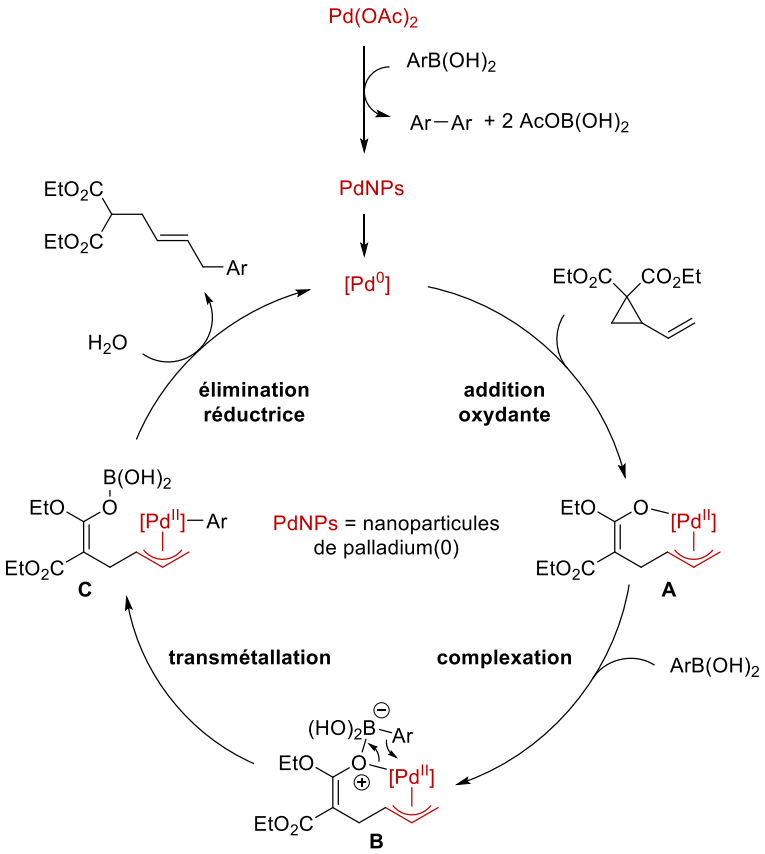


Schéma 18

En 2015, le groupe de Werz a décrit un autre type de réaction multi-composants mêlant l'ouverture de vinylcyclopropanes par additions d'espèces organométalliques de cuivre à la réactivité des arynes.[44] Selon cette méthodologie alliant un catalyseur de cuivre(I) et un catalyseur de palladium(0) en présence de fluorure de potassium et d'un éther-couronne comme

[44] Garve, L. K. B.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 596-599.

le 18-C-6, les auteurs ont observé la formation des ((aryléthynyl)phényl)but-2-én-1-yl-malonates de diméthyle **49** avec des rendements compris entre 57 et 79% (Schéma 19).

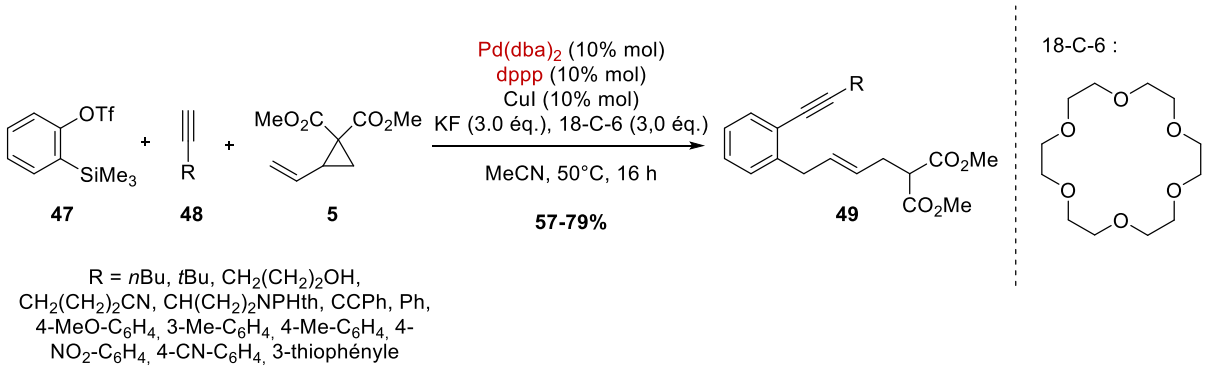


Schéma 19

Le mécanisme proposé par Werz *et al.* impliquerait l'action synergique des deux catalyseurs de Cu(I) et de Pd(0). Il se présente donc sous la forme de deux cycles catalytiques liés (Schéma 20) et est similaire à celui proposé par Hyland pour l'arylation de vinylcyclopropanes (Schéma 18).

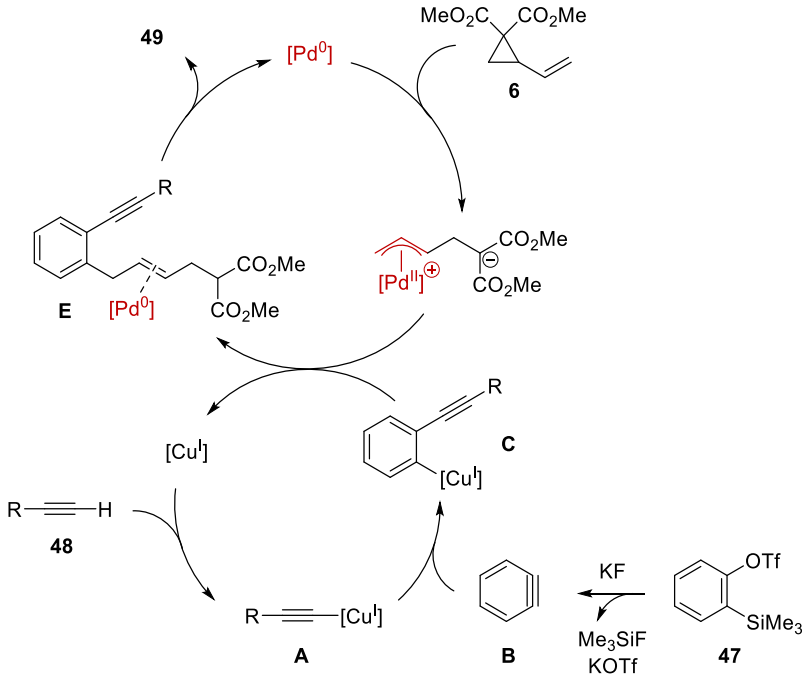


Schéma 20

D'une part, l'acétylure de cuivre **A** serait formé à partir de l'alcyne **48**. Cet intermédiaire pourrait alors réaliser une étape de carbocupration sur le benzyne **B** (formé à partir du triflate de 2-(trimethylsilyl)phényle par élimination en présence de fluorure de potassium) pour former l'intermédiaire **C**. D'autre part, l'ouverture du vinylcyclopropane **5** fournirait l'intermédiaire π-allylique zwitterionique **D**. L'étape suivante consisterait en l'addition de l'espèce

arylcuivreuse **C** nucléophile sur le complexe π-allylique électrophile, dont les auteurs ne précisent pas si elle se déroule selon un mécanisme de sphère interne (transmétallation puis élimination réductrice) ou externe (addition nucléophile). Cette étape régénèrerait le complexe de cuivre(I) et génèrerait l'intermédiaire **E** qui, après décomplexation, libèrerait le composé **49** attendu et régénèrerait le catalyseur de palladium(0).

L'équipe de Kimura a décrit une réaction multi-composants similaire, catalysée par le nickel(0), entre le vinylcyclopropane diméthyle ester **5**, des alcynes monosubstitués et le diméthylzinc.[45]

La réaction de thioacylation de vinylcyclopropanes a été étudiée par le groupe de Alper en 2009.[46] Dans cet exemple, la réaction des vinylcyclopropanes avec divers thiols aromatiques (ou aliphatique dans le cas du propane-2-thiol) en présence de 5% d'acétate de palladium(II) et 22,5% de triphénylphosphine dans le dichlorométhane a été réalisée sous une pression de 28 bar de monoxyde de carbone à 100°C (Schéma 21).

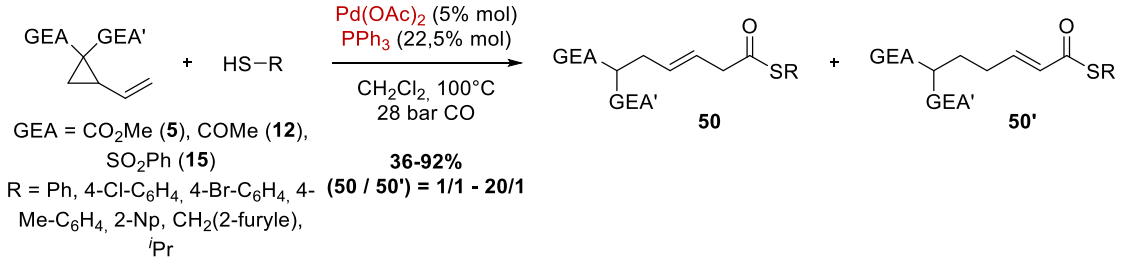


Schéma 21

Dans ces conditions, les thioesters **50** et **50'** ont été isolés avec des rendements compris entre 36 et 92%, avec en général une préférence pour le produit **50** (ratio **50**/**50'** compris entre 1/1 et 20/1). Selon le cycle catalytique avancé par les auteurs (Schéma 22). L'espèce active de palladium(0) **A** serait générée par réduction de l'acétate de palladium(II) par un équivalent de triphénylphosphine et d'eau.[47] Une étape d'addition oxydante sur une molécule de thiol permettrait de former l'intermédiaire thiopalladium **B**. Cet intermédiaire pourrait par la suite réaliser l'ouverture du vinylcyclopropane par métathèse de liaison σ afin de générer le complexe π-allylique **C**.

[45] (a) Mori, T.; Nakamura, T.; Kimura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2266-2269. (b) Mori, T.; Nakamura, T.; Onodera, G.; Kimura, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 2333-2339.

[46] Li, C.; Xiao, W.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 888-890.

[47] (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013. (b) Amatore, C.; Cane, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818-1826.

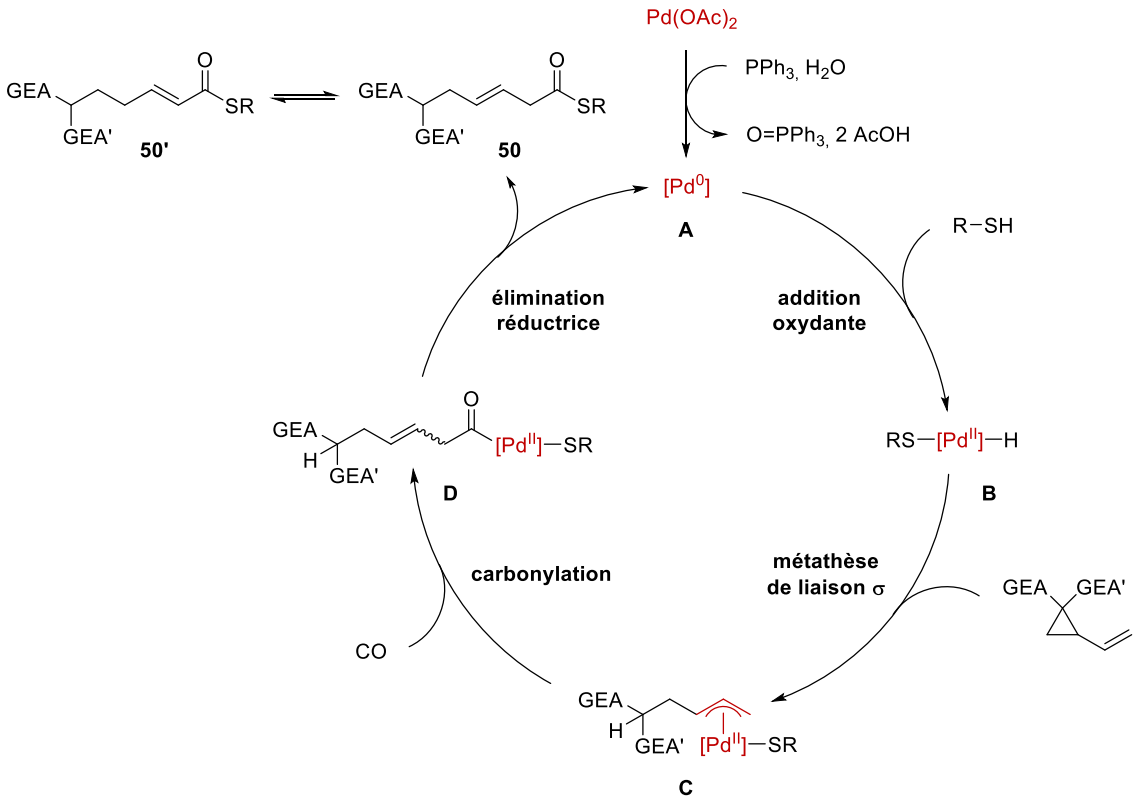


Schéma 22

L'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone dans ce complexe π-allylique génèrerait le complexe acylpalladium(II) **D**, qui, après une étape d'élimination réductrice, régénèrerait l'espèce active **A** et libèrerait le produit **50** attendu. Ce composé pourrait ensuite subir une isomérisation et former **50'**, du fait de la forte acidité du proton situé en position α du fragment thioester de **50**. Selon ce mécanisme, la présence de l'espèce palladium(II) **B** dans le milieu réactionnel pourrait permettre l'isomérisation de **50** en **50'** *via* un mécanisme de type insertion-β-H-élimination.

Enfin, l'addition sélective d'hydrures sur des vinylcyclopropanes catalysée par un complexe de palladium a été décrite par Shimizu en 1988.[48] Les oléfines **51** ont été obtenues avec des rendements compris entre 71 et 95% lorsque les vinylcyclopropanes correspondant ont été mélangés avec 2,5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$, 20% molaire de tri-*n*-butylphosphine et 2 équivalents de formiate d'ammonium au reflux du dioxane. L'intermédiaire clé postulé par les auteurs serait un hydrure de π-allylpalladium(II) à partir duquel une étape d'élimination réductrice permettrait d'obtenir le produit d'addition-1,4 formelle d'hydrure (Schéma 23).

[48] Shimizu, I.; Aida, F. *Chem. Lett.* **1988**, 601-604.

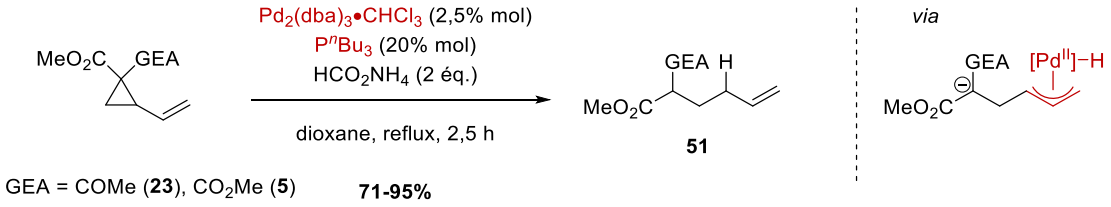


Schéma 23

I.2.2.2. Espèces nucléophiles hétéroatomiques

L'addition d'amines sur les vinylcyclopropanes dans des conditions thermiques a été étudiée dès 1969, avec les travaux de Pagenkopf.[49] Les auteurs ont montré que les amines ont tendance à réaliser des additions-1,4 sur les vinylcyclopropanes pour former le produit « branché » selon un mécanisme de type S_N2. Ce résultat a été corroboré par les travaux de plusieurs autres groupes.[50] Ces réactions requièrent généralement des hautes températures de réaction, ou la présence de quantités stœchiométriques d'acides de Lewis.

En 1981, Chiusoli a décrit le premier exemple d'addition d'amines sur les vinylcyclopropanes catalysée par un complexe de palladium.[51] Les vinylcyclopropanes employés ont réagi avec les amines **52** en présence de 1 ou 2% molaire du complexe $Pd(PPh_3)_4$ dans le THF ou l'acétonitrile à température ambiante pour former les allylamines linéaires **53** avec des rendements élevés (95-98%) et une sélectivité parfaite pour l'isomère *E*. (Schéma 24).

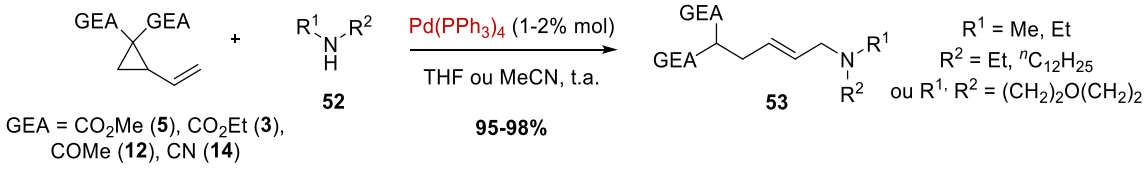


Schéma 24

Dans la continuité de ce travail, l'équipe de Guo a réalisé l'addition-1,6 de dérivés de purine en lieu d'amines,[52] alors que le groupe de Maffei s'est intéressé à l'utilisation de vinylcyclopropanes porteurs deux groupements phosphonates.[53]

---

[49] Stewart, J. M.; Pagenkopf, G. K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 7-11.

[50] (a) Tejeda, J. E. C.; Landschoot, B. K.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2142-2145. (b) Niu, H.-Y.; Du, C.; Xie, M.-S.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun* **2015**, *51*, 3328-3331.

[51] Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Pallini, L.; Terenghi, G. *Transit. Met. Chem.* **1981**, *6*, 317-318.

[52] Xie, M.-S.; Wang, Y.; Li, J.-P.; Du, C.; Zhang, Y.-Y.; Hao, E.-J.; Zhang, Y.-M.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12451-12454.

[53] Moreau, P.; Maffei, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 743-746.

En plus de l'addition d'espèces nucléophiles azotées, l'addition de dérivés du bore a également été développée dans le contexte de réactions d'ouverture de vinylcyclopropanes. Dans cet exemple décrit par Szabó en 2005, la réaction de divers vinylcyclopropanes avec le tétrahydroxydiborane a été réalisée en présence de 5% du palladacycle **54** dans le DMSO à 40°C.[54] Dans ces conditions, les acides boroniques correspondants ont été formés. Après un traitement *in situ* avec du bifluorure de potassium KHF_2, les allyltrifluoroborates de potassium **55** ont été isolés avec des rendements compris entre 82 et 98% (Schéma 25, équation 1).

Bien que les auteurs ne proposent pas de mécanisme précis pour cette réaction, les précédents travaux réalisés sur ces complexes de palladium de type « Se-C-Se » indiquent que la formation d'un complexe π-allylique de palladium serait défavorisée.[55] Après une première étape de transmétallation pour former l'intermédiaire **A**, le transfert de boronate aurait donc plutôt tendance à s'effectuer selon un processus de type S_N2' pour former les acides allylboroniques intermédiaires (Schéma 25, équation 2). Dans ce cas particulier, le catalyseur métallique contribue donc à l'activation de l'espèce nucléophile, et non du vinylcyclopropane.

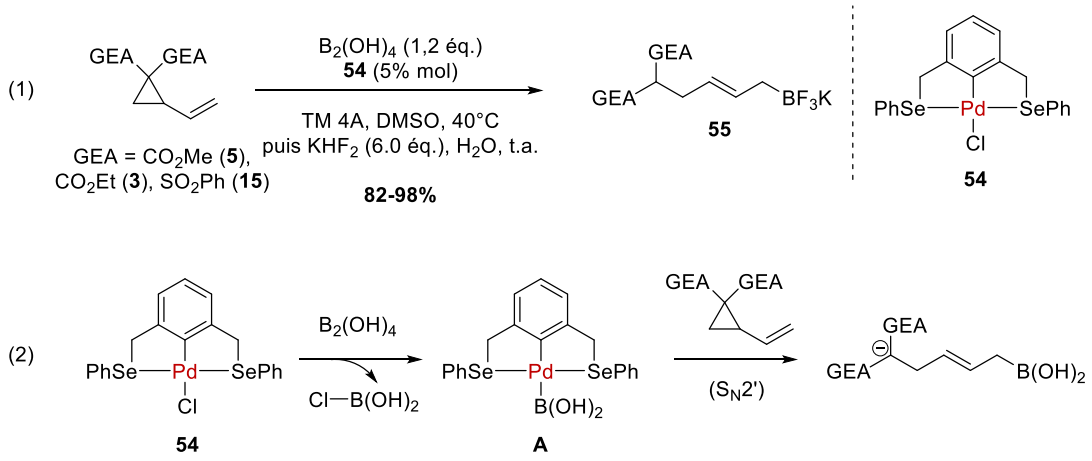


Schéma 25

Un couplage analogue catalysé par le nickel(0) et basé sur l'utilisation du bis(pinacolato)diborane, a été décrit par Oshima en 2008.[56]

[54] Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc* **2005**, *127*, 10478-10479.

[55] Solin, N.; Kjellgren, J.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3656-3658.

[56] Sumida, Y.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4677-4679.

I.2.3. Réactions de cycloaddition [3+2] catalysées par les métaux de transition bas-valents (Pd^0, Ni^0, Fe^0)

Dans cette section, nous allons traiter de l'emploi des vinylcyclopropanes comme précurseurs d'intermédiaires 1,3-dipolaires carbonés dans des réactions de cycloadditions [3+2] *formelles* – c'est-à-dire non concertées – avec diverses espèces dipolarophiles. Néanmoins, par la suite, et pour des raisons de clarté, nous considèrerons que ce caractère formel est implicite, et n'en ferons plus mention dans le texte.

I.2.3.1. Cycloadditions en version racémique

I.2.3.1.1. Dipolarophiles de type C=C

Avant de décrire les différentes réactions de cycloadditions [3+2] de vinylcyclopropanes, nous devons noter que, comme décrit auparavant (Schéma 16),[40,41] ces composés sous leur forme zwitterionique ouverte **A** sont particulièrement réactifs et, en l'absence d'une espèce dipolarophile apte à les piéger, ces intermédiaires sont enclins à réagir sur eux-mêmes, et former des produits d'oligomérisation ou de polymérisation (Schéma 26).

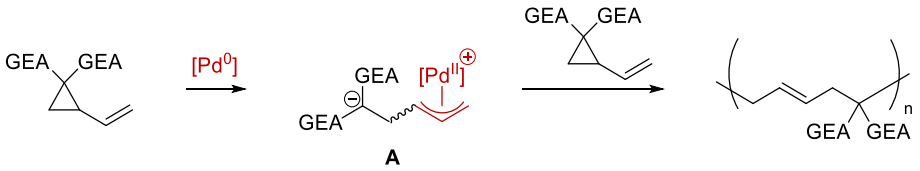


Schéma 26

Le premier exemple de cycloaddition [3+2] palladocatalysée entre des vinylcyclopropanes et des accepteurs de Michael a été décrit par Tsuji en 1985.[22] Dans cet exemple, le vinylcyclopropane **5** réagit avec une variété d'accepteurs de Michael en présence de 2,5% molaire du précatalyseur $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et d'un ligand phosphoré (P^nBu_3 ou dppe) dans le DMSO pour fournir les carbocycles à 5 chaînons correspondants **60** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, avec des rendements compris entre 23 et 89%. Parmi les accepteurs de Michael employés, nous pouvons citer l'acrylate de méthyle **56**, à partir duquel le cycloadduit correspondant a été obtenu avec un rendement de 80%. L'emploi d'un accepteur de Michael plus activé tel que l'ester alkylidène malonique **57** a conduit à une amélioration du rendement (89%). Des énones peuvent également être employées dans cette réaction : à partir de la méthyl vinyl cétone **58**, le carbocycle correspondant a été obtenu avec un rendement plus

faible de 66%, alors que l'utilisation de la cyclopentènone **59** a mené à l'obtention du cycloadduit bicyclique correspondant avec un rendement de 87% (Schéma 27).

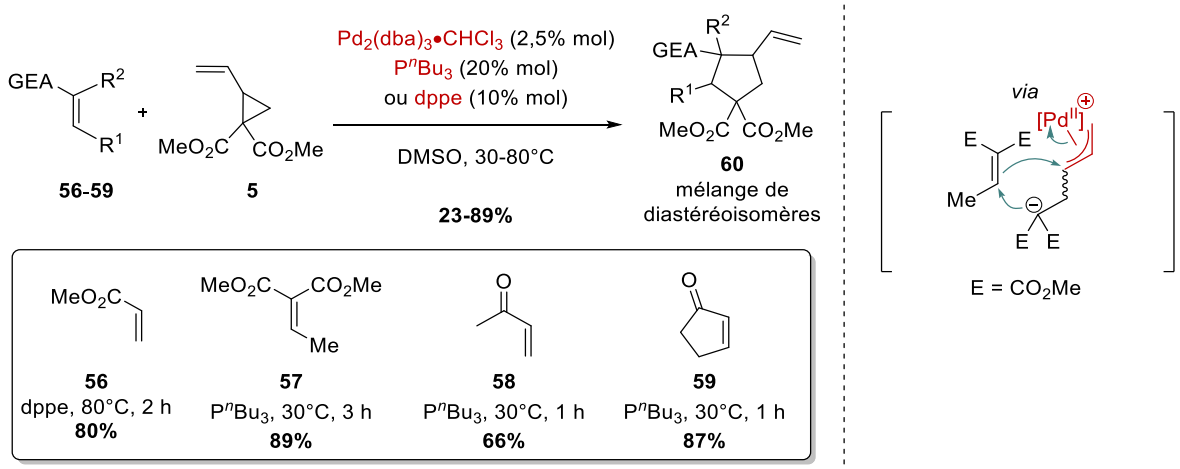


Schéma 27

La séquence réactionnelle qui entre en jeu dans cette transformation implique trois étapes principales (Schéma 28) :

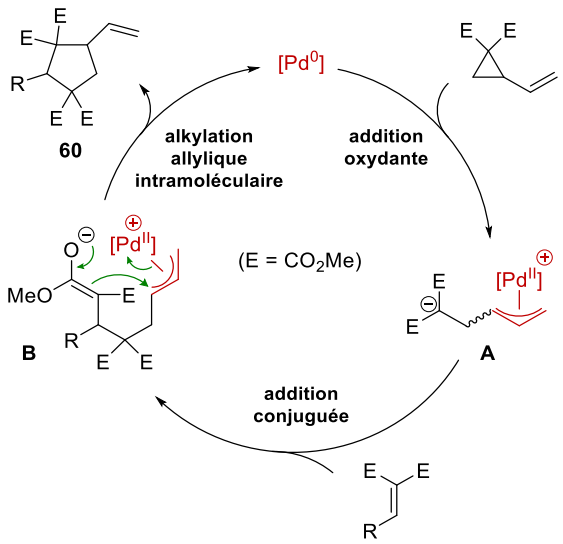


Schéma 28

- Premièrement, l'addition oxydante du VCP sur l'espèce active de Pd(0) génère l'intermédiaire zwitterionique π-allylique **A**.
- Deuxièmement, l'addition conjuguée du fragment malonate de **A** sur l'accepteur de Michael permet de former l'énolate **B**.
- Enfin, l'énolate **B** est piégé par le complexe π-allylique de palladium selon une étape d'alkylation allylique intramoléculaire pour mener à l'obtention du cycloadduit **60** et la régénération de l'espèce active de palladium(0).

Depuis cet exemple pionnier décrit par Tsuji, la réactivité des vinylcyclopropanes envers différents dipolarophiles a été étudiée par plusieurs groupes de recherche. Les auteurs de la plupart des exemples présentés par la suite invoquent le mécanisme décrit dans le Schéma 28 pour rationaliser la formation des cycloadduits obtenus.

Un autre type d'accepteurs de Michael utilisé dans les réactions de cycloaddition de vinylcyclopropanes par catalyse au palladium(0) sont les β-nitrostyrènes. Leur emploi a initialement été décrit par l'équipe de Stoltz en 2011.[57] Dans cet exemple, l'*ortho*-nitro-β-nitrostyrène **61** réagit avec le cyclopropane **5** en présence de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$ et 12,5 % molaire de dppe dans le THF à 40°C pour fournir le nitrocyclopentane **62** avec un rendement de 60% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Le développement de cette méthodologie de cycloaddition palladocatalysée s'inscrivait alors dans l'approche synthétique d'analogues d'alcaloïdes *Melodinus* (Schéma 29).

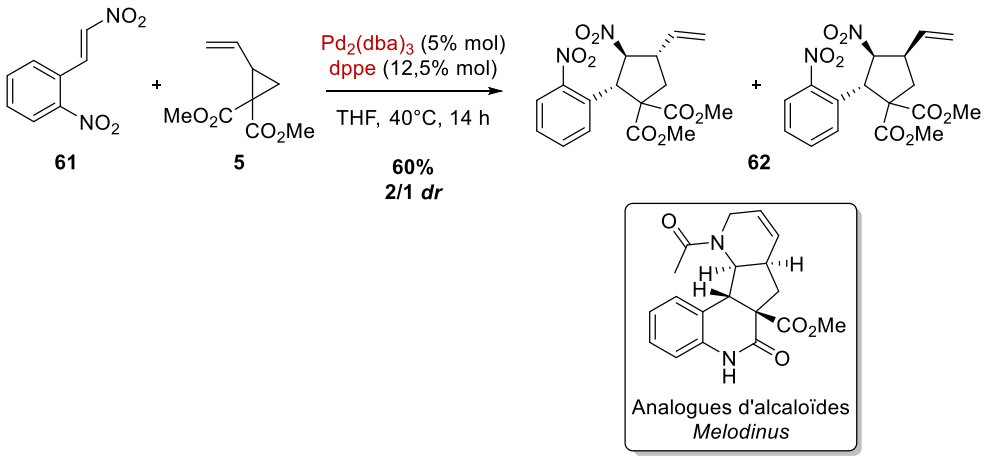


Schéma 29

Une approche diastéréosélective pour la synthèse de cycloadduits énantioenrichis a consisté en l'introduction d'un groupement sulfinyle chiral sur le vinylcyclopropane de départ. Cette méthode décrite par le groupe de Hiroi ne permet cependant pas d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités pour cette réaction de cycloaddition (Schéma 30).[58]

[57] (a) Goldberg, A. F. G.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4474-4476. (b) Goldberg, A. F. G.; Craig II, R. A.; O'Connor, N. R.; Stoltz, B. M.; Wasserman, H. H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2983-2390.

[58] Hiroi, K.; Yamada, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1835-1841.

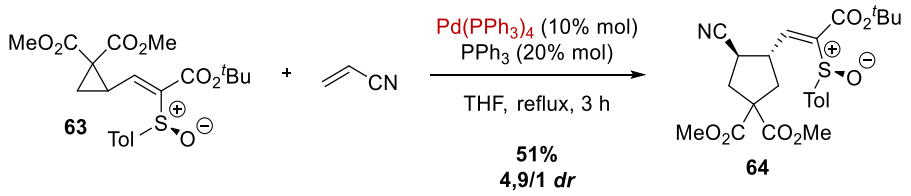


Schéma 30

Les vinylcyclopropanes ont également été employés en tant que précurseurs de dipôles-1,3 dans des réactions de cycloaddition avec des hétérodipolarophiles, c'est-à-dire des espèces de type C=X, où X est un atome d'oxygène ou d'azote.

I.2.3.1.2. Hétérodipolarophiles

Le groupe de Tsuji a également décrit l'utilisation des isocyanates **65a-g** comme dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec les vinylcyclopropanes.[59] En présence de 2,5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et de 10% molaire de tri-*n*-butylphosphine dans le HMPA, ces dipolarophiles réagissent avec le vinylcyclopropane **5** pour mener à la formation des γ-lactames **66a-g** avec des rendements variant de 69 à 90% (Schéma 31).

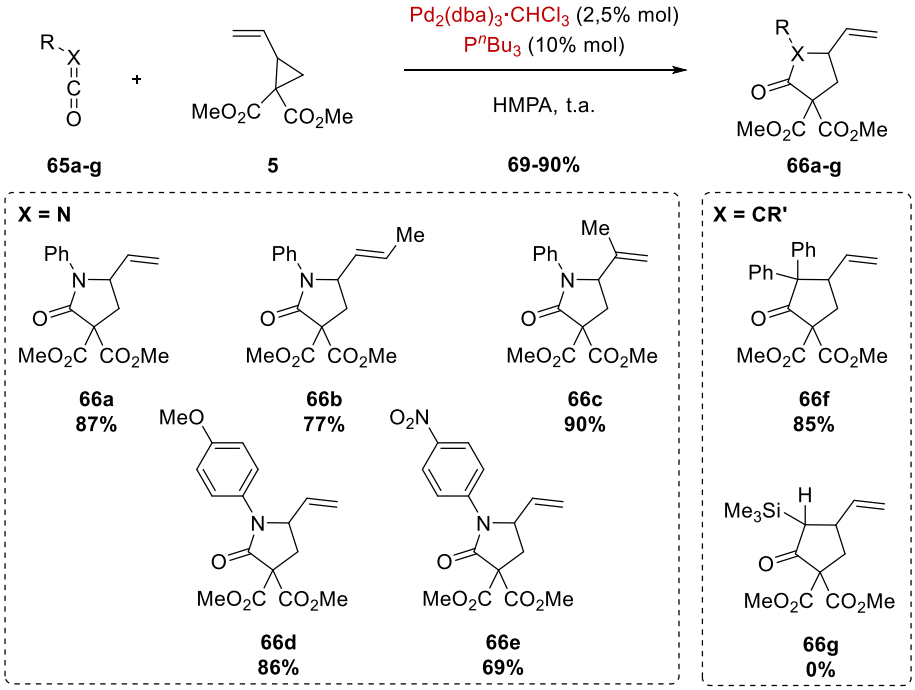


Schéma 31

[59] Yamamoto, K.; Ishida, T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1987**, 1157-1158.

Cette méthodologie a toléré à la fois des groupements électro-attracteurs comme une fonction nitro, ou électro-donneurs comme une fonction méthoxy sur la position *para* du cycle aromatique de l'isocyanate. De manière analogue, l'emploi du 1,1-diphénylcétène a permis l'obtention de la cyclopentanone correspondante, alors qu'aucune réaction n'a été observée en présence de triméthylsilylcétène.

En ce qui concerne l'utilisation d'aldéhydes aromatiques comme dipolarophiles, Johnson *et al.* ont développé un système catalytique basé sur l'utilisation de Pd_2(MeO-dba)$_3$ et de bathophénantroline (bphen).[13] Dans ces conditions, les tétrahydrofuranes **68** ont été obtenus avec des rendements variant de 53 à 100%, et des rapports diastéréoisomériques compris entre 2,2/1 et 49/1 (Schéma 32).

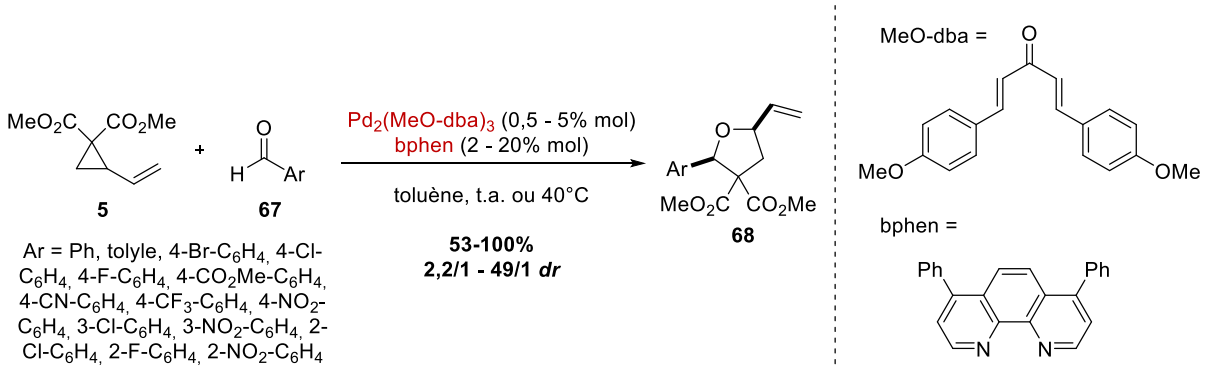


Schéma 32

Une variété de groupements électro-attracteurs (CN, CO_2Me, NO_2…) et halogénés (F, Cl, Br, CF_3) en position *ortho*, *meta* ou *para* a été tolérée dans cette réaction. Cependant, la présence d'un groupement trop fortement électro-donneur tel qu'une fonction *para*-méthoxy sur le cycle aromatique de l'aldéhyde, ou l'emploi d'un aldéhyde aliphatique secondaire tel que le cyclohexanecarboxaldéhyde ont eu pour effet d'empêcher cette réaction, les auteurs observant uniquement la polymérisation du vinylcyclopropane **5**.

L'une des premières études portant uniquement sur la réaction de cycloaddition [3+2] entre des aldimines et des vinylcyclopropanes a été réalisée par le groupe de Matsubara en 2013.[60] Cette réaction est catalysée par un complexe de nickel(0) préparé à partir de 5% de Ni(cod)$_2$ et 5% du ligand bidente dmpe dans l'acétonitrile à 30°C. Dans ces conditions, les *N*-sulfonylaldimines **69** ont réagi avec divers vinylcyclopropanes pour former les pyrrolidines **70**

[60] Tombe, R.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1791-1793.

avec des rendements variant de 49 à 99% et des rapports diastéréoisomériques compris entre 6,5/1 et 99/1 en fonction de la richesse électronique de l'imine de départ (Schéma 33).

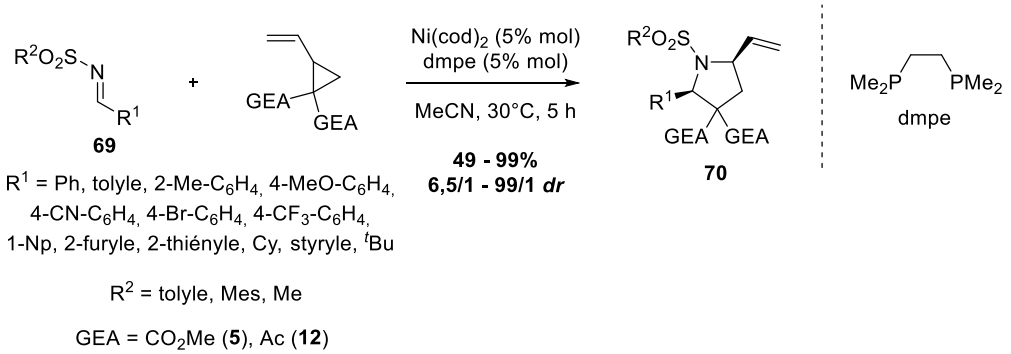


Schéma 33

Les auteurs ont montré que l'emploi du ligand dmpe était indispensable pour atteindre les diastéréosélectivités observées. En effet, l'utilisation de dppe au lieu du dmpe a entraîné une baisse de rapport diastéréoisomérique de 99/1 à 5,2/1 avec l'imine dérivée du benzaldéhyde. La présence d'un groupement fortement électro-attracteur tel qu'une fonction cyano ou trifluorométhyle en position *para* du cycle aromatique a induit une diminution importante de la diastéréosélectivité (6,5/1 *dr*). Divers groupements sulfonyle (tosyle, mésyle, mésitylsulfonyle) ont pu être introduits, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec le groupement tosyle.

La cycloaddition [3+2] d'imines et de vinylcyclopropanes peut également être catalysée par un complexe de fer(0), comme l'a montré Plietker avec le catalyseur TBAFe, mais cette fois-ci avec une diastéréosélectivité très faible.[61]

I.2.3.2. Cycloadditions en version énantiosélective

La principale stratégie énantiosélective employée repose sur l'emploi d'un ligand chiral du complexe métallique afin de réaliser des réactions de cycloaddition énantiosélectives à partir de vinylcyclopropanes racémiques. Dans cette section, nous allons détailler cette approche et tenter de définir son champ d'application et ses limites.

[61] Pursley, D.; Plietker, B. *Synlett* **2014**, *25*, 2316-2318.

I.2.3.2.1. Dipolarophiles de type C=C

La première approche énantiosélective de cette transformation a été mise au point par Trost en 2011. Dans cet exemple pionnier, les alkylidène azalactones **71** ont été utilisées comme dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec le bis(trifluoroéthyl)ester vinylcyclopropane **8**.[62] Lorsque ces composés sont mis en présence de 3% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 9% molaire de la diphosphine chirale **73** dérivée de la (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine, les auteurs observent la formation des cycloadduits spirocycliques **72** avec des rendements variant de 39 à 87%, des diastéréosélectivités comprises entre 3/1 et 19/1 et des énantiosélectivités comprises entre 63 et 98% (Schéma 34).

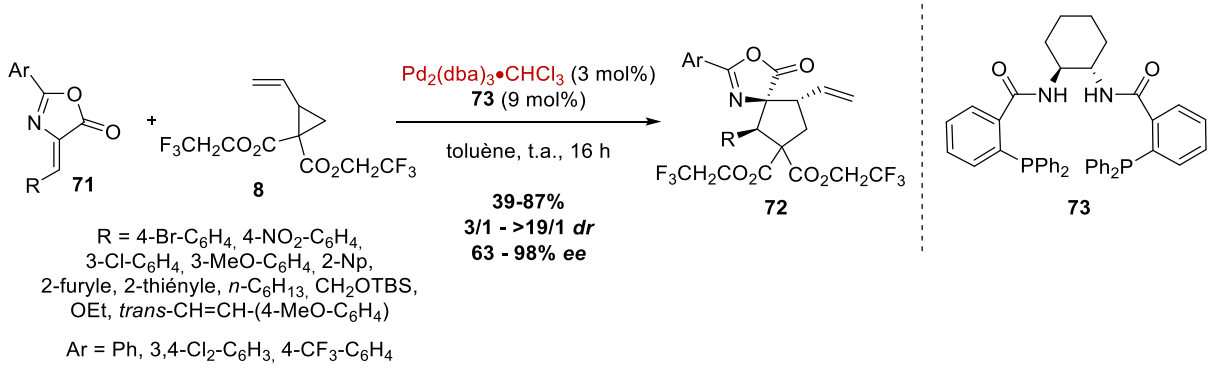


Schéma 34

Les auteurs ont démontré l'impact du caractère électrophile du dipolarophile sur la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, les cycloadduits portant un groupement benzylidène électro-donneur (4-Br-C_6H_4, 3-Cl-C_6H_4, 3-MeO-C_6H_4, 2-Np, 2-furyle…) présentent les meilleurs excès énantiomériques (> 93% *ee*) et de bonnes diastéréosélectivités (> 19/1 *dr*). Inversement, lorsque l'accepteur possède un groupement alkylidène aliphatique, un hétéroatome ou un groupement aromatique électro-attracteur, de plus faibles diastéréosélectivités et énantiosélectivités (<10/1 *dr* et < 85% *ee*) ont été obtenues.

L'extension de cette méthodologie à l'utilisation d'alkylidènes **74** dérivés de l'acide de Meldrum a également été décrite par l'équipe de Trost l'année suivante.[63] En utilisant 2,5% molaire du complexe $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 7,5% molaire de la même diphosphine chirale **73**, une large variété de spirocyclopentanes **75** a pu être synthétisée, avec des rendements allant jusqu'à

[62] Trost, B. M.; Morris, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6167-6170.

[63] Trost, B. M.; Morris, P. J.; Sprague, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17823-17831.

97%, des rapports diastéréoisomériques compris entre 1,5/1 et 20/1, et des excès énantiomériques variant de 29 à 96% (Schéma 35).

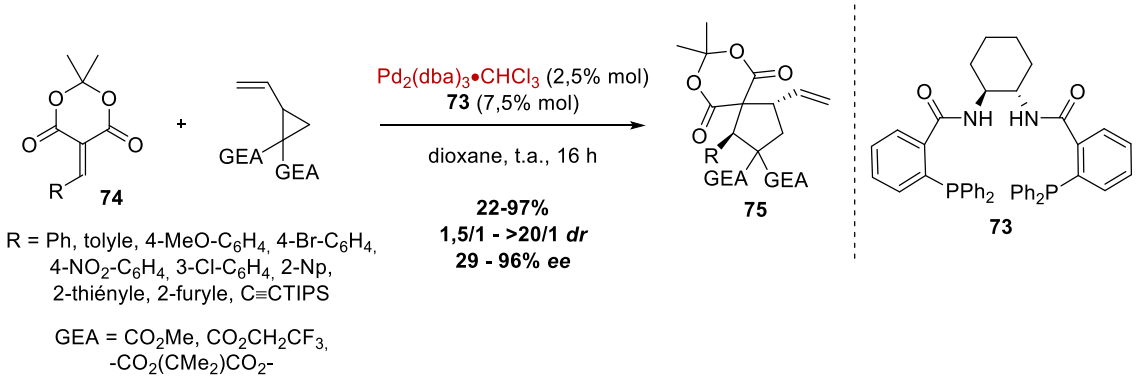


Schéma 35

Par analogie aux résultats précédemment obtenus, l'augmentation de la richesse électronique du cycle aromatique de l'accepteur de Michael par l'introduction de groupements au caractère mésomère donneur (4-MeO, 4-Me, 4-Br, 2-Np, 2-thiényle) induit une augmentation de l'énantiosélectivité de la réaction (> 92% *ee*), alors que la présence d'un substituant électro-attracteur sur le cycle aromatique (par exemple un groupement 4-NO_2) induit une diminution de l'énantiosélectivité (85% *ee*).

Afin de rationaliser ces résultats, Trost *et al.* ont proposé que ce type de réactions se déroulait selon un processus de Transformation Asymétrique Cinétique Dynamique (que nous continuerons à appeler par son acronyme anglais « DYKAT » : DYnamic Kinetic Asymmetric Transformation).[64]

Dans un premier temps, l'ouverture du vinylcyclopropane racémique par le complexe de palladium porteur d'un ligand chiral mènerait à la génération de deux complexes π-allyliques diastéréoisomères **A** et **B**. Ces deux complexes pourraient s'interconvertir rapidement par un équilibre π-σ-π en faveur du diastéréoisomère **A** car celui-ci permettrait de minimiser la gêne stérique entre le ligand chiral et la chaîne latérale du complexe π-allylique, en accord avec le modèle des cadrans décrit dans le Schéma 36.

[64] Pour une revue sur le processus de DYKAT, voir : Steinreiber, J.; Faber, K.; Griengl, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8060-8072.

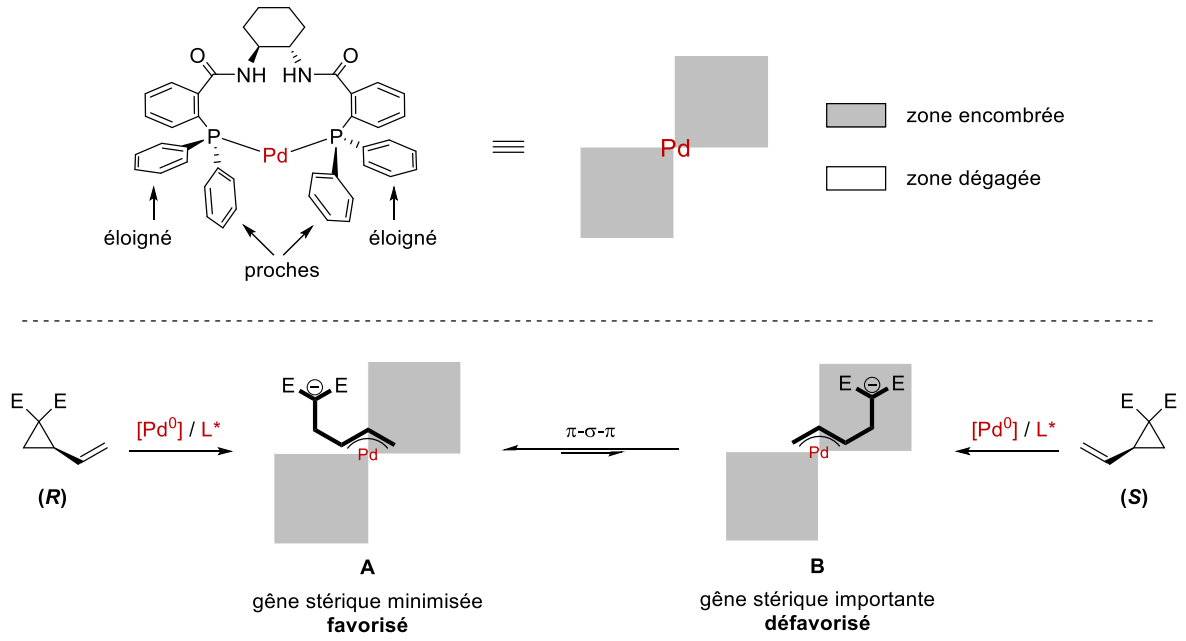


Schéma 36

Dans un second temps, en accord avec le mécanisme général d'addition – cyclisation décrit par Tsuji, l'addition conjuguée du fragment malonate de **A** sur l'accepteur de Michael permetterait de former deux intermédiaires diastéréoisomères **C** et **D**. D'une part, la cyclisation de **C** serait plus rapide que celle de **D** ($k_C2 > k_D2$) car celle-ci se déroulerait selon un état de transition de type *pseudo*-chaise pour lequel tous les substituants seraient placés en position *pseudo*-équatoriale, minimisant ainsi les gênes allyliques. D'autre part, la cyclisation de **D** serait plus lente que le processus de *rétro*-Michael ($k_D2 < k_D^{-}1$) ce qui permettrait de se retrouver dans une situation de type Curtin-Hammett et ainsi faire converger l'ensemble des équilibres vers la formation majoritaire du diastéréoisomère **75** (Schéma 37).

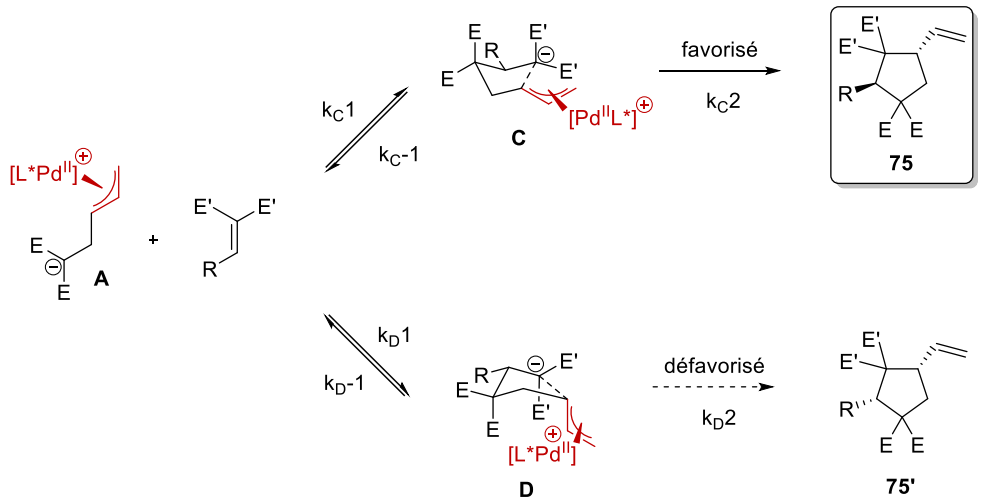


Schéma 37

Ainsi, les paramètres nécessaires à un DYKAT efficace semblent donc être :

- une différenciation suffisante entre les deux intermédiaires ouverts diastéréoisomériques **A** et **B**. Cette différenciation dépend de la structure du ligand chiral du palladium.
- une forte différenciation des cinétiques de cyclisation des différents intermédiaires diastéréomère issus de l'addition de Michael.
- un processus de *rétro*-Michael rapide et efficace permettant d'instaurer une interconversion dynamique entre les intermédiaires **C** et **D**.

A la suite des travaux de Trost *et al*, d'autres accepteurs de Michael ont été évalués dans des réactions de cycloadditions [3+2] énantiosélectives avec les vinylcyclopropanes. Même si cela n'est pas toujours clairement explicité par les auteurs, lorsque de bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités sont obtenues, il est vraisemblable qu'un tel processus de DYKAT ait lieu.

L'équipe de Shi a étudié la réactivité des α-cétoesters β,γ-insaturés **76** dans des réactions énantiosélectives de cycloaddition avec le vinylcyclopropane **5**.[65] Cette réaction a été réalisée en présence de 5% molaire du complexe $Pd_2(dba)_2$ et 10% molaire du ligand chiral atropoisomère imidazoline-phosphine **77** à température ambiante, en utilisant le toluène comme solvant. Une large gamme de cycloadduits **78** a ainsi pu être préparée avec de bons rendements (52-97%), des diastéréosélectivités allant de 10/1 à 20/1 et des excès énantiomériques compris entre 82 et 98% (Schéma 38).

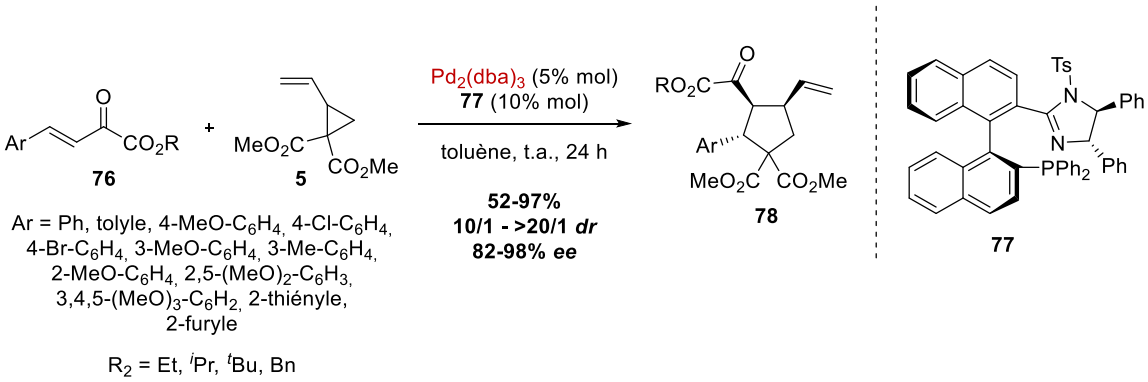


Schéma 38

[65] Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Organometallics* **2012**, *31*, 7591-7599.

Cette méthodologie tolère la présence d'une large gamme de substituants électro-donneurs sur le cycle aromatique des α-cétoesters β,γ-insaturés (4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 3,4,5-$(MeO)_3$-C_6H_2, 2-furyle…), avec une légère baisse de diastéréosélectivité observée pour les groupements 2-furyle et 3,4,5-triméthoxyphényle (10/1 et 14/1 *dr*, respectivement). En revanche, l'introduction d'un groupement électro-attracteur tel qu'un *para*-nitrophényle a pour effet d'inhiber totalement la réactivité observée et de mener à la dégradation du vinylcyclopropane.

En 2015, le groupe de Guo a décrit l'utilisation d'acrylates α-substitués **79** par des dérivés de purine. Ces accepteurs de Michael originaux se sont montrés être des partenaires adéquats dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec divers vinylcyclopropanes portant deux groupements esters. Les cycloadduits **80** obtenus à l'issue de cette réaction peuvent être considérés comme des analogues carbonés de nucléosides puriques.[66] L'emploi de la bisphosphine chirale ***ent*-73** a permis d'atteindre de bonnes énantiosélectivités, avec un excès énantiomérique compris entre 50 et 91%, indépendamment des faibles diastéréosélectivités observées pour cette réaction (*dr* compris entre 0,7/1 et 3,6/1), ce qui pourrait signifier que dans ce cas particulier, un processus de DYKAT n'est pas établi (Schéma 39).

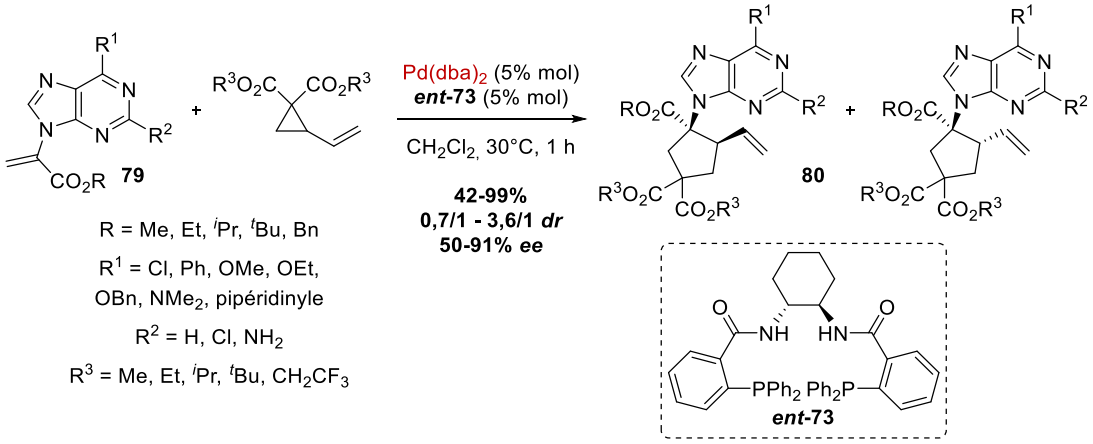


Schéma 39

Bien que les auteurs ne proposent pas de raison pour laquelle les diastéréosélectivités obtenues sont relativement basses, une explication possible serait que la différenciation d'attaque de l'énolate intermédiairement formé sur le complexe π-allylique ne soit pas bien contrôlée par le ligand chiral.

[66] Xie, M.-S.; Wang, Y.; Li, J.-P.; Du, C.; Zhang, Y.-Y.; Hao, E.-J.; Zhang, Y.-M.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12451-12454.

L'emploi d'acrylates substitués par divers autres hétérocycles azotés, tels qu'une isatine, une 2,4-dichloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, un carbazole, un benzimidazole, un phthalimide ou un imidazole a également été décrit par ce même groupe.[66] Ainsi, des carbocycles substitués par divers arènes ou hétéroarènes ont été isolés avec des résultats similaires à ceux obtenus avec les acrylates substitués par une base purine (Schéma 40).

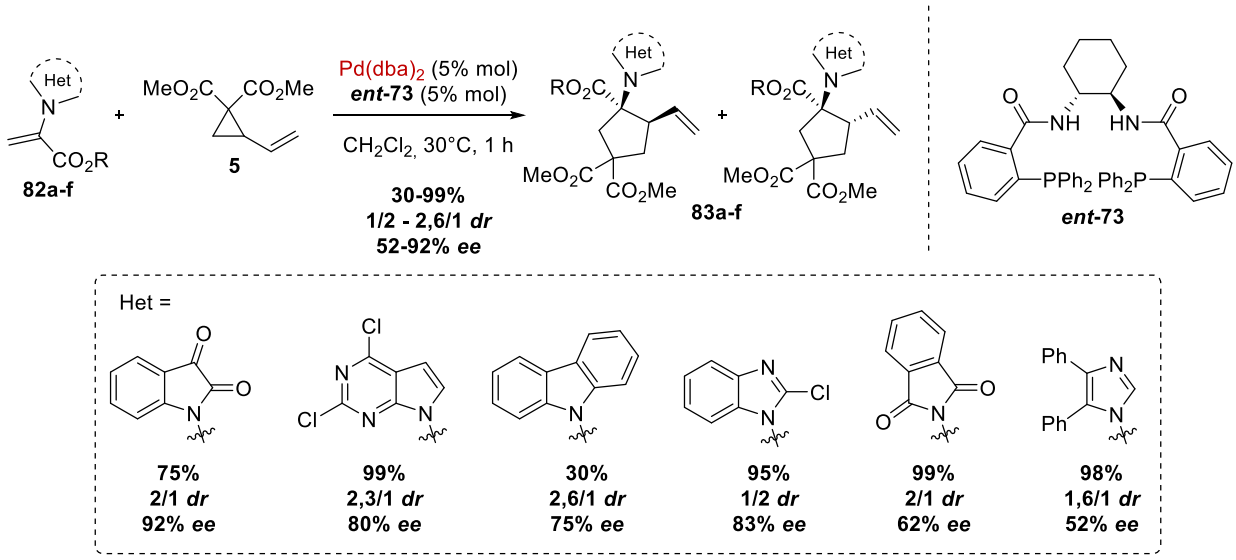


Schéma 40

Les β-nitrostyrènes ont également été employés dans des réactions de cycloaddition en version énantiosélective. Le groupe de Kang a décrit en 2015 une version énantiosélective de cette transformation.[67] Les β-nitrostyrènes **84** réagissent avec les vinylcyclopropanes portant deux groupements cyano ou méthyle ester en présence de 5% molaire de $Pd(dba)_2$ et 10% molaire du ligand bidente chiral (*R*)-MeO-BIPHEP (Schéma 41).

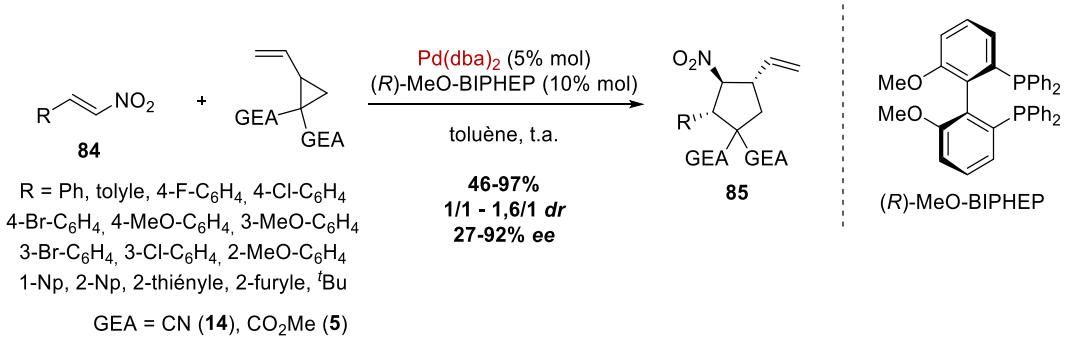


Schéma 41

[67] Li, W. K.; Liu, Z. S.; He, L.; Kang, T. R.; Liu, Q. Z. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 28-32.

Dans ces conditions réactionnelles, les cycloadduits **85** ont été obtenus avec des rendements compris entre 46 et 97% et des excès énantiomériques variant de 27 à 92%. En dépit de la bonne tolérance fonctionnelle observée, cette méthode n'a cependant pas permis d'obtenir une bonne diastéréosélectivité pour **85**, avec des rapports diastéréoisomériques ne dépassant pas 1,6/1.

Le groupe de Liu a développé des réactions de cycloaddition similaires, utilisant le vinylcyclopropane spirocyclique dérivé de l'indane-1,3-dione (Schéma 42).

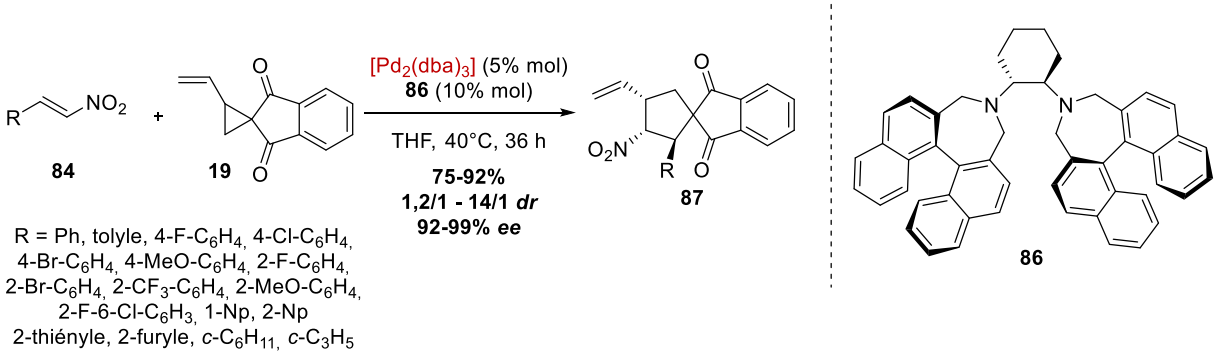


Schéma 42

En utilisant la diamine **86** comme ligand chiral du palladium, la cycloaddition du VCP **19** avec les β-nitrostyrènes **84** a mené à l'obtention des spirocyclopentanes **87** avec des rendements allant de 75 à 92% et de très bons excès énantiomériques (*er* compris entre 92 et 99%).[68] Pour cet exemple, il est à noter que les diastéréosélectivités observées étaient bien meilleures que celles décrites par Kang, avec des rapports diastéréoisomériques compris entre 1,2/1 et 14/1.
Un criblage intensif de ligands a été nécessaire aux auteurs pour établir que la diamine **86** était le ligand chiral de choix pour cette transformation. Ainsi, des ligands chiraux usuels tels que le ligand de Trost **73**, le ligand phosphine-imidazoline de Shi **77**, des ligands de type PhOX ou BOX, et des diamines chirales moins encombrées n'ont pas permis d'atteindre les niveaux d'énantiosélectivité observés avec le ligand **86**.

L'utilisation des *para*-quinone méthides comme dipolarophiles a récemment été décrite. Après un premier exemple de cycloaddition en série racémique décrit par Yao *et al*,[69] l'équipe de Zhao a développé une version énantiosélective de cette réaction. Ici, la biphosphine spirocyclique SpiroPAP **89** développée par Zhou a été employée comme ligand chiral du

[68] Wei, F.; Ren, C.-L.; Wang, D.; Liu, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2335-2338.
[69] Yuan, Z.; Wei, W.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3370-3373.

palladium.[70] Lorsque la réaction a été réalisée en présence de 1% molaire de $Pd_2(dba)_3$ et 2,5% molaire de ce ligand chiral dans le THF à 40°C, les cycloadduits spirocycliques **90** ont été obtenus avec des rendements compris entre 26 et 98%, des ratios diastéréoisomériques variant de 3/1 à 20/1 et des excès énantiomériques variant de 51 à 99% (Schéma 43).[71]

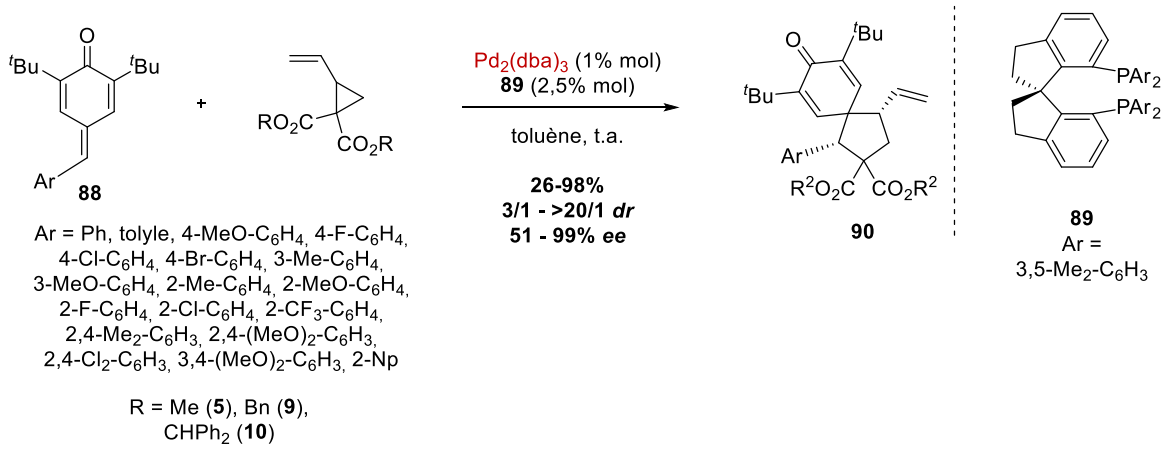


Schéma 43

D'excellentes stéréosélectivités ont été obtenues pour la plupart des substrats évalués, qu'ils possèdent un caractère électro-appauvri ou électro-enrichi. Cependant, en remplaçant le cycle aromatique par un groupement méthyle (qui pourrait empêcher la réversibilité rapide de l'addition de Michael et ainsi un bon DYKAT), les auteurs ont noté une baisse notable de la diastéréosélectivité (3/1 *dr*) et de l'excès énantiomérique (51% *ee*).

De manière analogue au mécanisme décrit par Tsuji, les auteurs proposent que la réaction procède en trois étapes : l'ouverture du vinylcyclopropane par le complexe de palladium(0) formerait l'intermédiaire zwitterionique **A**, qui réaliserait ensuite l'addition-1,6 sur la *para*-quinone méthide **88** pour former l'intermédiaire **B**. Cette étape serait thermodynamiquement favorisée par un retour à l'aromaticité. Une dernière étape d'alkylation allylique nucléophile vinylogue permettrait de cycliser le système selon un processus élégant de désaromatisation, libérant le cycloadduit spirocyclique attendu et régénérant le catalyseur de palladium(0) (Schéma 44).

[70] Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329-7332.
[71] Ma, C.; Huang, Y.; Zhao, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6408-6412.

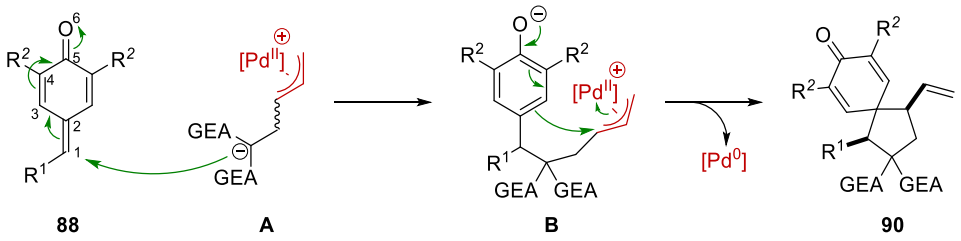


Schéma 44

Les exemples de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes précédemment décrits impliquent l'emploi d'accepteurs de Michael préformés en tant que dipolarophiles. Le groupe de He a récemment montré qu'il était également possible de générer des accepteurs de Michael *in situ* à partir de précurseurs stables et aisément accessibles. L'élimination du groupement sulfonyle des indoles **91** en présence d'un excès du vinylcyclopropane **5**, de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$ et 15 % molaire du phosphoramidite **92** dans le THF à 10°C a permis de générer l'imine α,β-insaturée **91'** qui a servi de dipolarophile pour fournir les spiroindolénines **93**.[72] Ces cycloadduits hautement fonctionnalisés ont été obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec des rendements variant entre 39 et 76%, et des excès énantiomériques compris entre 64 et 97% (Schéma 45).

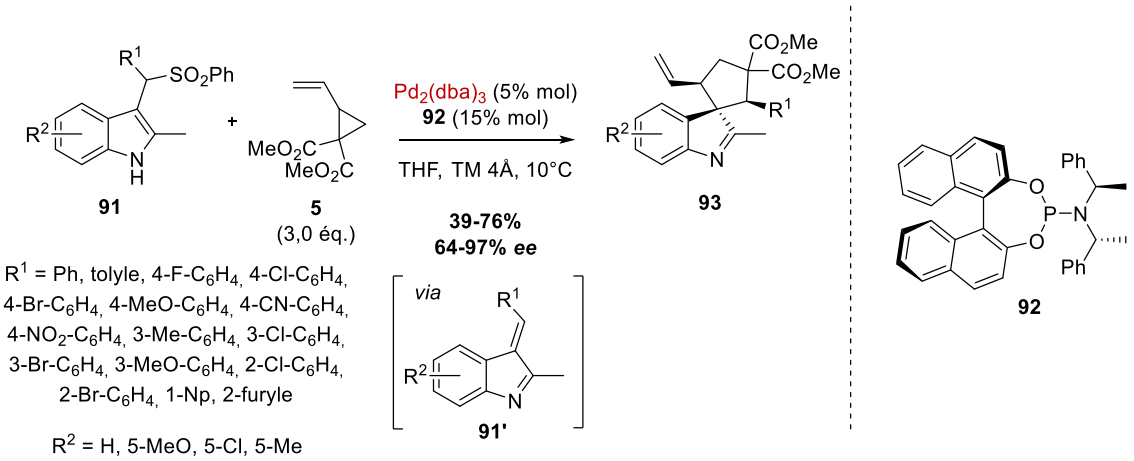


Schéma 45

Il est cependant à noter que cette réaction est sensible à l'encombrement sur la position *ortho* du groupement aromatique R^1. En effet, l'introduction d'un atome de chlore sur cette position a entraîné une chute de rendement (39%) tout en gardant une bonne énantiosélectivité (91% *ee*). Lorsque cette position est substituée par un atome de brome, les auteurs rapportent un rendement aussi faible (45%) et une chute de l'énantiosélectivité (64% *ee*). Enfin, la

[72] Liu, Z.-S.; Li, W.-K.; Kang, T.-R.; He, L.; Liu, Q.-Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 150-153.

présence d'un groupement méthyle a pour effet d'inhiber totalement la réaction et de mener à la dégradation du vinylcyclopropane.

Cette méthode a ainsi permis l'emploi de dipolarophiles difficiles à isoler sous leur forme réactive et offert la possibilité d'étendre le champ d'application des réactions de cycloadditions [3+2] de vinylcyclopropanes à des espèces dipolarophiles moins communes.

I.2.3.2.2. Dipolarophiles de type C=X ou X=Y

Le groupe de Shi s'est intéressé à l'utilisation de dipolarophiles de type C=O ou N=N dans des réactions de cycloadditions [3+2] énantiosélectives. En 2012, ce groupe décrit la cycloaddition des isatines **94** avec les vinylcyclopropanes **95** utilisant le ligand imidazoline-phosphine **96**.[73] En présence de 7,5% molaire de $Pd_2(dba)_3$, de 15% molaire de **96** et 2,5 équivalents de chlorure de lithium dans le THF à température ambiante, les spirotétrahydrofurane oxindoles **97** ont été obtenues avec des rendements compris entre 28 et 98%, des rapports diastéréoisomériques compris entre 3,4/1 et 16/1, et des excès énantiomériques variant de 11 à 96% (Schéma 46).

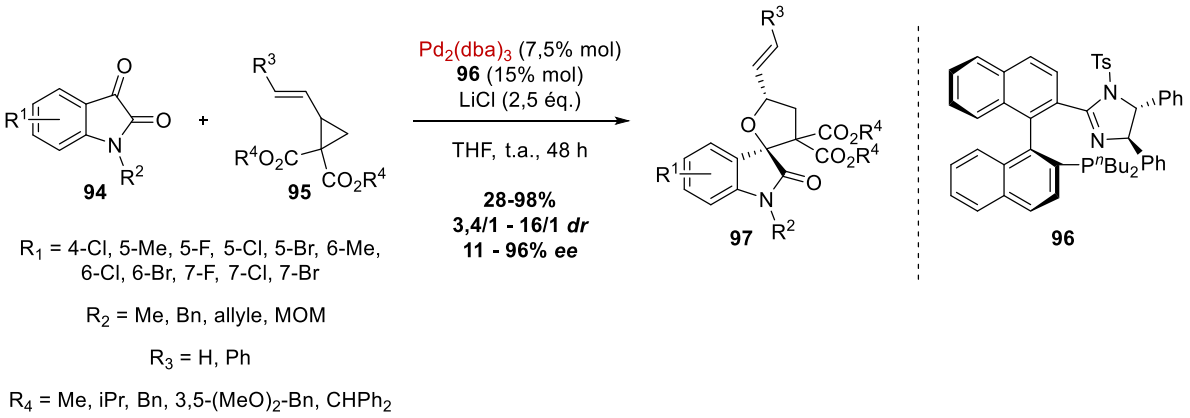


Schéma 46

La réaction s'est montrée tolérante envers un grand nombre de substituants sur le noyau aromatique des isatines. Cependant, les auteurs ont observé une baisse drastique de rendement et d'énantiosélectivité lorsqu'un styrylcyclopropane (R^3 = Ph) a été employé, avec un rendement de 28% et un excès énantiomérique de 11% pour le diastéréoisomère majoritaire de **97**. De même, la présence d'un substituant encombré (tel qu'un groupement benzhydryle $CHPh_2$) porté par les fonctions ester du vinylcyclopropane a semblé fortement contribuer à

[73] Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 3544-3546.

l'énantiosélectivité, puisqu'employer le vinylcyclopropane diméthyle ester **5** a entrainé à une diminution de l'excès énantiomérique (74% *ee*).

Le même groupe a également décrit la synthèse des composés tétracycliques **98** à partir de diazoxindoles par le biais de deux réactions de cycloaddition [3+2] consécutives et « one-pot ».[74] Les 3-diazooxindoles **98**, qui se sont comportés comme des espèces dipolarophiles de type N=N, et le vinylcyclopropane **10** ont réagi en présence de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 5% molaire du ligand phosphine-imidazoline atropoisomère **99** dans le toluène à 0°C pour fournir les intermédiaires azométhine-imines **100**. Ces intermédiaires zwitterioniques ont ensuite été piégés par une seconde réaction de cycloaddition avec un dérivé de maléimide **101** pour former les composés tétracycliques **102** avec des rendements compris entre 52 et 85% sur deux étapes, des rapports diastéréoisomériques compris entre 1,7/1 et 12/1, et des excès énantiomériques variant de 61 à 90% (Schéma 47).

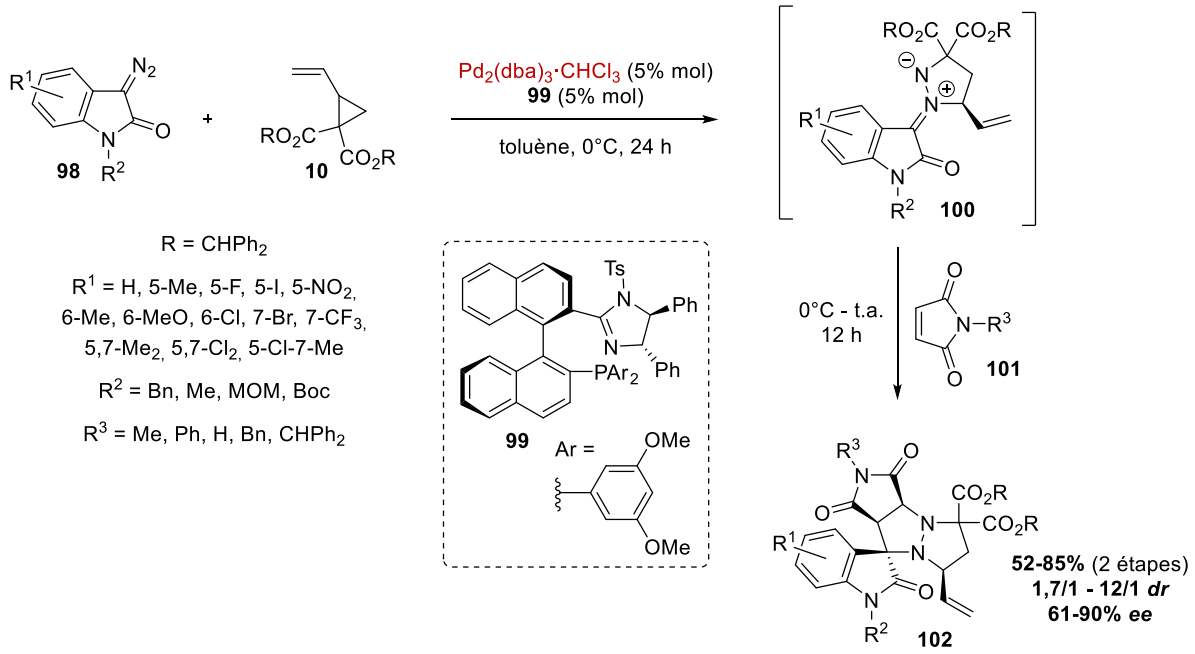


Schéma 47

De façon remarquable, cette séquence réactionnelle a permis la création de 4 centres stéréogènes, dont un centre quaternaire, à partir de substrats simples. De plus, seuls deux diastéréoisomères semblent être formés lors de cette réaction, parmi les 8 théoriquement possibles. Une large gamme de substituants a été tolérée au niveau de l'oxindole et du

[74] (a) Mei, L.-Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13136-13142. (b) Cao, B.; Mei, L.-Y.; Li, X.-G.; Shi, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 92545-92548.

maléimide, avec une influence relativement faible sur le rendement et la stéréosélectivité de la réaction. Il est cependant à noter que la présence d'un substituant sur la position 4 de l'isatine a totalement inhibé la réaction, sans doute en raison du fort encombrement stérique généré par cette substitution.

Ainsi, l'avènement de versions énantiosélectives des cycloadditions [3+2] de vinylcyclopropanes depuis 2011 et les premiers de travaux de Trost *et al.* sur ce sujet ont entraîné le développement de systèmes catalytiques de plus en plus élaborés dans le but de réaliser les cycloadditions [3+2] énantiosélectives de vinylcyclopropanes avec les espèces dipolarophiles mentionnées ci-dessus. Selon un processus de DYKAT, de hauts niveaux de diastéréo- et énantiosélectivité ont ainsi pu être obtenus par le biais d'une stratégie énantiosélective contrôlée par le ligand du palladium.

I.3. Conclusion

Les vinylcyclopropanes sont des molécules dont la synthèse est particulièrement aisée et efficace qui présentent une réactivité multi-facettes très riche. En dépit de leur apparente simplicité, ces composés sont rapidement devenus des synthons prisés par les chimistes de synthèse. En effet, depuis les premiers exemples de leur utilisation en synthèse, décrits au début des années 1950, l'emploi des vinylcyclopropanes dans des réactions de réarrangement, d'ouvertures de cycle par addition d'espèces nucléophiles ou électrophiles, ou de cycloaddition diverses a connu un essor significatif. Parmi ces réactivités variées, l'étude de réactions de cycloadditions [3+2] de vinylcyclopropanes avec divers dipolarophiles carbonés ou hétérodipolarophiles par catalyse au palladium a fait l'objet d'une attention soutenue. En dépit des très nombreuses avancées constatées depuis le premier exemple d'une telle réactivité en 1985 par Tsuji *et al*, certaines limitations existent encore de nos jours.

Une première limitation de ces réactions vient de la nécessité d'employer des espèces dipolarophiles très fortement électro-appauvries afin d'observer les réactivités désirées. L'utilisation d'accepteurs de Michael « simples », c'est-à-dire moins fortement activés, tels que des composés aromatiques électro-appauvris ou des énals, n'avait jamais été décrit dans la littérature. Une seconde limitation concerne les réactions de cycloaddition développées en

version énantiosélective, pour lesquelles le mode d'induction asymétrique privilégié repose uniquement sur l'utilisation de ligands chiraux.

C'est dans ce contexte particulier que nous nous sommes intéressés aux réactions de cycloaddition des vinylcyclopropanes, avec trois objectifs principaux :

Nous avons d'abord étudié la réactivité des vinylcyclopropanes vis-à-vis d'espèces dipolarophiles moins fortement activées telles que des nitroarènes, précédemment délaissés du fait de leur réactivité a priori moindre.

Nous avons ensuite développé une réaction de cycloaddition de vinylcyclopropanes et d'énals ne se basant pas sur une stratégie d'induction chirale par le ligand du palladium. Dans ce but, nous avons tiré parti du concept de catalyse synergique métallo-organique, dans lequel l'énantiosélectivité est cette fois-ci apportée par des organocatalyseurs dérivés d'acides aminés simples.

L'extension de ces réactions de cycloaddition à l'emploi de dipolarophiles azotés, et à l'évaluation de précurseurs de dipôles-1,3 et -1,4 azotés dans le but de réaliser la synthèse de composés hétérocycliques originaux a finalement été étudiée.

II. Réactions de cycloadditions [3+2] désaromatisantes de vinylcyclopropanes et de nitroarènes

Un des objectifs de ce travail de thèse a concerné le développement de processus originaux de désaromatisation de composés aromatiques électro-appauvris par le biais de réactions de cycloaddition [3+2] impliquant des vinylcyclopropanes (Schéma 48).

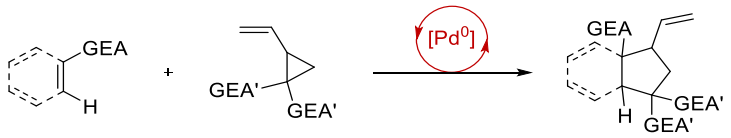


Schéma 48

Les réactions de désaromatisation sont particulièrement attrayantes d'un point de vue synthétique, car elles permettent de générer des structures complexes à partir de substrats aromatiques simples, achiraux et faciles d'accès.[75] Cependant, un obstacle majeur au développement de ce type de transformation réside dans le surplus d'énergie d'activation associé à la perte d'aromaticité du système. Afin de surmonter cette barrière énergétique, le développement de méthodes catalytiques a récemment recueilli beaucoup d'attention.[76]

Bien que la désaromatisation de composés aromatiques riches en électrons, tels que les phénols ou les anilines, ait fait l'objet de nombreuses études, les réactions de désaromatisation de composés aromatiques électro-appauvris ont connu un développement comparativement plus limité, et nécessitent d'être étudiées plus en détails. Dans ce contexte, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires se sont révélées être des outils puissants pouvant promouvoir la désaromatisation de composés aromatiques électro-appauvris, et plus particulièrement des nitroarènes.

Dans cette section, nous allons détailler la réactivité des nitroarènes dans le cadre de réactions de cycloadditions [3+2] désaromatisantes.

[75] (a) *Asymmetric Dearomatization Reactions*; S. L. You, Ed. Wiley-VCH, Wenheim, 2016. (b) C. X. Zhou, W. Zhang, S. L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662-12686.

[76] (a) Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Kündig, E. P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917-2940. (b) López Ortiz, F.; Iglesias, M. J.; Fernández, I.; Andújar Sánchez, C. M.; Ruiz Gómez, G. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580-1691. (c) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, 467-495. (d) Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4093. (e) Zhuo, C.-X.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2558-2573. (f) Roche, S. P.; Youte Tendoung, J.-J.; Tréguier, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3549-3591.

II.1. Etude bibliographique sur la désaromatisation de nitroarènes par des réactions de cycloaddition [3+2]

Le premier exemple de l'emploi de nitroarènes en tant qu'espèces dipolarophiles en cycloaddition a été décrit par le groupe de Hurd en 1955, qui a réalisé la réaction de Diels-Alder du 1-nitronaphtalène avec l'anthracène.[77a] Depuis ces travaux pionniers, la réactivité de certains nitroarènes dans des réactions de cycloadditions [4+2] désaromatisantes a été largement étudiée en version racémique,[77b-g] ou, plus récemment, de façon énantiosélective par les groupes de Chataigner[77h] et de Jørgensen.[77i]

Si les réactions de cycloadditions [4+2] désaromatisantes ont fait l'objet d'études poussées, il n'existe en revanche que relativement peu d'exemples de désaromatisation de nitroarènes par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.

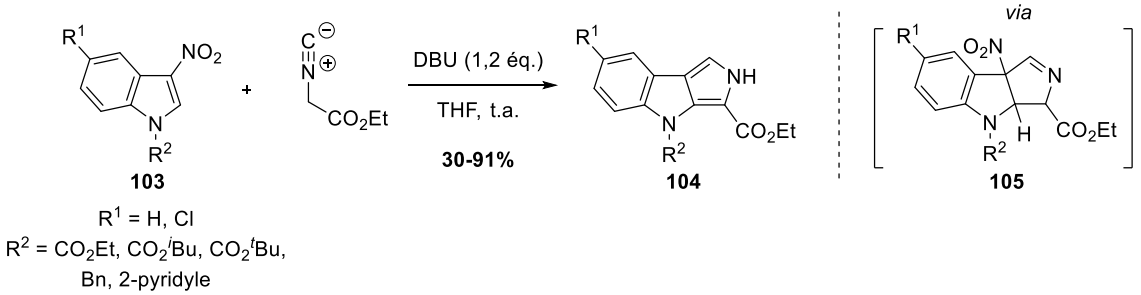
Dans cette section, nous allons détailler les méthodologies de désaromatisation de nitroarènes par cycloaddition [3+2] qui ont été développées des années 1990 à nos jours.

II.1.1. Utilisation d'hétérodipôles

Un premier exemple de cycloaddition [3+2] désaromatisante a été décrit par l'équipe de Gribble en 1997 dans le cadre de la synthèse de pyrrole de Barton-Zard.[78] L'addition de l'*iso*cyanoacétate d'éthyle sur les 3-nitroindoles **103** en présence de 1,2 équivalents de DBU a mené à la formation des pyrrolo[3,4-*b*]indoles **104** avec des rendements variant en fonction du caractère électro-attracteur du groupement protecteur de l'indole (de 30% pour un groupement benzyle à 91% pour un groupement éthoxycarbonyle) (Schéma 49).

[77] (a) Hurd, C. D.; Juel, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 601-606. Pour des exemples, voir : (b) Kresze, G.; Bathelt, H. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1043-1045. (c) Wenkert, E.; Moeller, P. D. R.; Piettre, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7188-7194. (d) Vichard, D.; Hallé, J.-C.; Huguet, B.; Pouet, M.-J.; Terrier, F.; Vichard, D.; Huguet, B.; Riou, D. *Chem. Commun.* **1998**, *7*, 791-792. (e) Sepulcri, P.; Hallé, J. C.; Goumont, R.; Riou, D.; Terrier, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9254-9257. (f) Paredes, E.; Biolatto, B.; Kneeteman, M.; M. Mancini, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8079-8082. (g) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Kachala, V. V.; Fedyanin, I. V.; Shevelev, S. A. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 146-153. (h) Andreini, M.; De Paolis, M.; Chataigner, I. *Catal. Commun.* **2015**, *63*, 15-20. (i) Li, Y.; Tur, F.; Nielsen, R. P.; Jiang, H.; Jensen, F.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1020-1024.

[78] Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Chem. Commun.* **1997**, 1873-1874.



103

R^1 = H, Cl

R^2 = CO_2Et, $CO_2{}^iBu$, $CO_2{}^tBu$, Bn, 2-pyridyle

104

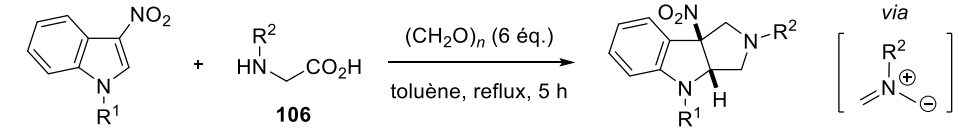
105

Schéma 49

Le mécanisme généralement admis pour ce type de réaction implique la formation de l'intermédiaire cyclique **105** issu de la cycloaddition désaromatisante de l'*iso*cyanoacétate d'éthyle avec l'indole de départ.[79] La réaromatisation spontanée du système par élimination d'une molécule d'acide nitreux HNO_2 expliquerait l'obtention des pyrrolo[3,4-*b*]indoles observée.

Les composés nitroaromatiques ont également été impliqués dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec d'autres intermédiaires 1,3-dipolaires générés *in situ*. Parmi ces dipôles, les ylures d'azométhines ont été employés à plusieurs reprises.

Dans le cadre particulier des 2- et 3-nitroindoles, la réaction de cycloaddition [3+2] désaromatisante d'un ylure d'azométhine a été décrite par Gribble en 1999.[80] L'ylure d'azométhine **108** a été préparé *in situ* par réaction entre les dérivés de glycine **106** et le paraformaldéhyde au reflux du toluène. Cet intermédiaire zwitterionique a ensuite réalisé la cycloaddition avec les 3-nitroindoles **104** pour former les pyrrolo[3,4-*b*]indolines **107** avec des rendements compris entre 61 et 96% (Schéma 50).



104

R^1 = Me, Bn

R^2 = CO_2Et, SO_2Ph

106

(2,5 éq.)

107

108

Schéma 50

Cette réaction a toléré la présence des groupements protecteurs méthyle et benzyle sur la glycine, avec de meilleurs rendements obtenus dans le cas d'un groupement benzyle, et des groupements phénylsulfonyle et éthoxycarbonyle sur l'indole. De plus, Gribble *et al.* ont

[79] Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *16*, 1098-1100.

[80] Roy, S.; Kishbaugh, T. L. S.; Jasinski, J. P.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1313-1316.

démontré que la *N*-phénylsulfonyl-2-nitroindole et la *N*-carboéthoxy-2-nitroindole pouvaient réagir de manière similaire pour former les cycloadduits régioisomères avec des rendements respectifs de 86 et 67%. Il est important de noter que dans ce cas particulier, les auteurs n'ont pas observé l'élimination du groupement nitro.

Une contribution particulièrement importante dans le domaine de la désaromatisation de nitroarènes a été apportée par l'équipe de Piettre et Chataigner, qui a développé une méthodologie de désaromatisation par cycloaddition d'ylures d'azométhine sur une très large gamme de nitroarènes. En plus des nitroindoles précédemment utilisés par Gribble, les auteurs ont ainsi réalisé la désaromatisation de dérivés nitrés de pyridine, de pyrrole, d'imidazole, de quinoline et d'isoquinoline, de thiophène ou encore de benzofurane, et même étendre cette méthodologie à l'emploi de dérivés de nitrobenzène ou de nitronaphtalène. Les ylures d'azométhine employés par Piettre et Chataigner ont de plus été générés *in situ* dans des conditions bien plus douces que celles employées par Gribble en traitant l'éther d'hémiaminal **110** avec une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique à température ambiante (Schéma 51).[81]

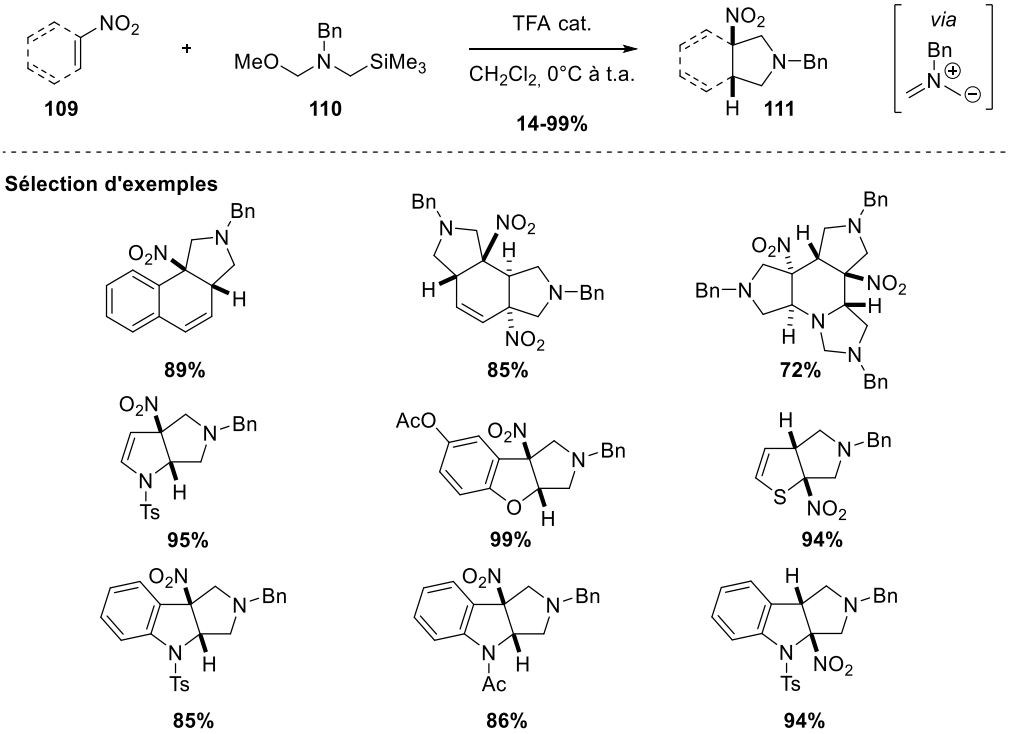


Schéma 51

[81] (a) Lee, S.; Chataigner, I.; Piettre, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 472-476. (b) Lee, S.; Diab, S.; Queval, P.; Sebban, M.; Chataigner, I.; Piettre, S. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7181-7192.

En fonction du nombre de sites réactifs présents sur le substrat et de la quantité d'éther d'hémiaminal utilisée, la formation de produits de mono-, bis-, et tricycloaddition a ainsi été observée par les auteurs. Les nitroindoles se sont révélés être des substrats de choix, permettant d'obtenir les pyrrolo[3,4-*b*]indolines correspondantes avec des rendements élevés (85 et 86 % pour les 3-nitroindoles et 94% pour le *N*-tosyl-2-nitroindole). De plus, l'emploi du 5-acétoxy-3-nitrobenzofurane a permis de former la benzofuro[2,3-*c*]pyrrolidine correspondante avec un rendement de 99%.

Le développement d'une variante asymétrique de cette réaction a été réalisé par le groupe de Arai en 2014.[82] En employant des quantités catalytiques de triflate de cuivre(II) $Cu(OTf)_2$, de carbonate de césium et du ligand chiral PyBidine[83] dans le dioxane à 10°C, la cycloaddition énantiosélective des 3-nitroindoles **104** et des iminoesters **112** dérivés de la glycine a permis de former les pyrrolo[3,4-*b*]indolines **113** avec des rendements compris entre 73 et 99% de manière totalement diastéréosélective, et avec des excès énantiomériques variant de 65% (pour un iminoester portant un groupement *ortho*-bromo sur le cycle aromatique) à 99% (Schéma 52).

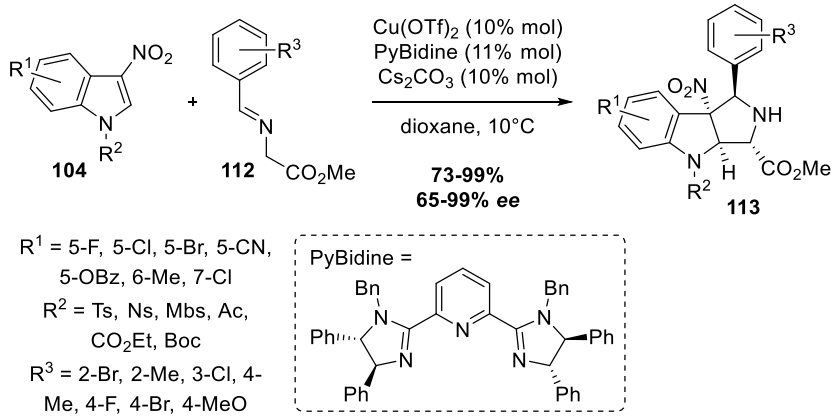


Schéma 52

Le mécanisme de cette réaction consisterait en la formation de l'énolate de cuivre(II) **A** à partir de l'iminoester **112**. Cet énolate pourrait réaliser l'addition conjuguée sur le 3-nitroindole afin de former le nitronate de cuivre(II) **B**. L'étape de cyclisation par attaque intramoléculaire du nitronate sur l'imine permettrait de régénérer le complexe de cuivre(II) et libérer le cycloadduit **113** attendu. Il est à noter que l'obtention des produits de cycloaddition *exo'* (possédant une

[82] Awata, A.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10462-10465.

[83] Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338-5339.

relation *anti* entre l'ester méthylique et le cycle aromatique) semblerait confirmer le fait que cette cycloaddition ne soit pas concertée, mais qu'elle s'effectue étape par étape (Schéma 53).[84]

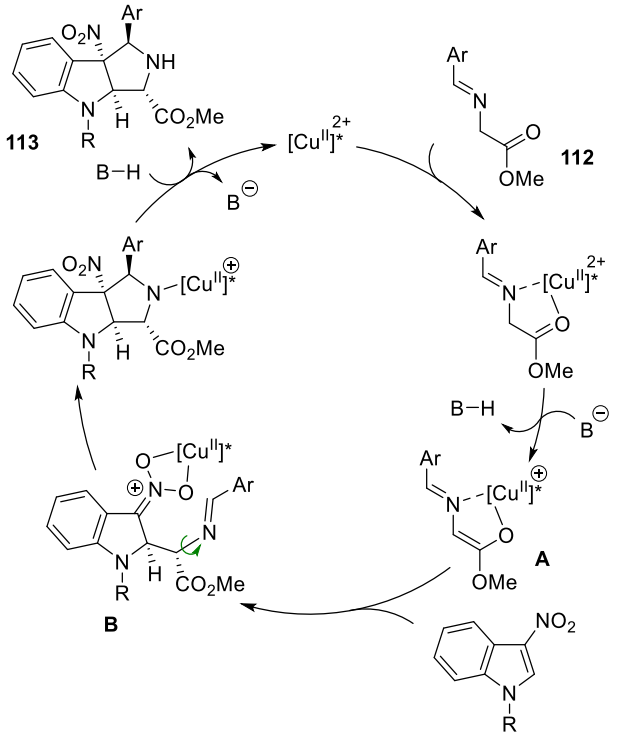


Schéma 53

Plus récemment, le groupe de Stanley a développé une réaction très similaire permettant de réaliser la cycloaddition d'iminoesters dérivés de l'alanine.[85]

L'emploi d'hétérodipôles dissymétriques plus élaborés tels que les iminoazométhines a récemment été étudié dans le cadre de réactions de cycloaddition [3+2] désaromatisantes par Wang *et al.*[86] Les tétrahydroisoquinolines pentacycliques **115** ont ainsi été obtenues avec des rendements compris entre 55 et 95% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. De façon remarquable, cette réaction de désaromatisation a pu être réalisée de manière spontanée à température ambiante et n'a pas requis l'emploi d'un catalyseur (Schéma 54).

[84] Arai, T.; Yokoyama, N.; Mishiro, A.; Sato, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895-7898.

[85] Gerten, A. L.; Stanley, L. M. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 339-343.

[86] Liu, X.; Yang, D.; Wang, K.; Zhang, J.; Wang, R. *Green Chem.* **2017**, *19*, 82-87.

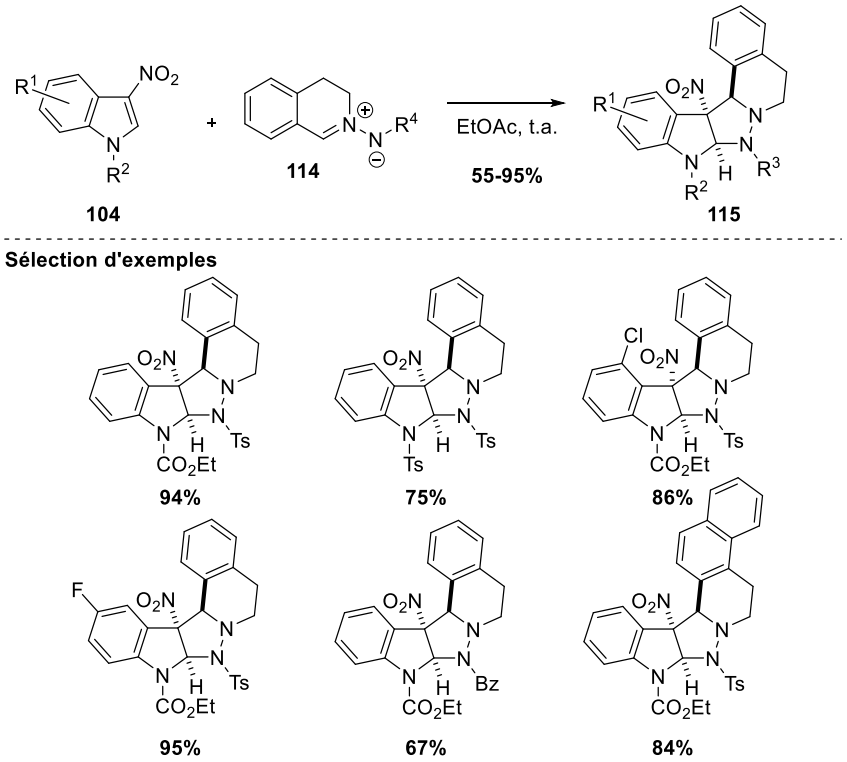


Schéma 54

Le groupe de Yuan a développé la cycloaddition énantiosélective des isothiocyanates **116** dérivés de l'oxindole avec les 3-nitroindoles **104**. Deux systèmes catalytiques ont été développés en parallèle par le même groupe, le premier employant un organocatalyseur bifonctionnel chiral **117** dérivé de la quinine[87a] et le second utilisant un complexe de zinc(II) et un ligand bis-oxazoline chiral **118**.[87b] Ces deux systèmes catalytiques ont permis l'obtention des cycloadduits spirocycliques désaromatisés **119** avec d'excellents résultats aussi bien en termes de rendements que de diastéréo- et d'énantiosélectivités. Dans la majorité des cas, le système catalytique métallique s'est cependant révélé supérieur au système organocatalytique, comme pour le *N*-acétyl-3-nitroindole ou le *N*-benzyl-3-*iso*thiocyanatooxindole (Schéma 55).

[87] (a) Zhao, J.-Q.; Zhou, M.-Q.; Wu, Z.-J.; Wang, Z.-H.; Yue, D.-F.; Xu, X.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2238-2241. (b) Zhao, J. Q.; Wu, Z. J.; Zhou, M. Q.; Xu, X. Y.; Zhang, X. M.; Yuan, W. C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5020-5023.

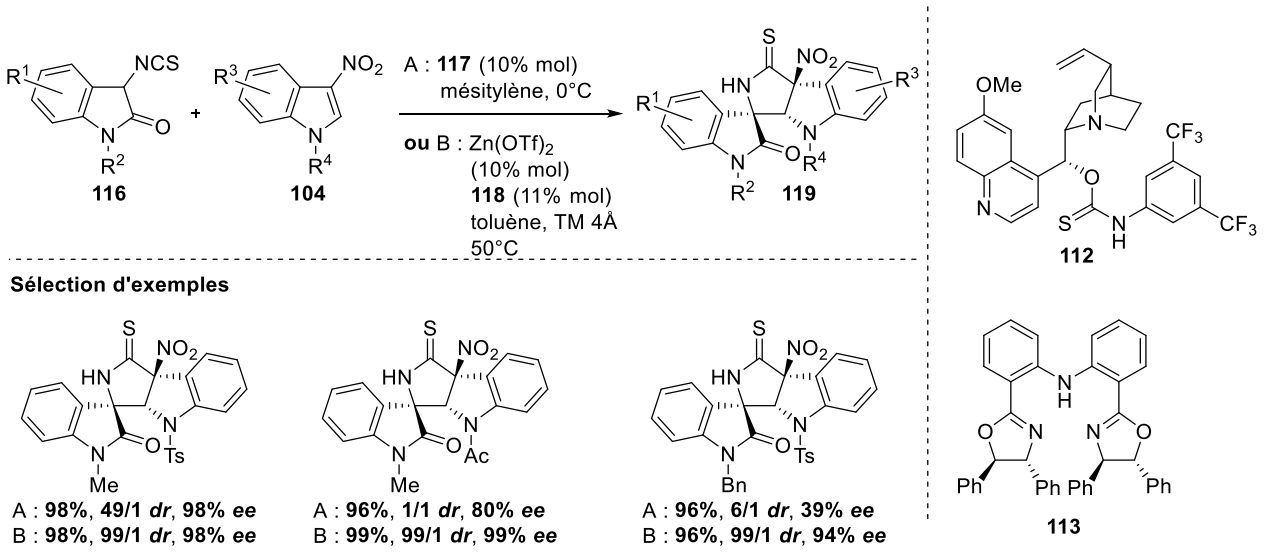


Schéma 55

II.1.2. Utilisation de dipôles entièrement carbonés

Toutes les réactions de désaromatisation de nitroarènes décrites ci-dessus ont impliqué un processus de cycloaddition [3+2] basé sur l'utilisation d'un hétérodipôle. De manière intéressante, au début de ce projet de recherche, il n'existait qu'un seul exemple de cycloaddition de dipôles-1,3 entièrement carbonés dans le cadre de la désaromatisation de nitroarènes.

L'utilisation du triméthylèneméthane (TMM) par Trost *et al.* dans des réactions de désaromatisation de nitroarènes a ainsi été décrite en 2014.[88] Le TMM **123** a été généré à partir de l'acétate de (triméthysilyl)méthallyle **121** en présence de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$ et 10% molaire du ligand phosphoramidite ***rac*-92** racémique. Dans ces conditions, la désaromatisation d'une large variété de nitroarènes, dont des dérivés nitrés de quinoline, de quinoxaline, de pyridine, de benzène, de naphtalène, d'indole et de pyrrole a pu être effectuée. Parmi cette gamme de substrats, les 3-nitroindoles se sont révélés être d'excellents partenaires de cycloaddition : l'emploi du *N*-phénylsulfonyl-3-nitroindole et du *N*-Boc-3-nitroindole mène à la formation de cyclopenta[*b*]indolines avec des rendements quantitatifs (Schéma 56).

[88] Trost, B. M.; Ehmke, V.; Michael O'Keefe, B.; Bringley, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8213-8216.

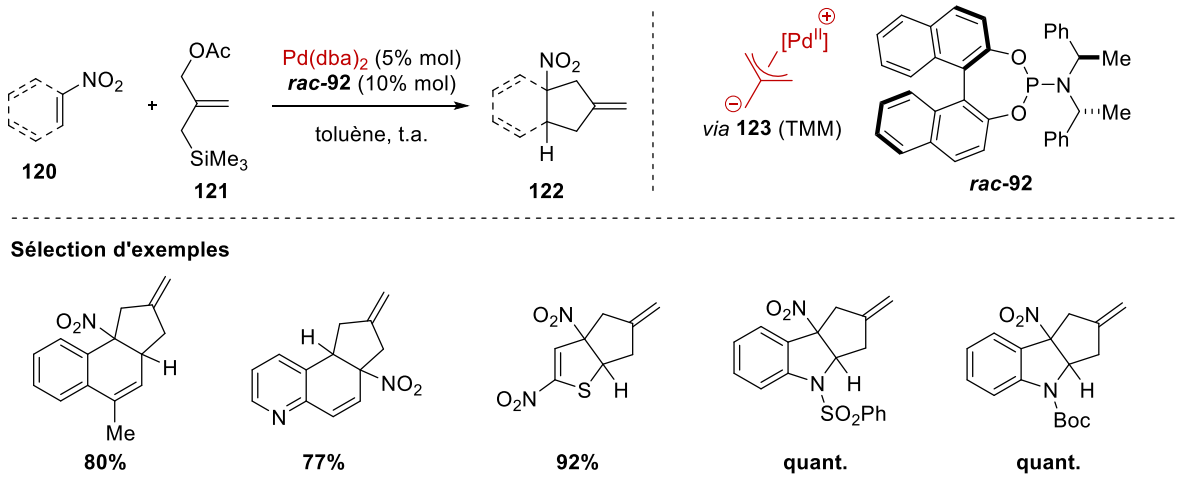


Schéma 56

Comme nous avons pu le voir, certains composés nitroaromatiques ont pu être engagés dans diverses réactions de cycloaddition [3+2] désaromatisantes. Alors que la majeure partie de ces cycloadditions repose sur l'emploi d'hétérodipôles, au commencement de ce projet de recherche, il n'existait qu'un seul exemple de cycloaddition [3+2] désaromatisante basée sur l'utilisation de dipôles entièrement carbonés.

Dans ce contexte, il nous est apparu intéressant d'étudier l'emploi de vinylcyclopropanes dans ce type de cycloaddition palladocatalysée.

II.2. Résultats et discussion

II.2.1. Objectifs

Au vu des méthodologies précédemment décrites dans la littérature, les composés nitroaromatiques se sont révélés être des partenaires de choix dans des réactions de cycloadditions [3+2] désaromatisantes avec des hétérodipôles (ylures d'azométhine, iminoazométhines ou isothiocyanates) ou, dans un unique exemple décrit par Trost, avec un dipôle entièrement carboné.

Nous nous sommes donc demandés si les vinylcyclopropanes – qui sont des précurseurs directs de dipôles-1,3 entièrement carbonés, pouvaient être en mesure de promouvoir la désaromatisation de nitroarènes par le biais de réactions de cycloaddition [3+2] palladocatalysées (Schéma 57).

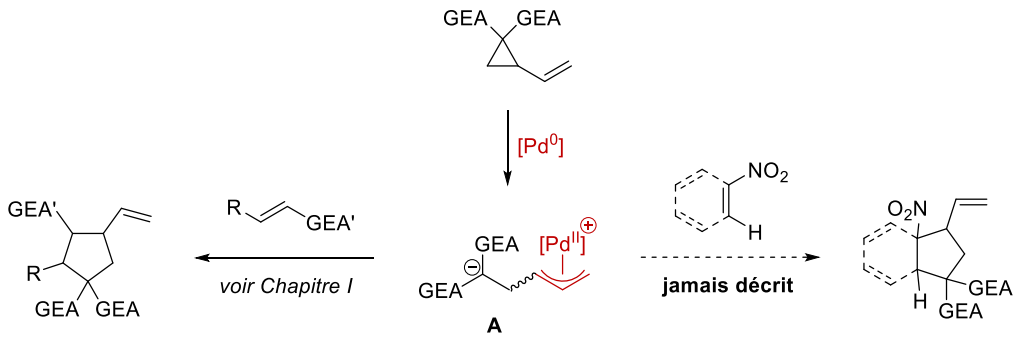


Schéma 57

Un prérequis à l'emploi de nitroarènes dans ce type de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes concerne l'électrophilie de ces composés. En effet, en vertu du mécanisme réactionnel proposé par Tsuji[22] et confirmé par Trost,[62,63] la première étape de cette transformation est l'addition conjuguée du résidu nucléophile de l'intermédiaire zwitterionique **A** sur l'espèce dipolarophile. Un des paramètres clés pour le succès d'une telle réaction repose donc sur un caractère électrophile prononcé des nitroarènes pour pouvoir interagir avec l'intermédiaire π-allylique **A**. Les études réalisées par l'équipe de Terrier ont montré que certains composés nitroaromatiques possédaient une électrophilie particulièrement marquée ; c'est par exemple le cas du 4,6-dinitrobenzofuroxane **124**. L'addition d'espèces nucléophiles faibles telles que l'eau[89a] ou le méthanol[89b] a ainsi été réalisée de manière spontanée sur ce nitroarène pour former les complexes de Meisenheimer **125** et **126**. Ces résultats démontrent qu'en dépit de leur caractère aromatique, certains nitroarènes peuvent posséder un caractère électrophile très important (Schéma 58).

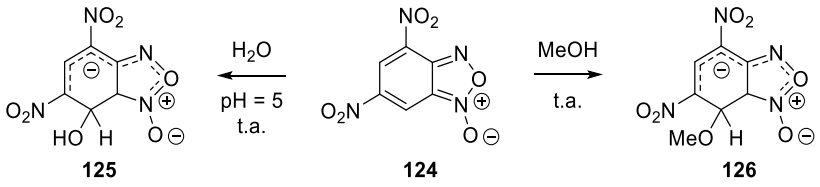


Schéma 58

Afin de déterminer la gamme d'électrophilie dans laquelle certains composés nitroaromatiques pourraient s'inscrire, il est possible de comparer les paramètres d'électrophilie, notés *E*, de certains de ces composés par rapport à d'autres espèces électrophiles usuelles sur l'échelle de réactivité conçue par Mayr.[90] Cette échelle permet d'ordonner diverses

[89] (a) Terrier, F.; Millot, F.; Norris, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5883-5890. (b) Terrier, F.; Chatrousse, A. P.; Soudais, Y.; Hlaibi, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4176-4181.

[90] (a) Mayr, H.; Patz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 938-957. (b) Mayr, H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5095-5111.

espèces par électrophilie croissante *indépendamment du solvant ou du partenaire nucléophile de la réaction*. (Figure 4).

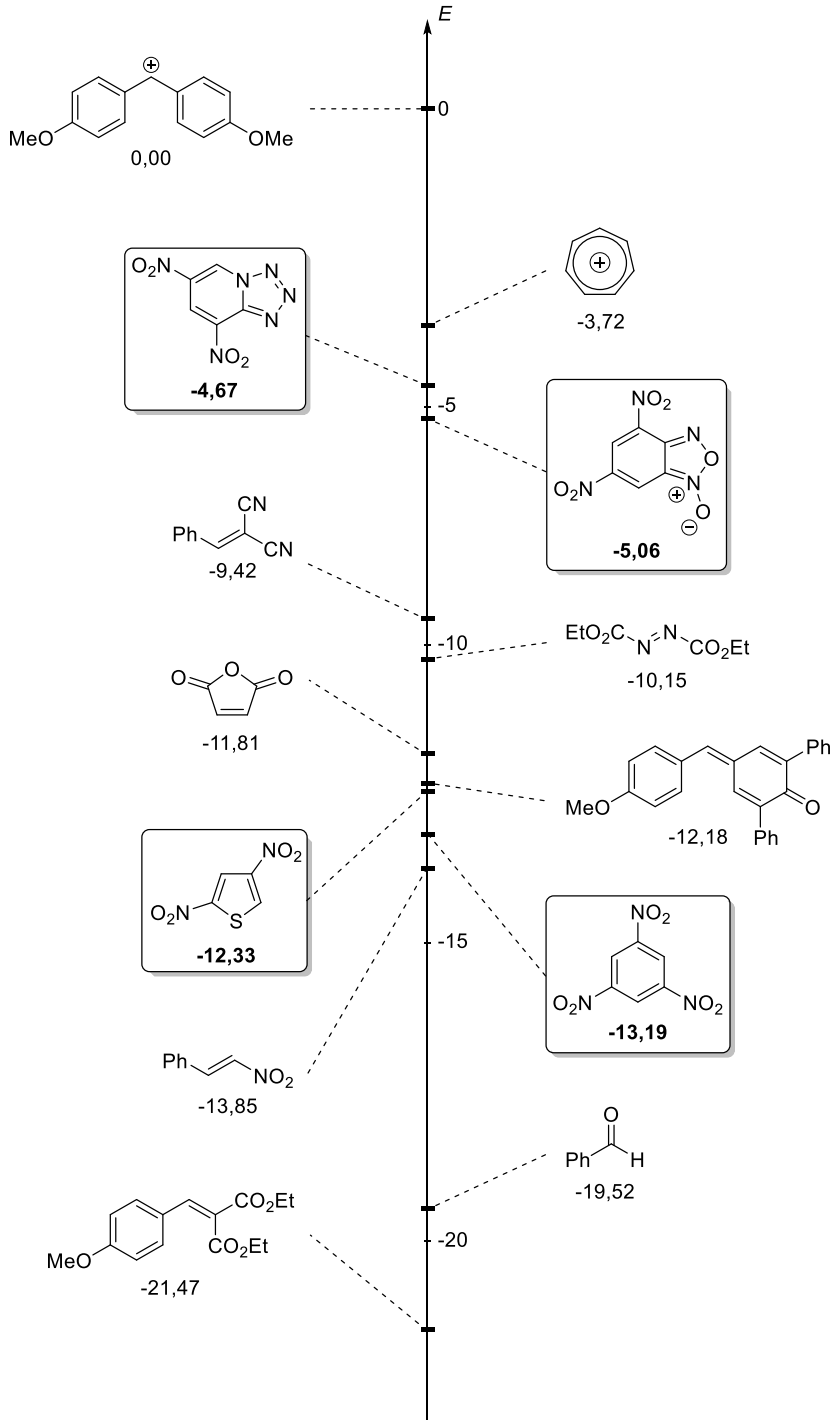


Figure 4[91]

[91] Les paramètres d'électrophilie présentés dans cette figure ont été extraits de la base de données mise en place par le groupe du Prof. Mayr : http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/

La paramétrisation de l'électrophilie de divers composés nitroaromatiques a été réalisée par l'équipe de Terrier et Goumont selon la méthode développée par Mayr.[92] Les auteurs ont démontré que certains composés nitroaromatiques tels que la 6,8-dinitrotétrazolo[1,5-*a*]pyridine (E = -4,67) ou le 4,6-dinitrobenzofuroxane (E = -5,06) possédaient un caractère électrophile extrêmement fort, se rapprochant même de celui d'un carbocation tel que l'ion tropylium (E = -3,72). Ces mesures rentrent en accord avec les observations expérimentales faites par Terrier *et al.* concernant l'addition aisée de nucléophiles très faibles sur le 4,6-dinitrobenzofuroxane **124**.[89]

Terrier et Goumont ont également montré que d'autres nitroarènes moins fortement activés, tels que le 2,4-dinitrothiophène (E = -12,33) ou le 1,3,5-trinitrobenzène (E = -13,19) possédaient des électrophilies très proches de celles d'accepteurs de Michael comme le benzylidène malononitrile, le *trans*-β-nitrostyrène ou encore le benzaldéhyde, composés employés comme dipolarophiles dans les réactions de cycloaddition [3+2] avec des vinylcyclopropanes décrites dans le chapitre précédent.

Au vu de ces paramètres d'électrophilie très similaires, il semblait donc envisageable d'employer certains nitroarènes dans des réactions de cycloaddition [3+2] palladocatalysées avec les vinylcyclopropanes.

II.2.2. Etude de la réaction de cycloaddition [3+2] désaromatisante de vinylcyclopropanes et de 3-nitroindoles

Au sein de la famille des composés nitroaromatiques, nous nous sommes d'abord intéressés aux 3-nitroindoles. En effet, depuis les travaux pionniers de Gribble, ces composés se sont révélés être d'excellents partenaires de cycloadditions [3+2] désaromatisantes en présence d'une gamme étendue de dipôles. De plus, l'addition désaromatisante d'espèces nucléophiles stabilisées sur les nitroindoles a également été décrite dans la littérature.[93,94]

En effet, le groupe de Gribble a montré en 1999 que l'addition conjuguée de l'anion sodé du malonate de diéthyle sur la position 2 du *N*-phénylsulfonyl-3-nitroindole **127a** pouvait être

[92] (a) Terrier, F.; Lakhdar, S.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Buncel, E. *Chem. Commun.* **2004**, *22*, 2586-2587. (b) Terrier, F.; Lakhdar, S.; Boubaker, T.; Goumont, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6242-6253.

[93] Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Synthesis* **1999**, *7*, 1117-1122.

[94] Andreini, M.; Chapellas, F.; Diab, S.; Pasturaud, K.; Piettre, S. R.; Legros, J.; Chataigner, I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2833-2839.

réalisée.[93] L'indoline **128** résultant de cette addition a ainsi été obtenue après une étape d'hydrolyse acide avec un rendement de 58% sous la forme de son isomère *trans* (Schéma 59).

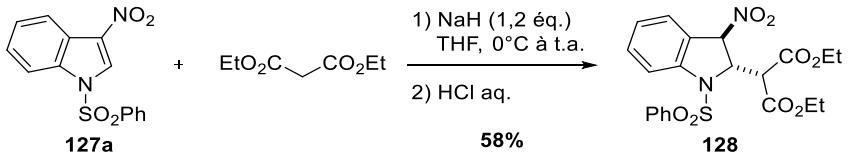


Schéma 59

Plus récemment, l'équipe de Chataigner a étendu la gamme de nucléophiles stabilisés utilisables dans cette réaction d'addition sur les 3-nitroindoles à l'utilisation d'énamines.[94] L'énamine **129**, obtenue par condensation de la morpholine avec la cyclohexanone, a très rapidement réagi avec le *N*-tosyl-3-nitroindole **127b** dans le dichlorométhane à température ambiante pour former l'indoline **130** avec un rendement de 95%. Les auteurs ont expliqué la formation de ce produit par l'addition conjuguée de l'énamine sur la position 2 électrophile du 3-nitroindole. A l'issue de cette étape, un intermédiaire zwitterionique iminium-nitronate serait formé. La protonation intramoléculaire diastéréosélective de ce nitronate par abstraction du proton H_{α}' permettrait alors de former le produit observé de façon hautement régio- et diastéréosélective (Schéma 60).

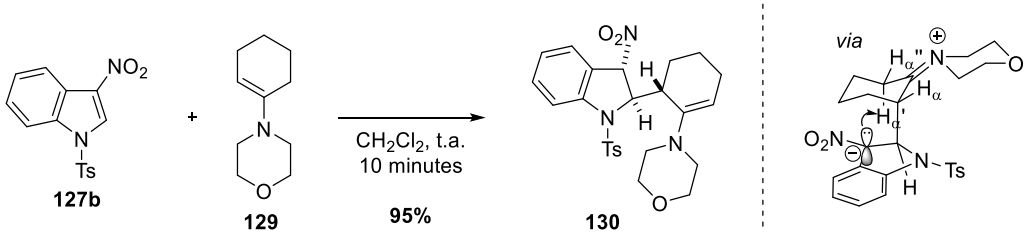


Schéma 60

Ces deux exemples d'addition conjuguée de nucléophiles carbonés ont démontré qu'il était possible de réaliser la désaromatisation des 3-nitroindoles par l'addition d'une espèce nucléophile stabilisée, et constituent un premier élément encourageant dans le développement de réactions de désaromatisation de 3-nitroindoles par cycloaddition [3+2] palladocatalysée de vinylcyclopropanes (Schéma 61).

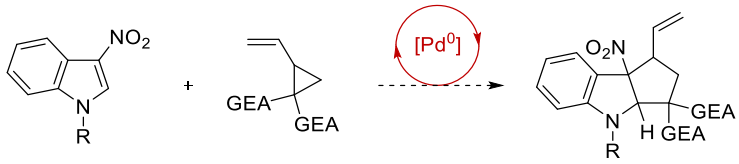


Schéma 61

Cette réaction de désaromatisation permettrait de former 2 liaisons carbone-carbone et d'établir 3 centres stéréogènes contigus, dont un centre quaternaire particulièrement encombré en une seule étape. De plus, cette transformation s'inscrirait parfaitement dans une thématique de chimie verte, avec l'emploi de la catalyse et une excellente économie d'atomes pour former, à partir de molécules simples et faciles d'accès, des composés structurellement complexes appartenant à la famille des cyclopenta[*b*]indolines, motifs que l'on peut retrouver dans certains produits naturels tels que la vindolinine, la spermacocéine ou la kopsinitarine E (Schéma 62).[95]

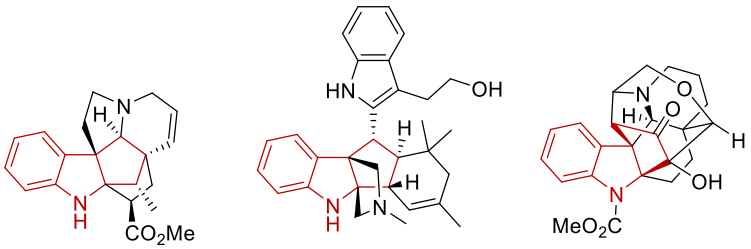


Schéma 62

II.2.2.1. Préparation des substrats

II.2.2.1.1. Synthèse des vinylcyclopropanes

Divers vinylcyclopropanes ont été préparés par substitution nucléophile entre divers composés possédant un méthylène activé et le *trans*-1,4-dibromobut-2-ène (Schéma 63).

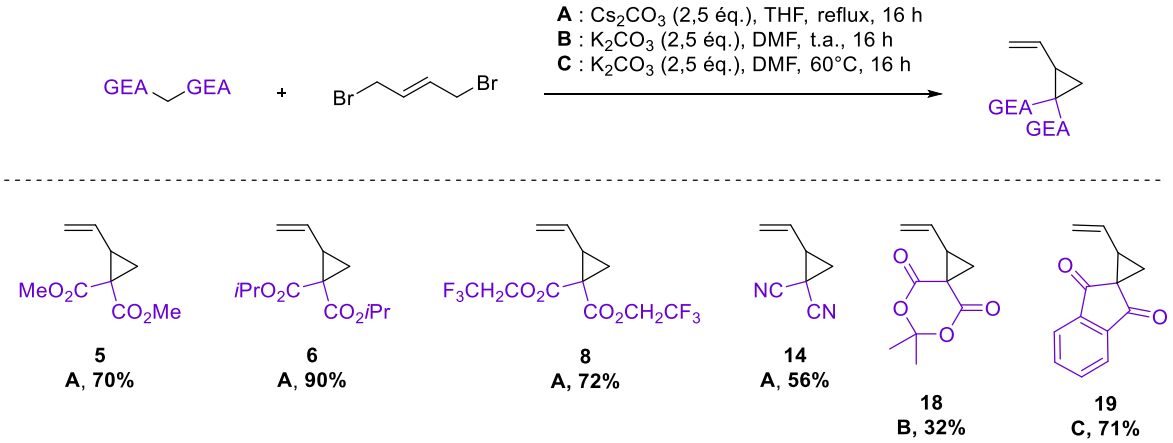


Schéma 63

[95] (a) Djerassi, C.; Flores, S. E.; Budzikiewicz, H.; Wilson, J. M.; Durham, L. J.; Le Men, J..; Janot, M.-M.; Plat, M.; Gorman, M.; Neuss, N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1962**, *48*, 113-120. (b) Baldé, A. M.; Pieters, L. A.; Gergely, A.; Wray, V.; Claeys, M.; Vlietinck, A. J. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 997-1000. (c) Lim, S.; Sim, K.; Abdullah, Z.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Lam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1380-1383.

Les vinylcyclopropanes **5**, **6**, **8** et **14** dérivés du malononitrile ou d'esters maloniques ont été préparés selon la méthode décrite par Plietker[15] en présence de carbonate de césium au reflux du THF.

Le cyclopropane **18** dérivé de l'acide de Meldrum a quant à lui été préparé selon le protocole de Trost en présence de carbonate de potassium dans le DMF à température ambiante,[63] et celui dérivé de l'indane-1,3-dione (**19**) a été synthétisé dans des conditions similaires à 60°C, comme décrit par Liu.[68]

Ces vinylcyclopropanes ont ainsi été obtenus avec des rendements compris entre 32% pour le dérivé d'acide de Meldrum **18** et 90% pour le cyclopropane **6** issu du malonate de di*iso*propyle.

II.2.2.1.2. Synthèse des 3-nitroindoles[96]

Les 3-nitroindoles ont été préparés en deux étapes à partir des 1*H*-indoles correspondants selon une séquence de protection suivie d'une réaction de nitration électrophile. Nous avons tout d'abord réalisé la protection de l'indole **131** avec divers groupements protecteurs (sulfonamide, amide, carbamate, ou alkyle) dans des conditions classiques (Schéma 64).[97]

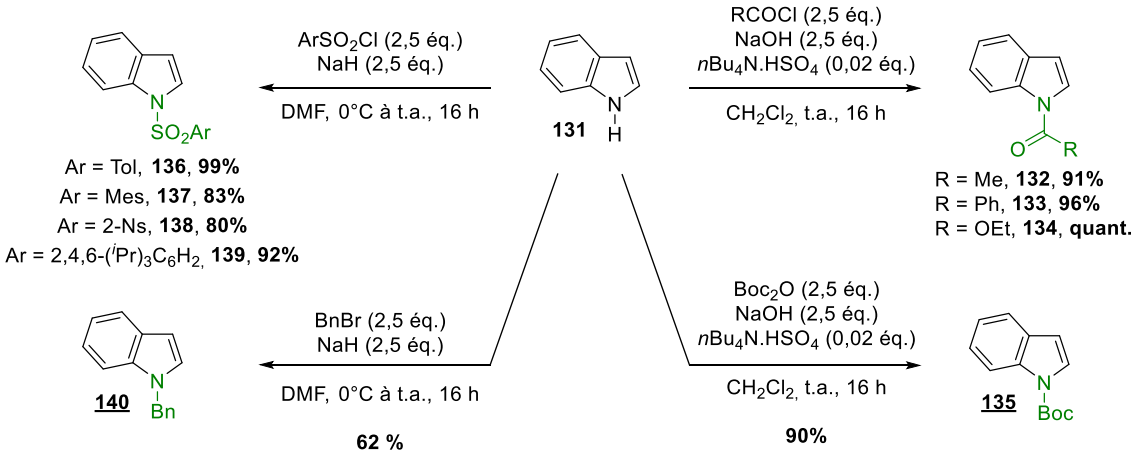


Schéma 64

Dans un second temps, selon un protocole décrit par Gribble,[98] la nitration de ces indoles préalablement protégés, ainsi que du *N*-méthylindole commercial, a été réalisée en présence

[96] Travail réalisé en collaboration avec Charlène Férard (Technicienne dans l'équipe CSB2D) et Johanne Ling (stagiaire de Master 2 de l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle, Janvier – Juillet 2017).

[97] (a) Pan, S.; Ryu, N.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17474-17477 (b) Hostier, T.; Ferey, V.; Ricci, G.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13898-13901.

[98] Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Synthesis* **1999**, *7*, 1117-1122.

d'acide nitrique concentré dans l'anhydride acétique à -60°C pour former les 3-nitroindoles **141**-**150**. L'intermédiaire généré *in situ* postulé par les auteurs serait le nitrate d'acétyle, un agent de nitration électrophile (Schéma 65).

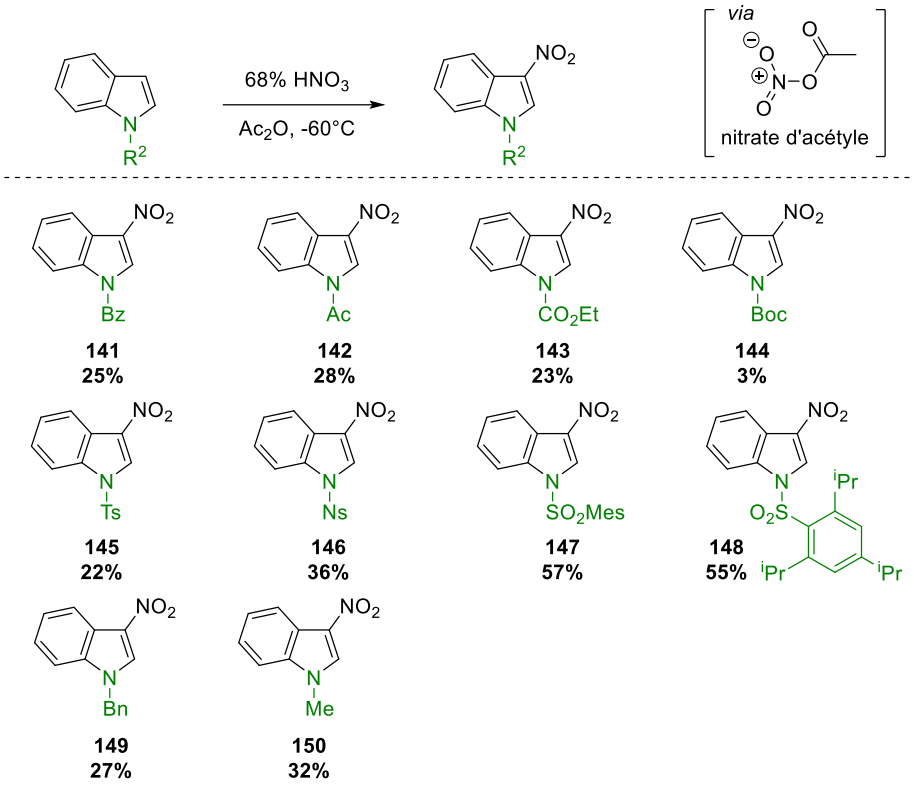


Schéma 65

La réaction de nitration a toléré les groupements protecteurs introduits sur l'indole, formant les 3-nitroindoles **141**-**150** avec des rendements compris entre 3 et 57% en fonction du groupement protecteur de l'indole. Le *N*-mésitylsulfonylindole **137** et le *N*-((2,4,6-tri*iso*propyl)phényl)sulfonylindole **139** sont les substrats pour lesquels les meilleurs rendements de nitration ont été obtenus sur cette série.

Par la suite, nous avons préparé une large variété de *N*-benzoyl-3-nitroindoles substituées sur toutes les positions du cycle aromatique de l'indole (hormis la position 2). Les résultats de l'étape de benzoylation des *NH*-indoles sont regroupés dans le Schéma 66.

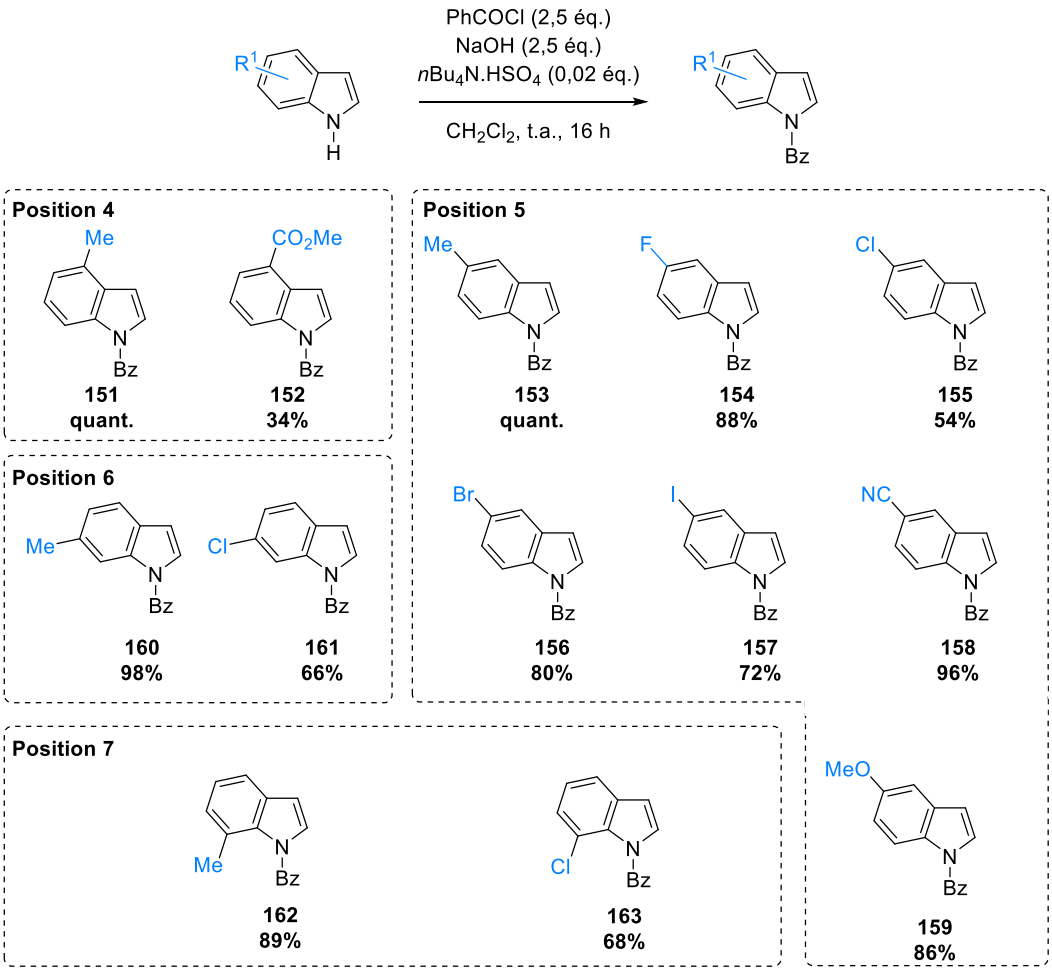


Schéma 66

La *N*-benzoylation des indoles s'est effectuée avec des rendements généralement élevés, sauf dans le cas du 7-carbométhoxy-indole, pour lequel un rendement de 34% a été obtenu. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique important à proximité de l'atome d'azote, qui empêcherait une protection efficace de l'indole.

Ces indoles *N*-protégés ont ensuite été nitrés selon le protocole de Gribble, en présence d'acide nitrique concentré dans l'anhydride acétique à -60°C pendant 16 h (Schéma 67).

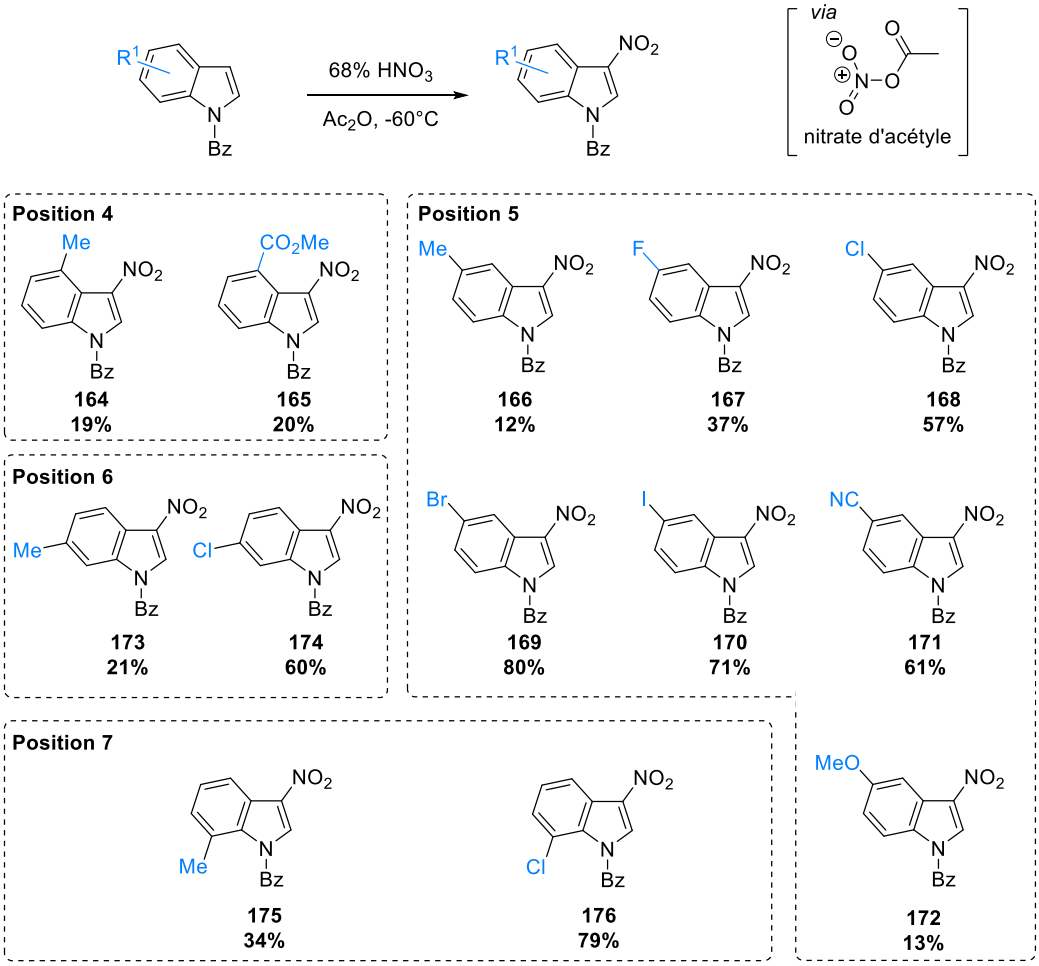


Schéma 67

Ainsi, la synthèse de *N*-benzoyl-3-nitroindoles diversement substitués sur toutes les positions du cycle aromatique de l'indole (hormis la position 2) a été réalisée. Cette réaction de nitration a toléré la présence de groupements électro-donneurs, électro-attracteurs ou encore halogénés sur les indoles, avec des rendements non-optimisés compris entre 12 et 80%. Il s'est avéré que les *N*-benzoylindoles halogénés conduisaient aux meilleurs rendements pour cette réaction, alors que la présence de groupements méthyle ou méthoxy sur le cycle aromatique a généralement induit une baisse significative du rendement.

Les rendements parfois faibles obtenus pour la réaction de nitration pourraient être expliqués de deux façons : d'une part, les indoles protégés de départ sont en général seulement partiellement solubles dans l'anhydride acétique à -60°C. D'autre part, la position 3 de l'indole n'est pas la seule position nucléophile : les positions 2, 5 et 7 du cycle peuvent également jouer le rôle de nucléophiles. Ceci pourrait mener à la formation de régioisomères ou même de produits de polynitration. La présence de ces sous-produits a souvent rendu la purification des

3-nitroindoles difficile ; ne nous plaçant pas dans une démarche d'optimisation de cette réaction, nous avons favorisé la pureté des substrats plutôt que le rendement.

Dans le cas particulier de la protection de l'indole par un groupement 3,5-diméthylbenzoyle, la présence d'une impureté inséparable après benzoylation nous a incités à élaborer une nouvelle stratégie de synthèse (Schéma 68).

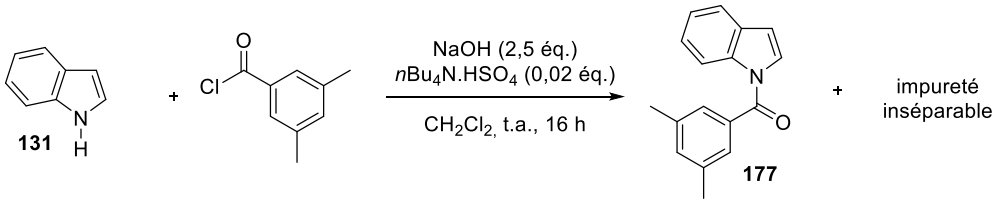


Schéma 68

Au lieu d'effectuer la protection de l'indole puis la nitration, nous avons envisagé de réaliser la nitration de l'indole simple suivie de l'introduction du groupement 3,5-diméthylbenzoyle.
Le traitement de l'indole par le nitrate d'argent et le chlorure de benzoyle a été réalisé dans l'acétonitrile selon le protocole décrit par Gribble en 2000.[99] Dans ces conditions, le 1*H*-3-nitroindole **178** a été obtenu avec un rendement de 21%. Il est à noter que Gribble indique que le réactif de nitration électrophile formé *in situ* serait le nitrate de benzoyle (Schéma 69).

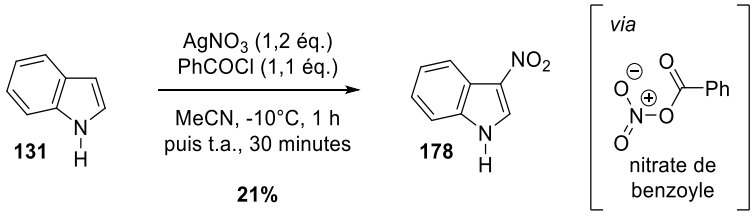


Schéma 69

La protection du 1*H*-3-nitroindole **178** a ensuite été réalisée par traitement avec le chlorure de 3,5-diméthylbenzoyle commercial en présence d'hydrure de sodium dans le DMF. Le 3-nitroindole protégé **179** a ainsi été obtenu avec un rendement de 28% (Schéma 70).

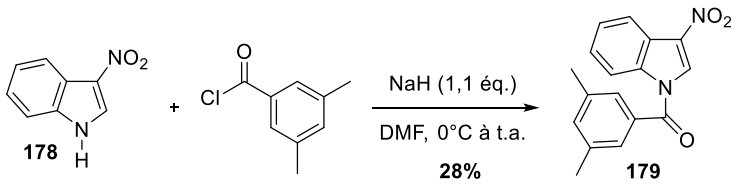


Schéma 70

[99] Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Simon, W. M.; Trujillo, H. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10133-10140.

De même, la protection propre du 7-carbométhoxyindole **180** n'a pas été réalisable dans les conditions de transfert de phase précédemment employées. Nous avons donc réalisé la nitration directe de ce composé selon les conditions précédemment décrites (acide nitrique et anhydride acétique à -60°C). L'indole nitré **181** a ensuite été directement engagé dans l'étape de benzoylation suivante, dans les conditions de transfert de phase décrites par Shibata.[97a] A l'issue de cette séquence réactionnelle, le *N*-benzoyl-7-carbométhoxy-3-nitroindole **182** a été obtenu avec un rendement de 34% sur deux étapes (Schéma 71).

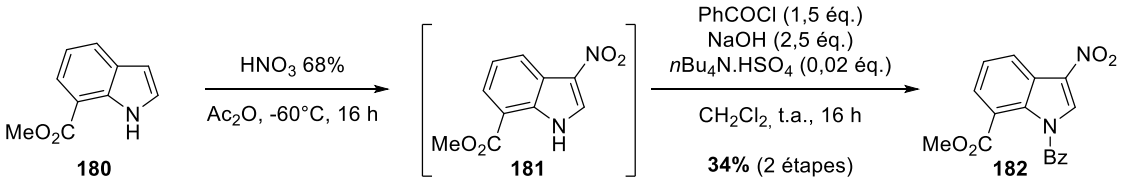


Schéma 71

Enfin, nous avons synthétisé les indoles *N*-benzoylés **183** et **184** portant un groupement cyano ou un ester méthylique en position 3. L'emploi de ces indoles électro-appauvris dans des réactions de cycloaddition désaromatisantes nous a permis d'obtenir un point de comparaison par rapport aux 3-nitroindoles en termes d'électrophilie et de caractère dipolarophile (Schéma 72).

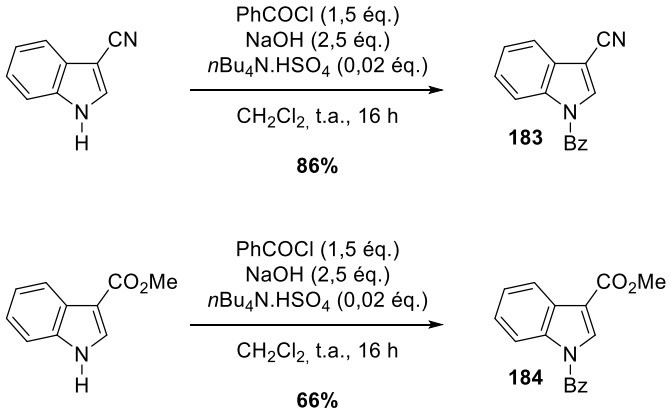


Schéma 72

II.2.2.2. Résultats préliminaires

Nous avons débuté l'étude de cette réaction de cycloaddition en évaluant la réactivité du *N*-benzoyl-3-nitroindole **141** vis-à-vis du dicyano vinylcyclopropane **14** en présence d'un catalyseur de palladium(0) (Schéma 73).

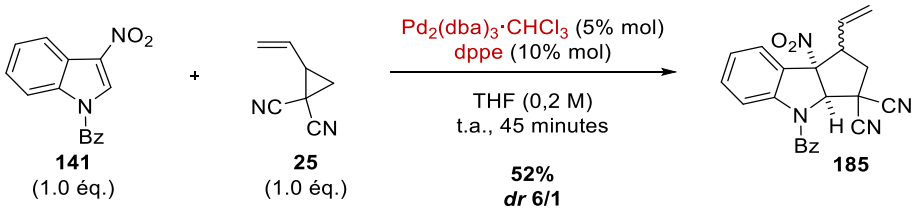


Schéma 73

Lorsque ces deux substrats ont été mis en présence de 5% molaire du complexe de palladium(0) $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$[100] et 10% molaire de dppe comme ligand dans le THF à température ambiante, la conversion totale du vinylcyclopropane a été observée au bout de 45 minutes. Nous avons été satisfaits de constater que dans ces conditions, les cycloadduits **185a** et **185b** attendus pouvaient être obtenus avec un rendement de 52% et un rapport diastéréoisomérique de 6/1. Ce résultat a constitué la preuve de concept de ce projet de cycloaddition désaromatisante.

A la suite de ce travail, il a été possible de recristalliser le diastéréoisomère majoritaire **185a** et d'obtenir un cliché de diffraction des rayons X de ce composé dont l'étude a montré que le diastéréoisomère majoritaire adoptait une stéréochimie de type *syn-syn* (Figure 5).[101]

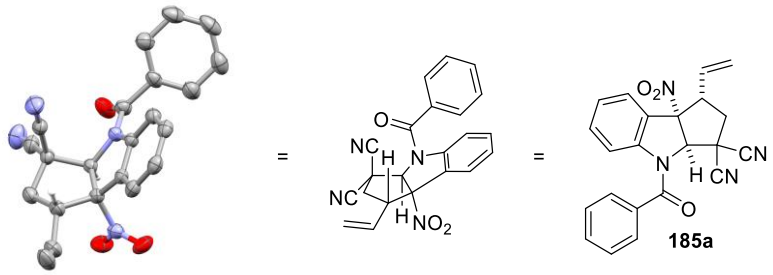


Figure 5

Ce premier résultat particulièrement encourageant a motivé le criblage de différents solvants et systèmes catalytiques métalliques dans le but d'optimiser les conditions réactionnelles.

II.2.2.3. Mise au point des conditions réactionnelles

Nous avons cherché à mettre au point les conditions optimales afin d'améliorer le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition désaromatisante. Pour cela, nous avons divisé l'optimisation en deux parties : premièrement, nous avons étudié l'effet du

[100] $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ préparé à partir de $Pd(OAc)_2$ selon : Zalesskiy, S. S.; Ananikov, V. P. *Organometallics* **2012**, *31*, 2302-2309.

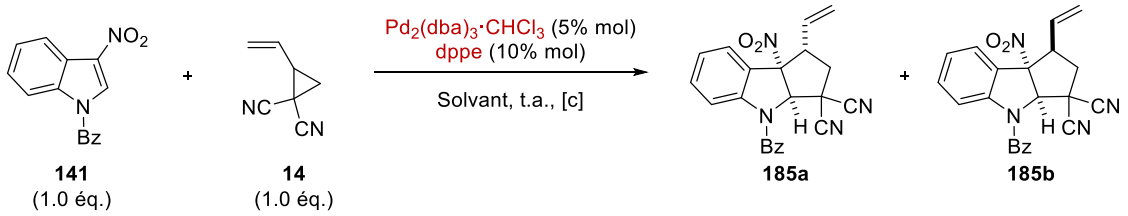
[101] La résolution de cette structure a été réalisée par Lise-Marie Chamoreau (Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris)

solvant et de la température sur les paramètres de réaction, et deuxièmement, nous avons réalisé un criblage de ligands et de complexes métalliques afin de définir le système catalytique optimal.

II.2.2.3.1. Optimisation du solvant, de la température et de la concentration

Pour cette étude, nous avons employé le *N*-benzoyl-3-nitroindole **141** et le dicyano vinylcyclopropane **14** en quantités équimolaires en présence de 5% molaire du complexe $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 10% du ligand dppe. Pour toute la phase d'optimisation, le rapport diastéréoisomérique et le rendement de la réaction ont été déterminés par RMN ^1H du brut réactionnel en présence de carbonate d'éthylène comme étalon interne (Tableau 2).[102]

Tableau 2



Entrée	Solvant	[c] (M)	t (h)	Rdt.[a] (%)	*dr*[b]
1	THF	0,2	0,75	52	6/1
2	Et_2O	0,2	2	77	8/1
3	MTBE	0,2	2	80	7/1
4	DME	0,2	2	89	7/1
5	dioxane	0,2	2	80	4/1
6	toluène	0,2	0,75	46	11/1
7	$PhCF_3$	0,2	1	71	7/1
8	CH_2Cl_2	0,2	1	47	6/1
9	DCE	0,2	2	33	5/1
10	MeOH	0,2	1	-[c]	-
11	TFE	0,2	1	-[c]	-
12	HFIP	0,2	1	-[c]	-
13	EtOAc	0,2	0,75	95	10/1
14	DMF	0,2	0,75	82	11/1
15	MeCN	0,2	0,75	99	9/1
16	EtCN	0,2	1	84	11/1
17	PhCN	0,2	16	68	10/1
18	MeCN	0,4	0,75	80	9/1
19	MeCN	0,1	1	95	9/1
20[d]	MeCN	0,2	2	72	10/1

[a] Rendement RMN obtenu avec le carbonate d'éthylène comme étalon interne. [b] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel. [c] Dégradation du vinylcyclopropane.[d] Réaction réalisée à 0°C.

[102] Le signal correspondant au carbonate d'éthylène est un singulet situé à 4,50 ppm et intégrant pour 4 protons en RMN ^1H dans le chloroforme deutéré.

Dans les conditions initiales de cycloaddition, (THF, [c] = 0,2 M, température ambiante), le cycloadduit **185** a été obtenu avec un rendement de 52% et un rapport diastéréoisomérique de 6/1 (Tableau 2, entrée 1).

Remplacer le THF par un autre solvant éthéré tel que le diéthyl éther (Et_2O) (Tableau 2, entrée 2), le *tert*-butyl méthyl éther (Tableau 2, entrée 3), le 1,2-diméthoxyéthane (DME) (Tableau 2, entrée 4) ou le dioxane (Tableau 2, entrée 5) a mené à une augmentation globale du rendement de réaction. Le meilleur solvant éthéré s'est révélé être le DME, avec lequel un rendement de 89% et un rapport diastéréoisomérique de 7/1 ont été obtenus.

L'emploi d'un solvant apolaire et non coordinant tel que le toluène a induit une nette amélioration de la diastéréosélectivité (11/1 *dr*) au détriment d'une baisse du rendement (Tableau 2, entrée 6). Le α,α,α-trifluorotoluène a permis d'obtenir un rendement de 71% pour **185**, avec un *dr* plus faible de 7/1 (Tableau 2, entrée 7). Des solvants chlorés tels que le dichlorométhane ou le DCE ont donné des résultats moindres, à la fois en termes de rendement et de diastéréosélectivité (Tableau 2, entrées 8 et 9).

L'emploi de solvants polaires protiques tels que le méthanol, le trifluoroéthanol ou l'hexafluoro*iso*propanol (Tableau 2, entrées 10-12) a favorisé la dégradation du vinylcyclopropane par polymérisation sans qu'aucun produit de cycloaddition ne soit détecté.

De meilleurs résultats ont été obtenus lorsque des solvants polaires aprotiques tels que l'acétate d'éthyle (Tableau 2, entrée 13), le DMF (Tableau 2, entrée 14) et l'acétonitrile (Tableau 2, entrée 15) ont été utilisés. L'acétonitrile a ainsi permis d'obtenir **185** avec un rendement de 99% et une diastéréosélectivité de 9/1. Nous avons ensuite évalué d'autres solvants possédant une fonction nitrile, tels que le propionitrile ou le benzonitrile (Tableau 2, entrées 16 et 17), mais des rendements plus faibles ont été obtenus avec ces solvants. Dans le cas du benzonitrile, la réaction a également été très ralentie, avec une conversion totale du cyclopropane obtenue après 16 h.

L'acétonitrile nous a donc semblé être le solvant qui permettait le meilleur compromis entre rendement et diastéréosélectivité. Nous nous sommes donc intéressés à l'influence de la concentration en gardant l'acétonitrile comme solvant. A une concentration plus forte de 0,4 M (Tableau 2, entrée 18), une baisse de rendement a été observée, alors que dans des conditions plus diluées ([c] = 0,1 M, Tableau 2, entrée 19), aucune variation de rendement ou de diastéréosélectivité n'a pu être constatée.

Enfin, nous nous sommes demandé si une meilleure diastéréosélectivité pourrait être obtenue en réalisant la réaction à plus basse température. Cependant, en effectuant la réaction à 0°C,

nous n'avons observé aucune amélioration du rapport diastéréoisomérique. De plus, il semblerait que dans ces conditions, la polymérisation du VCP soit favorisée car un rendement plus faible de 72% a été obtenu pour **185** (Tableau 2, entrée 20).

A l'issue de cette première séquence d'optimisation, nous avons donc déterminé que l'acétonitrile était le solvant de choix pour la réaction de cycloaddition du *N*-benzoyl-3-nitroindole **141** avec le dicyano vinylcyclopropane **14**. En utilisant ce solvant dans des conditions de dilution de 0,2 M à température ambiante, le cycloadduit **185** a ainsi pu être obtenu avec un rendement RMN de 99% et un rapport diastéréoisomérique de 9/1.

II.2.2.3.2. Optimisation du système catalytique métallique

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence du système catalytique métallique – c'est-à-dire la nature du catalyseur métallique ainsi que celle du ligand – sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction. En gardant les conditions optimisées déterminées précédemment (acétonitrile, [c] = 0,2 M et température ambiante), nous avons donc fait varier les ligands et le précatalyseur métallique (Tableau 3).

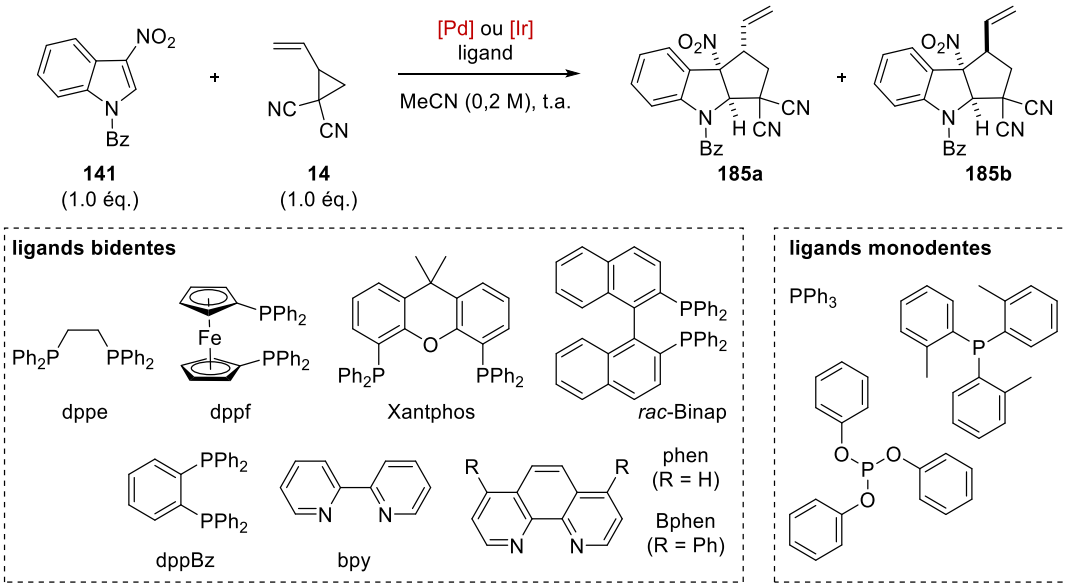
Un premier essai de réaction en l'absence de catalyseur métallique et de ligand n'a mené à aucune conversion du vinylcyclopropane **14** (Tableau 3, entrée 1). De même, en présence de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ sans ligand additionnel, aucune conversion n'a été observée (Tableau 3, entrée 2). Ce résultat indique que bien que le dba joue le rôle de ligand du palladium, il n'a pas permis à la réaction d'avoir lieu dans ces conditions.

En gardant les conditions réactionnelles optimisées dans la section précédente (Tableau 3, entrée 3), nous avons ensuite étudié l'influence de la diminution du taux catalytique de complexe de palladium(0) et de ligand (Tableau 3, entrée 4) : en utilisant 2,5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 5% de dppe, le composé **185** a été obtenu avec un rendement RMN de 95% et une diastéréosélectivité de 10/1. Nous avons donc continué à utiliser 2,5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 5% de dppe pour la suite de l'optimisation.

Nous avons ensuite évalué l'influence du « bite angle » du ligand du palladium : employer des ligands possédant un « bite angle » plus large que le dppe (β_n = 85°),[103] tels que le dppf (β_n = 99°) ou le Xantphos (β_n = 111°) a mené à une baisse de diastéréosélectivité, pour des rendements comparables (Tableau 3, entrées 5 et 6). En présence du ligand Binap racémique (β_n = 92°), aucune conversion du vinylcyclopropane n'a été constatée (Tableau 3, entrée 7).

[103] Les valeurs de « bite angle » des ligands décrits ci-dessus ont été extraites de : Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769.

Tableau 3



Entrée	Métal (% mol)	Ligand (% mol)	t (h)	Rdt.[a] (%)	*rd*[b]
1	-	-	16	-[c]	-
2	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	-	16	-[c]	-
3	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	dppe (10)	0,75	99	9/1
4	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	dppe (5)	0,75	95 [95][d]	10/1
5	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	dppf (5)	1	94	5/1
6	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	Xantphos (5)	1	93	2/1
7	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	*rac*-Binap (5)	16	-[c]	-
8	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	dppBz (5)	1	39	13/1
9	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	bpy (5)	16	-[c]	-
10	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	phen (5)	16	-[c]	-
11	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	Bphen (5)	16	-[c]	-
12	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	PPh_3 (10)	1	86	2/1
13	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,5)	P(*o*Tol)$_3$ (10)	1	85	5/1
14	$Pd(PPh_3)_4$ (5)	-	1	91	2/1
15[e]	$[IrCl(COD)]_2$ (2,5)	-	16	-[c]	-
16[e]	$[IrCl(COD)]_2$ (2,5)	$P(OPh)_3$ (5)	16	-[c]	-

[a] Rendement RMN obtenu avec le carbonate d'éthylène comme étalon interne. [b] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. [c] Aucune conversion observée. [d] Rendement isolé. [e] DCE à la place de MeCN.

L'utilisation du ligand 1,2-bis(diphénylphosphino)benzène (dppBz), qui possède un « bite angle » comparable au dppe (β_n = 83°) a permis quant à lui d'obtenir **185** avec un rendement faible de 39% mais une bonne diastéréosélectivité de 13/1 (Tableau 3, entrée 8).

Utiliser des ligands bidentes azotés n'a pas permis d'obtenir la réactivité désirée : avec la bipyridine, la phénantroline ou la bathophénantroline (Tableau 3, entrées 9-11), aucune réaction n'a été observée.

L'emploi de phosphines monodentes telles que la triphénylphosphine ou la tri(*ortho*-tolyl)phosphine (Tableau 3, entrées 12 et 13) a induit une baisse significative de la diastéréosélectivité, pour des rendements légèrement plus faibles.
L'influence de la source de palladium a ensuite été étudiée : les résultats obtenus avec le complexe $Pd(PPh_3)_4$ (Tableau 3, entrée 14) sont comparables à ceux obtenus avec le couple $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ / PPh_3, montrant une baisse importante de diastéréosélectivité (2/1 *dr*) pour un rendement de 91%.
Enfin, nous avons évalué l'emploi de complexes d'iridium(I) dans cette réaction. Toutefois, l'emploi de 2,5% molaire du complexe $[IrCl(cod)]_2$ dans le DCE en présence ou non de triphénylphosphite, n'a pas mené à la conversion du vinylcyclopropane après 16 h de réaction (Tableau 3, entrées 15 et 16).

A l'issue de cette seconde phase d'optimisation, nous avons déterminé que les conditions réactionnelles optimales consistaient en l'emploi de 2,5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$, 5% molaire de dppe dans l'acétonitrile à température ambiante, pour une concentration de 0,2 M.

II.2.2.4. Etude du champ d'application de la réaction

Une fois les conditions optimales déterminées, nous nous sommes intéressés à l'étude du champ d'application de cette réaction, et en particulier l'étude de l'influence de divers substituants du nitroindole ou du vinylcyclopropane sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2] désaromatisante.

II.2.2.4.1. Variation du groupement protecteur de l'indole

Nous avons tout d'abord étudié l'impact du groupement protecteur de l'indole. Nous avons donc réalisé la cycloaddition du dicyano vinylcyclopropane **14** avec les 3-nitroindoles **141-150** précédemment synthétisés (Schéma 74).

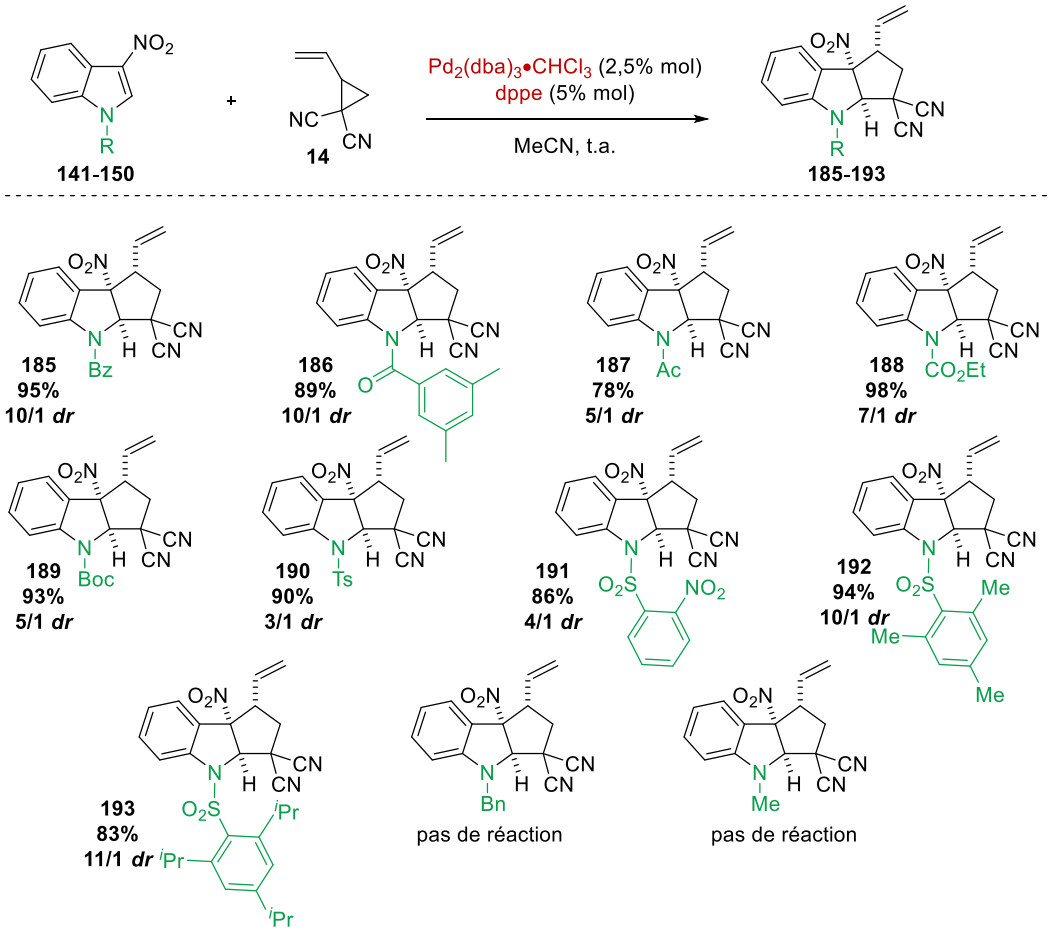


Schéma 74

A partir du substrat standard **141**, la cyclopenta[*b*]indoline **185** a été obtenue avec un rendement isolé de 95% et un rapport diastéréoisomérique de 10/1. L'augmentation de l'encombrement stérique sur le groupement benzoyle n'a pas eu d'effet significatif sur le rendement ou la diastéréosélectivité, comme en atteste le cycloadduit **186** portant un groupement 3,5-diméthylbenzoyle, pour lequel un rendement de 89% et un *dr* de 10/1 ont été observés.

En dépit des bons rendements obtenus, une baisse de diastéréosélectivité a été observée lorsque des nitroindoles portant des groupements acétyle, éthoxycarbonyle ou Boc ont été employés, avec un *dr* compris entre 5/1 et 7/1 pour les cycloadduits **187**, **188** et **189** correspondants.

La présence de groupements arylsulfonyle a également été tolérée dans cette réaction. En effet, l'emploi de la *N*-tosyl-3-nitroindole **145** a mené à la formation du composé **190** avec un rendement de 93%. La diastéréosélectivité observée pour ce cycloadduit était cependant faible (3/1 *dr*). Cette tendance s'est répétée dans le cas du cycloadduit portant un groupement 2-nosyle, obtenu avec 86% de rendement et un rapport diastéréoisomérique de 4/1. Le rétablissement d'une meilleure diastéréosélectivité a pu être effectué en augmentant

l'encombrement stérique du groupement arylsulfonyle : c'est le cas du *N*-mesitylsulfonyl-3-nitroindole **147** et du *N*-((2,4,6-tri*iso*propylphényl)sulfonyl)-3-nitroindole **148**.
Enfin, la présence de groupements protecteurs alkylés tel qu'un groupement benzyle ou méthyle sur le nitroindole a eu pour effet de totalement inhiber le processus de cycloaddition. Seule la polymérisation du vinylcyclopropane a alors été observée.

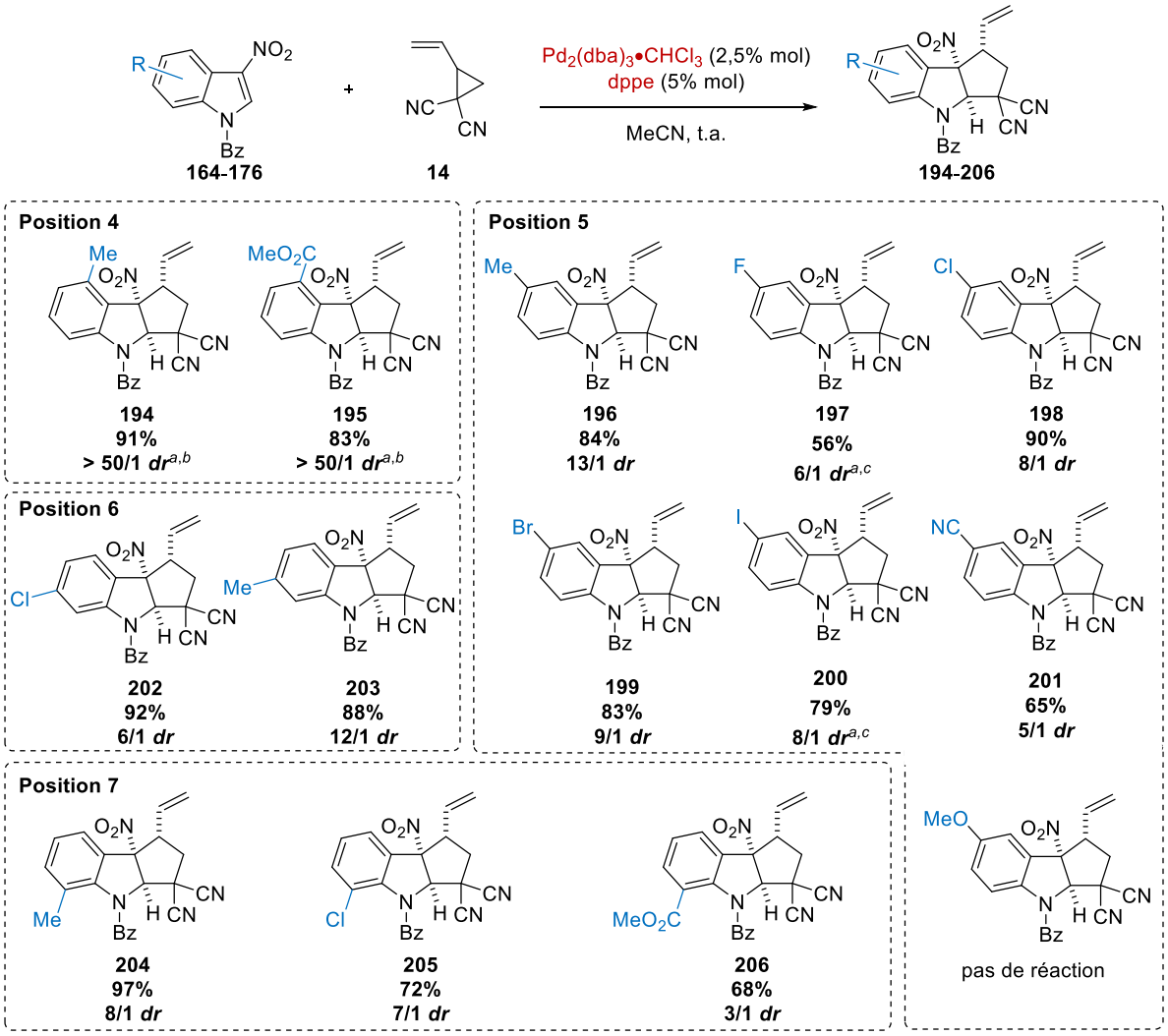
Parmi les divers groupements protecteurs qu'il est possible d'introduire sur le 3-nitroindole, le groupement benzoyle nous a permis d'obtenir le meilleur compromis entre un bon rendement et une diastéréosélectivité satisfaisante. Nous avons donc décidé de conserver ce groupement pour la suite de l'étude de champ d'application de la réaction.

II.2.2.4.2. Variation de la substitution de l'indole

Nous avons ensuite évalué l'influence de la substitution du nitroindole sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction. Les *N*-benzoyl-nitroindoles **164-176** substituées sur toutes les positions du cycle aromatique (hormis la position 2), possédant divers profils stériques et électroniques ont ainsi été testés dans la réaction de cycloaddition (Schéma 75).

L'emploi de nitroindoles possédant un substituant en position 4 a considérablement ralenti la réaction de cycloaddition. Dans l'acétonitrile, cette cinétique très lente a conduit à la dégradation du vinylcyclopropane **14**, avec une conversion très faible des nitroindoles **164** et **165** portant respectivement un groupement méthyle et méthoxycarbonyle. Réaliser la réaction dans le DMF en utilisant 2,0 équivalents de **14** a permis d'empêcher la polymérisation du VCP et favoriser la réaction de cycloaddition. Les produits **194** et **195** ont ainsi pu être obtenus avec d'excellentes diastéréosélectivités (*dr* > 50/1) et des rendements de 91 et 83% respectivement. Ce résultat très encourageant semble indiquer que l'encombrement de la position 4 de l'indole joue un rôle important dans le contrôle de la diastéréosélectivité de la réaction.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité des nitroindoles **166-172** possédant un substituant en position 5. L'emploi du *N*-benzoyl-5-méthyl-3-nitroindole **166**, a par exemple permis une augmentation de la diastéréosélectivité (13/1 *dr*). La cycloaddition a également toléré la présence de substituants halogénés sur la position 5 de l'indole, tels qu'un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.



[a] DMF utilisé au lieu de MeCN. [b] 2,0 éq. de vinylcyclopropane. [c] 1,5 éq. de vinylcyclopropane.

Schéma 75

Dans le cas des substrats bromés et iodés, il est à noter que la réaction compétitive d'addition oxydante de la liaison carbone-halogène sur le complexe de palladium ne s'est pas produite, ce qui semblerait indiquer que la cycloaddition est cinétiquement favorisée par rapport à ce processus potentiellement concurrentiel (Schéma 76).

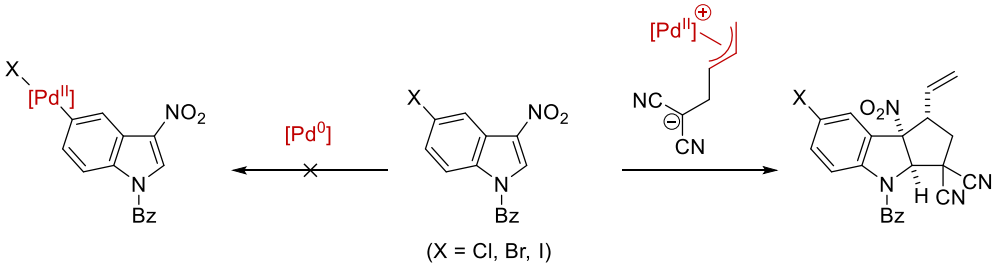


Schéma 76

La présence d'un groupement fortement électro-attracteur tel qu'un groupement cyano en position 5 a conduit à une légère baisse de rendement et de diastéréosélectivité. De manière surprenante, avec un groupement fortement donneur tel qu'un méthoxy sur la position 5, seule la dégradation du vinylcyclopropane a été observée, sans aucune formation du cycloadduit attendu. La substitution en position 6 par des groupements méthyle ou chloro également été étudiée sans baisse significative du rendement de la réaction. Enfin, il a été possible d'introduire des substituants sur la position 7 de l'indole, tel qu'un groupement méthyle, chloro ou méthoxycarbonyle. Cependant, dans ce dernier cas, une baisse notable de diastéréosélectivité a été observée (3/1 *dr*).

Nous avons ainsi montré que cette réaction de désaromatisation de 3-nitroindoles par la cycloaddition [3+2] palladocatalysée de vinylcyclopropanes bénéficiait d'une bonne tolérance fonctionnelle, avec l'introduction possible de substituants donneurs ou attracteurs, ainsi que des fonctions halogénées sur toutes les positions du cycle aromatique de l'indole.
La présence d'un groupement donneur tel qu'une fonction méthoxy en position 5 a cependant inhibé la réaction de cycloaddition, alors que la présence de substituants en position 4 a fortement ralenti la réaction, ce qui a favorisé la formation de cycloadduits possédant d'excellents rapports diastéréoisomériques (> 50/1 *dr*).

Enfin, nous nous sommes intéressés au profil de réactivité des indoles **183** et **184** portant respectivement un groupement cyano et ester méthylique sur la position 3 en lieu d'un groupement nitro. Lorsque ces substrats ont été soumis aux conditions réactionnelles optimisées, seule la dégradation du vinylcyclopropane a été observée après 2 h de réaction (Schéma 77).

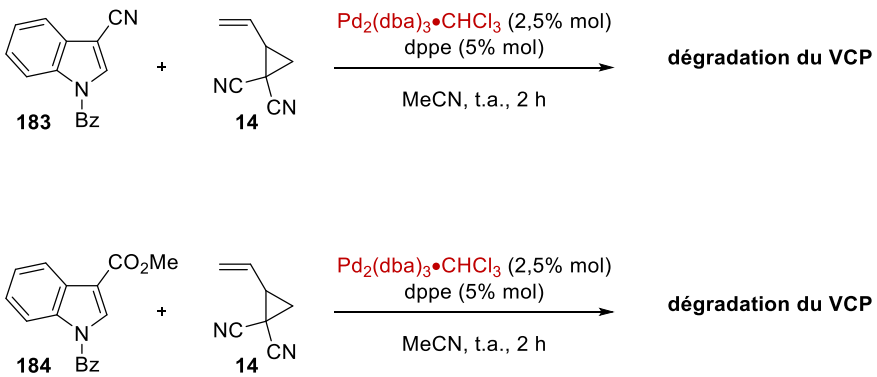
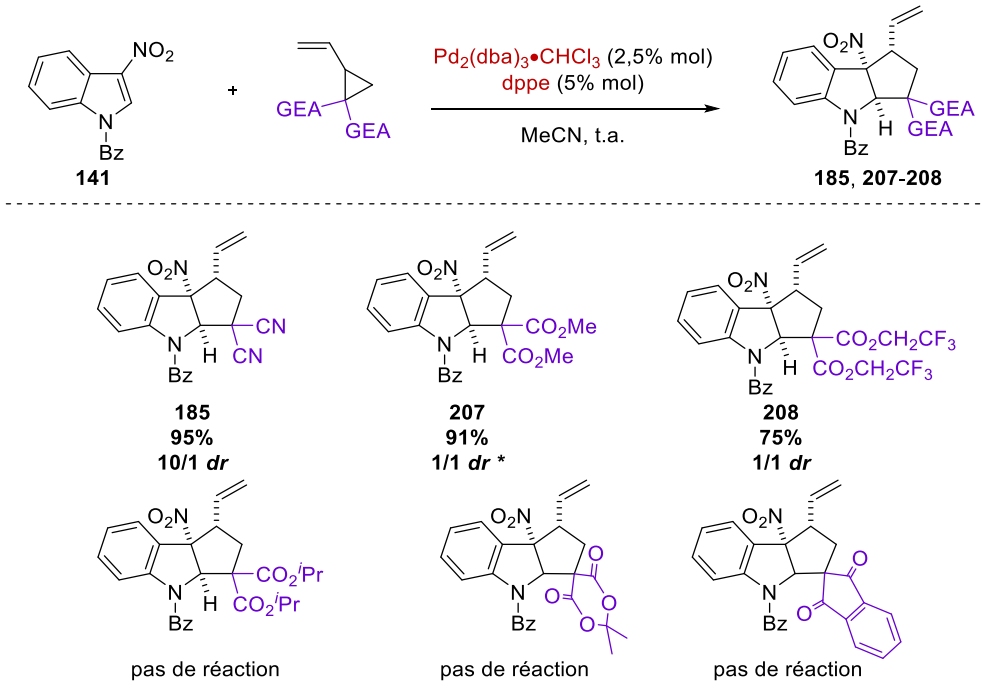


Schéma 77

Ce résultat semble indiquer que les 3-cyano et 3-méthoxycarbonylindoles ne possèdent pas un caractère électrophile assez fort pour pouvoir interagir avec l'intermédiaire zwitterionique issu de l'ouverture du VCP **14**. La présence d'un groupement électro-attracteur tel qu'une fonction nitro semble ainsi être primordiale pour le succès de cette réaction de désaromatisation.

II.2.2.4.3. Variation du vinylcyclopropane

L'extension de cette méthodologie de cycloaddition désaromatisante à une plus large variété de vinylcyclopropanes a ensuite été étudiée. Les vinylcyclopropanes précédemment préparés ont été évalués en cycloaddition (Schéma 78).



* DMF utilisé au lieu de MeCN.

Schéma 78

En plus du dicyano vinylcyclopropane **14**, nous avons montré que certains cyclopropanes portant deux groupements esters, tels que le bis(diméthoxycarbonyl) vinylcyclopropane **5** et le bis(trifluoroéthoxycarbonyl) vinylcyclopropane **8** pouvaient promouvoir la désaromatisation du *N*-benzoyl-3-nitroindole pour former les cycloadduits **207** et **208** correspondants. Ces produits ont été obtenus avec des rendements élevés (91 et 75% respectivement), mais une faible diastéréosélectivité a été observée dans les deux cas. D'autres vinylcyclopropanes diesters évalués dans cette étude, comme le cyclopropane **6** portant deux esters *iso*propyliques ou le cyclopropane **18** dérivé de l'acide de Meldrum ou de l'indane 1,3-

dione (**19**) n'ont pas mené à la formation des cycloadduits désirés, malgré des essais additionnels réalisés dans le DMF ou l'acétate d'éthyle, à température ambiante ou 50°C.

Une explication possible au manque de réactivité observé avec le vinylcyclopropane dérivé du malonate de diisopropyle pourrait provenir du fait que l'addition oxydante de ce composé sur le complexe de palladium(0) soit défavorisée du fait de l'encombrement stérique généré par les deux groupements ester *iso*propylique.

Dans le cas des vinylcyclopropanes dérivés de l'acide de Meldrum ou de l'indane-1,3-dione, la formation d'un intermédiaire de type énolate de palladium, dont la liaison Pd-O limiterait la réactivité, pourrait être invoquée (Schéma 79, équation *a*). L'existence d'un tel intermédiaire pourrait également expliquer le manque de diastéréosélectivité observé pour les VCPs diméthyle et difluoroéthyle esters : la formation d'un tel complexe pourrait ralentir l'équilibre π-σ-π et l'inversion du complexe π-allylique de palladium nécessaires à l'établissement d'une bonne diastéréosélectivité (Schéma 79, équation *b*).

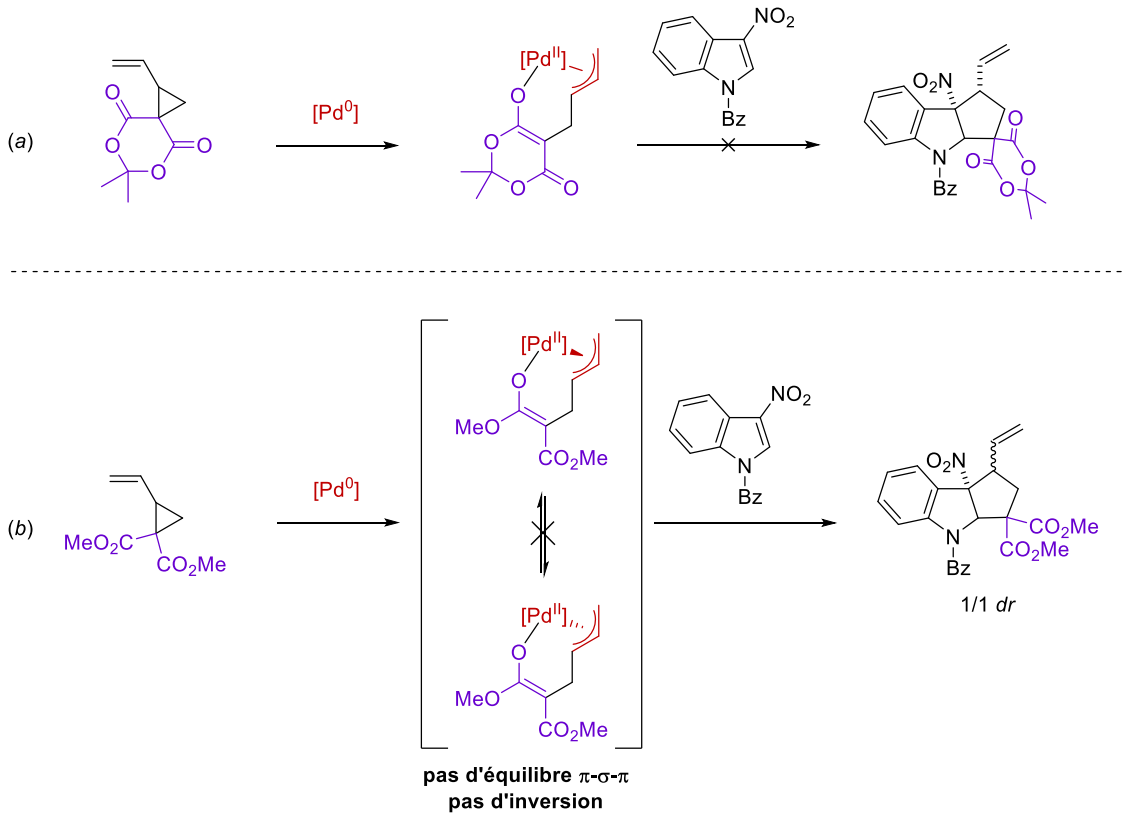


Schéma 79

II.2.2.4.4. Montée en échelle et dérivatisation des cycloadduits

Afin de démontrer l'efficacité de cette réaction de cycloaddition [3+2] désaromatisante, nous avons réalisé une expérience de montée en échelle en synthétisant le cycloadduit standard **185** à l'échelle d'un gramme (Schéma 80).

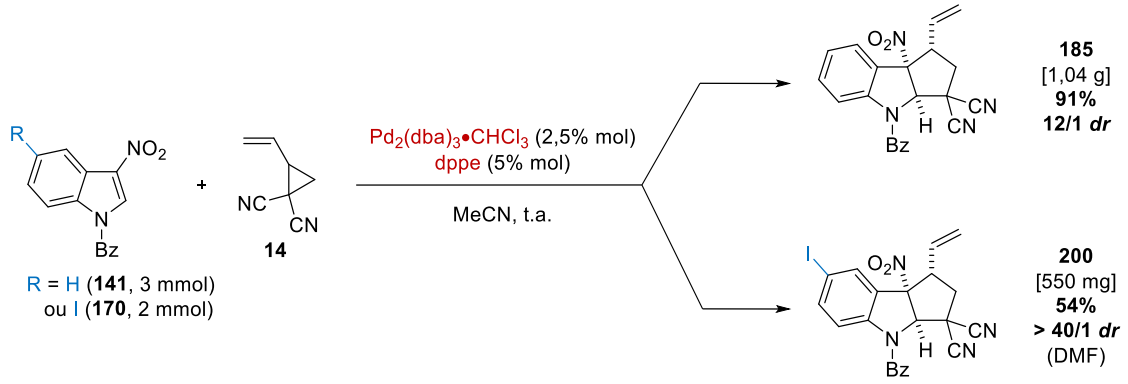


Schéma 80

La synthèse de **185** a ainsi été réalisée dans les conditions optimisées à partir de 3 mmol de *N*-benzoyl-3-nitroindole **141** et de 3 mmol du dicyano vinylcyclopropane **14**. Un échantillon de 1,04 g de **185** a été isolé avec un rendement de 91% et un rapport diastéréoisomérique de 12/1. Nous avons ainsi montré qu'il était possible de réaliser cette réaction sur une échelle 15 fois plus importante que celle sur laquelle nous avons précédemment travaillé, qui était de 0,2 mmol.

Nous nous sommes ensuite demandés s'il était possible d'employer certains de ces cycloadduits en tant que plateformes de fonctionnalisation, afin d'introduire diverses fonctions autrement difficiles d'accès. Pour cela, nous avons synthétisé le cycloadduit 5-iodo **200**, cette fois sur une échelle de 2 mmol. A cette échelle, l'isolement du diastéréoisomère majoritaire a pu être effectuée par colonne chromatographique, pour mener à 550 mg d'une fraction diastéréoisomériquement enrichie de **200** (> 40/1 *dr*), pour un rendement de 54%.
Nous avons par la suite réalisé des expériences de post-fonctionnalisation de **200**, en effectuant des réactions de couplage croisé palladocatalysées (Schéma 81).

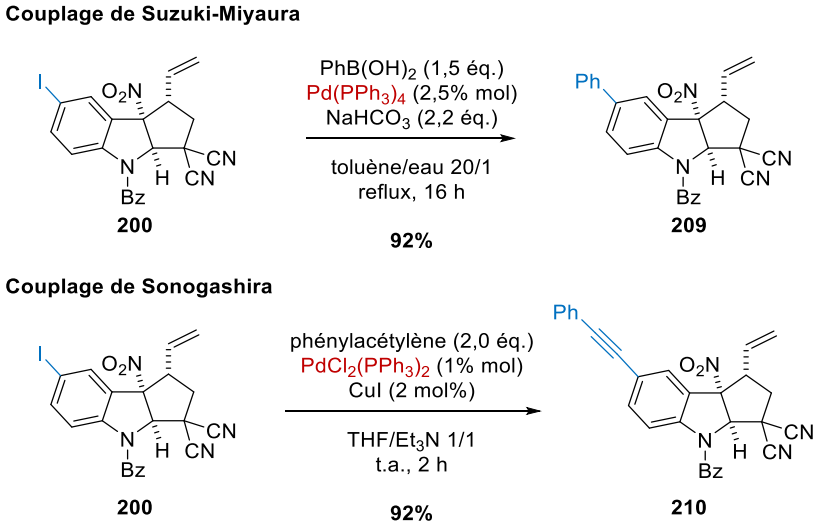


Schéma 81

La liaison Csp^2-I du cycloadduit **200** a ainsi été convertie en liaison Csp^2-Csp^2 par le biais d'un couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide phénylboronique en présence de 2,5% molaire du complexe de palladium(0) $Pd(PPh_3)_4$.[104] Cette réaction a ainsi permis d'introduire un fragment phényle sur la position 5 de l'indole avec un rendement de 92%. L'introduction d'une fonction alcyne a également été réalisée grâce à un couplage de Sonogashira de **200** avec le phénylacétylène.[105] En présence de 1% molaire du complexe de palladium(II) $PdCl_2(PPh_3)_2$ et de 2% molaire d'iodure de cuivre(I), l'alcyne **210** a été isolé avec 92% de rendement.

Ces exemples de post-fonctionnalisation ouvrent ainsi l'accès à l'introduction de nouveaux motifs de fonctionnalisation sur la position 5 des cyclopenta[*b*]indolines.

II.2.2.5. Proposition d'un modèle expliquant la diastéréosélectivité observée

En accord avec le mécanisme décrit par Tsuji et Trost, nous proposons le cycle catalytique suivant (Schéma 82).

[104] (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866-867. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (c) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119.

[105] (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.

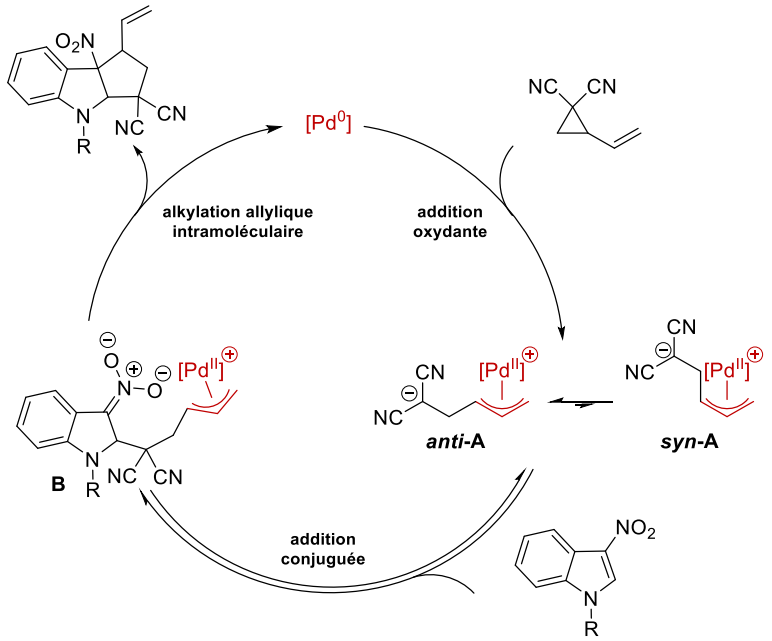


Schéma 82

- Dans un premier temps, l'addition oxydante du vinylcyclopropane sur le complexe de palladium(0) permettrait de former l'intermédiaire zwitterionique π-allylique **A**. Un équilibre π-σ-π serait mis en place entre les isomères *syn* et *anti* de cet intermédiaire, en faveur de l'isomère *anti* plus stable.
- Dans un second temps, le fragment malonate nucléophile de cet intermédiaire ouvert pourrait réaliser une addition de Michael réversible sur la position 2 électrophile du 3-nitroindole.
- Le nitronate **B** intermédiairement formé pourrait alors être piégé par le complexe π-allylique électrophile. Cette étape d'alkylation allylique intramoléculaire constituerait ainsi l'étape de cyclisation et permettrait de former le produit attendu et de réduire le complexe de palladium, régénérant ainsi l'espèce active de palladium(0).

Cette proposition de mécanisme offrirait une explication plausible à la régiosélectivité de cette réaction de cycloaddition, mais ne permettrait cependant pas d'expliquer la diastéréosélectivité observée lors de cette transformation. Afin de tenter de rationaliser cette diastéréosélectivité, il convient de comparer les états de transition possibles lors de l'étape de cyclisation. En effet, si l'on considère un contrôle cinétique de la réaction dû à une irréversibilité de cette dernière étape, c'est à ce stade que la contrôle de la stéréochimie s'effectuerait. (Schéma 84).

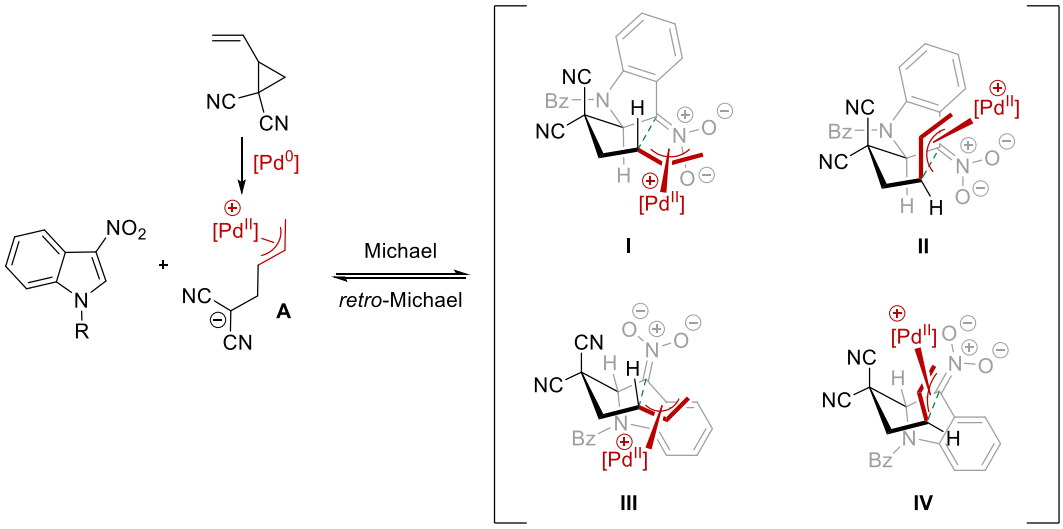


Schéma 83

Une fois l'addition de Michael de l'intermédiaire **A** réalisée sur le 3-nitroindole, l'addition nucléophile intramoléculaire du nitronate sur le complexe π-allylique de palladium pourrait se dérouler selon quatre états de transition *pseudo*-chaise en compétition, nommés ici **I**, **II**, **III**, et **IV**. Les états de transition **I** et **II** seraient ceux qui placent l'atome d'azote de l'indole en position *pseudo*-équatoriale, alors que les états de transition **III** et **IV** placeraient cet atome en position *pseudo*-axiale. Le placement de la liaison carbone-azote du cycle indole en position *pseudo*-axiale devrait générer des gênes 1,3-diaxiales très importantes, ce qui impliquerait que les états de transition **III** et **IV** seraient cinétiquement défavorisés.

Pour la suite de ce modèle, nous nous focaliserons donc sur l'étude des états de transition **I** et **II** (Schéma 84).

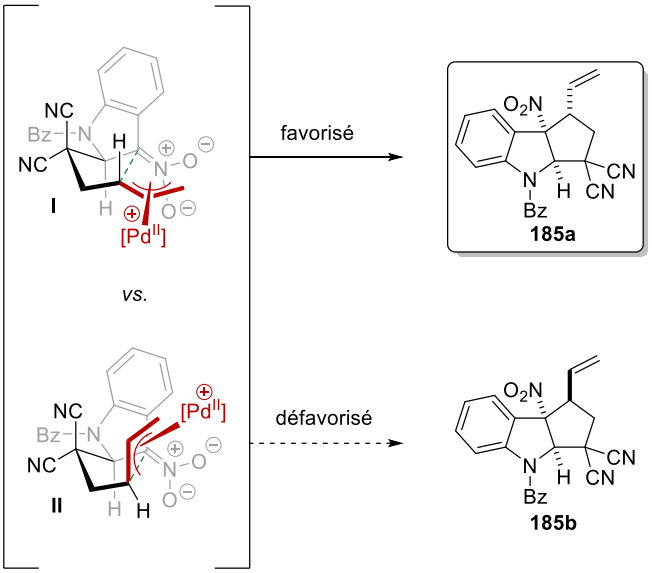


Schéma 84

Ces états de transition diffèrent de par l'orientation du complexe π-allylpalladium(II) ; dans **I**, le π-allyle serait placé en position *pseudo*-équatoriale, alors que dans **II**, celui-ci serait placé en position *pseudo*-axiale. L'état de transition **I** serait alors le plus favorable, car ce serait celui pour lequel l'ensemble des gênes 1,3-diaxiales serait minimisé. La formation du cycloadduit **185a** serait ainsi favorisée par rapport à celle du cycloadduit **185b**.

Pour prouver le caractère irréversible de l'étape de cyclisation,un échantillon diastéréoisomériquement pur de **185a** a été engagé dans les conditions réactionnelles optimisées. Alors qu'aucune variation du rapport diastéréoisomérique n'a été observéel'ouverture du cycloadduit par le complexe de palladium semble impossible, ce qui confirmerait que la diastéréosélectivité n'est pas gérée de manière thermodynamique.

Le modèle décrit ci-dessus est en accord avec le cas particulier des 3-nitroindoles substitués en position 4, pour lesquelles une diastéréosélectivité totale a pu être obtenue (Schéma 85). La présence d'un substituant en position 4 de l'indole (noté R ci-dessous) permettrait de mieux discriminer les deux états de transition correspondants (**I'** et **II'**). En effet, dans l'état de transition **II'**, une gêne stérique additionnelle serait générée entre le complexe π-allylique situé en position *pseudo*-axiale et le substituant R. , ce qui permettrait d'expliquer la formation très majoritaire du diastéréoisomère *syn-syn* issu de **I'**.

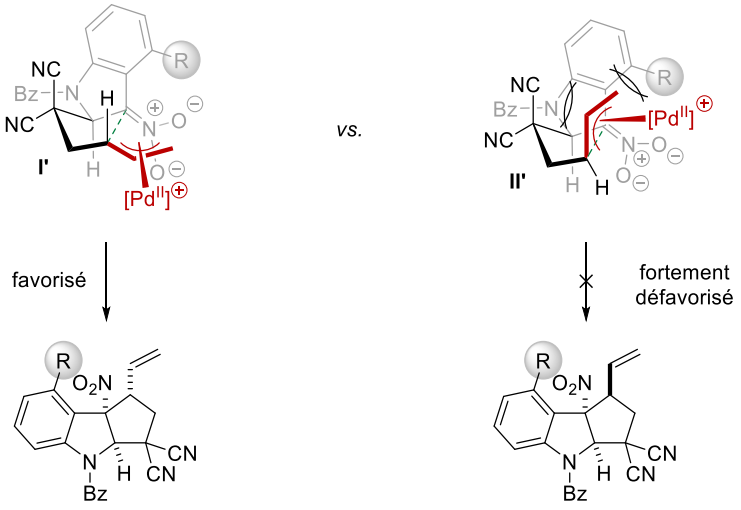


Schéma 85

Ces modèles permettent de proposer une explication à la diastéréosélectivité que nous avons observée pour les cycloadduits **194** et **195**. Cependant, la modélisation par DFT des états de transition **I**, **II**, **III** et **IV** mentionnés ci-dessus pourrait donner des éléments de réponse plus concrets quant au mécanisme qui entre réellement en jeu dans cette transformation.

II.2.2.6. Evaluation d'un homologue 2-nitroindole

Nous avons également évalué l'emploi de 2-nitroindoles dans cette réaction de désaromatisation. Le 1*H*-2-nitroindole a été préparé en quatre étapes à partir de l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde. La première étape de cette synthèse a consisté en la substitution nucléophile aromatique de l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde par l'azoture de sodium, selon le protocole décrit par Feldman *et al.*[106] Une réaction de Henry du nitrométhane suivie d'une réaction d'élimination en présence d'anhydride acétique a permis de former le 2-azido-β-nitrostyrène **212**, qui, chauffé au reflux de l'*ortho*-xylène, a permis dede fournir le 2-nitroindole **213** *via* la formation transitoire d'un arylnitrène.[107] Enfin, la benzoylation de **213** selon les conditions précédemment décrites a permis l'obtention du *N*-benzoyl-2-nitroindole **214** avec un rendement de 51%.

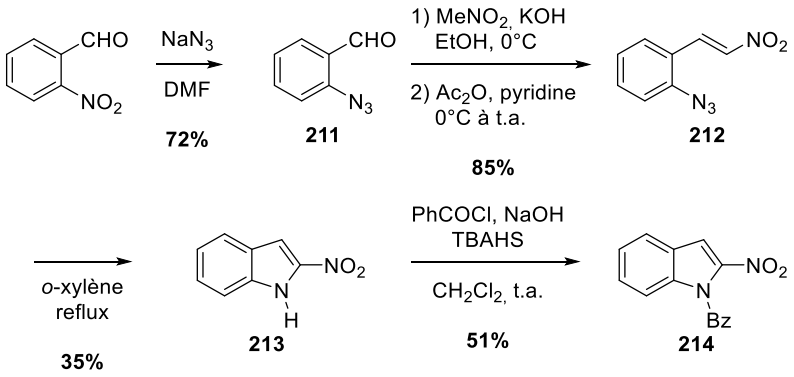


Schéma 86

La cycloaddition du *N*-benzoyl-2-nitroindole **214** avec le dicyano vinylcyclopropane **14** a alors été étudiée. Un excellent résultat a été obtenu pour cette transformation : la cyclopenta[*b*]indoline **215** a pu être isolée avec un rendement de 99% et une diastéréosélectivité supérieure à 50/1. La configuration relative de ce produit a été confirmée par l'étude d'un cliché de diffraction des rayons X, qui a indiqué que la stéréochimie de ce composé était de type *syn*-*syn* (Schéma 87).[108]

[106] Feldman, K. S.; Gonzalez, I. Y.; Glinkerman, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15138-15141.

[107] Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5603-5606.

[108] La résolution de cette structure a été réalisée par Geoffrey Gontard (Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris)

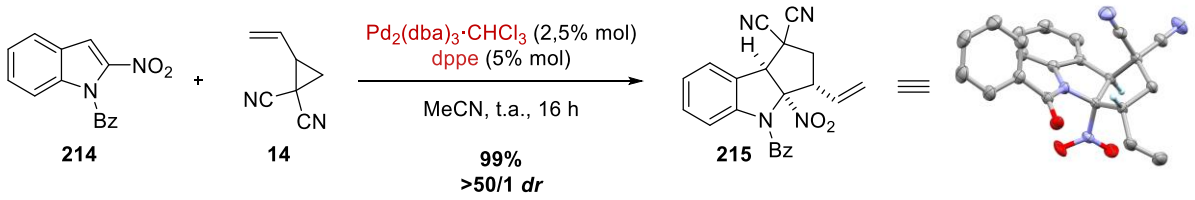


Schéma 87

Ce résultat a permis de montrer qu'il est envisageable d'étendre la méthodologie de désaromatisation par cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes à d'autres nitroarènes que les 3-nitroindoles. Dans ce contexte, nous nous sommes tournés vers l'évaluation d'une plus large gamme de composés nitroaromatiques dans cette réaction.

II.2.3. Vers la désaromatisation d'autres nitroarènes

II.2.3.1. Essais préliminaires

Nous avons dans un premier temps étudié la réactivité de composés nitroaromatiques ayant été précédemment employés dans des processus de cycloaddition désaromatisante avec des hétérodipôles, tels que des nitronaphtalènes, des nitropyridines ou des nitroquinolines (Schéma 88).

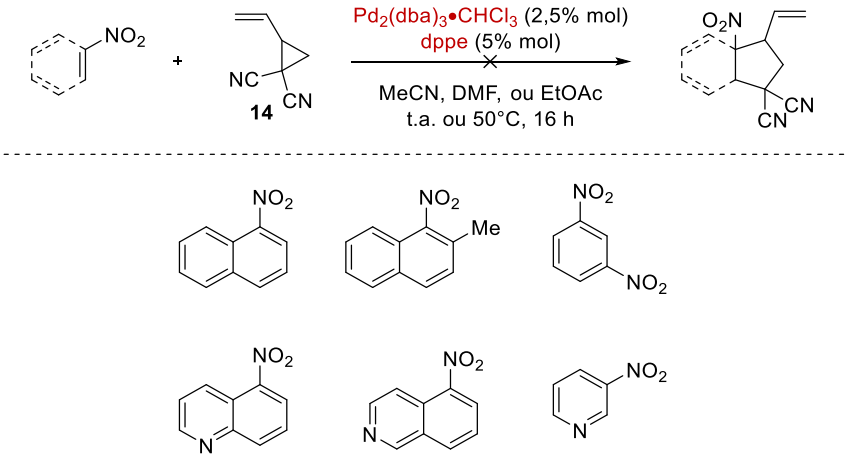


Schéma 88

Une sélection de nitroarènes a ainsi été évaluée dans le cadre de la réaction de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes précédemment optimisée. Cependant, aucun de ces composés n'a réagi avec le VCP **14** dans les conditions décrites ci-dessus, ni même en employant d'autres solvants ou en élevant la température du milieu réactionnel à 50°C. Dans ces cas, seule la dégradation du vinylcyclopropane a été observée.

II.2.3.2. Evaluation du motif 3-nitrobenzofurane

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude des 3-nitrobenzofuranes. En effet, ces composés avaient été employés dans des réactions de désaromatisation par le groupe de Piettre et Chataigner et s'étaient révélés être des substrats particulièrement performants.[81]

Pour préparer le 5-acétoxy-3-nitrobenzofurane **217**, nous avons suivi la voie de synthèse décrite par Granik.[109] La condensation de la diméthylamino-nitroénamine sur la *para*-benzoquinone a été réalisée en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans l'acide acétique pour former le 5-hydroxy-3-nitrobenzofurane **216**. Ce composé a directement été engagé dans une réaction d'acétylation au reflux de l'anhydride acétique pour former le 5-acétoxy-3-nitrobenzofurane **217** attendu avec un rendement de 68% sur deux étapes (Schéma 89).

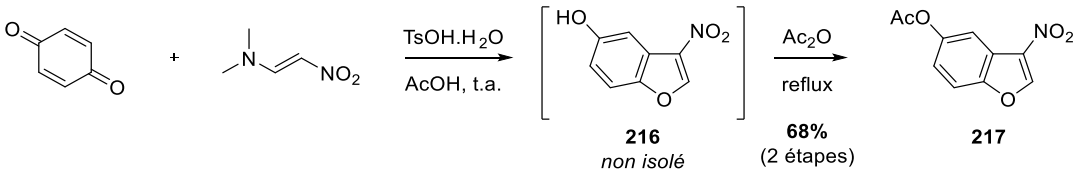


Schéma 89

La cycloaddition du benzofurane **217** avec le vinylcyclopropane **14** a ensuite été étudiée. Dans les conditions optimisées pour la famille de 3-nitroindoles, nous avons constaté que le cycloadduit **218** désiré était bien formé. Ce composé a pu être isolé avec un rendement de 99% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (3/1 *dr*) (Schéma 90).

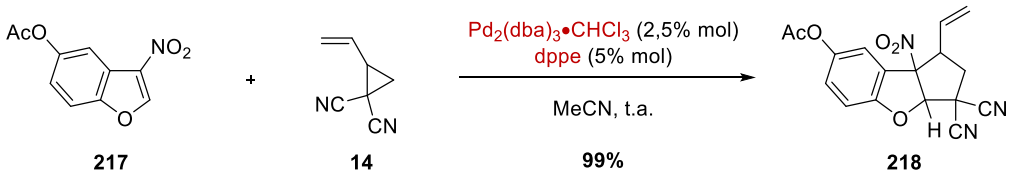


Schéma 90

Ce résultat obtenu sur une nouvelle famille de composés nitroaromatiques était particulièrement encourageant. Cependant, très peu de voies de synthèse de 3-nitrobenzofuranes étaient décrites dans la littérature, et la méthode décrite ci-dessus semblait limitée à l'emploi de la *para*-benzoquinone ou de la 2,3-dichloro-*para*-benzoquinone.

[109] V. M. Lyubchanskaya, G. S. Chernov, V. G. Granik, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 589.

Au reagrd des résultats encourageants obtenus dans la désaromatisation du *N*-benzoyl-2-nitroindole, nous nous sommes tournés vers l'étude de la réactivité de leurs analogues oxygénés, les 2-nitrobenzofuranes.

II.2.3.3. Evaluation du motif 2-nitrobenzofurane[110]

II.2.3.3.1. Synthèse des substrats

La synthèse des 2-nitrobenzofuranes a été réalisée selon une séquence décrite par l'équipe de Tromelin qui fait intervenir la réaction des salicyladéhydes **219-232** avec le bromonitrométhane en présence de carbonate de potassium.[111] Cette stratégie a reposé sur une première étape de substitution nucléophile de type S_N2 suivie d'une réaction de Henry intramoléculaire pour former les dihydrobenzofuranes **219'-232'**. Ces composés ont directement été engagés dans une réaction d'acétylation au reflux de l'anhydride acétique qui a entraîné la réaromatisation du système pour former les 2-nitrobenzofuranes **233-246** (Schéma 91).

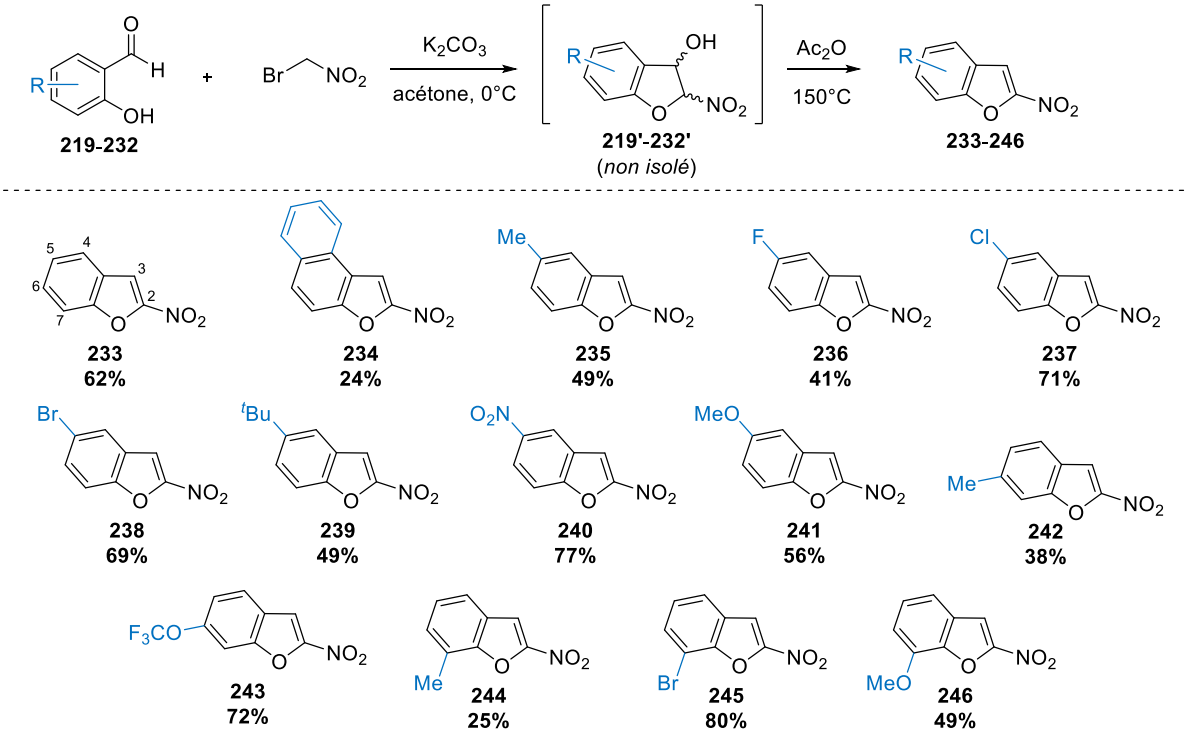


Schéma 91

[110] Travail réalisé en collaboration avec Johanne Ling (Etudiante de Master 2 Recherche de l'Université Pierre et Marie Curie, Janvier – Juillet 2017).

[111] Tromelin, A.; Demerseman, P.; Royer, R. *Synthesis* **1985**, *11*, 1074-1076.

Une large gamme de 2-nitrobenzofuranes a ainsi pu être préparée selon cette méthode. Les rendements obtenus pour cette synthèse sont compris entre 24 et 80% sur deux étapes, avec de meilleurs résultats obtenus pour des salicylaldéhydes possédant un groupement électro-attracteur tel qu'une fonction nitro. A l'inverse, la présence de groupements électro-donneurs tels qu'un méthyle ou un méthoxy a eu tendance à diminuer le rendement de la réaction. De même, la synthèse du naphtobenzofurane **234** s'est révélée moins efficace, avec un rendement de 24% pour ce composé.

II.2.3.3.2. Résultats préliminaires

Nous avons ensuite étudié la réactivité de ces 2-nitrobenzofuranes dans la réaction de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes précédemment appliquée aux nitroindoles. Dans les conditions préalablement optimisées, la réaction entre le 5-bromo-2-nitrobenzofurane **238** et le dicyano vinylcyclopropane **14** a conduit à la formation des cycloadduits épimères **247a** et **247b** (68%, 1/1 *dr*, isolés sous forme du mélange des deux diastéréoisomères), ainsi que d'un troisième produit **247'** minoritaire issu de l'élimination formelle d'une molécule de HNO_2 ayant induit la réaromatisation du système benzofurane (Schéma 92).

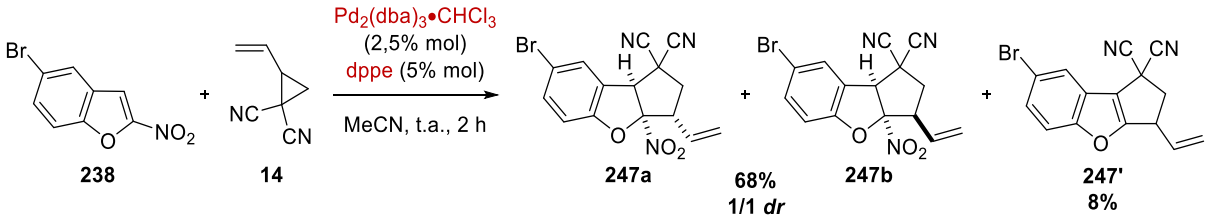


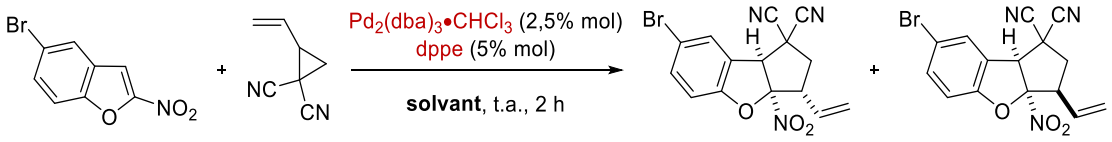
Schéma 92

Dans le contexte de ces premiers résultats, nous avons commencé la mise au point des conditions réactionnelles dans le but d'améliorer le rendement et la diastéréosélectivité de cette réaction, ainsi que d'endiguer la formation du benzofurane **247'**.

II.2.3.3.3. Optimisation des conditions expérimentales

Cette optimisation s'est une nouvelle fois déroulée en deux étapes : nous avons d'abord étudié l'effet du solvant sur la réaction, en gardant comme catalyseur le couple $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ / dppe. Les réactions de cycloaddition décrites ci-dessous ont été réalisées à température ambiante avec des quantités équimolaires de 5-bromo-2-nitrobenzofurane **238** et de dicyanovinylcyclopropane **14**. Le rapport diastéréoisomérique et la conversion de cette réaction ont été déterminés par RMN ^1H du brut réactionnel en utilisant le 2-bromo-1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (Tableau 4).

Tableau 4



238 **14** **247a** **247b**

Entrée	Solvant	Conv.[a] (%)	*rd*[b]
1	MeCN	>95 [68][c,d]	1/1
2	THF	83	1/1,1
3	dioxane	74	1/1,1
4	toluène	77	1/1,2
5	MeOH	17[e]	n.d.
6	$CHCl_3$	89	1/1
7	CH_2Cl_2	>95 [88][c]	1/1
8	DCE	>95 [73][c]	1/1

[a] Conversion du benzofurane **238** déterminée par RMN ^{1}H avec le 2-bromo-1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. [b] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. [c] Rendement isolé. [d] Accompagné de la formation du produit d'élimination **247'** (8%) [e] Dégradation partielle du vinylcyclopropane.

Il est important de noter que la totalité des solvants évalués dans cette optimisation a permis de réduire à moins de 1% la formation du produit d'élimination **247'**.

Une baisse notable de la conversion a été observée lorsque le THF (83% conversion), le dioxane (74% conversion) ou le toluène (77% conversion) ont été utilisés (Tableau 4, entrées 2 à 4). Une diminution encore plus drastique a été observée avec l'emploi du méthanol (17% conversion, Tableau 4, entrée 5), pour lequel la formation des cycloadduits **247a-b** n'a pas été observée. L'emploi de solvants chlorés a permis d'atteindre des conversions très élevées (Tableau 4, entrées 6 à 8), avec notamment un rendement isolé de 88% dans le cas du dichlorométhane.Nous n'avons cependant pas observé d'effet significatif du solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction : celle-ci reste très faible, avec un *dr* maximum de 1/1,2 obtenu lorsque le toluène a été employé comme solvant (Tableau 4, entrée 4).[112]

Au vu de ces résultats, nous avons choisi de garder le dichlorométhane comme solvant pour la seconde phase d'optimisation, qui a porté sur l'étude de l'influence du ligand du palladium (Tableau 5).

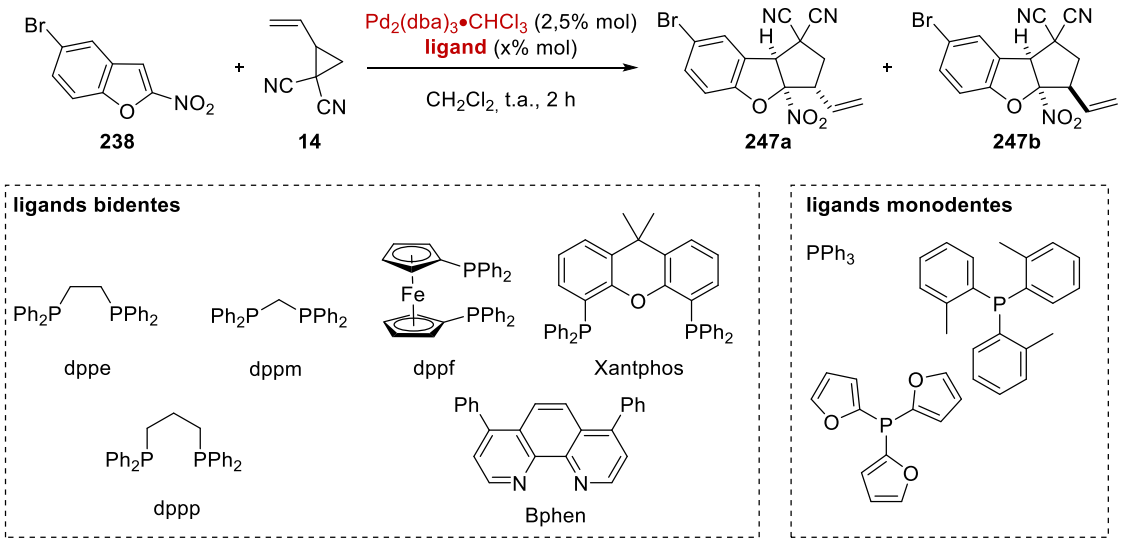
En utilisant simplement le $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ sans autre ligand que le dba, aucune réaction n'a eu lieu (Tableau 5, entrée 1). Il est donc apparu primordial d'ajouter un ligand au

[112] La stéréochimie relative des cycloadduits **247a** et **247b** a été déterminée par RMN NOESY.

complexe de palladium afin d'obtenir la réactivité attendue. Divers ligands bidentes ou monodentes possédant différents profils stéréoélectroniques ont alors été évalués.

L'emploi de ligands analogues au dppe tel que le dppp, le dppm ou le dppf a conduit à une baisse notable de la conversion, sans pour autant améliorer la diastéréosélectivité de la réaction (Tableau 5, entrées 3 à 5). La dégradation totale du vinylcyclopropane a été observée dans le cas du Xantphos, de la triphénylphosphine ou de la tri(2-furylphosphine) (Tableau 5, entrées 6-8), alors que l'emploi de tri(*ortho*-tolyl)phosphine a induit une baisse importante du rendement de (27%, Tableau 5, entrée 9). Enfin, lorsque la bathophénantroline a été utilisée, aucune conversion du vinylcyclopropane n'a été observée (Tableau 5, entrée 10).

Tableau 5



Entrée	Ligand (% mol)	Conv.[a] (%)	*rd*[b]
1	-	<5	n.d.
2	dppe (5)	>95 [88][c]	1/1
3	dppp (5)	87	1/1
4	dppm (5)	27	1/1
5	dppf (5)	72	1/1
6	Xantphos (5)	<5[d]	n.d.
7	PPh_3 (10)	<5[d]	n.d.
8	P(2-furyl)$_3$ (10)	<5[d]	n.d.
9	P(*o*Tol)$_3$ (10)	27	1/1,2
10	Bphen (5)	<5[e]	n.d.

[a] Conversion du benzofurane **238** déterminée par RMN ^{1}H avec le 2-bromo-1,3,5-méthoxybenzène comme étalon interne. [b] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. [c] Rendement isolé. [d] Dégradation du vinylcyclopropane. [e] Aucune réaction.

A l'issue de cette phase d'optimisation, les conditions réactionnelles optimales ont donc consisté donc en l'emploi de quantités équimolaires du 5-bromo-2-nitrobenzofurane **238** et du

vinylcyclopropane **14** en présence de 2,5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$, 5% molaire de dppe dans le dichlorométhane à température ambiante. Dans ces conditions, les cycloadduits **247a-b** ont pu être isolés avec un rendement de 88% pour un rapport diastéréoisomérique de 1/1.

II.2.3.3.4. Etude préliminaire du champ d'application de la réaction

Nous avons débuté l'étude du champ d'application de cette réaction de désaromatisation de 2-nitrobenzofuranes avec l'évaluation des substrats **233**, **234**, **235**, **237, 245** et **246** (Schéma 93).

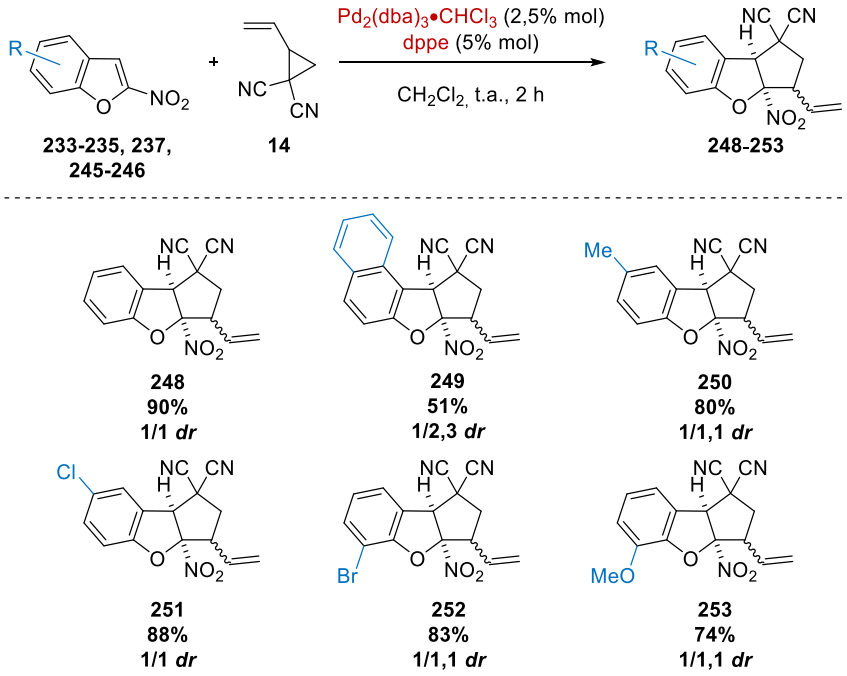


Schéma 93

Dans les conditions réactionnelles optimisées pour la désaromatisation de 2-nitrobenzofuranes, les cycloadduits **248-253** attendus ont pu être obtenus.

Le cycloadduit **248** issu du 2-nitrobenzofurane non substitué **233** a été isolé avec un rendement de 90% pour un rapport diastéréoisomérique de 1/1. Les 2-nitrobenzofuranes substitués en position 5 et 7 ont également donné de bons rendements, compris entre 74 et 90%.

Le naphtobenzofurane **234** n'a été que partiellement consommé (75% de conversion), ce qui a engendré un rendement plus faible. Néanmoins, une amélioration significative de la diastéréosélectivité a pu être observée pour ce substrat (1/2,3 *dr*). Ce résultat semble indiquer que la présence d'un substituant sur la position 4 du 2-nitrobenzofurane joue un rôle dans le contrôle de la diastéréosélectivité de cette transformation.

Ces premiers résultats ont montré que ce processus de désaromatisation pourrait être généralisé à divers 2-nitrobenzofuranes. L'étude du champ d'application de cette réaction est en cours au moment de la rédaction de ce manuscrit. En particulier, l'étude de la substitution sur la position 4 des 2-nitrobenzofuranes et l'extension de cette méthodologie à une gamme de vinylcyclopropanes plus étendue reste à développer.

II.3. Conclusion

Nous avons évalué la réactivité de plusieurs familles de nitroarènes dans des processus de cycloadditions [3+2] désaromatisantes avec des vinylcyclopropanes par catalyse au palladium (0). Cette méthodologie originale a permis l'accès à une large variété de composés polycycliques complexes à partir de synthons nitroaromatiques simples.

Une première partie de ce travail a consisté en l'étude de la réaction de cycloaddition de nitroindoles avec les vinylcyclopropanes. Cette réaction a mené à la synthèse de cycloadduits possédant un large éventail de substituants et de groupements protecteurs, avec dans la majorité des cas des rendements supérieurs à 70% et des diastéréosélectivités comprises entre 6/1 et 13/1. Parmi les 3-nitroindoles évalués, ceux portant un substituant en position 4 ont mené aux meilleurs résultats de cette série, avec des rapports diastéréoisomériques élevés (> 50/1 *dr*). La désaromatisation d'un régioisomère 2-nitroindole s'est également montrée particulièrement efficace. Cette méthodologie représente un accès rapide et efficace aux squelettes de type cyclopenta[*b*]indoline.[113]

Dans un deuxième temps, après avoir évalué une plus large gamme de composés nitroaromatiques tels que des nitronaphtalènes, des nitroquinolines ou des nitropyridines qui se sont montrés inertes dans nos conditions de cycloaddition, nous avons appliqué cette méthodologie à la famille des nitrobenzofuranes. En particulier, les 2-nitrobenzofuranes se sont avérés être de bons partenaires de cycloaddition [3+2], permettant l'obtention de cycloadduits avec des diastéréosélectivités modestes, mais des rendements compris entre 51 et 90%.

Plusieurs aspects de cette étude restent encore à approfondir : d'une part, la réactivité d'une plus large gamme de 2-nitrobenzofuranes, puis celle d'autres nitroarènes devront être évaluées. D'autre part, des études mécanistiques plus approfondies, et notamment des calculs

[113] Laugeois, M.; Ling, J.; Férard, C.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Vitale, M. R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2266-2269.

théoriques pourraient apporter une vision plus claire sur l'origine de la diastéréosélectivité de la cycloaddition. Finalement, la modélisation systématique de la richesse électronique de nitroarènes diversement fonctionnalisés pourrait permettre d'établir un seuil d'électrophilie limite au-delà duquel notre méthodologie de cycloaddition désaromatisante pourrait être applicable.

III. Réactions de cycloadditions [3+2] diastéréo- et énantiosélectives de vinylcyclopropanes et d'énals par catalyse synergique métallo-organique

Un second objectif de ce travail de thèse a été le développement d'une version diastéréo- et énantiosélective originale de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes. Comme nous avons pu le voir dans le Chapitre I de ce manuscrit, les méthodes palladocatalysées énantiosélectives décrites au début de ce projet reposaient toutes sur l'emploi de ligands chiraux. Ainsi, nous nous sommes proposés d'explorer une autre méthode énantiosélective, et plus particulièrement *via* une stratégie de catalyse synergique dans laquelle la chiralité serait apportée par un second catalyseur. (Schéma 94).

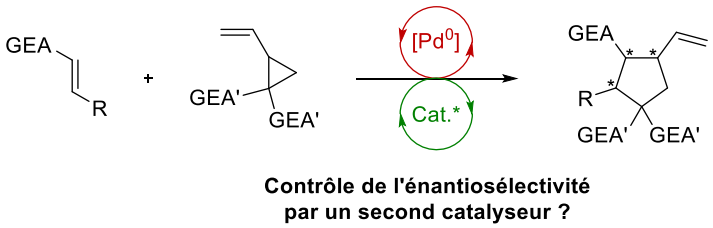


Schéma 94

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'association de catalyseurs de palladium avec des organocatalyseurs chiraux selon une stratégie dite de « Catalyse Synergique Métallo-Organique », domaine de recherche étudié au laboratoire qui a connu un essor considérable au cours des dix dernières années.[114] Selon ce concept, l'emploi de deux catalyseurs distincts pouvant activer deux substrats de façon complémentaire et orthogonale peut parfois permettre d'atteindre des réactivités autrement inaccessibles, tout en offrant de nouvelles manières de contrôler les stéréosélectivités associées.

En particulier, l'emploi d'amines chirales couplées à la catalyse métallique s'est révélé être un outil particulièrement puissant,[115] et a mené à l'élaboration de nombreuses stratégies stéréosélectives reposant sur l'organocatalyse de type énamine ou iminium ou, dans le cas qui

[114] (a) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633-658. (b) Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337-1378. (c) Inamdar, S. M.; Shinde, V. S.; Patil, N. T. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8116-8162.

[115] (a) Deng, Y.; Kumar, S.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4272-4284. (b) Meazza, M.; Rios, R. *Synthesis* **2016**, *48*, 960-973. (c) Afewerki, S.; Córdova, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13512-13570.

nous intéresse, au développement de cascades basées sur une activation organocatalytique dite « iminium-énamine ».

III.1. Etude bibliographique sur la catalyse synergique métallo-organique basée sur une cascade iminium-énamine

Les réactions en cascade sont depuis longtemps considérées comme des méthodes très efficaces pour générer des structures complexes en un minimum d'étapes de synthèse.[116] Parmi les nombreux types de réaction en cascade, les transformations impliquant la double fonctionnalisation d'aldéhydes ou de cétones α,β-insaturés selon une activation organocatalytique de type iminium/énamine ont reçu une attention soutenue (Schéma 95).[117]

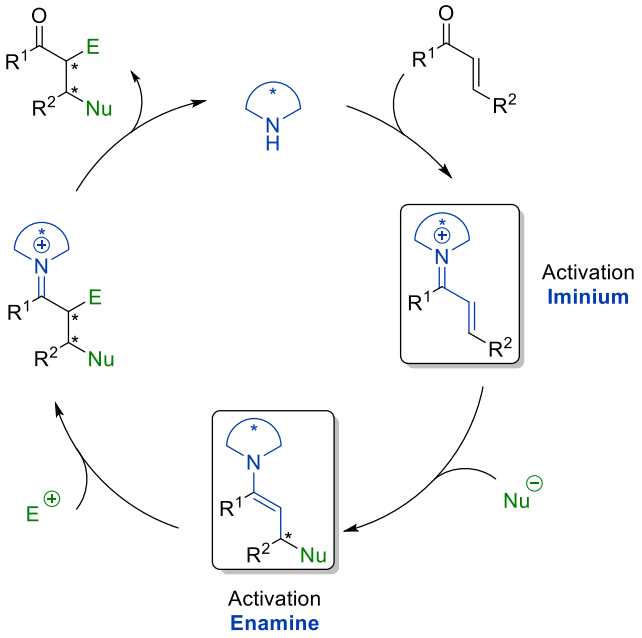


Schéma 95

Selon cette stratégie d'activation, l'introduction d'une espèce nucléophile en position β, puis d'une espèce électrophile en position α d'un dérivé carbonylé α,β-insaturé est rendue possible grâce à la formation de l'iminium α,β-insaturé correspondant et le piégeage de l'énamine transitoirement obtenue.

[116] Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186.

[117] (a) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241. (b) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053. (c) Klier, L.; Tur, F.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1080-1102. (d) Dalko, P. I. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Wiley, 2013. (e) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167-178.

Le nucléophile et l'électrophile introduits de cette manière peuvent être deux espèces distinctes ou faire partie d'une même molécule ; dans ce cas particulier, un processus de *cycloaddition formelle* est ainsi réalisable (Schéma 96).[124d]

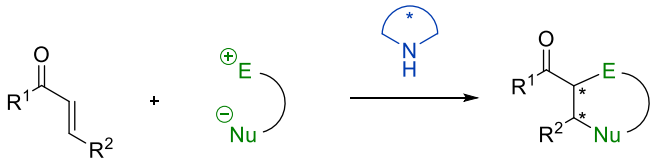


Schéma 96

Dans le cadre de la catalyse synergique métallo-organique, le développement de méthodologies associant ces cascades iminium/énamine avec l'emploi de catalyseurs métalliques a permis l'accès à des réactivités nouvelles et à la synthèse de composés cycliques hautement fonctionnalisés, que cela soit en version racémique ou énantiosélective. Dans cette section, nous montrerons les diverses avancées dans ce domaine, le catalyseur métallique ayant principalement été employé pour bénéficier de ses propriétés « Acide de Lewis » (π ou σ) ou pour sa capacité à générer des complexes π-allyliques.

III.1.1. Cascades iminium/énamine couplées à la catalyse par les acides de Lewis métalliques

III.1.1.1. Acides de Lewis π

L'activation d'un dérivé propargylique porteur d'un résidu méthylène activé, amine ou alcool par un acide de Lewis π peut conférer à ce composé un caractère *pseudo*-dipolaire puisque l'espèce résultante possède à la fois un fragment nucléophile et une fonction alcyne électrophile. L'alliance de cette activation métallique avec une cascade organocatalytique de type iminium-énamine a permis de réaliser des réactions de cycloadditions formelles originales entre des dérivés carbonylés α,β-insaturés et ces dipôles-1,3 latents (Schéma 97).[118]

[118] Pour des contributions de notre laboratoire dans ce domaine, voir : (a) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2582-2585. (b) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8322-8325. (c) Montaignac, B.; Praveen, C.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6559-6561. (d) Praveen, C.; Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2395-2404.

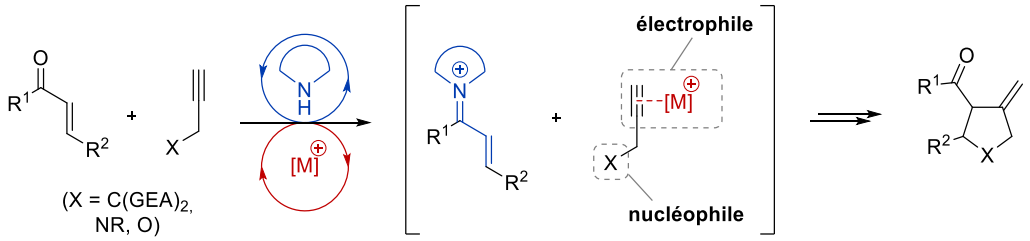


Schéma 97

Le premier exemple d'une telle stratégie métallo-organocatalytique a été décrit par l'équipe de Dixon en 2008.[119] L'emploi d'un système catalytique composé de la pyrrolidine comme organocatalyseur, et du couple triflate de cuivre(II) / triphénylphosphine comme source d'acide de Lewis carbophile a permis de promouvoir la réaction des énones **254** avec les esters maloniques propargyliques **255**. Dans ces conditions, les cyclopentènes **256** ont été obtenus avec des rendements compris entre 63 et 94%. Le ps-BEMP (une base forte phosphorée sur support solide) a été ajouté au milieu réactionnel afin de promouvoir l'addition de Michael de l'ester **254** (Schéma 98).

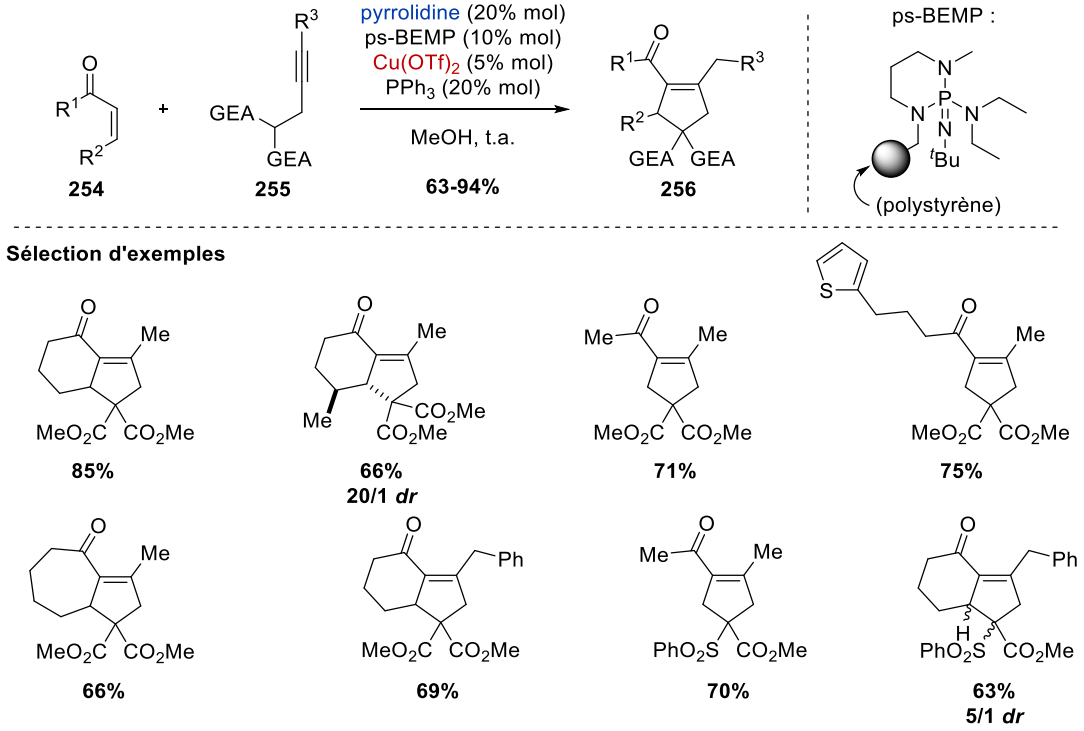


Schéma 98

Une gamme variée d'accepteurs de Michael s'est révélée compatible, conduisant à la formation de produits dérivés d'énones cycliques telles que la cyclohexénone (85%) ou la cyclohepténone

[119] Yang, T.; Ferrali, A.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2008**, *25*, 2923-2925.

(66%), ou acycliques comme la méthyle vinyle cétone (71%). Il est à noter que l'emploi d'un partenaire malonique portant une fonction alcyne interne a induit une baisse notable de rendement.

Le mécanisme proposé par les auteurs est basé sur une réactivité en cascade iminium/énamine couplée à l'activation électrophile de la fonction alcyne par le catalyseur de cuivre (I) généré *in situ* par réduction monoélectronique du précatalyseur de cuivre(II).[120] Dans un premier temps, l'iminium α,β-insaturé **A** serait obtenu par condensation de la pyrrolidine et de l'énone **254**. Cet iminium possèderait un caractère suffisamment électrophile pour subir l'addition de Michael de l'anion malonique **255** et former l'énamine **B**. Dans un second temps, la coordination du complexe de cuivre(I) à la fonction alcyne de **B** aurait pour effet d'augmenter l'électrophilie de cette dernière et de permettre l'addition intramoléculaire de l'énamine sur l'alcyne pour former l'espèce iminium-vinylcuivre(I) **C**. Une dernière étape de protodécupration et d'hydrolyse permettrait alors de régénérer les catalyseurs et de libérer l'intermédiaire **D** possédant une double liaison exocyclique. L'isomérisation de cet intermédiaire fournirait alors le cyclopentène **256** observé (Schéma 99).

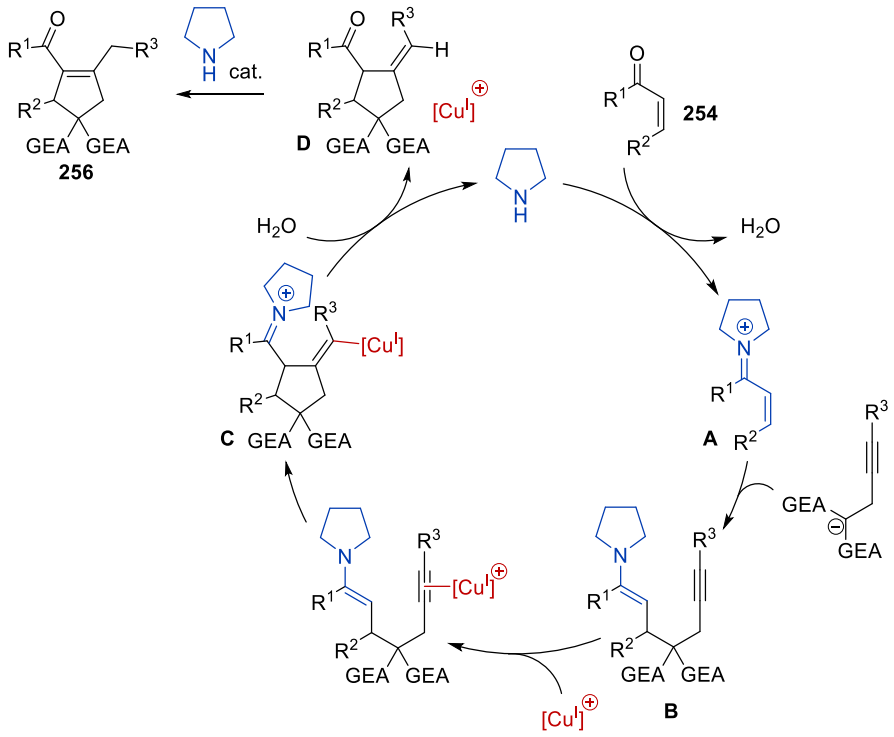
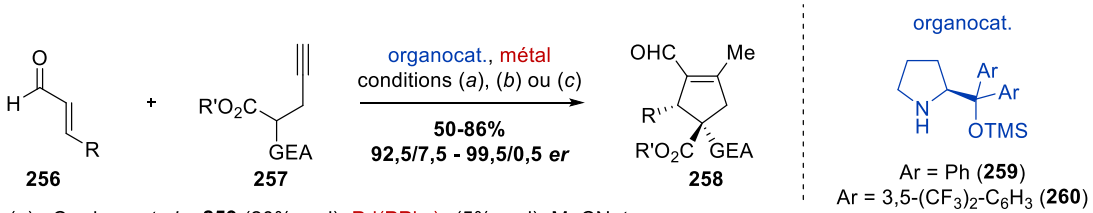


Schéma 99

[120] Nieto, S.; Metola, P.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *Organometallics* **2008**, *27*, 3608-3610.

La version asymétrique de cette réaction de carboannulation a été décrite presque simultanément par les groupes de Córdova, Jørgensen et Wang en 2010. En employant les diarylprolinols chiraux **A** et **B** et des complexes de palladium ou de cuivre en tant qu'acides de Lewis, les cyclopentènes **258** ont pu être obtenus avec d'excellents stéréocontrôles (Schéma 100).[121]



256 **257** **258**

(*a*) : Cordova *et al.* - **259** (20% mol), $Pd(PPh_3)_4$ (5% mol), MeCN, t.a.
(*b*) : Jørgensen *et al.* - **260** (10% mol), $CuOTf{\bullet}PhCH_3$ (5% mol), PPh_3 (20%mol), toluène, 4°C
(*c*) : Wang *et al.* - **260** (20% mol), $PhCO_2H$ (20% mol), $PdCl_2$ (10% mol), CH_2Cl_2, t.a.

Schéma 100

Afin d'expliquer les bonnes énantiosélectivités observées pour cette transformation, Cordova *et al.* ont invoqué un processus de DYKAT[64] dans lequel la réversibilité de l'étape d'addition de Michael jouerait un rôle primordial. Néanmoins, le manque d'études mécanistiques approfondies n'a pas permis de confirmer cette hypothèse avec certitude.

Suivant une stratégie similaire, le groupe de Wang a décrit la synthèse énantiosélective de spirocyclopentènes oxindoles à partir de 3-propargyloxindoles et d'énals,[122] alors que les préparations diastéréo- et énantiosélectives de dihydrofuranes et de dihydropyrroles ont été étudiées par les groupes de Córdova[123] et de Wang[124] (Schéma 101).

[121] (a) Zhao, G.-L.; Ullah, F.; Deiana, L.; Lin, S.; Zhang, Q.; Sun, J.; Ibrahem, I.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1585-1591. (b) Jensen, K.; Franke, P.; Arróniz, C.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1750-1753. (c) Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, S.; He, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1742-1744.

[122] Sun, W.; Zhu, G.; Wu, C.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13959-13963.

[123] Lin, S.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Sun, J.; Zhang, Q.; Leijonmarck, H.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13930-13934.

[124] Sun, W.; Zhu, G.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13958-13962.

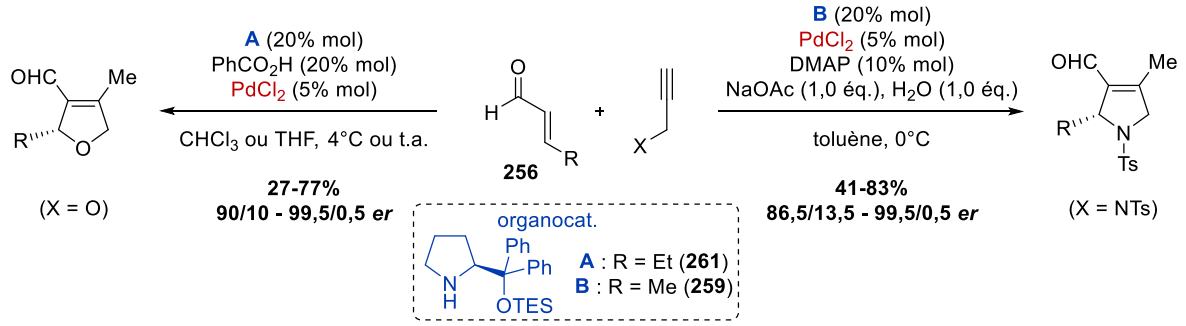


Schéma 101

Selon une cascade organocatalytique de type iminium/énamine couplée à l'activation carbophile d'une fonction alcyne par des acides de Lewis π, la synthèse stéréosélective de divers cycles à cinq chaînons (cyclopentènes, dihydrofuranes et dihydropyrroles) a ainsi pu être réalisée.

III.1.1.2. Acides de Lewis σ

L'alliance de cascades iminium-énamine couplées à l'emploi du palladium(II) en tant qu'acide de Lewis σ a été étudiée en 2016 par le groupe de Rios (Schéma 102).[125]

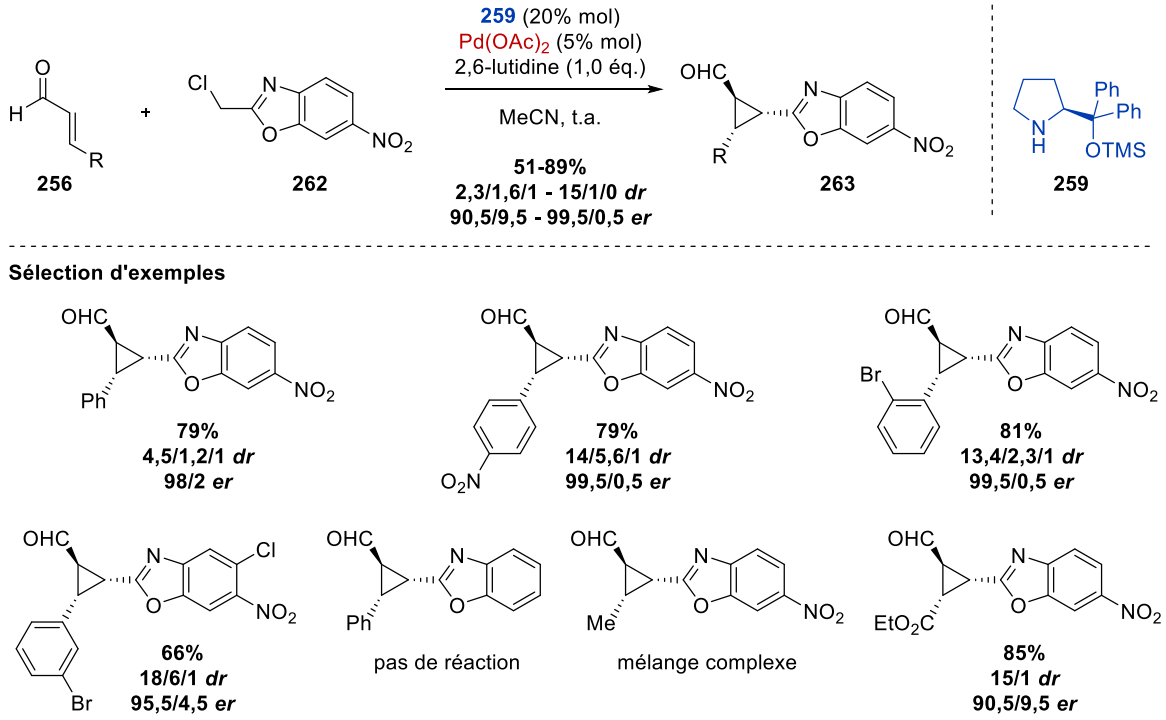


Schéma 102

[125] Meazza, M.; Light, M. E.; Mazzanti, A.; Rios, R. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 984-987.

Dans cet exemple, la cyclopropanation des énals **256** par les chloroalkylbenzoxazoles **262** (précurseurs de *pseudo*-dipôles 1,1) a été réalisée, avec une excellente énantiosélectivité et une diastéréosélectivité modérée, en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen et d'une quantité catalytique d'acétate de palladium(II).La réaction entre le cinnamaldéhyde et le 2-chlorométhyl-6-nitrobenzo[*d*]oxazole a mené à la formation du cyclopropane correspondant avec un rendement de 79%, sous la forme de trois diastéréoisomères (4,5/1,2/1 *dr*), avec un rapport énantiomérique de 98/2 pour le diastéréoisomère majoritaire. La présence d'une fonction électroattractrice en position *para* ou d'un encombrement stérique en position *ortho* du cycle aromatique de l'énal a permis une amélioration notable de la diastéréosélectivité (13,4/2,3/1 *dr*). Aucune réaction n'a cependant été observée avec l'emploi d'un benzoxazole dépourvu de fonction électroattractrice (nitro ou ester). Enfin, utiliser un énal électro-appauvri porteur d'une fonction ester en position β a permis d'améliorer significativement la diastéréosélectivité de la réaction, au prix d'une perte d'énantiosélectivité (15/1 *dr* et 90,5/9,5 *er*), alors que des énals aliphatiques ont conduit à l'obtention de mélanges complexes.

Les auteurs ont proposé un mécanisme permettant d'expliquer la formation de ces cyclopropanes. Comme précédemment, ce mécanisme repose sur la jonction synergique d'un cycle d'organocatalyse et d'un cycle de catalyse métallique (Schéma 103).

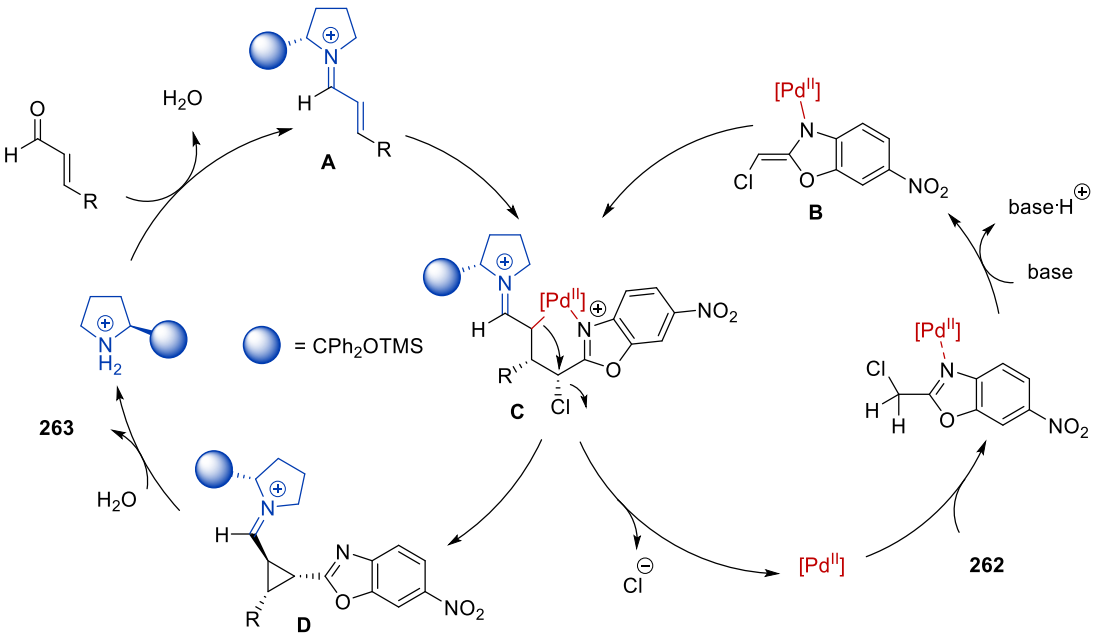


Schéma 103

D'une part, l'iminium **A** serait formé par condensation du catalyseur de Hayashi-Jørgensen sur l'aldéhyde α,β-insaturé. D'autre part, le complexe de palladium(II), par complexation

acide/base de Lewis avec l'atome d'azote du benzoxazole, faciliterait la génération de l'enamine **B** (possédant une stéréochimie *E* afin de minimiser la gêne stérique avec le complexe de palladium) *via* la déprotonation du méthylène exocyclique. L'énamine **B** s'additionnerait alors sur la face *Si* de l'iminium **A** pour former l'intermédiaire **C** qui, selon un processus de type 3-*exo*-*tet*, conduirait au cyclopropane **D**, dont l'hydrolyse générerait le composé **263** désiré.

Depuis les travaux pionniers de Dixon en 2008, la majorité des cascades métallo-organocatalytiques de type iminium-énamine a concerné l'utilisation de complexes de métaux de transition agissant en tant qu'acides de Lewis (π ou σ). L'emploi d'autres modes d'activation métallique, telle que la formation de complexes π-allyliques électrophiles de type Tsuji-Trost n'avait, au début de cette thèse, fait l'objet que d'une seule étude.

III.1.2. Cascades iminium/énamine couplées à la catalyse de type Tsuji-Trost

En s'inspirant de leurs travaux pionniers ayant permis de démontrer qu'une énamine pouvait s'additionner de manière intermoléculaire sur un complexe π-allylique de palladium,[126,127] Córdova *et al.* ont développé un processus en cascade basé sur l'utilisation d'acétates allyliques fonctionnalisés par un méthylène activé et l'organocatalyse iminium-énamine.[128] En combinant le catalyseur de Hayashi-Jørgensen et le couple $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ / dppe, les cyclopentanes **265** ont été obtenus par réaction entre les énals **256** et les acétates allyliques **264** avec des rendements allant de 65 à 88%, des rapports diastéréoisomériques variant de 80/20 à 96/4 et d'excellentes énantiosélectivités (99,5/0,5 *er* dans tous les cas) (Schéma 104).

[126] (a) Ibrahem, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1986-1990. (b) Afewerki, S.; Ibrahem, I.; Rydfjord, J.; Breistein, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2972-2977.

[127] Pour des versions intramoléculaires, voir : (a) Bihelovic, F.; Matovic, R.; Vulovic, B.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063-5066. (b) Li, M.; Datta, S.; Barber, D. M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6350-6353.

[128] Ma, G.; Afewerki, S.; Deiana, L.; Palo-Nieto, C.; Liu, L.; Sun, J.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6050-6054.

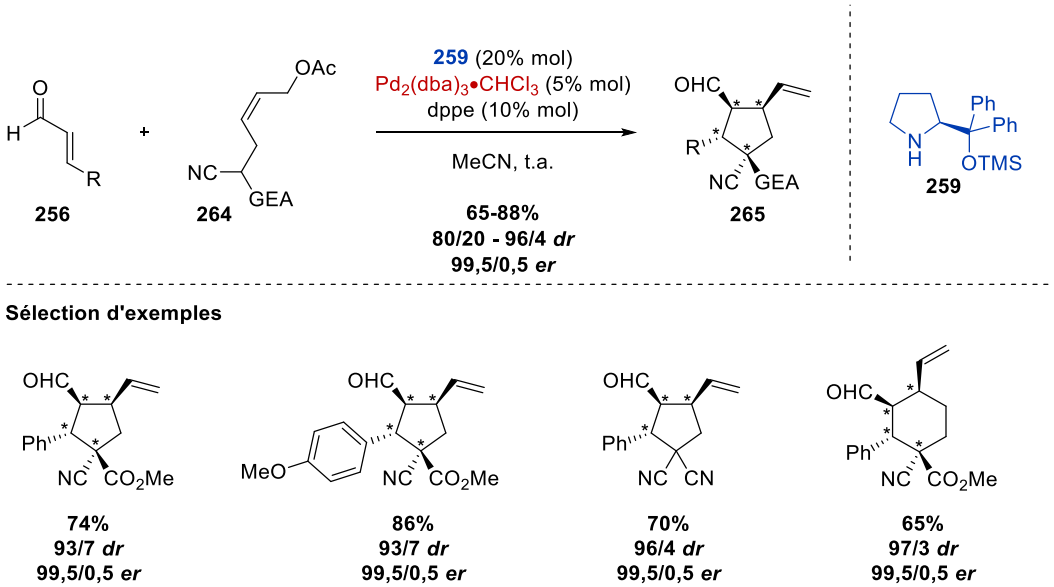


Schéma 104

Cette réaction a ainsi toléré la présence de groupements donneurs, comme une fonction méthoxy, ou attracteurs comme une fonction cyano sur la position *para* du cycle aromatique de l'énal sans modification drastique du rendement, de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité du processus d'annélation. Un acétate allylique homologué d'un atome de carbone a également pu être utilisé, pour mener à la formation d'un dérivé de cyclohexane.

Le mécanisme avancé par les auteurs implique trois étapes réactionnelles distinctes : l'addition de Michael réversible du fragment méthylène activé de **264** sur l'iminium α,β-insaturé mènerait à la formation de l'énamine **A**. Une fois cette énamine formée, une étape d'addition oxydante sur le complexe de palladium(0) permettrait de générer le complexe π-allylique **B** qui pourrait ensuite subir l'addition intramoléculaire du résidu énamine pour libérer, après hydrolyse, les cycloadduits **265**.

Pour ce processus d'annélation, un processus de DYKAT a été invoqué par les auteurs pour expliquer les bonnes diastéréo- et énantiosélectivités, la diastéréosélectivité de l'étape d'addition de Michael ayant été estimée être négligeable (Schéma 105).

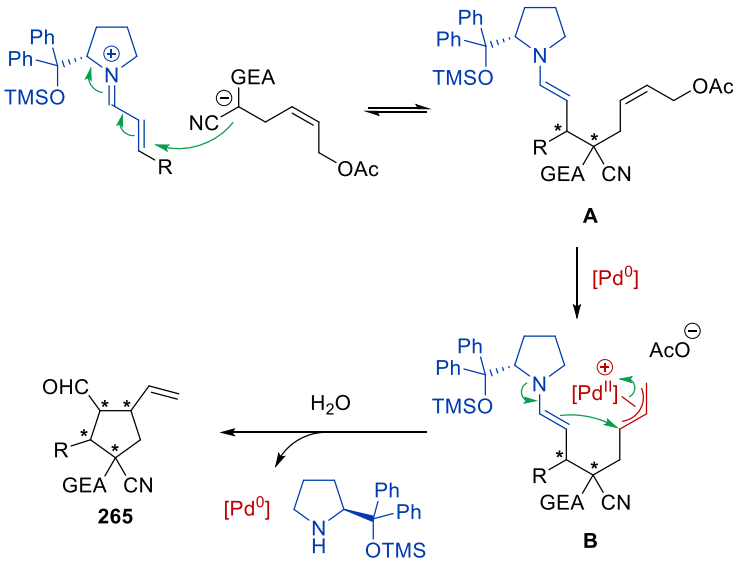


Schéma 105

Parmi les 8 diastéréoisomères possiblement formés, les auteurs n'ont reporté la formation que de deux isomères, avec des diastéréosélectivités comprises entre 80/20 et 96/4.[129] En dépit de la bonne tolérance fonctionnelle observée au niveau de l'énal, nous pouvons noter que seul un nombre limité d'acétates allyliques a pu être évalué, du fait que la synthèse multi-étapes de ces substrats ne rend pas aisée l'introduction d'une large variété de groupements électro-attracteurs. Sur la base de ce travail et selon une stratégie similaire, la synthèse énantiosélective de spirooxindoles a par la suite été développée par le même groupe.[130]

Comme nous avons pu le voir, la combinaison de cascades organocatalytiques basées sur une activation de type iminium-énamine avec la catalyse par les métaux de transition s'avère être un outil puissant ayant permis le développement de réactions de cycloaddition stéréosélectives originales. Les résultats du groupe de Córdova portant sur la synthèse de cyclopentanes par catalyse synergique Pd(0)/amine nous ont interrogés sur la possibilité de transposer cette méthodologie à l'emploi de vinylcyclopropanes, afin d'explorer une méthode alternative de contrôle de la stéréosélectivité des processus de cycloaddition associés.

[129] L'analyse des spectres RMN ^{1}H publiés par les auteurs montre la présence d'un troisième diastéréoisomère minoritaire sans description spectrale.

[130] Afewerki, S.; Ma, G.; Ibrahem, I.; Liu, L.; Sun, J.; Córdova, A. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1266-1272.

III.2. Résultats et discussion

III.2.1. Objectifs

Nous nous sommes intéressés au développement d'une méthodologie originale de cycloaddition [3+2] diastéréo- et énantiosélective de vinylcyclopropanes et d'énals, qui allierait l'ouverture des vinylcyclopropanes par un complexe de palladium(0) à une cascade iminium/énamine catalysée par une amine secondaire chirale (Schéma 106).

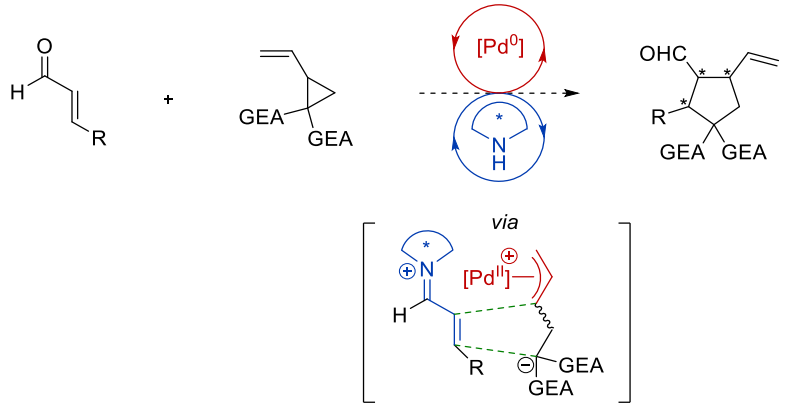


Schéma 106

Cette réaction de cycloaddition possèderait un fort intérêt synthétique, car elle permettrait de former 2 liaisons carbone-carbone et d'établir 3 centres stéréogènes contigus en une seule étape, en profitant d'une parfaite économie d'atomes. La synthèse stéréosélective de cyclopentanes hautement fonctionnalisés serait ainsi réalisable. De plus, selon cette approche métallo-organocatalytique, l'activation de dipolarophiles moins activés jamais employés auparavant dans des cycloadditions [3+2] de VCPs, tels que les aldéhydes α,β-insaturés, deviendrait envisageable.

A la différence des travaux de l'équipe de Córdova précédemment présentés et qui sont basés sur une activation métallo-organocatalytique « *étape par étape* », notre stratégie impliquait la génération « *directe* » d'un dipôle-1,3 ; dans ce contexte, il était important que :

- Le dipôle-1,3 ne donne pas lieu à des réactions compétitives de polymérisation.
- La présence d'un organocatalyseur de type amine secondaire n'amène pas à des réactions d'amination allylique parasites avec le dipôle (comme cela a été démontré plusieurs fois dans la littérature)[51] et ne neutralise pas totalement l'activité organocatalytique.

- Le profil cinétique réactionnel associé à l'utilisation d'un dipôle-1,3 « vrai » soit comparable à celui associé à celle d'acétates allyliques fonctionnalisés et, ainsi, qu'un processus de DYKAT efficace puisse avoir lieu.

III.2.2. Résultats préliminaires

Dans le but d'étudier la faisabilité de la réaction de cycloaddition [3+2] envisagée, nous avons dans un premier temps testé une réaction modèle entre le dicyano vinylcyclopropane **14** et le *trans*-cinnamaldéhyde **266** en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259**, de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et dppe, dans conditions opératoires similaires à celles employées par Córdova *et al.* (Schéma 107).[128]

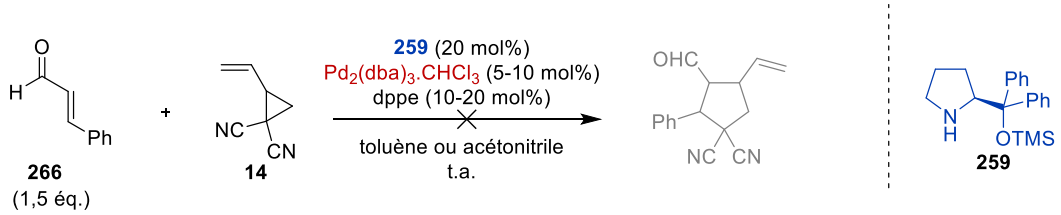


Schéma 107

Dans tous les cas, nous n'avons pas été en mesure d'observer la formation des cyclopentanes attendus, preuve que l'utilisation de vinylcyclopropanes dans ce type de transformations métallo-organocatalysées s'avère plus complexe que celle d'acétates allyliques fonctionnalisés. Alors que l'analyse par RMN ^1H des bruts réactionnels a invariablement montré la disparition du VCP sans qu'aucun produit autre que l'énal ne soit détectable, la formation récurrente d'un précipité blanc a été attribuée à la dégradation du vinylcyclopropane *via* des réactions de polymérisation.[39,40]

Puisque de manière générale, la polymérisation palladocatalysée de VCPs intervient lorsque qu'il n'y a pas d'accepteur adéquat dans le milieu réactionnel, nous avons émis deux hypothèses :

- Soit l'iminium α,β-insaturé intermédiairement formé n'était pas suffisamment électrophile pour piéger le dipôle-1,3 généré par addition oxydante du VCP sur le complexe de palladium(0).
- Soit cet iminium était formé en concentration trop faible dans le milieu réactionnel pour pouvoir piéger ce même dipôle de manière efficace.

Convaincus par les travaux de Mayr qu'il ne s'agissait pas d'un problème d'électrophilie de l'iminium intermédiaire souhaité,[131] nous avons alors cherché à favoriser la formation de l'iminium dans le milieu. Dans ce cadre, l'ajout d'une quantité catalytique d'un acide faible de Brønsted a été envisagé dans l'espoir de promouvoir l'étape de condensation de l'amine secondaire sur le cinnamaldéhyde *via* un mécanisme de catalyse acide générale.[132]

Cette stratégie s'est avérée efficace puisque le simple ajout de 20% molaire d'acide benzoïque au mélange réactionnel, dans les conditions précédemment décrites, a permis de limiter les processus de polymérisation au profit de la cycloaddition souhaitée. En effet, après 1 h de réaction, il a été possible d'observer la formation des cycloadduits diastéréoisomères **267a**, **267b** et **267c** attendus avec un rendement global de 67% et un rapport diastéréoisomérique de 82/13/5. L'excès énantiomérique de l'isomère majoritaire **267a** s'est de surcroît révélé excellent (*er* > 99,5/0,5) (Schéma 108).

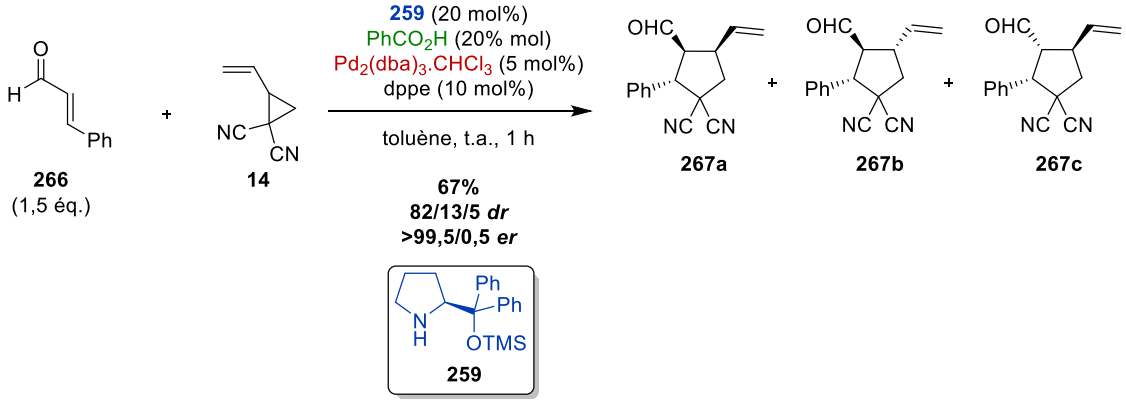


Schéma 108

Ce résultat particulièrement encourageant a permis de confirmer notre hypothèse selon laquelle l'iminium α,β-insaturé intermédiaire était un dipolarophile adéquat pour cette réaction de cycloaddition de VCP. L'ajout d'un co-catalyseur acide de Brønsted s'est ainsi révélé primordial pour obtenir la réactivité désirée.

[131] (a) Lakhdar, S.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8723-8726. (b) Mayr, H., Lakhdar, S.; Maji, B.; Ofial, A. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012,** *8*, 1458–1478.

[132] Pour une revue concernant l'effet des additifs en catalyse asymétrique, voir : Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006-4123.

Pour conclure ces études préliminaires, nous avons réalisé deux expériences de contrôle dans lesquelles soit l'organocatalyseur, soit le catalyseur de Pd(0), ont été volontairement omis (Schéma 109).

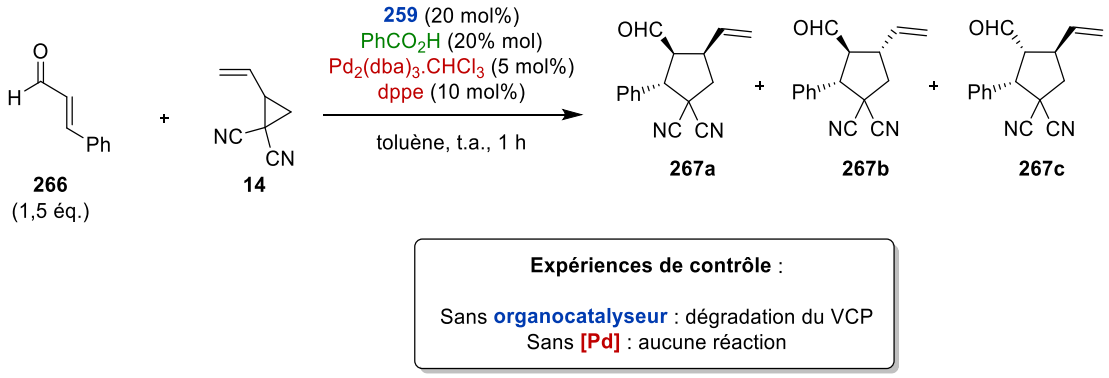


Schéma 109

En l'absence d'organocatalyseur, nous avons constaté la dégradation rapide du vinylcyclopropane, alors qu'en absence de complexe de palladium, aucune conversion du cyclopropane ou du cinnamaldéhyde n'a pu être détectée. De ce fait, nous avons pu établir que cette nouvelle réaction de cycloaddition reposait sur l'utilisation de trois catalyseurs distincts, et cela grâce à l'association synergique de trois types de catalyse : la catalyse métallique, l'organocatalyse et la catalyse acide générale.

Alors que le contrôle de l'énantiosélectivité s'est avéré excellent, la diastéréosélectivité et le rendement sont apparus améliorables, nous encourageant à optimiser le système multi-catalytique correspondant. Nous détaillerons ci-après comment les rapports énantiomériques ont pu être déterminés, ainsi que la résolution des configurations absolues de chacun des diastéréoisomères obtenus.

III.2.2.1. Détermination de l'excès énantiomérique

Les méthodes HPLC sur phases stationnaires chirales se sont révélées inefficaces pour déterminer l'excès énantiomérique du diastéréoisomère majoritaire **267a**. En effet, l'injection directe du mélange de diastéréoisomères **267a-c** n'a pas permis d'obtenir un chromatogramme présentant six signaux correctement résolus (correspondant aux trois diastéréoisomères et leurs énantiomères respectifs). Par le biais d'une seconde colonne chromatographique, une fraction contenant uniquement les isomères **267a** et **267c** a pu être isolée. Néanmoins, le dosage de la

pureté optique du mélange de **267a** et **267c** s'est révélé problématique, aussi bien en phase mobile liquide que supercritique (CO_2).

Les composés **267a-c** ont donc été transformés en alcools correspondants. Alors que de nombreux essais basés sur l'utilisation de borohydrure de sodium ont conduit à des rendements faibles ou des variations de l'excès diastéréoisomérique, un protocole alternatif reposant sur l'emploi de triéthylsilane en présence d'un excès de $BF_3.OEt_2$ s'est révélé plus approprié.[133] Dans ces conditions, les alcools attendus ont pu être obtenus avec un bon rendement (90%), sans qu'aucune épimérisation ne puisse être détectée (Schéma 110).

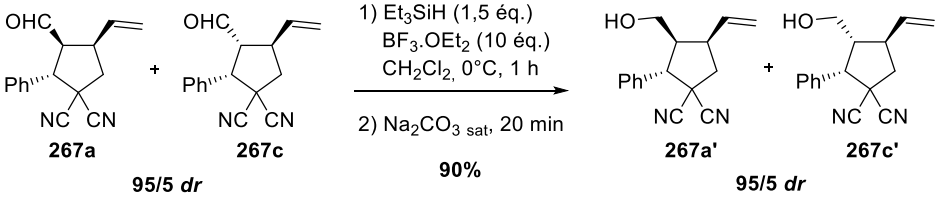


Schéma 110

Une fois au stade alcool, la pureté énantiomérique de **267a'** a pu être aisément déterminée avec précision. Ce procédé de mesure de l'énantiosélectivité a donc été généralisé à l'ensemble de notre étude, et cela quel que soit l'énal ou le vinylcyclopropane employé.

III.2.2.2. Détermination des configurations absolues des cycloadduits[134]

La configuration relative de l'énantiomère majoritaire **267a** a été déterminée par des études RMN qui ont montré que ce composé adoptait une configuration *anti-syn*. **267a** a été cristallisé, ce qui nous a permis de confirmer sa stéréochimie absolue (2*S*, 3*S*, 4*R*) par diffraction des rayons X (Figure 6).

[133] Rueping, M.; Kuenkel, A.; Tato, F.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3699-3702.

[134] La résolution des trois structures présentées dans cette section a été réalisée par Lise-Marie Chamoreau (Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris).

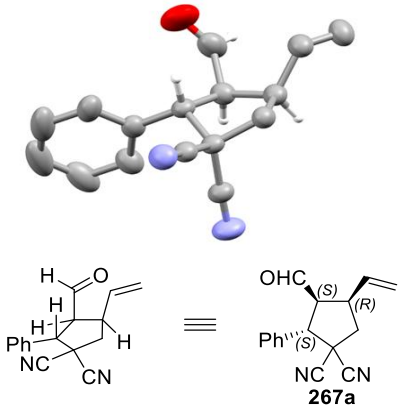


Figure 6

Au cours de notre étude, nous avons pu isoler, par colonne chromatographique, un échantillon pur du diastéréoisomère **267b**. La cristallisation de celui-ci et l'étude par DRX des cristaux de **267b** ont permis de confirmer la configuration absolue (2*S*, 3*S*, 4*S*) de ce substrat, qui possède donc la configuration *anti-anti* (Figure 7).

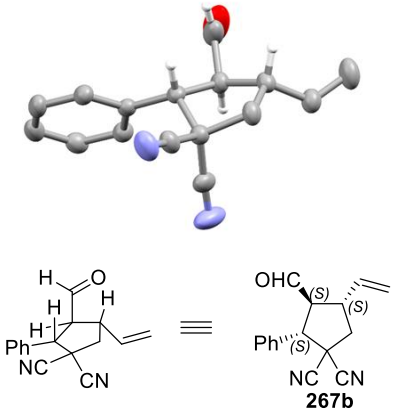


Figure 7

Enfin, la détermination de la structure du troisième isomère **267c** a demandé un travail plus long. L'isolement d'une fraction contenant uniquement cet isomère s'est révélée impossible selon des méthodes de purification classique ; en effet, sous sa forme aldéhyde, ce composé qui n'est présent qu'à hauteur de 5% dans le mélange de diastéréoisomères, a tendance à co-éluer avec l'isomère majoritaire **267a** dans tous les éluants testés. De plus, un essai de séparation de ces aldéhydes par HPLC préparative n'a pas été fructueux bien que par HPLC analytique les deux diastéréosiomères semblaient séparables. Nous avons donc réalisé plusieurs étapes de dérivatisation de **267** afin d'isoler un échantillon pur d'un dérivé de **267c** (Schéma 111).

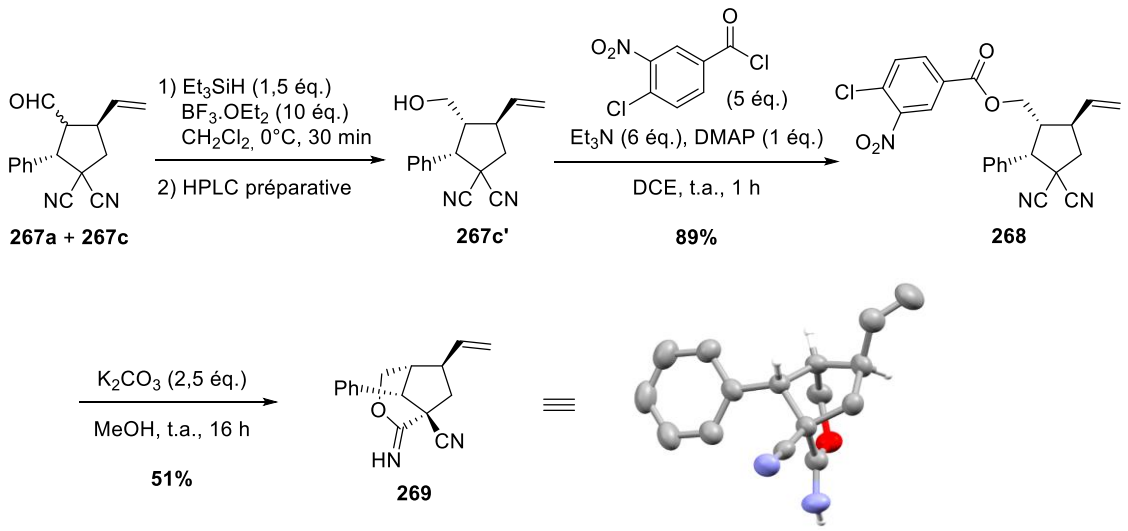


Schéma 111

Après avoir réalisé la réaction de cycloaddition sur une échelle de 10 mmol,[135] nous avons pu isoler une fraction ne contenant que les isomères **267a** et **267c**, qui a par la suite été réduite sous forme alcool. Après l'obtention d'un échantillon enrichi en l'isomère minoritaire réduit **267c'**, ce dernier a été isolé pur par HPLC préparative.[136] Les essais de cristallisation de **267c'** se sont toutefois révélés infructueux. Nous avons réalisé l'estérification de **267c'** en ester benzoïque nitré **268**. Malheureusement, cette fois encore, la cristallisation de **268** n'a pas été observée malgré de nombreux essais.

Le composé **268** a alors été soumis à un traitement basique. Cependant, à l'issue de cette réaction, la structure du produit majoritairement obtenu ne correspondait plus à celle de l'alcool **267c'**. Une analyse RMN (COSY ^{1}H-^{1}H, HMBC et HSQC) nous a permis de déterminer que le produit isolé était l'imidate bicyclique **269** issu de l'addition intramoléculaire de l'alcoolate intermédiairement formé sur une fonction nitrile.

Nous avons obtenu un échantillon cristallin de ce composé par diffusion lente d'hexane dans un petit volume de MTBE. L'analyse de diffraction des rayons X nous a permis de confirmer notre hypothèse structurelle pour **269**. De plus, en considérant qu'aucune des étapes de dérivatisation précédemment décrites ne puisse induire l'épimérisation d'un centre stéréogène,

[135] Voir la section III.2.4.2. Effet de la variation de la substitution des énals.

[136] Les expériences de séparation par HPLC préparative ont été réalisées à l'Université Paris Descartes dans le laboratoire du Prof. Laurent Micouin avec l'aide précieuse du Dr. Serge Turcaux.

nous pouvons conclure que le diastéréomère minoritaire **267c** possède une configuration *syn-anti* (2*S*, 3*R*, 4*R*).

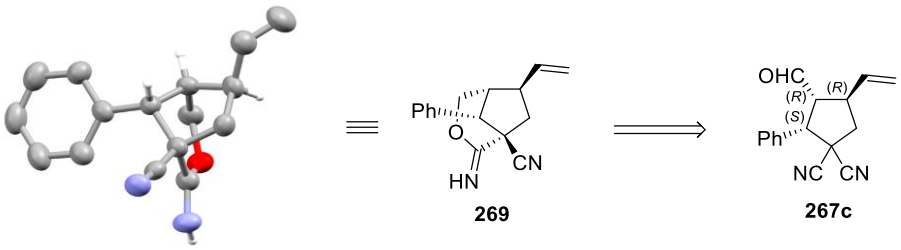


Schéma 112

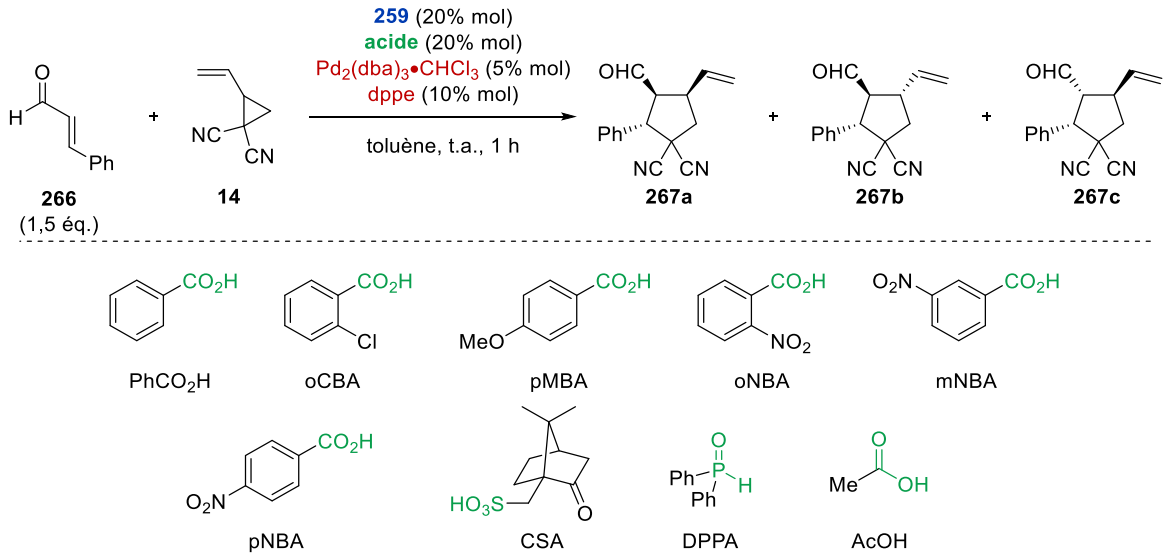
III.2.3. Mise au point des conditions réactionnelles

Nous avons ensuite entrepris l'optimisation des conditions réactionnelles, dans le but d'améliorer à la fois le rendement et la diastéréosélectivité de cette transformation en conservant un bon excès énantiomérique. Cette étude s'est axée sur la variation de quatre paramètres principaux : l'additif acide, l'organocatalyseur, le solvant, et le système catalytique métallique.

III.2.3.1. Optimisation de l'additif acide

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à l'influence de l'additif acide sur la réaction. Une gamme variée d'acides de Brønsted a ainsi été évaluée (Tableau 6).

Tableau 6



Entrée	Acide	pK_A	Rdt.[a] (%)	*dr*[b]
1	-	-	-[c]	-
2	$PhCO_2H$	4,20	67	82/13/5
3	oCBA	2,97	61	86/8/6
4	pMBA	4,47	40	82/13,5/4,5
5	oNBA	2,19	90	87/6,6/6,5*
6	mNBA	2,45	80	82/13,5/4,5**
7	pNBA	3,42	80	84/10/6**
8	CSA	1,2	62	87,5/6,5/6**
9	DPPA	2,3	64	89,5/4/6,5
10	AcOH	4,76	32	83,5/12,5/5

[a] Rendement isolé. [b] Rapport diastéréoisomérique (**267a** / **267b** / **267c**) déterminé par analyse du brut réactionnel par RMN ^1H. [c] Dégradation du VCP. * 98,7/1,3 *er*. ** >99,5/0,5 *er*.

Comme montré précédemment, en l'absence d'un additif acide, la dégradation totale du vinylcyclopropane **14** a été observée, sans formation des cycloadduits attendus (Tableau 6, entrée 1). L'ajout de 20% molaire d'acide benzoïque a permis d'observer la réactivité attendue : les composés **267a-c** ont ainsi été isolés avec un rendement de 67% et une diastéréosélectivité de 82/13/5 (Tableau 6, entrée 2). Nous avons ensuite évalué des acides benzoïques diversement substitués. Un acide plus fort, tel que l'acide *ortho*-chlorobenzoïque, a permis d'améliorer légèrement la diastéréosélectivité de la réaction (Tableau 6, entrée 3), alors qu'un acide plus faible comme l'acide *para*-méthoxybenzoïque a induit une baisse de rendement (Tableau 6, entrée 4). L'emploi d'acides benzoïques nitrés a donné de meilleurs résultats (Tableau 6, entrées 5 à 7) : parmi ceux-ci, c'est l'acide *para*-nitrobenzoïque qui a permis d'augmenter le rendement à 80% tout en conservant une diastéréosélectivité et une énantiosélectivité comparables (Tableau 6, entrée 7).

D'autres types d'acides de Brønsted comme l'acide camphorsulfonique (Tableau 6, entrée 8) ou l'acide diphénylphosphinique (Tableau 6, entrée 9) ont ensuite été testés et ont tous deux conduit à une légère amélioration de la diastéréosélectivité au prix d'une baisse de rendement. Enfin, l'emploi d'acide acétique a induit une diminution importante du rendement (Tableau 6, entrée 10).

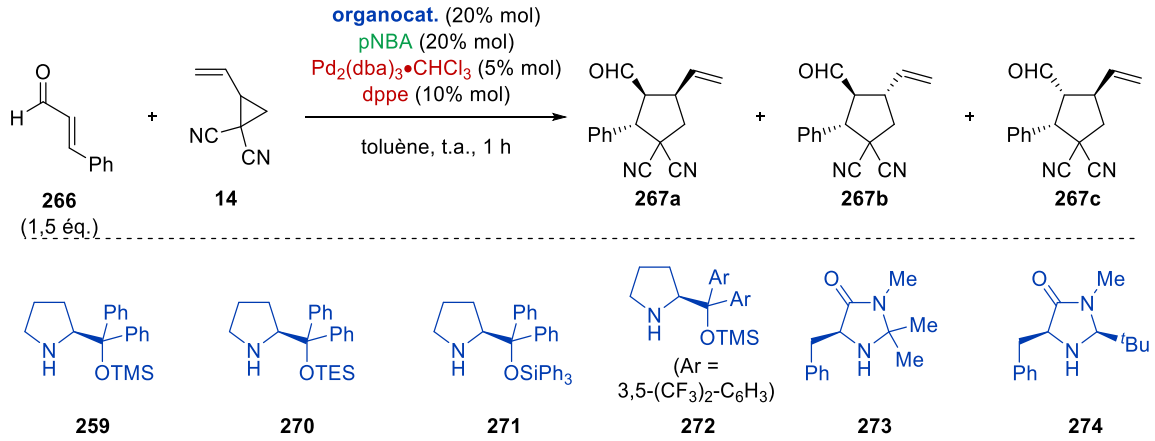
L'acide de Brønsted employé doit posséder une valeur de pK_a comprise entre 3,0 et 4,0 afin d'obtenir les meilleurs rendements. Il est cependant difficile de corréler la force de l'acide avec le rendement ou la diastéréosélectivité obtenus.

A l'issue de cette première phase d'optimisation, c'est l'acide *para*-nitrobenzoïque qui a été sélectionné pour la suite de cette étude.

III.2.3.2. Optimisation de l'organocatalyseur chiral

En gardant l'acide *para*-nitrobenzoïque comme catalyseur acide et le couple $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et dppe comme précurseurs du catalyseur de Pd(0), nous avons ensuite évalué diverses amines secondaires chirales : les dérivés du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259**, **270**, **271** et **272**, et les imidazolidinones **273** et **274** développées par le groupe de MacMillan (Tableau 7).

Tableau 7



Entrée	Organocat.	Rdt.[a] (%)	*dr*[b]
1	-	-[c]	-
2	**259**	80	84/10/6*
3	**270**	72	85/10/5*
4	**271**	59	80/13/7*
5	**272**	-[c]	-
6[d]	**273**	-[c]	-
7[d]	**274**	-[c]	-

[a] Rendement isolé. [b] Rapport diastéréoisomérique (**267a** / **267b** / **267c**) déterminé par analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H. [c] Dégradation du VCP. [d] 24 h de réaction. * > 99,5/0,5 *er*.

Une première expérience de contrôle a montré qu'en l'absence d'un organocatalyseur, les cycloadduits **267a-c** n'ont pas été détectés ; seule la dégradation du vinylcyclopropane **14** a pu être observée (Tableau 7, entrée 1). L'emploi du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259** a permis la formation des cycloadduits **267a-c** avec un rendement de 80%, une diastéréosélectivité de 84/10/6 et un *er* de 99,5/0,5 comme précédemment décrit (Tableau 7, entrée 2).

L'influence de groupements silylés plus encombrants sur l'organocatalyseur a ensuite été étudiée : avec **270**, portant un groupement triéthylsilyle, le composé **267a-c** a été obtenu avec un rendement de 72% et une diastéréosélectivité de 85/10/5, sans effet sur l'énantiosélectivité

(Tableau 7, entrée 3), et cette tendance s'est confirmée avec **271** portant un groupement triphénylsilyle (59%, 80/13/7 *dr*, Tableau 7, entrée 4). Ces résultats semblent indiquer que plus la gêne stérique engendrée par l'organocatalyseur est importante, plus la cinétique de formation de l'iminium ou de piégeage du dipôle-1,3 sont ralenties, ce qui pourrait expliquer la diminution de rendement et de diastéréosélectivité observée avec **270** et **272**. L'emploi du diarylprolinol **273** plus électro-appauvri portant des groupements 3,5-di-(trifluorométhyl)-phényle a mené à la dégradation du VCP.

Finalement, l'emploi des imidazolidinones de MacMillan de première (**274**) et de seconde génération (**275**) n'a pas permis d'obtenir les cycloadduits désirés : seule la dégradation du VCP **14** a été observée. Bien que les iminiums résultant de la condensation de ces organocatalyseurs sur le cinnamaldéhyde soient très électrophiles,[137] leur formation serait bien plus difficile et ils ne seraient formés qu'en concentration faible dans le milieu réactionnel (Tableau 7, entrées 6 et 7). Dans ce contexte, le catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259** a été conservé pour la suite de cette étude.

III.2.3.3. Optimisation du solvant

Nous avons ensuite étudié l'influence du solvant sur cette réaction (Tableau 8).

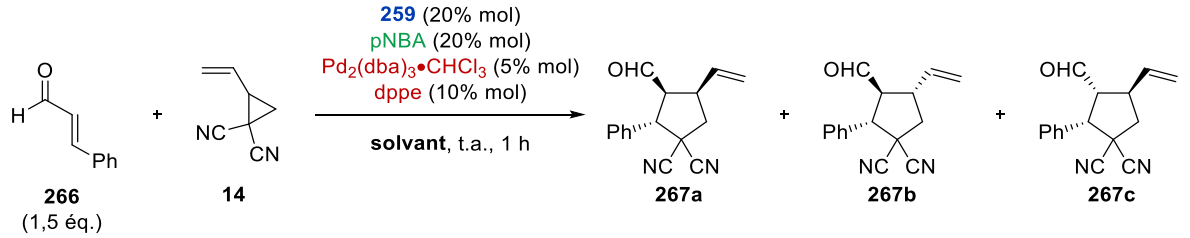
L'emploi de solvants apolaires tels que le benzène (Tableau 8, entrée 2) ou le α,α,α-trifluorotoluène (Tableau 8, entrée 3) a permis l'augmentation du rendement de réaction. Parmi ceux-ci, l'emploi du α,α,α-trifluorotoluène a permis d'isoler les cycloadduits **267** avec un rendement de 83% et un rapport diastéréoisomérique de 87/8/5, tout en conservant une excellente énantiosélectivité.

L'emploi de solvants chlorés a ensuite été évalué. Lorsque la réaction a été effectuée dans le dichlorométhane, la dégradation du vinylcyclopropane a été observée (Tableau 8, entrée 4). Une explication plausible à ce résultat serait une cinétique de formation de l'iminium trop lente qui favoriserait la dégradation du VCP. L'emploi du chloroforme a permis une amélioration de la diastéréosélectivité, au prix d'une baisse de l'énantiosélectivité (81%, 88,5/6,5/5 *dr*, 97/3 *er*, Tableau 8, entrée 5), alors que le DCE a engendré une diminution importante du rendement (40%, Tableau 8, entrée 6). Les solvants éthérés tels que le diéthyl éther, le DME ou le dioxane

[137] Lakhdar, S.; Ammer, J.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9953-9956.

ont généralement induit un rendement faible (44-55%, Tableau 8, entrées 7 à 9) ou, dans le cas du THF, la dégradation du VCP (Tableau 8, entrée 10).

Tableau 8



Entrée	Solvant	Rdt. (%)	*dr*[a]
1	toluène	80	87,5/7,5/3,5*
2	benzène	89	84/11/5*
3	$PhCF_3$	83	87/8/5*
4	CH_2Cl_2	-[b]	-
5	$CHCl_3$	81	88,5/6,5/5**
6	DCE	40	85/10/5
7	Et_2O	55	84/10/6
8	DME	53	84,5/10/5,5
9	dioxane	44	83/12/5
10	THF	-[b]	-
11*	EtOAc	72	88/6/6
12	MeCN	75[c]	90/4/6***
13	DMF	-[b]	-
14	^{i}PrOH	74	90,5/4,5/5****
15	HFIP	-[b]	-

[a] Rapport diastéréoisomérique (**267a** / **267b** / **267c**) déterminé par analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H. [b] Dégradation du VCP. [c] 16 h de réaction. * > 99,5/0,5 *er*. ** 97,0/3,0 *er*. *** 99,4/0,6 *er*. **** 97,6/2,4 *er*.

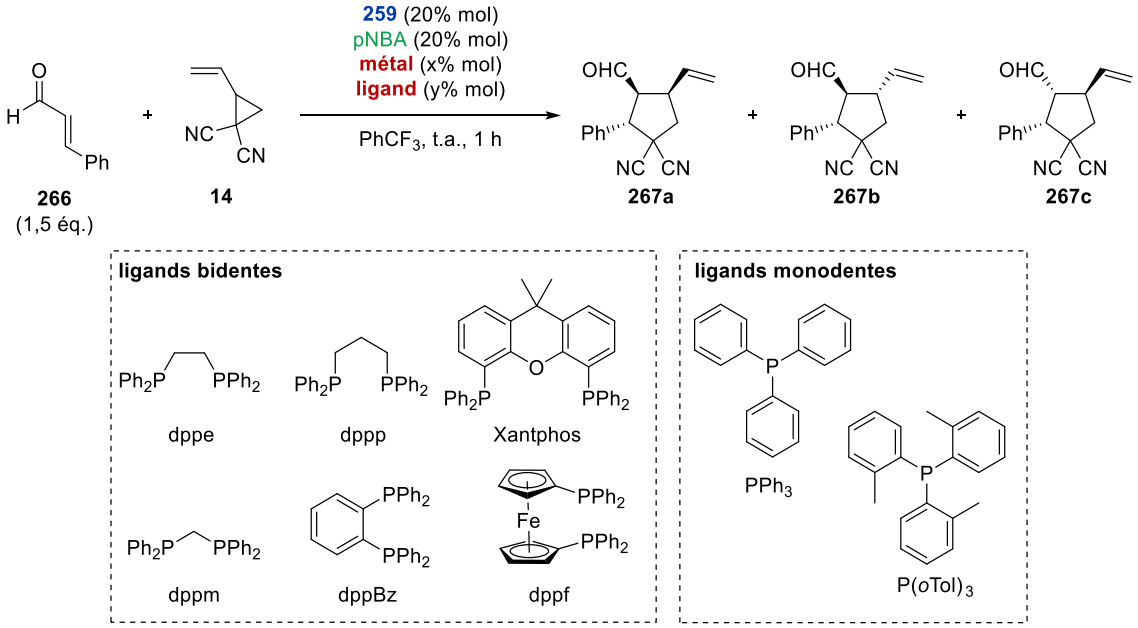
Nous avons ensuite évalué des solvants polaires aprotiques tels que l'acétate d'éthyle ou l'acétonitrile, avec lesquels des résultats comparables à ceux obtenus avec le toluène ont été obtenus (Tableau 8, entrées 11 et 12). En revanche, lorsque le DMF a été employé, nous avons une nouvelle fois observé la dégradation totale du VCP (Tableau 8, entrée 13). Enfin, nous avons testé des solvants polaires protiques : avec l'*iso*propanol, un rendement de 74% et un rapport diastéréoisomérique de 90,5/4,5/5 a été obtenu, mais ce bon résultat s'est accompagné d'une baisse d'énantiosélectivité non négligeable (97,6/2,4 *er*) (Tableau 8, entrée 14), alors que son analogue perfluoré, l'hexafluoro*iso*propanol a entraîné la dégradation du vinylcyclopropane (Tableau 8, entrée 15).

Nous avons montré que cette réaction pouvait être réalisée dans une variété de solvants, parmi lesquels le α,α,α-trifluorotoluène s'est montré être le meilleur compromis entre rendement et diastéréosélectivité tout en gardant une excellente énantiosélectivité.

III.2.3.4. Optimisation du système catalytique métallique

Après avoir déterminé les meilleurs additifs acides, organocatalyseurs et solvants pour cette réaction, nous avons réalisé un criblage de divers précatalyseurs métalliques et de ligands (Tableau 9).

Tableau 9



Entrée	Métal (% mol)	Ligand (% mol)	Rdt. (%)	*dr*[a]
1	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	dppe (10)	83	87/8/5*
2	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	-	80[b]	87,5/7,5/5*
3	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	dppm (10)	77	87/7/6**
4	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	dppp (10)	58[c]	81/14/5
5	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	dppBz (10)	79	87/7,5/5,5***
6	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	dppf (10)	-[d]	-
7	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	Xantphos (10)	40	88/8,5/3,5
8	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	PPh_3 (20)	35	88/7/5
9	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5)	P(*o*Tol)$_3$ (20)	92	55/42/3
10	Pd_2(MeO-dba)$_3$ (5)	dppe (10)	-[e]	-
11	$Pd(PPh_3)_4$ (10)	-	-[d]	-
12	$Pd(OAc)_2$ (10)	PPh_3 (30)	35	88/6/6
13	$PdCl_2(MeCN)_2$ (10)	dppe (10)	-[e]	-
14	$PdCl_2(PhCN)_2$ (10)	dppe (10)	-[e]	-
15	$[IrCl(cod)]_2$ (2,5)	-	n.d.[f]	54/43/3****
16	$[IrCl(cod)]_2$ (2,5)	$P(OPh)_3$ (5)	32[f]	54/42,5/3,5*****

[a] Rapport diastéréoisomérique (**267a** / **267b** / **267c**) déterminé par analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H. [b] 16 h de réaction. [c] 21 h de réaction. [d] Dégradation du VCP. [e] Aucune conversion du VCP. [f] Réaction réalisée dans le DCE. * > 99,5/0,5 *er*. ** 98,3/1,7 *er*. *** 99,4/0,6 *er*. **** 97,8/2,2 *er*. ***** 96,2/3,8 *er*. n.d. : non déterminé

Il est important de noter qu'en utilisant uniquement le complexe de palladium $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ sans un autre ligand, nous avons observé la formation des cycloadduits attendus, avec un rendement de 80% et cela avec une cinétique de réaction plus faible (16h, Tableau 9, entrée 2). Des ligands analogues du dppe (Tableau 9, entrée 1) ont ensuite été évalués : une baisse de rendement et de diastéréosélectivité a été constatée avec l'emploi du dppm (77%, 87/7/6 *dr*) ou du dppp (58%, 81/14/5 *dr*) (Tableau 9, entrées 3 et 4), tandis que le dppBz a mené à des résultats similaires à ceux obtenus avec le dppe, avec un rendement un peu plus faible (79%, 87/7,5/5,5 *dr*) (Tableau 9, entrée 5). La dégradation totale du VCP a été constatée avec le dppf (Tableau 9, entrée 6), et l'utilisation du Xantphos a mené à un rendement moindre de 40% pour **267** (Tableau 9, entrée 7).

Nous avons également étudié des ligands monodentes du palladium : utiliser 20% molaire de triphénylphosphine a eu pour effet de diminuer drastiquement le rendement de la réaction (35%, 88/7/5 *dr*) (Tableau 9, entrée 8), tandis que la tri(*ortho*-tolyl)phosphine a donné un résultat inattendu : avec ce ligand, une diastéréosélectivité très faible (55/42/3 *dr*) a été obtenue (Tableau 9, entrée 9). Ce résultat nous a cependant permis d'isoler une fraction pure du cycloadduit minoritaire **267b**, formé ici à hauteur de 42%, et d'obtenir un cliché de diffraction des rayons X de ce composé.[138]

Divers précatalyseurs métalliques ont ensuite été évalués, cependant, un criblage de sources de palladium alternatives au $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ telles que le $Pd_2(MeO\text{-}dba)_3$, le $Pd(PPh_3)_4$, le $Pd(OAc)_2$, le $PdCl_2(MeCN)_2$ ou le $PdCl_2(PhCN)_2$ (Tableau 9, entrées 10 à 14) a montré que le $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ restait le précatalyseur de choix pour cette transformation.

Nous avons finalement montré que le complexe dimérique d'iridium(I) $[IrCl(cod)]_2$ pouvait catalyser la réaction de cycloaddition. En l'absence de ligand externe, nous avons observé la formation du cycloadduit attendu avec une diastéréosélectivité de 54/43/3 et un excès énantiomérique de 97,8/2,2 (Tableau 9, entrée 15). L'ajout de 5% molaire de triphénylphosphite a permis de former les cycloadduits **267a-c** avec un rendement global de 32%, une diastéréosélectivité de 52/42,5/3,5 et un rapport énantiomérique de 96,2/3,8 (Tableau 9, entrée 16). A notre connaissance, ceci est le premier exemple de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes catalysée par un complexe d'iridium. Toutefois, les faibles diastéréo- et énantiosélectivités obtenues avec ce complexe nous ont poussé à favoriser l'emploi du couple $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ / dppe pour la suite de cette étude.

[138] Voir la section III.2.2.2. Détermination de la configuration absolue des cycloadduits.

Nous avons donc mis au point les conditions optimisées de la réaction de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes et d'énals par catalyse synergique métallo-organique, qui employaient 1,5 équivalents de cinnamaldéhyde pour 1,0 équivalent de VCP, en présence de 20% molaire du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259**, 20% molaire d'acide *para*-nitrobenzoïque, 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 10% molaire de dppe dans le α,α,α-trifluorotoluène à température ambiante. Dans ces conditions, les cycloadduits **267a-c** ont été obtenus après 1 h de réaction avec un rendement global de 83%, une diastéréosélectivité de 87/8/5 et un rapport énantiomérique supérieur à 99,5/0,5 (Schéma 113).

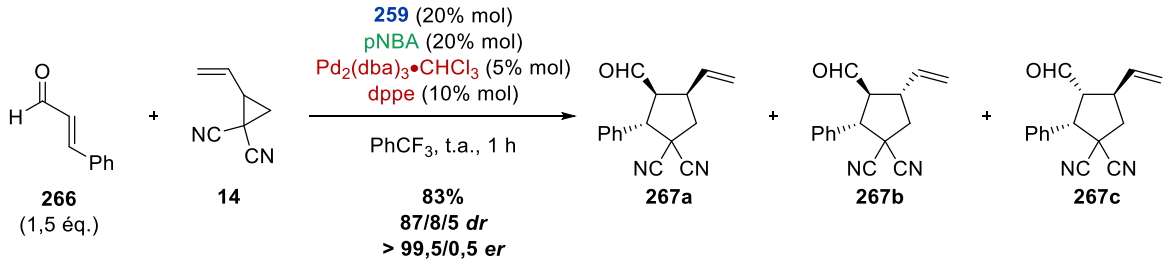


Schéma 113

III.2.4. Etude du champ d'application de la réaction

Après avoir réalisé l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons commencé l'étude du champ d'application de la réaction, en faisant varier la substitution des énals ainsi que celle des vinylcyclopropanes.

III.2.4.1. Préparation des énals

Les aldéhydes α,β-insaturés **286-295** ont été obtenus selon une réaction de Heck décrite par Cacchi *et al.*[139] Une variété de composés haloaromatiques **276-285** (bromés ou iodés) a ainsi réagi avec le diéthyl acétal de l'acroléine dans des conditions de Heck « sans ligand » similaires aux conditions de Jeffery.[140] Une fois la réaction de Heck terminée, une étape d'hydrolyse acide a permis de générer les énals **286-295** qui ont été isolés avec des rendements compris entre 60 et 85% (Schéma 114).

[139] Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777-780.
[140] Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *19*, 1287-1289.

Une variété de groupements fonctionnels a ainsi pu être introduite sur le squelette cinnamaldéhyde, comme des groupements méthyle sur les trois positions du cycle aromatique, ou des groupements plus encombrés comme un *tert*-butyle en position *para* ou un groupement 2-naphtyle. Des groupements halogénés tels qu'un atome de chlore, de fluor ou trifluorométhyle, ou encore des groupements électroattracteurs comme un groupement méthoxy ou carbométhoxy en position *méta* ont également été tolérés.

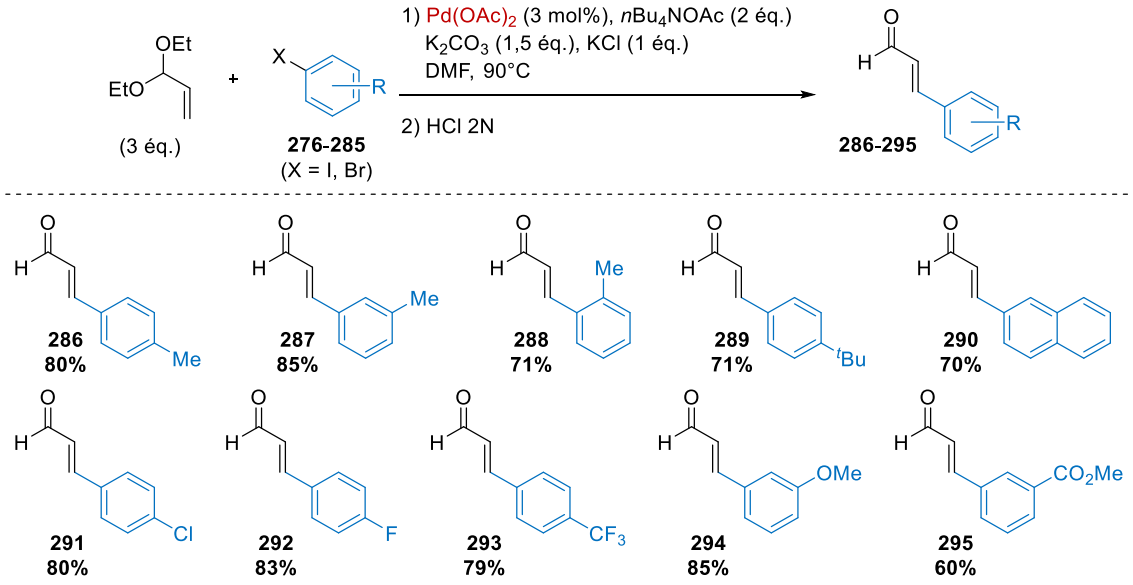


Schéma 114

III.2.4.2. Effet de la variation de la substitution des énals

Nous avons étudié l'influence de la substitution des aldéhydes α,β-insaturés sur le rendement, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction (Schéma 115).

Le cycloadduit **267**, préparé à partir du cinnamaldéhyde et du dicyano vinylcyclopropane **14**, a été isolé avec un rendement de 83%, une diastéréosélectivité de 87/8/5 et un excès énantiomérique supérieur à 99,5/0,5 sur une échelle de 0,5 mmol. Cette réaction a également été effectuée sur une échelle 20 fois plus importante : en partant de 10 mmol de vinylcyclopropane, nous avons préparé 2,0 grammes de **267** avec un rendement de 80% et une diastéréosélectivité de 83/10/7, en gardant toujours l'excellente énantiosélectivité observée sur une échelle de 0,5 mmol.

La présence de groupements méthyle sur les trois positions du cycle aromatique de l'énal, ainsi que d'un groupement *para*-*tert*-butyle ont été tolérées sans baisse significative de rendement ou de stéréosélectivité (72-88%, 86,5/8/5,5 – 90/8/2 *dr*, 99,1/0,9 - > 99,5/0,5 *er*).

L'emploi d'aldéhydes α,β-insaturés **291-293** portant des groupements halogénés en position *para* a donné lieu à la formation des cycloadduits **300-302**. Dans le cas du *para*-chloro- et du *para*-trifluorométhylcinnamaldéhyde (**291** et **293**), des rendements de cycloaddition plus faibles ont été obtenus (respectivement 54 et 69%). Ces résultats pourraient être expliqués par un manque de solubilité de l'énal dans le trifluorotoluène (ou l'acétonitrile et le toluène également évalués), qui induirait une plus faible concentration d'iminium dans le milieu et favoriserait la polymérisation compétitive du VCP.

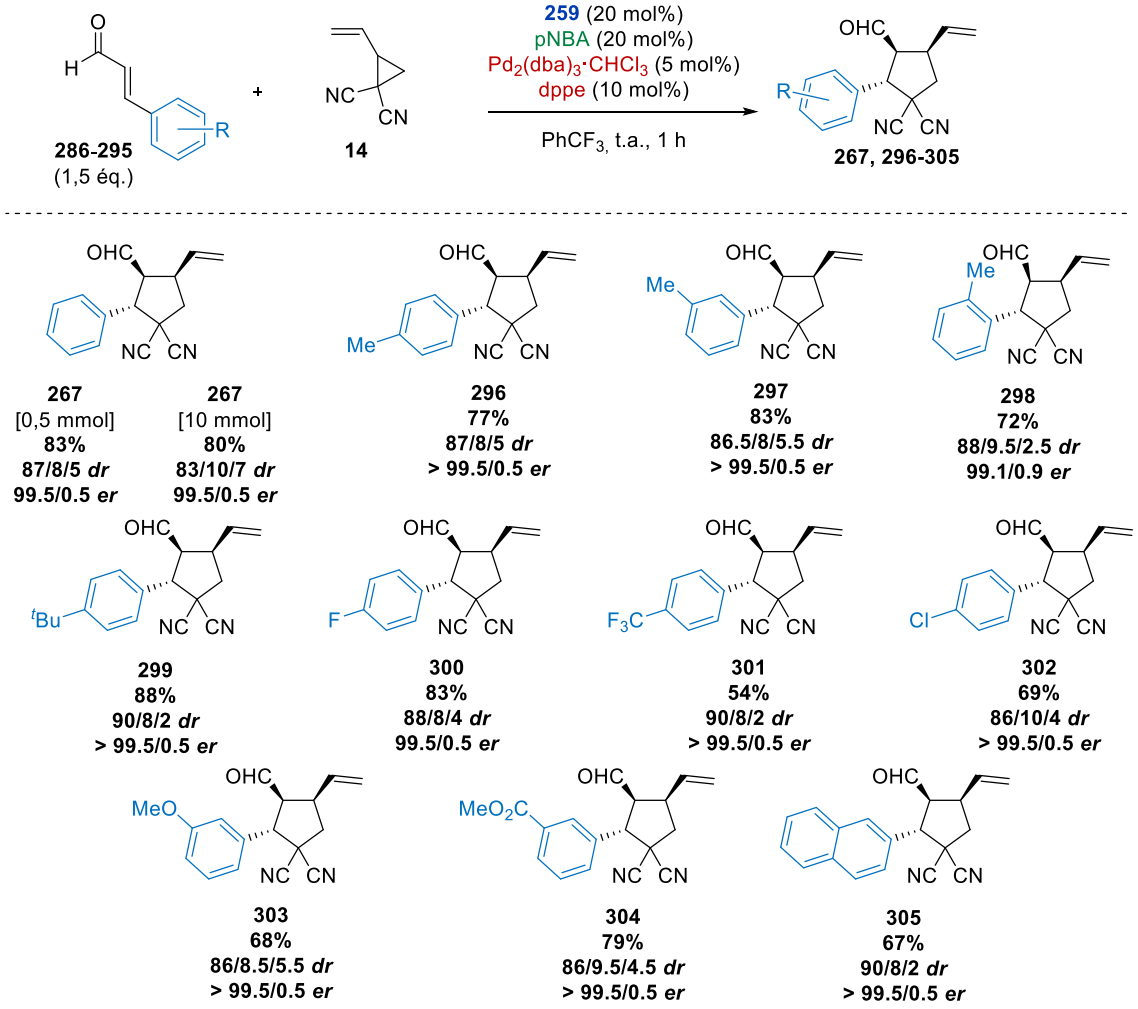


Schéma 115

La présence de groupements inductif-attracteurs en position *méta* du cycle aromatique s'est également montrée compatible avec les conditions de cycloaddition : les cycloadduits **303** et **304** portant un groupement *méta*-méthoxy ou *méta*-carbométhoxy ont ainsi pu être préparés

avec des rendements de 68 et 79% sans chute notable de la stéréosélectivité. Enfin, lorsqu'un énal portant un groupement 2-naphtyle a été employé, le produit attendu a été obtenu avec un rendement de 67%, une diastéréosélectivité de 90/8/2 et un rapport énantiomérique supérieur à 99,5/0,5.

La réaction de cycloaddition n'a cependant pas fonctionné de manière satisfaisante dans le cas de plusieurs aldéhydes α,β-insaturés (Figure 8).

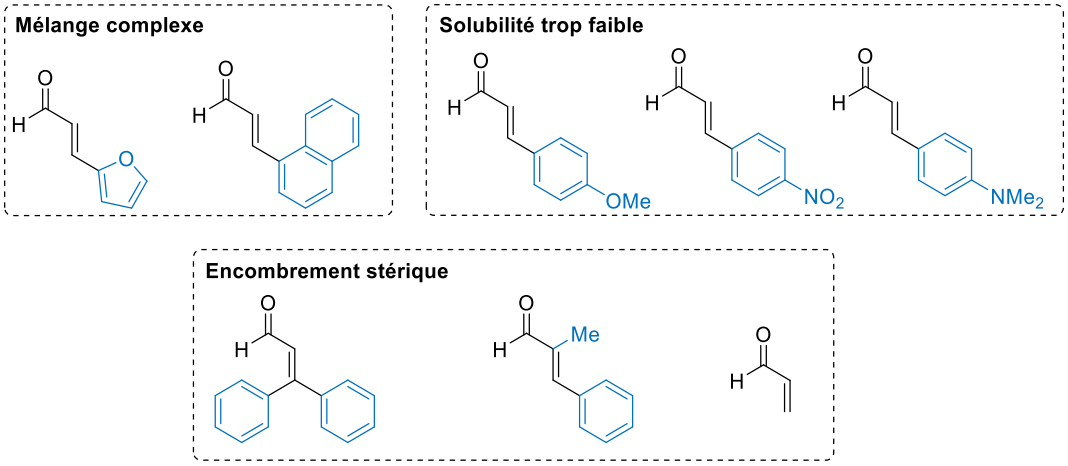


Figure 8

L'emploi de 2-(1-naphtyl)-acroléine ou de la 2-(2-furyl)-acroléine a mené à un mélange complexe de produits qui n'a pas pu être caractérisé.

Un aspect particulièrement important pour la réussite de cette transformation a concerné la solubilité des différents partenaires de réaction, et notamment celle des énals. Dans certains cas, comme ceux du *para*-méthoxy, *para*-nitro ou *para*-(*N*,*N*-diméthylamino)cinnamaldéhyde, la faible solubilité de l'énal de départ dans l'α,α,α-trifluorotoluène (ou d'autres solvants tels que l'acétonitrile ou le toluène) a pu induire une formation défavorisée d'iminium, et donc engendrer la dégradation du vinylcyclopropane.

Enfin, des énals possédant une double liaison trisubstituée, tels que la 2,2-diphénylacroléine ou le 1-méthylcinnamaldéhyde se sont révélés trop fortement encombrés pour le bon déroulement de la réaction. De plus, nous avons montré qu'il était nécessaire d'avoir un substituant en position 2 de l'énal, puisque l'acroléine s'est montrée inerte dans les conditions réactionnelles optimisées.

L'utilisation d'un énal portant une chaîne alkyle en position β tel que l'hexénal a également induit la dégradation totale du vinylcyclopropane de départ. Une explication possible de ce résultat pourrait provenir d'un équilibre entre la forme iminium et la forme diénamine de ce composé. Cette forme diénamine ne pourrait pas jouer le rôle de dipolarophile dans la cycloaddition avec le vinylcyclopropane (Schéma 116).

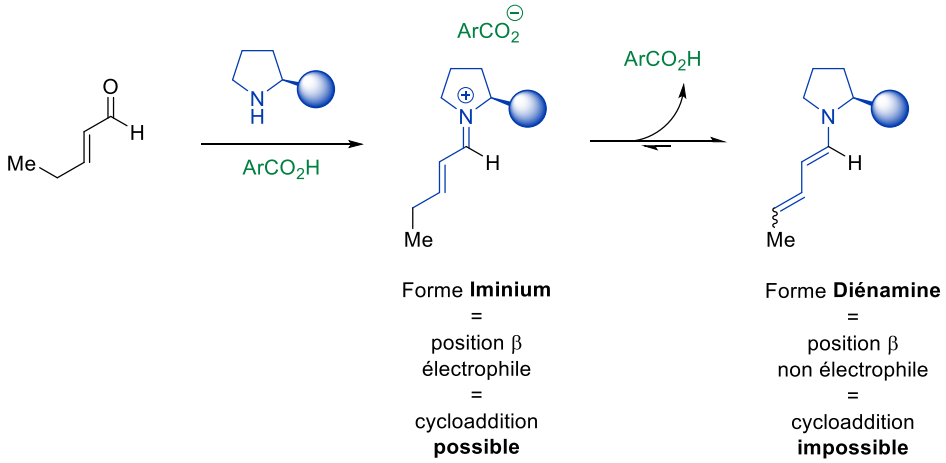


Schéma 116

III.2.4.3. Effet de la variation du vinylcyclopropane[141]

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'effet de la variation du vinylcyclopropane sur la réaction.

Le vinylcyclopropane **19** dérivé de l'indane-1,3-dione a permis d'obtenir les meilleurs résultats de la série, avec un rendement de 94%, une diastéréosélectivité de 86/10/4 et un rapport énantiomérique de 99,5/0,5 pour le composé **306**. Divers énals ont été évalués avec ce vinylcyclopropane, comme le *para*-fluorocinnamaldéhyde ou la 2-(2-naphtyl)-acroléine, et ont également donné de très bons résultats, avec un rendement maximal de 98% et jusqu'à 91% de sélectivité envers le diastéréoisomère majoritaire **307a**.

Cette cycloaddition a également été réalisée avec d'autres types de groupements électro-attracteurs sur le vinylcyclopropane : en partant du VCP dérivé de l'acide diméthylbarbiturique, le cycloadduit spirocyclique **309** a été obtenu avec un rendement de 67% sous la forme de seulement deux isomères (81/19 *dr*) avec une excellente énantiosélectivité de 99,5/0,5 pour l'isomère majoritaire (Schéma 117).

[141] Travail réalisé en collaboration avec Sudipta Ponra (chercheur post-doctorant au laboratoire, 2014-2016).

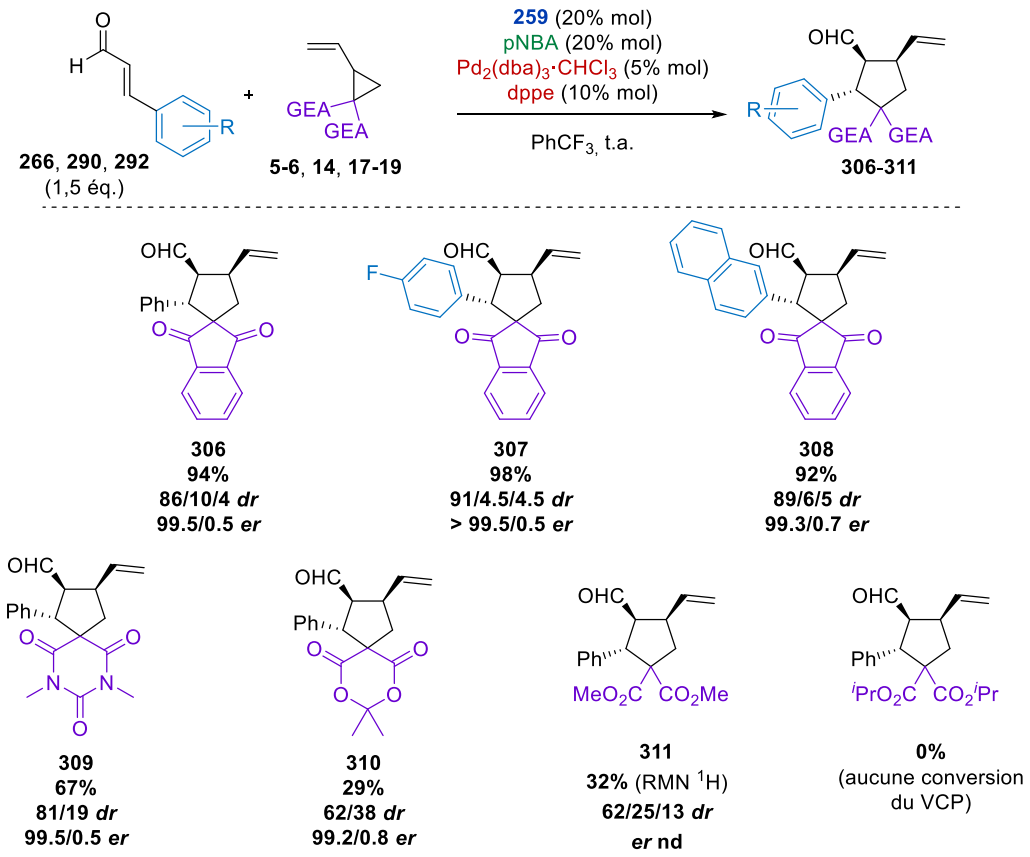


Schéma 117

Enfin, la présence de groupements ester a induit une diminution nette de la réactivité du vinylcyclopropane. En effet, à partir du VCP **18** dérivé de l'acide de Meldrum, un rendement de 29% a été obtenu pour le cycloadduit **310**, avec une baisse notable de la diastéréosélectivité (62/38 *dr*). Dans le cas du cyclopropane **5** portant deux esters méthyliques, nous avons observé la conversion non totale du VCP au bout de 16 h ; le rendement RMN de cette réaction s'élevait à 32%, avec un rapport diastéréoisomérique de 62/35/13.

Le vinylcyclopropane **6** substitué par deux groupements *iso*propoxycarbonyle s'est montré inerte dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessus. Ceci pourrait être dû à une étape d'addition oxydante particulièrement défavorisée du fait de l'encombrement stérique de ce composé.

Comme nous avons pu le voir, la nature des groupements électro-attracteurs portés par le vinylcyclopropane influence aussi bien la réactivité que la sélectivité. Nos résultats les plus satisfaisants ont été obtenus avec les vinylcyclopropanes dérivés du malononitrile et de l'indane-1,3-dione, alors que ceux dérivés d'amides ou d'esters ont mené à une forte baisse de rendement et de stéréosélectivité.

III.2.5. Proposition de mécanisme réactionnel et d'un état de transition expliquant les stéréosélectivités observées

Au vu des résultats expérimentaux obtenus lors de cette étude, nous pouvons proposer un mécanisme réactionnel permettant d'expliquer la réactivité obtenue (Schéma 118).

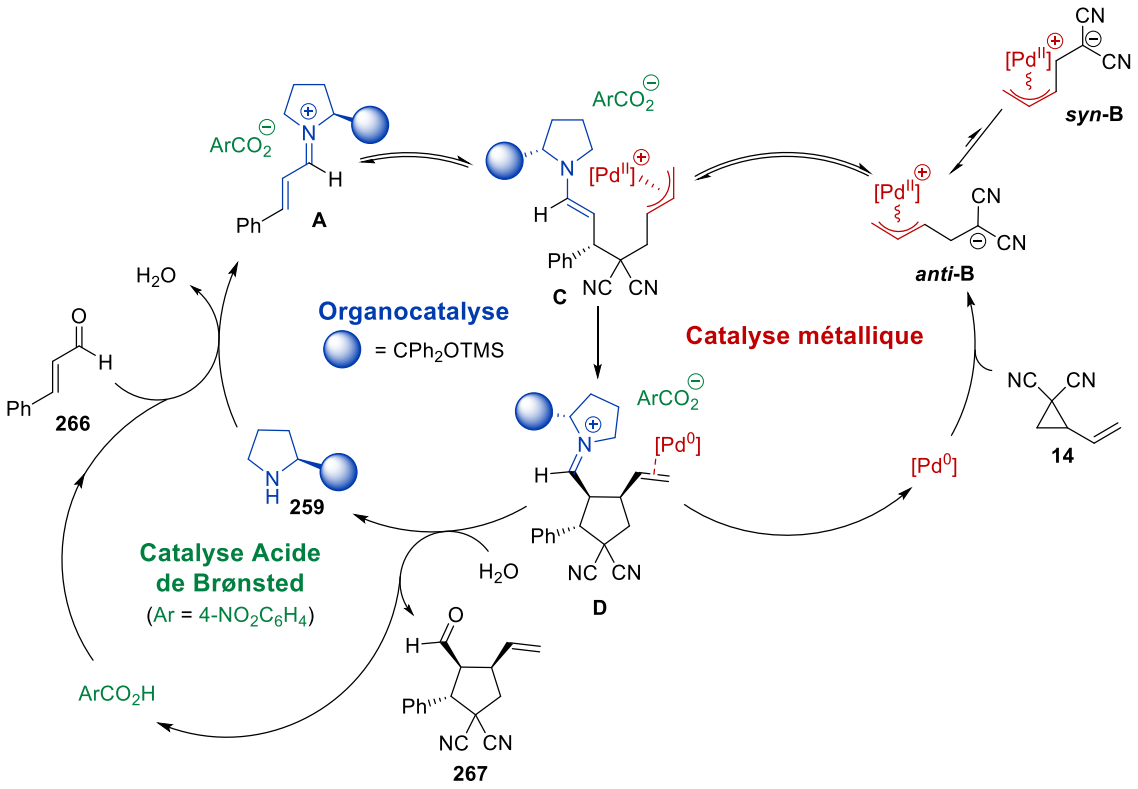


Schéma 118

Etant donné que la réactivité observée dépend de l'action combinée de trois catalyseurs (une amine chirale, un acide faible et un complexe de palladium), il est vraisemblable que le mécanisme mis en jeu dans cette réaction soit composé de trois cycles catalytiques liés, le premier d'organocatalyse, le second de catalyse acide de Brønsted générale, et le dernier de catalyse métallique.

- Dans un premier temps, l'iminium **A** serait formé par condensation du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259** sur le cinnamaldéhyde. Cette étape serait notamment favorisée grâce à l'activation de la fonction carbonyle de l'aldéhyde par le catalyseur acide (catalyse acido-basique générale).
- Parallèlement, l'addition oxydante du VCP sur le complexe de palladium(0) mènerait à la formation de l'intermédiaire zwitterionique π-allylique **B** (racémique) en équilibre entre les formes *anti* et *syn*, la forme *anti* étant favorisée d'un point de vue stérique.

- Le résidu méthylène activé de cet intermédiaire zwitterionique pourrait réaliser une addition conjuguée sur l'iminium **A** électrophile pour former l'énamine **C**.
- Cette énamine pourrait alors être piégée de façon intramoléculaire par le complexe π-allylique pour former le composé **D**.
- Après une étape d'hydrolyse et la décomplexation du complexe de palladium, les trois catalyseurs seraient régénérés et le produit **267** attendu serait alors libéré.

Cette proposition de mécanisme permet de rationaliser l'obtention des cycloadduits **267a-c** dans les conditions optimisées décrites ci-dessus, mais n'offre pas d'explication quant à la diastéréo- et l'énantiosélectivité observées pour cette réaction.

Selon le mécanisme proposé ci-dessus, nous pouvons postuler que l'étape stéréodéterminante du processus est soit l'addition conjuguée de l'intermédiaire **B** sur l'iminium, soit l'étape de fermeture de cycle (de **C** à **D**).

Une première expérience servant à déterminer la diastéréosélectivité de l'étape d'addition de Michael a été réalisée en faisant réagir le cinnamaldéhyde **266** avec un nucléophile simple tel que l'allylmalononitrile **312** en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259** et d'acide *para*-nitrobenzoïque. Après réduction *in situ* par le borohydrure de sodium, l'alcool **313** a été isolé avec un rendement de 17%. Le dosage de la pureté optique de cet alcool par HPLC a montré que l'excès énantiomérique de **313** était quasiment nul (51/49 *er*). En excluant un processus d'épimérisation de **313** pendant le traitement ou la purification, ce résultat semble démontrer que le catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259** n'est pas en mesure d'imposer un contrôle diastéréofacial efficace pour l'addition formelle de l'allylmalononitrile sur l'iminium α,β-insaturé (Schéma 119).

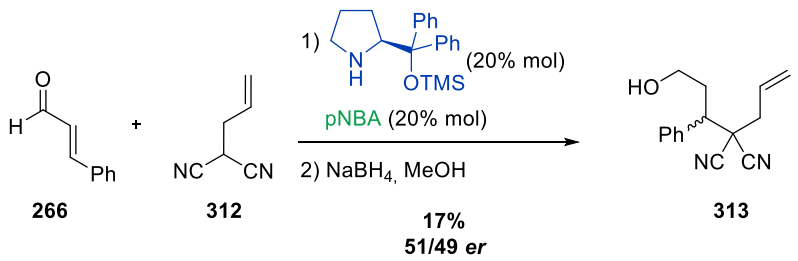


Schéma 119

Par analogie, nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle l'addition de Michael du dipôle-1,3 sur l'iminium **A** n'est pas stéréosélective, et que l'étape stéréodéterminante serait la cyclisation. Dans notre cas, la génération directe d'intermédiaires 1,3-dipolaires est à l'origine d'un mécanisme différent de celui décrit par Córdova.[128] De plus, contrairement aux cycloadditions [3+2] énantiosélectives développées par Trost *et al.*[62,63] qui emploient un ligand chiral du palladium pour imposer une stéréochimie précise au dipôle-1,3, notre méthodologie repose sur l'emploi de dipôles-1,3 racémiques, l'induction asymétrique étant uniquement générée par l'organocatalyseur (Schéma 120).

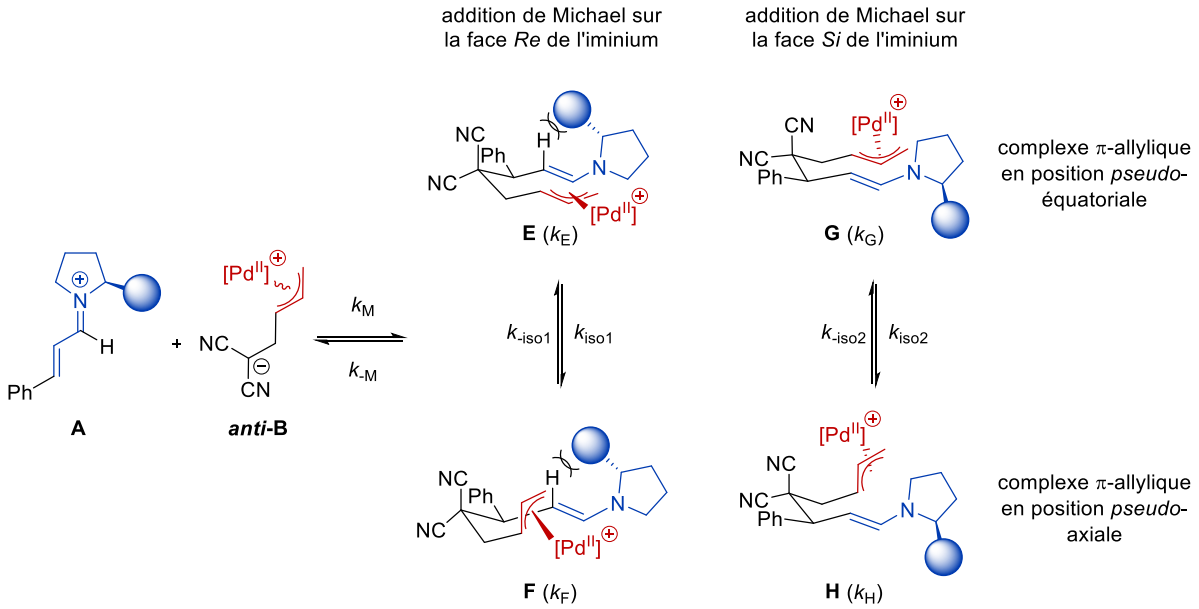


Schéma 120

L'addition conjuguée de **B** n'étant pas diastéréosélective, nous pouvions nous attendre à la formation de quatre stéréoisomères. Nous avons postulé que ces isomères (**E**, **F**, **G** et **H)**, pour atteindre les états de transition de cyclisation respectifs, adopteraient des conformations de type *pseudo*-chaises, dans lesquelles à la fois l'énamine et le groupement phényle seraient situés en positions *pseudo*-équatoriales.

Nous postulons que les équilibres Michael/*retro*-Michael ainsi que les équilibres π-σ-π entre **E** et **F** et entre **G** et **H** sont plus rapides que les réactions de cyclisation des intermédiaires **E**, **F**, **G**, et **H**. Dans ce cas, ce processus suivrai le principe de Curtin-Hammett, où la population relative des espèces **E**, **F**, **G** et **H** n'aurait pas d'importance, et seule la cinétique de cyclisation de ces intermédiaires gouvernerait la stéréosélectivité de la réaction (DYKAT).

Les conformations réactives des intermédiaires **E** et **F**, résultant de l'addition du dipôle-1,3 sur la face *Re* de l'iminium **A (**en équilibre π-σ-π l'un avec l'autre), seraient déstabilisées par de plus fortes gênes allyliques, ce qui impliquerait que l'attaque du dipôle sur la face *Re* mène à une étape de cyclisation lente, au profit des diastéréoisomères **G** ou **H** issus de l'addition du dipôle-1,3 sur la face *Si* de l'iminium (Schéma 121).

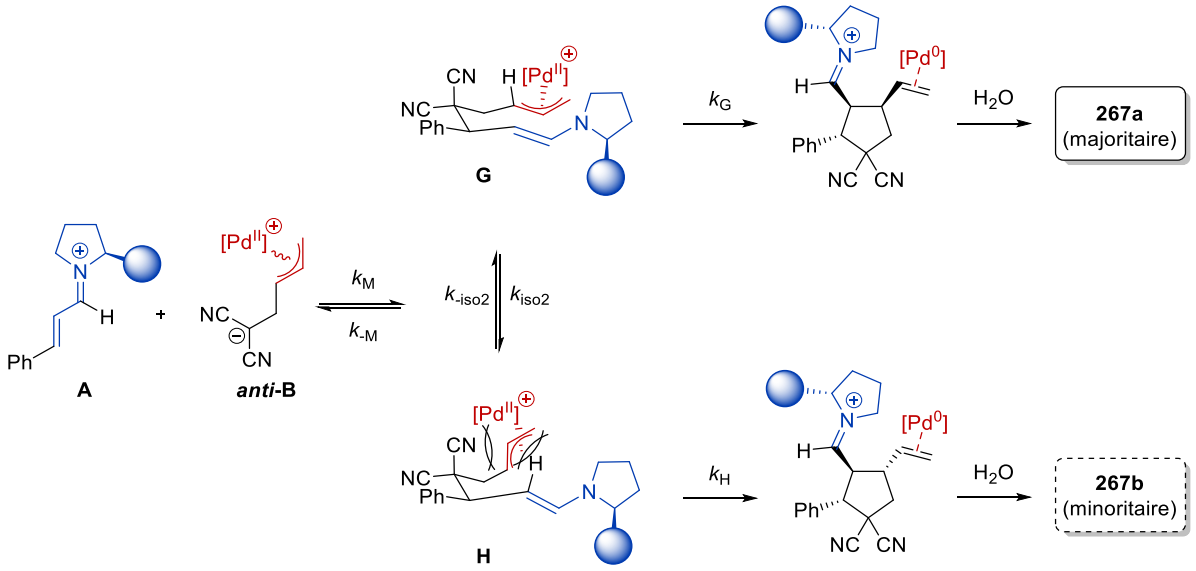


Schéma 121

La cyclisation de **G** mènerait à la formation du produit majoritaire **267a**, alors que l'isomère minoritaire **267b** proviendrait de la cyclisation selon **H**.

Lors de la cyclisation de **G**, le complexe π-allylique serait placé en position *pseudo*-équatoriale, alors que dans le cas de **H**, ce résidu se trouverait en position *pseudo*-axiale, ce qui générerait des gênes 1,3-diaxiales importantes et ralentirait la cyclisation. **H** pourrait ainsi évoluer soit vers la formation de **G** par équilibre π-σ-π, soit reformer l'iminium **A** et le dipôle **B** selon un processus de *retro*-Michael. Ceci entraînerait à terme la formation majoritaire de **267a** en accord avec la mise en place d'un processus de DYKAT.[64]

Enfin, nous proposons que le troisième diastéréoisomère **267c** provienne de l'épimérisation du composé **264a**. Cette isomérisation serait le résultat d'un équilibre thermodynamique qui favoriserait la formation d'un mélange contenant 95% de **267a** pour 5% de **267c** à température ambiante (Schéma 122).

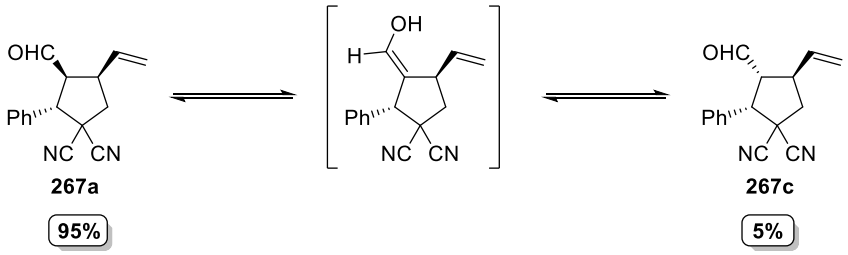


Schéma 122

La stéréosélectivité observée pour cette réaction de cycloaddition semble donc provenir d'un processus DYKAT. Ce résultat est particulièrement satisfaisant car les contraintes cinétiques apportées par l'emploi de vinylcyclopropanes auraient pu entraver la mise en place de ce processus de cycloaddition efficace et hautement stéréosélectif.

III.2.6. Travaux postérieurs à notre projet

Peu de temps après la publication de nos travaux, trois groupes ont décrit des méthodologies très similaires portant sur la cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes et d'aldéhydes α,β-insaturés par catalyse synergique métallo-organique (Schéma 125).[142]

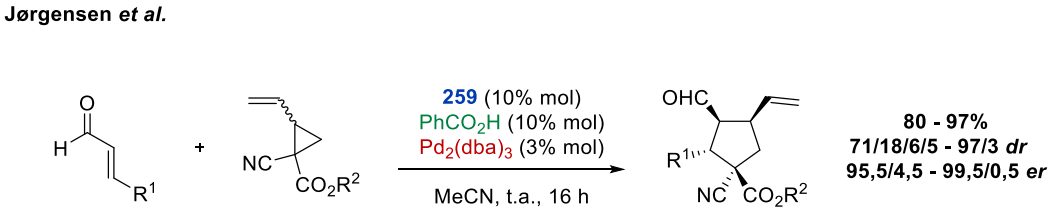


Schéma 123

Dans le cas de Jørgensen, l'emploi de vinylcyclopropanes dissymétriques en l'absence d'un ligand supplémentaire a permis de former des cycloadduits comportant un quatrième centre stéréogène quaternaire.[142a]

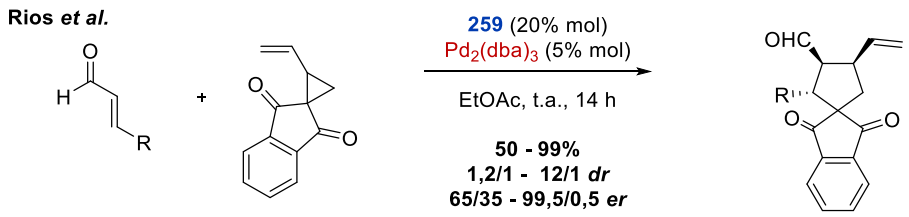


Schéma 124

[142] (a) Halskov, K. S.; Næsborg, L.; Tur, F.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2220-2223. (b) Meazza, M.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9923-9928. (c) Zhu, H.; Du, P.; Li, J.; Liao, Z.; Liu, G.; Li, H.; Wang, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1340-1347. (d) Zhang, K.; Meazza, M.; Izaga, A.; Contamine, C.; Gimeno, M.; Herrera, R.; Rios, R. *Synthesis* **2016**, *49*, 167-174.

L'équipe de Rios a montré qu'il était possible de se passer de co-catalyseur acide en omettant également un ligand phosphine.[142b,d]

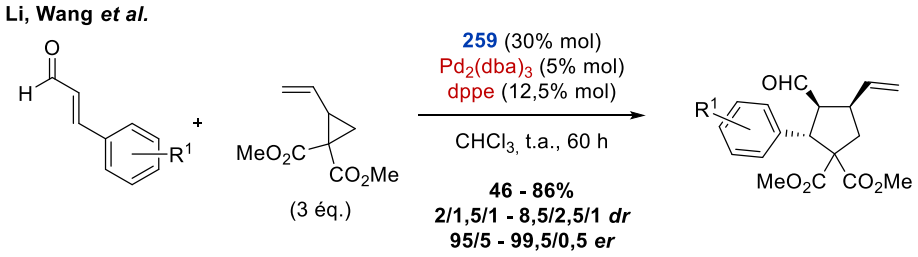


Schéma 125

Enfin, Li, Wang *et al.* ont réalisé la synthèse de cyclopentanes dérivés du vinylcyclopropane diméthyle ester. Dans ce cas, l'ajout continu de trois équivalents de vinylcyclopropane s'est révélé nécessaire pour atteindre la consommation totale de l'énal.[142c]

III.3. Conclusion

Nous avons tiré parti de la combinaison synergique de la catalyse au palladium(0) et des cascades organocatalytiques de type iminium/énamine pour mettre au point une réaction originale de cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes diastéréo- et énantiosélective. Cette stratégie s'est présentée comme une alternative à l'emploi de ligands chiraux complexes et coûteux, et a permis d'employer pour la première fois les aldéhydes α,β-insaturés dans de telles réactions. En particulier, nous avons développé un système tricatalytique composé d'une amine secondaire chirale – le catalyseur de Hayashi-Jørgensen – d'un acide de Brønsted et d'un complexe de palladium(0). Selon les conditions que nous avons mises au point, les cyclopentanes **267a-c** ont été obtenus sous la forme de trois diastéréoisomères dont les structures et les configurations absolues ont été déterminées par diffraction des rayons X. Nous avons ensuite réalisé la synthèse d'une large gamme d'analogues de **267** avec des rendements allant de 29% à 98%, des diastéréosélectivités comprises entre 62/25/13 et 91/4,5/4,5 et d'excellentes énantiosélectivités, avec un *er* variant de 99,1/0,9 à plus de 99,5/0,5.[143]

A l'issue de ces travaux menant à la synthèse de *carbocycles* diversement fonctionnalisés, nous avons cherché à transposer les méthodologies de cycloaddition palladocatalysées développées à la synthèse d'*hétérocycles*.

[143] Laugeois, M.; Ponra, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V.; Vitale, M. R. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5332-5335.

IV. Vers la synthèse d'hétérocycles azotés par des réactions de cycloadditions 1,3 et 1,4–dipolaires

Après avoir étudié la réactivité des vinylcyclopropanes dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec divers dipolarophiles carbonés, nous nous sommes demandé s'il était possible de transposer cette réactivité à la préparation d'hétérocycles.[144] Pour cela, nous avons évalué deux stratégies de cycloaddition palladocatalysées parallèles reposant sur l'emploi d'hétérodipôles ou d'hétérodipolarophiles.

D'une part, nous avons envisagé que la réaction entre un dipôle-1,3 azoté et un iminium α,β-insaturé puisse mener à la formation de pyrrolidines hautement fonctionnalisées (Schéma 126, équation *a*), alors que l'emploi d'un dipôle-1,4 dans de telles cycloadditions aurait pu fournir des dérivés de pipéridine ou de tétrahydroquinoléine (Schéma 126, équation *b*)

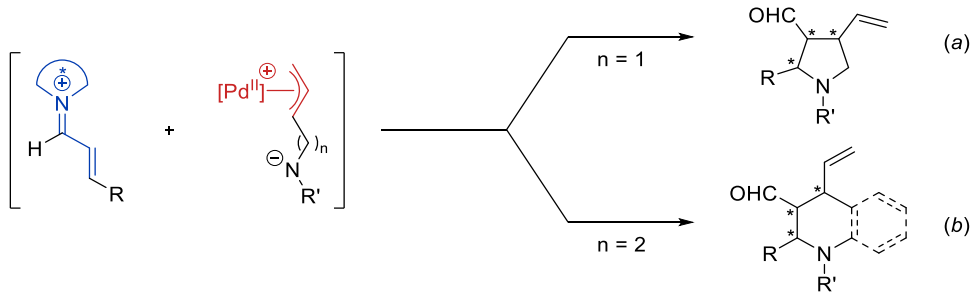


Schéma 126

D'autre part, en parallèle de ce travail, nous avons également envisagé d'accéder à des hétérocycles azotés de type pyrrolidine via l'utilisation palladocatalysée de vinylcyclopropanes avec des hétérodipolarophiles azotés tels que des imines (Schéma 127).

Schéma 127

[144] Pour une revue récente, voir : Harrity, J. P. A.; Allen, B.; Lakeland, C. *Chem. Eur. J.* **2017**, DOI:10.1002/chem.201702486.

IV.1. Utilisation de précurseurs d'hétérodipôles azotés dans des réactions de cycloadditions diastéréo- et énantiosélectives avec les énals

Nous allons d'abord détailler notre étude de la réactivité de vinyloxazolidinones dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec des aldéhydes α,β-insaturés par catalyse synergique métallo-organique avant de présenter l'évaluation de vinylbenzoxazinanones comme précurseurs de dipôles-1,4 azotés dans des réactions de cycloadditions [4+2] similaires.

IV.1.1. Etude de la réaction de cycloaddition de vinyloxazolidinones et d'énals par catalyse synergique métallo-organique

Nous avons cherché à étudier la réaction de cycloaddition entre un iminium α,β-insaturé dérivé d'un énal et un dipôle-1,3 azoté (Schéma 128).

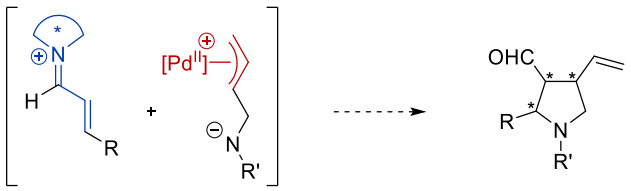


Schéma 128

Afin de simplifier les études préliminaires d'une telle réaction, nous avons décidé d'utilisé un hétérodipôle possédant deux groupements vinyles géminaux, conduisant à un cycloadduit ne possédant que deux centres stéréogènes. L'élimination du centre stéréogène situé au pied du groupement vinyle devait *a priori* permettre une détermination plus aisée des rapports diastéréoisomériques et énantiomériques.

Cet hétérodipôle pourrait provenir de l'ouverture de gem-divinylaziridines.[144] Ces composés étant difficilement accessibles, nous nous sommes intéressés à l'emploi de composés analogues permettant de générer un dipôle-1,3 azoté similaire. Les divinyloxazolidinones se sont alors révélées être des partenaires attrayants pour ce type de transformation. En effet, par addition oxydante sur un complexe de palladium(0) et après une étape de décarboxylation, ces composés pourraient former des intermédiaires zwitterioniques π-allyliques identiques à ceux obtenus par l'ouverture de *gem*-divinylaziridines (Schéma 129).[145]

---

[145] (a) Knight, J. G.; Tchabanenko, K.; Stoker, P. A.; Harwood, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6261-6264. (b) Knight, J. G.; Stoker, P. A.; Tchabanenko, K.; Harwood, S. J.; Lawrie, K. W. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3744-3750.

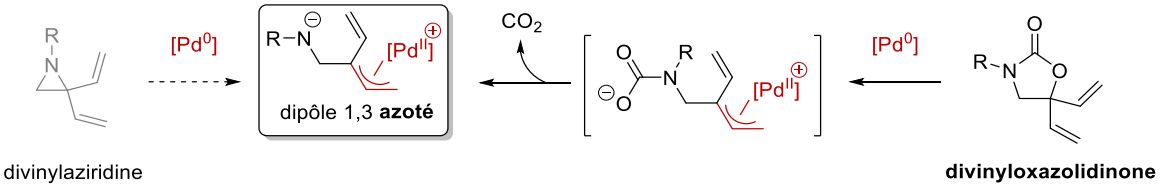


Schéma 129

L'équipe de Knight a décrit la première réaction tirant parti de cette réactivité particulière des *gem*-divinyloxazolidinones en présence de palladium(0) en développant la cycloaddition [3+2] de la *N*-tosyle-divinyloxazolidinone **315** avec divers alkylidène esters maloniques **314** pour former les déréivés de pyrrolidine **316** correspondants.[145] Il est important de noter que deux systèmes catalytiques ont été employés par les auteurs : le premier employant 10% molaire de triphénylphosphine pour 10% molaire de palladium(0), et le second utilisant 40% molaire de ce ligand pour la même quantité de palladium(0), en présence de 2,0 équivalents d'iodure de tétra-*N*-butylammonium (Schéma 130).

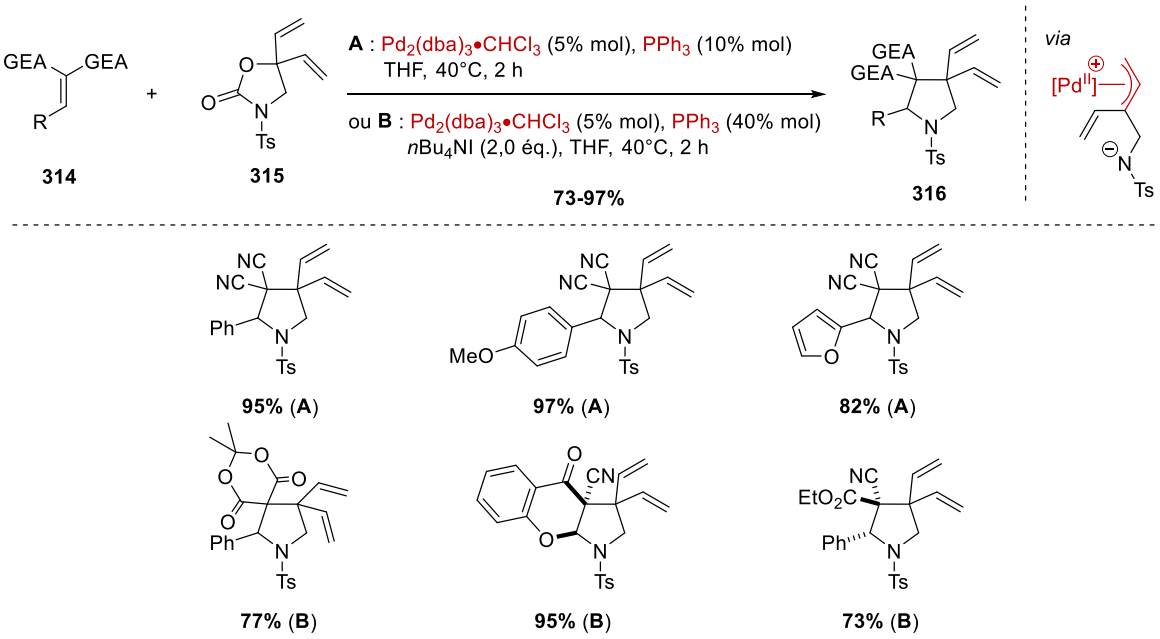


Schéma 130

La seule version asymétrique de cette réaction a été mise au point par le groupe de Ooi en 2014.[146] En utilisant la phosphine **319** fonctionnalisée par un ammonium quaternaire chiral, les auteurs ont développé la réaction de la *N*-nosyle-divinyloxazolidinone **317** avec une variété de dérivés d'alkylidène malonates pour former les pyrrolidines **318** avec des rendements et des

[146] Ohmatsu, K.; Imagawa, N.; Ooi, T. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 47-51.

diastéréosélectivités élevés (70-99% et de 8,6/1 à 20/1 *dr*), ainsi que des rapports énantiomériques supérieurs à 96/4 (Schéma 131).

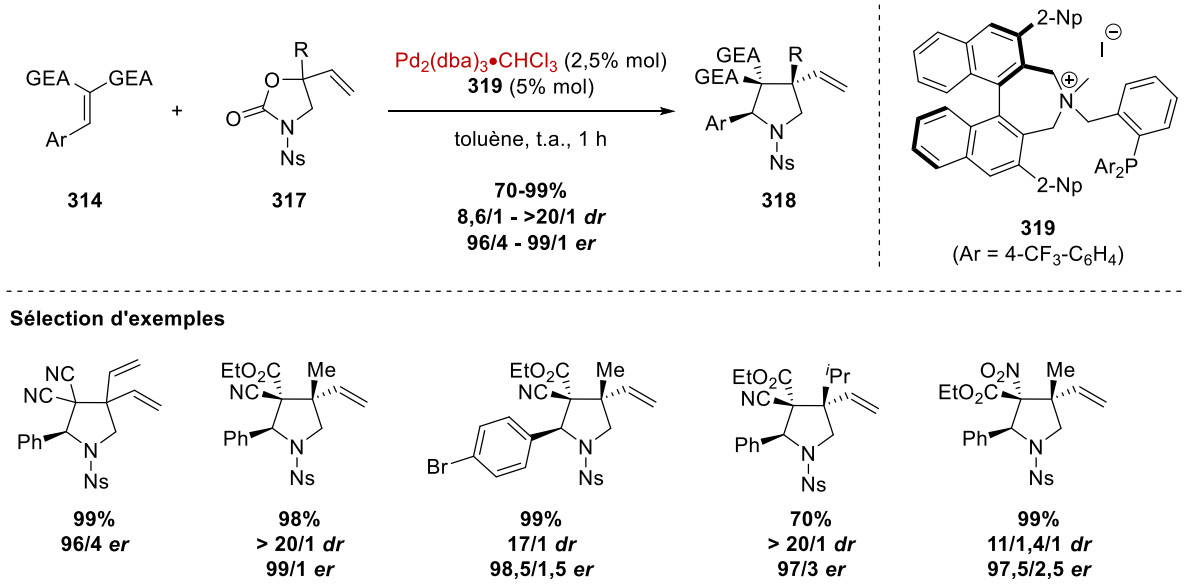


Schéma 131

Cette méthodologie a montré une bonne tolérance fonctionnelle au niveau de l'accepteur de Michael ; en effet, des alkylidène malononitriles et des cyano- et nitroacrylates variés ont pu être employés avec des rendements compris entre 70 et 99%, des diastéréosélectivités variant de 8,6/1 à plus de 20/1 et des rapports énantiomériques compris entre 96/4 et 99/1. Des vinyloxazolidinones possédant un centre stéréogène quaternaire se sont également montrées réactives et ont mené à la formation diastéréo- et énantiosélective de pyrrolidines hautement fonctionnalisées comportant notamment trois centres stéréogènes contigus, dont deux centres quaternaires adjacents entièrement carbonés. Il est cependant important de préciser que seuls ces accepteurs fortement activés ont été évalués par les auteurs, sans statuer sur la réactivité de dipolarophiles plus faiblement activés.

Au vu des résultats obtenus par Knight puis par Ooi, nous nous sommes demandé s'il était possible d'employer d'autres types d'accepteurs de Michael, tels que des iminiums α,β-insaturés, dans ce type de cycloaddition palladocatalysée. Nous nous sommes tournés vers l'étude de la réactivité des vinyloxazolidinones avec des aldéhydes α,β-insaturés.

IV.1.1.1. Objectifs

Nous nous sommes intéressés à la réactivité des divinyloxazolidinones en présence de palladium(0), et à la cycloaddition de ces précurseurs d'hétérodipôles avec des iminiums α,β-insaturés générés *in situ* à partir d'énals (Schéma 132).

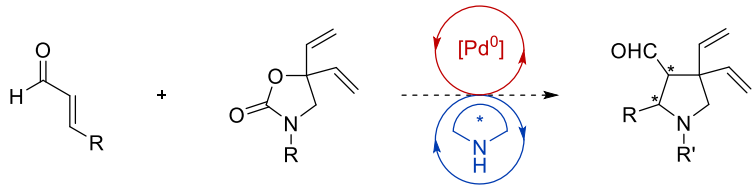


Schéma 132

IV.1.1.2. Résultats et discussion

IV.1.1.2.1. Synthèse des vinyloxazolidinones[147]

La synthèse des divinyloxazolidinones nécessaires à cette étude a été réalisée à partir de la glycine selon un protocole adapté de celui employé par Ooi *et al.* (Schéma 133).[146]

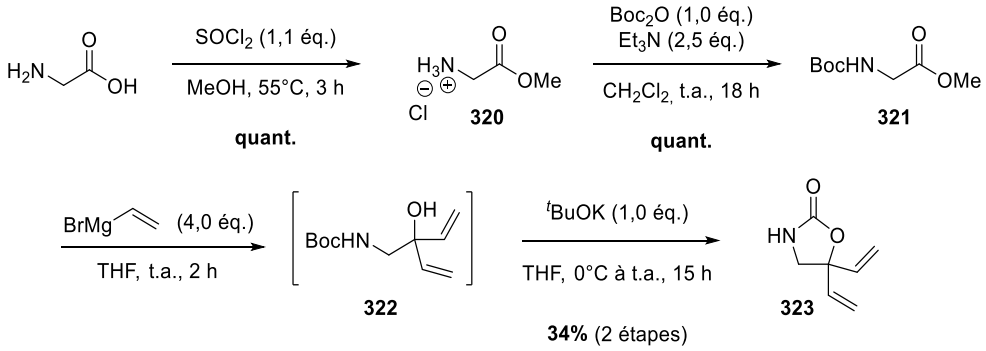


Schéma 133

L'estérification de la glycine en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol a permis de former le chlorhydrate **320** avec un rendement quantitatif. Par la suite, la protection de la fonction amine par un groupement Boc, puis l'addition du réactif de Grignard dérivé du bromure de vinyle sur la fonction ester ont mené à la formation de l'alcool tertiaire **322**, qui a directement été engagé dans une dernière étape de *trans*-carbamatation en présence de *tert*-butylate de potassium pour fournir la *NH*-divinyloxazolidinone **323** avec un rendement de 34% sur 4 étapes. Cette oxazolidinone a ensuite été protégée par divers groupements fonctionnels (Schéma 134).

[147] Travail réalisé en collaboration avec Jonathan Long (Etudiant de Master 1 de l'Université Paris Descartes, Avril – Mai 2016)

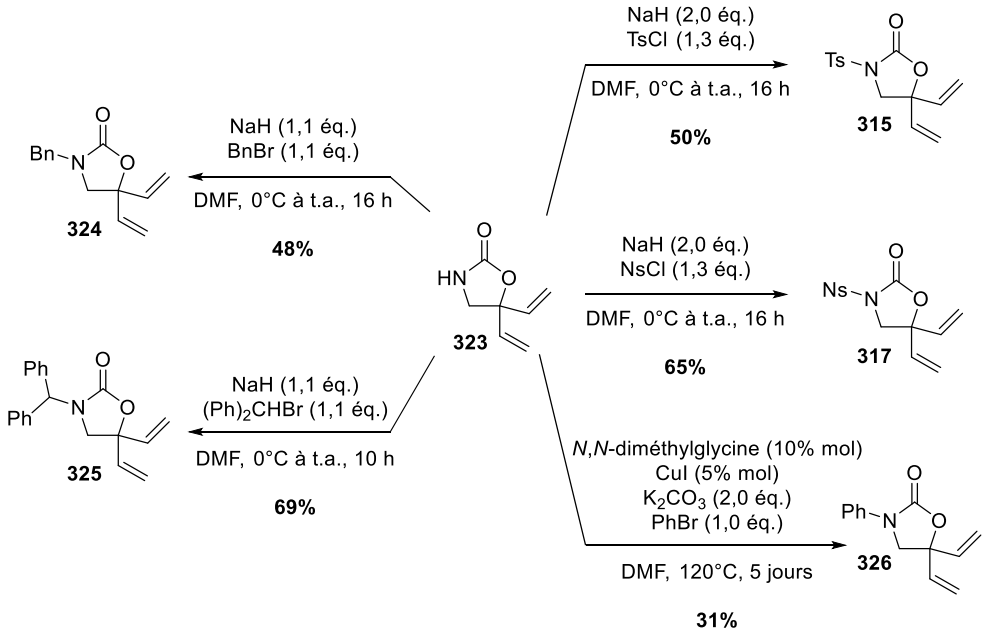


Schéma 134

Selon des conditions de protection classiques, nous avons ainsi pu introduire un groupement benzyle ou benzhydryle sur la divinyloxazolidinone **323**, ainsi que des groupements arylsulfonyle (tosyle ou un nosyle) avec des rendements variant de 31 à 69%. Enfin, une réaction de couplage de Ullmann catalysée par le cuivre(I) nous a permis d'introduire un groupement phényle sur l'atome d'azote.

Nous avons également étudié la préparation de vinyloxazolidinones dissymétriques. Pour cela, nous avons modifié la synthèse précédente, en tirant parti de la réactivité particulière des amides de Weinreb afin d'introduire deux groupements différents de manière successive sur la fonction carbonyle de la glycine (Schéma 135).

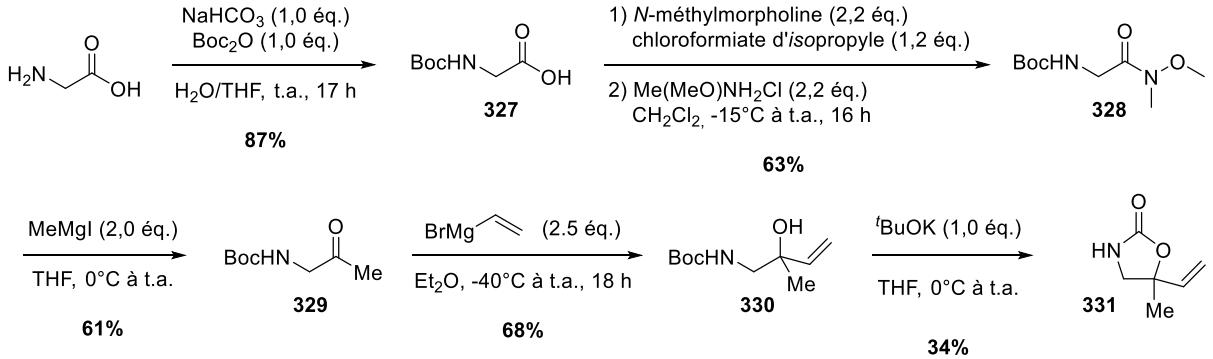
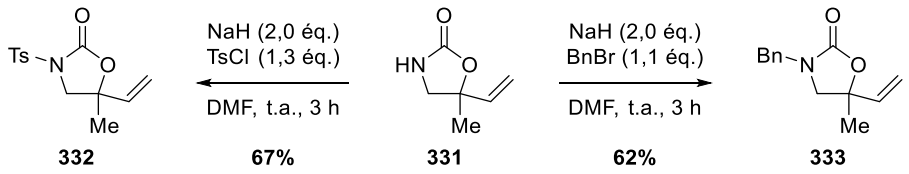


Schéma 135

L'atome d'azote de la glycine a dans un premier temps été protégé par une fonction Boc. Nous avons ensuite formé l'amide de Weinreb **328** à partir de l'acide carboxylique, en formant tout d'abord un anhydride mixte avec le chloroformiate d'isopropyle, qui a ensuite été traité par le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine. Cet amide de Weinreb a ensuite subi l'addition successive du magnésien dérivé de l'iodométhane pour former la cétone **329**, puis de bromure de vinylmagnésium pour mener à l'alcool tertiaire **330**. Une dernière étape de *trans*-carbamatation intramoléculaire a permis de former la vinyloxazolidinone dissymétrique **331** avec un rendement global de 8% sur 5 étapes. Nous avons ensuite protégé ce substrat avec des groupements tosyle (**332**) ou benzyle (**333**) (Schéma 136).

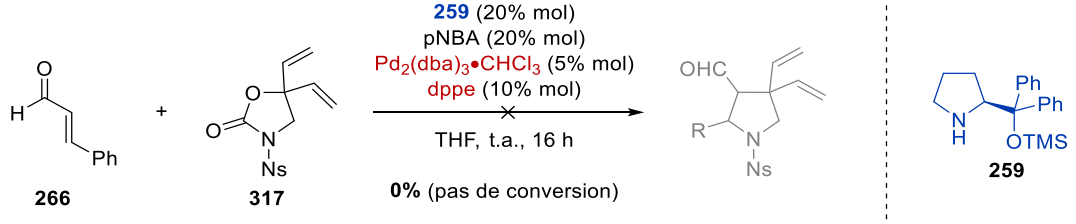


332 **67%** **331** **62%** **333**

Schéma 136

IV.1.1.2.2. Essais de cycloaddition [3+2]

Nous avons réalisé un premier essai de cycloaddition de la divinyloxazolidinone **317** protégée par un groupement nosyle avec le cinnamaldéhyde dans des conditions ayant donné de bons résultats dans le cadre de la cycloaddition de vinylcyclopropanes et d'aldéhydes α,β-insaturés.[148] Cette réaction a été effectuée en présence de 20% molaire du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259**, de 20% molaire de pNBA, de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et de 10% molaire de dppe dans le toluène à température ambiante. Après 16 heures de réaction, l'analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H a indiqué que ni l'énal ni la divinyloxazolidinone n'avaient été consommés, et qu'aucun nouveau produit n'avait été formé (Schéma 137).



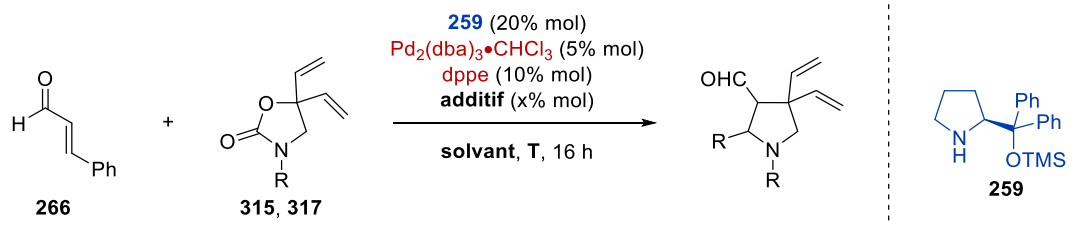
266 **317** **259**

Schéma 137

[148] Voir la section III.2.3.3. Optimisation du solvant

Afin de déterminer les conditions dans lesquelles la réactivité désirée pouvait être obtenue, nous avons effectué une série d'expériences en faisant varier divers paramètres, tels que le solvant, la température, l'additif, le ligand et le groupement protecteur de l'oxazolidinone (Tableau 10).

Tableau 10



Entrée	R	solvant	T (°C)[b]	additif (% mol)	ligand (% mol)	Conv.[a] (%)
1	Ns	toluène	t.a. → 40	pNBA (20)	dppe (10)	< 5
2	Ns	CH_2Cl_2	t.a. → 40	pNBA (20)	dppe (10)	< 5
3	Ns	THF	t.a. → 40	pNBA (20)	dppe (10)	< 5
4	Ns	toluène	t.a. → 40	TBAI (200)	PPh_3 (40)	< 5
5	Ns	toluène	t.a. → 40	TBAB (200)	PPh_3 (40)	< 5
6	Ns	toluène	t.a. → 40	TBAC (200)	PPh_3 (40)	< 5
7	Ns	toluène	t.a. → 40	TBAOAc (200)	PPh_3 (40)	< 5
8	Ts	toluène	t.a. → 40	pNBA (20)	dppe (10)	< 5
9	Ts	CH_2Cl_2	t.a. → 40	pNBA (20)	dppe (10)	< 5
10	Ts	THF	t.a. → 40	pNBA (20)	dppe (10)	< 5

[a] Conversion estimée par RMN ^{1}H du brut réactionnel. Présence de l'énal et la vinyloxazolidinone, et aucun autre produit observé. [b] Réaction conduite à température ambiante pendant 16 h puis à 40°C pendant 6 h.

A partir de la *N*-nosyl-divinyloxazolidinone **317**, l'emploi de toluène, de dichlorométhane ou de THF n'a mené qu'à la conversion très faible des produits de départ, et ce même après un chauffage du milieu réactionnel à 40°C (Tableau 10, entrées 1 à 3). De même, l'ajout d'iodure de tétra-*N*-butylammonium dans des conditions similaires à celles employées par Knight *et al.*[145] n'a pas amélioré la réactivité (Tableau 10, entrée 4). D'autres sels de tétra-*N*-butylammonium n'ont pas donné de meilleurs résultats (Tableau 10, entrées 5 à 7). Nous avons ensuite évalué la divinyloxazolidinone tosylée **315**, mais celle-ci n'a pas non plus mené à la formation des cycloadduits désirés dans le toluène, le dichlorométhane ou le THF, que cela soit à température ambiante ou à 40°C (Tableau 10, entrées 8 à 10).

Ce manque de réactivité semble indiquer que la génération du dipôle-1,3 azoté n'a pas eu lieu, et cela, peut-être à cause d'une étape de décarboxylation ralentie. Par ailleurs, la protonation de l'amidure intermédiaire pourrait neutraliser la nucléophilie du dipôle, et

fortement défavoriser l'étape d'addition d'aza-Michael sur l'iminium α,β-insaturé. Ainsi, les équilibres ne pourraient pas être déplacés vers la formation des produits désirés (Schéma 138).

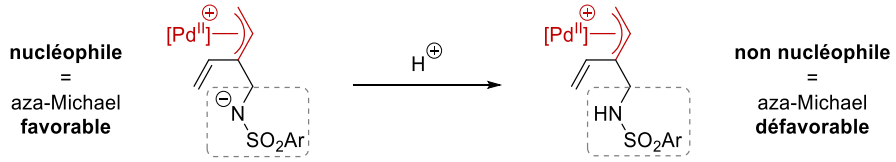
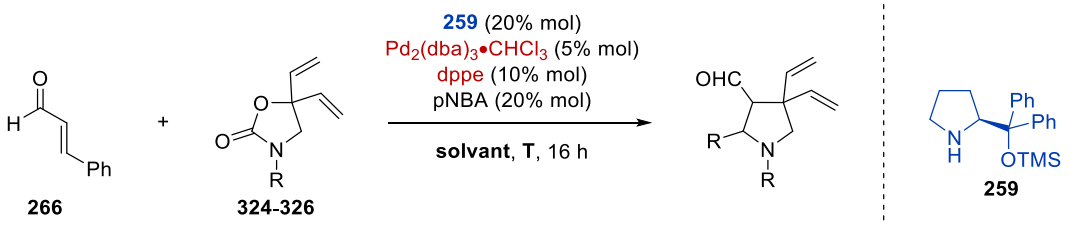


Schéma 138

Dans ce contexte, nous avons entrepris d'étudier la réactivité de divinyloxazolidinones protégées par des groupements moins fortement désactivants, tels qu'un groupement phényle, benzyle ou benzhydryle. Notre hypothèse était que même protonées, les amines secondaires résultantes seraient suffisamment nucléophiles pour pouvoir mener à bien la réaction, contrairement aux sulfonamides précédemment utilisés (Tableau 11).

Tableau 11



Entrée	R	solvant	T (°C)[b]	Conv.[a] (%)
1	Ph	toluène	t.a.	< 5
2	Ph	toluène	60	100[c]
3	Bn	toluène	t.a. → 40	<20[d]
4	Bn	MeCN	t.a. → 40	< 5
5	Bn	THF	t.a. → 40	< 5
6	Bzh	toluène	t.a. → 40	< 5
7	Bzh	MeCN	t.a. → 40	< 5
8	Bzh	THF	t.a. → 40	< 5

[a] Conversion estimée par RMN ^{1}H du brut réactionnel. Présence de l'énal et la vinyloxazolidinone, et aucun autre produit observé. [b] Lorsque la température a changé au cours de la réaction, celle-ci a été conduite à température ambiante pendant 16 h puis à 40°C pendant 6 h. [c] Dégradation de l'oxazolidinone, pas de nouveau produit observé. [d] Conversion inférieure à 20%, obtention d'un mélange complexe en RMN ^{1}H.

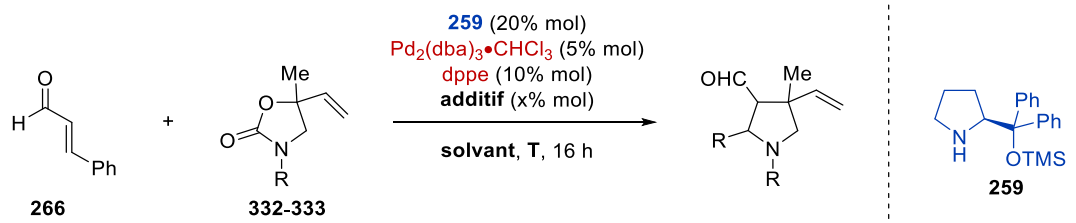
Dans les conditions employées précédemment, la *N*-phényl-*gem*-divinyloxazolidinone **326** est restée inerte à température ambiante (Tableau 11, entrée 1), mais l'augmentation de la température à 60°C a mené à la disparition de ce substrat, sans pour autant former de nouveaux produits indentifiables (Tableau 11, entrée 2). Nous avons donc étudié la réactivité des divinyloxazolidinones protégées par un groupement benzyle (**324**) ou benzhydryle (**325**). Ces substrats n'ont toutefois pas non plus réagi avec le cinnamaldéhyde pour former les produits

attendus, que ce soit dans le toluène, l'acétonitrile ou le THF à température ambiante ou à 40°C (Tableau 11, entrées 3 à 8).

Etant donné le manque récurrent de réactivité observé avec les divinyloxazolidinones diversement protégées, nous avons supposé que dans ces conditions, la génération de dipôles-1,3 azotés à partir de ces composés était difficile. En effet, il semblerait que les étapes d'addition oxydante et de décarboxylation ne soient pas favorisées.

Nous nous sommes donc intéressés à la seconde série de composés précédemment synthétisés : les vinyloxazolidinones dissymétriques **332** et **333** portant un groupement méthyle au lieu d'un second groupement vinyle, dont nous avons évalué la réactivité avec le cinnamaldéhyde dans les conditions employées précédemment (Tableau 12).

Tableau 12



Entrée	R	solvant	T (°C)[b]	additif (% mol)	Conv.[a] (%)
1	Ts	toluène	t.a.	pNBA (20)	< 5
2	Ts	toluène	60	pNBA (20)	< 5
3	Ts	toluène	t.a.	pNBA (20), TBAI (200)	< 5
4	Ts	toluène	t.a.	AcONa (20)	< 5
5	Ts	THF	t.a. → 40	pNBA (20)	< 5
6	Ts	THF	40	pNBA (20)	< 5
7	Ts	HFIP	t.a. → 40	pNBA (20)	< 5
8	Bn	toluène	t.a.	pNBA (20)	< 5
9	Bn	toluène	60	pNBA (20)	< 5
10	Bn	toluène	t.a.	AcONa (20)	< 5
11	Bn	THF	t.a. → 40	pNBA (20)	< 5
12	Bn	HFIP	t.a. → 40	pNBA (20)	< 5

[a] Conversion estimée par RMN ^{1}H du brut réactionnel. Présence de l'énal et la vinyloxazolidinone, et aucun autre produit observé. [b] Lorsque la température a changé au cours de la réaction, celle-ci a été conduite à température ambiante pendant 16 h puis à 40°C pendant 6 h.

Nous avons entamé cette étude avec l'oxazolidinone tosylée **332**. Dans le toluène, aucune conversion de l'énal ou de l'oxazolidinone n'a été observée, et ce à température ambiante comme à 60°C (Tableau 12, entrées 1 et 2). L'ajout de deux équivalents d'iodure de tétra-*N*-butylammonium n'a pas entraîné d'amélioration de la réactivité (Tableau 12, entrée 3). Nous

avons également tenté d'employer un additif basique tel que l'acétate de sodium, mais dans ces conditions, nous n'avons pas observé la réactivité attendue (Tableau 12, entrée 4). L'emploi d'un solvant polaire aprotique, tels que le THF, ou protique comme l'hexafluoro*iso*propanol n'a pas non plus mené à la formation du cycloadduit attendu (Tableau 12, entrées 5 à 7).

Suivant un raisonnement similaire à celui émis dans le cas des oxazolidinones divinylées, nous avons ensuite évalué la réactivité de la *N*-benzyloxazolidinone dissymétrique **333**. Cependant, dans le toluène, le THF ou le HFIP, nous n'avons obtenu aucun résultat satisfaisant (Tableau 12, entrées 8 à 12).

Malgré plusieurs essais, nous n'avons donc pas réussi à observer la réactivité désirée. Dans la majorité des cas, la vinyloxazolidinone n'est pas consommée. Nous avons postulé que ce manque de réactivité pouvait provenir de la réversibilité de l'étape d'addition oxydante,[149] et d'un processus de décarboxylation défavorisé du fait de la coordination du carbamate sur le complexe de palladium (Schéma 139).

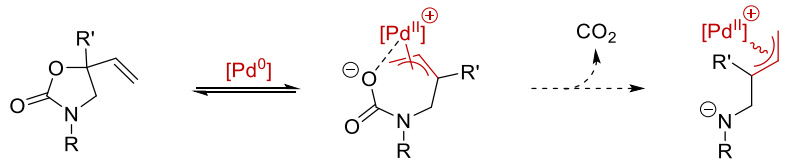


Schéma 139

Parallèlement à l'étude de la réactivité des vinyloxazolidinones, nous nous sommes intéressés à la réactivité de dipôles-1,4 azotés dans le cadre de réactions de cycloaddition [4+2] avec des aldéhydes α,β-insaturés dans des conditions de catalyse synergique métallo-organique.

IV.1.2. Etude de la réaction de cycloaddition [4+2] de vinylbenzoxazinanones et d'énals par catalyse synergique métallo-organique

Nous avons choisi d'employer les vinylbenzoxazinanones comme précurseurs de dipôles-1,4 azotés. En effet, en présence d'un complexe de palladium(0), ces composés

[149] F. Fontana, C. C. Chen, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3454-3457.

permettent la formation d'intermédiaires zwitterioniques π-allyliques susceptibles de réagir en tant qu'hétérodipôles dans des réactions de cycloaddition [4+2] (Schéma 140).[150]

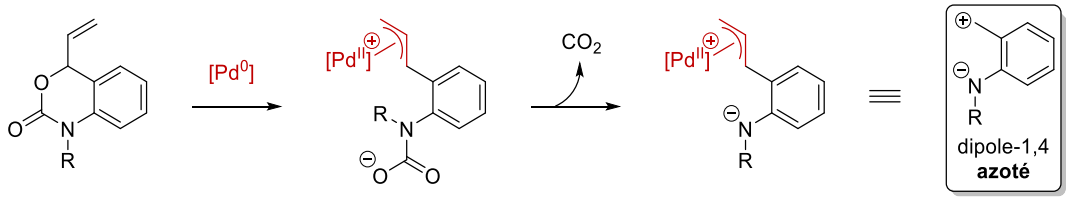


Schéma 140

Cette réactivité particulière a été mise en évidence et appliquée par le groupe de Tunge[150a,b] puis par l'équipe de Lu et de Xiao (Schéma 141).[150c]

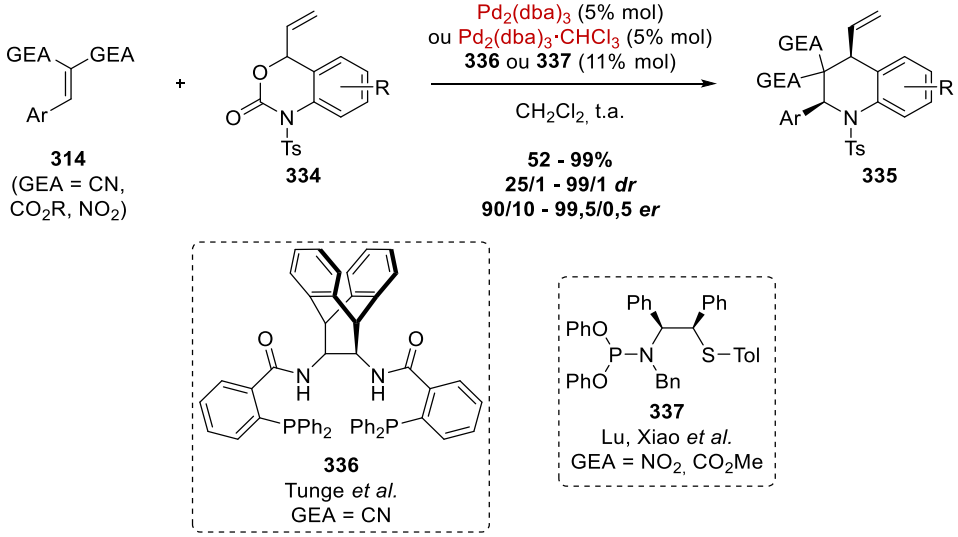


Schéma 141

Dans ces exemples de cycloaddition [4+2], les vinylbenzoxazinanones **334** ont réagi avec des accepteurs de Michael fortement activés tels que des alkylidènes dérivés du malononitrile ou des α-nitroacrylates. L'emploi de ligands chiraux tels que le ligand de Trost **336** dérivé de l'anthracénylidiamine pour Tunge *et al.* et un ligand phosphoramidite-thioéther (**337**) utilisé par Lu et Xiao a permis l'obtention des tétrahydroquinoléines **335** avec des rendements allant de 52 à 99%, diastéréosélectivités élevées (comprises entre 25/1 et 99/1) et des rapports énantiomériques variant de 90/10 à 99,5/0,5.

[150] (a) Wang, C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8118-8119. (b) Wang, C.; Pahadi, N.; Tunge, J. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5102-5109. (b) Wei, Y.; Lu, L.-Q.; Li, T.-R.; Feng, B.; Wang, Q.; Xiao, W.-J.; Alper, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2200-2204.

IV.1.2.1. Objectifs

Au vu des avancées réalisées par Tunge et Xiao, nous nous sommes demandé s'il était possible de mettre au point une réaction de cycloaddition entre les vinylbenzoxazinanones et des iminiums α,β-insaturés dérivés d'énals. Cette méthodologie permettrait l'accès à des tétrahydroquinoléines hautement fonctionnalisées, qui sont un motif prévalent dans des molécules naturelles et bioactives (Schéma 142).[151]

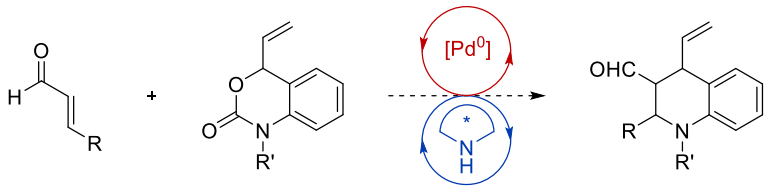


Schéma 142

IV.1.2.2. Résultats et discussion

IV.1.2.2.1. Synthèse des vinylbenzoxazinanones

Les vinylbenzoxazinanones **334** et **342** ont été préparées à partir de l'alcool *ortho*-aminobenzylique en 5 étapes en suivant un protocole décrit par Tunge *et al.* (Schéma 143).[150a]

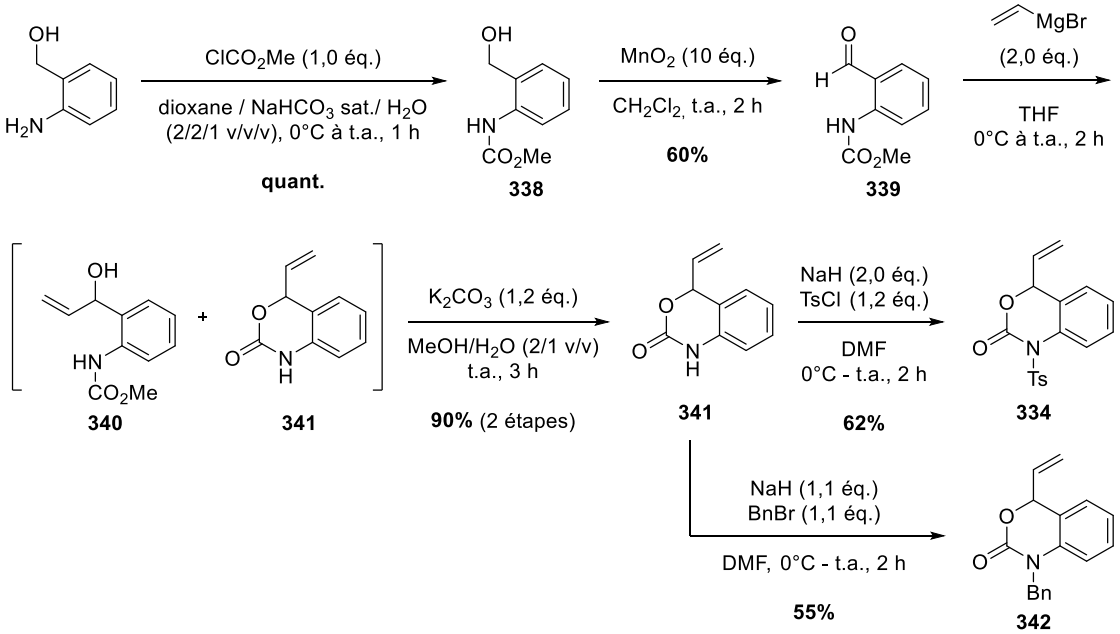


Schéma 143

[151] Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157-7259.

La transformation de l'alcool *ortho*-aminobenzylique en carbamate de méthyle correspondant a été réalisée dans des conditions de type Schotten-Baumann en présence de chloroformiate de méthyle pour former le composé **338** de façon quantitative.[152] Une oxydation en présence de dioxyde de manganèse(IV) a fourni l'aldéhyde correspondant avec un rendement de 60%.[153] L'addition de bromure de vinylmagnésium a permis l'obtention d'un mélange de deux produits : l'alcool allylique **340** et la *NH*-vinylbenzoxazinanone **341**. Un traitement basique avec le carbonate de potassium a permis de transformer intégralement l'alcool en *NH*-vinylbenzoxazinanone,[154] qui a été isolée avec un rendement de 90% sur deux étapes. Enfin, la protection de ce composé avec un groupement tosyle ou benzyle selon des conditions classiques a fourni les substrats **334** et **342**.

IV.1.2.2.2. Essais de cycloaddition [4+2]

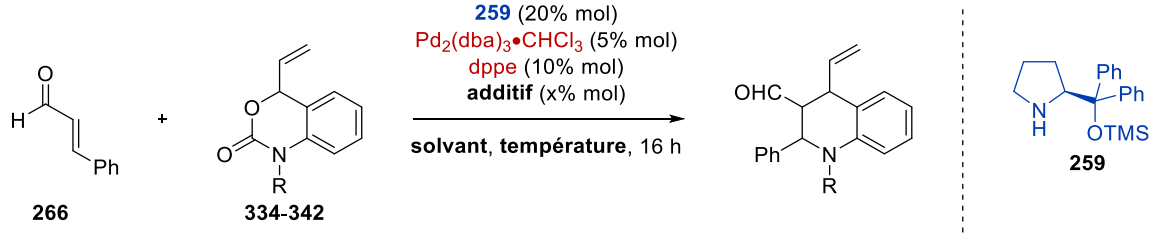
Nous avons réalisé l'étude de la réaction de cycloaddition [4+2] entre le cinnamaldéhyde et les vinylbenzoxazinanones **334** et **342** (Tableau 13).

[152] Chong, P. Y.; Janicki, S. Z.; Petillo, P. A. *J. Org. Chem* **1998**, *63*, 8515-8521.

[153] Stevens, M. Y.; Wieckowski, K.; Wu, P.; Sawant, R. T.; Odell, L. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2044-2054.

[154] Garcia Ruano, J. L.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 203-214.

Tableau 13



266 **334-342** **259**

Entrée	R	solvant	T (°C)	additif (% mol)	Conv.[a] (%)
1	Ts	toluène	t.a.	pNBA (20)	< 5[b]
2	Ts	toluène	t.a.[c]	pNBA (20)	< 5[b]
3	Ts	toluène	t.a.	-	< 5[b]
4	Ts	CH_2Cl_2	t.a.	pNBA (20)	< 5[b]
5	Bn	toluène	t.a.	pNBA (20)	< 5[b]
6	Bn	toluène	t.a.	-	< 5[b]
7	Bn	toluène	50°C	pNBA (20)	<10[d]
8	Ts	THF	t.a.	pNBA (20)	100[d]
9[e]	Ts	THF	t.a.	pNBA (20)	100[d]
10[e]	Ts	THF	t.a.	Cs_2CO_3 (100)	100[d]
11[e]	Ts	THF	t.a.	NaOAc (100)	100[d]

[a] Conversion estimée par RMN ^{1}H du brut réactionnel. [b] Enal et vinylbenzoxazinanone présents, et aucun nouveau produit observé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. [c] Milieu réactionnel placé sous ultrasons pendant 1 heure. [d] Dégradation partielle de la vinylbenzoxazinanone, énal non consommé, pas de nouveau produit en RMN ^{1}H. [e] 5% molaire $Pd(PPh_3)_4$ sans ligand supplémentaire au lieu de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ / dppe.

Nous avons évalué la réactivité de la vinylbenzoxazinanone tosylée **334**. Lorsque celle-ci a été mélangée avec un équivalent de cinnamaldéhyde dans des conditions donnant de bons résultats avec les vinylcyclopropanes (20% molaire de le catalyseur de Hayashi-Jørgensen **259**, 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$, 10% molaire de dppe et 20% molaire d'acide *para*-nitrobenzoïque), nous n'avons pas observé la conversion des produits de départ par RMN ^{1}H du brut réactionnel (Tableau 13, entrée 1). De même, effectuer la réaction dans un bain à ultrasons dans le but de faciliter la décarboxylation du dipôle généré par addition oxydante de la vinylbenzoxazinanone sur le complexe de Pd(0), ou omettre l'acide *para*-nitrobenzoïque pour rester dans des conditions basiques ne s'est pas avéré fructueux (Tableau 13, entrées 2 et 3). En remplaçant le toluène par le dichlorométhane, nous n'avons pas non plus observé la réactivité attendue (Tableau 13, entrée 4).

Selon un raisonnement analogue à celui employé dans le cas des vinyloxazolidinones, nous avons postulé qu'une étape de protonation pourrait neutraliser la réactivité du dipôle-1,4 intermédiairement formé. Nous avons donc évalué une benzoxazinanone portant un groupement protecteur moins électro-attracteur. Le substrat **342** protégé par un groupement *N*-benzyle a donc été testé, mais cela sans succès. (Tableau 13, entrées 5 à 7).

Enfin, effectuer cette réaction dans le THF a mené à la disparition de la *N*-tosyl-vinylbenzoxazinanone de départ sans pour autant consommer l'énal, ce qui laisse à penser que la vinylbenzoxazinanone se serait dégradée (Tableau 13, entrée 8). Ce résultat nous est apparu encourageant puisqu'il laissait supposer que dans ces conditions, l'addition oxydante et la décarboxylation s'étaient bien déroulées. Nous avons également observé la dégradation de la benzoxazinanone en présence de 5% molaire de $Pd(PPh_3)_4$ (Tableau 13, entrée 9). Ce catalyseur semblait donc plus apte à conduire à la réactivité désirée.

En gardant le $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur, l'emploi d'un équivalent d'une base telle que le carbonate de césium ou l'acétate de sodium afin d'éliminer toute trace d'acide dans le milieu a également induit la dégradation de la benzoxazinanone de départ, sans pour autant former le cycloadduit attendu (Tableau 13, entrées 10 et 11).

Pour résumer cette première partie, nous avons réalisé deux études en parallèle cherchant à développer la cycloaddition de dipôles-1,3 et 1,4 azotés générés par catalyse au palladium avec des iminiums α,β-insaturés issus de la condensation d'amines secondaires chirales avec des énals. Cependant, nous n'avons jamais pu observer la cycloaddition désirée dans les deux cas.

Au cours de ces travaux, le groupe de Jørgensen a publié une synthèse stéréosélective de tétrahydroquinoléines selon une approche identique à la nôtre.[155] Jørgensen *et al.* ont également décrit la cycloaddition [3+2] d'énals et de vinylaziridines par catalyse synergique métallo-organique (Schéma 144).[156]

[155] Leth, L. A.; Glaus, F.; Meazza, M.; Fu, L.; Thøgersen, M. K.; Bitsch, E. A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15272-15276.

[156] Naesborg, L.; Tur, F.; Meazza, M.; Blom, J.; Halskov, K. S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 268-272.

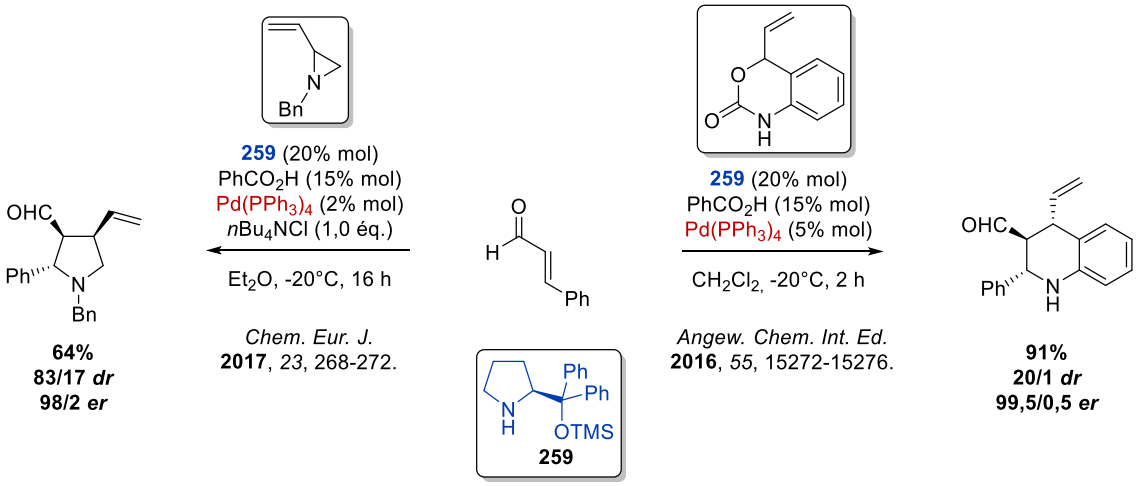


Schéma 144

Suite à la publication des travaux de l'équipe de Jørgensen, nous avons estimé qu'il n'était plus justifié de poursuivre ces deux études, et nous avons focalisé nos efforts sur une approche alternative à la synthèse d'hétérocycles azotés par la cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes avec des hétérodipolarophiles azotés.

IV.2. Réactions de cycloaddition [3+2] palladocatalysées d'imines et de vinylcyclopropanes

Une autre approche à la préparation d'hétérocycles azotés saturés tels que des pyrrolidines consistait à garder un dipôle entièrement carboné tel qu'un vinylcyclopropane, et d'employer un dipolarophile de type imine (Schéma 145).

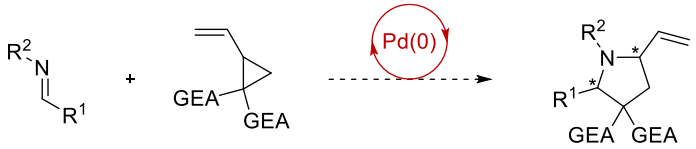


Schéma 145

Malgré le développement de nombreuses méthodologies de cycloaddition palladocatalysées de vinylcyclopropanes, il n'existe que peu d'exemples employant des espèces dipolarophiles de type C=X. Parmi ces rares exemples, nous pouvons citer les travaux de Tsuji *et al.* portant sur l'utilisation d'isocyanates,[59] de l'équipe de Johnson qui a employé des aldéhydes,[13] ou encore du groupe de Shi qui a développé des méthodologies de cycloaddition énantiosélective de VCPs et d'isatines ou de composés diazo.[73,74] En revanche, l'emploi

d'imines dans de telles réactions palladocatalysées n'a, à notre connaissance, jamais été décrit dans la littérature.

IV.2.1. Objectifs

Même si la cycloaddition d'imines avec les vinylcyclopropanes n'a pas été décrite par catalyse au palladium, le groupe de Matsubara et Kurahashi a développé une réaction de cycloaddition analogue par catalyse au nickel(0).[60] Plus récemment, Plietker *et al.* ont quant à eux montré qu'il était possible d'utiliser un complexe de fer(0) couplé à un ligand carbène pour catalyser ce type de cycloaddition (Schéma 146).[61]

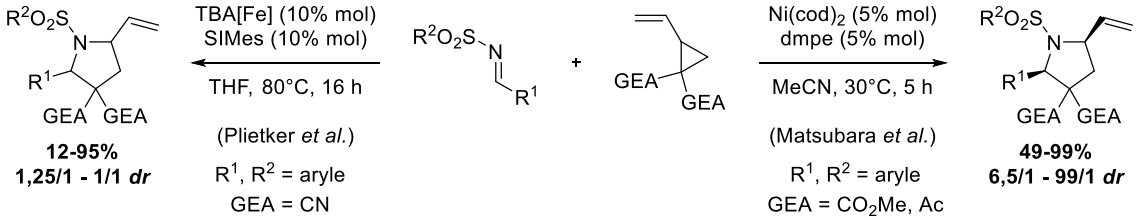


Schéma 146

Dans le cas de Plietker, les rapports diastéréoisomériques faibles obtenus (jusqu'à 1,25/1 *dr*) ont semblé indiquer que le catalyseur de fer(0) n'est pas en mesure de contrôler la diastéréosélectivité de la réaction. La réaction développée par Matsubara *et al.* a permis l'obtention de diastéréosélectivités comprises entre 6,5/1 à 99/1 *dr* et de rendements variant de 49 à 99%. Cependant, l'emploi du complexe de nickel(0) $Ni(cod)_2$ très sensible à l'air a nécessité des conditions inertes drastiques comme le stockage et la pesée du catalyseur en boîte à gants.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'étude de réactions de cycloaddition [3+2] d'imines électro-déficientes et de vinylcyclopropanes catalysées par un complexe de palladium(0). Entre autres, nous avons envisagé d'utiliser des imines électro-appauvries cycliques qui, à notre connaissance, n'avaient jamais été employées dans ce type de réaction (Schéma 147).

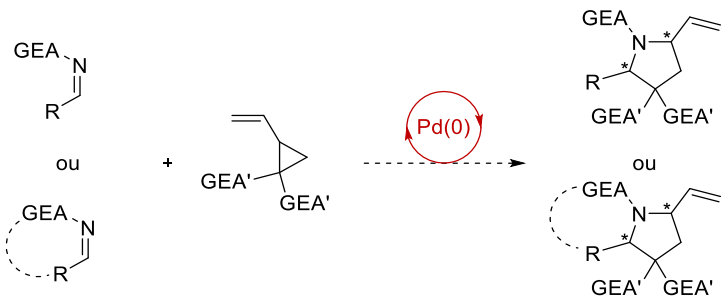


Schéma 147

Dans cette section, nous allons décrire nos premiers résultats de cycloaddition [3+2] palladocatalysée d'imines électro-appauvries et de vinylcyclopropanes.

IV.2.2. Résultats préliminaires et discussion

IV.2.2.1. Préparation d'une variété d'imines électro-déficientes

IV.2.2.1.1. Synthèse d'imines électro-appauvries cycliques

Nous nous sommes intéressés à une première classe d'imines électro-appauvries cycliques : les sulfonyloxyimines. L'imine cyclique **343** porteuse d'un groupement méthyle en position 4 a été synthétisée selon la procédure décrite par le groupe de Zhou.[157] Le chlorosulfonamide, fraîchement préparé par traitement de l'isocyanate de chlorosulfonyle par de l'acide formique, a réagi avec l'*ortho*-hydroxyacétophénone en présence d'hydrure de sodium dans le DMA pour former **343** avec un rendement de 34% (Schéma 148).

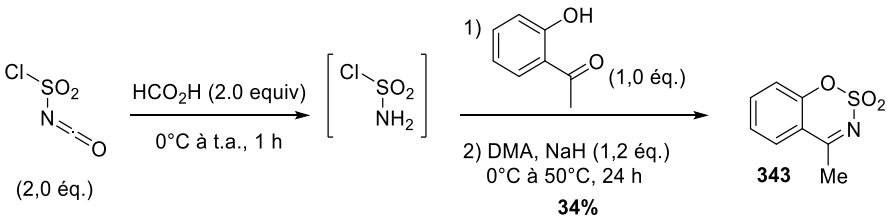


Schéma 148

Selon un protocole proche, le traitement du salicylaldéhyde par 2 équivalents de chlorosulfonamide a permis de former la sulfonyloxyimine cyclique **344** non substituée en position 4 avec un rendement de 43%. Il est important de noter que, pour ce substrat, l'ajout

[157] Wang, Y.-Q.; Yu, C.-B.; Wang, D.-W.; Wang, X.-B.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071-2074.

d'une quantité stœchiométrique de base n'a pas été nécessaire. De la même manière, les imines **345-349** ont été obtenues avec des rendements compris entre 19 et 34% (Schéma 149).

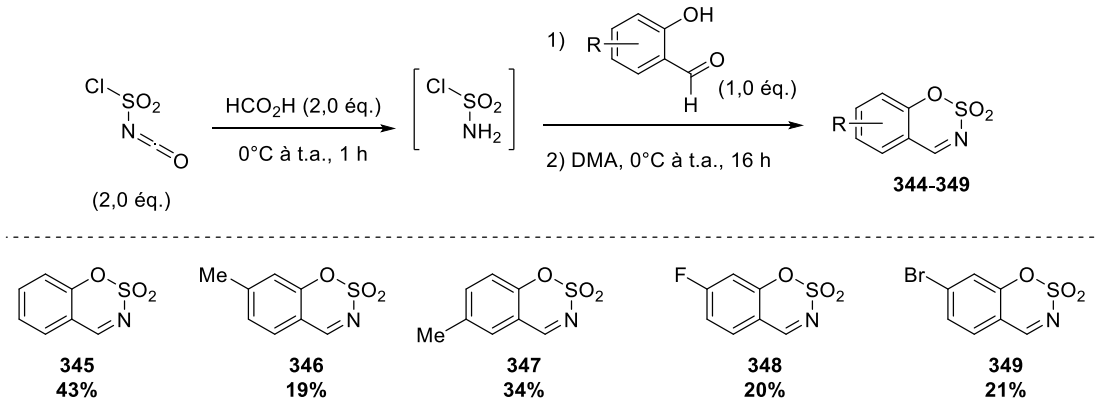


Schéma 149

Nous avons également préparé la sulfonylimine cyclique **351** à partir du chlorure de tosyle en deux étapes. Le traitement de la *tert*-butylamine avec un équivalent de chlorure de tosyle a tout d'abord conduit à la formation de la *N*-tosyl-*tert*butylamine **350** avec un rendement quantitatif.[158] L'*ortho*-lithiation de ce sulfonamide en présence de *n*-butyllithium, suivie de l'ajout de DMF puis d'une élimination au reflux du toluène en présence d'une quantité catalytique d'APTS a permis de fournir **351** avec un rendement de 53%. (Schéma 150).

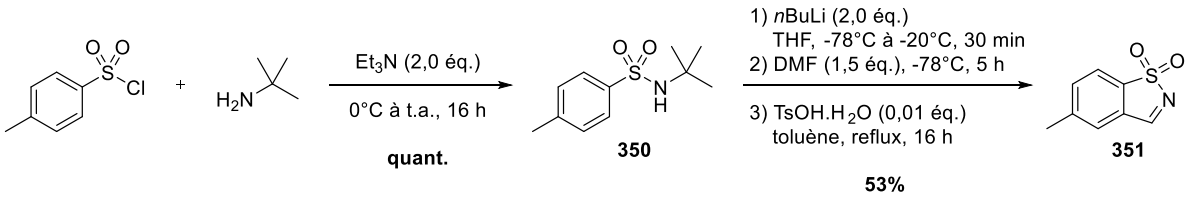


Schéma 150

IV.2.2.1.2. Synthèse d'une imine électro-appauvrie acyclique

Le *N*-benzylidène *para*-toluènesulfonamide **352** a été préparé selon le protocole décrit par l'équipe de Cid et Ruano à partir du benzaldéhyde et de *para*-toluènesulfonamide en présence d'une quantité catalytique de pyrrolidine. Dans ces conditions d'activation de type iminium, un rendement de 50% a été obtenu pour **352** (Schéma 151).[159]

[158] An, Q.; Shen, J.; Butt, N.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3627-3638.

[159] Morales, S.; Guijarro, F. G.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082-1089.

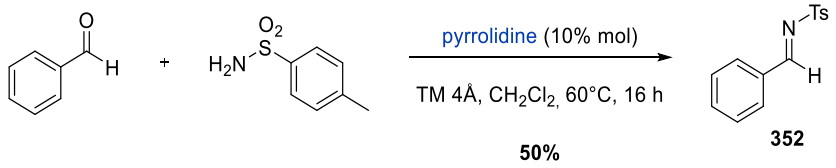


Schéma 151

IV.2.2.2. Premiers essais de cycloaddition

Nous avons testé la réaction entre l'imine **343** et le dicyano vinylcyclopropane **14** en présence de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 10% molaire de dppe dans le toluène à température ambiante. Après 16 heures de réaction, nous n'avons pas observé la formation du cycloadduit désiré. L'analyse par RMN ^{1}H du brut réactionnel a montré la dégradation totale du vinylcyclopropane, sans conversion de l'imine (Schéma 152).

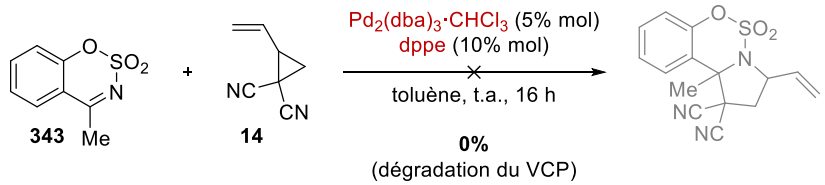


Schéma 152

Ce résultat semblant indiquer que l'étape d'addition nucléophile n'a pas eu lieu, l'imine moins encombrée **344** a alors été testée dans les mêmes conditions (Schéma 153).

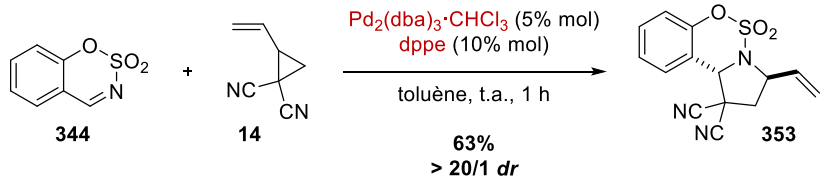


Schéma 153

Dans ce cas particulier, nous avons été satisfaits de constater la conversion totale du vinylcyclopropane au bout d'une heure et la formation d'un nouveau produit en RMN ^{1}H.

L'isolement de ce produit et son analyse par RMN nous a permis de confirmer qu'il s'agissait bien du cycloadduit **353** désiré, obtenu avec un rendement de 63% et une diastéréosélectivité remarquable supérieure à 20/1.[160] L'étude d'un cliché de diffraction des rayons X de **353** a

[160] Un mélange inséparable des deux diastéréoisomères **353a** et **353b** a été obtenu après purification par colonne chromatographique.

permis de montrer que le diastéréoisomère majoritaire **353a** posséde une stéréochimie relative de type *trans* entre le cycle aromatique et le groupement vinyle (Figure 9).

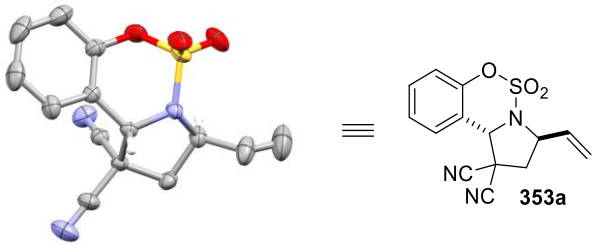


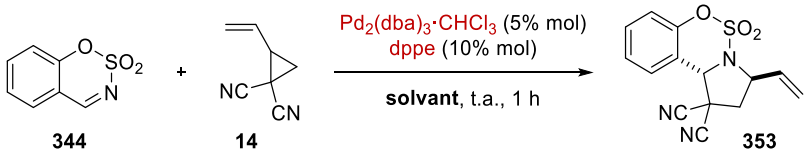
Figure 9

Dans ce contexte, nous avons entrepris d'optimiser les conditions réactionnelles de la cycloaddition [3+2].

IV.2.2.3. Optimisation des conditions réactionnelles

L'influence de divers solvants et d'une autre source de Pd(0) a été étudiée (Tableau 14). Lorsque la réaction a été effectuée dans le THF, nous avons observé une baisse de diastéréosélectivité (15/1 *dr*, Tableau 14, entrée 2), alors que l'acétonitrile a induit une diminution du rendement (Tableau 14, entrée 3). Un meilleur rendement de 78% a pu être obtenu en utilisant le DMF (Tableau 14, entrée 4). L'emploi de méthanol n'a quant à lui pas mené à l'obtention du cycloadduit désiré, seule la dégradation du VCP ayant été détectée (Tableau 14, entrée 5).

Tableau 14



Entrée	Solvant	Rdt.[a] (%)	*dr*[b]
1	toluène	63	> 20/1
2	THF	77	15/1
3	MeCN	58	> 20/1
4	DMF	78	> 20/1
5	MeOH	-[c]	-
6	CH_2Cl_2	79	> 20/1
7	DCE	83	> 20/1
8	$CHCl_3$	91	> 20/1
9[d]	$CHCl_3$	73	15/1

[a] Rendement RMN obtenu avec le carbonate d'éthylène comme étalon interne. [b] Rapport diastéréoisomérique (**353a** / **353b**) déterminé par analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H. [c] Dégradation du VCP. [d] 10% mol $Pd(PPh_3)_4$ au lieu de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ / dppe.

De meilleurs résultats ont été obtenus avec des solvants chlorés tels que le dichlorométhane, le chloroforme ou le DCE (Tableau 14, entrées 6 à 8). Parmi ceux-ci, le chloroforme s'est montré le plus efficace, et a permis d'obtenir le cycloadduit **353** avec un rendement RMN de 91% et une diastéréosélectivité supérieure à 20/1. Enfin, l'emploi de 10% molaire du complexe $Pd(PPh_3)_4$ au lieu du couple $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ / dppe a induit une baisse de rendement et de diastéréosélectivité (73%, 15/1 *dr*, Tableau 14, entrée 9)

A l'issue de cette phase d'optimisation de solvants, nous avons déterminé que le chloroforme était le solvant de choix pour cette réaction. L'emploi de quantités équimolaires d'imine et de vinylcyclopropane, en présence de 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ et 10% molaire de dppe dans le chloroforme à température ambiante a été retenu pour la suite de l'étude de ces cycloadditions.

IV.2.2.4. Etude préliminaire du champ d'application de la réaction

Nous avons d'abord étudié la réactivité des imines **346**-**349** avec le dicyano VCP **14**.

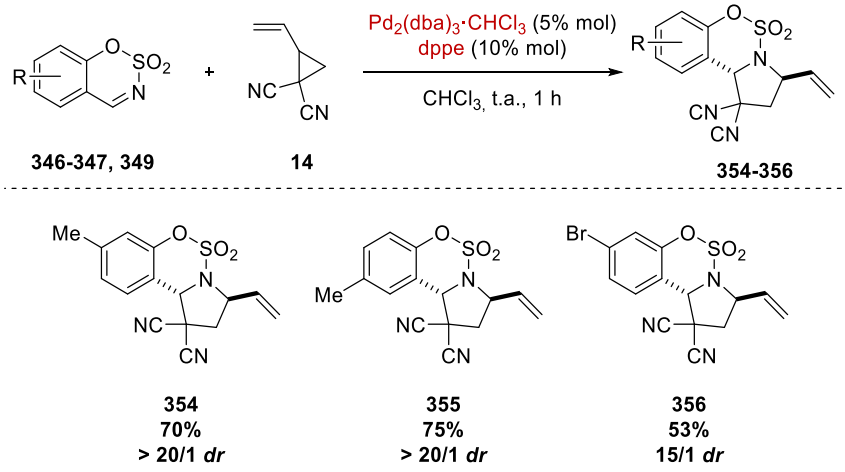


Schéma 154

Ces imines se sont révélées être des partenaires de cycloaddition adéquats ; les cycloadduits correspondants **354**-**356** ont été obtenus avec des rendements compris entre 53 et 75% et des diastéréosélectivités supérieures à 15/1. Il est à remarquer que la présence d'un atome de brome sur la sulfonyloxyimine **349** ne se semble pas empêcher la cycloaddition de se dérouler.

Nous avons ensuite évalué la réactivité de la sulonyloxyimine cyclique **344** avec divers vinylcyclopropanes (Schéma 155).

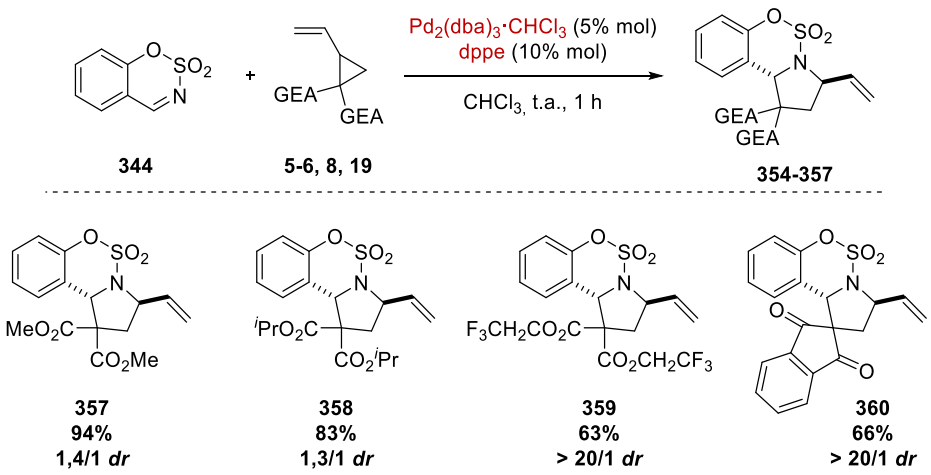


Schéma 155

L'emploi de vinylcyclopropanes portant deux groupements esters a permis de former les cycloadduits correspondants avec des rendements élevés et des diastéréosélectivités faibles pour le diméthyle ester (**357**, 1,4/1 *dr*) ou le di*iso*propyle ester (**358**, 1,3/1 *dr*). En revanche, un rendement de 63% et une excellente diastéréosélectivité ont pu être obtenus pour le VCP bis(trifluoroéthyle) ester (**359**, > 20/1 *dr*). Le vinylcyclopropane dérivé de l'indane-1,3-dione s'est également révélé être un partenaire de cycloaddition adéquat, menant à la formation du cycloadduit **360** avec un rendement de 66% et une diastéréosélectivité supérieure à 20/1. Ces résultats indiquent que cette méthodologie n'est pas limitée à l'emploi du dicyano vinylcyclopropane **14**.

La réactivité d'autres types d'imines électro-déficientes, telles que la sulfonylimine cyclique **351**, a également été étudiée. Dans les conditions optimisées, nous avons isolé le composé tricyclique **361** issu de la cycloaddition de cette imine avec le dicyano vinylcyclopropane avec un rendement de 70% et une excellente diastéréosélectivité (> 20/1 *dr*) (Schéma 156).[161]

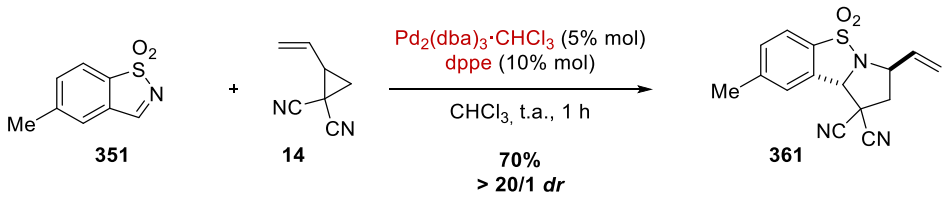


Schéma 156

[161] La stéréochimie relative du cycloadduit **358** a été déterminée par une expérience RMN NOESY.

Par ailleurs, lorsque son équivalent acyclique **352** a été engagé dans les conditions réactionnelles précédemment optimisées, nous avons observé la formation de la pyrrolidine **359** avec un rendement de 49% et une diastéréosélectivité supérieure à 20/1. L'analyse NOESY de **362** a montré que le diastéréoisomère majoritaire de ce cycloadduit possédait une configuration *cis* (Schéma 157).

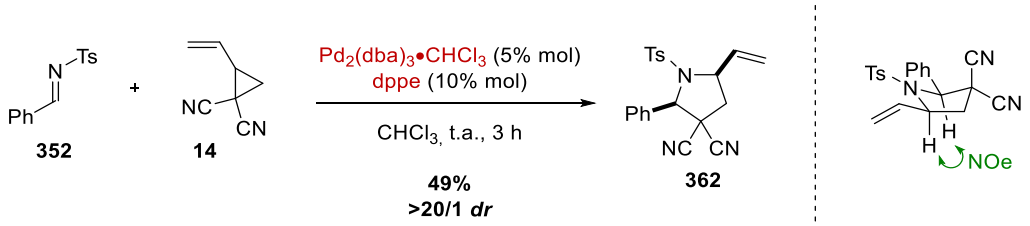


Schéma 157

Ces premières études ont montré des résultats encourageants : nous avons réalisé la cycloaddition palladocatalysée de vinylcyclopropanes avec trois classes d'imines électro-déficientes : les sulfonyloxyimines **345-349** à 6 chaînons, la sulfonylimine **351** à 5 chaînons et la *N*-tosylimine acyclique **352**. Des rendements et des diastéréosélectivités hauts ont été obtenus pour la plupart des substrats évalués. L'étude d'une plus large variété d'imines doit encore être réalisée et est en cours lors de la rédaction de ce manuscrit.

IV.3. Conclusion

Au cours de ces études portant sur la synthèse d'hétérocycles par le biais de méthodologies de cycloaddition dipolaires palladocatalysées, plusieurs approches ont été explorées.

La première a consisté en l'étude de la génération décarboxylante d'hétérodipôles-1,3 et -1,4, à partir de vinyloxazolidinones et de vinylbenzoxazinanones, et de leur réactivité dans des réactions de cycloaddition avec des aldéhydes α,β-insaturés dans des conditions de catalyse synergique métallo-organique. Malgré des études préliminaires, les conditions réactionnelles et les substrats de départ employés n'ont pas permis d'observer la réactivité attendue dans les deux cas, avant que des travaux similaires ne soient publiés par un groupe concurrent.

La seconde approche a impliqué la cycloaddition [3+2] palladocatalysée de vinylcyclopropanes avec des imines électro-déficientes cycliques ou acycliques. Les premiers résultats de cette étude sont très encourageants. Cette voie d'accès à des pyrrolidines

polysubstituées, qui opère généralement avec des rendements et diastéréosélectivités élevés, nécessite d'être étudiée plus en détails. Le développement de cette méthodologie est encore en cours au moment de la rédaction de ce manuscrit.

Conclusion Générale

Au cours de cette thèse, nous avons étudié le développement de réactions de cycloaddition palladocatalysées originales, reposant sur l'emploi de vinylcyclopropanes électro-appauvris comme précurseurs de dipôles-1,3 carbonés.

Dans un premier chapitre, nous avons présenté une étude bibliographique concernant la synthèse et de la réactivité des vinylcyclopropanes électro-appauvris. Ces molécules se révèlent être des synthons possédant une large gamme de réactivités. En particulier, l'emploi de ces vinylcyclopropanes dans des réactions de cycloaddition [3+2] palladocatalysées avec des espèces dipolarophiles a connu un intérêt significatif depuis les travaux pionniers de Tsuji *et al.* en 1985.

Dans un second chapitre, nous avons réalisé l'étude de processus de désaromatisation de composés nitroaromatiques par le biais de réactions de cycloaddition [3+2] palladocatalysées impliquant des vinylcyclopropanes. Nous avons initialement montré que les 2- et 3-nitroindoles étaient des partenaires de choix dans ces réactions de cycloaddition désaromatisantes et avons ainsi pu préparer une large gamme de composés appartenant à la famille des cyclopenta[*b*]indolines avec des rendements satisfaisants et des niveaux de diastéréosélectivité atteignant 50/1. L'évaluation d'une gamme plus conséquente de nitroarènes a ensuite été entamée, et nous avons notamment montré que la cycloaddition désaromatisante des 2- et 3-nitrobenzofuranes avec les vinylcyclopropanes était également réalisable. Cette étude est encore en cours au moment de la rédaction de ce manuscrit (Schéma 158).

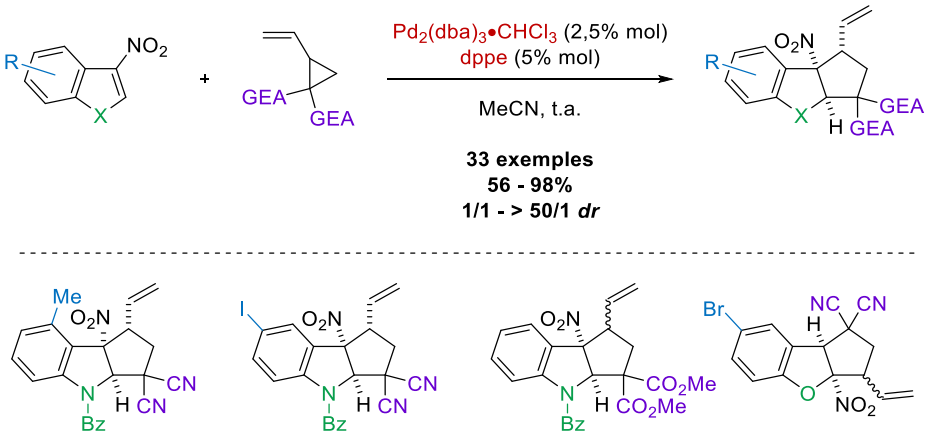


Schéma 158

Dans un troisième chapitre, nous sommes ensuite intéressés au développement d'une méthodologie de cycloaddition diastéréo- et énantiosélective entre les vinylcyclopropanes et des aldéhydes α,β-insaturés qui allie l'ouverture palladocatalysée des VCPs à une cascade organocatalytique de type iminium-énamine. Selon ces conditions originales de catalyse synergique métallo-organique, nous avons pu préparer une variété de dérivés de cyclopentane hautement fonctionnalisés, avec notamment de bonnes diastéréosélectivités et d'excellents niveaux d'énantiosélectivité obtenus pour le diastéréoisomère majoritaire.

Cette méthode représente le premier exemple de l'utilisation d'énals dans les cycloadditions [3+2] impliquant les vinylcyclopropanes, et propose également une approche alternative de contrôle de la stéréosélectivité, en employant un organocatalyseur énantiopur dérivé de la (*S*)-proline au lieu d'un ligand chiral du palladium (Schéma 159).

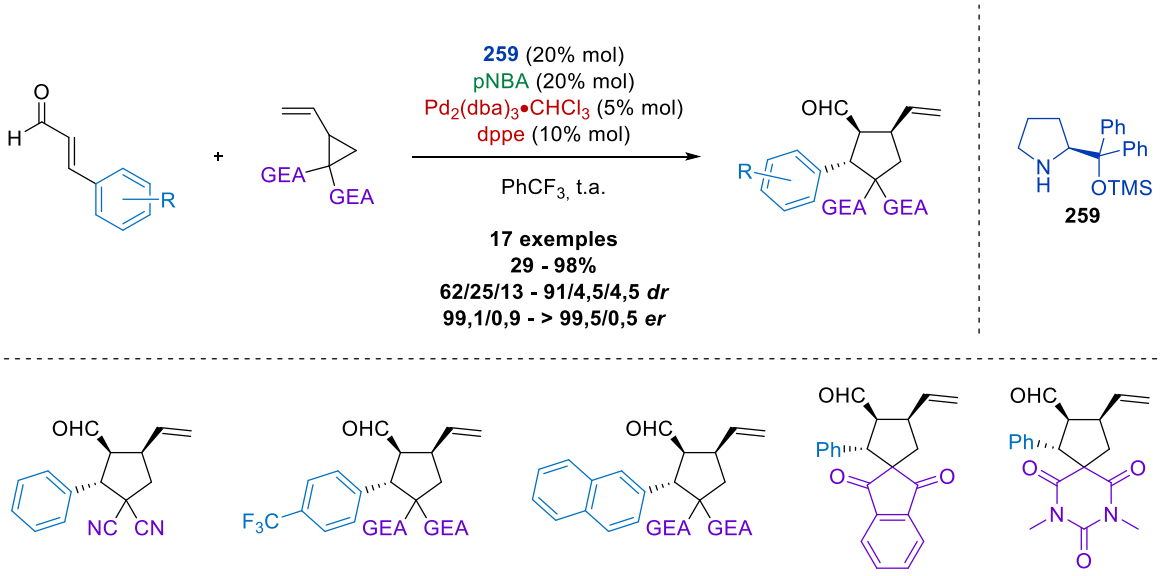


Schéma 159

Enfin, dans un quatrième chapitre, la transposition de ces méthodologies de cycloaddition vers la préparation de structures hétérocycliques a été évaluée. Nous avons d'abord étudié la formation palladocatalysée d'hétérodipôles-1,3 et 1,4 possédant un atome d'azote, et leur réactivité avec des iminiums α,β-insaturés générés *in situ*. Cependant, nos études préliminaires ne nous ont pas permis d'identifier des conditions réactionnelles permettant d'observer la réactivité désirée.

Nous avons alors commencé l'étude de la réaction de cycloaddition [3+2] palladocatalysée entre les vinylcyclopropanes et des imines électro-déficientes. Trois classes d'imines ont ainsi

été évaluées : les sulonyloxyimines à 6 chaînons, les sulfonylimines à 5 chaînons et les arylsulfonylimines acycliques. Les résultats préliminaires de cette étude ont montré que ces substrats étaient des partenaires de cycloaddition adéquats, menant à des dérivés de pyrrolidine originaux avec des rendements et des diastéréosélectivités élevés. De plus, cette méthodologie représente à notre connaissance le premier exemple de cycloaddition palladocatalysée de vinylcyclopropanes et d'imines, Une étude plus approfondie du champ d'application de cette réaction reste encore à effectuer (Schéma 160).

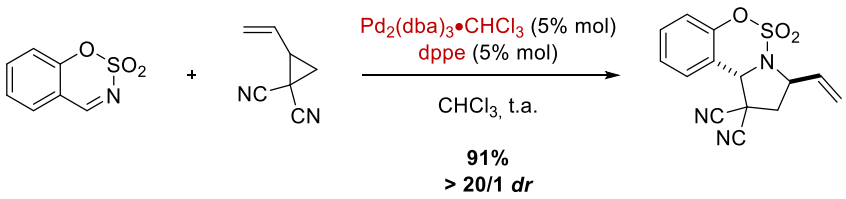


Schéma 160

A la suite de ce travail, plusieurs perspectives sont envisageables. En ce qui concerne la désaromatisation de nitroarènes, une fois l'étude des 2-nitroindoles et des 2-nitrobenzofuranes complétée, nous pourrions évaluer une plus large gamme de composés nitroaromatiques. Par ailleurs, l'emploi d'un ligand chiral du palladium dans le but de réaliser des cycloadditions énantiosélectives devra également être étudié.

La stratégie de catalyse synergique métallo-organique employée dans le Chapitre III pourrait être appliquée au développement de nouvelles méthodologies énantiosélectives de cycloaddition entre des aldéhydes α,β-insaturés et une variété de dipôles générés *in situ* grâce à un catalyseur métallique.

Enfin, les résultats préliminaires encourageants obtenus dans le cadre de la cycloaddition [3+2] de vinylcyclopropanes et d'imines laissent penser que cette méthodologie est applicable à une plus large gamme de substrats ; en particulier, l'évaluation de diverses imines électro-déficientes ou même électroniquement neutres devra être réalisée. De plus, L'emploi d'un ligand chiral du palladium sera étudié dans le but de développer des versions énantiosélectives de ces cycloadditions.

V. Partie Expérimentale

V.1. General Information

V.1.1. Purification of solvents and reagents

Unless otherwise specified, all reactions were performed under an atmosphere of argon. Reaction vessels were oven-dried, cooled under vacuum and flushed with argon before use. Glassware used for catalysis was routinely washed in a KOH/isopropanol bath and regularly cleaned with *aqua regia*.[162]

Cyclohexane, petroleum ether, ethyl acetate, *tert*-butyl methyl ether, di*iso*propyl ether and toluene used for column chromatography were distilled under reduced pressure. Acetonitrile, propionitrile, benzonitrile, 1,2-dichloroethane, ethyl acetate, dimethoxyethane, benzene and α,α,α-trifluorotoluene were distilled over CaH_2. Dioxane was distilled over $LiAlH_4$. THF, Et_2O, CH_2Cl_2, DMF and toluene were dried over alumina columns in a solvent purification apparatus (Innovative Technologies). HPLC grade methanol, ethanol and isopropanol, and reagent grade hexane, trifluoroethanol and HFIP were purchased and used without further purification. Every reagent was either purified following the methods described in the literature,[163] or used without further purification.

V.1.2. Chromatography

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial silica-gel plates (Merck 60 F254). Spots were detected with UV light (254 nm) and revealed with a $KMnO_4$ or Kagi-Mosher stain.[164] VWR Silica Gel 60 (40-63 μm) was employed for flash column chromatography using Still's method.[165]

---

[162] *Aqua regia*: freshly prepared 3/1 mixture of concentrated hydrochloric acid and concentrated nitric acid. Extremely corrosive, to be handled with care in a well-ventilated fumehood and disposed of immediately after use.

[163] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals 3rd edition*, Pergamon Press, Oxford, **1988.**

[164] $KMnO_4$: purple solution composed of potassium permanganate (1.5 g), potassium carbonate (10 g), sodium hydroxide (150 mg) in water (200 mL). Kagi-Mosher: pale yellow solution composed of *para*-anisaldehyde (3.7 mL), concentrated sulfuric acid (5 mL) and glacial acetic acid (1.5 mL) in ethanol (135 mL), to be kept in the dark.

[165] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

V.1.3. Analysis

Proton nuclear magnetic resonance (^{1}H NMR) spectra were recorded using a Bruker AVANCE 300 (300 MHz) or a Bruker AVANCE 400 (400 MHz). Chemical shifts are reported in delta (δ) units part per million (ppm) relative to the residual protiated solvent (7.26 ppm for $CDCl_3$, 2.50 ppm for *d*6-DMSO). Coupling constants are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, sept = septuplet, m = multiplet, brs = broad singlet, brd = broad doublet. Carbon-13 nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded using a Bruker AVANCE 300 (75 MHz) or a Bruker AVANCE 400 (100 MHz). Chemical shifts are reported in delta (δ) units part per million (ppm) relative to the centre line of the triplet at 77.16 ppm for $CDCl_3$ and the centre line of the septuplet at 39.52 ppm for *d*6-DMSO. ^{13}C NMR experiments were routinely run with broadband decoupling. Fluorine-19 nuclear magnetic resonance (^{19}F NMR) spectra were recorded using a Bruker AVANCE 300 (282 MHz).

Mass spectra were recorded at the mass spectrometry laboratory in Chimie ParisTech using a Nermag R10-10C apparatus for chemical ionisation (CI) or electronic impact (EI), and a API 3000 PE Sciex apparatus for electrospray (ESI) measurements. HRMS analyses were performed at the Université Pierre et Marie Curie using an LTQ-Orbitrap (Thermo Fisher Scientific) apparatus.

Optical rotations were measured at room temperature (20 - 25°C) in a Perkin-Elmer 241 Polarimeter with a sodium lamp (589 nm) with spectrophotometric grade chloroform as solvent.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) measurements were run on a Waters 600 apparatus linked to a variable-wavelength (215 or 254 nm) Waters 486 UV detector and a Waters 717 autosampler, equipped with chiral stationary phase Daicel Chiralpak IA, IB IC, ID and IE columns. HPLC grade hexane and isopropanol were used.

Supercritical Fluid Chromatography (SFC) measurements were run on a Berger Instruments apparatus equipped with chiral stationary phase Daicel Chiralcel OD-H and Chiralpak IA, IC, ID, AD-H and AS-H columns. CO_2 was used as the mobile phase with HPLC grade methanol as a polar modifier.

Melting point values were recorded on a Kofler bench.

X-ray diffraction studies were performed in the X-ray facility at the Université Pierre et Marie Curie using a Bruker AXS Kappa-APEX II apparatus with a Mo source for relative configuration determination, and a Bruker AXS QUAZAR apparatus with a Cu source for absolute configuration determination.

V.2. Preparation of $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ and vinylcyclopropanes

❖ Preparation of vinylcyclopropanes **5**, **6**, **8** and **14** (procedure **A**)

Vinylcyclopropanes **5**, **6**, **8**, and **14** were prepared using a modified version of the procedure described by Plietker *et al.*[15]

In a round-bottomed flask equipped with a condenser, *trans*-1,4-dibromobut-2-ene (1.0 equiv) and malonate derivative (1.0 equiv) were dissolved in THF (0.2 M) and stirred at room temperature. Caesium carbonate (2.5 equiv) was added portion-wise. The resulting white suspension was heated to reflux overnight. After cooling to room temperature, the off-white mixture was filtered through a Celite® pad which was washed with *tert*-butyl methyl ether (200 mL). Evaporation of the solvent yielded a cloudy yellow oil, which was diluted in ethyl acetate (200 mL). After washing with water (3 x 100 mL), the organic phase was dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography to afford the desired vinylcyclopropane.

Vinylcyclopropanes **5**, **6**, **8** and **14** were conditioned under argon and kept in a freezer at -18°C.

❖ Preparation of vinylcyclopropanes **17** and **18** (Procedure **B**)

Vinylcyclopropanes **17** and **18** were prepared using a modified version of the procedure described by Trost *et al.*[20]

In a round-bottomed flask equipped with a condenser, *trans*-1,4-dibromobut-2-ene (1.0 equiv) and malonate derivative (1.0 equiv) were dissolved in DMF (0.2 M) and stirred at room temperature. Potassium carbonate (2.5 equiv) was added portion-wise. The resulting white suspension was stirred at room temperature overnight. The off-white mixture was filtered through a Celite® pad which was washed with *tert*-butyl methyl ether (200 mL). Evaporation of the solvent yielded a cloudy yellow oil, which was diluted in ethyl acetate (200 mL). After washing with water (3 x 100 mL), the organic phase was dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography to afford the desired vinylcyclopropane.

Vinylcyclopropanes **17** and **18** were conditioned under argon and kept in a freezer at -18°C.

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, chloroform adduct ($Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$)

$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ was prepared using a modified version of the procedure described by Ananikov *et al.*[100]

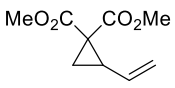
In a round-bottomed flask equipped with a condenser, palladium(II) acetate (2.00 g, 11.28 mmol, 1.0 equiv),* sodium acetate (9.25 g, 112.8 mmol, 10 equiv), dibenzylideneacetone (5.29 g, 22.56 mmol, 2.0 equiv) and methanol (230 mL) were added. The resulting brown suspension was heated at 60°C for 3 hours. Colour change to dark purple was observed. After cooling to room temperature and filtering through a sintered funnel (por. 4), washing with methanol (50 mL), water (2 x 50 mL) and additional methanol (50 mL) and drying under high vacuum for 2 hours yielded 6.56 g of $Pd(dba)_2$. This black solid was dissolved in chloroform (200 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After filtering through a sintered funnel (por. 4) to remove any insoluble residue, reagent-grade acetone (800 mL) was added to the filtrate. The resulting dark red solution was cooled to -18°C in a freezer. After 16 hours, the formation of a dark solid was observed. The mixture was filtered through a sintered funnel (por. 4), keeping the mixture below 0°C during the filtration, and the resulting solid was washed with cold (0°C) acetone (100 mL). After high-vacuum drying for 3 hours, $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ was obtained as dark purple crystals (4.12 g, 71% yield).

Purity of this compound was assessed by ^1H NMR by comparing the integration of the signal corresponding to the free dba (7.75 ppm) with those of the Pd-bound dba signals (5.65 and 5.32 ppm). Typical purity for this preparation exceeded 95%.

$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ samples were conditioned under argon and kept in a freezer at -18°C.

*: Palladium(II) chloride could also be used in place of palladium(II) acetate with no noticeable effect on the yield or purity of this reaction.

Dimethyl 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (**5**)

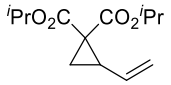


Compound **5** was obtained following protocol **A**, starting from dimethyl malonate (40 mmol), as a transparent oil (5.15 g, 70% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5 to 85:15). Spectral data for **5** matched those described in the literature.[15]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.51 – 5.36 (m, 1H), 5.35 – 5.25 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.59 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9, 167.8, 133.0, 118.8, 52.7, 52.6, 35.8, 31.5, 20.7 ppm.

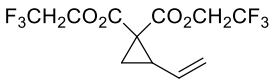
Di*iso*propyl 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (**6**)



Compound **6** was obtained following protocol **A**, starting from di*iso*propyl malonate (40 mmol), as a transparent oil (8.65 g, 90% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1). Spectral data for **6** matched those described in the literature.[15]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.38 – 5.48 (m, 1H), 5.26 – 5.31 (m, 1H), 5.02 – 5.14 (m, 3H), 2.51 – 2.58 (m, 1H), 1.64 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3, 167.0, 133.2, 118.0, 69.1, 68.8, 36.1, 30.5, 21.7 (2C), 21.6 (2C), 20.0 ppm.

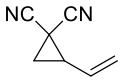
Dimethyl 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (**8**)



Compound **8** was obtained following protocol **A**, starting from bis(trifluoroethyl) malonate (40 mmol), as a transparent oil (9.22 g, 72% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5). Spectral data for **8** matched those described in the literature.[15]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.47 (ddd, *J* = 17.0, 9.6, 7.4 Hz, 1H), 5.38-5.21 (m, 2H), 4.64-4.42 (m, 4H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.91 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 165.3, 131.4, 122.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 277.1 Hz), 120.3, 61.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 37.0 Hz), 61.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 37.0 Hz), 35.1, 33.0, 21.5 ppm.

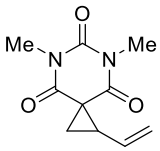
1,1-dicyano 2-vinylcyclopropane (**14**)



Compound **14** was obtained following protocol **A**, starting from 1,3-dimethyl barbiturate (40 mmol), as a transparent oil (2.65 g, 56% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1 to 8:2) followed by short-path distillation in a Kugelrohr apparatus (ca. 65°C at 0.5 Torr). Spectral data for **14** matched those described in the literature.[15]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.68-5.49 (m, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 129.7, 123.2, 114.9, 113.3, 33.3, 23.4, 5.8 ppm.

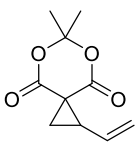
5,7-dimethyl-1-vinyl-5,7-diazaspiro[2.5]octane-4,6,8-trione (**17**)



Compound **17** was obtained following protocol **B**, starting from *N*,*N*'-dimethyl barbituric acid (5 mmol), as a white solid (107 mg, 10% yield) after flash column chromatography (dichloromethane / ethyl acetate 100:0 to 20:1). Spectral data for **17** matched those described in the literature.[15]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.97-5.88 (m, 1H), 5.40 (ddd, J = 17.2, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 5.27 (dt, J = 10.3, 0.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 166.2, 151.8, 131.8, 121.2, 45.1, 35.3, 28.9, 28.7, 27.4 ppm.

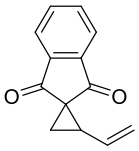
6,6-dimethyl-1-vinyl-5,7-dioxaspiro[2.5]octane-4,8-dione (**18**)



Compound **18** was obtained following protocol **B**, starting from Meldrum's acid (5 mmol), as a white solid (107 mg, 10% yield) after flash column chromatography (dichloromethane / ethyl acetate 100:0 to 20:1). Spectral data for **18** matched those described in the literature.[63]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.75 (ddd, J = 17.0, 10.5, 9.5 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 17.0, 1.0 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.5, 1.0 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 9.0 , 4.5 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 0.5 Hz, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 165.5, 131.6, 122.2, 105.4, 43.3, 31.8, 27.9, 27.8, 24.9 ppm.

2-vinylspiro[cyclopropane-1,2'-indene]-1',3'-dione (**19**)



Vinylcyclopropane **19** was prepared using a modified version of the procedure described by Liu *et al.*[19]

In a round-bottomed flask equipped with a condenser, *trans*-1,4-dibromobut-2-ene (10 mmol, 1.0 equiv) and indane-1,3-dione (10 mmol, 1.0 equiv) were dissolved in DMF (50 mL) and stirred at room temperature. Potassium carbonate (25 mmol, 2.5 equiv) was added portion-wise. The resulting white suspension was heated to 60°C overnight. After cooling to room temperature, the off-white mixture was filtered through a Celite® pad which was washed with *tert*-butyl methyl ether (200 mL). Evaporation of the solvent yielded a cloudy yellow oil, which was diluted in ethyl acetate (200 mL). After washing with water (3 x 100 mL), the organic phase was dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography to afford compound **19** as a white solid (1.41 g, 71% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5 to 9:1). Spectral data for **19** matched those described in the literature.[68] **19** was conditioned under argon and kept in a freezer at -18°C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.91 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 2H), 6.03 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 8.6, 17.1 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 4.0, 8.6 Hz, 1H), 2.31-2.24 (dd, J = 4.0, 8.1 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 197.9, 197.1, 142.5, 141.8, 134.8, 134.7, 133.0, 122.5, 122.4, 118.5, 42.2, 40.2, 24.5 ppm.

V.3. Procedures and experimental data for Chapter II

❖ Arylsulfonylation of indole (procedure **II-A**)

N-arylsulfonylindoles were prepared using a modified version of the procedure described by Cossy *et al*.[97b]

In a round-bottomed flask, NaH (60% dispersion in mineral oil, washed with pentane,* 2.5 equiv) and DMF (50 mL) were added. The resulting grey suspension was stirred at room temperature for 5 minutes, then cooled to 0°C. A solution of indole (1.0 equiv) in DMF (50 mL) was added dropwise, then the resulting mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 30 minutes. The mixture was cooled to 0°C and a solution of arylsulfonyl chloride (2.5 equiv) in DMF (50 mL) was then added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (200 mL) at 0°C. The aqueous phase was washed with *tert*-butyl methyl ether (3 x 200 mL). The organic phases were combined, washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (200 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified either by flash column chromatography, trituration or recrystallization to afford the desired *N*-arylsulfonylindole.

*: Washing with anhydrous pentane was performed so as to remove mineral oil residues which might hamper the reactivity of NaH.

In a round-bottomed flask, NaH was added and the system was cycled with vacuum/argon 3 times. Anhydrous pentane (*ca.* 10 mL/g of NaH) was then added. After manual stirring and decantation, the solvent was carefully removed *via* cannula. This operation was repeated once. (Note: at this point, mineral oil-free NaH is highly pyrophoric and must be handled with great care under strictly air-free conditions). Solvent (usually DMF or THF) was then added, followed by a stir bar.

❖ Acylation of indole under phase-transfer conditions (procedure **II-B**)

N-acylindoles were prepared following the procedure described by Shibata *et al*.[97a]
In a round-bottomed flask, indole (1.0 equiv), sodium hydroxide (2.5 equiv, used as pellets) and tetra-*N*-butylammonium hydrogen sulphate (0.02 equiv) were dissolved in dichloromethane (0.25 M). The mixture was stirred at room temperature and acyl chloride (or Boc_2O in the case of *N*-Boc protection) (2.5 equiv) was added dropwise (or portion-wise if solid). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with water (100 mL) at 0°C. The aqueous phase was washed with dichloromethane (3 x 100 mL). The organic phases were combined, washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified either by flash column chromatography, trituration or recrystallization to afford the desired *N*-acylindole.
Spectral data for all *N*-acylated indoles were in accordance with the reported literature values.[97a]

❖ Nitration of the *N*-protected indoles (procedure **II-C**)

N-protected 3-nitroindoles were prepared following the procedure described by Gribble *et al*.[98]
Preparation of the acetyl nitrate solution: in a round-bottomed flask charged with acetic anhydride (75 mL), nitric acid (68% aqueous solution, 7.60 mL, 1140 mmol, 30 equiv) was added dropwise at -10°C. The resulting transparent mixture was stirred at -10°C for 10 minutes, then at room temperature for 10 minutes.
Nitration of the *N*-benzoylindole: in a three-necked flask equipped with an addition funnel, *N*-protected indole (38 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetic anhydride (125 mL) and the addition funnel was loaded with the freshly prepared acetyl nitrate solution. The mixture was cooled to -60°C using a cryostat and slow addition of the acetyl nitrate solution was performed over ca. 30 minutes. The mixture was stirred at -60°C overnight, then poured over ice (300 mL) and stirred for one hour. If a precipitate formed, it was collected by filtration. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (200 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude solids were combined and purified either by flash column chromatography, trituration or recrystallization to afford the desired compound as a white solid (2.50 g, 25% yield). Yields disclosed for this procedure have not been optimized.

❖ Pd(0)-catalysed cycloaddition of 3-nitroindoles and vinylcyclopropanes (procedure **II-D**)

In a screw-capped vial under argon atmosphere, vinylcyclopropane (0.20 mmol), nitroindole (0.20 mmol) and acetonitrile (400 µL) were successively added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes before a solution of $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (5.2 mg, 0.005 mmol) and dppe (4.0 mg, 0.01 mmol) in acetonitrile (400 µL), previously stirred at room temperature for 10 minutes, was transferred *via* cannula. The cannula was washed with additional acetonitrile (200 µL) (total volume of solvent = 1.0 mL) and the mixture was stirred at room temperature until TLC indicated full conversion of the starting cyclopropane. The mixture was diluted with dichloromethane (5 mL), loaded onto a small silica plug, eluted with dichloromethane (20 mL) and evaporated under reduced pressure.* After measurement of the diastereomeric ratio by ^{1}H NMR, the resulting crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the desired cycloadduct.

(*: Alternatively, if DMF was used as the solvent, upon completion of the reaction, the reaction mixture was directly evaporated under reduced pressure to afford the crude material)

❖ Preparation of 2-nitrobenzofurans **233-246** (procedure **II-E**)

Compounds **233-246** were prepared using a modified version of the procedure described by Tromelin *et al.*[111]

Synthesis of bromonitromethane: In a round-bottomed flask, sodium hydroxide (16.2 g, 423 mmol, 1.05 equiv), sodium bromide (25 g, 243 mmol, 0.6 equiv) were dissolved in water (360 mL). The mixture was cooled to -10°C. Nitromethane (23 mL, 402 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise, then bromine (20 mL, 402 mmol, 1.0 equiv) was added. The mixture was stirred at -10°C for 30 minutes. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (4 x 50 mL) and the organic extracts were concentrated under reduced pressure (keeping the rotary evaporator pressure above 500 mbar). The resulting crude material was purified by distillation (48°C, 18 Torr), to yield bromonitromethane as a colourless oil (44.373 g, 78% yield).

Synthesis of 2-nitrobenzofurans: In a round-bottomed flask, salicylaldehyde (10 mmol, 1.0 equiv), acetone (40 mL) and potassium carbonate (2.8 g, 20 mmol) were successively added. The mixture was stirred at 0°C for 10 minutes. Bromonitromethane (2.8 g, 20 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0°C until TLC analysis indicated full conversion of the starting aldehyde. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure at

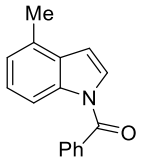
10°C. The resulting crude material was dissolved in acetic anhydride (20 mL) without further purification. The solution was heated to reflux until TLC analysis indicated full conversion of the intermediate compound. The mixture was then concentrated under reduced pressure and purified either by flash column chromatography, trituration or recrystallization to afford the desired 2-nitrobenzofuran.

❖ Pd(0)-catalysed cycloaddition of 2-nitrobenzofurans and VCPs (procedure **II-F**)

In a screw-capped vial, vinylcyclopropane (52.0 mg, 0.44 mmol, 1.1 equiv), 2-nitrobenzofuran (0.40 mmol, 1.0 equiv) and CH_2Cl_2 (800 µL) were successively added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes, before a solution of $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (10.4 mg, 0.01 mmol, 0.025 equiv) et de dppe (8.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) in CH_2Cl_2 (800 µL), previously stirred at room temperature for 25 minutes, was transferred *via* cannula. The cannula was washed with additional CH_2Cl_2 (400 µL) (total volume of solvent = 2.0 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. CH_2Cl_2 (10 mL) was then added, and the mixture was loaded onto a small silica plug, eluted with additional CH_2Cl_2 (40 mL) and concentrated under reduced pressure. After measurement of the diastereomeric ratio by ^{1}H NMR, the resulting crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the desired cycloadduct.

Since a clear distinction between the two diastereomers cannot be done on all NMR spectra, the analytical data for both isomers will be disclosed thereafter.

(4-methyl-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**151**)

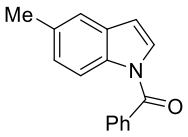


Following procedure **II-B**, starting from 4-methylindole (1 g), compound **151** was obtained as a white solid (1.8 g, quant. yield) without purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.8, 0.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 135.8, 134.8, 131.8, 130.3, 129.2, 128.6, 127.0, 125.0, 124.4, 113.9, 106.9, 18.5 ppm.

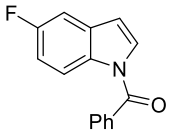
(5-methyl-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**153**)



Following procedure **II-B**, starting from 5-methylindole (1 g), compound **153** was obtained as a white solid (1.8 g, quant. yield) without purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 6.3, 3.7, 1.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.58 – 6.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6, 134.8, 134.2, 133.6, 131.8, 131.0, 129.1, 128.6, 127.6, 126.2, 120.8, 116.0, 108.4, 21.4 ppm.

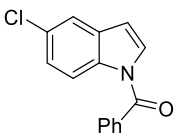
(5-fluoro-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**154**)



Following procedure **II-B**, starting from 5-fluoroindole (1 g), compound **154** was obtained as a white solid (1.73 g, 88% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / di*iso*propyl ether 95:5 to 9:1)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H) ppm.

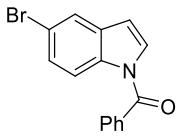
(5-chloro-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**156**)



Following procedure **II-B**, starting from 5-chloroindole (911 mg), compound **156** was obtained as a pale yellow solid (830 mg, 54% yield) after recrystallization from diisopropyl ether.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.42 (m, 4H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H) ppm.
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6, 134.5, 134.3, 132.3, 132.1, 129.6, 129.3, 129.0, 128.8, 125.2, 120.6, 117.5, 107.9 ppm.

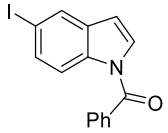
(5-bromo-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**157**)



Following procedure **II-B**, starting from 5-bromoindole (1.36 g), compound **157** was obtained as a pale yellow solid (1.65 g, 79% yield) without purification.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.66 – 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H) ppm.
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6, 163.6, 134.8, 134.2, 132.6, 132.3, 129.3, 128.8 (2C), 127.9, 123.7, 117.9, 117.3, 107.8 ppm.

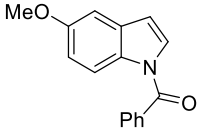
(5-iodo-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**158**)



Following procedure **II-B**, starting from 5-iodoindole (2.43 g), compound **158** was obtained as a pale yellow solid (2.51 g, 72% yield) without purification.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.46 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H) ppm.
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5, 135.3, 134.2, 133.4, 133.0, 132.2, 129.8, 129.2, 128.7, 128.3, 118.2, 107.4, 88.0 ppm.

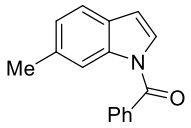
(5-methoxy-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**159**)



Following procedure **II-B**, starting from 5-methoxyindole (2.47 g), compound **159** was obtained as a pale yellow solid (2.45 g, 86% yield) after recrystallization from *iso*propanol.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.45 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.7, 0.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm.

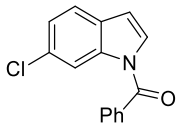
(6-methyl-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**160**)



Following procedure **II-B**, starting from 6-methylindole (2 g), compound **160** was obtained as a white solid (3.5 g, 98% yield) without purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 136.4, 135.0, 134.7, 131.7, 129.1, 128.5, 127.0, 125.4, 120.4, 116.6, 108.4, 21.9 ppm.

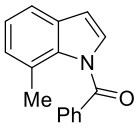
(6-chloro-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**161**)



Following procedure **II-B**, starting from 6-chloroindole (1 g), compound **161** was obtained as a white solid (1.11 g, 66% yield) after recrystallization from heptane.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 – 8.34 (m, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 3.8, 0.8 Hz, 1H) ppm.
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5, 136.4, 134.1, 132.1, 130.9, 129.2, 128.7, 128.2, 124.5, 121.5, 116.7, 108.2 ppm.

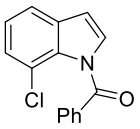
(7-methyl-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**162**)



Following procedure **II-B**, starting from 7-methylindole (1 g), compound **162** was obtained as a white solid (1.6 g, 89% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / di*iso*propyl ether 95:5)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 3H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 6.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 135.8, 134.0, 133.0, 132.0, 130.4, 129.1, 128.7, 127.5, 126.1, 124.0, 118.6, 107.8, 21.6 ppm.

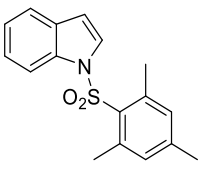
(7-chloro-1*H*-indol-1-yl)(phenyl)methanone (**163**)



Following procedure **II-B**, starting from 7-chloroindole (1.52 g), compound **163** was obtained as a white solid (1.73 g, 68% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / di*iso*propyl ether 95:5)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H) ppm.
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9, 134.1, 133.6, 133.5, 130.7, 129.9, 128.9, 126.3, 124.4, 121.1, 119.8, 107.3 ppm.

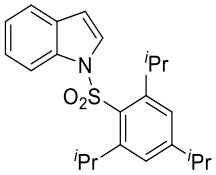
N-(mesitylsulfonyl)indole (**137**)



Following procedure **II-A**, starting from indole (3.51 g, 30 mmol), compound **137** was obtained as a white solid (7.44 g, 83% yield) after trituration in hot di*iso*propyl ether and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.29 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2, 140.4, 134.8, 133.2, 132.5, 130.4, 126.8, 124.2, 122.9, 121.5, 112.5, 106.6, 22.8, 21.2 ppm.
mp (°C) = 121-123.
MS (CI-NH_3) m/z = 317 ($M+NH_4^+$).

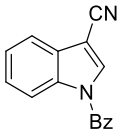
N-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)indole (**139**)



Following procedure **II-A**, starting from indole (4.68 g, 40.0 mmol), compound **139** was obtained as a white solid (14.04 g, 92% yield) after recrystallization from *iso*propanol.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 4H), 6.71 (dd, J = 3.7, 0.7 Hz, 1H), 4.27 (hept, J = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 12H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6, 151.5, 135.1, 131.8, 130.1, 125.6, 124.4, 124.2, 122.7, 121.5, 112.6, 107.2, 34.3, 29.6, 24.6, 23.6 ppm.
mp (°C) = 133-135.
MS (CI-NH_3) m/z = 402 ($M+NH_4^+$).

N-benzoyl-3-cyanoindole (**183**)



Following procedure **II-B**, starting from 3-cyanoindole (1.0 g, 5.70 mmol), compound **183** was obtained as a white solid (1.05 g, 86% yield) after recrystallization from di*iso*propyl ether.

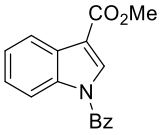
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 – 8.29 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.9, 135.2, 134.6, 133.2, 132.7, 129.5, 129.1, 128.2, 126.9, 125.4, 119.8, 116.6, 113.8, 93.5 ppm.

mp (°C) = 145-147.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 264 ($M+NH_4^+$).

N-benzoyl-3-methoxycarbonylindole (**184**)



Following procedure **II-B**, starting from 3-cyanoindole (1.0 g, 7.0 mmol), compound **184** was obtained as a white solid (1.49 g, 66% yield) after trituration in di*iso*propyl ether and filtration at room temperature.

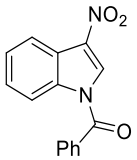
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 – 8.31 (m, 1H), 8.20 (ddd, *J* = 4.1, 2.4, 0.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 6.7, 4.5, 1.3 Hz, 2H), 7.51 – 7.34 (m, 2H), 3.92 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 164.6, 136.6, 133.6, 132.8, 129.6, 129.1, 127.8, 125.9, 125.2, 121.8, 116.4, 113.5, 51.7 ppm.

mp (°C) = 161-163.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 280 ($M+H^+$).

N-benzoyl-3-nitroindole (**141**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoylindole **133** (8.50 g, 38.4 mmol), compound **141** was obtained as a white solid (2.50 g, 25% yield) after trituration in hot *tert*-butyl methyl ether and filtration at room temperature.

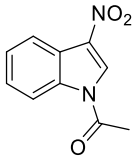
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 – 8.34 (m, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3, 135.4, 133.7, 133.3, 132.3, 129.8, 129.4, 129.1, 127.3, 126.5, 121.9, 120.9, 116.5 ppm.

mp (°C) = 138-140.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 284 (M+NH$_4^+$).

N-acetyl-3-nitroindole (**142**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-acetylindole **132** (5.82 g, 36.4 mmol), compound **142** was obtained as a white solid (2.15 g, 28% yield) after trituration in hot di*iso*propyl ether and filtration at room temperature.

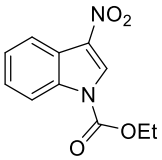
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 – 8.43 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 – 8.20 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 2.75 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5, 134.9, 133.7, 127.6, 126.9, 126.4, 121.6, 120.8, 116.9, 23.9 ppm.

mp (°C) = 166-168.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 222 (M+NH$_4^+$).

N-carboethoxy-3-nitroindole (**143**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-carboethoxyindole **134** (7.57 g, 40.0 mmol), compound **143** was obtained as a white solid (2.20 g, 23% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / *tert*-butyl methyl ether 95:5 to 9:1) followed by trituration in di*iso*propyl ether and filtration at room temperature.

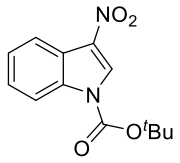
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.30 – 8.25 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.9, 134.5, 133.2, 127.6, 127.0, 125.8, 121.6, 120.9, 115.6, 65.1, 14.4 ppm.

mp (°C) = 129-131.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 252 (M+NH$_4^+$).

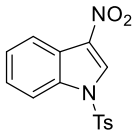
N-tert-butyloxycarbonyl-3-nitroindole (**144**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N-tert*-butyloxycarbonylindole **135** (7.82 g, 36.0 mmol), compound **144** was obtained as a white solid (360 mg, 3% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / ethyl acetate / *tert*-butyl methyl ether 90:5:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 – 8.17 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 1.71 (s, 9H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.3, 134.5, 132.7, 128.0, 126.7, 125.6, 121.7, 120.9, 115.7, 86.8, 28.2 ppm.
mp (°C) = 132-134.
MS (CI-NH$_3$) m/z = 280 ($M+NH_4^+$).

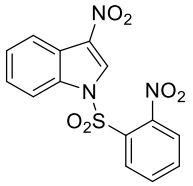
N-tosyl-3-nitroindole (**145**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-tosylindole **136** (8.07 g, 30.0 mmol), compound **145** was obtained as a white solid (2.10 g, 22% yield) after recrystallization from ethyl acetate.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 – 8.17 (m, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146.9, 134.0, 133.7, 133.3, 130.6, 128.0, 127.6, 126.9, 126.0, 121.9, 121.4, 113.7, 21.8 ppm.
mp (°C) = 183-185.
MS (CI-NH$_3$) m/z = 334 ($M+NH_4^+$).

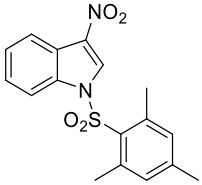
N-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-3-nitroindole (**146**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-((2-nitrophenyl)sulfonyl)indole **137** (3.70 g, 12.24 mmol), compound **146** was obtained as an off-white solid (1.51 g, 36% yield) after trituration in hot *tert*-butyl methyl ether and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 2H), 7.93 – 7.81 (m, 4H), 7.53 – 7.43 (m, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.3, 136.5, 133.6, 133.3, 133.1, 131.5, 130.4, 129.4, 127.1, 126.4, 125.9, 122.0, 121.7, 113.5 ppm.
mp (°C) = 300-302.
MS (CI-NH_3) m/z = 365 ($M+NH_4^+$).

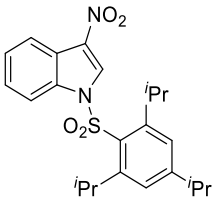
N-(mesitylsulfonyl)-3-nitroindole (**147**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-(mesitylsulfonyl)indole **138** (7.44 g, 24.9 mmol), compound **147** was obtained as a white solid (4.87 g, 57% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 98:2 to 9:1 then dichloromethane / methanol 8:2) then trituration from hot di*iso*propyl ether and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.32 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.9, 140.8, 133.8, 133.0, 131.8, 131.2, 128.3, 126.6, 125.7, 121.6, 121.4, 112.9, 22.8, 21.3 ppm.
mp (°C) = 159-161.
MS (CI-NH_3) m/z = 362 ($M+NH_4^+$).

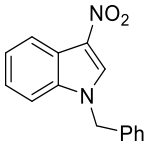
N-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)-3-nitroindole (**148**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonylindole **139** (1.15 g, 3.0 mmol), compound **148** was obtained as a white solid (707 mg, 55% yield) after trituration in hot di*iso*propyl ether and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8.31 – 8.23 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.08 (hept, 6.7 Hz, 2H), 2.94 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 12H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4, 152.1, 134.1, 132.1, 129.9, 129.8, 127.4, 126.6, 125.6, 125.0, 121.3, 113.0, 34.5, 30.0, 24.5, 23.5 ppm.
mp (°C) = 179-181.
MS (CI-NH_3) m/z = 447 ($M+NH_4^+$).

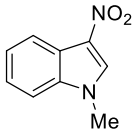
N-benzyl-3-nitroindole (**148**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzylindole **140** (6.46 g, 31.0 mmol), compound **148** was obtained as a white solid (2.07 g, 27% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / ethyl acetate 9:1 to 7:3) followed by trituration in hot *tert*-butyl methyl ether and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 – 8.21 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 6H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.36 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 135.5, 134.5, 130.6, 129.4, 129.2, 128.8, 127.5, 124.7, 124.4, 121.2, 121.0, 111.1, 51.3 ppm.
mp (°C) = 119-121.
MS (CI-NH_3) m/z = 253 ($M+NH_4^+$).

N-methyl-3-nitroindole (**149**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from commercially available *N*-methylindole (5.25 g, 40.0 mmol), compound **149** was obtained as a white solid (2.25 g, 32% yield) after flash column chromatography (toluene / dichloromethane 8:2) followed by trituration in di*iso*propyl ether and filtration.

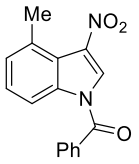
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 – 8.18 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 3H), 3.88 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 135.9, 131.4, 128.7, 124.6, 124.3, 121.0, 120.8, 110.6, 34.0 ppm.

mp (°C) = 159-161.

MS (CI-NH_3) m/z = 177 ($M+NH_4^+$).

N-benzoyl-4-methyl-3-nitroindole (**164**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-4-methylindole **151** (1.79 g, 7.6 mmol), compound **164** was obtained as a white fluffy solid (410 mg, 19% yield) after flash chromatography (petroleum ether / dichloromethane 7:3) and recrystallization from di*iso*propyl ether.

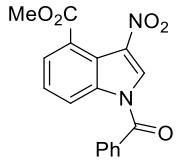
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.2, 136.1, 135.4, 133.6, 132.5, 131.7, 130.0, 129.8, 129.3, 128.8, 127.1, 120.4, 114.1, 22.3 ppm.

mp (°C) = 129-131.

MS (CI-NH_3) m/z = 298 ($M+NH_4^+$).

N-benzoyl-4-carbomethoxy-3-nitroindole (**165**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-4-carbomethoxyindole **152** (1.12 g, 4.0 mmol), compound **165** was obtained as a white solid (255 mg, 20% yield) after flash chromatography (petroleum ether / dichloromethane 9:1 to 8:2).

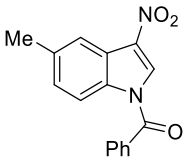
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 – 7.68 (m, 4H), 7.68 – 7.49 (m, 3H), 3.92 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 167.9, 135.7, 134.1, 133.9, 132.0, 129.9, 129.7, 129.4, 126.8, 126.7, 126.0, 119.2, 118.6, 52.5 ppm.

mp (°C) = 141-143.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 342 ($M+NH_4^+$).

N-benzoyl-5-methyl-3-nitroindole (**166**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-5-methylindole **153** (1.80 g, 7.60 mmol), compound **166** was obtained as a pale yellow solid (262 mg, ~12% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 98:2 to 9:1). Worthy of note, although it contained approximately 10 % of another inseparable nitro isomer, this compound was engaged as such in the cycloaddition reaction.

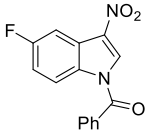
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 3H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3, 136.7, 133.6, 133.1, 132.4, 129.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 122.1, 120.6, 116.2, 21.7 ppm.

mp (°C) = 139-141.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 298 ($M+NH_4^+$).

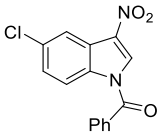
N-benzoyl-5-fluoro-3-nitroindole (**167**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-5-fluoroindole **154** (1.73 g, 7.24 mmol), compound **167** was obtained as a white solid (750 mg, 37% yield) after trituration in hot *tert*-butyl methyl ether and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 3H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 161.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 246.6 Hz), 133.9, 132.9, 131.9, 131.7, 130.2, 129.8, 129.5, 123.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 11.2 Hz), 118.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.9 Hz), 115.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 25.2 Hz), 107.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 26.8 Hz) ppm.
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -115.10 (d, $J_{H\text{-}F}$ = 3.7 Hz) ppm.
mp (°C) = 165-167.
MS (CI-NH_3) m/z = 302 ($M+NH_4^+$).

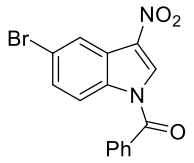
N-benzoyl-5-chloro-3-nitroindole (**168**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-5-chloroindole **155** (830 mg, 3.25 mmol), compound **168** was obtained as a white solid (558 mg, 57% yield) after recrystallization from *tert*-butyl methyl ether.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 – 8.31 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 3H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 133.9, 133.6, 132.7, 132.4, 131.9, 130.0, 129.8, 129.5, 127.7, 123.0, 120.6, 117.7 ppm.
mp (°C) = 197-199.
MS (CI-NH_3) m/z = 318 ($M+NH_4^+$).

N-benzoyl-5-bromo-3-nitroindole (**169**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-5-bromoindole **156** (1.12 g, 4.0 mmol), compound **169** was obtained as a white solid (1.42 g, 80% yield) after recrystallization from *tert*-butyl methyl ether.

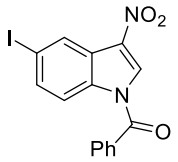
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 – 8.22 (m, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 3H), 7.68 – 7.55 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 134.0, 133.9, 132.3, 131.8, 130.4, 129.8, 129.5, 128.8, 123.7, 123.3, 120.3, 117.9 ppm.

mp (°C) = 193-195.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 363 ($M+NH_4^+$).

N-benzoyl-5-iodo-3-nitroindole (**170**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-5-iodoindole **157** (1.74 g, 5.0 mmol), compound **170** was obtained as a pale yellow solid (1.40 g, 71% yield) after trituration in *tert*-butyl methyl ether and filtration.

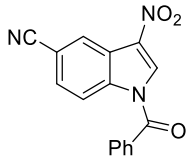
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.71 (m, 4H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 136.1, 134.6, 133.9, 133.0, 132.0, 131.9, 129.8, 129.7, 129.5, 123.7, 118.2, 91.2 ppm.

mp (°C) = 179-181.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 393 ($M+H^+$).

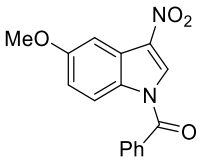
N-benzoyl-5-cyano-3-nitroindole (**171**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-5-cyanoindole **158** (1.65 g, 6.68 mmol), compound **171** was obtained as a white solid (1.19 g, 61% yield) after recrystallization from di*iso*propyl ether.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 – 8.65 (m, 1H), 8.49 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 4H), 7.71 – 7.54 (m, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 136.8, 134.4, 132.6, 131.4, 130.8, 130.2, 129.9, 129.6, 125.9, 122.0, 118.6, 117.6, 110.5 ppm.
mp (°C) = 193-195.
MS (CI-NH_3) m/z = 309 ($M+NH_4^+$).

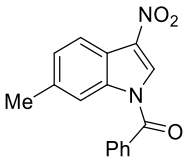
N-benzoyl-5-methoxy-3-nitroindole (**172**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-5-methoxyindole **159** (2.45 g, 9.75 mmol), compound **172** was obtained as a white solid (370 mg, 13% yield) after flash column chromatography (toluene / dichloromethane 6:4).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 0.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 150.2, 138.3, 134.9, 133.7, 132.6, 132.3, 129.3, 129.0, 128.6, 114.5, 108.1, 104.2, 57.0 ppm.
mp (°C) = 170-172.
MS (CI-NH_3) m/z = 314 ($M+NH_4^+$).

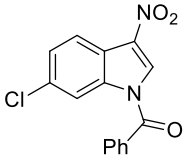
N-benzoyl-6-methyl-3-nitroindole (**173**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-6-methylindole **160** (3.50 g, 14.9 mmol), compound **173** was obtained as a white solid (825 mg, 21% yield) after recrystallization from di*iso*propyl ether.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 – 8.16 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 3H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) *δ* 168.2, 136.1, 135.4, 133.6, 132.5, 131.7, 130.0, 129.8, 129.3, 128.8, 127.1, 120.4, 114.1, 22.3 ppm.
mp (°C) = 156-158.
MS (CI-NH_3) m/z = 298 ($M+NH_4^+$).

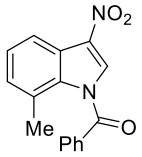
N-benzoyl-6-chloro-3-nitroindole (**174**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-6-chloroindole **161** (1.02 g, 4.0 mmol), compound **174** was obtained as an orange solid (727 mg, 60% yield) after recrystallization from toluene.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8.47 (dd, *J* = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 8.35 – 8.13 (m, 2H), 7.84 – 7.70 (m, 3H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) *δ* 168.1, 135.5, 133.9, 133.6, 132.9, 131.8, 129.8, 129.5, 129.4, 127.3, 121.7, 120.3, 116.8 ppm.
mp (°C) = 137-139.
MS (CI-NH_3) m/z = 300 ($M^{+\cdot}$).

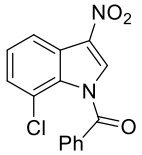
N-benzoyl-7-methyl-3-nitroindole (**175**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-7-methylindole **162** (1.60 g, 6.76 mmol), compound **175** was obtained as a white solid (730 mg, 34% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / dichloromethane 7:3).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 – 8.18 (m, 2H), 8.09 – 7.82 (m, 2H), 7.82 – 7.69 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0, 135.0, 134.9, 132.5, 131.5, 131.0, 130.3, 129.5, 129.2, 126.4, 126.0, 122.8, 118.7, 21.3 ppm.
mp (°C) = 164-166.
MS (CI-NH_3) m/z = 298 ($M+NH_4^+$).

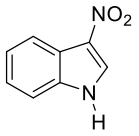
N-benzoyl-7-chloro-3-nitroindole (**176**)



Following the typical procedure **II-C**, starting from *N*-benzoyl-7-chloroindole **163** (1.02 g, 4.0 mmol), compound **176** was obtained as a pink solid (956 mg, 79% yield) after trituration in hot di*iso*propyl ether and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 – 8.19 (m, 2H), 7.97 – 7.86 (m, 2H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 135.3, 132.6, 132.0, 131.3, 131.0, 130.7, 129.6, 128.1, 126.9, 124.5, 120.8, 119.8 ppm.
mp (°C) = 135-137.
MS (CI-NH_3) m/z = 300 ($M^{+\cdot}$).

3-nitroindole (**178**)



*N*H-3-nitroindole was prepared starting from *ortho*-nitrobenzaldehyde following the protocol described by Gribble *et al*.[99]

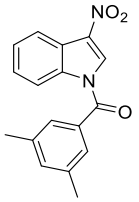
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.65 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, *d*6-DMSO) δ 135.1, 130.5, 128.5, 124.2, 123.7, 119.8, 119.4, 113.4 ppm.

mp (°C) = 214-216.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 163 ($M+H^+$).

N-(3,5-dimethylbenzoyl)-3-nitroindole (**179**)



To a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, washed with pentane,*110.0 mg, 2.8 mmol, 1.1 equiv) in DMF (5.0 mL) was added a solution of *N*H-3-nitroindole **178** (487 mg, 3.0 mmol, 1.2 equiv) in DMF (5.0 mL) dropwise at 0°C. The resulting brown solution was stirred at room temperature for 30 minutes, then a solution of 3,5-dimethylbenzoyl chloride (421 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in DMF (2.5 mL) was added dropwise at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then quenched by addition of water (50 mL) at 0°C. *Tert*-butyl methyl ether (50 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (6 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under vacuum. The resulting crude material was recrystallized from *tert*-butyl methyl ether to afford compound **179** as a white fluffy solid (207 mg, 28% yield).

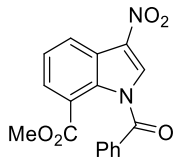
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 – 8.30 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 2.43 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 139.3, 135.3, 133.1, 132.4, 129.4, 127.3, 127.2, 126.5, 123.9, 121.9, 120.9, 116.5, 21.4 ppm.

mp (°C) = 187-189.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 312 (M+NH$_4^+$).

N-benzoyl-7-carbomethoxy-3-nitroindole (**182**)



Following the typical procedure **II-B**, starting from 3-nitro-4-carbomethoxyindole (prepared following protocol **II-C** starting from 4-carboxymethylindole), compound **182** was obtained after flash column chromatography (petroleum ether / dichloromethane 8:2) as an orange solid (220 mg, 34% yield).

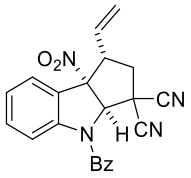
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 – 7.75 (m, 3H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 3H), 3.64 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 166.4, 134.9, 132.5, 132.4, 131.1, 130.7, 130.6, 129.5, 128.0, 125.8, 125.0, 123.4, 120.5, 52.4 ppm.

mp (°C) = 150-152.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 342 (M+NH$_4^+$).

N-benzoyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**185a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **185** was obtained as a white solid (73 mg, 10:1 *dr*, 95% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

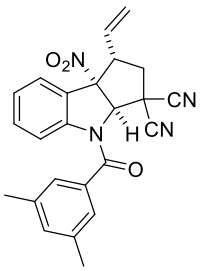
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **185a** δ 7.77 – 7.45 (m, 6H), 7.21 – 7.06 (m, 2H), 6.29 (brs, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.75 (ddd, J = 16.8, 10.2, 8.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 12.0, 8.1, 5.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.5, 12.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.5, 5.8 Hz, 1H) ppm. **185b** (selected peaks) δ 6.09 – 5.87 (m, 1H), 5.45 – 5.34 (m, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 13.7, 6.2 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 13.7 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) **185a** δ 169.0, 141.1, 133.9, 132.1, 129.3, 129.2 (2C), 127.7, 127.1, 125.3, 125.1, 123.8, 115.3, 114.0, 112.3, 99.2, 74.8, 54.5, 42.5, 41.4 ppm.

mp (°C) = 183-185.

HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 423.0854, found: 423.0851.

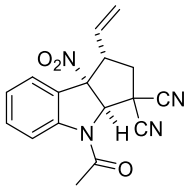
N-(3,5-dimethylbenzoyl)-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**186a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **186** was obtained as a white solid (73 mg, 9:1 *dr*, 89% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **186a** δ 7.72 – 7.58 (m, 1H), 7.31 – 7.08 (m, 5H), 6.37 (brs, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 16.7, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.55 – 5.37 (m, 2H), 3.39 (ddd, *J* = 11.8, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.5, 11.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H) ppm. **186b** (selected peaks) δ 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.00 (ddd, *J* = 17.4, 10.4, 7.3 Hz, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.19 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **186a** δ 169.4, 141.3, 139.2, 133.9, 133.7, 132.1, 129.5, 127.0, 125.3, 125.1 (2C), 123.7, 115.6, 114.1, 112.4, 99.4, 74.8, 54.5, 42.7, 41.5, 21.4 ppm.
mp (°C) = 173-175.
HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 451.1167, found: 451.1166.

N-acetyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**187a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (5:1 crude *dr*) , compound **187** was obtained as a pale yellow solid (50 mg, 3:1 isolated *dr*, 78% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **187a** δ 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.34 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.81 – 5.64 (m, 1H), 5.55 – 5.41 (m, 2H), 3.28

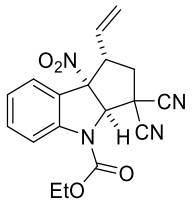
(brs, 1H), 2.94 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H) ppm. **187b** (selected peaks) δ 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.10 (brs, 1H), 5.98 – 5.86 (m, 1H), 5.49 – 5.33 (m, 2H), 3.96 – 3.92 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.12 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) **187a-b** δ 169.1, 169.0, 140.6, 133.2, 132.8, 132.7, 131.1, 130.1, 129.4, 127.9 (2C), 126.0, 125.2, 124.6, 124.5, 123.9, 122.8, 114.5, 114.4, 114.2, 114.0, 112.2, 98.5, 77.4, 74.7, 54.9, 50.9 (2C), 45.6, 42.2, 41.7, 41.4, 24.5, 24.4 ppm.

mp (°C) = 136-138.

HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 361.0697, found: 361.0697.

Ethyl 3,3-dicyano-8b-nitro-1-vinyl-2,3,3a,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-*N*(1*H*)-carboxylate (**188a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (7:1 crude *dr*), compound **188** was obtained as a pale yellow solid (69 mg, 6:1 isolated *dr*, 98% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

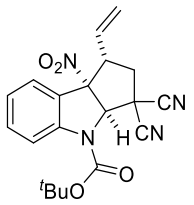
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **188a** δ 8.02 (brs, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.40 (m, 1H), 7.30 – 7.08 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.71 (ddd, *J* = 16.8, 10.2, 7.8 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.55 – 4.41 (m, 2H), 3.43 – 3.19 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **188b** (selected peaks) δ 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.96 – 5.89 (m, 1H), 5.38 – 5.32 (m, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **188a-b** δ 150.8, 141.8, 133.2, 132.8, 132.7, 130.3, 129.3, 128.6, 126.4, 124.7 (2C), 124.0, 123.7, 123.1, 122.6, 116.1, 114.4, 114.2, 112.1, 112.0, 100.8, 100.0, 77.4, 77.2, 74.9, 73.8, 63.9 (2C), 54.8, 51.3, 42.1, 41.9, 41.3, 39.8, 14.6, 14.4 ppm.

mp (°C) = 124-126.

HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 391.0803, found: 391.0801.

Tert-butyl 3,3-dicyano-8b-nitro-1-vinyl-2,3,3a,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-*N*(1*H*)-carboxylate (**189a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **189** was obtained as a pale yellow solid (71 mg, 5:1 *dr*, 93% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5).

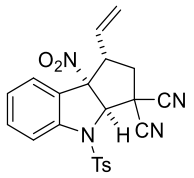
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **189a** δ 8.02 (brs, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 5.82 (brs, 1H), 5.80 – 5.64 (m, 1H), 5.50 – 5.40 (m, 2H), 3.43 – 3.20 (m, 1H), 2.91 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 1.68 (s, 9H) ppm. **189b** (selected peaks) δ 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.00 – 5.86 (m, 1H), 5.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 1H), 2.82 – 2.79 (m, 1H), 2.15 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 1.66 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **189a-b** δ 143.7, 143.4, 133.1, 132.7, 130.6, 130.3, 129.7, 129.5, 129.2, 129.1, 128.5, 125.6, 124.4, 123.7, 123.6, 122.6, 116.1, 114.4, 112.2, 100.9, 85.9, 85.3, 77.4, 74.6, 74.2, 54.6, 51.2, 42.3, 41.7, 41.4, 39.8, 31.7, 28.4, 28.2, 22.8, 14.2 ppm.

mp (°C) = 103-105.

HRMS (ESI) [M+K+] calculated for: 419.1116, found: 419.1115.

8b-nitro-*N*-tosyl-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**190a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **190** was obtained as a white solid (78 mg, 3:1 *dr*, 90% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

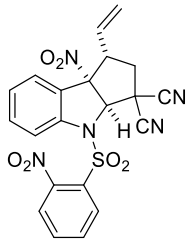
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **190a** δ 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 5.72 – 5.55 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm. **190b** (selected peaks) δ 7.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.75 – 5.55 (m, 2H), 3.78 – 3.59 (m, 1H), 2.01 (t, J = 13.4 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **190a-b** δ 146.2, 146.1, 143.6, 141.7, 133.2, 133.1, 133.0, 132.3, 132.1 (2C), 130.3 (2C), 130.2, 130.1, 129.2, 128.8, 127.8, 127.4, 126.8, 126.7, 125.6, 123.8, 122.8, 122.1, 117.8, 117.1, 114.1, 113.2, 111.8, 111.5, 100.0, 99.9, 76.6, 75.7, 53.5, 51.2, 42.2, 41.3, 41.0, 21.7 ppm.

mp (°C) = 138-140.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 473.0680, found: 473.0678.

8b-nitro-4-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**191a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (4:1 crude *dr*), compound **191** was obtained as a pale yellow solid (80 mg, 3:1 isolated *dr*, 86% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

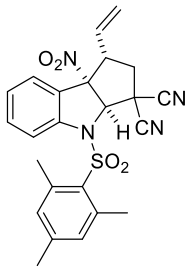
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **191a** δ 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.54 (m, 6H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.73 – 5.60 (m, 1H), 5.52 – 5.43 (m, 2H), 3.42 – 3.27 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H) ppm. **191b** (selected peaks) δ 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.94 – 5.74 (m, 1H), 5.38 – 5.20 (m, 1H), 3.97 (dt, *J* = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.11 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **191a-b** δ 148.9, 148.4, 140.8, 140.7, 135.9, 135.8, 133.4, 133.1, 132.3, 132.2, 132.0, 131.1, 130.1, 129.4, 129.3, 128.9, 127.1, 126.8, 126.2, 126.1, 125.2, 124.9, 124.1 (2C), 123.0, 122.4, 116.9, 116.6, 113.7, 112.8, 111.7, 99.9, 99.7, 77.4, 75.9, 74.9, 53.7, 50.4 (2C), 42.3, 41.5, 40.7 ppm.

mp (°C) = 161-163.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 504.0375, found: 504.0373.

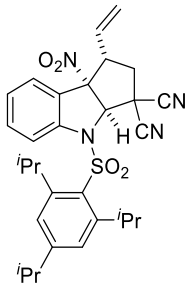
4-(mesitylsulfonyl)-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**192a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **192** was obtained as a white solid (87 mg, 10:1 *dr*, 94% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **192a** δ 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.65 – 5.52 (m, 1H), 5.51 – 5.38 (m, 2H), 3.29 (dt, *J* = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.35 (s, 3H) ppm. **192b** (selected peaks) δ 7.01 (s, 2H), 5.89 – 5.72 (m, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **192a** δ 145.6, 142.4, 141.6, 133.0, 132.7, 130.2, 129.6, 128.2, 127.0, 126.8, 123.8, 119.4, 112.7, 111.8, 100.2, 76.2, 53.3, 41.3, 41.0, 23.2, 21.3 ppm.
mp (°C) = 149-151.
HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 501.0993, found: 501.0993.

8b-nitro-*N*-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**193a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (11:1 crude *dr*), compound **193** was obtained as a white solid (91 mg, 20:1 isolated *dr*, 83% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **193a** δ 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.75 – 5.58 (m, 1H), 5.48 – 5.44 (m, 2H), 4.12 (sept, *J* = 6.7 Hz,

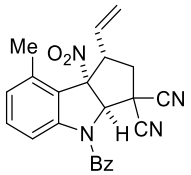
2H), 3.33 – 3.29 (m, 1H), 2.94 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm. **193b** (selected peaks) *δ* 7.17 (s, 2H), 5.29 – 5.07 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **193a** *δ* 155.7, 152.6, 142.3, 132.3, 129.6, 129.0, 128.3, 127.2, 126.8, 124.9, 123.6, 119.6, 112.4, 111.7, 99.7, 75.2, 53.0, 41.0, 34.4, 30.1, 24.9, 24.6, 23.4 ppm.

mp (°C) = 142-144.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 585.1932, found: 585.1938.

4-benzoyl-8-methyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**194**)



Following the typical procedure **II-D** (with DMF as solvent and 2.0 equiv **14**, on a 0.14 mmol scale), compound **194** was obtained as a white solid (50 mg, > 50:1 *dr*, 90% yield) after flash column chromatography (toluene / ethyl acetate 99:1 to 98:2).

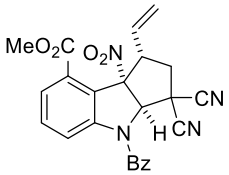
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6 DMSO) *δ* 7.75 – 7.49 (m, 5H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.08 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 16.9, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.1, 1.1 Hz, 1H), 3.73 (dt, *J* = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.7, 11.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, *d*6 DMSO) *δ* 168.0, 142.2, 138.7, 134.1, 132.4, 131.7, 131.4, 129.0, 127.5, 127.2, 124.3, 122.8, 114.4, 112.7, 112.4, 101.1, 75.8, 50.3, 42.2, 40.4, 20.5 ppm.

mp (°C) = 235-237.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 437.1010, found: 437.1007.

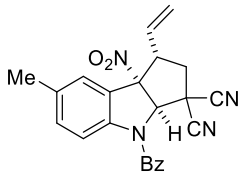
Methyl 4-benzoyl-3,3-dicyano-8b-nitro-1-vinyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopenta[*b*]indole-8-carboxylate (**195**)



Following the typical procedure **II-D** (with DMF as solvent and 2.0 equiv **14**), compound **195** was obtained as a white solid (73 mg, > 50:1 *dr*, 83% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5 to 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 – 7.45 (m, 6H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (brd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 8.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (ddd, *J* = 11.9, 8.2, 6.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.5, 11.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 165.7, 143.3, 133.4, 132.5, 132.4, 132.1, 129.4, 129.1, 128.0, 127.3, 125.8, 120.5, 120.0, 113.8, 112.4, 99.1, 77.8, 53.4, 52.9, 43.5, 40.8 ppm.
mp (°C) = 188-190.
HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 481.0909, found: 481.0906.

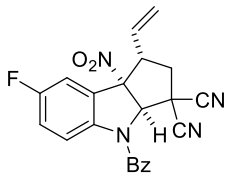
4-benzoyl-7-methyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**196a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (13:1 crude *dr*), compound **196** was obtained as a white solid (67 mg, 10:1 isolated *dr*, 84% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **196a** δ 7.70 – 7.42 (m, 6H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (brs, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 8.1 Hz, 1H), 5.54 – 5.26 (m, 2H), 3.48 – 3.31 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 13.5, 11.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H) ppm. **196b** (selected peaks) δ 6.07 – 5.95 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **196a** δ 168.8, 139.0, 135.4, 134.1, 134.0, 132.0, 129.6, 129.3, 127.7, 127.1, 125.5, 123.6, 115.2, 114.1, 112.4, 99.5, 75.0, 54.3, 42.7, 41.4, 21.0 ppm.
mp (°C) = 201-203.
HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 437.1010, found: 437.1008.

4-benzoyl-7-fluoro-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**197a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (with DMF as solvent and 1.5 equiv **14**, 8:1 crude *dr*), compound **197** was obtained as a white solid (52 mg, 9:1 isolated *dr*, 65% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **197a** δ 7.71 – 7.44 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.30 (brs, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.71 (ddd, J = 16.7, 10.1, 8.0 Hz, 1H), 5.56 – 5.43 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 12.4, 7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H) ppm. **197b** (selected peaks) δ 5.95 (ddd, J = 16.9, 12.1, 6.8 Hz, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 1H) ppm.

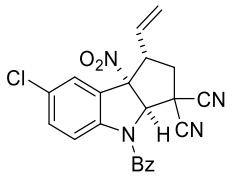
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **197a** δ 168.7, 159.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 246.6 Hz), 137.4, 133.7, 132.2, 129.5, 129.0, 127.6, 126.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.8 Hz), 124.2, 119.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 23.8 Hz), 116.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.2 Hz), 114.2, 113.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 11.5 Hz), 112.2, 98.8, 75.3, 54.6, 42.5, 41.6 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) **197a** δ -116.9 ppm.

mp (°C) = 187-189.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 441.0760, found: 441.0758.

4-benzoyl-7-chloro-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**198a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (9:1 crude *dr*), compound **198** was obtained as a white solid (75 mg, 8:1 isolated *dr*, 90% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) **198a** δ 7.77 – 7.47 (m, 6H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 5.94 – 5.70 (m, 1H), 5.54 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 10.4 Hz, 1H) 3.56 –

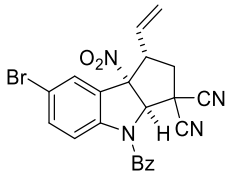
3.38 (m, 1H), 3.29 – 3.02 (m, 1H), 2.94 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H) ppm. **198b** (selected peaks) δ 6.20 (s, 1H), 6.06 – 5.92 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, d_6 DMSO) **198a** δ 168.2, 140.0, 134.0, 131.8, 131.3, 129.7, 129.3, 128.2, 127.4, 127.1, 126.9, 122.8, 115.8, 114.5, 112.5, 98.6, 75.2, 53.5, 41.2, 40.6 ppm.

mp (°C) = 192-194.

HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 457.0464, found: 457.0461.

4-benzoyl-7-bromo-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**199a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (9:1 crude *dr*), compound **199** was obtained as a white solid (77 mg, 7:1 isolated *dr*, 83% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5 to 9:1).

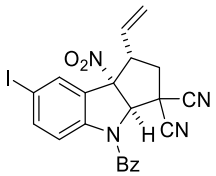
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **199a** δ 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.49 (m, 5H), 7.30 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (brd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 16.7, 10.0, 7.8 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.37 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.5, 12.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H) ppm. **199b** (selected peaks) δ 6.05 – 5.84 (m, 1H), 5.44 – 5.24 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **199a** δ 168.8, 140.3, 135.2, 133.6, 132.4, 130.0, 129.5, 129.0, 127.7, 127.1, 124.2, 117.8, 116.8, 113.7, 112.2, 98.8, 75.1, 54.5, 42.5, 41.5 ppm.

mp (°C) = 215-217.

HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 500.9959, found: 500.9959.

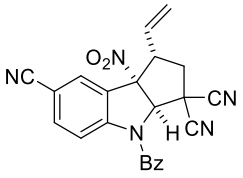
4-benzoyl-7-iodo-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**200a-b**)



Following the typical procedure **II-F** (with DMF as solvent and 1.5 equiv **14**, 8:1 crude *dr*) compound **200** was obtained as a yellow solid (84 mg, 12:1 isolated *dr*, 82% yield) after flash column chromatography (toluene / ethyl acetate 99:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **200a** δ 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.44 (m, 6H), 6.12 (s, 1H), 6.08 (brs, 1H), 5.73 (ddd, J = 16.1, 9.7, 7.9 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 12.0, 7.9, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.5, 12.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H) ppm. **200b** (selected peaks) δ 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.40 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **200a** δ 168.8, 141.0 (2C), 135.8, 133.6, 132.4, 129.5, 129.0, 127.7, 127.3, 124.2, 117.2, 113.7, 112.2, 98.7, 87.8, 75.0, 54.4, 42.5, 41.5 ppm.
mp (°C) = 209-211.
HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 548.9620, found: 548.9622.

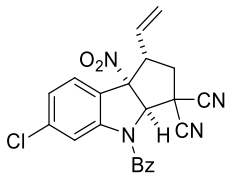
4-benzoyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3,7(2*H*)-tricarbonitrile (**201a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **201** was obtained as a pale yellow solid (52 mg, 5:1 *dr*, 65% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **201a** δ 7.96 (dd, J = 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.51 (m, 5H), 7.47 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.70 (ddd, J = 16.5, 10.0, 7.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.0, 0.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 1H), 3.01 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.3, 5.9 Hz, 1H) ppm. **201b** (selected peaks) δ 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 6.63 (brs, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.93 (ddd, J = 17.4, 10.4, 7.3 Hz, 1H), 5.49 – 5.38 (m, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 2.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 13.4 Hz, 1H) ppm.196a
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **201a** δ 168.9, 144.3, 136.0, 132.9, 131.5, 129.7, 128.5, 127.8, 126.2, 124.9, 124.0, 117.6, 115.9, 113.4, 112.1, 108.8, 98.4, 75.4, 54.9, 42.5, 41.7 ppm.
mp (°C) = 225-227.
HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 448.0806, found: 448.0804.

4-benzoyl-6-chloro-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**202a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **202** was obtained as a white solid (77 mg, 6:1 *dr*, 92% yield) after flash column chromatography (toluene / ethyl acetate 99:1).

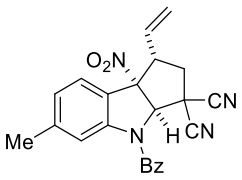
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **202a** δ 7.75 – 7.52 (m, 6H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.30 (brs, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.71 (ddd, *J* = 16.9, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 5.53 – 5.43 (m, 2H), 3.43 – 3.24 (ddd, *J* = 12.2, 8.0, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (dt, *J* = 13.5, 12.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.5, 6.4 Hz, 1H) ppm. **202b** (selected peaks) δ 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **202a** δ 168.9, 142.2, 138.5, 133.5, 132.5, 129.5, 129.2, 127.9, 127.7, 125.6, 124.1, 123.7, 116.0, 113.7, 112.2, 98.9, 75.3, 54.6, 42.7, 41.5 ppm.

mp (°C) = 199-201.

HRMS (ESI) [$M+K^+$] calculated for: 457.0464, found: 457.0461.

4-benzoyl-6-methyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**203a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **203** was obtained as a white solid (70 mg, 12:1 *dr*, 88% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

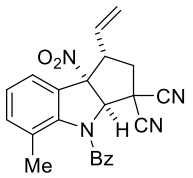
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **203a** δ 7.66 – 7.38 (m, 6H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.04 (brs, 1H) 5.69 (ddd, *J* = 16.7, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 11.5, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.5, 11.5 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm. **203b** (selected peaks) δ 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.32 – 5.19 (m, 2H), 3.97 – 3.80 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.16 – 2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **203a** δ 169.0, 143.0, 141.4, 134.2, 132.0, 129.6, 129.2, 127.8, 126.5, 126.3, 123.6, 122.7, 116.2, 114.1, 112.4, 99.4, 75.1, 54.4, 42.7, 41.4, 22.0 ppm.

mp (°C) = 149-151.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 437.1010, found: 437.1007.

4-benzoyl-5-methyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**204a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **204** was obtained as a white solid (77 mg, 8:1 *dr*, 97% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

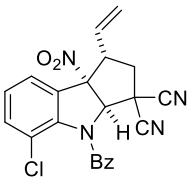
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **204a** δ 7.86 – 7.47 (m, 6H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 16.7, 10.1, 9.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.1 Hz), 3.61 (ddd, *J* = 9.0, 6.2, 5.0 Hz, 1H) 2.77 (dd, *J* = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H) ppm. **204b** (selected peaks) δ 6.18 – 6.04 (m, 1H), 5.40 – 5.26 (m, 2H), 3.94 – 3.76 (m, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **204a** δ 170.0, 141.9, 135.2, 133.8, 132.8, 131.2, 130.1, 129.4, 128.5, 127.9, 127.8, 123.5, 122.4, 114.8, 112.5, 100.8, 76.0, 51.3, 42.2, 40.0, 19.4 ppm.

mp (°C) = 219-221.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 437.1010, found: 437.1009.

4-benzoyl-5-chloro-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarbonitrile (**205a-b**)



Following the typical procedure **II-D** (7:1 crude *dr*), compound **205** was obtained as a yellow solid (60 mg, 8:1 isolated *dr*, 72% yield) after flash column chromatography (toluene / ethyl acetate 99:1).

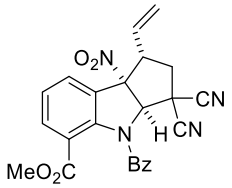
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **205a** δ 7.61 – 7.47 (m, 4H), 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.68 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 8.4 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 13.8, 8.4, 6.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.8, 8.4 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz, 1H) ppm. **205b** (selected peaks) δ 6.17 – 6.05 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 3.93 – 3.74 (m, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **205a** δ 169.4, 140.4, 134.2, 133.5, 133.1, 130.0, 129.7, 129.2, 128.5, 128.3, 128.1, 125.6, 124.3, 123.9, 114.0, 111.9, 100.1, 52.2, 41.8, 40.7 ppm.

mp (°C) = 207-209.

HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 457.0464, found: 457.0461.

Methyl 4-benzoyl-3,3-dicyano-8b-nitro-1-vinyl-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopenta[*b*]indole-5-carboxylate (**206a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **206** was obtained as a white solid (52 mg, 3:1 *dr*, 65% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

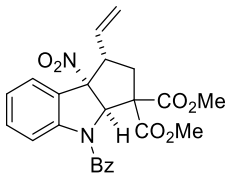
^{1}H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) **206a** δ 7.98 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.84 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.35 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 7.5 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H) 3.43 (s, 3H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.6, 12.0 Hz, 1H) ppm. **206b** (selected peaks) δ 7.85 – 7.77 (m, 2H), 6.13 – 6.06 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 13.9, 12.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, d_6 DMSO) **206a-b** δ 169.8, 169.6, 164.8, 164.6, 142.6, 140.1, 132.9 (2C), 132.8, 132.4, 132.1, 132.0, 131.6, 131.2, 130.4, 130.2, 128.8, 128.7, 128.4 (2C), 127.8, 125.6, 122.8, 121.5, 121.4, 114.8, 114.4, 112.9, 112.2, 98.6, 98.0, 76.3, 75.8, 53.0, 51.6, 51.5, 41.5, 39.9 ppm.

mp (°C) = 219-221.

HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 481.0909, found: 481.0908.

Dimethyl 4-benzoyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**207a-b**)



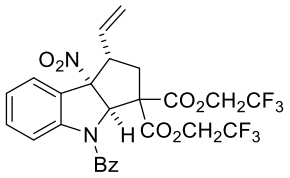
Following the typical procedure **II-D** (with DMF as solvent), compound **207** was obtained as a pale yellow oil (82 mg, 1:1 *dr*, 91% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **207a-b** δ 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 11H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 5.99 (ddd, J = 17.4, 10.5, 7.2 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 17.0, 9.7, 8.9 Hz, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 2H), 5.32 – 5.24 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (brs, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.30 (t, J = 13.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) **207a-b** δ 170.1, 169.4, 169.3, 168.1, 167.9, 145.0, 143.3, 135.6, 135.5, 133.0, 132.9, 131.8, 131.7, 131.2, 128.9, 128.8, 127.9, 127.8, 127.3, 126.3, 125.1, 124.1, 123.8, 121.2, 120.6, 116.6, 116.5, 116.0, 115.9, 101.8, 99.9, 73.0, 72.7, 63.4, 62.6, 53.8, 53.6, 53.5, 53.3, 52.1, 52.0, 49.2, 40.1, 38.3 ppm.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 473.1319, found: 473.1319.

Bis(2,2,2-trifluoroethyl) *N*-benzoyl-8b-nitro-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**208a-b**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **208** was obtained as a yellow oil (89 mg, 1:1 *dr*, 75% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **208a-b** δ 7.69 – 7.38 (m, 12H), 7.21 – 6.94 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (brs, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.34 (brd, J = 7.3 Hz), 5.91 (ddd, J = 17.4, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 17.1, 10.0, 8.3 Hz, 1H), 5.50 – 5.31 (m, 4H), 4.87 – 4.64 (m, 2H), 4.63 – 4.40 (m,

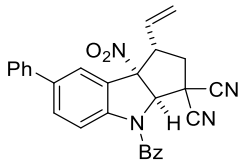
4H), 4.31 – 4.16 (m, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 13.9, 7.1, 6.0 Hz, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.46 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **208a-b** δ 169.7, 169.0, 167.8, 167.7, 165.9, 165.8, 144.5, 142.6, 135.1, 134.5, 132.4, 132.3, 131.7, 131.6, 131.5, 129.1, 128.9, 128.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 280 Hz), 128.0 (2C), 127.7, 127.3, 127.0, 125.0, 123.9, 122.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 279 Hz, 2C), 122.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 276 Hz), 122.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 276 Hz), 121.8, 121.1, 116.1, 115.7, 100.7, 99.4, 74.7, 73.1, 62.8, 62.2, 61.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 36 Hz, 2C), 61.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 36 Hz), 61.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 37 Hz), 53.6, 53.0, 49.6, 40.5, 38.4 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) **208a-b** δ -74.37 (t, $J_{H\text{-}F}$ = 7.8 Hz), -74.60 (t, $J_{H\text{-}F}$ = 7.8 Hz), -74.70 (dd, $J_{H\text{-}F}$ = 15.3, 7.8 Hz) ppm.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 625.0806, found: 625.0811.

4-benzoyl-8b-nitro-7-phenyl-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[b]indole-3,3(2H)-dicarbonitrile (**209**)



In a round-bottomed flask equipped with a condenser, **200** (93.1 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) and $NaHCO_3$ (37.0 mg, 0.41 mmol, 2.2 equiv) were suspended in a 20/1 toluene/water mixture (4.0 mL). Phenylboronic acid (36.6 mg, 0.28 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, then $Pd(PPh_3)_4$ (5.8 mg, 0.005 mmol, 0.025 equiv) was added and the mixture was heated to reflux. After 16 h, the mixture was cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate (10 mL) and water (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL), and the combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (1 x 20 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (toluene / ethyl acetate 99/1) to afford compound **209** as a white solid (76 mg, 92% yield).

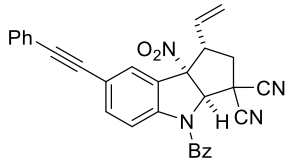
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 3H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 7.48 – 7.33 (m, 4H), 6.38 (brd, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 16.8, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 11.9, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.5, 11.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 140.4, 139.3, 138.8, 134.0, 132.2, 131.1, 129.5, 129.4, 129.2, 128.1, 127.8, 127.1, 126.1, 125.4, 123.8, 115.7, 114.0, 112.4, 99.4, 75.2, 54.6, 42.7, 41.5 ppm.

mp (°C) = 119-121.

HRMS (ESI) [M+K^+] calculated for: 523.1167, found: 523.1170.

4-benzoyl-8b-nitro-7-(phenylethynyl)-1-vinyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[b]indole-3,3(2H)-dicarbonitrile (**210**)



To a stirring solution of **200** (93 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) and phenylacetylene (44 µL, 0.39 mmol, 2.0 equiv) in THF (1.0 mL) and triethylamine (1.0 mL), copper (I) iodide (1.0 mg, 0.037 mmol, 0.02 equiv) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.5 mg, 0.018 mmol, 0.01 equiv) were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was then quenched with water (10 mL) and stirred for 30 minutes. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (1 x 10 mL), dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by column chromatography (toluene / ethyl acetate 200/1 to 100/1) to afford compound **210** as a white solid (82 mg, 92% yield).

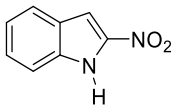
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 7.60 – 7.45 (m, 4H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 6.31 (brd, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.78 (ddd, J = 16.7, 10.1, 7.9 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 12.0, 7.9, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.5, 12.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 140.7, 135.5, 133.8, 132.4, 131.8, 130.1, 129.4, 129.2, 128.9, 128.6, 127.8, 125.7, 124.0, 122.7, 120.6, 115.4, 113.9, 112.3, 99.1, 90.8, 87.7, 75.2, 54.4, 42.6, 41.5 ppm.

mp (°C) = 159-161.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 483.1428, found: 483.1429.

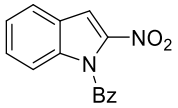
*N*H-2-nitroindole **213**



*N*H-2-nitroindole was prepared using a modified version of the procedure described by Gribble *et al.* starting from ortho-nitrobenzaldehyde.

Ortho-azido-β-nitrostyrene **212** (5.34 g, 28 mmol) was dissolved in *ortho*-xylene (140 mL, 0.2 M) and the mixture was heated to reflux overnight under air. After cooling to room temperature and concentration under reduced pressure, the crude material was purified by flash column chromatography (petroleum ether / dichloromethane 6:4) then triturated in petroleum ether (100 mL) to afford the desired compound (1.53 g, 35% yield). Spectral data were in accordance to those described in the literature.[107]

N-benzoyl-2-nitroindole (**214**)



Following the typical procedure **II-B**, starting from *NH*-2-nitroindole **213** (110 mg, 0.68 mmol), compound **214** was obtained after flash column chromatography (petroleum ether / dichloromethane 7:3) to afford the desired compound as an orange solid (85 mg, 51% yield).

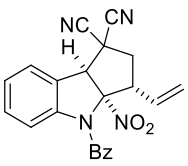
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 – 7.71 (m, 3H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5, 143.3, 137.6, 134.5, 133.8, 129.6, 129.5, 129.4, 125.0, 124.5, 124.1, 113.7, 110.9 ppm.

mp (°C) = 95-96.

MS (CI-NH_3) m/z = 284 ($M+NH_4^+$).

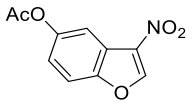
4-benzoyl-3a-nitro-3-vinyl-3,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-1,1(2*H*)-dicarbonitrile (**215**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **215** was obtained as a white solid (76 mg, > 50:1 *dr*, 99% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

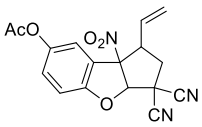
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (brs, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.27 (ddd, *J* = 17.4, 10.7, 5.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 17.4, 1.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4, 143.0, 134.0, 132.9, 132.7, 131.0, 129.2, 128.4, 125.5, 125.3, 122.1, 120.0, 116.5, 113.4, 112.8, 112.5, 64.0, 50.3, 44.3, 39.6 ppm.
mp (°C) = 171-173.
HRMS (ESI) [M+K$^+$] calculated for: 423.0854, found: 423.0854.

5-acetoxy-3-nitrobenzofuran (**217**)



5-acetoxy-3-nitrobenzofuran **217** was prepared from *para*-benzoquinone (1.0 g) using a modified version of the procedure described by Granik *et al.*[109] after recrystallization from di*iso*propyl ether as a yellow solid (1.5 g, 68% yield) Spectral data were in accordance to the literature values.
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6 DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm.

3,3-dicyano-8b-nitro-1-vinyl-2,3,3a,8b-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-7-yl acetate (**218**)



Following the typical procedure **II-D**, compound **218** was obtained as a yellow solid (65 mg, 3:1 *dr*, 99% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **218a** δ 7.27 (dd, *J* = 2.5, 0.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.9, 0.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.74 – 5.61 (m, 1H), 5.52 – 5.41 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 1H) ppm. **218b** δ 7.39 (dd, *J*

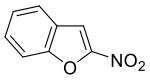
= 2.5, 0.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.9, 0.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.77 – 5.66 (m, 1H), 5.39 – 5.31 (m, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 2.84 – 2.80 (m, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **218a-b** δ 169.5, 169.3, 157.5, 156.4, 146.5, 145.6, 129.4, 129.0, 127.1, 127.0, 123.9, 123.3, 121.9, 121.8, 119.6, 118.0, 113.3, 112.8, 112.3, 111.6, 111.1, 110.8, 102.1, 101.6, 93.3, 91.5, 54.3, 52.5, 41.1, 40.9, 40.3, 39.5, 21.1 (2C) ppm.

mp (°C) = 161-163.

MS (CI-NH_3) m/z = 357 ($M+NH_4^+$).

2-nitrobenzofuran (**233**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from salicylaldehyde (1.83 g), compound **233** was obtained as a brown solid (1.53 g, 62% yield) after trituration in hot di*iso*propyl ether and filtration.

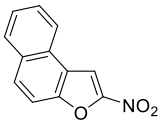
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ* 153.4, 153.1, 130.1, 125.9, 125.4, 124.1, 112.7, 107.4 ppm.

mp (°C) = 137-139.

MS (EI) m/z =163 (M•+).

2-nitronaphtho[2,1-*b*]furan (**234**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 2-hydroxy-1-naphtaldehyde (2.58 g), compound **234** was obtained as a yellow solid (765 mg, 24% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 20:1).

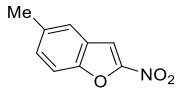
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8.25 - 8.10 (m, 2H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.80 - 7.54 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ* 152.2, 151.6, 131.8, 130.5, 129.2, 128.1, 127.6, 126.4, 123.0, 121.9, 112.0, 106.5 ppm.

mp (°C) = 147-149.

MS (EI) m/z =213 ($M^{\bullet+}$).

5-methyl-2-nitrobenzofuran (**235**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 5-methylsalicylaldehyde (2.04 g), compound **235** was obtained as a yellow solid (1.31 g, 49% yield) after flash column chromatography (toluene / cyclohexane 1:1).

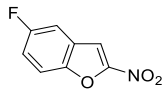
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 151.9, 135.3, 131.7, 125.9, 123.4, 112.2, 107.2, 21.4 ppm.

mp (°C) = 125-127.

MS (EI) m/z = 177 ($M^{\bullet+}$).

5-fluoro-2-nitrobenzofuran (**236**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 5-fluorosalicylaldehyde (2.10 g), compound **236** was obtained as a brown solid (1.12 g, 41% yield) after recrystallization from a 9:1 hexane / toluene mixture.

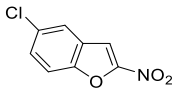
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 243.8 Hz), 154.1, 149.7, 126.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 11.1 Hz), 118.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz), 114.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 9.4 Hz), 109.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 25.4 Hz), 107.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 4.4 Hz) ppm.

mp (°C) = 123-125.

MS (EI) m/z = 181 ($M^{\bullet+}$).

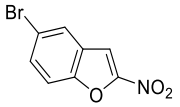
5-chloro-2-nitrobenzofuran (**237**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 5-chlorosalicylaldehyde (2.35 g), compound **237** was obtained as a yellow solid (1.95 g, 71% yield) after recrystallization from di*iso*propyl ether.

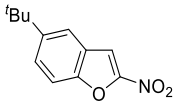
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H) ppm.
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.8, 151.6, 131.2, 130.5, 127.1, 123.5, 114.1, 106.5 ppm.
mp (°C) = 147-149.
MS (EI) m/z = 197 ($M^{\bullet+}$).

5-bromo-2-nitrobenzofuran (**238**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 5-bromosalicylaldehyde (2.01 g), compound **238** was obtained as a yellow solid (1.66 g, 69% yield) after trituration in hot di*iso*propyl ether / *tert*-butyl methyl ether (1:1 mixture) and filtration.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7, 152.0, 133.2, 127.7, 126.6, 118.7, 114.5, 106.3 ppm.
mp (°C) = 171-173.
MS (EI) m/z = 241 ($M^{\bullet+}$).

5-(*tert*-butyl)-2-nitrobenzofuran (**239**)



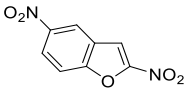
Following the typical procedure **II-E**, starting from 5-*tert*-butylsalicylaldehyde (1.00 g), compound **239** was obtained as a brown solid (606 mg, 49% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / di*iso*propyl ether 100:0 to 8:2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H) ppm.
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.3, 151.9, 148.9, 128.7, 125.7, 119.9, 112.2, 107.7, 35.1, 31.7 ppm.

mp (°C) = 77-79.

MS (EI) m/z = 219 ($M^{\bullet+}$).

2,5-dinitrobenzofuran (**240**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 5-nitrosalicylaldehyde (3.34 g), compound **240** was obtained as a brown solid (3.21 g, 77% yield) after trituration in heptane.

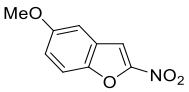
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5, 154.8, 145.9, 126.3, 125.1, 120.8, 113.9, 107.3 ppm.

mp (°C) = 179-181.

MS (EI) m/z = 208 ($M^{\bullet+}$).

5-methoxy-2-nitrobenzofuran (**241**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 5-methoxysalicylaldehyde (2.28 g), compound **241** was obtained as a yellow solid (1.61 g, 56% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / toluene 7:3 to 1:1).

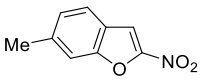
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6, 153.5, 148.6, 126.5, 120.6, 113.7, 107.5, 104.4, 56.0 ppm.

mp (°C) = 134-136.

MS (EI) m/z = 193 ($M^{\bullet+}$).

6-methyl-2-nitrobenzofuran (**242**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 4-methylsalicylaldehyde (2.04 g), compound **242** was obtained as an orange solid (1.01 g, 38% yield) after flash column chromatography (petroleum ether / di*iso*propyl ether 95:5).

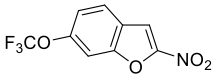
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 152.9, 141.6, 127.3, 123.6, 123.5, 112.6, 107.6, 22.4 ppm.

mp (°C) = 116-118.

MS (EI) m/z = 177 ($M\bullet^+$).

2-nitro-6-(trifluoromethoxy)benzofuran (**243**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 4-trifluoromethoxysalicylaldehyde (2.06 g), compound **243** was obtained as a yellow solid (1.78 g, 72% yield) after recrystallization from heptane.

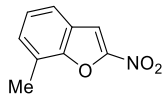
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.52 – 7.42 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151.3, 146.6, 126.7, 124.0, 121.9, 119.3, 116.3, 114.3, 107.0 ppm.

mp (°C) = 72-74.

MS (EI) m/z = 247 ($M\bullet^+$).

7-methyl-2-nitrobenzofuran (**244**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 3-methylsalicylaldehyde (1.36 g), compound **244** was obtained as a brown solid (444 mg, 25% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 99:1 to 97:3).

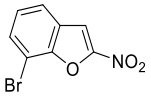
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 152.8, 130.8, 125.6, 125.5, 123.3, 121.5, 107.7, 15.0 ppm.

mp (°C) = 94-96.

MS (GCEI) m/z = 177 ($M\bullet^+$).

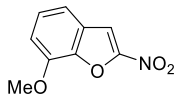
7-bromo-2-nitrobenzofuran (**245**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 3-bromosalicylaldehyde (1.00 g), compound **245** was obtained as a yellow solid (955 mg, 80% yield) after recrystallization from *tert*-butyl methyl ether.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 150.7, 132.9, 127.0, 126.6, 123.2, 107.7, 105.2 ppm.
mp (°C) = 137-139.
MS (EI) m/z = 241 ($M^{\bullet+}$).

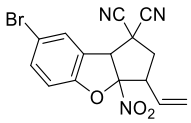
7-methoxy-2-nitrobenzofuran (**246**)



Following the typical procedure **II-E**, starting from 3-methoxysalicylaldehyde (2.28 g), compound **246** was obtained as a yellow solid (1.13 g, 49% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / toluene 1:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 4.04 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.0, 145.9, 143.1, 127.3, 126.1, 115.5, 111.1, 107.5, 56.3 ppm.
mp (°C) = 137-139.
MS (EI) m/z = 193 ($M^{\bullet+}$).

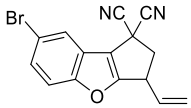
7-bromo-3a-nitro-3-vinyl-3,3a-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-1,1(2*H*,8b*H*)-dicarbonitrile (**247a-b**)



Following the typical procedure **II-F**, starting from **238** (484 mg), compound **247** was obtained as a white solid (139 mg, 1:1 *dr*, 88% yield) after flash column chromatography (toluene / petroleum ether 6:4).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **247a-b** δ 7.73 – 7.45 (m, 4H), 7.03 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 2H), 5.95 – 5.74 (m, 1H), 5.74 – 5.56 (m, 1H), 5.55 – 5.32 (m, 4H), 4.96 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 1H), 3.60 – 3.39 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.87 (ddd, *J* = 13.5, 5.8, 1.3 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) **247a-b** δ 157.9, 157.6, 135.7, 135.4, 130.1, 128.1, 128.0, 127.6, 124.0, 123.5, 123.4, 121.8, 121.7, 121.2, 116.9, 116.6, 114.4, 113.5, 113.4, 112.7, 111.9, 111.6, 63.0, 60.4, 52.4, 51.3, 43.3, 41.1, 39.7, 38.5 ppm.
mp (°C) = 162-164.
MS (EI) m/z = 312 ($M\text{-}HNO_2^+$).

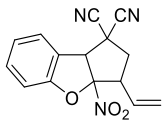
7-bromo-3-vinyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-1,1-dicarbonitrile (**247'**)



Following the typical procedure **II-F**, starting from **238** (484 mg), compound **247'** was obtained as a yellow oil (9 mg, 1% yield) after flash column chromatography (toluene / petroleum ether 6:4).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.99 – 5.76 (m, 1H), 5.43 – 5.27 (m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 13.4, 5.5 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9, 151.7, 140.1, 132.1, 130.5, 124.1, 117.7 (2C), 116.4, 155.8, 113.7, 110.6, 42.9, 29.0, 27.5 ppm.
MS (EI) m/z = 312 ($M^{\bullet+}$).

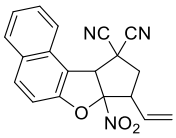
3a-nitro-3-vinyl-3,3a-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-1,1(2*H*,8b*H*)-dicarbonitrile (**248a-b**)



Following the typical procedure **II-F**, starting from **233** (65 mg), compound **248** was obtained as a white solid (100 mg, 1:1 *dr*, 90% yield) after flash column chromatography (heptane : CH_2Cl_2 : ethyl acetate 90:5:5 to 8:1:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **248a-b** δ 7.56 – 7.36 (m, 4H), 7.25 – 7.07 (m, 4H), 5.95 – 5.77 (m, 1H), 5.77 – 5.59 (m, 1H), 5.52 – 5.31 (m, 4H), 4.99 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.13 – 3.94 (m, 1H), 3.61 – 3.40 (m, 1H), 3.07 – 2.76 (m, 3H), 2.37 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **248a-b** δ 158.9, 158.6, 132.6, 132.4, 128.5, 128.1, 127.2, 125.0, 124.5, 124.4, 123.6, 123.3, 123.1, 121.0, 119.9, 119.5, 114.8, 113.8, 112.1, 111.9, 111.1, 63.4, 60.9, 52.5, 51.3, 43.3, 41.0, 39.8, 38.7 ppm.
mp (°C) = 116-120.
MS (EI) m/z = 281 ($M^{\bullet+}$).

7a-nitro-8-vinyl-8,9-dihydro-7a*H*-cyclopenta[*b*]naphtho[1,2-*d*]furan-10,10(10a*H*)-dicarbonitrile (**249a-b**)



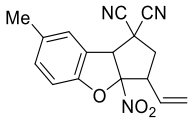
Following the typical procedure **II-F**, starting from **234** (85 mg), compound **249** was obtained as a white solid (76 mg, 1:2.3 *dr*, 57% yield) after flash column chromatography (heptane : CH_2Cl_2 : ethyl acetate 950:25:25 to 8:1:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **249a-b** *δ* 8.03 – 7.81 (m, 4H), 7.83 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 6.03 – 5.81 (m, 1H), 5.81 – 5.65 (m, 1H), 5.55 – 5.39 (m, 4H), 5.36 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.25 – 3.96 (m, 1H), 3.76 – 3.39 (m, 1H), 3.22 – 2.85 (m, 3H), 2.60 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **249a-b** *δ* 157.3 (2C), 157.0 (2C), 134.1 (2C), 130.9, 130.9, 129.9, 129.7, 129.5 (2C), 129.4, 128.7, 128.4, 128.1, 125.6, 125.6, 124.0, 123.7, 123.3, 123.2, 122.8, 122.4, 115.1, 114.6, 112.9, 112.4, 112.0, 111.6, 63.9, 61.3, 52.6, 50.9, 43.7, 42.2, 39.7, 37.9 ppm.

mp (°C) = 150-152.

MS (EI) m/z = 331 ($M^{\bullet+}$).

7-methyl-3a-nitro-3-vinyl-3,3a-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-1,1(2*H*,8b*H*)-dicarbonitrile (**250a-b**)



Following the typical procedure **II-F**, starting from **235** (71 mg), compound **250** was obtained as a white solid (95 mg, 1:1.1 *dr*, 81% yield) after flash column chromatography (heptane : CH_2Cl_2 : ethyl acetate 950:25:25 to 90:5:5).

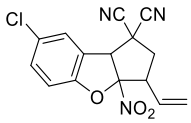
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **250a-b** δ 7.37 – 7.22 (m, 4H), 7.13 – 6.94 (m, 2H), 6.02 – 5.78 (m, 1H), 5.78 – 5.61 (m, 1H), 5.54 – 5.27 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.16 – 3.89 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.09 – 2.74 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **250a-b** δ 156.9, 156.6, 134.3 (2C), 133.2, 132.9, 128.6, 128.2, 127.3, 125.2, 123.5, 123.5, 123.0, 121.2, 119.8, 119.5, 114.8, 113.8, 112.2, 112.0, 111.4, 110.7, 63.5, 60.9, 52.4, 51.3, 43.3, 41.1, 39.8, 38.6, 21.0 (2C).

mp (°C) = 141-143.

MS (EI) m/z = 295 ($M^{\bullet+}$).

7-chloro-3a-nitro-3-vinyl-3,3a-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-1,1(2*H*,8b*H*)-dicarbonitrile (**251a-b**)



Following the typical procedure **II-F**, starting from **237** (73 mg), compound **251** was obtained as a white solid (106 mg, 1:1 *dr*, 88% yield) after flash column chromatography (heptane : CH_2Cl_2 : ethyl acetate 950:25:25 to 80:1:1).

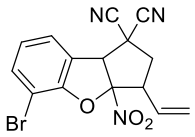
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **251a-b** δ 7.44 – 7.27 (m, 4H), 7.08 – 6.89 (m, 2H), 5.89 – 5.65 (m, 1H), 5.65 – 5.47 (m, 1H), 5.43 – 5.22 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.08 – 3.76 (m, 1H), 3.49 – 3.25 (m, 1H), 2.98 – 2.69 (m, 3H), 2.27 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **251a-b** δ 157.5, 157.2, 132.9, 132.6, 130.0, 129.8, 128.3, 127.8, 127.3, 125.2, 124.0, 123.7, 123.5, 121.6, 121.5, 121.4, 114.6, 113.5, 113.1, 112.3, 112.0, 111.7, 63.2, 60.6, 52.5, 51.3, 43.4, 41.2, 39.8, 38.6 ppm.

mp (°C) = 155-157.

MS (EI) m/z = 315 ($M^{\bullet+}$)

5-bromo-3a-nitro-3-vinyl-3,3a-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-1,1(2*H*,8b*H*)-dicarbonitrile (**252a-b**)



Following the typical procedure **II-F**, starting from **245** (97 mg), compound **252** was obtained as a white solid (120 mg, 1:1.1 *dr*, 83% yield) after flash column chromatography (heptane : CH_2Cl_2 : ethyl acetate 90:5:5 to 80:1:1).

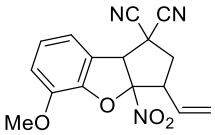
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **252a-b** δ 7.61 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18 – 6.98 (m, 2H), 6.03 – 5.80 (m, 1H), 5.80 – 5.60 (m, 1H), 5.55 – 5.30 (m, 4H), 5.06 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.28 – 3.94 (m, 1H), 3.73 – 3.45 (m, 1H), 3.12 – 2.67 (m, 3H), 2.40 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **252a-b** δ 156.5, 156.2, 135.9, 135.6, 128.2, 127.7, 126.2, 125.9, 125.7, 124.0 (2C), 123.6, 122.8, 121.4, 120.9, 120.5, 114.6, 113.7, 112.1, 111.8, 104.6, 103.9, 64.0, 61.6, 52.5, 51.3, 43.3, 41.2, 39.8, 38.8 ppm.

mp (°C) = 143-145.

MS (EI) m/z = 358 ($M^{\bullet+}$).

5-methoxy-3a-nitro-3-vinyl-3,3a-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-1,1(2*H*,8b*H*)-dicarbonitrile (**253a-b**)



Following the typical procedure **II-F**, starting from **246** (77 mg), compound **253** was obtained as a white solid (106 mg, 1:1.1 *dr*, 74% yield) after flash column chromatography (heptane : CH_2Cl_2 : ethyl acetate 90:5:5 to 80:1:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **253a-b** δ 7.21 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 6.96 (m, 4H), 5.99 – 5.82 (m, 1H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.51 – 5.29 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 3.09 – 2.72 (m, 3H), 2.42 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **253a-b** δ 147.5, 147.2, 145.3, 144.9, 128.5, 128.1, 125.6, 125.3, 123.6, 123.3, 121.4 (2C), 121.2, 121.0, 118.5, 116.3, 115.6, 115.4, 114.9, 113.9, 112.2, 112.0, 64.0, 61.4, 56.7, 56.6, 52.4, 51.4, 43.5, 41.3, 39.9, 38.7 ppm.

mp (°C) = 148-150.

MS (EI) m/z = 311 ($M^{\bullet+}$).

V.4. Procedures and experimental data for Chapter III

❖ Synthesis of α,β-unsaturated aldehydes **286**-**295** (protocol **III**-**A**)

Enals **286**-**295** were prepared according to the procedure described by Cacchi et al.[139]
In a round-bottomed flask, haloarene (20 mmol) was dissolved in DMF (80 mL). Acrolein diethyl acetal (60 mmol), *n*Bu_4NOAc (40 mmol), K_2CO_3 (30 mmol), KCl (20 mmol), and $Pd(OAc)_2$ (0.6 mmol) were then successively added. The mixture was stirred for at 90 °C until TLC analysis indicated full conversion of the haloarene. After cooling to room temperature, 2 N HCl (80 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. *Tert*-butyl methyl ether (200 mL) was added and the organic phase was washed with water (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by chromatography to afford the desired compound.

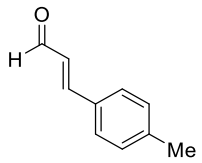
❖ Pd(0)-catalysed [3+2] cycloaddition of enals and vinylcyclopropanes (protocol **III**-**B**)

In a screw-capped vial under argon atmosphere, dicyano vinylcyclopropane (0.5 mmol, 1.0 equiv), diphenylprolinol trimethylsilyl ether (32.5 mg, 0.1 mmol, 0.2 equiv), α,α,α-trifluorotoluene (1.0 mL) and enal (0.75 mmol, 1.5 equiv) were successively added. The mixture was stirred for 5 minutes at room temperature and *para*-nitrobenzoic acid (16.7 mg, 0.1 mmol, 0.2 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for another 5 minutes at room temperature before a solution of $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (26 mg, 0.025 mmol) and dppe (20 mg, 0.05 mmol) in α,α,α-trifluorotoluene (1.0 mL), previously stirred at room temperature for 30 minutes, was transferred into the vial containing the vinylcyclopropane *via* cannula. The cannula was washed with additional α,α,α-trifluorotoluene (0.5 mL, total volume of solvent = 2.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was then diluted with 5 mL *tert*-butyl methyl ether, loaded on a small Florisil® plug (d = 1 cm, h = 2 cm), eluted with *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and concentrated under reduced pressure. The diastereomeric ratio of the reaction was monitored by ^1H NMR of the crude reaction mixture, which was then purified by using flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9/1) to afford the desired compound.

❖ $BF_3.OEt_2$-mediated reduction of cycloadducts **264** and **292-306** (Protocol **III-C**)

To a stirred solution of the [3+2] cycloadduct (0.20 mmol, mixture of diastereomers **a** and **c**) in dichloromethane (2.0 mL) at 0°C were successively added triethylsilane (48 µL, 0.30 mmol) and $BF_3{\cdot}OEt_2$ (247 µL, 2.0 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then an aqueous saturated solution of sodium carbonate (5 mL) was added. The mixture was vigorously stirred at 0°C for 20 minutes. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL) and the combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (1 x 10 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified using flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 4/1) to afford the desired compound.

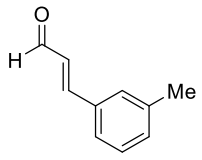
(*E*)-3-(*p*-tolyl)acrylaldehyde (**286**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from *para*-methyl-iodobenzene (4.36 g), compound **286** was obtained as a white solid (2.34 g, 80% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.8, 152.9, 142.0, 131.3, 129.8, 128.5, 127.7, 21.6 ppm.

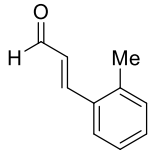
(*E*)-3-(*m*-tolyl)acrylaldehyde (**287**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from *meta*-methyl-iodobenzene (4.36 g), compound **287** was obtained as a white solid (2.49 g, 85% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.9, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 4H), 6.73 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 193.7, 153.1, 138.8, 133.9, 132.2, 129.1, 129.0, 128.4, 125.7, 21.3 ppm.

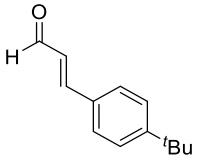
(*E*)-3-(*o*-tolyl)acrylaldehyde (**288**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from *ortho*-methyl-iodobenzene (4.36 g), compound **288** was obtained as a white solid (2.07 g, 71% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.9, 150.3, 138.0, 132.9, 131.2, 131.1, 129.7, 126.9, 126.7, 19.8 ppm.

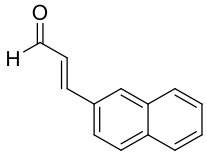
(*E*)-3-(*p-tert*-butylphenyl)acrylaldehyde (**289**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from *para-tert*-butyl-iodobenzene (5.20 g), compound **289** was obtained as a white solid (2.67 g, 71% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 5H), 6.73 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.8, 155.1, 152.8, 131.3, 128.4, 127.9, 126.1, 35.0, 31.1 ppm.

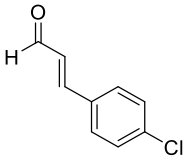
(*E*)-3-(naphthalen-2-yl)acrylaldehyde (**290**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from 2-iodonaphthalene (5.08 g), compound **290** was obtained as a white solid (2.55 g, 70% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.55 (m, 8H), 6.83 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.8, 152.8, 134.7, 133.3, 131.6, 130.8, 129.0, 128.9, 128.7, 127.9, 127.1, 123.6 ppm.

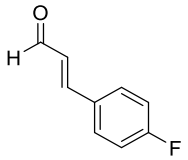
(*E*)-3-(*p*-chloro)acrylaldehyde (**291**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from *para*-chloro-iodobenzene (4.77 g), compound **291** was obtained as a white solid (2.67 g, 80% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 5H), 6.69 (dd, J = 16.0 Hz, 7.6 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.4, 151.0, 137.2, 132.5, 129.6, 129.4, 128.9 ppm.

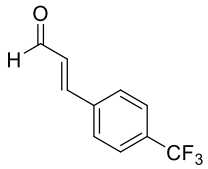
(*E*)-3-(*p*-flu;oro)acrylaldehyde (**292**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from *para*-fluoro-iodobenzene (4.44 g), compound **292** was obtained as a white solid (2,49 g, 83% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 15.9 Hz, 7.6 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.4, 164.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 253.0 Hz), 151.3, 130.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.7 Hz), 130.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 128.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.2 Hz), 116.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.0 Hz) ppm.
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -108.2 ppm.

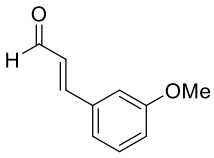
(*E*)-3-(*p*-trifluoromethyl)acrylaldehyde (**293**)



Following the typical procedure **III-A**, starting from *para*-trifluoromethyl-iodobenzene (5.44 g), compound **293** was obtained as a white solid (3.16 g, 79% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5). Spectral data for **293** matched those described in the literature.[166]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78, (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.48 (*d*, J = 16.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.35 (m, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 193.8, 193.6, 151.1, 150.6, 140.4, 133.0, 130.6, 128.7, 128.6, 127.7, 126.2, 125.9 ppm.

(*E*)-3-(*m*-methoxy)acrylaldehyde (**294**)



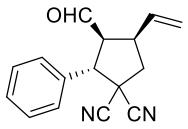
Following the typical procedure **III-A**, starting from *meta*-methoxy-iodobenzene (4.68 g), compound **294** was obtained as a white solid (2.76 g, 85% yield) after flash column chromatography (cyclohexane : ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 15.9 Hz, 7.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm.

[166] Baldwin, J. E.; MacKenzie Turner, S. C.; Moloney, M. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9411-9424.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.7, 160.0, 152.7, 135.4, 130.1, 128.8, 121.2, 117.1, 113.3, 55.4 ppm.

3-formyl-2-phenyl-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**267a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **267** was obtained as a pale yellow solid (104 mg, 87:7.5:5.5 *dr*, 83% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 10:1) as a pale yellow solid (50 mg).

Analytical data for **267a**

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 5H), 5.76 (ddd, J = 16.9, 10.1, 8.5 Hz, 1H), 5.39 – 5.32 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.67 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.9, 133.9, 133.3, 129.6, 129.4, 128.3, 119.9, 114.8, 114.2, 55.9, 53.8, 43.7 (2C), 41.8 ppm.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 273.0998, found: 273.0998.

[α]$_D$ = -14.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

Analytical data for **267b**

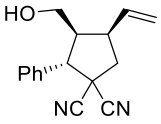
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 5H), 5.97 (ddd, J = 17.0, 10.2, 7.9 Hz, 1H), 5.41 – 5.15 (m, 3H), 3.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.56 – 3.39 (m, 1H), 3.35 – 3.17 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 197.7, 136.1, 132.4, 129.7, 129.4, 128.2, 118.4, 115.2, 114.2, 59.2, 55.9, 43.1, 42.6, 41.0 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 251 (M+H^+).

[α]$_D$ = -10.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

3-(hydroxymethyl)-2-phenyl-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**267'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **267** (50 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **267'** was obtained as a white solid (45 mg, 90% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **267a'**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 – 7.39 (m, 5H), 6.11 – 5.96 (m, 1H), 5.32 – 5.19 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 10.5, 8.1 Hz, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.2, 133.9, 129.3, 129.2, 128.6, 118.4, 115.6, 114.7, 60.2, 56.2, 46.5, 43.8, 43.1, 41.8 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 253 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3.0 mL/min, 10% MeOH) : *t* (major enantiomer) = 8.81 min, *t* (minor enantiomer) = 2.45 min, > 99.5/0.5 *er*.

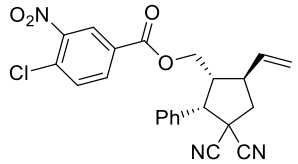
Analytical data for **267c'**

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.31 (m, 1H), 5.92 – 5.78 (m, 1H), 5.23 – 5.10 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 11.1, 8.4 Hz, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.5, 133.5, 129.3, 129.2, 129.0, 117.4, 116.8, 115.0, 61.6, 57.9, 50.7, 44.8, 44.0, 39,0 ppm.

HRMS (ESI+) [$M+H^+$] calculated for $C_{16}H_{17}N_2O^+$: 253.1335, found: 253.1337

((1*R*,2*S*,5*R*)-3,3-dicyano-2-phenyl-5-vinylcyclopentyl)methyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (**268**)



To a solution of **267c'** (37 mg, 0,146 mmol) in DCE (2,5 mL) were added trimethylamine (122 µL, 0,876 mmol) and DMAP (18 mg, 0,146 mmol), and 4-chloro-3-nitrobenzoyl chloride (161 mg, 0,73 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then quenched by addition of 5 mL of an aqueous saturated $NaHCO_3$ solution. The mixture was vigourously stirred at room temperature for 20 minutes. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL) and the combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (1 x 10 mL), dried over

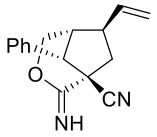
anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified using flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 100/0 to 4/1) to afford the desired compound **268** as an orange oil (57 mg, 89% yield).

Analytical data for **268**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 5H), 5.87 (ddd, J = 17.3, 10.0, 7.8 Hz, 1H), 5.38 – 5.11 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 – 2.78 (m, 3H), 2.55 (dt, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.1, 147.9, 137.5, 133.4, 132.9, 132.2, 131.9, 129.4, 129.2, 128.9, 126.4, 118.0, 116.1, 114.7, 64.6, 57.7, 46.8, 45.5, 44.0, 39.1 ppm.

(1*S*,5*R*,6*R*,8*S*)-2-imino-8-phenyl-6-vinyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octane-1-carbonitrile (**269**)



To a stirred solution of **268** (47 mg, 0.108 mmol) in methanol (1 mL) at 0°C was added potassium carbonate (45 mg, 0.324 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 60 h. Solvent was evaporated under reduced pressure, ethyl acetate (5 mL) and water (5 mL) were added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL), and the combined organic extracts were washed with a, aqueous saturated sodium chloride solution (1 x 5 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified using flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 15/1 to 10/1) to afford compound **269** as a white solid (14 mg, 51% yield). Crystalline samples of **269** were obtained in a hexane / diethyl ether (20/1) mixture.

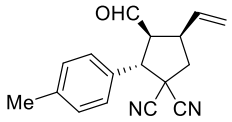
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 – 7.32 (m, 5H), 6.18 – 5.91 (m, 1H), 5.29 – 5.08 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (d, J = 5.1 Hz, 12H), 2.98 (dd, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.7, 9.0 Hz, 1H), 2.65 – 2.31 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 140.0, 134.5, 129.1, 127.8, 127.7, 118.9, 115.3, 71.3, 50.0, 45.8, 43.7, 42.6 ppm.

mp (°C) 153-157

MS (CI-NH$_3$) m/z = 253 ($M+H^+$).

3-formyl-2-(*para*-tolyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**296a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **296** was obtained as an orange oil (203 mg, 87:8:5 *dr*, 77% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 12:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 10:1) as an orange oil (56 mg).

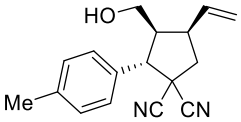
Analytical data for **296a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 5.63 (ddd, J = 17.0, 10.0, 8.5 Hz, 1H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 – 3.51 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 5H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.0, 139.4, 133.9, 130.2, 129.9, 128.0, 119.6, 114.9, 114.2, 55.7, 53.4, 43.4 (2C), 41.8, 21.1 ppm.

HRMS (ESI) [$M+Na^+$] calculated for: 287.1155, found: 287.1155.

3-(hydroxymethyl)-2-(*para*-tolyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**296'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **296** (52 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **296'** was obtained as a white solid (51 mg, 97% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

Analytical data for **296a'**

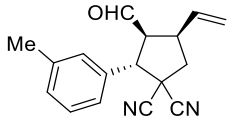
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 6.06 – 5.88 (m, 1H), 5.28 – 5.13 (m, 2H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.16 (m, 2H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139.2, 136.3, 130.7, 129.9, 128.4, 118.3, 115.6, 114.7, 60.3, 55.9, 46.4, 43.7, 42.9, 41.8, 21.2 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 267 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3.0 mL/min, 10% MeOH) : *t* (major enantiomer) = 7.58 min, *t* (minor enantiomer) = 2.56 min, 99.6/0.4 *er*.

3-formyl-2-(*meta*-tolyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**297a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **297** was obtained as a yellow solid (91 mg, 86:9:5 *dr*, 68% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 10:1) as a yellow solid (70 mg).

Analytical data for **297a**

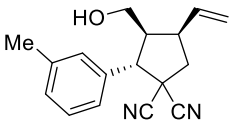
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.17 (m, 5H), 5.73 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.42 – 5.24 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 5H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.9, 139.0, 133.8 (2C), 133.1, 130.2, 129.1, 129.0, 125.1, 119.7, 114.8, 114.1, 55.7, 53.6, 43.6, 41.7, 21.4 ppm.

mp (°C) = 88-92.

HRMS (ESI) [$M+Na^+$] calculated for: 287.1155, found: 287.1159.

3-(hydroxymethyl)-2-(*meta*-tolyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**297'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **297** (70 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **297'** was obtained as a clear oil (58 mg, 83% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

Analytical data for **297a'**

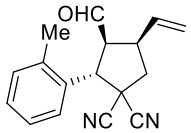
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.09 (m, 4H), 6.18 – 5.93 (m, 1H), 5.43 – 5.13 (m, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.46 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9, 136.2, 133.6, 130.1, 129.3, 129.0, 125.4, 118.3, 115.6, 114.7, 60.3, 56.1, 46.4, 43.9, 43.0, 41.7, 21.5 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 267 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3 mL/min, 3% MeOH) : *t* (major isomer) = 10.02 min, *t* (minor isomer) = 6.15 min, 99.7/0.3 *er*.

3-formyl-2-(*ortho*-tolyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**298a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **298** was obtained as a white solid (191 mg, 88:9.5:2.5 *dr*, 72% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 15:1 to 10:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 15:1) as a white solid (71 mg).

Analytical data for **298a**

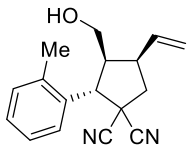
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 5.74 (ddd, J = 17.0, 10.6, 8.3 Hz, 1H), 5.53 – 5.22 (m, 2H), 4.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.90 – 3.60 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.2, 10.6 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.2, 137.9, 133.7, 132.2, 131.3, 128.9, 126.9, 126.6, 119.7, 115.1, 114.4, 58.3, 47.9, 44.1, 43.9, 40.6, 19.9 ppm.

mp (°C) = 144-148.

HRMS (ESI) [$M+Na^+$] calculated for: 287.1155, found: 287.1155.

3-(hydroxymethyl)-2-(o-tolyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**298'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **298** (54 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **298'** was obtained as a clear oil (43 mg, 80% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

Analytical data for **298a'**

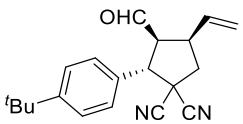
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.16 (m, 3H), 6.18 – 5.97 (m, 1H), 5.36 – 5.14 (m, 2H), 4.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 1H), 2.83 (dt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.0, 136.2, 132.6, 131.1, 128.7, 127.1, 126.7, 118.3, 115.9, 115.0, 60.2, 50.3, 48.6, 44.5, 43.2, 40.4, 20.0 ppm.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 267 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase HPLC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (ID column, hexane/*i*PrOH 90/10, 0.8 mL/min) : *t* (major isomer) = 11.38 min, *t* (minor isomer) = 13.77 min, 99.1/0.9 *er*.

2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-3-formyl-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**299a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **299** was obtained as a pale yellow solid (270 mg, 90:8:2 *dr*, 88% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 40:1 to 10:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 15:1) as a white solid (154 mg).

Analytical data for **299a**

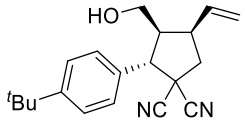
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 4H), 5.72 (ddd, J = 16.9, 10.2, 8.3 Hz, 1H), 5.45 – 5.23 (m, 2H), 4.24 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.82 – 3.62 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.3, 10.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.0, 152.5, 133.9, 130.0, 127.8, 126.2, 119.6, 114.8, 114.2, 55.8, 53.4, 43.6, 43.5, 41.7, 34.7, 31.2 ppm.

mp (°C) 140-144.

HRMS (ESI) [$M+Na^+$] calculated for: 329.1624, found: 329.1626.

2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-3-(hydroxymethyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**299'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **299** (54 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **299'** was obtained as a pale yellow solid (43 mg, 80% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

Analytical data for **299a'**

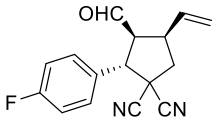
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.27 (m, 4H), 6.05 – 5.89 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 2H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.35 – 3.18 (m, 1H), 2.84 – 2.65 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.26 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.3, 136.4, 130.5, 128.2, 126.1, 118.2, 115.6, 114.7, 60.3, 55.8, 46.4, 43.8, 42.9, 41.7, 34.7, 31.3 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 309 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (OD-H column, 150 bar, 2 mL/min, 2% MeOH) : *t* (major isomer) = 15.36 min, *t* (minor isomer) = 17.73 min, 99.8/0.2 *er*.

2-(4-fluorophenyl)-3-formyl-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**300a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **300** was obtained as a pale yellow solid (223 mg, 88:8:4 *dr*, 83% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 10:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 15:1) as a white solid (50 mg).

Analytical data for **300a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 2.4 Hz, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 5.71 (ddd, *J* = 16.9, 10.0, 8.5 Hz, 1H), 5.43 – 5.26 (m, 2H), 4.31 – 4.17 (m, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H) ppm.

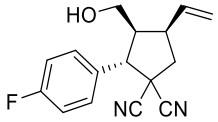
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.6, 163.3 (d, J_{C-F} = 249.2 Hz), 161.6, 133.6, 130.0 (d, J_{C-F} = 8.4 Hz), 128.9 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz), 120.0, 116.3 (d, J_{C-F} = 21.8 Hz), 114.5, 113.9, 55.8, 52.9, 43.4, 41.6 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -112.8 ppm.

mp (°C) 108-112.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 291.0904, found: 291.0906.

2-(4-fluorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**300'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **300** (50 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **300'** was obtained as a clear oil (38 mg, 76% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **300a'**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.14 (ddd, J = 8.7, 5.9, 2.6 Hz, 2H), 6.04 (ddd, J = 17.4, 10.0, 8.5 Hz, 1H), 5.34 – 5.20 (m, 2H), 3.72 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.24 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 1H) ppm.

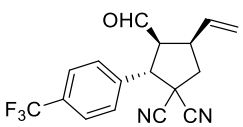
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2 (d, J_{C-F} = 252 Hz), 136.1, 130.3 (d, J_{C-F} = 8 Hz), 129.5, 118.5, 116.3 (d, J_{C-F} = 22 Hz), 115.4, 114.5, 60.1, 55.4, 46.6, 43.6, 42.9, 41.7 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -113.2 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 271 (M+H^+).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3 mL/min, 10% MeOH) : *t* (major isomer) = 18.04 min, *t* (minor isomer) = 2.21 min, 99.5/0.5 *er*.

3-formyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**301a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **301** was obtained as a clear oil (172 mg, 89.5:8:2.5 *dr*, 54% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl

acetate 10:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 15:1) as a white solid (17 mg).

Analytical data for **301a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.64 (ddd, J = 17.0, 9.5, 8.3 Hz, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 3H), 4.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.60 (m, 3H), 2.88 – 2.73 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H) ppm.

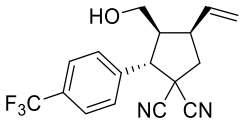
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 198.4, 137.2, 133.5, 131.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz), 128.8, 126.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz), 126.8 (q, J = 272 Hz), 120.2, 114.3, 113.8, 55.6, 53.1, 43.5, 43.4, 41.3 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.9 ppm.

mp (°C) 144-148.

HRMS (ESI) [M+H$^+$] calculated for: 319.1053, found: 319.1053.

3-(hydroxymethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**301'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **301** (17 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **301'** was obtained as a clear oil (13 mg, 77% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **301a'**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.98 (ddd, J = 17.4, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.27 – 5.15 (m, 2H), 3.66 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 3.38 – 3.22 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 13.2, 10.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 1H) ppm.

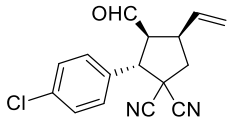
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137.9, 135.9, 131.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz), 129.1, 126.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz), 126.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 273 Hz), 118.7, 115.1, 114.3, 60.0, 55.7, 46.4, 43.9, 43.1, 41.4 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.8 ppm.

MS (CI-NH$_3$) m/z = 321 (M+H$^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase HPLC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (ID column, 0.8 mL/min, hexane/*i*-PrOH 90/10) : *t* (major isomer) = 12.45 min, *t* (minor isomer) = 7.63 min, 99.6/0.4 *er*.

2-(4-chlorophenyl)-3-formyl-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**302a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **302** was obtained as an orange oil (197 mg, 86:10:4 *dr*, 69% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 15:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 12:1) as a white solid (70 mg).

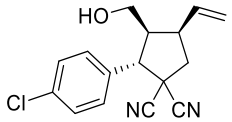
Analytical data for **302a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 5.70 (ddd, J = 18.0, 9.9, 8.3 Hz, 1H), 5.45 – 5.14 (m, 2H), 4.31 – 4.09 (m, 1H), 3.80 – 3.57 (m, 2H), 3.03 – 2.71 (m, 1H), 2.52 – 2.24 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.6, 135.5, 133.6, 131.8, 129.6, 129.5, 119.9, 114.6, 113.9, 55.6, 52.9, 43.3, 43.2, 41.5 ppm.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 307.0609, found: 307.0609.

2-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**302'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **302** (70 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **302'** was obtained as a clear oil (63 mg, 90% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **302'**

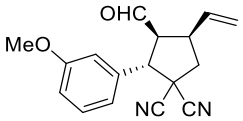
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (s, 4H), 5.96 (ddd, J = 17.4, 10.1, 8.5 Hz, 1H), 5.32 – 5.11 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 2H), 3.51 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (dt, J = 13.3, 5.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.57 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 13.3, 10.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 134.0, 135.4, 132.3, 129.9, 129.4, 118.5, 115.3, 114.5, 60.0, 55.5, 46.4, 43.7, 43.0, 41.6 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 287 (M+H^+).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (ID column, 150 bar, 3 mL/min, 6% MeOH) : *t* (major isomer) = 5.46 min, *t* (minor isomer) = 2.97 min, 99.7/0.3 *er*.

3-formyl-2-(3-methoxyphenyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**303a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **303** was obtained as an orange oil (219 mg, 86:8.5:5.5 *dr*, 68% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 15:1) as a yellow oil (35 mg).

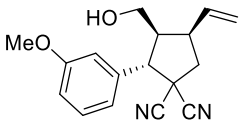
Analytical data for **303a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 – 6.82 (m, 3H), 5.64 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 9.5 Hz, 1H), 5.26 – 5.21 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.5, 9.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.8, 160.1, 134.6, 133.8 (2C), 130.3, 120.2 (2C), 119.7, 114.8, 114.1, 55.7, 55.3, 53.6, 43.6, 43.5, 41.6 ppm.

HRMS (ESI) [$M+Na^+$] calculated for: 303.1104, found: 303.1104.

3-(hydroxymethyl)-2-(3-methoxyphenyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**303'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **303** (35 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **303'** was obtained as a clear oil (30 mg, 85% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **303a'**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.78 (m, 3H), 5.98 (ddd, *J* = 17.5, 9.9, 8.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.49

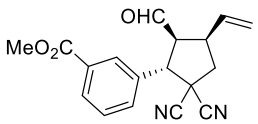
(dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.38 – 3.18 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 2H), 2.36 (dd, *J* = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.1, 136.2, 135.2, 130.2, 120.7, 118.3, 115.5, 114.7, 114.7, 114.3, 60.3, 56.1, 55.3, 46.4, 43.9, 42.9, 41.6 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 283 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (er) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3 mL/min, 10% MeOH) : *t* (major diastereomer) = 4.06 min, *t* (minor diastereomer) = 2.28 min, 99.6/0.4 *er*.

Methyl 3-(2,2-dicyano-5-formyl-4-vinylcyclopentyl)benzoate (**304a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **304** was obtained as a clear oil (121 mg, 86:9.5:4.5 *dr*, 79% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 10:1) as a clear oil (50 mg).

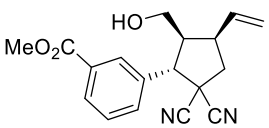
Analytical data for **304a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.01 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 16.9, 9.6, 8.4 Hz, 1H), 5.42 – 5.26 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 – 3.63 (m, 2H), 2.85 (dd, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.4, 166.2, 133.7, 132.8, 131.3, 130.6, 129.4, 129.0, 120.0, 114.5, 113.8, 76.6, 55.7, 53.2, 52.3, 43.5, 42.6, 41.4 ppm.

HRMS (ESI) [$M+H^+$] calculated for: 309.1234, found: 309.1237.

Methyl 3-(2,2-dicyano-5-(hydroxymethyl)-4-vinylcyclopentyl)benzoate (**304'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **304** (51 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **304'** was obtained as a clear oil (38 mg, 75% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **304a'**

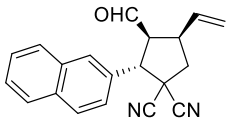
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 – 8.03 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 6.14 – 5.96 (m, 1H), 5.34 – 5.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 17.1, 9.0 Hz, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 2H), 2.47 (dd, *J* = 13.2, 10.2 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4, 134.0, 134.5, 133.0, 131.2, 130.5, 129.7, 129.4, 118.5, 115.3, 114.4, 60.1, 55.8, 52.3, 46.5, 43.9, 43.1, 41.5 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 311 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 4.0 mL/min, 10% MeOH) : *t* (major enantiomer) = 2.27 min, *t* (minor enantiomer) = 1.71 min, 99.6/0.4 *er*.

3-formyl-2-(naphthalen-2-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**305a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **305** was obtained as a yellow solid (101 mg, 90:8:2 *dr*, 67% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 15:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 15:1) as an off-white solid (30 mg).

Analytical data for **305a**

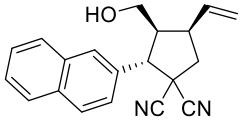
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.06 – 7.76 (m, 4H), 7.65 – 7.47 (m, 3H), 5.77 (ddd, *J* = 16.9, 10.1, 8.7 Hz, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 16.9, 6.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 13.3, 10.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.9, 133.8, 133.6, 133.2, 130.6, 129.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.0, 126.8, 125.2, 119.7, 114.9, 114.2, 55.8, 53.7, 43.6, 43.1, 41.7 ppm.

mp (°C) 148-152.

HRMS (ESI) [$M+H^+$] calculated for: 301.1341, found: 301.1335.

3-(hydroxymethyl)-2-(naphthalen-2-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (**305'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **305** (30 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **305'** was obtained as a clear oil (26 mg, 86% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **305a'**

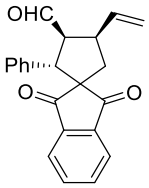
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 – 7.75 (m, 4H), 7.56 – 7.40 (m, 3H), 6.01 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 8.5 Hz, 1H), 5.30 – 5.13 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.19 (m, 1H), 3.03 – 2.84 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 13.2, 10.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.2, 133.6, 133.3, 131.2, 129.1, 128.3, 128.2, 127.7, 126.8, 126.6, 125.5, 118.4, 115.6, 114.7, 60.3, 56.3, 46.6, 43.9, 43.1, 41.7 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 303 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic starting material after reduction to the alcohol (OD-H column, 150 bar, 3 mL/min, 2% MeOH) : *t* (major isomer) = 77.21 min, *t* (minor isomer) = 109.48 min, 99.7/0.3 *er*.

1',3'-dioxo-2-phenyl-4-vinyl-1',3'-dihydrospiro[cyclopentane-1,2'-indene]-3-carbaldehyde (**306a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **306** was obtained as a white solid (310 mg, 86:10:4 *dr*, 94% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 20:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 40:1) as a white solid (50 mg).

Analytical data for **306a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 3H), 7.05 – 6.92 (m, 5H), 5.97 (dt, *J* = 16.9, 9.7 Hz, 1H), 5.32 – 5.12 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 11.6

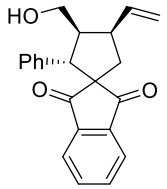
Hz, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 13.5, 7.7 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.9, 202.1, 201.8, 142.0, 141.7, 137.5, 135.7, 135.5, 135.4, 128.3, 127.9, 127.5, 123.0, 122.9, 117.3, 64.8, 57.8, 53.0, 44.0, 39.1 ppm.

mp (°C) 111-115.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 353.1148, found: 353.1144.

3-(hydroxymethyl)-2-phenyl-4-vinylspiro[cyclopentane-1,2'-indene]-1',3'-dione (**306'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **306** (50 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **306'** was obtained as a clear oil (36 mg, 72% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **306a'**

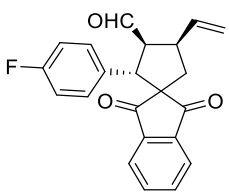
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 6.17 (dt, *J* = 17.1, 9.8 Hz, 1H), 5.30 – 5.08 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 3H), 3.46 – 3.33 (m, 1H), 3.32 – 3.17 (m, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.3 (2C), 142.0, 139.5, 136.2, 136.1, 135.5, 135.2, 128.3 (2C), 127.3, 122.8, 122.7, 116.4, 65.4, 62.1, 55.9, 48.5, 43.9, 38.2 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 333 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3 mL/min, 6% MeOH) : *t* (major enantiomer) = 19.10 min, *t* (minor enantiomer) = 22.43 min, 99.5/0.5 *er*.

2-(4-fluorophenyl)-1',3'-dioxo-4-vinyl-1',3'-dihydrospiro[cyclopentane-1,2'-indene]-3-carbaldehyde (**307a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **307** was obtained as a white solid (310 mg, 91:4.5:4.5 *dr*, 98% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 20:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 40:1) as a white solid (50 mg).

Analytical data for **307a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 1H), 7.79 – 7.60 (m, 3H), 7.09 – 6.87 (m, 2H), 6.80 – 6.61 (m, 2H), 5.94 – 5.90 (m, 1H), 5.36 – 5.10 (m, 2H), 4.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.70 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H) ppm.

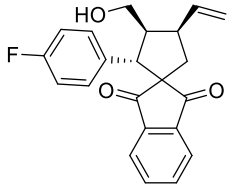
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8, 201.9, 201.5, 161.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 246 Hz), 141.9, 141.6, 137.4, 135.9, 135.7, 131.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz), 129.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8 Hz), 122.9, 122.9, 117.3, 115.1 (d, $J_{C\text{-}F}$= 21 Hz), 64.6, 58.0, 52.0, 43.7, 39.1 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -115.63.

mp (°C) 123-127.

HRMS (ESI) [$M+Na^+$] calculated for: 371.1054, found: 371.1053.

2-(4-fluorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-4-vinylspiro[cyclopentane-1,2'-indene]-1',3'-dione (**307'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **307** (50 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **307'** was obtained as a clear oil (36 mg, 72% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **307a'**

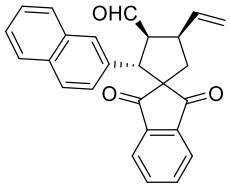
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.71 – 7.48 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.36 – 6.18 (m, 1H), 5.39 – 5.18 (m, 2H), 3.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.58 – 3.38 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 1.69 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.3 (2C), 141.9, 139.5, 135.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22 Hz), 134.0, 133.1, 132.6, 128.0, 127.8, 125.9, 125.7, 122.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8 Hz), 116.5, 65.4, 62.1, 55.7, 48.8, 44.0, 38.8 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 351 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3 mL/min, 6% MeOH) : *t* (major enantiomer) = 19.10 min, *t* (minor enantiomer) = 22.43 min, *er* > 99.5/0.5.

2-(naphthalen-2-yl)-1',3'-dioxo-4-vinyl-1',3'-dihydrospiro[cyclopentane-1,2'-indene]-3-carbaldehyde (**308a-c**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **308** was obtained as a white solid (352 mg, 89:6:5 *dr*, 92% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 20:1). A fraction containing isomers **a** and **c** was obtained after a second flash column chromatography (cyclohexane / *tert*-butyl methyl ether 40:1) as a white solid (130 mg).

Analytical data for **308a**

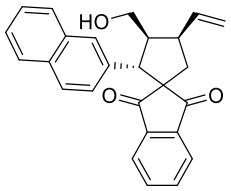
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 3H), 7.05 – 6.92 (m, 7H), 5.97 (dt, *J* = 16.9, 9.7 Hz, 1H), 5.32 – 5.12 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 13.5, 7.7 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.0, 202.2, 201.9, 142.0, 141.7, 137.6, 135.9, 135.7, 133.2, 133.1, 132.7, 128.2, 128.0, 127.4, 127.3, 126.1, 126.0, 125.9, 123.1, 123.0, 117.5, 64.9, 58.1, 53.0, 44.1, 39.7 ppm.

mp (°C) = 132-136.

HRMS (ESI) [$M+Na^+$] calculated for: 403.1305, found: 403.1306.

3-(hydroxymethyl)-2-(naphthalen-2-yl)-4-vinylspiro[cyclopentane-1,2'-indene]-1',3'-dione (**308'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **308** (131 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **308'** was obtained as a clear oil (107 mg, 82% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **308a'**

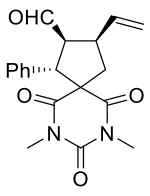
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.73 – 7.41 (m, 7H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.17 (dt, *J* = 17.1, 9.8 Hz, 1H), 5.30 – 5.08 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 2H), 3.32 – 3.17 (m, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.3 (2C), 142.0, 139.5, 136.2 (2C), 135.5, 135.2, 128.3, 127.8, 127.6, 127.3, 126.2, 125.9, 125.7 (2C), 122.8, 122.7 (2C), 116.4, 65.4, 62.1, 55.9, 48.5, 43.9, 38.2 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 383 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (IA column, 150 bar, 3 mL/min, 10% MeOH) : *t* (major enantiomer) = 15.56 min, *t* (minor enantiomer) = 20.36 min, 99.2/0.8 *er*.

7,9-dimethyl-6,8,10-trioxo-1-phenyl-3-vinyl-7,9-diazaspiro[4.5]decane-2-carbaldehyde (**309a-b**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **309** was obtained as an orange oil (228 mg, 81:19 *dr*, 67% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 12:1).

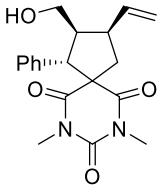
Analytical data for **309a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 4H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 5.96 (dt, J = 15.8, 9.0 Hz, 1H), 5.35 – 5.11 (m, 2H), 4.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 1H), 3.78 (dt, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 13.8, 9.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 13.8, 5.8 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.7, 171.2, 170.6, 150.3, 137.8, 134.4, 128.7, 127.3, 127.0, 117.3, 62.6, 58.4, 57.4, 44.2, 39.5, 28.8, 28.1 ppm.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 363.1315, found: 363.1320.

2-(hydroxymethyl)-7,9-dimethyl-1-phenyl-3-vinyl-7,9-diazaspiro[4.5]decane-6,8,10-trione (**309'**)



Following the typical procedure **III-C**, starting from **309** (40 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **309'** was obtained as a clear oil (35 mg, 87% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **309a'**

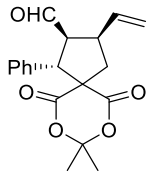
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.03 (m, 3H), 7.03 – 6.81 (m, 2H), 6.18 (dt, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.03 (m, 2H), 3.54 – 3.40 (m, 2H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1 (2C), 170.7, 150.5, 140.4, 139.7 127.8, 127.4, 116.4, 63.4, 61.5, 61.2, 47.7, 44.4, 38.4, 28.8, 28.2 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 343 (M+H^+).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase SFC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (AD-H column, 150 bar, 3 mL/min, 5% MeOH) : *t* (major enantiomer) = 20.86 min, *t* (minor enantiomer) = 26.03 min, 99.5/0.5 *er*.

8,8-dimethyl-6,10-dioxo-1-phenyl-3-vinyl-7,9-dioxaspiro[4.5]decane-2-carbaldehyde (**310a-b**)



Following the typical procedure **III-B**, compound **310** was obtained as a yellow oil (95 mg, 62:38 *dr*, 29% overall yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 12:1).

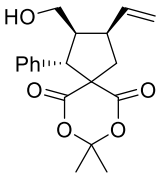
Analytical data for **310a**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 5H), 5.87 (dt, J = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.31 – 5.14 (m, 1H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 1H), 3.94 – 3.75 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.6, 7.8.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.9, 170.1, 168.4, 137.1, 134.9, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 117.9, 105.5, 57.6, 55.9, 44.3, 44.1, 29.5, 28.0 ppm.

HRMS (ESI) [M+Na^+] calculated for: 351.1203, found: 351.1204.

2-(hydroxymethyl)-8,8-dimethyl-1-phenyl-3-vinyl-7,9-dioxaspiro[4.5]decane-6,10-dione (**310'**)



Following the typical procedure **III-B**, starting from **310** (50 mg, mixture of diastereomers **a** and **c**), compound **310'** was obtained as a clear oil (45 mg, 90% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2).

Analytical data for **310a'**

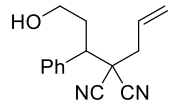
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.10 (m, 5H), 6.13 (dt, J = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 5.32 – 5.09 (m, 2H), 3.84 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.46 – 3.32 (m, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.04 (s, 1H), 0.91 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 168.6, 139.1, 135.5, 129.0, 128.6, 116.9, 105.1, 61.6, 58.8, 48.1, 44.2, 43.3, 29.7, 27.9 ppm.

MS (CI-NH_3) m/z = 331 ($M+H^+$).

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase HPLC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (IE column, 0.8 mL/min, hexane/*i*-PrOH 90/10) : *t* (major isomer) = 32.22 min, *t* (minor isomer) = 43.40 min, 99.2/0.8 *er*.

2-allyl-2-(3-hydroxy-1-phenylpropyl)malononitrile (**313**)



In a round-bottomed flask, cinnamaldehyde (190 µL, 1.5 mmol, 1.5 equiv), organocatalyst **259** (65 mg, 0.2 mmol, 0.2 equiv) and pNBA (33.4 mg, 0.2 mmol, 0.2 equiv) were dissolved in α,α,α-trifluorotoluene (3 mL). A solution of 2-allylmalononitrile (106 mg, 1 mmol, 1.0 equiv) in α,α,α-trifluorotoluene (2 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. After completion of the reaction, the mixture was cooled to -10°C, and methanol (1 mL) and $NaBH_4$ (76 mg, 2 mmol, 2.0 equiv) were added. The mixture was stirred for 1 h at 0°C, then quenched by addition of an aqueous saturated solution of ammonium chloride (5 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL) and the combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (1 x 10 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by preparative TLC (cyclohexane / CH_2Cl_2 / EtOAc 20:20:3) to afford compound **313** (42 mg, 17 % yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.29 (m, 5H), 5.89 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.59 – 5.13 (m, 2H), 3.81 – 3.61 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 2H), 2.65 – 2.18 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 135.0, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 123.1, 115.4, 114.6, 59.2, 47.6, 43.4, 40.5, 34.6 ppm.

Enantiomeric ratio (*er*) determined by chiral phase HPLC analysis in comparison with authentic racemic material after reduction to the alcohol (IC column, 1.0 mL/min, hexane/*i*-PrOH 80/20) : *t* (major isomer) = 6.93 min, *t* (minor isomer) = 8.71 min, 51/49 *er*.

V.5. Procedures and experimental data for Chapter IV

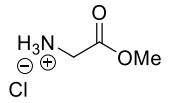
❖ Synthesis of sulfonyloxyimines **345-349** (protocol **IV-A**)

Preparation of chlorosulfonamide: in a round-bottomed flask equipped with a bubbler and charged with formic acid (3.02 mL, 80.0 mmol, 2.0 equiv), chlorosulfonyl isocyanate (6.95 mL, 80.0 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise at 0°C. The cloudy white slurry was allowed to reach room temperature and stirred for 2 hours (until gas formation stopped).
Imine synthesis: in a round-bottomed flask, salicylaldehyde derivative (40 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in *N*,*N*-dimethylacetamide (60.0 mL). This solution was then added to the freshly prepared chlorosulfonamide *via* cannula at 0°C. The resulting solution was allowed to reach room temperature and stirred overnight, then quenched with cold water (100 mL) at 0°C. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 100 mL) and the organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate (100 mL) then with an aqueous saturated solution of sodium chloride (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by trituration or flash column chromatography to afford the desired compound.

❖ Pd(0)-catalysed [3+2] cycloaddition of cyclic imines and VCPs (protocol **IV-B**)

In a screw-capped vial under argon atmosphere, vinylcyclopropane (0.2 mmol, 1.0 equiv), and imine (0.2 mmol, 1.0 equiv) were dissolved in chloroform (400 µL). The mixture was stirred for 10 minutes at room before a solution of $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (10.4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and dppe (8.0 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) in chloroform (400 µL), previously stirred at room temperature for 30 minutes, was transferred into the vial containing the vinylcyclopropane *via* cannula. The cannula was washed with additional chloroform (200 µL, total volume of solvent = 1.0 mL) and the mixture was stirred at room temperature until TLC indicated full conversion of the starting vinylcyclopropane. The mixture was then diluted with 5 mL dichloromethane, loaded on a small silica gel plug, eluted with dichloromethane (25 mL) and concentrated under reduced pressure. The diastereomeric ratio of the reaction was monitored by ^{1}H NMR of the crude reaction mixture, which was then purified by using flash column chromatography to afford the desired compound.

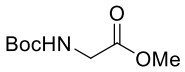
Glycine methyl ester hydrochloride (**320**)



In a round-bottomed flask, glycine (15.0 g, 200 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in methanol (200 mL) and cooled to 0°C. Thionyl chloride (15.7 mL, 210 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to the stirred solution. After complete addition of thionyl chloride, the reaction mixture was stirred for three hours at 55°C and afterwards overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the white solid was co-evaporated three times using toluene (3 × 50 mL) to give **320** as white crystalline needles (25.0 g, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.64 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, *d*6-DMSO) δ 167.9, 52.4, 40.8 ppm.

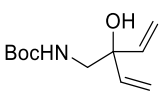
Methyl (tert-butoxycarbonyl)glycinate (**321**)



In a round-bottomed flask, di-*tert*-butyl dicarbonate (28.8 g, 132 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dichloromethane (450 mL). Triethylamine (44.5 mL, 331 mmol, 2.5 equiv) and methyl ester **320** (18.2 g, 145 mmol, 1.1 equiv) were added at 0 °C successively and the suspension was stirred for 13 hours at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in *tert*-butyl methyl ether (300 mL). The solution was washed with 0.5 M HCl (200 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to give compound **321** as a colourless oil (28.12 g, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.00 (m, 1H), 3.91 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm.

Tert-butyl (2-hydroxy-2-vinylbut-3-en-1-yl)carbamate (**322**)

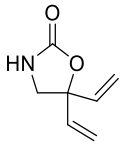


In a round-bottomed flask equipped with an addition funnel, *N*-(*tert*-butoxycarbonyl) glycine methyl ester **321** (5.13 g, 27.0 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (250 mL). Vinyl

magnesium bromide (108 mL, 1 M solution in THF, 108 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise at 0°C, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride (50 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (2 × 50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude bisallylic alcohol **322** as a light brown oil (8.11 g) which was used without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 2H), 5.27 (dd, J = 14.0, 11.9 Hz, 4H), 4.00 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm.

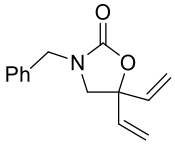
5,5-divinyloxazolidin-2-one (**323**)



To a stirred solution of the bisallylic alcohol **322** (prepared from glycine methyl ester hydrochloride, 5.70 g, 27.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (200 mL) at 0 °C was added potassium *tert*-butoxide (32.4 mL, 1 M solution in THF, 32.4 mmol, 1.2 equiv) and the reaction mixture was stirred for 15 hours at room temperature. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×50 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 6:4) to afford compound **323** as a light brown oil (1.29 g, 34% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.97 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 2H), 5.35 (dd, J = 14.0, 11.9 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H) ppm.

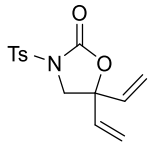
N-benzyl-5,5-divinyloxazolidin-2-one (**324**)



In a round-bottomed flask, NaH (60% suspension in mineral oil, washed with pentane, 0.11 g, 4.40 mmol, 1.1 equiv) was suspended in DMF (1 mL). A solution of oxazolidinone **323** (0.56 g, 4.00 mmol, 1.0 equiv) in DMF (4 mL) was added dropwise at 0°C. After the addition was complete, the resulting suspension was stirred for 15 min at room temperature. Freshly distilled benzyl bromide (0.52 mL, 4.4 mmol, 1.1 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (5 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 5 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (5 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by falsh column chromatography (cyclohexane / EtOAc 95:5) to afford compound **324** as a yellow oil (440 mg, 48% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (m, 5H), 5.91 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 2H), 5.35 (dd, J = 38.4, 14.0 Hz, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.35 (s, 2H) ppm.

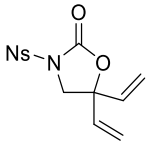
N-tosyl-5,5-divinyloxazolidin-2-one (**315**)



In a round-bottomed flask at 0°C, NaH (60% suspension in mineral oil, washed with pentane, 144 mg, 6.00 mmol, 2.0 equiv) was suspended in DMF (5 mL). A solution of oxazolidinone **318** (417 mg, 3.00 mmol, 1.0 equiv) in DMF (15 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the resulting suspension was stirred for 30 min. Tosyl chloride (741 mg, 3.90 mmol, 1.3 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred for 10 hours at room temperature. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (5 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 95:5) to afford compound **315** as a colourless oil (0.44 g, 50% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 – 7.82 (m, 5H), 5.89 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 2H), 5.39 (dd, J = 16.7, 14.0 Hz, 4H), 3.97 (s, 2H), 2.47 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.7, 135.0, 134.1, 129.9, 128.3, 117.9, 81.4, 53.9, 21.7 ppm.

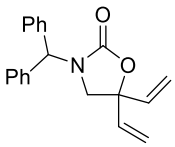
N-nosyl-5,5-divinyloxazolidin-2-one (**317**)



In a round-bottomed flask at 0°C, NaH (60% suspension in mineral oil, washed with pentane, 144 mg, 6.00 mmol, 2.0 equiv) was suspended in DMF (5 mL). A solution of oxazolidinone **318** (417 mg, 3.00 mmol, 1.0 equiv) in DMF (15 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the resulting suspension was stirred for 30 min. Nosyl chloride (741 mg, 3.90 mmol, 1.3 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred for 10 hours at room temperature. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (5 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 9:1) to afford compound **317** as a colourless oil (65% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.89 (dd, J = 17.2, 11.0 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 5.39 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.3, 150.7, 142.4, 134.7, 129.9, 124.6, 118.6, 82.3 ppm.

N-benzhydryl-5,5-divinyloxazolidin-2-one (**325**)

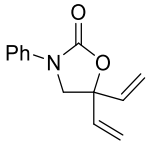


In a round-bottomed flask at 0°C, NaH (60% suspension in mineral oil, pentane washed, 88.0 mg, 2.20 mmol, 1.1 equiv) was suspended in DMF (5 mL). A solution of oxazolidinone **323** (278 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DMF (15 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the resulting suspension was stirred for 30 min. Benzhydryl bromide (544 mg, 2.20 mmol, 1.1 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred for 10

hours at room temperature. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (5 × 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 95:5) to afford compound **325** as a colourless oil (0.42 g, 69% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.12 (m, 10H), 6.38 (s, 1H), 6.03 – 5.73 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz 2H), 5.53 – 5.15 (dd, J = 14.0, 11.9 Hz, 4H), 3.31 (d, J = 3.2 Hz, 2H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1, 143.9, 136.9, 128.4, 116.4, 77.1, 60.4, 51.8 ppm.

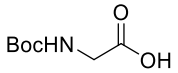
N-phenyl-5,5-divinyloxazolidin-2-one (**326**)



In a screw-capped vial bromobenzene (123 mg, 0.78 mmol, 1.0 equiv), *N*,*N*-dimethylglycine (8.0 mg, 0.078 mmol, 0.1 equiv), CuI (7.4 mg, 0.039 mmol, 0.05 equiv) and K_2CO_3 (217 mg, 1.57 mmol, 2.0 equiv) were successively added. A solution of oxazolidinone **326** (131 mg, 0.94 mmol, 1.2 equiv) in DMF (0.5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 120 °C for 5 days. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (5 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (5 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The aqueous phase was re-extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL), washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (5 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to give the crude product. After purification by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 93:7), compound **326** (52.0 mg, 31% yield) was obtained.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 6.93 (m, 5H), 5.95 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 2H), 5.41 – 5.31 (m, 4H), 3.89 (s, 2H) ppm.

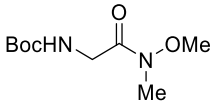
(*tert*-butoxycarbonyl)glycine (**327**)



In a round-bottomed flask, di-*tert*-butyl dicarbonate (43.6 g, 200 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (150 mL). A solution of glycine (15.0 g, 200 mmol, 1.0 equiv) and $NaHCO_3$ (16.8 g, 200 mmol, 1.0 equiv) in water (200 mL) was slowly added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was partitioned with water (300 mL), AcOEt (100 mL) and petroleum ether (100 mL). The organic layer was discarded and the aqueous phase adjusted to pH 2-3 with 10% citric acid solution. After extraction with EtOAc (3 × 150 mL), the combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (2 × 150 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to give compound **327** as a white solid (30.6 g, 87% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

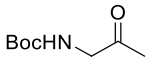
tert-butyl (2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate (**328**)



In a round-bottomed flask, *N*-Boc-glycine **327** (17.9 g, 103 mmol, 1.0 equiv) and *N*-methylmorpholine (24.8 mL, 226 mmol, 2.2 equiv) were dissolved in CH_2Cl_2 (350 mL) and cooled to −15 °C. Isobutyl chloroformate (1.06 mL, 123 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise. After stirring for 15 min, *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (10.0 g, 103 mmol, 1.0 equiv) was added and the resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solution was quenched with 0.2 M $KHSO_4$ (120 mL) and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by recrystallization from toluene to give compound **328** as white crystalline needles (14.1 g, 63% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.28 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm.

tert-butyl (2-oxopropyl)carbamate (**329**)



Preparation of methylmagnesium iodide: In a three-necked flask equipped condenser and an addition funnel was charged with magnesium turnings (8.00 g, 330 mmol, 1.1 equiv). The flask and magnesium turnings were then flame-dried under high vacuum. After cooling to room temperature, anhydrous Et_2O (66 mL) and a crystal of iodine (ca. 2 mg) were added to the flask. Iodomethane (18.6 mL, 300 mmol, 1.0 equiv) was slowly added at 0 ºC so as to maintain a light reflux. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The resulting methyl Grignard reagent was titrated by Knochel's method* before use.[167]

Addition of methylmagnesium iodide to Weinreb amide **328**: In a round-bottomed flask, Weinreb amide **328** (18.1 g, 83.1 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (280 mL). Freshly prepared MeMgI (51.9 mL, 3.2 M in THF, 166 mmol, 2.0 equiv)* was added dropwise. After 2 hours at 0 ºC, the reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (50 mL). The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 9:1 to 1:1) to afford ketone **329** (8.84 g, 61% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.4, 155.6, 79.8, 50.9, 28.3, 27.0 ppm.

*: Titration of organomagnesium reagents using Knochel's method:[167]

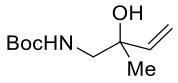
In a flame-dried round-bottomed flask, iodine (254 mg, 1 mmol) was dissolved in a solution of LiCl in THF** (3 to 5 mL) and stirred at room temperature until the iodine was completely dissolved. The resulting brown solution was cooled to 0°C. The organomagnesium reagent was added dropwise *via* syringe until the brown colouration disappeared. The added amount corresponds to 1 equiv (for monoorganometallic reagents) or 0.5 equiv (for diorganometallic reagents) of the organometallic reagent relative to the iodine.

[167] Krasovskiy, A., Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 5, 890-891

**: Preparation of the solution of LiCl in THF:

In a Schlenk flask, anhydrous LiCl (4.239 g, 100 mmol) was introduced. The flask was dried under high vacuum (0.5 Torr) at 140 °C for 4 hours. After cooling to room temperature, THF (200 mL) was added and the mixture was stirred for 24 h at room temperature, resulting in the formation of a 0.5 M solution of LiCl in THF.

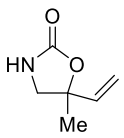
tert-butyl (2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)carbamate (**330**)



In a round-bottomed flask, methyl ketone **329** (8.84 g, 51.0 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in Et_2O (150 mL) and stirred at -40°C. Vinyl magnesium bromide (128 mL, 1.0 M in THF, 127.5 mmol, 2.5 eq.) was then added dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred during 17 hours before it was quenched at 0°C with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (50 mL). After evaporation of THF under reduced pressure, the residue was partitioned with *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and water (50 mL). The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was quickly filtered on a silica pad using *tert*-butyl methyl ether as eluent to give compound **330** as a dark yellow oil (7.04 g, 68% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.35 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm.

5-methyl-5-vinyloxazolidin-2-one (**331**)

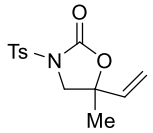


In a round-bottomed flask, compound **330** (2.17 g, 10.8 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (30 mL) and the solution was stirred at 0°C. A solution of potassium *tert*-butoxide (1.21 g, 10.8 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL) was then added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 21 hours. The reaction mixture was then quenched at 0°C with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (50 mL). After evaporation of the THF under reduced

pressure, the residue was partitioned between *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and water (50 mL). The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (20 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 8:2 to 1:1) to afford compound **331** as a brown oil (0.73 g, 34% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.94 – 5.89 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 14.0, 11.4, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 1.55 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8, 139.1, 114.4, 81.9, 51.7, 25.0 ppm.

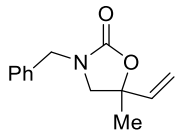
N-tosyl-5-methyl-5-vinyloxazolidin-2-one (**332**)



In a round-bottomed flask, NaH (60% in mineral oil, pentane washed, 100 mg, 4.17 mmol, 2.0 equiv) was suspended in DMF (4 mL) and the mixture was stirred at 0°C. A solution of oxazolidinone **331** (265 mg, 2.09 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DMF (4 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the resulting suspension was stirred for 10 min at room temperature. A solution of tosyl chloride (519 mg, 2.72 mmol, 1.3 equiv) in DMF (4 mL) was then added and the resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (5 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (5 × 5 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium chloride (5 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by recrystallization from a toluene / hexane mixture to afford compound **332** as white crystals (414 mg, 67% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.83 (dd, J = 14.0, 11.4 Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.1, 145.7, 137.2, 134.1, 129.9, 128.3, 116.2, 80.0, 55.1, 24.8, 21.7 ppm.

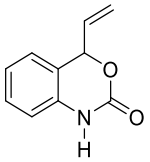
N-benzyl-5-methyl-5-vinyloxazolidin-2-one (**333**)



In a round-bottomed flask, NaH (60% in mineral oil, pentane washed, 113 mg, 4.72 mmol, 2.0 equiv) was suspended in DMF (4 mL) and the mixture was stirred at 0°C. A solution of oxazolidinone **331** (300 mg, 2.36 mmol, 1.0 equiv) in DMF (4 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the resulting suspension was stirred for 25 min at room temperature. Freshly distilled benzyl bromide (0.30 mL, 2.59 mmol, 1.1 equiv) was then added to the suspension *via* syringe and the resulting mixture was stirred for 3 h. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (5 mL) and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (5 × 5 mL). The combined organic extracts were washed with with an aqueous saturated solution of sodium chloride (5 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash column chromatography (cyclohexane / EtOAc 97:3 to 9:1) to afford compound **333** as a yellow oil (463 mg, 62% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.09 (m, 5H), 5.88 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 14.0, 11.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 1.49 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5, 139.1, 135.8, 128.0, 114.6, 78.5, 55.1, 48.2, 25.5 ppm.

4-vinyl-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-one (**341**)



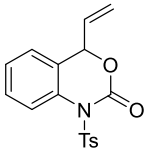
Compound **333** was prepared according to the protocol described by Tunge *et al*.[150] Spectral data matched those described in the literature.[168]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (brs, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 16.9, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.48 – 5.30 (m, 2H) ppm.

[168] Mei, G.-J.; Bian, C.-Y.; Li, G.-H.; Xu, S.-L.; Zheng, W.-Q.; Shi, F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3219-3222.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.5, 134.9, 133.8, 129.4, 125.0, 123.4, 119.8, 119.6, 114.3, 80.2 ppm.

N-tosyl-4-vinyl-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-one (**334**)



Compound **334** was prepared starting from 2-aminobenzoyl alcohol according to the protocol described by Tunge *et al*.[150] Spectral data matched those described in the literature.[169]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 16.4, 7.2 Hz, 3H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 – 5.99 (m, 1H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1, 145.5, 135.6, 133.9, 131.9, 129.6, 129.1, 128.9, 126.3, 125.9, 125.0, 121.1, 120.6, 79.4, 21.6 ppm.

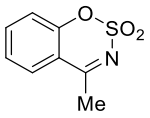
N-benzyl-4-vinyl-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-one (**342**)

Compound **342** was prepared starting from 2-aminobenzyl alcohol according to the protocol described by Tunge *et al*.[150]. Spectral data matched those described in the literature.[169]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.11 (ddd, J = 16.4, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 5.16 (q, J = 16.4 Hz, 1H) ppm.

[169] Li, T.-R.; Tan, F.; Lu, L.-Q.; Wei, Y.; Wang, Y.-N.; Liu, Y.-Y.; Yang, Q.-Q.; Chen, J.-R.; Shi, D.-Q.; Xiao, W.-J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5500-5510.

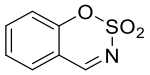
4-methylbenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**343**)



Following the typical procedure **IV-A** starting from 2-hydroxyacetophenone (5.45 g, 40.0 mmol) compound **343** was obtained as an off-white solid (3.17 g, 43% yield) after trituration in heptane and filtration.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.75 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 154.1, 136.5, 131.4, 124.2, 120.4, 116.1, 29.2 ppm.
MS (CI-NH_3) m/z = 215 ($M+NH_4^+$).

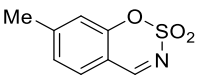
Benzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**345**)



Following the typical procedure **IV-A** starting from salicylaldehyde (4.25 mL, 40.0 mmol) compound **345** was obtained as an off-white solid (3.17 g, 43% yield) after trituration in heptane and filtration at room temperature.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.9, 154.4, 137.8, 131.0, 126.4, 118.8, 115.6 ppm.
mp (°C) = 69-71.
MS (CI-NH_3) m/z = 201 ($M+NH_4^+$).

7-methylbenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**346**)



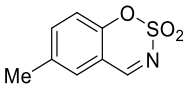
Following the typical procedure **IV-A** starting from 4-methyl-2-hydroxybenzaldehyde (1.36 g, 10 mmol) compound **346** was obtained as a white solid (382 mg, 19% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 100:0 to 8:2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.49 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4, 154.4, 150.4, 130.6, 127.2, 118.7, 113.2, 22.3 ppm.

mp (°C) =69-71.

6-methylbenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**347**)



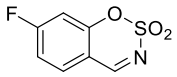
Following the typical procedure **IV-A** starting from 5-methyl-2-hydroxybenzaldehyde (1.36 g, 10 mmol) compound **347** was obtained as a white solid (668 mg, 34% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 100:0 to 8:2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 152.3, 138.4, 136.4, 130.6, 118.3, 115.2, 20.6 ppm.

mp (°C) = 92-94.

7-fluorobenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**348**)



Following the typical procedure **IV-A** starting from 4-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde (1.40 g, 10 mmol) compound **348** was obtained as a white solid (400 mg, 20% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95/5 to 9/1).

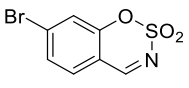
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6 DMSO) δ 9.17 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 9.2, 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, *d*6 DMSO) δ 169.8, 158.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 245 Hz), 149.4, 125.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 25 Hz), 120.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8 Hz), 117.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 25 Hz), 115.9 (d, $J_{C\text{-}F}$= 9 Hz) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, *d*6 DMSO) δ -114.5 (m) ppm.

mp (°C) = 140-142.

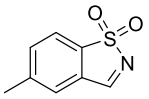
7-bromobenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**351**)



Following the typical procedure **IV-A** starting from 4-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (2.01 g, 10 mmol) compound **351** was obtained as a white solid (540 mg, 21% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9/1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H) ppm.
mp (°C) =151-153.

5-methylbenzo[d]isothiazole 1,1-dioxide (**351**)



Imine **351** was prepared from *N*-tosyl-*tert*-butylamine (1.13 g, 5 mmol) according to the procedure described by Zhang *et al.*[158] to afford the desired compound as an off-white solid (480 mg, 53% yield). Spectral data were in accordance to the literature precedent.[158]

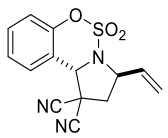
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.52 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 145.8, 136.3, 135.1, 131.2, 126.8, 122.8, 21.8 ppm.

(*E*)-*N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (**352**)

Compound **352** was prepared from benzaldehyde (1.02 mL, 10 mmol) according to the procedure described by Cid *et al.*[159] to afford the desired compound as an off-white solid (1.31 g, 50% yield). Spectral data were in accordance to the literature precedent.[159]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2, 144.6, 136.4, 134.5, 132.4, 129.8, 129.8, 129.7, 129.2, 21.7 ppm.

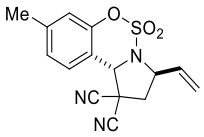
trans 3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarbonitrile 5,5-dioxide (**345**)



Following the typical procedure **IV-B**, compound **345** was obtained as an orange solid (55 mg, > 20:1 *dr*, 91% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 5.91 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.84 (ddd, *J* = 10.2, 7.0, 6.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 13.3, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 13.3, 10.2 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.0, 133.9, 132.2, 127.2, 126.9, 120.8, 120.4, 117.3, 112.6, 111.4, 69.7, 64.1, 42.1, 41.5 ppm.
mp (°C) = 176-178.
MS (CI-NH_3) m/z = 319 ($M+NH_4^+$).

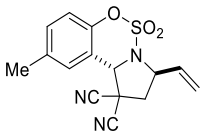
8-methyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarbonitrile 5,5-dioxide (**354**)



Following the typical procedure **IV-B**, compound **354** was obtained as a white solid (44 mg, > 20:1 *dr*, 70% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.90 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.37 (m, 2H), 4.83 (ddd, *J* = 10.2, 6.9, 6.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.3, 6.1 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 13.3, 10.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm.
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.7, 143.2, 133.9, 127.9, 126.4, 120.5, 113.9, 112.5, 111.3, 69.5, 63.9, 42.0, 41.3, 21.3 ppm.
mp (°C) = 174-176.

9-methyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarbonitrile 5,5-dioxide (**355**)



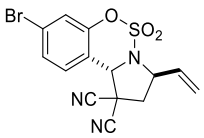
Following the typical procedure **IV-B**, compound **355** was obtained as a white solid (47 mg, > 20:1 *dr*, 75% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J = 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.39 (m, 2H), 4.83 (dt, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.3, 10.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 148.7, 137.2, 133.9, 132.7, 126.9, 120.6, 119.9, 116.7, 112.5, 111.3, 69.5, 63.9, 42.0, 41.4, 21.0 ppm.

mp (°C) = 182-184.

8-bromo-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarbonitrile 5,5-dioxide (**356**)



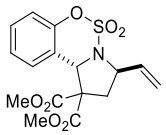
Following the typical procedure **IV-B**, compound **356** was obtained as a white solid (40 mg, 15:1 *dr*, 53% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5 to 9:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J = 17.0, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.96 – 4.75 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 13.4, 10.4 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.0, 135.2, 133.5, 129.5, 122.0, 121.0, 119.9, 119.1, 112.1, 111.0, 69.0, 64.1, 41.8, 41.4 ppm.

mp (°C) = 173-175.

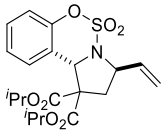
trans dimethyl 3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide (**357a-b**)



Following the typical procedure **IV-B**, compound **357** was obtained as a white solid (69 mg, 1.4:1 *dr*, 94% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).
NMR data for the 1.4:1 mixture of diastereomers is shown below.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **357a-b** δ 7.46 (brd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (brd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 6.13 (ddd, J = 17.1, 10.1, 8.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.86 (ddd, J = 17.1, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.27 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 4.29 (td, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.5, 9.4 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **357a-b** δ 170.3, 169.6, 168.7 (2C), 151.1, 150.6, 137.1, 136.1, 129.9, 128.2, 127.5, 125.5, 125.0, 120.4, 119.7, 119.2, 118.8, 118.6, 117.9, 115.8, 67.4, 67.1, 65.2, 65.0, 62.6, 62.2, 53.7, 53.5, 52.9, 52.8, 40.2, 39.5 ppm.
mp (°C) = 151-153.
MS (CI-NH_3) m/z = 381 ($M+NH_4^+$).

*trans iso*propyl 3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide (**358a-b**)



Following the typical procedure **IV-B**, compound **358** was obtained as a white solid (70 mg, 1.3:1 *dr*, 83% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5).
NMR data for the 1.3:1 mixture of diastereomers is shown below.

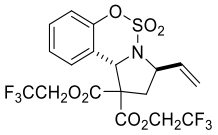
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **358a-b** δ 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 6.16 (ddd, J = 17.1, 10.1, 8.1 Hz, 1H), 5.97 – 5.79 (m, 3H), 5.44 – 5.31 (m, 2H), 5.29 – 5.21 (m, 2H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 4.80 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.62 (hept, J = 6.3

Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 2.83 – 2.64 (m, 3H), 2.13 (dd, *J* = 13.5, 9.9 Hz, 1H), 1.44 – 1.23 (m, 12H), 0.95 (dd, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 6H), 0.86 (dd, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) **358a-b** δ 169.4, 168.8, 168.0, 167.7, 151.3, 150.6, 137.3, 136.8, 129.8, 129.7, 128.7, 128.4, 125.7, 124.9, 120.7, 120.0, 119.3, 118.4, 118.3, 117.9, 70.7, 70.5, 70.4, 70.3, 67.3, 66.8, 65.3, 64.8, 62.4, 61.5, 40.2 (2C), 21.8, 21.7, 21.6, 21.6, 21.2 (3C), 21.1 ppm.

mp (°C) = 77-79.

Bis (2,2,2-trifluoroethyl) 3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide (**359**)

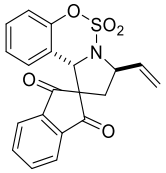


Following the typical procedure **IV-B**, compound **359** was obtained as a colourless oil (63 mg, > 20:1 *dr*, 63% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 95:5).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.96 (dt, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.61 (m, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 1H), 4.25 – 4.04 (m, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.6, 9.8 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2, 166.3, 151.0, 136.4, 130.5, 128.0, 126.0, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 277.0 Hz), 120.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 275.0 Hz), 119.6, 119.5, 118.7, 66.9, 65.2, 64.7, 62.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 38.0 Hz), 61.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 37.7 Hz), 39.6 ppm.

3-vinyl-2,3-dihydro-10bH-spiro[benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,2'-indene]-1',3'-dione 5,5-dioxide (**360**)



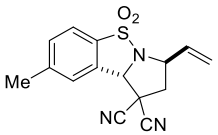
Following the typical procedure **IV-B**, compound **360** was obtained as a white solid (50 mg, > 20:1 *dr*, 66% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.79 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.02 – 5.90 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.01 (dt, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.26 (dd, *J* = 13.0, 5.9 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.6, 198.2, 151.0, 141.9, 141.8, 136.8, 136.7, 136.4, 129.8, 125.4, 125.1, 123.9, 123.8, 120.0, 119.8, 118.7, 67.6, 66.0, 63.3, 39.9 ppm.

mp (°C) = 176-178.

trans 8-methyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]pyrrolo[1,2-b]isothiazole-1,1(9bH)-dicarbonitrile 5,5-dioxide (**361**)



Following the typical procedure **IV-B**, compound **361** was obtained as a white solid (42 mg, > 20:1 *dr*, 70% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

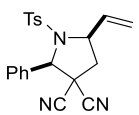
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.93 (ddd, *J* = 16.9, 10.0, 6.1 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.88 (dt, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.1, 11.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146.1, 133.8, 133.6, 133.3, 130.9, 124.2, 122.4, 120.1, 112.8, 111.1, 71.1, 60.0, 45.0, 39.6, 22.0 ppm.

mp (°C) = 160-162.

MS (CI-NH_3) m/z = 317 ($M+NH_4^+$).

cis-2-phenyl-1-tosyl-5-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**362**)



Following the typical procedure **IV-B**, compound **362** was obtained as an orange solid (37 mg, > 20:1 *dr*, 49% yield) after flash column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H),

5.38 (s, 1H), 4.56 (dd, *J* = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.9, 135.4, 134.6, 134.3, 130.1, 130.0, 129.1, 128.1, 127.7, 120.0, 113.8, 112.0, 71.0, 61.7, 40.6, 40.4, 21.7 ppm.

Résumé

Ce manuscrit présente le développement de nouvelles réactions de cycloaddition [3+2] palladocatalysées entre des vinylcyclopropanes électro-appauvris et diverses espèces dipolarophiles. La première partie de ces travaux a porté sur la désaromatisation de composés nitroaromatiques tels que les 3-nitroindoles ou les 2-nitrobenzofuranes par le biais d'un procédé de cycloaddition impliquant les vinylcyclopropanes. Une seconde méthodologie de cycloaddition [3+2] énantiosélective entre des aldéhydes α,β-insaturés et des vinylcyclopropanes a été développée. En tirant parti du concept de catalyse synergique métallo-organique, divers cyclopentanes hautement fonctionnalisés ont été obtenus, avec notamment des énantiosélectivités très élevées. Dans une troisième partie de ces travaux, l'extension de cette méthodologie à la synthèse de composés hétérocycliques a été étudiée ; une première approche impliquant la formation *in situ* de dipôles-1,3 et -1,4 azotés n'ayant pas abouti à la réactivité désirée, nous avons alors développé une méthodologie de cycloaddition de vinylcyclopropanes et d'imines électro-déficientes par catalyse au palladium(0) menant à des dérivés de pyrrolidine.

Mots clés : cycloaddition [3+2], palladium, vinylcyclopropanes, désaromatisation, métallo-organocatalyse, catalyse asymétrique

Abstract

This manuscript presents the development of novel palladium-catalyzed [3+2] cycloaddition reactions between vinylcyclopropanes and various dipolarophiles. The first part of this work focused on the dearomatization of nitroaromatic compounds such as 3-nitroindoles and 2-nitrobenzofurans through a cycloaddition process with vinylcyclopropanes. In a second time, an enantioselective [3+2] cycloaddition of vinylcyclopropanes with α,β-unsaturated aldehydes under a synergistic metal-organocatalytic activation manifold was developed, leading to highly substituted cyclopentane scaffolds with very high enantioselectivity. In a third part of this work, the extension of this methodology towards the synthesis of heterocyclic compounds was investigated. A first approach dealing with the *in situ* generation of nitrogen-containing 1,3- and 1,4-dipoles did not lead to the desired reactivity, which prompted us to develop a palladium(0)-catalyzed cycloaddition of vinylcyclopropanes and electron-deficient imines to synthesize pyrrolidine derivatives.

Keywords: [3+2] cycloaddition, palladium, vinylcyclopropanes, dearomatization, metallo-organocatalysis, asymmetric catalysis