TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES				
INT	RODUCTI	ON GÉNÉRALE	6	
PAR	TIE BIBL	IOGRAPHIQUE – CYCLOADDITIONS DE DIPÔLES 1,3 CARBONÉS	10	
1.	Préamb	ULE	10	
2.	CYCLOAL	DITIONS DE DIPÔLES 1.3 CARBONÉS MÉTALLO-CATALYSÉES	12	
3		NDITIONS DE DIPÔLES 1 3 CARBONÉS ORGANOCATALYSÉES	18	
4.	ORGANI	SATION DU MANUSCRIT DE THÈSE	20	
CHA	APITRE 1 -	- ANNÉLATION (3 + 3) D'INDOLYLMÉTHANOLS	22	
1.	CONTEX	TE DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS	22	
	1.1. R	appels bibliographiques : réactivité des 2-indolvlméthanols	22	
	1.1.1.	Généralités	22	
	1.1.2.	Additions de nucléophiles	23	
	1.1.3.	Cycloadditions de 2-indolylméthanols	29	
	1.1.3	.1. Cycloadditions avec C ₃ nucléophile	29	
	1.1.3	.2. Cycloadditions avec C ₃ électrophile	31	
	1.2. lı	ndoles fusionnés et produits biologiquement actifs	34	
	13 0	hiertifs des travaux	35	
2	RÉSULTA	тс	36	
۷.	21	veloadditions da 2 indolulmáthanols avas das nitronas dáriváas d'aldáhydas aromatiques	26	
	2.1. C	periodudicions de 2-indolymechaniois dvec des micrones derivees à aldenydes dromaciques	50	
	2.1.1.	Resultats preliminaires	30	
	2.1.2.	Optimisation d'une version racemique de la reaction de cycloaddition	38	
	2.1.3.	freparation de (2)-aldonitrones	40	
	2.1.4.	Etude du champ d'application	41	
	2.1.5.	Developpement d'une version enantioselective de la transformation	44	
	2.1.5	.1. Preparation d'acides phosphoriques chiraux et phosphoramides	45	
	2.1.5	.2. Annelations (3 + 3) enantioselectives	47	
	2.2. P	ublications des travaux de Shi et réorientation de nos objectifs	54	
	2.3. C	ycloadditions de 2-indolylméthanols avec des nitrones dérivées d'isatines	56	
	2.3.1.	État de l'art et objectifs	56	
	2.3.2.	Résultats préliminaires	58	
	2.3.3.	Préparation des substrats	59	
	2.3.3	.1. Synthèse de 2-indolylméthanols	59	
	2.3.3	.2. Synthèse de cétonitrones d'isatine	59	
	2.3.4.	Optimisation de la réaction d'annélation (3 + 3)	62	
	2.3.5.	Champ d'application	62	
	2.3.6.	Mise au point d'une version énantiosélective de l'annélation (3 + 3) de nitrones dérivées d'isatine	67	
	2.3.7.	Fonctionnalisation des 1,2-oxazinanes spiranniques	68	
	2.4. C	vcloadditions d'autres indolvlméthanols	74	
	2.4.1.	Préparation des substrats de départ	74	
	2.4.2.	Tentatives de cycloaddition d'indolylméthanols		
	242	1 Essais d'annélation (3 + 3) avec le phényl-2-indolylméthanol	75	
	2.1.2	 2 Essais d'annélation (3 + 3) avec le phényl-2-indolylméthanol 	77	
3	2.4.2 RILANET		, , 	
5.	DILAN LI		00	
CHA	PITRE 2 -	- RÉACTIVITÉ DES CÉTONES A-TOSYLOXYDÉES EN PRÉSENCE D'YLURES D	ЭE	
SOU	FRE : DÉ	COUVERTE D'UNE NOUVELLE STRATÉGIE D'OLÉFINATION	82	
1.	CONTEX	FE DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS PRÉLIMINAIRES	82	
	1.1. É	tude bibliographique : Formation et réactivité des cations oxyallyliques	82	
	1.1.1.	Généralités	82	
	1.1.2.	Cycloadditions (4 + 3)	83	
	1.1.3.	Cycloadditions (3 + 2)	89	
	1.1.4.	Cycloadditions (3 + 3)	91	

	1.1.5	5. Additions de nucléophiles			
	1.1.6	5. Cycloadditions pallado-catalysées de carbonates d'énols cycliques vinyliques			
	1.2.	Objectifs des travaux			
2.	Résu	JLTATS PRÉLIMINAIRES			
3.	INTÉF	RÊT DE LA MÉTHODE D'OLÉFINATION	100		
4.	Ορτι	IMISATION DE LA RÉACTION D'OLÉFINATION	101		
5.	Éтud	DE DU CHAMP D'APPLICATION DE LA RÉACTION D'OLÉFINATION	107		
	5.1.	Préparation des produits de départ			
	5.1.1	L. Synthèse d'ylures de soufre stabilisés par des groupements électroattracteurs			
	5.1.2	 Préparation de cétones α-tosyloxydées 			
	5.	.1.2.1. Préparation d'aryléthylcétones α-tosyloxydées			
	5.	.1.2.2. Préparation de cétones α-tosyloxydées cycliques			
	5.2.	Formations d'oléfines trisubstituées	116		
	5.3.	Piste mécanistique de la réaction d'oléfination	122		
	5.4.	Fonctionnalisation des énones issues de l'oléfination	123		
	5.5.	Préparation d'oléfines disubstituées			
6.	BILAN	N ET PERSPECTIVES	130		
CONCLUSION					
GENERAL EXPERIMENTAL METHODS					
EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 1 135					
EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER 2					



LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

)))	:	ultrasonication
μW	:	énergie micro-onde
Å	:	ångström
Ac	:	acétyle
anthr	:	anthracényle
Ar	:	arvle
BINAP	:	2.2'-bis(diphénylphosphino)-1.1'-binaphtyle
Bn	:	benzyle
Boc		tert-hutvloxycarbonyle
t-Bu		<i>tert</i> -hutyle
B7	:	henzovle
cat		catalytique
Chz		carboyybenzyle
CCM	:	chromatographie sur couche mince
	:	cucloacta 1 E diàna
CDA	:	cycloocta-1,3-dielle
	÷	acide priospriorique cilitat
	•	priosphoramide chiral
M-CPBA	:	acide 3-chloroperbenzoique
10-CSA	:	acide (7,7-dimethyl-2-oxobicycio[2.2.1]-
		neptan-1-yi)methanesulfonique
Су	:	cyclohexyle
DABCO	:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	:	dibenzylidèneacétone
DBSA	:	acide dodécylbenzènesulfonique
DBU	:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undèc-1,4-ène
DCE	:	1,2-dichloroéthane
DCM	:	dichlorométhane
DET		Théorie de la densité fonctionnelle
	•	(Density Functional Theory)
DIBAL-H	:	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	:	N,N-diisopropyléthylamine
DMAP	:	4-(N,N-diméthylamino)pyridine
DME	:	1,2-diméthoxyéthane
DMF	:	N,N-diméthylformamide
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
dppf	:	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
e.e.	:	excès énantiomérique
ESI+	:	ionisation par électronébuliseur en mode positif
Et	:	éthyle
équiv		équivalent
GFA	÷	groupement électroattracteur
GED	:	groupement électrodonneur
aem	:	géminal
GP	:	groupement protecteur
h		heure
	:	1 1 1 3 3 3-bevafluoronronan-2-ol
	:	1,1,1,3,3,3-110,0010pi0pi0pi1-2-01 hevamáthyldisilazane
	:	chromatographia liquide à bauto porformanco coupléo à la
	·	chi officio de masse
1		ligand
	:	nganu tátrabudrurgaluminato do lithium
	•	di kanya u oduni inde de lithium
	•	uisopiopylamidure de illinum
m	:	meta

% m	:	pourcentage massique
Μ	:	molarité (exprimée en mol.L ⁻¹)
Me	:	méthyle
Mes	:	2,4,6-triméthylbenzyle (mésityle)
min	:	minute
МОМ	:	éther méthoxyméthylique
Мр	:	point de fusion (melting point)
Ms	:	méthanesulfonyle (mésyle)
MS	:	tamis moléculaire (molecular sieve)
napht	:	naphtyle
Ns	:	4-nitrobenzènesulfonyle (nosyle)
Nu	:	nucléophile
0	:	ortho
OTf	:	trifluorométhanesulfonate (triflate)
р	:	para
<i>n</i> -Pent	:	pentyle
Pfb	:	pentafluorobenzoate
рН	:	potentiel hydrogène
Ph	:	phényle
phénanthr	:	phénantrényle
pin	:	pinacolato
рКа	:	constante d'acidité
PMB	:	4-méthoxybenzyle
PMHS	:	poly(méthylhydrosiloxane)
PMP	:	4-méthoxyphényle
maa	:	partie par million
<i>i</i> -Pr	:	<i>iso</i> -propyle
Pv	:	pyridine
, Rdt	:	rendement
Red-Al®	:	bis(2-méthoxvéthoxv)aluminohvdrure de sodium
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
r.d.	:	rapport diastéréoisomérique
r.e.	:	rapport énantiomérique
r.r.	:	rapport régioisomérique
RSE		énergie de tension de cycle (ring strain energy)
SN		substitution nucléophile
SPINOI		1.1'-spirobiindane-7.7'-diol
ta		température ambiante
TBDMS		<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBMF		méthoxy-2-méthylpropane
TES		triéthylsilyle
Tf		trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA		acide trifluoroacétique
TEE		2 2 2-trifluroéthanol
THE		tétrahydrofurane
TIPS		trijsonropylsilyle
		N N N' N'-tétraméthyléthylènediamine
		trimáthylsilyle
0-Tol		artha-talvle (2-máthylphányle)
		2 1 6-triiconronulhenzène
Те		2,+,0-thisophopyischizene
rs XPhos		$\mu a_1 a_2 a_1 a_2 a_1 a_2 a_1 a_2 a_1 a_2 a_2 a_2 a_2 a_2 a_2 a_2 a_2 a_2 a_2$
ATTI05		$\frac{1}{2}$ vilabosabaaa
		z-yijpiiospiialie

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les réactions de cycloaddition, ou plus communément cycloadditions, sont une classe importante de transformations fréquemment rencontrée en chimie organique. Elles peuvent être définies comme des réactions de cyclisation entre deux molécules – ou parties de molécule – insaturées et aboutissant *in fine* à une baisse de la multiplicité de liaison. Au même titre que les électrocyclisations, les réactions chélotropiques, les transpositions sigmatropiques, les réactions dyotropiques ou encore les réactions de transfert de groupe (dont font partie les réactions ènes), les cycloadditions concertées font partie des réactions péricycliques. Formellement, une cycloaddition concertée implique la formation de deux nouvelles liaisons de type σ par réarrangement d'un système insaturé selon un état de transition cyclique. Il est d'usage de recourir à une notation afin de distinguer les réactions de cycloaddition entre elles. La notation (n + m) met en exergue le fait que le premier fragment apporte au système n atomes réagissant sur le chaînon à m atomes du second partenaire. Alors que la notation [i + j] – préférée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée – précise que le premier partenaire fait interagir i électrons π avec les j électrons π du second partenaire (Schéma 1).



Afin d'éviter toute confusion, il est d'usage de préciser qu'il s'agit ici d'une mise en commun d'électrons de type π , d'où la notation [i π + j π]. Par ailleurs, de nombreux exemples de la littérature font part de cycloadditions non concertées – donc non péricycliques. De ce fait, il est plus prudent de qualifier ce type de transformation d'annélations – ou annulations, plus rarement.

Historiquement, la réaction de Diels-Alder est sans aucun doute l'exemple le plus représentatif de ce type de transformation chimique. En 1928, Diels et Alder observèrent que la réaction entre la *para*-benzoquinone et le cyclopentadiène conduisait à la formation de deux produits. Deux cycloadditions $[4\pi + 2\pi]$ successives *via* une approche *endo* de chacun des réactifs permettent de justifier la formation ainsi que la stéréochimie observée des produits **L1** et **L2** (Schéma 2).¹



Récompensés pour leurs travaux sur la « découverte et le développement de la synthèse du diène » par le prix Nobel de Chimie en 1950, Diels et Alder ouvrent la voie aux chimistes à de nouvelles déconnections rétrosynthétiques incluant la possibilité de contrôler plusieurs centres de chiralité lors d'une seule et même étape. De nombreux produits naturels ont d'ailleurs pu être préparés selon une voie de synthèse incluant une transformation de la sorte. Woodward et son équipe synthétisèrent pour la première fois en 1952 la cortisone en démarrant leur synthèse totale par une réaction de Diels-Alder entre la benzoquinone fonctionnalisée **L3** et le butadiène (Schéma 3).² De même, Myers prépara en 2005 la (-)-tétracycline, molécule aux propriétés antibiotiques, en faisant intervenir une étape de Diels-Alder.³



Les réactions de cycloaddition permettent ainsi une création aisée du squelette carboné ou une fonctionnalisation rapide de substrats. C'est pourquoi, développer de nouvelles réactions d'annélation permettant d'accéder *in fine* à de nouveaux carbocycles ou hétérocycles est un enjeu de taille pour le chimiste organicien.



¹ Diels, O.; Alder, K. *Liebige Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.

² Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 4223–4251.

³ Charest, M. G.; Siegel, D. R. Myers, A. G. J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 8292–8293.

Au cours de nos travaux, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles réactions de cycloaddition chimio-, régio- et stéréosélectives. En termes d'organisation, ce manuscrit débutera par une **partie bibliographique** consacrée à la réactivité des dipôles 1,3 carbonés en cycloaddition. Après une description des principaux dipôles 1,3 existants dans la littérature, des réactions d'annélation de dipôles 1,3 seront présentées. Cette partie bibliographique sera suivie par deux chapitres incluant des préambules bibliographiques spécifiques aux projets de recherche ainsi que des résultats de nos travaux.

Le **premier chapitre** présentera l'étude de cycloadditions de cations d'indolylméthanols vis-à-vis de d'aldonitrones et nitrones dérivées d'isatine. Particulièrement intéressante d'un point de vue synthétique, cette transformation génère un cycle oxazinane fusionné à un noyau indole – motif notamment présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives.

Le **deuxième chapitre** sera dévolu à la tentative de réaction entre des cétones α -tosyloxydées et des ylures de soufre stabilisés par des groupements électroattracteurs dans le but de générer des cyclobutanones par cycloaddition (3 + 1). Il présentera une nouvelle réaction d'oléfination découverte aux cours de ces travaux.

Dans les sections relatives à la bibliographie, les molécules sont numérotées par ordre croissant tout au long du manuscrit et les numéros sont précédés de la lettre **L**. Les molécules intervenant dans les travaux de recherche sont numérotées par ordre croissant tout au long du manuscrit.

Partie bibliographique Cycloadditions de dipôles 1,3 carbonés

1. Préambule

Les dipôles 1,3 sont des molécules neutres dont au moins une de leurs formes mésomères possèdent deux charges électriques de signes opposés espacées d'un atome. Formellement, il s'agit d'une entité possédant quatre électrons de type π délocalisés sur trois atomes consécutifs. Les azotures, l'ozone ou encore les nitrones sont autant d'exemples de molécules répondant à ces critères électroniques. Les dipôles 1,3 peuvent alors être discriminés selon la géométrie qu'ils adoptent. Les dipôles 1,3 allyliques adoptent préférentiellement une géométrie coudée. Ainsi, les dérivés d'imines (comme les nitrones) ou de carbonyles (comme les ylures de carbonyle) font partie de cette classe de dipôles. Les dérivés des nitriles ou du diazote (à l'image des oxydes de nitrile ou des azotures organiques, respectivement) adoptent une géométrie linéaire étant donné leur hybridation sp. Ils sont qualifiés de dipôles 1,3 propargyliques-allényliques (Schéma 4).⁴



Schéma 4

La plupart de ces dipôles 1,3 ont été préparés au laboratoire et présentent une stabilité suffisante pour être utilisés en réaction dès lors qu'ils possèdent des groupements électroattracteurs afin de stabiliser par délocalisation électronique leur charge. *A contrario* les azimines et les nitrosimines n'ont à ce jour pas encore été exploitées, faute de stabilité suffisante pour être

⁴ Breugst, M.; Reissig, H.-U. Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 12293-12307.

utilisées en synthèse. Nombre de ces espèces ont par ailleurs la capacité de réagir en cycloaddition avec des composés insaturés, ce qui en fait de précieux outils de synthèse pour le chimiste organicien.

L'ozonolyse est une réaction importante en synthèse permettant de transformer des alcènes **L5** en composés carbonylés **L6** et **L7** correspondants. L'ozone est un dipôle hautement réactif. Il est généré par décharge corona au sein d'une atmosphère de dioxygène plongée dans un champ électrique élevé, ou bien, généré par exposition du dioxygène à des radiations ultraviolettes courtes. Naturellement instable, il tend à se décomposer en dioxygène (demi-vie $\tau_{1/2}$ = 39 min, 24 °C).⁵ Néanmoins, en présence d'un composé insaturé dans le milieu réactionnel, l'ozone a la faculté de pouvoir s'y additionner en opérant une cascade de réactions dont des réactions de cycloaddition (3 + 2). Le mécanisme de cette réaction a notamment été étudié en 1975 par Criegee (Schéma 5).⁶



Schéma 5

Contrairement à l'ozone, certains dipôles 1,3 sont stables et isolables comme les azotures organiques L8. Ces derniers sont décrits pour réagir sur les composés de type L9 comportant une triple liaison selon une réaction de cycloaddition (3 + 2) appelée cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen. Cette transformation permet d'accéder aux 1,2,3-triazoles L10 avec d'excellents rendements, des cinétiques rapides et une forte régiosélectivité lorsque qu'une catalyse au cuivre (I) est employée.⁷

⁵ McClurkin, J. D.; Maier, D. E., Ileleji, K. E. J. Stored Prod. Res. **2013**, 55, 41–47.

⁶ Criegee, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1975**, 14, 745–752.

⁷ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2596–2599.

Ce principe est à la base même de la chimie dite click permettant de spécifiquement greffer un substrat (molécule active par exemple) à une biomolécule donnée telle qu'un anticorps (Schéma 6).





La synthèse et la réactivité des dipôles 1,3 constitués d'un enchaînement d'azote, de carbone et d'oxygène sont donc largement décrites dans la littérature. Ces types de dipôles sont pour ces raisons des outils majeurs utiles au chimiste pour créer de nouveaux édifices moléculaires.

La présence d'hétéroatomes dans une molécule génère des liaisons polarisées pouvant être créées selon des méthodes couramment employées en chimie. Au contraire, l'installation d'un fragment hydrocarboné sur un substrat peut parfois s'avérer fastidieuse par absence de déconnections rétrosynthétiques évidentes. Aussi est-il important de concevoir de nouvelles méthodes pour créer des enchaînements hydrocarbonés. La cycloaddition de dipôles 1,3 entièrement carbonés pourrait être une des solutions apportées pour résoudre ce défi. Hélas, tous les dipôles présentés au Schéma 4 comportent au moins un hétéroatome central nécessaire à la stabilité du dipôle.

Ainsi, les chimistes organiciens ont développé des méthodes variées afin d'impliquer des dipôles 1,3 entièrement carbonés dans des réactions de cycloaddition. Cette courte introduction bibliographique se propose de présenter brièvement les stratégies les plus importantes afin d'en illustrer le potentiel synthétique.

2. Cycloadditions de dipôles 1,3 carbonés métallo-catalysées

Purement conceptuel jusque dans la fin des années 1960, le triméthylèneméthane (TMM) **L12** fut préparé et élucidé structuralement par Paul Dowd en 1966. ⁸ L'élimination photochimique de diazote de la 4-méthylène- Δ^1 -pyrazoline **L11** est une des voies d'accès disponibles pour le synthétiser à très basse température. Le caractère zwitterionique du TMM **L12** peut être illustré par la forme mésomère **L13**. Le cation allylique présent dans cette dernière forme mésomère peut être

⁸ a) Dowd, P. J. Am. Chem. Soc. **1966**, 88, 2587–2589. b) Dowd, P. Acc. Chem. Res. **1972**, 5, 242–248.

stabilisé par un métal de transition, notamment le palladium (0) ou le nickel (0), et être ensuite impliqué dans des réactions de cycloadditions sélectives. Le groupe de Trost s'est particulièrement intéressé à cette chimie et a montré que les acétates allyliques silylés **L14** possédaient une réactivité intéressante en présence d'une source de palladium (0). Après addition oxydante, le complexe de π -allyle palladium (II) **L15** est formé. L'anion acétate libéré est alors suffisamment nucléophile pour s'additionner sur l'atome de silicium oxophile et former, après départ d'acétate de triméthylsilyle, le complexe de TMM-palladium **L16** (Schéma 7).





Le TMM **L12** est apte à opérer des annélations. Il peut notamment réagir en cycloaddition (3 + 2) avec des oléfines pauvres en électron comme des esters α , β -insaturés. De cette manière, Trost prépara la (+)-bréfeldine A (lactone aux propriétés antivirales) en 1986 par annélation du composé insaturé **L17** avec le TMM **L12** généré *in situ* à partir de l'acétate allylique silylé **L14** (Schéma 8).⁹





L'ouverture de petits cycles carbonés est un autre moyen de créer des dipôles 1,3 carbonés. Un cyclopropane **L18** comportant un groupement électrodonneur (GED) en α d'un groupement électroattracteur (GEA) peut subir une ouverture hétérolytique de cycle, créant dès lors un dipôle **L19**

⁹ Trost, B. M.; Lynch, J.; Renaut, P.; Steinman, D. H. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 284–291.

aux charges localisées. Ceci est en outre exacerbé par la tension de cycle élevée inhérente au squelette cyclopropane (RSE(C_3H_6) = 27,6 kcal.mol⁻¹, Schéma 9).¹⁰



Schéma 9

Une stratégie de type Tsuji-Trost, utilisant un catalyseur au palladium (0), peut être mis en place en utilisant des vinylcyclopropanes **L20** activés par des groupements électroattracteurs.¹¹ Dans ces conditions, l'addition oxydante du métal s'accompagne d'une ouverture du cyclopropane pour former intermédiairement l'espèce zwitterionique de type **L22**, dont la charge négative est stabilisée par deux groupements esters. En présence de l' α -cétoester β , γ -insaturé **L23**, une réaction de cycloaddition (3 + 2) diastéréosélective permet alors, *via* un mécanisme par étapes, de former le cyclopentane polysubstitué **L24**. L'utilisation d'un ligand chiral *P*,*N* **L21** a permis d'isoler **L24** avec un excès énantiomérique de 92% (Schéma 10).¹²



Schéma 10

 ¹⁰ a) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* 2003, *103*, 1151–1196. b) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, *53*, 5504–5523. c) Varshnaya, R. K.; Banerjee, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 4059–4066.
 ¹¹ a) Shimizu, I.; Ohashi, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* 1985, *26*, 3825–3828. b) Yamamoto, K.; Ishida, T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* 1987, 1157–1158.

¹² Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. Organometallics **2012**, *31*, 7591–7599.

Ces substrats ont été impliqués dans de nombreuses réactions de cycloaddition (3 + 2) avec des alcènes activés,¹³ des imines¹⁴ ou encore des carbonyles.¹⁵

D'autres annélations (3 + 2) ont été développées notamment par l'utilisation d'une catalyse au fer mais requérant dès lors l'emploi d'un alcène fortement appauvri en électron. Les VCP *gem*-dinitriles **L25** sont d'autres vinylcyclopropanes aptes à s'ouvrir par l'assistance d'un catalyseur comme ici avec un complexe de fer et réagissent sur les composés insaturés *gem*-disulfones **L26** pour former les cyclopentanes vinyliques **L27** (Schéma 11).¹⁶



Schéma 11

En présence d'un acide de Lewis (Yb^{III}, Y^{III}, Sc^{III}, Ag^{II}, Cu^{II}, Sn^{II}) les cyclopropanes donneurs-accepteurs de type **L28** se comportent comme des dipôles 1,3 carbonés électrophiles, dont la charge positive se retrouve stabilisée au pied d'un groupement aryle. Cette stratégie a notamment été développée par le groupe de Johnson. En présence d'aldéhydes **L29** possédant un oxygène carbonyle nucléophile, un acide de Lewis comme le triflate d'étain (II) est alors susceptible de se coordiner aux deux groupements esters et affaiblir la liaison carbone-carbone adjacente pour former des tétrahydrofuranes *cis*-disubstitués de type **L30** avec d'excellentes diastéréosélectivités. Un mécanisme par étapes, plutôt qu'un mécanisme concerté, est proposé dans ce cas (Schéma 12).¹⁷

 ¹³ a) Laugeois, M.; Ponra, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V.; Vitale, M. R. *Chem. Commun.* 2016, *52*, 5332–5335. b) Trost, B. M.; Morris, P. J.; Sprague, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, *134*, 17823–17831. c) Gee, Y. S.; Rivinoja, D. J.; Wales, S. M.; Gardiner, M. G.; Ryan, J. H.; Hyland, C. J. T. *J. Org. Chem.* 2017, *82*, 13517–13529. d) Laugeois, M.; Ling, J.; Férard, C.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Vitale, M. R *Org. Lett.* 2017, *19*, 2266–2269. e) Ma, C.; Huang, Y.; Zhao, Y. *ACS Catal.* 2016, *6*, 6408–6412.

 ¹⁴ a) Huang, X.-B.; Li, X.-J.; Li, T.-T.; Chen, B.; Chu, W.-D.; He, L.; Liu, Q.-Z. Org. Lett. 2019, 21, 1713–1716. b) Wang, Q.; Wang, C.; Shi, W.; Xiao, Y.; Guo, H. Org Biomol. Chem. 2018, 16, 4881–4887.

¹⁵ Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. Organometallics **2013**, *32*, 3544–3556.

¹⁶ Dieskau, A. P.; Holzwarth, M. S.; Plietker, B. J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 5048–5051.

¹⁷ Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642–8650.





Ces mêmes substrats ont été utilisés pour la formation d'une grande variété de carbocycles et hétérocycles par cycloaddition (3 + 2),¹⁸ (3 + 3)¹⁹ ou (3 + 4).²⁰

Les métallo-énol carbènes de type **L33** ont également été employés en tant que réactifs 1,3-dipolaires carbonés dans de nombreuses réactions de cycloadditions. En particulier, ces vinylcarbénoïdes de rhodium (II) peuvent être facilement obtenus à partir des composés énol-diazo **L31** correspondants par action d'un catalyseur au rhodium (II). En présence d'un partenaire de cycloaddition nucléophile tel que l'ènecarbamate **L32**, une cycloaddition (3 + 2) conduit *via* un mécanisme par étapes aux esters β -aminocyclopenténiques **L34**. Avec des ligands chiraux (*S*)-TCPTTL, les cycloadduits sont alors obtenus avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (Schéma 13).²¹

¹⁸ Pour des exemples, voir : a) Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synthesis* **2006**, *21*, 3542–3546. b) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242–8244. c) Venkatesh, C.; Singh, P. P.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *23*, 5378–5386. d) Xu, H.; Qu, J.-P.; Liao, S.; Xiong, H.; Tang, Y. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4096–4099.

 ¹⁹ a) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. Org. Lett. **2005**, 7, 953–955. b) Ganton, M. D.; Kerr, M. A. J. Org. Chem.
 2004, 69, 8554–8557. c) Young, I. S.; Kerr, M. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 3023–3026. d) Zhou, Y.-Y.; Li, J.;
 Ling, L.; Liao, S.-H.; Sun, X.-L.; Li, Y.-X.; Wang, L.-J.; Tang, Y. Angew. Chem. **2013**, 125, 1492–1496.

 ²⁰ a) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V. Angew. Chem. Int. Ed. 2008
 47, 1107–1110. b) Li, B. Q.; Qiu, Z.-W.; Ma, A.-J.; Peng, J.-B.; Feng, N.; Du, J.-Y.; Pan, H.-P.; Zhang, X.-Z.; Xu, X.-T.
 Org. Lett. 2020, 22, 1903–1907. c) Augustin, A. U.; Merz, J. L.; Jones, P. G.; Mlostoń, G.; Werz, D. B. Org. Lett.
 2019, 21, 9405–9409.

²¹ Deng, Y.; Yglesias, M. V.; Arman, H.; Doyle, M. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 10108–10112.





À partir des mêmes produits de départ, de nombreuses catalyses au rhodium (II) ou au cuivre (I) ont été mises en place²² pour optimiser des réactions de cycloaddition (3 + 1),²³ (3 + 2),²⁴ (3 + 3)²⁵ ou plus rarement (3 + 4).²⁶

Signalons que les mêmes intermédiaires réactifs peuvent également être obtenus à partir du cétal **L35** possédant une triple liaison susceptible d'être activée par un métal carbophile tel que l'or (I). Dans ce cas, le catalyseur de Gagosz (DCM, ta) autorise alors la formation du vinylcarbénoïde d'or (I) **L36** électrophile possédant une réactivité similaire aux intermédiaires décrits au paragraphe précédent. Ainsi une cycloaddition (3 + 2) se produit avec un aldéhyde nucléophile comme le *para*-méthoxybenzaldéhyde **L29** pour former le dihydrofurane **L37** (Schéma 14).²⁷

²² Cheng, Q.-Q.; Deng, Y.; Lankelma, M.; Doyle, M. P. Chem. Soc. Rev. **2017**, 46, 5425–5443.

 ²³ a) Barluenga, J.; Riesgo, L.; Lonzi, G.; Tomás, M.; López, L. A. *Chem. Eur. J.* 2012, *18*, 9221–9224. b) Marichev,
 K. O.; Wang, K.; Dong, K.; Greco, N.; Massey, L. A.; Deng, Y.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, *58*, 16188–16192. c) Deng, Y.; Massey, L. A.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 7479–7483. d) Schmid, S. C.; Guzei, I. A.; Schomaker, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 12229–12233.

 ²⁴ a) Xu, X.; Leszczynski, J. S.; Mason, S. M.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *Chem. Commun.* 2014, *50*, 2462–2464. b)
 Deng, Y.; Massey, L. A.; Rodriguez Núñez, Y. A.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 12292–12296. c)
 Jing, C.; Cheng, Q.-Q.; Deng, Y.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* 2016, *18*, 4550–4553.

 ²⁵ a) Wang, X.; Xu, X.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*, 16402–16405. b) Cheng, Q.-Q.; Qian, Y.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. Org. Lett. 2015, *17*, 3568–3571. c) Qian, Y.; Zavalij, P. J.; Hu, W.; Doyle, M. P. Org. Lett. 2013, *15*, 1564–1567.

²⁶ Guzmán, P. E.; Lian, Y.; Davies, H. M. L. Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 13083–13087.

²⁷ Zhang, G.; Zhang, L. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 12598–12599.



3. Cycloadditions de dipôles 1,3 carbonés organocatalysées

Les acétates ou carbonates **L38** dérivées d'adduits de Morita-Baylis-Hillman (MBH) sont également de bons équivalents synthétiques de synthons carbonés 1,3. En présence d'un organocatalyseur nucléophile (phosphine, amine tertiaire), l'intermédiaire **L39** formé peut alors être engagé dans des cycloadditions (3 + n) variées (Schéma 15).²⁸



Schéma 15

Baht et son équipe ont à ce propos préparé de manière diastéréosélective les bis(spirooxindoles)cyclopentényles **L44** par cycloaddition (3 + 2) de carbonates de MBH **L40** *via* la formation d'un dipôle-adduit de MBH **L43**.²⁹ Signalons qu'une version énantiosélective de cette même transformation a nécessité une amine tertiaire de type Cinchona **L42** (Schéma 16).³⁰

²⁸ a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1968**, 41, 2815. b) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. DE, 2
155 113, **1972**. c) Wei, Y.; Shi, M. Chem. Rev. **2013**, 113, 6659–6690. d) Fan, Y. C.; Kwon, O. Chem. Commun. **2013**, 49, 11588–11619. e) Liu, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C. Chem. Soc. Rev. **2012**, 41, 4101–4112. f) Zhong, N.-J.; Wang, Y.-Z.; Cheng, L.; Wang, D.; Liu, L. Org. Biomol. Chem. **2018**, 16, 5214–5227.

²⁹ Warghude, P. K.; Dharpure, P. D.; Baht, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4076–4079.

³⁰ Chen, Y.; Cui, B.-D.; Wang, Y.; Han, W.-Y.; Wan, N.-W.; Bai, M.; Yuan, W.-C.; Chen, Y.-Z. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10465–10475.



Schéma 16

En présence d'une phosphine ou d'une amine tertiaire, les allénoates de type **L45** sont également des précurseurs de dipôles 1,3 carbonés ayant rencontré un grand succès pour la construction rapide de carbocycles et d'hétérocycles décorés *via* des cycloadditions (3 + n).³¹ Le groupe de Xiyan Lu s'est particulièrement intéressé à cette réactivité et a par exemple mis au point une réaction de cycloaddition (3 + 2) en présence de *N*-tosylimines **L46**. Après addition de la triphénylphosphine, le zwitterion formé **L48** se comporte alors comme un dipôle 1,3 entièrement carboné et les dihydropyrroles **L47** ont été obtenus (Schéma 17).



Schéma 17

³¹ a) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. Acc. Chem. Res. **2001**, *34*, 535–544. b) Wei, Y.; Shi, M. Org. Chem. Front. **2017**, *4*, 1876–1890.

4. Organisation du manuscrit de thèse

Au cours de ce doctorat, nous nous sommes intéressés à la réactivité de deux autres dipôles 1,3 carbonés, dont la réactivité fera l'objet d'une étude bibliographique approfondie en début de chaque chapitre associé.

Le premier chapitre décrira la réactivité des cations délocalisés **L48** dérivés d'indolylméthanols tandis que le second chapitre nous permettra de présenter l'utilisation des cations oxyallyliques **L49** en synthèse (Schéma 18).

Chapitre 1 Chapitre 2 o⊖ \oplus L49 L48

Schéma 18

Chapitre 1 Annélation (3 + 3) d'indolylméthanols

1. Contexte de l'étude et objectifs

1.1. Rappels bibliographiques : réactivité des 2-indolylméthanols

1.1.1. Généralités

L'ensemble des exemples présentés dans le chapitre introductif montrent l'intérêt et le pouvoir synthétique des dipôles 1,3 carbonés en synthèse. Il apparaît que la présence d'un cation allylique au sein d'un dipôle est d'un point de vue synthétique très intéressant pour le chimiste organicien puisque cette espèce est facilement générable et grandement réactive, notamment en réaction de cycloaddition. Les cations des 2-indolylméthanols **L50** sont facilement accessibles *via* une déshydratation en milieu acide, laissant apparaître un cation allylique stabilisé par l'indole. Plusieurs formes mésomères plausibles de ce cation coexistent et le décrivent à la fois comme le cation tertiaire vinylique **L51**, le cation benzylique-allylique **L52** et le cation vinyliminium **L53**. L'existence d'une multitude de formes de résonance permet de justifier de la relative stabilité dont jouissent ces cations (Schéma 19).





De cette façon, deux positions électrophiles apparaissent accessibles : la position bis-benzylique au pied de l'indole, mais également la position C₃, qui joue normalement le rôle de nucléophile dans la chimie des indoles. Ces différentes réactivités envisageables ont été exploitées dans les deux principales familles de réactions impliquant les 2-indolylméthanols en présence d'une catalyse acide : les <u>additions de nucléophiles</u> et les <u>cycloadditions</u>. Cette étude bibliographique présentera les différents exemples rapportés dans la littérature.

1.1.2. Additions de nucléophiles

Nous avons vu que lorsqu'un 2-indolylméthanol **L54** possédant deux groupements aryles (souvent nécessaires pour stabiliser la charge positive formée) est traité en présence d'un catalyseur acide, la cation allylique intermédiaire **L55** pouvait subir l'addition d'un nucléophile. Un problème de régiosélectivité se pose alors et les deux isomères **L56** (voie a, Schéma 20) et **L57** (voie b, Schéma 20) sont susceptibles d'être formés.





Quelques exemples de la littérature font part d'une modulation de la position réactive (C₃ indolique ou benzylique) en fonction des conditions réactionnelles. L'oxyde de diphénylphosphine peut en l'espèce agir en tant que *P*-nucléophile sous la forme du tautomère minoritaire hydroxydiphénylphosphine. Ici, la réactivité du cation dérivé du 2-indolylméthanol **L58** est modulée par la nature du catalyseur métallique et de ses ligands. En présence de Y(Pfb)₃ (MeCN, 100 °C), la paire d'ions **L59a** subit l'attaque du nucléophile phosphoré en position bis-benzylique. Avec Yb(OTf)₃, l'anion trifluorométhanesulfonate forme une paire d'ions **L59b** plus faible et l'attaque nucléophile de l'oxyde de diphénylphosphine est cette fois-ci réversible. Le produit **L61** résultant d'une attaque en C₃ est alors obtenu en tant que produit thermodynamique au cours d'un mécanisme impliquant **L60** comme intermédiaire (Schéma 21).^{32,33}





³² Hu, C.; Hong, G.; He, Y.; Zhou, C.; Kozlowski, M. C.; Wang, L. J. Org. Chem. **2018**, 83, 4739–4753.

³³ Pour une étude similaire, voir Chen, L.; Zou, Y.-X.; Fang, X.-Y.; Wu, J.; Sun, X.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7417–7423.

De la même façon, Huang et son équipe ont décrit en 2020 une réaction de thiolation régiosélective des indolylméthanols **L58** en position C₃ ou benzylique. À température ambiante, une catalyse par le triflate d'indium (III) (acide de Lewis) couplé à l'acide 4-dodécylbenzènesulfonique (acide de Brønsted et surfactant) assure une addition sélective du thiol **L62** en position benzylique pour former le produit cinétique thioéthéré **L63**. *A contrario*, une température de 90 °C permet de former le produit thermodynamique **L64** branché en position C₃ indolique, formé à partir de **L63** par un processus intermoléculaire (Schéma 22).³⁴





La littérature regorge cependant d'exemples d'addition nucléophile parfaitement régiosélective en position C₃ de l'indole. Cette position est en effet la plus accessible car la moins encombrée. L'encombrement stérique apporté par les deux groupements aryles s'est révélé crucial lorsque le groupe de Shi a étudié l'addition nucléophile d'indoles sur des 2-indolylméthanols activés par un catalyseur acide de Brønsted. En effet, le 2-indolylméthanol **L65a** possédant un seul groupe aryle (R = H) conduit au produit d'addition en position benzylique **L66** (TsOH, CHCl₃, 0 °C). Dans les mêmes conditions réactionnelles la régiosélectivité est inversée lorsque l'indolylméthanol plus encombré **L65b**, possédant deux groupements aryles, est impliqué (TsOH, CHCl₃, 0 °C). Le produit **L67** de fonctionnalisation en position C₃ (stratégie umpolung) est alors obtenu avec de bons rendements. Cette méthode représente une voie d'accès efficace aux squelettes 3,3'-bisindoliques (Schéma 23).³⁵



³⁴ Zhu, S.; Zhang, Y.; Luo, J.; Wang, F.; Cao, X.; Huang, S. Green Chem. **2020**, 22, 657–661.

³⁵ He, Y.-Y.; Sun, X.-X.; Li, G.-H.; Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2462–2471.

Shi a également démontré que des nucléophiles plus élaborés étaient en mesure de réagir régiosélectivement en position C₃, *via* une stratégie umpolung, sur les 2-indolylméthanols **L58**. L'encombrement stérique de ces nucléophiles permet de justifier de la sélectivité de l'attaque en position C₃. Ainsi, des énaminones cycliques et l'anhydride homophtalique (C₆F₅CO₂H, DCE, 80 °C) ont conduit aux adduits **L68** et **L69**, respectivement. ³⁶ D'autres indoles comme les tryptamines et les tryptophols (TsOH, MeCN, 50 °C) sont également de bons précurseurs des composés bis-indoliques **L72** et **L73**, respectivement. ³⁷ Enfin, les indoles **L70** ont été obtenus à partir des azlactones correspondantes. Dans ce cas, l'acide phosphorique racémique **L71** issu du BINOL (*p*-xylène, 50 °C) a permis d'isoler ces adduits avec les meilleurs rendements (Schéma 24).³⁸





Au cours de ce dernier exemple, un centre stéréogène est alors créé au pied de l'atome d'azote. L'emploi du catalyseur racémique **L71** ouvre la voie vers une catalyse énantiosélective qui pourrait mettre en œuvre des acides phosphoriques chiraux. Nous verrons dans la partie suivante que cette stratégie a rencontré un grand succès pour de nombreuses réactions de cycloadditions.

Un acide phosphorique chiral (*R*)-**L75** dérivé du (*R*)-H₈-BINOL a été utilisé pour réaliser la synthèse atroposélective de squelettes naphtylindoles à partir de 2-indolylméthanols **L58** et de naphtols **L74**. Au cours de cette transformation, le catalyseur (*R*)-**L75**, sous sa forme déprotonée, est capable de former une liaison hydrogène avec chacun des deux substrats. Après réaromatisation,

³⁶ Li, C.; Zhang, H.-H.; Fan, T.; Shen, Y.; Wu, Q.; Shi, F. Org. Biomol. Chem. **2016**, *14*, 6932–6936.

³⁷ Wan, Y.; Wang, H.-Q.; Xu, M.-M.; Mei, G.-J.; Shi, F. Org. Biomol. Chem. **2018**, 16, 1536–1542.

³⁸ Shen, Y.; Zhu, Z.-Q.; Liu, J.-X.; Yu, L.; Du, B.-X.; Mei, G.-J.; Shi, F. Synthesis **2017**, 49, 4025–4034.

les produits biaryliques **L76** sont obtenus (toluène, 0 °C) avec de très bons excès énantiomériques (Schéma 25).³⁹





Shi a détaillé la réactivité de l'indolylméthanol **L77** activé par un acide phosphorique chiral (CPA **L78**) en présence du 2-naphtol **L74**. La ramification de l'indolylméthanol **L77** par un groupe méthyle en position C₃ rend impossible une quelconque fonctionnalisation à cette position. De plus, la faisabilité d'une telle transformation est assurée par l'utilisation de l'indolylméthanol **L77** présentant une fonction alcool secondaire et non tertiaire, beaucoup moins encombrée et donc accessible au 2-naphtol **L74**. Ici encore, le CPA **L78** peut réaliser une liaison hydrogène avec les deux substrats (Schéma 26).⁴⁰



Schéma 26

³⁹ Zhang, H.-H.; Wang, C.-S.; Mei, G.-J.; Li, Y.; Shi, F. Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 116–121.

⁴⁰ Lan, J.-P.; Lu, Y-N.; Chen, K.-W.; Jiang, F.; Gao, F.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. Synthesis **2020**, 52, A–I.

Une α -arylation énantiosélective de pyrazolones **L80** en présence de 2-indolyméthanols **L54** a également été décrite par le groupe de Shi. Afin d'obtenir un excès énantiomérique satisfaisant, une catalyse coopérative impliquant un complexe de palladium (0) achiral et un acide phosphorique

chiral **L81** a été mise en œuvre. Après déprotonation du catalyseur, l'anion du CPA **L81** est alors susceptible de former des liaisons faibles avec la pyrazolone **L80** et avec le palladium cationique **L84** formé à partir du cation allylique **L83**. Après réaromatisation, le produit d' α -arylation **L82** est alors obtenu (*o*-xylène, 80 °C) avec de bons excès énantiomériques (Schéma 27).⁴¹





Schéma 27

Les aldéhydes aliphatiques **L85** peuvent, par l'intermédiaire d'une catalyse énamine assistée par une proline d'Hayashi-Jørgensen **L86**, s'additionner asymétriquement en position C_3 de l'indolylméthanol **L58**.⁴² Dans ce cas, l'ajout d'un acide de Brønsted (TFA) et d'un catalyseur d'or (I) favorise la formation du cation allylique réactif et permet d'obtenir l'aldéhyde **L87** avec de meilleurs rendements (Schéma 28).

⁴¹ Zhu, Z.-Q.; Shen, Y.; Liu, J.-X.; Tao, J.-Y.; Shi, F. Org. Lett. **2017**, *19*, 1542–1545.

⁴² Xu, M.-M.; Wang, H.-Q.; Mao, Y.-J.; Mei, G.-J.; Wang, S.-L.; Shi, F. J. Org. Chem. 2018, 83, 5027–5034.



Schéma 28

La diazocétone **L88** est en mesure, en présence d'un catalyseur au rhodium (II), de former un carbénoïde de rhodium (II) suffisamment électrophile pour être attaqué par une molécule d'éthanol présente dans le milieu, générant alors l'intermédiaire **L89** en équilibre avec l'ylure d'oxonium **L90**.⁴³ L'ylure **L90** stabilisé par un complexe de rhodium s'additionne ensuite sur le cation de l'indolylméthanol généré en milieu acide. Ce type de catalyse est qualifiée de synergique (Schéma 29).



⁴³ Ma, C.; Zhou, J.-Y.; Zhang, Y.-Z.; Jiao, Y.; Mei, G.-J., Shi, F. Chem. Asian. J. 2018, 13, 2549–2558.

1.1.3. Cycloadditions de 2-indolylméthanols

En plus des réactions d'addition nucléophile, les cations dérivés d'indolylméthanols sont décrits pour réagir en réaction d'annélation.⁴⁴ Dans ce cas, le même problème de régiosélectivité de la transformation se pose. Ainsi le carbone C₃ peut jouer le rôle d'électrophile ou de nucléophile pour conduire aux produits de cyclisation **L92** ou **L93**, respectivement. Bien que ces transformations puissent faire intervenir un mécanisme concerté, des calculs DFT ont montré pour plusieurs d'entre eux qu'un mécanisme par étape est préféré (Schéma 30).





Cette partie bibliographique décrira alors plusieurs réactions de cycloadditions (3 + 2), (3 + 3) et (3 + 4) dont la régiosélectivité dépend du partenaire utilisé.

1.1.3.1. Cycloadditions avec C₃ nucléophile

En 2019, Shi découvre la réactivité des méthides d'*ortho*-quinone **L97** électrophiles générés *in situ* dans le milieu même à partir d'alcools *ortho*-hydroxybenzyliques **L94**. Le CPA **L95** catalyse la transformation en jouant le double rôle de base de Lewis et d'acide de Brønsted pour coordonner l'indole (*via* l'hydrogène porté par l'azote) ainsi que l'oxygène du carbonyle de **L97**. Les produits de cycloadditions (4 + 3) **L96** ont alors été obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 31).⁴⁵ Signalons qu'un exemple similaire a par la suite été décrit et utilise des méthides d'*ortho*-quinone stables.⁴⁶

⁴⁴ a) Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7695–7707. b) Petrini, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1214–1232.

⁴⁵ Sun, M.; Ma, C.; Zhou, S.-J.; Lou, S.-F.; Xiao, J.; Jiao, Y.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8703–8708.

⁴⁶ Zhou, S.-J.; Sun, M.; Wang, J.-Y.; Yu, X.-Y.; Lu, H.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4301–4308.





En 2021, Zhen démontre que les imines de quinone **L98** réagissent en annélation (3 + 3) avec ces mêmes 2-indolylméthanols **L58** pour former les produits **L99** par catalyse acide avec l'acide *para*-toluènesulfonique (Schéma 32).⁴⁷



En 2018, Shi a décrit la réactivité des vinylcyclopropanes **L25** vis-à-vis des indolylméthanols **L58** par une catalyse synergique Ag (I)/Ir (I) (PhBr, 70 °C). Le produit de cycloaddition majoritaire **L100** résulte alors de l'addition nucléophile de l'indole sur le π -allyliridium électrophile.⁴⁸ II est intéressant de noter que l'isomère **L101**, provenant d'une réactivité umpolung de l'indolylméthanol est observé

⁴⁷ Qin, L.-Z.; Cheng, Y.-L., Wen, X.; Xu, Q.-L.; Zhen, L. *Tetrahedron* **2021**, 77, 131742.

⁴⁸ Madrahimov, S. T; Li, Q.; Sharma, A.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 14968–14981.

en tant que produit minoritaire (r.d. = 16:1 dans ce cas-là). Les produits d'annélation (3 + 3) **L100** et **L101** possèdent alors un cyclohexane fusionné à l'indole (Schéma 33).^{49,50}



Schéma 33

Nous allons désormais étudier les exemples de cycloadditions tirant partie d'une stratégie umpolung, avec un carbone C_3 de l'indole jouant cette fois-ci le rôle d'électrophile.

1.1.3.2. Cycloadditions avec C₃ électrophile

Des aldéhydes α , β -insaturés **L102** sont prompts à réagir en annélation (3 + 2) *via* une catalyse énamine opérée par une proline de type Hayashi-Jørgensen **L103**. Ici, le cation allylique **L105** formé par action de l'acide *para*-toluènesulfonique est stabilisé sous forme de complexe π -allyle palladium (II) électrophile, susceptible de subir l'attaque de la diénamine **L106** formée en quantité catalytique (Schéma 34).⁵¹

⁴⁹ Zhu, Z.-Q.; Yu, L.; Sun, M.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3109–3116.

⁵⁰ Deng, S.; Qu, C.; Jiao, Y.; Liu, W.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11641–11653.

⁵¹ Mao, J.; Zhang, H.; Ding, X.-F.; Luo, X.; Deng, W.-P. J. Org. Chem. **2019**, 84, 11186–11194.





De même, les 2-indolylméthanols **L58** sont en mesure de réagir avec les ylures d'azométhine **L111** nucléophiles pour former les pipéridines fusionnées indoliques **L110**. La condensation de l'aldéhyde aromatique **L107** avec l'amine secondaire **L108** génère *in situ* l'ylure d'azométhine réactif **L111**. La réaction fait alors intervenir un état de transition **ET-1** où interagissent par liaison faible le cation dérivé du 2-indolylméthanol **L58**, l'ylure d'azométhine **L111** et l'anion du CPA **L109** (Schéma 35).⁵²





L'indole vinylique **L112** est un excellent partenaire de cycloaddition vis-à-vis des cations d'indolylméthanols puisqu'en présence de l'acide phosphorique chiral **L113** dérivé du SPINOL s'opère

⁵² Sun, X.-X.; Zhang, H.-H.; Li, G.-H.; He, Y.-Y.; Shi, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17526–17532.

une annélation (3 + 2) générant le cyclopentane fusionné **L114** avec d'excellents rendements, excès énantiomérique et excès diastéréoisomérique (Schéma 36).⁵³





Enfin, le *para*-hydroxystyrène **L115** a également été utilisé dans des réactions de cycloaddition (3 + 2) énantiosélective avec les indolylméthanols de type **L58**. Un seul isomère de position se forme, correspondant à la formation du cyclopentane fusionné **L117** comportant le phénol à proximité des deux groupes phényles de l'indolylméthanol **L58**. De plus, dans ces conditions réactionnelles, Shi et son équipe n'ont pas remarqué de formation de produits d'addition nucléophile qui pourraient provenir de l'attaque du phénol **L115** sur l'intermédiaire cationique. Ici, l'alcool libre est nécessaire afin de permettre une interaction faible avec le catalyseur dans l'état de transition **ET-3** (Schéma 37).⁵⁴





⁵³ Zhu, Z.-Q.; Shen, Y.; Sun, X.-X.; Tao, J.-Y.; Liu, J.-X.; Shi, F. Adv. Synth. Catal. **2016**, 358, 3797–3808.

⁵⁴ Xu, M.-M.; Wang, H.-Q.; Wan, Y.; Wang, S.-L.; Shi, F. J. Org. Chem. **2017**, 82, 10226–10233.

1.2. Indoles fusionnés et produits biologiquement actifs

Les dérivés de l'indole sont connus depuis l'Antiquité pour leurs propriétés bioactives. L'indole, lui-même, sert en parfumerie pour recréer des notes florales de jasmin, tandis que des composés ramifiés de l'indole comme les tryptamines forment une famille de composés psychotropes hallucinogènes naturellement présents dans de nombreux végétaux (Schéma 38).





Ainsi, la nature regorge d'exemples de dérivés d'indole biologiquement actifs. C'est notamment le cas pour les noyaux indoliques fusionnés à des cycles saturés tels que des diterpénoïdes indoliques. Extraite du champignon tropical *Claviceps paspali*, la paspaline est par exemple utilisée pour le traitement de la maladie d'Alzheimer alors que, présent dans le même ergot (champignon céréalier) la mycotoxine pénitrème D cette fois-ci est potentiellement létale pour l'homme.⁵⁵ Les chercheurs ont dès lors essayé de préparer au laboratoire des dérivés fusionnés d'indole afin de développer de nouveaux médicaments. En ce sens, la vincamine et ses dérivés, opioïdes aux diverses propriétés, permettent de traiter la démence (Schéma 39).⁵⁶



Schéma 39

Ainsi, concevoir de nouvelles voies d'accès à des indoles fusionnés à des cycles saturés permettrait *in fine* d'accéder à de nouvelles structures chimiques et donc potentiellement à de nouvelles structures biologiquement actives.

⁵⁵ Corsello, M. A.; Kim, J.; Garg, N. K. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5836–5844.

⁵⁶ Norwood, V. M.; Brice-Tutt, A. C.; Eans, S. O.; Stacy, H. M.; Shi, G.; Ratnayake, R.; Rocca, J. R.; Abboud, K. A.; Li, C.; Luesch, H.; McLaughlin, J. P.; Huigens, R. W. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 5119–5138.

1.3. Objectifs des travaux

Au laboratoire, nous nous sommes récemment intéressés à la réactivité des nitrones dans des réactions de cycloadditions (3 + 3). Ces substances sont des partenaires 1,3-dipolaires dont la préparation aisée en fait des composés particulièrement utilisés en chimie organique. C'est sans nul doute la réaction de Kinugasa qui a permis aux nitrones de se révéler comme de puissants outils de synthèse. La réaction de Kinugasa transforme, par cycloaddition (3 + 2) de nitrones et réarrangement, des alcynes vrais en β -lactames, forts utiles dans la préparation de peptides et autres molécules d'intérêt biologiques.

En tant qu'espèce dipolaire, les nitrones sont susceptibles de se comporter en tant qu'électrophiles ou en tant que nucléophiles. Ainsi, les éthers d'énol **L118** nucléophiles, alcènes activés riches en électron, réagissent en cycloaddition (3 + 2) avec les nitrones **L119** pour former les isoxazolidines **L121**. Le recours à une catalyse par le phosphoramide chiral **L120** permet de préparer **L121** avec un excès énantiomérique notable de 70%. Le contrôle énantiomérique pourrait dans ce cas provenir d'une interaction hydrogène entre l'oxygène de la nitrone **L119** et le phosphoramide **L120** (Schéma 40).⁵⁷



Schéma 40

⁵⁷ Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 2411–2413.

Les nitrones **L123** peuvent également se comporter comme des partenaires nucléophiles. Notre groupe de recherche les a récemment opposées à des cations oxyallyliques électrophiles **L125** formés à partir de la cétone α -tosyloxydée **L122** pour conduire aux oxazinanones **L124** (TFE, ta) avec d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 41).⁵⁸





Au vu des multiples possibilités de réactivité qu'offrent les cations d'indolylméthanols et sachant que les nitrones ont la faculté de pouvoir réagir en réaction de cycloaddition, il nous a semblé pertinent de sonder la réactivité de ces deux partenaires entre eux. Ce chapitre traitera donc dans un premier temps de l'élaboration d'une nouvelle réaction d'annélation (3 + 3) entre des cations de 2-indolylméthanols et des nitrones de type **L126** (Schéma 42).





2. Résultats

2.1. Cycloadditions de 2-indolylméthanols avec des nitrones dérivées d'aldéhydes aromatiques

2.1.1. Résultats préliminaires

Le 2-indolylméthanol **2** comportant deux groupes phényles a été choisi comme substrat-test pour les essais de cycloaddition. En effet, ce composé présente de nombreux avantages comme sa facilité de synthèse, son aptitude à stabiliser la charge positive du cation au pied des deux phényles ainsi que sa promptitude à réagir en réaction de cycloaddition – comme exposé dans les parties

⁵⁸ Cordier, M.; Archambeau, A. Org. Lett. **2018**, 20, 2265–2268.
bibliographiques ci-avant. Ce composé est préparé par reflux d'une solution d'un Grignard sur l'ester d'éthyle commercial **1** correspondant (Schéma 43).



Schéma 43

En parallèle, l'aldonitrone **3** est préparée par réaction du benzaldéhyde fraichement distillé avec le chlorhydrate de *N*-méthylhydroxylamine en présence d'une base. Il est à noter que cette transformation génère exclusivement la (*Z*)-aldonitrone correspondante du fait de la répulsion stérique entre les groupements phényle et méthyle (Schéma 44).





Après avoir préparé les différents substrats, des réactions d'annélation ont été tentées. Différents acides de Lewis et de Brønsted ont été criblés dans le toluène à 50 °C (Tableau 1). L'indolyIméthanol **2** a été choisi comme réactif limitant.

Les premiers essais de criblage ont très vite démontré que cette cycloaddition (3 + 3) s'opère dans les conditions réactionnelles testées et que seul le régioisomère **4** ne se forme au cours de la transformation, l'autre régioisomère n'ayant jamais été détecté au cours de nos travaux. Celui-ci provient formellement de l'attaque de l'oxygène de la nitrone **3** au pied des deux phényles du cation de l'indolylméthanol **2**. L'évaporation lente d'une solution de **4** dans le DCM a permis d'obtenir des cristaux dont la diffraction par les rayons X a permis de confirmer la structure moléculaire de ce dernier.

De nombreux acides de Lewis sont capables de catalyser cette réaction (Entrées 3 à 9, Tableau 1) tel que le triflate d'ytterbium (III) (Entrée 3, Tableau 1) qui permet de générer l'oxazinane fusionné **4** avec un très bon rendement isolé de 82%. Par ailleurs, des acides de Brønsted peuvent aussi assurer la transformation comme l'acide *para*-toluènesulfonique, l'acide trifluoroacétique ou encore le diphénylphosphate (Entrées 9 à 19, Tableau 1).

Cette réaction d'annélation (3 + 3) est aussi possible dans l'acétonitrile et permet d'envisager une réaction compatible avec les principes de la chimie verte. La substitution du toluène par l'acétonitrile, solvant non cancérigène, permet d'abaisser la température réactionnelle à 23 °C en

37

réduisant de la même manière les temps de réaction nécessaires à la formation de l'unique régioisomère **4**. L'acide 10-camphorsulfonique et le diphénylphosphate catalysent tous deux cette annélation dans ces conditions réactionnelles (Entrées 18 et 19, Tableau 1).



Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt RMN	Rdt isolé
1	-	toluène	50 °C	24 h	9%	-
2	-	HFIP	50 °C	24 h	16%	-
3	Yb(OTf)₃	toluène	50 °C	24 h	100%	82%
4	Sc(OTf)₂	toluène	50 °C	24 h	91%	-
5	Cu(OTf)2	toluène	50 °C	24 h	83%	65%
6	InCl₃	toluène	50 °C	24 h	87%	-
7	AgNO₃	toluène	50 °C	24 h	25%	-
8	AgOTf	toluène	50 °C	24 h	84%	-
9	MsOH	toluène	50 °C	24 h	17%	-
10	TsOH•H ₂ O	toluène	50 °C	24 h	96%	-
11	TFA	toluène	50 °C	24 h	84%	84%
12	(PhO)2PO2H	toluène	50 °C	24 h	100%	99%
13	(PhO)2PO2H	DCE	50 °C	24 h	92%	-
14	(PhO)2PO2H	acétone	50 °C	24 h	53%	-
15	(PhO)2PO2H	THF	50 °C	24 h	-	-
16	(PhO)2PO2H	AcOEt	50 °C	24 h	-	-
17	(PhO)2PO2H	MeCN	50 °C	1 h	100%	-
18	(PhO)₂PO₂H	MeCN	ta	18 h	100%	99%
19	10-CSA	MeCN	ta	1 h	-	99%

Tableau 1

2.1.2. Optimisation d'une version racémique de la réaction de cycloaddition

À la suite de l'obtention de l'oxazinane **4** lors des essais préliminaires, cette réaction a été optimisée par criblages de différents paramètres réactionnels tels que la température réactionnelle ou bien encore le catalyseur et sa charge catalytique.

Au cours des essais préliminaires, quelques acides de Brønsted ont été criblés tels que l'acide trifluoroacétique, l'acide méthanesulfonique, l'acide *para*-toluènesulfonique ou encore l'acide camphorsulfonique. Ce dernier s'est avéré être un excellent catalyseur de la réaction lorsqu'utilisé

dans l'acétonitrile. En effet, 10 mol% de 10-CSA permet de convertir quantitativement les substrats en oxazinane **4** en seulement 4 h (MeCN, ta). Des essais d'optimisation de cette transformation ont alors été menés.

Effet de la charge catalytique :

Il s'avère que diminuer la charge catalytique en acide camphorsulfonique ralentit la réaction et diminue de même le rendement isolé en oxazinane **4** (Entrées 1 à 4, Tableau 2). Ainsi, utiliser 10 mol% de 10-CSA semble être approprié pour cette transformation.



Entrée	10-CSA (x mol%)	Temps réactionnel	Rdt isolé
1	10 mol%	4 h	99%
2	2 mol%	72 h	84%
3	1 mol%	96 h	82%



Effet de la concentration :

Quelques essais de réaction menées à différentes concentrations révèlent qu'il est nécessaire d'opérer l'annélation à une dilution de 0,1 M dans l'acétonitrile (Entrée 1, Tableau 3). Des réactions davantage concentrées nécessitent des agitations prolongées afin d'obtenir des rendements bons n'excellant toutefois pas celui obtenu à une dilution de 0,1 M (Entrées 2 à 4, Tableau 3). Cela peut être dû aux problèmes de solubilité rencontrés à ces concentrations plus élevées.





Afin de tester la robustesse de cette réaction, un essai d'annélation a été mené en présence d'air au lieu d'argon et en utilisant de l'acétonitrile non dégazé. Il apparaît que cette transformation soit quelque peu sensible à la présence d'air et donc qu'il faille travailler en milieu inerte afin d'optimiser les rendements réactionnels (Schéma 45).



2.1.3. Préparation de (Z)-aldonitrones

Afin d'étendre la réactivité de la (*Z*)-aldonitrone **3** sur l'indolylméthanol **2**, d'autres substrats ont été préparés au laboratoire.

L'aldonitrone **5** a été préparée au laboratoire par addition d'une hydroxylamine sur le *para*-anisaldéhyde (MeOH, ta). Les autres nitrones utilisées lors de l'étude du champ d'application ont déjà été préparées selon ce même protocole et sont disponibles au laboratoire en quantité suffisante (Schéma 46).⁵⁸



Schéma 46

D'autres aldonitrones peuvent être préparées par oxydation d'une amine secondaire par le complexe de trioxyde de méthylrhénium (VII) en présence d'eau oxygénée (MeOH, ta). De cette manière, la nitrone *N*-benzylique **6** a été synthétisée avec un très bon rendement de 82% (Schéma 47).⁵⁹



⁵⁹ Shigekazu, Y. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1997**, 70, 877-883.

2.1.4. Étude du champ d'application

L'acide camphorsulfonique a été choisi comme catalyseur pour étudier le champ d'application de cette réaction d'annélation (3 + 3). Le 10-CSA est en effet un catalyseur de choix du fait de son faible coût, de sa facilité de manipulation et de sa relative non-toxicité. La réactivité de différentes (Z)-aldonitrones a ainsi été sondée au laboratoire. Il apparaît de cette étude que les nitrones comportant des groupes aromatiques riches en électron réagissent lentement sur le cation d'indolylméthanol mais fournissent les oxazinanes correspondants avec de très bons rendements (Tableau 4, produits 9 et 12). À l'inverse, les nitrones électroniquement appauvries réagissent bien plus rapidement sur le 2-indolylméthanol 2 et génèrent les cycloadduits avec de bons rendements (Tableau 4, produits 7 et 10). La fonctionnalisation d'une nitrone par un groupe 2-furyle permet de générer l'oxazinane 13 avec un excellent rendement de 93% et cela en seulement 2,5 h malgré le fait que ce groupe soit riche en électrons et donc ne suive pas la tendance observée pour les phényles substitués par des groupement donneurs. Cependant, un groupe 3-indolyle installé sur l'aldonitrone semble gêner sa réactivité si bien qu'il faille chauffer le milieu réactionnel afin de pouvoir préparer le produit 8, difficilement purifiable. Enfin, cette réaction d'annélation supporte des groupements 1,3-benzodioxole comme avec le dérivé d'héliotropine 11 ou bien une chaîne alicyclique tel qu'un groupe cyclohexyle 14 (Tableau 4).



La réactivité des (*Z*)-aldonitrones vis-à-vis du 2-indolylméthanol **2** ne se cantonne pas aux nitrones *N*-méthyliques. Il est ainsi possible de faire varier le substituant présent à cette position en y installant par exemple un groupe benzyle ou phényle. La présence d'un substituant benzylique est supportée par la réaction d'annélation puisque celle-ci s'opère dans des conditions semblables à la réaction-type. Néanmoins, le rendement isolé de 62% en oxazinane **17** est en-deçà de celui obtenu avec le substituant *N*-méthyle certainement à cause d'une possible déstabilisation stérique au sein de la structure. Cette annélation (3 + 3) supporte de la même manière un substituant *N*-phényle, plus

encombré, positionné sur l'aldonitrone **16** et aboutit à la formation du produit **18** avec un bon rendement de 65% (Schéma 48).





La présence d'un groupement électroattracteur tel qu'un ester éthylique sur l'aldonitrone **19** ne permet malheureusement pas d'accéder à l'oxazinane **20**. En effet, dans ce cas la réaction aboutit à la formation d'un mélange complexe avec consommation totale de l'indolylméthanol **2** en seulement 25 minutes à température ambiante (Schéma 49).



Schéma 49

L'extension du champ d'application aux cétonitrones semble compromise. La cétonitrone *N*-benzylique **21** dérivée de la cyclopentanone ne réagit pas dans ces conditions réactionnelles avec le 2-indolylméthanol **2** malgré un chauffage plus élevé et une agitation prolongée (Schéma 50).





Enfin, une tentative d'extension du champ d'application de l'annélation aux oxydes de quinoléine **23** et d'isoquinoléine **25** a été tentée pour interroger la réactivité de ces nitrones cycliques aromatiques. Malheureusement, aucune réactivité n'a été observée pour ces exemples même à plus haute température. Une explication plausible serait qu'en plus d'être encombrés,

ces oxydes doivent rompre leur aromaticité pour réagir an annélation (3 + 3) ce qui est assez coûteux énergétiquement (Schéma 51).



Schéma 51

La faisabilité de cette réaction d'annélation nous a très vite orienté vers l'élaboration d'une version énantiosélective de celle-ci.

2.1.5. Développement d'une version énantiosélective de la transformation

L'utilisation du 10-CSA en tant que catalyseur de la réaction n'a malheureusement pas permis d'obtenir d'excès énantiomérique malgré le fait qu'il aurait pu s'établir une paire d'ions chirale entre le cation d'indolylméthanol et la base conjuguée de l'acide camphorsulfonique générant l'énantiosélectivité.

Étant donné que le diphénylphosphate est apte à catalyser l'annélation et que de nombreux exemples de cycloadditions de 2-indolylméthanols sont catalysés par des acides phosphoriques

chiraux (CPA) ou des phosphoramides chiraux (CPN), il nous a semblé primordial d'emprunter cette méthodologie afin de concevoir une réaction énantiosélective d'annélation (3 + 3). Un état de transition **ET-4** où le CPA interagit avec l'indolylméthanol et la nitrone pourrait alors induire l'énantiosélectivité recherchée.



2.1.5.1. Préparation d'acides phosphoriques chiraux et phosphoramides

Différents acides phosphoriques chiraux dérivés du (R)-(+)-BINOL ont été préparés au laboratoire selon les procédures décrites dans la littérature.⁶⁰ La synthèse débute par une protection des deux fonctions hydroxyles du (R)-BINOL avec un groupement éther méthoxyméthylique. En plus de protéger les alcools, les groupements -OMOM assurent la faisabilité de la double lithiation en position ortho (directed ortho metalation) à la manière des travaux initiés par Gilman et Wittig et complétés par Snieckus.⁶¹ L'ajout d'un électrophile tel que le diiode génère le composé BINOL bis-iodé 28. Une réaction de couplage croisé comme une réaction de Suzuki-Miyaura permet de fonctionnaliser le bis(iodo)BINOL 28 en composés bis-arylés 29b-h. S'en suit une déprotection des éthers de méthoxyméthyle en milieu fortement acide et une étape de phosphorylation pour aboutir aux CPA **31a-h**. Pour obtenir le catalyseur (*R*)-TRIP **31i**, un couplage de Corriu-Kumada a été réalisé avec l'organomagnésien dérivé du 1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzène (NiCl₂(PPh₃)₂, THF, 38 °C). Une fois le magnésien TRIP-MgBr préparé, celui-ci est rapidement additionné au binaphtyle bis-iodé 28 pour fournir le binaphtyle bis-arylé 29i avec un bon rendement de 78%. Une hydrolyse acide transforme le dérivé d'éthers de méthoxyméthyle 29i en diol 30i avec un rendement de 64%. Enfin, une phosphorylation en deux étapes est conduite. Premièrement, l'ajout de trichlorure de phosphoryle au diol 30i dans la triéthylamine au reflux aboutit à la formation quantitative du chlorure de phosphoryle isolable. Dans un deuxième temps, une hydrolyse en présence d'un mélange eau/pyridine transforme ce chlorure de phosphoryle en l'acide phosphorique 31i correspondant avec un rendement convenable de 47% (Schéma 52).

⁶⁰ Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 9266–9270.

⁶¹ a) Gliman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109–112. b) Wittig, G.; Fuhrman, G. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1193–1197. c) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.



Schéma 52

L'accès au composé bis-silylé **29j**, quant à lui, s'opère lors de l'addition de l'électrophile après la double lithiation du BINOL protégé **27**.⁶² Substituer l'intermédiaire bis-lithié par un chlorure de silyle (comme Ph₃SiCl) permet après déprotection des groupements MOM et phosphorylation du diol **30j** de générer le CPA silylé **31j** correspondant (Schéma 53).



⁶² Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 84–86.

Le phosphoramide *N*-triflique **31k** possédant deux aryles encombrés 2,4,6-(*i*-Pr)₃-C₆H₂ a été préparé au laboratoire. Sa synthèse fait intervenir une phosphorylation du diol **30i** par le trichlorure de phosphoryle générant dès lors le chlorure de phosphoryle intermédiairement.⁶³ La substitution du chlorure de phosphoryle par le trifluorométhanesulfonamide (EtCN, 90 °C) permet d'aboutir à la formation du CPN **31k** avec un rendement global de 49% (Schéma 54).



Schéma 54

2.1.5.2. Annélations (3 + 3) énantiosélectives

En parallèle des essais de catalyse par des acides phosphoriques chiraux, un autre type de catalyse a été criblée. Il s'agit d'une catalyse par l'acide carboxylique chiral **32**. Accessible en

seulement trois étapes de synthèse à partir de molécules commerciales et peu coûteuses, ces catalyseurs ont la propriété d'être plus acides que les CPA (pK_a(MeCN) \approx 12 contre pK_a(MeCN) \approx 13 pour les CPA). Cet acide catalyse notamment des réactions de



Pictet-Spengler et oxa-Pictet-Spengler de tryptophols par formation d'une paire d'ions chirale.⁶⁴

⁶³ Jolit, A.; Dickinson, C. F.; Kitamura, K.; Walleser, P. M.; Yap, G. P. A.; Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *40*, 6067–6076.

 ⁶⁴ a) Mittal, N.; Sun, D. X.; Seidel, D. Org. Lett. 2014, 16, 1012–1015. b) Zhu, Z.; Odagi, M.; Zhao, C.; Abboud, K.
 A.; Kirm, H. U.; Saame, J.; Lõkov; M.; Leito, I.; Seidel, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 2028–2032.

Il s'avère que cet acide catalyse la réaction d'annélation découverte au laboratoire sans pour autant fournir d'énantiosélectivité suffisante. Une solution de cet acide dans l'acétonitrile convertit les substrats **2** et **3** en oxazinane **4** avec un rendement de 83% (Entrée 1, Tableau 5). L'acide chiral **32** se comporte donc comme un simple acide de Brønsted à la manière de l'acide trifluoroacétique.



Le développement d'une version asymétrique de l'annélation (3 + 3) par catalyse par les CPA a ainsi été choisi comme l'option la plus raisonnable étant donné les précédents bibliographiques concernant les indolylméthanols et étant donné la propension de quelques acides phosphoriques, testés lors des essais préliminaires, à catalyser cette réaction.

Des essais de cycloaddition (3 + 3) énantiosélective de 2-indolylméthanols avec des aldonitrones ont ainsi été réalisés en utilisant les CPA **31a-k** précédemment préparés comme catalyseur. Le solvant acétonitrile a tout d'abord été utilisé puisqu'il avait permis de développer la version racémique de cette transformation. On constate que bon nombre de CPA sont aptes à catalyser cette annélation et permettent d'accéder à l'oxazinane **4** de manière quantitative (Entrées 1 à 6, Tableau 6). C'est notamment le cas lorsque le squelette binaphtyle est substitué par des triphénylsilyles (**31j**) ou bien substitué par des groupements légèrement encombrants tels que des phényles (**31b**) ou des 4-chlorophényles (**31c**). Néanmoins, il est à noter qu'aucun excès énantiomérique suffisant n'est mesuré dès lors que ces CPA sont utilisés en réaction.

Lorsque des CPA plus encombrés sont employés dans la transformation, on observe une augmentation significative du temps de réaction accompagnée d'une augmentation de la température réactionnelle nécessaire pour que la réaction s'opère (Entrées 7 à 14, Tableau 6). De la même manière, une baisse du rendement isolé en **4** est observée – passage de 99% de rendement avec des substituants 4-Cl-C₆H₄ (**31c**) à un rendement de 27% avec des groupes 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃ (**31d**). Enfin, l'augmentation de la taille des groupements sur les catalyseurs de CPA permet d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques pour cette annélation. Lorsqu'un groupe 9-phénantryle (**31g**) est positionné sur le catalyseur, un excès de 8% est mesuré (r.e. = 54:46, MeCN). Des substituants

48

9-anthracényles (**31h**), encore plus encombrants, induisent un excès énantiomérique de 12% (r.e. = 56:44, MeCN).

Afin d'essayer de diminuer le temps de réaction nécessaire pour cette transformation, il a été rajouté du tamis moléculaire dans le milieu réactionnel. L'objectif était ici d'obtenir dans le même temps un meilleur excès énantiomérique en évitant que des molécules d'eau n'interfèrent sur les états de transition réactionnels par établissement d'interaction faible. Un excès de 18% est obtenu dans ces conditions (r.e. = 59:41,**31h** R = 9-anthracényle, MeCN).

En parallèle, quelques réactions ont été tentées dans le toluène, tandis que le catalyseur **31b** (R = Ph) ne donne aucun excès dans l'acétonitrile (e.e. < 2%, MeCN), un excès de 16% (Entrées 4 et 5, Tableau 6) est obtenu dans le toluène (50 °C).

Ces quelques essais de catalyse énantiosélective nous conduisent à essayer la réaction avec des CPA encore plus substitués. En effet, il apparaît que dans l'acétonitrile, une augmentation de la taille des substituants des CPA s'accompagne par une augmentation significative de l'excès énantiomérique de l'oxazinane **4**. Le catalyseur (*R*)-TRIP **31i** est alors engagé en réaction dans l'acétonitrile. Celui-ci catalyse la transformation mais ne permet d'obtenir l'oxazinane **4** qu'avec un rendement faible de 35% et un excès énantiomérique de seulement 4% (r.e. = 52:48, MeCN).

Lorsque la réaction est réalisée dans le toluène (Entrée 17, Tableau 6), un bon rendement de 67% et un excès énantiomérique de 62% est observé. Quelques criblages de conditions réactionnelles ont été menés avec le phosphoramide CPN **31k**. Les tendances observées pour le catalyseur **31k** sont les mêmes que celles du (*R*)-TRIP **31i** et il s'avère que le CPN **31k** catalyse plutôt efficacement l'annélation (3 + 3) en donnant des excès énantiomériques corrects. Néanmoins, pour des raisons de disponibilité du catalyseur, l'optimisation a été poursuivie en utilisant l'acide phosphorique chiral (*R*)-TRIP **31i**.



Entrée	Catalyseur	Conditions	Solvant	Additif	Rdt isolé	e.e.	r.e.
1	31a R = H	ta, 18 h	MeCN	-	99%	< 2%	50:50
2	31j R = SiPh₃	40 °C, 24 h	MeCN	-	99%	< 2%	50:50
3	31b R = Ph	ta, 18 h	MeCN	-	99%	< 2%	50:50
4	31b R = Ph	50 °C, 3 h	MeCN	-	96%	< 2%	50:50
5	31b R = Ph	50 °C, 3 jours	toluène	-	99%	16%	58:42
6	31c R = 4-Cl-C ₆ H ₄	ta, 24 h	MeCN	-	99%	< 2%	50:50
7	31d R = 3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	80 °C, 6 jours	MeCN	-	27%	2%	51:49
8	31d R = 3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	50 °C, 3 jours	toluène	-	pas de conversion	-	-
9	31e R = 1-naphtyle	80 °C, 6 jours	MeCN	-	27%	2%	51:49
10	31e R = 1-naphtyle	80 °C, 2 jours	toluène	-	mélange complexe	-	-
11	31f R = 2-naphtyle	80 °C, 6 jours	MeCN	-	62%	< 2%	50:50
12	31f R = 2-naphtyle	80 °C, 2 jours	toluène	-	mélange complexe	-	-
13	31g R = 9-phénantryle	80 °C, 7 h	MeCN	-	75%	8%	54:46
14	31h R = 9-anthracényle	80 °C, 4 jours	MeCN	-	39%	12%	56:44
15	31h R = 9-anthracényle	80 °C, 5 jours	MeCN	tamis 4 Å	29%	18%	59:41
16	31i catalyseur TRIP	60 °C, 40 h	MeCN	tamis 4 Å	35%	4%	52:48
17	31i catalyseur TRIP	60 °C, 3 jours	toluène	tamis 4 Å	67%	62%	81:19
18	31k CPN TRIP	60°C, 20 h	toluène	tamis 4 Å	-	68%	84:16

Tableau 6

Le choix du solvant réactionnel apparaît comme primordial pour cette réaction. Des solvants de structure ou polarité proches du toluène ont ainsi été criblés. Tous les solvants aromatiques testés rendent possible l'annélation mais aucun d'eux n'a permis d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques, mis à part dans le cas du benzène ou du *para*-xylène. Du fait de la toxicité du benzène et du haut point d'ébullition du *para*-xylène comparativement au faible gain d'excès énantiomérique obtenu, ces deux solvants n'ont pas été retenus dans l'optimisation de la cycloaddition (3 + 3) énantiosélective (Entrées 2 et 5, Tableau 7). Les autres solvants aromatiques ou chlorés présentant des substituants polaires n'aboutissent pas à un excès élevé dû certainement à la trop forte polarité du solvant, dissociant dès lors les interactions faibles établies entre le CPA **31i**, l'indolylméthanol **2** et la nitrone **3** au cours de l'état de transition de type **ET-4**.

Après avoir remarqué qu'une augmentation de la polarité du milieu entraîne une baisse de l'excès énantiomérique, nous nous sommes intéressés à opérer la réaction dans un mélange moins polaire. Malheureusement, l'utilisation d'un mélange équivolumique de cyclohexane et de toluène n'a pas permis d'augmenter la valeur de l'excès énantiomérique (Entrée 14, Tableau 7).

2	OH + Ph + Ph	⊖ 0,⊕,Me 1 Ph 3 (1,1 équiv)	(<i>R</i>)-TRIP 4 Å MS solva 60 °(31i (10 mol%) (1 g/mmol) nt (0,1 M) C, 2 jours	Ph N 4	Me ≻N O Y Ph Ph
	Entrée	Solvan	t	e.e.	r.e.	
	1	toluèn	e	62%	81:19	
	2	benzèn	ie	62%	81:19	
	3	<i>o</i> -xylène		14%	57:43	
	4	<i>m</i> -xylène		56%	78:22	
	5	<i>p</i> -xylèn	e	64%	82:18	
	6	mésitylè	ene	28%	64:36	
	7	Ph-NO	2	<2%	50:50	
	8	Ph-CF:	3	24%	62:38	
	9	Ph-Cl		60%	80:20	
	10	1,2-dichlorob	enzène	32%	66:34	
	11	C ₆ F ₆		28%	64:36	
	12	DCE		8%	54:46	
	13	CHCl₃		40%	70:30	
	14	C ₆ H ₁₂ /toluèn	e = 1:1	56%	78:22	

Tableau 7

Le solvant choisi pour la suite de l'étude est donc le toluène distillé. Il apparaît que la diminution de cette charge permet d'améliorer la valeur de l'excès énantiomérique (Entrées 1 à 5, Tableau 8). Une charge catalytique de seulement 0,1 mol% peut d'ailleurs être employée mais déconseillée pour nos travaux étant donné l'incertitude existante sur la mesure de la masse lors de la pesée du catalyseur. Pour la suite de nos travaux, la charge catalytique en catalyseur (*R*)-TRIP **31i** est fixée à 1 mol%. Cette faible quantité de catalyseur permet également de faciliter les traitements post-réactionnels.



Tableau 8

La température réactionnelle a un faible impact sur la transformation. Une température minimale de 55 °C semble nécessaire dans le toluène pour que la réaction puisse se reproduire. L'excès énantiomérique est alors maximal pour une température de 60 °C et l'excès diminue très légèrement lorsque la température est abaissée ou augmentée (Entrées 1 à 4, Tableau 9).



Tableau 9

Étant donné que la charge catalytique possède une influence sur l'excès énantiomérique de l'oxazinane **4** formé et qu'une diminution de cette charge peut être considérée comme une dilution du catalyseur par rapport aux différents réactifs, nous nous sommes demandé si plus généralement la concentration du milieu réactionnel pouvait exercer une influence sur cet excès. Différents criblages de concentration permettent de soutenir que plus le milieu est dilué et meilleur est l'excès énantiomérique (Entrées 1 à 4, Tableau 10). Une dilution à 0,01 M permet d'obtenir un excès énantiomérique très satisfaisant de 83%. Cependant, cela est difficilement réalisable en dehors de la phase d'optimisation de cette réaction. En effet, cela limite toute montée en échelle de la transformation ou simple utilisation lors de l'étude du champ d'application. Enfin, dans ces meilleures conditions, l'emploi du phosphoramide chiral **31k** n'a pas permis d'améliorer ce résultat et l'excès observé de 82% est similaire.



Tableau 10

Après un rapide criblage de la stœchiométrie des substrats, il apparaît qu'un large excès de 2-indolylméthanol **2** diminue l'excès énantiomérique (Entrée 1, Tableau 11). Une stœchiométrie inverse renvoie de meilleures valeurs d'excès énantiomériques sans toutefois exceller l'excès énantiomérique obtenu avec un excès de 10% en nitrone **3** (Entrées 2 et 3, Tableau 11).





La dernière voie d'optimisation restante pour nos travaux réside dans le mode d'addition des substrats **2** et **3**. Il a été précédemment démontré qu'une forte dilution des réactifs engendrait un gain d'excès énantiomérique. Aussi, une addition lente d'un ou des deux réactifs pourrait aller en ce sens puisque cela reviendrait à diminuer la quantité de produits disponible dans le milieu réactionnel,

à un instant donné, sans pour autant avoir à travailler avec une trop grande quantité de solvants. De plus, nous avons supposé qu'un des deux réactifs pourrait être susceptible d'interférer négativement avec un potentiel état de transition **ET-4**. Plusieurs jeux d'addition ont ainsi été criblés et sont à comparer avec les résultats obtenus pour la même



réaction où tous les réactifs ont été introduits directement ensemble (Entrée 1, Tableau 12). Une addition lente de l'aldonitrone **3** diminue drastiquement l'excès énantiomérique pour cette réaction tandis qu'une addition lente de l'indolylméthanol **2** ne semble pas avoir d'effet sur cet excès (Entrées 2 à 4, Tableau 12). Enfin, une addition simultanée des deux substrats **2** et **3** sur 12 h est à la défaveur de l'excès énantiomérique (Entrée 5, Tableau 12). L'addition lente de l'indolylméthanol a également été conduite à 90 °C pour assurer une réaction plus rapide *via* un état de transition **ET-4** non perturbé. Dans ce cas, un excès énantiomérique de 72% a été observé, mais cette valeur reste plus faible que l'excès obtenu précédemment dans des conditions plus diluées (0,01 M, e.e. = 82%) (Entrée 6, Tableau 12).

2	$ \begin{array}{c} OH \\ N \\ H \\ \end{array} \begin{array}{c} OH \\ Ph \\ Ph \\ \end{array} + \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array} $ $ \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array} $ $ \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array} $ $ \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array} $ $ \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \\ \end{array} $ $ \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \\ O \\ \end{array} $	Me (R)-TRIP 31i 4 Å MS (1 g toluène (0,1 I 3 équiv)	(1 mol%) /mmol) M), 60 °C	Ph _* N 4	N O (Ph Ph
Entrée	Durée d'ajout de 2	Durée d'ajout de 3	Température	e.e.	r.e.
1	-	-	60 °C	68%	84:16
2	-	12 h	60 °C	38%	69:31
3	12 h	-	60 °C	62%	81:19
4	24 h	-	60 °C	68%	84:16
5	12 h	12 h	60 °C	24%	62:38
6	12 h	-	90 °C	72%	86:14

Mo

Tableau 12

2.2. Publications des travaux de Shi et réorientation de nos objectifs

Au cours de nos travaux de recherche, Shi et son équipe ont présenté la première synthèse d'oxazinanes fusionnés à un indole **4** par cycloaddition (3 + 3) en 2021.⁶⁵ Comme prouvé dans nos travaux, les aldonitrones **3** sont aussi susceptibles de réagir sur les indolylméthanols **2** *via* une catalyse acide pour former les cycloadduits **4**. Le catalyseur utilisé est ici un acide phosphorique chiral dérivé du H₈-BINOL possédant deux groupes encombrants 9-phénanthrényles. Dans ces conditions, le cycloadduit est obtenu avec un rendement modeste de 12% et un faible excès énantiomérique de 59%. Des calculs DFT suggère que l'état de transition **ET-5** permet de justifier l'énantiosélectivité observée par l'établissement de plusieurs interactions entre la nitrone **3**, le 2-indolylméthanol **2** et le CPA **L109** (Schéma 55).



⁶⁵ Li, T.-Z.; Liu, S.-J.; Sun, Y.-W.; Deng, S.; Tan, W.; Jiao, Y.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2355–2363.

En présence de HFIP en tant qu'additif de la réaction, Shi et son équipe ont montré que la catalyse est bien plus efficace. En effet, l'ajout de 60 mol% de HFIP conduit à une amélioration du rendement et de l'énantiosélectivité de la réaction d'annélation. Le rendement est alors de 95% et l'excès énantiomérique atteint désormais 91%. Cela peut être justifié par la formation d'un nouvel état de transition **ET-6** dans lequel le HFIP développe trois interactions supplémentaires entre l'aldonitrone **3**, le 2-indolylméthanol **2** et le CPA **L109** améliorant dès lors la sélectivité de la cycloaddition (Schéma 56).





Ces résultats nous ont conduit à modifier nos travaux de recherche vers l'étude d'autres partenaires de cycloaddition. Aussi nous sommes-nous amenés à étudier la possibilité de faire réagir des 2-indolylméthanols avec des nitrones dérivées d'isatine.

2.3. Cycloadditions de 2-indolylméthanols avec des nitrones dérivées d'isatines

2.3.1. État de l'art et objectifs

Bien que facilement préparable par simple condensation d'une hydroxylamine sur une isatine, les (*E*)-cétonitrones d'isatine sont peu utilisées en réaction de cycloaddition. Tout comme les (*Z*)-aldonitrones, ces nitrones d'isatine sont des réactifs intéressants tant par leur stabilité et facilité de manipulation que par les structures hypothétiquement générables après cycloaddition. En l'espèce, très peu d'exemples de cycloaddition de tels composés sont référencés dans la littérature. Un exemple particulièrement intéressant est celui des travaux de Chen et de son équipe, qui en 2017 ont montré que les cétonitrones d'isatine **L129** étaient en mesure de réagir en tant que dipôle 1,3 vis-à-vis des cations aza-oxyallyliques électrophiles **L131** pour former les composés spirocycliques **L132** (Schéma 57).⁶⁶





D'autres dipôles 1,3 peuvent se cycliser sur les nitrones d'isatine. C'est par exemple le cas du cyclopropane activé **L134**, qui en présence de l'acide de Lewis Yb(NTf₂)₃, génère un dipôle 1,3 carboné électrophile susceptible de réagir sur la cétonitrone **L133** et former les cycloadduits **L135** et **L136** selon un rapport 15:1 (Schéma 58).⁶⁷



⁶⁶ Lin, W.; Zhan, G.; Shi, M.; Du, W.; Chen, Y. Chin. J. Chem. **2017**, 35, 857–860.

⁶⁷ Yang, H.-B.; Shi, M. Org. Biomol. Chem. **2012**, 10, 8236-8243.

Enfin, les nitrones d'isatine peuvent également réagir avec des composés insaturés. En l'espèce, l'acétylènedicarboxylate de diméthyle **L138** peut s'additionner sur la nitrone **L137** pour former intermédiairement le cycloadduit **L139**, qui se réarrange en composé spiro bis-indolique **L140** en présence de silice (Schéma 59).⁶⁸



Schéma 59

Les structures susceptibles d'être générées par une réaction d'annélation (3 + 3) de cétonitrones d'isatine en présence de 2-indolylméthanols sont uniques et riches en fonctionnalisation. La présence même d'un noyau indole est intéressante pour des applications biologiques ou pharmacologiques de même que la présence du squelette 1,2-oxazinane fusionné à l'indole. Le fragment isatine possèdent des propriétés biologiques remarquables. Il est notamment à la base certains médicaments anticancéreux,⁶⁹ antiviraux,⁷⁰ anti-VIH⁷¹ ou antituberculeux.⁷² La mitragynine pseudoindoxyle, extraite de la *Mitrargynana Speciosa* (appelée Kratom) d'Asie du Sud-Est, est connue depuis longtemps pour ses propriétés analgésique et psychotrope proche de l'opïum. ⁷³ La cipargamine, composé comportant une isatine spiro liée à une pipéridine fusionnée à un indole, possède des propriétés antipaludéennes. ⁷⁴ Des structures comportant une isatine spirannique, à l'image du composé L**141** aux propriétés anticancéreuses, sont aussi biologiquement actives (Schéma 60).⁷⁵

⁶⁹ Tripathy, R.; Reiboldt, A.; Messina, P. A.; Iqbal, M.; Singh, J.; Bacon, E. R., Angeles, T. S.; Yang, S. X.; Albom, M. S.; Robinson, C.; Chang, H.; Ruggeri B. A.; Mallamo, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2158–2162.

⁶⁸ Yang, H.-B.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4088–4097.

⁷⁰ Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Tuntland, T.; Zhang, K.; Karanewsky, D.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2109–2112.

⁷¹ Bal, T. R.; Anand, B.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4451–4455.

⁷² Aboul-Fadl, T.; Bin-Jubair, F. A. S. Int. J. Res. Pharm. Sci. **2010**, *1*, 113–126.

 ⁷³ a) Takayama, H.; Ishikawa, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Ponglux, D.; Koyama, F.; Matsumoto, K.;
 Moriyama, T.; Yamamoto, L. T.; Watanabe, K.; Murayama, T.; Horie, S. *J. Med. Chem.* 2002, *45*, 1949–1956. b)
 Yamamoto, L. T.; Horie, S.; Takayama, H.; Aimi, N.; Sakai, S.; Yano, S.; Shan, J.; Pang, P. K.; Ponglux, D.;
 Watanabe, K. *General Pharmacology* 1999, *33*, 73–81.

 ⁷⁴ White, N. J.; Pukrittayakamee, S.; Phyo, A. P.; Rueangweerayut, R.; Nosten, F.; Jittamala, P.; Jeeyapant, A.; Jain, J. P.; Lefèvre, G.; Li, R.; Magnusson, B.; Diagana, T. T.; Leong, F. J. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 403–410.
 ⁷⁵ Wang, Y.; Tang, X.; Shao, Z.; Ren, J. J. Antibiot. **2014**, *67*, 395–399.





Ainsi, l'objectif de notre travail est de développer une voie d'accès aux oxazinanes spiranniques L144 par cycloaddition (3 + 3) entre les nitrones L143 et les 2-indolylméthanols L142 (Schéma 61).





2.3.2. Résultats préliminaires

La cétonitrone d'isatine **34** a été préparée au laboratoire afin d'être utilisée comme substrat-test pour sonder sa réactivité en cycloaddition auprès de 2-indolylméthanols. L'addition de la *N*-méthylhydroxylamine sur l'isatine **33** conduit à la formation d'un unique produit correspondant au composé **34**. Ici l'hydroxylamine, suffisamment nucléophile par effet alpha de l'oxygène, ne s'additionne que sur le carbonyle en α du lactame et génère dès lors une (*E*)-cétonitrone par répulsion stérique du groupe méthyle avec le fragment aromatique. Cette nitrone d'isatine **34** a alors été mise en réaction avec le 2-indolylméthanol **2** (MeCN, 60 °C) en présence d'un catalyseur. Le 10-CSA apparaît comme un catalyseur de choix pour cette annélation en permettant de générer le produit **35** avec un excellent rendement de 88% (Schéma 62).





2.3.3. Préparation des substrats

2.3.3.1. Synthèse de 2-indolylméthanols

Plusieurs autres 2-indolylméthanols ont été synthétisés dans le but d'étendre et de vérifier la compatibilité chimique de cette transformation avec d'autres groupements réactifs. C'est notamment le cas des indolylméthanols **37a-e** possédant un halogène ou un groupement éther en position C_5 de l'indole, provenant des précurseurs commerciaux **36a-e** (Schéma 63).



Schéma 63

Enfin, la préparation du 2-indolylméthanol **37f** dérivant du 1-méthylindole-2-carboxylate d'éthyle **36f** a été faite dans le but de vérifier si la présence d'un hydrogène sur l'azote est nécessaire ou non au bon déroulement de la cycloaddition (Schéma 64).



2.3.3.2. Synthèse de cétonitrones d'isatine

Différentes (*E*)-cétonitrones d'isatine ont été préparées selon les méthodes décrites dans la littérature. Les nitrones **39a-c** possédant un groupement en position C_4 ne semblent pas être accessibles selon ces procédures, ce qui pourrait être dû à une trop grande déstabilisation stérique entre ce groupement et l'oxygène de la nitrone. La substitution de l'isatine par des groupements à d'autres positions telles qu'en C_5 , C_6 ou C_7 est possible et conduit à la formation de cétonitrones **39d-q** avec des rendements bons à modérés (Schéma 65).





La réduction des composés nitro **40a-e** par de la poudre de zinc, en présence d'un acide faible qu'est le chlorure d'ammonium dans un mélange eau/éthanol à 5 °C permet de former les hydroxylamines correspondantes **41a-e**. Les rendements isolés ainsi que la pureté de ces hydroxylamines sont fluctuants étant donné la difficulté à contrôler cette réduction par formation de sous-produits azotés de différents degrés d'oxydation (composés nitroso, hydroxylamine, aniline, azoxy, hydrazo ou encore azo).⁷⁶ La variation des groupements greffés sur l'hydroxylamine est une fois de plus possible et assez bien supportée lors de la préparation d'autres cétonitrones d'isatine. À ce titre, les nitrones *N*-aryliques **42a-e** ont été obtenues et permettront de sonder les effets électroniques ainsi que l'impact de l'encombrement stérique – comparativement aux nitrones *N*-méthyliques (Schéma 66).



⁷⁶ Cole, K. P.; Johnson, M. D.; Laurila, M. E.; Stout, J. R. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 288–294.

Des isatines *N*-benzyliques, encore plus encombrées, ont été synthétisées au laboratoire. En l'espèce, la condensation de la *N*-benzylhydroxylamine sur l'isatine **33** (MeOH, ta) fournit la (*E*)-cétonitrone d'isatine **43** avec un bon rendement de 74% après purification par chromatographie liquide sur gel de silice puis recristallisation dans l'acétate d'éthyle bouillant (Schéma 67).





La *N*-(4-méthoxybenzyl)hydroxylamine **45** a quant à elle été préparée par réduction de l'oxime du 4-méthoxybenzaldéhyde **44** par un donneur d'hydrure.⁷⁷ Le cyanoborohydrure de sodium, réducteur plutôt doux, est ici employé pour son habilité à réduire sélectivement les imines et oximes en amines et hydroxylamines respectivement ainsi que pour sa remarquable stabilité vis-à-vis de la présence d'eau dans le milieu réactionnel. La condensation de l'hydroxylamine **45** sur l'isatine **33** fournit la *N*-(4-méthoxybenzyle) cétonitrone d'isatine **46** avec un rendement correct de 59% (Schéma 68).





Enfin, la condensation de la *N*-méthylhydroxylamine sur l'isatine *N*-méthylée **47** commerciale permet de former la cétonitrone *N*,*N*'-diméthylée **48** avec un très bon rendement de 81% (Schéma 69).



⁷⁷ Wang, H.; Yang, J. C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8428–8431.

2.3.4. Optimisation de la réaction d'annélation (3 + 3)

Au cours de la phase d'optimisation de la réaction, il est très vite apparu la nécessité de placer le 2-indolylméthanol **2** en excès. Contrairement à la réaction d'annélation (3 + 3) des (*Z*)-aldonitrones présentée ci-avant, où ces nitrones étaient présentes en excès dans le milieu réactionnel, la transformation est plus lente avec les (*E*)-cétonitrones d'isatine **34**. Cette cinétique moins rapide peut être corrélée au plus fort encombrement stérique inhérent aux cétonitrones comparativement aux aldonitrones.

La stœchiométrie des réactifs de cette annélation impacte clairement le rendement en produit **35** isolé. À 60 °C, un excès de 10% en quantité de matière du 2-indolylméthanol **2** par rapport à la cétonitrone d'isatine **34** permet d'isoler 88% d'oxazinane fusionné **35** (Entrée 1, Tableau 13). À température ambiante et avec un excès de 30% en quantité de matière d'indolylméthanol **2**, l'oxazinane **35** est isolé avec un excellent rendement de 95% (Entrée 3, Tableau 13). Il est à noter que la diminution de la température de réaction entraîne une augmentation des durées nécessaires pour atteindre la complétion de la réaction. Cette réaction d'annélation est alors davantage en accord avec les principes de la chimie verte puisque la réaction s'opère désormais à température ambiante, de manière catalytique avec un catalyseur relativement non toxique et peu cher et dans un solvant non cancérigène.





Une fois les conditions de réaction déterminées, le champ d'application de cette réaction d'annélation a été sondé.

2.3.5. Champ d'application

Les diverses cétonitrones et 2-indolylméthanols, dont la préparation a été présentée ci-avant, ont été employés en réaction d'annélation (3 + 3). Lors de l'étude du champ d'application, de nombreux problèmes expérimentaux tels que des difficultés de purification des cycloadduits sont apparus. De plus, de nombreux composés finaux ne sont pas solubles dans la plupart des solvants deutérés hormis dans la pyridine-d₅ ou encore dans le dmso-d₆. Néanmoins, ces deux derniers solvants ne permettent pas d'obtenir de spectres RMN du proton et du carbone 13 exploitables pour ces composés. La fonctionnalisation par protection d'un des deux azotes indoliques permet, par diminution de la polarité globale de la molécule, une séparation plus aisée par chromatographie ainsi qu'une meilleure solubilité dans le chloroforme deutéré par exemple. Le produit d'acétylation sélective **63** est obtenu par reflux dans l'anhydride acétique avec un rendement de 77% (Schéma 70).





Il ressort de cette étude du champ d'application que cette cycloaddition supporte différents substituants aux natures électroniques diverses. Ainsi est-il possible de former les composés spiranniques fluorés (49, 55 et 59), chlorés (50, 54, 56 et 60) ou bromés (57 et 61) aux positions C₅, C₆ et C₇ à partir des cétonitrones correspondantes. Ces cycloadditions demeurent sensibles à l'environnement stérique des substrats greffés puisque dans la série des halogènes, les temps de réaction s'allongent et les rendements diminuent au fur et à mesure que le numéro atomique croît. Le composé iodé 51 quant à lui est difficile d'accès étant donné son instabilité relative et le trop grand encombrement stérique généré par l'atome d'iode. La présence du fragment trifluorométhyle en position C_7 de la cétonitrone **39q** n'a pas permis d'étendre le champ d'application à d'autres groupements électroattracteurs, autres que halogénés, puisque la réaction a abouti à la formation d'un mélange complexe de sous-produits. Il est possible de fonctionnaliser les cétonitrones d'isatine par des groupements électrodonneurs et de les faire réagir en cycloaddition (3 + 3) avec le 2-indolylméthanol 2. Ainsi, le composé spiro 52 méthylé en position C_5 de la nitrone ainsi que le composé spiro 53 diméthylé en C₅ et C7 de la cétonitrone ont été formés avec des rendements de 96% et 23%, respectivement. La présence d'un second groupe méthyle fait alors chuter le rendement en cycloadduit 53 et cela peut être corrélé par l'encombrement stérique apporté par celui-ci. Enfin, la présence d'un groupement méthoxy, fortement électrodonneur, en position C₆ de la nitrone est tolérée et conduit à la formation de 33% du composé spiro 58 (Schéma 71).



Schéma 71

Les différents 2-indolylméthanols **37a-e** ont été engagés en cycloaddition et permettent d'obtenir les cycloadduits **74-78** correspondants avec d'excellents rendements compris entre 77% et 99%. On notera que les temps de réaction de ces réaction se sont grandement rallongés, ce qui pourrait provenir de l'encombrement stérique important des composés gênant leur approche selon un



hypothétique état de transition de type **ET-5**. La protection des composés spiranniques par un acétyle en composés **79-83** n'est ici pas nécessaire, mais facilement réalisable, puisque les produits **74-78** fonctionnalisés sur le 2-indolylméthanol sont facilement purifiables et répondent bien à l'analyse par RMN. Ce criblage de substituants a notamment permis de préparer le composé **77** dont la cristallisation par évaporation lente d'une solution saturée de celui-ci dans le DCM a permis de confirmer la structure moléculaire par diffraction des rayons X (Schéma 72).



D'autres nitrones *N*-fonctionnalisés **42a-e** ont été essayées en réaction de cycloaddition (3 + 3) et fournissent avec d'excellents rendements compris entre 78% et 99% les oxazinanes **84-88**. Les temps de réaction sont ici plus rapides et les composés spiranniques **84-88** obtenus sont facilement isolables et caractérisables (Schéma 73).





Contrairement aux *N*-phénylnitrones **42a-e**, les *N*-benzylnitrones **43** et **46** sont moins réactives et fournissent les cycloadduits **94** et **95**, respectivement, avec de moins bons rendements. La cétonitrone *N*-benzylée **43** requiert cinq jours de réaction pour arriver à complétion du substrat de départ mais ne permet d'isoler que 41% de cycloadduit **94**, notamment à cause de difficulté de purification. La cétonitrone **46** possédant un groupement *para*-méthoxybenzyle, quant à elle, réagit plutôt rapidement sur le 2-indolylméthanol **2** et forme le produit **95** en seulement 24 heures. Néanmoins, du fait de l'impossibilité de purifier convenablement ce cycloadduit, celui-ci a été acétylé ultérieurement afin d'isoler 26% du composé *N*-acétylé **96** (2 étapes). Ces difficultés de synthèse et de réactivité sont certainement reliées au trop fort encombrement stérique des substituants *N*-benzyles (Schéma 74).



L'utilisation de la nitrone **48** dérivée de la *N*-méthylisatine **47** ne semble pas gêner sa propension à réagir en cycloaddition vis-à-vis des 2-indolylméthanols. Cela permet d'aboutir rapidement au composé **97** tout en s'affranchissant des problèmes de purification et de solubilité par protection de l'azote par le groupe méthyle (Schéma 75).



Schéma 75

Par ailleurs, l'emploi du 2-indolylméthanol *N*-méthylé **37f** empêche totalement la réaction de cycloaddition (3 + 3) de s'opérer. En effet, en présence des cétonitrones **34** et **48**, les cycloadduit **98** et **99** attendus n'ont pas été isolés ni même observés. En lieu et place de l'annélation s'opère une autre réaction transformant de manière intramoléculaire le 2-indolyméthanol **37f** en composé tétracyclique **100**. Cette réaction secondaire n'a par ailleurs jamais été observée avec d'autres indolylméthanols. Elle peut être vue comme une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire ou comme une électrocyclisation du cation du 2-indolylméthanol **37f** (Schéma 76).



Schéma 76

2.3.6. Mise au point d'une version énantiosélective de l'annélation (3 + 3) de nitrones dérivées d'isatine

Dans la continuité des travaux menés sur le développement des cycloadditions énantiosélectives des (*Z*)-aldonitrones, la mise au point d'une version énantiosélective des annélations (3 + 3) de nitrones dérivées d'isatine a été questionnée. Les conditions réactionnelles optimales développées pour les aldonitrones ont été employées avec la cétonitrone **34**. Il s'avère que dans ces conditions (60 °C, toluène), le catalyseur (*R*)-TRIP **31i** ne parvient pas à assurer la cycloaddition

escomptée puisque seul un mélange complexe de substrats de départ et de sous-produits est obtenu. La présence du groupement amide de la cétonitrone **34** pourrait être la cause de cette absence de réaction. En effet, le carbonyle et l'hydrogène de l'amide sont respectivement une base et un acide de Lewis pouvant potentiellement interagir avec le CPA **31i**, par établissement de liaisons faibles, et donc empêcher la formation de l'état de transition **ET-7** (Schéma 77).







Le recours aux nitrones d'isatine *N*,*N*'-diméthylées **48** n'a malheureusement pas permis d'accéder aux cycloadduits énantioenrichis **97**. Les différents acides phosphoriques chiraux criblés ont à chaque fois menés la réaction à la formation d'un mélange complexe de produits de départ et de produits de dégradation (Tableau 14).





2.3.7. Fonctionnalisation des 1,2-oxazinanes spiranniques

À la manière de la réaction d'acétylation présentée précédemment, les cycloadduits 1,2-oxazinanes spiranniques sont en mesure de réagir avec des électrophiles. En l'espèce, l'oxazinane **35** réagit avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle pour former le composé **101** possédant un fragment carbamate relativement stable. Il est à noter qu'un excès de dicarbonate de di-*tert*-butyle, comme pour l'anhydride acétique, ne permet pas de fonctionnaliser le second azote lié à un hydrogène sur la molécule. Cet azote indolique est protégé par le fort encombrement stérique généré par le groupement *gem*-diphényle adjacent (Schéma 78).



En revanche, en présence d'un plus petit électrophile, tel que l'iodure de méthyle, et de l'aide d'une base forte il est possible de fonctionnaliser les composés spiro **97** et **76** en oxazinanes **99** et **102**, respectivement, entièrement *N*-méthylés. Ici, l'azote de l'indole est méthylé malgré la présence des deux phényles (Schéma 79).





Des réactions de couplage croisé ont ensuite été tentées sur des composés 1,2-oxazinaniques halogénés afin d'étendre la fonctionnalisation de ces molécules. Les cycloadduits *N*-acétylés ont tout d'abord été utilisés en réaction de couplage avec divers partenaires. En présence d'une base forte, le LiHMDS, et d'une monophosphine dialkylbiaryle telle que la XPhos combinée à une source de palladium (0), le composé bromé **81** a été engagé en réaction de couplage croisé de Buchwald-Hartwig avec la pyrrolidine. Aucun produit de couplage **103** n'a été détecté dans le milieu réactionnel mais il s'avère que dans ces conditions l'ozaninane **81** se désacétyle en composé **76**. Cette déprotection du groupe acétyle peut être rationnalisée comme provenant de la transamidation du fragment *N*-acétyle par la pyrrolidine en milieu fortement basique (Schéma 80).



Schéma 80

Une tentative de réaction de borylation de Miyaura a par la suite été menée sur le composé chloré *N*-acétylé **80** en présence de bis(pinacolato)dibore, d'acétate de potassium et d'acétate de palladium (II). Malgré un mélange porté au reflux pendant plusieurs jours, ces conditions

réactionnelles n'ont pas permis de transformer le substrat chloré **80** en ester pinacolique de l'acide indolylboronique **104**. Un mélange complexe de sous-produits est alors obtenu (Schéma 81).





Une tentative de réaction entre le substrat chloré **69** et l'ester pinacolique de l'acide vinylboronique, en présence de carbonate de césium et d'une source de palladium (II) n'a pas permis encore d'assurer le couplage de Suzuki-Miyaura attendu. En lieu et place de la fonctionnalisation du chloré **69** par un groupe vinyle en produit **105** s'est opéré une désacétylation en composé **56**. La présence d'eau, d'une base et d'un chauffage fort a sans doute clivé le fragment *N*-acétyle du substrat **69** (Schéma 82).





Enfin, deux couplages de Sonogashira entre les composés bromés **70** et **92** et des alcynes vrais ont été essayés. Ces réactions n'ont pas abouti à la formation des cycloadduits correspondants **107** et **109**, seuls subsistaient les produits de départ (Schéma 83).



Schéma 83

Au vu des précédents résultats, il apparaît clairement que le groupement *N*-acétyle empêche d'une quelconque manière la faisabilité des réactions de couplage croisé. Peut-être que la présence d'un amide secondaire chélate les complexes de palladium bloquant *in fine* la réactivité de ces derniers. Ainsi, des cycloadduits totalement *N*-méthylés ont par la suite été utilisés en réaction de couplage. Les substrats bromés **110** et **102** ont à ce propos été mis en réaction avec des alcynes vrais en présence d'une source de palladium (II), d'iodure de cuivre (I), de phosphine et d'une base organique en vue de réaliser des couplage de Sonogashira. Malheureusement, aucune de ces deux transformations n'a montré moindre la moindre conversion, seuls les substrats initiaux **110** et **102** ont été récupérés à l'issue d'un chauffage prolongé des milieux réactionnels (Schéma 84).



Finalement, la stratégie consistant à protéger les azotes par des groupes méthyles s'est avérée fructueuse puisque cela a permis d'opérer une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre le composé bromé *N*,*N*'-diméthylé **110** et l'acide phénylboronique en présence de carbonate de potassium et d'une source de palladium (II) avec un bon rendement isolé de 68% (Schéma 85).



Schéma 85

De la même manière, une réaction de Heck a pu être conduite entre le produit bromé **110** et l'acrylate d'éthyle. Cela conduit à la formation de l'oléfine de configuration (*E*) avec certes un rendement modeste de seulement 19% mais certainement optimisable par modification de quelques paramètres réactionnels (Schéma 86).




D'autres transformations impliquant nos cycloadduits à six chaînons ont été tentées. La réduction de la liaison azote-oxygène du cycle oxazinane **35** en δ -aminoalcool **116** par quelques espèces réactives n'a malheureusement pas aboutie. L'emploi de zinc métallique couplé à un acide tel que du chlorure d'ammonium dans un mélange d'eau et de méthanol n'a pas transformé l'oxazinane **35** en composé **116** (Entrée 1, Tableau 15). L'utilisation d'iodure de samarium (II) n'a pas non plus permis de rompre cette liaison azote-oxygène (Entrée 2, Tableau 15).



Enfin, la réduction du lactame **35** en amine secondaire **117** a été essayée. L'emploi d'un mélange de tétrahydruroborate de sodium et de diiode, générant *in situ* du borane, n'a montré aucune conversion dans la transformation de l'amide **35** en amine **117** (Entrée 1, Tableau 16). De même, les complexes de borane•THF et de borane•sulfure de diméthyle ne permettent pas d'accéder aux amines **117**, pis encore cela aboutit à la formation de mélange complexes de sous-produits (Entrées 2 et 3, Tableau 16). Des réductions utilisant des aluminohydrures ont alors été tentées. Tandis qu'aucune réaction ne se déroule en présence de Red-Al®, l'utilisation de LAH génère un mélange complexe de sous-produits (Entrées 4 et 5, Tableau 16).



Tableau 16

2.4. Cycloadditions d'autres indolylméthanols

2.4.1. Préparation des substrats de départ

Synthèse du phényl-2-indolylméthanol :

Le composé **120** analogue de l'indolylméthanol **2** a été préparé. Celui-ci ne comporte qu'un seul groupe phényle ainsi présente-t-il moins de gêne stérique au niveau de de la fonction alcool mais une moins bonne stabilisation de la charge positive du cation dérivé de l'indolylméthanol **120**. Afin d'accéder à ce produit, l'indole-2-carboxylate d'éthyle **1** est réduit en alcool primaire par le tétrahydruroaluminate de lithium (THF, 0 °C).⁷⁸ Cela fournit quantitativement l'alcool indolique **118** qui est ensuite réoxydé en aldéhyde **119** par du dioxyde de manganèse (DCM, ta).⁷⁹ S'en suit une addition d'un Grignard selon la procédure de Shi.³⁵ Une addition lente à 0 °C d'une solution de bromure de phénylmagnésium sur l'aldéhyde **119** permet d'aboutir de manière quantitative au phényl-2-indolylméthanol **120** (Schéma 87).



Schéma 87

⁷⁸ Kumamoto, T.; Nagayama, S.-I.; Hayashi, Y.;Kojima, H.; David, L.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1155–1170.

⁷⁹ Tsotinis, A.; Afroudakis, P. A.; Davidson, K.; Prashar, A.; Sugden, D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6436–6440.

Synthèse du phényl-3-indolylméthanol :

Le 3-indolylméthanol **121** a été préparé selon deux procédures. La première fait intervenir le pouvoir nucléophile de la position C_3 de l'indole. Un mélange d'indole, de benzaldéhyde et d'une quantité catalytique de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine dans l'eau conduit à la formation du phényl-3-indolylméthanol **121** (Schéma 88).⁸⁰



Schéma 88

Étant donné les problèmes de reproductibilité de cette préparation de substrats observés lors des travaux, une seconde voie d'accès à ce 3-indolylméthanol a été empruntée. Une addition d'un Grignard sur l'aldéhyde **122** commercial (THF, 0 °C) en 1,5 h a conduit à la formation de manière quantitative du 3-indolylméthanol **121** (Schéma 89).⁸¹



2.4.2. Tentatives de cycloaddition d'indolylméthanols

2.4.2.1. Essais d'annélation (3 + 3) avec le phényl-2-indolylméthanol

Différents essais de cycloaddition (3 + 3) avec le phényl-2-indolylméthanol **120** ont été tentés. Le triflate d'ytterbium (III), bon acide de Lewis ayant fait ses preuves dans l'annélation du diphényl-indolylméthanol **2**, a été utilisé comme catalyseur-test. En présence de la (*Z*)-aldonitrone **3** à température ambiante, le milieu réactionnel conduit rapidement à la formation de plusieurs sous-produits non identifiables par HPLC-MS ou par analyse spectroscopique (Entrée 1, Tableau 17).

⁸⁰ Guo, Q.-X.; Peng, Y.-G.; Zhang, J.-W.; Song, L.; Feng, Z.; Gong, L.-Z. Org. Lett. **2009**, *11*, 4620–4623.

⁸¹ Chen, C.; Feng ; H.-X.; Li, Z.-L.; Cai, P.-W.; Liu, Y.-K.; Shan, L.-H.; Zhou, X.-L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3774–3776.

Une réaction à plus basse température, n'a quant à elle montré aucune réactivité entre les substrats **120** et **3** (Entrée 2, Tableau 17). La modification du catalyseur de la réaction n'a malheureusement pas permis d'observer la formation des cycloadduits **87** et **88**. Les différents acides de Lewis ou de Brønsted criblés ont à chaque fois entrainé la consommation du 2-indolylméthanol **84** tout en générant des sousproduits (Entrées 3 à 9, Tableau 17). En présence de trichlorure d'indium, aucune réactivité n'est observée (Entrée 8, Tableau 17). En revanche, en utilisant de l'acide chlorhydrique à 37%, la réaction conduit instantanément à une dégradation du milieu réactionnel (Entrée 10, Tableau 17).



Tableau 17

Le chauffage du milieu réactionnel ne permet pas non plus d'accéder au produits **123** et **124** (Entrées 1 à 3, Tableau 18). L'apport de chaleur ne permet pas ici d'activer la réactivité du cation indolique mais accélère inéluctablement les réactions de dégradation.



Tableau 18

Quant au rôle du solvant, celui-ci ne semble pas être primordial dans la réaction du 2-indolylméthanol **120**. En effet, quelques soient les solvants testés, le mélange final contient uniquement la nitrone **3** et des produits de dégradation (Entrées 1 à 5, Tableau 19). Néanmoins, en présence d'un solvant polaire aprotique tel que le DMF ou le DMSO, aucune réaction ne s'opère, seuls subsistent dans le milieu les substrats **120** et **3** (Entrées 6 et 7, Tableau 19). Finalement, une tentative de réaction dans le HFIP en tant que solvant donneur de liaison hydrogène n'a pas non plus permis d'observer la formation des espèces **123** et **124** (Entrée 8, Tableau 19). Le mélange des substrats dans le HFIP conduit à une dégradation en un ensemble de produits non caractérisés.



L'absence de résultat concernant la réactivité en annélation du phényl-2-indolylméthanol **120** est sans doute dû au caractère instable de ce dernier. En effet, en présence d'un catalyseur acide et mis en solution, cet indole **120** peut subir divers réactions secondaires comme une oxydation de l'alcool secondaire en cétone ou bien des réactions de polymérisation. Ces polymérisations sont favorisées, comparativement au diphényl-2-indolyméthanol **2**, dans le sens où le substrat est beaucoup moins encombré (présence d'un seul groupe phényle) donc davantage réactif.

2.4.2.2. Essais d'annélation (3 + 3) avec le phényl-3-indolylméthanol

À la suite du développement de la réaction de cycloaddition (3 + 3) entre le diphényl-2-indolylméthanol **2** et la (*Z*)-aldonitrone **3** en catalyse acide, nos recherches se sont tournées vers le développement d'une version analogue appliquée au phényl-3-indolylméthanol **121**.

Les 3-indolylméthanols, à l'image des 2-indolylméthanols, sont en mesure de réagir de diverses manières. Activée par catalyse acide, la déshydratation des 3-indolylméthanols génèrent des cations réactifs pouvant aussi subir des additions de nucléophiles ou réagir en annélation. Des additions de différents nucléophiles sont décrites dans la littérature tels que des phosphines ou des hydrures. Chen présenta en 2019 l'addition d'oxyde de diphénylphosphine sur les 3-indolylméthanols **L145** en position benzylique en présence d'acide camphorsulfonique. Cette phosphorylation s'opère en position bis-benzylique, position la plus activée du cation du 3-indolylméthanol **L145** (Schéma 90).⁸²





D'autres nucléophiles sont reportés dans la littérature pour réagir sur ces cations. L'addition d'un hydrure est d'ailleurs possible et constitue une méthode de déhydroxyhydrogénation énantiosélective des 3-indolylméthanols **L147**. L'utilisation de benzothiazoline couplée à l'emploi d'un acide phosphorique chiral permet d'assurer une organocatalyse d'hydrogénation par transfert dans des conditions assez douces sans avoir à recourir à l'utilisation de donneurs d'hydrure fortement basiques et réactifs (Schéma 91).⁸³



Schéma 91

⁸² Zou, Y.-X.; Liu, X.-Y.; Zhang, J.; Yang, H.-L.; Yang, X.-Y.; Liu, X.-L.; Chu, Y.-W., Chen, L. Adv. Synth. Catal. **2019**, 361, 5311–5316.

⁸³ Osakabe, H.; Saito, S.; Miyagawa, M.; Suga, T.; Uchikura, T.; Akiyama, T. Org. Lett. **2020**, 22, 2225–2229.

Quid des annélations des 3-indolylméthanols ? À l'image des 2-indolylméthanols, les 3-indolylméthanols sont en mesure de réagir en cycloaddition avec divers partenaires insaturés ou dipolaires. Cette réactivité a été investiguée notamment par le groupe de Shi. Les ylures d'azométhine **L111** sont de bons exemples illustrant la cycloaddition dipolaire des cations d'indolylméthanols. Ici, la réaction de l'amine secondaire **L107** sur l'aldéhyde **L108** génère *in situ* l'ylure d'azométhine **L111** pouvant réagir par la suite sur le cation dérivé du 3-indolylméthanol **L149**. La pipéridine fusionnée **L150** est ainsi obtenue avec des excellents rendement de 94% et excès énantiomérique de 97% (Schéma 92).⁸⁴





La réaction de l'indolylméthanol **121** avec la nitrone **3** en présence d'un bon acide de Lewis, le triflate d'ytterbium (III), n'a malheureusement pas aboutie. Après 24 heures de réaction à température ambiante, les deux partenaires demeurent toujours présents en large quantité dans le milieu accompagnés de la formation de plusieurs produits de dégradation. À plus haute température, le milieu réactionnel est constitué d'un mélange de plusieurs sous-produits et de produits de départ dont l'analyse par RMN et par HPLC-MS ne semble pas être en faveur de la formation de cycloadduits **124** et **123** (Schéma 93).





⁸⁴ Shi, F.; Zhu, R.-Y.; Dai, W.; Wang, C.-S.; Tu, S. J. Chem. Eur. J. **2014**, 20, 2597–2604.

D'autres composés dipolaires 1,3 connus pour réagir en cycloaddition tels que les imines d'azométhine *C*,*N*-cycliques **125** et **126** ou l'imine d'azométhine *N*,*N*-cyclique **129** ont été sondés en réaction de cycloaddition. Dans les différents exemples, le chauffage du milieu réactionnel à 50 °C conduit à la formation d'un mélange complexe accompagné de la consommation du 3-indolylméthanol **121**. Le 3-indolylméthanol **121**, contrairement au 2-indolylméthanol **2**, est relativement peu stable dans ces conditions réactionnelles. D'une part, ce composé s'oxyde très facilement en présence d'air et est susceptible de se dégrader par polymérisation (Schéma 94).



Schéma 94

3. Bilan et perspectives

Au cours de ces travaux de recherche, une réaction d'annélation (3 + 3) entre des (*Z*)-aldonitrones et le 2-indolylméthanol **2** a été découverte au laboratoire. L'étude de cette réaction a montré que l'annélation se limite à l'utilisation d'aldonitrones et cette stratégie a pu être employée dans la préparation de plusieurs cycloadduits avec de bons rendements compris entre 35% et 99% (Schéma 95).





Très vite, nous avons eu l'ambition de développer une version énantiosélective de cette transformation par l'utilisation d'acides phosphoriques chiraux. En l'espèce, le catalyseur (*R*)-TRIP **31i** est en mesure de fournir l'oxazinane fusionné **4** avec un rendement de 53% et un bon excès énantiomérique de 83% (Schéma 96).



Malheureusement, la publication des travaux de Shi et de son équipe sur cette même réaction nous a conduit à modifier nos travaux de recherche. Aussi nous sommes-nous intéressés au développement d'une réaction annélation (3 + 3) analogue utilisant des (*E*)-cétonitrones d'isatine. Cette méthodologie a permis de fournir 25 exemples de formations de 1,2-oxazinanes spiranniques fusionnés à un noyau indole (Schéma 97). Ces travaux font l'objet d'une publication dont le manuscrit est en cours de rédaction.



Schéma 97

Chapitre 2 Réactivité des cétones α-tosyloxydées en présence d'ylures de soufre : Découverte d'une nouvelle stratégie d'oléfination

1. Contexte de l'étude et objectifs préliminaires

- 1.1. Étude bibliographique : Formation et réactivité des cations oxyallyliques
 - 1.1.1. Généralités

Les cations oxyallyliques **L151** sont des réactifs dipolaires électrophiles à deux électrons π qui ont trouvé une grande utilité en synthèse. Ces intermédiaires réactifs peuvent être générés *in situ* par plusieurs méthodes :

- À partir de dihalogénocétones en utilisant des conditions réductrices (voie a, Schéma 98).
- À partir de divinylcétones par cyclisation de Nazarov catalysée par un acide (voie b, Schéma 98).
- À partir de cétones possédant un groupement partant en α en présence d'une base introduite en quantité stœchiométrique (voie c, Schéma 98).

Ces réactifs hauts en énergie ont trouvé de très nombreuses applications pour la formation de cycles à sept chaînons par cycloadditions (4 + 3). Dans ce chapitre, une présentation non exhaustive de quelques transformations permettra d'appréhender les différentes stratégies de formation de cations oxyallyliques, ainsi que les méthodes catalytiques développées pour préparer des cycloadduits énantioenrichis. Nous présenterons par la suite les autres familles de réaction dans lesquelles les cations oxyallyliques ont été impliqués. Des cycloadditions (3 + 2), (3 + 3) ainsi que des additions de nucléophiles ont été développé (Schéma 98).



1.1.2. Cycloadditions (4 + 3)

Les cycloadditions (4 +3) entre des diènes riches en électrons et des cations oxyallyliques ont fait l'objet de nombreuses études et revues.⁸⁵ Elles se sont ainsi imposées comme des outils synthétiques efficaces pour accéder à des cycles à sept chaînons. Il s'agit de cycloadditions $[4\pi + 2\pi]$ et sont donc permises par la symétrie. Cependant, cela ne signifie pas nécessairement que toutes les réactions présentées dans cette partie opèrent selon un mécanisme concerté.

Cette courte partie bibliographique ne se veut pas exhaustive mais a pour objectif de présenter les différents couples substrat/réactif susceptibles de mener à bien ces transformations.

En 1962, Fort décrit la première réaction de cycloaddition (4 + 3) en traitant la chloroacétone L152 et le furane en présence de 2,6-lutidine jouant le rôle de base (DMF, ta). Le cycloadduit à sept chaînons L155 est alors formé avec un rendement faible mais une excellente diastéréosélectivité. Au cours de cette transformation, l'énolate (ou énol) intermédiaire L153 conduirait au cation oxyallylique L154 après hétérolyse de la liaison carbone-chlore (Schéma 99).⁸⁶

⁸⁵ a) Föhlisch, B.; Herrscher, I. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 524–534. b) Ohno, M.; Mori, K.; Hattori, T.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6086–6091. c) Topinka, M.; Zawatzky, K.; Barnes, C. L.; Welch, C. J., Harmata, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4106–4109. d) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 1–19. e) Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595–605. f) Harmata, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8886–8903. g) Harmata, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8904–8922.

⁸⁶ Fort, A. W. J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 4979–4981.



L'efficacité de cette méthode a pu être améliorée en utilisant un acide de Lewis tel que le perchlorate de lithium,⁸⁷ ou un solvant susceptible de jouer le rôle d'acide de Brønsted comme le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) ou le 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP). Ainsi, la cétone α -bromée **L156**, dérivée de la pentan-3-one, conduit au produit **L157** avec un très bon rendement (78%) en présence d'une base (NaTFP) dans le 2,2,3,3-tétrafluoropropan-1-ol (TFP). La déprotonation en α de la cétone est alors facilitée par le solvant jouant le rôle d'acide de Brønsted. De plus, la faible nucléophilicité de cet alcool polyfluoré permet, lorsqu'un partenaire de cycloaddition suffisamment réactif est utilisé, de ne pas observer le produit secondaire résultant de l'addition nucléophile de l'alcool (Schéma 100).⁸⁸



Schéma 100

Dans des conditions similaires, des cétones possédant d'autres groupes partant en position α peuvent également être impliqués. Les cétones α -mésyloxydées et α -tosyloxydées sont généralement utilisées en raison de leur bonne réactivité, de leur relative stabilité et leur préparation aisée. Ainsi, le

⁸⁷ Föhlisch, B.; Gehrlach, E.; Geywitz, B. Chem. Ber. **1987**, *120*, 1815–1824.

⁸⁸ Herter, R.; Föhlisch, B. Synthesis **1982**, 976–979.

même produit **L157** a été obtenu en traitant la cétone α -OTs **L122** en présence de triéthylamine dans un mélange furane/TFE (ta). Une cycloaddition (4 + 3) diastéréosélective génère alors le bicycle ponté **L157** avec un bon rendement de 57% (Schéma 101).⁸⁹





Cette méthode de formation de cation oxyallylique a été mise à profit par le groupe de Harmata pour former des cycloadduits énantioenrichis.^{85c} Le cation oxyallylique **L161** dérivé de la cyclopentanone **L168** peut être complexé par un aminoacide chiral **L160** et diriger ainsi la direction de l'attaque d'un furane substitué **L159** (Schéma 102).



Nous avons vu, en introduction à ce chapitre, que ces intermédiaires oxyallyliques électrophiles pouvaient être formés *in situ* de diverses façons. Ainsi, ils peuvent être préparés par réduction de α , α' -dihalogénocétones par un métal. En 1978, Hoffman et Ashcroft utilisèrent du cuivre métallique pour réduire la 2,4-dibromopentan-3-one **L163** en cation oxyallylique complexé à un sel cuprique **L164**.⁹⁰ Cet intermédiaire dipolaire **L164** réagit alors en cycloaddition avec du furane (MeCN, 50 °C), diène riche en électron, pour obtenir le dérivé ponté de la cyclohepténone **L157** (Schéma 103).

⁸⁹ Handy, S. T.; Okello, M. Synlett 2002, 3, 489–491.

⁹⁰ Ashcroft, M. R.; Hoffman, H. M. R. Org. Synth. **1978**, 58, 17–23.



De la même manière, il est possible de réduire la 2,4-diiodopentan-3-one **L165** en cation oxyallylique **L166** par ajout d'un alliage zinc-cuivre dans le milieu réactionnel.⁹¹ L'espèce réactive est alors prompte à réagir en cycloaddition (4 + 3) avec du furane (Schéma 104).





D'autres métaux comme le complexe nonacarbonyl de difer (0) sont susceptibles de réduire de telles cétones α, α' -dihalogénées. En présence de ce réducteur, le composé **L167** est réduit en cation oxyallylique et s'additionne sur le diméthylbutadiène **L168** pour former la cyclohepténone **L169** de manière quantitative selon une cycloaddition (4 + 3) (Schéma 105).⁹²



Schéma 105

Les α, α' -dihalogénocétones étant pour la plupart lacrymogènes et relativement peu stables, il est alors possible de supplanter les halogènes par de bons groupements partants facilement réductibles. Des bis(sulfonyl)cétones **L170** ont d'ailleurs été utilisées à ce sujet pour la formation de cations oxyallyliques (Schéma 106).⁹³

⁹¹ Montaña, A. M.; Grima, P. M. Synth. Commun. 2003, 33, 265–279.

⁹² Takaya, H.; Makino, S.; Hayakawa, Y.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. **1978**, 100, 1765–1777.

⁹³ Hardinger, S. A.; Bayne, C.; Kantorowski, E.; McClellan, L. L.; Nuesse, M.-A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1104–1105.



Les chercheurs ont assez rapidement développé d'autres voies d'accès aux cations oxyallyliques étant donné que les conditions fortement réductrices nécessaires à la transformation sont peu propices à la tolérance d'autres groupements fonctionnels présents sur les substrats.

Les réactions de cyclisation de Nazarov interrompues constituent, elles aussi, un moyen d'accès aux cations oxyallyliques (voie b, Schéma 98).⁹⁴ L'idée est d'opérer une cyclisation de Nazarov par l'utilisation d'un acide de Lewis et de capter l'intermédiaire oxyallylique cyclique avec un diène présent dans le milieu réactionnel.

Ainsi, la cétone divinylique **L172** subit, en présence d'un acide de Lewis tel que $BF_3 \bullet Et_2O$ (DCM, -78 °C à 0 °C), une fermeture de cycle par électrocyclisation à quatre électrons π . L'intermédiaire oxyallylique **L174** est susceptible de réagir par cycloaddition (4 + 3) avec des partenaires diéniques comme le furane pour former le composé tricyclique ponté **L173** (Schéma 107).⁹⁵





Pour préparer des cations oxyallyliques possédant un groupement partant en α , il est également possible de préformer l'énolate (généralement sous la forme d'éther d'énol silylé) puis de former l'espèce réactive par action d'un acide de Lewis venant « arracher » le groupement partant. L'éther de triméthylsilyle **L175** est alors précurseur du cation **L177** (ZnCl₂, DCM) qui joue le rôle d'intermédiaire réactionnel dans une cycloaddition (4 + 3) avec le 2,3-diméthylbutadiène **L168**. La cyclohepténone **L176** est isolée avec un rendement de 60% (Schéma 108).⁹⁶

⁹⁴ a) Grant, T. N.; Rieder, C. J.; West, F. G. *Chem. Commun.* **2009**, 5676–5688. b) Li, H.; Wu, J. *Synthesis* **2015**, *47*, 22–33.

⁹⁵ Wang, Y.; Schill, B. D.; Arif, A. M.; West, F. G. Org. Lett. **2003**, *5*, 2747–2750.

⁹⁶ Sakurai, H.; Shirahata, A.; Hosomi, A. Angew. Chem. Int. Ed. **1979**, 18, 163–164.



Un groupement époxyde peut également jouer le rôle de groupement partant. Ainsi, l'éther d'énol silylé **L178** est activé en cation oxyallylique par ajout de triflate de triéthylsilyle et mis en réaction avec un excès de furane générant dès lors un mélange de produits. Le produit de cycloaddition (4 + 3) est obtenu sous la forme d'une mélange de deux diastéréoisomères **L179a** et **L179b**. De plus, le produit d'addition nucléophile **L180** du furane sur le cation réactif est aussi obtenu dans ces conditions réactionnelles (Schéma 109).⁹⁷



À partir de substrats similaires, Jacobsen prépara la cyclohepténone pontée **L184** avec d'excellents rapports énantiomérique et régioisomérique. Pour se faire, une stratégie de catalyse par un squaramide chiral a été mise en place. L'éther d'énol silylé **L181** est converti en cation dont le contre-anion est alors un adduit de triflate-squaramide. La paire d'ions chirale **L183** ainsi formée induit une bonne énantiosélectivité lors de l'attaque du cation réactif par le furane **L182** (Schéma 110).⁹⁸

⁹⁷ Chung, W. K.; Lam, S. K.; Lo, B.; Liu, L. L.; Wong, W.-T.; Chiu, P. J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 4556–4557.

⁹⁸ Banik, S. M.; Levina A.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. Science **2017**, 358, 761–764.



Schéma 110

Les alcènes et alcynes peuvent aussi se cycliser sur les cations oxyallyliques **L151** par cycloaddition (3 + 2) pour former les cycles à cinq chaînons **L185** correspondants (Schéma 111).^{94b}





1.1.3. Cycloadditions (3 + 2)

En impliquant des cations oxyallyliques préparés par les mêmes méthodes que celles décrites dans la partie précédente, de nombreuses cycloadditions (3 + 2) ont été rapportées dans la littérature.^{94b}

À titre d'exemple, le cation oxyallylique **L189** préparé à partir de l' α -bromocétone **L186** réagit par cycloaddition (3 + 2) d'un indole nucléophile **L186** (Na₂CO₃, TFE). Interdite par la symétrie, cette cycloaddition [2 π + 2 π] fait intervenir un mécanisme par étape pour former la cyclopentanone **L188** (Schéma 112).⁹⁹

⁹⁹ Li, H.; Hughes, R. P.; Wu, J. J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 6288–6296.





Des réactions de Nazarov interrompues peuvent également générer des cycles à cinq chaînons par cycloaddition (3 + 2). West et son équipe ont préparé le composé tricyclique **L191** de la sorte. Le trifluorure de bore complexe la cétone **L190** et l'active, permettant une électrocyclisation de celle-ci en cation oxyallylique cyclique **L192**. Ce cation-réactif s'additionne ensuite sur l'alcène trisubstitué, présent sur la molécule **L190**, formant le produit tricyclique **L191** avec un excellent rendement de 89% (Schéma 113).¹⁰⁰





En 1999, Kuwajiwa et son équipe préparèrent la (-)-corioline par enchaînement de deux annélations (3 + 2) entre des cations oxyallyliques et des alcènes riches en électron. L'activation de l'éther d'énol silylé **L193** par le dichlorure d'éthylaluminium génère un cation oxyallylique qui réagit avec le composé insaturé **L194** pour donner un mélange de deux produits **L195** et **L196**. Plus loin dans la synthèse, une seconde étape d'annélation avec un second cation oxyallylique sur le composé **L197** permet de synthétiser le précurseur **L199** de la (-)-corioline (Schéma 114).¹⁰¹

¹⁰⁰ Bender, J. A.; Blize, A. E.; Browder, C. C.; Giese, S.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2430–2431.

¹⁰¹ Mizuno, H.; Domon, K.; Masuya, K.; Tanino, K.; Kuwajima, I. J. Org. Chem. **1999**, *64*, 2648–2656.



À l'inverse des cycloadditions (4 + 3) et (3 + 2), très peu de cycloadditions (3 + 3) ont été rapportées dans la littérature.

1.1.4. Cycloadditions (3 + 3)

Les azotures organiques en qualité de dipôles 1,3 propargylique-allénylique sont capables de réagir avec les cations oxyallyliques.¹⁰² West, Ferguson et Scadeng présentent à ce propos une réaction de cyclisation de Nazarov interrompue par la réaction de l'azoture benzylique **L8** sur le cation oxyallylique cyclique **L201** généré dans le milieu (Schéma 115).¹⁰³



Schéma 115

Notre groupe de recherche s'est intéressé à ce défi synthétique en développant une réaction de cycloaddition (3 + 3) entre des cations oxyallyliques acycliques de type **L125** en présence d'une grande variété de nitrones **L202** (Et₃N, TFE). Bien que la très bonne diastéréosélectivité observée lors de la préparation des 1,2-oxazinanones **L203** pourrait indiquer un mécanisme de cycloaddition $[4\pi + 2\pi]$ concerté, un mécanisme par étape a été proposé (Schéma 116).⁵⁸

¹⁰² Schultz, A. G.; Macielag, M.; Plummer, M. J. Org. Chem. **1988**, *53*, 391–395.

¹⁰³ Scadeng, O.; Ferguson, M. J. West, F. G. *Org. Lett.* **2012**, *11*, 114–117.





Le groupe de Rawal a par la suite développé des conditions permettant de mettre en réaction des cations oxyallyliques cycliques tel que **L207**, dérivé de la cyclohexanone **L204**, dans cette transformation. Ici, le 4-nitrophénol joue le rôle d'acide de Brønsted pour faciliter la déprotonation en α du carbonyle **L204** (Schéma 117).¹⁰⁴



Schéma 117

1.1.5. Additions de nucléophiles

En tant qu'électrophiles, les cations oxyallyliques peuvent également subir des réactions d'addition de nucléophiles pour former des cétones possédant divers groupements en position α .

Parmi les électrophiles aptes à réagir sur ces dipôles figurent les indoles. En 2012, Chi démontre que la 2-chlorocyclopentanone **L208** activée en cation oxyallylique par ajout d'une base telle que le carbonate de sodium et d'un donneur de liaison hydrogène, le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE), peut être attaqué par l'indole **L209**. Cela permet d'accéder au produit indolique **L210** branché en position C_3 de l'indole (Schéma 118).¹⁰⁵

¹⁰⁴ Hu, L.; Rombola, M.; Rawal, V. H. Org. Lett. **2018**, 20, 5384–5388.

 ¹⁰⁵ a) Tang, Q.; Chen, X.; Tiwari, B.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1922–1925. b) Vander Wal, M. N.; Dilger, A. K.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3075–3079. Pour d'autres exemples d'additions d'indoles : c) Bresnahan, C. G.; Taylor-Edinbyrd, K. A.; Cleveland, A. H.; Malone, J. A.; Dange, N. S.; Milet, A., Kumar, R.; Kartika, R. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7166–7174. d) Dange, N. S.; Stepherson, J. R.; Ayala, C. E.; Fronczek, F. R.; Kartika, R. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6312–6319.





En 2016, MacMillan complète les travaux de Chi en développant une version énantiosélective de la transformation précédente. Pour se faire, la cétone cyclique α -tosyloxydée **L158** est choisie comme précurseur de cation oxyallylique. La réaction du *N*-méthylindole **L211**, en présence d'une base et d'un donneur de liaison hydrogène chiral, permet d'aboutir au produit indolique **L212** branché en position C₃ de l'indole avec un bon excès énantiomérique de 92% (r.e. = 96:4, Schéma 119).¹⁰⁶





De manière intéressante, des sels de trifluoroborate de potassium peuvent également être additionnés sur les cations oxyallyliques formés par action le LiPF₆ sur les éthers d'énol silylés **L213** (MeCN, ta). Par cette méthode, des groupements aryles, vinyles ou propargyles peuvent alors aisément être installés (Schéma 120).¹⁰⁷





¹⁰⁶ Liu, C.; Oblak, E. Z.; Vander Wal, M. N.; Dilger, A. K.; Almstead, D. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2134–2137.

¹⁰⁷ Nguyen, T. N.; Setthakarn, K.; May, J. A. Org. Lett. **2019**, *21*, 7837–7840.

1.1.6. Cycloadditions pallado-catalysées de carbonates d'énols cycliques vinyliques

Les carbonates d'énols cycliques vinyliques (VMCC) de type **L215** ont très récemment été utilisés comme précurseurs, après décarboxylation, de cations oxyallyliques en présence d'un catalyseur de palladium (0). Faisant suite à des travaux préliminaires de Trost,¹⁰⁸ Guo a développé une réaction de cycloaddition (3 + 2) avec des accepteurs d'électron comme le benzylidène malononitrile **L216**. Le VMCC **L215** subit une ouverture avec expulsion de dioxyde de carbone par le tétrakis(triphénylphosphine)palladium, s'en suit une addition sur l'alcène activé **L216** pour aboutir à la cyclopentanone dérivatisée **L217** avec un ratio diastéréoisomérique de 16:1 dû à la cyclisation sur une seule des faces du cation de π -allyle palladium **L218** (Schéma 121).¹⁰⁹





D'autres accepteurs de Michael tel que le nitro-alcène **L220** peuvent être utilisés en réaction. Cela permet de préparer la cyclopentanone fonctionnalisée **L221** difficilement accessible par d'autres méthodes plus conventionnelles et cela avec d'excellents rendement et excès énantiomérique et diastéréoisomérique grâce à l'utilisation d'une phosphine chirale ferrocénique (Schéma 122).¹¹⁰



 ¹⁰⁸ a) Trost, B, M.; Huang, Z.; Murhade, G. M. *Science* **2018**, *362*, 564–568. b) Trost, B. M.; Urabe, H.
 Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 615–618. c) Trost, B. M.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4430–4433.
 ¹⁰⁹ Yan, B.; Zuo, L.; Chang, X.; Liu, T.; Cui, M.; Liu, Y.; Sun, H.; Chen, W.; Guo, W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 351–357.
 ¹¹⁰ Zheng, Y.; Qin, T.; Zi, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1038–1045.

1.2. Objectifs des travaux

Au vu de la propension des cations oxyallyliques à réagir en réaction de cycloaddition, il nous a semblé intéressant de sonder la réactivité de ces espèces avec d'autres partenaires dipolaires dont les annélations respectives sont jusque-là inconnues dans la littérature. À ce titre, nous nous sommes intéressés à la réactivité des ylures de sulfonium **L223** dans l'espoir de développer une annélation (3 + 1) avec les cations oxyallyliques de type **L151** aboutissant aux cyclobutanones **L224** (Schéma 123).





La faisabilité de cette annélation (3 + 1) est corroborée par le fait que les ylures de soufre sont en mesure de réagir en tant que dipôle 1,1 en réaction de cycloaddition dans quelques rares exemples de la littérature. Carrié et son équipe ont montré en 1973 que l'aziridine fonctionnalisée **L225** en solution dans le THF et le DMSO se réarrangeait en ylure d'azométhine **L226** susceptible de réagir alors avec l'ylure de soufre **L227** pour former les azétidines **L228** avec de bons rendements (Schéma 124).¹¹¹



Schéma 124

Doyle et son équipe ont montré en 2017 que l'ylure de soufre stabilisé **L230** est apte à réagir en tant que dipôle 1,1 sur le métallo-énolcarbène **L231** *via* une cycloaddition (3 + 1) générant le cyclobutène fonctionnalisé **L232** (Schéma 125).^{23c}

¹¹¹ Vaultier, M.; Danion-Bougot, R.; Danion, D.; Hamelin, J.; Carrié, R. Tetrahedron Lett. **1973**, *14*, 1923–1926.



Schéma 125

En 2016, Chen et son équipe ont prouvé que les cations aza-oxyallyliques **L235**, analogues azotés des cations oxyallyliques **L151**, pouvaient réagir en cycloaddition (3 + 1) avec des ylures de soufre **L234** en présence de carbonate de potassium dans le DCM. Les β -lactames **L236** sont alors sous la forme d'un unique diastéréoisomère *trans* (Schéma 126).¹¹²



Schéma 126

Enfin, la construction d'un squelette cyclobutane par cycloaddition (3 + 1) de cations oxyallyliques et d'ylures de sulfonium permettrait d'ouvrir la voie à de nouvelles méthodes de construction de cycles contraints. En effet, bien que présent dans de nombreux composés naturels la synthèse d'un squelette cyclobutane s'avère à la fois difficile et accessible par seulement quelques méthodes chimiques dont la fonctionnalisation de cyclobutanes commerciaux ou la cycloaddition photochimique $[2\pi + 2\pi]$.¹¹³

¹¹² Li, C.; Jiang, K.; Ouyang, Q.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. Org. Lett. **2016**, *18*, 2738–2741.

¹¹³ a) Li, J.; Gao, K.; Bian, M.; Ding, H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 136–154. b) Xu, Y., Conner, M. L.; Brown, M. K. Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 11918–11928.

2. Résultats préliminaires

Afin de sonder la réactivité en annélation des cations oxyallyliques vis-à-vis des ylures de soufre, quelques substrats tests ont été préparés. La cétone α -tosyloxydée **130**, précurseur de cation oxyallylique, a été synthétisée par réaction de la pentan-3-one avec le réactif de Koser (HTIB, hydroxy(tosyloxy)iodobenzène).¹¹⁴ La forme énol de la pentan-3-one réagit sur le composé iodé hypervalent, s'en suit une seconde attaque de l'acide *para*-toluènesulfonique généré *in situ* aboutissant à la formation d'un équivalent de produit **130**, d'iodobenzène et d'eau (Schéma 127).



Schéma 127

L'ylure de sulfonium **132** a quant à lui été préparé par déprotonation du bromure de sulfonium **131** en présence d'un équivalent d'hydroxyde de sodium dans un mélange biphasique (K₂CO₃saturée/CHCl₃). L'ylure **132** est obtenu avec un excellent rendement de 95% (Schéma 128).¹¹⁵



Schéma 128

¹¹⁴ Koser, G. F.; Relenyi, A. G.; Kalos, A. N.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487–2489.

¹¹⁵ Payne, G. B. J. Org. Chem. **1967**, 32, 3351–3355.

Des premiers essais de cycloaddition (3 + 1) ont alors été menés. La mise en réaction de ces deux partenaires dans des solvants protiques polaires comme le TFE ou le HFIP n'ont pas permis d'observer la formation du cycloadduit **133**. Différentes bases organiques et inorganiques ont été criblées mais aucune d'elles n'a permis d'observer une quelconque conversion des produits. Après trois jours à 50 °C, seuls les produits de départ **130** et **132** subsistent dans le milieu (Tableau 20).





Néanmoins, lorsque les conditions réactionnelles développées par Rawal et son équipe sont employées,¹⁰⁴ une transformation chimique s'opère. En effet, en présence d'une quantité catalytique de 20 mol% de *para*-nitrophénol avec l'utilisation d'hydrogénophosphate de potassium comme base (DCM, ta), la consommation de la cétone **130** est observée. Un mélange des deux oléfines trisubstituées (*E*)-**134** et (*Z*)-**134** est formé avec un bon rapport diastéréoisomérique (*E*)/(*Z*) = 92:8. De manière intéressante, la même réactivité est observée en l'absence de 4-nitrophénol mais l'alcène est alors formé avec une sélectivité bien inférieure (r.d. (*E*)/(*Z*) = 72:28, Schéma 129).





Ainsi, la combinaison de la cétone α -tosyloxydée **130** et de l'ylure de soufre stabilisé **132** conduit à une nouvelle réaction d'oléfination diastéréosélective. La réactivité observée en l'absence de *para*-nitrophénol laisse à penser que cette transformation ne fait pas intervenir un cation

oxyallylique de type **L125**. Afin de tester cette hypothèse, la cétone α -tosyloxydée **135** dissymétrique a été traitée dans les mêmes conditions et n'a fourni qu'un seul couple de diastéréoisomères (*E*)-**137** et (*Z*)-**137**. Seule l'attaque de l'ylure **132** sur le cation à la position α – position la plus encombrée de l'hypothétique cation oxyallylique **136** – a été observée. Ceci laisse penser que le mécanisme d'une telle transformation ne fait pas intervenir le cation oxyallylique **136** mais simplement une étape de substitution nucléophile du groupement tosylate par l'ylure de soufre **132** (Schéma 130).





La réaction de la propiophénone α -tosyloxydée **138** avec l'ylure de soufre **132** confirme ces hypothèses puisque le simple fait de substituer la cétone par un phényle empêche une quelconque formation d'un cation oxyallylique. Cette réaction aboutit à la formation d'énones avec un très bon rendement de 85% et une bonne diastéréosélectivité (*E*)-**139**/(*Z*)-**139** = 86:14. Ainsi, cette réaction d'oléfination de cétones α -tosyloxydées peut être étendue à des monoarylcétones (Schéma 131).



Schéma 131

3. Intérêt de la méthode d'oléfination

Les méthodes d'accès aux alcènes de type **L237** – également appelés oléfines – sont nombreuses et variées. Accéder à ces motifs est d'ailleurs chose aisée au laboratoire mais nécessite parfois de recourir à l'utilisation de conditions dures telles que l'emploi d'un milieu très fortement acide ou basique, le recours aux organométalliques – impliquant des problèmes de tolérance fonctionnelle avec les groupements présents sur le substrat – ou encore à des catalyseurs coûteux. Aussi est-il intéressant de développer de nouvelles voies d'oléfination afin de contourner ces problèmes synthétiques.

Historiquement, les alcènes de type **L237** sont générés par élimination ou déshydroxylation de composés saturés (voie a, Schéma 132).¹¹⁶ L'élimination *anti* d'un bon groupement partant par une base ou le traitement en milieu acide d'un alcool secondaire ou tertiaire est ainsi une voie d'accès aux oléfines.

Les techniques de laboratoire permettant de travailler en milieu inerte et anhydre ainsi que la recherche de réactions d'oléfination davantage sélectives ont permis de développer d'autres voies par addition d'espèces sur les composés aux triples liaisons (voie b, Schéma 132)¹¹⁷, par métathèse d'oléfines (voie c, Schéma 132)¹¹⁸ ou encore par fonctionnalisation d'alcène *via* l'utilisation d'un métal réducteur (voie d, Schéma 132).¹¹⁹ Enfin, les dérivés carbonylés permettent aussi d'accéder aux alcènes par de nombreuses réactions comme la réaction de Wittig, l'oléfination de Peterson, l'oléfination de Julia-Lythgoe ou encore le couplage de McMurry (voie e, Schéma 132).¹²⁰

¹¹⁶ a) Hughes, E. D. J. Am. Chem. Soc. **1935**, *57*, 708–709. b) Henne, A. L.; Matuszak, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1649–1652. c) Sauers, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4873–4876. d) Arhart, R. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003–5010. e) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744–4745. f) Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.

¹¹⁷ a) Campbell, K. N.; Eby, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 216–219. b) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450. c) Hosokawa, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2609–2612.

¹¹⁸ a) Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510–4544. b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527.

¹¹⁹ a) McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4313–4316. b) Kiso, Y.; Yamamoto, K.; Tamao, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4373–4374. c) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144–144. d) Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39–C42. e) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823. f) King, A. O.; Okukado, N.;
Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683–684. g) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638. h) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867. i) Hatanaka, Y.; Hiyama, T.

J. Org. Chem. **1988**, 53, 918–920. j) Heck, R. F. J. Am. Chem. Soc. **1968**, 90, 5518–5526. k) Heck, R. F.; Nolley, J. P. J. Org. Chem. **1972**, 37, 2320–2322.

¹²⁰ a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330. b) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784. c) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833–4836. d) Lythgoe, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1 1978**, 834–837. e) Kocienski, P. *Phosphorous Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1985**, *54*, 97–127. f) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708–4709. g) McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. J. Org. Chem. **1978**, *43*, 3255–3266.





La synthèse diastéréosélective d'oléfines de type γ -cétoesters α , β -insaturés **L238** par les méthodes précédemment rapportées se révèle quelque peu ardue. En effet, la présence des groupements électroattracteurs cétone et ester de part et d'autre de l'alcène complexifie toute approche de préparation par



les voies d'addition sur des alcynes (voie b, Schéma 132), de métathèse (voie c, Schéma 132), par les principales méthodes de fonctionnalisation par une espèce organométallique dont les couplages croisés (voie d, Schéma 132) ou encore par transformation de carbonyles (voie e, Schéma 132). Finalement, la construction de ce type de structure est permise par des réactions d'élimination, de déshydratation ou encore par un enchaînement d'une aldolisation suivie d'une crotonisation peu sélectifs. À ce titre, la réaction d'oléfination des cétones α-tosyloxydées **130** par les ylures de soufre stabilisés **132** présentée ci-avant ouvre la voie vers la synthèse diastéréosélective d'édifices de type **L238** et ce dans des conditions relativement douces.

4. Optimisation de la réaction d'oléfination

Les conditions réactionnelles décrites par Rawal (4-nitrophénol, K_2 HPO₄) permettent dans notre cas d'accéder diastéréosélectivement à des oléfines de configuration (*E*) à partir de cétones α -tosyloxydées et d'ylures de soufre. Il convient alors d'optimiser ces conditions réactionnelles afin d'étudier l'effet des différents paramètres sur le rendement et le rapport diastéréoisomérique (*E*)/(*Z*).

L'absence de 4-nitrophénol et d'hydrogénophosphate de potassium dans le milieu n'empêche pas la réaction d'oléfination de s'effectuer mais la ralentit considérablement. Un chauffage à 50 °C pendant trois jours dans ces conditions ne permet de former que 14% d'énones **134** selon un rapport diastéréoisomérique médiocre de 73:27 en faveur du stéréoisomère (*E*)-**134** (Entrée 1, Tableau 21). L'ajout de *para*-nitrophénol au mélange améliore le rendement et oriente la sélectivité vers la formation du diastéréoisomère (*E*)-**134** dans un rapport (*E*)/(*Z*) = 92:8 (Entrée 3, Tableau 21). L'utilisation concomitante de nitrophénol et d'hydrogénophosphate de potassium permet d'atteindre un bon rendement de 74% et une sélectivité (E)/(Z) de 92:8 (Entrée 4, Tableau 21).



Un criblage de solvants a permis de mettre en lumière le fait que le bon déroulement de cette réaction d'oléfination n'est assuré que dans des solvants chlorés tels que du DCM, du DCE ou du chloroforme (Entrées 1 à 3, Tableau 22). D'autres solvants courants comme l'acétonitrile, le toluène ou encore le THF ont été criblés mais n'apparaissent pas comme des solvants de choix pour cette transformation puisque qu'aboutissant à des rendements et diastéréosélectivités plus faibles (Entrées 4 à 6, Tableau 22). Par ailleurs, la réaction ne s'opère pas dans le méthanol sans doute à cause de la trop grande acidité de ce solvant pour l'ylure ou bien de la nucléophilie de celui-ci (Entrée 7, Tableau 22). Enfin, l'usage de solvants fortement polaires comme le DMF ou le DMSO aboutit à de plus faibles rendements en oléfines **134** (Entrées 8 et 9, Tableau 22). Dans tous les cas, la meilleure diastéréosélectivité est obtenue en présence de DCM.



Tableau 22

Après avoir déterminé que le DCM était le solvant le plus à même d'assurer l'oléfination de la cétone α -tosyloxydée **130**, s'est posé la question de la concentration du milieu réactionnel. Fixée à 0,2 M, d'après les travaux de Rawal et son équipe, la concentration du milieu à une légère influence sur les résultats obtenus. En l'espèce, une plus forte concentration du milieu entraîne une baisse significative de rendement et une moins bonne sélectivité (*E*)/(*Z*) (Entrées 3 et 4, Tableau 23). *A contrario*, une plus grande dilution du milieu n'a pas d'effet important sur la transformation (Entrée 1, Tableau 23). Un léger gain du rendement RMN est observé mais est à contrebalancer avec la nécessité de travailler avec de plus grande quantité de solvant, qui plus est possiblement cancérigène chez l'homme. Ainsi la concentration réaction est-elle choisie à 0,2 M pour la suite des essais d'oléfination.



Tableau 23

Le choix de la base est primordial pour le succès de l'oléfination. L'hydrogénophosphate de potassium est celle qui permet d'optimiser à la fois le rendement de la transformation ainsi que sa sélectivité (Entrées 1 et 2, Tableau 24).



Tableau 24

La présence de *para*-nitrophénol dans la réaction d'oléfination a permis de passer de 5% à 81% d'oléfines ainsi que d'enrichir en isomère (*E*)-**134** le mélange de diastéréoisomères (Entrées 1 et 2, Tableau 25), ce qui nous a alors conduit à étudier de manière plus approfondie l'influence de cet additif.

La série des nitrophénols assurent une bonne diastéréosélectivité de la réaction en fournissant des rapports (*E*)/(*Z*) compris entre 87:13 et 92:8 (Entrées 2 à 4, Tableau 25). Mais alors comment les nitrophénols opèrent-ils dans cette réaction d'oléfination ? La catalyse par le nitrobenzène n'a pas réellement abouti à des résultats concluants puisque seulement 28% d'oléfines ont été observés spectroscopiquement selon un rapport (*E*)-**134**/(*Z*)-**134** = 76:24 comparable au résultat obtenu sans additif (Entrée 5, Tableau 25). Le groupement nitro aromatique n'a donc pas d'influence sur le déroulement de l'oléfination. Lorsque le phénol est employé en tant qu'additif, la réaction fournit cette fois-ci 86% d'énones de rapport (*E*)/(*Z*) = 80:20 (Entrée 6, Tableau 25). Ce gain de rendement et de diastéréosélectivité démontre que c'est le groupement hydroxyle qui influe sur le mécanisme de l'oléfination. Après avoir criblé divers additifs, il ressort de cette étude que les phénols électroniquement appauvris par des groupements électroattracteurs fournissent les meilleurs rendements et sélectivités. Ainsi la série des nitrophénols, cyanophénols et chloronitrophénols sont de bons additifs pour cette réaction en rendant plus acides les protons des phénols, devenant alors de meilleurs donneurs de liaison hydrogène. Le *para*-nitrophénol a été sélectionné pour continuer notre étude au vu de la meilleure sélectivité obtenue.



Tableau 25

Quid de la charge catalytique en *para*-nitrophénol ? Le criblage de la quantité de matière de 4-nitrophénol employé dans la réaction d'oléfination de la cétone α -tosyloxydée **130** montre que l'utilisation d'un équivalent de celui-ci est préjudiciable pour la réaction (Entrée 1, Tableau 26). Rappelons que la présence du groupement nitro sur cet additif le rend relativement acide, ce qui peut causer la protonation de l'ylure de soufre **132** et donc stopper le processus d'oléfination. L'emploi d'une quantité catalytique de *para*-nitrophénol (jusqu'à 5 mol%) restaure dès lors de bons rendements tout en assurant une sélectivité (*E*)/(*Z*) suffisante de 92:8 (Entrées 2 à 4, Tableau 26). Une charge catalytique de 20 mol% en 4-nitrophénol sera par la suite utilisée pour des questions de facilité de pesée.



Un excès supérieur d'ylure de soufre **132** placé à 1,5 équivalents permet d'obtenir d'encore meilleurs résultats tout du moins au niveau du rendement RMN mesuré (Entrée 2, Tableau 27).



Tableau 27

Étant donné qu'un plus grand excès d'ylure de soufre **132** a permis d'améliorer le rendement en oléfines, et puisque l'ylure peut agir comme nucléophile ou comme base pour cette réaction, nous nous sommes demandé si un plus grand excès de base pouvait en faire autant pour la réaction. Il est à noter qu'une stœchiométrie de 1,7 équivalents en hydrogénophosphate de potassium permet d'atteindre 97% de rendement RMN tout en conservant une sélectivité (*E*)/(*Z*) de 92:8 (Entrée 1, Tableau 28). D'autres hydrogénophosphates, dihydrogénophosphates ou bases courantes n'ont pas permis d'améliorer ces résultats (Entrée 2 à 9, Tableau 28).





N'arrivant pas à franchir la barrière de rapport diastéréoisomérique de 92:8 en faveur de l'isomère (*E*)-**134** nous avons souhaité vérifier que les énones (*E*)-**134** et (*Z*)-**134** ne s'isomérisaient pas dans le milieu réactionnel. Un mélange des deux isomères (*E*)-**134** et (*Z*)-**134** de rapport 81:19 conserve les mêmes proportions de son mélange après 23 heures en présence d'hydrogénophosphate de potassium et de *para*-nitrophénol (DCM, ta). Il en est de même en présence de l'ylure de soufre **132**. Un mélange 85:15 des espèces (*E*)-**134** et (*Z*)-**134** demeure inchangé après 23 heures dans les conditions d'oléfination en présence de l'ylure **98** (Schéma 133).



Schéma 133

En parallèle de ces essais, quelques tentatives d'oléfination de cétones α -tosyloxydées **130** par le bromure de sulfonium **131** en milieu basique ont été menées. Malgré l'emploi de bases

suffisamment fortes pour déprotoner le bromure de sulfonium **131** en ylure de soufre **132**, de très faibles rendements en énones **134** ont été obtenus nous obligeant à continuer le développement de l'oléfination par utilisation de l'ylure de soufre **132** (Tableau 29).



Tableau 29

5. Étude du champ d'application de la réaction d'oléfination

- 5.1. Préparation des produits de départ
 - 5.1.1. Synthèse d'ylures de soufre stabilisés par des groupements électroattracteurs

Afin de sonder la réactivité des cétones α -tosyloxydées en réaction d'oléfination, divers ylures de soufre comportant des groupements stabilisants électroattracteurs ont été préparés. Pour se faire, les sels de sulfonium correspondants ont été synthétisés à partir des composés bromés correspondants, dont certains ont été préparés à partir du bromure de bromoacétyle **140**. Ainsi, l'addition de *N*,*O*-diméthylhydroxylamine **141** fournit l'amide de Weinreb bromé **142** avec un excellent rendement de 95%. L'addition de l'alcool 4-méthoxybenzylique **143** sur le bromure de bromoacétyle **140** fournit avec un rendement correct de 60% l'ester de *para*-méthoxybenzyle α -bromé **144** (Schéma 134).



107

L'addition du sulfure de diméthyle sur les composés α -bromés **143-148** génère les bromures de sulfonium **149-154** avec des rendements compris entre 31% et 63%. La difficulté de collecter la totalité des précipités de sels de sulfoniums pourrait rendre compte de la fluctuation des rendements observée. La déprotonation du proton au pied du sulfonium est ensuite assurée par l'utilisation d'hydroxyde de sodium et génère les ylures **155-159** de manière quantitative (Schéma 135).



Schéma 135

Des ylures de soufre stabilisés par une cétone aromatique comme l'ylure de soufre **161** et l'ylure de sulfoxonium **163** ont été préparés avec d'excellents rendements de 95% (Schéma 136).





Enfin, d'autres sels de sulfonium **165** et **166**, précurseurs d'ylures stabilisés par un groupe trifluorométhyle, ont été synthétisés (Schéma 137).



Schéma 137
5.1.2. Préparation de cétones α-tosyloxydées

Le réactif de Koser **168** (HTIB) permet de convertir les cétones énolisables en cétones α -tosyloxydées avec une grande simplicité. La cétone mise en présence de HTIB **168** et diluée dans l'acétonitrile, est portée à reflux ou activée par ultrasonication à 55 °C. Cela génère dès lors la cétone α -tosyloxydée correspondante et un équivalent d'iodobenzène. La praticité de ce réactif réside aussi dans sa facilité de préparation. La conversion de l'iodobenzène **167** en HTIB **168** est opérée par filtration du mélange réactionnel après addition d'un équivalent d'acide *para*-toluènesulfonique dans le chloroforme. L'oxydation de l'iodobenzène **167** en présence d'acide 3-chloroperoxybenzoïque et d'acide méthanesulfonique fournit l'analogue mésylé HMIB **169** du réactif de Koser (Schéma 138).





Utilisé en présence de pentan-3-one, le réactif de Koser **168** génère la cétone α -tosyloxydée **130** (MeCN, reflux) (Éq. 1, Schéma 139). La synthèse de la cétone α -mésyloxydée **170** peut être assurée de la même manière en recourant au réactif HMIB **169** (Éq. 2, Schéma 139).



Des composés tosyloxydés comportant d'autres groupements électroattracteurs en α du groupement partant ont été préparés. En l'espèce, la fonctionnalisation en tosylate par addition de

chlorure de tosyle sur un alcool a permis de préparer avec de bons rendements les espèces **172** et **174** dérivés respectivement du lactate d'éthyle **171** et du lactonitrile **173** (Schéma 140).



5.1.2.1. Préparation d'aryléthylcétones α-tosyloxydées

Le réactif de Koser **168** permet d'accéder de la même manière aux arylcétones α -tosyloxydées (MeCN, reflux). Pour se faire, bon nombre de monoarylcétones sont commerciales ou très facilement accessibles par l'enchaînement suivant. Partant d'acides benzoïques **175-179** commerciaux, la réaction de ces derniers avec le chlorure d'oxalyle aboutit à la formation des chlorures d'acyles **180-184** correspondants. S'en suit une étape de fonctionnalisation en amides de Weinreb **185-189** par substitution du chlore par la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine puis une étape d'addition du bromure d'éthylmagnésium sur ces amides pour former les aryléthylcétones **190-192** et **194** (Schéma 141).



Schéma 141

L'impossibilité d'accéder à la cétone **193** portant un groupe *para*-nitrophényle pourrait s'expliquer par l'addition du réactif de Grignard sur le groupement nitro. Cela nous a conduit à modifier

la voie de synthèse de celle-ci et de la préparer par une réaction de couplage croisé de type Negishi. L'utilisation d'un zincique formé *in situ* et du chlorure d'acyle **183** permet en présence de palladium (0) de générer l'aryléthylcétone **193** avec un faible rendement de 17% (Schéma 142).





L'accès à la cétone trifluorométhylée **197** se fait, quant à elle, par addition de bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde aromatique **195** suivie d'une étape d'oxydation de l'alcool **196** en cétone par le chlorochromate de pyridinium (PCC) avec un rendement global de 39% (Schéma 143).





La réaction d'acylation de Friedel-Crafts permet de synthétiser avec facilité des éthylhétéroarylcétones à l'image des composés **199** et **202** dans le but d'étendre le champ d'application de la réaction d'oléfination à des cétones α -tosyloxydées possédant un groupement 2-thiophényle ou 3-indolyle respectivement (Schéma 144).



Différentes aryléthylcétones α -tosyloxydées ont alors pu être synthétisées avec l'aide du réactif de Koser **168**. Cette stratégie de synthèse supporte la présence de divers groupements aux

natures électroniques variées tels que des groupes tolyles (**208-210**), 4-méthoxyphényle (**211**), trifluorométhylphényle (**215**), 4-nitrophényle (**216**), 2-thiophényle (**218**) ou encore 3-indolyle (**219**) (Tableau 30).



Tableau 30

Des cétones α -tosyloxydées possédant un groupement $R^2 \neq Me$ ont également été préparées. Ainsi, la réaction de la butyrophénone **220** produit avec un rendement de 96% la cétone tosyloxydée **224**. Le substrat **225** a été obtenu avec un faible rendement qui pourrait provenir du fort encombrement stérique généré par les groupes phényles de la déoxybenzoïne **221**. Enfin, un groupement méthyle a également été installé en position R^1 à partir de dérivés de la phénylacétone. La réaction de la 1-(3-(trifluorométhyl)phényl)acétone **222** avec le réactif de Koser **168** conduit à la formation de 63% de composé tosylé **226** et seulement 3% de son isomère de position – tosylé sur l'autre position énolisable de la cétone. Au contraire, la fonctionnalisation de la méthylpipéronylcétone **223** n'est pas permise dans ces conditions. Cela conduit à la formation d'une multitude de sous-produits (Tableau 31).

$R^{1} \xrightarrow{O} R^{2} \xrightarrow{HTIB 168 (1 \text{ équiv})} \qquad R^{1} \xrightarrow{O} R^{2}$ MeCN, reflux OTs							
	220-223	224-226					
Cétone	Cétone α -tosyloxydée	Cétone	Cétone α -tosyloxydée				
O Ph Me 220	O Ph OTs 224 (2 h, 96%)	Me CF ₃	Me CF ₃ OTs 226 (1 h, 63%)				
O Ph Ph 221	O Ph OTs 225 (16 h, 16%)	Me 223	Me OTs 227 (0%)				
		1	· · /				



5.1.2.2. Préparation de cétones α-tosyloxydées cycliques

Afin d'étendre le champ d'application de la réaction d'oléfination, des cétones α -tosyloxydées cycliques ont été préparées. Moins stables que leurs analogues aliphatiques, les cétones α -tosyloxydées alicycliques **228-240** subissent volontiers une élimination du groupement tosylate pour générer les énones endocycliques correspondantes. Afin de minimiser cette réaction secondaire, ces cétones α -tosyloxydées ont été préparées par ultrasonication à 55 °C dans l'acétonitrile. La sonication du milieu réactionnel permet d'achever la réaction sans avoir à se placer au reflux du solvant. Cette baisse de température réactionnelle limite ainsi l'élimination du groupement partant tosylate.

La cyclohexanone est ainsi convertie en 2-tosyloxycyclohexanone **228** après quinze minutes de sonication. La purification du brut réactionnel conduit à l'isolement de 33% de produit 228 et révèle la présence d'une faible quantité de sous-produits non identifiés. La conversion de la tétrahydro-4Hpyran-4-one en composé 229 est possible et conduit à la formation de 55% de produit tosylé 229 sans pouvoir atteindre la conversion totale du produit de départ. Les réactions de la 4-tertbutylcyclohexanone et de la 3,3-diméthylcyclohexanone en présence de HTIB **168** sont quant à elles extrêmement rapides et les cétones α -tosyloxydées alicycliques 230 et 231 correspondantes sont obtenues avec des rendements corrects de 49% et 40%, respectivement. La fonctionnalisation dans ces conditions réactionnelles du cétal monoéthylénique dérivé de la cyclohexan-1,4-dione n'a pas été possible, seul un mélange du produit de départ, de cyclohexan-1,4-dione et de son dicétal a été obtenu. Enfin, la réaction de la 1-tétralone avec le réactif de Koser 168 n'a pas permis de fonctionnaliser cette dernière, étant donné qu'instantanément le produit d'élimination est obtenu dans le milieu. Pour ce qui est de la 4-chromanone, un mélange de produit d'élimination et de produit tosyloxydé 234 dans une proportion de 80:20 est obtenu mais l'adduit d'intérêt a pu être isolé sous forme pure avec un rendement de 11%. Après avoir investigué la préparation des cétones α-tosyloxydées dérivées de la cyclohexanone, d'autres cétones comportant des cycles aliphatiques plus ou moins contraints, ont été préparés au laboratoire. Fortement instable à la lumière et à la chaleur, le composé 235 n'a malheureusement pas réussi à être préparé avec le réactif de Koser 168. Aussi nous sommes-nous intéressés à la synthèse de plus grands composés cycliques. Après deux heures de sonication à 55 °C dans l'acétonitrile, 38% de produit tosyloxydé 236 a pu être obtenu à partir de la cycloheptanone. Il est à noter que la majorité – si ce n'est la totalité pour quelques exemples – des produits obtenus après purification correspondent aux produits d'élimination du groupement tosylate. À titre d'exemple, les réactions de la cyclooctanone et de la cyclododécanone ont exclusivement fourni les énones correspondantes. Seule la cyclopentadécanone a pu être fonctionnalisée en 2-tosyloxycyclopentadécanone 240 selon cette stratégie de synthèse (Tableau 32).



Tableau 32

Souhaitant compléter la gamme des cétones α -tosyloxydées disponibles au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la préparation d'un autre agent α -tosyloxylant des carbonyles. Développée par Tomkinson et son équipe, la *N*-méthyl-*O*-tosylhydroxylamine **243** permet de facilement convertir des composés carbonylés en composés carbonylés α -tosyloxydés. Ce réactif a la capacité de réagir à température ambiante et de convertir des carbonyles moins énolisables. Cela permet donc d'étendre le champ d'application du réactif de Koser **168** pour ce type de transformation.

Cette hydroxylamine est préparée selon l'enchaînement suivant. La réaction de la *N*-méthylhydroxylamine sur le dicarbonate de di-*tert*-butyle permet de former le carbamate **241**. Par addition d'un équivalent de chlorure de tosyle, l'alcool libre de l'hydroxylamine **241** est protégé en tosylate **242**. Enfin, le traitement en milieu acide de l'espèce **242** fournit la *N*-méthyl-*O*-tosylhydroxylamine **243** avec un rendement global correct de 59% (Schéma 145).¹²¹

¹²¹ John, O. R. S.; Killeen, N. M.; Knowles, D. A.; Yau, S. C.; Bagley, M. C.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4009–4012.



Schéma 145

Cet agent tosyloxylant a alors été utilisé pour convertir le cétal monoéthylénique dérivé de la cyclohexan-1,4-dione et la cyclooctanone en composés cétoniques α -tosyloxydés **232** et **238**, respectivement, avec succès (Schéma 146).





5.2. Formations d'oléfines trisubstituées

Une fois la préparation des cétones α -tosyloxydées achevée, ces dernières ont été engagées en réaction d'oléfination avec des ylures de soufre stabilisés. La cétone **130**, utilisée lors de la phase d'optimisation réactionnelle, fournit l'énone (*E*)-**134** avec un bon rendement de 78% et une diastéréosélectivité satisfaisante (r.d. (*E*)-**134**/(*Z*)-**134** = 92:8). La présence d'autres groupements électroattracteurs, tels que des esters ou des nitriles, à la place du carbonyle ne permet pas à la réaction d'oléfination de s'opérer puisque seuls les produits de départ sont récupérés (Tableau 33).





Le champ d'application de l'oléfination des tosyloxycarbonyles semble être limité aux ylures de soufre stabilisés par des esters puisque seuls les ylures d'ester éthylique **132** et *para*-méthoxybenzylique **156** conduisent aux oléfines **134** et **246** correspondantes. En effet, il n'a pas été possible de former les alcènes **247**, **249** et **250** possédant un groupement amide de Weinreb, cétone ou trifluorométhyle, respectivement. En présence de l'iodure de triméthylsulfonium et de NaH, l'alcène α , α '-disubstitué **248** n'a pas été observé (Tableau 34).



Tableau 34

En parallèle des oléfinations de cétones α -tosyloxydées aliphatiques, la réactivité de leurs homologues arylés a été questionnée. La réaction de l'ylure de soufre **132** sur ces espèces permet d'opérer une transformation d'oléfination diastéréosélective dans des conditions relativement douces. À ce titre, différentes aryléthylcétones et éthylhétéroarylcétones tosyloxydées ont été majoritairement transformées en (*E*)-énones avec des rapports diastéréoisomériques compris entre 89:11 et 79:21 et de bons rendements. Il apparaît de cette étude qu'un plus fort encombrement stérique généré par les différents groupements aryles diminue le rendement en oléfines. En l'espèce, le fragment *o*-toluyle présente sur la cétone tosyloxydée **210** conduit à la formation de l'oléfine (*E*)-**253** avec un rendement moyen de 44%. Enfin, la présence de groupements électroattracteurs tels qu'un trifluorométhyle (**257**) ou un nitro (**258**) aboutit une baisse sensible de la sélectivité ainsi qu'au recours à des temps de réactions plus longs (48 à 72 h, Tableau 35).



La réactivité des cétones α -tosyloxydées possédant divers groupements R² (R² \neq Me) a ensuite été étudiée. Bien que les produits attendus aient été isolés avec des rendements moyens à bons (42% à 67%), la présence de groupements plus encombrants (Et, Ph ou 3-CF₃-C₆H₄) au pied du tosylate conduit à une chute importante du rapport isomérique observé, limitant ainsi l'intérêt de notre méthode. La différence d'encombrement stérique moins nette entre les deux groupements substituant le carbone réactif pourrait alors justifier de la baisse de diastéréosélectivité (Tableau 36).





Au contraire des cétones α -tosyloxydées aliphatiques, les aryléthylcétones α -tosyloxydées sont en mesure de réagir avec d'autres types d'ylures de soufre stabilisés. Différents ylures stabilisés par des esters sont ainsi apte à réagir sur ces substrats et permettent d'accroître le rapport diastéréoisomérique à 94:6 en faveur de l'alcène (*E*)-**265** dans le cas d'un ester *tert*-butylique encombré. De plus, l'ylure **155** fonctionnalisé par un amide de Weinreb se montre aussi suffisamment réactif en permettant d'accéder aux énones (*E*)-**268** et (*Z*)-**268** avec un bon rapport diastéréoisomérique de 87:13 mais un rendement limité de 14%. Il n'a cependant pas été possible d'installer un groupement phénylcétone (**269**) ou bien de faire réagir l'ylure non stabilisé issu de l'iodure de triméthylsulfoxonium (Tableau 37).



Tableau 37

L'oléfination de cétones α -tosyloxydées cycliques par l'ylure **132** dans les conditions réactionnelles précédemment déterminées permet d'accéder à des structures intéressantes présentant notamment une insaturation exocyclique.

Quelques tosyloxycétones présentant un squelette cyclohexanone ont été mises en réaction avec l'ylure de soufre **132**. Il apparaît de cette étude que la cétone **228** peut être convertie en énone **271** avec un rendement correct de 49% sous la forme d'un unique stéréoisomère (*E*)-**271**. Signalons que cette oléfine exocyclique n'a pas pu être préparée à partir de la 2-chlorocyclohexanone commerciale. Les cyclohexanones **230** et **231** substituées par des groupements encombrants *tert*-butylique et *gem*-diméthyle assurent une conversion diastéréosélective (r.d. > 96:4) en énones **273** et **274**, respectivement, de configuration (*E*) mais souffrent d'un rendement limité. La tétrahydro-4*H*-pyran-4-one tosyloxydée **229**, quant à elle, aboutit à la formation d'un mélange (*E*)/(*Z*) = 56:44 d'énones exocycliques **272** (43%). Cette chute de diastéréosélectivité pourrait provenir d'une conformation de **229** qui possède un cycle plus « plat » que la cyclohexanone **228**.¹²² Enfin, la réaction de la tosyloxycétone **232**, possédant un cétal, en présence de l'ylure **132** a abouti à la formation d'un mélange complexe de sous-produits (Tableau 38).

¹²² Gung, B. W.; Wolf, M. A.; Karipides, A.; Mareska, D. A. J. Org. Chem. **1994**, 59, 4899–4903.





D'autres cétones cycliques ont été sondées et ont permis de mettre en exergue que seule la cycloheptanone α -tosyloxydée **236** montre une réactivité intéressante en fournissant 81% d'un mélange d'énones exocycliques **277** de rapport (*E*)/(*Z*) = 85:15. Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans le cas du squelette cyclopentane, sondé par l'intermédiaire de la 2-chlorocyclopentanone commerciale, seule la formation de l'énone endocyclique **276** est observée dans le milieu. Des tosyloxycétones comportant de plus grands cycles, telles qu'un squelette cyclooctanone (**238**) ou cyclopentadécanone (**240**), aboutissent à la formation des énones **278** et **279**, respectivement, avec des rendements extrêmement faibles (Tableau 39).



L'oléfination de cétones α -tosyloxydées cycliques par des ylures de soufre élaborée au laboratoire est ainsi adaptée à la préparation de (*E*)-énones exocycliques dérivées de la cyclohexanone et de la cycloheptanone.

5.3. Piste mécanistique de la réaction d'oléfination

Comme démontré au début de ce chapitre, cette réaction d'oléfination ne semble pas faire intervenir un cation oxyallylique de type **L151**. Néanmoins, il apparaît clairement que le 4-nitrophénol a un rôle primordial tant pour la réactivité que pour la diastéréosélectivité de cette transformation. Il est raisonnable de penser que le *para*-nitrophénol, en tant que donneur de liaison hydrogène, est en mesure d'établir une interaction avec le carbonyle de la cétone α -tosyloxydée **138** et augmenter ainsi son électrophilicité, expliquant alors le gain en rendement.¹²³

Après addition de l'ylure de soufre **132** sur le carbonyle électrophile de la cétone α -tosyloxydée **138**, les intermédiaires (*R*,*S*)-**280** et (*R*,*R*)-**280** conduisent aux produits de substitution nucléophile formelle du groupe tosylate (*S*,*R*)-**281** et (*S*,*S*)-**281** (en supposant un mécanisme de type S_N2 avec inversion de Walden), respectivement. En présence de base, une élimination du proton en *anti* du sulfonium génère alors les alcènes correspondants. L'isomère (*E*)-**139** majoritaire proviendrait alors des intermédiaires (*R*,*S*)-**280** et (*S*,*R*)-**281**. Bien qu'il soit difficile de proposer un modèle permettant de rationnaliser la diastéréosélectivité de la première étape, on peut facilement imaginer que la présence d'un catalyseur complexant l'oxygène carbonyle pourrait être susceptible de la faire varier. Signalons ici que la configuration du centre stéréogène supportant l'alcoolate n'est pas discutée par souci de

¹²³ Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8*, 793–865.

clarté. Il est également possible de former (*S*,*R*)-**281** et (*S*,*S*)-**281** directement à partir de **138** par réaction de $S_N 2$. Cependant, un raisonnement similaire peut alors être tenu pour expliquer une modification de la diastéréosélectivité (Schéma 147).



Schéma 147

5.4. Fonctionnalisation des énones issues de l'oléfination

L'oléfination des cétones α -tosyloxydées présentée ci-avant permet de former sélectivement des (*E*)-énones fonctionnalisées en γ par des esters. Ce type d'alcènes électroniquement appauvris est utile en synthèse puisque présent dans quelques molécules d'intérêt. Les méthodes diastéréosélectives d'accès à ces structures sont d'ailleurs peu nombreuses (Schéma 148).¹²⁴

¹²⁴ a) Ren, J.; Xu, J.; Zhang, G.; Xu, C.; Zhao, L.; You, X.; Wang, Y.; Lu, Y.; Yu, L.; Wang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 539–543. b) Santiago, R.; Schirmeister, T.; Kaiser, M.; Jung, S.; Satiago, R.; Bautista, J. M.; González, F. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 4624–4634. c) Tang, L.; Zhu, H.; Yang, X.; Xie, F.; Peng, J.; Jiang, D.; Xie, J.; Qi, M.; Yu, L. *PLOS One* **2016**, *11*.





Ces énones sont par ailleurs suffisamment réactives pour être utilisés en synthèse en tant qu'intermédiaires réactionnels. En l'espèce, plusieurs réactions de fonctionnalisation d'énones exocycliques ont été menées au laboratoire. Une élégante synthèse du furane fusionné **282**, proposée par Lin et son équipe, a été tentée et a permis d'isoler le furane **282** avec un rendement de 45% à partir de l'énone exocyclique **271** (Schéma 149).¹²⁵



Schéma 149

Une cascade réactionnelle composée d'une alkylation de Friedel-Crafts, d'une hémiacétalisation et d'une lactonisation a permis d'isoler la lactone de 2-chromanol **283** avec un rendement de 38% à partir de l'énone cyclique **271** et le 2-naphtol (Schéma 150).¹²⁶

¹²⁵ Tsai, Y.-L.; Das, U.; Syu, S.-E.; Lee, C.-J.; Lin, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4634–4641.

¹²⁶ Borade, B. R.; Nomula, R.; Gonnade, R. G.; Kontham, R. Org. Lett. **2019**, *21*, 2629–2633.





Des réactions de Wittig sur l'énone cyclique **271** permettent d'accéder à des structures diéniques. À ce titre, l'emploi du bromure de méthyltriphénylphosphonium avec du *n*-Buli permet de générer du méthylènetriphénylphosphorane et former l'ester diénique **284** instable. La saponification de ce dernier en acide carboxylique **285** permet de l'isoler avec un rendement global de 20%. Le faible rendement obtenu réside en la dégradation par polymérisation de l'espèce **284** (Schéma 151).¹²⁷



Schéma 151

L'utilisation d'un sel de phosphonium plus encombré, à l'image du bromure d'éthyltriphénylphosphonium, conduit à la formation d'un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères (*E*,*E*)-**286** et (*E*,*Z*)-**286**. Néanmoins, l'allongement de la chaîne carbonée permet de stabiliser les esters diéniques **286** en ralentissant leur dégradation par polymérisation (Schéma 152).





La cycloaddition (4 + 2) de Diels-Alder entre le diène **284** et le *N*-méthylmaléimide est possible et permet de former avec un bon rendement de 68% le composé tricyclique **287**. Il apparaît ainsi que

¹²⁷ Gillard, R. M.; Fernando, J. E. M.; Lupton, D. W. Angew Chem. Int. Ed. **2018**, 57, 4712–4716.

la fonctionnalisation des énones cycliques **271** par des diénophiles permet de rapidement accéder à des structures originales (Schéma 153).





La réduction par le dihydrogène de la double liaison du produit **287** génère des structures entièrement aliphatiques difficilement accessibles par d'autres méthodes. En revanche, l'ozonolyse du substrat **287** n'a pas permis d'aboutir à la formation de la dicétone **289** mais a conduit à la formation d'un mélange complexe de sous-produits non identifiés (Schéma 154).





L'usage de diénophiles plus riches électroniquement comme le styrène et l'*iso*-butylvinyléther n'a malheureusement pas abouti en ne montrant aucune conversion des substrats (Schéma 155).





La cycloaddition de diènes est une autre piste de fonctionnalisation des énones **271**. Ici, le butadiène est en mesure de réagir en cycloaddition (4 + 2) sur la double liaison conjuguée du substrat

271. Cela aboutit à la formation du composé spirannique **292** obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère (Schéma 156).





5.5. Préparation d'oléfines disubstituées

Les premiers essais d'oléfination de la cétones α -tosyloxydée **293** par l'ylure de soufre **132** a très rapidement montré que des réactions secondaires de type cyclopropanation de Johnson-Corey-Chaykovsky s'opèrent dans le milieu. Ces réactions parasites consomment l'ylure de soufre **132** et se font d'ailleurs nettement plus rapidement et facilement que la réaction d'oléfination souhaitée étant donné que les énones (*E*)-**294** et (*Z*)-**294** sont suffisamment activées. Ainsi, le milieu réactionnel après addition de l'ylure **132** (DCM, ta) se compose d'un mélange de produits de départ, d'oléfines **294** et des cyclopropanes fonctionnalisés chiral-**294** et méso-**294**. Il est à noter que la formation du cyclopropane totalement *cis* n'est pas observée. En l'absence de *para*-nitrophénol, la proportion de cyclopropanes dans le brut réactionnel est alors plus élevée et il n'a pas été possible de s'arrêter à la formation d'alcènes disubstitués. Signalons que les deux isomères (*Z*)-**294** et (*E*)-**294** sont susceptibles de conclure quant à la diastéréosélectivité de la formation initiale de la double liaison (Tableau 40).

		Me∖⊕,Me + _	K ₂ HP0 4-nitrophén	D₄ (1,3 équiv) Iol (20 ou 0 mol%)	O Ph CO ₂ Et + (<i>E</i>)- 294	+ Ph EtO ₂ C (<i>Z</i>)- 294	
29	93	[⊝] ∕CO₂E 132 (1,2 équiv)	t DCM (C	0,2 M), ta, 23 h	Ph ČO ₂ Et chiral- 294 +	Ph ČO ₂ Et méso- 294	
E	ntrée	4-NO ₂ -phénol	Conversion	Rdt RMN (<i>E</i>)- 294 +(<i>Z</i>)- 294	(E)- 294 :(Z)- 294 : chiral- 294 :méso- 294	(E)/(Z)	
	1	20 mol%	79%	40%	27:43:7:23	39:61	
	2	0 mol%	86%	96% Tableau 40	7:38:11:44	16:84	

L'étude du champ d'application de cette transformation s'est avérée délicate en raison de la formation des cyclopropanes fonctionnalisés issus des cyclopropanations fortuites de Corey-Chaykovsky. Néanmoins, il apparaît de cette investigation que les cétones α -tosyloxydées aliphatiques **295** et **296** peuvent être engagées en réaction d'oléfination et fournissent ainsi des oléfines avec de rendements corrects compris entre 63% et 65%. Ces substrats ne subissent d'ailleurs quasiment pas d'attaque supplémentaires de l'ylure **132**. Le substrat tosyloxydé **297** dérivé de la pinacolone est trop encombré pour que la réaction ne s'opère facilement dans les conditions réactionnelles testées. Néanmoins, 14% de cyclopropanes (**301**:chiral-**301**:méso-**301** = 0:37:63) sont récupérés après réaction. Ainsi, seulement 14% d'oléfines (*E*)-**301** et (*Z*)-**301** ont été formées *in situ* et réagissent instantanément avec un second équivalent d'ylure de soufre **132**. L'ester α -tosyloxydé **298**, quant à lui, aboutit à la formation d'un mélange principalement constitué du cyclopropane *cis-trans-trans* correspondant (Tableau 41).

R´ 29	O OTs + 95-298 0Ts + CC 132 (1,5 équiv)	K ₂ HPO ₄ (1, b ₂ Et DCM 299 : R = 300 : R = 301 : R = 302 : R =	3 équiv) ∕/ // F Me F ≤ C ₃ H ₅ ≤ <i>t</i> -Bu ≤ OEt C	CO_2Et (E)-299-302 CO_2Et CO_2Et CO_2Et chiral-299-302	$\begin{array}{c} & & \\ + & \\ EtO_{2}C \\ (Z)-299-302 \\ \\ + & \\ + & \\ R \\ & \\ \hline CO_{2}Et \\ méso-299-302 \end{array}$	2Et
Entrée	Cétone α-OTs	Conditions	Conversion	Rdt (<i>E</i>)+(<i>Z</i>)	(E):(Z):chiral:méso	(E)/(Z)
1	295 R = Me	40 °C, 3 jours	99%	63%	65:30:1:4	74:26
2	296 R = cyclopropyle	ta, 2 jours	78%	65%	50:50:0:0	50:50
3	297 R = <i>t</i> -Bu	ta, 4 jours	52%	0%	0:0:37:63	-
4	298 R = OEt	40 °C, 7 jours	56%	-	22:8:70	29:71



Les arylméthylcétones α -tosyloxydées **293** et **303-305**, comme montré lors de la phase d'optimisation des conditions réactionnelles, aboutissent à la formation d'un mélange d'oléfines et de cyclopropanes fonctionnalisés *cis-trans-trans* et ce quelle que soit la nature des substituants présents sur le groupement aryle (Tableau 42).





Rappelons que les deux isomères (*E*)-**294** et (*Z*)-**294** sont susceptibles de conduire à chacun des cyclopropanes chiral-**294** et méso-**294**. En effet, Oikawa et son équipe ont démontré que des diesters d'acides fumarique et maléique conduisent à des mélanges de cyclopropanes *cis-trans-trans*.¹²⁸ Pour cette raison, il est difficile de conclure quant à la diastéréosélectivité de la formation de la double liaison.

Enfin, la présence de la fonction carbonyle ne semble pas nécessaire à la réussite de la réaction d'oléfination. À ce titre, l'oléfination du tosylate de benzyle **309** (DCM, 40 °C) a permis de former exclusivement l'isomère (*E*)-**310** ainsi que 17% d'un mélange de cyclopropanes (Schéma 157).





¹²⁸ Tanaka, K.; Manaba, H.; Irie, R.; Oikawa M. Bull. Chem. Soc. Jap. **2019**, *92*, 1314–1323.

6. Bilan et perspectives

Au cours de ce doctorat, des premiers essais de cycloadditions (3 + 1) impliquant des ylures de soufre stabilisés ont été menés. En présence de précurseurs de cations oxyallyliques telles que les cétones α -tosyloxydées, une réaction d'oléfination inattendue a été observée. Par ajout d'un donneur de liaisons hydrogène comme le *para*-nitrophénol, des alcènes trisubstitués ont alors pu être obtenus avec de bonnes sélectivités en faveur de l'isomère (*E*). D'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues pour la formation de double liaisons exocycliques (Schéma 158). Ce travail fait l'objet d'une publication dont le manuscrit est en cours de rédaction.



Schéma 158

CONCLUSION

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont permis d'apporter de nouvelles contributions dans le domaine des réactions organocatalysées impliquant des dipôles 1,3 carbonés tels que les cations dérivés de 2-indolylméthanols et les cations oxyallyliques dérivés de cétones α -tosyloxydées. Les deux réactions étudiées ont permis de mettre en exergue la propension des cations d'indolylméthanols à réagir en cycloaddition (3 + 3) et des cétones α -tosyloxydées à subir une réaction d'oléfination inattendue.

Il a été montré, qu'en présence d'une catalyse acide, les 2-indolylméthanols sont aptes à réagir en annélation (3 + 3) avec des (*Z*)-aldonitrones pour former les cycloadduits oxazinanes correspondants avec de bons rendements. Cette réaction de cycloaddition tolère différents groupements et permet ainsi d'accéder à des composés tricycliques comportant un motif oxazinane fusionné à un indole (Schéma 158).



Schéma 158

Une version énantiosélective de cette cycloaddition a pu être développée par la suite en utilisant une catalyse par des acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL. Le catalyseur (*R*)-TRIP **31i** est en mesure de catalyser cette transformation et accéder au composé tricyclique **4** avec un rendement de 53% et un excès énantiomérique satisfaisant de 83% *via* un état de transition **ET-5** où s'établit plusieurs interactions faibles entre l'indolylméthanol, la nitrone et le CPA (Schéma 159).





La partie la plus importante de nos recherches a été consacrée au développement d'une réaction analogue impliquant des (*E*)-cétonitrones dérivées d'isatines à la suite de la publication des travaux de Shi.⁶⁵ II s'avère qu'une cycloaddition (3 + 3) entre des 2-indolylméthanols et des nitrones d'isatine s'opère dans des conditions similaires (10-CSA, MeCN, ta) et permet de générer des composés spiranniques pentacycliques. La fonctionnalisation des substrats de départ par des substituants aux natures électroniques diverses est bien tolérée par cette réaction d'annélation et a permis de préparer plus de 25 exemples (Schéma 160). Néanmoins, les quelques essais de catalyse par des acides phosphoriques chiraux, à la manière des travaux de Shi, n'ont pas permis à ce jour de développer une version énantiosélective de cette transformation.



Schéma 160

Enfin, l'étude de la réactivité des cétones α -tosyloxydées en présence d'ylures de soufre stabilisés a permis de découvrir une nouvelle réaction d'oléfination diastéréosélective pour accéder à des (*E*)-énones trisubstituées. L'investigation du champ d'application a démontré que cette transformation peut aussi bien impliquer des cétones α -tosyloxydées aliphatiques (et alicycliques) qu'aryliques et ne fait donc pas intervenir un intermédiaire cation oxyallylique (Schéma 161). La généralisation de ces travaux à la préparation d'énones disubstituées n'a malheureusement pas été possible, puisqu'il a été montré que ces composés, en présence d'ylure de soufre, subissaient une cyclopropanation parasite de type Johnson-Corey-Chaykovsky.



Schéma 161

Comme nous l'avons mentionné au cours de ce manuscrit, ces travaux ouvrent la voie vers d'autres recherches futures telles que le développement d'une version énantiosélective de la cycloaddition (3 + 3) de nitrones d'isatine ou encore le développement d'une oléfination de cétones α -tosyloxydées en alcènes disubstitués. L'ensemble des transformations étudiées pourrait enfin être appliqué à la synthèse de produits biologiquement actifs.

GENERAL EXPERIMENTAL METHODS

Reactions run under anhydrous conditions were realized in oven- or flame-dried flasks and under an atmosphere of argon. THF, Et₂O and DCM were dried using a MBraun SPS-800 apparatus and stored in a dried nitrogen atmosphere. Other solvents were distilled over CaH₂ and stored under argon atmosphere with 3 Å molecular sieve. Other reagents and chemicals were purchased from commercially available sources and used as received, unless otherwise stated.

Thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel 60 F_{254} plates revealed by an UV lamp (254 nm) and by staining staining with *p*-anisaldehyde-sulfuric acid-acetic acid in EtOH or KMnO₄-K₂CO₃ in water followed by heating with a heat gun. Flash chromatography was carried out on silica gel 60 (40-63 µm).

Organic compounds were named according to the IUPAC rules. Besides the numbering of the different atoms does not correspond to the nomenclature and is only used for the attribution of the signals in the NMR spectra. Melting points were measured on a Stuart SMP40 apparatus and on a Reichert Austria heated stage microscope. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum Two FT-IR spectrometer with attenuated total reflectance (ATR), wave numbers (\tilde{v}) are indicated in cm⁻¹. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker Avance DPX 400 spectrometer at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shifts (δ) in ppm from tetramethylsilane as an internal standard. Deuterated chloroform was calibrated at δ 7.26 ppm. Abbreviations used for peaks are app (apparent), br (broad), s (singlet), t (triplet), q (quartet), p (pentuplet), hept (heptuplet) and m (multiplet). ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance DPX 400 spectrometer at 101 MHz and data are reported as follows: chemical shifts (δ) in ppm from tetramethylsilane as an internal standard, multiplicity with respect to proton was deduced from DEPT 90 and DEPT 135 experiments. Deuterated chloroform was calibrated at δ 77.0 ppm. Abbreviations used for peaks multiplicity are s (quaternary carbon), d (CH), t (CH₂) and q (CH₃). High-Resolution Mass Spectrometry experiments were performed on a Tims-TOF mass spectrometer (Bruker, France). Electrospray source has been used in positive mode.

EXPERIMENTAL SECTION CHAPTER 1

1. Preparation of (Z)-aldonitrones

(Z)-N-Methyl-1-phenylmethanimine oxide (3)

To a solution of *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (1.00 g, 12.0 mmol, 1.1 equiv) in MeOH (4.0 mL) was added Na_2CO_3 (634 mg, 5.97 mmol, 0.55 equiv). After 15 min stirring at rt, benzaldehyde (1.1 mL, 10.9 mmol, 1 equiv) was added. After 18 h stirring at rt, the mixture was filterd though a short pad of silica (Et₂O) and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in CHCl₃, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.47 g (99%) of aldonitrone **3** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹²⁹



(Z)-1-(4-Methoxyphenyl)-N-methylmethanimine oxide (5)

To a solution of *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (376 mg, 3.30 mmol, 1.1 equiv) in MeOH (1.1 mL) was added Na_2CO_3 (175 mg, 1.65 mmol, 0.55 equiv). After 15 min stirring at rt, *para*-anisaldehyde (360 µL, 3.00 mmol, 1 equiv) was added. After 18 h stirring at rt, the mixture was filterd though a short pad of silica (Et₂O) and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in CHCl₃, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 495 mg (99%) of aldonitrone **5** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁰



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 – 8.18 (m, 2H, H₅), 7.29 (br s, 1H, H₂), 6.96 – 6.91 (m, 2H, H₆), 3.85 (s, 3H, H₁), 3.84 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.0, 134.9, 130.4, 123.4, 113.8,

55.3, 53.9.

¹²⁹ Hosseini, A.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3746–3749.

¹³⁰ Lasri, J.; Eltayeb, N. E.; Haukka, M.; Alghamdi, Y. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1128*, 70–78.

(Z)-N-Benzyl-1-phenylmethanimine oxide (6)

A solution of H_2O_2 30% (1.9 mL) in MeOH (18.1 mL) was stirred 3 h over MgSO₄ (1.5 g) at rt. Dibenzylamine (400 mg, 2.03 mmol, 1 equiv) was dissolved 10 mL of the previous solution and methyltrioxorhenium (VII) (10.0 mg, 40.0 µmol, 2 mol%) was added. After 18 h stirring at rt, brine (10 mL) was added. The mixture was extracted with DCM (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ (2.00 g) and Na₂SO₄ (2.00 g), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EtOAc = 91:9) to afford 351 mg (82%) of aldonitrone **6** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³¹



2. Preparation of 2-indolylmethanols

Representative procedure A for the preparation of 2-indolylmethanols 2 and 37a-f.

(1*H*-Indol-2-yl)diphenylmethanol (2)

To a slurry of Mg (0) turnings (1.98 g, 81.6 mmol, 4.08 equiv) in dry THF (60 mL) was slowly added a solution of bromobenzene (8.42 mL, 80.0 mmol, 4 equiv) in dry THF (20 mL). After 45 min refluxing, the Grignard solution was stirred at rt for an additional hour before addition, at 0 °C, of a solution of ethyl 1*H*-indole-2-carboxylate **1** (3.78 g, 20.0 mmol, 1 equiv) in dry THF (20 mL). After 16 h stirring at 80 °C, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL) and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting solution was taken up in DCM (20 mL) and extracted. The combined organic layers was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The refusive over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 5.14 g (86%) of (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **2** as a white powder. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³²



¹³¹ Yanai, K.; Togo, H. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3523–3529.

¹³² He, Y.-Y.; Sun, X.-X.; Li, G.-H.; Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2462–2471.



IR (neat, cm⁻¹) 3449, 3350, 1489, 1444, 1416, 1346, 1292, 1164, 1138, 1020, 900, 813, 756, 750.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (br s, 1H, H₁), 7.55 (dddd, app ddt, *J* = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 0.8 Hz, 1H, H₅), 7.40 – 7.32 (m, 10H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅), 7.30 (dddd, app dq, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H₈), 7.19 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, H₇), 7.11 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, H₆), 6.16 (dd, *J* = 2.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, H₃), 2.94 (s, 1H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (s, 2C, C₁₂), 142.7 (s, C₂), 136.0 (s, C₉), 128.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 127.8 (s, C₄), 127.8 (d, 2C, C₁₅), 127.2 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 122.2 (d, C₇), 120.7 (d, C₅), 119.9 (d, C₆), 111.0 (d, C₈), 103.2 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₁H₁₈NO⁺ (M+H⁺): 300.1383. Found: 300.1369. Calculated for C₂₁H₁₆N⁺ (M-H₂O+H⁺): 282.1277. Found: 282.1269.

(5-Fluoro-1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol (37a)

Following general procedure **A**, 2-indolylmethanol **37a** was prepared by reaction of ethyl 5-fluoro-1*H*indole-2-carboxylate **36a** (622 mg, 3.00 mmol, 1 equiv) and phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 12.0 mL, 12.0 mmol, 4 equiv) in dry THF (15 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 865 mg (91%) of 2-indolylmethanol **37a** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.⁴⁵



Mp = 114-116 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3508, 3347, 3059, 1584, 1486, 1334, 1187, 1445, 1156, 1108, 1018, 994, 863, 795, 772, 750, 697.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H, H₁), 7.44 – 7.27

(m, 10H, $H_{13} + H_{14} + H_{15}$), 7.23 – 7.15 (m, 2H, $H_5 + H_8$), 6.92 (ddd, app td, ${}^2J_{H-F} = 9.1$ Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H_7), 6.11 (dt, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H, H_3), 2.95 (s, 1H, H_{11}).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (s, ¹*J*_{C-F} = 234.4 Hz, C₆), 145.0 (s, 2C, C₁₂), 144.5 (s, C₂), 132.4 (s, C₉), 128.2 (d, 4C, C₁₄), 128,1 (s, C₄), ¹³³ 127.9 (d, 2C, C₁₅), 127.1 (d, 4C, C₁₃), 111.6 (d, ³*J*_{C-F} = 9.7 Hz, C₈), 110.6 (d, ²*J*_{C-F} = 26.4 Hz, C₇), 105.4 (d, ²*J*_{C-F} = 23.4 Hz, C₅), 103.1 (d, ⁴*J*_{C-F} = 4.6 Hz, C₃), 78.9 (s, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₁H₁₅FN⁺ (M-H₂O+H⁺): 300.1183. Found: 300.1175.

 $^{^{133}}$ Only one peak of this doublet could be observed as the other one might overlap with C14.

(5-Chloro-1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol (37b)

Following general procedure **A**, 2-indolylmethanol **37b** was prepared by reaction of ethyl 5-chloro-1*H*indole-2-carboxylate **36b** (336 mg, 1.50 mmol, 1 equiv), bromobenzene (906 μ L, 9.00 mmol, 6 equiv) and Mg (0) turnings (223 mg, 9.18 mmol, 6.12 equiv) in dry THF (7.5 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 358 mg (71%) of 2-indolylmethanol **37b** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁴



Mp = 136-138 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3578, 3426, 3393, 3292, 1446, 1304, 1142, 1025, 978, 875, 796, 762, 749, 706, 695.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H, H₁), 7.49 (ddd,

app dt, *J* = 2.0, 0.7 Hz, 1H, H₅), 7.40 – 7.30 (m, 10H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅), 7.22 (ddd, app br d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₈), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H₇), 6.10 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H₃), 2.92 (s, 1H, H₁₁).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 145.0 (s, 2C, C₁₂), 144.2 (s, C₂), 134.2 (s, C₉), 129.0 (s, C₄), 128.3 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 128.0 (d, 2C, C₁₅), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 125.5 (s, C₆), 122.5 (d, C₇), 120.1 (d, C₅), 112.0 (d, C₈), 102.6 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₁H₁₅³⁵ClN⁺ (M[³⁵Cl]-H₂O+H⁺): 316.0888. Found: 316.0887. Calculated for C₂₁H₁₅³⁷ClN⁺ (M[³⁷Cl]-H₂O+H⁺): 318.0858. Found: 318.0862.

(5-Bromo-1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol (37c)

Following general procedure **A**, 2-indolylmethanol **37c** was prepared by reaction of 5-bromo-1*H*indole-2-carboxylate **36c** (804 mg, 3.00 mmol, 1 equiv) and phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 12.0 mL, 12.0 mmol, 4 equiv) in dry THF (15 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 839 mg (74%) of 2-indolylmethanol **37c** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³²



Mp = 123-125 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3549, 3308, 3053, 1446, 1308, 1161, 1140, 1022, 855, 791, 748, 696, 674.

 $^{1}\mathrm{H}$ NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H, H_1), 7.65 (br d,

J = 1.9 Hz, 1H, H₅), 7.40 – 7.30 (m, 10H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅), 7.25 (d, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H, H₇), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₈), 6.09 (dd, *J* = 2.1, 0.8 Hz, 1H, H₃), 2.94 (s, 1H, H₁₁).

¹³⁴ Mao, J.; Zhang, H.; Ding, X.-F.; Luo, X.; Deng, W.-P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11186–11194.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.9 (s, 2C, C₁₂), 144.1 (s, C₂), 134.5 (s, C₉), 129.6 (s, C₄), 128.2 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 128.0 (d, 2C, C₁₅), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 125.1 (d, C₇), 123.2 (d, C₅), 113.0 (s, C₆), 112.5 (d, C₈), 102.5 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₁H₁₅⁷⁹BrN⁺ (M[⁷⁹Br]-H₂O+H⁺): 360.0382. Found: 360.0372. Calculated for C₂₁H₁₅⁸¹BrN⁺ (M[⁸¹Br]-H₂O+H⁺): 362.0362. Found: 362.0352.

(5-Methoxy-1H-indol-2-yl)diphenylmethanol (37d)

Following general procedure **A**, 2-indolylmethanol **37d** was prepared by reaction of ethyl 5-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylate **36d** (329 mg, 1.50 mmol, 1 equiv), bromobenzene (906 μ L, 9.00 mmol, 6 equiv) and Mg (0) turnings (223 mg, 9.18 mmol, 6.12 equiv) in dry THF (7.5 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 344 mg (70%) of 2-indolylmethanol **37d** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁴



Mp = 149-151 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3386, 3057, 3026, 2938, 1585, 1484, 1445, 1305, 1202, 1156, 1024, 987, 840, 790, 748, 697.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (br s, 1H, H₁), 7.39 – 7.28 (m, 10H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅), 7.20 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₈), 7.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₅), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H₇), 6.09 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H₃), 3.82 (s, 3H, H₁₆), 2.89 (s, 1H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (s, C₆), 145.3 (s, 2C, C₁₂), 143.5 (s, C₂), 131.1 (s, C₉), 128.3 (s, C₄),
128.2 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 127.8 (d, 2C, C₁₅), 127.2 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 112.5 (d, C₇), 111.8 (d, C₈), 102.9 (d, C₃), 102.4 (d, C₅), 78.9 (s, C₁₀), 55.9 (q, C₁₆).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₂H₂₀NO₂⁺ (M+H⁺): 330.1489. Found: 330.1485.

Calculated for C₂₂H₁₈NO⁺ (M-H₂O+H⁺): 312.1277. Found: 312.1382.

(5-(Benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol (37e)

Following general procedure **A**, 2-indolylmethanol **37e** was prepared by reaction of commercially available ethyl 5-(benzyloxy)-1*H*-indole-2-carboxylate **36e** (443 mg, 1.50 mmol, 1 equiv), bromobenzene (906 μ L, 9.00 mmol, 6 equiv) and Mg (0) turnings (223 mg, 9.18 mmol, 6.12 equiv) in dry THF (7.5 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 125 mg (21%) of 2-indolylmethanol **37e** as a light brown solid.



Mp = 144-146 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3532, 3409, 3057, 3028, 1481, 1447, 1158, 1020, 791, 743, 694.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H, H₁), 7.49 – 7.43 (m, 2H, H₁₈), 7.41 – 7.29 (m, 13H,

H₁₃ + H₁₄ + H₁₅ + H₁₉ + H₂₀), 7.19 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₈), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₅), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H₇), 6.07 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H₃), 5.08 (s, 2H, H₁₆), 2.91 (s, 1H, H₁₁). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.4 (s, C₆), 145.2 (s, 2C, C₁₂), 143.5 (s, C₂), 137.6 (s, C₁₇), 131.3 (s, C₉), 128.5 (d, 2C, C₁₈ or C₁₉), 128.2 (s, C₄), 128.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 127.8 (d, C₂₀), 127.7 (d, 2C, C₁₅), 127.5 (d, 2C, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 113.2 (d, C₇), 111.7 (d, C₈), 104.0 (d, C₅), 103.0 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 113.2 (d, C₇), 111.7 (d, C₈), 104.0 (d, C₅), 103.0 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 113.2 (d, C₇), 111.7 (d, C₈), 104.0 (d, C₅), 103.0 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 113.2 (d, C₇), 111.7 (d, C₈), 104.0 (d, C₅), 103.0 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 113.2 (d, C₇), 111.7 (d, C₈), 104.0 (d, C₅), 103.0 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, C₁₈ or C₁₄), 113.2 (d, C₇), 111.7 (d, C₈), 104.0 (d, C₅), 103.0 (d, C₃), 78.9 (s, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, C₁₈ or C₁₉), 127.1 (d, C₁₈ or C₁₄), 113.2 (d, C₁₉ or C₁₄), 113.2 (d, C₁₉ or C₁₉), 127.1 (d, C₁₈ or C₁₉), 128.2 (d, C₁₉ or C₁₉), 128.2 (d, C₁₉ or C₁₉), 128.2 (d, C₁₈ or C₁₉), 128.2 (d, C₁₉ or C₁₉), 128.2 (

C₁₀), 70.8 (t, C₁₆).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₈H₂₄NO₂⁺ (M+H⁺): 406.1802. Found: 406.1794. Calculated for C₂₈H₂₂NO⁺ (M-H₂O+H⁺): 388.1696. Found: 388.1694.

(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol (37f)

Following general procedure **A**, 2-indolylmethanol **37f** was prepared by reaction of 1-methyl-1*H*indole-2-carboxylate **36f** (305 mg, 1.50 mmol, 1 equiv), bromobenzene (755 μ L, 7.50 mmol, 5 equiv) and Mg (0) turnings (186 mg, 7.65 mmol, 5.1 equiv) in dry THF (7.5 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 457 mg (97%) of 2-indolylmethanol **37f** as a yellowish solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³²



Mp = 65-67 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3530, 3441, 3056, 3027, 2937, 1466, 1446, 1314, 1235, 1121, 1001, 921, 906, 793, 746, 736, 695.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (ddd, *J* = 7.9 Hz, 1.2, 0.8 Hz, 1H, H₅), 7.37 - 7.26 (m, 11H, H₈ + H₁₃ + H₁₄ + H₁₅), 7.25 - 7.20 (m, 1H, H₇), 7.08 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H₆), 5.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H₃), 3.54 (s, 3H, H₁), 3.00 (s, 1H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (s, 2C, C₁₂), 143.4 (s, C₂), 138.8 (s, C₉), 128.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 127.6 (d, 2C, C₁₅), 127.1 (d, 4C, C₁₃ or C₁₄), 126.2 (s, C₄), 122.1 (d, C₇), 120.8 (d, C₅), 119.5 (d, C₆), 109.2 (d, C₈), 105.1 (d, C₃), 79.0 (s, C₁₀), 31.9 (q, C₁).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₂H₂₀NO⁺ (M+H⁺): 314.1539. Found: 314.1539.

3. Syntheses of racemic 1,2-oxazinane cycloadducts by (3 + 3) annelation

Representative procedure **B** for the preparation of racemic 1,2-oxazinane cycloadducts **4**, **7-14**, **17** and **18**.

2-Methyl-1,4,4-triphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (4)

To a solution of (*Z*)-*N*-methyl-1-phenylmethanimine oxide **3** (29.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv) in dry MeCN (2.0 mL) was added (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%). After 4 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 94:6) to afford 83.0 mg (99%) of cycloadduct **4** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁵



Mp = 115-117 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3408, 3058, 3026, 1491, 1449, 1239, 1219, 999, 947, 910, 825, 741, 696.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.27 (m, 13H), 7.26 (ddd, app dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H),

7.09 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 5.08 (s, 1H, H₁₅), 2.60 (s, 3H, H₂₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (s), 136.4 (s), 129.6 (d), 128.3 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d),
127.9 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 125.3 (s), 121.7 (d), 119.7 (d), 119.3 (d), 112.7 (s), 111.0 (d), 84.8 (s),
42.9 (q, C₂₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₅N₂O⁺ (M+H⁺): 417.1968. Found: 417.1961.

The structure was confirmed by X-ray diffraction analysis. Crystals were obtained by slow evaporation of a solution of cycloadduct 4 in dry Et₂O.

¹³⁵ Li, T.-Z.; Liu, S.-J.; Sun, Y.-W.; Deng, S.; Tan, W.; Jiao, Y.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2355-2363.



Figure 1. « Ball and sticks » (left) and ORTEP representation (50% ellipsoids) of 4 (right)

2-Methyl-4,4-diphenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indole (7)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **7** was prepared by reaction of (*Z*)-*N*-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)methanimine oxide (44.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 84.2 mg (87%) of spiranic cycloadduct **7** as a white solid.



Mp = 129-131 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3338, 1510, 1491, 1445, 1321, 1269, 1248, 1172, 1122, 1065, 1027, 1013, 947, 912, 869, 842, 745, 700. ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 5H), 7.28 (ddd, app dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.2, 7.1,

1.2 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.72 (m, 1H), 5.15 (s, 1H, H₁₅), 2.58 (s, 3H, H₂₁). ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (s), 143.8 (s), 142.8 (s), 136.9 (s), 136.4 (s), 130.1 (q, ³*J*_{C-F} = 32.3 Hz, 2C, C₁₈) 129.9 (d), 128.3 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.8 (d), 125.5 (s), 125.4 (q, ⁴*J*_{C-F} = 3.7 Hz, 2C, C₁₇) 125.0 (s), 122.8 (s), 121.9 (d), 120.0 (s), 119.9 (d), 118.9 (d), 111.9 (s), 111.2 (d), 84.9 (s, C₁₀), 69.3 (d, C₁₅), 42.9 (q, C₂₁).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₄F₃N₂O⁺ (M+H⁺): 485.1835. Found: 485.1849.

1-(1H-Indol-3-yl)-2-methyl-4,4-diphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (8)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **8** was prepared by reaction of (*Z*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylmethanimine oxide (38.3 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 31.9 mg (35%) of spiranic cycloadduct **8** as a white solid.



Mp = 171-173 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3404, 3052, 1490, 1448, 1344, 1300, 1238, 1222, 1093, 1010, 998, 945, 911, 740, 699.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 9H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 6.95 (m, 4H), 6.93 – 6.79 (m, 2H),

5.50 (s, 1H, H₁₅), 2.65 (s, 3H, H₂₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (s), 143.2 (s), 136.6 (s), 136.4 (s), 136.1 (s), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 125.6 (s), 124.7 (s), 121.9 (d), 121.5 (d), 119.5 (d), 113.9 (s), 113.0 (s), 111.0 (d), 110.9 (d), 84.9 (s, C₁₀), 43.2 (q, C₂₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₁H₂₆N₃O⁺ (M+H⁺): 456.2070. Found: 456.2075.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-4,4-diphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (9)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **9** was prepared by reaction of (*Z*)-1- (4-methoxyphenyl)-*N*-methylmethanimine oxide **5** (36.3 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)- diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 89.2 mg (99%) of spiranic cycloadduct **9** as a white solid.



Mp = 202-204 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3340, 1607, 1510, 1491, 1445, 1269, 1243, 1173, 1027, 947, 842, 746, 700.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 5H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.07 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, app td, *J* = 7.5,

7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 2H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 5.00 (s, 1H, H₁₅), 3.78 (s, 3H, H₂₀), 2.55 (s, 3H, H₂₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (s), 136.7 (s), 136.4 (s), 130.6 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d),
127.9 (d), 127.6 (d), 125.4 (s), 121.6 (d), 119.7 (d), 119.4 (d), 112.9 (s), 111.0 (d), 84.7 (s, C₁₀), 55.2 (q, C₂₀), 42.8 (q, C₂₁).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₇N₂O₂⁺ (M+H⁺): 447.2067. Found: 447.2078.

2-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-4,4-diphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (10)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **10** was prepared by reaction of (*Z*)-*N*-methyl-1-(4-nitrophenyl)methanimine oxide (39.6 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 62.3 mg (67%) of spiranic cycloadduct **10** as a white solid.



Mp = 169-171 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3364, 3058, 3024, 1599, 1510, 1448, 1345, 1204, 992, 947, 913, 843, 743, 695.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 – 8.12 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 6H), 7.11 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0

Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 5.18 (s, 1H, H₁₅), 2.57 (s, 3H, H₂₀).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 147.7 (s), 147.3 (s), 143.9 (s), 143.7 (s), 142.6 (s), 137.0 (s), 136.4 (s), 130.4 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 126.5 (d), 124.8 (d), 123.7 (d), 122.1 (d), 120.1 (d), 118.6 (d), 111.3 (d), 85.0 (s, C₁₀), 69.0 (d, C₁₅), 43.0 (q, C₂₀). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₄N₃O₃⁺ (M+H⁺): 462.1812. Found: 462.1817.
1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-methyl-4,4-diphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (11) Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **11** was prepared by reaction of (*Z*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-methylmethanimine oxide (39.4 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 71.1 mg (84%) of spiranic cycloadduct **11** as a white solid.



Mp = 99-101 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3401, 3058, 3026, 1484, 1442, 1239, 1092, 1035, 999, 928, 871, 800, 745, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.64 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 7.33 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.82 (m,

3H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.91 - 5.87 (m, 2H, H₁₉), 4.96 (s, 1H, H₁₅), 2.56 (s, 3H, H₂₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (s), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 126.5 (d), 122.9 (d), 121.7 (d), 119.7 (d), 119.4 (d), 111.0 (d), 100.9 (t, C₁₉), 42.8 (q, C₂₃). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₅N₂O₃⁺ (M+H⁺): 461.1860. Found: 461.1880.

1-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-4,4-diphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (12)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **12** was prepared by reaction of (*Z*)-1-(2-methoxyphenyl)-*N*-methylmethanimine oxide (36.3 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 75.0 mg (84%) of spiranic cycloadduct **12** as a white solid.



Mp = 135-137 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3410, 3057, 3024, 1489, 1446, 1303, 1287, 998, 945, 909, 826, 743, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.23

(m, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 2H), 7.09 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 – 6.81 (m, 3H), 6.77 – 6.51 (m, 1H), 5.49 (s, 1H, H₁₅), 2.70 (s, 3H, H₂₂), 2.63 (s, 3H, H₂₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (s), 129.8 (d), 128.3 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.6 (d), 127.3 (d), 126.5 (d), 125.2 (s), 121.6 (d), 119.8 (d), 119.0 (d), 111.0 (d), 84.8 (s, C₁₀), 42.5 (q, C₂₃), 20.2 (q, C₂₂).

1-(Furan-2-yl)-2-methyl-4,4-diphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (13)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **13** was prepared by reaction of (*Z*)-1-(furan-2-yl)-*N*-methylmethanimine oxide (27.5 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 75.8 mg (93%) of spiranic cycloadduct **13** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁵



Mp = 201-203 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3403, 3059, 3031, 1490, 1446, 1302, 1224, 1005, 985, 945, 911, 799, 756, 740, 700.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H, H₁₉), 7.45 – 7.32 (m, 11H), 7.29 (ddd, app dt, J =

8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.40 (ddd, *J* = 3.2, 1.8, 0.4 Hz, 1H, H₁₈), 6.34 (ddd, *J* = 3.2, 0.9, 0.3 Hz, 1H, H₁₇), 5.27 (s, 1H, H₁₅), 2.69 (s, 3H, H₂₀).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 152.4 (s), 143.3 (s), 143.1 (s), 142.4 (d), 137.0 (s), 136.4 (s), 128.5 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 127.5 (d), 126.5 (d), 125.3 (s), 121.9 (d), 119.9 (d), 118.8 (d), 111.1 (d), 110.3 (d, C₁₇ or C₁₈), 110.3 (d, C₁₇ or C₁₈), 110.2 (s), 85.0 (s, C₁₀), 43.1 (q, C₂₀). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₃N₂O₂⁺ (M+H⁺): 407.1754. Found: 407.1750. Calculated for C₂₇H₂₂N₂NaO₂⁺ (M+Na⁺): 429.1573. Found: 429.1577.

1-Cyclohexyl-2-methyl-4,4-diphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (14)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **14** was prepared by reaction of (*Z*)-1-cyclohexyl-*N*-methylmethanimine oxide (31.1 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 69.6 mg (82%) of spiranic cycloadduct **14** as a white solid.



Mp = 174-176 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3408, 3057, 3027, 2924, 2837, 1490, 1445, 1318, 1298, 1218, 1095, 995, 946, 797, 744, 699.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.67 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 11H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 3.1 Hz,

1H, H₁₅), 2.80 (s, 3H, H₂₀), 2.29 – 2.19 (m, 1H, H₁₆), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.74

(m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 3H), 1.18 – 1.04 (m, 1H).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 144.2 (s), 143.4 (s), 136.5 (s), 136.3 (s), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 126.4 (s), 121.5 (d), 120.3 (d), 119.5 (d), 111.7 (s), 111.1 (d), 84.0 (s, C₁₀), 67.2 (d, C₁₅), 44.1 (q, C₂₀), 40.33 (d, C₁₆), 31.9 (t, C₁₇), 31.5 (t, C₁₇), 27.3 (t, C₁₈), 27.0 (t, C₁₈), 26.4 (t, C₁₉). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₂₉H₃₁N₂O⁺ (M+H⁺): 423.2431. Found: 423.2447.

2-Benzyl-1,4,4-triphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (17)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **17** was prepared by reaction of (*Z*)-*N*-benzyl-1-phenylmethanimine oxide **15** (46.5 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 61.0 mg (62%) of spiranic cycloadduct **17** as a white solid.



Mp = 211-213 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3438, 3388, 3057, 3027, 1491, 1452, 1442, 1233, 1028, 1017, 982, 943, 908, 747, 738, 695.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.59 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 9H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.12

(m, 3H), 7.10 – 7.00 (m, 5H), 6.91 – 6.84 (m, 3H), 6.84 – 6.79 (m, 1H), 5.30 (s, 1H, H₁₅), 3.95 (d, AB system, J = 14.0 Hz, 1H, H₂₀), 3.77 (d, AB system, J = 14.0 Hz, 1H, H₂₀).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (s), 143.3 (s), 140.2 (s), 137.8 (s), 136.4 (s), 136.3 (s), 129.6 (d), 129.4 (d), 128.5 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 127.2 (d), 126.4 (d), 125.5 (s), 121.6 (d), 119.7 (d), 119.2 (d), 112.6 (s), 111.0 (d), 84.5 (s, C₁₀), 68.0 (d, C₁₅), 58.8 (t, 2C, C₂₀). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₃₅H₂₉N₂O⁺ (M+H⁺): 493.2274. Found: 493.2290.

1,2,4,4-Tetraphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indole (18)

Following general procedure **B**, spiranic cycloadduct **18** was prepared by reaction of (*Z*)-*N*,1-diphenylmethanimine oxide **16** (43.4 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (59.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (4.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.0 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 61.9 mg (65%) of spiranic cycloadduct **18** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁵



IR (neat, cm⁻¹) 3391, 3056, 3025, 1594, 1490, 1450, 1444, 1306, 1247, 1223, 1200, 1014, 978, 911, 895, 827, 789, 752, 742, 736, 693.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 5H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 4H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 5.93 (s, 1H, H₁₅).

Mp = 201-203 °C.

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 148.8 (s), 143.7 (s), 143.0 (s), 142.8 (s), 139.1 (s), 136.5 (s), 136.4 (s), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.6 (d), 126.5 (d), 125.4 (s), 122.0 (d), 120.0 (d), 119.1 (d), 112.4 (s), 111.2 (d), 86.1 (s, C₁₀), 66.0 (d, C₁₅). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₃₄H₂₇N₂O⁺ (M+H⁺): 479.2118. Found: 479.2139.

4. Preparation of chiral phosphoric acids and derivatives

(*R*_a)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (27)

(R_a)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene **27** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ To a cooled (0 °C, ice/water bath) suspension of *n*-pentane-washed NaH (60%, 4.40 g, 110.0 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous THF (225 mL) was added (R_a)-BINOL (14.32 g, 50.0 mmol, 1 equiv) dropwise as a solution in anhydrous THF (75 mL). The resultant mixture was stirred at 0 °C for 1 h, and then at rt for 30 min. The mixture was cooled back to 0 °C, and MOM chloride (9.50 mL, 125.0 mmol, 2.5 equiv. was added dropwise. The resultant mixture was stirred at rt for 12 h. Upon completion, the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc = 95:5) to afford 17.35 g (93%) of (R_a)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene **27** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁶

¹³⁶ Romanov-Michailidis, F.; Romanova-Michaelides, M.; Pupier, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5561–5583.

AB system, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 5.00 (d, AB system, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 3.17 (s, 6H, H₂₂ + H₂₄). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.6 (2C), 133.9 (2C), 129.8 (2C), 129.3 (2C), 127.8 (2C), 126.2 (2C), 125.5 (2C), 124.0 (2C), 121.2 (2C), 117.2 (2C), 95.1 (t, 2C, C₂₁ + C₂₃), 55.8 (q, 2C, C₂₂ + C₂₄).

(R_a)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (28)

(R_a)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene **28** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ To a suspension of (R_a)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'--binaphthalene **27** (13.13 g, 35.1 mmol, 1 equiv) in anhydrous Et₂O (585 mL) was added *n*-BuLi (2.14 M, 49.2 mL, 105.3 mmol, 3 equiv) dropwise. The resultant mixture was stirred at rt for 12 h. Anhydrous THF (176 mL) was then added, and the reaction mixture was stirred for a further 45 min. The reaction mixture was then cooled down to -78 °C and I₂ (26.73 g, 105.3 mmol, 3 equiv) was added as a solid in one portion. The reaction was allowed to slowly warm to rt and stirred for 18 h. Upon completion, 10% (w/w) aqueous Na₂S₂O₃ was added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane/Et₂O = 95:5) followed by trituration in *n*-pentane to afford 5.10 g (23%) of bis-iodo compound **28** as a light yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁶



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 – 8.53 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 4.81 (d, AB system, J = 5.7 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 4.70 (d, AB system,

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.1 (2C), 140.0 (2C), 133.8 (2C), 132.2 (2C), 127.1 (2C), 126.7 (2C), 126.5 (2C), 126.2(2C), 125.8 (C), 99.4 (2C), 92.4 (2C), 56.5 (q, 2C, C₂₂ + C₂₄).

(*R*_a)-3,3'-bis(4-chlorophenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (29c)

To a solution of (R_a) -3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene **28** (500 mg, 0.80 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane/water (3:1, 8.0 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (139 mg, 0.12 mmol, 15 mol%) and Ba(OH)₂•8H₂O (1.26 g, 4.00 mmol, 4 equiv). The resultant mixture was stirred at 70 °C for 8 h. Then, 1 M aqueous AcOH (20 mL) was added at rt followed by EtOAc (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 240 mg (50%) of (R_a)--3,3'-bis(4-chlorophenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene **29c** as a white solid.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 6H), 7.47 – 7.40 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 4H), 4.40 (d, AB system, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 4.35 (d, AB system, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 2.36 (s, 6H, H₂₂ + H₂₄).

(R_a)-9,9'-((3r)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-diyl)dianthracene (29h)

 (R_a) -9,9'-((3r)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-diyl)dianthracene **29h** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ A mixture composed of MOMprotected bis-iodo compound **28** (500 mg, 0.80 mmol, 1 equiv), anthracene-9-boronic acid (426 mg, 1.92 mmol, 2.4 equiv), Pd(PPh₃)₄ (139 mg, 0.12 mmol, 15 mol%), and Ba(OH)₂•8H₂O (1.26 g, 4.00 mmol, 5 equiv) in degassed 1,4-dioxane/water (3:1, 8.0 mL) was heated at 80 °C for 24 h. Upon cooling down to rt, the mixture was diluted with 1 M aqueous AcOH and EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/DCM = 50:50) to afford 376 mg (65%) of compound **29h** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁶



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 2H), 8.10 – 8.03 (m, 3H), 8.03 – 8.01 (m, 3H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 8H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (ddd, J = 8.9, 6.5, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (d, AB system, J = 5.4 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 4.23 (d, AB system, J = 5.4 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃),

(R_a)-3,3'-bis(4-chlorophenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (30c)

Concentrated HCI (420 μ L) was added to a solution of MOM protected binol **29c** (240 mg, 0.40 mmol) in 1,4-dioxane (4.0 mL). The resulting solution was heated to 70 °C for 5 h. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with water. The product was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 148 mg (73%) of diol **30c** as a white solid.



30c C₃₂H₂₀Cl₂O₂ M = 507.41 g.mol⁻¹ ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 2H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 4H, H₂₆), 7.49 – 7.43 (m, 4H, H₂₇), 7.41 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.33 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H).

(3r)-3,3'-di(anthracen-9-yl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (30h)

Diol **30h** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ Concentrated HCl (540 μ L) was added to a solution of MOM protected binol **29h** (376 mg, 0.52 mmol) in 1,4-dioxane (5.2 mL). The resulting solution was heated to 70 °C for 14 h. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with water. The product was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/DCM = 90:10) to afford 195 mg (59%) of diol **30h** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁶



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 8.58 (s, 2H), 8.13 – 8.03 (m, 4H), 8.02 (s, 2H), 7.94 – 7.91 (m, 2H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 10H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 5.06 (s, 2H, H₃₉ + H₄₀).

(11b*R*)-2,6-bis(4-chlorophenyl)-4-hydroxydinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide (31c)

CPA **31c** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁷ Diol **30c** (148 mg, 0.29 mmol) was suspended in pyridine (800 μ L). POCl₃ (55 μ L, 0.58 mmol, 2 equiv) was added dropwise at rt with rapid stirring and the resulting suspension was heated to 95 °C. The reaction mixture was stirred for 6 h at 95 °C. The reaction mixture was cooled to 0 °C and water (260 μ L) was added very slowly. The resulting biphasic suspension was heated to 95 °C for an additional 18 h. The reaction mixture was diluted with DCM and the pyridine was removed *via* washing with 1N HCl. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude

¹³⁷ Liu, X.-L.; Yu, Z.-B.; Pan, B.-W.; Chen, L.; Feng, T.-T.; Zhou, Y. J. Heterocyclic Chem. **2015**, 52, 628–634.

residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 95:5) to afford 103 mg (62%) of CPA **31c** as a white solid.



(1R,3'r)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalene (29i)

Compound **29i** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ Activated Mg (0) turnings (134 mg, 5.50 mmol, 5.5 equiv) was suspended in anhydrous THF (3.0 mL). To the mixture at rt was slowly added a solution of 1-bromo-2,4,6- triisopropylbenzene (1.42 g, 5.00 mmol, 5 equiv) in anhydrous THF (12.0 mL). The Grignard reaction was initiated by the addition of catalytic 1,2-dibromoethane (10 μ L). After complete addition, the reaction mixture was heated at reflux for 2 h and then cooled down to rt. To a well-stirred suspension of MOM-protected bis-iodo compound **28** (626 mg, 1.00 mmol, 1 equiv) and NiCl₂(PPh₃)₂ (65.4 mg, 100 μ mol, 10 mol%) in anhydrous THF (3.3 mL) was slowly added the above Grignard solution over 20 min. The resultant brown solution was heated at 38 °C for 18 h, after which the mixture was poured over saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was engaged in further reaction without purification.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 4H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 4.24 (s, 4H, H₂₁ + H₂₃), 3.02 – 2.76 (m, 6H, H₂₉ + H₃₁), 2.27 (s, 6H, H₂₂ + H₂₄), 1.34 – 1.18 (m, 24H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.92 – 0.84 (m, 6H).

(1R,3'r)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (30i)

Diol **30i** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ Concentrated HCl (800 μ L) was added to a solution of MOM protected binol **29i** (600 mg, 0.77 mmol) in 1,4-dioxane (7.7 mL). The resulting solution was heated to 70 °C for 21 h. The reaction mixture was cooled to rt and quenched by addition of water (1.0 mL). The product was extracted with DCM and washed with water then brine. The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane/Et₂O = 100:2) to afford 342 mg (64%) of diol **30i** as a white solid.The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁶



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 7.15 – 7.11 (m, 4H), 4.92 (s, 2H, H₂₁ + H₂₂), 2.96 (hept, app p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (hept, app p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (hept, app p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.6, 149.1, 147.8, 147.7, 133.4, 130.6, 130.3, 129.1, 129.0, 128.2, 126.6, 124.5, 123.7, 121.3, 121.2, 121.1, 113.1, 34.3, 30.9, 30.8, 24.3, 24.3, 24.3, 24.1, 24.0, 23.9, 23.7, 22.8.

(6r,11bR)-4-chloro-2,6-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-

f][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide (32i)



Compound **32i** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ Diol **30i** (207 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) was suspended in anhydrous DCM (1.1 mL). To the mixture was added freshly distilled POCl₃ (55.9 μ L, 0.60 mmol, 2 equiv) in one portion. Then, anhydrous Et₃N (125 μ L, 0.90 mmol, 3 equiv) was slowly added. After 16 h

of additional stirring at rt, the reaction mixture was diluted with DCM and washed twice with water. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resultant crude acid chloride was purified by rapid filtration through a short silica gel column (*n*-hexane/DCM = 95:5) to afford 230 mg (99%) of compound **32i** as a white solid.

(6r,11bR)-4-hydroxy-2,6-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-

f][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide (31i)

Compound **31i** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ Diol **30i** (207 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) was suspended in anhydrous DCM (1.1 mL). To the mixture was added freshly distilled POCl₃ (55.9 μ L, 0.60 mmol, 2 equiv) in one portion. Then, anhydrous Et₃N (125 μ L, 0.90 mmol, 3 equiv) was slowly added. After 16 h of additional stirring at rt, the reaction mixture was diluted with DCM and washed twice with water. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resultant crude acid chloride was purified by rapid filtration through a short silica gel column (*n*-hexane/DCM = 95:5) to afford 230 mg (99%) as a white solid directly engaged in the next reaction.

The purified phosphoryl chloride (230 mg, 0.30 mmol) was refluxed in pyridine/water (1:1, 1.3 mL) for 3 h. DCM (5 mL) was then shaken with the mixture, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were washed thoroughly with 10% aqueous HCl, then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was recrystallized in boiling MeCN to afford 106 mg (47%) of CPA **31i** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁶



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 8.1, 5.7, 2.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 6.96 – 6.91 (m, 4H), 2.84 (hept, app p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.64 – 2.49 (m, 4H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

(R_a)-(2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-diyl)bis(triphenylsilane) (29j)

Bis-silane **29j** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁶ To a solution of bis-OMOM BINOL **27** (2.50 g, 6.70 mmol, 1 equiv) in THF (50 ml) at 0 °C was added *n*-BuLi (2.5 M, 8.0 mL, 20.0 mmol, 3 equiv) dropwise over 10 min. The resulting suspension was stirred at rt for 1 h during which time a colour change from yellow to brown was observed. The mixture was re-cooled to 0 °C and after 15 min at this temperature a solution of the triphenylchorosilane (5.91 g, 20.0 mmol, 3 equiv) in THF (25 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 18 h, during which time the colour changed from brown, through green to pale yellow. The reaction was then quenched by the addition of aqueous saturated NH₄Cl solution followed by extraction of the organic phase with DCM. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel(petroleum/ether = 96:4) to afford 1.95 g (33%) of bis-silane **29j** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁶



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.88 (m, 2H), 7.72 – 7.70 (m, 6H), 7.70 – 7.69 (m, 8H), 7.45 – 7.39 (m, 8H), 7.38 – 7.30 (m, 16H), 3.83 (d, AB, system, *J* = 5.1 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 3.77 (d, AB system, *J* = 5.0 Hz, 2H, H₂₁ + H₂₃), 2.26 (s, 6H, H₂₂ + H₂₄).

⁶ \sum_{5} ³SiPh₃ ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 141.2, 136.6, 136.1, 135.0, 130.1, 129.3, 129.1, 128.5, 127.7, 127.3, 125.9, 124.4, 123.0, 97.7 (t, 2C, C₂₁ + C₂₃), 56.1 (q, C₂₂ + C₂₄).

(R_a)-3,3'-bis(triphenylsilyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (30j)



Diol **30j** was prepared according to the procedure described in the literature.⁶² Concentrated HCl (210 μ L) was added to a solution of MOM protected binol **29j** (1.80 g, 2.02 mmol) in 1,4-dioxane (14.0 mL). The resulting solution was heated to 70 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to rt and quenched by addition of sat. NaHCO₃ solution. The product was extracted with EtOAc and washed with water then brine.

The combined organics were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then triturated in Et_2O to afford 601 mg (37%) of diol **30j** as a white solid.

(11b*R*)-4-hydroxy-2,6-bis(triphenylsilyl)dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide (31j)

CPA **31j** was prepared according to the procedure described in the literature.⁶² Diol **30j** (601 mg, 0.75 mol, 1 equiv) was suspended in pyridine (2.1 mL). POCl₃ (140 μ L, 1.50 mmol, 2 equiv) was added dropwise at rt with rapid stirring and the resulting suspension was heated to 95 °C. The reaction mixture was stirred for 30 h at 95 °C. The reaction mixture was cooled to 0 °C and water (620 μ L) was added very slowly. The resulting biphasic suspension was heated to 95 °C for an additional 6 h. The reaction mixture was diluted with DCM and the pyridine was removed *via* washing with 1N HCl. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 96:4) to afford

467 mg (72%) of CPA **31j** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.

³¹**P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ -1.7.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 – 8.08 (m, 2H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 12H), 7.46 – 7.28 (m, 22H), 7.24 – 7.19 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.9, 141.9, 136.7, 134.2, 133.7, 130.8, 129.7, 128.7, 127.9, 127.6, 126.9, 126.0, 125.6, 121.3.

1,1,1-trifluoro-N-((6r,11bR)-4-oxido-2,6-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-

f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide (31k)

CPN **31k** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁸ To a solution of chiral diol **30i** (52.8 mg, 76.0 μ mol, 1 equiv), DMAP (18.7 mg, 0.15 mmol, 2 equiv), and Et₃N (75.0 μ L, 0.53 mmol, 7 equiv) in dry DCM (400 μ L) at 0 °C was added POCl₃ (9.0 μ L, 92.0 μ mol, 1.2 equiv) dropwise. The mixture was allowed to stir at 0 °C for 15 min before warming to rt and stirring for 2 h. After this time, anhydrous propionitrile (400 μ L) and TfNH₂ (22.8 mg, 0.15 mmol, 2 equiv) was added to the flask and the reaction mixture was heated to reflux for 14 h. The reaction was quenched with water at rt and stirred for 1 h. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, 6 M HCl, water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel silica gel (*n*-hexane/DCM/Et₂O = 1:1:1) to afford a solid mixture of acid and salt of **31k**. The acid/salt-mixture was dissolved in Et₂O and the salt was washed with 6 M HCl (4 x 10 mL), brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 33.1 mg (49%) of CPN **31k** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.

¹³⁸ Jolit, A.; Dickinson, C. F.; Kitamura, K.; Walleser, P. M.; Yap, G. P. A.; Tius, M. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *40*, 6067–6076.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 6.98 – 6.92 (m, 4H), 5.60 (s, 1H, H₂₁), 2.84 (h, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂₈), 2.65 – 2.50 (m, 4H, H₂₆), 1.30 – 1.18 (m, 12H), 1.09 – 0.96 (m, 12H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.79 – 0.71 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 132.6, 132.2, 128.1,
127.3, 126.1, 125.5, 121.1, 120.2, 34.2, 30.9, 30.7, 26.3,

25.0, 24.1.

(11bR)-4-hydroxydinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide (31a)

(11b*R*)-4-hydroxydinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide **31a** was prepared according to the procedure described in the literature.¹³⁹ To a suspension of (R_a)-(+)-BINOL (1.11 g, 3.86 mmol, 1 equiv) in anhydrous DCM (8.0 mL) was added Et₃N (1.61 mL, 11.48 mmol, 3 equiv) and POCl₃ (700 µL, 7.62 mmol, 2 equiv). The resultant mixture was stirred at rt for 18 h. The reaction was then quenched with water (4 mL) and the phosphoryl chloride intermediate was extracted with additional DCM (8 mL). The organic phase was collected, concentrated under reduced pressure anf filterd through a short pad of silica gel (DCM). The resulting mixture was dissolved in pyridine (5.0 mL) and cooled down to 0 °C before addition of water (500 µL). The reaction mixture was left to warm to rt and stirred for 5 h. Pyridine was then directly evaporated under reduced pressure and 1 M HCl (5 mL) was added. The resulting solid was filtered and washed with 1 M HCl (10 mL) to afford 55.0 mg (4%) of (11b*R*)-4-hydroxydinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide **31a** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.



¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) *δ* 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 4H), 7.37 (dd, app t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 147.8, 147.7, 131.6, 131.0,

130.9, 128.6, 126.8, 126.1, 125.4, 121.4, 121.1, 121.0. ³¹P NMR (121 MHz, DMSO-d₆) δ 5.5.

¹³⁹ Hrdina, R.; Guénée, L.; Moraleda, D.; Lacour, J. Organometallics **2013**, *32*, 473–479.

5. Syntheses of chiral 1,2-oxazinane cycloadducts by (3 + 3) annelation

2-Methyl-1,4,4-triphenyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2]oxazino[5,4-b]indole (4)

To a solution of (*Z*)-*N*-methyl-1-phenylmethanimine oxide **3** (7.4 mg, 55.0 μ mol, 1.1 equiv) in dry toluene (5.0 mL) was added (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **2** (14.5 mg, 50.0 μ mol, 1 equiv), 4 Å MS (50.0 mg, 1 g.mmol⁻¹) and (*R*)-TRIP **31i** (0.4 mg, 0.5 μ mol, 1 mol%). After 39 h stirring at 60 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 96:4) to afford 8.0 mg (38%) of cycloadduct **4** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹³⁵



Mp = 115-117 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3408, 3058, 3026, 1491, 1449, 1239, 1219, 999, 947, 910, 825, 741, 696.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H),

$$7.45 - 7.27$$
 (m, 13H), 7.26 (ddd, app dt, $J = 8.2$, 0.9 Hz, 1H),

7.09 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 5.08 (s, 1H, H₁₅), 2.60 (s, 3H, H₂₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (s), 136.4 (s), 129.6 (d), 128.3 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d),
127.9 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 125.3 (s), 121.7 (d), 119.7 (d), 119.3 (d), 112.7 (s), 111.0 (d), 84.8 (s),
42.9 (q, C₂₀).

HRMS *m*/*z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₅N₂O⁺ (M+H⁺): 417.1968. Found: 417.1961.

The enantiomeric excess of cycloadduct **4** (e.e = 83%) was determined by HPLC-MS using a chiral stationary phase (Cosmosil chiral 3B, flow rate = 1 mL.min⁻¹, temperature = 40 °C eluent : MeCN/H₂O = 66:44 + 0.1% HCO₂H).



Peak	Retention time	Area	Height	Area%
1	25.39 min	11746219	44295	91.52
2	27.63 min	108837	3753	8.48
Total		1283456	48048	100.00

6. Preparation of (E)-isatin ketonitrones

Representative procedure C for the preparation of isatin ketonitrones 34, 39d-q and 48.

(E)-N-Methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (34)

To a solution of *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (1.00 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (100 mL) was added Na_2CO_3 (657 mg, 6.20 mmol, 0.62 equiv). After 15 min stirring at rt, a white slurry has formed, and isatin **33** (1.47 g, 10.0 mmol, 1 equiv) was added in one portion. After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 50:50) to afford 1.31 g (74%) of nitrone **34** as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁰



Mp = 215-217 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3139, 3021, 2899, 2832, 1689, 1616, 1594, 1564, 1457, 1430, 1396, 1355, 1334, 1288, 1263, 1212, 1196, 1120, 1071, 766, 732, 707.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H, H₁), 8.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 7.34 (ddd, app td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.01 (ddd, app td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H₅), 6.88 (br d, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H₇), 4.25 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.3 (s, C₂), 139.5 (s, C₈), 133.7 (s, C₃), 131.5 (d, C₆), 123.8 (d, C₄), 121.9 (d, C₅), 118.2 (s, C₉), 109.7 (d, C₇), 50.7 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₉N₂O₂⁺ (M+H⁺): 177.0659. Found: 177.0655.

(E)-5-Fluoro-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39d)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39d** was prepared by reaction of commercially available 5-fluoroisatin **38d** (165 mg, 1.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (100 mg, 1.20 mmol, 1.2 equiv) and Na₂CO₃ (65.7 mg, 0.62 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (10 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 90:10) afforded 116 mg (60%) of isatin ketonitrone **39d** as an orange solid.

¹⁴⁰ Maiuolo, L.; Merino, P.; Algieri, V.; Nardi, M.; Di Gioia, M. L.; Russo, B.; Delso, I.; Tallarida, M. A.; De Nino, A. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 48980–48988.



Mp = 225-227 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3168, 3130, 3073, 3041, 2876, 2823, 1703, 1566, 1469, 1402, 1341, 1297, 1247, 1144, 1062, 961, 870, 821, 802, 764, 723, 658.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H, H₁), 7.83 (dd, ³*J*_{H-F} = 8.7 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H, H₄), 7.19 (ddd, ³*J*_{H-F} = 9.6 Hz, ³*J*_{H-H} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H, H₆), 6.86 (dd, ³*J*_{H-H} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{H-F} = 4.3 Hz, 1H, H₇), 4.26 (s, 3H, H₁₀).

¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.3 (s, C₂), 157.5 (s, ¹*J*_{C-F} = 237.5 Hz, C₅), 135.8 (s, ⁴*J*_{C-F} = 1.8 Hz, C₈), 133.7 (s, ⁴*J*_{C-F} = 3.4 Hz, C₃), 118.9 (s, ³*J*_{C-F} = 10.2 Hz, C₉), 117.7 (d, ²*J*_{C-F} = 24.1 Hz, C₆), 110.6 (d, ³*J*_{C-F} = 7.8 Hz, C₇), 110.4 (d, ²*J*_{C-F} = 26.4 Hz, C₄), 50.8 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈FN₂O₂⁺ (M+H⁺): 195.0564. Found: 195.0569.

(E)-5-Chloro-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39e)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39e** was prepared by reaction of commercially available 5-chloroisatin **38e** (182 mg, 1.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (100 mg, 1.20 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (65.7 mg, 0.62 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (10 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 90:10) afforded 151 mg (72%) of isatin ketonitrone **39e** as an orange solid.



Mp = 217-219 °C (decomposition).

 IR (neat, cm⁻¹) 3162, 3110, 3058, 1695, 1614, 1560, 1452, 1430,

 I₂O₂

 g.mot⁻¹

 1341, 1294, 1216, 1201, 1194, 1059, 892, 814, 768, 723, 657.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H, H₁), 8.04 (d, *J* = 2.2 Hz,

¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.0 (s, C₂), 138.2 (s, C₈), 133.2 (s, C₃), 130.8 (d, C₆), 125.7 (s, C₅), 122.8 (d, C₄), 119.5 (s, C₉), 111.1 (d, C₇), 51.0 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈³⁵ClN₂O₂⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 211.0269. Found: 211.0272.

1H, H₄), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H₆), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₇), 4.26 (s, 3H, H₁₀).

Calculated for $C_9H_8^{37}CIN_2O_2^+$ (M[³⁷CI]+H⁺): 213.0239. Found: 213.0243.

(E)-5-Iodo-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39f)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39f** was prepared by reaction of commercially available 5-iodoisatin **38f** (546 mg, 2.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (200 mg, 2.40 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (131 mg, 1.24 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (20 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) afforded 393 mg (65%) of isatin ketonitrone **39f** as an orange solid.



Mp = 230-232 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3123, 1710, 1612, 1571, 1452, 1437, 1397, 1320, 1282, 1274, 1247, 1193, 1121, 1060, 1041, 925, 879, 807, 763, 711.
 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H, H₁), 8.38 (d, *J* = 1.8 Hz,

1H, H₄), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H₆), 6.73 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H, H₇), 4.25 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 160.7 (s, C₂), 139.4 (d, C₆), 139.0 (s, C₈), 132.9 (s, C₃), 131.3 (d, C₄), 120.4 (s, C₉), 112.1 (d, C₇), 84.5 (s, C₅), 50.9 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈IN₂O₂⁺ (M+H⁺): 302.9625. Found: 302.9627.

(E)-N,5-Dimethyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39g)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39g** was prepared by reaction of commercially available 5-methylisatin **38g** (484 mg, 3.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (301 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (197 mg, 1.86 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (30 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) afforded 116 mg (60%) of isatin ketonitrone **39g** as an orange solid.



Mp = 219-221 °C (decomposition).

39g $C_{10}H_{10}N_2O_2$ M = 190.20 g.mol⁻¹ 1204, 1067, 811, 772, 720, 661. **IR** (neat, cm⁻¹) 3142, 3035, 1683, 1620, 1554, 1476, 1343, 1309, 1204, 1067, 811, 772, 720, 661.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H, H₁), 7.95 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.14 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 0.7 Hz, 1H, H₆), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₇), 4.24 (s, 3H, H₁₀), 2.26 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.4 (s, C₂), 137.3 (s, C₈), 133.8 (s, C₃), 131.9 (d, C₆), 130.7 (s, C₅), 124.2 (d, C₄), 118.2 (s, C₉), 109.4 (d, C₇), 50.6 (q, C₁₀), 20.7 (q, C₁₁).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₀H₁₁N₂O₂⁺ (M+H⁺): 191.0815. Found: 191.0816.

(E)-N,5,7-Trimethyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39h)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39h** was prepared by reaction of commercially available 5,7-dimethylisatin **38h** (350 mg, 2.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (200 mg, 2.40 mmol, 1.2 equiv) and Na₂CO₃ (131 mg, 1.24 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (20 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) afforded 332 mg (81%) of isatin ketonitrone **39h** as an orange solid.



Mp = 229-231 °C (decomposition).
IR (neat, cm⁻¹) 3174, 3058, 1690, 1567, 1480, 1392, 1346, 1275, 1206, 1028, 865, 733, 695.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H, H₁), 7.79 (s, 1H, H₁)

H₄), 6.95 (s, 1H, H₆), 4.24 (s, 3H, H₁₀), 2.23 (s, 3H, H₁₁), 2.16 (s, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.2 (s, C₂), 135.7 (s, C₈), 134.0 (s, C₃), 133.3 (d, C₆), 130.6 (s, C₅), 121.7 (d, C₄), 118.6 (s, C₇), 117.9 (s, C₉), 50.5 (q, C₁₀), 20.6 (q, C₁₁), 15.8 (q, C₁₂).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₁H₁₃N₂O₂⁺ (M+H⁺): 205.0972. Found: 205.0974.

(E)-5-Chloro-N,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39i)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39i** was prepared by reaction of commercially available 5-chloro-7-methylisatin **38i** (200 mg, 1.02 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (103 mg, 1.23 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (66.8 mg, 0.63 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (10 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) followed by recrystallization in boiling EtOAc afforded 100 mg (43%) of isatin ketonitrone **39i** as an orange solid.



 IR (neat, cm⁻¹) 3136, 3043, 1689, 1562, 1447, 1397, 1344, 1310,

 CIN₂O₂
 1189, 1025, 730, 693.

Me 11H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H, H₁), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.22 (br d, J = 2.2 Hz, 1H, H₆), 4.25 (s, 3H, H₁₀), 2.19 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.4 (s, C₂), 136.8 (s, C₈), 133.5 (s, C₃), 131.8 (d, C₆), 125.6 (s, C₅), 121.1 (s, C₇), 120.4 (d, C₄), 119.0 (s, C₉), 51.0 (q, C₁₀), 15.8 (q, C₁₁). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₀H₁₀³⁵ClN₂O₂⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 225.0425. Found: 225.0426.

Calculated for $C_{10}H_{10}^{37}CIN_2O_2^+$ (M[³⁷Cl]+H⁺): 227.0396. Found: 227.0398.

(E)-6-Fluoro-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39j)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39j** was prepared by reaction of commercially available 6-fluoroisatin **38j** (495 mg, 3.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (301 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (197 mg, 1.86 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (30 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) followed by recrystallization in boiling EtOAc afforded 239 mg (41%) of isatin ketonitrone **39j** as a yellow solid.



Mp = 229-231 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3142, 3052, 1701, 1622, 1604, 1575, 1501, 1441, 1392, 1338, 1217, 1139, 1118, 1065, 962, 840, 784, 764, 712, 675. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H, H₁), 8.14 (dd, ³J_{H-H} =

8.4 Hz, ${}^{4}J_{H-F} = 6.0$ Hz, 1H, H₄), 6.87 – 6.78 (m, 1H, H₅), 6.71 (dd, ${}^{3}J_{H-F} = 9.1$ Hz, ${}^{4}J_{H-H} = 2.3$ Hz, 1H, H₇), 4.23 (s, 3H, H₁₀).

¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 163.7 (s, ¹*J*_{C-F} = 247.9 Hz, C₆), 161.5 (s, C₂), 141.5 (s, ³*J*_{C-F} = 12.6 Hz, C₈), 132.9 (s, C₃), 125.6 (d, ³*J*_{C-F} = 9.9 Hz, C₄), 114.8 (s, ⁴*J*_{C-F} = 2.7 Hz, C₉), 108.3 (d, ²*J*_{C-F} = 22.8 Hz, C₅), 98.1 (d, ²*J*_{C-F} = 27.8 Hz, C₇), 50.6 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈FN₂O₂⁺ (M+H⁺): 195.0564. Found: 195.0564.

(E)-6-Chloro-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39k)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39k** was prepared by reaction of commercially available 6-chloroisatin **38k** (363 mg, 2.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (200 mg, 2.40 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (131 mg, 1.24 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (20 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 96:4) afforded 311 mg (74%) of isatin ketonitrone **39k** as a yellow solid.



Mp = 234-236 °C (decomposition).

39k
 $C_9H_7CIN_2O_2$ IR (neat, cm⁻¹) 3134, 1716, 1693, 1612, 1577, 1479, 1436, 1390,
1336, 1318, 1277, 1204, 1053, 928, 813, 719, 702, 657.M = 210.62 g.mol⁻¹1336, 1318, 1277, 1204, 1053, 928, 813, 719, 702, 657.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H, NH), 8.07 (d, J =

8.2 Hz, 1H, H₄), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H₅), 6.87 (dd, J = 1.9, 0.4 Hz, 1H, H₇), 4.23 (s, 3H, H₁₀). ¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.2 (s, C₂), 140.7 (s, C₈), 135.1 (s, C₆), 133.1 (s, C₃), 124.8 (d, C₄), 121.7 (d, C₅), 117.1 (s, C₉), 109.8 (d, C₇), 50.9 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈³⁵ClN₂O₂⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 211.0269. Found: 211.0268. Calculated for C₉H₈³⁷ClN₂O₂⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 213.0239. Found: 213.0239.

(E)-6-Bromo-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39I)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39I** was prepared by reaction of commercially available 6-bromoisatin **38I** (678 mg, 3.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (301 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) and added Na_2CO_3 (197 mg, 1.86 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (30 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) followed by recrystallization in boiling EtOAc afforded 281 mg (37%) of isatin ketonitrone **39I** as a yellow solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3126, 1718, 1612, 1589, 1577, 1474, 1392, 1335, 1318, 1275, 1211, 1098, 1046, 921, 846, 810, 712, 690, 658. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (br s, 1H, H₁), 8.01 (d, J =

8.2 Hz, 1H, H₄), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H₅), 7.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H₇), 4.23 (s, 3H, H₁₀). ¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.1 (s, C₂), 140.8 (s, C₈), 133.2 (s, C₃), 125.0 (d, C₄), 124.6 (d, C₅), 123.8 (s, C₆), 117.4 (s, C₉), 112.5 (d, C₇), 51.0 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈⁷⁹BrN₂O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 254.9764. Found: 254.9770. Calculated for C₉H₈⁸¹BrN₂O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 256.9743. Found: 256.9750.

(E)-6-Methoxy-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39m)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39m** was prepared by reaction of commercially available 6-methoxyisatin **38m** (354 mg, 2.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (200 mg, 2.40 mmol, 1.2 equiv) and Na₂CO₃ (131 mg, 1.24 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (20 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) afforded 356 mg (86%) of isatin ketonitrone **39m** as an orange solid.



Mp = 219-221 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3090, 1707, 1625, 1595, 1504, 1336, 1295, 1265, 1190, 1155, 1117, 1094, 1062, 1014, 951, 828, 805, 780, 684.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H, H₁), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₄), 6.56 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H, H₅), 6.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₇), 4.18 (s, 3H, H₁₀), 3.79 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162.1 (s, C₆), 161.8 (s, C₂), 141.4 (s, C₈), 133.0 (s, C₃), 125.4 (d, C₄), 111.4 (s, C₉), 106.9 (d, C₅), 96.5 (d, C₇), 55.5 (q, C₁₁), 49.9 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₀H₁₁N₂O₃⁺ (M+H⁺): 207.0764. Found: 207.0767.

(E)-7-Fluoro-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39n)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39n** was prepared by reaction of commercially available 7-fluoroisatin **38n** (195 mg, 3.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (301 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (197 mg, 1.86 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (30 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) followed by recrystallization with boiling EtOAc afforded 326 mg (56%) of isatin ketonitrone **39n** as an orange solid.



Mp = 227-229 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3129, 3041, 2824, 1698, 1647, 1567, 1492, 1436, 1394, 1350, 1294, 1207, 1120, 1090, 1050, 786, 750, 719, 692, 654.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H, H₁), 7.95 (d, J = 7.5 Hz,

1H, H₄), 7.27 (ddd, ${}^{3}J_{H-F} = 10.4$ Hz, ${}^{3}J_{H-H} = 8.5$ Hz, ${}^{4}J_{H-H} = 0.9$ Hz, 1H, H₆), 7.02 (ddd, ${}^{3}J_{H-H} = 8.5$, 7.6 Hz, ${}^{4}J_{H-F} = 4.8$ Hz, 1H, H₅), 4.27 (s, 3H, H₁₀).

¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.1 (s, C₂), 146.0 (s, ¹J_{C-F} = 242.1 Hz, C₇), 133.4 (s, ⁴J_{C-F} = 4.8 Hz, C₃), 126.3 (s, ²J_{C-F} = 13.8 Hz, C₈), 122.8 (s, ³J_{C-F} = 5.9 Hz, C₅), 121.0 (s, ³J_{C-F} = 5.1 Hz, C₉), 119.8 (s, ⁴J_{C-F} = 3.2 Hz, C₄), 118.3 (d, ²J_{C-F} = 17.4 Hz, C₆), 51.0 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈FN₂O₂⁺ (M+H⁺): 195.0564. Found: 195.0555.

(E)-7-Chloro-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39o)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **390** was prepared by reaction of commercially available 7-chloroisatin **380** (545 mg, 3.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (301 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (197 mg, 1.86 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (30 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) followed by recrystallization in boiling EtOAc afforded 301 mg (48%) of isatin ketonitrone **390** as a yellow solid.



Mp = 229-231 °C (decomposition).

390 $C_9H_7CIN_2O_2$ $M = 210.62 \text{ g.mol}^{-1}$ **IR** (neat, cm⁻¹) 3126, 3063, 3006, 1694, 1618, 1563, 1475, 1431, **1398**, 1354, 1333, 1216, 1175, 1076, 1043, 782, 720, 688, 651. **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H, H₁), 8.07 (dd, *J* = 7.6,

0.9 Hz, 1H, H₄), 7.40 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H₆), 7.04 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H, H₅), 4.27 (s, 3H, H₁₀). ¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.3 (s, C₂), 136.8 (s, C₈), 133.5 (s, C₃), 131.0 (d, C₆), 123.2 (d, C₅), 122.2 (d, C₄), 119.9 (s, C₉), 113.9 (s, C₇), 51.2 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈³⁵ClN₂O₂⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 211.0269. Found: 211.0269. Calculated for C₉H₈³⁷ClN₂O₂⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 213.0239. Found: 213.0240.

(E)-7-Bromo-N-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (39p)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39p** was prepared by reaction of commercially available 7-bromoisatin **38p** (678 mg, 3.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (301 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) and Na_2CO_3 (197 mg, 1.86 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (30 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) followed by recrystallization in boiling EtOAc afforded 872 mg (99%) of isatin ketonitrone **39p** as a yellow solid.



Mp = 219-221 °C (decomposition).
IR (neat, cm⁻¹) 3097, 1696, 1614, 1562, 1476, 1424, 1395, 1352, 1331, 1215, 1174, 1074, 1044, 783, 726, 691, 650.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H, H₁), 8.13 (dd, J = 7.6,

0.9 Hz, 1H, H₄), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H₆), 6.98 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H, H₅), 4.27 (s, 3H, H₁₀). ¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.3 (s, C₂), 138.5 (s, C₈), 133.9 (d, C₆), 133.7 (s, C₃), 123.6 (d, C₅), 122.6 (d, C₄), 119.9 (s, C₉), 102.1 (s, C₇), 51.2 (q, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₉H₈⁷⁹BrN₂O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 254.9764. Found: 254.9761. Calculated for C₉H₈⁸¹BrN₂O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 256.9743. Found: 256.9604.

(E)-N-Methyl-2-oxo-7-(trifluoromethyl)indolin-3-imine oxide (39q)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **39q** was prepared by reaction of commercially available 7-trifluoromethylisatin **38q** (645 mg, 3.00 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (301 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) and Na₂CO₃ (197 mg, 1.86 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (30 mL). Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 98:2) followed by recrystallization in boiling EtOAc afforded 285 mg (39%) of isatin ketonitrone **39q** as a yellow solid.



Mp = 213-215 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3167, 1699, 1603, 1569, 1430, 1400, 1317, 1161, 1105, 1074, 1037, 802, 708, 686, 652.

 $\dot{C}F_3$ \dot{I} ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H, H₁), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₆), 7.19 (dd, app t, J = 7.9 Hz, 1H, H₅), 4.29 (s, 3H, H₁₀).

¹³**C** NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.7 (s, C₂), 136.4 (s, ³*J*_{C-F} = 2.2 Hz, C₈), 132.5 (s, C₃), 127.1 (d, ³*J*_{C-F} = 4.2 Hz, C₆), 126.9 (d, C₄), 123.3 (s, ¹*J*_{C-F} = 271.8 Hz, C₁₁) 122.0 (d, C₅), 119.8 (s, C₉), 110.6 (s, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz, C₇), 51.4 (q, C₁₀).

HRMS *m*/*z* (ESI⁺) calculated for C₁₀H₈F₃N₂O₂ (M+H⁺): 245.0532. Found: 245.0534.

N-Phenylhydroxylamine (41a)

To a solution of NH₄Cl (1.28 g, 24.0 mmol, 1.14 equiv) in degassed and deionized water (40 mL) were added nitrobenzene **40a** (2.2 mL, 21.0 mmol, 1 equiv) and Zn dust (2.75 g 42.0 mmol, 2 equiv) portionwise. After 15 minutes stirring at 55 °C, the reaction mixture was filtered and the aqueous filtrate was saturated with NaCl. The resulting aqueous solution was extracted with Et₂O (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was recrystallized in petroleum ether/*n*-hexane to afford

626 mg (27%) of *N*-phenylhydroxylamine **41a** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴¹



(d, C₆), 114.7 (d, 2C, C₄).

N-(4-Fluorophenyl)hydroxylamine (41c)

To a solution of NH₄Cl (1.40 g, 26.3 mmol, 1.05 equiv) in H₂O/EtOH (60 mL) were added commercially available 1-fluoro-4-nitrobenzene **40c** (3.53 g, 25.0 mmol, 1 equiv) and Zn dust (4.90 g, 75.0 mmol, 3 equiv) portionwise. After 4 h stirring at 5 °C, the reaction mixture was filtered and washed with EtOH. After concentration of the filtrate, the crude was extracted with water (20 mL) and Et₂O (20 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with *n*-pentane to afford 417 mg (13%) of *N*-(4-fluorophenyl)hydroxylamine **41c** as a yellow solid. The NMR spectra match with te data reported in the literature.¹⁴²

 ${}^{4}J_{C-F}$ = 2.3 Hz, C₃), 116.5 (d, ${}^{3}J_{C-F}$ = 7.9 Hz, 2C, C₄), 115.6 (doublet, ${}^{2}J_{C-F}$ = 22.7 Hz, 2C, C₅).

N-(p-Tolyl)hydroxylamine (41e)

To a solution of NH₄Cl (1.40 g, 26.3 mmol, 1.05 equiv) in H₂O/EtOH 1/1 (60 mL) were added commercially available 1-methyl-4-nitrobenzene **40e** (3.43 g, 25.0 mmol, 1 equiv) and Zn dust (4.90 g, 75.0 mmol, 3 equiv) portionwise. After 4 h stirring at 5 °C, the reaction mixture was filtered and washed with EtOH. After concentration of the filtrate, the crude was taken up in water (20 mL) and Et₂O (20 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with *n*-pentane to afford 2.78 g (90%) of

¹⁴¹ Nyfeler, E.; Renaud, P. Org. Lett. **2008**, 10, 985–988.

¹⁴² Tyler, J. H.; Nazari, S. H.; Patterson, R. H.; Udumula, V.; Smith, S. J.; Michaelis, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 82-86.

N-(*p*-tolyl)hydroxylamine **41e** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴³



(E)-2-Oxo-N-phenylindolin-3-imine oxide (42a)

To a solution of *N*-phenylhydroxylamine **41a** (241 mg, 4.80 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (40 mL) was added isatin **33** (589 mg, 4.00 mmol, 1 equiv). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 95:5) and then recrystallized in boiling EtOAc to afford 490 mg (43%) of (*E*)-2-oxo-*N*-phenylindolin-3-imine oxide **42a** as an orange solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁰



IR (neat, cm⁻¹) 3146, 3058, 3027, 1700, 1617, 1593, 1538, 1484, 1459, 1351, 1256, 1194, 1140, 691, 655.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H, H₁), 8.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 7.60 – 7.46 (m, 5H, H₁₁ + H₁₂ + H₁₃), 7.40 (ddd, app td, *J* =

7.7, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.06 (ddd, app td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H₅), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₇). ¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 160.0 (s, C₂), 146.4 (s, C₁₀), 141.0 (s, C₈), 134.5 (s, C₃), 132.4 (d, C₆), 130.2 (d, C₁₃), 128.8 (d, 2C, C₁₁), 124.2 (d, C₄), 124.0 (d, 2C, C₁₂), 121.9 (d, C₅), 118.4 (s, C₉), 109.8 (d, C₇).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₄H₁₁N₂O₂⁺ (M+H⁺): 239.0815. Found: 239.0816.

(E)-N-(3-Bromophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide (42b)

To a solution *N*-(3-bromophenyl)hydroxylamine **41b** (673 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (30 mL) was added isatin **33** (441 mg, 3.00 mmol, 1 equiv). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 95:5) and then recrystallized in boiling EtOAc to afford 324 mg (34%) of (*E*)-*N*-(3-bromophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide **42b** as an orange solid.

¹⁴³ Hojczyk, K. N.; Feng, P.; Zhan, C.; Ngai, M.-Y. Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 14559–14563.



Mp = 248-250 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3188, 3087, 3060, 1694, 1616, 1533, 1461, 1342, 1309, 1255, 1143, 784, 770, 741, 690, 680, 656.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H, H₁), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.88 (dd, app t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁₁), 7.74 (ddd, *J* = 8.0, 1.9,

1.0 Hz, 1H, H₁₃), 7.60 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H, H₁₅), 7.48 (dd, app t, J = 8.0 Hz, 1H, H₁₄), 7.41 (ddd, app td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.07 (ddd, ap td, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H₅), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₇). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 160.0 (s, C₂), 147.2 (s, C₁₀), 141.2 (s, C₈), 134.9 (s, C₃), 133.0 (d, C₁₃), 132.6 (d, C₆), 130.9 (d, C₁₄), 126.9 (d, C₁₁), 124.3 (d, C₄), 123.3 (d, C₁₅), 121.9 (d, C₅), 120.9 (s, C₁₂), 118.2 (s, C₉), 109.9 (d, C₇).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₄H₁₀⁷⁹BrN₂O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 316.9920. Found: 316.9916. Calculated for C₁₄H₁₀⁸¹BrN₂O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 318.9900. Found: 318.9892.

(E)-N-(4-Fluorophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide (42c)

To a solution *N*-(4-fluorophenyl)hydroxylamine **41c** (458 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (30 mL) was added isatin **33** (441 mg, 3.00 mmol, 1 equiv). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 95:5) and then recrystallized in boiling EtOAc to afford 233 mg (31%) of (*E*)-*N*-(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide **42c** as an orange solid.



Mp = 234-236 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3133, 3064, 1694, 1618, 1592, 1529, 1497, 1457, 1347, 1293, 1217, 1200, 1143, 838, 768, 737, 698, 658.

¹³**C NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162.5 (s, ¹*J*_{C-F} = 247.1 Hz, C₁₃), 160.1 (s, C₂), 142.7 (s, ⁴*J*_{C-F} = 3.0 Hz, C₁₀), 141.0 (s, C₈), 134.7 (s, C₃), 132.4 (d, C₆), 126.6 (d, ³*J*_{C-F} = 9.3 Hz, 2C, C₁₁), 124.3 (d, C₄), 121.9 (d, C₅), 118.4 (s, C₉), 115.7 (d, ²*J*_{C-F} = 23.4 Hz, 2C, C₁₂), 109.9 (d, C₇).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₄H₁₀FN₂O₂⁺ (M+H⁺): 257.0721. Found: 257.0728.

(E)-N-(4-Bromophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide (42d)

To a solution *N*-(4-bromophenyl)hydroxylamine **41d** (673 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (30 mL) was added isatin **33** (441 mg, 3.00 mmol, 1 equiv). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on

silica gel (DCM/MeOH = 95:5) and then recrystallized in boiling EtOAc to afford 478 mg (50%) of (*E*)-*N*-(4-bromophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide **42d** as a red solid.



Mp = 232-234 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3128, 3061, 3022, 1698, 1520, 1478, 1402, 1260, 1199, 1004, 862, 825, 769, 726, 653.

⁷ ^H ¹ ^{M = 317.14 g.mo^{Γ1} ¹ ^H **NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H, H₁), 8.25 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.75 – 7.69 (m, 2H, H₁₂), 7.56 (app d, J = 8.8 Hz, 2H, H₁₁), 7.40 (ddd, app td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.06 (ddd, app td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H₅), 6.89 (ddd, app dt, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H, H₇). ¹³C **NMR** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 160.0 (s, C₂), 145.4 (s, C₁₀), 141.1 (s, C₈), 134.8 (s, C₃), 132.5 (d, C₆), 131.8 (d, 2C, C₁₂), 126.2 (d, 2C, C₁₁), 124.3 (d, C₄), 123.3 (s, C₁₃), 121.9 (d, C₅), 118.3 (s, C₉), 109.9 (d, C₇). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₁₄H₁₀⁷⁹BrN₂O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 316.9920. Found: 316.9913. Calculated for C₁₄H₁₀⁸¹BrN₂O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 318.9900. Found: 318.9896.}

(E)-2-Oxo-N-(p-tolyl)indolin-3-imine oxide (42e)

To a solution of *N*-(*p*-tolyl)hydroxylamine **41e** (443 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (30 mL) was added isatin **33** (441 mg, 3.00 mmol, 1 equiv). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 95:5) and then recrystallized in boiling EtOAc to afford 296 mg (39%) of (*E*)-2-oxo-*N*-(*p*-tolyl)indolin-3-imine oxide **42e** as a red solid.



Mp = 207-209°C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3126, 3036, 2897, 2831, 1689, 1616, 1527, 1455, 1344, 1292, 1195, 1148, 1108, 821, 769, 736, 696, 658.

⁷ ⁶ ^H M = 252.27 g.mor ¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H, H₁), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₂), 7.38 (dd, app t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₁), 7.05 (dd, app t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₇), 2.39 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 160.0 (s, C₂), 144.1 (s, C₁₀), 140.9 (s, C₈), 140.1 (s, C₁₃), 134.3 (s, C₃), 132.2 (d, C₆), 129.1 (d, 2C, C₁₁), 124.1 (d, C₄), 123.9 (d, 2C, C₁₂), 121.8 (d, C₅), 118.6 (s, C₉), 109.8 (d, C₇), 20.9 (q, C₁₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₅H₁₃N₂O₂⁺ (M+H⁺): 253.0972. Found: 253.0975.

(E)-N-Benzyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (43)

To a solution of *N*-benzylhydroxylamine hydrochloride (383 mg, 2.40 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (20 mL) was added Na_2CO_3 (131 mg, 1.24 mmol., 0.62 equiv). After 15 minutes stirring at rt, a white slurry has formed, and isatin **33** (294 mg, 2.00 mmol, 1 equiv) was added in one portion. After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (DCM/MeOH = 95:5) and recrystallization in boiling EtOAc afforded 373 mg (74%) of isatin ketonitrone **43** as an orange solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁰

 $\begin{array}{c} \begin{array}{c} & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ \end{array} \begin{array}{c} & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\$

Mp = 154-156 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3214, 1700, 1614, 1589, 1560, 1460, 1423, 1338, 1248, 1193, 1177, 774, 754, 694, 658.

¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H, H₁), 8.11 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.50 - 7.45 (m, 2H, H₁₂), 7.41 - 7.32 (m, 4H, H₆+H₁₃+H₁₄) 7.01 (ddd, app td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H₅), 6.90 (ddd,

app dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H₇), 5.89 (s, 2H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.3 (s, C₂), 139.7 (s, C₈), 134.2 (s, C₁₁), 133.5 (s, C₃), 131.9 (d, C₆),
129.1 (d, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.6 (d, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.5 (d, C₁₄), 124.0 (d, C₄), 122.0 (d, C₅), 118.2 (s, C₉),
109.9 (d, C₇), 64.4 (t, C₁₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₅H₁₃N₂O₂⁺ (M+H⁺): 253.0972. Found: 253.0972.

N-(4-Methoxybenzyl)hydroxylamine (45)

To a solution of 4-methoxybenzaldehyde oxime **44** (1.00 g, 6.60 mmol) in dry MeOH (6.60 mL) was added NaBH₃CN (624 mg, 9.90 mmol) and 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (4.98 mL, 19.9 mmol). After 2 h stirring at rt, the reaction was quenched with water and 6 M NaOH (pH > 9). The reaction mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then recrystallized in boiling EtOH to afford 810 mg (80%) of *N*-(4-methoxybenzyl)hydroxylamine **45** as a white powder. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁴



¹⁴⁴ Nakano, Y.; Kato, Y.; Imai, K.; Ochiai, E.; Namekawa, J.-I., Ishizuka, S.; Takenouchi, K.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2398–2406.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (s, C₇), 130.4 (d, 2C, C₅), 128.7 (s, C₄), 113.8 (d, 2C, C₆), 57.5 (t, C₃), 55.2 (q, C₈).

(E)-N-(4-Methoxybenzyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide (46)

To a solution of *N*-(4-methoxybenzyl)hydroxylamine **45** (551 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (30 mL) was added isatin **33** (441 mg, 3.00 mmol, 1 equiv). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 95:5) and then recrystallized in boiling EtOAc to afford 502 mg (59%) of (E)-N-(4-methoxybenzyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide **46** as an orange solid.

Mp = 197-199 °C (decomposition).

IR (neat, cm⁻¹) 3179, 1708, 1612, 1565, 1509, 1460, 1249, 1192, 1180, 1172, 1028, 820, 767, 749, 667.
 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H, H₁), 8.09 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.42 (app d, *J* = 8.8 Hz,



2H, H₁₂), 7.34 (ddd, app td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.00 (ddd, app td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H₅), 6.92 (app d, J = 8.8 Hz, 2H, H₁₃), 6.89 (ddd, app dt, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H, H₇), 5.79 (s, 2H, H₁₀), 3.73 (s, 3H, H₁₅). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161.3 (s, C₂), 159.5 (s, C₁₄), 139.6 (s, C₈), 133.1 (s, C₃), 131.8 (d, C₆), 130.7 (d, 2C, C₁₂), 126.4 (s, C₁₁), 123.9 (d, C₄), 122.0 (d, C₅), 118.2 (s, C₉), 113.9 (d, 2C, C₁₃), 109.8 (d, C₇),

63.9 (t, C₁₀), 55.2 (q, C₁₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₆H₁₅N₂O₃⁺ (M+H⁺): 283.1077. Found: 283.1080.

(E)-N,1-Dimethyl-2-oxoindolin-3-imine oxide (48)

Following general procedure **C**, isatin ketonitrone **48** was prepared by reaction of commercially available *N*-methylisatin **47** (1.61 g, 10.0 mmol, 1 equiv), *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (1.00 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) and Na₂CO₃ (657 mg, 6.20 mmol, 0.62 equiv) in MeOH (100 mL). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 70:30) followed by trituration with *n*-pentane afforded 1.55 g (81%) of isatin ketonitrone **48** as an orange solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁰



Mp = 139-141 °C. **IR** (neat, cm⁻¹) 3052, 1682, 1609, 1592, 1574, 1466, 1328, 1244, 770, 744.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, H₄), 7.42 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.10 – 7.03 (m, 2H, H₇ + H₅), 4.27 (s, 3H, H₁₀), 3.19 (s, 3H, H₁₁). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159.9 (s, C₂), 140.8 (s, C₈), 133.2 (s, C₃), 131.4 (d, C₆), 123.4 (d, C₄), 122.4 (d, C₅), 117.3 (s, C₉), 108.5 (d, C₇), 50.9 (q, C₁₀), 26.0 (q, C₁₁). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₁₀H₁₁N₂O₂⁺ (M+H⁺): 191.0815. Found: 191.0814.

7. Syntheses of spiranic cycloadducts by (3 + 3) annelation

Representative procedure **D** for the preparation of spiranic cycloadducts **35**, **49-61**, **74-78**, **84-88**, **94** and **97**.

2'-Methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-b]indol]-2-one (35)

To a solution of (*E*)-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **34** (53.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (3.0 mL) was added (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EtOAc = 96:4) to afford 139 mg (99%) of cycloadduct **35** as a yellowish solid.

Only the ¹H spectra could be fully described. Many carbons (quaternary and some tertiary carbons) could not be detected thus only characteristic signals for ¹³C NMR are indicated.



Mp = 139-141 °C. **IR** (neat, cm⁻¹) 3267, 3057, 1713, 1622, 1463, 1446, 1317, 1202, 1180, 1003, 743, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (br s, 1H, H₁₇), 7.73 (s, 1H, H₁), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.31 (m,

6H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.23 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 6.84 (dd, app t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (s, C₁₆), 136.3 (s), 129.6 (d), 128.5 (d, 2C), 128.4 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 126.3 (d), 124.2 (s), 123.0 (d), 122.1 (d), 120.2 (d), 118.3 (d), 111.3 (d), 109.8 (d), 85.0 (s, C₁₀), 39.1 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₄N₃O₂⁺ (M+H⁺): 458.1863. Found: 458.1868.

5-Fluoro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (49)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **49** was prepared by reaction of (*E*)-5-fluoro-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **39d** (29.1 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (56.9 mg, 0.19 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (3.5 mg, 15.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (1.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 64.9 mg (91%) of spiranic cycloadduct **49** as a yellowish solid.



Mp = 204-206 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3273 ; 3060, 2924, 2854, 1625, 1717, 1484, 1453, 1269, 1181, 909, 804, 736, 701.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (br s, 1H, H₁₇), 7.76 (s, 1H, H₁), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 9H), 7.27 – 7.23 (m,

1H), 7.09 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.86 (m, 3H), 6.65 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H, H₂₄). ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2(s, ¹ J_{C-F} = 242.0 Hz, C₂₁), 136.3 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 123.9 (s), 122.3 (d), 120.4 (d), 118.1 (d), 116.1 (d, ² J_{C-F} = 24.0 Hz, C₂₀), 111.4 (d), 110.6 (d, ³ J_{C-F} = 6.9 Hz, C₁₉), 85.1 (s, C₁₀), 39.2 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃FN₃O₂⁺ (M+H⁺): 476.1769. Found: 476.1769.

5-Chloro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (50)



Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **50** was prepared by reaction of (*E*)-5-chloro-*N*-methyl-2oxoindolin-3-imine oxide **39e** (63.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg,

 30.0μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 15.0 mg of a mixture containing spiranic cycloadduct **50**, directly engaged in the acetylation reaction.

2',5-Dimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2-one (52)



Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **52** was prepared by reaction of (*E*)-*N*,5-dimethyl-2-oxoindolin-3imine oxide **39g** (57.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1H-indol-2-yl)diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 µmol, 10 mol%) in dry MeCN (3 mL). Purification by

flash chromatography (DCM/EtOAc = 94:6) afforded 135 mg of a mixture containing spiranic cycloadduct **52**, directly engaged in the acetylation reaction.

2',5,7-Trimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2-one (53)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **53** was prepared by reaction of (*E*)-*N*,5,7-trimethyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **39h** (61.3 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 98:2) afforded 33.4 mg of a mixture containing mainly spiranic cycloadduct **53** as a yellow solid, directly engaged in the acetylation reaction.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3409, 3171, 3049, 1701, 1624, 1482, 1449, 1307, 1208, 1026, 1003, 750, 702.

¹H NMR (400 MHz, Pyridine-d₅) δ 12.44 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.02 – 7.87 (m, 3H), 7.55 – 7.34 (m, 4H), 7.26 – 7.09 (m, 6H),

7.02 – 6.79 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Pyridine-d₅) δ 144.5, 138.6, 132.4, 131.9, 129.8, 129.2, 128.8, 128.6, 128.6, 128.5, 125.5, 122.3, 120.4, 119.4, 119.2, 112.6, 86.3, 39.9, 21.1, 17.5.

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺): 486.2176. Found: 486.2176.

5-Chloro-2',7-dimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (54)



Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **54** was prepared by reaction of (*E*)-5-chloro-*N*,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **39i** (67.4 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg,

 $30.0 \mu mol$, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 25.8 mg of a mixture containing spiranic cycloadduct **54**, directly engaged in the acetylation reaction.

6-Fluoro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (55)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **55** was prepared by reaction of (*E*)-5-fluoro-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **39j** (58.3 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 138 mg (96%) of spiranic cycloadduct **55** as a yellowish solid.



Mp = 244-246 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3442, 1718, 1616, 1494, 1452, 1315, 1211, 1134, 1094, 1007, 954, 841, 747, 704, 696, 665.

¹H NMR (400 MHz, Pyridine-d₅) δ 12.54 (s, 1H, H₁₇), 12.46 (br s, 1H, H₁), 7.98 – 7.80 (m, 4H), 7.56 – 7.34 (m, 4H),

 $7.28-7.09~(m,\,6H),\,7.08-6.89~(m,\,2H),\,6.66~(br~s,\,1H),\,2.81~(br~s,\,3H,\,H_{24}).$

¹³**C NMR** (101 MHz, Pyridine-d₅) δ 164.6 (s, ¹*J*_{C-F} = 244.6 Hz, C₂₀), 138.6, 129.3, 128.9, 128.6, 125.3, 122.5, 120.6, 118.9, 112.8, 108.9 (d, ²*J*_{C-F} = 22.4 Hz, C₁₉ or C₂₁), 99.1 (d, ²*J*_{C-F} = 27.5 Hz, C₁₉ or C₂₁), 94.5, 80.3, 39.8 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃FN₃O₂⁺ (M+H⁺): 476.1769. Found: 476.1775.

6-Chloro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (56)



Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **56** was prepared by reaction of (*E*)-6-chloro-*N*-methyl-2oxoindolin-3-imine oxide **39k** (63.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μmol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by

flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 54.6 mg (37%) of spiranic cycloadduct **56** as a yellow solid, directly engaged in the acetylation reaction.

6-Bromo-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (57)



Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **57** was prepared by reaction of (*E*)-6-bromo-*N*-methyl-2oxoindolin-3-imine oxide **39I** (76.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3 mL). Purification by

flash chromatography (DCM) afforded 71.0 mg of a mixture containing spiranic cycloadduct **57**, directly engaged in the acetylation reaction.

6-Methoxy-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2-one (58)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **58** was prepared by reaction of (*E*)-6-methoxy-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **39m** (51.6 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (98.8 mg, 0.33 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (5.8 mg, 25.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (2.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 95:5) afforded 40 mg (33%) of spiranic cycloadduct **58** as a white solid.



IR (neat, cm⁻¹) 3651, 3369, 3062, 1705, 1628, 1462, 1446, 1336, 1217, 1193, 1156, 1116, 1108, 1028, 1008, 838, 797, 736, 704, 668, 656.

¹**H NMR** (400 MHz, Pyridine-d₅) δ 12.45 (s, 1H, H₁₇), 12.12 (s, 1H, H₁), 7.99 – 7.87 (m, 3H), 7.54 – 7.34 (m, 5H), 7.26 – 7.10

(m, 5H), 7.05 – 6.92 (m, 3H), 6.51 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H, H₂₅), 2.88 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, Pyridine-d₅) δ 162.1 (s), 138.6 (s), 129.3 (d), 128.8 (d), 128.6 (d), 122.4 (d), 122.0, 120.4 (d), 119.2 (s), 112.7 (d), 107.2 (d), 55.8 (q, C₂₅), 39.8 (q, C₂₄).

Mp > 250 °C.

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₁H₂₆N₃O₃⁺ (M+H⁺): 488.1969. Found: 488.1972.

7-Fluoro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (59)



Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **59** was prepared by reaction of (*E*)-7-fluoro-*N*-methyl-2oxoindolin-3-imine oxide **39n** (58.3 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic

acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 105 mg of spiranic cycloadduct **59** as a white solid, directly engaged in the acetylation reaction.

7-Chloro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (60)



Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **60** was prepared by reaction of (*E*)-7-chloro-*N*-methyl-2oxoindolin-3-imine oxide **390** (63.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic

acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 96:4) afforded 90.0 mg of spiranic cycloadduct **60** as a white solid, directly engaged in the acetylation reaction.

7-Bromo-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (61)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **61** was prepared by reaction of (*E*)-7-bromo-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **39p** (76.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3 mL). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 96:4) afforded 64.4 mg (40%) of spiranic cycloadduct **61** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3362, 3313, 3054, 1720, 1616, 1448, 1300, 1161, 1123, 978, 949, 782, 762, 743, 714, 699.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H, H₁₇), 7.77 (s, 1H, H₁), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m,

4H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.23 (ddd, app dt, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.78 (m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (s, C₁₆), 142.1 (s), 138.4 (s), 136.3 (s), 132.4 (d), 129.9 (s), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 125.1 (d), 124.2 (d), 123.9 (s), 122.2 (d), 120.3 (d), 118.1 (d), 111.3 (d), 102.7 (s), 84.9 (s, C₁₅), 39.3 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃⁷⁹BrN₃O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 536.0968. Found: 536.0964. Calculated for C₃₀H₂₃⁸¹BrN₃O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 538.0948. Found: 538.0947.

8'-Fluoro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (74)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **74** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **34** (52.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (5-fluoro-1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **37a** (124 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 110 mg (77%) of spiranic cycloadduct **74** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3359, 3257, 1711, 1616, 1586, 1463, 1448, 1299, 1168, 1079, 992, 944, 830, 805, 755, 727, 697, 667.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (br s, 1H, H₁₇), 7.69 (br s, 1H, H₁), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.27 (m, 10H), 7.14 (dd,

179

J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, app td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 2.53 (s, 3H, H₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃FN₃O₂⁺ (M+H⁺): 476.1769. Found: 476.1763.

8'-Chloro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (75)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **75** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **34** (52.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (5-chloro-1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **37b** (130 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 98:2) afforded 132 mg (89%) of spiranic cycloadduct **75** as a white solid.



Mp = 103-105 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3256, 3058, 1711, 1616, 1468, 1447, 1288, 1204, 1180, 1096, 1060, 1003, 800, 747, 698.
¹H NMR (400 MHz, Pyridine-d₅) δ 12.81 (s, 1H, H₁₇),

12.22 (s, 1H, H₁), 7.98 – 7.77 (m, 4H), 7.55 – 7.44 (m, 2H),

7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 2.80 (s, 3H, H₂₄). ¹³C NMR (101 MHz, Pyridine-d₅) δ 137.0 (s), 130.7 (d), 130.1 (d), 129.2 (d), 128.9 (d), 128.8 (d), 128.7 (d), 126.5 (s), 125.8 (s), 123.0 (d), 122.5 (d), 118.2 (d), 114.0 (d), 110.7 (d), 80.3 (s, C₁₀), 39.8 (q, C₂₄). HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃³⁵ClN₃O₂⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 492.1473. Found: 492.1474. Calculated for C₃₀H₂₃³⁷ClN₃O₂⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 494.1444. Found: 494.1456.

8'-Bromo-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (76)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **76** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **34** (52.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (5-bromo-1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **37c** (148 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 143 mg (89%) of spiranic cycloadduct **76** as a green solid.


Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3423, 3059, 1710, 1611, 1463, 1445, 1289, 1210, 1001, 795, 750, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.92 (br s, 1H, H₁₇), 7.76 (s, 1H, H₁), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 9H), 7.15 (dd,

J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.0, 129.9, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 126.3, 125.1, 123.2, 120.8, 113.5, 112.8, 109.8, 39.0.

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃⁷⁹BrN₃O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 536.0968. Found: 536.0953.

Calculated for $C_{30}H_{23}^{81}BrN_{3}O_{2}^{+}$ (M[⁸¹Br]+H⁺): 538.0948. Found: 538.0937.

8'-Methoxy-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2-one (77)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **77** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **34** (52.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **37d** (129 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 98:2) afforded 153 mg (99%) of spiranic cycloadduct **77** as a yellowish solid.



Mp = 114-116 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3275, 3058, 1713, 1618, 1483, 1467, 1446, 1296, 1203, 1175, 1004, 943, 746, 698.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H, H₁₇), 7.67 (s, 1H, H₁), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H),

7.44 – 7.31 (m, 5H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 3.51 (s, 3H, H₂₅), 2.55 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.9 (s, C₁₆), 154.2 (s), 139.1 (s), 131.5 (s), 129.6 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (s), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 126.3 (d), 124.6 (s), 123.0 (d), 111.9 (d), 111.7 (d), 109.8 (d), 100.7 (d), 85.0 (s, C₁₅), 55.6 (q, C₂₅), 39.1 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₁H₂₆N₃O₃⁺ (M+H⁺): 488.1969. Found: 488.1968.

The structure was confirmed by X-ray diffraction analysis. Crystals were obtained by slow evaporation of a solution of cycloadduct **77** in dry DCM.



Figure 2. « Ball and sticks » (left) and ORTEP representation (50% ellipsoids) of 77 (right)

8'-(Benzyloxy)-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (78)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **78** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-methyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **34** (26.4 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), (5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **37e** (81.1 mg, 0.20 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (3.5 mg, 15.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (1.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 96:4) afforded 76.1 mg (90%) of spiranic cycloadduct **78** as a light brown solid.



Mp = 161-163 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3258, 3058, 1713, 1617, 1468, 1446, 1179, 1002, 748, 696.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H, H₁₇),

7.62 (s, 1H, H₁), 7.57 – 7.52 (m, 2H),

7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.17 (m, 12H), 7.11 (dd, J = 8.8, 0.4 Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.76 (s, 2H, H₂₅), 2.53 (s, 3H, H₂₄). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.4 (s), 139.1 (s), 137.4 (s), 131.6 (s), 129.6 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 127.6 (d), 127.3 (d), 126.3 (d), 124.5 (s), 123.0 (d), 112.6 (d), 112.0 (d), 109.8 (d), 102.1 (d), 85.0 (s, C₁₀), 70.5 (t, C₂₅), 39.1 (q, C₂₄). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₇H₃₀N₃O₃⁺ (M+H⁺): 564.2282. Found: 564.2290.

2',4',4'-Triphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-b]indol]-2-one (84)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **84** was prepared by reaction of (E)-2-oxo-*N*-phenylindolin-3-imine oxide **42a** (71.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg,



30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 98:2) afforded 149 mg of spiranic cycloadduct **84** as a white solid, directly engaged in the acetylation reaction.

2'-(3-Bromophenyl)-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (85)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **85** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-(3-bromophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide **42b** (95.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 98:2) afforded 140 mg (78%) of spiranic cycloadduct **85** as an orange solid.



Mp = 191-193 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3328, 3052, 1718, 1617, 1585, 1469, 1446, 1316, 1192, 1178, 983, 930, 744, 694.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.79 – 7.52 (m, 3H), 7.45 – 7.31 (m, 8H), 7.18 – 7.05 (m, 4H), 6.96 (dd, app t,

J = 7.6 Hz, 1H, 6.90 - 6.82 (m, 3H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H). $^{13}C \text{ NMR} (101 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta 175.0 \text{ (C}_{16}), 148.0, 141.8, 136.4, 130.1, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 126.7, 125.9, 124.1, 123.0, 122.3, 121.3, 120.4, 118.5, 111.4, 109.9, 86.2.$ $HRMS m/z \text{ (ESI}^+) \text{ calculated for } C_{35}H_{25}{}^{79}\text{BrN}_3O_2^+ \text{ (M[}{}^{79}\text{Br}] + \text{H}^+\text{)}: 598.1125. \text{ Found: } 598.1121. \text{ Calculated}$

for C₃₅H₂₅⁸¹BrN₃O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 600.1104. Found: 600.1104.

2'-(4-Fluorophenyl)-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (86)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **86** was prepared by reaction of (E)-*N*-(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide **42c** (76.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg,

30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 96:4) afforded 160 mg (99%) of spiranic cycloadduct **86** as a white solid.



Mp = 184-186 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3386, 3048, 1703, 1619, 1512, 1473, 1447, 1318, 1214, 1193, 742, 700, 660.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.65 – 7.45 (m, 3H), 7.42 – 7.30 (m, 8H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (ddd,

app td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 3H), 6.87 (dd, app t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 – 6.66 (m, 3H), 6.56 (br s, 1H).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 160.6 (s, ¹*J*_{C-F} = 244.5 Hz, C₂₇) 142.2, 142.1 (d, ²*J*_{C-F} = 23.0 Hz), 136.4, 129.9, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 126.8, 125.6, 122.8, 122.3, 120.3, 118.4, 114.4 (d, ²*J*_{C-F} = 22.2 Hz), 111.4, 109.6.

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₅H₂₅FN₃O₂⁺ (M+H⁺): 538.1925. Found: 538.1934.

2'-(4-Bromophenyl)-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (87)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **87** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-(4-bromophenyl)-2-oxoindolin-3-imine oxide **42d** (95.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 96:4) afforded 180 mg (99%) of spiranic cycloadduct **87** as an orange solid.



Mp = 191-193 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3408, 3338, 3059, 1712, 1618, 1484, 1472, 1446, 1197, 1005, 750, 739, 697.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 8H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.21

(m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 4H), 6.96 – 6.91 (m, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (C₁₆), 145.6, 141.9, 136.4, 130.7, 130.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 126.8, 125.1, 122.9, 122.3, 120.4, 118.4, 111.4, 109.7.

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₅H₂₅⁷⁹BrN₃O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 598.1125. Found: 598.1118.

Calculated for $C_{35}H_{25}^{81}BrN_{3}O_{2}^{+}$ (M[⁸¹Br]+H⁺): 600.1104. Found: 600.1104.

4',4'-Diphenyl-2'-(*p***-tolyl)-4',5'-dihydro-2'***H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-b]indol]-2-one (88) Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **88** was prepared by reaction of (*E*)-2-oxo-*N*-(p-tolyl)indolin-3-imine oxide **42e** (75.7 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 µmol, 10 mol%) in dry MeCN (3 mL). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 96:4) afforded 160 mg (99%) of spiranic cycloadduct **88** as an orange solid.



Mp = 219-221 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3445, 3060, 2982, 1737, 1706, 1617, 1471, 1445, 1322, 1198, 1180, 1025, 742, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.83 (s, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 3H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 6H), 7.28 – 7.24

(m, 1H), 7.23 – 7.21 (m 1H), 7.20 (ddd, app td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 4H), 6.82 – 6.78 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 2.18 (s, 3H, H₂₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.8 (s, C₁₆), 143.8 (s), 142.2 (s), 136.4 (s), 135.2 (s), 129.6 (d), 128.6 (s), 128.5 (d), 128.3 (d), 127.8 (d), 126.8 (d), 124.2 (s), 123.6 (d), 122.7 (d), 122.1 (d), 120.2 (d), 118.4 (d), 111.3 (d), 109.5 (d), 85.9 (s, C₁₀), 20.9 (q, C₂₈).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₆H₂₇N₃O₂Na⁺ (M+Na⁺): 556.1995. Found: 556.2011.

2'-Benzyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-b]indol]-2-one (94)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **94** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-benzyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **43** (75.7 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/EtOAc = 96:4) afforded 65.6 mg (41%) of spiranic cycloadduct **94** as a white solid.



Mp = 229-231 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3392, 3155, 3062, 3029, 2904, 1704, 1614, 1471, 1450, 1305, 1207, 987, 910, 754, 738, 699, 659.
 ¹H NMR (400 MHz, Pyridine-d₅) δ 12.32 (s, 1H, H₁₇), 12.30

(s, 1H, H₁), 7.94 (s, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 6H), 7.24 – 7.04 (m, 11H), 7.03 – 6.93 (m, 4H), 4.40 (br s, AB system, 1H, H₂₄), 4.00 (d, AB system, 1H, H₂₄).

¹³**C NMR** (101 MHz, Pyridine-d₅) δ 144.2, 144.1, 138.8, 138.6, 130.7, 130.1, 129.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.4, 125.5, 123.4, 123.2, 122.4, 120.5, 119.1, 112.7, 110.7, 86.0 (C₁₀), 56.5 (C₂₄). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₃₆H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺): 534.2176. Found: 534.2176.

8. Preparation of acetylated spiranic cyclocloadducts

Representative procedure E for the preparation of acetylated spiranic cycloadducts **63-72**, **79-83**, **89** and **93**.



1-Acetyl-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (63)

The cycloadduct **35** (137 mg, 0.30 mmol) was dissolved in Ac₂O (1.5 mL). After 3 h stirring at 140 °C, the reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and quenched with a saturated NaHCO₃ solution (5 mL). The organic phase was washed with water (5 mL), brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM) to afford 116 mg (77%) of acetylated cycloadduct **63** as a pale orange solid.

Only the ¹H spectra could be fully described. Many carbons (quaternary and some tertiary carbons) could not be detected thus only characteristic signals for ¹³C NMR are indicated.



Mp = 134-136 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3378, 3059, 1763, 1693, 1463, 1446, 1370, 1335, 1298, 1269, 1153, 1095, 1006, 909, 818, 742, 698. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H, H₁), 7.53 – 7.30 (m, 11H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H),

7.13 – 7.06 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.86 (dd, app t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 2.77 (s, 3H, H₂₅), 2.50 (s, 3H, H₂₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (s, C₁₆), 171.0 (s, C₂₄), 143.4 (s), 141.9 (s), 140.5 (s), 138.6 (s), 136.2 (s), 130.1 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 127.2 (s), 125.8 (d), 125.8 (d), 124.0 (s), 122.3 (d), 120.5 (d), 118.0 (d), 116.5 (d), 111.4 (d), 85.1 (s, C₁₀), 38.9 (q, C₂₃), 26.9 (q, C₂₅). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₆N₃O₃⁺ (M+H⁺): 500.1969. Found: 500.1970.

1-Acetyl-5-chloro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (64)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **64** was prepared by reaction of cycloadduct **50** (14.8 mg, 30.0 μ mol) in Ac₂O (150 μ L). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 10.9 mg (68%) of acetylated spiranic cycloadduct **64** as a light brown solid.

Mp > 250 °C.



64 II C₃₂H₂₄CIN₃O₃ 1 M = 534.01 g.mo^{−1} 1_|

IR (neat, cm⁻¹) 3368, 3053, 1764, 1716, 1461, 1371, 1320, 1282, 1252, 1157, 1008, 910, 745, 701.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H, H₁), 7.49 – 7.30 (m, 11H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.11 (ddd,

 $J = 8.3, 7.2, 1.1 \text{ Hz}, 1\text{ H}, 6.99 - 6.86 \text{ (m, 2H)}, 6.51 - 6.43 \text{ (m, 1H)}, 2.75 \text{ (s, 3H, H}_{25}), 2.50 \text{ (s, 3H, H}_{23}).$ ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (s, C₁₆), 170.8 (s, C₂₅), 136.2 (s), 131.2 (s), 130.3 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 125.8 (s), 123.8 (s), 122.5 (d), 120.7 (d), 117.8 (d), 111.5 (d), 85.2 (s, C₁₀), 39.1 (q, C₂₃), 26.8. (q, C₂₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₅³⁵ClN₃O₃⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 534.1579. Found: 534.1583. Calculated for C₃₂H₂₅³⁷ClN₃O₃⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 536.1549. Found: 536.1569.

1-Acetyl-2',5-dimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-

b]indol]-2-one (66)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **66** was prepared by reaction of cycloadduct **52** (135 mg, 0.29 mmol) in Ac_2O (1.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 70:30) afforded 96.8 mg (65%) of acetylated spiranic cycloadduct **66** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3336, 3054, 1762, 1682, 1487, 1372, 1324, 1272, 1151, 1000, 911, 820, 759, 696.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H, H₁), 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.39 – 7.32

(m, 3H), 7.26 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.3, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 – 6.45 (m, 1H), 2.75 (s, 3H, H₂₆), 2.51 (s, 3H, H₂₃), 2.20 (s, 3H, H₂₄).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (s, C₁₆), 170.9 (s, C₂₅), 143.5 (s), 142.0 (s), 138.6 (s), 138.1 (s), 136.2 (s), 135.5 (s), 130.7 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.0 (s), 126.0 (d), 124.1

(s), 122.3 (d), 120.5 (d), 118.1 (d), 116.2 (d), 111.4 (d), 85.1 (s, C₁₀), 39.0 (q, C₂₃), 26.8 (q, C₂₆), 21.0 (q, C₂₄).

HRMS *m*/*z* (ESI⁺) calculated for C₃₃H₂₈N₃O₃⁺ (M+H⁺): 514.2125. Found: 514.2133.

1-Acetyl-2',5,7-trimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (67)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **67** was prepared by reaction of cycloadduct **53** engaged directly after cycloaddition reaction (0.30 mmol) in Ac_2O (1.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 32.9 mg (21% over two steps) of acetylated spiranic cycloadduct **67** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3352, 2964, 1764, 1691, 1598, 1492, 1446, 1369, 1267, 1148, 1001, 905, 736, 697.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H, H₁), 7.52 – 7.30 (m, 10H), 7.24 (ddd, app dt, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m,

2H), 6.91 – 6.84 (m, 1H), 6.63 (br s, 1H, H₁), 6.46 – 6.37 (m, 1H), 2.75 (s, 3H, H₂₇), 2.49 (s, 3H, H₂₃), 2.29 (s, 3H, H₂₄ or H₂₅), 2.16 (s, 3H, H₂₄ or H₂₅).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 176.1 (s, C₁₆), 170.0 (s, C₂₆), 143.5 (s), 142.1 (s), 138.5 (s), 136.6 (s), 136.2 (s), 135.6 (s), 133.7 (d), 128.5 (s), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 125.5 (s), 126.3 (s), 124.1 (s), 123.6 (d), 122.2 (d), 120.5 (d), 118.2 (d), 111.3 (d), 85.0 (s, C₁₀), 70.3 (s, C₁₅), 38.9 (q, C₂₃), 26.4 (q, C₂₇), 21.3 (q, C₂₄ or C₂₅), 20.9 (q, C₂₄ or C₂₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₄H₂₉N₃O₃⁺ (M+H⁺): 528.2282. Found: 528.2284.

1-Acetyl-5-chloro-2',7-dimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-

[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2-one (68)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **68** was prepared by reaction of cycloadduct **54** (25.8 mg, 51 μ mol) in Ac₂O (255 μ L). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 60:40) afforded 14.5 mg (52%) of acetylated spiranic cycloadduct **68** as a purple solid.



68 C₃₃H₂₆ClN₃O₃ M = 548.04 g.mol⁻¹ **Mp** = 165-167 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3374, 3061, 2963, 1759, 1718, 1453, 1307, 1260, 1157, 997, 907, 753, 729, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (br s, 1H, H₁), 7.50 – 7.29 (m, 10H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz,

1H), 6.90 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.47 – 6.39 (m, 1H), 2.75 (s, 3H, H₂₆), 2.48 (s, 3H, H₂₃), 2.29 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (s, C₁₆), 169.8 (s, C₂₅),143.2 (s), 141.9 (s), 138.6 (s), 137.6 (s), 136.2 (s), 132.8 (d), 131.3 (s), 130.4 (s), 128.5 (s), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 123.8 (s), 123.2 (d), 122.4 (d), 120.7 (d), 117.9 (d), 111.5 (d), 85.2 (s, C₁₀), 38.9 (q, C₂₃), 26.4 (q, C₂₆), 21.3 (q, C₂₄). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₃H₂₇³⁵ClN₃O₃⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 548.1735. Found: 548.1739. Calculated for C₃₃H₂₇³⁷ClN₃O₃⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 550.1706. Found: 550.1726.

1-Acetyl-6-chloro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (69)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **69** was prepared by reaction of cycloadduct **56** (54.9 mg, 0.11 mmol) in Ac_2O (550 µL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 60:40) afforded 46.7 mg (78%) of acetylated spiranic cycloadduct **69** as a light brown solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3345, 3061, 1771, 1686, 1447, 1326, 1275, 1144, 1097, 1005, 928, 820, 736, 696.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H, H₁), 7.53 - 7.30 (m, 10H), 7.28 - 7.24 (m, 1H),

7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 6.50 – 6.43 (m, 1H), 2.76 (s, 3H, H₂₅), 2.50 (s, 3H, H₂₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (s, C₁₆), 170.8 (s, C₂₄), 143.2 (s), 141.8 (s), 141.1 (s), 138.7 (s), 136.2 (s), 135.8 (s), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 126.6 (d), 126.0 (d), 125.6 (s), 123.8 (s), 122.4 (d), 120.7 (d), 117.8 (d), 117.1 (d), 111.5 (d), 85.2 (s, C₁₀), 69.1 (s, C₁₅), 38.9 (q, C₂₃), 26.8 (q, C₂₅). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₅³⁵ClN₃O₃⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 536.1549. Found: 536.1566.

1-Acetyl-6-bromo-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (70)

Following general procedure E, acetylated spiranic cycloadduct 70 was prepared by reaction of cycloadduct 57 (69.7 mg, 0.13 mmol) in Ac₂O (650 µL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 75:25) afforded 33.7 mg (77%) of acetylated spiranic cycloadduct 70 as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3382, 3058, 1762, 1707, 1601, 1446, 1412, 1370, 1323, 1273, 1254, 1153, 923, 818, 734, 699.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H, H₁), 7.51 - 7.40 (m, 7H), 7.39 - 7.32 (m, 3H),

7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 6.54 – 6.41 (m, 1H), 2.76 (s, 3H, H₂₅), 2.49 (s, 3H, H₂₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (s, C₁₆), 170.8 (s, C₂₄), 143.3 (s), 141.8 (s), 141.3 (s), 138.7 (s), 136.2 (s), 128.9 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.0 (d), 126.2 (s), 123.8 (s), 123.8 (s), 122.5 (d), 120.7 (d), 119.9 (d), 117.8 (d), 111.5 (d), 85.2 (s, C₁₀), 38.9 (q, C₂₃), 26.8 (q, C₂₅). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for $C_{32}H_{25}^{79}BrN_3O_3^+$ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 578.1074. Found: 578.1063. Calculated for $C_{32}H_{25}^{79}BrN_3O_3^+$ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 580.1053. Found: 580.1047.

1-Acetyl-6-methoxy-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (71)

Following general procedure E, acetylated spiranic cycloadduct 71 was prepared by reaction of cycloadduct 58 (43.9 mg, 90 μmol) in Ac₂O (450 μL). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 39.6 mg (91%) of acetylated spiranic cycloadduct **71** as a white solid.



Mp > 250 °C.

71

IR (neat, cm⁻¹) 3349, 2964, 1768, 1689, 1492, 1446, 1371, 1346, 1286, 1234, 1151, 1105, 1031, 1003, 941, 802, 747, 740, 695.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H, H₁), 7.52 – 7.32 (m, 10H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.09 (ddd,

J = 8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.67 – 6.61 (m, 1H), 6.54 – 6.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H, H₂₆), 2.76 (s, 3H, H₂₅), 2.50 (s, 3H, H₂₃).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.6 (s, C₁₆), 171.1 (s, C₂₄), 161.0 (s), 142.0 (s), 141.5 (s), 138.6 (s), 136.2 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 126.4 (d), 124.1 (s), 122.3 (d), 120.5 (d), 118.8 (s), 118.1 (d), 111.6 (d), 111.4 (d), 102.8 (d), 85.1 (s, C₁₀), 69.1 (s, C₁₅), 55.6 (q, C₂₆), 38.7 (q, C₂₃), 26.9 (q, C₂₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₃H₂₈N₃O₄⁺ (M+H⁺): 530.2074. Found: 530.2078.

1-Acetyl-7-fluoro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (72)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **72** was prepared by reaction of cycloadduct **59** (109 mg, 0.23 mmol) in Ac_2O (1.2 mL). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 96.4 mg (84%) of acetylated spiranic cycloadduct **72** as a light brown solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3283, 1774, 1698, 1486, 1461, 1445, 1372, 1274, 1176, 1146, 996, 907, 727, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.83 (s, 1H, H₁), 7.54 – 7.30 (m, 10H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.94 – 6.73

(m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 2.78 (s, 3H, H₂₅), 2.52 (s, 3H, H₂₃).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (s, C₁₆), 168.5 (s, C₂₄), 149.5 (s, ¹*J*_{C-F} = 255.0 Hz, C₁₈), 143.2 (s), 141.7 (s), 138.6 (s), 136.2 (s), 130.8 (s), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 127.1 (d, ³*J*_{C-F} = 7.1 Hz, C₂₀), 123.8 (s), 122.4 (d), 121.6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.5 Hz, C₂₁), 120.7 (d), 118.6 (d, ²*J*_{C-F} = 21.2 Hz, C₁₉), 117.8 (d), 111.5 (d), 108.0 (s), 85.2 (s, C₁₀), 70.3 (s, C₁₅), 38.9 (q, C₂₃), 26.1 (q, C₂₅). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₅FN₃O₃⁺ (M+H⁺): 518.1874. Found: 518.1875.

1-Acetyl-8'-fluoro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (79)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **79** was prepared by reaction of cycloadduct **74** (96.7 mg, 0.20 mmol) in Ac_2O (1.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 60:40) afforded 77.0 mg (74%) of acetylated spiranic cycloadduct **79** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3314, 3058, 1764, 1687, 1462, 1370, 1335, 1297, 1278, 1149, 1008, 909, 753, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H, H₁), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 9H),

7.16 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, app t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.82 (ddd, app td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.12 - 6.01 (m, 1H), 2.77 (s, 3H, H₂₅), 2.48 (s, 3H, H₂₃).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.1 (s, C₁₆), 170.8 (s, C₂₄), 157.9 (s, ¹*J*_{C-F} = 236.5 Hz, C₆), 143.5 (s), 141.8 (s), 140.5 (s), 132.7 (s), 130.4 (d), 128.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 126.7 (s), 125.9 (d), 125.6 (d), 124.4 (d, ³*J*_{C-F} = 10.2 Hz, C₄), 116.6 (d), 112.1 (d, ³*J*_{C-F} = 9.7 Hz, C₈), 110.6 (d, ²*J*_{C-F} = 26.2 Hz, C₇), 103.2 (d, ²*J*_{C-F} = 24.4 Hz, C₅), 85.1 (s, C₁₀), 38.8 (q, C₂₃), 26.9 (q, C₂₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₅FN₃O₃⁺ (M+H⁺): 518.1874. Found: 518.1863.

1-Acetyl-8'-chloro-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (80)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **80** was prepared by reaction of cycloadduct **75** (132 mg, 0.27 mmol) in Ac_2O (1.4 mL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 80:20) afforded 47.2 mg (33%) of acetylated spiranic cycloadduct **80** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3301, 1766, 1684, 1446, 1371, 1336, 1280, 1148, 1007, 909, 794, 753, 699.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 8.39 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H, H₁), 7.51 – 7.33 (m, 11H), 7.17 (dd, *J* = 8.6,

0.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 2.78 (s, 3H, H₂₅), 2.47 (s, 3H, H₂₃).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (s, C₁₆), 170.8 (s, C₂₄), 143.2 (s), 141.7 (s), 140.5 (s), 140.2 (s), 134.6 (s), 130.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 126.6 (s), 126.2 (s), 125.9 (d), 125.6 (d), 125.1 (s), 122.7 (d), 117.4 (d), 116.7 (d), 112.4 (d), 85.1 (s, C₁₀), 38.8 (q, C₂₃), 26.9 (q, C₂₅). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₅³⁵ClN₃O₃⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 534.1579. Found: 534.1567. Calculated for C₃₂H₂₅³⁷ClN₃O₃⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 536.1549. Found: 536.1559.

1-Acetyl-8'-bromo-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (81)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **81** was prepared by reaction of cycloadduct **76** (129 mg, 0.24 mmol) in Ac_2O (1.2 mL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 80:20) afforded 48.9 mg (35%) of acetylated spiranic cycloadduct **81** as a brown solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3301, 1766, 1683, 1372, 1446, 1337, 1279, 1148, 1094, 1007, 909, 791, 751, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 8.39 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H, H₁), 7.53 – 7.32 (m, 11H), 7.18 (dd, *J* = 8.6,

1.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.98 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 2.78 (s, 3H, H₂₅), 2.47 (s, 3H, H₂₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (s, C₁₆), 170.8 (s, C₂₄), 141.7 (s), 140.5 (s), 140.1 (s), 134.9 (s), 130.5 (d), 128.6 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 126.6 (s), 125.9 (d), 125.7 (s), 125.6 (d), 125.3 (d), 120.5 (d), 116.7 (d), 113.7 (s), 112.9 (d), 85.1 (s, C₁₀), 38.8 (q, C₂₃), 26.9 (q, C₂₅). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₄⁷⁹BrN₃O₃⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 578.1074. Found: 578.1067. Calculated for C₃₂H₂₄⁸¹BrN₃O₃⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 580.1053. Found: 580.1051.

1-Acetyl-8'-methoxy-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (82)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **82** was prepared by reaction of cycloadduct **77** (75.5 mg, 0.15 mmol) in Ac₂O (750 μ L). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 98:2) afforded 50.7 mg (62%) of acetylated spiranic cycloadduct **82** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3324, 1767, 1684, 1464, 1446, 1371, 1337, 1297, 1279, 1151, 1006, 910, 801, 751, 698.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H, H₁), 7.52 – 7.29 (m, 11H), 7.18 – 7.09

(m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H, H₂₄), 2.77 (s, 3H, H₂₆), 2.51 (s, 3H, H₂₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (s, C₁₆), 171.0 (s, C₂₅), 154.3 (s,), 141.9 (s), 140.4 (s), 139.2 (s), 131.3 (s), 130.1 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d,), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.1 (s), 125.9 (d), 125.8 (d), 124.4 (s), 116.4 (d), 112.1 (d), 111.7 (d), 100.2 (d), 85.1 (s), 55.5 (q, C₂₄), 39.0 (q, C₂₃), 26.9 (q, C₂₆).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₃H₂₈N₃O₄⁺ (M+H⁺): 530.2074. Found: 530.2062.

1-Acetyl-8'-(benzyloxy)-2'-methyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-

[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2-one (83)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **83** was prepared by reaction of cycloadduct **78** (75.0 mg, 0.13 mmol) in Ac₂O (650 μ L). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 61.9 mg (76%) of acetylated spiranic cycloadduct **83** as a yellowish solid.



Mp = 143-145 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3381, 3043, 2872, 1760, 1709, 1597, 1462, 1450, 1369, 1297, 1269, 1154, 1006, 909, 751, 696.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H, H₁), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.22 (m, 14H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 4.79 (d, AB system, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₂₄), 4.70 (d, AB system, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₂₄), 2.72 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.1 (s, C₁₆), 170.8 (s, C₂₉), 153.3 (s), 143.5 (s), 142.0 (s), 140.5 (s), 139.2 (s), 137.3 (s), 131.4 (s), 130.1 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.6 (d), 127.1 (d), 127.1 (s), 125.8 (d), 124.4 (s), 116.4 (d), 113.0 (d), 112.2 (d), 101.5 (d), 85.1 (s, C₁₀), 70.2 (t, C₂₄), 38.9 (q, C₂₃), 26.9 (q, C₃₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₉H₃₂N₃O₄⁺ (M+H⁺): 606.2387. Found: 606.2376.

1-Acetyl-2',4',4'-triphenyl-4',5'-dihydro-2'*H***-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-***b***]indol]-2-one (89) Following general procedure E**, acetylated spiranic cycloadduct **89** was prepared by reaction of cycloadduct **84** (100 mg, 0.19 mmol) in Ac₂O (950 μL). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 92.5 mg (85%) of acetylated spiranic cycloadduct **89** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3304, 3050, 1769, 1687, 1446, 1375, 1338, 1279, 1155, 1015, 910, 753, 738, 697.

¹**H** NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.41 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.24 - 6.92 (m,

12H), 6.87 – 6.62 (m, 7H), 2.30 (s, 3H, H₂₈).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₇H₂₈N₃O₃⁺ (M+H⁺): 562.2125. Found: 562.2128.

1-Acetyl-2'-(3-bromophenyl)-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (90)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **90** was prepared by reaction of cycloadduct **85** (140 mg, 0.23 mmol) in Ac_2O (1.2 mL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 60:40) afforded 59.6 mg (40%) of acetylated spiranic cycloadduct **90** as a white solid.

Mp > 250 °C.



90 $C_{37}H_{26}BrN_{3}O_{3}$ 12 $M = 640.54 \text{ g.mol}^{-1}$ ¹H

IR (neat, cm⁻¹) 3289, 3060, 1767, 1689, 1464, 1376, 1338, 1280, 1156, 1014, 909, 823, 754, 740, 700.

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (ddd, app dt, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H, H₁), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.33

(m, 9H), 7.30 (ddd, app dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, app t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 4H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.81 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H, H₃₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (s, C₁₆), 170.4 (s, C₂₉), 147.0 (s), 142.5 (s), 141.5 (s), 138.9 (s), 136.4 (s), 130.7 (d), 129.2 (d), 128.8 (d), 128.7 (d), 128.6 (d), 128.5 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 126.6 (s), 126.3 (d), 125.7 (d), 125.6 (d), 124.1 (s), 122.5 (d), 121.5 (s), 121.4 (d), 120.6 (d), 118.3 (d), 116.6 (d), 111.5 (d), 86.4 (s, C₁₀), 26.4 (q, C₃₀).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₇H₂₇⁷⁹BrN₃O₃⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 640.1230. Found: 640.1193. Calculated for C₃₇H₂₇⁸¹BrN₃O₃⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 642.1210. Found: 642.1259.

1-Acetyl-2'-(4-fluorophenyl)-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (91)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **91** was prepared by reaction of cycloadduct **86** (154 mg, 0.29 mmol) in Ac_2O (1.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 80:20) afforded 107 mg (61%) of acetylated spiranic cycloadduct **91** as a white solid.



Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3330, 3058, 1767, 1689, 1500, 1462, 1338, 1279, 1152, 1015, 909, 844, 760, 748, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (ddd, app dt, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H, H₁), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.43 – 7.32

(m, 9H), 7.30 (ddd, app dt, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 6.92 – 6.82 (m, 3H), 6.74 – 6.66 (m, 2H), 6.48 – 6.39 (m, 1H), 2.54 (s, 3H, H₂₈).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (s, C₁₆), 170.4 (s, C₂₇), 160.7 (s, ¹*J*_{C-F} = 245.7 Hz, C₂₆), 142.7 (s), 141.6 (s), 141.5 (s, C₂₃), 140.6 (s), 139.0 (s), 136.3 (s), 130.5 (d), 128.6 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 126.8 (s), 126.3 (d), 125.5 (d), 124.9 (d, ³*J*_{C-F} = 8.3 Hz, C₂₄), 124.1 (s), 122.5 (d), 120.6 (d), 118.3 (d), 116.4 (d), 114.5 (d, ²*J*_{C-F} = 22.3 Hz, C₂₅), 111.5 (d), 86.3 (s, C₁₀), 26.5 (q, C₂₈). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₃₇H₂₇FN₃O₃⁺ (M+H⁺): 580.2031. Found: 580.2040.

1-Acetyl-2'-(4-bromophenyl)-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (92)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **92** was prepared by reaction of cycloadduct **87** (184 mg, 0.30 mmol) in Ac_2O (1.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM/petroleum ether = 60:40) afforded 74.8 mg (39%) of acetylated spiranic cycloadduct **92** as a white solid.



 92
 IR

 $C_{37}H_{26}BrN_3O_3$ 13

 M = 640.54 g.mol⁻¹
 69

Mp > 250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3282, 3050, 1766, 1687, 1480, 1467, 1376, 1339, 1299, 1278, 1150, 1014, 1006, 909, 842, 758, 743, 694.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (s,

1H, H₁), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 10H), 7.21 – 7.08 (m, 5H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.46 – 6.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H, H₂₈).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (s, C₁₆), 170.4 (s, C₂₇), 144.9 (s), 142.6 (s), 141.5 (s), 138.9 (s), 136.4 (s), 130.9 (d), 130.6 (d), 128.7 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 126.8 (s), 126.3 (d), 125.6 (d), 124.5 (d), 124.1 (s), 122.5 (d), 120.6 (d), 119.6 (s), 118.3 (d), 116.6 (d), 111.5 (d), 86.3 (s, C₁₀), 26.5 (q, C₂₈).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₇H₂₇⁷⁹BrN₃O₃⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 640.1230. Found: 640.1226. Calculated for C₃₇H₂₇⁸¹BrN₃O₃⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 642.1210. Found: 642.1213.

1-Acetyl-4',4'-diphenyl-2'-(*p*-tolyl)-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (93)

Following general procedure **E**, acetylated spiranic cycloadduct **93** was prepared by reaction of cycloadduct **88** (160 mg, 0.30 mmol) in Ac₂O (1.5 mL). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 71.2 mg (41%) of acetylated spiranic cycloadduct **93** as a white solid.



IR (neat, cm⁻¹) 3297, 3028, 1768, 1679, 1448, 1337, 1278, 1148, 1014, 966, 764, 748, 698.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (ddd, app dt, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H, H₁), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H),

7.43 – 7.27 (m, 10H), 7.19 – 7.08 (m, 3H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 4H), 6.47 – 6.39 (m, 1H), 2.53 (s, 3H, H₂₉), 2.18 (s, 3H, H₂₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (s, C₁₆), 170.6 (s, C₂₈), 143.0 (s), 141.8 (s), 139.1 (s), 136.3 (s), 135.9 (s), 130.3 (d), 128.5 (s), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 127.8 (d), 127.1 (s), 126.3 (d), 125.4 (d), 124.1 (s), 123.0 (d), 122.4 (d), 120.5 (d), 118.3 (d), 116.3 (d), 111.4 (d), 86.0 (s, C₁₀), 26.5 (q, C₂₉), 20.9 (q, C₂₇). HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₈H₃₀N₃O₃⁺ (M+H⁺): 576.2282. Found: 576.2288.

9. Further functionnalization of spiranic 1,2-oxazinane derivatives

1,2'-Dimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-b]indol]-2-one (97)

Following general procedure **D**, spiranic cycloadduct **97** was prepared by reaction of (*E*)-*N*,1-dimethyl-2-oxoindolin-3-imine oxide **48** (57.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1*H*-indol-2-yl)-diphenylmethanol **2** (117 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM/Et₂O = 98:2) afforded 107 mg (76%) of spiranic cycloadduct **97** as a white solid.



Mp = 248-250 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3341, 3312, 3055, 1709, 1607, 1446, 1367, 1011, 745.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H, H₁), 7.57 – 7.52 (m,

2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 7H), 7.22 (ddd,

app dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 3H), 6.82 (dd, app t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.36 (s, 3H, H₁₇), 2.45 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.3 (s), 129.7 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.2 (d), 128.2 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 125.9 (s), 123.1 (d), 122.0 (d), 120.1 (d), 118.1 (d), 111.3 (d), 107.8 (d), 84.8 (s, C₁₀), 39.0 (q, C₂₄), 26.1 (q, C₁₇).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₁H₂₆N₃O₂⁺ (M+H⁺): 472.2020. Found: 472.2017.

5-Methyl-6-phenyl-5,6-dihydroindeno[2,1-b]indole (100)

Following general procedure **D**, indole **100** was prepared by reaction of (*E*)-*N*-methyl-2-oxoindolin-3imine oxide **34** (52.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), (1-methyl-1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol **37f** (122 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (7.0 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%) in dry MeCN (3.0 mL). Purification by flash chromatography (DCM) afforded 85.8 mg (97%) of indole **100** as a white solid.



Mp = 203-205 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3022, 2925, 1599, 1524, 1492, 1464, 1446, 1394, 1333, 1311, 1135, 1072, 1013, 780, 772, 744, 730, 698. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 5H),

7.18 – 7.11 (m, 3H), 7.01 (ddd, app td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H, H₁₀), 3.52 (s, 3H, H₁). ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 151.3 (s), 148.5 (s), 141.4 (s), 139.2 (s), 138.8 (s), 128.9 (d, 2C), 128.0 (d, 2C), 127.4 (d), 127.2 (d), 124.6 (d), 122.8 (d), 121.7 (s), 121.2 (d), 120.1 (d), 119.9 (s), 119.6 (d), 118.3 (d), 109.9 (d), 48.7 (d, C₁₀), 30.9 (q, C₁).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₂H₁₈N⁺ (M+H⁺): 296.1434. Found: 296.1430.

tert-Butyl 2'-methyl-2-oxo-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indole]-1-carboxylate (101)

To a solution of cycloadduct **35** (137 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.2 mL) at 0 °C, was added sodium carbonate (254 mg, 2.40 mmol, 8 equiv) and di-*tert*-butyl dicarbonate (72 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv). After 16 h stirring at 65 °C, the reaction mixture was quenched with water (5 mL) and extracted with EtOAc (5 mL). The combined organic phase was washed with water (3 x 10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/petroleum ether = 80:20 to afford 108 mg (64%) of *N*-Boc lactame **101** as an orange solid.



Mp = 212-214 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3401, 2983, 1756, 1730, 1452, 1446, 1342, 1286, 1247, 1142, 1088, 993, 754, 742, 701.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H, H₁), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.29 (m, 9H), 7.23

(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 – 6.91 (m, 3H), 6.86 (dd, app t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 – 6.40 (m, 1H, H₁), 2.51 (s, 3H, H₂₃), 1.67 (s, 9H, H₂₆).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (s), 149.4 (s), 143.6 (s), 142.1 (s), 140.3 (s), 138.5 (s), 136.3 (s), 129.9 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 127.0 (s), 125.9 (d), 124.9 (d), 124.1 (s), 122.1 (d), 120.3 (d), 118.3 (d), 114.9 (d), 111.3 (d), 85.0 (s), 84.5 (s), 35.9 (q, C₂₃), 28.2 (q, C₂₆). **HRMS** m/z (ESI⁺) calculated for C₄₀H₄₀N₃O₄⁺ (M+H⁺): 558.2387. Found: 558.2383.

1,2',5'-Trimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (99)

To a solution of cycloadduct **97** (12.3 mg, 26.0 μ mol, 1 equiv) in dry DMF (100 μ L), was added NaH (60% in mineral oil, 1.7 mg, 39.0 μ mol, 1.5 equiv) at 0 °C. After 30 min stirring at rt, methyl iodide (5.00 μ L, 78.0 μ mol, 3 equiv) was added at 0 °C. After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water (5 mL) and diluted with EtOAc (5 mL). The organic phase was washed with brine (4 x 5 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EtOAc = 96:4) to afford 7.9 mg (62%) of 1,2',5'-trimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2-one **99** as a white solid.



Mp = 147-149 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3056, 2929, 1713, 1609, 1466, 1366, 1336, 1233, 1087, 995, 907, 728, 700.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 5H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.20 (d, J =

8.3 Hz, 1 H), 7.10 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H) 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 6.84 (dd, app t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.35 (s, 3H, H₂₄), 3.11 (s, 3H, H₂₃), 2.39 (s, 3H, H₂₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (s), 139.7 (s), 137.4 (s), 130.0 (d), 129.6 (d), 128.9 (d), 128.3 (s), 128.3 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 126.0 (s), 123.5 (s), 123.0 (d), 121.5 (d), 119.7 (d), 118.1 (d), 109.1 (d), 107.8 (d), 38.9 (q, C₂₂), 31.3 (q, C₂₃), 26.1 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₅H₃₂N₃O₃⁺ (M+H⁺): 486.2176. Found: 486.2172.

8'-Bromo-1,2',5'-trimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (102)

To a solution of cycloadduct **76** (125 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in dry DMF (500 μ L), was added NaH (60% in mineral oil, 20.4 mg, 0.51 mmol, 2.2 equiv) at 0 °C. After 30 min stirring at rt, methyl iodide (36.0 μ L, 0.58 mmol, 2.5 equiv) was added at 0 °C. After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water (5 mL) and diluted with EtOAc (10 mL). The organic phase was washed with brine (4 x 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified

by flash chromatography on silica gel (DCM) to afford 333 mg (46%) of *N*,*N*'-diMe-cycloadduct **102** as a white solid.



Mp = 132-134 °C. IR (neat, cm⁻¹) 3058, 2930, 1715, 1610, 1491, 1466, 1365, 1338, 1233, 1088, 1006, 998, 910, 753, 731, 702.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.29 (m, 9H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d,

J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.78 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H, H₂₄), 3.09 (s, 3H, H₂₃), 2.37 (s, 3H, H₂₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (s), 141.0 (s), 140.8 (s), 136.1 (s), 129.9 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.7 (s), 125.8 (d), 125.1 (s), 124.4 (d), 123.2 (d), 120.6 (d), 113.0 (s), 110.7 (d), 108.0 (d), 38.8 (q, C₂₂) 31.5 (q, C₂₃), 26.2 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₇⁷⁹BrN₃O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 564.1281. Found: 564.1278. Calculated for C₃₂H₂₇⁸¹BrN₃O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 566.1261. Found: 566.1263.

7-Bromo-1,2',5'-trimethyl-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4*b*]indol]-2-one (110)

To a solution of cycloadduct **61** (314 mg, 0.59 mmol, 1 equiv) in dry DMF (1.2 mL), was added NaH (60% in mineral oil, 51.5 mg, 1.29 mmol, 2.2 equiv) at 0 °C. After 1 h stirring at rt, methyl iodide (84 μ L, 1.35 mmol, 2.3 equiv) was added at 0 °C. After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water (5 mL) and diluted with EtOAc (10 mL). The organic phase was washed with brine (4 x 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM) to afford 333 mg (99%) of *N*-Me lactame **110** as an orange solid.



IR (neat, cm⁻¹) 1720, 1605, 1575, 1454, 1320, 1216, 1099, 1049, 970, 913, 743, 699.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 6H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.21 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13

(ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H, H₂₄), 3.11 (s, 3H, H₂₃), 2.38 (s, 3H, H₂₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.0 (s), 139.7 (s), 137.4 (s), 135.2 (d), 131.5 (s), 129.9 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 125.1 (d), 124.2 (d), 123.3 (s), 121.6 (d), 119.9 (d), 118.0 (d), 109.2 (d), 38.9 (q, C₂₂), 31.3 (q, C₂₃), 29.6 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₇⁷⁹BrN₃O₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 564.1281. Found: 564.1282. Calculated for C₃₂H₂₇⁸¹BrN₃O₂⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 566.1261. Found: 566.1267.

1,2',5'-Trimethyl-4',4',7-triphenyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,1'-[1,2]oxazino[5,4-*b*]indol]-2one (114)

To a solution of bromoarene **110** (56.4 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane/H₂O (4:1, 1 mL), was added phenyl boronic acid (13.8 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv), potassium carbonate (24 mg, 0.17 mmol, 1.7 equiv) and PdCl₂(PPh₃)₂ (4.2 mg, 6 mol%). After 2 h stirring at 100 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc and water, extrated with EtOAc (10 mL), washed with brine (3 x 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroluem ether/EtOAc = 85:15) to afford 38.4 mg (68%) of Suzuki-Miyaura coupling product **114** as a yellow solid.



Mp = 171-173 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3056, 2942, 1714, 1598, 1466, 1449, 1436, 1360, 1052, 995, 907, 758, 729, 701.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 10H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.00 – 6.85 (m, 3H), 6.68 – 6.59 (m, 1H),

3.14 (s, 3H, H₂₃), 2.89 (s, 3H, H₂₄), 2.46 (s, 3H, H₂₂).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.7 (s, C₁₅), 142.6 (s), 141.2 (s), 139.7 (s), 138.9 (s), 137.4 (s), 132.5 (d), 129.9 (d), 129.4 (s), 128.9 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 125.2 (s), 125.0 (d), 123.6 (s), 122.3 (d), 121.5 (d), 119.8 (d), 118.0 (d), 109.2 (d), 85.6 (s, C₉), 69.1 (s, C₁₄), 38.8 (q, C₂₂), 31.3 (q, C₂₃), 30.1 (q, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₈H₃₂N₃O₂⁺ (M+H⁺): 562.2489. Found: 562.2496.

Ethyl (E)-3-(1,2',5'-trimethyl-2-oxo-4',4'-diphenyl-4',5'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-

[1,2]oxazino[5,4-b]indol]-7-yl)acrylate (115)

To a solution of bromoarene **110** (56.4 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in dry DMF (300 μ L), was added ethyl acrylate (54.5 μ L, 0.50 mmol, 5 equiv), triethylamine (27.9 μ L, 0.20 mmol, 2 equiv) and Pd(PPh₃)₄ (11.6 mg, 10 mol%). After 2 h stirring at 140 °C in a microwave, the reaction mixture was diluted with

DCM (10 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL). The organic phase was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (from DCM 100% to DCM/EtOAc = 98:2) to afford 11.3 mg (19%) of Heck coupling product **115** as a yellow oil.



IR (neat, cm⁻¹) 3052, 2960, 1715, 1630, 1466, 1449, 1366, 1305, 1172, 1052, 1034, 983, 911, 760, 735, 702. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₂₅), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 6H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.21 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 3H),

6.51 – 6.40 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₂₆), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₂₈), 3.65 (s, 3H, H₂₄), 3.11 (s, 3H, H₂₃), 2.38 (m, 3H, H₂₂), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₂₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (s), 141.0 (s), 140.1 (d), 139.8 (s), 137.4 (s), 129.9 (s), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.4 (d), 123.3 (s), 123.2 (d), 121.6 (d), 120.8 (d), 119.9 (d), 117.9 (d), 109.2 (d), 60.7 (t, C₂₈), 38.8 (q, C₂₂), 31.3 (q, C₂₃), 30.4 (q, C₂₄), 14.3 (q, C₂₉).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₇H₃₄N₃O₄⁺ (M+H⁺): 584.2544. Found: 584.2552.

EXPERIMENTAL SECTION CHAPTER 2

1. Preparation of stabilized sulfur ylides

(2-Ethoxy-2-oxoethyl)dimethylsulfonium bromide (131)¹⁴⁵

To a solution of ethyl 2-bromoacetate (16.7 g, 100 mmol, 1 equiv) in acetone (50.0 mL) was added dimethyl sulfide (8.80 mL, 120 mmol, 1.2 equiv) After 3 days stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude solid was washed with cold acetone (3 x 10 mL) to afford 18.3 g (80%) of sulfonium **131** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁵



Ethyl 2-(dimethyl- λ^4 -sulfaneylidene)acetate (132)¹¹⁵

To a solution of sulfonium bromide **131** (8.00 g, 35.0 mmol, 1 equiv) in chloroform (28.0 mL) was added at 5 °C a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution (22.0 mL) and 12.5 N NaOH solution (2.80 mL, 35.0 mmol, 1 equiv). After 15 min stirring at 15 °C, the reaction mixture was filtered. The organic phase was separated, dried over K_2CO_3 during 2 h, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 5.18 g (99%) of ylide **132** as an orange oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹¹⁵



¹⁴⁵ Dong, J.; Du, H.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10724–10739.

2-Bromo-N-methoxy-N-methylacetamide (142)¹⁴⁶

To a ice-cooled solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride **141** (490 mg, 5.00 mmol, 1 equiv) and Et₃N (690 μ L, 5.00 mmol, 1 equiv) in DCM (20.0 ml) was added dropwise a solution of bromoacetyl bromide **140** (440 μ L, 5.00 mmol, 1 equiv) in DCM (10.0 ml). After 2 h stirring at rt, the resulting mixture was poured into water, extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic phases were washed with 1 N HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 865 mg (95%) of bromoacetamide **142** as an orange oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁶



4-Methoxybenzyl 2-bromoacetate (144)¹⁴⁷

To a solution of 4-methoxybenzyl alcohol **143** (4.99 mL, 40.0 mmol, 1 equiv) in DCM (53.0 mL) were added Et₃N (5.40 mL, 40.0 mmol, 1 equiv) and DMAP (122 mg, 4.00 mmol, 10 mol%). The solution was cooled to 0 °C and bromoacetyl bromide **140** (3.48 mL, 40.0 mmol, 1 equiv) was then added dropwise. After 20 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with ice-water and extracted with DCM (2 x 100 mL). The combined organic layers wer washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 6.17 g (60%) of bromoacetate **144** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁷

¹⁴⁶ Roiser, L.; Waser, M. Org. Lett. **2017**, *19*, 2338–2341.

¹⁴⁷ Chen, S.-K.; Ma, W.-Q.; Yan, Z.-B.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, X.-M.; Tian, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10099–10103.

(2-(Methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)dimethylsulfonium bromide (149)¹⁴⁸

A mixture of α -bromo amide **142** (865 mg, 4.75 mmol, 1.00 equiv) in dimethyl sulfide (1.10 mL, 15.2 mmol, 3.2 equiv) was heated at 65 °C for 20 h, cooled down to rt and concentrated under reduced pressure. The crude solid was washed with cold EtOAc (3 x 10 mL) to afford 735 mg (63%) of sulfonium **149** as a white solid.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.51 (s, 2H, H₄), 3.90 (s, 3H, H₂),
3.43 (s, 6H, H₅), 3.05 (s, 3H, H₁).

(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-oxoethyl)dimethylsulfonium bromide (150)

To a solution of 4-methoxybenzyl 2-bromoacetate **144** (3.00 g, 11.6 mmol, 1 equiv) in acetone (2.0 mL) was added dimethyl sulfide (2.00 mL, 27.0 mmol, 2.3 equiv). After 3 days stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude solid was washed with cold acetone (3 x 10 mL) to afford 1.75 g (47%) of sulfonium **150** as a white solid.



(2-(tert-Butoxy)-2-oxoethyl)dimethylsulfonium bromide (152)¹⁴⁵

To a solution of *tert*-butyl 2-bromoacetate **146** (1.11 g, 5.67 mmol, 1 equiv) in acetone (3.3 mL) was added dimethyl sulfide (1.10 mL, 15.3 mmol, 2.7 equiv). After 18 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude solid was washed with cold acetone (3 x 10mL) to afford 450 mg (31%) of sulfonium **152** as a white solid. The product was used in the subsequent step without further purification or characterization.

¹⁴⁸ Sohn, S. S.; Bode, J. W. Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 6021–6024.

(2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl)dimethylsulfonium bromide (153)¹⁴⁹

To a solution of benzyl 2-bromoacetate 147 (2.18 g, 9.51 mmol, 1 equiv) in acetone (4.8 mL) was added dimethyl sulfide (830 µL, 11.4 mmol, 1.2 equiv). After 3 days stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude solid was washed with cold acetone (3 x 10 mL) to afford 1.70 g (61%) of sulfonium 153 as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.149



(Cyanomethyl)dimethylsulfonium bromide (154)

To a solution of bromoacetonitrile 148 (2.40 g, 20.0 mmol, 1 equiv) in acetone (10.0 mL) was added dimethyl sulfide (1.80 mL, 24.0 mmol, 1.2 equiv). After 18 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude solid was washed with cold acetone (3 x 10 mL) to afford 1.22 g (33%) of sulfonium 154 as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.150

¹**H NMR** (400 MHz, methanol-d₄) δ 4.83 (s, 2H, H₁), 3.15 (s, 6H, H₃). 154 ¹³**C NMR** (101 MHz, methanol-d₄) δ 111.0 (C₂), 25.9 (C₃). C₄H₈BrNS $M = 182.08 \text{ g.mol}^{-1}$

2-(Dimethyl- λ^4 -sulfaneylidene)-N-methoxy-N-methylacetamide (155) ¹⁴⁸

To a solution of sulfonium bromide 149 (713 mg, 2.90 mmol, 1 equiv) in chloroform (2.9 mL) at 5 °C was added a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution (1.7 mL) and 12.5 N NaOH solution (300 μ L, 3.80 mmol, 1.3 equiv). After 15 min stirring at 15 °C, the reaction mixture was filtered. The organic phase was separated, dried over K₂CO₃ during 2 h, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 5.18 g (99%) of ylide 155 as an orange oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (s, 3H, H₂), 3.47 (s, 1H, H₄), 3.09 (s, 3H, H₁), 2.83 (s, 6H, H₅).

155

¹⁴⁹ Sanders, S. D.; Ruiz-Olalla, A.; Johnson, J. S. Chem. Commun. **2009**, 5135–5137.

¹⁵⁰ Lollar, C. T.; Krenek, K. M.; Bruemmer, K. J.; Lippert, A. R. Org. Biomol. Chem. **2014**, *12*, 406–409.

4-Methoxybenzyl 2-(dimethyl-λ⁴-sulfaneylidene)acetate (156)¹¹⁵

To a solution of sulfonium bromide **150** (900 mg, 2.80 mmol, 1 equiv) in chloroform (2.0 mL) was added at 5 °C a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution (2.8 mL) and 12.5 N NaOH solution (220 μ L, 3.30 mmol, 1 equiv). After 15 min stirring at 15 °C, the reaction mixture was filtered. The organic phase was separated, dried over K_2CO_3 during 2 h, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 773 mg of ylide **156** as an orange solid.



¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 129.5, 113.7, 55.2, 30.4.

tert-Butyl 2-(dimethyl- λ^4 -sulfaneylidene)acetate (157)¹⁴⁵

To a solution of sulfonium bromide **152** (450 mg, 1.75 mmol, 1 equiv) in chloroform (2.0 mL) was added at 5 °C a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution (1.2 mL) and 12.5 N NaOH solution (150 μ L, 1.77 mmol, 1.01 equiv). After 15 min stirring at 15 °C, the reaction mixture was filtered. The organic phase was separated, dried over K_2CO_3 during 2 h, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 268 mg (87%) of ylide **157** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁴⁵



Benzyl 2-(dimethyl-λ⁴-sulfaneylidene)acetate (158)¹⁵¹

To a solution of sulfonium bromide **153** (1.70 g, 5.82 mmol, 1 equiv) in chloroform (6.5 mL) was added at 5 °C a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution (3.9 mL) and 12.5 N NaOH solution (500 μ L, 5.88 mmol, 1.01 equiv). After 15 min stirring at 15 °C, the reaction mixture was filtered. The organic phase was separated, dried over K_2CO_3 during 2 h, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.15 g (94%) of ylide **158** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵¹

¹⁵¹ Nikolaev, D. N.; Davidovich, P. B.; Piotrovskii, L. B. *Russ. J. Organ. Chem.* **2016**, *52*, 1050–1053.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.22 (m, 5H, H₅ + H₆ + H₇),
 5.06 (br s, 2H, H₃), 3.01 (br s, 1H, H₁), 2.84 - 2.69 (m, 6H, H₈).
 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 128.3, 127.8, 127.3, 64.0,

31.8, 30.3.

2-(Dimethyl-λ⁴-sulfaneylidene)acetonitrile (159)¹⁵²

To a solution of sulfonium bromide **154** (600 mg, 3.30 mmol, 1 equiv) in chloroform (2.6 mL) was added at 5 °C a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution (3.3 mL) and 12.5 N NaOH solution (260 μ L, 3.30 mmol, 1 equiv). After 15 min stirring at 15 °C, the reaction mixture was filtered. The organic phase was separated, dried over K_2CO_3 during 2 h, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 421 mg of ylide **159** as an impure orange oil.

³Me Me C_4H_7NS N Me 101.17 g.mol^1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.86 – 2.82 (m, 1H, H₁), 2.59 (s, 6H, H₃).

2-(Dimethyl-λ⁴-sulfaneylidene)-1-phenylethan-1-one (161)¹¹⁵

To a solution of sulfonium bromide **160** (1.52 g, 5.80 mmol, 1 equiv) in chloroform (5.0 mL) was added at 5 °C a mixture of saturated aqueous K_2CO_3 solution (3.7 mL) and 12.5 N NaOH solution (500 μ L, 5.80 mmol, 1 equiv). After 15 min stirring at 15 °C, the reaction mixture was filtered. The organic phase was separated, dried over K_2CO_3 during 2 h, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.00 g (95%) of ylide **161** as an orange solid.

⁷Me S Me 6 161 $C_{10}H_{12}OS$ $M = 180.27 \text{ g.mol}^{-1}$ C₆), 127.8 (d, C₄), 126.2 (d, C₅), 50.8 (d, C₁), 28.4 (q, C₇). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 - 7.71 (m, 2H, H₅), 7.37 - 7.27 (m, 3H, H₄ + H₆), 4.29 (s, 1H, H₁), 2.95 (s, 6H, H₇). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 183.0 (s, C₂), 140.8 (s, C₃), 129.4 (d, C₆), 127.8 (d, C₄), 126.2 (d, C₅), 50.8 (d, C₁), 28.4 (q, C₇).

2-(Dimethyl(oxo)-λ⁶-sulfaneylidene)-1-phenylethan-1-one (163)¹⁵³

To a suspension of trimethylsulfoxonium iodide **162** (5.90 g, 27.0 mmol, 3 equiv) in dry THF (55.0 mL) was added potassium *tert*-butoxide (3.00 g, 27.0 mmol, 3 equiv). After 2 h stirring at reflux, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and a solution of benzoyl chloride (1.04 mL, 9.00 mmol, 1 equiv) in

¹⁵² Nambu, H.; Onuki, Y.; Ono, N.; Tsuge, K.; Yakura, T. Chem. Commun. **2019**, 55, 6539–6542.

¹⁵³ Zhou, C.; Fang, F.; Cheng, Y.; Li, Y.; Liu, H.; Zhou Y. Adv. Synth. Catal. **2018**, 360, 2546–2551.

THF (18.0 mL) was added dropwise. After 1 h stirring at 0 °C, the mixture was filtered through Celite[®] (Et₂O) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 98:2) to afford 1.68 g (95%) of sulfoxonium **163** as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵³



Dimethyl(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonium trifluoromethanesulfonate (165)¹⁵⁴

In a screw-capped vial were added dimethyl sulfide (880 μ L, 12.0 mmol, 5.6 equiv) and trifluoroethane trifluoromethylsulfonate **164** (500 mg, 2.15 mmol, 1 equiv). After 24 h stirring at 90 °C, the reaction mixture was cooled down to rt before addition of Et₂O (10 mL). The resulting mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to afford 417 mg (65%) of sulfonium **165** as a white solid.

³ Me $\stackrel{\oplus}{S}$ Me **165** ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.16 – 3.12 (m, 7H). ¹ CF₃ M = 294.23 g.mot¹ ¹ M NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 27.1 (q, 2C, C₃).

Diphenyl(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonium trifluoromethanesulfonate (166)¹⁵⁴

In a screw-capped vial were added diphenyl sulfide (2.0 mL, 12.0 mmol, 5.6 equiv) and trifluoroethane trifluoromethylsulfonate **164** (500 mg, 2.15 mmol, 1 equiv). After 34 h stirring at 150 °C, the reaction mixture was cooled down to rt before addition of Et_2O (10 mL). The resulting mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to afford 520 mg (58%) of sulfonium **166** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵⁴

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) δ 8.39 – 8.32 (m, 4H), ³S TfO^O $C_{15}F_6H_{12}O_3S_2$ ¹CF₃ M = 418.37 g.mol⁻¹ 2H, H₁).

¹³**C NMR** (101 MHz, acetone-d₆) δ 136.4 (d, 2C, C₆), 132.6 (d, 4C), 131.9 (d, 4C).

¹⁵⁴ Hock, K. J.; Hommelsheim, R.; Mertens, L.; Ho, J.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8220–8227.

2. Preparation of tosyloxyketones for trisubstituted olefin syntheses

Hydroxy(phenyl)- λ^3 -iodaneyl 4-methylbenzenesulfonate (168)¹⁵⁵

To a mixture of iodobenzene **167** (22.3 mL, , 200 mmol, 1 equiv) and TsOH•H₂O (41.8 g, 220 mmol, 1.1 equiv) in CHCl₃ (200.0 mL) was added *m*-CPBA (49.3 g, 77wt%, 220 mmol, 1.1 equiv) in one portion at rt. After 3 h stirring at rt, Et₂O (200 mL) was added and the reaction mixture was filtered. The solid was washed with cold Et₂O (3 x 100 mL) and dried under reduced pressure to afford 75.2 g (96%) of HTIB **168** as a off-white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵⁵



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CF₃CO₂H) δ 11.07 – 10.92 (m, CF₃CO₂H), 8.25 – 8.19 (m, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 1H, H₁), 7.67 (app d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H, H₁₀).

Hydroxy(phenyl)- λ^3 -iodaneyl methanesulfonate (169)¹⁵⁶

To a mixture of iodobenzene **167** (1.42 mL, 12.7 mmol, 1 equiv) and MsOH (900 μ L, 13.9 mmol, 1.1 equiv) in CHCl₃ (13.0 mL) was added *m*-CPBA (3.12 g, 77wt%, 13.9 mmol, 1.1 equiv) in one portion at rt. After 3 h stirring at rt, Et₂O (20 mL) was added and the reaction mixture was filtered. The solid was washed with cold Et₂O (4 x 20 mL) and dried under reduced pressure to afford 2.09 g (52%) of HMIB **169** as a off-white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵⁶



Ethyl 2-(tosyloxy)propanoate (172) ¹⁵⁷

To a solution of ethyl lactate **171** (2.30 mL, 20.0 mmol, 1 equiv) in dry Et_2O (20.0 mL) was added 4-toluenesulfonyl chloride (3.81 g, 20.0 mmol, 1 equiv) at rt. The solution was cooled down to 5 °C and Et_3N (2.70 mL, 20.0 mmol, 1 equiv) was added dropwise. After 4 h at 5 °C, the reaction mixture was allowed to stand at rt for 14 h. The reaction was then quenched with cold water (25 mL), the phases

¹⁵⁵ Yamamoto, Y.; Togo, H. Synlett **2005**, *16*, 2486–2488.

¹⁵⁶ Liu, R.; Wang, J.; Hu, W.; Zhang, X.; Xiong, Y. Synth. Commun. **2018**, 48, 1957–1965.

¹⁵⁷ Chan, J. H. H.; Walker, F.; Tseng, C. K.; Baker, D. R.; Arneklev, D. R. J. Agric. Food Chem. **1975**, 23, 1008–1010.

were separated and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 4.60 g (84%) of α -tosyloxy ester **172** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵⁷

$${}^{10}\text{Me} \xrightarrow{9}_{0} \xrightarrow{0}_{1} \xrightarrow{2}_{2} \text{Me}^{3} \xrightarrow{7}_{6} \text{Me}^{8} \xrightarrow{172}_{12} \xrightarrow{110}_{16} \xrightarrow{0}_{5} \xrightarrow{6}_{5} \text{M} = 272.32 \text{ g.mol}^{-1}$$

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.79 (m, 2H, H₅), 7.37 – 7.31 (m, 2H, H₆), 4.92 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₂), 4.11 (qd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H, H₉), 2.44 (s, 3H, H₈), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₃), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₀).

1-Cyanoethyl 4-methylbenzenesulfonate (174)

To a solution of lactonitrile **173** (160 μ L, 2.20 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane (17.0 mL) was added NaOH (88.0 mg, 2.20 mmol, 1 equiv) at rt. The solution was cooled down to 0 °C and a solution of 4-toluenesulfonyl chloride (419 mg, 2.20 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane (5.0 mL) was added dropwise. After 18 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 323 mg (65%) of α -tosyloxy nitrile **174** as a yellow oil.



1-(*p*-Tolyl)propan-1-one (190) ¹⁵⁸

To a solution of *p*-toluic acid **175** (919 mg, 6.75 mmol, 1 equiv) in DCM (22.5 mL) was added oxalyl chloride (690 μ L, 8.10 mmol, 1.2 equiv) dropwise at 0 °C and DMF (150 μ L, 2.0 μ mol, 0.03 mol%). After 2.5 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the corresponding acyl chloride **180** which was engaged in the next reaction without further purification. To a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride **141** (790 mg, 8.10 mmol, 1.2 equiv) and K₂CO₃ (5.60 g, 40.5 mmol, 6 equiv) in a biphasic solution of EtOAc (3.5 mL) and water (7.0 mL) was added a solution of acyl chloride **180** (1.04 g, 6.75 mmol, 1 equiv) in EtOAc (3.5 mL) at 0 °C. After 3 h

¹⁵⁸ Sandoval, B. A.; Meichan, A. J.; Hyster, T. K. J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 11313–11316.

stirring at 0 °C, the reaction mixture extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding Weinreb amide **185** which was engaged in the next reaction without further purification.

To a solution of Weinreb amide **185** (1.21 g, 6.75 mmol, 1 equiv) in dry THF (22.5 mL) was added EtMgBr (3.71 mL, 2 M in Et₂O, 7.43 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. After 2 h stirring at 0 °C, the mixture was quenched with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 96:4) to afford 960 mg (96%, 3 steps) of ketone **190** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵⁹

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200.5 (s, C₁), 143.6 (s, C₄ or C₇), 134.4 (s, C₄ or C₇), 129.2 (d, 2C, C₅ or C₆),
128.1 (d, 2C, C₅ or C₆), 31.6 (t, C₂), 21.6 (q, C₈), 8.3 (q, C₃).

1-(*m*-Tolyl)propan-1-one (191) ¹⁵⁸

To a solution of *m*-toluic acid **176** (919 mg, 6.75 mmol, 1 equiv) in DCM (22.5 mL) was added oxalyl chloride (690 μ L, 8.10 mmol, 1.2 equiv) dropwise at 0 °C, followed by DMF (150 μ L, 2.0 μ mol, 0.03 mol%). After 2 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the corresponding acyl chloride **181** which was engaged in the next reaction without further purification.

To a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride **141** (790 mg, 8.10 mmol, 1.2 equiv) and K_2CO_3 (5.60 g, 40.5 mmol, 6 equiv) in a biphasic solution of EtOAc (3.5 mL) and water (7.0 mL) was added a solution of acyl chloride **181** (1.04 g, 6.75 mmol, 1 equiv) in EtOAc (3.5 mL) at 0 °C. After 3 h stirring at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding Weinreb amide **186** which was engaged in the next reaction without further purification.

To a solution of Weinreb amide **186** (1.21 g, 6.75 mmol, 1 equiv) in dry THF (22.5 mL) was added EtMgBr (3.71 mL, 2 M in Et₂O, 7.43 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. After 2 h stirring at 0 °C, the reaction was quenched with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash

¹⁵⁹ Zhao, J.; Liu, L.; Xiang, S.; Liu, Q.; Chen, H. Org. Biomol. Chem. **2015**, *13*, 5613–5616.

chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 703 mg (70%, 3 steps) of ketone **191** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁰

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.1 (s, C₁), 138.3 (s, C₄ or C₆), 137.0 (s, C₄ or C₆), 133.6 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 125.2 (d), 31.8 (t, C₂), 21.4 (q, C₁₀), 8.3 (q, C₃).

1-(*o*-Tolyl)propan-1-one (192) ¹⁵⁸

To a solution of *o*-toluic acid **177** (919 mg, 6.75 mmol, 1 equiv) in DCM (22.5 mL) was added oxalyl chloride (690 μ L, 8.10 mmol, 1.2 equiv) dropwise at 0 °C and DMF (150 μ L, 2.0 μ mol, 0.03 mol%). After 3 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the corresponding acyl chloride **182** which was engaged in the next reaction without further purification.

To a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride **141** (790 mg, 8.10 mmol, 1.2 equiv) and K_2CO_3 (5.60 g, 40.5 mmol, 6 equiv) in a biphasic solution of EtOAc (3.5 mL) and water (7.0 mL) was added a solution of acyl chloride **182** (1.04 g, 6.75 mmol, 1 equiv) in EtOAc (3.5 mL) at 0 °C. After 2 h stirring at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding Weinreb amide **187** which was engaged in the next reaction without further purification.

To a solution of Weinreb amide **187** (1.21 g, 6.75 mmol, 1 equiv) in dry THF (22.5 mL) was added EtMgBr (3.71 mL, 2 M in Et₂O, 7.43 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. After 4 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 511 mg (51%, 3 steps) of ketone **192** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁵⁸



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 2.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₂), 2.49 (s, 3H, H₁₀), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₃).

⁸ ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 205.1 (s, C₁), 138.1 (s, C₄ or C₅), 137.8 (s, C₄ or C₅), 131.9 (d), 131.0 (d), 128.2 (d), 125.6 (d), 34.7 (t, C₂), 21.2 (q, C₁₀), 8.4 (q, C₃).

¹⁶⁰ Mamone, P.; Danoun, G.; Gooßen, L. J. Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, 52, 6704–6708.

N-Methoxy-N-methyl-4-nitrobenzamide (188)¹⁵⁸

To a solution of 4-nitrobenzoic acid **178** (478 mg, 2.86 mmol, 1 equiv) in DCM (10.0 mL) was added oxalyl chloride (290 μ L, 3.43 mmol, 1.2 equiv) dropwise at 0 °C and DMF (150 μ L, 2.0 μ mol, 0.07 mol%). After 1 h stirring at rt, reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the corresponding acyl chloride **183** which was engaged in the next reaction without further purification. To a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride **141** (335 mg, 3.43 mmol, 1.2 equiv) and K₂CO₃ (2.37 g, 17.2 mmol, 6 equiv) in a biphasic solution of EtOAc (1.5 mL) and water (2.8 mL) was added a solution of acyl chloride **183** (1.04 g, 6.75 mmol, 1 equiv) in EtOAc (1.4 mL) at 0 °C. After 3 h stirring at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 579 mg (96%, 2 steps) of the corresponding Weinreb amide **188** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶¹



Mp = 78-80 °C.

¹⁸⁸ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.24 (m, 2H, H₆), 7.86 – 7.81 $C_9H_{10}N_2O_4$ M = 210.19 g.mol⁻¹ (m, 2H, H₅), 3.53 (s, 3H, H₂), 3.39 (s, 3H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (s, C₁), 148.8 (s, C₇), 140.0 (s, C₄), 129.2 (d, 2C, C₅), 123.2 (d, 2C, C₆),
61.4 (q, C₂), 33.1 (q, C₃).

1-(Naphthalen-2-yl)propan-1-one (194)¹⁵⁸

To a solution of 2-naphtoic acid **179** (511 mg, 2.97 mmol, 1 equiv) in DCM (9.0 mL) was added oxalyl chloride (306 μ L, 3.56 mmol, 1.2 equiv) dropwise at 0 °C, followed by dry DMF (150 μ L, 2.0 μ mol, 0.07 mol%). After 1 h stirring at rt, reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the corresponding acyl chloride **184** which was engaged in the next reaction without further purification.

To a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride **141** (348 mg, 3.56 mmol, 1.2 equiv) and K_2CO_3 (2.46 g, 17.8 mmol, 6 equiv) in a biphasic solution of EtOAc (1.5 mL) and water (3.0 mL) was added a solution of acyl chloride **184** (566 mg, 2.97 mmol, 1 equiv) in EtOAc (1.5 mL) at 0 °C. After 3 h stirring at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding Weinreb amide **189** and which engaged in the next reaction without further purification.

¹⁶¹ Dale, H. J. A.; Nottingham, C.; Poree, C.; Lloyd-Jones, G. C. J. Am. Chem. Soc. **2021**, 143, 2097–2107.

To a solution of Weinreb amide 189 (639 mg, 2.97 mmol, 1 equiv) in dry THF (22.5 mL) was added EtMgBr (1.63 mL, 2 M in Et₂O, 3.27 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. After 5 h stirring at 0 °C, the mixture was quenched with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 94:6) to afford 280 mg (55%, 3 steps) of ketone **194** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶²

Mp = 61-63 °C.

194
$$C_{13}H_{12}O$$

M = 184.24 g.mol⁻¹

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 – 8.46 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (dddd, J = 8.1, 6.8, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H₂), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200.8 (s, C₁), 135.5 (s), 134.2 (s), 132.5 (s), 129.5 (d), 129.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.7 (d), 126.7 (d), 123.9 (d), 31.8 (t, C₂), 8.4 (q, C₃).

1-(4-Nitrophenyl)propan-1-one (193) ¹⁶³

To a suspension of ZnCl₂ (1.37 g, 10.1 mmol, 1 equiv) in dry THF (20.0 mL) was added EtMgBr (5.05 mL, 2 M in Et₂O, 10.1 mmol, 1 equiv) dropwise at 0 °C. After 10 min stirring at 0 °C and 20 min stirring at rt, the reaction was cooled down to 0 °C and treated subsequently with $Pd(PPh_3)_4$ (647 mg, 0.60 mmol, 6 mol%) and a solution of 4-nitrobenzoyl chloride 184 (2.08 g, 11.2 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (7.0 mL). After 40 min stirring at 0 °C, the mixture was acidified with 2 N HCl (pH = 1) and concentrated under reduced pressure. Product was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 92:8) to afford 312 mg (17%) of ketone 193 as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶³



¹⁶² Balakrishnan, V.; Murugesan, V.; Chindan, B.; Rasappan, R. Org. Lett. **2021**, 23, 1333–1338.

¹⁶³ Dai, Y.; Guo, Y.; Frey, R. R.; Ji, Z.; Curtin, M. L.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Arnold, L.; Arries, S. S.; Barlozzari, T.; Bauch, J. L.; Bouska, J. J.; Bousquet, P. F.; Cunha, G. A.; Glaser, K. B.; Guo, J.; Li, J.; Marcotte, P. A.; Marsh, K. C.; Moskey, M. D.; Pease, L. J.; Stewart, K. D.; Stoll, V. S.; Tapang, P.; Wishart, N.; Davidsen, S. K.; Michaelides, M. R. J. Med. Chem. 2005, 48, 6066-6083.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.0 (s, C₁), 150.2 (s, C₇), 141.3 (s, C₄), 129.0 (d, 2C, C₅), 123.8 (d, 2C, C₆), 32.4 (t, C₂), 7.9 (q, C₃).

1-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (197)¹⁶⁴

To a solution of 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde **195** (370 μ L, 2.69 mmol, 1 equiv) in dry THF (3.5 mL) was added EtMgBr (1.48 mL, 2 M in Et₂O, 2.96 mmol, 1.1 equiv) dropwise at 0 °C. After 2 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched at 0 °C with 1 N HCl (10 mL) and the product was extracted with DCM (10 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding secondary alcohol **196** which was engaged in the next reaction without further purification.

To a suspension of pyridinium chlorochromate (871 mg, 4.04 mmol, 1.5 equiv) and Celite[®] (856 mg, 0.32 g.mmol⁻¹) in dry DCM (1.5 mL) was added a solution of secondary alcohol **196** (549 mg, 2.69 mmol, 1 equiv) in DCM (6.2 mL) at rt. After 18 h stirring at rt, Et₂O (8 mL) was added and the resulting brown slurry was filtered through Celite[®] (DCM) and washed with DCM (3 x 10 mL). THe combined organic phases were washed with 1 N NaOH (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford 210 mg (39%, 2 steps) of ketone **197** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.75 – 7.69 ⁶ ⁶ ⁷ ⁶ ⁷ ⁶ ⁷ ⁸ ⁷ ⁸ ⁸ ⁷ ⁸ ⁸ ⁷ ⁶ ⁹ ¹ ¹ ⁹ ¹ ⁹ ¹ ¹ ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.7 (s, C₁), 139.5 (s, C₄), 134.2 (s, ²J_{C-F} = 32.6 Hz, C₇), 128.3 (d, 2C, C₅), 125.6 (d, 2C, ³J_{C-F} = 3.8 Hz, C₆), 123.6 (s, ¹J_{C-F} = 272.6 Hz, C₈), 32.1 (t, C₂), 8.0 (q, C₃).

1-(Thiophen-2-yl)propan-1-one (199)¹⁶⁵

To a solution of propionyl chloride (310 μ L, 3.54 mmol, 1.1 equiv) in DCE (2.0 mL) was added AlCl₃ (472 mg, 3.54 mmol, 1.1 equiv). After 10 min stirring at rt, a solution of thiophene **198** (260 μ L, 3.22 mmol, 1 equiv) in DCE (3.5 mL) was added dropwise at rt. After 5 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water (10 mL) at 0 °C and product was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with 1 N HCl (10 mL), 10% Na₂CO₃ (10 mL), water (10 mL),

¹⁶⁴ Bartroli, J.; Turmo, E.; Alguero, M.; Boncompte, E.; Vericat, M. L.; Garcia-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3918–3932.

¹⁶⁵ Siddaraju, Y.; Prabhu, K. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11651–11656.
dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 464 mg (99%) of ketone **199** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁵



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.8 (s, C₁), 144.1 (s, C₄), 133.2 (d), 131.5 (d), 128.0 (d), 32.6 (t, C₂), 8.5 (q, C₃).

1-Tosyl-1*H*-indole (201) ¹⁶⁶

To a solution of indole **200** (236 mg, 2.01 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (7.0 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 112 mg, 2.21 mmol, 1.4 equiv) portionwise at 0 °C. After 20 min stirring at 0 °C, tosyl chloride (421 mg, 2.21 mmol, 1.1 equiv) was added portionwise at 0 °C. After 4 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl (10.0 mL) and product was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated in *n*-hexane (3 x 10 mL) to afford 300 mg (55%) of ketone **201** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁶



0.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H, H₁₃).

1-(1-Tosyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (202) ¹⁶⁵

To a solution of propionyl chloride (100 μ L, 0.81 mmol, 1.1 equiv) in DCE (700 μ L) was added AlCl₃ (108 mg, 0.81 mmol, 1.1 equiv) at rt. After 10 min stirring at rt, a solution of *N*-tosyl indole **201** (200 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) in DCE (600 μ L) was added dropwise at rt. After 3 h stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water (10 mL) at 0 °C and product was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with 1 N HCl (10 mL), 10% Na₂CO₃ (10 mL), water (10 mL),

¹⁶⁶ Ji, X.; Guo, J.; Liu, Y.; Lu, A.; Wang, Z.; Li, Y.; Yang, S.; Wang, Q. J. Agric. Food Chem. **2018**, 66, 4062–4072.

dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 176 mg (73%) of ketone **202** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁷



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 – 8.32 (m, 1H), 8.22 (s, 1H, H₁), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 2.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H, H₁₅), 2.37 (s, 3H, H₁₃), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₆). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.7 (s, C₁₄), 145.9 (s), 134.9

(s), 134.6 (s), 131.4 (d, C₁), 130.2 (d, 2C), 127.7 (s), 127.1 (d, 2C), 125.6 (d), 124.8 (d), 123.1 (d), 121.0 (s), 113.0 (d), 33.2 (t, C₁₅), 21.6 (q, C₁₃), 8.4 (q, C₁₆).

Representative procedure **F** for the preparation of α-tosyloxy ketones **138**, **208-210**, **218**, **219**, **224-226**, 291, 301, 302 and 304.

1-Oxo-1-phenylpropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (138)¹⁶⁸

To a suspension of Koser reagent 168 (3.26 g, 8.30 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (20.8 mL) was added propiophenone 203 (1.10 mL, 8.30 mmol, 1 equiv). After 5 h stirring at reflux, MeCN was partially evaporated, water (20 mL) was added and the mixture was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 1.19 g (47%) of α -tosyloxy ketone **138** as an off-white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁸



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.85 (m, 2H), 138
 $C_{16}H_{16}O_4S$ 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H, H_{12}), 7.48 - 7.42M = 304.36 g.mor⁻¹(m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.78 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H_2), 2.41 (s, 3H, H_8), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_3).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.8 (s, C₁), 145.0 (s), 133.8 (d, C₁₂), 133.7 (s), 133.4 (s), 129.7 (d, 2C), 128.7 (d, 2C), 128.7 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 77.4 (d, C₂), 21.6 (q, C₈), 18.7 (q, C₃).

¹⁶⁷ Zhang, J.; Wu, M.; Fan, J.; Xu, Q.; Xie, M. Chem. Commun. **2019**, 55, 8102–8105.

¹⁶⁸ McDonald I. M.; Peese, K. M. Org. Lett. **2015**, *17*, 6002–6005.

1-Oxo-1-(*p*-tolyl)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (208)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **208** was prepared by reaction of ketone **190** (233 mg, 1.57 mmol, 1 equiv) and HTIB 168 (647 mg, 1.65 mmol, 1.05 equiv) in dry MeCN (3.9 mL) during 1 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 322 mg (64%) of α -tosyloxy ketone **208** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁹



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.73 (m, 4H), ³ **208** $C_{17}H_{18}O_4S$ M = 318.39 g.mol⁻¹ (s, 3H, H₈ or H₁₃), 2.41 (s, 1H, H₈ or H₁₃), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.3 (s, C₁), 144.9 (s), 144.9 (s), 133.5 (s), 131.1 (s), 129.7 (d, 2C), 129.4 (d, 2C), 128.9 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 77.3 (d, C₂), 21.7 (q, C₈ or C₁₃), 21.6 (q, C₈ or C₁₃), 18.8 (q, C₃).

1-Oxo-1-(*m*-tolyl)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (209)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **209** was prepared by reaction of ketone **191** (233 mg, 1.57 mmol, 1 equiv) and HTIB 168 (647 mg, 1.65 mmol, 1.05 equiv) in dry MeCN (3.9 mL) during 1.5 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 386 mg (77%) of α -tosyloxy ketone **209** as a yellow oil.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 – 7.73 (m, 2H, H₅), ² Me³ 7 Me⁸ **209** C₁₇H₁₈O₄S $M = 318.39 \text{ g.mol}^{-1}$ (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 5.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H, m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 5.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H, m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 5.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H, m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 5.80 (m, 3H, m) H₂), 2.41 (s, 3H, H₈ or H₁₅), 2.39 – 2.38 (m, 3H,

 $H_8 \text{ or } H_{15}$), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_3).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.9 (s, C₁), 144.9 (s), 138.7 (s), 134.6 (d), 133.7 (s), 133.5 (s), 129.7 (d, 2C, C₅ or C₆), 129.1 (d), 128.6 (d), 127.9 (d, 2C, C₅ or C₆), 125.9 (d), 77.3 (d, C₂), 21.6 (q, C₈ or C₁₅), 21.3 (q, C₈ or C₁₅), 18.8 (q, C₃).

1-Oxo-1-(*o*-tolyl)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (210)

Following general procedure **F**, α-tosyloxy ketone **210** was prepared by reaction of ketone **192** (233 mg, 1.57 mmol, 1 equiv) and HTIB 168 (647 mg, 1.65 mmol, 1.05 equiv) in dry MeCN (3.9 mL) during 3.5 h

¹⁶⁹ Basdevant, B.; Legault, C. Y. J. Org. Chem. **2015**, 80, 6897–6902.

at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 401 mg (80%) of α -tosyloxy ketone **210** as a yellow oil.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.70 (m, 2H, H₅), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.38 (dddd, J = 7.3, 1.4, 0.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 4H), 5.66 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H₂), 2.42 (s, 3H, H₈ or H₁₅), 2.35 (s, 3H, H₈ or H₁₅), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz,

3H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.6 (s, C₁), 144.9 (s), 138.8 (s), 134.8 (s), 133.6 (s), 131.9 (d), 131.8 (d), 129.7 (d, 2C, C₅ or C₆), 128.1 (d), 127.8 (d, 2C, C₅ or C₆), 125.6 (d), 78.4 (d, C₂), 21.6 (q, C₈ or C₁₅), 20.6 (q, C₈ or C₁₅), 18.2 (q, C₃)

Representative procedure G for the preparation of α -tosyloxy ketones 211, 213-217, 228-231, 236, 240 and 293-295.

1-(4-Methoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (211)

To a suspension of Koser reagent 168 (941 g, 2.40 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (4.8 mL) was added 4-methoxypropiophenone 204 (630 µL, 3.60 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was sonicated at 55 °C in a sonication bath for 2 h. Then the reaction mixture waw concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 694 mg (86%) of α -tosyloxy ketone **211** as an white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁹



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H), 2.40 (s, 3H, H₈), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₃).

1-(4-Bromophenyl)-1-oxopropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (213)

Following general procedure G, α -tosyloxy ketone 213 was prepared by sonication of 4-bromopropiophenone 206 (671 mg, 3.15 mmol, 1.5 equiv) and HTIB 168 (824 mg, 2.10 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (4.2 mL) during 3 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 606 mg (75%) of α -tosyloxy ketone **213** as a white solid.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 – 7.71 (m, 4H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 5.67 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₂), 2.42 (s, 3H, H₈), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₃).

1-(4-Fluorophenyl)-1-oxopropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (214)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **214** was prepared by sonication of 4-fluoropropiophenone **207** (320 µL, 2.33 mmol, 1.5 equiv) and HTIB **168** (608 mg, 1.55 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (3.1 mL) during 2.5 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 380 mg (76%) of α -tosyloxy ketone **214** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁰



¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 193.4 (s, C₁), 166.0 (s, ¹*J*_{C-F} = 256.6 Hz, C₁₂), 145.1 (s), 133.3 (s), 131.6 (d, 2C, ³*J*_{C-F} = 9.5 Hz, C₁₀), 130.0 (s, ⁴*J*_{C-F} = 3.0 Hz, C₉), 129.8 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 116.0 (d, 2C, ²*J*_{C-F} = 22.0 Hz, C₁₁), 21.7 (q, C₈), 18.6 (q, C₃).

1-Oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (215)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **215** was prepared by sonication of 4-(trifluoromethyl)propiophenone **197** (200 mg, 0.99 mmol, 1.5 equiv) and HTIB **168** (259 mg, 0.66 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (1.3 mL) during 2 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 173 mg (70%) of α -tosyloxy ketone **215** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷¹



Mp = 97-99 °C.

215 $C_{17}H_{15}F_{3}O_{4}S$ $I = 372.36 \text{ g.mol}^{-1}$ **H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 - 7.96 (m, 2H, H₁₀), 7.75 - 7.68 (m, 4H, H₁₁ + H₅), 7.31 - 7.23 (m, 2H, H₆), 5.70 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H₂), 2.42 (s, 3H, H₈), 1.60 (d,

J = 6.9 Hz, 3H, H₃).

¹⁷⁰ Lex, T. R.; Swasy, M. I.; Whitehead, D. C. J. Org. Chem. **2015**, 80, 12234–12243.

¹⁷¹ Brenet, S.; Berthiol, F.; Einhorn, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *36*, 8094–8096.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.4 (s, C₁), 145.3 (s), 136.48 (s), 134.9 (s, ${}^{2}J_{C-F}$ = 32.8 Hz, C₁₂) 133.2 (s), 129.8 (d, 2C, C₆), 129.2 (d, 2C, C₁₀), 127.9 (d, 2C, C₁₀), 125.7 (d, 2C, ${}^{3}J_{C-F}$ = 3.7 Hz, C₁₁), 123.4 (s, ${}^{1}J_{C-F}$ = 272.7 Hz, C₁₃), 77.6 (d, C₂), 21.6 (q, C₈), 18.4 (q, C₃).

1-(4-Nitrophenyl)-1-oxopropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (216)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **216** was prepared by sonication of 4-nitropropiophenone **193** (200 mg, 1.12 mmol, 1.5 equiv) and HTIB **168** (292 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (1.5 mL) during 2 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 88.5 mg (23%) of α -tosyloxy ketone **216** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷²



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 - 8.27 (m, 2H), 216 C₁₆H₁₅NO₆S M = 349.36 g.mol⁻¹ (m, 2H), 5.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H₂), 2.43 (s, 3H, H₈), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.1 (s, C₁), 150.5 (s), 145.5 (s), 138.4 (s), 133.1 (s), 130.0 (d, 2C), 129.9 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 123.8 (d, 2C), 77.7 (d, C₂), 21.7 (q, C₈), 18. 2(q, C₃).

1-(Naphthalen-2-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (217)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **217** was prepared by sonication of ketone **194** (237 mg, 1.29 mmol, 1.5 equiv) and HTIB **168** (337 mg, 0.86 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (2.6 mL) during 30 min at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 169 mg (54%) of α -tosyloxy ketone **217** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷³



Mp = 102-104 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 – 8.39 (m, 1H),
 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 3H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd,

J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 5.94 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H₂), 2.36 (s, 3H, H₈), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₃).

¹⁷² Miyauchi, K.; Hori, K.; Hirai, T.; Takebayashi, M.; Ibata, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1981**, *54*, 2142–2146.

¹⁷³ Levitre, G.; Dumoulin, A.; Retailleau, P.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Masson G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11877–11883.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.7 (s, C₁), 145.0 (s), 135.8 (s), 133.4 (s), 132.3 (s), 131.0 (s), 130.7 (d), 129.7 (d, 2C), 129.0 (d), 128.7 (d), 127.9 (d, 2C), 127.8 (d), 127.0 (d), 124.0 (d), 77.4 (d, C₂), 21.6 (q, C₈), 18.9 (q, C₃).

1-Oxo-1-(thiophen-2-yl)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (218)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **218** was prepared by reaction of ketone **199** (200 mg, 1.43 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (588 mg, 1.50 mmol, 1.05 equiv) in dry MeCN (3.6 mL) during 18 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 241 mg (54%) of α -tosyloxy ketone **218** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁴

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H, H₁₀), 7.78 – 7.73 (m, 2H, H₅), 7.70 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H₁₂), 7.31 – 7.24 (m, 2H, H₆), 7.15 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, H₁₁), 5.45 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₂), 2.42 (s, 3H, H₈), 1.60 (d,

 $J = 6.9 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{H}_3$).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 188.0 (s, C₁), 145.2 (s, C₇), 139.9 (s, C₉), 135.2 (d, C₁₂), 133.8 (d, C₁₀), 133.1 (s, C₄), 129.8 (d, 2C, C₆), 128.4 (d, C₁₁), 128.0 (d, 2C, C₅), 78.5 (d, C₂), 21.7 (q, C₈), 19.1 (q, C₃).

1-Oxo-1-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)propan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (219)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **219** was prepared by reaction of ketone **202** (130 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (164 mg, 0.42 mmol, 1.05 equiv) in dry MeCN (1.0 mL) during 2 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 129 mg (65%) of α -tosyloxy ketone **219** as a waxy solid.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H, H₉), 8.21 (ddd, J = 7.7, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.3, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 5.34 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H₂), 2.37 (s, 3H, H₈ or H₂₁), 2.32 (s, 3H, H₈ or H₂₁), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₃).

¹⁷⁴ Thorat, P. B.; Bhong, B. Y.; Shelke, A. V.; Karade, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3332–3335.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.2 (s, C₁), 146.1 (s), 145.3 (s), 134.3 (s), 133.4 (d, C₉), 133.2 (s), 130.3 (d, 2C), 129.9 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 127.4 (d, 2C), 125.9 (d), 124.9 (d), 123.0 (d), 116.5 (s), 113.0 (d), 79.6 (d, C₂), 21.7 (q, C₈ or C₂₁), 21.6 (q, C₈ or C₂₁), 19.0 (q, C₃).

1-Oxo-1-phenylbutan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (224)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **224** was prepared by reaction of butyrophenone **220** (550 µL, 3.80 mmol, 2 equiv) and HTIB **168** (745 mg, 1.90 mmol, 1. equiv) in dry MeCN (7.3 mL) during 2 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 581 mg (96%) of α -tosyloxy ketone **224** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁴

2-Oxo-1,2-diphenylethyl 4-methylbenzenesulfonate (225)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **225** was prepared by reaction of deoxybenzoin **221** (580 µL, 3.00 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (1.24 g, 3.15 mmol, 1.05 equiv) in dry MeCN (7.5 mL) during 16 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 170 mg (16%) of α -tosyloxy ketone **225** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.67 (s, 1H, H₂), 2.39 (s, 3H, H₁₁).

2-Oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl 4-methylbenzenesulfonate (226)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **226** was prepared by reaction of 3-(trifluoromethyl)phenylacetone **222** (360 µL, 2.15 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (843 mg, 2.15 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (7.5 mL) during 16 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:0) afforded 501 mg (63%) of α -tosyloxy ketone **226** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁴

IR (neat, cm⁻¹) 2930, 2856, 1714, 1644, 1447, 1373, 1251, 1231, 1156, 1038, 937.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 5.70 (s, 1H, H₂), 2.39 (s, 3H, H₁₄), 2.24 (s, 3H, H₁₅).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 201.1 (s, C₁), 145.6 (s), 133.6 (s), 132.7 (s), 131.2 (s, ²J_{C-F} = 32.9 Hz, C₅), 130.4 (d), 129.9 (d, 2C),

129.4 (d), 127.9 (d, 2C), 126.1 (d, ${}^{3}J_{C-F} = 3.7 \text{ Hz}$, C₄ or C₆), 123.7 (d, ${}^{3}J_{C-F} = 3.8 \text{ Hz}$, C₄ or C₆), 123.4 (s, ${}^{1}J_{C-F} = 272.6 \text{ Hz}$, C₉), 84.3 (d, C₂), 25.9 (q, C₁₅), 21.6 (q, C₁₄).

2-Oxocyclohexyl 4-methylbenzenesulfonate (228)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **228** was prepared by sonication of cyclohexanone (3.00 mL, 29.0 mmol, 2.3 equiv) and HTIB **168** (5.00 g, 12.7 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (40.0 mL) during 15 min at 55 °C. Purification by trituration in *n*-pentane (3 x 20 mL) afforded 1.13 g (33%) of α -tosyloxy ketone **228** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁶⁹

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.7 (s, C₁), 144.9 (s), 133.7 (s), 129.7 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 81.8 (d, C₂), 40.6 (t), 34.6 (t), 26.9 (t), 23.1 (t), 21.6 (q, C₁₁).

4-Oxotetrahydro-2H-pyran-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (229)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **229** was prepared by sonication of tetrahydro-4*H*pyran-4-one (510 μ L, 5.55 mmol, 1.5 equiv) and HTIB **168** (1.45 g, 3.70 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (7.4 mL) during 40 min at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 550 mg (55%) of α -tosyloxy ketone **229** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁰⁴

(5S)-5-(tert-butyl)-2-oxocyclohexyl 4-methylbenzenesulfonate (230)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **230** was prepared by sonication of 4-*tert*-butylcyclohexanone (357 mg, 2.31 mmol, 1.5 equiv) and HTIB **168** (604 mg, 1.54 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (3.1 mL) during 5 min at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 246 mg (49%) of α -tosyloxy ketone **230** (mixture of diastereoisomers *cis/trans* = 88:12) as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁰⁴

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Major isomer (*cis*-**230**) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H, H₁₀), 7.37 – 7.30 (m, 2H, H₁₁), 5.10 – 4.99 (m, 1H, H₂), 2.51 – 2.37 (m, 5H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 1H), 0.90 (s, 9H, H₈). Observed minor isomer (*trans*-**230**) δ

7.80 – 7.76 (m, 2H, H₁₀), 7.37 – 7.30 (m, 2H, H₁₁), 4.51 – 4.48 (m, 1H, H₂), 2.74 (td, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 0.86 (s, 9H, C₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.5 (s, C₁, minor *trans*-**230**), 202.6 (s, C₁, major *cis*-**230**), 144.8, 133.9, 129.9, 129.6 (d, 2C, C₁₀ or C₁₁, major *cis*-**230**), 128.1, 127.9 (d, 2C, C₁₀ or C₁₁, major *cis*-**230**), 81.8 (d, C₂, minor *trans*-**230**), 81.6 (d, C₂, major *cis*-**230**), 45.9, 41.0, 40.2, 39.6, 37.6, 36.0, 35.3, 34.5, 32.5, 32.0, 28.3, 27.7, 27.6, 27.5 (q, 3C, C₈, major *cis*-**230**), 27.3, 27.2, 24.4, 21.7 (q, C₁₂, major *cis*-**230**).

4,4-Dimethyl-2-oxocyclohexyl 4-methylbenzenesulfonate (231)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **231** was prepared by sonication of 3,3-dimethylcyclohexanone (350 µL, 1.53 mmol, 2.5 equiv) and HTIB **168** (612 mg, 1.69 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (3.4 mL) during 5 min at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 202 mg (40%) of α -tosyloxy ketone **231** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.^{105b}

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.80 (m, 2H, H₉), 7.36 – 7.30 (m, 2H, H₁₀), 4.86 (ddd, *J* = 10.9, 6.4, 0.9 Hz, 1H, H₂), 2.44 (s, 3H, H₁₂), 2.30 – 2.17 (m, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.71 – 1.66 (m, 2H), 1.03 (s, 3H, H₇), 0.91 (s, 3H,

H7).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 202.3 (s, C₁), 144.9 (s), 133.7 (s), 129.7 (d, 2C, C₁₀), 127.9 (d, 2C, C₉), 81.3 (d, C₂), 53.1 (t), 36.7 (s, C₅), 35.9 (t), 30.4 (q, C₇), 29.9 (t, C₄), 25.9 (q, C₇), 21.7 (q, C₁₂).

2-Oxocycloheptyl 4-methylbenzenesulfonate (236)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **236** was prepared by sonication of cycloheptanone (210 µL, 1.80 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (706 mg, 1.80 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (4.5 mL) during 2 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 192 mg (38%) of α -tosyloxy ketone **236** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁵

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 - 7.77 (m, 2H, H₉), 7.36 - 7.30 (m, 2H, H₁₀), 5.00 - 4.93 (m, 1H, H₂), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.44 (s, 3H, C₁₂), 1.91 - 1.45 (m, 8H).

2-Oxocyclopentadecyl 4-methylbenzenesulfonate (240)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **240** was prepared by sonication of cyclopentadecanone (427 mg, 1.90 mmol, 1.5 equiv) and HTIB **168** (497 mg, 1.27 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (2.5 mL) during 6 min at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 98:2) afforded 128 mg (26%) of α -tosyloxy ketone **240** as a colorless oil.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.77 (m, 2H, H₁₇), 7.39 – 7.32 (m, 2H, H₁₈), 4.69 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 1H, H₂), 2.69 (ddd, *J* = 17.9, 8.0, 6.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H, H₂₀), 2.39

¹⁷⁵ Yamamoto, Y.; Kawano, Y.; Toy, P. H.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4680–4687.

(ddd, J = 17.9, 6.8, 6.1 Hz, 1fH), 1.82 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.39 – 1.17 (m, 19H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.5 (s, C₁), 145.2 (s, C₁₉), 133.2 (s, C₁₆), 129.9 (d, 2C, C₁₈), 127.9 (d, 2C, C₁₇), 84.1 (d, C₂), 37.7 (t), 31.5 (t), 27.3 (t), 27.0 (t), 26.6 (t), 26.5 (t), 26.5 (t), 26.4 (t), 26.2 (t), 26.1 (t), 25.9 (t), 22.5 (t), 21.8 (t), 21.7 (q, C₂₀).

tert-Butyl hydroxy(methyl)carbamate (241)¹⁷⁶

To a solution of *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (10.0 g, 120 mmol, 1 equiv) and K_2CO_3 (9.67 g, 70.0 mmol, 0.55 equiv) in THF/water (1:1, 48.0 mL) was added a solution of Boc₂O (28.4 g, 130 mmol, 1.1 equiv) in THF (36.0 mL) dropwise at 0 °C. After 2 h stirring at 0 °C and 3 h stirring at rt, THF was partially evaporated and product was extracted with DCM (3 x 40 mL). The combined organic phases were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by distillation under reduced pressure to afford 15.6 g (88%) of carbamate **241** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁶

² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (br s, 1H, H₂), 3.15 (s, 3H, H₁), ¹Me^{-N} $Me^{-N} Me^{-N} M$

tert-Butyl methyl(tosyloxy)carbamate (242)¹⁷⁶

To a solution of *tert*-butyl hydroxy(methyl)carbamate **241** (15.6 g, 106 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (215 mL) was added Et₃N (14.8 mL, 106 mmol, 1 equiv) dropwise at rt. Then, at -10 °C, a solution of tosyl chloride (20.2 g, 106 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (50.0 mL) was added dropwise. After 3 h stirring at rt, the phases were separated and organic layer was washed with water (100 mL), 10% NaHCO₃ (100 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude solid was recrystallized in boiling *n*-hexane to afford 24.6 g (77%) of compound **242** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁶

¹⁷⁶ Tamura, Y.; Ikeda, H.; Morita, I.; Tsubouchi, H.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1221–1224.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.84 (m, 2H, H₃), 7.38 – 7.32 (m, 2H, H₄), 3.24 (s, 3H, H₁), 2.46 (s, 3H, H₆), 1.22 (s, 9H, H₉). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (s, C₇), 145.7 (s, C₂ or C₅), 131.2 (s, C₂ or C₅), 129.7 (d, 2C, C₃ or C₄), 129.5 (d, 2C, C₃ or C₄), 83.3 (q, C₁), 40.2 (s, C₈), 27.6 (q, 3C, C₉), 21.7 (q, C₆).

N-Methyl-O-tosylhydroxylamine (243) ¹⁷⁶

To a solution of *tert*-butyl methyl(tosyloxy)carbamate **242** (1.00 g, 3.32 mmol, 1 equiv) in DCM (3.3 mL) was added trifluoroacetic acid (5.00 mL, 66.4 mmol, 20 equiv) dropwise at 0 °C. After 2 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was quenched with water (10 mL) at 0 °C and the product was extrated with DCM (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated in *n*-pentane (5 x 10 mL) to afford 580 mg (87%) of compound **243** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁶

or C₆), 129.5 (d, 2C, C₄ or C₅), 128.9 (d, 2C, C₄ or C₅), 40.1 (q, C₁), 21.6 (q, C₇).

8-Oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (232) 121

To a solution of MeNH(OTs) **243** (463 mg, 2.30 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (2.1 mL) was added a solution of 1,4-cyclohexanedione monoethylene acetal (239 mg, 1.53 mmol, 1 equiv) in THF (3.0 mL) dropwise at rt, followed by methanesufonic acid (150 μ L, 2.30 mmol, 1.5 equiv) dropwise at rt. After 24 h stirring at rt in the dark, the reaction mixture was directly load on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 260 mg (52%) of α -tosyloxy ketone **232** as a brown solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹²¹

Mp = 77-79 °C.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H, H₉), 7.37 – 7.30 (m, 2H, H₁₀), 5.20 (ddd, *J* = 12.8, 6.7, 0.8 Hz, 1H, H₂), 4.12 – 3.96 (m, 4H, H₇), 2.60 (dddd, *J* = 14.6, 13.7, 7.0, 0.9 Hz, 1H, H₃), 2.47 – 2.38 (m, 5H, H₃ + H₆ + H₁₂), 2.15 (app t, *J* = 12.7 Hz, 1H,

H₆), 2.05 – 1.88 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.3 (s, C₁), 144.9 (s, C₁₁), 133.6 (s, C₈), 129.7 (d, 2C, C₁₀), 128.0 (d, 2C, C₉), 116.1 (d), 106.9 (s, C₄), 78.3 (d, C₂), 65.0 (t, C₇), 64.9 (t, C₇), 41.7 (t, C₆), 35.7 (t, C₃), 34.2 (t, C₅), 21.7 (q, C₁₂).

2-Oxocyclooctyl 4-methylbenzenesulfonate (238)¹²¹

To a solution of MeNH(OTs) **243** (510 mg, 2.54 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (2.6 mL) was added a solution of cyclooctanone (220 μ L, 1.69 mmol, 1 equiv) in THF (3.0 mL) dropwise at rt, followed by methanesulfonic acid (160 μ L, 2.54 mmol, 1.5 equiv) dropwise at rt. After 24 h stirring at rt in the dark, the reaction mixture was directly load on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 352 mg (70%) of α -tosyloxy ketone **238** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁷

(m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 2H). ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 210.5 (s, C₁), 145.0 (s, C₁₂), 133.4 (s, C₉), 129.8 (d, 2C, C₁₁), 127.9 (d, 2C, C₁₀), 82.8 (d, C₂), 39.8 (t, C₈), 32.8 (t), 27.3 (t), 24.6 (t), 24.5 (t), 21.7 (q, C₁₃), 21.0 (t).

¹⁷⁷ Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 10246–10248.

3. Syntheses of trisubstituted double bonds

Representative procedure H for the preparation of trisubstituted olefins **134**, **139**, **214**, **246**, **251-262**, **264-268**, **271-273**, **277** and **279**.

Ethyl 3-methyl-4-oxohex-2-enoate (134)

To a solution of α -tosyloxy ketone **130** (76.9 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) and 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%) in dry DCM (1.5 mL) was added sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) followed by K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred 23 h at rt. The mixture was then filtered through Celite® (Et₂O) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 96:4) to afford 35.0 mg of alkene (*E*)-**134** and 5.0 mg of alkene (*Z*)-**134** (78%) as colorless oils.

d.r. = 92:8 (*E*)-**134**/(*Z*)-**134**

⁹Me $\int_{0}^{1} \int_{0}^{2} Me^{7}$ (*E*)-**134** ⁹Me $\int_{0}^{1} \int_{0}^{2} Me^{7}$ (*E*)-**134** ⁹Me $\int_{0}^{1} \int_{0}^{2} Me^{6}$ (*E*)-**134** ⁹Me $\int_{0}^{1} \int_{0}^{2} Me^{6}$ (*E*)-**134** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.71 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₈), 2.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H₇), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₆), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₉).

C₂), 117.2 (d, C₃), 60.7 (t, C₅), 34.3 (t, C₈), 20.8 (q, C₇), 14.1 (q, C₆), 7.3 (q, C₉).

4-Methoxybenzyl 3-methyl-4-oxohex-2-enoate (246)

Following general procedure **H**, enone **246** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **130** (51.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (5.6 mg, 40.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **156** (72.1 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (59.2 mg, 0.34 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.0 mL) during 23 h at rt. 1,3,5-Trimethoxybenzene (11.2 mg, 66.7 μ mol, 0.33 equiv) was added to calculate the NMR yield (83%).

d.r. = 86:14 (E)-246/(Z)-246

¹³Me
$$(E)$$
-246
¹³Me (E) -246
¹² (E) -246
C₁₅H₁₈O₄
M = 262.31 g.mol⁻¹

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 7.35 – 7.29 (m, 2H, H₇), 6.91 – 6.86 (m, 2H, H₈), 6.55 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 5.14 (s, 2H, H₅), 3.79 (s, 3H, H₁₀), 2.69 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₁₂), 2.22 (d, *J* =

1.5 Hz, 3H, H₁₁), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₃).

Ethyl 3-methyl-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (139)

Following general procedure **H**, enone **139** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **138** (91.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 36.0 mg of alkene (*E*)-**139** and 20.0 mg of alkene (*Z*)-**139** (85%) as colorless oils. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁸

d.r. = 86:14 (*E*)-**139**/(*Z*)-**139**

Ethyl 3-methyl-4-oxo-4-(p-tolyl)but-2-enoate (251)

Following general procedure **H**, enone **251** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **208** (95.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/Et₂O = 94:6) afforded 40.0 mg (57%) of alkene (*E*)-**251** as a colorless oil.

¹⁷⁸ Jiang, L.; Wang, Z.; Armstrong, M.; Suero, M. G. Angew. Chem. Int. Ed. **2021**, 60, 6177–6184.

d.r. = 88:12 (*E*)-**251**/(*Z*)-**251**

 $\begin{array}{c} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & &$ ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 – 7.67 (m, 2H, H₉), J = 1.6 Hz, 1H, H₇), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₆).

Ethyl 3-methyl-4-oxo-4-(m-tolyl)but-2-enoate (252)

Following general procedure **H**, enone **252** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **209** (95.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ $Et_2O = 94:6$) afforded 45.0 mg (65%) of a mixture of alkenes (*E*)-**252** and (*Z*)-**252** as a colorless oil.

d.r. = 89:11 (*E*)-**252**/(*Z*)-**252**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ ¹⁴Me 10^{9} 12^{10} Me 7^{7} (*E*)-**252** 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 6.14 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.42 - 2.40 (m, 4H, $H_7 + H_{14}$), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).

Ethyl 3-methyl-4-oxo-4-(o-tolyl)but-2-enoate (253)

Following general procedure **H**, enone **253** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **210** (95.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 31.0 mg (44%) of a mixture of alkenes (E)-253 and (Z)-253 as a colorless oil.

d.r. = 83:17 (E)-253/(Z)-253

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 6.17 (q, J = 1.5 Hz, 1H, H₃), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.37 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_7), 2.33 (s, 3H, H_{14}), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed minor isomer δ 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 5.94 (q, J = 1.6 Hz, 1H, H₃), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.53 (s, 3H, H₁₄), 2.15 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H₇), 1.05 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}, 3 \text{H}, \text{H}_6$).

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-4-oxobut-2-enoate (254)

Following general procedure H, enone 254 was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone 211 (100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 42.0 mg (54%) of a mixture of alkenes (E)-254 and (Z)-254 as a colorless oil.

d.r. = 89:11 (E)-254/(Z)-254

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ $\begin{array}{c} \stackrel{9}{\longrightarrow} \\ \stackrel{1}{\longrightarrow} \\ \stackrel{2}{\longrightarrow} \\ \stackrel{1}{\longrightarrow} \\ \stackrel{4}{\longrightarrow} \\ \stackrel{0}{\longrightarrow} \\ \stackrel{1}{\longrightarrow} \\ \stackrel{0}{\longrightarrow} \\ \stackrel{1}{\longrightarrow} \\ \stackrel{0}{\longrightarrow} \\$ 3.86 (s, 3H, H₁₂), 2.40 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H₇), 1.29 (t,

 $J = 7.1 \text{ Hz}, 3 \text{H}, \text{H}_6$).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.5 (s, C₁), 165.9 (s, C₄), 163.8 (s, C₁₁), 152.6 (s, C₂), 132.2 (d, 2C, C₉), 128.2 (s, C₈), 123.6 (d, C₃), 113.8 (d, 2C, C₁₀), 60.5 (t, C₅), 55.5 (q, C₁₂), 15.9 (q, C₇), 14.2 (q, C₆).

Ethyl 4-(4-bromophenyl)-3-methyl-4-oxobut-2-enoate (255)

Following general procedure H, enone 255 was prepared by reaction of α-tosyloxy ketone 213 (115 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (*n*-pentane/Et₂O = 90:10) afforded 56.0 mg of alkene (*E*)-**255** and 10.0 mg of alkene (Z)-255 (74%) as colorless oils.

d.r. = 86:14 (E)-255/(Z)-255

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 7.69 - 7.59 (m, 4H, H₉ + H₁₀), 6.13 (q, J = 1.5 Hz, 1H, H₃), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.40 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H₇), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₆). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.9 (s, C₁), 165.6 (s, C₄), 151.3 (s), 134.7 (s), 131.9 (d, 2C, C₉ or C₁₀), 131.2 (d, 2C, C₉ or C₁₀), 128.4 (s), 125.9 (d, C₃), 60.8 (t, C₅), 15.4 (q, C₇), 14.2 (q, C₆).

133.4 (s), 132.2 (d, 2C), 130.0 (d, 2C), 128.8 (s), 119.9 (d, C₃), 60.8 (t, C₅), 21.6 (q, C₇), 13.9 (q, C₆).

Ethyl 4-(4-fluorophenyl)-3-methyl-4-oxobut-2-enoate (256)

Following general procedure **H**, enone **256** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **214** (96.7 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ $Et_3N = 98.5:1.5$) afforded 54.0 mg of a mixture of alkenes (E)-256 and (Z)-256 (76%) as a colorless oil.

d.r. = 88:12 (E)-256/(Z)-256

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ $\begin{array}{c} \begin{array}{c} & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$ 1.5 Hz, 3H, H_7), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.4 (s, C₁), 165.8 (s, ¹J_{C-F} = 255.5 Hz, C₁₁), 165.7 (s, C₄), 151.6 (s, C₂), 132.4 (d, ³*J*_{C-F} = 9.4 Hz, 2C, C₉), 132.1 (s, ⁴*J*_{C-F} = 3.0 Hz, C₈), 125.2 (d, C₃), 115.8 (d, ²*J*_{C-F} = 22.0 Hz, 2C, C₁₀), 60.7 (t, C₅), 15.5 (q, C₇), 14.2 (q, C₆).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed minor isomer δ 7.97 – 7.90 (m, 2H, H₉), 7.19 - 7.11 (m, 2H, H₁₀), 6.01 (q, J = 1.6 Hz, 1H, H₃), 4.00 $M = 236.24 \text{ g.mol}^{-1}$ (q, J = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.13 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H₇), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₆).

Ethyl 3-methyl-4-oxo-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-enoate (257)

Following general procedure H, enone 257 was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone 215 (112 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 72 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 70.9 mg of a mixture of alkenes (*E*)-**257** and (*Z*)-**257** (83%) as a colorless oil.

d.r. = 85:15 (*E*)-**257**/(*Z*)-**208257**

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ $\begin{array}{c} O \\ H^{2} \\ H^$ $J = 1.5 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{H}_7$, 1.29 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{H}_6$).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.9 (s, C₁), 165.5 (s, C₄), 150.7 (s, C₂), 139.2 (s, C₈), 134.2 (s, ²J_{C-F} = 32.8 Hz, C₁₁), 129.8 (d, 2C, C₉), 127.3 (d, C₃), 125.6 (d, 2C, ³J_{C-F} = 3.8 Hz, C₁₀), 123.5 (s, ¹J_{C-F} = 272.8 Hz, C₁₂), 60.9 (t, C₅), 15.0 (q, C₇), 14.1 (q, C₆).

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Observed minor isomer δ $\begin{array}{l} \textbf{(E)-257} \\ C_{14}H_{13}F_{3}NO_{3} \\ \textbf{M} = 286.25 \text{ g.mof}^{-1} \end{array} \quad \textbf{8.04} - 7.99 \text{ (m, 2H), } 7.77 - 7.72 \text{ (m, 2H), } 6.06 \text{ (q, } \textit{J} = 1.6 \text{ Hz, 1H, } \\ \textbf{H}_{3} \text{), } 4.00 \text{ (q, } \textit{J} = 7.1 \text{ Hz, 2H, } \textbf{H}_{5} \text{), } 2.14 \text{ (d, } \textit{J} = 1.6 \text{ Hz, 3H, } \textbf{H}_{7} \text{), } 1.08 \end{array}$ $(t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).$

Ethyl 3-methyl-4-(4-nitrophenyl)-4-oxobut-2-enoate (258)

Following general procedure H, enone 258 was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone 216 (49.4 mg, 0.14 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (3.9 mg, 28.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (31.1 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv) and K_2 HPO₄ (41.5 mg, 0.24 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (700 μ L) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 37.8 mg of a mixture of alkenes (E)-258 and (Z)-258 (82%) as a colorless oil.

d.r. = 79:21 (E)-258/(Z)-258

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 1.5 Hz, 3H, H_7), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.2 (s, C₁), 165.3 (s, C₄), 150.2 (s, C₂), 141.4 (s), 130.4 (d, 2C), 128.1 (d, C₃), 123.7 (d, 2C), 61.0 (t, C₅), 14.8 (q, C₇), 14.1 (q, C₆).

Ethyl 3-methyl-4-(naphthalen-2-yl)-4-oxobut-2-enoate (259)

Following general procedure H, enone 259 was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone 217 (99.0 mg, 0.28 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (7.8 mg, 56.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (62.3 mg, 0.42 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (82.9 mg, 0.48 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.4 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 57.0 mg of a mixture of alkenes (E)-259 and (Z)-259 (76%) as a colorless oil.

d.r. = 88:12 (E)-259/(Z)-259

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ $\begin{array}{c} & & & \\ &$ 1.4 Hz, 1H), 6.22 (q, J = 1.5 Hz, 1H, H₃), 4.25 (q, J =

7.1 Hz, 2H, H₅), 2.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₇), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.9 (s, C₁), 165.8 (s, C₄), 152.1 (s, C₂), 135.5 (s), 133.0 (s), 132.2 (s), 131.8 (d, C₉), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.6 (d), 127.8 (d), 126.9 (d), 125.2 (d, C₃), 124.9 (d), 60.6 (t, C₅), 15.7 (q, C₇), 14.1 (q, C₆).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed minor isomer δ 8.35 - 8.33 (m, 1H, H₉), 8.05 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 3H), 7.61 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 1.6 Hz, 1H, H₃), 3.95 $(q, J = 7.1 Hz, 2H, H_5), 2.21 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_7), 1.01 (t, J =$

7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (s, C₁), 164.8 (s, C₄), 155.0 (s, C₂), 135.9 (s), 132.6 (s), 132.1 (s), 130.8 (d, C₉), 129.6 (d), 128.8 (d), 128.6 (d), 127.9 (d), 126.8 (d), 123.7 (d), 119.8 (d, C₃), 60.6 (t, C₅), 22.0 (q, C₇), 13.8 (q, C₆).

Ethyl 3-methyl-4-oxo-4-(thiophen-2-yl)but-2-enoate (260)

Following general procedure **H**, enone **260** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **218** (93.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ $Et_2O = 90:10$) afforded 50.0 mg of a mixture of alkenes (E)-260 and (Z)-260 (74%) as a colorless oil.

d.r. = 80:20 (E)-260/(Z)-260

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 7.72 1H, H_3), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_5), 2.41 (d, J = 1.6 Hz, 3H,

 H_7), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 189.5 (s, C₁), 165.7 (s, C₄), 151.9 (s, C₂), 142.1 (s, C₈), 135.3 (d, C₁₁), 134.8 (d, C₉), 128.2 (d, C₁₀), 124.0 (d, C₃), 60.6 (t, C₅), 15.6 (q, C₇), 14.2 (q, C₆).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed minor isomer δ 7.69 (dd, *J* = 4.9, $\begin{array}{ll} \text{Me}^{\,\prime} & (Z)\mbox{-260} & 1.2 \ \text{Hz}, \ 1\text{H}, \ \text{H}_{11}\), \ 7.56 \ (\text{dd}, \ J = 3.8, \ 1.2 \ \text{Hz}, \ 1\text{H}, \ \text{H}_{9}\), \ 7.11 \ (\text{dd}, \ J = 4.9, \ C_{11}\ \text{H}_{12}\ \text{O}_3\text{S} \\ \text{M} = 224.27 \ \text{g.mol}^{-1} & 3.8 \ \text{Hz}, \ 1\text{H}, \ \text{H}_{10}\), \ 5.97 \ (\text{q}, \ J = 1.6 \ \text{Hz}, \ 1\text{H}, \ \text{H}_{3}\), \ 4.01 \ (\text{q}, \ J = 7.1 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ 1\text{Hz}, \ 2\text{Hz}, \ 1\text{Hz}, \ 1\text{Hz$ H_5), 2.16 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_7), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).

Ethyl 3-methyl-4-oxo-4-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)but-2-enoate (261)

Following general procedure **H**, enone **261** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **219** (87.2 mg, 0.18 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (4.9 mg, 36.0 µmol, 20 mol%), sulfur ylide 132 (39.0 mg, 0.26 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (51.9 mg, 0.30 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (900 μL) during 72 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/Et₂O = 80:20) afforded 49.0 mg of a mixture of alkenes (E)-261 and (Z)-261 (30%) as a colorless oil.

d.r. = 85:15 (*E*)-**261**/(*Z*)-**261**

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 8.28 – 8.22 (m, 1H), 8.08 (s, 1H, H₈), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H, H₁₇), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H, H₁₈), 6.30 (q, J = 1.5 Hz, 1H, H₃), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.44 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H₇), 2.37 (s, 3H, H₂₀), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 192.2 (s, C₁), 165.8 (s, C₄), 152.9 (s, C₂), 146.1 (s, C₁₉), 135.0 (s), 134.3 (s), 133.6 (d), 130.3 (d, 2C, C₁₈), 127.9 (s), 127.2 (d, 2C, C₁₇), 126.1 (d), 125.0 (d), 124.0 (d, C₃), 122.9 (d), 119.1 (s), 113.2 (d), 60.8 (t, C₅), 21.6 (q, C₂₀), 15.4 (q, C₇), 14.2 (q, C₆).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed minor isomer δ 8.38 – 8.33 (m, 1H), 8.00 (s, 1H, H₈), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 2H, H₁₇), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H, H₁₈), 6.01 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.36 (s, 3H, H₂₀), 2.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H,

Ethyl 3-benzoylpent-2-enoate (262)

Following general procedure **H**, enone **262** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **224** (95.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (*n*-pentane/Et₂O = 90:10) afforded 53.0 mg of a mixture of alkenes (*E*)-**262** and (*Z*)-**262** (67%) as a colorless oil.

d.r. = 67:33 (*E*)-**262**/(*Z*)-**262**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ ¹F NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer

J = 7.1 Hz, 3H, H₆), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.0 (s, C₁), 165.5 (s, C₄), 157.6 (s, C₂), 136.4 (s, C₉), 133.2 (d, C₁₂), 129.7 (d, 2C, C₁₀), 128.5 (d, 2C, C₁₁), 124.0 (d, C₃), 60.6 (t, C₅), 22.4 (t, C₇), 14.1 (q, C₆), 12.8 (q, C₈).

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed minor isomer δ 7.92 – 7.88 (m, 2H, H₁₀), 7.60 – 7.54 (m, 1H, H₁₂), 7.49 – 7.44 (m, 2H, H₁₁), 5.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₃), 3.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.45 (qd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H, H₇), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₆), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (s, C₁), 165.0 (s, C₄), 160.2 (s, C₂), 135.1 (s, C₉), 133.4 (d, C₁₂) 128.7 (d, 2C, C₁₀), 128.6 (d, 2C, C₁₁), 117.7 (d, C₃), 60.6 (t, C₅), 28.2 (t, C₇) 13.7 (q, C₆), 11.3 (q, C₈).

Ethyl 4-oxo-3,4-diphenylbut-2-enoate (263)

Following general procedure H, enone **214** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **225** (110 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 46.0 mg of a mixture of alkenes (*E*)-**263** and (*Z*)-**263** (55%) as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁷⁹

d.r. = 46:54 (*E*)-**263**/(*Z*)-**263**

Ethyl 4-oxo-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pent-2-enoate (264)

Following general procedure H, enone **264** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **226** (112 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol,

¹⁷⁹ Krawczyk, E.; Koprowski, M.; Luczak, J. *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, *18*, 1780–1787.

1.5 equiv) and K_2 HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 6 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 20.0 mg (42%) of alkene (*Z*)-**264** as a colorless oil.

d.r. = 45:55 (*E*)-**264**/(*Z*)-**264**

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 6.19 (s, 1H, H₃), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.44 (s, 3H, H₁₄), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 203.6 (s, C₁), 165.0 (s, C₄), 156.5 (s, C₉), 133.7 (s, C₇), 131.7 (s, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz, C₉), 130.0 (d, C₁₁ or C₁₂),

129.7 (d, C_{11} or C_{12}), 127.0 (d, ${}^{3}J_{C-F}$ = 3.6 Hz, C_{8} or C_{10}), 123.6 (s, ${}^{1}J_{C-F}$ = 272.6 Hz, C_{13}), 123.5 (d, ${}^{3}J_{C-F}$ = 3.8 Hz, C_{8} or C_{10}), 117.4 (d, C_{3}), 61.3 (t, C_{5}), 30.4 (s, C_{14}), 14.1 (q, C_{6}).

tert-Butyl 3-methyl-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (265)

Following general procedure **H**, enone **265** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **138** (91.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **157** (79.3 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 48.0 mg (65%) of alkene (*E*)-**265** as a colorless oil.

d.r. = 94:6 (E)-265/(Z)-265

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (s, C₁), 165.2 (s, C₄), 150.2 (s, C₂), 136.1 (s, C₈), 132.9 (d, C₁₁), 129.7 (d, 2C, C₉), 128.4 (d, 2C, C₁₀), 127.6 (d, C₃), 81.3 (s, C₅), 28.1 (q, C₆), 15.2 (q, C₇).

Benzyl 3-methyl-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (266)

Following general procedure **H**, enone **266** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **138** (91.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **158** (94.6 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 24 h at rt. Purification

by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 50.0 mg (59%) of a mixture of alkenes (*E*)-**266** and (*Z*)-**266** as a colorless oil.

d.r. = 84:16 (*E*)-**266**/(*Z*)-**266**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 7.84 – 7.75 (m, 2H, H₁₂), 7.62 – 7.55 (m, 1H, H₁₄), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H₁₃), 7.41 – 7.32 (m, 5H, H₇ + H₈ + H₉), 6.21 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 5.22 (s, 2H, H₅), 2.45 (d, *J* =

1.6 Hz, 3H, H₁₀).

¹³**C** NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.8 (s, C₁), 165.5 (s, C₄), 152.5 (s, C₂), 135.7 (s, C₆ or C₁₁), 135.5 (s, C₆ or C₁₁), 133.1 (d, C₁₄), 129.7 (d, 2C, C₁₂), 128.6 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 128.4 (d, 3C), 125.0 (d, C₃), 66.5 (t, C₅), 15.6 (q, C₁₀).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed minor isomer δ 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H, H₁₄), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.06 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₃), 4.96 (s, 2H, H₅), 2.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₁₀).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 198.1 (s, C₁), 164.5 (s, C₄), 155.6 (s, C₂), 135.2 (s), 134.4 (s), 133.6 (d, C₁₄), 128.8 (d, 2C), 128.7 (d, 2C), 128.4

(d, 2C), 128.3 (d, 2C), 128.2 (d), 119.2 (d, C₃), 66.5 (t, C₅), 21.8 (q, C₁₀).

4-Methoxybenzyl 3-methyl-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (267)

Following general procedure **H**, enone **267** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **138** (91.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **156** (108 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 24 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 36.0 mg (39%) of alkene (*E*)-**267** as a colorless oil.

d.r. = 86:14 (*E*)-**267**/(*Z*)-**267**

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 7.77 – 7.71 (m, 2H, H₁₃), 7.58 – 7.51 (m, 1H, H₁₅), 7.46 – 7.39 (m, 2H, H₁₄), 7.32 – 7.26 (m, 2H, H₇), 6.91 – 6.83 (m, 2H, H₈), 6.15 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃),

5.12 (s, 2H, H₅), 3.77 (s, 3H, H₁₀), 2.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.9 (s, C₁), 165.6 (s, C₄), 159.7 (s, C₉), 152.3 (s, C₂), 135.8 (s, C₁₂), 133.1 (d, C₁₅), 130.3 (d, 2C, C₇), 129.7 (d, 2C, C₁₃), 128.5 (d, 2C, C₁₄), 127.6 (s, C₆), 125.3 (d, C₃), 114.0 (d, 2C, C₈), 66.3 (t, C₅), 55.3 (q, C₁₀), 15.5 (q, C₁₁).

N-Methoxy-N,3-dimethyl-4-oxo-4-phenylbut-2-enamide (268)

Following general procedure **H**, enone **268** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **138** (91.2 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **155** (73.4 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 24 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/Et₂O = 94:6) afforded 10.0 mg (14%) of a mixture of alkenes (*E*)-**268** and (*Z*)-**268** as a colorless oil.

d.r. = 87:13 (*E*)-**268**/(*Z*)-**268**

Ethyl 2-(2-oxocyclohexylidene)acetate (271)

Following general procedure **H**, enone **271** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **228** (80.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/Et₂O = 94:6) afforded 26.8 mg (49%) of alkene (*E*)-**271** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁰

d.r. > 96:4 (*E*)-**271**/(*Z*)-**271**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 6.46 (t, ¹⁰ $\int_{9}^{3} \int_{8}^{4} O_{5} Me^{6} (E)$ -**271** J = 2.3 Hz, 1H, H₃), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₅), 3.08 (td, J = 6.5, ¹⁰ $\int_{9}^{1} \int_{8}^{2} \int_{7}^{7} O_{5} Me^{6} (E)$ -**271** J = 2.3 Hz, 1H, H₃), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₅), 3.08 (td, J = 6.5, ¹⁰ M = 182.22 g.mol⁻¹ 2.3 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.2 (s, C₁), 166.1 (s, C₄), 151.3 (s, C₂), 122.1 (d, C₃), 60.5 (t, C₅), 41.0 (t), 28.8 (t), 23.4 (t), 23.4 (t), 14.2 (q, C₆).

¹⁸⁰ Turrini, N. G.; Cioc, R. C.; van der Niet, D. J. H.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.; Hall, M.; Faber, K. *Green Chem.* **2017**, *19*, 511–518.

Ethyl 2-(4-oxodihydro-2H-pyran-3(4H)-ylidene)acetate (272)

Following general procedure **H**, enone **272** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **229** (81.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 24 h at rt. Purification by flash chromatography (*n*-pentane/Et₂O = 80:20) afforded 24.0 mg (43%) of alkene (*E*)-**272** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁰

d.r. = 56:44 (*E*)-**272**/(*Z*)-**272**

1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.4 (s, C₁), 165.3 (s, C₄), 146.9 (s, C₂), 122.7 (d, C₃), 69.0 (t, C₇), 64.8 (t, C₈), 61.1 (t, C₅), 40.0 (t, C₉), 14.1 (q, C₆).

Ethyl (*S*)-2-(5-(*tert*-butyl)-2-oxocyclohexylidene)acetate (273)

Following general procedure **H**, enone **273** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **230** (97.3 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 24 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 94:6) afforded 24.0 mg (34%) of alkene (*E*)-**273** as a colorless oil.

d.r. > 96:4 (*E*)-**273**/(*Z*)-**273**

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.6 (s, C₁), 166.2 (s, C₄), 151.4 (s, C₂), 122.2 (d, C₃), 60.5 (t, C₅), 45.2 (d, C₈), 40.4 (t, C₁₀), 32.8 (s, C₁₁), 30.0 (t, C₇), 27.2 (q, C₁₂), 24.3 (t, C₉), 14.2 (q, C₆).

Ethyl 2-(2-oxocycloheptylidene)acetate (277)

Following general procedure **H**, enone **277** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **238** (84.7 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (8.3 mg, 60.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol,

1.5 equiv) and K_2HPO_4 (88.8 mg, 0.51 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 30 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 24.0 mg (34%) of alkene (*E*)-**277** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸¹

d.r. = 85:15 (*E*)-**277**/(*Z*)-**277**

Ethyl 2-(2-oxocyclopentadecylidene)acetate (230)

Following general procedure **H**, enone **279** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **240** (78.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (5.6 mg, 40.0 μ mol, 20 mol%), sulfur ylide **132** (44.5 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (59.2 mg, 0.34 mmol, 1.7 equiv) in dry DCM (1.0 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 98:2) afforded 4.8 mg (8%) of alkene (*E*)-**279** as a colorless oil.

d.r. non déterminé

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) Observed major isomer δ 6.39 (s, 1H, H₃), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 3H), 1.36 – 1.19 (m, 18H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 203.8 (s, C₁), 166.0 (s, C₄), 156.7 (s, C₂), 123.7 (d, C₃), 60.7 (t, C₅), 42.1 (t), 38.1 (t), 28.3 (t), 27.6 (t), 27.4 (t), 27.3 (t), 26.8 (t), 26.6 (t), 26.5 (t), 26.3 (t), 26.2 (t), 26.2 (t), 23.4 (t), 14.2 (q, C₆).

¹⁸¹ Gillard, R. M.; Fernando, J. E. M.; Lupton, D. W. Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, 57, 4712–4716.

4. Further functionnalization reactions of trisubstituted enones

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-3-carboxylate (282)¹²⁵

To a solution of enone **271** (18.2 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in DCM (500 μ L) were added *n*-Bu₃P (30.0 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv), 4-chlorobenzoyl chloride (16.7 μ L, 0.13 mmol, 1.3 equiv) and Et₃N (20.9 μ L, 0.15 mmol, 1.5 equiv) at rt. After 1 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford 13.8 mg (45%) of tetrasubstituted furan **282** as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹²⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₁₀), 2.64 (dddd, J = 12.1, 6.2, 4.5, 1.8 Hz, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 154.4, 151.2, 134.5, 130.9, 129.5, 129.0, 119.3, 113.9, 60.2, 23.1, 22.9, 22.6, 22.6, 14.2.

(7a*R*,11a*S*,12*S*)-8,9,10,11,11a,12-hexahydro-7a,12-(epoxymethano)benzo[*a*]xanthen-13-on (283) ¹²⁶ To a solution of enone **271** (23.2 mg, 0.13 mmol, 1.3 equiv) in DCE (360 μ L) was added AgOTf (5.1 mg, 20 μ mol, 20 mol%). After 18 h stirring at 90 °C, the reaction was cooled down to rt, quenched with saturated NaHCO₃ (10 mL) and extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and contrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford 10.6 mg (38%) of lactone **283** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹²⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.82 - 7.79 **283** (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, C₁₈H₁₆O₃ M = 280.32 g.mol⁻¹ 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.25 (dd, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1H),

2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.46 -1.22 (m, 2H). ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C₁₄), 148.7, 130.2, 129.6, 128.7, 127.4, 124.3, 121.6, 117.6, 113.0, 107.1, 43.5, 40.4, 31.2, 27.4, 23.8, 21.1.

(E)-2-(2-Methylenecyclohexylidene)acetic acid (285)¹²⁷

To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (58.4 mg, 0.16 mmol, 1.02 equiv) in dry THF (480 μ L) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 70 μ L, 0.16 mmol, 1.04 equiv) at -78 °C and the mixture was allowed to warm to rt. After 45 min stirring at rt, the mixture was cooled down to -78 °C and enone **271** (29.2 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in THF (160 μ L) was added dropwise over 10 min. After 30 min stirring at -78 °C, the reaction was warmed to 0 °C, quenched with water (2 mL), extracted with *n*-hexane (3 x 5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in THF/MeOH (1:1, 120 μ L) and a solution of KOH (60.6 mg, 1.08 mmol, 6.8 equiv) in water (120 μ L) was added at rt. After 4 h stirring at 50 °C, water (5 mL) was added and the mixture was acidified with concentrated HCl, extracted with EtOAc (3 x 5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was disided at rt. After 4 h stirring at 50 °C, water (5 mL) was added and the mixture was acidified with concentrated HCl, extracted with EtOAc (3 x 5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford 4.9 mg (20%, 2 steps) of carboxylic acid **285** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹²⁷

¹⁰ ¹¹ ¹⁰ ¹¹ ¹¹

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C₁₄), 148.7, 130.2, 129.6, 128.7, 127.4, 124.3, 121.6, 117.6, 113.0, 107.1, 43.5, 40.4, 31.2, 27.4, 23.8, 21.1.

Ethyl (2E)-2-(2-ethylidenecyclohexylidene)acetate (286)

To a suspension of ethyltriphenylphosphonium bromide (93.7 mg, 0.25 mmol, 1.02 equiv) in dry THF (750 μ L) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 100 μ L, 0.26 mmol, 1.04 equiv) at -78 °C and the mixture was allowed to warm to rt. After 45 min stirring at rt, the mixture was cooled down to -78 °C and enone **271** (45.1 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in THF (250 μ L) was added dropwise over 10 min. After 30 min stirring at -78 °C and 16 h stirring at rt, the mixture was quenched with water (2 mL), extracted with *n*-hexane (3 x 5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford 23.6 mg (49%) of unsaturated ester **286** as a colorless oil as a mixture of (*E*) and (*Z*) diastereoisomers (d.r. = 1:1).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.67 – 5.59 (m, 1H), 5.56 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.39 – 5.32 (m, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₁), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₁), 2.96 – 2.83 (m, 4H), 2.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 6.0 Hz,

2H), 1.75 – 1.59 (m, 14H, H₅ + H₆ + H₁₀), 1.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 167.2, 163.4, 159.5, 141.5, 141.4, 134.1, 133.9, 129.0, 128.8, 128.7, 121.3, 120.1, 115.7, 112.4, 60.0, 59.8, 38.5, 31.0, 30.1, 28.4, 27.9, 27.9, 26.3, 25.9, 14.7, 14.6, 13.7.

Ethyl (3a*S*,4*S*,9a*S*)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,9a-decahydro-1H-benzo[*f*]isoindole-4-carboxylate (287)

To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (200 mg, 0.56 mmol, 1.02 equiv) in dry THF (1.65 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 240 μ L, 0.57 mmol, 1.04 equiv) at -78 °C and the mixture was allowed to warm to rt. After 30 min stirring at rt, the mixture was cooled down to -78 °C and enone **271** (100 mg, 0.55 mmol, 1 equiv) in THF (550 μ L) was added dropwise over 10 min. After 30 min stirring at -78 °C and 45 min stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water (4 mL), extracted with *n*-pentane (3 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was solubilized in dry toluene (5.5 mL) and *N*-methylmaleimide (183 mg, 1.65 mmol, 3 equiv) was added in one portion. After 16 h stirring at 140 °C, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:2)0 to afford 109 mg (68%, 2 steps) of polycyclic secondary amide **287** as a white solid.

d.r. > 96:4

Mp = 53-55 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2918, 1715, 1689, 1437, 1388, 1367, 1339, 1287, 1263, 1200, 1140, 1105, 1052, 1013, 976, 827, 769, 731. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 – 3.97 (m, 2H, H₁₄), 3.52 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 5H), 2.40 – 2.25 (m, 3H),

2.07 – 1.95 (m, 3H), 1.67 – 1.53 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₅).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 180.0 (s, C₄ or C₅), 178.9 (s, C₄ or C₅), 170.5 (s, C₁), 133.4 (s, C₈ or C₁₃), 126.8 (s, C₈ or C₁₃), 60.9 (t, C₁₄), 46.1 (d), 41.1 (d), 38.4 (d), 30.7 (t), 29.9 (t), 28.1 (t), 24.7 (q, C₁₆), 22.9 (t), 22.7 (t), 14.1 (q, C₁₅).

HRMS *m*/*z* (ESI⁺) calculated for C₁₆H₂₂NO₄⁺ (M+H⁺): 292.1543. Found: 292.1551.

Ethyl (3aS,4R,9aS)-2-methyl-1,3-dioxododecahydro-1H-benzo[f]isoindole-4-carboxylate (288)

To a suspension of alkene **285** (21.2 mg, 70.0 μ mol, 1 equiv) in degassed MeOH (700 μ L) was added Pd/C (7.7 mg, 10wt%, 7.0 μ mol, 10 mol%) under argon atmosphere. Then, argon atmosphere was replaced by an atmosphere of H₂ (1 atm., excess). After 48 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite[®] (MeOH) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25) to afford 17.3 mg (84%) of aliphatic polycyclic secondary amide **288** as a white solid.

d.r. > 96:4

$$\begin{array}{c} & 16 \\ Me \\ H \\ & 7 \\ & 6 \\ & 3 \\ & H \\ & 7 \\ & 6 \\ & 3 \\ & H \\ & 7 \\ & 6 \\ & 3 \\ & H \\ & 0 \\ & 10 \\ & 12 \\ & 0 \\ & 11 \\ & 14 \\ & M \\ & = 293.36 \text{ g.mol}^{-1} \end{array}$$

Mp = 108-110 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2925, 2858, 1702, 1430, 1380, 1276, 1177, 1002, 702.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 - 4.17 (m, 2H, H₁₄), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 5H), 2.68 (dd, *J* = 6.2,

4.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.51 (m, 6H), 1.47 – 1.38 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₅), 0.97 – 0.85 (m, 1H).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 179.4 (s, C₄ or C₅), 177.3 (s, C₄ or C₅), 171.3 (s, C₁), 60.6 (d, C₁₄), 43.9 (d), 40.4 (d), 39.6 (d), 36.4 (d), 34.5 (d), 31.4 (t), 26.2 (t), 26.0 (t), 24.6 (q, C₁₆), 22.0 (t), 20.2 (t), 14.1 (q, C₁₅).

Ethyl (1R,6R)-7-oxospiro[5.5]undec-3-ene-1-carboxylate (292)

To a solution of enone **271** (36.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and hydroquinone (0.9 mg, 8.0 μ mol, 4 mol%) in dry toluene (700 μ L) was added butadiene (20 wt% in toluene, 700 μ L, 2.00 mmol, 10 equiv) at rt and the mixture was allowed to stir 24 h at 140 °C. After cooling back down to rt, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/Et₂O = 98:2) to afford 20.0 mg (42%) of spiro **292** as a colorless oil.

d.r. > 96:4

IR (neat, cm⁻¹) 2936, 1729, 1702, 1443, 1371, 1284, 1242, 1196, 1173, 1130, 1035.

 $\begin{array}{c} C_{14}H_{20}O_3 \\ M = 236.31 \text{ g.mol}^{-1} \end{array} \quad {}^{1}\text{H} \text{ NMR} (400 \text{ MHz, CDCl}_3) \ \delta \ 5.77 - 5.66 \ (m, \ 1\text{H}, \ \text{H}_{10} \ \text{or} \ \text{H}_{11}), \\ 5.62 - 5.54 \ (m, \ 1\text{H}, \ \text{H}_{10} \ \text{or} \ \text{H}_{11}), \ 4.10 \ (\text{qd}, \ J = 7.2, \ 0.9 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{H}_{13}), \end{array}$

3.16 (dd, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 1H, H₂), 2.52 – 2.39 (m, 2H, H₅), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.14 – 1.62 (m, 8H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 215.0 (s, C₄), 174.2 (s, C₁), 125.6 (d, C₁₀ or C₁₁), 123.9 (d, C₁₀ or C₁₁), 60.2 (t, C₁₃), 47.9 (s, C₃), 43.8 (d, C₂), 39.3 (t), 33.4 (t), 28.3 (t), 25.2 (t), 25.0 (t), 21.1 (t), 14.2 (q, C₁₄).

5. Preparation of tosyloxyketones for disubstituted olefin syntheses

2-Oxo-2-phenylethyl 4-methylbenzenesulfonate (293)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **293** was prepared by reaction of acetophenone (970 µL, 8.30 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (3.26 g, 8.30 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (20.8 mL) during 3 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 1.62 g (94%) of α -tosyloxy ketone **293** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 - 7.81 (m, 4H), ¹⁰ ¹¹ ¹⁰ ¹¹ ¹⁰ ¹¹ ¹⁰ ¹¹ ¹¹

2-Oxopropyl 4-methylbenzenesulfonate (295)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **295** was prepared by sonication of acetone (960 µL, 13.0 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (5.10 g, 13.0 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (32.0 mL) during 2 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 2.56 g (86%) of α -tosyloxy ketone **295** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸³

 $\begin{array}{c} & \overset{0}{\underset{8}{\text{Me}^{-1}}} & \overset{0}{\underset{2}{\text{O}^{-0}}} & \overset{0}{\underset{4}{\text{Me}^{-7}}} & \overset{0}{\underset{5}{\text{C}_{10}}} & \overset{0}{\underset{10}{\text{H}_{12}}} & \overset{1}{\underset{5}{\text{M}_{12}}} & \overset{1}{\underset{6}{\text{MR}^{-7}}} & \overset{1}{\underset{7}{\text{MR}^{-7}}} & \overset{1}{\underset{8}{\text{MR}^{-7}}} & \overset{1}{\underset{8}{\text{MR$

2-Cyclopropyl-2-oxoethyl 4-methylbenzenesulfonate (296)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **296** was prepared by sonication of cyclopropyl methyl ketone (360 μ L, 3.90 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (1.53 g, 3.90 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (10.0 mL) during 2 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 620 mg (63%) of α -tosyloxy ketone **296** as a white solid.

¹⁸² Boelke, A.; Nachtsheim, B J. Adv. Synth. Catal. **2020**, 362, 184–191.

¹⁸³ Reddy, C. R.; Patil, A. D.; Mohammed, S. Z. Chem. Commun. **2020**, 56, 7191–7194.

3,3-Dimethyl-2-oxobutyl 4-methylbenzenesulfonate (297)

Following general procedure **G**, α -tosyloxy ketone **297** was prepared by sonication of pinacolone (460 µL, 3.70 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (1.45 g, 3.70 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (9.0 mL) during 3 h at 55 °C. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 828 mg (83%) of α -tosyloxy ketone **297** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁴

Ethyl 2-(tosyloxy)acetate (298) 185

To a solution of ethyl glycolate (2.30 mL, 24.0 mmol, 1 equiv) and tosyl chloride (4.56 g, 24.0 mmol, 1 equiv) in Et₂O (20.0 mL) was added Et₃N (6.50 mL, 48.0 mmol, 2 equiv) dropwise at 0 °C. After 2 h stirring at 0 °C and 22 h stirring at rt, water (20 mL) was added and phases were separated. The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 2.20 g (35%) of α -tosyloxyketone **298** as white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁵

Mp = 41-43 °C. $M = 258.29 g.mol^{-1}$ $M = 258.29 g.mol^{-1}$ M = 258.29 g.mo

¹⁸⁴ Matano, Y. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1994**, 2703–2709.

¹⁸⁵ Wang, M.; Gao, M.; Miller, K. D.; Zheng, Q.-H. Steroids **2011**, 76, 1331–1340.

2-Oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (303)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **303** was prepared by reaction of 4-(trifluoromethyl)acetophenone (282 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (588 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (3.8 mL) during 6.5 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 309 mg (57%) of α -tosyloxy ketone **303** as a white solid.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 5.24 (s, 2H, H₂), 2.46 (s, 3H, H₇).

2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl 4-methylbenzenesulfonate (304)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **304** was prepared by reaction of 4-nitroacetophenone (248 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (588 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (3.8 mL) during 4 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 280 mg (56%) of α -tosyloxy ketone **304** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 – 8.29 (m, 2H),
8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 5.23 (s, 2H, H₂), 2.46 (s, 3H, H₇).

2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl 4-methylbenzenesulfonate (305)

Following general procedure **F**, α -tosyloxy ketone **305** was prepared by reaction of 4-methoxyacetophenone (240 mg, 1.60 mmol, 1 equiv) and HTIB **168** (628 mg, 1.60 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (4.0 mL) during 4 h at reflux. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 363 mg (71%) of α -tosyloxy ketone **305** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸²

¹⁸⁶ Zhang, B.; Han, L.; Hu, J.; Yan, J. Synth. Commun. **2014**, 44, 3264–3270.


¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *δ* 7.88 – 7.80 (m, 4H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 2H, H₁₁), 5.20 (s, 2H, H₂), 3.87 (s, 3H, H₁₂), 2.44 (s, 3H, H₇).

6. Syntheses of disubstituted double bonds

Representative procedure H for the preparation of disubstituted olefins 292, 297, 298 and 304-306.



Ethyl 4-oxopent-2-enoate (299)

To a solution of α -tosyloxy ketone **295** (68.5 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) in dry DCM (1.5 mL) was added sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) followed by K₂HPO₄ (67.9 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred 6 h at rt. The mixture was then filtered through Celite[®] (Et₂O) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 27.0 mg (63%) of a mixture of alkenes (*E*)-**299** and (*Z*)-**299** as colorless oils. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁷

d.r. = 68:32 (E)-299/(Z)-299
(E)-299/(Z)-299/chiral-299/meso-299 = 65:30:1:4



¹⁸⁷ Johansson, H.; Hussain, O.; Allison, S. J.; Robinson, T. V.; Philips, R. M.; Sejer Pedersen, D. *ChemMedChem* **2020**, *15*, 228–235.



Ethyl 4-cyclopropyl-4-oxobut-2-enoate (300)

Following general procedure I, enone **300** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **296** (76.3 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (67.9 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 10.0 mg of (*E*)-**300** and 23.0 mg of (*Z*)-**300** (65%) as colorless oils. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁸

d.r. = 50:50 (*E*)-**300**/(*Z*)-**300**

(E)-300/(Z)-300/chiral-300/meso-300 = 50:50:0:0



 ${}^{6}Me \underbrace{\begin{smallmatrix} & 7 \\ & &$

Ethyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (294)

Following general procedure I, enone **294** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **293** (87.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (67.9 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) afforded 69.0 mg of a mixture of (*E*)-**294** and (*Z*)-**294** as colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁸⁹

¹⁸⁸ Xu, C.; Bai, X.; Xu, J.; Ren, J.; Xing, Y.; Li, Z.; Wang, J.; Shi, J.; Yu, L.; Wang, Y. RSC Adv. **2017**, *7*, 4763–4775.

¹⁸⁹ Zhou, Y.; Trewyn, B. G.; Angelici, R. J.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11734–11743.

d.r. = 16:84 (E)-294/(Z)-294

(E)-294/(Z)-294/chiral-294/meso-294 = 7:38:11:44



Ethyl 4-oxo-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-enoate (306)

Following general procedure I, enone **306** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **303** (108 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), sulfur ylide 132 (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (67.9 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 49.0 mg of a mixture of (E)-306 and (Z)-306 as colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁹⁰

d.r. = 25:75 (E)-306/(Z)-306

(E)-306/(Z)-306/chiral-306/meso-306 = 13:38:13:36



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 8.07 (m, 2H, H₉), $(E)-306 (C_{13}H_{11}F_{3}O_{3}) = (E)-306 (C_{13}H_{11}F_{12}O_{3}) = (E)-306 (C_{13}H_{11}F_{12}O_{3}) = (E)-306 (C_{$ H_5), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_6).

¹⁹⁰ Taylor, J. E.; Davies, A. T.; Douglas, J. J.; Churchill, G.; Smith, A. D. Tetrahedron-Asymmetry 2017, 28, 355– 366.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.15 (m, 2H, H₉), 7.79 – 7.75 (m, 2H, H₈), 6.86 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H₂), 6.32 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H₃), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₆).

Ethyl 4-(4-nitrophenyl)-4-oxobut-2-enoate (307)

Following general procedure I, enone **307** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **304** (101 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (67.9 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 48 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 85:15) afforded 44.0 mg of a mixture of (*E*)-**307** and (*Z*)-**307** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁹¹

d.r. = 16:84 (*E*)-**307**/(*Z*)-**307**

(E)-307/(Z)-307/chiral-307/meso-307 = 7:37:16:40



Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-enoate (308)

Following general procedure I, enone **308** was prepared by reaction of α -tosyloxy ketone **305** (96.1 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), sulfur ylide **132** (66.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and K₂HPO₄ (67.9 mg, 0.39 mmol, 1.3 equiv) in dry DCM (1.5 mL) during 23 h at rt. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 57.0 mg of a mixture of (*E*)-**308** and (*Z*)-**308** as a colorless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.¹⁹⁰

¹⁹¹ a) Bhella, S. S.; Elango, M.; Ishar, M. P. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 240–246. b) Sieng, B.; Maldonado, M. F.; Romagnoli, C.; Amedjkouh, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1491–1495.

d.r. = 14:86 (*E*)-**308**/(*Z*)-**308**

(E)-308/(Z)-308/chiral-308/meso-308 = 3:32:12:53





Titre : Étude de la réactivité de dipôles 1,3-carbonés : vers l'élaboration de nouveaux outils synthétiques

Mots clés : Cycloaddition, Oléfination, Organocatalyse, Hétérocycles

Résumé : L'étude de la réactivité en synthèse de dipôles 1,3 carbonés que sont les cations allyliques issus de 2indolylméthanols et les cations oxyallyliques est présentée dans ce manuscrit de thèse.

Dans une partie bibliographique introductive, le comportement de plusieurs dipôles 1,3-carbonés sera présentée afin de mettre en lumière l'importance de ces intermédiaires réactionnels pour l'élaboration d'architectures moléculaires complexes.

Il a été montré que les diphényl-2-indolylméthanols pouvaient subir, *via* une organocatalyse acide, une réaction de cycloaddition (3 + 3) en présence d'aldonitrones. C'est ainsi que des composés polycycliques fusionnés à un noyau indole ont pu être préparés au laboratoire selon cette stratégie de synthèse. L'emploi d'acides phosphoriques chiraux, par formation d'un état de transition où ces acides complexent les 2-indolylméthanols, a permis la préparation énantiosélective de 1,2-oxazinanes substitués avec de bons excès énantiomériques. L'utilisation de nitrones dérivées d'isatines a permis, quant à elle, d'accéder à des structures polycycliques fusionnées uniques comportant un carbone spirannique avec des rendements élevés. Dans un second temps, l'étude de la réactivité des cétones α-tosyloxydées, dans des conditions décrites pour générer les cations oxyallyliques correspondants, en présence d'ylures de soufre stabilisés a permis de découvrir une nouvelle réaction d'oléfination diastéréosélective pour la formation d'alcènes trisubstitués. L'utilisation d'un donneur de liaison hydrogène combiner à l'action d'une base permet dans ce cas d'observer une très bonne diastéréosélectivité de la formation de la double liaison en faveur de la formation des (E)-énones. Cette stratégie de synthèse a été employée avec diverses cétones atosyloxydées comportant des groupements aliphatiques, aryliques et hétéroaryliques. Par ailleurs, l'utilisation de cétones a-tosyloxydées cycliques est tolérée par cette réaction d'oléfination et aboutit à la formation de (E)énones exocycliques. L'intérêt synthétique de ces oléfines trisubstituées a ensuite été démontré en les impliquant dans la formation de structures polycycliques complexes.

Title : All-carbon 1,3-dipoles in organic synthesis: towards the elaboration of new synthetic tools

Keywords: Cycloaddition, Olefination, Organocatalysis, Heterocycles

Abstract : The investigation of the reactivity in synthesis of all-carbon 1,3-dipoles such as allyl cations derived from 2-indolylmethanol and oxyallylic cations is presented.

In a short bibliographic introduction, the behavior of allcarbon 1,3-dipoles will be presented in order to highlight the importance of these reactive intermediates in the elaboration of complex molecular architectures.

It has been shown that diphenyl-2-indolylmethanols can undergo, under acid organocatalysis, a (3 + 3)cycloaddition reaction with aldonitrones to access indolefused polycyclic compounds. This new (3 + 3) annelation has been studied and enantioenriched indole-fused 1,2oxazinanes could be prepared with good enatioselectivities using chiral phosphoric acids, where those acids establish a complexated transition state with 2-indolylmethanols. On the other hand, the use of isatin ketonitrones had led to the access of unique indole-fused polycyclic structures bearing a spiranic carbon with high yields.

Besides, the study of the reactivity of α -tosyloxyketones, under reaction conditions described to generate the corresponding oxyallylic cations, in the presence of stabilized sulfur ylides has led to the discovery of a new diastereoselective olefination reaction for the formation of trisubstituted alkenes. The use of a hydrogen bond donor with a base dramatically affects the diastereoselectivity of the formation of the double bond in favour of (E)-enones. This synthetic approach has been employed on different tosyloxyketones containing aliphatic, aryl and heteroaryl groups. Besides, cyclic α -tosyloxyketones are tolerated by the olefination reaction and led to the sole formation of exocyclic (E)-enones. The synthetic interest of trisubstituted olefins has been then demonstrated by including them in the formation of complex polycyclic structures.

