

Vers la synthèse totale du Trachycladindole E, développement de nouvelles réactivités des ynamides Alexandre Hentz

▶ To cite this version:

Alexandre Hentz. Vers la synthèse totale du Trachycladindole E, développement de nouvelles réactivités des ynamides. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA112327 . tel-01135988

HAL Id: tel-01135988 https://theses.hal.science/tel-01135988

Submitted on 26 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.







UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 : CHIMIE DE PARIS SUD

Laboratoire : Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR2301, Gif-sur-Yvette

THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

Alexandre HENTZ

Vers la Synthèse Totale du Trachycladindole E Développement de Nouvelles Réactivités des Ynamides

Date de soutenance : 21/11/2014

Composition du jury :

Directeur de thèse :	Dr Robert DODD	Directeur de Recherche (CNRS, ICSN)
Rapporteurs :	Pr Thierry CONSTANTIEUX Pr Gwilherm EVANO	Professeur (Université Aix-Marseille) Professeur (Université Libre de Bruxelles)
Examinateurs :	Pr Giang VO THANH Dr Gihad DARGAZANLI	Professeur (Université Paris Sud) Docteur (Sanofi, Chilly-Mazarin)
	DI KEVIII CARIOU	Charge de Recherche (CNRS, ICSN)

'On ne trouve que ce que l'on cherche bien', A. Tchaplat, professeur d'analyse, IUT d'Orsay

Ici, nous n'avons pas trouvé ce que nous cherchions bien,

mais nous avons bien trouvé ce que nous ne cherchions pas...

Table des matières

Table des matieres	1
Abréviations	7
Introduction générale	11
Vers la Synthèse Totale des Trachycladindoles	13
Les molécules naturelles d'origine marine	13
I - Problématique sanitaire	13
II – La nature, pharmacie du Bon Dieu	14
II – 1 – Les substances naturelles terrestres	14
II – 2 – Les substances naturelles marines	15
II – 2 – 1 - Les métabolites marins	16
III – Les médicaments issus de la mer	18
III – 1 – Les molécules marines comme source d'inspiration	18
III – 2 - Les molécules marines comme médicaments	
III 2 1 La riconatida	
$m - 2 - 1 - Le ziconotide \dots$	
III – 2 – 1 – Le ziconotide	
III – 2 – 1 – Le Ziconotide III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743 Les Trachycladindoles - Bibliographie	
III – 2 – 1 – Le Ziconotide III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743 Les Trachycladindoles - Bibliographie I - <i>Trachycladus laevispirulifer</i>	
 III – 2 – 1 – Le Ziconotide III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743. Les Trachycladindoles - Bibliographie I - <i>Trachycladus laevispirulifer</i> II - Les trachycladindoles 	
 III – 2 – 1 – Le Ziconotide III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743. Les Trachycladindoles - Bibliographie I - <i>Trachycladus laevispirulifer</i> II - Les trachycladindoles II – 1 - Structure 	
 III – 2 – 1 – Le Ziconotide III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743. Les Trachycladindoles - Bibliographie I - <i>Trachycladus laevispirulifer</i> II - Les trachycladindoles III – 1 - Structure II – 2 - Biosynthèse 	
 III – 2 – 1 – Lé ziconotide III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743 Les Trachycladindoles - Bibliographie I - <i>Trachycladus laevispirulifer</i> II - Les trachycladindoles II - Les trachycladindoles II – 1 - Structure II – 2 - Biosynthèse II – 3 - Activité biologique 	
 III – 2 – 1 – Lé ziconotide III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743. Les Trachycladindoles - Bibliographie I – <i>Trachycladus laevispirulifer</i> II – Les trachycladindoles II – 1 – Structure II – 2 – Biosynthèse II – 3 – Activité biologique II – 4 – Relations structure-activité 	
 III - 2 - 1 - Lé Ziconotide III - 2 - 2 - L'Ecteinascidine 743. Les Trachycladindoles - Bibliographie I - <i>Trachycladus laevispirulifer</i> II - Les trachycladindoles II - 1 - Structure II - 2 - Biosynthèse II - 2 - Biosynthèse II - 3 - Activité biologique II - 4 - Relations structure-activité II - 5 - D'autres molécules marines structurellement proches 	
 III - 2 - 1 - Le Ziconotide III - 2 - 2 - L'Ecteinascidine 743. Les Trachycladindoles - Bibliographie I - <i>Trachycladus laevispirulifer</i> II - Les trachycladindoles II - 1 - Structure II - 2 - Biosynthèse II - 2 - Biosynthèse II - 3 - Activité biologique II - 4 - Relations structure-activité II - 5 - D'autres molécules marines structurellement proches II - 5 - 1 - Les Discodermindoles 	

II – 5 – 3 – Les Nortopsentines
II – 5 – 4 – Les Hamacanthines
Vers la Synthèse Totale des Trachycladindoles - Résultats42
I – L'alkoxyamination sélective d'énamides42
II – Approche rétrosynthétique des trachycladindoles44
III - Elaboration d'un modèle synthétique simplifié46
III – 1 - Choix des groupes protecteurs46
III – 2 - Préparation du sulfo-énamide47
III – 3 - Alkoxyamination
III – 4 – Méthylation-déprotection
III – 5 - Guanidylation
III – 6 - Déprotection-cyclisation52
III – 7 – Une voie alternative de guanidylation-cyclisation53
IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle56
IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
 IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
 IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
 IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
IV - Travaux parallèles à la synthèse du modèle56 $IV - Vers la synthèse du produit naturel58IV - 1 - Noyau indolique58IV - 2 - Protection-bromation58IV - 3 - Obtention de l'iodure de vinyle59IV - 3 - 1 - Par la méthode de Charette59IV - 3 - 1 - Par la méthode de Takaï62$
 IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
 IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
 IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle
IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle56IV – Vers la synthèse du produit naturel56IV – 1 – Noyau indolique56IV – 2 – Protection-bromation58IV – 3 – Obtention de l'iodure de vinyle59IV – 3 – 1 – Par la méthode de Charette59IV – 3 – 1 – Par la méthode de Takaï62IV – 4 – Obtention du sulfoénamide, une voie de synthèse alternative66IV – 5 – Obtention du sulfoénamide, une voie de synthèse alternative66IV – 6 – 1 – Réduction de l'ester 47 en alcool70
IV – Travaux parallèles à la synthèse du modèle56IV – Vers la synthèse du produit naturel56IV – 1 – Noyau indolique56IV – 2 – Protection-bromation56IV – 3 – Obtention de l'iodure de vinyle56IV – 3 – Obtention de l'iodure de vinyle56IV – 3 – 1 – Par la méthode de Charette56IV – 3 – 1 – Par la méthode de Takaï66IV – 4 – Obtention du sulfoénamide66IV – 5 – Obtention du sulfoénamide, une voie de synthèse alternative66IV – 6 – Essais d'alkoxyamination du sulfoénamide 4767IV – 6 – 1 – Réduction de l'ester 47 en alcool76IV – 6 – 2 – Protection de l'alcool 4977

Table des matières

IV – 7 – Vers l'obtention du sulfoénamide sans ester72
IV – 8 – Essais d'obtention du sulfoénamide par couplage pallado-catalysé
IV – 9 – Essais de couplage de Sonogashira appliqué aux ynamides
Développement de Nouvelles Réactivités des Ynamides81
Les Ynamides - Bibliographie81
I – Définitions
I – 1 – Les ynamines
I – 2 – Les ynamides
II – Synthèse
II – 1 – Première synthèse volontaire84
II – 2 – Synthèse par isomérisation84
II – 3 – Synthèse par élimination86
II – 4 – Synthèse par alcynylation d'amides89
II – 4 – 1 – Alcynylation à partir de sels d'iodonium89
II – 4 – 2 – Alcynylation à partir de bromures d'alcyne91
II – 4 – 3 – Alcynylation à partir d'alcynes terminaux96
II – 4 – 4 – Alcynylation à partir de <i>gem</i> -dibromoalcènes
II – 4 – 5 – Alcynylation à partir d'autres alcynes100
III – Réactivité
III – 1 – Additions en α de l'atome d'azote104
III – 1 – 1 – Additions de nucléophiles hétéroatomiques104
III – 1 – 2 – Addition de nucléophiles hétéroaromatiques105
III – 2 – Addition de métaux106
III – 2 – 1 – Hydroboration106
III – 2 – 2 – Carbométallation107
III – 3 – Addition radicalaire108

III – 4 – Cas particuliers : additions nucléophiles sur la position β
III – 4 – 1 – Addition intramoléculaire catalysée par le cuivre
III – 4 – 2 – Addition intramoléculaire en milieu basique
III – 5 – Réactivité en présence d'une base forte112
III – 5 – 1 – Addition d'ynamides sur des aldéhydes112
III – 5 – 2 – Addition d'ynamides sur des imines113
III – 5 – 3 – Utilisation dans des couplages de Negishi113
Développement de Nouvelles Réactivités des Ynamides - Résultats
I – Optimisation de la réaction
I – 1 – Température du milieu réactionnel116
I – 2 – Stœchiométrie et concentration116
I – 3 – Nature de la base118
I – 4 – Nature du solvant119
I – 5 – Traitement de la réaction120
I – 6 – Purification122
II – Exemplification de la réaction123
II – 1 - Variation du noyau indolique123
II – 2 – Extension à d'autres hétérocycles126
II – 3 – Variation des ynamides127
II – 3 – 1 – Synthèse des précurseurs127
II – 3 – 2 – Effet du substituant en position θ 130
II – 3 – 3 – Effet des substituants de l'azote131
II – 3 – 4 – Une autre réactivité133
III – Etudes mécanistiques137
III – 1 – Formation des Z-indoloéthènamides137
III – 1 – 1 – Hypothèse initiale

III – 1 – 2 - Stéréosélectivité	
III – 1 – 3 – Expériences de deutération	140
III – 1 – 4 – Rôle du deuxième équivalent d'indole	143
III – 1 – 5 – Calculs DFT	143
III – 2 – Formation des amidines	148
IV – Post-fonctionnalisation	152
IV – 1 – Cyclisations	152
IV – 1 – 1 – Cyclisation impliquant le benzyle	152
IV – 1 – 2 – Cyclisation par réaction de Diels-Alder intramoléculaire	153
IV – 1 – 3 – Cyclisation par métathèse	154
IV – 2 – Méthoxylation de l'ènediamine	155
IV – 3 – Cyclopropanation de l'ènediamine	156
IV – 4 – Dichlorocyclopropanation de l'ènediamine	157
N/ E Ethyl actor avelantananation de l'ànadiamina	
IV – 5 – Ethyl-ester-cyclopropanation de l'enediamine	
IV – 6 – Couplage de Suzuki-Miyaura	
 IV – 5 – Ethyl-ester-cyclopropanation de l'enediamine IV – 6 – Couplage de Suzuki-Miyaura V – Perspectives 	
 IV – 5 – Ethyl-ester-cyclopropanation de l'enediamine IV – 6 – Couplage de Suzuki-Miyaura V – Perspectives V – 1 – Perspectives concernant les Z-indoloéthènamides 	
 IV – 5 – Ethyl-ester-cyclopropanation de l'enediamine IV – 6 – Couplage de Suzuki-Miyaura V – Perspectives V – 1 – Perspectives concernant les Z-indoloéthènamides V – 1 – 1 - Cyclisations en position C-2 de l'indole 	
IV - 5 - Ethyl-ester-cyclopropanation de l'enediamine $IV - 6 - Couplage de Suzuki-Miyaura V - Perspectives V - 1 - Perspectives concernant les Z-indoloéthènamides V - 1 - 1 - Cyclisations en position C-2 de l'indole V - 1 - 2 - Cyclisations en position C-3 de l'indole$	
IV - 5 - Ethyl-ester-cycloproparation de l'enediamine $IV - 6 - Couplage de Suzuki-Miyaura V - Perspectives V - 1 - Perspectives concernant les Z-indoloéthènamides V - 1 - 1 - Cyclisations en position C-2 de l'indole V - 1 - 2 - Cyclisations en position C-3 de l'indole V - 1 - 3 - Cyclisations en position C-7 de l'indole$	
IV - 5 - Ethyl-ester-cycloproparation de l'enediamine $IV - 6 - Couplage de Suzuki-Miyaura$	
 IV – 5 – Ethyl-ester-cyclopropanation de l'enediamine IV – 6 – Couplage de Suzuki-Miyaura V – Perspectives V – 1 – Perspectives concernant les Z-indoloéthènamides V – 1 – 1 - Cyclisations en position C-2 de l'indole V – 1 - 2 – Cyclisations en position C-3 de l'indole V – 1 - 3 – Cyclisations en position C-7 de l'indole V – 2 – Perspectives concernant les amidines 	
IV - 5 - Ethyl-ester-cycloproparation de l'enediamineIV - 6 - Couplage de Suzuki-MiyauraV - PerspectivesV - 1 - Perspectives concernant les Z-indoloéthènamidesV - 1 - 1 - Cyclisations en position C-2 de l'indoleV - 1 - 2 - Cyclisations en position C-3 de l'indoleV - 1 - 3 - Cyclisations en position C-7 de l'indoleV - 2 - Perspectives concernant les amidinesConclusion générale	
 IV – 5 – Ethyl-ester-cyclopropanation de l'enediamine IV – 6 – Couplage de Suzuki-Miyaura V – Perspectives V – 1 – Perspectives concernant les Z-indoloéthènamides V – 1 – 1 - Cyclisations en position C-2 de l'indole V – 1 - 2 – Cyclisations en position C-3 de l'indole V – 1 - 3 – Cyclisations en position C-7 de l'indole V – 2 – Perspectives concernant les amidines Conclusion générale Experimental Section 	
 IV – 5 – Ethyl-ester-cycloproparation de l'enediamine	

II – Compounds related to the development of new ynamides reactivities	204
II – 1 – General procedures	204
II – 1 – 1 - General Procedure A (GP A): Copper-catalyzed coupling	204
II – 1 - 2 - General Procedure B (GP B): Desilylation	204
II – 1 - 3 - General Procedure C (GP C): Formation of Z-indolo-etheneamides	204
II – 2 - 4 - General Procedure D (GP D): Formation of amidines	205
II – 2 – Procedures and analytical data	205
Liste des références	255
Publication	

Abréviations

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
aq.	Aqueux
Alk	Alkyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Bs	Benzènesulfonyle
Bn	Benzyle
Вох	Bis-oxazoline
Вос	tert-Butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
<i>c</i> -Hex	Cyclohexyle
CAN	Nitrate de Cerium et d'Ammonium
cat.	Catalytique
DCM	Dichlorométhane
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DIPEA	N, N-Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(N,N-Diméthylamino)pyridine
DMEDA	N,N'-Dimethylethylenediamine
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	Electrophile
éq.	Equivalents
Et	Ethyle
ee	Excès énantiomérique
GEA	Groupement électroattracteur

Abréviations

GP	Groupement protecteur
quant.	Quantitatif
НМРА	Hexaméthylphosphoramide
HMDS	Héxaméthyldisilazane
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
IBX	Acide 2-iodoxobenzoïque
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
<i>i</i> -Bu	Isobutyle
j	Jour
L	Ligand
m	méta
Μ	mol.L ⁻¹
<i>т</i> -СРВА	Acide méta-chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Ms	Méthanesulfonyle
МТВЕ	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
n	Nombre
<i>п</i> -Ви	<i>n</i> -Butyle
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -hexyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NME	<i>N</i> -méthyléphédrine
Ns	4-nitrobenzènesulfonyle
Nu	Nucléophile
0	ortho
p	para
Ph	Phényle
PIFA	[Bis (trifluoroacétoxy)iodo]benzène

РМВ	Para-méthoxybenzyle
PMP	Para-méthoxyphényle
Pr	Propyle
Pyr	Pyridine
r.d.	Ratio diastéréomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Ses	Triméthyl (2- (méthylsulfonyl) éthyl) silane
S _N 1	Substitution nucléophile d'ordre 1
S _N 2	Substitution nucléophile d'ordre 2
t	Temps
т	Température
ТА	Température ambiante
t-Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBACI	Chlorure de tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
ТВАІ	Iodure de tétrabutylammonium
ΤΕΑ	Triéthylamine
ТЕАВ	Bromure de tétraéthylammonium
ΤΕΜΡΟ	(2,2,6,6-Tétraméthyl-pipéridin-1-yl)oxyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
ТНР	Tétrahydropyrane
TIPS	Triisopropylsilyle
тм	Tamis moléculaire
TMEDA	Tétraméthyléthanediamine
TMS	Triméthylsilyle
TREAT HF	Triethylamine trihydrofluorure
ТоІ	Tolyle

Abréviations

Ts	4-toluènesulfonyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
ua	Unité arbitraire

Introduction générale

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 80% de la planète dépend de remèdes traditionnels issus d'espèces sauvages. Partant de ce constat, les chimistes s'inspirent de la nature pour développer de nouveaux médicaments et ce sont aujourd'hui 60% des traitements commercialisés qui sont issus ou dérivés de substances naturelles.

Ces composés sont souvent inspirés de molécules isolées d'organismes vivants tels que des bactéries, des plantes ou encore des éponges marines. Afin de préserver les ressources naturelles, les chimistes synthétisent ces substances souvent structurellement complexes à partir de molécules plus simples commercialement disponibles. Des tests biologiques sont alors effectués et des analogues – composés structurellement proches – sont élaborés afin d'améliorer les activités recherchées.

L'accès à ces produits nécessite des réactions performantes permettant la construction et l'augmentation de la complexité de l'édifice moléculaire en un nombre restreint d'étapes de synthèse. Pour ce faire, les chimistes s'emploient à la découverte et à la mise au point de nouvelles réactions répondant à ces critères. Les connaissances fondamentales sont alors accrues alors que les méthodologies développées sont appliquées à la synthèse de produits d'intérêt thérapeutique.

Ce sont ces deux aspects qui seront évoqués dans le présent manuscrit. Il fera d'abord état des efforts que l'auteur a concentrés sur la synthèse totale des trachycladindoles (Figure 1), des composés potentiellement anti-cancéreux issus d'organismes marins, en mettant à profit une réaction d'alkoxyamination d'énamides développée au laboratoire.



Figure 1 : Les trachycladindoles

Ces travaux ont ensuite mené à la découverte de nouvelles réactivités des ynamides et donc à la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse de composés aux structures inédites (Figure 2) qui seront exposées dans la seconde partie du manuscrit.



Figure 2 : Nouvelles utilisations des ynamides

Vers la Synthèse Totale des Trachycladindoles

I - Problématique sanitaire

Face au nombre toujours croissant de souches de cellules cancéreuses résistantes aux traitements actuels et à la résistance accrue des bactéries aux antibiotiques, le besoin en nouvelles molécules bioactives se fait de plus en plus pressant. Parallèlement, les connaissances biologiques s'approfondissent, permettant la découverte de nouveaux mécanismes cellulaires et ainsi la mise à jour de nouvelles cibles thérapeutiques pouvant éventuellement déjouer ces résistances.

Aujourd'hui, les techniques de synthèse parallèle et de criblage à haut débit permettent la constitution d'importantes bibliothèques de molécules et l'évaluation de leurs activités au niveau de diverses cibles biologiques. Cependant, il est apparu que les bibliothèques fournissent souvent des molécules peu diversifiées d'un point de vue structural, de nouvelles architectures moléculaires sont donc nécessaires.¹ Pour pallier ce manque de diversité, les scientifiques se sont intéressés aux molécules contenues dans les plantes, pharmacopée ancestrale. Il est par exemple bien connu que les égyptiens dès 1550 av. J.-C. utilisaient des décoctions de feuilles de saule pour soigner divers maux. Il a été découvert plus tard que ces feuilles contiennent de l'acide acétylsalicylique, c'est à dire l'aspirine.

¹ Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nature Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 69-85.

II – La nature, pharmacie du Bon Dieu²

II – 1 – Les substances naturelles terrestres

Les hommes se soignent avec des plantes depuis des milliers d'années, comme l'atteste le papyrus d'Ebers, datant de 1600 av. J.-C. et recensant plus de 700 remèdes.

Partant de l'hypothèse que les plantes pouvaient contenir des composés biologiquement actifs, les chimistes et biologistes ont alors commencé à récolter des végétaux pour en extraire des molécules afin de les tester et d'en élucider la structure. Cependant, la faible quantité isolée restreint souvent la palette de tests possibles. C'est alors qu'entre en jeu la synthèse totale, permettant d'accéder à la molécule-cible mais également à des intermédiaires et analogues potentiellement plus actifs. Une autre discipline très proche de la synthèse totale est l'hémi-synthèse : un intermédiaire de synthèse est isolé d'une source naturelle et, à partir de celui-ci, les chimistes vont achever la synthèse de la molécule d'intérêt.

Une molécule désormais célèbre et ayant fait la notoriété de l'ICSN est le paclitaxel. Il a été isolé de l'if du pacifique *Taxus brevifolia* et s'est révélé être un excellent anti-cancéreux contre les cancers du sein, du poumon et de l'ovaire. Il est commercialisé sous le nom de Taxol[®] (Schéma 1). Or l'écorce étant vitale pour l'arbre, l'if aurait vite disparu de la surface terrestre s'il avait fallu l'utiliser comme source de paclitaxel. Les chimistes ont donc trouvé dans les feuilles (matière vivante renouvelable au contraire de l'écorce) d'une autre espèce d'if, *Taxus baccata*, la 10-déacétylbaccatine III (10-DAB) un intermédiaire à partir duquel ils ont pu poursuivre la synthèse jusqu'au paclitaxel.^{3,4} Lors de son hémi-synthèse à l'institut, un intermédiaire de synthèse avancé, le docétaxel (dont seuls deux groupements protecteurs le distinguent du paclitaxel) s'est révélé être encore plus actif que le paclitaxel, il est commercialisé sous le nom de Taxotère[®]. Cet exemple démontre ainsi la puissance, l'utilité de l'hémi-synthèse ainsi que l'intérêt de la préparation d'analogues et de leurs tests.

² Potier, P.; Chast, F. Le magasin du Bon Dieu, JC Lattès, 2001

³ Lataste, H.; Senilh, V.; Wright, M.; Guénard, D.; Potier, P. Proc. Natl Acad. Sci. **1984**, 81, 4090-4094.

⁴ Brevet EP0336841A1



Schéma 1 : La baccatine III, précurseur clef du taxol et du taxotère

D'autres molécules issues des plantes sont connues pour avoir fait leurs preuves comme médicaments (Figure 3). Parmi celles-ci, deux molécules extraites de la pervenche de Madagascar *Catharanthus roseus* : la vincristine (Oncovin®) et la vinblastine (Velbe®). Grâce à leur activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline en microtubules⁵, ces molécules sont utilisées pour soigner, entre autres, la leucémie et la maladie de Hodgkin. La vinorelbine (Navelbine®) est un analogue synthétique de ces molécules utilisé pour traiter les cancers du sein et du poumon.⁶ L'anhydrovinblastine est synthétisée en la soumettant aux conditions réactionnelles du réarrangement de Polonovski-Potier,⁷ ce qui permet la perte d'un atome de carbone, aboutissant ainsi à la vinorelbine.



Figure 3 : les vincalcaloïdes

II – 2 – Les substances naturelles marines

Depuis maintenant une cinquantaine d'années, les scientifiques se sont aussi intéressés aux fonds marins et à la biodiversité qu'ils recèlent. En effet, si les estimations actuelles portent

⁵ Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products", Wiley – London, 2002. Kirkiacharian, S. "Guide de Chimie Thérapeuthique", Ellipses, 1996.

⁶ Guénard, D.; Guéritte, F.; Potier, P. *Actualité Chimique*, **2003**, *4*, 89-92.

⁷ Ahond, A.; Cave, A.; Kan-Fan, C.; Husson, H. P.; De Rostolan, J.; Potier, P. J. Am. Chem. Soc. **1968**, *90*, 5622-5623.

à 12,5 millions le nombre total d'espèces sur terre, certains biologistes pensent que 10 millions d'espèces non répertoriées seraient présentes dans les profondeurs des océans.⁸ Ceci est en partie dû au fait que sur terre il suffit de penser en surface alors que dans les océans il s'agit de considérer un volume, multipliant ainsi l'espace viable. Par exemple, certains biologistes estiment que la diversité biologique de la grande barrière de corail en Australie est supérieure à celle de la forêt tropicale amazonienne. Cette richesse du milieu marin proviendrait du fait que les océans sont le berceau de la vie sur Terre et que l'évolution y a commencé 2,7 milliards d'années plus tôt que sur les parties émergées.

II – 2 – 1 - Les métabolites marins

Les organismes marins interagissent majoritairement selon un rapport proie-prédateur. Ainsi, les espèces ont développé des moyens de défense pour assurer leur survie : épines, carapaces ou, plus simplement, fuite. Cependant, ces moyens ne sont pas adaptés à tous les organismes : il existe une multitude d'invertébrés présentant un corps mou et ne pouvant pas fuir car sessiles ou se déplaçant très lentement. Ils mettent alors en œuvre d'autres systèmes de défense. Par exemple, les cnidaires qui se protègent avec leurs longs filaments urticants ou les anémones de mer qui se contractent et réduisent ainsi leur taille.

Cependant tous les invertébrés marins ne sont pas dotés de systèmes de défense physiques. Les études réalisées sur les espèces récoltées ont montré la présence d'un nombre très important de substances chimiques dans ces animaux. Ces molécules constituent souvent le moyen de défense de ces espèces. Il s'agit en partie de métabolites secondaires, molécules non indispensables au fonctionnement cellulaire de l'organisme et de structure et activité très différentes. Leur synthèse utilise pour précurseurs des métabolites primaires et est propre à chaque organisme. Les métabolites secondaires peuvent par exemple empêcher l'épibiose⁹ (c'est-à-dire la colonisation de la surface de l'individu par un autre organisme) par modification du pH ou éviter les attaques de prédateurs en agissant comme anorexigène.¹⁰

Il est vite apparu que, contrairement aux molécules terrestres, les métabolites marins étaient moins stables et leur manipulation était par conséquent plus délicate avec certains

⁸ Grassle, J. F.; Maciolek, N. J. Amer. Nat. **1992**, *139*, 313.

⁹ Beker, J. H.; Orr, D. R. *J. Ecol.* **1986**, *74*, 357-165.

¹⁰ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 551-598.

produits sensibles à la lumière, la chaleur, l'oxygène ou encore aux variations de pH. La caractérisation de ces produits devenant alors difficile puisqu'ils pouvaient réagir lors de leur isolement, les structures élucidées ne correspondaient pas toujours à celles des molécules naturelles. Avec l'amélioration des techniques d'analyse, l'augmentation de la sensibilité de leurs systèmes de détection ainsi que le développement de nouvelles techniques d'analyse, les quantités nécessaires à la caractérisation des molécules s'est vue diminuer, permettant l'analyse de quantités d'échantillons de plus en plus faibles, augmentant ainsi le nombre de métabolites accessibles à la résolution structurale.

Depuis les soixante dernières années, ce sont ainsi plus de 25600 produits naturels issus de la faune ou de la flore marine qui ont été décrits.¹¹ Sachant que 95% des océans ont une profondeur supérieure à 1000m¹² et sont donc difficilement accessibles, la quantité de produits restant à découvrir est colossale. Chaque année des centaines de molécules marines sont découvertes et décrites. Blunt et son équipe en ont recensé 1152 pour l'année 2011, ce qui représente une augmentation de 15% par rapport à 2010.¹³ Actuellement, plus de 60% des médicaments sur le marché sont d'origine naturelle ou inspirés de molécules naturelles¹⁴ et de nombreuses molécules issues de la biodiversité marine sont en cours d'évaluation clinique comme candidats médicament.¹⁵

¹¹ http://pubs.rsc.org/marinlit

¹² Castro, P.; Huber, M, E. *Marine Biology*, 5th edn, McGraw-Hill, Dubuque, IA, **2005**.

¹³ Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. Nat. Prod. Rep. **2013**, 30, 237-323.

¹⁴ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.

¹⁵ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.

III - Les médicaments issus de la mer

III - 1 - Les molécules marines comme source d'inspiration

Malgré la quantité importante de candidats médicaments issus du milieu marin, rares sont ceux à franchir avec succès les obstacles des essais cliniques et, malgré les efforts des chercheurs depuis plus de cinquante ans, les premiers médicaments commercialisés ne l'ont été que récemment.¹⁶

Jusqu'en 2004, les composés commercialisés n'étaient que des analogues structuraux de molécules naturelles et non les substances extraites elles-mêmes (Figure 4). Par exemple l'ara-A (vidarabine, antiviral et anticancéreux) et l'ara-C (cytarabine, anticancéreux) sont des dérivés de nucléosides de type arabino- et ribo-pentosyl isolés à partir d'éponges marines *Techtytethya crypta* récoltées au large de la Floride dont l'existence avait été révélée en 1951 par Bergmann.^{17,18,19}



Figure 4 : Deux médicaments dérivés de molécules extraites de Techtytethya crypta

III – 2 - Les molécules marines comme médicaments

III – 2 – 1 – Le ziconotide

Il a fallu attendre 2004 pour que soit approuvé par la Food and Drug Administration (FDA, agence réglementaire étatsunienne) le premier médicament dont le principe actif est une molécule issue de la biodiversité marine (Figure 5). Il s'agit du ziconotide, un peptide isolé à partir d'un coquillage *Conus magnus* et commercialisé sous le nom de Prialt[®] par Elan Pharmaceuticals.

¹⁶ Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. Nat. Rev. Drug Discov. 2009, 8, 69-85.

¹⁷ Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981-987.

¹⁸ Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 226-228.

¹⁹ Bergmann, W.; Stempien, M. F. J. Org. Chem. **1957**, 22, 1575-1557.



Figure 5 : Le ziconotide et le conus dont il est extrait

Le ziconotide, aussi connu sous le nom de ω -conotoxine MVIIA, est une molécule toxique constituée de 25 acides aminés qui permet au *conus* d'immobiliser ses proies en paralysant leur système neuromusculaire avant de les dévorer.²⁰ Le ziconotide est aujourd'hui utilisé pour traiter les douleurs aigües causées par des traumatismes médullaires, c'est-à-dire des lésions de la moelle épinière, grâce à ses propriétés antinociceptives, résultant de son action sur les canaux calciques tensiodépendants de type N.²¹ II présente une activité extrêmement puissante puisque sa dose efficace médiane est de 49 pM alors que celle de la morphine est de 2,1 nM. Pour résumer, une molécule isolée en 1951 n'a été mise sur le marché qu'en 2004 alors que sa première synthèse totale avait été réalisée en 1987, preuve que le chemin entre les fonds marins et la pharmacie est long et semé d'embûches !

III – 2 – 2 – L'Ecteinascidine 743

L'Ecteinascidine 743 est issue du tunicier *Ecteinascidia turbinata* (Schéma 2). Son activité antitumorale a été découverte en 1969²² et sa structure a été élucidée en 1990.^{23,24} Une fois sa structure connue, les chimistes ont pu réaliser la synthèse totale.²⁵ En effet, la concentration en produit actif dans le tunicier est très faible (environ 10 ppm) et les

²⁰ Olivera, B.; Gray, W.; Zeikus, R.; McIntosh, J.; Varga, J.; Rivier, J.; de Santos, V.; Cruz, L. *Science* **1985**, *230*, 1338-1343.

²¹ Olivera, B. M.; Cruz, L. J.; De Santos, V.; LeCheminant, G.; Griffin, D.; Zeikus, R.; McIntosh, J. M.; Galyean, R.; Varga, J. *Biochemistry* **1987**, *26*, 2086-2090.

²² Sigel, M. M.; Wellham, L. L.; Lichter, W.; Dudeck, L. E.; Gargus, J. L.; Lucas, A. H. In Food-Drugs from the Sea Proceedings 1969 Youngken, H. W., Jr., Ed.; Marine Technol. Soc.: Washington, DC, 1970; 281-294.

 ²³ Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. J. Org. Chem.
 1990, 55, 4512-4515.

²⁴ Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508-4512.

²⁵ Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203.

quantités de tunicier nécessaires aux études biologiques auraient été énormes. Cependant, la synthèse totale ne présentait un rendement global que de 0,75% et n'était donc pas un moyen efficace d'obtenir le produit d'intérêt. C'est l'aquaculture qui s'est révélée être une solution intermédiaire avec l'élevage côtier des tuniciers. Enfin, le laboratoire PharmaMar a trouvé une solution encore plus satisfaisante puisque la production de ET-743 à l'échelle du kilo est devenue possible, grâce à la fermentation de *Pseudomonas fluorescens* qui a permis l'isolement d'un intermédiaire avancé, la cyanosafracine B, à partir de laquelle il ne restait plus qu'à effectuer l'hémisynthèse.²⁶ Celle-ci a rendu possibles des études plus approfondies de l'activité de l'ET-743 et de mener à bien les études cliniques pour aboutir à son autorisation de mise sur le marché sous le nom de Yondelis, recommandé pour le traitement du sarcome des tissus mous. L'ET-743 fait aujourd'hui l'objet d'essais cliniques pour le traitement d'autres pathologies cancéreuses.



Schéma 2 : De la bactérie au médicament

La nature est donc source d'une grande diversité moléculaire. Certaines de ces molécules présentent des activités qui peuvent être bénéfiques à l'homme, à lui d'en trouver l'utilité puis de mettre au point des moyens d'obtenir ces substances sans impacter l'environnement. Ceci représente un défi énorme à relever, eu égard à la complexité de chaque étape du processus, mais ces obstacles méritent d'être franchis, des patients étant dans l'attente de traitements pour leur pathologie.

Parmi les molécules marines présentant des activités biologiques intéressantes, les trachycladindoles ont particulièrement attiré l'attention de notre équipe. Il s'agit de composés indoliques guanidylés issus de l'éponge marine *Trachycladus laevispirulifer* qui feront l'objet du chapitre suivant.

²⁶ Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545-2548.

Les Trachycladindoles - Bibliographie

Il existe dans les fonds marins une multitude d'éponges, dont certaines sont très certainement encore inconnues. Dans le but de découvrir de nouvelles espèces contenant des molécules originales, des campagnes de récolte sont organisées partout dans le monde. C'est lors d'une de ces campagnes qu'a été isolée l'éponge *Trachycladus laevispirulifer* (Figure 1).

I - Trachycladus laevispirulifer

En 1993 Molinski a récolté l'éponge *Trachycladus laevispirulifer* dans le golfe d'Exmouth, à l'Ouest de l'Australie (Figure 6).²⁷



Figure 6 : Trachycladus laevispirulifer

En 1995, la purification sur silice puis en phase inverse de l'extrait au méthanol de cette éponge avait permis d'isoler les trachycladines A et B (Figure 7). Ces deux molécules sont des nucléosides de type 2'-C-méthyl-5'-déoxyribofuranoside. La trachycladine A a montré des propriétés cytotoxiques sur des cellules leucémiques CCRF-CEM et des cellules tumorales du colon (HCT-116) et du sein (MCF-7, MDA-MB435 et MDA-N). La trachycladine B a quant à

²⁷ Searle, P. A.; Molinski, T. F. J. Org. Chem. **1995**, 60, 4296-4298.

elle montré une toxicité modérée envers *Artemia*, mais elle a été isolée en quantité trop faible pour pouvoir réaliser davantage de tests biologiques.



Figure 7 : Les trachycladines

Cette même année, *Trachycladus laevispirulifer* a également été récoltée dans la Baie de Port Philip au large de Melbourne en Australie.²⁸ En 2001, Robert Capon de l'Université de Queensland en Australie a rapporté que l'extrait brut à l'éthanol présentait des activités inhibitrices du développement larvaire du parasite *Haemonchus contortus* et de la croissance du champignon *Saccharomyces cerevisae*. Cet extrait a alors été décanté et concentré sous vide puis trituré au dichlorométhane pour fournir l'onnamide F après purification sur colonne de gel de silice (Figure 8). L'onnamide F s'est montré sélectivement cytotoxique envers les cellules eukaryotes puisqu'actif sur des cellules tumorales du colon (HCT-116) et du sein (MCF-7, MDA-MB435 et MDA-N) mais pas envers des prokaryotes telles que *Bacillus subtilis* ou la plus étudiée *Eschericha coli*.



Figure 8 : L'onnamide F

En 2001 toujours, lors d'une campagne de prospection au large de la Grande Baie Sud de l'Australie, l'équipe de Capon a à nouveau récolté l'éponge *Trachycladus laevispirulifer*.²⁹ Il s'agissait d'une vaste opération de prélèvement au cours de laquelle plus d'une centaine d'espèces ont été recueillies. Après leur collecte les spécimens marins ont été stockés dans l'éthanol à -30°C puis une portion de chaque extrait a été décantée, concentrée sous vide et

²⁸ Vuong, D.; Capon, R. J.; Lacey, E.; Gill, J. H.; Heiland, K.; Friedel, T. J. Nat. Prod. **2001**, *64*, 640-642.

²⁹ Capon, R. J.; Peng, C.; Dooms, C. Org. Biomol. Chem. **2008**, 6, 2765-2771.

séparée entre le *n*-butanol et l'eau. Un échantillon de chaque fraction a ensuite été transféré dans des plaques 96 puits pour les livrer à des tests d'inhibition de la croissance de lignées cellulaires cancéreuses humaines. A l'issue de ces tests, 110 spécimens marins récoltés présentaient des profils de cytotoxicité prometteurs, dont certains dans leur fraction *n*-butanol, d'autres dans leur fraction aqueuse et certains dans les deux. C'était le cas des extraits de l'éponge *Trachycladus laevispirulifer*. Compte tenu des résultats encourageants que présentait cette éponge lors des essais biologiques, la totalité de l'extrait stocké a été séparée entre le *n*-butanol et l'eau. Le résidu alcoolique a alors été trituré dans l'hexane, le dichlorométhane puis le méthanol. La fraction soluble dans le méthanol a été séparée sur une colonne HPLC en phase inverse, ce qui a permis d'isoler 6 composés : les Trachycladindoles A à F. La fraction soluble dans le dichlorométhane a été triturée dans l'acétonitrile puis le méthanol. La fraction soluble dans le méthanol a subi la même purification pour aboutir au Trachycladindole G.

Après qu'aient été isolés les Trachycladindoles, un co-métabolite non cytotoxique a été détecté et décrit plus récemment.³⁰ Il s'agit du premier isolement d'un nucléoside disulfure naturel : le 9-(5'-déoxy-5'-thio- β -D-xylofuranosyl)adénine disulfure (Figure 9).



9-(5'-Déoxy-5'-thio-β-D-xylofuranosyl)adénine disulfure

Figure 9 : Le 9-(5'-déoxy-5'-thio-6-D-xylofuranosyl)adénine disulfure

L'exemple de *Trachycladus laevispirulifer* démontre une fois de plus la grande diversité moléculaire présente dans les organismes marins.

³⁰ Peng, C.; Gunaherath, G. M. K. B.; Piggott, A. M.; Khalil, Z.; Conte, M.; Capon, R. J. Aust. J. Chem. **2010**, 63, 873-876.

II - Les trachycladindoles

II – 1 - Structure

Grâce à des études de spectrométrie de masse et de RMN l'équipe de Robert Capon a réussi à élucider la structure des sept molécules formant la famille des trachycladindoles (Tableau 1).



Trachycladindole	Х	Y	Z	R
Α	Br	Н	Н	Н
В	Br	Н	Н	Me
С	Br	ОН	Н	Н
D	Br	OH	Н	Me
E	Br	Н	OH	Me
F	Br	ОН	ОН	Me
G	Н	Н	Н	Н

Tableau 1 : Les trachycladindoles

Il est apparu que toutes ces molécules (Tableau 1) sont constituées d'un noyau indolique substitué en position *C-2* par un groupement acide carboxylique et par un motif de type 2-amino-4,5-dihydroimidazole en position *C-3*. Ils portent également en position *C-5* un atome de brome, à l'exception du trachycladindole G.

Le noyau indolique peut présenter un groupement hydroxyle en position *C*-6 comme c'est le cas pour les trachycladindoles C, D et F.

La guanidine cyclique substituant la position *C-3* peut aussi être diversement substituée. Si l'azote *N-12* est toujours méthylé, l'azote *N-10* peut être libre comme c'est le cas des trachycladindoles A, C et G ou bien porter un groupement méthyle. La position *C-9* quant à elle peut être substituée par un groupement hydroxyle, comme pour les molécules E et F.

La présence du cycle dihydroimidazole entraîne l'existence d'un centre stéréogène (trachycladindoles A, B, C, D, G) ou deux lorsque la position *C-9* est substituée (trachycladindoles E et F). Tous les trachycladindoles présentant des activités optiques non nulles, ces centres stéréogènes sont clairement définis. Cependant la stéréochimie relative et absolue de ces composés reste indéterminée.

II – 2 - Biosynthèse

D'après l'équipe de Capon, les trachycladindoles seraient issus du tryptophane (Schéma 3). Celui-ci serait dans un premier temps *N*-guanidylé, la guanidine subirait une méthylation et un cycle à 5 chaînons serait formé entre les positions *C-2* et *C-3* de l'indole. La protonation de cet intermédiaire permettrait alors l'ouverture du cycle en formant le motif énamine et l'installation de l'acide carboxylique en position *C-2*, intermédiaire clef de la biosynthèse des trachycladindoles. En effet, si celui-ci est dans un premier temps cyclisé au moyen d'une enzyme induisant la stéréosélectivité, éventuellement méthylé puis oxydé pour permettre la réaromatisation du noyau indolique, les trachycladindoles A à D et G seraient formés. Si au contraire la guanidinoénamine est d'abord oxydée en époxyde grâce à une enzyme de type oxydase permettant le stéréocontrôle puis cyclisée *via* une substitution nucléophile d'ordre 2, ce sont les trachycladindoles E et F qui seraient synthétisés. Les substituants des positions *C-5* et *C-6* seraient quant à eux installés grâce à des enzymes de type bromopéroxydase ou oxydase.³¹

³¹ Butler, A.; Walker, J. V. Chem. Rev. **1993**, *93*, 1937-1944.

Les trachycladindoles - Bibliographie



Schéma 3 : Hypothèse de biosynthèse des trachycladindoles

II – 3 - Activité biologique

Une fois les composés séparés et isolés, ceux-ci ont été testés séparément afin de connaître précisément l'activité biologique de chacun (Tableau 2). Ces tests ont été menés sur des lignées cellulaires cancéreuses du poumon (A549), du sein (MDA-MB-231) et colorectales (HT29).

Trachycladindole	Activité	Poumon A549 (μM)	Colon HT29 (µM)	Sein MDA-MB-231 (μM)
Α	GI ₅₀	6.5	2.9	1.2
	TGI	9.2	7.4	1.6
В	GI ₅₀	1.3	0.5	2.7
	TGI	2.0	1.8	5.1
С	GI ₅₀	19.8	4.8	12.2
	TGI	-	18.1	-
D	GI ₅₀	1.7	0.4	2.4
	TGI	1.9	0.9	5.7
Е	GI ₅₀	0.5	0.3	1.1
	TGI	0.7	0.8	2.1
F	GI ₅₀	1.2	0.8	2.3
	TGI	1.7	1.8	3.6
G	GI ₅₀	-	-	-
	TGI	-	-	-

Tableau 2 : Activités biologiques des trachycladindoles

 GI_{50} : Inhibition de 50% de la croissance T GI_{50} : Inhibition totale de la croissance - : Pas d'activité à 30 μ M

Il apparaît à la lecture du tableau que ce sont les trachycladindoles D, E et F qui sont les plus actifs, ceux-ci présentant des CI₅₀ de la croissance tumorale de l'ordre du micromolaire ou submicromolaire.

II - 4 - Relations structure-activité

La comparaison des activités du trachycladindole B (Tableau 2) avec le A et du D avec le C indique que la méthylation de l'azote *N-10* est favorable à l'activité inhibitrice.

La présence de l'atome de brome en position *C-5* semble indispensable à l'activité des trachycladindoles puisque le G qui ne porte pas cet atome n'est pas actif à 30 μ M alors que le A est actif bien en-deçà de cette concentration.

La substitution du carbone *C-9* par un groupement hydroxyle apparaît aussi comme bénéfique à l'activité. En effet, le trachycladindole E qui porte ce groupe fonctionnel a des valeurs de GI₅₀ plus faibles que le B. Il en va de même pour les D et F, respectivement.
Enfin, en comparant les activités des trachycladindoles B et D ou E et F, aucune tendance claire n'est notable. La présence du groupement hydroxyle en position *C*-6 ne semble donc pas indispensable à la cytotoxicité.

Ces composés ayant des activités biologiques intéressantes et des structures originales, il a été décidé d'en entreprendre la synthèse totale. De plus, réaliser leur synthèse permettrait d'établir leurs configurations absolues et relatives comme ça a été le cas pour les hamacanthines A et B (Figure 10), molécules présentant certaines similarités avec les trachycladindoles, elles aussi isolées d'une éponge marine.^{32,33}

Hamacanthine B

Figure 10 : L'hamacanthine B

³² Gunasekera, S. P.; McCarthy, P. J.; Kelly-Borges, M. J. Nat. Prod. **1994**, *57*, 1437-1441.

³³ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. J. Org. Chem. **2002**, 67, 1396-1398.

II – 5 – D'autres molécules marines structurellement proches

Il existe de nombreuses molécules marines présentant un fragment éthane-1,2-diamine en position *C-3* de l'indole.³⁴ Celles-ci sont majoritairement issues d'éponges ou de tunicier et nombreuses sont celles qui présentent des activités biologiques antifongiques, antibactériennes, antivirales ou cytotoxiques.

II – 5 – 1 – Les Discodermindoles

En 1991 a été isolée de l'éponge *Discodermia polydiscus* récoltée au large des Bahamas une molécule présentant un motif guanidine cyclique en position *C-3* de l'indole et un atome de brome en position *C-5* (Figure 11).³⁵ Le discodermindole est cytotoxique *in vitro* sur les lignées cellulaires murines P-388 (leucémie, $CI_{50} = 1,8 \mu g/mL$), pulmonaires humaines A-549 ($CI_{50} = 4,6 \mu g/mL$) et du côlon humain HT-29 ($CI_{50} = 1,2 \mu g/mL$). Un analogue présentant lui aussi des activités cytotoxiques contre des cellules leucémiques murines P-388 ($CI_{50} = 4,6 \mu g/mL$) et pulmonaires humaines A-459 ($CI_{50} = 5,0 \mu g/mL$) a été isolé en 2004, le 6-hydroxydiscodermindole.³⁶



Figure 11 : Les discodermindoles

Il n'existe à ce jour aucune synthèse totale de ces molécules.

Ces molécules présentant de grandes similarités avec les trachycladindoles, elles ont servi de référence à Capon pour l'élucidation de leur structure.²⁹

³⁴ Golantsov, N.E.;. Festa, A. A., Karchava, A. V.; Yuroskvaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 203-225.

³⁵ Sun, H. H.; Sakemi, S. *J. Org. Chem.* **1991,** *56*, 4307-4308.

³⁶ Cohen, J.; Paul, G.; Gunasekera, S.; Longley, R.; Pomponi, S. *Pharm. Biol.* **2004**, *42*, 59-61.

II - 5 - 2 - Les Topsentines

II – 5 – 2 – 1 - Structure

Les topsentines (Figure 12) sont isolées à partir des éponges marines *Topsentia genetrix*,^{37,38} *Spongosorites sp.*³⁹ ou encore *Raphisia lacazei*.⁴⁰ Elles sont toutes articulées autour d'un squelette bisindolique. Les deux indoles sont reliés entre eux par un motif carbonylimidazole ou carbonylimidazoline. Ce sont les premiers alcaloïdes marins isolés ayant pour parent chimique la tryptamine. Ils peuvent être substitués en 6' et 6'' par des atomes de brome ou des groupements hydroxyle. Parmi les topsentines, certaines possédent un espaceur carbonylimidazoline et peuvent voir celui-ci substitué par un groupe méthyle.



 $\begin{aligned} \mathsf{R} &= \mathsf{R}' = \mathsf{H} : \text{topsentine A} \\ \mathsf{R} &= \mathsf{H}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{OH} : \text{topsentine ou topsentine-B}_1 \\ \mathsf{R} &= \mathsf{Br}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{OH} : \text{bromotopsentine ou topsentine-B}_2 \\ \mathsf{R} &= \mathsf{Br}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{H} : \text{bromodéoxytopsentine} \\ \mathsf{R} &= \mathsf{H}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{Br} : \text{isobromodéoxytopsentine} \\ \mathsf{R} &= \mathsf{OH}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{H} : \text{isotopsentine} \\ \mathsf{R} &= \mathsf{R}' = \mathsf{OH} : \text{hydroxytopsentine} \\ \mathsf{R} &= \mathsf{H}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{OMe} : \mathit{O}\text{-méthyltopsentine} \\ \mathsf{R} &= \mathsf{Br}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{Br} : \text{dibromodéoxytopsentine} \end{aligned}$



 $\label{eq:response} \begin{array}{l} \mathsf{R} = \mathsf{R}' = \mathsf{Br}, \, \mathsf{R}'' = \mathsf{Me}: \text{topsentine } \mathsf{C} \\ \mathsf{R} = \mathsf{R}' = \mathsf{R}'' = \mathsf{H}: \text{topsentine } \mathsf{D} \\ \mathsf{R} = \mathsf{Br}, \, \mathsf{R}' = \mathsf{R}'' = \mathsf{H}: 4,5\text{-dihydrodéoxybromotopsentine} \end{array}$

Figure 12 : Les topsentines

II – 5 – 2 – 2 – Activité

La bromodéoxytopsentine a montré des activités cytotoxiques sur des cellules leucémiques humaines K-562 avec une CL_{50} de 0,6 µg/mL alors que l'isobromodéoxytopsentine présente une activité de 2,1 µg/mL sur les mêmes cellules.

Les topsentines dont les noyaux sont liés par un carboxyimidazole possèdent des activités antivirales et cytotoxiques sur les cellules leucémiques murines P-388, les cellules tumorales

³⁷ Bartik, K.; Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Stoller, C.; Huysecom, J.; Vandevyver, G.; Ottinger, R. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2118-2121.

³⁸ Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447-451.

³⁹ Tsujii, S.; Rinehart, K. L.; Gunasekera, S. P.; Kashman, Y.; Cross, S. S.; Lui, M. S.; Pomponi, S. A.; Diaz, M. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5446-5453.

⁴⁰ Shin, J.; Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Sim, C. J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 647-649.

humaines HCT-8, A-549, K-562 et T47D, les cellules tumorales pulmonaires NSCLC-N6 et sur le mélanome B16.

II – 5 – 2 – 3 – Synthèse

Parmi les synthèses totales décrites des topsentines, deux stratégies différentes se dégagent. La première est basée sur la création du lien imidazole par condensation de deux parties indoliques, la seconde est basée sur une suite de couplages pallado-catalysés.

La première synthèse totale a été décrite par Braekman en 1987 (Schéma 4). La dimérisation de deux motifs cétoimine à partir du 3-acétylindole permet la formation de la topsentine A avec un rendement global de 8,2% en trois étapes.⁴¹



Schéma 4 : Synthèse de la topsentine A selon Breakman

Un an plus tard, Rinehart publie lui aussi une synthèse s'appuyant sur une dimérisation (Schéma 5). Deux entités glyoxalylindole différemment substituées ont été mises en présence d'hydroxyde d'ammonium pour former la topsentine, l'hydroxytopsentine, l'isotopsentine, avec des rendements de 52%, 9,7% et 52% après déprotection et en partant du précurseur chloré.³⁹



Schéma 5 : Synthèse de la topsentine A, hydroxytopsentine et isotopsentine selon Rinehart

En 2000, une approche comparable a été décrite par Horne (Schéma 6). Cette fois c'est l'oxotryptamine qui constitue l'intermédiaire clef, précurseur du dimère. Cette méthode a

⁴¹ Braekman, J. C.; Daloze, D.; Stoller, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 809-812.

permis l'isolement de la topsentine A avec un rendement de 38% sur quatre étapes en partant de l'indole.⁴²



Schéma 6 : Synthèse de la topsentine A selon Horne

C'est en 1996 qu'Achab a le premier décrit une synthèse de la topsentine A et topsentine B₁ *via* des couplages pallado-catalysés (Schéma 7).⁴³ Après la synthèse et la protection adéquate du noyau imidazole, son anion lithié est additionné sur l'indole-3-carboxaldéhyde adéquatement substitué et protégé pour former l'intermédiaire clef iodé qui subit alors un couplage de Stille puis deux déprotections pour aboutir aux molécules-cibles.



Schéma 7 : Synthèse des topsentines A, B₁ et analogues selon Achab

En 1998, Ohta a utilisé une stratégie similaire mais mettant en jeu une réaction de Suzuki (Schéma 8). C'est l'indole qui porte le groupement acide boronique et l'imidazole qui est activé par deux atomes d'iode. Un couplage régiosélectif fournit l'intermédiaire clef dont l'anion lithié issu d'un échange iode-lithium est additionné sur l'amide de Weinreb 3-indolique pour conduire à la topsentine B₁. La sélectivité de la réaction lui a permis d'isoler la topsentine B₁ avec un rendement global de 2%.⁴⁴

⁴² Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2121-2123.

⁴³ Achab, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5503-5506.

⁴⁴ Kawasaki, I.; Katsuma, H.; Nakayama, Y.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1887-1901.



Schéma 8 : Synthèse de la topsentine B selon Ohta

II – 5 – 3 – Les Nortopsentines

II – 5 – 3 – 1 – Structure

Les Nortopsentines, isolées de l'éponge marine *Spongosorites ruetzleri*, sont des analogues ne présentant pas le groupement carbonyle des topsentines (Figure 13).⁴⁵ Les noyaux indoliques peuvent porter un atome de brome en position *C-6'* ou *C-6''*. Il existe de fait 4 nortopsentines, dont une est synthétique, la nortopsentine D qui a été obtenue par hydrolyse de la nortopsentine A.



Figure 13 : Les nortopsentines

II – 5 – 3 – 2 – Activité

Les nortopsentines présentent toutes des activités antifongiques sur *Candida albicans* et des activités cytotoxiques sur les cellules leucémiques murines P-388.

II – 5 – 3 – 3 – Synthèse

Comme pour les topsentines, deux grandes stratégies se dégagent : dimérisation ou couplage pallado-catalysé.

⁴⁵ Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304-4307.

L'équipe de Moody s'est appuyée sur une condensation entre l' α -bromoacétylindole et les 3-indolylcarboxamidines pour former les *N*-Boc-nortopsentines boquées B et D (Schéma 9).⁴⁶



Schéma 9 : Synthèse des nortopsentines B et D N-protégées selon Moody

En 2000, l'équipe de Horne a effectué la synthèse des nortopsentines B et D en utilisant comme intermédiaire clef l'oxotryptamine (Schéma 10).⁴²



Schéma 10 : Synthèse des nortopsentines B et D selon Horne

Toujours en utilisant une étape de condensation, l'équipe de Fresneda a réalisé la synthèse de la nortopsentine D en deux étapes : création d'un intermédiaire de type amide par ligation de Staudinger qui s'auto-condense en présence d'acétate d'ammonium pour former la molécule cible (Schéma 11).⁴⁷



Schéma 11 : Synthèse de la nortopsentine D selon Fresneda

Avant de synthétiser les topsentines,⁴⁴ l'équipe de Ohta s'est penchée sur la synthèse des nortopsentines (Schéma 12). Ils tirent parti de la régiosélectivité des couplages pallado-

⁴⁶ Moody, C.; Roffey, J. R. A. *ARKIVOC* **2000**, *3*, 393-401.

⁴⁷ Fresneda, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. *Synlett* **2001**, 218-221.

catalysés en effectuant deux réactions de Suzuki successives sur un noyau imidazole trihalogéné. C'est ainsi qu'ils obtiennent la nortopsentine C⁴⁸ et la nortopsentine D.⁴⁹



Schéma 12 : Synthèse des nortopsentines C et D selon Ohta

Les nortopsentines A et B ont été obtenues par des stratégies différentes puisque l'halogénation du noyau imidazole se fait une fois celui-ci lié à l'indole (Schéma 13).⁴⁷ Un couplage de Suzuki permet ensuite d'obtenir les molécules cibles.



Schéma 13 : Synthèse de nortopsentines A et B selon Ohta

II – 5 – 4 – Les Hamacanthines

II – 5 – 4 – 1 – Structure

Les hamacanthines A et B (Figure 6) sont constituées d'un noyau 5,6-dihydropirazinone substitué par deux indoles auxquels il est lié en position *C-3'* et *C-3''*. Les noyaux indoliques sont bromés en position *C-6'* et *C-6''*. Les hamacanthines A et B sont isomères de position l'une de l'autre puisque l'hamacanthine A voit son noyau pirazinone substitué en *C-3* et en *C-6* alors que le noyau de l'hamacanthine B l'est en *C-3* et en *C-5*. La configuration absolue de ces molécules a pu être déterminée grâce à leur synthèse totale.^{32,33}

⁴⁸ Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831-1839.

⁴⁹ Kaswasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1994**, 2085-2086.

Les hamacanthines ont été isolées de l'éponge *Hamacantha sp.* en 1994 par l'équipe de Gunaseraka³² puis en 2005 par l'équipe de Oh à partir de l'éponge marine *Spongorites*.⁵⁰



Figure 14 : les hamacanthines A et B

En 2005, l'équipe de Bao⁵¹ a isolé un isomère monobromé dont la configuration absolue du centre asymétrique est inversée de l'hamacanthine B, la (*S*)-6"-débromohamacanthine B ainsi que la (*R*)-6'-débromohamacanthine A et la (*R*)-6"-débromohamacanthine A (Figure 15). La même année, l'équipe de Oh⁵⁰ a isolé la (*R*)-6'-débromohamacanthine B.



Figure 15 : Les débromohamacanthines

Des analogues centrés sur un motif pipérazinone et non plus dihydropyrazinone ont également été découverts (Figure 16). Ils ont été isolés en 2000 par l'équipe de Casapullo à partir de l'éponge *Raphisia lacasei*⁵² à l'exception de la *trans*-3,4-dihydrohamacanthine A qui a été isolée de *Spongorites sp.* en 2005 par Bao⁵¹ et Oh⁵⁰, ce dernier ayant également isolé la *cis*-3,4-dihydrohamacanthine A.

⁵⁰ Oh, K.-B.; Mar, W.; Kim, S.; Kim, J.-Y.; Oh, M.-N.; Kim, J.-G.; Shin, D.; Sim, C. J.; Shin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4927-4931.

⁵¹ Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711-715.

⁵² Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. J. Nat. Prod. **2000**, 63, 447-451.



R = R' = Br : (+)-cis-3,4-dihydrohamacanthine A



R = R' = Br : (+)-cis-3,4-dihydrohamacanthine B R = H, R' = Br : (+)-6'-débromo-cis-3,4-dihydrohamacanthine B R = Br, R' = H : (+)-6''-débromo-cis-3,4-dihydrohamacanthine Bmacanthine A

 $\begin{array}{l} \mathsf{R}=\mathsf{R}'=\mathsf{Br}:(+)\text{-}trans\text{-}3,4\text{-}dihydrohamacanthine A} \\ \mathsf{R}=\mathsf{H}, \mathsf{R}'=\mathsf{Br}:(+)\text{-}6'\text{-}débromo\text{-}trans\text{-}3,4,\text{-}dihydrohamacanthine A} \\ \mathsf{R}=\mathsf{Br}, \mathsf{R}'=\mathsf{H}:(+)\text{-}6''\text{-}débromo\text{-}trans\text{-}3,4,\text{-}dihydrohamacanthine A} \end{array}$

Figure 16 : les dihydrohamacanthines

II – 5 – 4 – 2 – Activité

Alors que les quantités isolées des 3,4-dihydrohamacanthines n'étaient pas suffisantes pour les tester, les hamacanthines A et B ont révélé des activités antibiotiques et antifongiques contre *Candida albicans*, *Candida neoformans* et *Bacillus subtilis*.

II – 5 – 4 – 3 – Synthèse

Plusieurs équipes se sont penchées sur la synthèse totale des hamacanthines. Là encore, deux stratégies se dégagent : condensation ou cyclisation pour former les noyaux pipérazinone.

Fidèle à l'utilisation de l'oxotryptamine comme produit de départ pour la condensation formant le cycle central, Horne et son équipe ont préparé les *cis*- et *trans*-6',6''-didébromo-3,4-dihydrohamacanthines A et les *cis*- et *trans*-6''-didébromo-3,4-dihydrohamacanthines A par condensation puis réduction (Schéma 14).⁵³

⁵³ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 941-943.



Schéma 14 : Synthèse des dihydrohamacanthines selon Horne

C'est en 2001 qu'a été décrite la première synthèse de l'hamacanthine A, celle-ci ayant permis de déterminer la stéréochimie absolue des molécules naturelles grâce à une stratégie stéréo-divergente basée sur l'utilisation de l'AD-Mix α ou β permettant d'obtenir deux diols énantiomères l'un de l'autre (Schéma 15).⁵⁴



Schéma 15 : Synthèse énantiodivergeante de précurseurs des hamacanthines et de leurs énantiomères

Le diol **B** a ensuite été converti en azoture (Schéma 16) qui a été réduit pour permettre l'addition de l'amine obtenue sur le chlorure d'oxalylindole. L'alcool primaire est transformé à son tour en azoture qui sera aussi réduit pour permettre la cyclisation. La *(R)*-hamacanthine A est alors obtenue. Celle-ci ayant un pouvoir rotatoire opposé à celui de la molécule naturelle, il a été établi que l'hamacanthine A naturelle est de configuration *(S)*.

⁵⁴ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. J. Org. Chem. **2001**, 66, 4865-4869.



Schéma 16 : Synthèse de la (R)-hamacanthine A selon Wang

En 2002, Wang et son équipe ont utilisé le diol énantiomère **A** pour former par une suite de réactions similaires l'hamacanthine B (Schéma 17).⁵⁵ Là encore la configuration absolue du produit naturel a pu être déterminée grâce à la comparaison des pouvoirs rotatoires.



62%, Hamacanthine B, 20%

Schéma 17 : Synthèse de l'hamacanthine B selon Wang

Diverses synthèses utilisant cette même chimie impliquant des azotures et des dihydroxylations ou hydroxyaminations asymétriques de Sharpless ont par la suite été

⁵⁵ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1396-1398.

décrites. Elles ont permis d'obtenir l'hamacanthine A naturelle,⁵⁶ les hamacanthines A et B racémiques⁵⁷ ou énantiopures⁵⁸ ainsi que divers analogues.

En résumé, les molécules indoliques présentant un motif éthane-1,2-diamine en position *C-3* sont peu nombreuses. Deux stratégies ont été développées : la condensation ou les couplages métallo-catalysés. Cependant, pour les trachycladindoles comme pour les discodermindoles, ces stratégies ne sont pas adaptées. En effet, le motif 2-amino-4,5-dihydroimidazole substitué des trachycladindoles ne peut être formé par ces séquences. De plus, les trachycladindoles ayant les activités les plus intéressantes présentent deux centres stéréogènes à contrôler. Il est donc nécessaire de trouver une méthode permettant la formation de la guanidine cyclique de manière stéréocontrôlée. Une autre approche a donc été envisagée, mettant en œuvre une méthodologie récemment développée au laboratoire : l'alkoxyamination sélective d'énamides.

⁵⁶ Yang, C.-G.; Wang, J.; Tang, X.-X.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 383-394.

⁵⁷ Kawasaki, T.; Kouko, T.; Totsuka, H.; Hiramatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8849-8852.

⁵⁸ Kouko, T.; Matsumura, K.; Kawasaki, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2309-2318.

Vers la Synthèse Totale des Trachycladindoles -Résultats

I – L'alkoxyamination sélective d'énamides

Au sein du laboratoire il a été observé, lors de travaux portant sur l'aziridination d'énamines, que dans les conditions standards d'aziridination catalysés au cuivre avec un iminoiodane comme précurseur de nitrène, l'énamine **1** ne fournit pas l'aziridine attendue **2** mais le produit formel d'alkoxyamination diastéréosélective **4**, dont la configuration relative a été déterminée par rayons X (Schéma 18).⁵⁹ Un phénomène semblable avait déjà été observé pour des indoles,⁶⁰ notamment au laboratoire.⁶¹ Dans le cas présent, le groupement éthoxy provient de l'éthanol utilisé comme stabilisant du dichlorométhane, solvant de la réaction.



Schéma 18 : Alkoxyamination sélective d'énamines

Un travail de mise au point a permis de déterminer les meilleures conditions pour mener à bien cette réaction d'alkoxyamination régio et diastéréosélective : l'énamine aromatique de départ protégée par un groupe sulfonyle est mise en présence d'une quantité catalytique de Cu(MeCN)₄PF₆, de tamis moléculaire 4 Å en poudre, d'un équivalent d'alcool et d'un équivalent de PhI=NNs comme précurseur de nitrène dans le dichlorométhane stabilisé sur amylène afin de contrôler la quantité de nucléophile introduit. Les rendements obtenus vont alors de 50 à 80 %.

Une version asymétrique de cette réaction a également été développée : en introduisant dans le milieu réactionnel un équivalent, par rapport au catalyseur, de ligand de type bisoxazoline énantiopur, les produit d'alkoxyamination sont obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 94%.

⁵⁹ Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. Org. Lett. **2011**, *13*, 5792-5795.

⁶⁰ (a) Padwa, A.; Stengel, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137–2139. (b) Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377–6386.

⁶¹ Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1634–1637.

Le mécanisme exact de cette réaction n'a pour l'instant pas été élucidé. Plusieurs hypothèses sont à envisager, notamment le passage par l'aziridine **2**, probablement formée stéréosélectivement (Schéma 19).



Schéma 19: Equilibres tautomériques et produits associés

Il apparaît toutefois que cet intermédiaire peut être en équilibre avec deux formes zwitterioniques **3** et **5** (Schéma 19). Au regard du produit formé, l'équilibre est fortement déplacé vers le zwitterion **3** et non vers le **5** qui conduirait aux régioisomères **6** et **7** au lieu du produit réellement isolé **4**. Ceci s'explique probablement par l'assistance du doublet de l'azote qui favoriserait l'ouverture de l'aziridine **2**, et par le groupement électroattracteur nosyle qui stabilise l'amidure formé. Par ailleurs, le passage par un intermédiaire iminium expliquerait l'addition de l'éthanol, pourtant faiblement nucléophile, sans qu'une activation ne soit nécessaire. Enfin, un pseudo cycle à 6 chaînons en conformation chaise formé par interactions électrostatiques lors de l'attaque de l'alcool pourrait expliquer la sélectivité de la réaction pour le stéréoisomère *syn* (Schéma 20).



Schéma 20 : Hypothèse mécanistique

La réaction d'alkoxyamination permet donc un accès régio-, dia- et énantiosélectif au motif α -amino-hémiaminal. Or les trachycladindoles présentent un tel motif sur le noyau guanidine cyclique. Cette réaction permettrait donc d'accéder rapidement à la partie la plus complexe des trachycladindoles et potentiellement à la détermination de leur stéréochimie relative et absolue. C'est pourquoi la rétrosynthèse a été pensée de façon à mettre en œuvre cette réaction.

II – Approche rétrosynthétique des trachycladindoles

Les trachycladindoles D, E et F étant les plus actifs, ce sont eux qui ont le plus attiré notre attention et sur lesquels se sont focalisés les efforts de synthèse (Figure 17).



Figure 17 : Trachycladindoles D, E et F

La guanidine cyclique **A** pourrait être formée par cyclisation des deux azotes *N-10* et *N-12* déprotégés autour du motif imine (Schéma 21). Les deux azotes pourraient être alors substitués par le même groupement protecteur afin d'obtenir la diamine en une étape de déprotection pour permettre la condensation sur le bromure de cyanogène. Cependant, ce réactif étant hautement toxique, une synthèse séquencée mettant en jeu deux groupements protecteurs orthogonaux a été envisagée. Le motif α -amino-hémiaminal **B** pourrait être obtenu par l'alkoxyamination de l'énamine correspondante **C**, ce qui permettrait en une étape, l'introduction stéréocontrôlée des fonctions amine et hydroxyle sur la double liaison. L'énamine serait formée par couplage cupro-catalysé entre l'amine secondaire correspondant et l'iodure de vinyle **D**, synthétisée par homologation du dérivé bromé. Ce dérivé bromé serait lui obtenu par bromation en conditions radicalaires du 3-méthylindole **E** correspondant. Le méthyle indole permettrant la bromation en vue de l'homologation pour former l'iodure de vinyle pourrait être synthétisé par une séquence Japp-Klingemann-Fischer sur la *para*-bromoaniline **F** hydroxylée (trachycladindole D et F) ou non (trachycladindole E) en présence d' α -éthylacétoacétate d'éthyle.



Schéma 21 : Rétrosynthèse envisagée

Les travaux déjà effectués au laboratoire tendent à montrer que la synthèse des motifs guanidine cyclique n'est pas sans difficulté. C'est pourquoi avant de commencer la synthèse totale, un modèle synthétique visant à évaluer la pertinence de la rétrosynthèse proposée a été mis au point.

III - Elaboration d'un modèle synthétique simplifié

Afin d'évaluer la pertinence de la rétrosynthèse de la guanidine (Schéma 21) sa synthèse a d'abord été effectuée sur un modèle : la partie indolique de la molécule est remplacée par un noyau phényle.

III – 1 - Choix des groupes protecteurs

Les deux atomes d'azote du cycle doivent être substitués par des groupements protecteurs orthogonaux afin d'éviter l'utilisation de réactifs toxiques tels que le bromure de cyanogène comme expliqué précédemment. Il faudra donc dans un premier temps introduire le motif guanidine sur l'azote *N-1* puis déprotéger l'azote *N-2* afin de fermer le cycle (Schéma 22).

Lors du développement de la réaction d'alkoxyamination d'énamines au laboratoire, il est apparu que l'iminoiodane le plus performant est le dérivé *para*-nitrobenzènesulfonyle (nosyle, Ns). Ce groupement sera donc utilisé pour protéger l'atome d'azote *N-1*. Des travaux de fermeture de guanidine menés au laboratoire ont montré que le groupement triméthylsilyléthanesulfonyle (Ses) était tout indiqué pour ce genre de réaction.⁶² En effet, sa déprotection génère un anion amidure susceptible de réaliser directement la cyclisation sur une guanidine en θ en une seule étape. L'azote *N-2* sera donc protégé par un Ses (Schéma 22).



Schéma 22 : Fermeture de la guanidine

⁶² Sanière, L.; Leman, L. C.; Bourguignon, J.-J.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889-5897.

III – 2 - Préparation du sulfo-énamide

Le sulfonamide secondaire **13** nécessaire au couplage avec l'halogénure de vinyle **14** est préparé par réaction de deux équivalents de méthylamine avec le chlorure de sulfonyle⁶³ **12** dans un mélange chloroforme/eau à reflux⁶⁴ (Schéma 23). L'amide secondaire **13** est obtenu avec un rendement de 96%.



Schéma 23 : Obtention du sulfo-énamide

L'utilisation d'énamides a longtemps été restreinte par le manque de procédures efficaces pour leur synthèse. Cependant, Buchwald a développé une méthode permettant la formation d'énamides par couplage catalysé par le cuivre (I) entre un amide et un halogénure de vinyle.⁶⁵ Cette méthode semble donc toute indiquée puisqu'ici l'atome d'azote est également électro-déficient à cause du groupement sulfonyle.

La réaction du *θ*-bromostyrène **14** avec un léger excès de sulfonamide **13** en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre avec la *N*,*N*'-diméthyléthylènediamine comme ligand et un excès de carbonate de césium au reflux du THF puis la trituration du brut réactionnel dans le pentane a permis d'isoler l'énamide **15** de configuration *E* avec un rendement de 98% (Schéma 23). Le rendement sur les deux étapes est alors de 94%, ce qui permet la préparation d'une grande quantité de produit de départ nécessaire à l'étude.

⁶³ Weinreb, S. M.; Chase, E. C.; Wipf, P.; Venkatraman, S. *Organic Syntheses*, **2004**, 707-710.

⁶⁴ Vigroux, A.; Bergon, M.; Bergonzi, C.; Tisnès, P. J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 11787-11796.

⁶⁵ Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Org. Lett. **2003**, *5*, 3667-3669.

III - 3 - Alkoxyamination

Afin d'obtenir le motif α -amino-hémiacétal **16**, le sulfo-énamide **15** est mis en conditions d'alkoxyamination pour permettre l'introduction régio- et diastéréosélective des atomes d'azote et d'oxygène (Schéma 24).

La réaction de l'énamide **15** avec 1,5 équivalent d'iminoiodane en présence de 20 mol% de cuivre (I) cationique, d'un équivalent d'éthanol et de tamis moléculaire 4 Å dans le dichlorométhane à température ambiante a permis après purification par chromatographie sur gel de silice d'isoler l' α -amino-hémiacétal **16** avec un rendement de 58% sous forme d'un seul diastéréoisomère. La configuration relative de ce composé est attribuée par analogie avec celle du composé **4** obtenue par diffraction de rayons X lors de la mise au point de la réaction. Celle-ci pourra être confirmée par RMN en utilisant l'équation de Karplus sur le produit cyclisé (*vide infra*).



Schéma 24 : Alkoxyamination

Un essai d'alkoxyamination énantiosélective a également été effectué en présence du ligand (S)-BOX à température ambiante (Schéma 25). Après deux heures de réaction et une purification difficile le produit attendu **16*** a été isolé avec un rendement de 32% et présentait un excès énantiomérique de 88%, autorisant une synthèse asymétrique du substrat modèle.



Schéma 25 : Alkoxyamination énantiosélective

Après cristallisation du produit, un cliché de diffraction des rayons X a pu être obtenu, nous permettant ainsi d'assigner la configuration absolue du produit en fonction du ligand utilisé, information jusqu'alors inconnue (Figure 18).

La (S)-BOX permet donc la synthèse du (1S, 2R)- α -amino-hémiacétal.



Figure 18 : Clichés de diffraction des rayons X du produit 16*

III - 4 - Méthylation-déprotection

Le produit naturel cible est méthylé sur chaque azote. De par la voie de synthèse, l'azote *N-10* présente déjà un groupe méthyle. Il faut alors introduire un méthyle sur l'azote *N-12*.

La réaction d'un excès d'iodure de méthyle sur l' α -amino-hémiacétal **16** en utilisant le carbonate de potassium comme base dans le DMF à reflux permet d'isoler le produit méthylé **9** avec un rendement quantitatif (Schéma 26).

La coupure du groupement protecteur nosyle se fait en présence d'un nucléophile fort tel que les dérivés soufrés (Schéma 26). Il existe différents réactifs comme le thiophénol⁶⁶ ou l'acide mercaptoacétique⁶⁷ dont l'usage pour ces réactions est décrit dans la littérature. Après essai de ces deux réactifs, notre choix s'est porté sur le dernier. En effet, l'acide mercaptoacétique et les produits secondaires présentent l'avantage d'être solubles en milieu aqueux et sont donc éliminés par simple lavage à l'eau.

⁶⁶ Wuts, P. G. M.; Northuis, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3889-3890.

⁶⁷ Fukuyama, T.; Jow, C.-K., Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374.

La réaction du produit méthylé **9** avec 3 équivalents d'acide mercaptoacétique et un large excès de DBU dans le DMF à TA pendant 2 heures a permis la formation du produit déprotégé **17** avec un rendement quantitatif (Schéma 26).⁶⁸



Schéma 26 : Méthylation-déprotection

La réaction procède selon un mécanisme de type substitution nucléophile aromatique (Schéma 27) : l'anion sulfure issu de la déprotonation du thiol par le DBU s'additionne en position ipso par rapport à l'atome de soufre, formant ainsi l'intermédiaire de Meisenheimer **9'** stabilisé par mésomérie sur le groupement nitro. La ré-aromatisation du cycle a lieu par élimination du sulfonyle, libérant ainsi de l'oxyde de soufre, le thioéther aromatique et l'amidure correspondant **17'** qui une fois protoné forme l'amine secondaire **17**.



Schéma 27 : Mécanisme de la dénosylation

III - 5 - Guanidylation

L'introduction du motif guanidine peut se faire au moyen de différents réactifs.⁶⁹ Le réactif utilisé doit répondre à deux exigences. La première est la présence d'un groupement partant : comme le substrat comporte un atome d'azote nucléophile, la réaction se fera par un mécanisme de type addition/élimination. La seconde est la protection de la guanidine par

⁶⁸ Farràs, J.; Ginesta, X.; Sutton, P. W.; Taltavull, J.; Egeler, F.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7665-7674.

⁶⁹ Castagnolo, D.; Schenone, S.; Botta, M. Chem. Rev. **2011**, 111, 5247-5300.

un groupement orthogonal à ceux déjà présents et qui pourrait être éliminé lors de la fermeture de la guanidine. Généralement les réactifs de guanidylation sont activés par un thiométhyle ou un imidazole. Nous avons choisi d'utiliser la *S*-méthylthiourée doublement protégée par des groupes Boc.

Afin d'activer l'atome de soufre du précurseur de guanidine, du chlorure de mercure est souvent utilisé en quantité stœchiométrique. Cependant, les sels de mercure sont fortement toxiques et difficiles à éliminer lors des purifications. Le chlorure de mercure est donc remplacé par du triflate d'argent moins toxique, plus facile à éliminer et tout aussi performant.⁷⁰

L'amine secondaire **17** formée lors de l'étape de déprotection est mise en présence de 3 équivalents de triéthylamine, de 1,3 équivalent de *S*-méthylthiourée et de 1,4 équivalent de triflate d'argent dans le DMF à TA afin de former le produit guanidylé **10** (Schéma 28). Celui-ci se dégradant sur silice, il n'est pas purifié. En outre, l'analyse RMN du brut réactionnel indique que la pureté du composé est suffisante pour poursuivre la synthèse sans purification.



Schéma 28 : Guanidylation

III - 6 - Déprotection-cyclisation

Le clivage du groupement Ses a lieu en présence d'un anion fluorure. Celui-ci attaque l'atome de silicium, provoquant l'élimination d'éthylène, de dioxyde de soufre et finalement la formation de l'amidure correspondant **10'**. Dans notre cas, l'amidure **10'** peut alors attaquer le carbone de l'imine et par addition-élimination former la guanidine cyclique **11** en éliminant du *tert*-butoxycarbamate. La réaction de la guanidine **10** avec le fluorure de

⁷⁰ DeMong, E.; Williams, R. M. J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 8561-8565.

tétrabutylammonium dans le THF à 50 °C aboutit à la formation du produit cyclisé **11** avec un rendement de 25% (Schéma 29).



Schéma 29 : Déprotection-cyclisation de la guanidine

Ce rendement pourrait probablement être amélioré en jouant sur la concentration, la température et le temps de réaction. Des essais avec d'autres réactifs seraient à envisager, notamment en changeant le groupe partant. Par exemple, des méthodes mettant en jeu des isothiocyanates permettent la formation de guanidines diversement substituées en deux étapes par addition séquentielle d'amines (Schéma 30).⁷¹ De plus, la coupure du groupement Boc a généralement lieu en milieu acide, ce qui pourrait provoquer la dégradation du motif hémi-aminal. Il est donc nécessaire d'envisager une alternative à l'utilisation de Boc pour protéger la guanidine. Le Cbz, clivable par hydrogénolyse semblerait tout indiqué.

Schéma 30 : Les isothiocyanates comme précurseurs de guanidine

L'analyse RMN du produit isolé **11** a permis de déterminer la constante de couplage entre les deux hydrogènes des centres stéréogènes. Grâce à cette valeur et à l'équation de Karplus, l'angle dièdre peut être déterminé. La constante s'élevant à 9,6 Hz, l'angle dièdre entre ces deux atomes est d'environ 40°. Le produit formé est donc de configuration *cis* (Figure 19). Ces résultats sont en accord avec les valeurs calculées par modélisation moléculaire.

⁷¹ Linton, B. R.; Carr, J. A.; Orner, B. P.; Hamilton A. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1566, 1568.



Figure 19 : Constante de couplage du produit cyclisé

En effet, chacun des diastéréomères a été modélisé en utilisant le champ de force MM3⁷² auquel la méthode Monte Carlo⁷³ a été appliquée pour générer 1000 conformères. L'énergie de ces 1000 conformères a ensuite été minimisée par la méthode Polak-Ribière.⁷⁴ Les trois conformères de plus basse énergie ont été retenus pour chacun des deux diastéréomères. L'angle dièdre moyen entre les protons diastéréogéniques a ensuite été calculée et enfin, la constante de couplage ³J a été établie en utilisant la loi de Karplus : ³J(ϕ) = 12cos²(ϕ)-cos(ϕ)+2. L'angle moyen ϕ_{cis} étant de 11.66°, la constante théorique serait de 12Hz et l'angle moyen ϕ_{trans} étant de 117.41°, la constante de couplage théorique serait de 5Hz. La valeur mesurée par RMN étant plus proche de 12Hz, c'est bien le produit *cis* qui est formé.

III - 7 - Une voie alternative de guanidylation-cyclisation

Des travaux ont été menés dans le but d'améliorer le rendement de la fermeture de la guanidine : plutôt que de fermer le cycle par coupure du Ses, en dernière étape le fermer par coupure du nosyle tandis que c'est l'autre azote qui portera le motif guanidine acyclique (Schéma 31).



Schéma 31 : Voie de cyclisation alternative

⁷² Allinger, N. L. J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 8127

⁷³ Chang, G. J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 4379

⁷⁴ Polak, E., Ribière, G. Revue française Inf. Rech. Oper. **1969**, 35, 43

Pour ce faire il faut donc installer la guanidine sur l'azote *N-12* et donc tout d'abord rompre la liaison *N-Ses* du produit d'alkoxyamination méthylé **9**. Les essais menés en ce sens faisant varier la source de fluorure, le solvant et la température (Tableau 3) n'ont abouti qu'à l'élimination du groupement éthoxy avec un rendement de 15% (entrée 2) et jamais au produit désiré.



Entrée	Substrat	Source de fluorure (éq.)	Solvant (mmol/mL)	Température (°C)	Temps (h.)	Produit (%)	
1	9	TBAF (10)	THF (0,11)	TA	24	-	
2	9	TBAF (5)	THF (0,11)	ТА	24	19 (15%)	
3	9	CsF (10)	DMF (0,11)	50	24	-	
4	9	TASF (10)	THF (0,11)	TA	24	-	
Tableau 3 : Essais de clivage du Ses sur le produit d'alkoxyamination méthylé							

Ce résultat n'est pas inintéressant puisque certains trachycladindoles ne présentent pas ce motif éthoxy et il a été décidé de tester la stratégie de fermeture de la guanidine sur le produit dé-éthoxylé **19**. Pour obtenir le produit avec un meilleur rendement, la dé-éthoxylation a été réalisée avec du trifluoroborane comme acide de Lewis en présence de triéthylsilane jouant le rôle de réducteur pour fournir la diamine **20** avec un rendement quasi-quantitatif (Schéma 33). La méthylation de l'azote nosylé **20** dans des conditions standards a permis d'obtenir l'éthane-diamine protégée **19** avec un rendement de 93%.



Schéma 32 : Dé-éthoxylation-méthylation du produit d'alkoxyamination

Cependant, ni l'action du TBAF ni l'action du fluorure de césium (Tableau 4) n'ont permis d'isoler l'amine déprotégée attendue **21**: l'amidure intermédiaire **19'** agit comme un

nucléophile fort et attaque sur le groupement nosyle selon le mécanisme de déprotection de celui-ci *via* l'intermédiaire de Meisenheimer (voir Schéma 27). Le produit formé est donc la *para*-nitroaniline correspondante **22**, invalidant cette voie de synthèse.



Schéma 33 : Essai de déprotection du produit dé-éthoxylé 19

Entrée	Substrat	Source de fluorure (éq.)	Solvant (mmol/mL)	Température (°C)	Temps (h.)	Produit (%)
1	19	TBAF (10)	THF (0,11)	50	96	-
2	19	TBAF (10)	THF (0,11)	50	16	22 (24%)
3	19	TBAF (5) / CsF (5)	THF (0,11) / DMF (0,11)	ТА	48	22 (24%)

Tableau 4 : Essais de clivage du Ses sur le produit de dé-éthoxylation

IV - Travaux parallèles à la synthèse du modèle

De nombreux essais de cristallisation du produit d'alkoxyamination énantioenrichi **16*** ont été nécessaires à l'obtention d'un monocristal exploitable en diffraction. Parallèlement à ces travaux, des essais de synthèse d'une diamine au pouvoir rotatoire et à la configuration absolue connus ont été menés afin de déterminer la stéréochimie absolue du produit formé par comparaison des pouvoirs rotatoires. La diamine la plus proche du produit d'alkoxyamination répondant à ces critères est la diamine **23*** (Figure 20).⁷⁵



Figure 20 : Diamine chirale 23*

Le fait qu'elle ne présente qu'un seul centre stéréogène n'est pas un obstacle à l'élucidation de la configuration de l' α -amino-hémiaminal puisque connaissant la relation de stéréochimie relative entre les deux atomes d'azote, il suffit de connaître la configuration absolue de l'un pour connaître celle de l'autre.

La séquence réactionnelle précédente (Schéma 33) a donc à nouveau été appliquée à partir de **16*** pour conduire à la diamine énantioenrichie **19***. Si la coupure du nosyle n'a pas posé de problème, celle de la liaison *N-Ses* n'a pas été possible, même en présence d'un excès de TBAF à 50°C.



Schéma 34 : Essai de synthèse de la diamine 23*

Cependant, comme le produit **22** formé lors du transfert du groupement *para*-nitrophényle précédemment présenté est proche du produit attendu **23**, la coupure de la liaison azote-

⁷⁵ Buono, G.; Triantaphylides, C.; Peiffer, G.; Petit, F. *Synthesis* **1982**, 1030-1033.

phényle a été envisagée. Tout d'abord le groupement nitro a été réduit pour donner l'aniline **25** qui a ensuite été mise en présence de PhI(OAc)₂ pour réaliser une coupure oxydante.⁷⁶ En raison des faibles quantités de produit disponibles (8 mg de nitroaniline) la diamine **23** n'a pas pu être isolée.



Schéma 35 : Réduction et essai de clivage de la nitroaniline

Ces travaux de synthèse de la diamine ont finalement été abandonnés lorsqu'un monocristal du produit d'alkoxyamination **16*** a pu être obtenu, permettant l'élucidation de sa stéréochimie relative et absolue. Cependant des informations importantes ont pu être tirées de la synthèse du cycle guanidine sur le modèle. La première étant la faisabilité de ce cycle selon notre méthode, permettant le contrôle des centres. Aussi nous avons validé le choix des groupements protecteurs et mis en lumière la difficulté du clivage du groupement Ses selon son environnement chimique, ce qui nous a permis d'établir l'ordre des étapes de synthèse de la guanidine. Enfin, ces travaux nous ont permis de déterminer la stéréochimie du produit obtenu lors de l'alkoxyamination en fonction du ligand utilisé ce qui nous permettra de déterminer la stéréochimie du produit naturel une fois sa synthèse achevée par comparaison avec les pouvoirs rotatoires rapportés par Capon.

A ce stade de l'étude, la synthèse du produit naturel a été envisagée.

⁷⁶ Wieland, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 131, 570-576.

IV - Vers la synthèse du produit naturel

IV – 1 – Noyau indolique

Le squelette indolique **27** est synthétisé par condensation de l' α -éthylacétoacétate d'éthyle sur le diazonium formé par oxydation de la *p*-bromoaniline **26** grâce à une séquence Japp-Klingemann-Fischer⁷⁷ (Schéma 36). Cette réaction permet d'obtenir le produit de départ de la synthèse à l'échelle de plusieurs grammes en une étape sans purification avec un rendement de 60%.



Schéma 36 : Synthèse du noyau indolique

Cette réaction est d'autant plus intéressante qu'elle permet l'obtention de façon robuste et rapide du noyau indolique autour duquel s'articulent les trachycladindoles A, B, E et G. En effet, le squelette indolique porte en position *C-2* un ester précurseur de l'acide présent sur la molécule naturelle, un groupe méthyle en position *C-3* et un atome de brome en position C-5. La robustesse de cette réaction nous permettrait également de l'effectuer avec la 3-méthoxy-4-bromoaniline afin d'obtenir le précurseur des trachycladindoles C, D et F.

IV - 2 - Protection-bromation

Afin de faciliter les déprotections en fin de synthèse, le produit de la séquence Japp-Klingemann-Fischer **27** est protégé par un groupement Boc (Schéma 37). En effet, ce groupement protecteur peut être ôté en milieu acide, ce qui est avantageux dans le cas de la synthèse envisagée puisque l'ester en position *C-2* peut également être enlevé en conditions acides ainsi que le groupement Boc protégeant l'atome d'azote de la guanidine.

Mis en présence de 1,2 équivalent de dicarbonate de di-*tert*-butyle et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine dans l'acétonitrile à TA, l'indole **27** est protégé avec un rendement quantitatif (Schéma 37).

⁷⁷ Gan, T; Liu, R.; Yu, P.; Zhao, S.; Cook, J. M. J. Org. Chem. **1997**, 62, 9298-9304.

Afin de permettre la formation de l'iodure de vinyle nécessaire au couplage avec le sulfonamide **10**, le groupe méthyle présent en position *C-3* est bromé en conditions radicalaires : l'indole protégé **28** est soumis à l'action de 1,1 équivalent de *N*-bromosuccinimide comme source de brome en présence d'aza-bis-isobutyronitrile comme initiateur radicalaire dans le tétrachlorure de carbone (Schéma 37). Le produit bromé **29** est alors isolé avec un rendement de 98% sur les deux étapes. Les sous-produits de chaque étape étant soit solubles dans l'eau soit précipités dans le pentane, aucune purification sur colonne de gel de silice n'est nécessaire.



Schéma 37 : Protection et bromation du noyau indolique

Ainsi, sur les trois premières étapes de synthèse qui permettent d'obtenir l'intermédiaire **29** sur lequel les groupes fonctionnels finals du noyau indolique sont déjà installés le rendement global est de 59% et seule une étape nécessite une purification sur colonne de gel de silice. Ces étapes sont donc adéquates à la synthèse totale puisque propres, adaptables à de grosses échelles et économes en temps et en moyens.

IV - 3 - Obtention de l'iodure de vinyle

IV - 3 - 1 - Par la méthode de Charette

En vue de former le sulfo-énamide substrat de l'alkoxyamination comme exposé lors de la synthèse du modèle, le dérivé bromé **29** doit être homologué en iodure de vinyle. En effet, la molécule présentant déjà un atome de brome en position C-5, des problèmes de sélectivité risquent de se présenter lors du couplage catalysé par le cuivre. L'utilisation d'un bromure de vinyle semble donc hasardeuse et c'est pourquoi nous avons souhaité obtenir un iodure de vinyle.

Charette a développé une méthode permettant de former des dérivés vinyl-halogénés à partir des halogènures de benzyles correspondants (Schéma 38).⁷⁸



Schéma 38 : Homologation-halogénation de Charette

L'action d'une base forte comme le LiHMDS ou le NaHMDS (selon la méthode) sur le diiodométhane forme l'anion correspondant qui attaque alors le carbone porteur de l'atome de brome selon un mécanisme de type $S_N 2$ (Schéma 39). Le dérivé diiodé ainsi obtenu est alors soumis à l'action d'une seconde base (DBU) provoquant l'élimination d'acide iodhydrique, formant ainsi l'iodure de vinyle souhaité.



Schéma 39 : Mécanisme de l'homologation-halogénation de Charette

Cette réaction permettrait donc en une seule étape d'homologuer l'indole bromé **29**, pour former l'iodure de vinyle de configuration *E*.

Les dérivés halogénés étant généralement sensibles à la lumière, la réaction a été effectuée dans l'obscurité, à -78 °C. Malgré ces précautions, lors de notre première tentative le produit attendu n'a été formé qu'avec un rendement de 9% (Schéma 40).



Schéma 40 : Homologation-iodation

⁷⁸ Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5485-5488.

Ce mauvais résultat pourraît être expliqué par l'instabilité du produit final. Cependant, cette hypothèse est à écarter car un iodure de vinyle indolique similaire mais ne présentant pas d'ester en position *C-2* **33** a été synthétisé par la réaction de Hunsdiecker⁷⁹ avec un rendement de 50% (Schéma 41).



Schéma 41 : Obtention d'un iodure de vinyle par réaction de Hunsdiecker

Le solvant de la réaction utilisé dans la publication de Charette était un mélange THF/éther éthylique 1/1. Dans les mêmes conditions réactionnelles mais en s'affranchissant de l'éther, le rendement passe de 9 à 32% (Tableau 5, entrée 2). Le meilleur résultat a été obtenu en diminuant le temps de S_N2 de l'anion de 16 h à 4 h (entrée 3). En revanche, l'augmentation du temps de contact entre l'intermédiaire diiodé et le DBU chargé de provoquer l'élimination impacte négativement le rendement (entrée 4). De même, la réduction de la quantité de LiHMDS provoque une baisse de rendement (entrée 5) et la formation d'un produit iodé et bromé.

1 THF/Ether 2 2 20 16h à TA 1h 9%	Rdt (%)
	9%
2 THF (0,22) 2 2 2 20 16h à TA 1h 32%	32%
3 THF (0,22) 2 2 2 20 4h à TA 1h 55%	55%
4 THF (0,22) 2 3 2 20 4h à TA 2h 20%	20%
5 THF (0,22) 2 1,5 2 20 4h à -78°C 1h TA 15%+CH ₂ C	6+CH₂CHIBr
6 THF (0,11) 2 2 0 5 4h à TAT 0	
7 THF (0,11) 2 2 2 20 1h à 0°C 0 0 (Mel, Mel, Mel, Mel, Mel, Mel, Mel, Mel,	Vel, MeBr)

Tableau 5 : Essais de formation de l'iodure de vinyle **30** selon le protocole de Charette

Pour une meilleure compréhension de la réaction il a été tenté d'isoler le diiodure intermédiaire (entrée 6). Selon la RMN du brut réactionnel le produit attendu **34** était formé avec un bon taux de conversion après 2 h de réaction à -78°C. En revanche sa purification sur colonne de gel de silice a provoqué sa décomposition et il a été isolé avec un rendement de 9% seulement (Schéma 42).

⁷⁹ Das, J. P.; Roy, S. J. Org. Chem. **2002**, 67, 7861-7864.



Schéma 42 : Isolement de l'intermédiaire di-iodé

La même expérience a été réalisée avec le bromure de benzyle sur lequel Charette a développé sa réaction. Le produit diiodé attendu a été isolé avec un rendement de 64% (Schéma 43).



Schéma 43 : Isolement de l'intermédiaire di-iodé de Charette

Ces deux dernières expériences nous indiquent que ce ne serait ni la formation de l'anion CHI₂⁻ ni la substitution du brome par cet anion qui poseraient problème mais l'élimination.

Comme cette réaction d'homologation-iodation est située en milieu de synthèse, un rendement difficilement reproductible de 55% serait préjudiciable à celle-ci puisqu'il ferait perdre la moitié de la matière synthétisée. D'autres voies d'obtention de l'iodure de vinyle ont donc été explorées.

IV - 3 - 1 - Par la méthode de Takaï

La réaction de Takaï permet de former un iodure de vinyle en faisant réagir un aldéhyde avec l'iodoforme en présence d'un excès de chrome (II) (Schéma 44).^{80, 81}

$$R \stackrel{O}{\stackrel{H}{\longrightarrow}} H \xrightarrow{\begin{array}{c} CHX_{3,} 2 \text{ éq.} \\ CrCl_{2,} 6 \text{ éq.} \\ THF} R \xrightarrow{X}$$

Schéma 44 : Réaction de Takaï

⁸⁰ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 7408-7410.

⁸¹ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 951-953.

Cette réaction appliquée en synthèse totale a notamment permis de synthétiser la $11-(R)-(-)-8-épi-11-hydroxyaphidicoline^{82}$ (Figure 21).



Figure 21 : 11-(R)-(-)-8-épi-11-hydroxyaphidicoline

En revanche, les quantités de chrome utilisées sont importantes et ce composé est à la fois très toxique et nocif pour l'environnement. Une version catalytique en chrome de cette réaction a donc été développée⁸³ et il a été envisagé de l'appliquer à la synthèse de l'iodure de vinyle **30**. La réaction s'appliquant sur un dérivé de type aldéhyde, celui-ci a dû être d'abord préparé.

Pour ce faire, trois méthodes ont été essayées, partant chacune de précurseurs différents.

En partant de l'intermédiaire **29**, en présence de 2-nitropropane et d'hydrure de sodium, l'aldéhyde ciblé a pu être obtenu avec un rendement de 58% (Schéma 45).⁸⁴ L'oxydation est cependant accompagnée de la rupture de la liaison *N-Boc*, ce qui ajouterait une étape de protection supplémentaire par la suite.



Schéma 45 : Synthèse de l'aldéhyde à partir du dérivé 3-méthylbromoindole

Un essai d'oxydation de l'intermédiaire **28** sur sa position pseudo-benzylique a également été effectué (Schéma 46).⁸⁵ L'oxydation au DDQ n'a cependant pas abouti, probablement à cause de la présence du groupement ester, appauvrissant de façon sensible le noyau indolique.

⁸² Bélanger, G.; Deslongchamps, P. J. Org. Chem. 2000, 65, 7070-7074.

⁸³ Takai, K.; Ichiguchi, T.; Hikasa, S. *Synlett* **1999**, 1268-1270.

⁸⁴ Balamurugan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11078-11085.

⁸⁵ Amir-Heidari, B.; Micklefield, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8950-8953.


Schéma 46 : Essai d'oxydation au DDQ

La formylation du noyau indole non méthylé en position *C-3* a finalement été essayée (Schéma 47). L'indole commercialement disponible **37** soumis aux conditions de Vilsmeier-Haack modifiées,⁸⁶ c'est-à-dire en présence de trichlorure de phosphoryle et de méthylformanilide au reflux du DCE, a pu être formylé, donnant le produit **38** avec un rendement de 90%.



Schéma 47 : Oxydation de Vilsmeier-Haack

Ces procédés ont donc permis d'isoler l'aldéhyde dont l'azote indolique est sous sa forme libre **38**. Dans un premier temps la réaction de Takaï a été essayée sur le produit protégé et n'a pas permis de former le produit attendu. Le produit possédant un atome d'azote libre **38** a lui permis d'isoler l'iodure de vinyle **39** dans un mélange Z/E: 60/40 (Schéma 48). Cependant, celui-ci était en mélange avec un autre produit inconnu qui n'a pu être ni identifié ni séparé.



Schéma 48 : Réaction de Takaï catalytique appliquée au composé 38

Comme le mélange présentait une quantité majoritaire d'iodure de vinyle **39**, il a été soumis au couplage avec la Ses-méthylamine **7** afin d'obtenir l'énamide-clef.

⁸⁶ Hickman, Z. L.; Sturino, C. F.; Lachance, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8217-8220.

IV - 4 - Obtention du sulfoénamide

Le mélange **39** issu de la reaction de Takaï a donc été soumis aux conditions de couplage décrites par Buchwald (Schéma 49).⁶⁵ Le produit attendu **40** a été isolé avec un rendement de 22%, ce qui est faible pour cette réaction. Ceci est probablement dû à l'impureté présente dans le mélange et au fait que l'azote de l'indole ne soit pas protégé et donc qu'il puisse interférer avec le cuivre.



Schéma 49 : Couplage de Buchwald sur l'iodure de vinyle non protégé

Les nombreux essais d'homologation-iodation de Charette (Schéma 40) ont permis d'isoler une quantité suffisante d'iodure de vinyle **30** protégé par le groupement Boc pour effectuer des essais de couplage (Schéma 50). Le substrat **30** a donc été soumis aux conditions de couplage décrites précédemment, ce qui a abouti à la formation du produit attendu **41** avec un rendement de 15% et au produit de couplage **40** dont la liaison *N-Boc* a été rompue avec un rendement de 38%, probablement à cause des conditions thermiques et basiques de la réaction. Cependant, aucun produit de couplage sur l'atome de brome n'a été observé, validant la stratégie de différenciation des deux halogènes.



Schéma 50 : Couplage de Buchwald sur l'iodure de vinyle N-protégé

Pour résumer, deux voies de synthèse ont été étudiées pour obtenir l'iodure de vinyle puis l'énamide. L'une utilisant la réaction de Charette permettant de passer directement du dérivé bromé à l'iodure de vinyle, l'autre passant par l'aldéhyde menant à l'iodure de vinyle

Vers la synthèse totale des trachycladindoles - Résultats

par réaction de Takaï. Si l'aldéhyde est obtenu depuis l'indole méthylbromé en *C-3*, le rendement est de 4% sur 6 étapes. Si l'aldéhyde est obtenu par réaction de Vilsmeier-Haack, le rendement est de 17% sur 5 étapes. Cependant ce dernier rendement global est légèrement surévalué puisque la réaction de couplage de Buchwald aboutit à un mélange de produit protégé et déprotégé ; c'est donc le taux de conversion qui a été utilisé.



Schéma 51 : Schéma récapitulatif des voies de synthèse de l'énamide

Ces séquences ne permettant pas d'obtenir le motif sulfoénamide de manière robuste, fiable et avec des rendements satisfaisants, une autre voie de synthèse a été étudiée.

IV - 5 - Obtention du sulfoénamide, une voie de synthèse alternative

En collaboration avec le docteur Kalanidhi Palanichamy, une voie de synthèse permettant d'accéder au motif sulfoénamide avec de meilleurs rendements a été mise au point.

Plutôt que d'obtenir l'iodure de vinyle **30** par la réaction de Takaï ou de Charette, qui n'ont pas donné de résultats satisfaisants en termes de nombre d'étapes et de rendements, il a été décidé de le former par la réaction de Hunsdiecker décrite dans le Schéma 41. Pour évaluer l'influence du groupement protecteur, le indole-3-carboxaldéhyde **38** a été protégé par des groupements benzènesulfonyle, tosyle ou Boc avec des rendements de 66%, 61% et 77%, respectivement (Schéma 52).



Schéma 52 : Protection de l'indole-3-carboxaldéhyde 38

La réaction de Hunsdiecker s'appliquant à des acides α - β -insaturés, il a été nécessaire de synthétiser celui-ci par condensation malonique sur l'aldéhyde (Schéma 53). Dans les conditions réactionnelles le motif acide vinylique est formé mais la réaction est accompagnée de la coupure de la liaison entre l'azote et les groupements protecteurs, aboutissant à l'acide **45** de configuration exclusivement *E* avec des rendements allant de 39 à 83% selon le groupe protecteur.



Schéma 53 : Condensation sur les aldéhydes N-protégés

La réaction de Hunsdiecker a donc été appliquée à l'acide déprotégé **45** pour fournir l'iodure de vinyle *E* attendu **39** avec un rendement de 86% (Schéma 54).



Schéma 54 : Réaction de Hunsdiecker sur l'acide N-déprotégé

Comme le fait que l'azote ne soit pas protégé n'est pas préjudiciable à cette réaction, dans le but d'obtenir l'acide **45** de manière plus directe, la réaction de Hunsdiecker a été effectuée sur le carboxaldéhyde **38** dont l'azote ne porte pas de groupe protecteur. Le produit **45** a été isolé avec un rendement de 95% (Schéma 55).



Schéma 55 : Condensation malonique sur l'aldéhyde libre

Comme le couplage de Buchwald sur l'iodure vinylique non protégé **39** ne présente qu'un rendement de 22% et que la même réaction sur l'iodure vinylique **30** protégé par un groupement Boc a abouti à la rupture de ce dernier, l'azote du composé **39** a été protégé par un groupement tosyle en présence d'un catalyseur de transfert de phase avec un rendement de 65% (Schéma 56).



Schéma 56 : Protection de l'iodure de vinyle

L'iodure de vinyle **46** a alors été engagé dans la réaction de couplage sélectif avec le sulfonamide pour former l'énamide-clef **47** avec un rendement de 66% (Schéma 57).



Schéma 57 : Couplage de Buchwald sur l'iodure de vinyle tosylé

Cette dernière séquence autorise donc l'obtention du substrat de l'alkoxyamination **47**, clef de voûte de notre synthèse, avec un rendement de 32% sur 5 étapes, ce qui représente un net progrès (Schéma 58).



Schéma 58 : Récapitulatif des voies de synthèse étudiées

IV – 6 – Essais d'alkoxyamination du sulfoénamide 47

Une fois le sulfoénamide **47** nécessaire à l'alkoxyamination en main, des essais ont été réalisés dans différentes conditions (Schéma 59, Tableau 6). Dans les conditions standard (Tableau 6, entrée 1) seule la décomposition du produit de départ est observée. Un léger excès d'iminoiodane pouvant aider la réaction, un essai avec 1.5 équivalent de PhINNs a été réalisé (Tableau 6, entrée 2). Le produit de départ a seulement été dégradé. Pour éviter cette dégradation et comme la réaction peut être mise en œuvre à -10°C, un essai a été mené à cette température (Tableau 6, entrée 3). Là encore le produit de départ a été totalement dégradé, aboutissant à un mélange complexe.



Schéma 59 : Essais d'alkoxyamination

Entrée	PhINNs (éq.)	T (°C)	Résultat
1	1	TA	Décomposition totale
2	1.5	TA	Décomposition totale
3	1	-10°C	Décomposition totale
Tableau 6 : Essais d'alkoxyamination			

L'hypothèse principale qui expliquerait ces résultats est que le groupement ester sur la position *C-2* de l'indole combinée au tosyle sur l'azote *N-1* désactive trop la double liaison du système sulfoénamide pour que celle-ci réagisse. Cependant, le produit de départ devrait être retrouvé, ce qui n'est pas le cas puisqu'il est totalement dégradé. Ceci est probablement dû à de nombreuses réactions parasites sur un substrat possédant plusieurs sites réactifs.

Comme l'ester pourrait être responsable de ces échecs, il a été envisagé de le réduire puis de l'oxyder plus tard dans la synthèse.

IV – 6 – 1 – Réduction de l'ester 47 en alcool

Pour éviter l'appauvrissement électronique du sulfoénamide par l'ester en position *C-2*, celui-ci a été réduit en l'alcool correspondant. La réaction du produit de couplage **47** avec 4 équivalents de DIBAL-H dans le dichlorométhane à -78°C a permis d'isoler l'alcool attendu **49** avec un rendement de 78% (Schéma 60).



Schéma 60 : Réduction de l'ester en alcool

Le stockage de l'alcool **49** dans le chloroforme durant une nuit a abouti à la formation partielle du produit de cyclisation **50** avec un rendement de 27% (Schéma 61). Cette cyclisation peut être causée par l'acidité du chloroforme et les éventuelles traces d'eau qui pourraient catalyser la réaction.



Schéma 61 : Cyclisation de l'alcool en présence de chloroforme

Cette réaction inattendue d'une part peut être évitée en neutralisant le chloroforme deutéré et d'autre part nous apporte une information intéressante : puisque cette cyclisation est possible, l'alkoxyamination intramoléculaire pourrait être effectuée. Cependant, les essais engagés en ce sens sur l'alcool **49** n'ont pas abouti. Il a donc été décidé de protéger le groupement hydroxyle puis d'effectuer l'alkoxyamination.

IV - 6 - 2 - Protection de l'alcool 49

Le groupement hydroxyle en *C-2* provenant de la réduction de l'ester a été protégé par le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle TBDMS. L'alcool **49** est mis en présence d'un excès de TBDMSCl et d'imidazole dans le DMF pour être transformé en l'éther silylé correspondant **51** avec un rendement de 63%.



Schéma 62 : Protection de l'hydroxyle

IV - 6 - 3 - Alkoxyamination de l'alcool protégé 51

Un essai d'alkoxyamination du produit protégé **51** a été effectué dans les conditions standards. Il a abouti à la formation de deux produits majoritaires dont les structures n'ont pas pu être déterminées (Schéma 63).



Schéma 63 : Essai d'alkoxyamination de l'éther silylé

De la même façon, les essais d'alkoxyamination intramoléculaire sur l'alcool libre **49** n'ont pas abouti à des résultats satisfaisants.

Comme l'ester ou l'alcool étaient soupçonnés d'être responsables de l'échec des essais d'alkoxyamination, il a été décidé de s'en affranchir dans un premier temps pour l'installer plus tard dans la séquence réactionnelle. Des essais ont donc été menés afin d'obtenir le motif sulfoénamide sur l'indole ne présentant pas de groupement ester en *C-2*.

IV - 7 - Vers l'obtention du sulfoénamide sans ester

La séquence permettant d'obtenir le motif sulfoénamide en position *C-3* a été répétée sur le 5-bromoindole. Cependant, si les premières étapes de formylation et de condensation malonique se déroulent bien de la même façon pour donner l'acide **55** ou **56**, la réaction de Hunsdiecker n'a pas permis d'isoler l'iodure de vinyle souhaité, que l'indole soit protégé ou non (Schéma 64). Il est à noter que si l'indole **54** est protégé, la protection résiste aux conditions de la réaction. La perte des groupements Ts, Bs ou Boc précédemment décrite (Schéma 53) était donc sans doute due à la présence de l'ester fragilisant la liaison N-groupement protecteur, rendant ce dernier plus labile.



Schéma 64 : Essais de synthèse du sulfoénamide sans ester indolique

IV - 8 - Essais d'obtention du sulfoénamide par couplage pallado-catalysé

Witulski a décrit un couplage de Suzuki entre un alcène boronique formé *in situ* par hydroboration de l'ynamide correspondant et un iodure d'indole (Schéma 65).⁸⁷



Schéma 65 : Synthèse de sulfoénamide C-3 indoliques selon Witulski

Cette réaction permettant d'obtenir de façon convergente le motif sulfoénamide, nous avons essayé de l'appliquer à notre molécule. Afin de vérifier que la réaction pourrait

⁸⁷ Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergsträßer, U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473-8480.

s'appliquer à notre substrat indolique, dont la position *C-3* est appauvrie en électrons par l'ester de la position *C-2*, nous avons dans un premier temps essayé la réaction en conservant l'ynamide *N-Bn-Ts* **59** utilisé par Witulski et dont la synthèse sera détaillée dans le chapitre suivant.

Le partenaire indolique **58** de la réaction a été synthétisé par action de diiode en milieu basique à partir de l'indole commercial **37** avec un rendement de 88% (Schéma 66).



Schéma 66 : Synthèse de l'iodo-indole précurseur

L'iodoindole **58** obtenu est alors ajouté avec la soude et le palladium (0) à une solution de catécholborane et d'ynamide **59** ayant réagi pendant 2 h dans le THF dégazé à 80°C. Après 24 h, seuls l'iodoindole de départ **58** et le produit de protodéborylation ou d'hydrogénation **61** ont été isolés (Schéma 67).



Schéma 67 : Essai de synthèse du sulfoénamide selon Witulski

Le fait que le produit de départ soit quasiment intégralement récupéré nous indique que l'ester désactive probablement trop le cycle, rendant la liaison carbone-iode trop pauvre en électrons pour autoriser l'addition oxydante du palladium.

Afin de nous assurer de notre capacité à reproduire la réaction décrite, nous l'avons effectuée sur un substrat utilisé dans la publication : le *N-Boc*-3-iodoindole. La réaction n'a mené qu'à l'isolement de l'indole de départ et des produits de dégradation de l'ynamide ou de l'espèce borylée intermédiaire (Schéma 68). Ce mauvais résultat peut être dû aux faibles quantités manipulées (25 mg d'indole de départ) et à la difficulté d'opérer dans des conditions inertes sur ces échelles, l'ajout de l'indole nécessitant une ouverture du système et donc un éventuel échange gazeux avec le milieu extérieur.



Schéma 68 : Reproduction de la réaction décrite par Witulski

Face à cet échec, une autre façon d'obtenir le motif sulfoénamide a été envisagée : la réduction du produit de couplage de Sonogashira entre l'ynamide et l'indole. Des essais de couplage ont donc été menés en ce sens.

IV – 9 – Essais de couplage de Sonogashira appliqué aux ynamides

Wakamatsu a décrit une réaction de couplage de Heck-Cassar entre des iodures d'aryle et des ynamides catalysée par du palladium (0).⁸⁸



Schéma 69 : Couplage de Heck-Cassar d'ynamides selon Wakamatsu

Classiquement, la réaction de Sonogashira requiert la présence d'un sel de cuivre (I) dans le mélange réactionnel. En effet, celui-ci chélate la triple liaison, exacerbant ainsi l'acidité de l'alcyne, permettant sa déprotonation et ainsi la formation d'une espèce alcynylcuprate. Cette dernière subit ensuite une transmétallation avec l'intermédiaire arylpalladium issu de l'addition oxydante du palladium sur l'halogénure d'aryle pour former un complexe palladié portant les motifs alcyne et aryle. Après l'élimination réductrice du palladium, le produit final est formé (Schéma 70). L'absence du cuivre provoque des chutes significatives de rendements.

⁸⁸ Wakamatsu, H.; Takeshita, M. Synlett **2010**, 2322-2344.



Schéma 70 : Mécanisme du couplage de Sonogashira

La réaction décrite par Wakamatsu n'utilise en revanche pas de cuivre. En effet, l'utilisation de cuivre dans ces réactions pouvant mener à la formation du produit d'homocouplage de l'ynamide,⁸⁹ celui-ci est à proscrire. Il s'agirait donc plutôt d'un couplage de type Heck-Cassar où le palladium jouerait le rôle du cuivre en chélatant l'ynamide (Schéma 71).



Schéma 71 : Proposition de mécanisme du couplage d'halogénure d'aryle avec un ynamide

Afin d'évaluer cette méthode, un substrat modèle indolique a été synthétisé. L'indole est iodé en position *C-3* en milieu basique,⁹⁰ puis immédiatement protégé⁹¹ afin d'éviter l'élimination de l'iode et l'éventuel interférence de l'azote indolique au cours de la réaction (Schéma 72). De plus, Wakamatsu décrit les meilleurs rendements lorsque l'iodure d'aryle

⁸⁹ Saá, C.; Rodríguez, D.; Castedo, L. *Synlett* **2004**, 0377-0379.

⁹⁰ Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132-1134.

⁹¹ Mohanakrishnan, A. K.; Prakash, C.; Ramesh, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3242-3247.

est substitué par un groupement électroattracteur ester. Le benzènesulfonyle pourrait donc être bénéfique à la réaction.



Schéma 72 : Synthèse du produit de départ

Un essai de couplage dans les conditions décrites par Wakamatsu a été effectué entre l'indole iodé protégé et l'ynamide utilisé dans la publication. Le produit attendu **66**, ainsi que le produit d'hydrolyse de l'ynamide **63**, ont été isolés tous deux avec un rendement de 37% (Schéma 73). Les ynamides sont sensibles aux conditions acides et aqueuses : ils peuvent se dégrader en l'acétamide correspondant par hydratation puis en sulfonamide secondaire lors de la purification sur gel de silice.



Schéma 73 : Reproduction des conditions de Wakamatsu sur notre substrat

Craignant que la décomposition de l'ynamide soit due à l'acide acétique qui pourrait être formé *in situ* par protonation de l'acétate de sodium, une base n'étant pas acide une fois protonée a été utilisée : le *tert*-butanolate de sodium (Schéma 74). Son utilisation n'a pas permis d'isoler le produit de couplage **67** mais un mélange de substrat de départ déprotégé **64** (23%) et de produit d'addition de l'indole sur le carbone en β de l'azote de l'ynamide **68** (26%), exclusivement de configuration *Z*.



Schéma 74 : Modification de la base utilisée

Les conditions basiques expliquent sans doute le clivage du groupement benzènesulfonyle.⁹² Cette reaction explique donc pourquoi dans notre cas la déprotection du substrat est observée. Le 3-iodoindole formé réagit ensuite partiellement avec l'ynamide pour aboutir au produit.

La réaction n'ayant lieu que sur l'azote de l'indole et l'iode ne jouant *a priori* aucun rôle, la réaction a été lancée sur l'indole non substitué. Le produit *N*-substitué **69** a cette fois été isolé avec un rendement de 9%, le taux de conversion de l'indole n'étant que de 40% (Schéma 75).



Schéma 75 : Réaction entre un indole et un ynamide en présence de palladium et de tert-butanolate de sodium

Ces résultats sont très surprenants pour plusieurs raisons. Tout d'abord les ynamides sont connus pour être nucléophiles en position β ; le produit proviendrait donc de la réaction entre deux nucléophiles. Ensuite, aucun produit de réaction sur le carbone *C-3* de l'indole, lui aussi nucléophile, n'est observé. Enfin, la stéréosélectivité est totale : seul le produit de configuration *Z* n'est observé alors que le stéréomère *E* paraîtrait plus stable. La réaction est donc totalement régio- et stéréo-sélective et aurait lieu entre deux nucléophiles. Ces trois éléments ont attiré notre attention et nous avons donc cherché à mieux comprendre la

⁹² Le clivage d'une liaison *N-Bs* d'indole a déjà été décrite dans des conditions similaires : Sergeev, A. G.; Artamkina, G. A.; Velezheva, V. S.; Fedorova, I. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 860-874.

façon dont cette réaction avait lieu et des travaux ont été engagés en ce sens, aboutissant à des résultats tout à fait nouveaux décrits dans le chapitre suivant.

Concernant la synthèse totale des trachycladindoles, le couplage entre l'iodure d'indole protégé **65** et l'ynamide **59** (Schéma 73) est encourageant. Son optimisation et son application à un ynamide portant les groupes méthyle et Ses permettrait d'obtenir, après réduction de la triple liaison, le motif ènesulfonamide sur lequel l'alkoxyamination pourrait être appliquée. Les substituants tels que l'ester en position *C-2* de l'indole et le brome en position *C-5* pourraient alors être installés plus tard dans la séquence synthétique.

Développement de Nouvelles Réactivités des Ynamides

I – Définitions

I – 1 – Les ynamines

Les ynamides découlent des ynamines : ces deux espèces sont caractérisées par une liaison entre un atome d'azote et un atome de carbone hybridé sp. La première description d'ynamines a eu lieu en 1892⁹³ mais leur caractérisation n'a été établie avec certitude qu'en 1958⁹⁴ sur le produit de la réaction entre le bromure de propargyle et l'acridone (Schéma 76). Le produit a pu être caractérisé par spectrométrie de masse, infrarouge et dérivatisation par hydrogénation et hydrolyse.



Schéma 76 : Première synthèse d'ynamine

Les ynamines doivent leur haute réactivité, et donc leur instabilité, à la polarisation de la triple liaison. En effet, la délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote provoque la différenciation des deux atomes de carbone, l'un devenant nucléophile et l'autre électrophile. De ce fait, les ynamines sont particulièrement sensibles à l'hydrolyse, qui conduit aux amides correspondants (Schéma 77).

Schéma 77 : Structures limites de résonance et hydrolyse des ynamines

⁹³ Bode, J. Liebigs Ann. Chem. 1892, 267, 268-299.

⁹⁴ Zaugg, H.; Swett, L.; Stone, G. J. Org. Chem. **1958**, 23, 1389-1390.

I – 2 – Les ynamides

Les ynamides, comme les ynamines, sont des composés caractérisés par la liaison entre un atome d'azote disubstitué et un atome de carbone engagé par une triple liaison avec un autre atome de carbone. Afin de modérer la réactivité des ynamides et ainsi améliorer la stabilité, l'atome d'azote est substitué par un groupement électroattracteur. Le terme générique pour ces espèces est alors « ynamide » (Figure 22).

Figure 22 : Structure générale des ynamides

Cependant, il s'agit d'un abus de langage puisque les ynamides peuvent être divisés en familles selon la nature du groupe électroattracteur dont les principaux sont les ynesulfonamides, les ynecarbamates, les ynurées, les ynimides et enfin les ynamides à proprement parler (Figure 23). En plus de leur effet stabilisant, ces substituants peuvent jouer le rôle d'auxiliaire chiral ou de groupement directeur.



Figure 23 : Les différents ynamides

Ces différentes substitutions permettent donc de modérer la réactivité des ynamides, les rendant ainsi plus facilement manipulables puisque ce sont généralement des solides stables à l'air. En effet, grâce au groupement attracteur le doublet libre de l'atome d'azote est délocalisé vers le substituant électroattracteur, le rendant moins disponible pour se délocaliser sur la triple liaison. Cependant, les ynamides sont toujours en équilibre avec l'autre structure limite et donc leur réactivité reste similaire : le carbone α est électrophile et le carbone β est nucléophile (Figure 24). Ces réactivités font des ynamides des outils puissants en synthèse organique, permettant l'accès rapide à des structures complexes et hautement fonctionnalisées qui seront présentées ultérieurement.⁹⁵

⁹⁵ (a) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840-2859. (b) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064-5106.



Figure 24 : Structures limites et réactivités des ynamides

II - Synthèse

II - 1 - Première synthèse volontaire

En 1972, alors qu'il travaillait sur la réactivité des acétamides secondaires vis-à-vis des sels de chlorure de *N*-dichlorométhylène-*N*,*N*-diméthylammonium, Viehe s'est aperçu que le produit de la réaction, une fois hydrolysé et mis en présence d'une base forte, aboutissait à ce qui était alors appelé une éthynylurée, aujourd'hui nommée ynurée (Schéma 78).⁹⁶



Schéma 78 : Première synthèse volontaire d'ynamide selon Viehe

II - 2 - Synthèse par isomérisation

En 1979, Galy découvre, alors qu'il développe une réaction d'alkylation de l'acridone par transfert de phase, que lorsqu'il utilise le bromure de propargyle comme agent alkylant, le produit obtenu est l'ynamine (Schéma 79) comme décrit en 1958 par Zaugg (Schéma 76).⁹⁷



Schéma 79 : Synthèse d'ynamine selon Galy

En 1981, Mahamoud met au point une synthèse similaire dans le toluène, pour laquelle l'intermédiaire allènamine peut être isolé en diminuant la quantité de base et le temps de réaction (Schéma 80).⁹⁸

⁹⁶ Janousek, Z.; Collard, J.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 917-918.

⁹⁷ Galy, J. P.; Elguero, J.; Vincent, E. J.; Galy, A. M.; Barbe, J. *Synthesis* **1979**, 944-946.

⁹⁸ Mahamoud, A.; Galy, J. P.; Vincent, E. J.; Barbe, J. *Synthesis* **1981**, 917-918.



Schéma 80 : Généralisation et optimisation de la synthèse d'ynamines selon Galy

Enfin, en 1985 Katritzky s'aperçoit qu'il est plus efficace d'isoler l'intermédiaire allénique pour l'isomériser par la suite.⁹⁹

En 2001, Hsung se basant sur ces travaux d'isomérisation et d'allénisation ainsi que sur la publication de Viehe, a étendu cette réaction à la préparation de dérivés cycliques d'ynecarbamates, ynurées et ynamides.¹⁰⁰ Dans un premier temps, il a pu obtenir les allènamides par alkylation suivie d'une isomérisation mais il a montré que le traitement basique de ces dérivés ne permettait pas d'isoler les ynamides correspondants comme précédemment (Schéma 81).



Schéma 81 : Synthèse d'allénamides selon Hsung

Pour former les ynamides, il lui aura été nécessaire de préparer les bromoénamides correspondant. La formation de la triple liaison ayant lieu selon un mécanisme d'élimination d'ordre 2, il est nécessaire que les atomes de brome et d'hydrogène soient disposés de façon anti-périplanaire, ceci ayant pour conséquence que seul l'isomère *Z* permet la réaction.

⁹⁹ Katritzky, A. R.; Ramer, W. H. J. Org. Chem. **1985**, 50, 852-856.

¹⁰⁰ Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zificsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459-466.



Schéma 82 : Synthèse d'ynamides par bromation-élimination selon Hsung

L'isomérisation de la triple liaison de propargylamines est cependant possible sur des amides chiraux, ce qui a permis la première synthèse d'ynamides énantioenrichis en 2002 par Hsung.¹⁰¹ En revanche, cette réaction n'est pas applicable aux carbamates.



Schéma 83 : Première synthèse d'ynamides chiraux par Hsung et post-fonctionnalisation

II - 3 - Synthèse par élimination

La première synthèse d'ynamides par élimination a été décrite en 1972 par Viehe comme nous l'avons vu précédemment (Schéma 78).⁹⁶ En 1994, cette stratégie refait surface lors de la synthèse de dérivés de bases nucléiques par Zemlicka à partir de substrats *N*-trichloroéthyléniques.¹⁰² C'est également la première description d'ynamides terminaux, c'est-à-dire dont le carbone β n'est pas substitué.



Schéma 84 : Première synthèse d'ynamide terminal

 ¹⁰¹ Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417-2420.
¹⁰² Joshi, R. V.; Xu, Z.-Q.; Ksebati, M. B.; Kessel, D.; Corbett, T. H.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1089-1098.

Il faudra attendre les années 2000 pour que des méthodes générales apparaissent. C'est Brückner qui publie en premier une méthode s'appuyant sur la formation du formamide et son traitement par PPh₃ et CCl₄ pour donner le θ , θ -dichloroénamide. Celui-ci réagit ensuite avec du *n*-BuLi pour finalement conduire à l'ynamide selon un mécanisme de type Fritsh-Buttenberg-Wiechell (Schéma 85).¹⁰³



Schéma 85 : Synthèse d'ynamides via le formamide selon Brückner

En 2002, Katritzky publie une synthèse d'ynamides proche de celle publiée par Hsung en 2001, qui s'appuie sur l'élimination d'un groupement OTf au lieu de l'élimination de bromure.¹⁰⁴

Saá, en 2004, publie une méthode utilisant toujours pour intermédiaire clef le β , β -dichloroénamide.¹⁰⁵ Celui-ci est traité par 2 équivalents de butyllithium pour générer l'alcynure lithié qui subit une transmétallation avec le bromure de zinc. Le composé organozincique ainsi obtenu peut alors être engagé dans un couplage de Negishi pour former des ynamides aryliques avec des rendements allant de 24 à 92% (Schéma 86).



Schéma 86 : Fonctionnalisation d'ynamides par couplage de Negishi selon Saá

¹⁰³ (a) Brückner, D. *Synlett* **2000**, 1402-1404. (b) Brückner, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809-3814.

¹⁰⁴ Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Wang, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7526-7529.

¹⁰⁵ Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2004**, *2004*, 783-786.

Trois ans plus tard, en 2007, Saá publie une variante de cette méthode permettant l'accès à d'autres motifs que des ynamides aryliques.¹⁰⁶ Toujours en traitant le β , β -dichloroénamide au *n*-BuLi, il forme l'ynamidure intermédiaire qu'il fait directement réagir avec un électrophile. Le spectre des électrophiles est large puisqu'il s'étend des chlorures de silane jusqu'aux phosphonates en passant par les aldéhydes et les iodures d'alkyle avec des rendements allant de 53 à 96%. L'anhydride acétique peut également être utilisé comme électrophile avec des rendements de 77 à 86% (Schéma 87).



Schéma 87 : Fonctionnalisation d'ynamides via l'ynamidure selon Saá

Reprenant une stratégie organométallique, en 2005 Cossy publie une synthèse d'ynamide où le couplage intervient avant l'élimination, ¹⁰⁷ contrairement à la séquence décrite par Saá (Schéma 86). Le *6,6*-dichloroénamide est soumis à un couplage de Suzuki-Miyaura pour former un chloro-énamide avec des rendements allant de 65 à 98% (Schéma 88). Celui-ci est ensuite traité soit par du LiHMDS soit par une solution de soude à 50% en présence de sulfate de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase pour aboutir à des ynamides diversement fonctionnalisés avec des rendements de 50 à 89% pour l'élimination. Si le *gem*-dibromoénamide est utilisé à la place du *gem*-dichloroénamide, celui-ci peut subir un di-couplage séquentiel sur chacun des atomes de brome, ce qui n'est pas le cas des *gem*-dichloro énamides.



Schéma 88 : Synthèse d'ynamides par couplage de Suzuki-Miyaura/élimination selon Cossy

¹⁰⁶ Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963-1965.

¹⁰⁷ Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 905-910.

II - 4 - Synthèse par alcynylation d'amides

II – 4 – 1 – Alcynylation à partir de sels d'iodonium

La première création d'une liaison triple azote-carbone par réaction entre une amine et des sels d'alcynyliodonium a été décrite par Stang en 1994.¹⁰⁸ Il s'agit en réalité d'une synthèse d'ynamine. Cependant, le motif donneur-attracteur placé non pas sur l'atome d'azote mais sur la triple liaison et permettant de stabiliser l'édifice moléculaire est à souligner.



Schéma 89 : Synthèse d'ynamines push-pull par dérivés d'iode hypervalent selon Stang

S'appuyant sur ces travaux, en 1996 Feldman publie la première synthèse d'ynamides au moyen d'un réactif à l'iode hypervalent.¹⁰⁹ Après déprotonation du sulfonamide secondaire par le LiHMDS, l'amidure généré réagit avec le dérivé d'iode hypervalent pour former l'ynamide terminal (Schéma 90). Le mécanisme postulé implique la formation d'un carbène intermédiaire, subissant une migration-*1,2* pour aboutir au produit final.



Schéma 90 : Première synthèse d'ynamides utilisant un dérivé d'iode hypervalent selon Feldman

En 1998, Witulski étudie plus en profondeur le mécanisme de la formation des ynamides *via* l'iode hypervalent.¹¹⁰ Comme précédemment, la déprotonation de l'amide secondaire permet la réaction avec le sel d'iodonium porteur de la triple liaison. L'amide secondaire étant substitué par une chaîne alkyle, une insertion C-H aboutissant à la formation d'un cycle

¹⁰⁸ Murch, P.; Williamson, B. L.; Stang, P. J. *Synthesis* **1994**, 1255-1256.

¹⁰⁹ Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknegt, K.; Bohnstedt, A. C. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5440-5452.

¹¹⁰ Witulski, B.; Stengel, T. Angew. Chem., Int. Ed. **1998**, 37, 489-492.

à 5 chaînons pourrait être observée. Cependant, c'est l'ynamide qui est observé et non le cycle à 5 chaînons. La formation des ynamides par action d'iode hypervalent aurait donc lieu selon un mécanisme de migration-*1,2* (Schéma 91). Le traitement par des ions fluorure du produit portant le groupement silylé permet d'isoler l'ynamide terminal. Dans une autre publication,¹¹¹ Witulski décrit également la synthèse directe d'ynamides terminaux à partir de dérivés d'iode hypervalent ne présentant pas le motif TIPS.



Schéma 91 : Etude mécanistique de la formation des ynamides par l'iode hypervalent selon Witulski

Ce mécanisme sera confirmé par Waser en 2010 grâce à des études impliquant des molécules marquées au ¹³C pour l'alcynylation de θ -cétoesters.¹¹² Deux mécanismes auraient pu être envisagés, l'un impliquant un échange entre l'iode et le carbone en α de la cétone puis l'élimination réductrice de l'iode. Cependant, les expériences de marquage ont permis d'invalider cette hypothèse puisque l'atome de carbone marqué se retrouve directement lié au carbone qu'il fonctionnalise. Le mécanisme avéré implique donc l'addition du carbone marqué sur le substrat, formant ainsi un allène qui s'isomérise en carbène par élimination de l'iode. Cet intermédiaire subit ensuite une migration-*1,2* pour former la triple liaison.

¹¹¹ Witulski, B.; Gößmann, M. Synlett **2000**, 1793-1797.

¹¹² Fernández González, D.; Brand, J. P.; Waser, J. Chem. Eur. J. **2010**, *16*, 9457-9461.



Schéma 92 : Expériences de marquage selon Waser

La déprotonation d'amides secondaires diversement substitués associée à l'utilisation de différents dérivés d'iode hypervalent permet l'accès à de nombreux ynamides, dont les groupes portés par l'azote ainsi que par le carbone β peuvent être très variés, apportant une grande diversité structurale.

Cependant, ces méthodes sont limitées par la disponibilité des sels d'iodonium qui ne peuvent porter que des groupements aromatiques, silylés ou électroattracteurs. Les chimistes se sont donc intéressés à la mise au point de méthodes plus générales d'alcynylation d'amides utilisant des donneurs d'alcynes plus facilement accessibles afin d'augmenter la gamme des substrats accessibles.

II – 4 – 2 – Alcynylation à partir de bromures d'alcyne

En 2003, Hsung, inspiré par les arylations d'amides de Buchwald,¹¹³ développe une réaction d'alcynylation d'amides en présence d'une quantité catalytique de cuivre.¹¹⁴ Ainsi, la réaction dans le toluène à reflux entre l'amide secondaire et le bromure d'alcyne en présence de 5 mol% de cuivre (I) (CuI ou CuCN), de 10 mol% de ligand *N*,*N*-diméthyléthylènediamine et de 2 équivalents de base (K₃PO₄) permet d'isoler les yne-oxazolidinones et yne-lactames correspondants avec des rendements allant jusqu'à 85%. Cependant, ces conditions ne sont pas applicables aux amides et sulfonamides. Ces résultats ne pouvaient alors pas être imputés à des problèmes d'acidité des amides puisque

¹¹³ Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7428.

¹¹⁴ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368-2369.

l'utilisation de bases plus forte comme *t*-BuONa ou *t*-BuOK n'a pas non plus permis de résoudre ce problème (Schéma 93).



Schéma 93 : Première synthèse d'ynamides par couplage cuprocatalysé selon Hsung

La même année, une autre synthèse par couplage au cuivre (mais en quantités équimolaires par rapport à l'amide) a été décrite par Danheiser.¹¹⁵ Cette réaction permet l'accès à un plus large spectre structural puisque les groupements électro-attracteurs tels que les sulfonamides et urées sont tolérés (Schéma 94). Cependant, l'atome d'azote ne peut pas porter de groupe aromatique mais uniquement des groupements alkyles. Enfin, l'inconvénient majeur de cette synthèse réside dans le fait qu'elle requiert deux équivalents de bromure d'alcyne et la déprotonation préalable de l'atome d'azote par l'action d'une base forte telle que le KHMDS. Néanmoins, les ynamides formés présentent une grande diversité structurale. Fait à souligner, aucun ligand n'est engagé dans la réaction. Danheiser suggère que ceci est dû à la pyridine qui jouerait à la fois le rôle de solvant et de ligand du cuivre.



Schéma 94 : Synthèse d'ynamides à TA selon Danheiser

Un an plus tard, en 2004, Hsung publie une méthode plus générale.¹¹⁶ Il utilise cette fois du sulfate de cuivre pentahydraté à hauteur de 5 mol%, de la phénantroline comme ligand (et non plus la DMEDA) toujours en présence d'une base minérale comme K₃PO₄, K₂CO₃ ou encore Cs₂CO₃ dans le toluène non plus à reflux mais à 65°C (Schéma 95). Cette synthèse très

¹¹⁵ Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011-4014.

¹¹⁶ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. Org. Lett. **2004**, *6*, 1151-1154.

performante a fait l'objet d'une publication dans le journal *Organic Syntheses*, preuve de sa reproductibilité.¹¹⁷



Schéma 95 : Synthèse d'ynamides catalysée par le sulfate de cuivre selon Hsung

Dans ces mêmes conditions, l'utilisation de dérivés diamines ou dibromures d'alcynes symétriques a permis à Hsung de former des motifs de type di-ynamides avec des rendements de 26 à 80% (Schéma 96).¹¹⁸



Schéma 96 : Synthèse de di-ynamides symétriques selon Hsung

Cette méthode lui a également permis de clore des macrocycles ynamide-lactone avec des rendements allant jusqu'à 96% (Schéma 97).¹¹⁹

¹¹⁷ Sagamanova, I. K.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Org. Synth. **2007**, 84, 359.

¹¹⁸ Zhang, X.; Li, H.; You, L.; Tang, Y.; Hsung, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2437-2442.

¹¹⁹ Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I.

K.; Shen, L.; Tracey, M. R. J. Org. Chem. 2006, 71, 4170-4177.



Schéma 97 : Fermeture de macrolactone par amidation d'alcyne selon Hsung

En 2006, alors qu'il travaillait sur des sulfonamides cycliques, Urabe a décrit une variante de cette réaction. Le palladium n'ayant donné aucun résultat dans ses essais de couplage, il a utilisé avec succès l'iodure de cuivre (I) à la place du sulfate ou du cyanure de cuivre (Schéma 98).¹²⁰



Schéma 98 : Réaction d'amidation de bromure d'alcyne modifiée selon Urabe

En 2008, Skrydstrup¹²¹ a publié une étude de l'influence de la teneur en eau du phosphate de potassium sur les rendements de la réaction décrite par Hsung suite à la publication par Tam¹²² d'un article décrivant une certaine variabilité des rendements, problème qu'il avait résolu en ajoutant du KHMDS au pousse-seringue. Il est apparu au cours de cette étude que les rendements d'une même réaction pouvaient varier entre 17 et 57% ou entre 51 et 84% selon la teneur en eau de K₃PO₄ et l'ynamide synthétisé. La conclusion de cette étude indique clairement que plus la base contient d'eau, plus le rendement est réduit. Par exemple, pour un échantillon comportant 18% massique d'eau (donc composé de phosphate de potassium heptahydraté d'après une étude de diffraction des rayons X) le rendement sera de 51%. En revanche, si l'échantillon ne comporte que 3% d'eau (donc à teneur très faible en phosphate de potassium heptahydraté) le rendement de cette même réaction sera de 84% (Schéma 99).

¹²⁰ Hirano, S.; Fukudome, Y.; Tanaka, R.; Sato, F.; Urabe, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896-3916

¹²¹ Dooleweerdt, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. J. Org. Chem. **2008**, 73, 9447-9450.

¹²² Riddell, N.; Villeneuve, K.; Tam, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3681-3684.



<u>Schéma 99 : Réaction test afin de déterminer l'influence de la teneur en eau de K₃PO₄ selon Skrydstrup</u>

Une méthode analogue pour créer une liaison azote-carbone sp à l'aide de cuivre a été décrite pour former des *N*-alcynylimidazoles.¹²³

Zhang s'est lui intéressé en 2009 au développement d'un couplage catalysé par le fer (III).¹²⁴ Les conditions réactionnelles sont quasiment identiques au couplage de Hsung (utilisation de 20 mol% de DMEDA et de 2 équivalents de K₂CO₃ dans le toluène à 90°C) mais il remplace le cuivre par du chlorure de fer (III) hexahydraté à hauteur de 10 mol% (Schéma 100).



Schéma 100 : Variante de la réaction de Hsung selon Zhang

Hsung publie en 2011 une méthode permettant l'accès à une nouvelle classe d'ynamides : les *N*-phosphoryl-ynamides.¹²⁵ Cette méthode, basée sur ses précédentes publications utilisant les bromures d'alcyne, permet l'accès avec des rendements de 39 à 95% à des ynamides dont le groupement attracteur est un phosphoryle cyclique ou non, hétéro-substitué ou non (Schéma 101).

¹²³ Laroche, C.; Li, J.; Freyer, M. W.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6462-6465.

¹²⁴ Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630-4633.

¹²⁵ DeKorver, K. A.; Walton, M. C.; North, T. D.; Hsung, R. P. Org. Lett. **2011**, *13*, 4862-4865.



Schéma 101 : Synthèse de N-phosphoryl-ynamides selon Hsung

II – 4 – 3 – Alcynylation à partir d'alcynes terminaux

Comme pour les synthèses par élimination, les travaux pionniers sont décrits dès les années 80 puis généralisés au début des années 2000.

C'est donc en 1985 qu'une équipe italienne a effectué la première synthèse d'ynamides par couplage oxydant direct.¹²⁶ La réaction entre un amide cyclique en présence de propiolate de *tert*-butyle et d'une quantité équimolaire de chlorure de cuivre (I) dans le DMF ou le HMPA sous atmosphère d'oxygène leur a permis d'isoler l'ynamide correspondant avec un rendement de 40%. Il leur est apparu qu'à la fois l'oxygène et le cuivre étaient indispensables à la réaction (Schéma 102).



Schéma 102 : Première synthèse d'ynamides par couplage en présence de métal

En 2008, Stahl publie une méthode aérobie de synthèse d'ynamides (Schéma 103) reprenant les conditions décrites par l'équipe italienne.¹²⁷ L'avantage de cette réaction réside dans le fait qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer la bromation de l'alcyne préalablement au couplage. En revanche, l'utilisation de 5 équivalents d'amide est un inconvénient non négligeable mais ce ratio ne peut être diminué sans impliquer la formation du produit de

¹²⁶ Balsamo, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Rossello, A.; Domiano, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4141-4144.

¹²⁷ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 833-835.

dimérisation. Il faut souligner que le ligand est ici la pyridine, comme dans la synthèse de Danheiser (Schéma 94).



Schéma 103 : Synthèse d'ynamides selon Stahl

Les ligands utilisés dans ces couplages sont souvent des diamines ou la pyridine comme le montrent les travaux de Stahl et Danheiser. Plus récemment, en 2012, l'équipe de Maligres a mis au point un couplage entre des amides et des iodures d'aryles ou d'alcynes utilisant l'iodure de cuivre comme catalyseur. Cependant, au lieu d'utiliser une diamine comme ligand, il utilise son sel de mésylate.¹²⁸

En 2012 toujours, Xia publie une synthèse d'alcynyl-oxazolidinones. Un alcyne terminal mis en présence de 5 équivalents d'oxazolidinone, de 2,5 équivalents d'oxyde de cuivre et de 20mol% de KCl dans le toluène à 80°C conduit à la formation de l'ynamide correspondant avec des rendements de 20 à 70% (Schéma 104).¹²⁹



Schéma 104 : Synthèse d'alcynyl-oxazolidinones selon Xia

Finalement, un couplage entre des sulfoximines et des alcynes a été décrit par Bolm en 2013, reprenant les couplages oxydants sous atmosphère d'oxygène (Schéma 105).¹³⁰

¹²⁸ Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Dormer, P. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7646-7651.

¹²⁹ Tong, X.; Ni, G.; Deng, X.; Xia, C. *Synlett* **2012**, *23*, 2497-2500

¹³⁰ Wang, L.; Huang, H.; Priebbenow, D. L.; Pan, F.-F.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3478-3480.


Schéma 105 : Synthèse d'ynesulfoximines selon Bolm

II - 4 - 4 - Alcynylation à partir de gem-dibromoalcènes

En 2009, Evano publie une méthode¹³¹ combinant à la fois les travaux de couplages et d'éliminations décrits précédemment en faisant réagir un *gem*-dibromoalcène avec un amide secondaire. En présence d'iodure de cuivre et de DMEDA et en utilisant le carbonate de césium comme base dans le DMF à 70°C ou le dioxane à 60°C, il obtient une large gamme d'ynamides diversement substitués avec des rendements allant de 34 à 97%. Le mécanisme proposé met en jeu le produit de monocouplage régiosélectif pour fournir le composé de configuration *E* permettant l'élimination du bromure selon un mécanisme d'élimination d'ordre 2. L'existence de cet intermédiaire bromo-énamine est avérée puisqu'il a pu être isolé. En outre, dans une autre publication,¹³² à partir de ce même intermédiaire le produit de dicouplage peut être obtenu en utilisant le même système catalytique mais en substituant le dioxane ou le DMF par le toluène (Schéma 106).

L'application des conditions de synthèse d'ynamides en l'absence de nucléophile aboutit quant à elle au produit de dimérisation de Glaser-Hay après formation de l'alcynylcuprate intermédiaire.¹³³

¹³¹ Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 4381-4385.

¹³² Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454-4457.

¹³³ Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. Synthesis **2010**, 1500-1504.



Schéma 106 : Synthèse d'ynamides ou diénamides selon Evano

Ces travaux inspireront Das qui publie en 2011 une synthèse similaire, avec un catalyseur de cuivre différent, permettant d'accéder à des alcynylhétéroarènes.¹³⁴ II utilise 10 mol% de sel de cuivre cationique en présence de deux équivalents de carbonate de césium dans le DMSO à 80°C pour effectuer le couplage entre des alcènes *gem*-dibromés et des hétéroarènes azotés avec des rendements allant de 68 à 85% (Schéma 107).



Schéma 107 : Synthèse d'alcynyl-hétéroarènes selon Das

En 2012, Liang publie une synthèse comparable¹³⁵ à cela près qu'il utilise non pas des alcènes *gem*-dibromés mais des alcènes 1,2-dibromés et la phénantroline au lieu de la TMEDA comme ligand (Schéma 108).

¹³⁴ Das, B.; Salvanna, N.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6497-6500.

¹³⁵ Yang, Y.; Zhang, X.; Liang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6557-6560.



Schéma 108 : Synthèse d'ynamides via des alcènes 1,2-dibromés selon Liang

II - 4 - 5 - Alcynylation à partir d'autres alcynes

Evano publie en 2010 une autre méthode d'alcynylation d'amides en partant de l'alcynure de trifluoroborate de potassium.¹³⁶ Cette fois c'est l'utilisation d'un système catalytique chlorure de cuivre (II)/1,2-diméthylimidazole dans le dichlorométhane sous atmosphère d'oxygène dans le dichlorométhane à TA qui permet l'obtention d'ynamides avec des rendements allant de 27 à 99%. Des essais ont été menés avec du palladium, connu pour réagir avec les trifluoroborates mais sans succès. Par ailleurs, cette méthode ne nécessite pas de base mais la présence de tamis moléculaire 4Å.



Schéma 109 : Synthèse d'ynamides via les alcynures de trifluoroborate selon Evano

Jiao publie la même année une méthode d'alcynylation décarboxylante à partir d'acides propioliques.¹³⁷ En mettant en présence l'acide et deux équivalents d'amide, avec 10 mol% de chlorure de cuivre (II) dihydraté et en utilisant le carbonate de sodium dans le toluène à 100°C, il isole les ynamides correspondants avec des rendements de 32 à 83% sans ligand et sans atmosphère inerte (Schéma 110). L'air joue ici un rôle particulièrement important : sous atmosphère inerte, seules des traces de produit sont détectées.

¹³⁶ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275.

¹³⁷ Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000-2003.



Schéma 110 : Amidation d'acides propioliques selon Jiao

En 2012, Evano utilise les alcynylcuprates pour synthétiser des ynamides ou des phosphonoalcynes dans des conditions très douces.¹³⁸ L'alcynylcuprate est synthétisé par action de l'iodure de cuivre sur le dérivé acétylénique dans un mélange aqueux d'ammoniac et d'éthanol (Schéma 111).



Schéma 111 : Synthèse d'alcynylcuprate

L'alcynylcuprate est ensuite mis en présence du dérivé azoté et de TMEDA dans l'acétonitrile sous une atmosphère d'oxygène à température ambiante pour former les ynamides correspondants avec des rendements allant de 20 à 93%.



Schéma 112 : Alcynylation oxydante via des alcynylcuprates selon Evano

Bertrand, alors qu'il essayait de synthétiser de nouveaux carbènes de type oxazole a isolé un ynamide issu de l'ouverture en milieu basique de l'oxazolium formé par *N*-alkylation de l'oxazole (Schéma 113).¹³⁹

¹³⁸ Jouvin, K.; Heimburger, J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756-760.

¹³⁹ Ung, G.; Mendoza-Espinosa, D.; Bertrand, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7088-7090.



Schéma 113 : Synthèse d'ynamides par ouverture d'oxazolium selon Bertrand

Le nombre croissant de méthodes permettant l'accès rapide et efficace à une gamme d'ynamides de plus en plus large a grandement contribué au développement de nombreuses réactions mettant en jeu ces composés. Ces transformations font l'objet du chapitre suivant.

III – Réactivité

Les ynamides présentent la particularité d'être constitués d'un atome d'azote lié à un carbone hybridé sp. Ceci a pour conséquence une polarisation de la triple liaison, comme nous l'avons vu au début de ce chapitre.



Figure 25 : Structures limites et réactivité des ynamides

Les ynamides présentent un très large spectre de réactivités et permettent l'accès à un grand éventail de structures originales de façon efficace. Plusieurs revues en font état¹⁴⁰ et le Schéma 114 en donne un aperçu.



Schéma 114 : Exemples représentatifs de réactivités des ynamides

Les cyclisations représentent également une partie importante des utilisations des ynamides comme c'est rapporté dans une revue récente par Hsung et Kedrowski.¹⁴¹

Cependant, la réactivité que nous avons découverte portant sur les notions de nucléophilie et d'électrophilie des ynamides ainsi que sur leur réactivité par rapport aux hétérocycles

¹⁴⁰ (a) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840-2859. (b) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064-5106.

¹⁴¹ Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. Acc. Chem. Res. **2013**, 47, 560-578.

aromatiques, nous développerons essentiellement ces aspects dans cette partie en nous limitant aux exemples les plus représentatifs.

III – 1 – Additions en α de l'atome d'azote

III – 1 – 1 – Additions de nucléophiles hétéroatomiques

En 2003, alors qu'il espérait tirer parti du caractère sp de la triple liaison des ynamides pour effectuer une cyclisation de type [2+2] en présence de bromure de magnésium, Hsung a observé l'hydrobromation de l'ynamide.¹⁴² L'addition de l'atome de brome se fait exclusivement en position α , avec une stéréosélectivité en faveur de l'isomère *E* dans un rapport 3/1. L'optimisation et la généralisation de cette réaction ont permis d'étendre le spectre des halogènes à l'iode et au chlore ainsi et d'augmenter les ratios *E/Z* jusqu'à plus de 95/5 avec des rendements allant jusqu'à 86% (Schéma 115).



Schéma 115 : Hydrobromation d'ynamides selon Hsung

En 2008, Oshima et Yorimitsu ont eux décrit une addition de nucléophiles soufrés sur les ynamides.¹⁴³ Le traitement d'ynesulfonamides par l'acide diphényldithiophosphonique dans le DME aboutit à la formation du produit d' α -addition exclusivement de configuration *E* (Schéma 116).

¹⁴² Mulder, J. A.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Coverdale, H.; Frederick, M. O.; Shen, L.; Zificsak, C. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547-1550.

¹⁴³ (a)Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 40-41; (b) Kanemura, S.; Kondoh, A.; Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2008**, *8*1, 506-514.



Schéma 116 : Hydrothiolation d'ynamides selon Oshima et Yorimitsu

Ils ont également décrit une réaction similaire avec l'acide thiobenzoïque qui s'additionne par l'atome d'oxygène et non de soufre. La réaction avec le thiophénol ou d'autres thiols moins acides n'a pas permis de former le produit attendu. Ceci tendrait à souligner l'importance de l'acidité du nucléophile.

D'un point de vue mécanistique, des expériences avec l'ynamide θ -deutéré ont permis d'isoler majoritairement le produit ne présentant qu'un atome de deutérium en position θ . Le mécanisme le plus probable impliquerait donc d'abord une protonation de l'ynamide suivie de l'addition du nucléophile en α de l'azote (Schéma 117).



Schéma 117 : Hypothèse mécanistique de l'hydrothiolation selon Oshima et Yorimitsu

III – 1 – 2 – Addition de nucléophiles hétéroaromatiques

En 2005, Zhang décrit une hydroarylation d'ynamides régio- et stéréosélective.¹⁴⁴ La réaction entre un ynamide et des indoles diversement substitués mais non *N*-protégés en présence d'une quantité catalytique de triflimide a permis la formation majoritaire des vinylindoles de configuration *Z*, issus de l'addition du carbone C-3 de l'indole sur la position α de l'ynamide avec des rendements de 74 à 94% (Schéma 118).

Le catalyseur acide assurerait la formation d'un cétèniminium qui subirait ensuite l'attaque de l'indole selon le mécanisme classique d'addition nucléophile sur les ynamides (*vide supra*).

¹⁴⁴ Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6483-6486.



Schéma 118 : Hydroarylation d'indoles selon Zhang

L'année suivante, en 2006, Zhang étend sa réaction aux pyrroles et furanes.¹⁴⁵ Cependant, les régiosélectivités décrites sont modérées avec des ratios de 2/1 en faveur du *C-2* du pyrrole. En revanche, dans le cas des furanes, la régiosélectivité est totale pour la position *C-2*.



Schéma 119 : Extension de la réaction d'hydroarylation d'ynamides aux pyrroles et furanes selon Zhang

III – 2 – Addition de métaux

III – 2 – 1 – Hydroboration

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce manuscrit, les ynamides peuvent également subir des hydroborations. C'est ce qu'a décrit Witulski en 2000 (Schéma 120).¹⁴⁶ C'est ici la nucléophilie de la position β dont il est tiré parti, permettant l'addition de l'ynamide sur la lacune électronique de l'atome de bore. Ces intermédiaires borés peuvent ensuite être engagés dans des couplages de Suzuki.

¹⁴⁵ Zhang, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917-3927.

¹⁴⁶ Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergsträßer, U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473-8480.



Schéma 120 : Hydroboration en vue de couplages de Suzuki selon Witulski

III – 2 – 2 – Carbométallation

Le groupe protecteur porté par l'atome d'azote de l'ynamide peut parfois jouer le rôle de chélatant pour un métal et ainsi diriger une carbométallation.

En 2005, Marek a ainsi décrit la carbocupration et la carbomagnésiation d'ynamides de type ynecarbamate et ynesulfonamide.¹⁴⁷ L'oxygène du goupement électroattracteur stabilise l'atome de cuivre ou de magnésium sur la position α qui devient alors nucléophile (Schéma 121, les informations relatives aux quantités de chacun des partenaires de réaction étant contradictoires entre le corps du texte, les schémas et les notes de bas de page de la publication, elles ne sont volontairement pas indiquées dans le schéma). De manière formelle, ce processus permet l'*umpolung* de l'ynamide puisque le nucléophile (R) se trouve en position β et que l'électrophile a été additionné en position α .



Schéma 121 : Carbométallation d'ynamides selon Marek

¹⁴⁷ Chechik-Lankin, H.; Livshin, S.; Marek, I. *Synlett* **2005**, *2005*, 2098-2100.

III - 3 - Addition radicalaire

En 2009, Yorimitsu et Oshima ont décrit une β -thiolation des ynamides en conditions radicalaires permettant l'accès à des (*Z*)-1-amino-2-thioalcènes.¹⁴⁸ L'initiateur radicalaire utilisé est ici le triéthylborane (Schéma 122). La réaction fonctionne également avec l'AIBN mais à une température plus élevée, impactant la stéréosélectivité de la réaction.



Schéma 122 : Hydrothiolation d'ynamides au moyen de triéthylborane selon Yorimitsu et Oshima

La régiosélectivité est bien l'inverse de celle décrite en 2008 dans leurs travaux impliquant l'acide diphényldithiophosphonique. En effet, l'addition du radical se fait de manière à favoriser la formation du radical le plus stable, c'est-à-dire au pied de l'atome d'azote.

Plus récemment, Castle a décrit le même type de réactivité mais en partant d'ynamides terminaux et en utilisant l'AIBN comme initiateur radicalaire. Il forme alors des thio-ènecarbamates et thio-énamides *Z* ou *E* selon les conditions réactionnelles.¹⁴⁹



Schéma 123 : Hydrothiolation d'ynamides au moyen d'AIBN selon Castle

¹⁴⁸ Sato, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2009**, *2009*, 28-31.

¹⁴⁹ Banerjee, B.; Litvinov, D. N.; Kang, J.; Bettale, J. D.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2650-2652.

III – 4 – Cas particuliers : additions nucléophiles sur la position β

Malgré la polarisation de la triple liaison rendant le carbone β nucléophile, il existe des exemples d'addition de nucléophiles azotés sur cette position, exclusivement de façon intramoléculaire.

III – 4 – 1 – Addition intramoléculaire catalysée par le cuivre

C'est en 2008 qu'Urabe a décrit pour la première fois cette réactivité. Il forme des tétrahydropyrazines par réaction entre un bromure d'alcyne et une diamine en présence d'iodure de cuivre et de DMEDA dans le DMF à 110°C (Schéma 124).¹⁵⁰



Schéma 124 : Synthèse de tétrahydropyrazines selon Urabe

La première étape du mécanisme proposé repose sur le couplage entre le bromure d'alcyne et le sulfonamide comme exposé précédemment. L'ynamide intermédiaire portant un groupement tosyle, celui-ci peut jouer le rôle de groupement directeur et chélater le cuivre, qui se retrouve pris en pince entre l'oxygène et la triple liaison. Deux possibilités sont alors envisageables : a) l'atome d'azote s'additionne sur l'ynamide en position β (6-*endo-dig*) formant ainsi un cycle à 6 chaînons ou b) l'atome d'azote s'additionne sur le carbone α (5*exo-dig*) formant ainsi le cycle à 5 chaînons. Or le produit isolé après protodémétallation est la tétrahydropyrazine et non l'imidazolidine, c'est donc la voie a que suit la réaction (Schéma 125).

¹⁵⁰ Fukudome, Y.; Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 1820-1821.



Schéma 125 : Hypothèses mécanistiques de la formation de tétrahydropyrazines selon Urabe

Ce résultat est dû à la réactivité particulière des ynamides. En effet, lorsque la réaction est effectuée non plus avec un ynamide mais un alcyne interne, seul le produit de cyclisation 5-*exo-dig* est observé et non le cycle à 6 chaînons, produit d'une réaction 6-*endo-dig* (Schéma 126). Ceci peut être expliqué par l'absence d'azote qui enrichissait la triple liaison et l'absence du groupement tosyle qui dirigeait le cuivre sur la position α de la triple liaison.



Schéma 126 : Vérification de la réactivité particulière des ynamides selon Urabe

III – 4 – 2 – Addition intramoléculaire en milieu basique

En 2013, alors que nous réalisions nos études, Cossy a décrit le même type de réactivité aboutissant à des tétrahydropyrazines dont les atomes d'azote sont substitués par des groupes électroattracteurs orthogonaux, mais sans utiliser de catalyseur métallique (Schéma 127).¹⁵¹

¹⁵¹ Aubineau, T.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3303-3305.



Schéma 127 : Synthèse de tétrahydropyrazines selon Cossy

Les diamines sont déprotonées par l'hydrure de sodium pour réagir avec un alcynyliodonium selon le mécanisme décrit par Waser (Schéma 92) aboutissant à l'ynamide intermédiaire. Celui-ci est déprotoné par l'hydrure de sodium pour former l'amidure qui s'additionne sur l'atome de carbone en position θ pour donner la tétrahydropyrazine finale selon un mode 6-*endo-dig* (Schéma 128). La déprotonation séquentielle a également été effectuée : au lieu d'introduire deux équivalents d'hydrure de sodium dans le milieu dès le début de la réaction, l'ynamide intermédiaire a été isolé puis soumis à un équivalent d'hydrure et la même tétrahydropyrazine a été isolée, ce qui tendrait à valider la séquence mécanistique.

Cette réaction permet également de confirmer que l'ynamide est formé après migration-1,2 du carbène intermédiaire (Schéma 92). En effet, si la réaction avait lieu par transmétallation de l'iode le groupement R serait alors positionné en α du sulfonamide et non en β comme c'est le cas.



Schéma 128 : Mécanisme de la formation de tétrahydropyrazines selon Cossy

III – 5 – Réactivité en présence d'une base forte

Les réactions de fonctionnalisation des ynamides terminaux en milieu acide donnent généralement lieu à une addition nucléophile en position α de l'ynamide alors sous sa forme cétèniminium. Cependant, s'ils sont soumis à une base forte, ceux-ci peuvent être déprotonés et s'additionner sur des électrophiles tels que les aldéhydes ou les imines.



Schéma 129 : Réactivité des ynamides en milieu acide ou basique

III – 5 – 1 – Addition d'ynamides sur des aldéhydes

En 2012, au cours de travaux portant sur des cycloadditions [2+2] de cétènimines, Hsung a synthétisé des γ -hydroxy ynamides en soumettant des ynamides à une base forte comme le LiHMDS puis en additionnant l'anion obtenu sur un aldéhyde (Schéma 130).¹⁵²



Schéma 130 : Synthèse de y -hydroxy ynamides selon Hsung

Plus récemment, en 2014, Wolf a développé une version catalytique énantiosélective de cette réaction.¹⁵³ En utilisant du triflate de zinc pour former l'espèce organozincique et la *N*-méthyléphédrine comme ligand chiral, il forme les γ -hydroxy ynamides avec des rendements allant de 58 à 99% et des excès énantiomériques de 38 à 95% (Schéma 131).

¹⁵² DeKorver, K. A.; Hsung, R. P.; Song, W.-Z.; Wang, X.-N.; Walton, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3214-3217.

¹⁵³ Cook, A. M.; Wolf, C. Chem. Commun. **2014**, *50*, 3151-3154.



Schéma 131 : Addition catalytique et énéntiosélective d'ynamides sur des aldéhydes selon Wolf

III – 5 – 2 – Addition d'ynamides sur des imines

En 2013, Hsung a décrit une synthèse de γ -amino ynamides en s'appuyant sur le même type de réactivité que celle décrite pour sa synthèse de γ -hydroxy ynamides : le traitement d'un ynamide par le LiHMDS puis l'addition d'une alkyl-imine lui permettent de former le produit attendu avec des rendements de 48 à 81% (Schéma 132).¹⁵⁴



Schéma 132 : Synthèse de y -amino ynamides selon Hsung

III - 5 - 3 - Utilisation dans des couplages de Negishi

En 2011, Witulski a décrit un couplage de Negishi appliqué aux ynamides.¹⁵⁵ Là encore l'ynamide est déprotoné par LiHMDS puis l'espèce organozincique est synthétisée grâce à ZnBr₂. Cet intermédiaire est mis en présence de l'iodoaryle et de palladium (0) formé *in situ* à partir de palladium (II) et de triphénylphosphine pour aboutir au produit de couplage avec des rendements allant de 81 à 92% (Schéma 133).

¹⁵⁴ Qi, R.; Wang, X.-N.; DeKorver, K. A.; Tang, Y.; Wang, C.-C.; Li, Q.; Li, H.; Lv, M.-C.; Yu, Q.; Hsung, R. P. *Synthesis* **2013**, *45*, 1749-1758.

¹⁵⁵ Nissen, F.; Richard, V.; Alayrac, C.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6656-6658.



Schéma 133 : Réaction de Negishi d'ynamides selon Witulski

Développement de Nouvelles Réactivités des Ynamides - Résultats

C'est un résultat étonnant observé lors des travaux en vue de synthétiser les trachycladindoles qui a attiré notre attention et entrainé nos travaux sur la réactivité des ynamides vis-à-vis des indoles en milieu basique (Schéma 134).



Schéma 134 : Réaction inattendue entre un indole et un ynamide

Comme aucun processus pallado-catalysé ne semblait être impliqué dans cette réaction, un essai sans métal a été effectué, en utilisant seulement la base dans le DMF à 80°C (Schéma 135). Effectivement la formation du *Z*-indoloéthènamide **69** est observée mais en mélange avec l'indole de départ I et l'amide secondaire **63** provenant de la dégradation de l'ynamide **59** dans un rapport **69/I/59/63** : 1/6/0/2 d'après l'analyse RMN du brut réactionnel.



Schéma 135 : Réaction d'énamidation d'indole sans métal

Il a alors été décidé d'optimiser les conditions réactionnelles afin de former majoritairement la diamine **69** avec pour objectif de mieux comprendre comment procède la réaction.

I – Optimisation de la réaction

I – 1 – Température du milieu réactionnel

La réaction ayant lieu dans le DMF à 80°C, un essai a été effectué par chauffage sous irradiation de micro-ondes. En effet, ce mode de chauffage peut donner lieu à des résultats intéressants lorsqu'il est utilisé sur des produits polarisables et dans un solvant polaire. Ici, ce mode de chauffage ne semble pas adéquat puisque le produit attendu n'a pas été observé et seuls l'indole I et l'amide **63** ont été isolés (Tableau 7, entrée 2). Un essai à température ambiante a été mené et celui-ci a abouti à la formation du *Z*-indoloéthènamide avec un rendement doublé de 18% et un ratio **69/I/59/63** de 1/2/0/0,5 soit le meilleur observé jusqu'alors (entrée 3).



Tableau 7 : Optimisation de la température réactionnelle

a : rendement du produit isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice b : ratio déterminé par analyse RMN du brut réactionnel

Une fois la température optimale déterminée, la stœchiométrie de la réaction a été étudiée.

I – 2 – Stœchiométrie et concentration

Dans un premier temps, la dilution a été modifiée. En effet, les précédents essais étaient effectués dans les conditions décrites par Wakamatsu adaptées au couplage palladocatalysé, c'est-à-dire 0,03 mmol/mL. Il s'est avéré qu'à la dilution plus classique de 0,2 mmol/mL la réaction était plus rapide et que la dégradation de l'ynamide était moins importante, le rendement s'en trouvant amélioré (Tableau 8, entrée 2). La diminution de la

H-=-N, HN, Ts Ts

quantité de base pour un équivalent de chaque partenaire augmente le rendement à 50% en diminuant la dégradation de l'ynamide de départ **59**. Cependant la conversion de l'ynamide reste partielle (entrée 3). L'augmentation de la quantité d'indole I n'a pas permis d'améliorer la conversion et le rendement chute légèrement à 40% (entrée 4). En revanche, l'utilisation de deux équivalents de base et d'indole a permis d'augmenter considérablement la conversion de l'ynamide et de diminuer sa dégradation comme le montre le ratio **69/I/59/63** où **59** et **63** sont les plus faibles obtenus jusque-là (entrée 5). Comme les ynamides sont sensibles à l'eau, du tamis moléculaire a été introduit dans le milieu réactionnel ce qui a permis une conversion totale de l'ynamide sans observer sa dégradation. Le rendement est alors quantitatif (entrée 6). Puisque c'est l'augmentation de la quantité de base et l'utilisation de tamis moléculaire qui ont donné les meilleurs résultats, un essai a été effectué avec un seul équivalent d'indole, aboutissant à nouveau à une conversion partielle de l'ynamide (entrée 7).

La stœchiométrie idéale semble donc être l'association de deux équivalents de base à deux équivalents d'indole par rapport à l'ynamide en présence de tamis moléculaire.

	I	59		69	I	59	63
Entrée	<i>t</i> BuONa (éq.)	Indole (éq.)	Tamis Moléculaire 3 Å	t (h)	Concentration (M)	69 ^ª (%)	Ratio ^b 69/I/59/63
1	1.5	1	Ν	30	0,03	18	1/2/0/0,5
2	1.5	1	Ν	30	0,2	34	1/1/0,4/0,3
3	1	1	Ν	30	0,2	50	1/0,8/0, 5/0,15
4	1	2	Ν	72	0,2	40	1/1,8/0,4/0,3
5	2	2	Ν	30	0,2	-	1/2/0,15/0,1
6	2	2	Ο	30	0,2	Quant.	1/1/0/0
7	2	1	0	30	0,2	-	1/1/1/0

Tableau 8 : Variation de la stœchiométrie de la réaction

a : rendement du produit isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice

tBuONa

b : ratio déterminé par analyse RMN du brut réactionnel

I – 3 – Nature de la base

L'utilisation de l'acétate de sodium n'a pas permis la réaction, que ce soit à température ambiante (Tableau 9, entrée 1) ou en chauffant jusqu'à 80°C (entrée 2). Les bases de type hydroxyde ont donné des résultats contrastés : la lithine et la potasse ont permis la formation de produit attendu mais avec des temps de réaction très long et donc des conversions limitées dans les temps de réaction habituels (entrées 3 et 5). Cependant, dans les conditions établies précédemment, la soude a permis la formation du produit attendu avec un rendement de 57% et la conversion quasi-totale de l'ynamide (entrée 4). La diminution de la quantité de soude à 1,5 équivalents a permis d'augmenter le rendement à 64%, toujours avec deux équivalents d'indole (entrée 6). Enfin, dans le but d'éviter d'utiliser un excès d'indole, la réaction a été effectuée avec 2 équivalents de base et un équivalent d'indole, aboutissant à la formation du produit attendu avec un rendement de 87% et une conversion quasi-totale de l'ynamide. Par ailleurs, l'ajout d'un agent chélatant le cation tel que l'éther-couronne 18-C-6 permet de réduire le temps de réaction de 30 h à 4h30 pour un rendement quantitatif (entrée 8).

	H- N Ts	Base ► DMF		Bn, N_N-Ts		N H-=-N HN HN
I	59			69	I	59 63
Entrée	Base (éq.)	Indole (éq).	t (h)	Т (°С)	69 ^ª (%)	Ratio ^b 69/I/59/63
1	NaOAc (2)	2	30	ТА	-	0/1/1/0
2	NaOAc (2)	2	72	50-80	-	0/1/1/0
3	LiOH (2)	2	30	ТА	-	1/10,8/6,15/0
4	NaOH (2)	2	30	ТА	57	1/1/0,05/0
5	KOH (2)	2	30	ТА	-	1/4,8/1,4/0
6	NaOH (1,5)	2	30	ТА	64	1/2/0,1/0
7	NaOH (2)	1	30	ТА	87	1/0,3/0,05/0
8	<i>t</i> BuONa (2) 18-C-6 (2)	2	4,5	ТА	quant.	1/1/0/0

Tableau 9 : Variation de la base

a : rendement du produit isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice

b : ratio déterminé par analyse RMN du brut réactionnel

Ces expériences nous permettent de tirer quelques informations sur la réaction :

- La force de la base est importante : l'acétate de sodium dont le pKa de l'acide associé est de 12,3 dans le DMSO ne permet aucune réaction alors que le *tert*-butanolate de sodium dont le pKa de l'acide associé est de 29,4 permet la transformation.
- L'ajout d'un éther couronne, qui permet de séquestrer le cation, diminue considérablement le temps de réaction (entrée 8). Ceci tend à nous indiquer que le cation n'a pas ou que peu d'influence sur la réaction. Or, les entrées 3 à 5 vont à l'encontre de cette hypothèse puisque les conversions diffèrent selon la base. Ces disparités seraient alors dues à la différence de solubilité entre les sels d'hydroxyde et non à une influence du cation dans la réaction.

I – 4 – Nature du solvant

Afin de trouver le solvant idéal pour la réaction et de vérifier les hypothèses sur le caractère ionique de la réaction, le solvant a été modifié. Le THF dont la constante diélectrique est de 7,6 pour un moment dipolaire de 1,75 D est moins dissociant que le DMF (dont la constante diélectrique est de 36,7 pour un moment dipolaire de 3,86 D) et n'a permis qu'une conversion de 50% au bout de 4 jours de réaction (Tableau 10, entrée 1). L'acétonitrile qui présente une constante diélectrique de 37 comparable à celle du DMF et un moment dipolaire de 3,92 D a lui permis une meilleure conversion de 66% au bout de 4 jours de réaction (entrée 2). En revanche, le DMSO n'a abouti qu'à la dégradation de l'ynamide, probablement à cause de la présence de protons acides en alpha du sulfoxyde qui peuvent être déprotonés par la base, générant ainsi un nucléophile fort qui pourrait réagir avec l'ynamide.



Tableau 10 : Variation du solvant

a : ratio déterminé par analyse RMN du brut réactionnel

I – 5 – Traitement de la réaction

Lors de l'optimisation de la réaction, une différence a parfois été remarquée entre le ratio observé sur l'analyse RMN du brut réactionnel et le ratio une fois les produits isolés. L'hypothèse de la dégradation des produits au cours du traitement a donc été émise et l'optimisation du traitement de la réaction a été entreprise.

Lors des expériences d'optimisation de la réaction, à la fin de celle-ci, de l'acétate d'éthyle était ajouté, le mélange était filtré sur silice puis les solvants étaient évaporés sous vide. La silice a rapidement été remplacée par la célite puis l'alumine neutre pour éviter que son acidité ne dégrade d'une part l'ynamide restant le cas échéant et d'autre part le *Z*indoloéthènamide. En outre, il a été remarqué que le produit final n'était pas parfaitement soluble dans l'acétate d'éthyle, occasionnant des problèmes de reproductibilité selon la quantité utilisée pour rincer l'alumine. Le solvant a alors été changé pour le dichlorométhane.

L'optimisation du traitement a été menée en utilisant le carbazole comme substrat de départ. En effet, le rendement de la réaction était de 50%, ce qui semblait peu compte tenu de la similitude entre l'indole et le carbazole.

Des essais de traitement aqueux ou de filtration dans divers solvants ont été effectués (Tableau 11). Dans un premier temps, un traitement classique a été essayé : hydrolyse à l'eau puis extraction au DCM. Celui-ci n'a permis d'isoler le produit **70** qu'avec un rendement

120

de 20%, le produit s'étant dégradé en amide secondaire **63** (entrée 1). Afin d'éviter l'acidité, une solution saturée en carbonate de sodium a ensuite été utilisée à la place de l'eau et le DCM a été préalablement neutralisé sur carbonate de potassium. La décomposition du produit **70** a encore été observée (entrée 2). Comme l'eau semblait problématique, l'utilisation de celle-ci a été proscrite. Du DCM a été ajouté au brut réactionnel puis le mélange a été filtré sur alumine neutre. Cette fois, seulement 16% d'amide secondaire **63** étaient isolés et le rendement était augmenté à 66% (entrée 3). Comme de l'amide secondaire **63** était encore isolé, le même traitement a été effectué avec du DCM neutralisé sur carbonate de potassium (entrée 4). Aucune décomposition en amide n'a alors été observée et le rendement en produit **70** était augmenté à 84%. Puisque moins le brut réactionnel était manipulé et subissait de traitement, meilleurs étaient les résultats, une tentative de purification immédiatement après l'évaporation du solvant de la réaction sans filtration a été effectuée. Cependant, la présence du tamis moléculaire et de sels a bouché la colonne de gel de silice servant à la purification (entrée 5).

Le meilleur traitement est donc l'ajout de DCM neutralisé et la filtration sur alumine neutre (entrée 4).

H− ==− Ń Ts	tBuONa ───── TM 3Å DMF, TA	N-Ts	Bn HN Ts
50		70	63

Entrée	Phase aqueuse	Phase organique	Additif	Traitement particulier	Commentaire
1	Eau	DCM	MgSO4	Rinçage à NaCl saturée	rdt = 20%, décomposition en amide
2	NaHCO3 saturée	DCM neutre	MgSO4	-	Décomposition en amide
3	-	DCM	-	Filtration sur alumine neutre	rdt = 66%, 16% d'amide secondaire
4	-	DCM neutre	-	Filtration sur alumine neutre	rdt = 84%, pas de décomposition
5	-	-	-	Evaporation du solvant sans filtration	Beaucoup de sels dans le mélange, colonne bouchée
	Tab	leau 11 : Optimis	sation du tr	aitement du brut réacti	onnel

I – 6 – Purification

Les Z-indoloéthènamides ont un rapport frontal très proche de l'indole de départ. Celui-ci étant en excès dans le milieu réactionnel, il se trouve en mélange équimolaire avec le produit désiré. Nous avons donc essayé de trouver un moyen simple et efficace de séparer ces deux espèces.

Comme le produit formé n'est que partiellement soluble dans l'acétate d'éthyle, des essais visant à le précipiter alors que l'indole resterait en solution ont été effectués. Cependant, il restait toujours du *Z*-indoloéthènamide en solution et une partie de l'indole précipitait elle aussi. La précipitation a également été tentée avec du MTBE et de l'éther éthylique, toujours sans succès.

La purification par chromatographie semble donc être la meilleure solution. Cependant, la sensibilité des produits aux conditions acides nous a poussés à étudier la piste de la colonne de gel d'alumine. Cette méthode a vite été abandonnée car la séparation était très mauvaise. Les purifications étaient donc effectuées sur colonne de gel de silice ouverte, en utilisant comme éluant un mélange heptane/dichlorométhane neutralisé et en appliquant un gradient très progressif. Cette méthode n'était toujours pas optimale car des problèmes de solubilité se posaient selon les substrats et parfois des produits plus polaires éluaient avant des produits moins polaires, occasionnant des mélanges. La meilleure solution s'est avérée être la purification sur colonne de gel de silice fermée pré-conditionnée en utilisant un appareil automatisé. Les pressions étant importantes, le débit est élevé et le temps de résidence des produits sur la silice est raisonnablement court, ce qui évite la dégradation et le conditionnement permet une meilleure séparation, permettant l'utilisation de gradients plus rapides.

122

II – Exemplification de la réaction

Une fois les conditions réactionnelles, le traitement et la purification en main, le champ d'application de la réaction pouvait être exploré.

II - 1 - Variation du noyau indolique

Le premier partenaire réactionnel à varier a été le noyau indolique. En effet, la régio- et stéréosélectivité de la réaction étonnamment élevées nous ont poussés à nous interroger à ce sujet. Une des hypothèses envisagées était que l'ynamide pouvait réagir avec la position *C-3* de l'indole et subir un réarrangement vers la position *N-1* (Schéma 136).



Schéma 136 : Hypothèse mécanistique : Réarrangement C3-N1

Afin de vérifier cette hypothèse, la réaction a été réalisée avec le carbazole sur lequel un tel réarrangement ne serait pas possible et le produit attendu **70** a été isolé avec un rendement de 84% (Tableau 12, entrée 1) comme énoncé lors de l'optimisation du traitement.

Toujours pour vérifier cette hypothèse, un essai a été effectué dans les conditions optimisées avec le *N*-méthylindole, en vue d'empêcher toute réaction ou le réarrangement avec l'atome d'azote de l'indole (Schéma 137). La réaction n'a pas abouti et seuls les produits de départ étaient observés au bout de 30 h de réaction.



Schéma 137 : Vérification de l'hypothèse de réarrangement 1-3

Pour résumer, si la position *C*-3 n'est pas libre le produit se forme malgré tout et si la position *N*-1 est occupée, aucun produit ne se forme. L'hypothèse de l'addition de la position *C*-3 de l'indole sur le carbone α de l'ynamide puis d'un réarrangement *C*-3, *N*-1 pour former le produit **69** observé est donc à écarter.

La substitution en *C-3* de l'indole par des groupements alkyle n'est pas préjudiciable à la réaction et des rendements de 84% (**71**) et 62% (**72**) sont obtenus à partir du skatole et de la gramine (entrées 2 et 3). En revanche, la présence d'un groupe électroattracteur tel qu'un aldéhyde sur cette position ralentit fortement la réaction et diminue le rendement puisque 8 jours de réaction et l'ajout d'un éther couronne 18-C-6 ont été nécessaires pour atteindre un rendement de 43% pour **73** (entrée 4).

De même, lorsqu'un groupement nitro est porté par la position C-5, le temps de réaction est de 7 jours mais le rendement est meilleur, avec 73% pour le composé **74** (entrée 5).

En revanche, lorsque les substituants n'appauvrissent pas le système en électron, la substitution en C-5 de l'indole est bien supportée puisque la réaction avec les 5-méthoxy- et 5-bromoindole a permis d'isoler les produits attendus **75** et **76** avec des rendements de 92 et 81% respectivement (entrées 6 et 7).

Enfin, lorsque le groupe électroattracteur est en position *C-2*, aucune réaction n'a lieu comme c'est le cas pour les indoles portant un groupement ester ou acide carboxylique (entrées 8 et 9). Ceci pourrait être dû à une synergie négative entre les effets électroniques et stériques.

Ces éléments nous amèneraient à privilégier un mécanisme où l'indole serait déprotoné avant de réagir avec l'ynamide. Ainsi, si un groupement électroattracteur comme le 5-nitro favorise la déprotonation, la charge serait trop délocalisée et l'addition éventuelle de l'indole sur l'ynamide serait défavorisée.



Entrée	Hétérocycle	t (h)	Structure du produit	Rendement (%) ^ª
1	Carbazole	23	N Bn 70 N-Ts	84
2	Skatole	17	Me N N 71 N N-Ts	84

3 Gramine 25 $(+)$ Bn $_{72}$ $(+)$ Bn $_{72}$ $(+)$ $(+)$ $_{8}$ $(+)$ $_{72}$ $(+)$ $(+$	Entrée	Hétérocycle	t (h)	Structure du produit	Rendement (%) ^a
4 Indole-3-carboxaldéhyde $\begin{cases} 8 \\ jours \\ 73 \end{cases} \xrightarrow{O}_{N-Ts} \end{cases} 43$	3	Gramine	25	И	62
	4	Indole-3-carboxaldéhyde	8 jours	о 73 — Вл N-Тs	43
5 5-Nitroindole 7 jours 74 N-Ts 73	5	5-Nitroindole	7 jours	O ₂ N N 74 N-Ts	73
6 5-Méthoxyindole 19 MeO Bn 92	6	5-Méthoxyindole	19	MeO N 75 N-Ts	92
7 5-Bromoindole 18 r_{N-Ts} 81	7	5-Bromoindole	18	Br N N 76 N-Ts	81
8 4-Méthoxy-2-méthyl-ester-indole 48	8	4-Méthoxy-2-méthyl-ester-indole	48	OMe CO ₂ Me NBnTs	_
9 Acide indole-2-carboxylique 48	9	Acide indole-2-carboxylique	48		-

a : rendement du produit isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice

Au cours de l'exemplification, nous avons réussi à cristalliser les produits **70** (Figure 26) et **76** (Figure 27). Des clichés de diffraction des rayons X ont pu être obtenus et la structure des produits formés a pu être définitivement confirmée, notamment en ce qui concerne la régioet la stéréosélectivité.



Figure 26 : Clichés de diffraction des rayons X du produit 70

Développement de nouvelles réactivités des ynamides - Résultats



Figure 27 : Cliché de diffraction des rayons X du produit 76

Il pourra être noté que dans le cas du produit **76** la double liaison est coplanaire avec le noyau indolique alors que dans le cas du carbazole **70**, celle-ci est décalée, probablement pour des causes de répulsions stériques entre les systèmes aromatiques du carbazole et du groupement toluènesulfonyle.

II – 2 – Extension à d'autres hétérocycles

Puisque la réaction tolérait différents indoles, l'extension à d'autres hétérocycles a été envisagée.

La présence d'un hétéroélément sur le squelette indolique allonge considérablement le temps de réaction, avec 25 jours nécessaires à la transformation pour un rendement de 55% pour **77** à partir du 5-bromo-7-azaindole (Tableau 13, entrée 1). Le même phénomène a été observé avec le benzimidazole et 6 jours de réaction sont nécessaires pour obtenir un rendement de 72% pour **78** (entrée 2). Enfin, la réaction est plus rapide avec l'imidazole et 74% de rendement sont obtenus en 28h pour **79** (entrée 3). En revanche, aucune réaction n'a été observée dans le cas du benzotriazole pourtant plus acide, probablement à cause de la trop forte délocalisation de la charge après déprotonation (entrée 4).



Entrée	Hétérocycle	t (h)	Structure du produit	Rendement ^a (%)
1	5-bromo-7-azaindole	25 jours	Br N N N N-Ts	55
2	Benzimidazole	6 jours	N N N N N N Ts	72
3	Imidazole	28	∑ N Bn 79 → N-Ts	74
4	Benzotriazole	30 jours	N. Bn N. N-Ts	-
	Tableau 13	: Extension	à d'autres hétérocycles	

a : rendement du produit isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice

II - 3 - Variation des ynamides

Une fois la réaction étendue à ces hétérocycles, nous nous sommes tournés vers les ynamides qui peuvent varier sur chacune de leurs positions : position β , substitution de l'azote et groupement électroattracteur.

II – 3 – 1 – Synthèse des précurseurs

Les sulfonamides, carbamates et amides précurseurs des ynamides ont été obtenus par réaction des amines commerciales avec les chlorures de sulfonyle, anhydrides et chlorures d'acyle correspondants en présence de bases organiques telles que la triéthylamine ou la pyridine, ou bien en présence de deux équivalents d'amine.

Les ynamides ont été synthétisés par la méthode décrite par Hsung, c'est-à-dire par couplage cuprocatalysé entre un bromoalcyne et un amide. Deux variantes existent :

- Méthode A : La réaction est menée dans le toluène chauffée entre 65 et 110°C selon les cas, en présence de 10 mol% de sulfate de cuivre pentahydraté, de 20 mol% de 1,10-phénantroline et de deux équivalents de carbonate de potassium.
- Méthode B : Dans les mêmes conditions, la base est remplacée par le phosphate de potassium tribasique.



Schéma 138 : Synthèse des ynamides selon la méthode de Hsung

Dans les cas des ynamides terminaux, ceux-ci ont été obtenus à partir des dérivés triisopropylsilyle correspondants après déprotection par action du fluorure de tétrabutylammonium selon une méthode décrite.¹⁵⁶ Les rendements sont compris entre 70 et 99% selon les ynamides (Schéma 139).



Schéma 139 : Désilylation des ynamides TIPS

Les différents résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

	H ₂ N, R	GEA-X	GE HN R	"C A <u>R'—</u> <i>Métr</i>	u" =Br node R'=I	,GEA N R	
Entrée	R	GEA	Réf.	Rdt (%)	Ynamide	Méthode	Rdt (%)
1	Bn	Ts	157	99	Bn TIPS	А	99
2	Bn	Ts	157	99	Bn Ph ─── ─Ń́ 80 Ts	A	90
3	Bn	Ts	157	99	л-Bu——— № 81 Тs	А	99
4	Bn	Ms	158	69	Bn TIPS───N 82' Ms	А	79

¹⁵⁶ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368-2369.

¹⁵⁷ Huang, W.; Shen, Q.; Wang, J.; Zhou, X. J. Org. Chem. **2008**, 73, 1586-1589.

¹⁵⁸ Johnson, D. C.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5300-5309.

5	Bn	Ns	159	88	Bn TIPS	A	63
6	Bn	Вос	160	99	Bn TIPS───Ń 84' Boc	В	99
7	Ph	Ts	157	84		В	64
8	Ph	Ms	157	40		A	25
9	Ph	Ac	161	99	TIPS N 87' Ac	В	69
10	Ph	Вос	162	99		В	99
11	Ph	Вос	162	99	Ph Ph	В	26
12	Allyl	Ts	157	99	Allyl TIPS	A	99
13	Allyl	Вос	160	70	Allyl TIPS	В	53
14	Allyl	Ac	163	96	Allyl TIPS 92' Ac	В	68
15	<i>n</i> -Bu	Ts	164	72	n-Bu TIPS───Ń 93' Ts	A	99
16	<i>n</i> -Bu	Ms	165	99	n-Bu TIPS ─── ─Ń 94' Ms	A	99
17	c-Hex	Ts	166	34	,c-Hex TIPS	A	99
18	Oxazolidinone	-	_	-		A	62

Tableau 14 : Synthèse des ynamides

¹⁵⁹ Ramunno, A.; Cosconati, S.; Sartini, S.; Maglio, V.; Angiuoli, S.; La Pietra, V.; Di Maro, S.; Giustiniano, M.; La Motta, C.; Da Settimo, F.; Marinelli, L.; Novellino, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 216-226.

¹⁶⁰ Keller, L.; Beaumont, S.; Liu, J.-M.; Thoret, S.; Bignon, J. S.; Wdzieczak-Bakala, J.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3414-3421.

¹⁶¹ Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 16474-16475.

¹⁶² Seganish, W. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6790-6795.

¹⁶³ Prediger, P. C.; Barbosa, L. S. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. **2011**, *76*, 7737-7749.

¹⁶⁴ Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1117-1121.

¹⁶⁵ White, E. H.; Lim, H. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2162-2166.

¹⁶⁶ Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355-14368.

II – 3 – 2 – Effet du substituant en position β

Tout d'abord, des essais ont été effectués avec des ynamides internes : le phénylynamide **80** et le *n*-butylynamide **81**, dont l'azote est toujours substitué par un groupe benzyle et protégé par un groupe toluènesulfonyle. Dans les conditions classiques de la réaction, tant en utilisant 2 équivalents de *tert*-butanolate de sodium qu'en utilisant la soude, le produit attendu n'a jamais été observé. Dans chacun des cas, seuls les produits de départ sont observés dans le brut réactionnel (Schéma 140).



Schéma 140 : Essai d'extension de la réaction aux ynamides internes

D'une part, ces résultats pourraient être expliqués par une différence de délocalisation des charges de l'ynamide. D'autre part, l'hypothèse de la déprotonation de l'ynamide pourrait être évoquée puisqu'aucune réaction ne se produit alors qu'une dégradation des produits de départ aurait pu avoir lieu. Les ynamides sont connus pour être déprotonés par des bases type amidure comme le LiHMDS¹⁶⁷ dont le pKa de l'acide associé est de 30 dans le DMSO alors que le pKa du *tert*-butanol est de 29,4. Le LiHMDS et le *t*-BuONa ont donc une basicité très proche. Il est alors possible que l'ynamide soit déprotoné lors de la réaction, ce qui expliquerait l'inertie des ynamides internes dans les conditions réactionnelles. Enfin, un problème de gêne stérique peut se poser puisque la position θ est plus encombrée.

Un essai a également été effectué en utilisant le précurseur de l'ynamide terminal **59**, c'està-dire l'ynamide protégé par un groupement triisopropylsilyle **59'**. Contrairement aux deux cas précédents, une réaction a eu lieu mais en 10 jours au lieu de 30h et n'a pas donné le *Z*indoloéthènamide substitué par le TIPS mais le produit non silylé **69**. Ceci pourrait être expliqué par une lente réaction de clivage de la liaison C-TIPS par le *tert*-butanolate de sodium libérant l'ynamide **59** qui réagit alors pour former le produit **69** (Schéma 141).

¹⁶⁷ DeKorver, K. A.; Hsung, R. P.; Song, W.-Z.; Wang, X.-N.; Walton, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3214-3217.



Schéma 141 : Réaction avec l'ynamide triisopropylsilylé 59'

II – 3 – 3 – Effet des substituants de l'azote

Après avoir fait varier les substituants sur le carbone en position β , le groupe électroattracteur a été modifié à son tour.

Tout d'abord, le groupe toluènesulfonyle a été remplacé par un autre sulfonamide mais non aromatique dans le but de vérifier si un *pi-stacking* entre le noyau indolique et le système aromatique pourrait avoir lieu préalablement à la réaction, ce qui expliquerait la stéréosélectivité *Z* de la réaction (Schéma 142).



Schéma 142 : Hypothèse à propos de la stéréosélectivité Z de la réaction

Si un tel *pi-stacking* avait une influence sur le cours de la réaction, le remplacement du groupe tosyle par un groupe mésyle serait susceptible de modifier le résultat de la réaction. Cependant, lorsque la réaction a été effectuée avec l'ynamide **82**, seul le produit **97** de configuration *Z* a été observé lors du suivi RMN et isolé à la fin de la réaction avec un rendement de 83% (Schéma 143).



Schéma 143 : Vérification de l'hypothèse de pi-stacking entre l'indole et le tosyle

L'influence d'un *pi-stacking* entre le groupe toluènesulfonyle porté par l'ynamide et l'indole n'est donc pas à envisager. Néanmoins, un tel phénomène pourrait se produire avec le noyau benzyle, bien qu'*a priori* électroniquement défavorisé.

Toujours dans le but de vérifier cette hypothèse, le benzyle a été remplacé par un groupement *n*-butyle. Cette fois l'ynamide **94** ne présentait donc aucun système aromatique. Là encore, la réaction n'a donné que le produit **98** de configuration exclusivement *Z* et un rendement de 67% (Schéma 144).



Schéma 144 : Vérification de l'hypothèse de pi-stacking entre l'indole et le benzyle

Cependant, le produit **98** a été formé avec un temps de réaction de 64h, ce qui est bien supérieur aux temps de réaction habituels avec l'indole. Ceci peut être dû à la gêne stérique induite par le groupement butyle, laissant présager une sensibilité de la réaction aux groupements volumineux.

Ceci a été confirmé lors d'un essai avec l'ynamide **95** dont le groupement alkyle est un cyclohexyle : aucune réaction n'a eu lieu (Schéma 145). En revanche, avec le groupement allyle, électroniquement proche du benzyle, la réaction a lieu plus rapidement et 19h de réaction entre l'indole et l'ynamide **90** ont été suffisantes pour former le produit **99** avec 78% de rendement.



Schéma 145 : Modification de la partie alkyle de l'ynamide

Au vu de ces deux expériences, l'hypothèse d'un recouvrement orbitalaire permettant l'orientation des substrats de manière favorable à la sélectivité *Z*, voire à l'efficacité de la réaction, est à écarter définitivement.

II – 3 – 4 – Une autre réactivité

Après cette étude des variations concernant les propriétés stériques des groupements substituant l'atome d'azote, des modifications touchant plus aux propriétés électroniques ont été envisagées. Un essai avec un groupement *para*-nitrobenzènesulfonyle sur l'ynamide benzylé a été effectué. Celui-ci n'a donné lieu à aucune réaction car l'ynamide **89** a été immédiatement dégradé et seul l'indole est observé lors du suivi RMN de la réaction. (Tableau 15, entrée 1). Ce phénomène peut être attribué à la sensibilité du groupement nosyle aux conditions basiques.

Le champ d'application de la réaction a alors été élargi aux ynamides non plus substitués par des groupements alkyles ou apparentés mais par un phényle. Toutefois, en une heure et demie l'ynamide terminal tosylé **85** était complètement consommé sans que n'apparaissent les signaux caractéristiques des *Z*-indoloéthènamides ni ceux de produits de dégradation identifiables. Il s'est avéré que le produit formé était l'indoloamidine **100** où l'azote de l'indole était lié au carbone α de l'ynamide, soit le carbone habituellement électrophile pour une réactivité classique des ynamides. Toutefois, cette réaction s'accompagne de la perte du groupement tosyle (Schéma 146, et Tableau 15, entrée 2).



Schéma 146 : Extension aux anilinynamides

L'amidine **100** étant cristalline, des clichés de diffraction des rayons X ont pu être obtenus et ont confirmé définitivement la structure du produit formé (Figure 28).



Figure 28 : Cliché de diffraction des rayons X de l'amidine 100
La réaction paraissant plus favorisée au vu de sa vitesse, la stœchiométrie de la réaction a été réajustée et un mélange équimolaire de chacun des partenaires permet de former le produit attendu avec le même rendement.

Le groupement électroattracteur a ensuite été modifié en gardant le phényle et le même produit **100** a été isolé à partir de l'ynamide **86** protégé par un groupement méthanesulfonyle, avec le même temps de réaction et un rendement de 66% (entrée 3).

Lorsque le groupement électroattracteur sulfonylé a été remplacé par un acétamide (ynamide **87**) la réaction a encore abouti à la formation du produit **100**, avec un temps de réaction plus court et un meilleur rendement de 89%, probablement dû à une plus grande fragilité de la liaison N-Ac par rapport à la liaison N-Ts (entrée 4).

Après les sulfonamides et acétamides, ce sont les carbamates qui ont été testés et là encore l'indoloamidine **100** a été isolée à partir de l'ynamide **88** portant un Boc, après 1h30 de réaction avec un rendement de 90% (entrée 5).

A ce stade, le comportement de l'ynamide substitué par un groupement Boc et benzyle restait à étudier. Ainsi l'ynamide **84** a conduit à la formation de l'indoloamidine benzylée **101** avec un rendement RMN de 60% au bout de 24h (entrée 6). Le produit étant très sensible à l'hydrolyse puisque se dégradant en *N*-acétylindole lors de la purification sur gel de silice, il a été purifié par SFC afin de pouvoir le caractériser complètement.

Compte tenu de cette instabilité, le spectre des substituants de l'azote n'a pas été plus exploré et n'a donc pas été élargi aux groupes alkyle comme précédemment. En revanche, un essai a été mené avec un ynamide interne, substitué par un phényle. L'ynamide **89** a permis d'obtenir l'indoloamidine **102** correspondante au bout de 1h30 de réaction avec un rendement de 69% (entrée 7). Ce résultat contraste avec le comportement de l'ynamide analogue **80** substitué par un groupe tosyle qui lui ne réagit pas (Schéma 140).

134



Entrée	Ynamide 1 éq.	t (h)	Structure du produit	Rendement (%) ^a
1	H	19	-	-
2	H	1,5		72
3	H────Ń 86 Ms	1		66
4	H	1		89
5		1,5		90
6		24		60 ^b
7		1,5		69

<u> Tableau 15 : Variation des ynamides</u>

a : rendement du produit isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice

b : rendement déterminé par RMN, en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Un essai a également été effectué avec l'ynamide substitué par un groupe oxazolidinone **96**. Celui-ci n'a permis d'isoler ni le *Z*-indoloéthènamide ni l'amidine **103** correspondant à l'ouverture du cycle (par l'action du *tert*-butanolate sur le carbonyle) pour des raisons d'instabilité du produit. Cependant, cette dernière est bien observée lors de l'analyse RMN du brut réactionnel, ce qui nous conforte dans l'idée que c'est lors de la purification sur colonne de gel de silice que l'amidine **103** est hydrolysée en *N*-acétylindole.



Schéma 147 : Réaction avec l'ynoxazolidinone 96

III – Etudes mécanistiques

Comme chacune des deux réactivités qui viennent d'être décrites donnaient lieu à des produits inattendus, l'un pour sa régio- et stéréosélectivité, l'autre pour la perte de son groupement électroattracteur, des travaux ont été entrepris en vue d'élucider le mécanisme de chacun de ces processus.

III – 1 – Formation des Z-indoloéthènamides

III – 1 – 1 – Hypothèse initiale

A ce stade, la somme des différents résultats expérimentaux en notre possession nous a conduits à émettre une première hypothèse mécanistique : l'indole serait d'abord déprotoné par la base avant de s'additionner sur l'ynamide pour conduire à un anion vinylique qui pourrait alors être neutralisé en captant un proton venant du second équivalent d'indole ou du *tert*-butanol formé lors de la déprotonation de l'indole.



Schéma 148 : Hypothèse de formation des Z-indoloéthènamides : addition 8

Lorsque l'azote indolique est substitué aucune réaction n'a lieu. De même, lorsque la position *C-3* de l'indole est substituée, la réaction a quand même lieu, ce qui écarte l'hypothèse d'un réarrangement. Cette hypothèse est également cohérente avec les résultats observés lorsque l'indole est substitué par des groupes électroattracteurs : le doublet étant très délocalisé, il ne peut plus jouer son rôle nucléophile.

Enfin, les travaux de Cossy publiés pendant nos travaux et ceux d'Urabe ayant prouvé que les ynamides peuvent subir une addition sur leur position β de façon intramoléculaire, comme il a été exposé lors des rappels bibliographiques (III – 4 – 1), la plausibilité de notre hypothèse est renforcée.

Tous ces éléments vont donc dans le sens d'une addition nucléophile de l'indolate formé par déprotonation de l'indole par le *tert*-butanolate de sodium. Néanmoins, ce mécanisme restait à confirmer et soulevait de nombreuses questions.

III – 1 – 2 - Stéréosélectivité

Dans un premier temps, l'origine de la stéréosélectivité de la réaction a été questionnée. En effet, dans toutes les réactions effectuées, jamais l'isomère *E* n'a été isolé ni même observé lors du suivi RMN de la réaction. Il serait possible que ce phénomène soit simplement dû à une addition stéréosélective. En revanche, si l'addition n'est pas stéréosélective et conduit à un mélange ou uniquement à l'anion *E*, il serait nécessaire qu'il y ait déplacement de l'équilibre vers sa forme *Z* avant la protonation (Schéma 149).



Schéma 149 : Hypothèse de stéréosélectivité

N'ayant pas de précédent dans la littérature, il semblait difficile de privilégier une de ces explications. Néanmoins, cette sélectivité peut être mise en parallèle avec des travaux portant sur l'hydroamination d'alcynes de type arylacétylène.

Knochel, en 1999, décrivait l'addition de différents nucléophiles oxygénés ou azotés sur du phénylacétylène en présence d'une quantité catalytique d'hydroxyde de césium dans le NMP chauffé entre 90 et 120°C (Schéma 150).¹⁶⁸ La sélectivité est nulle dans le cas de la méthylaniline, mais excellente avec les pyrroles, imidazoles et benzimidazoles avec la formation exclusive de l'isomère *Z*. Dans le cas de l'indole, la sélectivité est de 92/8 en faveur du stéréomère *Z* pour un rendement de 65%. Cependant, aucune hypothèse mécanistique n'est énoncée dans cette publication.

¹⁶⁸ Tzalis, D.; Koradin, C.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193-6195.



Schéma 150 : Addition de nucléophiles sur le phénylacétylène selon Knochel

En 2004, Kondo publie des travaux comparables en utilisant un phosphazène comme base, le *t*-Bu-P4 à hauteur de 10 mol%.¹⁶⁹ Les ratios sont là encore favorables à la forme *Z* mais aucune explication mécanistique n'est proposée.

En 2011, Verma publie à son tour une addition d'hétérocycle azoté sur des alcynes (Schéma 151).¹⁷⁰ Cette fois, la configuration de l'alcène formé peut être choisie en fonction de la quantité de base introduite dans le mélange et du temps de réaction mais là non plus aucune discussion mécanistique à propos de la stéréosélectivité n'est avancée.



Schéma 151 : Hydroamination d'alcynes selon Verma

Verma a aussi effectué cette réaction d'hydroamination sur un alcyne protégé par un groupement triméthylsilyle et a isolé le produit non silylé (Schéma 152). Ceci est similaire à ce que nous avons observé lors de la réaction entre l'ynamide protégé par un groupement triisopropylsilyle **59'** et l'indole et s'explique sans doute par la perte du groupement silylé avant que la réaction n'ait lieu (Schéma 141).



Schéma 152 : Hydroamination d'un alcyne protégé par un groupe triméthylsilyle

¹⁶⁹ Imahori, T.; Hori, C.; Kondo, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1090-1092.

¹⁷⁰ Verma, A. K.; Joshi, M.; Singh, V. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1630-1633.

Verma a par la suite exploité ces réactivités afin de former des alcènes de structures diversifiées.¹⁷¹

Bien que ces travaux ne font jamais état d'hypothèse mécanistique ni pour la régio- ni pour la stéréosélectivité des réactions décrites, ils présentent une certaine analogie avec nos travaux de par la régiosélectivité β et la stéréosélectivité Z de la réaction. Néanmoins, les acétyléniques impliqués ne sont que peu polarisés en comparaison avec les ynamides et les réactions décrites nécessitent de fortes températures. Pour notre part, la réaction se fait dans des conditions douces alors même qu'elle paraît électroniquement défavorisée. Des investigations plus approfondies ont donc été entreprises.

III – 1 – 3 – Expériences de deutération

Afin de mieux comprendre la sélectivité, des expériences avec les analogues deutérés des substrats ont été envisagées. En effet, celles-ci nous permettraient de vérifier à quel atome de carbone est lié le deutérium après la réaction et donc de préciser le mécanisme selon lequel procède la réaction.

Tout d'abord l'indole et l'ynamide ont été deutérés par déprotonation et addition d'oxyde de deutérium. Ainsi, l'indole **104** a été isolé avec un rendement quantitatif et un taux d'incorporation du deutérium supérieur à 95% d'après les analyses RMN et l'ynamide **105** a été formé avec un rendement de 95% et un taux d'incorporation du deutérium là encore supérieur à 95% (Schéma 153).



Schéma 153 : Deutération de l'indole et de l'ynamide 59

¹⁷¹ (a) Joshi, M.; Patel, M.; Tiwari, R.; Verma, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5633-5645. (b) Verma, A. K.; Patel, M.; Joshi, M.; Likhar, P. R.; Tiwari, R. K.; Parang, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *79*, 172-186.

Chacune des trois combinaisons possibles a été testée dans les conditions réactionnelles : l'indole avec l'ynamide deutéré **105**, l'indole deutéré **104** avec l'ynamide **59** et l'indole deutéré **104** avec l'ynamide deutéré **105**.

Dans le premier cas, selon notre hypothèse le deutérium porté par l'ynamide devrait rester lié au carbone qui le porte. Cependant, malgré les précautions prises pour éviter la présence d'eau dans le milieu, aucun produit deutéré n'a été isolé. Seul le *Z*-indoloéthènamide **69** ne portant pas d'atome de deutérium a été isolé (Schéma 154).

L'indole deutéré **104** a alors été mis en réaction avec l'ynamide **59** et le même résultat a été observé alors que selon notre hypothèse, le produit formé devrait porter l'atome de deutérium sur le carbone en position α de l'azote venant de l'ynamide.

Pensant que ces résultats viendraient d'échanges entre les différents protagonistes puisque leurs pKa sont proches (le *tert*-butanol et l'hexaméthyldisilazane ont un pKa de 30 tous des deux et le LiHMDS est utilisé pour déprotoner les ynamides) la réaction entre l'indole deutéré **104** et l'ynamide lui aussi deutéré **105** a été lancée et là encore seul le produit non deutéré **69** a été isolé.



Schéma 154 : Expériences avec l'indole et l'ynamide deutérés 104 et 105

Craignant un possible échange de proton ou de deutérium entre les positions *N-1* et *C-3* de l'indole, les mêmes expériences ont été effectuées avec du carbazole deutéré. Celui-ci a été synthétisé par action d'hydrure de sodium sur le carbazole puis hydrolyse à l'oxyde de deutérium. Le carbazole deutéré a alors été isolé avec un rendement de 98% pour un taux d'incorporation du deutérium supérieur à 90% (Schéma 155).



Schéma 155 : Deutération du carbazole

Les expériences effectuées avec l'indole ont été reproduites avec le carbazole et les mêmes résultats ont été observés, c'est-à-dire la formation exclusive du *Z*-carbazoloéthènamide non deutéré **70** (Schéma 156).



Schéma 156 : Expériences avec le carbazole et l'ynamide deutérés 106 et 105

Comme il n'était pas complètement exclu que le *tert*-butanolate de sodium puisse apporter de l'eau au système, ces expériences ont été répétées en utilisant l'hydrure de sodium comme base et là encore aucun produit deutéré n'a été observé, ni lors du suivi par RMN, ni lors de l'isolement du produit **70**.¹⁷²

A ce stade, notre hypothèse restait en suspens, ni validée ni invalidée. Ce sont les expériences de modélisation moléculaire par des méthodes de DFT (prenant donc en

¹⁷² Lors d'une discussion avec Thomas Aubineau, le co-auteur de la publication de Cossy décrivant l'addition intramoléculaire d'azote sur la position θ , nous sommes arrivés à la conclusion selon laquelle les expériences de deutération ne sont pas adaptées pour cette réaction. En effet, il a également effectué des expériences en incorporant des atomes de deutérium à ses substrats et n'a jamais isolé de produit présentant de deutérium.

compte les densités électroniques) qui nous fourniront plus d'informations comme nous le verrons ultérieurement.

III – 1 – 4 – Rôle du deuxième équivalent d'indole

Les travaux de mise au point de la réaction ont mis en évidence que l'utilisation de deux équivalents d'indole était indispensable à la conversion totale de l'ynamide. En effet, si un seul équivalent d'indole est engagé, la conversion de l'ynamide n'est que de 50% (Tableau 8, entrée 3).

L'une des hypothèses serait que le deuxième équivalent d'indole serait susceptible de fournir un proton à l'intermédiaire anionique de la réaction, formant alors un équilibre dynamique entre l'indole, l'indolate et le *tert*-butanol. Une expérience visant à vérifier cette hypothèse a alors été effectuée en remplaçant le deuxième équivalent d'indole par un équivalent de *tert*-butanol. Cette expérience n'a pas permis de tirer de conclusion puisqu'elle a donné lieu à un mélange **69/I/59/63** de 1/1/0/1 (Schéma 157).



Schéma 157 : Remplacement du deuxième équivalent d'indole par le tert-butanol

III – 1 – 5 – Calculs DFT

Afin d'essayer de mieux comprendre la façon dont procède la réaction, des expériences de modélisation moléculaire ont été entreprises grâce à la collaboration du Professeur Vincent Gandon (ICMMO, Université Paris Sud Orsay).

Tout d'abord les charges naturelles (NBO) ont été calculées afin de vérifier la polarisation de l'ynamide **59**. Les résultats obtenus (en utilisant le champ de force DFT – B3LYP/6-31G(d,p)) sont les suivants : q(N) = -0,715 ua, $q(C-\alpha) = +0,131$ ua et $q(C-\beta) = -0,269$ ua ce qui est cohérent avec les formes limites. La position β est donc bien négativement chargée donc électroniquement enrichie, comme le montre la couleur rouge sur la cartographie de potentiel électrostatique (Figure 29).



Figure 29 : Cartographie du potentiel électrostatique sur une surface de densité de l'ynamide 59

Les Z-indoloéthènamides sont donc bien le fruit de la réaction entre deux centres négativement chargés. Ceci est en contradiction avec les résultats de Verma¹⁷⁰ qui rapporte l'addition du pyrrole sur la position électrophile d'un alcyne interne asymétrique (Schéma 158). En effet, il a calculé les charges sur l'alcyne (en utilisant lui aussi le champ de force force DFT – B3LYP/6-31G(d,p)) et les valeurs indiquent clairement que le carbone subissant l'addition est électrophile puisque électroniquement appauvri : $q(C-\alpha) = +0,040$ et $q(C-\beta) = -0,027$. En outre, la polarisation de la liaison est plus faible dans ce cas.



Schéma 158 : Addition du pyrrole sur un alcyne interne asymétrique selon Verma

Ces données ne permettent donc pas de justifier nos observations. C'est pourquoi des calculs plus avancés ont été entrepris.

Dans un premier temps, toujours en utilisant le même champ de forces, les états de transitions correspondant à l'addition de l'indolate sur les positions α et β de l'ynamide **59** ont été modélisés (Figure 30). Arbitrairement, le niveau énergétique correspondant au système indolate et ynamide séparés a été fixé à 0. Les chiffres entre parenthèses correspondent aux énergies calculées avec l'influence du solvant (DMF) et sont donc ceux à considérer alors que les autres chiffres correspondent aux calculs dans le vide. Comme l'état initial correspond aux deux molécules rapprochées par liaison hydrogène, l'énergie est diminuée et correspond à -10,5 ua dans le cas de l'addition en α et à – 12,2 ua dans le cas de l'addition en β . Néanmoins, l'énergie d'activation à prendre en compte reste celle à partir

des molécules séparées (*ie* 0 kcal/mol). Selon ces résultats, l'addition sur la position β est donc favorisée par rapport à l'addition sur la position α . La barrière énergétique est d'ailleurs étonnamment basse avec une valeur de 0,8 contre 4,5 kcal/mol pour l'addition α .



Figure 30 : Modélisation des états de transition des additions de l'indolate en position α *et* β *de l'ynamide* **59**

Lors de ces calculs, l'anion provenant de l'addition sur la position β et qui aboutirait au produit de configuration E a été modélisé mais lors de l'optimisation, c'est systématiquement la configuration Z qui est adoptée. La configuration E est donc largement défavorisée (Figure 31). Ceci est probablement dû à des répulsions entre les orbitales sp^2 du carbanion et celles du système indolique, lui aussi riche en électrons comme le prouvent les calculs effectués par la suite.



<u>Figure 31 : Optimisation de l'énergie de l'anion vinylique formé lors de l'addition de l'indolate en position β de</u> <u>l'ynamide 59</u>

Ces calculs sont donc cohérents avec la régiosélectivité de la réaction, notamment la valeur particulièrement basse de la barrière énergétique pour l'addition en β mais ne permettent

pas d'expliquer pourquoi cette valeur est si basse. Un autre champ de force a donc été utilisé afin d'approfondir ces investigations, le champ DFT-M05-2X/6-31 + G(d,p). Dans un premier temps, les charges naturelles de l'ynamide et de l'indolate ont été calculées comme précédemment et présentent des valeurs comparables.

Les énergies de l'état de transition et du produit final ont ensuite été calculées et malgré les charges négatives de chacun des partenaires de la réaction et donc les répulsions de charges, l'énergie d'activation reste basse avec une valeur de 9,6 kcal/mol. De plus, la réaction est favorisée puisqu'exothermique de 12,5 kcal/mol (Figure 32). Lors de l'addition de l'indolate sur l'ynamide, la charge est transférée sur ce dernier, particulièrement sur le carbone α (Δ_q = -0,183 ua entre A et ET) et le groupement électroattracteur tosyle (Δ_q = -0,079 ua entre A et ET).



Figure 32 : Calcul des énergies libres de l'addition de l'indolate sur l'ynamide **59** (ΔG, kcal/mol)

Ces calculs ont également fourni des informations intéressantes quant à la façon dont l'addition procède : l'indole n'approche pas perpendiculairement à l'ynamide mais avec un angle de 148° (Figure 33).



Figure 33 : Structure de l'état de transition

Cette approche « en biais » permet d'éviter un recouvrement entre l'orbitale sp^2 (qui réside dans le plan de l'indole, HOMO-2, Figure 34) de l'amidure de l'indolate avec l'orbitale π^* de la triple liaison de l'ynamide (LUMO). A la place, c'est le système π (HOMO, Figure 35) de l'indolate qui approche le carbone β de l'ynamide, repoussant les électrons vers le carbone α , formant ainsi le carbanion et réduisant la polarisation de l'ynamide (Figure 36). En effet, la différence de charge entre les deux carbones *sp* de l'ynamide passe de $\Delta_q = 0,405$ ua pour l'état initial **A** à $\Delta_q = 0,240$ ua pour l'état de transition et enfin à $\Delta_q = 0,145$ ua pour l'état final (Figure 32).



Figure 34 : Orbitales HOMO-2 de l'indolate et LUMO de l'ynamide



Figure 35 : Orbitales HOMO de l'indolate

Développement de nouvelles réactivités des ynamides - Résultats



Figure 36 : Orbitales HOMO de l'état de transition

Cette addition en β facilitée s'explique donc par une approche particulière de l'indolate permettant de minimiser les interactions défavorables et de réduire le moment dipolaire localement. Le groupement tosyle qui absorbe une partie de la charge négative découlant de l'addition de l'indolate facilite également cette dernière.

III – 2 – Formation des amidines

La formation de l'amidine est elle aussi sujette à interrogations, notamment parce qu'elle s'accompagne de la perte du groupement électroattracteur.

La première hypothèse serait que la perte du groupe protecteur est consécutive à l'addition de l'indolate en position α de l'ynamide. En considérant la forme limite zwittérionique de l'ynamide, il pourrait subir l'addition de l'indolate sur sa position α pour former l'énamide correspondant qui perdrait ensuite le groupement électroattracteur et aboutirait par prototropie à l'amidine isolée (Schéma 159).



<u>Schéma 159 : Proposition de mécanisme pour la formation des amidines: déprotection successive à l'addition de</u> <u>l'indolate.</u>

D'après les calculs effectués en utilisant le champ de force DFT – B3LYP/6-31G(d,p) les ynamides Bn/Ts, Bn/Boc, Ph/Ts et Ph/Boc ont une polarisation comparable (Figure 37). Une addition sur la position θ ne paraît donc pas impossible de ce point de vue.



Figure 37 : Charges naturelles des ynamides étudiés

Comme nous l'avons vu précédemment, l'énergie d'activation dans ce champ de force de l'addition β est de 0,8 kcal/mol (Figure 30). Les énergies d'activation ont également été calculées pour l'addition de l'indolate en β sur les ynamides Ph/Ts, Ph/Boc et Bn/Boc et ont respectivement des valeurs de 7 kcal/mol, 9 kcal/mol et 4,5 kcal/mol. Tout en étant supérieures à 0,8 kcal/mol, elles ne sont pas rédhibitoires pour une telle réaction. Cependant, pour ces trois substrats, aucun produit de type Z-indoloéthènamide n'est observé et seule l'amidine est formée. Il semblerait donc que la réaction n'ait pas lieu sur l'ynamide mais sur un autre produit issu de ce dernier.

Ceci nous a mis sur la voie d'une autre hypothèse : le groupe électroattracteur pourrait être perdu avant l'addition de l'indolate. Cette hypothèse impliquerait la formation d'un intermédiaire de type cétènimine qui pourrait alors subir l'addition de l'indolate pour former l'énamide qui, après protonation et prototropie, aboutirait à l'amidine isolée (Schéma 160). L'indole protégé peut quant à lui être déprotégé par le *tert*-butanolate, libérant ainsi l'indolate qui peut alors réagir avec la cétènimine, permettant des rendements supérieurs à 50%. Au cours de l'optimisation de la réaction, nous avons remarqué lors du suivi RMN la formation d'indole *N*-protégé par le groupement protecteur porté initialement par l'ynamide (Ts, Ac ou Boc) ce qui corrobore cette hypothèse.



<u>Schéma 160 : Proposition de mécanisme pour la formation des amidines : addition de l'indolate successive à la</u> <u>déprotection</u>

Il existe à ce jour un exemple d'addition de nucléophile azoté sur un intermédiaire cétènimine. Il a été décrit en 1967 par une équipe allemande alors qu'elle développait des additions de nitriloxydes sur des méthylènephosphoranes.¹⁷³ La réaction s'effectuant à des températures élevées, le produit d'addition se décomposait immédiatement pour former la cétènimine intermédiaire qui subissait alors l'addition d'une molécule d'aniline pour former l'amidine finale (Schéma 161). Ces travaux corroborent donc notre hypothèse d'addition de l'indolate sur le cétènimine.



Schéma 161 : Antécédents d'addition d'un nucléophile sur un intermédiaire cétènimine

¹⁷³ Huisgen, R.; Wulff, J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 917-920.

Enfin, lors de la finalisation de ces travaux, une publication décrivant un phénomène comparable a été portée à notre connaissance.¹⁷⁴ Des ynamides doublement substitués par des groupes électroattracteurs benzènesulfonyle peuvent réagir avec un excès d'amine pour conduire à des amidines avec la perte d'un sulfonyle. Les auteurs envisagent eux aussi la génération d'une cétènimine après transfert d'un groupe protecteur sur l'amine, cette réaction étant d'autant plus facilitée que l'ynamide de départ est très activé (Schéma 162).



Schéma 162 : Synthèse d'amidines à partir d'ynamides via un intermédiaire cétènimine selon Cao

¹⁷⁴ Kong, Y.; Yu, L.; Cui, Y.; Cao, J. Synthesis **2014**, *46*, 183-188.

IV – Post-fonctionnalisation

Une fois les champs d'application des deux réactions bien délimités et le mécanisme largement élucidé, la post-fonctionnalisation des produits a été envisagée.

IV - 1 - Cyclisations

IV – 1 – 1 – Cyclisation impliquant le benzyle

Greaney en 2010 a décrit une cyclisation par double activation C-H mettant en jeu des substrats très proches des *Z*-indoloéthènamides (Schéma 163). En présence de palladium (II) catalytique, de cuivre (II) stœchiométrique et de carbonate de potassium, il observe la formation du produit de cyclisation entre la position *C-2* de l'indole et la position ortho du benzyle porté par l'azote.¹⁷⁵



Schéma 163 : Cyclisation de substrats proches des Z-indoloéthènamides selon Greaney

Pensant que la double liaison que présentent les *Z*-indoloéthènamides permettrait d'orienter le substrat de façon à favoriser la cyclisation, un essai de cyclisation sur le *Z*-indoloéthènamide **73** a été effectué (Schéma 164). Cependant, le produit attendu n'a pas été observé. Greaney propose un intermédiaire où le palladium serait pris en pince entre la position *C-2* de l'indole, l'azote portant le benzyle et la position *ortho* du benzyle. Dans notre cas, le groupement électroattracteur tosyle pourrait trop délocaliser le doublet non liant de l'azote et empêcher la formation du complexe et donc empêcher la réaction de se produire.

¹⁷⁵ Pintori, D. G.; Greaney, M. F. J. Am. Chem. Soc. **2010**, 133, 1209-1211.



Schéma 164 : Essai d'adaptation de la cyclisation de Greaney sur le Z-indoloéthènamide 73

IV - 1 - 2 - Cyclisation par réaction de Diels-Alder intramoléculaire

La réaction s'appliquant aux ynamides portant un groupement allyle sur l'azote, la cyclisation par réaction de Diels-Alder intramoléculaire du substrat dont l'indole serait judicieusement substitué a été envisagée (Schéma 165).



Schéma 165 : Projet de cyclisation par réaction de Diels-Alder intramoléculaire

Le 3-vinylindole **106** a alors été synthétisé au moyen d'une réaction de Wittig¹⁷⁶ et mis en réaction avec l'ynamide **90** pour former le *Z*-indoloéthènamide **107**, précurseur de la cyclisation (Schéma 166).



Schéma 166 : Synthèse du Z-indoloéthènamide **107**, précurseur de la cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire

Trois essais de cyclisation ont été effectués : dans le toluène à 80°C pendant 16 h, dans le toluène à 110°C pendant 24 h et dans le toluène à 220°C sous irradiation de micro-ondes pendant 30 min. Seule la décomposition du produit de départ a été observée et aucun produit attendu n'a été isolé.

¹⁷⁶ Gioia, C.; Hauville, A.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 9236-9239.



Schéma 167 : Essais de cyclisation par réaction de Diels-Alder intramoléculaire du composé 107

IV – 1 – 3 – Cyclisation par métathèse

Bien que géométriquement très défavorisée, un essai de métathèse cyclisante sur le composé **107** a été effectué en présence de catalyseur de Hoveyda-Grubbs II dans le dichlorométhane à température ambiante. Comme aucune réaction n'était observée, le milieu réactionnel a été porté à 80°C durant 48 h mais seul le produit de départ était présent dans le mélange (Schéma 168).



Schéma 168 : Essai de métathèse cyclisante sur le composé 107

La métathèse cyclisante étant une réaction puissante et dont le spectre d'application est très large, il a été décidé de l'appliquer non pas au 3-vinyl-*Z*-indoloéthènamide **107** mais à son isomère le 2-vinyl-*Z*-indoloéthènamide **109** qui a été préparé selon une séquence similaire.¹⁷⁷



Schéma 169 : Synthèse du 2-vinyl-Z-indoloéthènamide 109

Une fois le précurseur **109** en main, celui-ci a été engagé dans les conditions de métathèse cyclisante classiques : en solution dans le dichlorométhane avec ajout fractionné (4x0,25 mol%) du catalyseur de Hoveyda-Grubbs II. Au bout de 96 h à température ambiante, la

¹⁷⁷ Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 11693-11712.

totalité du produit de départ était consommé pour former le produit de cyclisation **110** avec un rendement de 83% (Schéma 170).



Schéma 170 : Métathèse cyclisante du 2-vinyl-Z-indoloéthènamide 109

Le produit étant cristallin, un cliché de diffraction des rayons X a pu être obtenu, confirmant la structure du produit **110** qui présente la particularité d'être un tricycle 6-5-8 dont le cycle à 8 chaînons porte 2 atomes d'azote et deux insaturations le rendant très rigide, son seul point de souplesse étant le CH₂ provenant du groupe allyle (Figure 38).



Figure 38 : Cliché de diffraction des rayons X du composé tricyclique 110

IV – 2 – Méthoxylation de l'ènediamine

Afin d'évaluer la réactivité de la double liaison venant de l'ynamide, des essais de fonctionnalisation de celle-ci ont été envisagés. La littérature n'étant pas pléthorique à propos des fonctionnalisation de ce genre de motif, seule la méthoxylation a été entreprise selon un mode opératoire existant.¹⁷⁸

Afin d'éviter toute réaction avec les positions *C-2* et *C-3* de l'indole qui constituent également une énamine, la réaction a été effectuée avec le *Z*-carbazoloéthènamide **70**.

¹⁷⁸ Taylor, R. R. R.; Twin, H. C.; Wen, W. W.; Mallot, R. J.; Lough, A. J.; Gray-Owen, S. D.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3370-3377.

La réaction consiste en la bromation du substrat par action de dibrome, l'isolement du composé dibromé suivi du déplacement des atomes de brome par du méthanol selon un mécanisme S_N2 . Alors que le substrat **70** avait entièrement été consommé, le produit présumé de bromation s'est dégradé lors de l'analyse RMN du brut réactionnel (Schéma 171).



Schéma 171 : Essai de bromation du composé 70

Puisqu'il semblait que c'était l'isolement de l'intermédiaire qui était problématique, la bromation a de nouveau été effectuée mais en engageant le brut réactionnel directement dans l'étape de méthoxylation. Cette fois, le produit ne s'est pas dégradé, mais seul le substrat de départ **70** a été observé. Ceci est probablement dû à la base qui provoque l'élimination de type 2 des bromures. Encore une fois, seul le produit *Z* est observé (Schéma 172).



Schéma 172 : Essai de bromation/méthoxylation séquentielle

IV - 3 - Cyclopropanation de l'ènediamine

Toujours pour sonder la réactivité de la double liaison liant les deux atomes d'azote, sa cyclopropanation a été envisagée. En adaptant un protocole décrit dans la littérature,¹⁷⁹ les substrats **69** et **70** ont été soumis au diéthylzinc en présence de diiodométhane. Là encore seuls les produits de départ ont été observés dans le brut réactionnel après 48 h de réaction à température ambiante (Schéma 173).

¹⁷⁹ Reginato, G.; Catalani, M. P.; Mordini, A.; Pezzati, B.; Bernardelli, A.; Davalli, S.; Pace, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 75-79.



Schéma 173 : Essais de cyclopropanation

IV - 4 - Dichlorocyclopropanation de l'ènediamine

La dichlorocyclopropanation d'ènediamines est décrite dans la littérature.¹⁸⁰ Là encore le dérivé carbazole **70** s'est montré inerte aux conditions réactionnelles et seul le produit de départ était observé. La réaction a alors été effectuée sur le dérivé indolique **69** et le produit attendu n'a alors pas été observé mais le substrat n'était plus présent dans le brut réactionnel. Il est possible que le produit ait subi un réarrangement pour fournir un produit dont la structure est en cours d'élucidation (Schéma 174).



Schéma 174 : Essais de dichlorocyclopropanation des substrats 69 et 70

IV - 5 - Ethyl-ester-cyclopropanation de l'ènediamine

Toujours dans le but de former un motif cyclopropane, des essais ont été effectués avec l'ester éthylique du diazométhane en présence d'une quantité catalytique de rhodium. La réaction a été effectuée sur les dérivés imidazole et benzimidazole en vue d'étudier la sélectivité éventuelle de cette réaction. Cependant, seuls les produits de départ ont été observés dans les bruts réactionnels.

¹⁸⁰ Zöllinger, M.; Kelter, G.; Fiebig, H.-H.; Lindel, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 346-349.



Schéma 175 : Essais d'éthyl-ester-cyclopropanation

IV - 6 - Couplage de Suzuki-Miyaura

Un couplage de Suzuki-Miyaura appliqué aux 7-azaindoles a récemment été mis au point au sein du laboratoire.¹⁸¹ L'application de ces conditions réactionnelles au produit **77** a donc été entrepris. Cette fois, le produit attendu **111** a bien été isolé avec un rendement de 78% (Schéma 176).



Schéma 176 : Couplage de Suzuki-Miyaura appliqué au composé 77

Cette réaction nous permet d'envisager d'autres transformations sur les *Z*-indoloéthènamides puisque la double liaison azote-azote semble être inerte dans les conditions de la réaction de couplage.

¹⁸¹ Gourdain, S.; Dairou, J.; Denhez, C.; Bui, L. C.; Rodrigues-Lima, F.; Janel, N.; Delabar, J. M.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9569-9585.

V - Perspectives

V - 1 - Perspectives concernant les Z-indoloéthènamides

V – 1 – 1 - Cyclisations en position C-2 de l'indole

La formation d'un iminium benzylique par oxydation pourrait permettre la fermeture d'un cycle non plus à 5 chaînons mais à 6 chaînons **112** (Schéma 177).



Schéma 177 : Formation d'un système 6-5-6

L'essai de cyclisation de l'indole-3-carboxaldéhyde par double CH activation ayant échoué, l'activation d'une des deux positions pourrait être envisagée. En outre, l'exécution de la réaction de formation des Z-indoloéthènamides avec un ynamide dont le groupe benzyle porterait un halogène pourrait aboutir à un Z-indoloéthènamide susceptible d'être engagé dans une réaction pallado-catalysée intramoléculaire pour former le produit cyclisé **113** (Schéma 178).



Schéma 178 : Réaction de cyclisation pallado-catalysée intramoléculaire sur la position C-2 de l'indole

V – 1 - 2 – Cyclisations en position C-3 de l'indole

La métathèse cyclisante ayant donné de bons résultats sur la position *C-2*, il serait envisageable de l'effectuer sur la position *C-3* en utilisant des dérivés de type 3-allyleindole qui permettraient la formation de cycles à 11 ou 12 chaînons **114** ou **115** (Schéma 179).

Développement de nouvelles réactivités des ynamides - Résultats



Schéma 179 : Formation de macrocycles

V – 1 - 3 – Cyclisations en position C-7 de l'indole

En effectuant la réaction permettant la formation des *Z*-indoloéthènamides sur le 7-iodoindole, le produit iodé **116** serait formé et la réaction de Heck intramoléculaire aboutissant au système 6-5-9 **117** pourrait être envisagée (Schéma 180).



Schéma 180 : Formation d'un système 6-5-9 via une réaction de Heck intramoléculaire

V - 2 - Perspectives concernant les amidines

Les travaux concernant la formation des amidines indoliques ont mis en lumière une nouvelle réactivité des ynamides : le départ du groupement électroattracteur permet la formation d'un intermédiaire cétènimine très réactif.

Cet intermédiaire pourrait par exemple être utilisé pour effectuer des cycloadditions.

Des travaux dans cette voie ont été engagés au laboratoire et des résultats très encourageants ont d'ores et déjà été obtenus.

Conclusion générale

Les découvertes concernant les ynamides ont mis en suspens nos travaux en vue d'obtenir les trachycladindoles. Cependant, leur synthèse n'est pas abandonnée et le couplage entre l'iodure d'indole protégé **65** et l'ynamide **59** (Schéma 181) est encourageant.



Schéma 181 : Couplage de Heck-Cassar d'ynamides

L'optimisation du couplage et son application à un ynamide adéquat permettrait d'obtenir, après réduction de la triple liaison, le motif ènesulfonamide sur lequel l'alkoxyamination pourrait être appliquée en vue de former le cycle guanidine présent sur le produit naturel (Schéma 182).



Schéma 182 : Synthèse du motif guanidine sur l'indole

Les substituants tels que l'ester en position *C-2* de l'indole et le brome en position *C-5* pourraient alors être installés plus tard dans la séquence synthétique (Schéma 183).



Schéma 183 : Finalisation de la synthèse des trachycladindoles

Avec une vision distanciée du projet, il aurait été judicieux de commencer par synthétiser un trachycladindole de structure plus simple permettant de valider notre stratégie de synthèse. Cependant, la fonctionnalisation du cycle indolique ne nous permettrait pas de prédire le comportement des intermédiaires. En effet, comme nous l'avons remarqué avec la présence ou non de l'ester en position *C-2*, la réactivité peut varier d'une molécule à l'autre et certaines réactions fonctionnant avec de bons rendements sur un intermédiaire peuvent ne pas avoir lieu sur son analogue.

C'est en recherchant des moyens de contourner les difficultés rencontrées lors du projet de synthèse totale que nous avons remarqué des résultats intrigants, rapportés dans la seconde partie du manuscrit.

Ces résultats nous ont permis de développer de nouvelles méthodes de synthèse de composés aux structures inédites, les *Z*-indoloéthènamides et indoloamidines (Schéma 184) qui ont fait l'objet d'une publication dans le journal Angewandte Chemie International Edition.¹⁸²



Schéma 184 : Récapitulatif des réactivités d'ynamides développées

Les études de modélisation moléculaire nous ont permis de rationnaliser ces réactivités en calculant les états de transition des éventuels intermédiaires impliqués dans ces transformations. Nous avons ainsi remis en question le dogme concernant la réactivité des ynamides selon lequel la position α qui subirait les additions nucléophiles et la position β qui s'additionnerait sur des électrophiles.

¹⁸² Hentz, A.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Cariou, K.; Dodd, R. H. Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, *53*, 8333-8337.

Enfin, d'une part la post-fonctionnalisation des molécules obtenues a permis l'accès à des structures innovantes qui pourraient avoir des activités thérapeutiques intéressantes; d'autre part, la découverte de l'intermédiaire cétènimine dans la formation des amidines indoliques a mis à jour un intermédiaire dont il pourrait être tiré parti. Des travaux dans ce sens sont en cours au laboratoire.

Experimental Section

General Remarks

All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated. When necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under nitrogen. Organic extracts were dried over magnesium sulfate (MgSO₄). The DCM used for filtrations and chromatography was neutralized by storing over dry potassium carbonate.

Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F_{254} on aluminum plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and with *p*-anisaldehyde or phosphomolybdic acid in ethanol.

Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μ m) at medium pressure (300 mbar) or on CombiFlash apparatus (Serlabo Technologies), using standard settings.

Supercritical Fluid Chromatography (SFC) was carried out on a Thar[®]SFC apparatus (Waters) with an Analytical-2-Prep Oven with two detecting devices: a Waters 2998 Photodiode Array and an ELS 2424.

Melting points were measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected.

Proton (¹H) and carbon (¹³C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - ¹³C, ³¹P, ¹⁹F - probe or Dual ¹³C probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Carbon NMR (¹³C) spectra were recorded at 125 or 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a JMOD or DEPT sequence. NMR experiments were carried out in deuterochloroform (CDCl₃), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to CDCl₃ (¹H: 7.26; ¹³C: 77.16). The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, sext: sextuplet, quint: quintuplet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz).

Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer.

Mass spectra were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (ES), or from a Time of Flight analyzer (ESI-MS) for the high resolution mass spectra (HRMS).

Procedures

I - Compounds related to the Trachycladindoles synthesis

N-(2-ethoxy-2-(*N*-methyl-*N*-2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)-1-phenylethyl)-*N*-methyl-4-

nitrobenzenesulfonamide 9



C₂₃H₃₅N₃O₇S₂Si 557.7520 g.mol⁻¹

Alkoxyamination product **16** (330 mg, 0.61 mmol) was dissolved in DMF (3 ml) then methyl iodide (76 μ L, 1.21 mmol) and potassium carbonate (167 mg, 1.21 mmol) were added at RT. The reaction was monitored by TLC (heptane/ethyl acetate: 7/3). When starting material **16** was totally consumed, the reaction was quenched with saturated ammonium chloride solution and ethyl acetate was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, then with brine. Finally, the organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to afford the desired product **9** (337 mg, quant.) as a yellowish solid that decomposes at RT in CDCl₃.

NMR ¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃): δ = -0.14 (s, 9H, a), 0.57-0.63 (m, 2H, b), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, k), 1.67-1.78 (m, 1H, c), 2.19-2.30 (m, 1H, c), 2.70 (s, 3H, d), 2.78 (s, 3H, l), 3.28-3.38 (m, 1H, j), 3.44-3.54 (m, 1H, j), 5.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, f), 5.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, e), 7.35-7.40 (m, 5H, g, h, i), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, m), 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, n)

HRMS: m/z = 580.1580 [M+Na]⁺ (calc. 580.1584)

IR (cm⁻¹): 3112, 2955, 1671, 1522, 1348, 1318, 1163, 1140, 958, 854, 841, 741, 685

Guanidine 10



C₂₈H₅₀N₄O₇SSi 614.8740 g.mol⁻¹

To a solution of **17** (135 mg, 0.36 mmol) and *N*,*N*'-bis-*tert*-butoxycarbonyl-*S*-methylthioruea (136 mg, 0.47 mmol) under an argon atmosphere in DMF (2 mL) was added triethylamine (150 μL, 1.09 mmol). The flask was kept away from light. After dissolution, silver triflate (130 mg, 0.51 mmol) was added. After complete conversion of the starting material, ethyl acetate was added and the reaction mixture was filtered over silica. The filtrate was washed with brine and dried over magnesium sulfate. Filtration and removal of the solvent under reduced pressure afforded crude **10** (209 mg, 94%). To avoid any decomposition during the chromatographic purification, product **10** was used in the next step without further purification.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = -0.09 (s, 9H, a), 0.63-0.76 (m, 2H, b), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, k), 1.52 (s, 18H, n), 1.97-2.07 (m, 1H, c), 2.36-2.46 (m, 1H, c), 2.74 (s, 3H, l), 2.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, f), 2.92 (s, 3H, d), 3.51-3.83 (m, 2H, j), 5.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, e), 7.32-7.54 (m, 5H, g, h, i)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = -2.0, 9.5, 14.6, 27.4, 28.0, 28.2, 48.0, 64.0, 84.5, 92.5 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.8, 162.6, 172.6

HRMS: m/z = 615.3250 [M+H]⁺ (calc. 615.3247)

IR (cm⁻¹): 3300, 2976, 2346, 2148, 1791, 1720, 1600, 1484, 1368, 1293, 1250, 1139
(Z)-tert-butyl (4-ethoxy-1,3-dimethyl-5-phenylimidazolidin-2-ylidene)carbamate 11



C₁₈H₂₇N₃O₃ 333.4320 g.mol⁻¹

To a solution of uncyclised guanidine **10** (95 mg, 0.15 mmol) in THF (1 ml) was added TBAF (1M in THF, 0.46 ml, 0.46 mmol). 24 h later, the reaction was quenched by adding a saturated solution of ammonium chloride and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water then with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the crude residue (38 mg). The crude product was purified by preparative TLC (eluent: dichloromethane/methyl-tert-butylether 95/5) to afford the expected product **11** (14 mg, 25%) as an oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H, a), 1.57 (s, 9H, j), 2.72 (s, 1H, c), 2.86 (s, 1H, d), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H, f), 3.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H, e), 3.49-3.59 (m, 1H, b), 3.71-3.81 (m, 1H, b), 7.38-7.53 (m, 5 H, g, h, i)

HRMS: m/z = 351.2403 [M+NH₄]⁺ (calc. 351.2396)

N-methyl-N-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide 13

C₆H₁₇NO₂SSi 195.3520 g.mol⁻¹

2-(trimethylsilyl)ethanesulfonyl chloride (3.00 g, 15 mmol) was introduced in a 25 ml round bottom flask and dissolved in chloroform (75 ml). 40% aqueous methylamine (2.40 ml, 30

mmol) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was then refluxed. After 3h, the substrate was totally consumed. A saturated solution of ammonium chloride then DCM were added. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to afford **10** (2.80 g, 96%) as a white solid, which was used in the next step without further purification.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 9H, a), 0.92-0.98 (m, 2H, b), 2.74 (s, 3H, e), 2.85-2.91 (m, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.0$ (a), 12.6 (b), 31.5 (e), 49.5 (c)

HRMS: m/z = 218.0644 [M+Na]⁺ (calc. 218.0647)

IR (cm⁻¹): 3265, 2959, 1311, 1269, 1246, 1121, 1102, 838, 739, 699

mp (°C): 54.1-54.8

(E)-N-methyl-N-styryl-N-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide 15



C₁₄H₂₃NO₂SSi 297.4880 g.mol⁻¹

N-methyl-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide **13** (1.6 g, 8.21 mmol), copper iodide (390 mg, 2.05 mmol) and oven-dried cesium carbonate (5.35 g, 16.41 mmol) were introduced in a round bottom flask and submitted to 3 vacuum/argon cycles. THF (40 ml), *N*,*N*-dimethylethane-1,2-diamine (440 μ L, 4.10 mmol) and θ -bromostyrene (1.06 ml, 8.21 mmol) were added under an argon atmosphere. The reaction mixture was refluxed for 3 h. The crude residue was diluted with ethyl acetate and filtered on silica. The solvent was then evaporated under reduced pressure and pentane was added. A precipitate appeared and was collected to afford the desired product **15** (2.44 g, 98%) as a pale yellow solid, which was used in the next step without further purification.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.00 (s, 9H, a), 0.92-1.00 (m, 2H, b), 2.87-2.97 (m, 2H, c), 3.16 (s, 3H, d), 5.72 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, f), 7.10-7.33 (m, 5H, g,h,i), 7.34 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, e)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.0$ (a), 12.2 (b), 34.7 (d), 50.4 (c), 111.0 (f), 127.4 (2CH), 129,4 (Cq), 130.5 (e), 130.7 (2CH)

HRMS: m/z = 320.1117 [M+Na]⁺ (calc. 320.1116)

IR (cm⁻¹): 3072, 3027, 2960, 2928, 2903, 1643, 1337, 1319, 1170, 1142, 958, 939, 825

mp (°C) = 68.7-69.8

N-(2-ethoxy-*N*-2-(*N*-methyl-2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)-1-phenylethyl)-4nitrobenzenesulfonamide **16**



C₂₂H₃₃N₃O₇S₂Si 543.7250 g.mol⁻¹

The enamide **15** (500 mg, 1.68 mmol), tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (125 mg, 0.34 mmol) and 4 Å powdered molecular sieves (15 wt%) previously dried in the oven were successively added in a round bottom flask and then submitted to three successive vacuum/argon cycles. Dichloromethane (stabilized on amylene, 8 ml) was then added, followed by ethanol (103 μ L, 1.68 mmol). The *N*-nosyliminoiodane (1.02 g, 2.52 mmol) was then added and the reaction was stirred for 3 h. The reaction mixture was then quenched with ethyl acetate and filtered over silica. After concentration under vacuum, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel. Eluent: heptane/dichloromethane then dichloromethane/methyl-*tert*-butylether 8/2). **16** (530 mg, 58%) was obtained as a yellowish solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz**, **CDCl**₃): δ = -0.13 (s, 9H, a), 0.52-0.70 (m, 2H, b), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, k), 1.36-1.47 (m, 1H, c), 2.07-2.18 (m, 1H, c), 2.78 (s, 3H, d), 3.45-3.55 (m, 1H, j), 3.62-3.72 (m, 1H, c), 2.78 (m, 2H, c), 2.78 (m, 2H, b), 1.26 (m, 2H, b), 1.26

1H, j), 4.53 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H, f), 5.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, e), 5.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, l), 7.07-7.23 (m, 5H, g, h, i), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, n), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, m)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = -1.9 (a), 9.6 (b), 14.8 (k), 27.7 (d), 48.2 (c), 60.6 (f), 63.7 (j), 87.5 (e), 123.6 (m), 128.6 (n), 128.7 (2CH), 128.9 (2CH), 129.4 (CH), 135.3 (Cq), 146.3 (Cq), 156.2 (Cq)

HRMS: m/z = 566.1429 [M+Na]⁺ (calc. 566.1427)

IR (cm⁻¹): 3072, 3109, 2957, 1608, 1529, 1349, 1318, 1162, 1134, 1090, 853, 835

N-(1-ethoxy-2-(methylamino)-2-N-phenylethyl)-N-methyl-2-

N-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide 17



C₁₇H₃₂N₂O₃SSi 372.5990 g. mol⁻¹

Mercaptoacetic acid (164 μ L, 2.37 mmol) and DBU (1.18 mL, 7.89 mmol) were added to a solution of **9** (440 mg, 0.79 mmol) in DMF under an argon atmosphere at RT. The reaction is exothermic and the mixture turns red. After 2 hours, TLC monitoring showed that no starting material was left. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with EtOAc, washed with a saturated solution of sodium carbonate, then brine and dried over magnesium sulfate. Crude **17** (290 mg, 98%) was isolated, and used in the next step without further purification.

NMR ¹**H** (**300 MHz, CD₃COCD₃**): $\delta = 0.00$ (s, 9H, a), 0.53-0.72 (m, 2H, b), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, k), 1.35-1.46 (m, 1H, c), 2.16 (s, 3H, l), 2.21-2.30 (m, 1H, c), 2.85 (s, 3H, d), 3.50-3.60 (m, 1H, j), 3.65-3.75 (m, 1H, j), 3.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H, f), 5.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H, e), 7.41-7.59 (m, 5H, g, h,i)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.0$ (a), 11.9 (b), 16.9 (k), 30.1 (d), 36.2 (l), 49.9 (c), 65.4 (j), 69.8 (f), 92.5 (e), 125.5 (CH), 131.2(2CH), 131.2 (2CH), 131.6 (Cq)

HRMS: m/z = 373.1972 [M+H]⁺ (calc. 373.1981)

IR (cm⁻¹): 3350, 2953, 1646, 1328, 1169, 1130, 1070, 940, 837, 699

N-methyl-N-(2-(N-methyl-2-N-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)-1-phenylethyl)-4-

nitrobenzenesulfonamide 19



C₂₁H₃₁N₃O₆S₂Si 513.6990 g.mol⁻¹

To a solution of diamine **20** (89 mg, 0,16 mmol) in DCM (1 ml) at RT were added methyl iodide (31 μ L, 0,49 mmol) and potassium carbonate (45 mg, 0. 33 mmol). 15 h later, ammonium chloride and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and brine and dried over magnesium sulfate. Residual solvents were evaporated under reduced pressure to afford product **19** (85 mg, 93%) as a yellowish solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 0.06$ (s, 9H, a), 0.57-0.71 (m, 2H, b), 2.77 (s, 3H, d), 2.86-2.2-94 (m, 2H, c), 2.96 (s, 3H, g), 3.33 (dd, J = 14.1Hz, 4.7 Hz, 1H, e), 4.05 (dd, J = 14.1 Hz, 10.7 Hz, 1H, e), 5.44 (dd, J = 10.7 Hz, 4.7 Hz, 1H, f), 7.22-7.33 (m, 5H, j, k, l), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2H, h), 8.27 (d, J = 9 Hz, 2H, i)

N-methyl-N-(2-(N-methyl-2-N-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)-1-phenylethyl)-4-

nitrobenzenesulfonamide 20



C₂₀H₂₉N₃O₆S₂Si 499.6720 g.mol⁻¹

To a solution of secondary amide **16** (100 mg, 0.18 mmol) in DCM (2 ml) under stirring at RT was added triethylsilane (79 μ L, 0.50 mmol) then boron trifluoride dietherate (52 μ L, 0.42 mmol). After 15 h, NaHCO₃ saturated solution and DCM were added. After extraction, the organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude **20** (89 mg, 97%) which was used without further purification.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 0.04$ (s, 9H, a), 0.86-0.97 (m, 2H, b), 2.76 (s, 3H, d), 2.81-2.2-93 (m, 2H, c), 3.14 (dd, J = 4.4Hz, 4.3 Hz, 1H, e), 3.62 (dd, J = 14.5 Hz, 4.4 Hz, 1H, e), 4.58 (dd, J = 14.5 Hz, 4.4 Hz, 1H, f), 7.15-7.22 (m, 5H, j, k, l), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2H, h), 8.13 (d, J = 9 Hz, 2H, i)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = -2.02 (a), 10.1 (b), 35.52 (d), 47.0 (c), 55.51 (e), 56.1(f), 123.9 (C_{aro}), 126.9 (C_{aro}), 128.4 (C_{aro}), 128.5 (C_{aro}), 128.8 (C_{aro}), 137.4 (Cq), 146.14 (Cq), 149.6 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3268, 3106, 2954, 1719, 1607, 1528, 1457, 1347, 1311, 1250, 1164, 1133, 1091, 950, 852

N,N'-dimethyl-N'-(4-nitrophenyl)-1-phenylethane-1,2-diamine 22



C₁₆H₁₉N₃O₂ 285.3470 g.mol⁻¹

A solution of TBAF (1M in THF, 0.58 ml, 0.58 mmol) was added to compound **20** (30 mg, 0,06 mmol) and stirred at 50°C. According to the TLC monitoring, a very polar product was formed which revealed positively under ninhydrine. Ammonium chloride was added to the reaction mixture and the product was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The crude product was purified by chromatography over silica gel. (Hept 100% to DCM/MeOH 97/3) to afford the product **22** (8 mg, 24%) as a yellow oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.67 (s, 1H, j), 2.30 (s, 3H, d), 2.84 (s, 3H, c), 3.40-3.47 (m, 1H, f), 3.77-3.91(m, 2H, e), 6.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, b), 7.26-7.37 (m, 5H, g, h, i), 8.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, a)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 34.4 (d), 39.9 (c), 59.8 (f), 63.2 (e), 110.6 (b), 126.2(a), 127.3 (2CH), 128.1 (2CH), 128.7 (Cq), 128.9 (CH), 137.3 (Cq), 154.6 (Cq)

HRMS: m/z = 286.1549 [M+H]⁺ (calc. 286.1556)

IR (cm⁻¹): 2953, 2793, 1739, 1596, 1516, 1490, 1454, 1386, 1311, 1202, 1111, 997, 946, 825

N-methyl-N-(2-(methylamino)-2-phenylethyl)-2-(trimethylsilyl)ethane-1-sulfonamide 24



C₁₅H₂₈N₂O₂SSi 328.5460 g.mol⁻¹

Mercaptoacetic acid (34 μ L, 0.50 mmol) and DBU (247 μ L, 1.66 mmol) were added to a solution of diamine **19** (85 mg, 0.17 mmol) in DMF under argon at RT. The reaction is exothermic and the mixture turned red. After 2H, TLC monitoring showed that no starting material was left. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with EtOAc, washed with a saturated solution of NaHCO₃ and brine. The combine organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the unprotected diamine **24** (81 mg, 81%) which was used in the next step without further purification.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.10 (s, 1H, a), 0.82-0.95 (m, 2H, b), 2.29 (s, 3H, h), 2.73-2.80 (m, 2H, c), 2.85 (s, 3H, d), 3.15 (dd, *J* = 13.8, 5.1 Hz, 1H, e), 3.51 (dd, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 1H, e), 3.76 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H, f), 7.28-7.36 (m, 5H, i, j, k)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = -1.9 (a), 10.1 (b), 29.8 (c), 34.5 (h), 36.3 (d), 57.2 (e), 63.8 (f), 127.7 (2CH), 128.0 (CH), 128.8 (2CH), 140.7 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3344, 2953, 2927, 2854, 1726, 1647, 1493, 1453, 1420, 1327, 1250, 1139

ethyl 5-bromo-3-methyl-1H-indole-2-carboxylate 27



C₁₂H₁₂BrNO₂ 282.1370 g.mol⁻¹

p-bromoaniline (5 g, 29.10 mmol) was dissolved in a solution of 37% HCl (7.3 ml) in water (12 ml). The temperature was lowered to -5 °C. A solution of NaNO₂ (2.72 g, 32.00 mmol) in water (3 ml) was then added. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C then brought to pH 3-4 by addition of sodium acetate (2.4 g, 29.10 mmol). In a separated flask, a solution of ethyl- α -ethylacetoacetate (4.6 g, 29.10 mmol) in ethanol (23 ml) at 0 °C was treated with an aqueous solution of KOH (1.63 g, 29.10 mmol) in water (3 ml) followed by addition of ice (58 g). The diazonium salt prepared above was immediately added to the alkaline solution of ethyl- α -ethylacetoacetate. The pH was then adjusted to 5-6 and the reaction was stirred at 0 °C for 4 h. The reaction mixture was stored at 4 °C over night and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The liquid residue was added dropwise to a solution of sulfuric acid (16 ml) in ethanol (84 ml). The reaction mixture was held at 70 °C for 2.5 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was treated with water and CH_2Cl_2 . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄ to afford 27 (6.6 g, 60%) as an orange solid, which was used in the next step without further purification.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, a), 2.60 (s, 3H, c), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, b), 7,27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, f), 7.42 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H, e), 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, d), 8.74 (s, 1H, g)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 9.9 (c), 14.5 (a), 60.9 (b), 113.1 (f), 119.4 (Cq), 123.4 (d), 124.5 (Cq), 128.5 (e), 130.3 (Cq), 131.9 (Cq), 134.3 (Cq), 162.4 (Cq)

HRMS: m/z = 279.9980 [M-H]⁻ (calc. 279.9973)

IR (cm⁻¹): 3338, 2990, 1664, 1476, 1449, 1379, 1335, 1261, 1201, 1134, 1108, 1025

mp (°C) = 146.2-148.5



1-tert-butyl 2-ethyl 5-bromo-3-methyl-1H-indole-1,2-dicarboxylate 28

C₁₇H₂₀BrNO₄ 382.2540 g.mol⁻¹

To a solution of compound **27** (2 g, 7.09 mmol) in distilled acetonitrile (35 mL) were added di-*tert*-butyldicarbonate (1.73 g, 7.95 mmol) and DMAP (30 mg, 0.25 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with an aqueous solution of 1 N HCl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO₄). After removal of the solvent under reduced pressure, product **28** (2.7 g, 99%) was isolated as a brownish oil, which was used in the next step without further purification.

NMR ¹**H (500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, a), 1.63 (s, 9H, g), 2.37 (s, 3H, c), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, b), 7,50 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H, e), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, f), 7.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, d)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 9.2 (c), 14.3 (a), 27.9 (g), 61.5 (b), 84.7 (Cq), 116.2 (Cq), 116.6 (f) ; 121.5 (Cq), 122.8 (d) ; 129.5 (e), 131.2 (Cq), 135.2 (Cq), 159.3 (Cq), 162.3 (Cq), 175.2 (Cq) HRMS: m/z = 399.0902 [M+NH₄]⁺ (calc 399.0919)

IR (cm⁻¹): 2980, 2934, 1722, 1347, 1206, 1106

1-tert-butyl 2-ethyl 5-bromo-3-(bromomethyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate 29



C₁₇H₁₉Br₂NO₄ 461.1500 g.mol⁻¹

A solution of compound **28** (509 mg, 1.33 mmol) in CCl_4 (35 ml) was heated to reflux after which *N*-bromosuccinimide (321 mg, 1.80 mmol) carefully mixed with AIBN (14 mg, 0.08 mmol) was added in three portions. The mixture was refluxed for 20 min. Another portion of AIBN (4 mg, 0.02 mmol) was then added. The mixture was kept at reflux for 1 h and then allowed to cool to RT. The succinimide which precipitated was filtered off and washed with pentane. The solvents were removed under reduced pressure to afford 3-(bromomethyl) indole **29** as a brown oil (608 mg, 98%), which was used in the next step without further purification.

NMR ¹**H** (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, a), 1.55 (s, 9H, g), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H, b), 4.63 (s, 2H, c), 7,45 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H, e), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H, d), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H, f)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (a), 21.0 (c), 27.9 (g), 62.1 (b), 85.7 (CBoc), 116.7 (Cq), 116.7 (f), 116.8 (Cq), 122.9 (d), 129.2 (Cq), 130.1 (e), 130.4 (Cq), 135.2 (Cq), 148.5 (Cq), 161.2 (Cq)

HRMS: m/z = 481.9588; 483.9586; 485.9576 [M+Na]⁺

IR (cm⁻¹): 2981, 1933, 1725, 1348, 1223, 1208, 1150, 1110

(E)-1-tert-butyl 2-ethyl 5-bromo-3-(2-iodovinyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate 30



C₁₈H₁₉BrINO₄ 520.1615 g.mol⁻¹

In a round-bottom flask maintained at -78°C was introduced LiHMDS (1M in THF/diethyl ether 1/1, 1.30 mmol, 1.3 ml). The flask was covered with aluminum foil to prevent exposure to light. Diiodomethane (105 μ L, 1.30 mmol) in THF (0.3 ml) was then added dropwise and the mixture was stirred for 20 min. A solution of 3-(bromomethyl) indole **29** (300 mg, 0.65 mmol) in THF (0.5 ml) was introduced dropwise. The mixture was stirred at -78°C and allowed to warm to RT over 16h. DBU (194 μ L, 1.30 mmol) was then introduced dropwise and the reaction stirred for 1h. The mixture was filtered over silica and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 98/2 to 90/10) to afford the desired compound **30** (31 mg, 9%) as an orange oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, a), 1.65 (s, 9H, h), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, b), 7.08 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, d), 7,45 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H, f), 7.66 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, c), 7.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, e), 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, g)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.1 (a), 26.9 (h), 61.1 (b), 80.5 (d), 84,7 (CBoc), 115.7 (g), 116.1 (Cq), 120.5 (Cq), 122.4 (e), 126.7 (Cq), 126.9 (Cq), 128.8 (f), 133.6 (Cq), 134.1 (c), 147.6 (C=O), 160.8 (C=O)

HRMS: m/z = 541.9442 [M+Na]⁺ (calc. 541.9440)

IR (cm⁻¹): 2980, 2870, 2343, 1735, 1448, 1393, 1370, 1348, 1318, 1218, 1156, 1114

(E)-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)acrylic acid **32**



C₁₆H₁₇NO₄ 287.3150 g.mol⁻¹

A solution of aldehyde **31** (1.93 g, 7.910 mmol) and malonic acid (2.6 g, 25.342 mmol) in pyridine (16 mL) containing piperidine (10 drops) was heated at 85°C for 4 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated to afford the crude carboxylic acid which was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 8/2 then DCM/MeOH: 95/5) to afford carboxylic acid **32** (1.8 g, 79%).

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.69 (s, 9H, a), 6.56 (d, *J* = 15.9 Hz, d), 7.34-7.42 (m, 2H, g, h), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, f), 7.91 (s, 1H, b), 7.93 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, c), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, i) Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸³

tert-butyl (E)-3-(2-iodovinyl)-1H-indole-1-carboxylate 33



C₁₅H₁₆INO₂ 369.2025 g.mol⁻¹

After stirring a solution of compound **32** (100 mg, 0,354 mmol) and triethylamine (3 μ L, 0.018 mmol) in DCM (2 mL) during 5 min, *N*-iodosuccinimide (95 mg, 0.421 mmol) was introduced and the reaction mixture was stirred another 5 min. The solvent was evaporated under

¹⁸³ Kuramochi, K.; Osada, Y.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9447-9454.

reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (Hept) to afford the expected vinyl iodide **33** (58 mg, 45%).

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.68 (s, 9H, a), 6.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, d), 7.26-7.39 (m, 2H, f, g), 7.53 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, c), 7.62 (s, 1H, b), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, h), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, e)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (a), 75.8 (d), 84.3 (CBoc), 115.5 (e), 119.8 (h), 123.3 (CH), 124.0 (b), 125.1 (CH), 127.8 (Cq), 129.3 (Cq), 135.8 (Cq), 136.6 (c), 149.5 (C=O)

1-(tert-butyl) 2-ethyl 5-bromo-3-(2,2-diiodoethyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate 34



HMDS (434 μ L, 0.43 mmol) followed by *n*-BuLi (1.6M in THF, 271 μ L, 0.43 mmol) were introduced in dry THF (0.5 mL) maintained at -78°C. After stirring 20 min at -78°C, methyl diiodide (35 μ L, 0.43 mmol) in THF (0,5 mL) was added and the mixture was stirred during 20 min. Compound **29** (100 mg, 0.22 mmol) in THF (1 mL) was introduced and the solution was allowed to warm to RT over 4 h. In the dark, the reaction mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (Hept/AcOEt: 99,5/0,5) to afford **34** (12 mg, 9%).

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, a), 1.63 (s, 9H, e), 4.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, c), 4.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, b), 5.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, d), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, g), 7.79 (s, 1H, h), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, f)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 1.2 (d), 14.5 (a), 28.0 (e), 43.8 (c), 62.2 (b), 81.7 (Cq), 85.6 (Cq), 116.7 (f), 123.2 (h), 124.6 (Cq), 129.9 (Cq), 129.3 (Cq), 129.4 (Cq), 130.2 (g), 134.7 (C=O), 135.4 (C=O)

HRMS: m/z = 647.8732 [M+H]⁺ (calc. 647.8665)

IR (cm⁻¹): 2980, 2927, 2854, 1729, 1447, 1349, 1320, 1251, 1215, 1152, 1109

ethyl 5-bromo-3-formyl-1H-indole-2-carboxylate 35



C₁₂H₁₀BrNO₃ 296.1200 g.mol⁻¹

From 29:

To a suspension of NaH (50%, dispersion in oil, 18 mg, 0.393 mmol) in dry DMF (1.4ml) stirred at 0°C was added 2-nitropropane (47µL, 0.52 mmol) dropwise under an argon atmosphere. The mixture was stirred during 15 min at 0°C. Then a solution of indole **29** (100 mg, 0.26 mmol) dissolved in dry DMF (0.7 ml) was dropwise added. After 2h, ice-water (3.5 ml) was added and the mixture was extracted with chloroform, dried over sodium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/AcOEt: 8/2) to afford the pure product **35** (45 mg, 58%) as a white amorphous solid that decomposes at RT in CDCl₃.

From 37:

N-methylformanilide (70 µL, 0.56 mmol) and phosphonyl chloride (52 µL, 0.56 mmol) were introduced in DCE (2 mL) at RT. Indole **37** (100 mg, 0.37 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed during 18 h. Water then saturated NaHCO₃ were added. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with water and dried over magnesium sulfate and solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/AcOEt 10, 20, 30%) to afford the expected product **35** (92 mg, 83%) as a white solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, a), 4.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, b), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, e), 7.53 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.9 Hz, 1H, d), 8.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, c), 9.36 (s, 1H, f), 10.73 (s, 1H, g)

182

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (a), 62.0 (b), 115.3 (Cq), 116.2 (e), 117.5 (Cq), 124.3 (c), 126.3 (Cq), 128.6 (d), 133.7 (Cq), 134.4 (Cq), 159.9 (Cq), 187.4 (g)

HRMS: m/z = 293.9758 [M-H]⁻ (calc. 293.9766)

IR (cm⁻¹): 3128, 2979, 1723, 1636, 1566, 1534, 1472, 1442, 1430, 1396, 1371, 1330, 1299, 1246, 1180, 1136,1105, 1027, 969

(E)-ethyl 5-bromo-3-(2-iodovinyl)-1H-indole-2-carboxylate 39



C₁₃H₁₁BrINO₂ 420.0445 g.mol⁻¹

To a suspension of carboxylic acid **45** (95 mg, 0.28 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added a catalytic amount of Et_3N at RT under inert atmosphere. After stirring for 5 minutes, the suspension became a clear solution. *N*-iodosuccinimide (75.8 mg, 0.33 mmol) was added in one portion and stirred at the same temperature for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel column chromatography (Hept/EtOAc: 25-35%) to afford the vinyl iodide **39** as a pale yellow solid (85 mg, 72%).

¹**H NMR (500 MHz, DMSO):** δ = 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, a), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, b), 7.34 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, h), 7.46 (brs, 2H, e, f), 8.25-8.19 (m, 2H, d, g), 12.18 (brs, 1H, c)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 14.1, 61.0, 81.2, 114.0, 114.9, 118.6, 123.6, 124.2, 125.6, 128.1, 135.0, 136.3, 160.8

IR (cm⁻¹): 3314, 2922, 2853, 1684, 1505, 1452, 1382, 1253, 1104

HRMS: $m/z = [M-H]^{-}$ calculated for C₁₃H₁₀NO₂BrI: 417.8940, found: 417.8956

(E)-ethyl 5-bromo-3-(2-(*N*-methyl-*N*-2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)vinyl)-1*H*-indole-2carboxylate **40**

(E)-1-tert-butyl 2-ethyl 5-bromo-3-(2-(N-methyl-2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)vinyl)-1H-

indole-1,2-dicarboxylate 41



N-Methyl-Ses-amine (11 mg, 0.06 mmol), copper iodide (2 mg, 0.01 mmol) and oven-dried cesium carbonate (38 mg, 0.12 mmol) were introduced in a round bottom flask and submitted to 3 vacuum/argon cycles. THF (0.5 ml), DMEDA (2 μ L, 0.02 mmol) and vinyl iodide **30** (30 mg, 0.06 mmol) were then added under argon. The reaction mixture was heated to 80°C for 4 hours and maintained under stirring for a night. The crude product was filtered over a pad of silica, dissolved in pentane and filtered. After purification by silica gel column chromatography, 2 fractions were collected: expected product **40** (11 mg, 0.04 mmol) and unprotected product **41** (5 mg, 0.01 mmol).

Caracterisation for 40:

 $C_{24}H_{35}BrN_2O_6SSi$

587.6010 g.mol⁻¹

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.00 (s, 9H, a), 0.95-0.98 (m, 2H, b), 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, h), 1.48 (s, 9H, i), 2.95-2.99 (m, 2H, c), 3.16 (s, 3H, d), 4.33 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, g), 5.87 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, f), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 1.9Hz, 1H, k), 7.52 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, e), 7.77 (d, *J* = 1.9 Hz, l), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, j)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.0$ (a), 12.3 (b), 16.2 (h), 29.9 (i), 34.3 (d), 50.7 (c), 63.7 (g), 87.1, 99.5, 118.7, 118.9, 123.3 (f), 125.6, 128.5 (e), 130.6, 131.8, 134.9, 137.5, 151.0, 164.4

HRMS: m/z = 609.1040 [M+Na]⁺ (calc. 609.1053)

IR (cm⁻¹): 3336, 2959, 1722, 1643, 1574, 1466, 1394, 1349, 1320, 1251, 1231, 1209, 1142, 1093, 1059, 1016, 973, 893, 858, 830, 798, 758, 698

Caracterisation for 41:

 $C_{19}H_{27}BrN_2O_4SSi$

487.4840 g.mol⁻¹

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.00 (s, 9H, a), 0.97-0.98 (m, 2H, b), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, h), 2.97-3.01 (m, 2H, c), 3.21 (s, 3H, d), 4.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, g), 6.48 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, e), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, j), 7.36 (dd, *J* = 8.8 Hzn 1.9 Hz, 1H, k), 7.56 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, f), 7.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, l), 8.80 (s, 1H, i)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.0$ (a), 12.6 (b), 16.4 (h), 31.5 (d), 49.6 (c), 63.1 (g), 103.2, 115.5, 116.2, 119.1, 121.4, 126.4 (f), 128.8 (e), 131.0, 132.9, 136.7, 163.6

HRMS: m/z = 487.0709 [M+H]⁺ (calc. 487.0709)

IR (cm⁻¹): 3334, 3265, 2979, 2959, 2926, 2902, 1685, 1663, 1639, 1518, 1457, 1415, 1310, 1268, 1246, 1173, 1141, 1122, 1102, 1067, 1020, 978, 957

ethyl 5-bromo-3-formyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-2-carboxylate 42



C₁₈H₁₄BrNO₅S 436.2760 g.mol⁻¹

To a solution of aldehyde **35** (100 mg, 0.338 mmol) in DMF (20 mL) was added sodium hydroxide (20 mg, 0.507 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C during 45 min and phenylsulfonyl chloride (65 μ L, 0.507 mmol) was added dropwise. The color turned from light brown to yellow. After 1.5 h, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduce pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 8/2) to afford the expected product **42** (98 mg, 66%) as a pale yellow solid.

185

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H, a), 4.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H, b), 7.56-7.59 (m, 3H, d, g), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H, e), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H, f), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H, c), 8.48 (s, 1H, h), 10.13 (s, 1H, i)

ethyl 5-bromo-3-formyl-1-tosyl-1H-indole-2-carboxylate 43



C₁₉H₁₆BrNO₅S 450.3030 g.mol⁻¹

To a solution of aldehyde **35** (50 mg, 0.169 mmol) in DMF (1.5 mL) was added sodium carbonate (93 mg, 0.676 mmol) and toluenesulfonyle chloride (39 mg, 0.202 mmol). After stirring overnight water was added, the solid was filtered off and washed with water. The solid residue was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 8/2) to afford the expected product **43** (40 mg, 61%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, a), 2.40 (s, 3H, e), 4.60 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, b), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, d), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H, g), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, f), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, c), 8.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, h), 10.09 (s, 1H, i)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

1-(tert-butyl) 2-ethyl 5-bromo-3-formyl-1H-indole-1,2-dicarboxylate 44



 ¹⁸⁴ Baron, B. M.; Cregge, R. J.; Farr, R. A.; Friedrich, D.; Gross, R. S.; Harrison, B. L.; Janowick, D. A.; Matthews, D.; McCloskey, T. C.; Meikrantz, S.; Nyce, P. L.; Vaz, R.; Metz, W. A. *J. Med. Chem.* 2005, *48*, 995-1018.

C₁₇H₁₈BrNO₅ 396.2370 g.mol⁻¹

To a solution of indole **35** in THF were added Boc₂O, DMAP and triethylamine at RT. After stirring overnight, a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 8/2) to afford the expected product **44** (92 mg, 77%) as a yellow solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H, a), 1.66 (s, 9H, c), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H, b), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H, e), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H, d), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H, f), 10.17 (s, 1H, g)





C₁₄H₁₂BrNO₄ 338.1570 g.mol⁻¹

A solution of aldehyde **35** (300 mg, 1.01 mmol) and malonic acid (338 mg, 3.24 mmol) in pyridine (3 mL) containing piperidine (8 drops) was heated at 85° C for 3.5 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to afford the crude carboxylic acid which was purified by trituration with 1% EtOAc in heptane to afford product **45** (325 mg, 95%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ = 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, a), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H, b), 6.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H, g), 7.52-7.45 (m, 2H, d, e), 8.06 (s, 1H, f), 8.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H, h), 12.50 (brs, 1H, c)

¹³C NMR (**75** MHz, DMSO): δ = 14.0, 61.3, 114.6, 115.0, 115.3, 118.8, 123.5, 126.2, 127.9, 128.3, 135.2, 136.1, 160.5, 168.1

IR (cm⁻¹): 3638, 2957, 2869, 1726, 1635, 1596, 1443, 1375, 1265, 1179, 1121 HRMS: $m/z = [M+H]^+$ calculated for $C_{14}H_{13}NO_4Br$: 338.0028, found: 338.0036

(E)-ethyl 5-bromo-3-(2-iodovinyl)-1-tosyl-1H-indole-2-carboxylate 46



C₂₀H₁₇BrINO₄S 574.2275 g.mol⁻¹

To a solution of indole **39** (180 mg, 0.428 mmol) in dry DMF (5 mL) was added NaH (34.3 mg, 0.86 mmol, 60% in mineral oil) at 0 $^{\circ}$ C followed by stirring for 30 minutes under inert atmosphere. Then TsCl (163 mg, 0.86 mmol) was added followed by a catalytic amount of benzyltriethylammonium chloride at 0 $^{\circ}$ C. After being stirred at RT for 48 h, the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated to afford the crude material which was purified by silica gel column chromatography (Hept/EtOAc: 75/25) to provide the *N*-tosyl indole **46** (150 mg, 61%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, a), 2.35 (s, 3H, e), 4.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, b), 7.04 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, j), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H, g), 7.51 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, i), 7.80-7.76 (m, 3H, c, h), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, f)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 21.8, 62.9, 82.6, 116.8, 118.2, 122.6, 123.6, 127.2, 127.8, 128.7, 129.3, 129.8, 129.9, 134.1, 135.0, 145.7, 161.8 IR (cm⁻¹): 3069, 2955, 2924, 2854, 1725, 1596, 1527, 1444, 1372, 1260, 1194, 1178 HRMS: m/z = [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₈NO₄SBrl: 573.9185, found: 573.9167

(E)-ethyl 5-bromo-3-(2-(N-methyl-N-2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)vinyl)-1-tosyl-1H-

$\begin{array}{c} k & 0 & 1 \\ N - S & S \\ j & 0 & m & n \\ g & f & 0 \\ f & 0 \\ g \\ f & 0 \\ c \\ d \\ e \end{array}$

C₂₆H₃₃BrN₂O₆S₂Si 641.6670 g.mol⁻¹

Method A: Protection of indole 41

To a solution of indole **41** (20 mg, 0.04 mmol) in dry DMF (1 mL) was added NaH (2.5 mg, 0.06 mmol, 60% in mineral oil) at 0°C followed by stirring for 30 minutes under inert atmosphere. Then TsCl (11.6 mg, 0.06 mmol) was added followed by a catalytic amount of benzyltriethylammonium chloride at 0 °C. After being stirred at RT overnight, the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated to afford the crude material which was purified by silica gel column chromatography (Hept/EtOAc: 75/25) to provide the *N*-tosyl indole **47** (15 mg, 58%).

Method B: Coupling reaction between 46 and 13

А double necked flask N-methyl-2round bottom was charged with (trimethylsilyl)ethanesulfonamide 13 (51 mg, 0.261 mmol), Cul (10.4 mg, 0.06 mmol), and oven-dried Cs₂CO₃ (170 mg, 0.52 mmol). The flask was fitted with a reflux condenser and subjected to three vacuum/argon cycles. A solution of vinyl iodide 46 (150 mg, 0.261 mmol) in dry THF (2.6 mL) was added followed by the addition of DMEDA (11 μ L, 0.10 mmol). The reaction mixture was heated to 75°C and stirred at the same temperature for 4.5 h. The reaction mixture was filtered through a pad of silica and washed with EtOAc, and the filtrate

indole-2-carboxylate 47

was concentrated. The crude product was purified by silica gel column chromatography using (Hept/EtOAc: 75/25) to afford the enamide **47** (110 mg, 66%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 0.06 (s, 9 H, n), 1.05-1.00 (m, 2H, m), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, a), 2.33 (s, 3H, e), 3.07-3.02 (m, 2H, l), 3.20 (s, 3H, k), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, b), 5.79 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, i), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H, g), 7.53 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, j), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, h), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, f)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -2.0, 10.3, 14.1, 21.6, 32.2, 48.8, 62.5, 96.4, 117.2, 118.0, 123.6, 123.8, 127.2, 127.7, 129.7, 129.8, 130.2, 133.6, 133.8, 135.7, 145.3, 162.4

IR (cm⁻¹): 2954, 2925, 2854, 1721, 1640, 1596, 1545, 1446, 1372, 1353, 1252, 1191, 1178, 1143

HRMS: $m/z = [M+H]^+$ calculated for C₂₆H₃₄N₂O₆S₂BrSi: 641.0811, found: 641.0805

(E)-N-(2-(5-bromo-2-(hydroxymethyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)vinyl)-N-methyl-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide **49**

N-(6-bromo-9-tosyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-3-yl)-*N*-methyl-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide **50**



To a solution of ester **47** (30 mg, 0.05 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added DIBAL-H (70 μ L, 0.07 mmol, 1 M in toluene) dropwise at -78 °C under inert atmosphere. After stirring for 35 minutes, some more DIBAL-H (70 μ L, 0.07 mmol, 1 M in toluene) was added and stirred at - 78 °C for another 30 minutes. After quenching with aqueous sodium potassium tartrate solution, the reaction mixture was slowly warmed to RT under inert atmosphere. The

organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by silica gel column chromatography using 35-40% EtOAc in heptane to afford the alcohol **49** (26 mg, 93%). After standing overnight in CDCl₃, the NMR sample showed one new less polar spot along with the product spot. This mixture was again purified by silica gel column chromatography (Hept/EtOAc: 25-40%) to afford the cyclized product **50** (7 mg, 22%) and the alcohol **49** (19 mg, 78%).

When the reduction of the ester was repeated on a bigger scale (95 mg, 0.148 mmol), the alcohol **49** (58 mg, 66%) and the corresponding aldehyde (22 mg, 25%) were obtained after purification by silica gel column chromatography.

Caracterisation for 50:

 $C_{24}H_{31}BrN_2O_5S_2Si$

599.6300 g.mol⁻¹

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 0.07 (s, 9 H, n), 0.98-1.08 (m, 2H, m), 2.35 (s, 3H, e), 3.10-3.00 (m, 2H, l), 3.24 (s, 3H, k), 4.90 (s, 2H, b), 5.66 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, i), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.33 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, j), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, g), 7.67 (s, 1H, h), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, f)

¹³C NMR (**75** MHz, CDCl₃): δ = -1.8, 10.6, 21.8, 32.6, 48.9, 55.7, 96.7, 116.4, 117.7, 120.2, 123.0, 126.6, 128.7, 130.3, 130.9, 133.5, 135.2, 135.3, 135.9, 145.7

IR (cm⁻¹): 3548, 2954, 2925, 2855, 1642, 1596, 1447, 1349, 1249, 1167, 1143, 1088 HRMS: $m/z = [M-OH]^+$ calculated for C₂₄H₃₀BrN₂O₄S₂Si: 581.0600, found: 581.0622

Caracterisation for 49:

 $C_{24}H_{31}BrN_2O_5S_2Si$

599.6300 g.mol⁻¹

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.10$ (s, 9 H, l), 1.09 (td, J = 13.7, 4.6 Hz, 1H, k), 1.17 (td, J = 13.7, 4.6 Hz, 1H, k), 2.38 (s, 3H, a), 2.73 (d, J = 15.6 Hz, 1H, g), 3.13-2.98 (m, 6 H, i, j), 5.04 (d, J = 16.3 Hz, 1H, m), 5.29 (d, J = 16.3 Hz, 1H, m), 5.38 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H, h), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H, b), 7.41 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H, e), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H, f), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H, c), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H, d)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -1.8 (l), 9.9 (k), 21.8 (a), 25.4 (g), 29.9 (i), 48.3 (j), 64.7 (m), 82.6 (h), 115.1 (Cq), 115.7 (d), 117.4 (Cq), 121.4 (f), 126.6 (c), 127.9 (e), 130.4 (b), 132.8 (Cq), 135.0 (Cq), 135.1 (Cq), 138.7 (Cq), 145.8 (Cq)

IR (cm⁻¹): 2954, 2923, 2851, 1596, 1455, 1439, 1377, 1335, 1249, 1231, 1169, 1140

HRMS: $m/z = [M-OH]^+$ calculated for $C_{24}H_{30}BrN_2O_4S_2Si: 581.0600$, found: 581.0599

(E)-N-(2-(5-bromo-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)vinyl)-*N*methyl-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide **51**



C₃₀H₄₅BrN₂O₅S₂Si₂ 713.8930 g.mol⁻¹

To a solution of alcohol **49** (73 mg, 0.12 mmol) in dry DMF (1.5 mL) were sequentially added TBSCI (55 mg, 0.37 mmol) and imidazole (24.8 mg, 0.37 mmol) at RT under inert atmosphere. After stirring at RT for 2 days, the reaction mixture was quenched with the addition of water. After extracting with ether, the combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by silica gel column chromatography using 20% EtOAc in heptane to afford the silyl ether **51** (55 mg, 63%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 0.07$ (s, 9 H, o), 0.20 (s, 6 H, b), 0.97 (s, 9 H, a), 1.06-0.99 (m, 2H, n), 2.33 (s, 3H, f), 3.05-2.98 (m, 2H, m), 3.24 (s, 3H, l), 5.10 (s, 2H, c), 5.74 (d, J = 14.5 Hz, 1H, j), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H, e), 7.36 (d, J = 14.5 Hz, 1H, k), 7.39 (dd, J = 8.9 Hz, 1.7 Hz, 1H, h), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H, i), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H, d), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H, g)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -5.1, -1.8, 10.5, 18.8, 21.8, 26.2, 32.6, 48.8, 56.0, 98.0, 116.8, 117.4, 119.8, 122.7, 127.2, 128.3, 129.8, 130.6, 132.3, 135.1, 135.6, 136.1, 145.0 IR (cm⁻¹): 2953, 2927, 2855, 1642, 1597, 1449, 1376, 1352, 1251, 1172, 1146 HRMS: m/z = [M-C₆H₁₅OSi]⁺ calculated for C₂₄H₃₀BrN₂O₄S₂Si: 581.0600, found: 581.0621 5-bromo-1H-indole-3-carbaldehyde 54



C₉H₆BrNO 224.0570 g.mol⁻¹

To a solution of 5-bromoindole (200 mg, 1.02 mmol) in DCM (5 mL) at RT were added DMF (118 μ L, 1.53 mmol) and POCl₃ (142 μ L, 1.53 mmol) and the reaction mixture was heated to 50 °C during 1 h. A saturated solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the mixture was stirred 30 min at RT. The mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 4/6) to afford the expected aldehyde **54** (150 mg, 67%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ = 7.35 (m, 2H, e, f), 8.08 (s, 1H, b), 8.26 (s, 1H, d), 9.83 (s, 1H, c)





C₁₁H₈BrNO₂ 266.0940 g.mol⁻¹

A solution of aldehyde **54** (150 mg, 0.67 mmol) and malonic acid (223 mg, 2.14 mmol) in pyridine (2 mL) containing piperidine (200 μ L) was heated at 85°C for 3.5 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to afford the crude carboxylic acid which was purified by trituration with 1% EtOAc in heptane to afford product **55** (150 mg, 84%).

¹**H NMR (500 MHz, DMSO):** δ = 6.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, c), 7.31 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1H, g), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, h), 7.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, d), 7.97 (s, 1H, b), 7.99 (d, *J* = 1.5 Hz, f), 11.90 (s, 1H, a)





C₁₆H₁₂BrNO₃S 378.2400 g.mol⁻¹

To a solution of aldehyde **54** (100 mg, 0.446 mmol) in DMF (3.5 mL) was added sodium hydride (32 mg, 1.338 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C during 45 min and toluenesulfonyl chloride (128 mg, 0.669 mmol) was added and the mixture was allowed to warm up to RT. After 2 h, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 8/2) to afford the expected product **56** (160 mg, 95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (s, 3H, a), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, b), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H, g), 7.80-7.84 (m, 3H, c, h), 8.21 (s, 1H, d), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, f), 10.06 (s, 1H, e)

(E)-3-(5-bromo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)acrylic acid 57



C₁₈H₁₄BrNO₄S 420.2770 g.mol⁻¹

A solution of aldehyde **56** (160 mg, 0.423 mmol) and malonic acid (140 mg, 1.353 mmol) in pyridine (3 mL) containing piperidine (100 μ L) was heated at 80°C for 1.5 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to afford the crude carboxylic acid which was purified by trituration with 1% EtOAc in heptane to afford product **57** (130 mg, 73%).

¹**H NMR (300 MHz, DMSO):** δ = 2.32 (s, 3H, a), 6.59 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, f), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, b), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1H, i), 7.69 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, e), 7.89-7.94 (m, 3H, j, c), 8.1 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, h), 8.46 (s, 1H, d)

ethyl 5-bromo-3-iodo-1H-indole-2-carboxylate 58



C₁₁H₉BrINO₂ 394.0065 g.mol⁻¹

Potassium hydroxide (209 mg, 3.731 mmol) was added to a solution of ethyl 5-bromoindole-2-carboxylate **37** (400 mg, 1.493 mmol) in DMF (5 ml). The reaction mixture was stirred 20 min at RT then iodine (417 mg, 1.642 mmol) in DMF (2 ml) was added. After 18 h the reaction mixture was poured on ice and filtered. Toluene was added to the solid residue and evaporated under reduced pressure to afford pure product **58** (518 mg, 88%) as an orange solid. ¹**H NMR (500 MHz, DMSO):** δ = 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, a), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, b), 7.45-7.55 (m, 3H, d, e, f), 12.45 (s, 1H, c)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ = 14.2 (a), 61.0 (b), 64.6 (Cq), 111.6 (Cq), 115.2 (CH), 124.4 (CH), 128.3 (Cq), 128.5 (CH), 132.3 (Cq), 135.6 (Cq), 160.0 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3288, 2990, 1856, 1675, 1511, 1376, 1330, 1258, 1249, 1216, 1195

HRMS: m/z = [M-H]⁻ = 393.8787 (calc. 393.8861)

N-benzyl-4-methyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide 59'



C₂₅H₃₅NO₂SSi 441,7050 g.mol⁻¹

To a solution of *N*-tosylbenzylamine (1.82 g, 6.96 mmol), potassium carbonate (1.92 g, 13.93 mmol) and copper sulfate (174 mg, 0.70 mmol) in toluene (21 ml) were introduced. TIPSbromoacetylene (2.00g, 7.66 mmol) in toluene (14 ml) and 1,10-phenanthroline (251 mg, 1.40 mmol) were then added and the mixture was heated to 65°C during 40h. EtOAc was added and the mixture was filtered over a pad of silica. Residual solvents were evaporated under reduced pressure to afford the expected product **59'** (3,07 g, quant.) as an orange solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (s, 21H, a), 2.44 (s, 3H, h), 4.50 (2H, b), 7.27-7.30 (m, 7H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, f)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (TIPS, 3CH₃), 18.5 (TIPS, 6CH₃), 21.6 (h), 55.5 (b), 70.2 (Cq), 96.5 (Cq), 127.8 (f), 128.5 (2CH), 129.0 (CH), 129.6 (2CH), 134.4 (2CH), 134.6 (Cq), 144.6 (Cq)

IR (cm⁻¹): 2940, 2865, 2162, 1368, 1170

HRMS: m/z = [M+H]⁺ = 442.2149 (calc. 442,2158)

N-benzyl-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide 59



C₁₆H₁₅NO₂S 285.3610 g.mol⁻¹

1M TBAF in THF (13.9 mL, 13.901 mmol) was added to a solution of ynamide **59'** (3.07 g, 6.95 mmol) in THF (35 mL) at -10°C. The reaction was stirred at -10°C during 5 min then a saturated solution of ammonium chloride was introduced and the mixture was extracted with MTBE. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure to afford the expected product (2,98 g, quant.) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3H, h), 2.68 (s, 1H, a), 4.50 (s, 2H, b), 7.30-7.33 (m, 7H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, f)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (h), 55.4 (b), 59.8 (Cq), 76.3 (CH), 127.8 (f), 128.5 (CH), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 129.9 (2CH), 134.4 (Cq), 134.8 (Cq), 144.9 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3274, 2928, 2134, 1693, 1595, 1495, 1453, 1430, 1354, 1152, 1087

HRMS: m/z = [M+H]⁺ = 286.0862 (calc. 286,0823)

N-benzyl-N-vinyl-4-methyl-benzenesulfonamide 61



C₁₆H₁₇NO₂S 287.3770 g.mol⁻¹

In an oven-dried Schlenk tube containing THF (0.8 mL) were introduced the ynamide **59** (24 mg, 0.084 mmol) and catechol borane (1M in THF, 112 μ L, 0.112 mmol). The reaction mixture was heated 2 h at 80°C. NaOH (7 mg, 0.168 mmol), palladium tetrakis (10 mg, 0.008 mmol) and indole **58** (81 mg, 0.211 mmol) were then introduced and the reaction mixture was heated 24 h at 80°C. MTBE and 3N NaOH solution (8ml) were added. The crude product was extracted with MTBE and the combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. No expected product was observed by NMR in the crude residue. The latter was purified by flash chromathography over silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 8/2). Starting material **59** (20 mg, conv. = 22%) and enamide **61** (19 mg, 78%) were isolated. **61** decomposed rapidly.

¹**H** NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.43$ (s, 3H, i), 4.14 (dd, J = 15.7, 1.3 Hz, 1H, f), 4.27 (dd, J = 9.2, 1.3 Hz, f), 4.53 (s, 2H, d), 6.9 (dd, J = 15.7, 9.2 Hz, 1H, e), 7.28-7.33 (m, 7H, a, b, c, h), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H, g)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸⁵

¹⁸⁵ Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. Org. Lett. **2009**, *11*, 3666-3669.

tert-butyl 3-iodo-1H-indole-1-carboxylate 62



C₁₃H₁₄INO₂ 343.1645 g.mol⁻¹

To a solution of iodine (351 mg, 1.381 mmol) in DCM (2.5 mL) was added pyridine (223 μ L, 2.762 mmoml) and bis-(trifluoroacetoxy)iodobenzene (594 mg, 1.381 mmol) and the reaction mixture was stirred until disappearance of the color. *N*-Boc-indole (500 mg, 2.302 mmol) in DCM (1ml) was added and the reaction was stirred during 6.5 h. As starting material was left, the same amount of PIFA was added. 1h later the starting material was consumed according to the TLC monitoring. Heptane was added and the mixture was filtered over a pad of silica. The solvents were evaporated under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography over silica gel (Heptane) to afford the expected product **62** (350 mg, 44%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 (s, 9H, a), 7.26-7.43 (m, 3H, c, d, e), 7.75 (s, 1H, b), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, f)

IR (cm⁻¹): 2977, 1732, 1604, 1527, 1446, 1393, 1366, 1355, 1336, 1308, 1243, 1209, 1152, 1051

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸⁶

¹⁸⁶ Benhida, R.; Blanchard, P.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849-6852.

3-iodo-1H-indole 64



C₈H₆IN 243.0475 g.mol⁻¹

Indole (500 mg, 1.866 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) then potassium hydroxide (261 mg, 4.664 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 20 min. at RT. A solution of iodine (521 mg, 2.052 mmol) in DMF (1 mL) was added. The mixture was stirred 45 min, poured in ice-water and filtered. The residue was dissolved in toluene and evaporated under reduced pressure to afford 725 mg of iodoindole **64** as a white solid. The product decomposes rapidly so it was immediately used forward.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.30 (m, 3H, b, d, e), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H, f), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H, c), 8.29 (brs, 1H, a)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸⁷

3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole 65



C₁₄H₁₀INO₂S 383.2035 g.mol⁻¹

Iodoindole (464 mg, 1.909 mmol) and phenylsulfonyl chloride (268 μ L, 2.100 mmol) were dissolved in benzene (11 mL) at RT. NaOH (60%, 6 mL) mixed with TBAB (27 mg, 0.084 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 1 h at RT. Water was added and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate to afford an oily

¹⁸⁷ Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132-1134.

grey solid. After recrystallization in methanol the expected product **65** (495 mg, 68%) was isolated as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.41 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.71 (s, 1H, d), 7.88-7.91 (m, 2 H), 7.95-7.98 (m, 1H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 67.3 (Cq), 113.5 (CH), 122.2 (CH), 124.2 (CH), 126.0 (CH), 127.0 (2CH, b), 129.6 (2CH, c), 132.6 (Cq), 134.3 (CH), 134.5 (Cq), 138.1 (Cq)

N-benzyl-4-methyl-N-((1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethynyl)benzenesulfonamide 66



C₃₀H₂₄N₂O₄S₂ 540.6520 g.mol⁻¹

Ynamide **59** (50 mg, 0.175 mmol), palladium acetate (4 mg, 0.018 mmol), triphenylphosphine (9 mg, 0.035 mmol) and sodium acetate (22 mg, 0.263 mmol) were dissolved in degassed DMF (6 mL) at RT. Then protected 3-iodoindole **65** (81 mg, 0.211 mmol) was added and the mixture was heated at 80°C during 1.5 h. Ice-water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate to afford 106 mg of crude residue as a dark brown oil which was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc; 1/0 to 8/2) to afford the expected product **66** (35 mg, 37%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3H, o), 4.60 (s, 2H, i), 7.18-7.23 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.59 (s, 1H, h), 7.76-7.82 (m, 4H), 7.86-7.95 (m, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (o), 55.9 (i), 62.5 (Cq), 86.5 (Cq), 104.9 (Cq), 113.6 (CH), 120.6 (CH), 123.8 (CH), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 127.31 (CH), 127.9 (2CH), 128.0 (2CH), 128.5

(Cq), 128.6 (h), 128.7 (2CH), 128.9 (2CH), 129.5 (2CH), 129.9 (2CH), 134.5 (Cq), 136.4 (Cq), 138.0 (Cq), 143.6 (Cq), 144.9 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3032, 2924, 2243, 1739, 1597, 1447, 1366, 1332, 1179, 1128, 1090

HRMS: m/z = [M+H]⁺ = 541.1266 (calc. 541.1177)

(Z)-N-benzyl-N-(2-(3-iodo-1H-indol-1-yl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 68



C₂₄H₂₁IN₂O₂S 528.4085 g.mol⁻¹

Ynamide **59** (40 mg, 0.140 mmol), palladium acetate (3 mg, 0.014 mmol), triphenylphosphine (7 mg, 0.028 mmol) and sodium *tert*-butoxide (20 mg, 0.211 mmol) were dissolved in degassed DMF (5 mL) at 0°C and 3-iodoindole (65mg, 0.168 mmol) was added. The mixture was heated at 80°C during 1.5 h then EtOAc was added and the mixture was filtered over a pad of celite. Solvents were evaporated under reduced pressure to afford 134 mg of crude residue as a dark brown oil which was purified by flash chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 8/2) to afford the expected product **68** (19 mg, 26%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 2.46 (s, 3H, a), 4.28 (s, 2H, k), 5.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, d), 6.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, e), 6.95 (s, 1H, j), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, c)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (a), 53.2 (k), 109.8 (j), 111.3 (2CH), 114.9 (d), 120.3 (e), 120.9 (2CH), 123.3 (2CH), 125.8 (Cq), 127.6 (c), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (2CH), 130.0 (Cq), 130.2 (CH), 130.3 (Cq), 131.3 (CH), 134.9 (Cq), 135.2 (Cq), 144.5 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3404, 3050, 1669, 1596, 1455, 1337, 1162, 1089

HRMS: m/z = [M+H]⁺ = 529.0451 (calc. 529.0368)
II - Compounds related to the development of new ynamides reactivities

II – 1 – General procedures

II – 1 – 1 - General Procedure A (GP A): Copper-catalyzed coupling¹⁸⁸

In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (1.0 equiv.), potassium carbonate (2.0 equiv.), 1,10-phenanthroline (0.2 equiv.) and pentahydrated copper sulfate (0.1 equiv.). Toluene (0.5 M) was added. The bromoalcyne (1.4 equiv.) in solution in toluene (0.6 M) was added and the mixture was stirred at 65°C and followed by TLC. After completion of the reaction, the mixture was cooled to RT, EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by quick chromatography over a pad of silica using first heptane then ethyl acetate as eluents to afford the pure product.

II – 1 - 2 - General Procedure B (GP B): Desilylation

In a round bottom flask were introduced the TIPS protected ynamide (1.0 equiv.) and THF (0.2 M). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 2.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 1h and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford the pure product.

II - 1 - 3 - General Procedure C (GP C): Formation of Z-indolo-etheneamides

The ynamide (80 mg, 1.0 equiv.), sodium *tert*-butoxide (2.0 equiv.), 3Å molecular sieves (80 mg) and indole (2.0 equiv.) were introduced in a round bottom flask, then DMF (0.2 M) was added and the reaction mixture was stirred at RT until total conversion of the ynamide. The reaction was monitored by NMR (an aliquot of the reaction mixture was evaporated under reduced pressure). Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over

¹⁸⁸ a) Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera *Org. Lett. 6*, **2004**, 1151–1154; b) K. Dooleweerdt, H. Birkedal, T. Ruhland, T. Skrydstrup *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.

neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM).

II - 2 - 4 - General Procedure D (GP D): Formation of amidines

The ynamide (80 mg, 1.0 equiv.), sodium *tert*-butoxide (1.0 equiv.), 3Å molecular sieves (80 mg) and indole (1.0 equiv.) were introduced in a round bottom flask, then DMF (0.2 M) was added and the reaction mixture was stirred at RT until total conversion of the ynamide The reaction was monitored by NMR (an aliquot of the reaction mixture was evaporated under reduced pressure). Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM).

II - 2 - Procedures and analytical data

(Z)-N-(2-(1H-indol-1-yl)vinyl)-N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide 69



C₂₄H₂₂N₂O₂S 402.5120 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and indole (0.561 mmol, 66 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 30h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (Heptane/DCM: 1/0 to 1/1) to afford the expected product **69** (0.270 mmol, 112 mg, 96%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.48 (s, 3H, a), 4.29 (s, 2H, d), 5.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, i), 6.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, k), 6.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, h), 7.03-7.06 (m, 3H), 7.11-7.17 (m, 5H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.55-7.60 (m, 1H) 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH₃), 53.7 (CH₂), 105.1 (CH), 109.6 (CH), 112.7 (=CH), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (=CH), 122.6 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (2CH), 128.3 (2CH), 128.5 (Cq), 128.8 (2CH), 130.0 (2CH), 135.1 (Cq), 135.2 (Cq), 136.5 (Cq), 153.5 (Cq)

HRMS: m/z = 403.1483 [M+H]⁺ (calc. 403.1480)

IR (cm⁻¹): 1013; 1084; 1259; 1461; 1675; 2853; 2922; 2962

(Z)-N-(2-(9H-carbazol-9-yl)vinyl)-N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide 70



C₂₈H₂₄N₂O₂S 452.5720 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and carbazole (0.561 mmol, 94 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 23h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 1/0 to 4/6) to afford **70** (0.234 mmol, 106 mg, 84%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz**, **CDCl**₃): $\delta = 2.58$ (s, 3H, a), 4.23 (s, 2H, d), 5.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H, i), 6.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H, e), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H, m), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H, h), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H, f), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H, g), 7.11 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 2H, I), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 2H, k), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H, b), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H, c), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H, j)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (CH₃, a), 49.8 (CH₂, d), 108.4 (2CH, m), 110.2 (=CH, i), 120.1 (2CH, j), 120.2 (2CH, k), 121.9 (=CH, h), 123.3 (Cq), 126.0 (2CH, I), 127.2 (2CH, e), 127.2

(CH, g), 127.3 (2CH, c), 127.8 (2CH, f), 130.1 (2CH, b), 135.0 (Cq), 137.0 (Cq), 140.8 (Cq), 144.3 (Cq)

HRMS: m/z = 453.1635 [M+H]⁺ (calc. 453.1637)

IR (cm⁻¹): 1161; 1347; 1450; 1597; 1655; 2924; 3061

(Z)-N-benzyl-4-methyl-N-(2-(3-methyl-1H-indol-1-yl)vinyl)benzenesulfonamide 71



C₂₅H₂₄N₂O₂S 416.5390 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and skatole (0.561 mmol, 74 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.4 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 17 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 1/0 to 6/4) to afford **71** (0.235 mmol, 98 mg, 84%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 2.24$ (s, 3H, k), 2.48 (s, 3H, a), 4.34 (s, 2H, d), 5.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H, h), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H, i), 7.06-7.18 (m, 9H, e, f, g, j, l, m, n), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H, b), 7.49-7.52 (m, 1H, o), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 9.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 53.8 (CH₂), 109.3 (CH), 110.5 (CH), 114.3 (Cq), 119.0 (CH), 120.6 (CH), 122.4 (CH), 122.5 (CH), 124.4 (CH), 127.7 (2CH), 127.8 (CH), 128.3 (2CH), 128.9 (2CH), 129.0 (Cq), 129.8 (2CH), 135.1 (Cq), 135.2 (Cq), 136.7 (Cq), 144.1 (Cq)

HRMS: m/z = 417.1725 [M+H]⁺ (calc. 417.1631)

IR (cm⁻¹): 1087, 1158, 1327, 1340, 1463, 1678, 2858, 2921, 3037, 3063

(Z)-N-benzyl-N-(2-(3-((dimethylamino)methyl)-1H-indol-1-yl)vinyl)-4-

methylbenzenesulfonamide 72



C₂₇H₂₉N₃O₂S 459.6080 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and gramine (0.561 mmol, 98 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 25h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH: 5%) to afford **72** (0.174 mmol, 80 mg, 62%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz, CDCl₃**): $\delta = 2.30$ (s, 6H, l), 2.48 (s, 3H, a), 3.60 (s, 2H, k), 4.30 (s, 2H, d), 5.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H, i), 6.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H, h), 7.05-7.18 (m, 8H, Aro), 7.25 (s, 1H, j), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H, b), 7.64-7.69 (m, 1H, g), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH₃), 44.9 (CH₃), 53.9 (CH₂), 54.6 (CH₂), 109.6 (CH), 112.2 (CH), 119.9 (CH), 121.3 (CH), 121.0 (CH), 123.0 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.4 (Cq), 128.5 (2CH), 128.6 (Cq), 128.9 (2CH), 130.0 (2CH), 135.1 (Cq), 135.3 (Cq), 137.0 (Cq), 144.3 (Cq)

HRMS: m/z = 460.2053 [M+H]⁺ (calc. 460.2053)

IR (cm⁻¹): 1160; 1344; 1459; 1597; 1674; 2765; 2813; 2855; 2929

(Z)-N-benzyl-N-(2-(3-formyl-1H-indol-1-yl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 73



C₂₅H₂₂N₂O₃S 430.5220 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg), indole-3-carboxaldehyde (0.561 mmol, 81 mg) and 18-C-6 crown ether (0.561 mmol, 148 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 8 days. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc: 1/0 to 7/3) to afford **73** (0.121 mmol, 52 mg, 43%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.49 (s, 3H, a), 4.26 (s, 2H, d), 5.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, i), 6.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, h), 6.93-6.96 (m, 3H), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.18-7.33 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.65 (s, 1H, j), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 8.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, o), 9.87 (s, 1H, k)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH₃), 53.5 (CH₂), 110.0 (CH), 118.6 (CH), 119.9 (CH), 120.2 (Cq), 122.4 (CH), 123.8 (CH), 124.5 (Cq), 124.7 (CH), 127.7 (2CH), 128.1 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 130.2 (2CH), 134.5 (Cq), 134.6 (Cq), 137.6 (Cq), 138.4 (CH), 144.9 (Cq), 185.3 (CHO)

HRMS: m/z = 431.1436 [M+H]⁺ (calc. 431.1424)

IR (cm⁻¹): 1163, 1460, 1662, 2854, 2923, 2961

(Z)-N-benzyl-4-methyl-N-(2-(5-nitro-1H-indol-1-yl)vinyl)benzenesulfonamide 74



C₂₄H₂₁BrN₃O₄S 447,5090 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and 5-nitroindole (0.561 mmol, 91 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 7 days. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/DCM: 0/1 to 6/4) to afford **74** (0.206 mmol, 92 mg, 73%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.51 (s, 3H, a), 4.24 (s, 2H, d), 5.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, i), 6.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, h), 6.67 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, k), 6.93-6.96 (m, 3H, n, H_{Bn}), 7.05-7.09 (m, 3H, H_{Bn}), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, b), 7.52 (d, 3.4 Hz, 1H, j), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, c), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, m), 8.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, I)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH₃), 53.7 (CH₂), 106.3 (CH), 109.7 (CH), 116.9 (CH), 117.9 (CH), 118.1 (CH), 120.4 (CH), 127.8 (2CH), 128.1 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 130.2 (2CH), 131.1 (CH), 134.5 (Cq), 134.6 (Cq), 139.1 (2Cq), 142.7 (Cq), 144.8 (Cq)

HRMS: m/z = 448.1317 [M+H]⁺ (calc. 448.1325)

IR (cm⁻¹): 1161; 1305; 1335; 1510; 1584; 1597; 1609; 1672; 2255; 2850; 2920; 3031; 3103

(Z)-N-benzyl-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-1-yl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 75



 $\begin{array}{c} C_{25}H_{24}N_2O_3S\\ 432.5380 \ g.mol^{-1} \end{array}$

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and 5-methoxyindole 2f (0.561 mmol, 83 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 19h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/DCM: 1/0 to 5/5) to afford **75** (0.257 mmol, 111 mg, 92%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.45 (s, 3H, a), 3.86 (s, 3H, m), 4.30 (s, 2H, d), 5.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, i), 6.45 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, k), 6.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, h), 6.77 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H, n), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, o), 7.04-7.07 (m, 3H, I, H_{Bn}), 7.13-7.15 (m, 3H, H_{Bn}), 7.37-7.40 (m, 3H, j, c), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, b)

NMR ¹³**C (75 MHz, CDCl₃):** δ = 21.7 (CH₃, Ts), 53.7 (CH₂), 55.9 (CH₃, MeO), 103.1 (CH), 104.9 (CH), 110.3 (CH), 112.3 (CH), 112.4 (CH), 121.9 (CH), 127.8 (2CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 129.0 (Cq), 129.9 (2CH), 131.6 (Cq), 135.1 (Cq), 135.2 (Cq), 144.3 (Cq), 155.1 (Cq)

HRMS: m/z = 433.1580 [M+H]⁺ (calc. 433.1580)

IR (cm⁻¹): 1155; 1229; 1343; 1473; 1669; 1842; 2922

(Z)-N-benzyl-N-(2-(5-bromo-1H-indol-1-yl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 76



C₂₄H₂₁BrN₂O₂S 481.4080 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and 5-bromoindole (0.561 mmol, 110 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 18h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/DCM: 1/0 to 6/4) to afford **76** (0.226 mmol, 109 mg, 81%) as an orange solid. Crystallization was carried out in DCM.

NMR ¹**H** (**300 MHz, CDCl₃**): $\delta = 2.49$ (s, 3H, a), 4.26 (s, 2H, d), 5.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H, i), 6.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H, k), 6.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H, h), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H, n), 6.98-7.02 (m, 2H, H_{Bn}), 7.09-7.13 (m, 3H, H_{Bn}), 7.19 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H, m), 7.37-7.40 (m, 3H, b, j), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H, l), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH₃), 53.7 (CH₂), 104.3 (CH), 111.1 (CH), 114.3 (CH), 114.4 (Cq), 121.2 (CH), 123.6 (CH), 125.4 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (Cq), 128.1 (CH), 128.4 (2CH), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 130.0 (2CH), 130.1 (Cq), 135.0 (Cq), 135.1 (Cq), 144.5 (Cq)

HRMS: $m/z = 481.0726 [M+H]^+$ (calc. 481.0579, for $C_{24}H_{21}^{-79}BrN_2O_2S$)

IR (cm⁻¹): 716; 1086; 1164; 1347; 1456; 1673; 2922; 3032

mp = 142.3-144.3°C

Compounds related to the development of new ynamides reactivities



Crystal structure of compound **76** (thermal ellipsoids at 30% probability level; hydrogen atoms omitted for clarity). Selected interatomic distances (Å): N1–C9 1.377(7), C9–C10 1.318(8), C10–N2 1.425(7), N2–S1.649(4). Selected bond angles (°): N1–C9–C10 129.1(5), C9–C10–N2 126.9(5), N1–C9–C10–N2 -2(1).

(Z)-N-benzyl-N-(2-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)vinyl)-4-

methylbenzenesulfonamide 77



C₂₃H₂₀BrN₃O₂S 482.3960 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and 5-bromo-7-azaindole (0.561 mmol, 110 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 25 days. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 0/1 to 4/6) to afford **77** (0.155 mmol, 75 mg, 55%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz**, **CDCl**₃): δ = 2.48 (s, 3H, a), 4.26 (s, 2H, d), 5.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H,i), 6.42 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, k), 7.11-7.23 (m, 5H, e, f, g), 7.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, h), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, I), 8.10 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, j), 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, m)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (1CH₃), 55.5 (CH₂), 102.4 (CH), 111.4 (CH), 113.3 (Cq), 122.1 (Cq), 123.8 (CH), 128.1 (2CH+1CH), 128.5 (2CH), 129.1 (2CH+1CH), 130.0 (2CH), 131.0 (CH), 133.7 (Cq), 134.7 (Cq), 143.5 (CH), 144.5 (Cq), 145.9 (Cq)

HRMS: m/z = 482.0588 [M+H]⁺ (calc. 482.0533)

IR (cm⁻¹): 1162, 1298, 1343, 1409, 1451, 1514, 1673, 2979, 3037, 3101, 3123, 3165

(Z)-N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)vinyl)-N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide 78



C₂₃H₂₁N₃O₂S 403.5000 g. mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and benzimidazole (0.561 mmol, 66 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.6 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 6 days. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 1/0 to 7/3) to afford **78** (0.201 mmol, 81 mg, 72%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.45$ (s, 3H, a), 4.22 (s, 2H, d), 5.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H, i), 6.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H, h), 6.88-6.91 (m, 3H), 7.04-7.06 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H, b), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H, b), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H, c), 7.86 (s, 1H, j)

NMR ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (CH₃), 52.0 (CH₂), 108.7 (CH), 116.4 (CH), 118.1 (CH), 119.4 (CH), 122.0 (CH), 122.7 (CH), 126.7 (2CH), 127.0 (CH), 127.2 (2CH), 127.4 (2CH), 129.2 (2CH), 132.5 (Cq), 133.4 (Cq), 133.7 (Cq), 141.5 (Cq), 141.7 (Cq), 143.8 (Cq)

HRMS: m/z = 404.1482 [M+H]⁺ (calc. 404.1433)

IR (cm⁻¹): 1159; 1342; 1457; 1488; 1681; 2859; 2919; 3056

(Z)-N-(2-(1H-imidazol-1-yl)vinyl)-N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide 79



C₁₉H₁₉N₃O₂S 353.4400 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **59** (0.280 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.561 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and imidazole (0.561 mmol, 39 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.6 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 28 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 1/0 to 3/7) to afford **79** (0.207 mmol, 71 mg, 74%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.47 (s, 3H, a), 4.21 (s, 2H, d), 5.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, i), 6.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, h), 6.96 (s, 1H, j), 7.05-7.09 (m, 3H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (CH₃), 53.9 (CH₂), 116.6 (CH), 119.4 (CH), 122.4 (CH), 127.7 (2CH), 128.2 (CH), 128.6 (2CH), 128.7 (2CH), 129.6 (CH), 130.1 (2CH), 134.4 (Cq), 134.6 (Cq), 137.8 (CH), 144.7 (Cq)

HRMS: m/z = 354.1284 [M+H]⁺ (calc. 354.1276)

IR (cm⁻¹): 1157; 1338; 1484; 1596; 1678; 2852; 2920; 2955 3066; 3178



N-benzyl-N-(phenylethynyl)-4-methyl-benzenesulfonamide 80

C₂₂H₁₉NO₂S 361.4590 g.mol⁻¹

The ynamide **59** (56 mg, 0.196 mmol), palladium acetate (2 mg, 0.010 mmol), triphenylphosphine (5 mg, 0.020 mmol) and sodium acetate (24 mg, 0.295 mmol) were introduced in DMF (6 mL) at 0°C. Iodobenzene (51 μ L, 0.236 mmol) was added and the reaction mixture was heated to 80°C during 2 h then cooled to 0°C and wated was added. The mixture was extracted with EtOAc, washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 95/5) to afford **80** (50 mg, 70%).

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3H, a), 4.59 (s, 2H, d), 7.24 (brs, 4H), 7.30-7.35 (m, 6H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, c)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸⁹

¹⁸⁹ Wakamatsu, H.; Takeshita, M. *Synlett* **2010**, 2322-2344.



N-benzyl-N-(hex-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 81

C₂₀H₂₃NO₂S 341.4690 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (2.296 mmol, 600 mg), potassium carbonate (4.592 mmol, 634 mg), 1,10-phenanthroline (0.459 mmol, 83 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.230 mmol, 57 mg). Toluene (12 mL) was added. The bromoalcyne (2.525 mmol, 407 mg) in solution in toluene (4 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 51 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure to afford **81** (2.284 mmol, 780 mg, quant.) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, k), 1.19-1.43 (m, 4H, i, j), 2.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, h), 2.46 (s, 3H, a), 4.46 (s, 2H, d), 7.31-7.34 (m, 7H, b, e, f, g), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H, c) NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.5 (CH₃, nBu), 17.9 (CH₂, *n*Bu), 21.5 (CH₃, Ts + CH₂, *n*Bu), 30.7

(CH₂, *n*Bu), 55.5 (CH₂, Bn), 70.7 (Cq), 73.2 (Cq), 127.6 (2CH), 128.0 (CH), 128.3 (2CH), 128.6 (2CH), 129.5 (2CH), 134.6 (Cq), 134.7 (Cq), 144.2 (Cq)

HRMS: m/z = 342.1530 [M+H]⁺ (calc. 342.1522)

IR (cm⁻¹): 1167, 1361, 1455, 1495, 1597, 2254, 2860, 2927, 2957,3032

 $\xrightarrow{f}_{Si} \xrightarrow{g}_{O^{\Sigma}S_{i}} \xrightarrow{c}_{O^{\Sigma}} \xrightarrow{d}_{e}$

C₁₉H₃₁NO₂SSi 365.6070 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (2.705 mmol, 500 mg), potassium carbonate (5.421 mmol, 748 mg), 1,10-phenanthroline (0.542 mmol, 98 mg) and copper sulfate (0.271 mmol, 68 mg). Toluene (10 mL) was added. The bromoalcyne (1.531 mmol, 400 mg) in solution in toluene (4 mL) was added and the mixture was stirred at 65°C for 46 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure to afford **82'** (2.134 mmol, 7778 mg, 79%) as an orange oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (s, 21H, f, g), 2.88 (s, 3H, a), 4.62 (s, 2H, b), 7.33-7.48 (m, 5H, c, d, e)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁰

N-benzyl-N-ethynylmethanesulfonamide 82



C₁₀H₁₁NO₂S 209.2630 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **82'** (0.957 mmol, 350 mg) and THF (5 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 1.910 mmol, 1.9 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 10 min and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was

N-benzyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)methanesulfonamide 82'

¹⁹⁰ H. Clavier, A. Lepronier, N. Bengobesse-Mintsa, D. Gatineau, H. Pellissier, L. Giordano, A. Tenaglia, G. Buono *Adv. Syn. Catal.* **2013**, *355*, 403–408.

extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **82** (212 mg, quant.) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.86 (s, 1H, f), 2.92 (s, 3H, a), 4.65 (s, 2H, b), 7.35-7.51 (m, 5H, c, d, e)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁰



N-benzyl-4-nitro-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide 83'

C₂₄H₃₂N₂O₄SSi 472.6750 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (1.711 mmol, 500 mg), potassium carbonate (3.421 mmol, 472 mg), 1,10-phenanthroline (0.342 mmol, 62 mg) and copper sulfate (0.171 mmol, 43 mg). Toluene (10 mL) was added. The bromoalcyne (1.882 mmol, 492 mg) in solution in toluene (4 mL) was added and the mixture was stirred at 75°C for 46 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 8/2) to afford **83'** (1.071 mmol, 473 mg, 63%) as an orange oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.98 (s, 21H, g, h), 4.60 (s, 2H, c), 7.28-7.30 (m, 5H, d, e, f), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, b), 8.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, a)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (g), 18.6 (h), 56.3 (c), 71.5 (Cq), 95.5 (Cq), 124.1 (a), 128.7 (2CH), 128.8 (f), 129.1 (b + 2CH), 133.9 (Cq), 143.2 (Cq), 150.5 (Cq)

HRMS: m/z = 473.1923 [M+H]⁺ (calc. 473,1852)

IR (cm⁻¹): 3109, 2940, 2863, 2165, 1608, 1530, 1378, 1348, 1172, 1087

N-benzyl-*N*-ethynyl-4-nitrobenzenesulfonamide **83**



C₁₅H₁₂N₂O₄S 316.3310 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **83'** (1.001 mmol, 473 mg) and THF (5 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 3.002 mmol, 3.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 35 min and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **83** (0.999 mmol, 313 mg, quant.) as a light yellow amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.78 (s, 1H, g), 4.61 (s, 2H, c), 7.27-7.35 (m, 5H, d, e, f), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, a), 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, b)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.2 (c), 60.4 (Cq), 75.6 (Cq), 124.3 (a), 128.9 (2CH), 128.9 (2CH), 130.0 (f), 129.0 (2CH), 133.8 (Cq), 143.2 (Cq), 151 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3280, 2133, 1607, 1528, 1370, 1345, 1304, 1179

tert-butyl-N-benzyl(triisopropylsilylethynyl)carbamate 84'



 $C_{23}H_{37}NO_2Si$ 387.6390 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (1.732 mmol, 358 mg), tribasic potassium phosphate (3.462 mmol, 733 mg), 1,10phenanthroline (0.351 mmol, 63 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.184 mmol, 44 mg). Toluene (5 mL) was added. The bromoalcyne (1.892 mmol, 494 mg) in solution in toluene (4 mL) was added and the mixture was stirred at 110°C for 70 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 0/1 to 95/5) to afford 84' (270 mg, 64%).

RMN ¹**H (CDCl₃, 300 MHz)**: $\delta = 1.04$ (s, 21H, f), 1.52 (s, 9H, a), 4.61 (s, 2H, b), 7.35-7.44 (m, 5H, c, d, e)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹¹



tert-butyl benzyl(ethynyl)carbamate 84

 $C_{14}H_{17}NO_2$ 231.2950 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide 84' (0.697 mmol, 270 mg) and THF (3 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in

¹⁹¹ K. Dooleweerdt, T. Ruhland, T. Skrydstrup *Org. Lett.* **2009**, *11*, 221–224.

THF, 1.393 mmol, 7.6 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 5 min and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **84** (0.382 mmol, 109 mg, 55%) as a white amorphous solid.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9H, a), 2.76 (s, 1H, f), 4.57 (s, 2H, b), 7.30-7.36 (m, 5H, c, d, e)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹¹

N-phenyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)-4-methyl-benzenesulfonamide 85'



C₂₄H₃₃NO₂SSi 427.6780 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (1.534 mmol, 379 mg), tribasic potassium phosphate (3.075 mmol, 652 mg), DMEDA (0.158 mmol, 14 mg) and copper cyanide (0.089 mmol, 8 mg). Toluene (6 mL) was added. The bromoalcyne (1.531 mmol, 400 mg) in solution in toluene (10 mL) was added and the mixture was stirred at 110°C for 46 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 0% to 5%) to afford **85'** (0.484 mmol, 207 mg, 31%) as a yellow amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.08 (s, 21H, g, h), 2.45 (s, 3H, a), 7.25-7.33 (m, 7H, b, d, e, f), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, c) Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹²

N-ethynyl-N-phenyl-4-methyl-benzenesulfonamide 85

C₁₅H₁₃NO₂S 271.3340 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **85'** (0.540 mmol, 231 mg) and THF (4 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 1.620 mmol, 1.62 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 1h30 and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **85** (0.442 mmol, 120 mg, 82%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.46 (s, 3H, a), 2.86 (s, 1H, g), 7.26-7.37 (m, 7H, b, d, e, f), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, c)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹³

¹⁹² Z. F. Al-Rashid, W. L. Johnson, R. P. Hsung, Y. Wei, P.-Y. Yao, R. Liu, K. Zhao *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8780–8784.

¹⁹³ R. B. Dateer, B. S. Shaibu, R.-S. Liu Angew. Chem. **2012**, 124, 117–121; Angew. Chem., Int. Ed. **2012**, 51, 113– 117.

N-phenyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)methanesulfonamide 86'



C₁₈H₂₉NO₂SSi 351.5800 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (2.103 mmol, 360 mg), potassium carbonate (5.257 mmol, 725 mg), 1,10-phenanthroline (0.421 mmol, 76 mg) and copper sulfate (0.210 mmol, 53 mg). Toluene (25 mL) was added. The bromoalcyne (2.313 mmol, 604 mg) in solution in toluene (5 mL) was added and the mixture was stirred at 80°C for 3 days. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 9/1) to afford **86'** (0.535 mmol, 188 mg, 25%) as a light yellow oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.10 (s, 21H, e), 3.10 (s, 3H, a), 7.35-7.54 (m, 5H, b, c, d)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹²

N-ethynyl-N-phenylmethanesulfonamide 86



C₉H₉NO₂S 195.2360 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **86'** (0.885 mmol, 311 mg) and THF (3 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 1.769 mmol, 1.8 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 2 h and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride

solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **86** (0.881 mmol, 172 mg, quant.) as an amorphous white solid.

NMR¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.98 (s, 1H, e), 3.14 (s, 3H, a), 7.36-7.56 (m, 5H, b, c, d)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹²

N-phenyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)acetamide 87'



C₁₉H₂₉NOSi 315.5320 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (4.010 mmol, 542 mg), tribasic potassium phosphate (8.020 mmol, 1.700 g), 1,10-phenanthroline (1.604 mmol, 289 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.802 mmol, 200 mg). Toluene (12 mL) was added. The bromoalcyne (4.411 mmol, 1.152 g) in solution in toluene (8 mL) was added and the mixture was stirred at 110°C for 5 days. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 0% to 10%) to afford **87'** (2.764 mmol, 872 mg, 69%).

NMR¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.11 (s, 21H, e, f), 2.55 (s, 3H, a), 7.26-7.51 (m, 5H, b, c, d)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸⁸

N-ethynyl-N-phenylacetamide 87



C₁₀H₉NO 159,1880

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **87'** (2.764 mmol, 872 mg) and THF (13 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 5.527 mmol, 5.53 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 2h and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **87** (2.758 mmol, 439 mg, quant.) as an orange oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (s, 3H, a), 3.05 (s, 1H, e), 7.29-7.42 (m, 5H, b, c, d) NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (CH₃), 61.0 (Cq), 125.5 (CH), 127.7 (CH), 129.3 (CH) HRMS: m/z = 342.1530 [M+H]⁺ (calc. 342.1522) IR (cm⁻¹): 1167, 1361, 1455, 1495, 1597, 2254, 2860, 2927, 2957,3032

N-phenyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)carbamate 88'



C₂₂H₃₅NO₂Si 373.6120 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (1.741 mmol, 336 mg), tribasic potassium phosphate (3.505 mmol, 743 mg), 1,10-

phenanthroline (0.344 mmol, 62 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.176 mmol, 44 mg). Toluene (3 mL) was added. The bromoalcyne (1.923 mmol, 502 mg) in solution in toluene (5 mL) was added and the mixture was stirred at 65°C for 2 days. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 0% to 10%) to afford **88'** (0.316 mmol, 118 mg, 18%) as a yellow oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.09 (s, 21H, e, f), 1.55 (s, 9H, a), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, d), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, c), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, b)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁴

tert-butyl N-ethynyl(N-phenyl)carbamate 88



C₁₃H₁₅NO₂ 217.2680 g. ;mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **88'** (3.078 mmol, 1.150 g) and THF (15 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 6.156 mmol, 6.2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 1.5 h and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **88** (2.840 mmol, 617mg, 92%) as an orange oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.53 (s, 12H, a), 2.87 (s, 1H, e), 7.35-7.47 (m, 5H, b, c, d)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹²

¹⁹⁴ a) J. Y. Kim, S. H. Kim, S. Chang *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1745–1749; b) M. Pizzetti, A. Russo, E. Petricci *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4523–4528.

tert-butyl phenyl(phenylethynyl)carbamate 89



C₁₉H₁₉NO₂ 293.3660 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (2.587 mmol, 500 mg), tribasic potassium phosphate (5.175 mmol, 1.097 g), 1,10-phenanthroline (1.035 mmol, 186 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.517 mmol, 129 mg). Toluene (14 mL) was added. The bromoalcyne (2.846 mmol, 515 mg) in solution in toluene (8 mL) was added and the mixture was stirred at 110°C for 9 days. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 8/2) to afford **89** (0.672 mmol, 251 mg, 26%) as a yellow amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.57 (s, 9H, a), 7.23-7.55 (m, 10H, b, c, d, e, f, g)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁸⁸

N-allyl -N-((triisopropylsilyl)ethynyl)-4-methylbenzenesulfonamide 90'



C₂₁H₃₃NO₂SSi 391.6450 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (10.8 mmol, 2.3 g), potassium carbonate (21.6 mmol, 2.9 g), 1,10-phenanthroline (2.2

mmol, 0.4 g) and pentahydrated copper sulfate (1.1 mmol, 0.3 g). Toluene (30 mL) was added. The bromoalcyne (11.9 mmol, 3.1 g) in solution in toluene (15 mL) was added and the mixture was stirred at 65°C for 40 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by quick chromatography over a pad of silica using heptane then ethyl acetate as eluents to afford **90'** (10.8 mmol, 4.5 g, quant.) as a colorless oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.02 (s, 21H, h), 2.45 (s, 3H, a), 3.99 (dt, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 2H, d), 5.16 (dq, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 2H, g), 5.25 (dq, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H, f), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.4 Hz, 1H, e), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, b), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, c)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁰





C₁₂H₁₃NO₂S 235.3010 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **90'** (5.8 mmol, 2.3 g) and THF (30 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 11.5 mmol, 11.5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 15 min and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **90** (5.8 mmol, 1.4 g, quant.) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.46 (s, 3H, a), 2.72 (s, 1H, h), 4.46 (dt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, d), 5.22 (dq, *J* = 10.3, 1.1 Hz, 1H, f), 5.27 (dq, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H, g), 5.88 (dtd, *J* = 17.2, 10.3, 5.6 Hz, 1H, e), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, b), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, c)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁰

tert-butyl-N-allyl((triisopropylsilyl)ethynyl)carbamate 91'



C₁₉H₃₅NO₂Si 337.5790 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (19.1 mmol, 3.0 g), tribasic potassium phosphate (45.8 mmol, 9.7 g), 1,10-phenanthroline (7.6 mmol, 1.4 g) and pentahydrated copper sulfate (3.8 mmol, 0.9 g). Toluene (50 mL) was added. The bromoalcyne (21.0 mmol, 5.5 g) in solution in toluene (40 mL) was added and the mixture was stirred at 110°C for 8 days. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 9/1) to afford **91'** (10.0 mmol, 3.4 g, 53%) as an yellow oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.06 (s, 21H, f), 1.49 (s, 9H, a), 4.00 (dt, *J* = 6.2, 1.5 Hz, 2H, b), 5.22 (dq, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, d), 5.26 (dq, *J* = 17.3, 6.1 Hz, 1H, e), 5.87 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 6.1 Hz, 1H, c)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁵

¹⁹⁵ Gati, W.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Evano, G. Beilstein J. Org. Chem. **2012**, *8*, 2214-2222.

tert-butyl N-allyl(ethynyl)carbamate 91



C₁₀H₁₅NO₂ 181.2350 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **91'** (0.592 mmol, 200 mg) and THF (3 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 1.185 mmol, 1.9 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 15°C during 3 h and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **91** (0.414 mmol, 75 mg, 70%) as a white amorphous solid.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (s, 9H, a), 2.63 (s, 1H, f), 3.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, b), 5.08-5.16 (m, 2H, d, e), 5.72 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.0 Hz, 1H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (3CH₃), 51.9 (CH₂), 58.2 (CH), 82.8 (Cq), 99.2 (Cq), 118.2 (CH₂), 131.8 (CH), 143.6 (C=O)

HRMS: m/z = 242.2843 [M+*i*Pr+H]⁺ (calc. 242.3003)

IR (cm⁻¹): 1152, 1253, 1369, 1463, 1708, 1726, 2147, 2866, 2893, 2942, 3322, 3491

N-allyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)acetamide 92'



C₁₆H₂₉NO₂S 279,4990 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (3.432 mmol, 340 mg), tribasic potassium phosphate (6.864 mmol, 1455 mg), 1,10-phenanthroline (1.373 mmol, 247 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.686 mmol, 172 mg). Toluene (16 mL) was added. The bromoalcyne (3.775 mmol, 986 mg) in solution in toluene (8 mL) was added and the mixture was stirred at 80°C for 4 days. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 9/1 to afford **92'** (2.340 mmol, 654 mg, 68%) as an orange oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.07 (s, 21H, f, g), 2.35 (s, 3H, a), 3.99 (dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 2H, b), 5.22 (dq, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1H, d), 5.30 (dq, *J* = 17.2, 6.0 Hz, 1H, e), 5.82 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, 1H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (3CH), 18.6 (6CH₃), 22.5 (CH₃), 50.0 (CH₂), 71.4 (Cq), 98.3 (Cq), 118.8 (CH₂), 131.4 (CH), 171.7 (Cq)

HRMS: m/z = 280.2150 [M+H]⁺ (calc. 280.2091)

IR (cm⁻¹): 1251, 1370, 1463, 1702, 2170, 2865, 2892, 2942

N-butyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)-4-methylbenzenesulfonamide 93'



C₂₂H₃₇NO₂SSi 407.6880 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (2.199 mmol, 500 mg), potassium carbonate (4.398 mmol, 607 mg), 1,10-phenanthroline (0.439 mmol, 79 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.220 mmol, 55 mg). Toluene (10 mL) was added. The bromoalcyne (3.100 mmol, 811 mg) in solution in toluene (5 mL) was added and the mixture was stirred at 65°C for 40 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by quick chromatography over a pad of silica using heptane then ethyl acetate as eluents to afford **93'** (2.249 mmol, 917 mg, quant.) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, g), 1.04 (s, 21H, h, i), 1.29-1.41 (m, 2H, f), 1.58-1.68 (m, 2H, e), 2.44 (s, 3H, a), 3.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, d), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.5 (3CH), 13.7(CH₃), 18.7 (6CH₃), 19.5 (CH₂), 21.8 (CH₃), 29.8 (CH₂), 51.1 (CH₂), 69.4 (Cq), 94.4 (Cq), 127.8 (2CH), 129.7 (2CH), 134.7 (Cq), 144.6 (Cq)

HRMS: m/z = 434.2539 [M+H]⁺ (calc. 434.2549)

IR (cm⁻¹): 1169, 1364, 1462, 1596, 2161, 2864, 2940, 2957

N-butyl-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide 93



C₂₂H₃₃NO₂S 251.3440 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **93'** (1.125 mmol, 458 mg) and THF (6 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 2.250 mmol, 2.25 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 1h and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **93** (1.116 mmol, 380 mg, quant.) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 0.89$ (t, J = 7.3 Hz, 3H, g), 1.26-1.38 (m, 2H, f), 1.56-1.66 (m, 2H, e), 2.43 (s, 3H, a), 2.71 (s, 1H, h), 2.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H, d), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H, b), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, c)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁶

¹⁹⁶ D. Brückner *Tetrahedron* **2006**, 62, 3809–3814





C₁₆H₃₃NO₂SSi 331.5900 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (3.306 mmol, 500 mg), potassium carbonate (6.623 mmol, 913 mg), phenanthroline (0.662 mmol, 119 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.331 mmol, 83 mg). Toluene (10 mL) was added. The bromoalcyne (3.639 mmol, 951 mg) in solution in toluene (6 mL) was added and the mixture was stirred at 65°C for 64 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by filtration over a pad of silica using heptane as eluent then ethyl acetate to afford **94'** (3.528 mmol, 1.170 g, 97%).

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, e), 1.07 (s, 21H, f, g), 1.36-1.49 (m, 2H, d), 1.68-1.77 (m, 2H, c), 3.08 (s, 3H, a), 3.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, b)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.5 (3CH), 13.7 (CH₃), 18.8 (6CH₃), 19.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 37.9 (CH₃), 51.1 (CH₂), 70.1 (Cq), 96.0 (Cq)

HRMS: m/z = 331.2005 [M+H]⁺ (calc. 331.2001)

IR (cm⁻¹): 1164, 1359, 1463, 2161, 2865, 2941

N-butyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)methanesulfonamide 94



C₁₆H₃₃NO₂Ssi 175.2460 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **94'** (3.528 mmol, 1.170 g) and THF (18 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 7.056 mmol, 7 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 3h30 and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **94** (3.384 mmol, 593 g, 96%) as a colorless liquid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, e), 1.32-1.44 (m, 2H, d), 1.65-1.74 (m, 2H, c), 2.80 (s, 1H, f), 3.07 (s, 3H, a), 3.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, b)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.6 (CH₃), 19.5 (CH₂), 30.1 (CH₂), 38.1 (CH₃), 51.1 (CH₂), 59.7 (CH), 75.6 (Cq)

HRMS: m/z = 198.0559 [M+Na]⁺ (calc. 198.0559)

IR (cm⁻¹): 1164, 1359, 1463, 2161, 2865, 2941

N-cyclohexyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl) -4-methylbenzenesulfonamide 95'



C₂₄H₃₉NO₂Ssi 433.7260 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (1.973 mmol, 500 mg), potassium carbonate (3.947 mmol, 545 mg), 1,10-phenanthroline (0.395 mmol, 71 mg) and pentahydrated copper sulfate (0.197 mmol, 49 mg). Toluene (7 mL) was added. The bromoalcyne (2.171 mmol, 567 mg) in solution in toluene (3 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 64 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc: 0 to 20%) to afford **95'** (0.364 mmol, 158 mg, 18%).

NMR ¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃): δ = 1.07 (s, 21H, h, i), 1.19-1.78 (m, 10H, e, f, g), 2.46 (s, 3H, a), 3.73-3.83 (m, 1H, d), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (3CH), 18.6 (6CH₃), 21.6 (CH₃), 25.0 (CH₂), 25.4 (2CH₂), 30.9 (2CH₂), 59.1 (CH), 70.9 (Cq), 94.0 (Cq), 127.4 (2CH), 129.6 (2CH), 136.2 (Cq), 144.2 (Cq)

HRMS: m/z = 434.2539 [M+H]⁺ (calc.434.2549)

IR (cm⁻¹): 1169, 1367, 1463, 1599, 2159, 2863, 2939

$H = N_{e}^{g} f$

N-cyclohexyl-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide 95

C₁₅H₁₉NO₂S 277.3820 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **95'** (0.364 mmol, 158 g) and THF (2 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 0.729 mmol, 0.730 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 4h and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **95** (0.357 mmol, 99 mg, 98%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.22-1.77 (m, 10H, e, f, g), 2.46 (s, 3H, a), 2.80 (s, 1H, h), 3.67-3.78 (m, 1H, d), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, b), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH₃), 25.0 (CH₂), 25.5 (2CH₂), 30.9 (2CH₂), 59.2 (CH), 60.8 (CH), 73.9 (Cq), 127.5 (2CH), 129.9 (2CH), 136.3 (Cq), 144.6 (Cq)

HRMS: m/z = 278.1154 [M+H]⁺ 278.1208 (calc.)

IR (cm⁻¹): 1163, 1362, 1452, 1597, 2062, 2128, 2861, 2934, 3288

3-((N-triisopropylsilyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 96'



C₁₄H₂₅NO₂Si 267.4440 g.mol⁻¹

Following GP A: In a round bottom flask under an argon atmosphere were introduced the amide (5.7 mmol, 0.5 g), tribasic potassium phosphate (11.5 mmol, 2.4 g), 1,10-phenanthroline (1.1 mmol, 0.2 g) and pentahydrated copper sulfate (0.6 mmol, 0.1 g). Toluene (20mL) was added. The bromoalcyne (5.7 mmol, 1.5 g) in solution in toluene (10 mL) was added and the mixture was stirred at 80°C for 48 h. EtOAc was added, the mixture was filtered over a pad of silica and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 8/2) to afford **96'** (2.2 mmol, 0.6 g, 39%) as a white solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** 1.07 (s, 21H, c), 3.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, a), 4.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, b) Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁷

3-ethynyloxazolidin-2-one 96



C₅H₅NO₂ 111.1000 g.mol⁻¹

Following GP B: In a round bottom flask was introduced the TIPS protected ynamide **96'** (2.243 mmol, 600 mg) and THF (4 mL). The mixture was cooled to -10°C and TBAF (1M in THF, 4.487 mmol, 4.5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -10°C during 5 min and saturated ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with MTBE, the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced

¹⁹⁷ Collins, B. S. L.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, 52, 5799-5802.
pressure. The residue was dissolved in MeCN and washed with pentane. The acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure to afford **96** (1.656 mmol, 184 mg, 74%) as a light brown solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.85 (s, 1H, c), 3.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, a), 4.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, b)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁷

(Z)-N-(2-(1H-indol-1-yl)vinyl)-N-benzyl-N-methanesulfonamide 97



 $C_{18}H_{18}N_2O_2S$ 326.4140 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **82** (0.382 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.765 mmol, 73 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and indole (0.765 mmol, 90 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.7 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 20 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 0 to 100%) to afford **97** (0.316 mmol, 103 mg, 83%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.89 (s, 3H, a), 4.47 (s, 2H, b), 5.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, g), 6.65 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, i), 6.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, f), 7.18-7.31 (m, 8H, c, d, e, j, k, l), 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, m), 7.68 (d, *J* = 3.4 Hz, h)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 38.4 (CH₃), 53.4 (CH₂), 105.8 (CH), 109.7 (CH), 112.5 (CH), 121.3 (CH), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 123.0 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (Cq), 128.6 (2CH), 129.1 (2CH), 135.0 (Cq), 136.5 (Cq)

HRMS: m/z = 327.1259 [M+H]⁺ (calc. 327.1162)

IR (cm⁻¹): 1151, 1207, 1303, 1332, 1461, 1522, 1678, 2868, 2929, 3016, 3168

(Z)-N-(2-(1H-indol-1-yl)vinyl)-N-butyl-N-methanesulfonamide 98



C₁₅H₂₀N₂O₂S 292.3970 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **94** (0.451 mmol, 79 mg), sodium *tert*-butoxide (0.902 mmol, 87 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and indole (0.902 mmol, 106 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (2.2 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 64 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 0 to 60%) to afford **98** (0.301 mmol, 88 mg, 67%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 0.82$ (t, J = 7.3 Hz, 3H, e), 1.18-1.26 (m, 2H, d), 1.49-1.60 (m, 2H, c), 2.95 (s, 3H, a), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H, b), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H, g), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, 1H, i), 6.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H, f), 7.19-7.24 (m, 1H, k), 7.27-7.32 (m, 1H, l), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H, j), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H, m), 7.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H, h)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.6 (CH₃), 20.0 (CH₂), 30.2 (CH₂), 37.1 (CH₃), 49.8 (CH₂), 105.7 (CH), 109.5 (CH), 112.1 (CH), 121.1 (CH), 121.4 (CH), 121.8 (CH), 122.9 (CH), 127.0 (CH), 128.4 (Cq), 136.5 (Cq)

HRMS: m/z = 293.1422 [M+H]⁺ (calc. 293.1345)

IR (cm⁻¹): 1149, 1303, 1330, 1459, 1996, 2871, 2931, 2959

(Z)-N-(2-(1H-indol-1-yl)vinyl)-N-allyl-N-4-methylbenzenesulfonamide 99



C₂₀H₂₀N₂O₂S 352.4520 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **90** (0.280 mmol, 66 mg), sodium *tert*-butoxide (0.560 mmol, 54 mg), 3Å molecular sieves (66 mg) and indole (0.560 mmol, 66 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 19h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hept/DCM: 0 to 40%) to afford **99** (0.218 mmol, 77 mg, 78%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz, CDCl₃**): δ = 2.46 (s, 3H, a), 3.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, d), 4.89-5.02 (m, 2H, f, g), 5.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, i), 5.52-5.65 (m, 1H, e), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, k), 6.77 (d, *J* = 6.9Hz, 1H, h), 7.14-7.25 (m, 3H, l, m, n), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.59-7.62 (m, 1H, o), 7.72 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, j), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (CH₃), 52.7 (CH₂), 105.3 (CH), 109.5 (CH), 112.1 (CH), 119.5 (=CH₂), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 121.6 (CH), 122.6 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (2CH), 128.3 (Cq), 129.8 (2CH), 131.7 (CH), 134.8 (Cq), 136.4 (Cq), 144.1 (Cq)

HRMS: m/z = 353.1627 [M+H]⁺ (calc. 353.1318)

IR (cm⁻¹): 1162; 1330; 1461; 1671; 2921; 2981; 3078; 3172

(Z)-N-(1-(1H-indol-1-yl)ethylidene)aniline 100



C₁₆H₁₄N₂ 234.3020 g.mol⁻¹

Following GP D: The ynamide **85** (alternatively **84** or **88**) (0.295 mmol, 80 mg), sodium *tert*butoxide (0.295 mmol, 28 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and indole (0.295 mmol, 35 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.4 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 1h30. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 0 to 20%) to afford **100** (0.213 mmol, 50 mg, 72%) as a white solid. Crystallization was carried out in DCM.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.40 (s, 3H, d), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, f), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, c), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, a), 7.23-7.33 (m, 2H, h, i), 7.35-7.41 (m, *J* = 8.5 Hz, 2H, b), 7.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, e), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, g), 8.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, j)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (CH₃), 106.6 (CH), 117.0 (CH), 120.7 (CH), 120.8 (2CH), 122.5 (CH), 123.3 (CH), 124.2 (CH), 125.4 (CH), 129.2 (2CH), 130.6 (Cq), 135.8 (Cq), 149.2 (Cq), 152.6 (Cq)

HRMS: m/z = 235.1333 [M+H]⁺ (calc. 235.1235)

IR (cm⁻¹): 1141, 1198, 1234, 1337, 1522, 1593, 1655, 2852, 2922, 3057, 3134

mp = 94.8-96.8°C



Crystal structure of compound **100** (thermal ellipsoids at 30% probability level; hydrogen atoms omitted for clarity). Selected interatomic distances (Å): N2–C9 1.267(2), N1–C9 1.407(2), C9–C16 1.488(3). Selected bond angles (°):N1–C9–N2 117.1(1), N2–C9–C16 126.7(2), N1–C9–C16 116.2(2).

(Z)-N-benzyl-1-(1H-indol-1-yl)ethan-1-imine 101



C₁₇H₁₆N₂ 248.3290 g.mol⁻¹

Following GP D: The ynamide **84** (0.454 mmol, 105 mg), sodium *tert*-butoxide (0.454 mmol, 44 mg), 3Å molecular sieves (105 mg) and indole (0.454 mmol, 53 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (2.3 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 24 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. As compound **101** was very sensitive on silica gel, 1,3,5-trimethoxybenzene (0.454 mmol, 76 mg) was added as an internal standard to evaluate the yield by ¹H NMR (60% yield, along with 15% of starting ynamide **84** and 15% of *N*-Boc-indole). A fraction of the crude residue was purified by semi-preparative supercritical fluid chromatography (150 bar CO₂, 10% *i*-PrOH as co-solvent, semi preparative 4-Et-Pyridine column by Princeton Chromatography Inc, 12 ml.min⁻¹, 25 °C, retention time: 3.5 min) for characterization purposes.

NMR ¹**H (300 MHz, C_6D_6):** $\delta = 1.55$ (s, 3H, e), 4.40 (s, 2H, d), 6.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H, g), 7.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H, f), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.19-7.34 (m, 4H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H, c), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H, h), 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H, k)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (CH₃), 54.1 (CH₂), 105.4 (CH), 117.5 (CH), 120.9 (CH), 122.3 (CH), 124.0 (CH), 125.4 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (2CH), 128.8 (2CH), 131.0 (Cq), 136.4 (Cq), 141.2 (Cq), 153.7 (Cq)

HRMS: m/z = 249.1392 [M+H]⁺ (calc. 249.1386)

IR (cm⁻¹): 1215, 1293, 1331, 1449, 1660, 1724, 2856, 2926, 2957

(Z)-1-(1H-indol-1-yl)-N,2-diphenylethan-1-imine **102**



C₂₂H₁₈N₂ 310.4000 g.mol⁻¹

Following GP D: The ynamide **89** (0.273 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.273 mmol, 26 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and indole (0.273 mmol, 32 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.4 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 1 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 0 to 50%) to afford **102** (0.187 mmol, 58 mg, 69%) as a yellow oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 4.23 (s, 2H, d), 6.53 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, i), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, e), 7.11 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, a), 7.19-7.38 (m, 10H, b, c, f, g, h, k, l), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, j), 8.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, m)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 36.0 (CH₂), 106. 8 (CH), 111.1 (Cq), 117.3 (CH), 120.4 (CH), 120.7 (CH), 122.7 (CH), 123.5 (CH), 124.2 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 130.5 (Cq), 135.8 (Cq), 148.8 (Cq), 153.2 (Cq)

HRMS: m/z = 311.1539 [M+H]⁺ (calc. 311.1542)

IR (cm⁻¹): 1188, 1335, 1349, 1448, 1593, 1645, 1722, 2863, 2924, 3028, 3061

(Z)-2-((1-(1H-indol-1-yl)ethylidene)amino)ethan-1-ol 103



C₁₂H₁₄N₂O 202.2570 g.mol⁻¹

Following GP D: The ynamide **96** (0.195 mmol, 53 mg), sodium *tert*-butoxide (0.391 mmol, 38 mg), 3Å molecular sieves (50 mg) and indole (0.391 mmol, 46 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 1 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure to afford the crude residue **103**. Due to the instability of the product on silica gel, only the ¹H NMR of the crude product is available.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.46 (s, 3H, d), 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, c), 3.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, b), 6.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, e), 7.21 (d, *J* = 7.3Hz, 1H, j), 7.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, i), 7.48 (d, *J* = 3.7 Hz, f), 7.60 (t, *J* = 8.3 Hz, h), 8.44 (d, *J* = 8.3 Hz, g)

1H-indole-1-d 104



C₈H₆DN 118.1571 g.mol⁻¹

In a flame dried round bottom flask indole (4.268 mmol, 500 mg) was dissolved in THF (20 mL) and cooled to 0°C. Sodium hydride (6.402 mmol, 154 mg) was slowly added and the reaction mixture was stirred 45 min. Deuterium oxide (42.680 mmol, 770 μ L) was added and the mixture was dried over magnesium sulfate. Solvents were evaporated under reduced pressure to afford **104** (497 mg, 99%). Deuterium incorporation was estimated to be >95% by NMR.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H, a), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H, e), 7.18-7.26 (m, 2H, b, d), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H, f), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 102.7 (CH), 102.8 (Cq), 111.1 (CH), 111.2 (Cq), 119.9 (CH), 120.9 (CH), 122.1 (CH), 124.1 (CH)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁸

 $D \xrightarrow{d} (f) = f$

N-benzyl-N-(ethynyl-d)-4-methylbenzenesulfonamide 105

C₁₆H₁₄DNO₂S 286.3671 g.mol⁻¹

To a solution of ynamide **59** (315 mg, 1.140 mmol) in dry THF (5 mL) at -78°C was added n-BuLi (1.6 M in hexanes, 830 μ L, 1.325 mmol). After 30 min, D₂O (201 μ L, 11.039 mmol) was added and the mixture was warmed up to RT and dried over magnesium sulfate. The solvents were evaporated under reduced pressure to afford deuterated ynamide **105** (307 mg, 97%) as a light brown solid. Deuterium incorporation was estimated to be >95% by NMR.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.45 (s, 3H, a), 4.50 (s, 2H, d), 7.30-7.33 (m, 7H, b, e, f, g), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (a), 55.4 (d), 59.8 (t, J = 19.8 Hz, CD), 75.9 (t, J = 8.8 Hz, Cq), 127.8 (2CH), 128.5 (g), 128.6 (2CH), 128.8 (2CH), 129.9 (2CH), 134.4 (Cq), 134.7 (Cq), 144.9 (Cq)

HRMS: m/z = 573.1927 [2M+H]⁺ (calc. 573.1844)

IR (cm⁻¹): 3272, 2928, 2574, 1999, 1654, 1596, 1495, 1353, 1175, 1087

¹⁹⁸ Wang, Y.-P.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2111-2114.

9H-carbazole-9-d 106



C₁₂H₈DN 168.2171 g.mol⁻¹

In a flame dried round bottom flask carbazole (500 mg, 2.993 mmol) was dissolved in THF (20 mL) and cooled to 0°C. Sodium hydride (108 mg, 4.485 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred 45 min. Deuterium oxide (540 μ L, 29.902 mmol) was added and the mixture was dried over magnesium sulfate. Solvents were evaporated under reduced pressure to afford **106** (492 mg, 98%). Deuterium incorporation was estimated to be >95% by NMR.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.23-7.29 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 4H), 8.1 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, a) NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 111.1 (2CH), 119.9 (2CH), 120.9 (2CH), 122.1 (2CH)

(Z)-N-allyl -N-(2-(3-vinyl-1H-indol-1-yl)vinyl)-4-methyl-benzenesulfonamide 107



C₂₂H₂₂N₂O₂S 378.4900 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **90** (0.340 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.680 mmol, 65 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and 3-vinylindole (0.680 mmol, 97 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.6 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 46 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 0 to 40%) to afford **107** (0.214 mmol, 81 mg, 63%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃): $\delta = 2.46$ (s, 3H, a), 3.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H, d), 4.90 (dd, J = 17.0, 1.2 Hz, 1H, g), 5.01 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H, f), 5.28 (dd, J = 11.3, 1.2 Hz, 1H, l), 5.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H, i), 5.60 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.4 Hz, 1H, e), 5.73 (dd, J = 17.7, 1.2 Hz, 1H, m), 6.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H, h), 6.82 (dd, J = 17.7, 11.3 Hz, 1H, k), 7.21-7.26 (m, 3H, o, p, q), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H, b), 7.54 (s, 1H, j), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H, c), 7.84-7.87 (m, 1H, n)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (CH₃), 52.6 (CH₂), 109.9 (CH), 112.6 (CH₂), 112.8 (CH), 117.8 (Cq), 119.6 (CH₂), 120.4 (CH), 120.9 (CH), 121.7 (CH), 123.3 (CH), 126.0 (CH), 126.4 (Cq), 127.7 (2CH), 128.9 (CH), 129.9 (2CH), 131.8 (CH), 135.0 (Cq), 137.4 (Cq), 144.3 (Cq)

HRMS: m/z = 379.1487 [M+H]⁺ (calc. 379.1474)

IR (cm⁻¹): 1165, 1461, 1632, 1668, 2850, 2919, 3053

2-vinyl-1*H*-indole **108**



C₁₀H₉N 143.1890 g.mol⁻¹

KHMDS (0.5M in toluene, 10.2 mmol, 20 ml) was added to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (11.8 mmol, 4.2 g) in THF (58 ml) at RT. The mixture was stirred during 30 min. The solution was transferred to a solution of indole-2-carboxaldehyde (7.9 mmol, 1.1 g) in THF (40 ml). The reaction mixture was stirred at RT during 18 h then poured into water and MTBE. After extraction of the aqueous layer with MTBE, the combine organic layers were dried over magnesium sulfate and solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 95/5) to afford **108** (6.1 mmol, 867 mg, 77%) as an amorphous light yellow solid.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 5.26 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, c), 5.55 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, d), 6.51 (s, 1H, e), 6.74 (dd, *J* = 17.8, 11.1 Hz, 1H, b), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, g), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, h), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, i), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, f), 8.14 (brs, 1H, a)

Spectral data are in accordance with the literature.¹⁹⁹

3-vinyl-1H-indole



C₁₀H₉N 143.1890 g.mol⁻¹

To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (7.9 mmol, 2.8 g) in THF (16 mL) at - 50°C was added *n*-BuLi (1M in THF, 6.9 mmol, 6.9 mL). The mixture was allowed to warm to 0°C over 45 min. Separately LiHMDS (1M in THF, 6.9 mmol, 6.9 mL) was added at -30°C to a solution of indole-3-carboxaldehyde (6.9 mmol, 1.0 g) in THF (8 mL). This second solution was then added to the one prepared above at 0°C. The reaction mixture was stirred at RT overnight then poured into water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate then the solvents were evaporated under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography over silica gel (petroleum ether/MTBE: 7/3) to afford 3-vinyl-1*H*-indole (260 mg, 26%) as a white solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz, CDCl₃**): $\delta = 5.18$ (d, J = 11.3 Hz, 1H, d), 5.71 (d, J = 17.9 Hz, 1H, e), 6.90 (dd, J = 17.9, 11.3 Hz, 1H, c), 7.16-7.24 (m, 2H, g, h), 7.27 (s, 1H, b), 7.36-7.40 (m, 1H, i), 7.88-7.91 (m, 1H, f, g), 8.11 (brs, 1H, a)

Spectral data are in accordance with the literature.²⁰⁰

¹⁹⁹ J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 11693–11712

²⁰⁰ Gioia, C.; Hauville, A.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 9236-9239.

(Z)-N-allyl-N-(2-(2-vinyl-1H-indol-1-yl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 109



C₂₂H₂₂N₂O₂S 378.4900 g.mol⁻¹

Following GP C: The ynamide **90** (0.340 mmol, 80 mg), sodium *tert*-butoxide (0.680 mmol, 65 mg), 3Å molecular sieves (80 mg) and 2-vinylindole **108** (0.680 mmol, 97 mg) were introduced in a round bottom flask, then DMF (1.6 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 65 h. Neutralized DCM was added, the reaction mixture was filtered over neutral alumina and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/DCM: 0 to 40%) to afford **109** (0.214 mmol, 81 mg, 63%) as a white amorphous solid.

NMR ¹**H** (**300 MHz**, **CDCl**₃): δ = 2.52 (s, 3H, a), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, d), 4.52 (dd, *J* = 17.0, 1.1 Hz, 1H, g), 4.87 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H, f), 5.19 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H, k), 5.26 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.0 Hz, 1H, e), 5.77 (dd, *J* = 17.6, 1.1 Hz, 1H, l), 6.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, i), 6.51 (dd, *J* = 17.6, 10.3 Hz, 1H, j), 6.71-6.75 (m, 2H, m, n), 6.78 (d, *J* = 7.3Hz, 1H, h), 6.94 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, p), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, q), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH₃), 48.8 (CH₂), 100.8 (CH), 107.7 (CH), 110.8 (CH), 116.1 (CH₂), 118.4 (CH₂), 120.6 (CH), 120.9 (CH), 122.6 (CH), 123.2 (CH), 126.3 (CH), 127.4 (2CH), 128.0 (Cq), 130.1 (2CH), 131.6 (CH), 136.4 (Cq), 137.8 (Cq), 138.5 (Cq), 144.4 (Cq)

HRMS: m/z = 379.1487 [M+H]⁺ (calc. 379.1474)

IR (cm⁻¹): 1163, 1350, 1454, 1596, 1652, 2924, 2985

(1Z,5Z)-3-tosyl-3,4-dihydro-[1,4]diazocino[1,8-a]indole 110



C₂₀H₁₈N₂O₂S 350.4360 g.mol⁻¹

In a dry Schlenk tube under argon atmosphere were introduced the starting indole **109** (0.079 mmol, 30 mg) and DCM (6 mL). After the indolic compound had dissolved, Hoveyda-Grubbs II catalyst (0.013 mmol, 7 mg) was added by 1 mg portions every 6 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the black residue obtained was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc: 0 to 10%) to afford **110** (0.066 mmol, 23 mg, 83%) as an orange solid. Crystallization was carried out in DCM.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.46 (s, 3H, a), 4.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, d), 5.78-5.87 (m, 2H, I, e), 6.43 (s, 1H, g), 6.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, m), 6.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, f), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, j), 7.23-7.31 (m, 2H, h, i), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, k), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (CH₃), 43.2 (CH₂), 104.5 (CH), 105.0 (CH), 110.0 (CH), 118.4 (CH), 119.8 (CH), 120.3 (CH), 122.1 (CH), 125.3 (CH),126.2 (2CH), 127.2 (CH), 128.4 (Cq), 129.1 (2CH), 135.0 (Cq), 136.2 (Cq), 138.4 (Cq), 143.4 (Cq)

HRMS: m/z = 351.1160 [M+H]⁺ (calc. 351.1162)

IR (cm⁻¹): 1160, 1351, 1453, 1597, 1674, 2853, 2924, 2964, 3026, 3056, 3116

mp = 136.7-138.7°C



Crystal structure of compound **110** (thermal ellipsoids at 30% probability level; hydrogen atoms omitted for clarity). Selected interatomic distances (Å): N1–C13 1.411(4), C13–C12 1.324(4), C12–N2 1.396(4), N2–C11 1.479(4), C11–C10 1.494(4), C10–C9 1.313(5), C9–C1 1.447(4), C1–N1 1.407(4), N2–S1 1.650(3). Selected bond angles (°): N1–C13–C12 131.5(3), C12–N2–C11 118.3(2), C11–C10–C9 122.9(3), C9–C1–N1 122.5(3), N1–C13–C12–N2 -0.8(6), C11–C10–C9–C1 1.5(5).

111

Following a described procedure,²⁰¹ to a solution of *Z*-indoloethenamide **69** (50 mg, 0.124 mmol) in CHCl₃ (1 mL) at 0°C was added tetrabutylammonium bromide (12 mg, 0.037 mmol) and sodium hydroxide (50% in water, 600 μ L). After 48h, ammonium chloride was added and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (Hept/EtOAc: 1/0 to 5/5) to afford **111** (22 mg) as a light brown oil.

NMR ¹**H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.48 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 21.8(CH₃), 55.1 (CH₂), 79.3 (CH), 109.0 (CH), 116.2 (CH), 124.3 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 130.0 (2CH), 133.4 (Cq), 134.8 (Cq), 136.6 (Cq), 144.6 (Cq)

IR (cm⁻¹): 3033, 2924, 1652, 1598, 1455, 1402, 1344, 1261, 1160, 1090

²⁰¹ Zöllinger, M.; Kelter, G.; Fiebig, H.-H.; Lindel, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 346-349.

(Z)-N-benzyl-N-(2-(5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)vinyl)-4-

methylbenzenesulfonamide 112



C₃₀H₂₇N₃O₃S 509.6240 g.mol⁻¹

The ynamide **77** (40 mg, 0.08 mmol), palladium tetrakis (3 mg, 0.0008 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (15 mg, 0.12 mmol) and potassium carbonate (38 mg, 0.27 mmol) were introduced in a flame-dried round bottom flask. Degassed toluene/ethanol (3/1, 3.5 mL) and degassed water (200µL) were then introduced and the mixture was heated to 100°C overnight. The reaction mixture was filtered off and solvents were evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography over silica gel column (Hept/EtOAc: 9/1 to 1/1) to afford **112** (33 mg, 78%).

NMR ¹**H** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.45$ (s, 3H, a), 3.86 (s, 3H, m), 4.28 (s, 2H, d), 5.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H, p), 6.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H, h), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H, k), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H, f), 7.21-7.26 (m, 3H, e, g), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H, b), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H, o), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H, l), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H, c), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H, n), 8.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H, i), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H, j)

NMR ¹³C (**75** MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (a), 55.4 (d), 55.5 (m), 103.2 (CH), 110.5 (CH), 114.6 (2CH), 120.6 (Cq), 124.0 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (2CH), 128.3 (CH), 128.4 (2CH), 128.5 (2CH), 129.2 (2CH), 129.9 (2CH), 131.0 (Cq), 131.9 (Cq), 134.0 (Cq), 135.0 (Cq), 142.1 (CH), 144.3 (Cq), 146.8 (Cq), 159.3 (Cq)

HRMS: m/z = 510.1851 [M+H]⁺ (calc. 510.1773)

IR (cm⁻¹): 3033, 2925, 1674, 1609, 1598, 1522, 1470, 1423, 1388, 1347, 1246, 1176, 1090

Liste des références

- ¹ Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nature Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 69-85. ² Potier, P.; Chast, F. Le magasin du Bon Dieu, JC Lattès, 2001
- ³ Lataste, H.; Senilh, V.; Wright, M.; Guénard, D.; Potier, P. *Proc. Natl Acad. Sci.* **1984**, *81*, 4090-4094.
- ⁴ Brevet EP0336841A1
- ⁵ Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products", Wiley London, 2002. Kirkiacharian, S. "Guide de Chimie Thérapeuthique", Ellipses, 1996.
- ⁶ Guénard, D.; Guéritte, F.; Potier, P. Actualité Chimique, **2003**, *4*, 89-92.

⁷ Ahond, A.; Cave, A.; Kan-Fan, C.; Husson, H. P.; De Rostolan, J.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5622-5623.

⁸ Grassle, J. F.; Maciolek, N. J. Amer. Nat. **1992**, 139, 313.

⁹ Beker, J. H.; Orr, D. R. J. Ecol. **1986**, 74, 357-165.

¹⁰ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 551-598.

¹¹ http://pubs.rsc.org/marinlit

¹² Castro, P.; Huber, M, E. *Marine Biology*, 5th edn, McGraw-Hill, Dubuque, IA, **2005**.

¹³ Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 237-323.

¹⁴ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. J. Nat. Prod. **2003**, 66, 1022-1037.

¹⁵ Newman, D. J.; Cragg, G. M. J. Nat. Prod. **2012**, 75, 311-335.

¹⁶ Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69-85.

¹⁷ Bergmann, W.; Feeney, R. J. J. Org. Chem. **1951**, 16, 981-987.

¹⁸ Bergmann, W.; Burke, D. C. J. Org. Chem. **1956**, 21, 226-228.

¹⁹ Bergmann, W.; Stempien, M. F. J. Org. Chem. **1957**, 22, 1575-1557.

²⁰ Olivera, B.; Gray, W.; Zeikus, R.; McIntosh, J.; Varga, J.; Rivier, J.; de Santos, V.; Cruz, L. *Science* **1985**, *230*, 1338-1343.

²¹ Olivera, B. M.; Cruz, L. J.; De Santos, V.; LeCheminant, G.; Griffin, D.; Zeikus, R.; McIntosh, J. M.; Galyean, R.; Varga, J. *Biochemistry* **1987**, *26*, 2086-2090.

²² Sigel, M. M.; Wellham, L. L.; Lichter, W.; Dudeck, L. E.; Gargus, J. L.; Lucas, A. H. In Food-Drugs from the Sea Proceedings 1969 Youngken, H. W., Jr., Ed.; Marine Technol. Soc.: Washington, DC, 1970; 281-294.

²³ Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515.

²⁴ Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. J. Org. Chem. **1990**, *55*, 4508-4512.

²⁵ Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203.

²⁶ Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545-2548.

²⁷ Searle, P. A.; Molinski, T. F. J. Org. Chem. **1995**, 60, 4296-4298.

²⁸ Vuong, D.; Capon, R. J.; Lacey, E.; Gill, J. H.; Heiland, K.; Friedel, T. J. Nat. Prod. **2001**, *64*, 640-642.

²⁹ Capon, R. J.; Peng, C.; Dooms, C. Org. Biomol. Chem. **2008**, *6*, 2765-2771.

³⁰ Peng, C.; Gunaherath, G. M. K. B.; Piggott, A. M.; Khalil, Z.; Conte, M.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 873-876.

³¹ Butler, A.; Walker, J. V. Chem. Rev. **1993**, *93*, 1937-1944.

³² Gunasekera, S. P.; McCarthy, P. J.; Kelly-Borges, M. J. Nat. Prod. **1994**, *57*, 1437-1441.

³³ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. J. Org. Chem. **2002**, 67, 1396-1398.

³⁴ Golantsov, N.E.;. Festa, A. A., Karchava, A. V.; Yuroskvaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 203-225.

³⁵ Sun, H. H.; Sakemi, S. *J. Org. Chem.* **1991,** *56*, 4307-4308.

³⁶ Cohen, J.; Paul, G.; Gunasekera, S.; Longley, R.; Pomponi, S. *Pharm. Biol.* **2004**, *42*, 59-61.

³⁷ Bartik, K.; Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Stoller, C.; Huysecom, J.; Vandevyver, G.; Ottinger, R. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2118-2121.

³⁸ Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447-451.

³⁹ Tsujii, S.; Rinehart, K. L.; Gunasekera, S. P.; Kashman, Y.; Cross, S. S.; Lui, M. S.; Pomponi, S. A.; Diaz, M. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5446-5453.

- ⁴⁰ Shin, J.; Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Sim, C. J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 647-649.
- ⁴¹ Braekman, J. C.; Daloze, D.; Stoller, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 809-812.
- ⁴² Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2121-2123.
- ⁴³ Achab, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5503-5506.
- ⁴⁴ Kawasaki, I.; Katsuma, H.; Nakayama, Y.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1887-1901.
- ⁴⁵ Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304-4307.
- ⁴⁶ Moody, C.; Roffey, J. R. A. *ARKIVOC* **2000**, *3*, 393-401.
- ⁴⁷ Fresneda, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. *Synlett* **2001**, 218-221.
- ⁴⁸ Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831-1839.
- ⁴⁹ Kaswasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2085-2086.
- ⁵⁰ Oh, K.-B.; Mar, W.; Kim, S.; Kim, J.-Y.; Oh, M.-N.; Kim, J.-G.; Shin, D.; Sim, C. J.; Shin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4927-4931.
- ⁵¹ Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711-715.
- ⁵² Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447-451.
- ⁵³ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 941-943.
- ⁵⁴ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4865-4869.
- ⁵⁵ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1396-1398.
- ⁵⁶ Yang, C.-G.; Wang, J.; Tang, X.-X.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 383-394.
- ⁵⁷ Kawasaki, T.; Kouko, T.; Totsuka, H.; Hiramatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8849-8852.
- ⁵⁸ Kouko, T.; Matsumura, K.; Kawasaki, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2309-2318.
- ⁵⁹ Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5792-5795.
- ⁶⁰ (a) Padwa, A.; Stengel, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137–2139. (b) Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377–6386.
- ⁶¹ Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1634–1637.
- ⁶² Sanière, L.; Leman, L. C.; Bourguignon, J.-J.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889-5897.
- ⁶³ Weinreb, S. M.; Chase, E. C.; Wipf, P.; Venkatraman, S. *Organic Syntheses*, **2004**, 707-710.
- ⁶⁴ Vigroux, A.; Bergon, M.; Bergonzi, C.; Tisnès, P. J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 11787-11796.
- ⁶⁵ Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Org. Lett. **2003**, *5*, 3667-3669.

⁶⁶ Wuts, P. G. M.; Northuis, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3889-3890.

- ⁶⁷Fukuyama, T.; Jow, C.-K., Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374.
- ⁶⁸ Farràs, J.; Ginesta, X.; Sutton, P. W.; Taltavull, J.; Egeler, F.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7665-7674.
- ⁶⁹ Castagnolo, D.; Schenone, S.; Botta, M. Chem. Rev. **2011**, 111, 5247-5300.
- ⁷⁰ DeMong, E.; Williams, R. M. J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 8561-8565.
- ⁷¹ Linton, B. R.; Carr, J. A.; Orner, B. P.; Hamilton A. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1566, 1568.
- ⁷² Allinger, N. L. J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 8127
- ⁷³ Chang, G. J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 4379
- ⁷⁴ Polak, E., Ribière, G. *Revue française Inf. Rech. Oper.* **1969**, 35, 43
- ⁷⁵ Buono, G.; Triantaphylides, C.; Peiffer, G.; Petit, F. *Synthesis* **1982**, 1030-1033.
- ⁷⁶ Wieland, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 131, 570-576.
- ⁷⁷ Gan, T; Liu, R.; Yu, P.; Zhao, S.; Cook, J. M. J. Org. Chem. **1997**, 62, 9298-9304.
- ⁷⁸ Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. Org. Lett. **2008**, 10, 5485-5488.

- ⁷⁹ Das, J. P.; Roy, S. J. Org. Chem. **2002**, 67, 7861-7864.
- ⁸⁰ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 7408-7410.
- ⁸¹ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 951-953.
- ⁸² Bélanger, G.; Deslongchamps, P. J. Org. Chem. 2000, 65, 7070-7074.
- ⁸³ Takai, K.; Ichiguchi, T.; Hikasa, S. Synlett **1999**, 1268-1270.
- ⁸⁴ Balamurugan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11078-11085.
- ⁸⁵ Amir-Heidari, B.; Micklefield, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8950-8953.
- ⁸⁶ Hickman, Z. L.; Sturino, C. F.; Lachance, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8217-8220.
- ⁸⁷ Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergsträßer, U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473-8480.
- ⁸⁸ Wakamatsu, H.; Takeshita, M. Synlett **2010**, 2322-2344.
- ⁸⁹ Saá, C.; Rodríguez, D.; Castedo, L. *Synlett* **2004**, 0377-0379.
- ⁹⁰ Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132-1134.
- ⁹¹ Mohanakrishnan, A. K.; Prakash, C.; Ramesh, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3242-3247.
- ⁹² Le clivage d'une liaison *N-Bs* d'indole a déjà été décrite dans des conditions similaires : Sergeev, A.
- G.; Artamkina, G. A.; Velezheva, V. S.; Fedorova, I. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 860-874.
- 93 Bode, J. Liebigs Ann. Chem. 1892, 267, 268-299.
- ⁹⁴ Zaugg, H.; Swett, L.; Stone, G. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1389-1390.
- ⁹⁵ (a) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, 49, 2840-2859. (b) DeKorver, K. A.;
- Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. Chem. Rev. 2010, 110, 5064-5106.
- ⁹⁶ Janousek, Z.; Collard, J.; Viehe, H. G. Angew. Chem. Int. Ed. **1972**, *11*, 917-918.
- ⁹⁷ Galy, J. P.; Elguero, J.; Vincent, E. J.; Galy, A. M.; Barbe, J. *Synthesis* **1979**, 944-946.
- ⁹⁸ Mahamoud, A.; Galy, J. P.; Vincent, E. J.; Barbe, J. Synthesis **1981**, 917-918.
- ⁹⁹ Katritzky, A. R.; Ramer, W. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 852-856.
- ¹⁰⁰ Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zificsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459-466.
- ¹⁰¹ Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417-2420.
- ¹⁰² Joshi, R. V.; Xu, Z.-Q.; Ksebati, M. B.; Kessel, D.; Corbett, T. H.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1994**, 1089-1098.
- ¹⁰³ (a) Brückner, D. *Synlett* **2000**, 1402-1404. (b) Brückner, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809-3814.
- ¹⁰⁴ Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Wang, M. J. Org. Chem. **2002**, 67, 7526-7529.
- ¹⁰⁵ Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. Synlett **2004**, 2004, 783-786.
- ¹⁰⁶ Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963-1965.
- ¹⁰⁷ Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. Synlett **2005**, 905-910.
- ¹⁰⁸ Murch, P.; Williamson, B. L.; Stang, P. J. *Synthesis* **1994**, 1255-1256.
- ¹⁰⁹ Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknegt, K.; Bohnstedt, A. C. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5440-5452.
- ¹¹⁰ Witulski, B.; Stengel, T. Angew. Chem., Int. Ed. **1998**, 37, 489-492.
- ¹¹¹ Witulski, B.; Gößmann, M. Synlett **2000**, 1793-1797.
- ¹¹² Fernández González, D.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457-9461.
- ¹¹³ Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 7421-7428.
- ¹¹⁴ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.;
- Douglas, C. J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2368-2369.
- ¹¹⁵ Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011-4014.
- ¹¹⁶ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. Org. Lett. **2004**, *6*, 1151-1154.
- ¹¹⁷ Sagamanova, I. K.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Org. Synth. **2007**, *84*, 359.
- ¹¹⁸ Zhang, X.; Li, H.; You, L.; Tang, Y.; Hsung, R. P. Adv. Synth. Catal. **2006**, 348, 2437-2442.
- ¹¹⁹ Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170-4177.
- ¹²⁰Hirano, S.; Fukudome, Y.; Tanaka, R.; Sato, F.; Urabe, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896-3916
- ¹²¹ Dooleweerdt, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447-9450.

- ¹²² Riddell, N.; Villeneuve, K.; Tam, W. Org. Lett. **2005**, 7, 3681-3684.
- ¹²³ Laroche, C.; Li, J.; Freyer, M. W.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6462-6465.
- ¹²⁴ Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630-4633.
- ¹²⁵ DeKorver, K. A.; Walton, M. C.; North, T. D.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4862-4865.
- ¹²⁶ Balsamo, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Rossello, A.; Domiano, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4141-4144.
- ¹²⁷ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833-835.
- ¹²⁸ Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Dormer, P. G. J. Org. Chem. **2012**, 77, 7646-7651.
- ¹²⁹ Tong, X.; Ni, G.; Deng, X.; Xia, C. *Synlett* **2012**, *23*, 2497-2500
- ¹³⁰ Wang, L.; Huang, H.; Priebbenow, D. L.; Pan, F.-F.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3478-3480.
- ¹³¹ Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 4381-4385.
- ¹³² Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454-4457.
- ¹³³ Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. *Synthesis* **2010**, 1500-1504.
- ¹³⁴ Das, B.; Salvanna, N.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6497-6500.
- ¹³⁵ Yang, Y.; Zhang, X.; Liang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6557-6560.
- ¹³⁶ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275.
- ¹³⁷ Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000-2003.
- ¹³⁸ Jouvin, K.; Heimburger, J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756-760.
- ¹³⁹ Ung, G.; Mendoza-Espinosa, D.; Bertrand, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7088-7090.
- ¹⁴⁰ (a) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, 49, 2840-2859. (b) DeKorver, K. A.;
- Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. Chem. Rev. 2010, 110, 5064-5106.
- ¹⁴¹ Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *47*, 560-578.
- ¹⁴² Mulder, J. A.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Coverdale, H.; Frederick, M. O.; Shen, L.; Zificsak, C. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547-1550.
- ¹⁴³ (a)Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 40-41; (b) Kanemura, S.; Kondoh, A.; Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2008**, *81*, 506-514.
- ¹⁴⁴ Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6483-6486.
- ¹⁴⁵ Zhang, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917-3927.
- ¹⁴⁶ Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergsträßer, U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473-8480.
- ¹⁴⁷ Chechik-Lankin, H.; Livshin, S.; Marek, I. *Synlett* **2005**, *2005*, 2098-2100.
- ¹⁴⁸ Sato, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2009**, *2009*, 28-31.
- ¹⁴⁹ Banerjee, B.; Litvinov, D. N.; Kang, J.; Bettale, J. D.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2650-2652.
- ¹⁵⁰ Fukudome, Y.; Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 1820-1821.
- ¹⁵¹ Aubineau, T.; Cossy, J. Chem. Commun. **2013**, 49, 3303-3305.
- ¹⁵² DeKorver, K. A.; Hsung, R. P.; Song, W.-Z.; Wang, X.-N.; Walton, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3214-3217.
- ¹⁵³ Cook, A. M.; Wolf, C. Chem. Commun. **2014**, *50*, 3151-3154.
- ¹⁵⁴ Qi, R.; Wang, X.-N.; DeKorver, K. A.; Tang, Y.; Wang, C.-C.; Li, Q.; Li, H.; Lv, M.-C.; Yu, Q.; Hsung, R. P. *Synthesis* **2013**, *45*, 1749-1758.
- ¹⁵⁵ Nissen, F.; Richard, V.; Alayrac, C.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6656-6658.
- ¹⁵⁶ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368-2369.
- ¹⁵⁷ Huang, W.; Shen, Q.; Wang, J.; Zhou, X. J. Org. Chem. **2008**, 73, 1586-1589.
- ¹⁵⁸ Johnson, D. C.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5300-5309.
- ¹⁵⁹ Ramunno, A.; Cosconati, S.; Sartini, S.; Maglio, V.; Angiuoli, S.; La Pietra, V.; Di Maro, S.; Giustiniano, M.; La Motta, C.; Da Settimo, F.; Marinelli, L.; Novellino, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 216-226.
- ¹⁶⁰ Keller, L.; Beaumont, S.; Liu, J.-M.; Thoret, S.; Bignon, J. S.; Wdzieczak-Bakala, J.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3414-3421.

¹⁶¹ Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 16474-16475.

¹⁶² Seganish, W. M.; DeShong, P. J. Org. Chem. **2004**, 69, 6790-6795.

¹⁶³ Prediger, P. C.; Barbosa, L. S. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. **2011**, *76*, 7737-7749.

¹⁶⁴ Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1117-1121.

¹⁶⁵ White, E. H.; Lim, H. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2162-2166.

¹⁶⁶ Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355-14368.

¹⁶⁷ DeKorver, K. A.; Hsung, R. P.; Song, W.-Z.; Wang, X.-N.; Walton, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3214-3217.

¹⁶⁸ Tzalis, D.; Koradin, C.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193-6195.

¹⁶⁹ Imahori, T.; Hori, C.; Kondo, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1090-1092.

¹⁷⁰ Verma, A. K.; Joshi, M.; Singh, V. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1630-1633.

¹⁷¹ (a) Joshi, M.; Patel, M.; Tiwari, R.; Verma, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5633-5645. (b) Verma, A. K.; Patel, M.; Joshi, M.; Likhar, P. R.; Tiwari, R. K.; Parang, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *79*, 172-186.

¹⁷² Lors d'une discussion avec Thomas Aubineau, le co-auteur de la publication de Cossy décrivant l'addition intramoléculaire d'azote sur la position θ , nous sommes arrivés à la conclusion selon laquelle les expériences de deutération ne sont pas adaptées pour cette réaction. En effet, il a également effectué des expériences en incorporant des atomes de deutérium à ses substrats et n'a jamais isolé de produit présentant de deutérium.

¹⁷³ Huisgen, R.; Wulff, J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 917-920.

¹⁷⁴ Kong, Y.; Yu, L.; Cui, Y.; Cao, J. Synthesis **2014**, *46*, 183-188.

¹⁷⁵ Pintori, D. G.; Greaney, M. F. J. Am. Chem. Soc. **2010**, 133, 1209-1211.

¹⁷⁶ Gioia, C.; Hauville, A.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9236-9239.

¹⁷⁷ Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. J. Am. Chem. Soc. **2006**, *128*, 11693-11712.

¹⁷⁸ Taylor, R. R. R.; Twin, H. C.; Wen, W. W.; Mallot, R. J.; Lough, A. J.; Gray-Owen, S. D.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3370-3377.

¹⁷⁹ Reginato, G.; Catalani, M. P.; Mordini, A.; Pezzati, B.; Bernardelli, A.; Davalli, S.; Pace, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 75-79.

¹⁸⁰ Zöllinger, M.; Kelter, G.; Fiebig, H.-H.; Lindel, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 346-349.

¹⁸¹ Gourdain, S.; Dairou, J.; Denhez, C.; Bui, L. C.; Rodrigues-Lima, F.; Janel, N.; Delabar, J. M.; Cariou,

K.; Dodd, R. H. J. Med. Chem. 2013, 56, 9569-9585.

¹⁸² Hentz, A.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8333-8337.

¹⁸³ Kuramochi, K.; Osada, Y.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9447-9454.

¹⁸⁴ Baron, B. M.; Cregge, R. J.; Farr, R. A.; Friedrich, D.; Gross, R. S.; Harrison, B. L.; Janowick, D. A.; Matthews, D.; McCloskey, T. C.; Meikrantz, S.; Nyce, P. L.; Vaz, R.; Metz, W. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 995-1018.

¹⁸⁵ Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666-3669.

¹⁸⁶ Benhida, R.; Blanchard, P.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849-6852.

¹⁸⁷ Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132-1134.

¹⁸⁸ a) Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera *Org. Lett. 6*, **2004**, 1151–1154; b) K. Dooleweerdt, H. Birkedal, T. Ruhland, T. Skrydstrup *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.

¹⁸⁹ Wakamatsu, H.; Takeshita, M. *Synlett* **2010**, 2322-2344.

¹⁹⁰ H. Clavier, A. Lepronier, N. Bengobesse-Mintsa, D. Gatineau, H. Pellissier, L. Giordano, A. Tenaglia, G. Buono Adv. Syn. Catal. **2013**, 355, 403–408.

¹⁹¹ K. Dooleweerdt, T. Ruhland, T. Skrydstrup *Org. Lett.* **2009**, *11*, 221–224.

¹⁹² Z. F. Al-Rashid, W. L. Johnson, R. P. Hsung, Y. Wei, P.-Y. Yao, R. Liu, K. Zhao *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8780–8784.

¹⁹³ R. B. Dateer, B. S. Shaibu, R.-S. Liu *Adv. Angew. Chem.* **2012**, *124*, 117–121; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 113–117.

- ¹⁹⁴ a) J. Y. Kim, S. H. Kim, S. Chang *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1745–1749; b) M. Pizzetti, A. Russo, E. Petricci Chem. Eur. J. **2011**, *17*, 4523–4528.
- ¹⁹⁵ Gati, W.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Evano, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2214-2222.
- ¹⁹⁶ D. Brückner *Tetrahedron* **2006**, 62, 3809–3814
- ¹⁹⁷ Collins, B. S. L.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 5799-5802.
- ¹⁹⁸ Wang, Y.-P.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2111-2114.
- ¹⁹⁹ J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693–11712
- ²⁰⁰ Gioia, C.; Hauville, A.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 9236-9239.
- ²⁰¹ Zöllinger, M.; Kelter, G.; Fiebig, H.-H.; Lindel, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 346-349.

Publication

Transition-Metal-Free Tunable Chemoselective N Functionalization of Indoles with Ynamides**

Alexandre Hentz, Pascal Retailleau, Vincent Gandon, Kevin Cariou, and Robert H. Dodd*

Abstract: Two unprecedented N functionalizations of indoles with ynamides are described. By varying the electron-withdrawing group on the ynamide nitrogen atom, either Z-indoloetheneamides or indolo-amidines can be selectively obtained under the same metal-free reaction conditions. The scope and synthetic potential of these reactions, as well as some mechanistic insights provided by DFT calculations, are reported.

Y namides are characterized as nitrogen-substituted alkynes with an electron-withdrawing group at the nitrogen atom (providing increased stability) and constitute highly versatile synthetic building blocks.^[1] The nitrogen-substituted triple bond can react like other alkynes but can also exhibit specific reactivity because of the possible delocalization of the lone pair, thus rendering the α -position electrophilic and the β position nucleophilic (Scheme 1).^[1]



Scheme 1. Resonance structures of ynamides.

Because of the strong polarization of the triple bond, examples of addition at the β -position are rare and usually involve metallic species.^[2-7] In contrast, nucleophilic attack on the α -position is much more common.^[1,8] For instance, Zhang reported that by using a catalytic amount of triflimide, a variety of vinyl heterocycles could be obtained through a highly regioselective hydroarylation process.^[9] In the case of the indole **2a**, the reaction exclusively took place at the 3position of the indole and the α -position of the ynamide to give the 3-vinylindole **3** (Scheme 2a). During the course of studies involving the reaction of ynamides with indolic derivatives, our curiosity was aroused by a by-product that



financial support and the MESR for a fellowship (A.H.). We used the computing facility of the CRIHAN (project 2006-013).

Supporting information for this article is available on the WWW under http://dx.doi.org/10.1002/anie.201402767.



Scheme 2. 3-Vinylation versus N vinylation of indole. Ts = 4-toluenesulfonyl.

seemed to arise from the direct addition of the indole nitrogen atom to the ynamide (Scheme 2b).

Indeed, when reacting **2a** with the ynamide **1a** in DMF at 80 °C in the presence of an excess of sodium *tert*-butoxide, **4aa** was isolated with a 7% yield (Table 1, entry 1).

To the best of our knowledge, such an intermolecular addition of a nitrogen nucleophile to an ynamide is unprecedented and only two intramolecular examples, first by Urabe and co-workers^[10] (in which case a copper assisted process is proposed) and more recently by Aubineau and Cossy,^[11] have been reported. A handful of reports describe the addition of indoles and related heterocycles to non-

Table 1: Optimization of the reaction conditions.

	^{⊤s} _N—===	
\land	Bn 1a	
	(1 equiv)	Bn Bn
Ň	Base (<i>n</i> equiv)	N-Ts
2a (x equiv)	DMF, T, t	4aa

Entry	x	Base (<i>n</i> equiv)	T [°C]	<i>t</i> [h]	Yield [%] ^[a]
1	1	<i>t</i> BuONa (1.5)	80	22	7
2	1	<i>t</i> BuONa (1.5)	RT	22	20
3	1	tBuONa (2)	RT	72	40
4 ^[c]	1	tBuONa (1)	RT	30	50 ^[b]
5 ^[c]	2	tBuONa (2)	RT	30	quant.
6 ^[c]	2	NaOH (2)	RT	30	87 ^[b]
7 ^[c]	2	КОН (2)	RT	30	42 ^[b]
8 ^[c]	2	LiOH (2)	RT	30	14 ^[b]
9 ^[c]	2	tBuONa (2)	RT	4.5 ^[d]	100 ^[b]

[a] Yields are those of isolated products, unless indicated otherwise. [b] Conversion determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. [c] 3 Å molecular sieves (M.S.) were added. [d] Added 18-crown-6. DMF = N,N-dimethylformamide.



activated alkynes leading to N-vinyl derivatives.^[12] In these cases, the Z isomer is usually obtained as the major product, however, these reactions only take place at high temperature (80–120 °C) and are limited to arylacetylenes. We thus sought to further investigate the formation of **4aa** and initiated optimization of the reaction conditions.

First, lowering the reaction temperature to room temperature (Table 1, entry 2) and increasing the amount of base to 2.0 equivalents (entry 3) did not allow complete conversion but the yield was increased to 40%. As side-products coming from the hydrolysis of the ynamide were detected,^[13] molecular sieves were added to the reaction mixture and a 50% conversion was thus achieved (entry 4). We then decided to use a twofold amount of indole and full conversion of the ynamide as well as a quantitative yield of 4aa were attained (entry 5). Alkali hydroxides were also tested and although they did promote the reaction, yields were lower, presumably because these salts are less soluble in DMF (entries 6-8). Finally, the role of the cation did not seem to be decisive since addition of 18-crown-6 to the reaction mixture did not change the outcome of the reaction, although it did proceed faster (entry 9).

With the optimal reaction conditions in hand (Table 1, entry 5) we began to explore the scope of the reaction by first varying the indolic partner (Scheme 3). 3-Substituted derivatives such as skatole and gramine, as well as carbazole, reacted equally well, thus giving excellent yields of the corresponding adducts **4ba-da**. From a mechanistic point of view, these results tend to rule out a process initiated by reaction at the 3-position with a subsequent rearrangement, but rather point towards a direct reaction with the indolyl nitrogen atom (see below for more details). Electronic effects were then probed by studying the influence of a substituent at



Scheme 3. Heterocycles scope. Yields are those of the isolated products. [a] 18-crown-6 was added.

the 5-position of the indole nucleus. An electron-withdrawing group (nitro) greatly lowered the reactivity and **4ea** could only be obtained in good yield after an extended reaction time of 7 days. In contrast, electron-donating 5-OMe and 5-Br substituents were well tolerated and the reaction was also slightly accelerated. In the latter case an X-ray crystallographic analysis of **4ga** was performed to further ascertain the structure of this new family of indolic derivatives.^[14] 7-Azaindole, benzimidazole, as well as the imidazole derivatives **4ha–ja** could also be formed, while an ester group at the 2-position (**2k**) shut down the reactivity. Nevertheless, an electron-withdrawing group (EWG) such as an aldehyde was tolerated on the 3-position and the compound **4la** was obtained with a moderate 43 % yield after prolonged reaction time in the presence of 18-crown-6.

We then turned our attention to the ynamide partner (Scheme 4). Both *N*-tosyl and *N*-mesyl groups were tolerated as long as the nitrogen atom bore a primary alkyl substituent



Scheme 4. Ynamide scope. Yields are those of isolated product. Ms = methanesulfonyl, TIPS = triisopropylsilyl.

such as allyl (4ab), benzyl (4ac), or *n*-butyl (4ad, 4ae). Nevertheless, the reaction proved quite sensitive to steric hindrance as the reaction time was extended for the *n*-butyl substrates and no reactivity was observed for the bulkier cyclohexyl derivative 1 f. Substituted ynamides such as 1g and 1h also did not react and only led to complex mixtures after prolonged reaction times and/or at higher temperatures. The case of the TIPS-substituted ynamide 1i is noteworthy, because after 10 days of reaction the unsilylated adduct 4aa was obtained. Our assumption is that this substituted ynamide does not react either, but the basic reaction conditions allow slow desilylation of 1i to give 1a, which in turn reacts with the indole to finally yield 4aa.

A drastic change in the reactivity pattern was witnessed when the aniline-derived ynamide **1j** was reacted with the indole **2a**, thus giving rise to the amidine **5a**, which formally results from the addition of the indole nitrogen atom to the α position of **1**^[15] with subsequent tautomerization and loss of the tosyl group (Scheme 5; in this case only one equivalent of both the indole and the base were sufficient to reach complete

8334 www.angewandte.org

© 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Scheme 5. Reactivity switch. [a] Yields are those of isolated product. [b] Yield determined by NMR spectroscopy using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard: **5b** 60%, **1m** 15% and *N*-Boc-indole 15%. Boc = *tert*-butoxycarbonyl.

conversion). Methanesulfonamide, acetamide, and *tert*-butoxycarbamate derivatives (**1k**-**m**) led to the same product, **5a**, the structure of which was further confirmed by crystallographic analysis.^[14] Moreover, the benzylamine-derived ynamide **1n** also yielded an amidine derivative (**5b**), thus indicating that this change in reactivity can be tuned not only by changing the R group but also by changing the nature of the EWG (compare **1a** with **1n**). Finally, the phenylsubstituted ynamide **1o** was submitted to the same reaction conditions to give the amidine **5c** with 69 % yield.

This reactivity switch prompted us to devise a mechanistic scenario for these unusual transformations (Scheme 6). First, it can be assumed that the indole is deprotonated by the base to give 6. For *N*,*N*-sulfonyl-alkyl ynamides such as **1a**, direct addition at the β -position would generate the anion **7** and **4aa** after protonation. For *N*-sulfonyl-*N*-aryl-, *N*-Ac-, and *N*-Boc-ynamides (**1j**–**n**), either the indole anion or the base could cleave the protecting group to give the amide **8**,^[16] which after protonation and tautomerization would generate the highly



Scheme 6. Mechanism proposal.

Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 8333-8337

© 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

reactive ketenimine $9.^{[17]}$ Addition of the indole anion on the ketenimine would then lead to the amidine 5a after protonation and tautomerization. It can be hypothesized that the stabilization of 8 facilitates the cleavage of the protecting group under basic conditions in a similar fashion as for pyrroles or indoles.^[18] Alternatively, the ynamide could also act as group donor, thus transferring the protecting group onto the indole which could be deprotected thereafter.^[19]

As the addition process of 6 to 1a to give 7 seems counterintuitive in view of the polarization of the ynamide triple bond, DFT calculations were carried out at the M05- $2X^{[20]}/6-31 + G(d,p)^{[21]}$ level to provide insights on its feasibility. We first looked at the natural charges of ynamide 1a and the deprotonated indole (Figure 1). As expected, C_{β} of **1a** bears a negative charge (-0.270) as does the nitrogen atom of 6 (-0.602). In spite of this unfavorable charge repulsion, a transition state corresponding to the addition of 6 to C_{β} could be located (TS_{A-7}) The corresponding free energy of activation is quite low (9.6 kcalmol⁻¹) and the addition is appreciably exothermic by 12.5 kcalmol⁻¹. It should be noted that in agreement with the experimental data, TS_{A-7} leads to the Z-carbanion 7. The E diastereomer did not converge and collapsed to the Z form. It is likely that electron-electron repulsion strongly favors a *trans* relationship between the sp^2 orbital holding the electron pair at C_{α} of the carbanion and the electron-rich indole moiety. In TS_{A-7} , a charge of -0.231 is transferred from the indolate to the ynamide. A significant part of this excess negative charge is carried by C_{α} (-0.183) and by the electron-withdrawing Ts group (-0.079).

The approach of the indolate to the ynamide proceeds in a very peculiar way, as revealed by the structure of $TS_{A.7}$ (Figure 2). There is no alignment of C_{β} , the nitrogen atom of the indolate, and the center of the C3–C4 bond marked in purple (148° instead of 180°). Thus, there is no overlap of the in-plane nitrogen sp² orbital of the indolate (corresponding to its HOMO–2; see the Supporting Information) with the

 π^* orbitals of the alkyne moiety of the ynamide (corresponding to its LUMO).^[22] Instead, the indolate presents its HOMO π system, thus inducing the repulsion of the C_{β} electrons towards C_{α} and forming a nascent carbanion at C_{α} and reducing the negative charge at C_{β} . Thus, the approach of the nucleophile reduces the dipole moment of the alkyne moiety.

This situation could be compared to the addition of Br_2 to an alkene giving rise to a charge-transfer complex, yet in this case the polarization of Br_2 induces a positive charge on the bridging bromine in the approach transition state.^[23] More relevant is the addition of singlet oxygen to an enecarbamate.^[24] In the computed transition state corresponding to the first step of a [2+2] cycloaddition, the approach of the enecarbamate induces the polarization of the O=O bond, the rupture of its π component, and the formation of a σ bond between the carbon atom and the least negatively charged oxygen atom. In





Figure 1. Computed free-energy profile (ΔG , kcal mol⁻¹) for the addition of the indolate **6** to the β -position of the ynamide **1 a** (NBO charges of atoms and circled fragments are indicated in bold).



Figure 2. Computed structure of TS_{A-7} and orbital contour plot of the HOMO.

our case, it is the stabilization of the resulting carbanion by the electron-withdrawing group which rationalizes the reaction between the two nucleophilic partners.^[25]

Having opened an access to hitherto unknown and novel compounds, we then investigated if further functionalizations were possible to obtain new polycyclic frameworks which might possess interesting biological activities.^[26] To this purpose, 2-vinylindole (**2k**) was reacted with *N*-tosyl-*N*-allylynamide (**1b**) to give **4kb**, which could then be cyclized using Grubbs' second-generation catalyst to afford 1,4-diazocinoindole (**10**; Scheme 7). Crystallization of **10** allowed structure determination by X-ray analysis.^[14]

In conclusion we have discovered two new reaction pathways involving ynamides under basic reaction conditions.



Scheme 7. Access to polycyclic druglike scaffolds.

First, indole derivatives add to the β -position of unsubstituted *N*-tosyl-*N*-alkyl ynamides to yield (*Z*)-2-indolo-etheneamides with complete regioselectivity. At first counterintuitive, this process could be rationalized by DFT calculations. Moreover these unprecedented molecular scaffolds give access to potentially biologically relevant structures as exemplified by the preparation of **10**. In contrast, under the same reaction conditions, *N*-phenyl and/or *N*-carboxyl ynamides react with indole through the more classical addition to the α -position, albeit with the concomitant loss of the EWG. This process not only grants access to indolylamidines but also suggests a mild in situ generation of ketenimines,^[27] which could be of considerable synthetic interest. Studies in these directions are currently underway in our laboratory and will be reported in due course.

Received: February 24, 2014 Revised: May 14, 2014 Published online: June 24, 2014

Keywords: alkynes · density functional calculations · heterocycles · reaction mechanisms · synthetic methods

- For reviews on the chemistry of ynamines, see: a) X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, Acc. Chem. Res. 2014, 47, 560-578; b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, Angew. Chem. 2010, 122, 2902-2921; Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 2840-2859; c) K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Shi, Y. Zhang, R. P. Hsung, Chem. Rev. 2010, 110, 5064-5106; d) C. A. Zificsak, J. A. Mulder, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, L.-L. Wei, Tetrahedron 2001, 57, 7575-7606; e) G. Himbert in Methoden Der Organischen Chemie (Houben-Weyl) (Eds.: H. Kropf, E. Schaumann), Georg Thieme, Stuttgart, 1993, pp. 3267-3443; f) J. Ficini, Tetrahedron 1976, 32, 1449-1486.
- [2] For nickel-catalyzed phosphonylation, see: A. Fadel, F. Legrand, G. Evano, N. Rabasso, Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 263–267.
- [3] For gold-catalyzed intramolecular addition, see: a) C. Laroche, S. M. Kerwin, J. Org. Chem. 2009, 74, 9229–9232; b) A. S. K. Hashmi, R. Salathé, W. Frey, Synlett 2007, 1763–1766.
- [4] For iron-catalyzed carbonylation, see: M. Pizzetti, A. Russo, E. Petricci, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 4523–4528.
- [5] Hydroboration has been shown to take place at the β-position, see: a) B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* 2000, 56, 8473–8480; b) P. Valenta, P. J. Carroll, P. J. Walsh, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14179–14190; c) R. W. Hoffmann, D. Brückner, New J. Chem. 2001, 25, 369–373.

- [6] For titanium-mediated coupling at the β position, see: R. Tanaka, S. Hirano, H. Urabe, F. Sato, Org. Lett. 2003, 5, 67–70.
- [7] Thiyl radicals also add to the β-position. See: a) C. Laroche, J. Li,
 S. M. Kerwin, J. Med. Chem. 2011, 54, 5059-5069; b) B.
 Banerjee, D. N. Litvinov, J. Kang, J. D. Bettale, S. L. Castle,
 Org. Lett. 2010, 12, 2650-2652.
- [8] For recent examples, see: a) A. H. Sato, K. Ohashi, K. Ito, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 2878-2881; b) A. H. Sato, K. Ohashi, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1309-1311; c) G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, G. Evano, J. Marrot, S. Thibaudeau, *Chem. Commun.* 2012, 48, 5196-5198; d) D. L. Smith, W. R. F. Goundry, H. W. Lam, *Chem. Commun.* 2012, 48, 1505-1507; e) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Heterocycles* 2011, 82, 1133-1136; f) S. Kanemura, A. Kondoh, H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2008, 81, 506-514; g) H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* 2008, 37, 40-41.
- [9] a) Y. Zhang, Tetrahedron 2006, 62, 3917–3927; b) Y. Zhang, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6483–6486.
- [10] Y. Fukudome, H. Naito, T. Hata, H. Urabe, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 1820–1821.
- [11] T. Aubineau, J. Cossy, Chem. Commun. 2013, 49, 3303-3305.
- [12] a) A. K. Verma, M. Patel, M. Joshi, P. R. Likhar, R. Tiwari, K. Parang, J. Org. Chem. 2014, 79, 172–186; b) M. Joshi, M. Patel, R. Tiwari, A. K. Verma, J. Org. Chem. 2012, 77, 5633–5645; c) A. K. Verma, M. Joshi, P. Singh, Org. Lett. 2011, 13, 1630–1633; d) A. V. Ivachtchenko, E. B. Frolov, O. D. Mitkin, S. E. Tkachenko, I. M. Okun, A. V. Khvat, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 78–82; e) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 6193–6195.
- [13] Namely, the acetamide arising from the hydration of the triple bond as well as the corresponding primary sulfonamide were identified in the crude reaction mixture.
- [14] See the Supporting Information. CCDC 979017 (4ga), 979018 (5a) and 979019 (10) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www. ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [15] Only two examples of base-mediated nitrogen addition on the αposition have been reported. For pyrrolidin-2-one, see: a) A. Coste, F. Couty, G. Evano, Org. Lett. 2009, 11, 4454–4457; for oxazolidin-2-one, see: b) K. Dooleweerdt, H. Birkedal, T. Ruh-

land, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450; for goldcatalyzed nitrogen addition to the α-position, see: c) S. Kramer, K. Dooleweerdt, A. T. Lindhardt, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4208–4211.

- [16] a) During finalization of this manuscript a related process involving the cleavage of one tosyl group of highly activated *N*,*N*-ditosylynamides has been reported: Y. Kong, L. Yu, Y. Cui, J. Cao, *Synthesis* 2014, 183–188; b) for palladium-catalyzed generation of ketenimines through N-to-C allyl transfer followed by trapping with an amine, see: Y. Zhang, K. A. DeKorver, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, *Org. Lett.* 2009, *11*, 899–902.
- [17] a) H.-W. Winter, C. Wentrup, Angew. Chem. 1980, 92, 743-744;
 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 720-721; b) R. Huisgen, J. Wulff, Tetrahedron Lett. 1967, 10, 917-920.
- [18] Boc cleavage on indoles under basic conditions has precedent with Cs₂CO₃: a) D. K. Mohapatra, K. A. Durugkar, *ARKIVOC* 2005, *xiv*, 20–28; with MeONa: b) I. Hasan, E. R. Marinelli, L.-C. Chang Lin, F. W. Fowler, A. B. Levy, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 157–164. Although a thorough base screening has not been carried out, sodium methoxide was also found to be suitable for this reaction when starting with the ynamide 1m.
- [19] Indeed, minor amounts of N-Ts-indole and N-Boc-indole could be detected in the crude reaction mixture starting from the ynamides 1j and 1m-o, respectively.
- [20] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, J. Chem. Theory Comput. 2006, 2, 364–382.
- [21] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [22] This π^* orbital is found in the LUMO of the ynamide (see the Supporting Information).
- [23] X. Assfeld, J. Garapon, D. Rinaldi, M. F. Ruiz-López, J. L. Rivail, J. Mol. Struct. 1996, 371, 107–116.
- [24] R. Rajeev, R. B. Sunoj, J. Org. Chem. 2012, 77, 2474-2485.
- [25] For a theoretical study aimed at rationalizing the reaction of two electrophiles together, see: H. Gérard, I. Chataigner, J. Org. Chem. 2013, 78, 9233–9242.
- [26] I. Stansfield, C. Ercolani, A. Mackay, I. Conte, M. Pompei, U. Koch, N. Gennari, C. Giuliano, M. Rowley, F. Narjes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 627–632.
- [27] M. Alajarin, M. Marin-Luna, A. Vidal, Eur. J. Org. Chem. 2012, 5637–5653.