



HAL
open science

Or et azacycles : vers la synthèse totale de molécules naturelles

Solène Miaskiewicz

► **To cite this version:**

Solène Miaskiewicz. Or et azacycles : vers la synthèse totale de molécules naturelles. Autre. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAF006 . tel-01624564

HAL Id: tel-01624564

<https://theses.hal.science/tel-01624564v1>

Submitted on 26 Oct 2017

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

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

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie, UMR 7177

THÈSE présentée par :

Solène MIASKIEWICZ

soutenue le : **03 février 2017**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Or et azacycles : vers la synthèse totale
de molécules naturelles**

THÈSE dirigée par :

M. BLANC Aurélien
M. PALE Patrick

Chargé de recherche, Université de Strasbourg
Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. BOCHET Christian
M. POISSON Jean-François

Professeur, University of Fribourg, Suisse
Professeur, Université Grenoble-Alpes, France

EXAMINATEUR :

M. FÜRSTNER Alois

Professeur, Max-Planck-Institut für
Kohlenforschung, Mülheim-an-der-Ruhr, Allemagne

A mon papi,

“Les atomes sont au chimiste ce que les notes sont au musicien, les pas de base au danseur ou les foulées au traileur; la passion au service de la création, d’une molécule, d’un morceau, d’une chorégraphie, pour atteindre les sommets...”

Inspiré de K. C. Nicolaou

REMERCIEMENTS

J'aimerais adresser en premier lieu mes remerciements les plus sincères aux membres du jury, le **Professeur Christian Bochet**, le **Professeur Jean-François Poisson** ainsi que le **Professeur Alois Fürstner**. Vos conseils et remarques avisés ont encore renforcé ma motivation pour poursuivre dans cette voie vers une carrière de recherche, un grand merci pour votre temps précieux.

Mes remerciements vont ensuite naturellement vers mes encadrants de thèse, le **Professeur Patrick Pale** et le **Docteur Aurélien Blanc**, car je sais à présent à quel point c'est une tâche difficile et prenante, que chaque étudiant est différent et que votre rôle est pourtant primordial pour chacun d'entre nous.

Patrick, tes cours, loin de me rebuter malgré leur difficulté notable, ont été ce qui m'a convaincue à faire une thèse au labo. J'admire tant l'étendue de tes connaissances dans tous ces domaines et la façon dont tu arrivais à transmettre ta passion pour la synthèse notamment, entre romance et sarcasmes... Merci pour ton aide et ton soutien, et pour m'avoir permis dès la licence d'intégrer cette folle équipe du LASYROC.

Auré, c'est tellement difficile de choisir quoi t'écrire en quelques lignes. Tu m'as accueillie, réconfortée, aidée, conseillée, engueulée (pas souvent), fait tant rire, fait grandir (beaucoup), encadrée, entraînée, encouragée... tous les jours. Merci de m'avoir fait confiance, d'avoir voulu me prendre en stage au départ, d'avoir été à mes côtés pendant ces 4 ans. Je suis vraiment fière de ce qu'on a réussi à accomplir ensemble et je sais qu'un bel avenir t'attend ! Je te le souhaite, tu le mérites. Tu auras été bien plus qu'un simple boss, un vrai père pour moi pendant toutes ces années. Je pense que tu es, et je suis convaincue que tu seras encore à l'avenir, un papa formidable.

Mes chers collègues, ces années n'auraient jamais été aussi folles sans vous tous. Vous avez chacun à votre manière apporté votre grain de sel, de magie, de bonne humeur, (de mauvaise humeur aussi), dans ce joyeux labo et je tiens à vous remercier tous autant que vous êtes.

Double Doc Pit, Plosch, tu es la personne la plus incroyable (et pas croyable) qu'il m'ait été donné de rencontrer au cours de cette vie Strasbourgeoise. Je suis tellement fière de toi et de ton parcours, et je sais pertinemment que la suite sera d'autant plus brillante si tu peux en tenir les rênes. Tu auras été une source d'inspiration continue pour moi en chimie, en sport et dans la vie, merci pour tous ces coups de pied au cul mais surtout pour cette SCARisation mutuelle qui, je crois, nous aura été extrêmement bénéfique dans de nombreux domaines.

Docteur Wim, un voisin de bureau de choc. Mes câlins, blagues et chansons auront eu raison de ta bougonitude, derrière laquelle se cache une personne au grand cœur. Je garderai un excellent souvenir de notre semaine de coloc' à la SECO et merci d'avoir aidé l'éternel boulet en informatique. Nos repas en tête à tête au RU à goûter ces succulents mets me manqueront aussi beaucoup. Je te souhaite le meilleur pour la suite ainsi qu'à Angéline.

Nico, Docteur Kernfinder, mon premier encadrant de stage ! Quelle fierté d'avoir été formée par une personne aussi passionnée que toi, tu m'as transmis rigueur et goût de la paillasse et j'espère que ce travail est à la hauteur de ce que tu espérais après avoir laissé tes 1234 manip' entre mes mains. A chaque revoyure, tu arrives toujours à m'impressionner par l'étendue de tes connaissances. Ces dernières années n'auront pas été les plus faciles pour toi, mais j'ai confiance, tu arriveras à tes fins et tu le mérites amplement.

Bob & Pada, je suis désolée si je finis un jour par oublier vos vrais prénoms ! J'ai été heureuse de vous encadrer, d'essayer de vous transmettre le maximum et ces quelques mois en votre compagnie sont parmi les plus chouettes de ma vie au labo. Vous avez été d'une aide précieuse, vous m'avez fait rire tous les jours et vous avez fourni en plus un très beau travail. Entre le bal masqué et t'es où, Pada ? mais t'es où, c'était vraiment un joyeux n'importe quoi. Merci pour tout ça, et un gros merde pour la suite !

Marie, tu as également été d'une aide inestimable pendant toute mon année de Master 2 et le début de ma thèse. J'admire ton dynamisme et ta volonté de fer pour obtenir ce que tu désires. Ton absence pendant ma dernière année s'est fait extrêmement ressentir, mais je te remercie pour ces heures et ces heures passées toutes les deux côte à côte au labo, ces longues soirées de paillasse à s'autosurveiller mais aussi toutes les soirées en dehors. Je ne te remercierai jamais assez non plus pour ce magnifique surnom dont je suis affublée grâce à toi. Tu peux être fière de ton parcours, et j'espère que tu trouveras ton bonheur très bientôt.

Fatih & Romain, le binôme infernal ☺ Je suis fière de vous deux, j'aime vous entendre piailler dans le labo, vous avez ramené de la vie au sein de la Gold Team et je sais que la suite de mon projet est entre de bonnes mains. Ça sera parfois *tendu*, c'est sûr, mais il y aura toujours des gâteaux à bouloter dans le bureau (ramenés par Chheng !) pour vous remettre d'aplomb, au grand dam des autres membres du laboratoire qui finiront probablement rachitiques.

Olesia, I admire the courage you had to come to France for a PhD thesis in chemistry. You are a great person, it was sometimes hard for you to bear my sarcastic jokes but you finally got used to it (because "qui aime bien châtie bien")! Believe in your chemistry and hold on, I believe in your success.

Joy jolie Joy, rien que le fait de m'avoir fait découvrir cette mélodie incroyable te donne le droit de figurer sur cette page. Tu pourras toujours compter sur moi pour aller voir les films qui n'intéresseront

personne d'autre que nous deux, ou pour aller voir Francis (quoique), ou chanter JJG et Céline, ou aller voir des concerts de l'orchestre philharmonique, enfin, tout ça. Merci pour ta folie et ta bonne humeur de tous les jours.

Julie Ob, je garderai en souvenir ces « heures » que tu as passées, silencieuse (ou pas !) sur mon tabouret au labo, mais aussi la force de « l'appel de la bière » ! Je souhaite vraiment que tu te plaises dans ton nouveau J.Ob. (ahah), pense à toi et ne prête pas attention aux on-dit. Ça n'a pas été facile tous les jours mais je suis sûre que le meilleur est à venir et je te souhaite de t'épanouir pleinement à l'avenir dans ton travail, mais aussi et surtout de continuer à t'épanouir dans la vie.

Merci également aux autres permanents du laboratoire, **Valérie**, **Victor** et **Jean-Marc** pour vos questions et aides à la préparation des divers oraux que j'ai eus tout au long de ces années de thèse, parfois difficiles, mais finalement vraiment bénéfiques.

Je souhaite également remercier tous les gens qui ont contribué pendant des périodes plus ou moins longues à cette ambiance dynamique et fun au lab à différents moments de ma thèse: **Hub&Ani** (je vous souhaite bonne chance et plein de bonheur dans votre nouvelle vie bulgare !), **Roland** (une joie de vivre tellement communicative, merci), **Eric T.** (grimpe à Lausanne bientôt ?), **Thomas** (aie confiance en toi et bonne chance pour la suite !), **Mamie** (la palme du râleur du Lasyroc est toujours gravée à ton nom, mais merci pour les valoches, téléches et autres expressions désuètes qui m'ont fait tant rire), **Jose alias Roro** (quel dragueur, je n'ai jamais mis autant de temps pour aller d'un point A à un point B que quand j'étais avec toi le temps que tu salues l'intégralité du campus), **Raphaël** (Rebienvenue chez nous, c'est un plaisir !), **Claire** (bravo pour le courage de la reconversion !), Maxime, Alexander, Tiago, Nico C., Sophie, Gabriel, Fabian...

Effectuer sa thèse au sein de l'Université de Strasbourg amène de nombreux avantages et je me considère comme privilégiée d'avoir pu travailler dans d'aussi bonnes conditions. Aussi, je tiens à remercier chaleureusement les personnels des services communs, sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. On ne sait jamais ce que l'on va trouver lorsque l'on quitte un endroit pour un autre, mais je sais d'ores et déjà qu'il sera difficile pour moi de retrouver un service RMN d'aussi grande qualité ailleurs donc un grand merci à vous trois, **Maurice**, **Lionel** et **Bruno**. C'est une partie non négligeable du temps d'un thésard que d'attendre les analyses RMN de ses produits, donc je te remercie tout particulièrement Momo pour ta gentillesse et ta patience pendant ces dizaines et dizaines de créneaux.

Merci également aux « nouveaux » venus du 7^{ème}, **Chheng** et **Marc**, pour leurs coups de pouce. J'ai bien apprécié être votre voisine de bureau pendant mes derniers mois au labo.

Finalement, merci à **Jean Weiss** pour m'avoir fait confiance à plusieurs reprises pour représenter l'UMR 7177 lors de séminaires ou autres workshops.

En dehors du LASYROC, mais toujours au sein des chimistes, j'ai fait d'innombrables rencontres pendant ces dernières années qui m'ont énormément aidée:

Ma Cécilou, tu es celle avec qui j'ai traversé toutes les années sans exception, licence, master, puis doctorat. Quel parcours, et la première Docteur de la promo ! Je suis vraiment fière d'avoir pu suivre ton évolution qui est vraiment impressionnante, tu fais preuve de beaucoup de maturité et je t'admire pour toutes les choses que tu arrives à accomplir et dont tu ne te rends bien souvent pas compte toi-même. J'ai confiance en toi, vraiment, tu trouveras ton bonheur dans tous les domaines. Mais hors de la chimie, tu es devenue une amie en or, merci pour tous les apéros vin/saucisson/potins, et pour tout ce que tu m'as apporté et m'apporteras encore j'espère. On a de bien belles années devant nous et j'ai hâte de venir découvrir le Danemark avec toi.

Badou, Marion et Momo, les trois autres rescapés de la licence ! On aura aussi traversé les années ensemble (d'un peu plus loin) et nos parcours sont finalement un peu différents, mais comme je suis heureuse de vous retrouver à chaque fois et d'entendre vos petites vies. Je vous souhaite toute la réussite possible et tout le bonheur du monde, et je vous attends pour une réunion au pays de la fondue.

Julie, je garderai aussi tellement de souvenirs de toutes les soirées qu'on a pu faire en dehors du labo. Je suis contente que tu te lances dans un projet fou comme ça, je te souhaite d'être la plus heureuse et je te remercie pour tous ces moments qu'on a pu partager. Peut-être l'occas' pour moi de venir visiter ce beau pays ?

J'associerai à ces remerciements **Lulu la cocci, Tom et Marine**, qui ont fait partie soit de cette promo de Master CMS de rêve on peut le dire (hum), ou alors des Poneys Fringants et ça, c'était quand même la méga grande époque, mais aussi **Niklas et Clovis** avec qui j'ai pu boire des bières et/ou faire quelques sorties course à pied bien agréables!

J'en profite pour remercier également les SECOiens que j'ai eu la chance de rencontrer à Sulniac, c'était une bien belle semaine, et je suis heureuse d'avoir pu garder contact avec plusieurs d'entre vous. Merci tout particulièrement à **Guillaume et Polo** pour le soutien le jour J.

Pour en finir définitivement avec les chimistes, je tiens à remercier le **Professeur Aaron Aponick** pour les mois passés à travailler dans son laboratoire et qui ont considérablement facilité les échanges en anglais que j'ai dû avoir au cours de ma thèse, mais également tous les membres du groupe avec qui j'ai passé des mois exceptionnels sous le soleil de Floride. Mais surtout, mes deux colocs de rêve, **Sabou et Cé**, vous êtes incroyables et on ne s'est côtoyées que quelques mois mais vous m'aurez sur le dos à vie, promis.

Bien entendu, il n'y a pas que la chimie dans la vie. Des personnes très éloignées de mon travail de thèse ont contribué, souvent sans le savoir, à l'obtention de ce diplôme. Merci à toi **Isa**, nos cours étaient aussi une très belle récréation pour moi dans ces semaines de travail intensif et tu m'as appris depuis petite la concentration, la rigueur, le travail mais aussi le fait d'être à l'aise en public et j'ai souvent appliqué tes conseils lors de mes oraux. Merci aux membres de l'**orchestre symphonique de Marly** et de **Locksley Mus'**, c'est dur de vous quitter mais je garderai en mémoire ces belles parenthèses de magie que tous nos concerts m'ont apportées. Merci aussi à toi **Ferdi**, mon premier « chef », je continuerai à suivre tous vos jolis projets à venir. Enfin, merci à mes professeurs de danse **Maud** et **Sylvain**, et à mes collègues danseurs, car c'est également avec vous que j'ai appris comment me tenir en public, pris conscience des postures, de ma respiration mais aussi appris à être à l'écoute des autres et tenté d'appliquer tout ça dans mon travail.

Cette soutenance a été l'occasion de réunir des personnes qui comptent énormément pour moi et qui font partie de ma vie depuis de nombreuses années. Mes Marliens, **Elleno**, **Marion**, **Justin**, **Math**, **Ju** et **Pierre**, quel bonheur de vous avoir tous retrouvés ici. Plus de 10 ans déjà qu'on a quitté le collège, mais c'est presque comme si c'était hier, et on a encore de nombreux Noël's entre amis à venir ! Les filles, vous êtes mon rocher depuis tant d'années, merci de toujours croire en moi et de me soutenir autant dans mes projets. Justin, un merci énorme pour ton investissement dans l'organisation mais aussi et surtout pour tous ces dimanches soirs qui me manque(ro)nt terriblement. Mes Lorriots, **Bruno**, **Dri**, **Steph**, **Matt**, **Cyrilou**, **Titou**, **Alex**, **Cast'**, merci d'avoir été là pour moi, j'ai dû sérieusement ralentir le nombre de soirées ces dernières années mais je suis heureuse de vous avoir et je sais qu'on trouvera toujours des occasions de se retrouver à Metz, à Paris, à Stras, en Belgique ou à Lausanne !

Last but not least comme on dit, je tiens à adresser le merci du siècle à ma famille que j'aime plus que tout. J'ai tellement de chance de vous avoir, vous n'êtes peut-être pas les meilleurs chimistes, mais votre soutien et votre présence tout simplement m'ont permis d'en être là aujourd'hui. **Moum**, tu n'as jamais été contre mes idées ou mes choix d'études, même si ce n'était pas forcément ce que tu aimais le plus comme matière lorsque tu étais toi-même étudiante... Tu m'as fait confiance, et je t'en suis infiniment reconnaissante. Discrète mais toujours là pour moi, tu m'as laissée mener ma barque. Je suis tellement fière d'être ta fille tu sais, merci pour tout. **Emeline** et **Nico**, j'ai tellement rigolé à essayer de vous expliquer l'harmalidine, vous êtes les meilleurs frère/sœur dont on puisse rêver et vous me manquez vraiment beaucoup. **Mamie**, mère et maintenant grand-mère de docteur ! Ce fut une période stressante pour toi, mais tu m'as toujours soutenue aussi. Tu es très forte, je t'admire et j'espère qu'il y en a un qui est fier de là-haut aussi. Vous avez été tous les deux une de mes grandes forces depuis toujours, merci. **Marto**, ma chère tantine préférée, merci de m'avoir expliqué lorsque j'ai intégré la fac les méandres du métier de chercheur avec passion ! **Michele**, merci à toi également pour ton soutien et l'intérêt que tu portes à ma thèse. Je suis heureuse de venir m'ajouter à vous deux comme chercheurs de la famille. **Clo**, next one, je te le souhaite et tu le mérites, et **Lu**, j'ai hâte de

pouvoir venir te voir en concert au Stade de France. Enfin, **Fabrice** et **Françoise**, votre enthousiasme et votre curiosité pour tout sont vraiment communicatifs, c'est un bonheur de vous voir à chaque fois et merci d'avoir fait le déplacement à Stras. Merci également à la famille Loffredo, **Nadine**, **Marc**, **Loris** et **Lou**, vous avez toujours été intéressés, attentifs, et encourageants avec moi ces dernières années et je vous en suis très reconnaissante.

Dam's, tu as été là à mes côtés toutes ces années, d'études d'abord, puis de thèse. Ça n'a pas été facile, j'ai été stressée, stressante et débordée et tu as montré une patience et une compréhension à toute épreuve. Tu es un exemple de sérénité pour moi, et je t'admire énormément. Je ne te remercierai jamais assez d'être là et de m'avoir aidée tant de fois, je n'y serais pas arrivée sans toi. Encore une belle victoire pour la petite équipe !

Enfin, parce que les parcours et les carrières peuvent se profiler très tôt dans l'éducation, mais que les personnes qui ont allumé en nous cette petite flamme de passion pour un domaine particulier sont rarement remerciées, je tenais à vous adresser ces quelques mots, cher **Colin Breuzin**. Je me souviens comme si c'était hier de cette salle de TP à La Louvière, ce grand tableau périodique au mur et la synthèse de l'arôme de banane. Je vous avais demandé à l'époque s'il fallait connaître entièrement ce tableau pour pouvoir devenir chimiste. Votre « non, pas obligatoirement » m'a convaincue. Nous voilà une dizaine d'années plus tard... Merci.

<i>Abréviations</i>	<u>1</u>
<i>Introduction générale</i>	<u>3</u>
<i>Chapitre 1 – Introduction bibliographique: L’utilisation florissante de la catalyse homogène à l’or pour la synthèse d’hétérocycles et son application en synthèse totale</i>	<u>5</u>
I. Synthèse totale: l’ère du renouveau	<u>7</u>
I.1. Un domaine qui continue encore et toujours à stimuler la créativité du chimiste organicien	<u>7</u>
I.1.1. Un peu d’histoire	<u>7</u>
I.1.2. Lorsque le chemin emprunté supplante la destination...	<u>9</u>
I.2. L’essor de l’utilisation de la catalyse homogène à l’or comme étape clé en synthèse totale	<u>11</u>
II. Pourquoi l’or ?	<u>13</u>
II.1. Pour ses propriétés particulières	<u>13</u>
II.1.1. Le plus relativiste des éléments	<u>13</u>
II.1.1.1. Petite cause, grands effets	<u>13</u>
II.1.1.2. L’or cationique : Une espèce aurophile et acide de Lewis	<u>16</u>
II.1.1.2.1. Liaisons faibles Au-Au	<u>16</u>
II.1.1.2.2. Acidité de Lewis	<u>18</u>
II.1.2. Impact sur les interactions or-ligand	<u>18</u>
II.1.2.1. Types de complexes d’or	<u>18</u>
II.1.2.2. Préparation des catalyseurs	<u>19</u>
II.1.3. Une carbophilie exacerbée de l’or cationique: Activation de liaisons multiples	<u>21</u>
II.1.3.1. Nature de l’interaction et orbitales impliquées	<u>22</u>
II.1.3.2. Alcynophilie	<u>24</u>
II.2. Construction de complexité moléculaire à partir d’alcynes activés par l’or(I)	<u>24</u>
II.2.1. Réaction d’addition nucléophile sur les alcynes : Mécanisme général d’activation par un centre métallique	<u>25</u>
II.2.2. Et si deux valaient mieux qu’un ? – Nouvelles considérations mécanistiques	<u>26</u>
III. L’or en synthèse totale	<u>27</u>
III.1. Grands types de réactions ayant permis l’obtention de molécules naturelles	<u>28</u>
III.1.1. Par la formation de liaisons carbone-carbone	<u>29</u>
III.1.2. Par la formation de liaisons carbone-hétéroatome	<u>32</u>
III.1.2.1. Formation de liaisons C-O	<u>33</u>
III.1.2.2. Formation de liaisons C-N	<u>38</u>
III.2. Accent sur l’hydroamination d’alcynes pour la formation d’hétérocycles azotés	<u>38</u>
III.2.1. Addition d’amine primaire ou secondaire	<u>38</u>
III.2.2. Synthèse de dérivés de type indoles par addition d’anilines	<u>42</u>
III.2.3. Cascades réactionnelles par addition d’amides ou de carbamates	<u>45</u>
III.2.4. Addition d’amines secondaires sulfonylées	<u>49</u>
III.2.5. Bilan	<u>51</u>

IV. Objectifs : Combinaison de la réactivité d'azacycles contraints et d'alcynes en présence de catalyseurs d'or pour former des molécules d'intérêt biologique	52
Chapitre 2 – Vers la synthèse totale de l'harmalidine	59
I. Introduction – Les alcaloïdes	61
I.1. Indoles : Pyrroloindoles et β -carbolines	61
I.1.1. Structures, produits naturels et leurs activités biologiques	61
I.1.2. Synthèses de pyrroloindoles catalysées à l'or	64
I.1.3. Synthèse de pyrrolo[1,2- <i>a</i>]indoles à partir d'alcynylazétidines développée au laboratoire	64
I.2. Harmalidine: Produit naturel issu des graines de <i>Peganum harmala</i>	67
II. Rétrosynthèse envisagée et résultats préliminaires	69
III. Synthèse du corps pyrroloindolique fonctionnalisé	70
III.1. Formation de l'intermédiaire azétidine clé à partir de butyn-3-ol	70
III.2. Synthèse du pyrroloindole par réarrangement catalysé à l'or	72
III.3. Fonctionnalisation spécifique de la position 2 α du pyrroloindole	73
III.3.1. Précédents travaux de Kawasaki	73
III.3.2. Premiers résultats et début de l'optimisation	74
III.3.3. Changement de stratégie : oxydation d'un intermédiaire plus avancé	77
III.3.4. Sauvés par... Swern	78
III.3.4.1. Mise au point de nouvelles conditions	78
III.3.4.2. Hypothèses mécanistiques	79
III.3.5. Etude de l'étendue de la réaction sur d'autres types de substrats	80
IV. Essais de cyclisation finale: Vers l'harmalidine ?	82
IV.1. Approche par la réaction de Staudinger suivie d'une aza-Wittig	82
IV.1.1. Généralités sur ces deux réactions	82
IV.1.2. Tests et résultats obtenus par cette méthode en un pot	83
IV.1.3. Synthèse et isolement de l'amine	83
IV.2. Approche par la formation classique d'imine	84
V. Autres voies envisagées pour obtenir le produit naturel	88
V.1. Synthèse de substrats diversement substitués par le réarrangement d'alcynylazétidines	88
V.2. Amination intermoléculaire de la position 2 α	89
VI. Une absence de similarité de spectres RMN intrigante...	91
VII. Conclusion et perspectives	94
Chapitre 3 – Expansion d'azétidines catalysée à l'or(I) pour la formation de pyrrolin-4-ones et de pyrroles	97
I. Précédents travaux du laboratoire pour former des 2-acylazétidines	99

I.1. Des pyrrolidinones aux 2-acylazétidines _____	100
I.1.1. Monohalogenation de <i>N</i> -sulfonylpyrrolidinones _____	100
I.1.2. Réaction d'ouverture/fermeture de cycle _____	101
I.1.3. Nouveaux objectifs _____	101
I.2. Synthèse rapide et efficace d'ynones à partir des 2-acylazétidines _____	103
II. 1-(<i>N</i>-sulfonylazétidin-2-yl) ynones: Substrats réactifs en catalyse à l'or ? _____	105
II.1. Réarrangement en présence de nucléophiles _____	105
II.2. Hypothèses mécanistiques _____	106
II.3. Optimisation des conditions réactionnelles vers les pyrrolin-4-ones _____	107
II.4. Etude du champ d'application de la réaction _____	108
II.4.1. Variation du type de nucléophile externe _____	108
II.4.2. Variation du substituant sur l'alcyne et du groupement sulfonyle _____	110
II.4.3. Substitution de l'azétidine _____	111
II.4.4. Clivage de la liaison vinyl-or par ajout d'électrophile _____	113
II.5. Bilan à propos de la synthèse de pyrrolin-4-ones _____	114
III. Une nouvelle méthode de synthèse de pyrroles catalysée à l'or(I) _____	115
III.1. Synthèse des azétidinyl ynols _____	117
III.2. Premiers résultats en présence d'or(I) _____	117
III.3. Tests préliminaires avec un groupement méthoxy _____	118
IV. Un réarrangement d'ynones et d'ynols aux multiples facettes: conclusion et perspectives	
_____	119
<i>Chapitre 4 – Etude de la réactivité des sulfonamides en catalyse à l'or: Développement d'une nouvelle voie d'accès à des motifs azabicycliques à partir d'ynones</i> _____	123
I. Utilisation de groupements protecteurs sur les amines en catalyse à l'or: Une nécessité ?	125
I.1. Des catalyseurs d'or(I) inactifs _____	125
I.2. Les sulfonyles: Groupements protecteurs... mais également acteurs _____	126
II. Synthèse de systèmes azabicycliques en catalyse à l'or par une réaction de désulfonylation originale _____	127
II.1. Sélectivité de l'addition nucléophile : carbone ou soufre ? _____	127
II.2. Développement de la réaction d'amination désulfonylante _____	128
II.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles _____	128
II.2.1.1. Variation du catalyseur: ligand et contre-ion _____	128
II.2.1.2. Influence du nucléophile _____	129
II.2.2. Etude du champ d'application de la réaction _____	130
II.2.3. Hypothèse mécanistique _____	131
III. Et sans nucléophile ? _____	132
III.1. Azétidinyl-ynone spiranique: l'exception qui confirme la règle _____	132

III.1.1. Exemples de migration de groupement sulfonyle dans la littérature	133
III.1.1.1. Migration d'un azote vers un oxygène	133
III.1.1.2. Migration en présence d'un catalyseur à l'or	134
III.1.2. Objectifs : création d'un nucléophile interne	136
III.2. Synthèse d'alcynylazacycles à 5 ou 6 chaînons	137
III.2.1. Extension de la méthode de contraction à partir de cycles azotés à 6, 7 et 8 chaînons	137
III.2.2. Synthèse d'ynones pour leur étude en catalyse à l'or(I)	138
III.3. Etude de la migration du groupement sulfonyle sur les pyrrolidinyl et pipéridinyl ynones	141
III.3.1. Champ d'application de la réaction	141
III.3.2. Hypothèses mécanistiques	142
IV. Application synthétique de ces nouvelles méthodes de synthèse	145
IV.1. NP25302 : une molécule naturelle d'origine bactérienne	145
IV.2. Synthèses formelles de la <i>nor</i> -NP25302 et de la NP25302	146
V. Conclusions et perspectives	148
<i>Chapitre 5 – Vers un accès à une grande variété d'hétérocycles azotés: Résultats préliminaires et perspectives</i>	153
I. Des dérivés acyloxy pour promouvoir l'expansion d'azétidines	156
I.1. Hypothèses initiales	156
I.2. Synthèse des substrats	157
I.3. Réactivité des dérivés acylés en présence d'or(I)	158
I.3.1. Premiers résultats et optimisation des conditions	158
I.3.2. Hypothèses mécanistiques	159
I.4. Le cas particulier des alcynes vrais	160
II. Conclusion et perspectives	162
<i>Conclusion Générale</i>	165
<i>Chapitre 6 – Experimental Part</i>	173
I. General informations	175
II. Harmalidine synthesis project (Chapter 2)	176
III. Azetidines (weinreb amides, ynones), pyrrolin-4-ones, ynols, pyrroles (Chapter 3)	193
IV. Desulfonylated azabicycles, 5- and 6-membered azaring ynone derivatives, sulfonyl migration products, NP25302 formal synthesis (Chapter 4)	214
V. Acyloxyazetidine derivatives, azepine derivatives (Chapter 5)	237

Abréviations

5-HT	(Récepteur de) 5-hydroxytryptamine
Å	Ångström
Ac	Acétyle
aq	Aqueux
Ar	Aryle
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
Bn	Benzyle
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-3,6-diméthoxy-2',4',6'- <i>triisopropyl</i> -1,1'-biphényle
Bu	Butyl
BV	Orbitale la plus basse vacante
Bz	Benzoyle
cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cy	Cyclohexyle
Cy₂JohnPhos	(2-Biphenyl)dicyclohexylphosphine
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIAD	<i>Diisopropyl</i> azodicarboxylate
dig	Digonale
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOS	Diversity oriented synthesis
DPSO	Diphénylsulfoxyde
dr	Ratio diastéréoisomérique
E⁺	Electrophile
ee	Excès énantiomérique
EI	Energie d'ionisation
Eq.	Equation
équiv	Equivalent(s)
ESI-MS	Spectrométrie de masse par ionisation à électrospray
EWG	Groupe électroattracteur
FG	Groupe fonctionnel
HMBC	(Spectroscopie de) corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HR-MS	Spectrométrie de masse à haute résolution
IPr	1,3-Bis(2,6- <i>diisopropyl</i> phényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
IR	(Spectroscopie) infrarouge
JohnPhos	(2-Biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
L	Ligand
LAH	Hydruure d'aluminium et de lithium
LDA	<i>Diisopropyl</i> amidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

MAO-A	Monoamine oxydase A
Mbs	4-Méthoxybenzènesulfonyle
mp	Point de fusion
MS	Tamis moléculaire
MW	Micro-ondes
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NOESY	(Spectroscopie d') effet nucléaire d'Overhauser
Ns	4-Nitrobenzènesulfonyle
NuH, Nu⁻	Nucléophile
Nu_{ext}	Nucléophile externe à la molécule
Nu_{int}	Nucléophile interne à la molécule
PG	Groupement protecteur
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PMB	<i>Para</i> -Méthoxybenzyle
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonate
R	Alkyle ou groupement fonctionnel
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphenyl
ta	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	Triflate (SO ₂ CF ₃)
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	<i>Triisopropylsilyle</i>
TLC	Thin layer chromatography
TMEDA	Tétraméthyléthylène diamine
TON	Turnover number
trig	Trigonale
Ts	<i>para</i> -Toluènesulfonyle
USY	Zéolithe Ultra Stable Y
UV	Ultraviolet

Introduction générale

La catalyse homogène à base de complexes de métaux de transition s'est énormément développée au cours des dernières décennies et a permis d'apporter aux chimistes de nombreuses méthodes aussi efficaces que variées pour la fabrication de structures de molécules complexes. A présent, rares sont les synthèses totales de molécules naturelles n'incluant pas une ou plusieurs étapes catalysée(s) par un de ces métaux.

Parmi eux se trouve l'or, métal considéré comme fascinant mais chimiquement inerte jusqu'au début de ce siècle... La découverte de ses propriétés d'acide de Lewis capable d'activer des liaisons multiples sous sa forme cationique a permis d'éradiquer définitivement cette croyance, faisant à présent de lui l'un des métaux les plus étudiés pour des applications en catalyse homogène.

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons voulu tirer parti des propriétés de ce métal d'exception pour la fabrication d'hétérocycles azotés d'intérêt biologique, en exploitant la réactivité des alcynes et de petits cycles contraints en présence d'or(I).

Le **Chapitre 1** présente les propriétés particulières des complexes d'or à travers une étude bibliographique visant à démontrer l'intérêt de ce métal pour la synthèse de molécules naturelles.

Une méthode de synthèse de pyrroloindoles à partir d'azétidines catalysée à l'or(I) précédemment développée au laboratoire a été ensuite étudiée dans le cadre de son application à la synthèse totale d'une molécule naturelle, l'harmalidine, au cours du **Chapitre 2**.

Les **Chapitres 3 et 4** sont consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse catalysées à l'or(I) pour la formation d'azacycles variés, notamment à partir d'alcynylazétidines, et mettent en exergue une réactivité nouvelle des groupements sulfonyles dans ces conditions. L'application de celles-ci à la synthèse formelle d'une molécule naturelle est également étudiée.

Le **Chapitre 5** relate certains résultats préliminaires concernant l'expansion d'azétidines pour la formation de dérivés d'azépine à partir d'une plateforme commune à toutes les méthodes décrites au cours des chapitres 3 et 4. Cet intermédiaire commun s'est avéré très polyvalent et permet d'envisager de nombreuses perspectives en termes d'utilisation de nos produits azotés comme briques de base pour la synthèse de molécules complexes.

Enfin, une conclusion générale précède le **Chapitre 6**, dans lequel sont répertoriées et analysées toutes les molécules synthétisées lors de ces travaux de thèse, ainsi que les protocoles (en anglais) pour pouvoir les reproduire chez vous !

Chapitre 1 – Introduction bibliographique: L'utilisation florissante de la catalyse homogène à l'or pour la synthèse d'hétérocycles et son application en synthèse totale

I. Synthèse totale: l'ère du renouveau

I.1. Un domaine qui continue encore et toujours à stimuler la créativité du chimiste organicien

I.1.1. Un peu d'histoire

Depuis la démystification de la théorie de la “force vitale” par Friedrich Wöhler en 1828,¹ le domaine de la chimie a vu se développer doucement, puis de façon exponentielle, une discipline qui deviendra l'une des plus exaltantes de la chimie organique (Schéma 1). Alors jeune pharmacien, Wöhler a en effet montré que l'association d'acide cyanique et d'ammoniac permet de fabriquer de l'urée « sans avoir recours à l'utilisation de reins » à partir de composés inorganiques, prouvant ainsi pour la première fois la possibilité de synthétiser des molécules organiques en dehors d'un organisme vivant. Cette synthèse peut être considérée comme la première synthèse totale d'un produit naturel. Depuis, la synthèse totale a pris son essor, devenant à la fois une branche de la chimie à part entière mais également une nouvelle forme d'art constamment alimentée par la nouveauté et la complexité des molécules que nous fournit la Nature, incontestablement et pour l'instant bien loin d'être égalee, Maître en la matière.²

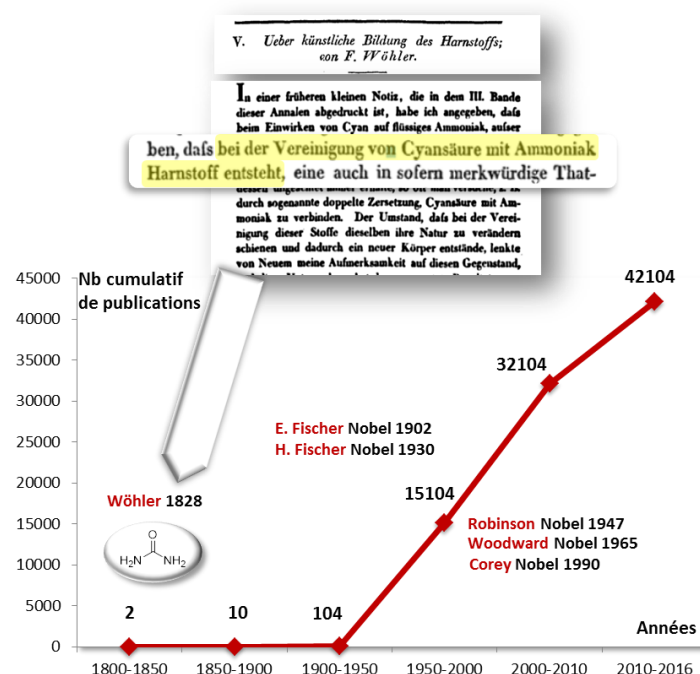


Schéma 1 – Evolution du nombre de publications de synthèses totales au fil des années³

¹ Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.

² Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 44.

³ Graphique réalisé à partir d'une recherche SciFinder en février 2016.

Si la synthèse de l'urée a été rapidement suivie par celle de l'acide acétique en 1845 par Kolbe,⁴ il aura fallu attendre le XX^{ème} siècle pour observer une véritable envolée du nombre de publications dans le domaine,⁵ largement due aux avancées technologiques permettant des analyses plus fiables et précises des produits isolés de la nature, mais également due au développement de nouvelles méthodes de synthèse. Les répercussions de la synthèse totale sur la chimie ainsi que sur la société avec des applications en médecine, en biologie ou encore pour le développement de nouveaux matériaux, ont été saluées par plusieurs prix Nobel (Schéma 1), soulignant l'importance de cette discipline dans notre vie quotidienne.²

Les motivations qui ont attiré de nombreux chimistes vers la synthèse de produits naturels sont très diverses et ont énormément évolué au cours du siècle dernier (Schéma 2). Si celle-ci permet l'obtention de produits naturels de plus en plus complexes de façon synthétique, constituant ainsi un défi permanent au vu des possibilités a priori illimitées offertes par la nature, elle n'en est pas moins une méthode de confirmation de structures, les quantités isolées dans la nature étant parfois trop faibles pour élucider totalement certaines d'entre-elles. L'obtention de la molécule cible était synonyme de réussite jusqu'à la fin du XX^{ème} siècle, quel que soit le chemin emprunté pour y parvenir, et notamment si les quantités obtenues étaient suffisantes pour effectuer des tests biologiques ou étudier les propriétés de la molécule, permettant ainsi la découverte de produits biologiquement actifs ou futurs médicaments.

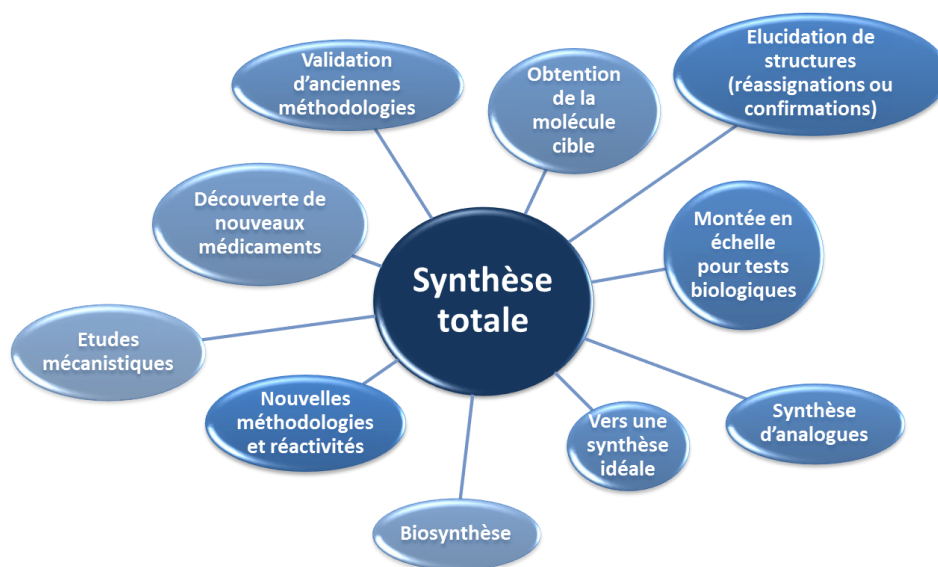


Schéma 2 – Les différents moteurs justifiant l'essor de la synthèse totale au XX^{ème} siècle ainsi que les nouveaux objectifs du XXI^{ème}

⁴ Kolbe, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, 54, 145.

⁵ Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, Germany, **1996**.

Bien que pendant plusieurs dizaines d'années les grands groupes de synthèse (Corey, Danishefsky, Trost, Evans, Nicolaou, ...) se soient focalisés sur l'obtention des molécules naturelles les plus spectaculaires "coûte que coûte",⁶ l'arrivée du XXI^{ème} siècle a apporté un changement de paradigme radical pour la communauté des chimistes organiciens.

I.1.2. Lorsque le chemin emprunté supplante la destination...

A l'origine, et en l'absence de méthodes de caractérisation efficaces, la synthèse totale visait des molécules connues, isolées, facilitant ainsi la comparaison entre le produit de synthèse et l'échantillon du produit naturel. Cependant, les puissantes méthodes d'analyse modernes et notamment la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire ainsi que l'analyse par diffraction des rayons X ont considérablement facilité l'élucidation de structures et souvent permis une meilleure compréhension mécanistique des nouvelles réactivités mises au point lors de synthèses totales. Les conséquences ont été la forte augmentation du nombre de molécules isolées, caractérisées puis synthétisées, allant de paire avec le développement d'encore plus de nouvelles méthodes de synthèse.

Depuis la fin du XX^{ème} siècle, le challenge ne réside alors plus vraiment dans l'obtention de la molécule naturelle tant il existe de nouvelles méthodes de synthèse pour y parvenir, mais plutôt dans la conception de la voie de synthèse la plus efficace, en termes de nombre d'étapes,⁷ d'économie d'atomes⁸ et en considérant les problèmes environnementaux engendrés par certains réactifs ou solvants, pour aller vers des "synthèses idéales".⁹

“Indeed the question of whether a molecule from nature could be made is increasingly giving way to whether it could be made in a way that impacts on supply and science.”¹⁰

Hendrickson considérait la synthèse idéale comme le fait de construire une molécule complexe à partir de la combinaison de synthons très simples, possédant si possible les fonctionnalités désirées au début de la synthèse pour éviter les changements de fonctionnalisation en cours de synthèse et ne garder que les étapes nécessaires de pure construction du squelette.^{9a} L'introduction du principe de rétrosynthèse par Corey quelques années plus tard,¹¹ qui consiste en la fragmentation d'une molécule cible en précurseurs simples jusqu'à atteindre des produits de départ commerciaux, a également permis une meilleure appréhension des synthèses totales. La réflexion en amont de celles-ci

⁶ Pour des exemples marquants de synthèses totales de molécules complexes, voir: a) Corey, E. J.; Bhattacharyya, S. *Tet. Lett.* **1977**, *18*, 3919. b) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723. c) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. d) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coté, B.; Coleman, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2741. e) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Shi, G.; Gunzner, J. L.; Agrios, K. A.; Gärtner, P. *Nature* **1998**, *392*, 264.

⁷ a) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505. b) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40.

⁸ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

⁹ a) Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784. b) Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1. c) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.

¹⁰ Wender, P. A.; Miller, B. L. *Nature*, **2009**, *460*, 197.

¹¹ a) Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19. b) Corey, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111.

sur les meilleures déconnexions, les synthons les plus facilement accessibles, ou encore les groupements protecteurs les plus judicieux à utiliser a rendu les synthèses beaucoup plus efficaces.

L'apparition du concept de chimie verte dans les années 1990 par Anastas et Warner¹² a bien sûr permis d'approfondir et d'élargir la définition de synthèse idéale, en apportant une attention toute particulière au respect de l'environnement via la création de synthèses plus propres.

James Clark a par la suite résumé les points clés sur lesquels devrait s'attarder le chimiste pour aller vers des synthèses idéales (Schéma 3 – gauche). Quelques années plus tard, Wender souligne également le fait que de nombreuses synthèses sont inapplicables car elles nécessitent un nombre d'étapes si important qu'il est invisable de les reproduire en grandes quantités (Schéma 3 – droite, courbe rouge).¹⁰ Il définit la synthèse idéale comme la possibilité de convertir en une seule étape un produit de départ très facile d'accès en la molécule cible de complexité bien supérieure (Schéma 3 – droite, courbe verte). Cependant, cet objectif étant difficile à remplir, les chimistes de synthèse ont souvent appliqué un compromis, rendant les synthèses abordables sans pour autant être tout à fait optimales (Schéma 3 – droite, courbe violette).

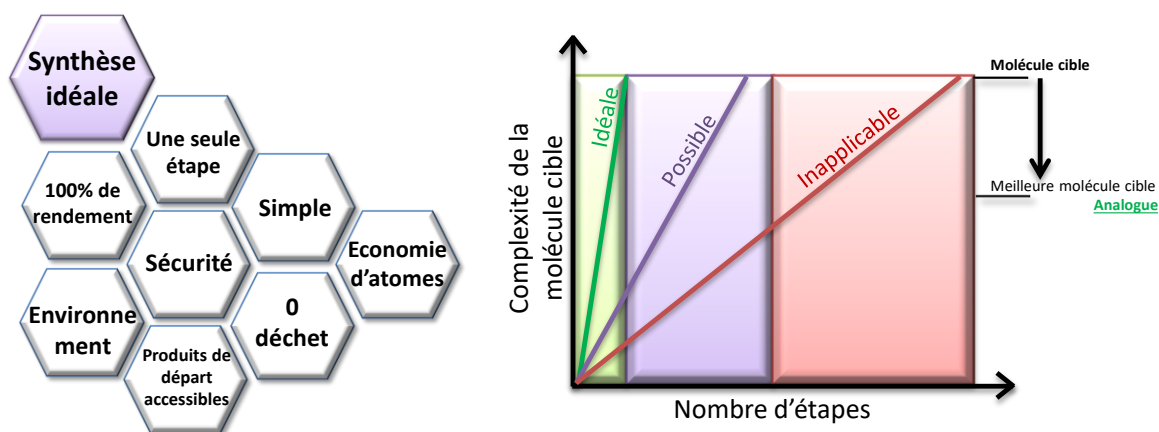


Schéma 3 – Vers le développement de synthèses idéales^{10,9b}

Une autre tendance s'est aussi énormément développée ces dernières années et vise la mise au point de synthèses totales n'ayant recours à aucun groupement protecteur pour la réalisation des diverses étapes de construction de la molécule.¹³

Plus récemment et par ailleurs, la tendance est à la synthèse d'analogues de produits naturels. Ceux-ci, particulièrement pensés pour posséder les fonctions importantes de la molécule naturelle dont ils sont inspirés, donnent des cibles souvent bien moins complexes et tout autant efficaces en termes d'activité, permettant ainsi une réduction importante du nombre d'étapes nécessaires pour parvenir à leur synthèse. Il est alors maintenant possible, non plus seulement de copier ce que la nature nous

¹² Anastas, P. T.; Warner, J. C. In *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.

¹³ Revues sur le sujet : a) Hoffmann, R. W. *Synthesis* **2006**, 3531. b) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193.

offre, mais de tirer des leçons de ce qu'elle nous apprend pour aller vers la synthèse de molécules à ce jour inconnues, spécifiquement pensées pour posséder les propriétés nécessaires à une application donnée. Des stratégies ont été développées pour permettre l'accès à un grand nombre d'analogues à partir d'une même molécule de départ et ainsi créer des bibliothèques de molécules dont les activités biologiques pourront être évaluées. Introduit par Stuart Schreiber au début des années 2000,¹⁴ ce concept nommé « diversity-oriented synthesis » (DOS) est actuellement très répandu.¹⁵

Aujourd'hui, de nombreux outils informatiques permettent également d'assister les chimistes dans leur quête de la synthèse idéale, par l'exploitation des nombreuses bases de données et publications existantes permettant la synthèse multi-étapes la plus courte, la moins chère ou encore la plus simple selon les critères recherchés.¹⁶ Cependant, ces bases de données en constante évolution complexifient de façon considérable la mise au point d'algorithmes puissants et infaillibles. Contrairement au champion du monde d'échecs Garry Kasparov, battu à son propre jeu par le super-ordinateur Deep Blue en 1996, il semblerait malgré tout que l'obsolescence du chimiste organicien pour la mise au point de synthèses totales ne soit pas encore tout à fait programmée...

I.2. L'essor de l'utilisation de la catalyse homogène à l'or comme étape clé en synthèse totale

Dans ce contexte, le développement de la catalyse homogène a constitué une avancée majeure.¹⁷ En effet, les réactions catalysées par les métaux de transition, souvent complémentaires des réactions organo-catalysées ou de procédés enzymatiques, ont eu un impact considérable sur la synthèse organique de molécules naturelles. Ces métaux autorisent souvent des réactions impossibles par des méthodes plus classiques, comme les réactions de couplage au palladium par exemple, récompensées par le prix Nobel en 2010¹⁸ et massivement utilisées comme étapes clés dans de nombreuses synthèses totales.¹⁹ De plus, les métaux de transition permettent souvent la formation de plusieurs liaisons en une seule réaction par le biais de réactions en cascade ou de cycloisomérisations par exemple. Ainsi, d'infimes quantités de catalyseur peuvent, à partir de molécules simples, conduire à des molécules bien plus complexes, par la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-

¹⁴ a) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964. b) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 46.

¹⁵ Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8329.

¹⁶ a) Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 247. b) Bøgevig, A.; Federsel, H.-J.; Huerta, F.; Hutchings, M. G.; Kraut, H.; Langer, T.; Löw, P.; Oppawsky, C.; Rein, T.; Saller, H. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 357.

¹⁷ a) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 259. b) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 8587.

¹⁸ a) Negishi, E.-I. *Nobel Lectures 2010*. b) Suzuki, A. *Nobel Lectures 2010*. c) Heck, R. F. *Nobel Lectures 2010*.

¹⁹ a) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Nazari, N. *Mol. Divers.* **2014**, 18, 441. b) Majumdar, K.; Sinha, B. *Synthesis* **2013**, 45, 1271.

hétéroatome (oxygène, azote, soufre). Ces métaux (palladium, platine, ruthénium, rhodium...) sont devenus des outils incontournables du chimiste de synthèse.²⁰

L'or, quant à lui, a longtemps été considéré comme un élément très coûteux, précieux mais surtout *inerte*, ce qui a éloigné la curiosité de la communauté scientifique de potentielles applications de ce métal en catalyse. Les premières, en conditions homogènes, ont été rapportées dans les années 1980-1990²¹ et constituent les premières pierres de ce qui est devenu à l'heure actuelle un incroyable Everest de publications, de nouvelles méthodes, de connaissances et de multiples applications en l'espace de seulement 30 ans.

De nombreux groupes ont étudié les propriétés particulières de ce métal à partir des années 2000, menant à des avancées spectaculaires dans le domaine à une vitesse affolante. Leurs efforts durant les premières années se sont énormément concentrés sur le développement de nouvelles réactions en cascade, de nouveaux types de réactivité tout en essayant de rationaliser ceux-ci d'un point de vue mécanistique.²² Cependant, la communauté scientifique s'est rapidement rendu compte du potentiel de la catalyse à l'or en tant qu'outil efficace pour la synthèse totale au vu des conditions douces dans lesquelles s'effectuent les réactions les plus complexes. L'or permet souvent des réactions inédites ou des cascades raccourcissant ainsi le nombre d'étapes nécessaires pour atteindre une cible donnée. Son utilisation en synthèse permet donc aussi de respecter l'idée d'économie d'atomes et d'étapes déjà évoquée précédemment.

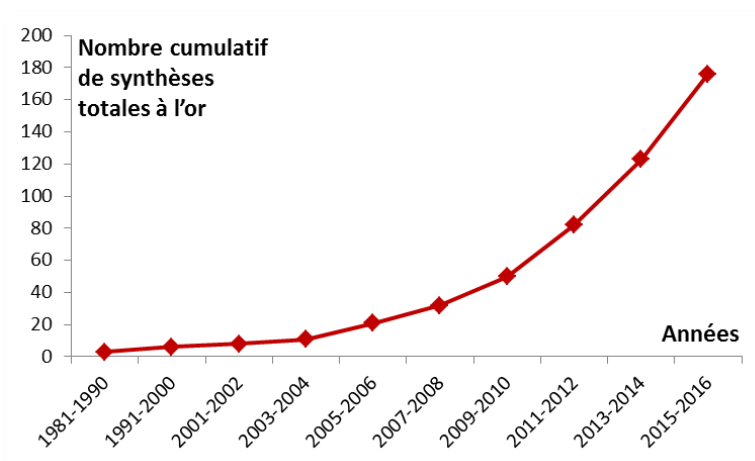


Schéma 4 – Evolution croissante du nombre de publications de synthèses totales comportant une étape clé catalysée à l'or

²⁰ a) Forke, R.; Gruner, K. K.; Knott, K. E.; Auschill, S.; Agarwal, S.; Martin, R.; Böhl, M.; Richter, S.; Tsiavaliaris, G.; Fedorov, R.; Manstein, D. J.; Gutzeit, H. O.; Knölker, H.-J. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1975. b) Xu, P.-F.; Wei, H. In *Catalytic Cascade Reactions*; John Wiley & Sons, Inc, 2013; pp 283–331.

²¹ a) Ito Y., Sawamura M., Hayashi T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405. b) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. c) Togni, A.; Pastor, S. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649. d) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415. e) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.

²² Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

Le nombre de publications sur l'utilisation de l'or en synthèse totale illustre bien cet engouement et a évolué de façon croissante au cours des 15 dernières années grâce à la réserve très étoffée de transformations disponibles dans la littérature (Schéma 4)²³ et l'or continuera probablement à apporter des solutions dans le futur en synthèse totale comme générateur puissant de complexité moléculaire.

II. Pourquoi l'or ?

Depuis sa découverte à la fin de la Préhistoire, l'or a séduit civilisations après civilisations grâce à sa brillance et sa malléabilité. Métal précieux car relativement rare mais surtout inaltérable, l'or est devenu symbole de richesse, de pouvoir et est souvent utilisé lors de cultes religieux. Il a été utilisé à la fois comme monnaie d'échange, en joaillerie ou encore pour la confection d'œuvres d'art au fil des siècles. Ses propriétés de métal inerte, exacerbant son utilisation dans ces différents domaines, ont malheureusement fortement retardé l'étude de ce métal pour de potentielles applications en chimie. Il semblerait malgré tout que l'or possède d'autres atouts longtemps ignorés, et dont la découverte a mené à la véritable "ruée vers l'or" des chimistes organiciens que nous connaissons actuellement.

II.1. Pour ses propriétés particulières

L'or, tout comme le cuivre et l'argent, fait partie des métaux de transition du groupe 11 et sa structure électronique est la suivante : $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$. Le potentiel de ce métal en catalyse, bien que découvert tardivement, supplante à présent celui de ses voisins par bien des aspects dont la source nous mène aux travaux d'Albert Einstein.

II.1.1. Le plus relativiste des éléments

II.1.1.1. Petite cause, grands effets

Bien que l'équation de Schrödinger de 1926 permette de décrire l'évolution dans le temps d'une particule possédant une certaine masse et les niveaux d'énergie des orbitales de l'atome d'hydrogène de façon correcte,²⁴ elle n'est pas applicable aux systèmes dans lesquels les électrons se déplacent à une vitesse s'approchant de celle de la lumière.

²³ a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766. b) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448. c) Zhang, Y.; Luo, T.; Yang, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489. d) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331.

²⁴ Schrödinger E. *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1049.

En 1928, l'équation de Dirac²⁵ a permis de décrire ces systèmes en rendant l'équation de Schrödinger compatible avec les principes de la relativité restreinte évoqués par Einstein en 1905.²⁶ En effet, cette théorie de la relativité implique qu'une particule ayant une vitesse significative par rapport à la célérité de la lumière voit sa masse augmenter selon la relation suivante :

$$m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}}$$

avec m la masse corrigée ou relativiste, m_0 la masse au repos ou masse non relativiste, v la vitesse de la particule et c la vitesse de la lumière.

La vitesse moyenne des électrons des couches internes d'un atome, qui sont ceux qui possèdent l'énergie cinétique la plus élevée, augmente en fonction du numéro atomique Z de l'atome considéré. Le gain de masse des électrons, selon la relation précédente, est donc d'autant plus important que l'atome est lourd. La théorie de la relativité a un impact sur les spectres atomiques de tous les éléments du tableau périodique et doit être prise en compte pour expliquer les propriétés de ceux-ci, mais ce sont les éléments à partir de la période 5 qui seront les plus influencés.

La relativité joue donc un rôle non négligeable en chimie,²⁷ avec notamment deux conséquences principales qui impactent fortement les orbitales atomiques. Celles-ci sont illustrées ci-dessous dans le cas de l'atome d'or.^{28,29}

La première est appelée communément "l'effet relativiste direct" et consiste en la contraction des orbitales s et p par rapport à leurs analogues non relativistes, allant de pair avec une stabilisation énergétique de ces orbitales. Cette contraction est due au fait que le rayon de Bohr d'un électron est inversement proportionnel à la masse de l'électron selon l'équation suivante:³⁰

$$r_B = \frac{4\pi\epsilon_0\hbar}{m_e e^2}$$

avec r_b le rayon de Bohr, ϵ_0 la permittivité du vide, m_e la masse d'un électron et e la charge élémentaire

²⁵ Dirac, P. A. M. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* **1928**, 117, 610.

²⁶ Einstein A. in *Relativity : The Special and General Theory*, **1920**.

²⁷ a) Pyykkö, P. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2012**, 63, 45. b) Schwerdtfeger, P. **2014**, *Relativity and Chemical Bonding, in The Chemical Bond : Fundamental Aspects of Chemical Bonding* (eds G. Frenking and S. Shaik), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.

²⁸ Pour des revues théoriques sur l'or, voir : a) Pyykkö, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4412. b) Pyykkö, P. *Inorganica Chim. Acta* **2005**, 358, 4113. c) Pyykkö, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1967.

²⁹ a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, 446, 395. b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

³⁰ Bohr, N. *Philos. Mag.* **1913**, 26, 1.

Les orbitales s et p au voisinage du noyau se contractent de manière significative mais les orbitales de moment dipolaire plus élevé d et f sont plus diffuses et subissent beaucoup moins cet effet direct. La contraction des orbitales ns et $(n-1)p$ génère un effet écran important qui engendre une expansion des orbitales d et f correspondantes car celles-ci sont moins attirées par le noyau. Dans le cas de l'or, si l'on ne considère que les orbitales de valence, on observera donc une contraction de l'orbitale $6s$, traduite par un niveau d'énergie plus bas pour cette orbitale, tandis que l'expansion des orbitales $5d$ provoquera une déstabilisation énergétique de ces dernières (Schéma 5).³¹

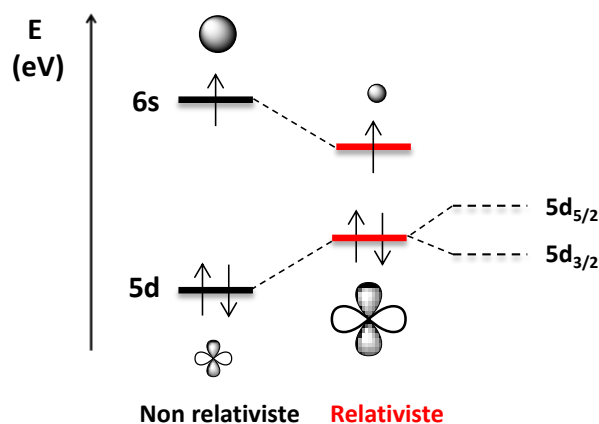


Schéma 5 – Représentation schématique de l'impact des effets relativistes sur les orbitales de valence de l'or

Les travaux de Pyykkö et Desclaux ont montré que la contraction de l'orbitale $6s$ était de plus en plus prononcée avec le remplissage des orbitales $4f$ le long du tableau périodique jusqu'à atteindre une contraction maximale lorsque l'orbitale $5d$ est remplie, faisant de l'or l'élément de loin le plus impacté par ces effets (Schéma 6).³²

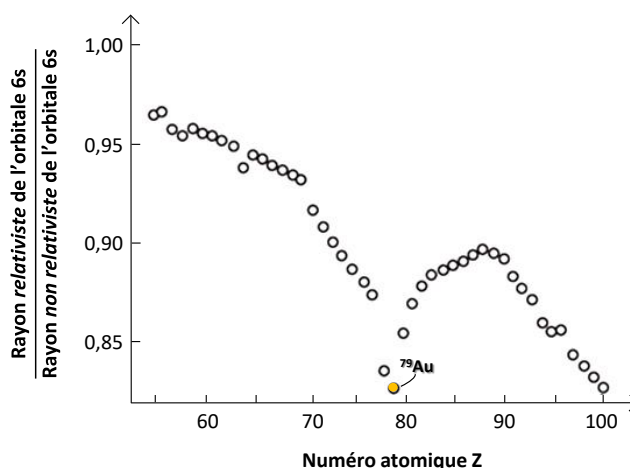


Schéma 6 – Impact des effets relativistes sur le rayon des orbitales $6s$ des éléments $55 <Z < 100$ ³²

³¹ Vallet, V. *Act. Chim.* **2003**, 260, 3.

³² Pyykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 276.

La deuxième conséquence importante est le couplage spin-orbite, qui est le couplage du moment magnétique d'un électron avec celui généré par son mouvement orbitalaire ainsi que celui des électrons qui l'entourent. Celui-ci est d'autant plus important que les atomes sont lourds, et dans le cas de l'or, il est à l'origine de l'éclatement de l'orbitale $5d$ en deux composantes $5d_{5/2}$ et $5d_{3/2}$ représentées sur le Schéma 5.³¹

L'accumulation de toutes ces observations permet d'expliquer le potentiel d'ionisation élevé de cet élément en comparaison avec ses éléments voisins, l'électron $6s$ étant plus proche du noyau suite à la forte contraction de l'orbitale, mais également la forte électronégativité de l'or (Schéma 7).^{29b} Celle-ci, de 2,54 sur l'échelle de Pauling, fait de l'or le plus électronégatif des métaux avec une valeur très proche de celle du carbone. Cet effet a une grande incidence sur la réactivité car les liaisons Au-C sont robustes du fait de leur faible polarisation.

	$\chi = 1,90$ Cu $3d^{10} 4s^1$ EI = 7,73	
	$\chi = 1,93$ Ag $4d^{10} 5s^1$ EI = 7,58	
$\chi = 2,28$ Pt $4f^{14} 5d^9 6s^1$ EI = 8,96	$\chi = 2,54$ Au $4f^{14} 5d^{10} 6s^1$ EI = 9,23	$\chi = 2,00$ Hg $4f^{14} 5d^{10} 6s^2$ EI = 10,44

Schéma 7 – Comparaison des propriétés électroniques de l'or avec Cu, Ag, Pt et Hg^{29b}

II.1.1.2. L'or cationique : Une espèce aurophile et acide de Lewis

Les degrés d'oxydation connus de l'or peuvent varier de $-I$ (grâce à la forte affinité électronique de l'or découlant des effets relativistes) à $+V$ mais les plus stables, Au(I) et Au(III), sont également les cations les plus utilisés en catalyse homogène.³³

II.1.1.2.1. Liaisons faibles Au-Au

Dans les années 80, des structures cristallines de complexes d'or(I) ont montré des distances entre deux atomes d'or très faibles au sein du cristal, de l'ordre de 2,8 à 3,5 Å, révélatrices d'une

³³ Pour des exemples récents (rares !) de catalyse à l'or(II), voir : a) Reiner, B. R.; Bezpalko, M. W.; Foxman, B. M.; Wade, C. R. *Organometallics* **2016**, *35*, 2830. b) Tkatchouk, E.; Mankad, N. P.; Benitez, D.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14293.

interaction entre ces deux entités pourtant chargées positivement.³⁴ Ces observations ont permis à Schmidbaur en 1988³⁵ d'introduire pour la première fois le terme d'aurophilie pour décrire ce phénomène, depuis largement étudié³⁶ et même généralisé à la métalophilie.³⁷ En effet, de nombreux métaux peuvent être concernés par ce phénomène s'ils possèdent une couche électronique de valence pleine, les métaux en d^{10} étant les plus courants. Cependant, l'élément le plus impacté est encore une fois l'or, cette interaction étant exacerbée dans le cas de ce métal par les forts effets relativistes. De par ces effets, les orbitales $5d$ pleines et $6p$ vides sont proches en énergie et peuvent ainsi fortement interagir entre elles. Cette interaction permet la formation d'orbitales hybrides $5d-6p$. La liaison $\text{Au}\cdots\text{Au}$, d'une force comparable à celle d'une liaison hydrogène (soit entre 5 et 15 kcal.mol^{-1}), est créée par un recouvrement entre deux de ces orbitales $5d-6p$ provenant des deux cations métalliques dans le cas de l'or(I) (Schéma 8).³⁸

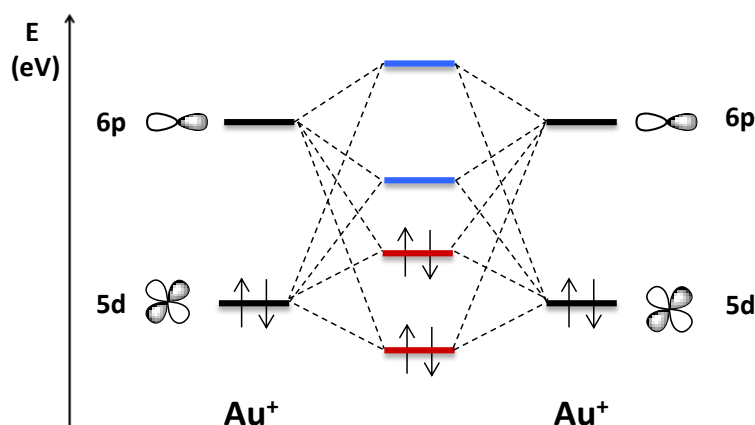


Schéma 8 – Représentation schématique des interactions orbitales impliquées pour la formation de liaisons aurophiles dans le cas de l'or(I)³⁹

De très nombreux travaux en découlent, notamment des études théoriques²⁸ mais également en chimie supramoléculaire avec la formation d'agrégats, de clusters et de nanoparticules ou encore pour des applications en photophysique.^{36c}

L'exploitation de cette affinité entre deux cations aureux est devenue omniprésente en chimie de l'or, et ses applications en catalyse homogène font actuellement couler beaucoup d'encre.⁴⁰ La

³⁴ Jones, P. G. *Gold Bull.* **1981**, *14*, 102.

³⁵ Scherbaum, F.; Grohmann, A.; Huber, B.; Krüger, C.; Schmidbaur, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1544.

³⁶ a) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931. b) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem Soc Rev* **2012**, *41*, 370.

c) Raubenheimer, H. G.; Schmidbaur, H. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91*, 2024.

³⁷ Che, C.-M.; Lai, S. W. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1296.

³⁸ Doerrer, L. *Dalton trans.* **2010**, *39*, 3543.

³⁹ Schéma retravaillé à partir d'une figure de la référence 38.

⁴⁰ Pour une revue sur les effets positifs et négatifs de l'aurophilie sur la catalyse à l'or(I): Weber, D.; Gagné, M. R. In *Homogeneous Gold Catalysis*; Slaughter, L. M., Ed.; Springer International Publishing: Cham, **2014**, 357, 167. Pour une revue sur le concept de dualité en catalyse à l'or: Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864. Pour une référence sur l'utilisation de clusters d'or en solution: Oliver-Meseguer, J.; Cabrero-Antonino, J. R.; Domínguez, I.; Leyva-Pérez, A.;

complexité apportée à la compréhension mécanistique de réarrangements à l'or par la prise en compte de ce phénomène est considérable.

II.1.1.2.2. Acidité de Lewis

Quoiqu'il en soit, la propriété la plus exploitée ces quinze dernières années reste sans nul doute le fort caractère acide de Lewis des cations de l'or. Dans le cas de l'or(I) ($5d^{10} 6s^0$), l'orbitale $6s$ devient l'orbitale la plus basse vacante (BV). Son faible niveau énergétique dû aux effets relativistes (Schéma 5) confère à cette espèce cationique un fort caractère d'acide de Lewis, la rendant apte à activer des liaisons C–C multiples de type alcynes, alcènes ou allènes face à l'addition de nucléophiles variés.⁴¹ L'or(III) a également été décrit à maintes reprises comme étant un bon acide de Lewis carbophile, ou acide de type π . Ces deux cations sont également de bons acides de Lewis σ , capables de former des complexes avec des hétéroatomes, comme des acides de Lewis plus classiques de type BF_3 . Cette réactivité particulière de l'or permet ainsi la création de réactions dites en cascade en jouant sur les différentes activations au cours d'une même transformation.

Toutes ces propriétés font que l'or est capable de catalyser des réactions dans des conditions très douces et de manipulation idéales. En effet, l'attrait des chimistes de synthèse pour cet élément est aussi dû au fait que l'or sous forme de complexes est tolérant à l'oxygène et la plupart des réactions sont compatibles avec la présence de traces d'eau, évitant ainsi la purification systématique de solvants. Les complexes couramment utilisés sont aussi très faciles d'accès, permettant facilement à des non-spécialistes de l'or d'envisager leur utilisation pour une réaction particulière.

II.1.2. Impact sur les interactions or-ligand

II.1.2.1. Types de complexes d'or

L'or(I) a un nombre de coordination de 2 et forme préférentiellement des complexes de géométrie linéaire de type $LAuX$.^{42,43} Ceux-ci possèdent un ligand coordonné à l'atome d'or (L) et un contre-ion (X) pouvant être lié au centre métallique de façon covalente et/ou électrostatique. Les ligands courants sont des phosphines, carbènes N-hétérocycliques ou encore phosphites et possèdent un caractère σ -donneur mais également π -accepteur plus ou moins prononcé (Schéma 9). L'or étant un métal très enclin à faire de la rétrodonation du fait de la déstabilisation relativiste de ses orbitales $5d$

Corma, A. *Science* **2012**, 338, 1452. Pour une référence sur la gem-diauration : Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 8466.

⁴¹ Soriano, E.; Marco-Contelles, J. Structure, Bonding, and Reactivity of Reactant Complexes and Key Intermediates. In *Computational Mechanisms of Au and Pt Catalyzed Reactions*; Soriano, E., Marco-Contelles, J., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2011; 302, 1.

⁴² Au cours de ces travaux de thèse, l'accent a été mis sur l'utilisation de complexes d'or(I) pour effectuer des transformations chimiques. La fabrication, la coordination et les différents types de complexes d'or(III) ne seront donc pas détaillés par souci synthétique. Pour une revue récente sur les grands types de catalyseurs à l'or(I) et (III), voir: Ranieri, B.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7103.

⁴³ Pour des exemples d'or tri- et tétracoordiné, voir: Gimeno, M. C.; Laguna, A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 511.

(Schéma 5), le choix du ligand utilisé lors d'une transformation peut fortement changer le cours de celle-ci en favorisant ou défavorisant cette rétrodonation vers le ligand.

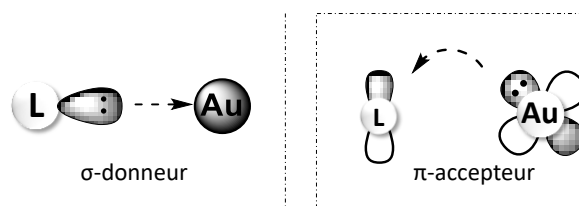


Schéma 9 – Interactions de l'or avec son ligand

II.1.2.2. Préparation des catalyseurs

L'or est le métal du groupe 11 le moins apte à augmenter sa sphère de coordination, la forme linéaire étant stabilisée et favorisée par interactions aurophiles intermoléculaires.⁴⁴ Le catalyseur idéal doit donc être une bonne source de $[LAu]^+$ afin de libérer un site de coordination pour le substrat et permettre une activité catalytique, impliquant donc une certaine labilité du contre-ion X^- . Il doit de préférence également être soluble dans les solvants organiques usuels, stable à l'air, à la chaleur et à la lumière. La préparation de telles entités est donc cruciale.

Une des méthodes existantes pour les obtenir consiste en la protonation de complexes de type L-Au-R où R est dans la plupart des cas un alkyle, mais elle nécessite souvent l'utilisation d'acides forts dont la base conjuguée est peu coordinante.⁴⁵ Quelques alternatives ont été développées pour éviter d'avoir recours à des acides forts,⁴⁶ mais cette méthode n'est pour cette raison pas la plus utilisée.

De façon plus commune, les catalyseurs d'or(I) utilisés en milieu homogène sont fabriqués à partir de sels d'or(III) commerciaux, typiquement $NaAuCl_4$, réduits en halogénures d'or(I) en présence d'un dérivé de thiol comme le thiodiéthanol par exemple, soluble dans l'eau (Schéma 10 – Eq. 1). Le complexe halogéné est ensuite obtenu par précipitation à l'ajout du ligand désiré (L), libérant ainsi le thiodiéthanol jusqu'alors complexé sur l'or (Schéma 10 – Eq. 2). Le complexe $LAuX$ peut être isolé et conservé à l'air car la liaison covalente entre l'or et l'halogène rend celui-ci stable. Finalement, il est possible d'échanger le contre-ion halogénure (X) par d'autres anions moins coordinants (Y) en utilisant le sel d'argent correspondant, formant le complexe actif par précipitation de l'halogénure d'argent AgX (Schéma 10 – Eq. 3).⁴⁷

⁴⁴ Schwerdtfeger, P.; Hermann, H. L.; Schmidbaur, H. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1334.

⁴⁵ Roth, K. E.; Blum, S. A. *Organometallics* **2010**, *29*, 1712.

⁴⁶ Hueber, D.; Hoffmann, M.; Louis, B.; Pale, P.; Blanc, A. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 3903.

⁴⁷ Al-Sa'Ady, A. K.; McAuliffe, C. A.; Parish, R. V.; Sandbank, J. A.; Potts, R. A.; Schneider, W. F. A General Synthesis for Gold(I) Complexes. In *Inorganic Syntheses*; Kirschner, S., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1985, Vol. 23, 191.

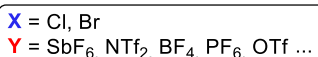
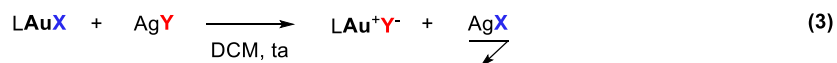
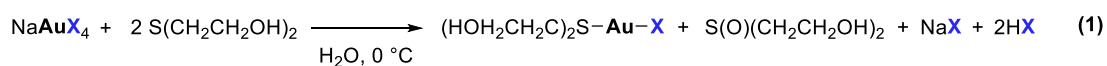


Schéma 10 – Synthèse des complexes d'or(I) usuels en catalyse homogène

Un grand nombre de complexes est donc aisément accessible par cette méthode, permettant à la fois de faire varier le ligand (L), mais également le contre-ion (Y). Lorsque ce dernier est trop labile, les complexes obtenus sont trop réactifs pour être isolés et doivent donc être générés *in situ*, avant l'addition du substrat. Jusque récemment, le chlorure d'argent formé lors de l'échange de contre-ion était considéré comme non réactif et souvent laissé dans le milieu réactionnel lors de la réaction catalysée à l'or. Cependant, il a été depuis prouvé que les sels d'argent résiduels pouvaient jouer un rôle non négligeable lors de la catalyse et que certaines réactions pouvaient être catalysées par des espèces bimétalliques,⁴⁸ encourageant alors le développement de nombreux autres processus d'activation des catalyseurs d'or.⁴⁹ Parmi ceux-ci, des activations par des sels de métaux alcalins, par des dérivés de cuivre, zinc ou d'autres acides de Lewis ont été développées.

Gagosz⁵⁰ et Echavarren⁵¹ ont fortement contribué à la résolution de ce problème d'activation *in situ* en décrivant des catalyseurs d'or(I) très réactifs mais stables, pouvant être isolés, purifiés et conservés à l'air.

Le premier a proposé l'utilisation du contre-ion triflimidure (NTf_2^-), dans un premier temps en présence du ligand triphénylphosphine, puis généralisé à tous types de ligands. En l'espace de dix ans, ce contre-ion est devenu l'un des trois plus répandus en catalyse homogène, apportant un bon compromis entre réactivité et stabilité du complexe (Schéma 11).⁵² Le second a combiné un contre-ion peu coordonnant, l'hexafluoroantimonate (SbF_6^-), avec un ligand de type Buchwald permettant de stabiliser l'espèce d'or cationique. La préparation et l'isolement de ce complexe sont possibles par addition d'une molécule de solvant coordonnant de type acétonitrile.

⁴⁸ Première mise en évidence : a) Weber, D.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* 2009, 11, 4962. Pour des exemples récents, voir: b) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 9012. c) Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* 2013, 15, 5782. d) Lu, Z.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* 2015, 17, 4534.

⁴⁹ a) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Z. Naturforsch.* 2011, 66b, 329 ainsi que les références citées. b) Zhdanko, A.; Maier, M. E. *ACS Catal.* 2015, 5, 5994 et références 7 et 8.

⁵⁰ Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* 2005, 7, 4133.

⁵¹ a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6178. b) Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 5455.

⁵² Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* 2015, 5, 1638.

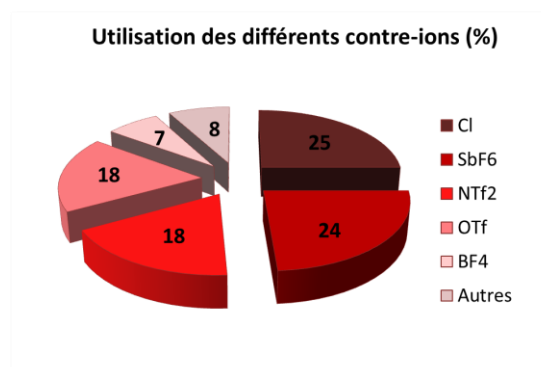


Schéma 11 – Répartition de l'utilisation des contre-ions courants en catalyse homogène à l'or (complexes ou sels)⁵²

De nombreuses études à l'heure actuelle portent sur les effets des ligands et des différents contre-ions sur la catalyse,^{52,53} pour essayer de mettre au point les catalyseurs optimaux pour chaque type de réaction, et bien entendu, dans le but de développer la catalyse à l'or en version asymétrique.⁵⁴

La facilité d'accès aux catalyseurs d'or a joué et continue de jouer un rôle non négligeable dans l'engouement que les chimistes de synthèse portent à la catalyse homogène à l'or, en comparaison avec d'autres métaux de transition pour lesquels la manipulation sous atmosphère inerte est encore souvent indispensable.

Cependant, il est important de noter que de faibles « turnover numbers » (TON) sont encore souvent observés en catalyse à l'or, nécessitant l'utilisation de catalyseur dans des quantités allant rarement en dessous du pourcent molaire. Ceci est dû à la facilité avec laquelle l'or cationique peut former des espèces non réactives par réduction en Au⁰ (miroirs d'or), par formation de nanoparticules d'or ou par complexation avec deux ligands bloquant le site de coordination pour le substrat.^{55,56}

II.1.3. Une carbophilie exacerbée de l'or cationique: Activation de liaisons multiples

La propriété de l'or(I) la plus exploitée en catalyse à l'heure actuelle est sa forte capacité à activer des liaisons multiples de type alcène, allène, mais surtout alcyne, rendant celles-ci réactives face à l'addition de nucléophiles variés (Schéma 12). Ce fort caractère d'acide de Lewis π permet une grande sélectivité en terme de réactivité de ces complexes lors d'additions nucléophiles intra- ou inter-

⁵³ a) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697. b) Biasiolo, L.; Del Zotto, A.; Zuccaccia, D. *Organometallics* **2015**, *34*, 1759. c) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.

⁵⁴ a) Wang, Y.-M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889. b) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567.

⁵⁵ Kumar, M.; Jasinski, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 3113.

⁵⁶ Dismutation de AuCl en Au⁰ et AuCl₃ : a) Vogler, A.; Kundely, H. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219-221*, 489. b) Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10*, 484. c) Lemièrre, G.; Gandon, V.; Agenet, N.; Goddard, J.-P.; de Kozak, A.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596.

moléculaires. Ce type de réaction est devenu un outil puissant en synthèse pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

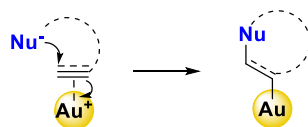


Schéma 12 – Activation et réactivité d'un système π en présence d'un complexe d'or(I)

II.1.3.1. Nature de l'interaction et orbitales impliquées⁴¹

Une étude théorique des liaisons entre l'éthylène et l'acétylène avec des complexes de métaux de transition a été effectuée par le groupe de Frenking à l'aide de la méthode d'"Energy Decomposition Analysis".⁵⁷ Ils ont ainsi pu montrer que les interactions entre l'or et ces deux composés étaient en grande partie électrostatiques, le caractère covalent de la liaison étant d'environ 40 %. Celui-ci provient de différentes contributions d'après le modèle de Chatt-Dewar-Duncanson entre les orbitales de la liaison multiple et du métal, et sont à la fois de type σ -donneur et π -accepteur (Schéma 13).^{29b}

La composante principale de cette interaction provient d'un recouvrement entre une orbitale π de l'acétylène avec une orbitale vide du métal. L'or(I) étant d^{10} , c'est une hybridation entre l'orbitale dz^2 et l'orbitale vacante $6s$ proches en énergie qui permet ce recouvrement de type σ . La deuxième composante la plus importante est due à la rétrodonation d'une orbitale d pleine de l'or vers une orbitale π^* de l'acétylène.

⁵⁷ Nechaev, M. S.; Rayón, V. M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134.

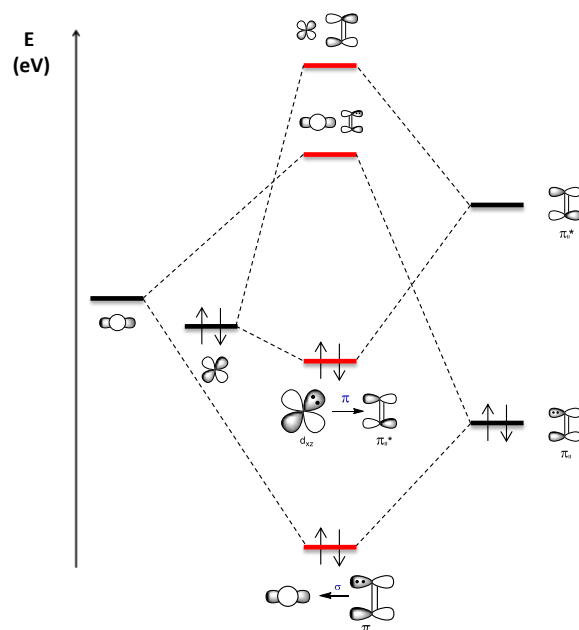


Schéma 13 – Coordination (simplifiée) de l'acétylène avec Au^+ selon le modèle de Chatt-Dewar-Duncanson⁵⁸

Deux interactions additionnelles doivent être également considérées dans le cas des alcynes (en comparaison avec les alcènes), car ils possèdent une deuxième orbitale π pleine perpendiculaire à la liaison or-alcyne. En effet, celle-ci peut également être engagée dans une liaison de type π vers une orbitale hybride du métal de géométrie compatible (Schéma 14 – droite). L'orbitale π^* correspondante pourra également être la cible de rétrodonation de la part du métal, mais les calculs ont montré que cette dernière composante était négligeable (Schéma 14 – gauche).

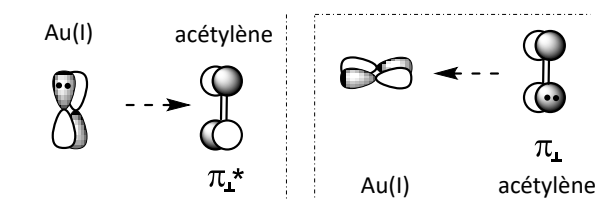


Schéma 14 – Interactions additionnelles entre l'acétylène et l'or(I)

Ces liaisons résultent en la formation d'un complexe alcyne- Au^+ de coordination η^2 , signifiant que le cation métallique est coordonné aux deux carbones de l'alcyne. Considérés comme intermédiaires réactionnels clés lors de la fonctionnalisation de liaisons multiples catalysées à l'or, ces complexes cationiques π -coordinés sont maintenant très bien caractérisés et leur isolement est désormais une ère

⁵⁸ a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71. b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

de recherche active pour une meilleure compréhension de l'impact du ligand, du substrat et de leur coordination sur la réactivité.⁵⁹

II.1.3.2. Alcynophilie

L'or est donc un métal carbophile (et oxo- azaphile), mais une multitude d'exemples dans la littérature a montré que les réactions catalysées à l'or se déroulaient majoritairement au niveau des alcynes, malgré la présence d'autres insaturations (ou hétéroatomes) au sein de la même molécule. Ce phénomène, couramment appelé alcynophilie,⁶⁰ n'est cependant pas synonyme d'affinité plus forte entre un cation aureux et un alcyne qu'entre celui-ci et un alcène par exemple.

Au contraire, l'or se coordine préférentiellement à une double plutôt qu'à une triple liaison⁶⁰ car les alcènes sont de meilleurs groupements σ -donneurs (composante majeure de l'interaction comme décrit au Schéma 13), provoquant une stabilisation du complexe Au⁺-éthylène de l'ordre de 10 kcal.mol⁻¹ par rapport au complexe Au⁺-acétylène. La différence se fait donc lors de l'addition d'un nucléophile, qui sera favorisée sur le complexe le plus électrophile. La BV du complexe Au⁺-acétylène étant intrinsèquement plus basse en énergie que celle de son équivalent éthylénique, les alcynes sont généralement le siège de la réactivité dans le cas d'additions nucléophiles, même au sein de molécules complexes.

II.2. Construction de complexité moléculaire à partir d'alcynes activés par l'or(I)

Toutes les propriétés de l'or cationique ont permis le développement d'une large palette de nouvelles transformations, dont les principales sont des cycloisomérisations,⁶¹ des cycloadditions,⁶² des réarrangements sigmatropiques⁶³ ou encore, plus récemment, des cyclisations oxydantes⁶⁴ ou des couplages en présence d'oxydants forts permettant d'outrepasser les limites dues au fort potentiel d'oxydo-réduction de ce métal ($E^0(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+) = 1,36 \text{ V}$; $E^0(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^0) = 1,52 \text{ V}$).⁶⁵

Les complexes d'or(I) sont à présent les catalyseurs les plus puissants connus pour l'activation d'alcynes en conditions homogènes⁶⁶ grâce à la sélectivité élevée qu'ils présentent même en présence de substrats complexes et permettent de vastes applications synthétiques. Nous nous concentrerons

⁵⁹ Brooner, R. E. M.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11714.

⁶⁰ García-Mota, M.; Cabello, N.; Maseras, F.; Echavarren, A. M.; Pérez-Ramírez, J.; Lopez, N. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1624.

⁶¹ Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.

⁶² López, F.; Mascareñas, J. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075.

⁶³ Gutierrez, O.; Kozlowski, M. C. In *Understanding Organometallic Reaction Mechanisms and Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 93–120.

⁶⁴ Revue sur les réactions d'oxydation en catalyse à l'or: Zheng, Z.; Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4448.

⁶⁵ a) Hopkinson, M. N.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248. b) Joost, M.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15022.

⁶⁶ a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. b) Debrouwer, W.; Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2975.

plus spécifiquement sur la réactivité des alcynes en présence d'or(I) et de nucléophiles, celle-ci ayant été étudiée tout au long de ces travaux de thèse sur divers substrats.

II.2.1. Réaction d'addition nucléophile sur les alcynes : Mécanisme général d'activation par un centre métallique

La création de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par addition d'un nucléophile sur un alcyne en présence de quantités catalytiques d'or(I) est la réaction la plus courante impliquant ces complexes cationiques. Leur fort caractère d'acide de Lewis π leur permet de rendre une triple liaison non activée par des groupements spécifiques réactive vis-à-vis de l'addition d'un nucléophile.

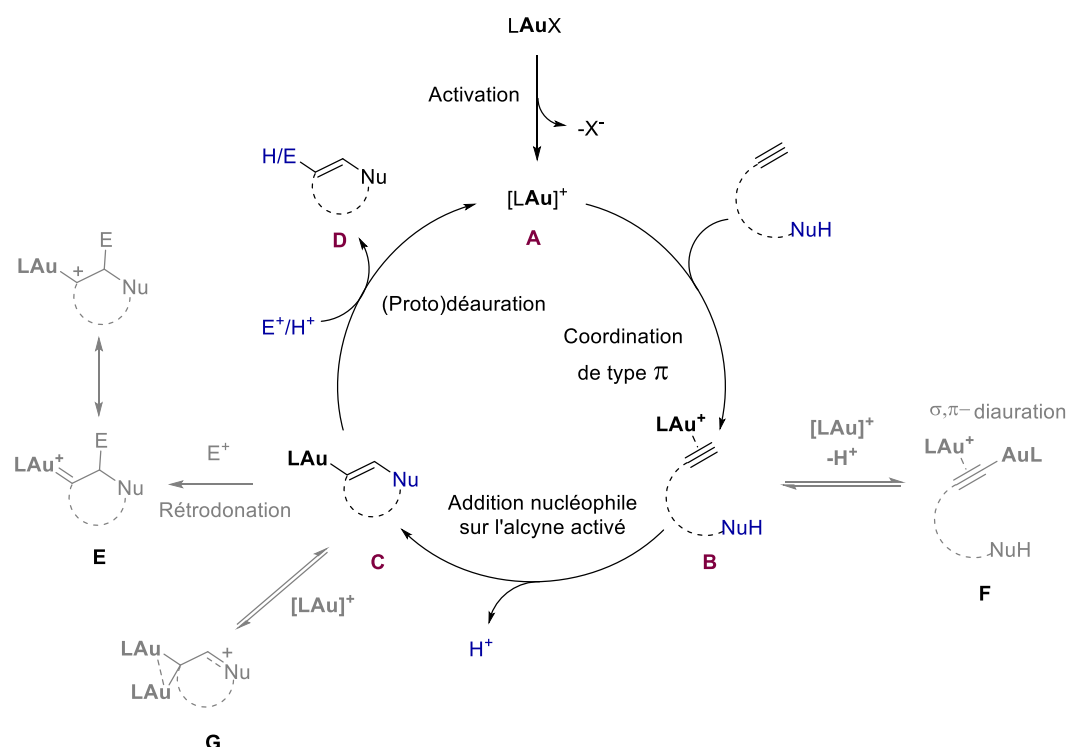


Schéma 15 – Mécanisme simplifié de l'addition de nucléophiles sur un alcyne activé par l'or(I)⁶⁷

La première étape consiste en l'activation du catalyseur halogéné LAuX, de façon à générer l'espèce active LAu⁺ (Schéma 15 – A) possédant un site de coordination libre pour le substrat. Cette activation peut se faire *in situ* mais également en amont de la réaction dans le cas de complexes cationiques stables (voir II.1.2.2). L'aurophilie joue un rôle non négligeable dans cette étape car elle peut être à l'origine de la formation d'agrégats polynucléaires ou même d'espèces bimétallées Au-Ag capables d'entraver la libération de LAu⁺.⁶⁸ L'espèce cationique A va ensuite activer la triple liaison présente sur le substrat par formation du complexe η^2 évoqué précédemment (Schéma 15 – B), permettant ainsi une addition nucléophile intra- ou intermoléculaire en *anti* sur celle-ci. La création

⁶⁷ Schéma reproduit d'après la référence 40 de Gagné *et coll.*

⁶⁸ Weber, D.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4962.

d'une nouvelle liaison C-Nu conduit à la formation d'un composé de type vinyl-or (Schéma 15 – C) dont l'existence a maintenant été prouvée par l'isolement de nombreux intermédiaires.⁶⁹ Finalement, en fonction des électrophiles présents dans le milieu réactionnel, la liaison C-Au pourra être clivée par (proto)déauration pour former le produit désiré (Schéma 15 – D) et régénérer le catalyseur actif. Il est important de noter qu'aucune étape d'oxydoréduction impliquant le métal n'est décrite dans ce mécanisme, renforçant l'attrait des chimistes pour ces cations « nobles ».

L'utilisation de nucléophiles protiques de type alcool, phénol, amine, thiol... dans ce type de transformation permet la libération d'un proton au cours du processus qui sera alors disponible pour cette étape de protodéauration finale. Dans le cas de l'addition de nucléophiles aprotiques, il est possible d'ajouter un électrophile dans le milieu (de type I⁺ par exemple) qui sera également capable de jouer ce rôle en piégeant l'intermédiaire vinyl-or. Cependant, en fonction de la réaction étudiée et notamment du type de substrat et de complexe utilisés, une alternative à ce mécanisme peut avoir lieu.

En effet, l'or étant une espèce capable d'effectuer de la rétrodonation, il est possible d'observer l'évolution du vinyl-or en une espèce carbénoïde (Schéma 15 – E) par transfert de densité électronique d'une orbitale 5d pleine de l'or vers une orbitale π vide du substrat. Ces espèces suscitent un réel intérêt de la part de la communauté scientifique et font l'objet de nombreux débats à l'heure actuelle afin de déterminer si leur structure est plutôt de type carbène singulet ou carbocation coordonné à un métal, qui sont les deux structures de résonance limites de ces intermédiaires.⁷⁰ L'isolement et la caractérisation de différentes espèces ont permis de montrer que le caractère carbène ou carbocation était très fortement lié au type de ligand sur l'or ainsi qu'au substrat mis en jeu.⁷¹

II.2.2. Et si deux valaient mieux qu'un ? – Nouvelles considérations mécanistiques

Parmi les multiples exemples de méthodes impliquant la réactivité d'alcyne en catalyse à l'or rapportés jusqu'en 2008, la grande majorité était basée sur une activation π de la triple liaison par un atome d'or, comme décrit dans le paragraphe précédent. Cependant, en 2008, Toste *et coll.* ont proposé une activation simultanée d'un substrat par deux atomes d'or dans le cas d'une cycloisomérisation d'ényne.⁷² Des molécules organiques activées par deux centres métalliques sur une même triple liaison sont depuis largement étudiées, apportant un œil neuf sur la réactivité des alcynes vrais en catalyse à l'or. En effet, une σ,π -diauration du substrat peut avoir lieu, menant à

⁶⁹ Premier exemple isolé : a) Liu, L.; Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642. b) Weber, D.; Tarselli, M. A.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733. Premier exemple à partir d'un alcyne : c) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247. Revues : d) Yang, W.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941. e) Liu, L.-P.; Hammond, G. B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. f) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232. g) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2009**, *42*, 275.

⁷⁰ a) Harris, R. J.; Widenhofer, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533. b) Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 7332. c) Seidel, G.; Gabor, B.; Goddard, R.; Heggen, B.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 879. d) Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807. e) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482.

⁷¹ Une réactivité de type carbénique n'ayant pas été exploitée au cours de ces travaux de thèse, nous n'entrerons pas dans la description détaillée de ces intermédiaires, très documentés dans la littérature.

⁷² Cheong, P. H.-Y.; Morganelli, P.; Luzung, M. R.; Houk, K. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517.

l'intermédiaire bimétallé possédant une liaison σ avec un atome d'or en position terminale de l'alcyne et une liaison de type π avec un second centre métallique coordonné sur ce même alcyne (Schéma 15 – F).⁷³ Dans le cas de substrats de type diyne, chacune des triples liaisons peut être activée par un de ces deux modes de liaison, permettant l'explication de résultats expérimentaux impossibles à rationaliser en ne considérant l'implication que d'un seul atome d'or au cours du mécanisme.

D'autre part, en 2009, Gagné *et coll.* puis Fürstner *et coll.* en 2010 ont montré que la diauration géminale des intermédiaires vinyl-or pouvait être un mécanisme entrant en compétition avec la déauration de ces espèces, apportant une dimension nouvelle aux mécanismes qui avaient été rapportés et acceptés jusque-là.⁷⁴ Ces espèces, stables et dans certains cas peu promptes à subir un clivage protolytique, peuvent être une explication à l'observation de turnovers très bas lors de réactions catalytiques, la concentration en catalyseur actif LAu^+ étant fortement diminuée par la formation de ces intermédiaires diaurés (Schéma 15 – G).

Cette nouvelle dimension mécanistique de la catalyse à l'or en est encore à ses débuts mais il semblerait que l'aurophilie nous réserve encore bien des surprises, ouvrant toujours la voie à plus de perspectives en termes de réactivité de ces espèces d'or cationiques.

III. L'or en synthèse totale

Les nombreuses et diverses méthodes développées en catalyse homogène à l'or pour la formation de squelettes carbonés complexes mais également de molécules comportant des hétéroatomes ont montré une tolérance très importante à une multitude de groupements fonctionnels, débouchant naturellement sur leur application pour la synthèse totale de molécules naturelles. Les faibles quantités de catalyseur, de l'ordre de 1 à 15 mol%, les conditions douces, la stabilité des catalyseurs à l'air, la chimiosélectivité élevée issue des propriétés énoncées au cours du paragraphe précédent sont autant d'atouts dont se sont désormais emparés les synthétistes pour aller au-devant de nouveaux défis.

⁷³ a) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Organometallics* **2012**, *31*, 644. b) Gomez-Suarez, A.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8156. c) Weber, D.; Gagné, M. R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 335. d) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864.

⁷⁴ a) Weber, D.; Tarselli, M. A.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733. b) Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466.

III.1. Grands types de réactions ayant permis l'obtention de molécules naturelles

Loin d'être exhaustive, cette section a pour but de mettre en avant des synthèses totales remarquables ayant au moins une étape clé à l'or, ainsi que les méthodes les plus exploitées pour une application à la synthèse de structures complexes. Trois revues sont entièrement consacrées aux synthèses totales comportant une étape à l'or jusqu'à l'année 2015, cette section s'y réfère donc ainsi qu'aux publications citées dans celles-ci.⁷⁵ Les synthèses plus récentes sont référencées.

Le groupe de Hashmi a récemment procédé à une analyse de la littérature de façon à déterminer quelles réactions catalysées à l'or étaient les plus utilisées à cette fin, et si une évolution au cours de la dernière décennie était notable.^{23b} Cette veille bibliographique met en avant plusieurs classes de réactions (Schéma 16): les hydrofonctionnalisations dont l'exploitation est en constante évolution ainsi que les cycloisomérisations, notamment à partir de substrats de type énynes, en ressortent comme les deux réactions les plus appliquées en synthèse totale. De récents développements en chimie de l'or ont également permis l'apparition de réactions d'oxydation, mais également de réactions en cascade pour fabriquer les corps carbonés, azotés ou oxygénés de structures complexes.

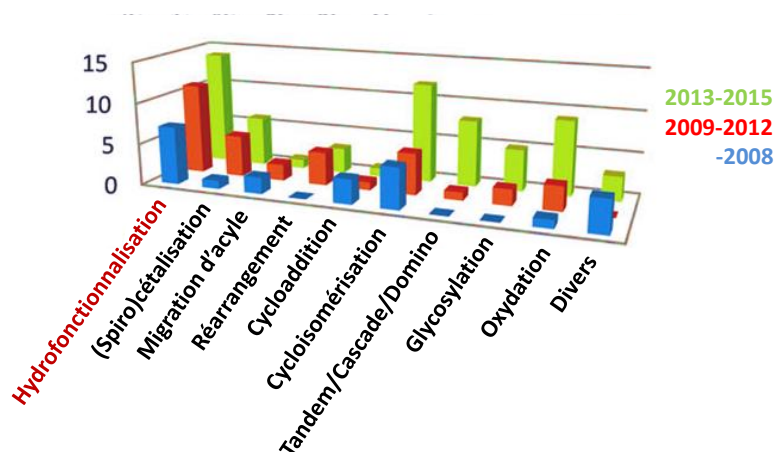


Schéma 16 – Evolution du nombre de publications de synthèses totales comportant une étape clé catalysée à l'or par grandes classes de réactions⁷⁶

Bien que les alcynes soient les insaturations les plus exploitées pour leur activation en catalyse à l'or, de nombreuses synthèses totales impliquant des alcènes, des allènes, des diynes et des énynes ont été rapportées ces dernières années. Nous nous concentrerons plus particulièrement sur les alcynes et la création de liaisons carbone-azote dans ce manuscrit par souci de concision, ces travaux de thèse étant consacrés à l'étude de ce type de réactivité.

⁷⁵ Trois revues sont exclusivement consacrées à la synthèse totale de molécules naturelles comportant une étape clé à l'or et se veulent exhaustives jusqu'à septembre 2015: voir références 23a, 23b et 23d.

⁷⁶ Schéma reproduit à partir de la référence 23d

III.1.1. Par la formation de liaisons carbone-carbone

La construction de molécules plus ou moins complexes implique la formation de liaisons carbone-carbone. Plusieurs types de réactions catalysées à l'or ont été exploités afin de créer de telles liaisons, majoritairement par réaction intramoléculaire.

Ainsi, des exemples de cycloadditions ont été rapportés, dont deux récents par le groupe d'Echavarren impliquant une cycloaddition [2+2] pour la formation d'un cyclobutane, présent dans les structures de la rumphellaone A et de la hushinone (Schéma 17).⁷⁷

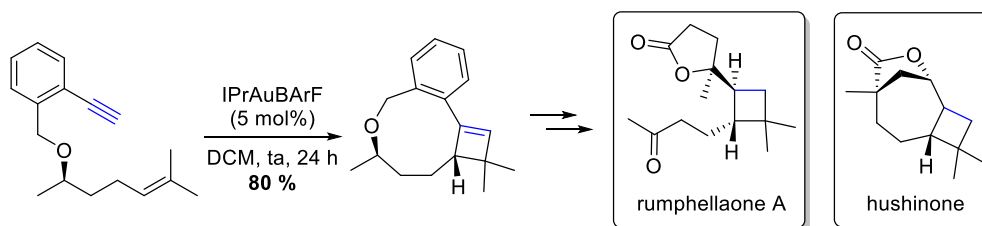


Schéma 17 – Cycloaddition [2+2] catalysée à l'or pour la synthèse de la rumphellaone A et de la hushinone⁷⁷

Des produits naturels polycycliques comportant un ou plusieurs cycles aromatiques ont pu être construits en utilisant une étape d'hydroarylation catalysée à l'or, consistant en l'addition d'un groupement aryle sur une liaison multiple de type allène ou alcyne activée de façon π . Une sous-famille de cette réaction, l'hétéroarylation, a été particulièrement étudiée et notamment en utilisant la réactivité des indoles afin de créer une liaison carbone-carbone en position C₂ ou C₃ de celui-ci selon sa substitution, afin d'obtenir des molécules polycycliques de la famille des alcaloïdes.⁷⁸ Un bel exemple de formation du corps tétracyclique des alcaloïdes de type akuammiline par le groupe de Ohno illustre bien cette méthodologie (Schéma 18 – gauche).^{79,80} En effet, dans leur synthèse formelle de la strictamine, une cyclisation 6-*endo-dig* du carbone C₃ de l'indole sur l'alcyne permet la formation du cycle pontant à 6 chaînons présent dans la molécule naturelle.

La première synthèse totale et énantiosélective de cette même molécule avait été rapportée très peu de temps auparavant par le groupe de Garg *et coll.* en utilisant également une étape clé catalysée à l'or. Leur approche est cependant fondamentalement différente (Schéma 18 – droite).⁸¹ En effet, leur choix s'est porté sur une cyclisation 5-*exo-dig* d'éther d'énol silylé sur un alcyne pour former un

⁷⁷ Synthèse totale comportant une étape de cycloaddition à l'or depuis 2015 : Ranieri, B.; Obradors, C.; Mato, M.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1614.

⁷⁸ Synthèses totales comportant une étape de formation de liaison C-C exploitant la réactivité des indoles à l'or depuis 2015 : a) Scarpì, D.; Petrović, M.; Fiser, B.; Gómez-Bengoa, E.; Occhiato, E. G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3922. b) Kirillova, M. S.; Muratore, M. E.; Dorel, R.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3671. c) Dai, J.; Ma, D.; Fu, C.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *25*, 5655.

⁷⁹ Nishiyama, D.; Ohara, A.; Chiba, H.; Kumagai, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1670.

⁸⁰ Ren, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 3500.

⁸¹ Moreno, J.; Picazo, E.; Morrill, L. A.; Smith, J. M.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1162.

intermédiaire azoté bicyclique de façon énantio pure. Il est à noter que le produit issu de la cyclisation 6-endo-dig a néanmoins été obtenu minoritairement dans ce cas. Le produit majoritaire a finalement permis d'obtenir la (+)-strictamine après 17 étapes supplémentaires.

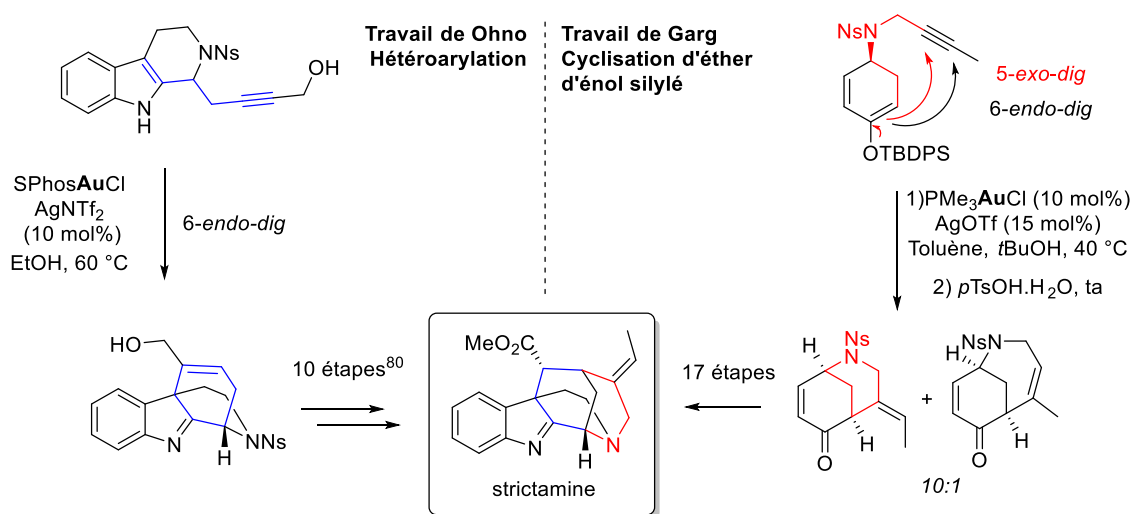


Schéma 18 – Deux approches utilisant la catalyse à l'or pour former le squelette carboné de la strictamine^{79,81}

Cette cyclisation d'éther d'énol silylé a été initialement développée par le groupe de Toste pour la synthèse de la lycoplidine A⁸² et est devenue une réaction de référence en synthèse totale pour la création de liaisons carbone-carbone, récemment exploitée par de nombreux groupes (Schéma 19).⁸³

⁸² Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K.; LaLonde, R. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991.

⁸³ Synthèses totales comportant une étape de cyclisation d'éthers d'énols silylés à l'or depuis 2015 : a) Naoe, S.; Yoshida, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5690. b) Kitajima, M.; Watanabe, K.; Maeda, H.; Kogure, N.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1912. c) Takanashi, N.; Suzuki, K.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 375. d) Li, Y.; Zhu, S.; Li, J.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3982. d) Yu, J.-S.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10968.

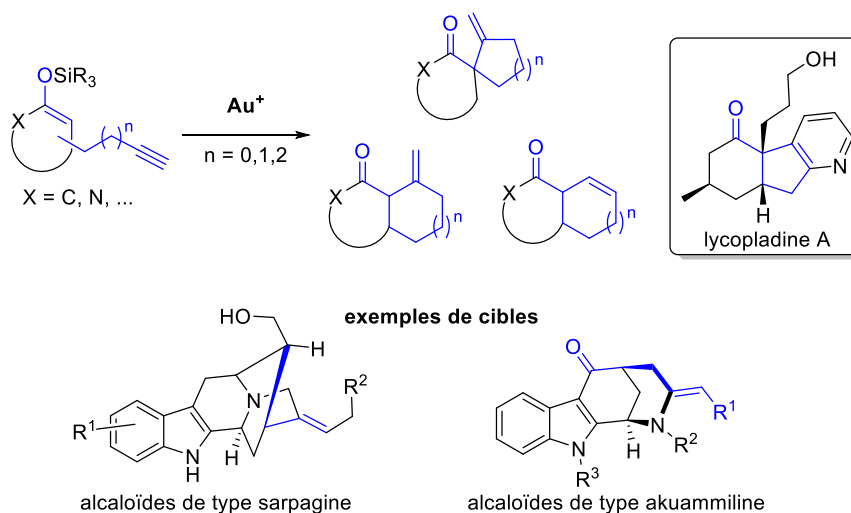


Schéma 19 – Cyclisation d'éther d'énol silylé catalysée à l'or pour la formation de structures polycycliques pontées⁸²

D'autres synthèses totales utilisant des allylations⁸⁴ ou cyclopropanations⁸⁵ comme étapes clés ont également été relatées, mais ce sont les cycloisomérisations qui sont actuellement les plus exploitées pour former des liaisons carbone-carbone.

Les cycloisomérisations d'énynes consistent en l'addition d'un nucléophile carboné (alcène), sur un alcyne activé de façon π par un complexe d'or (Schéma 20). L'intermédiaire résultant cyclise une nouvelle fois grâce à une rétrodonation du vinyl-or formé. Ce processus génère donc deux nouvelles liaisons carbone-carbone au sein de la molécule.⁶¹

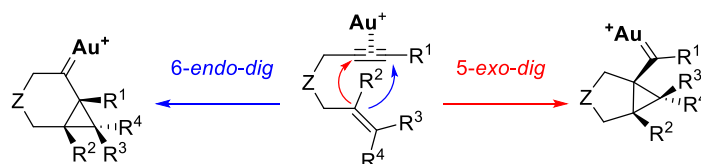


Schéma 20 – Réactivité des énynes en catalyse à l'or

La diversité des produits pouvant provenir de cette cycloisomérisation est stupéfiante, puisqu'il est possible de jouer sur le type de cyclisation *6-endo* ou *5-exo* et que les intermédiaires carbénoïdes qui en découlent sont à nouveau réactifs, en présence ou non de nucléophile externe ou interne. Ce réarrangement a souvent été choisi pour engendrer des réactions en cascade, créant plusieurs liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome en un seul pot.⁸⁶

⁸⁴ Synthèse totale comportant une étape d'allylation à l'or depuis 2015 : Thirupathi, B.; Mohapatra, D. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6212.

⁸⁵ Synthèse totale comportant une étape de cyclopropanation à l'or depuis 2015 : Klimczyk, S.; Misale, A.; Huang, X.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10365.

⁸⁶ Synthèses totales comportant une étape de cycloisomérisation d'énynes ou de diynes à l'or depuis 2015 : a) Carreras, J.; Kirillova, M. S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7121. b) Yu, X.; Su, F.; Liu, C.; Yuan, H.; Zhao, S.;

La complexité structurale engendrée par un réarrangement à l'or, notamment en présence d'énynes, offre la possibilité de créer des composés polycycliques à partir de précurseurs parfois très simples. Une cascade réactionnelle décrite par le groupe d'Echavarren illustre bien cet aspect (Schéma 21).⁸⁷ Plusieurs produits naturels de la famille des sesquiterpénoïdes ont pu être obtenus à partir d'un seul substrat commun de type diényne. Ce dernier est cycloisomérisé via un processus *5-exo-dig*, formant l'intermédiaire carbénique dont l'évolution dépend de la présence ou non d'alcool dans le milieu. Cet exemple démontre bien la puissance des méthodes impliquant des intermédiaires carbénoïdes comme générateurs de corps carbonés complexes.

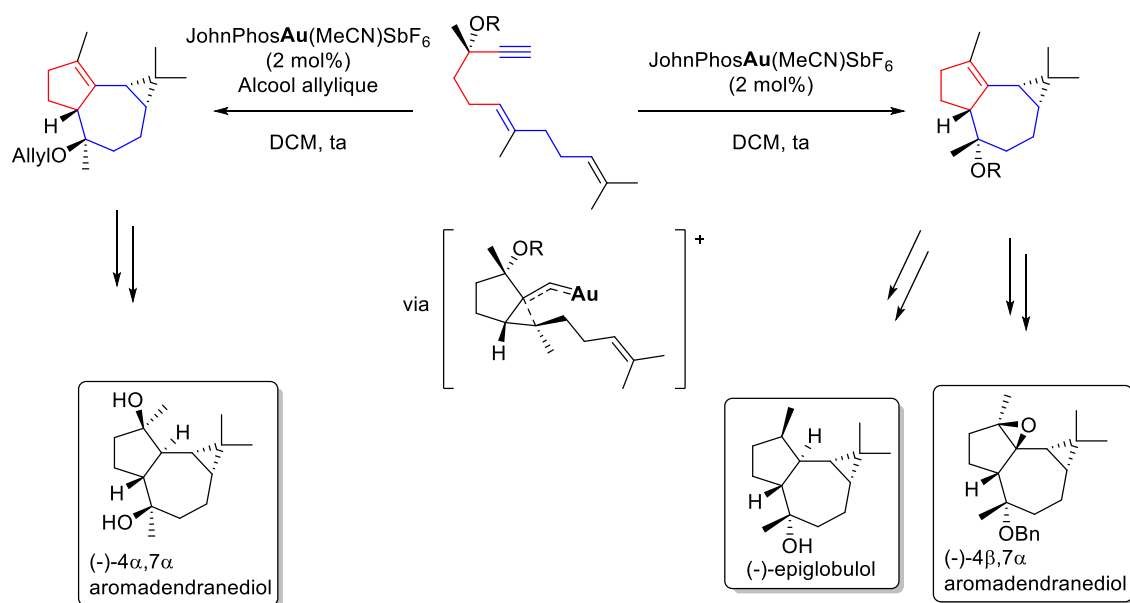


Schéma 21 – Application d’une cycloisomérisation de diényne catalysée à l’or pour la synthèse totale de produits de la famille des sesquiterpénoïdes⁸⁷

III.1.2. Par la formation de liaisons carbone-hétéroatome

Une grande majorité des produits isolés de la nature comporte des hétéroatomes (azote, oxygène ou encore soufre) et l’or a prouvé à maintes reprises que son utilisation était compatible avec la chimie de ces éléments.

L’hydrofonctionnalisation de liaisons multiples (et notamment d’alcynes), permet la création de liaisons carbone-hétéroatome dans des conditions douces via l’addition de nucléophiles sur cette liaison π -activée. Ce processus est parfois appliqué de façon intermoléculaire, mais beaucoup plus couramment de façon intramoléculaire, ce qui conduit aisément à une large gamme d’hétérocycles.

Zhou, Z.; Quan, T.; Luo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6261. c) Wildermuth, R.; Speck, K.; Magauer, T. *Synthesis* **2016**, *48*, 1814. d) Vulovic, B.; Kolarski, D.; Bihelovic, F.; Matovic, R.; Gruden, M.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3886.

⁸⁷ Carreras, J.; Livendahl, M.; McGonigal, P. R.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4896.

III.1.2.1. Formation de liaisons C-O

De nombreuses structures de molécules naturelles possèdent un ou plusieurs atomes d'oxygène et leur introduction au cours de la synthèse dépend souvent du type de fonction auquel ils appartiennent.

L'hydratation d'alcynes permet l'obtention d'une fonction carbonyle par addition d'un équivalent de H₂O sur la triple liaison suivie d'une tautomérisation de l'énol intermédiaire (Schéma 22 – Eq. 1). Cette réaction pourtant très simple a engendré de multiples applications.⁸⁸ Décrite en 1998 par le groupe de Teles en catalyse à l'or,⁸⁹ cette réaction a depuis été optimisée à de nombreuses reprises et donne à présent accès à une large variété de cétones à partir d'alcynes substitués dans des conditions très douces et de façon efficace.⁹⁰

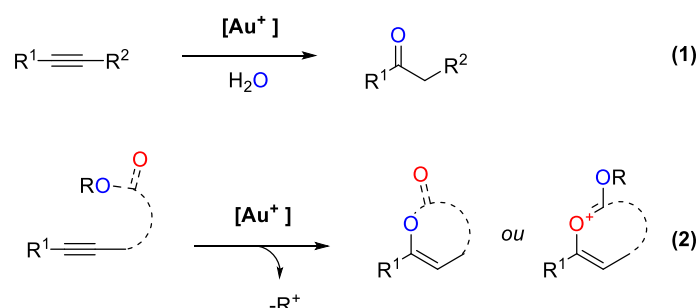


Schéma 22 – Addition nucléophile de fonctions oxygénées sur un alcyne

La véritable innovation de cette méthode est son application à la formation de fonctions plus complexes, en remplaçant l'eau par un alcool, un ester ou un acide carboxylique par exemple (Schéma 22 – Eq. 2). Cette réaction permet l'obtention de fonctions sensibles de type acétal, éther d'énol ou même spirocétals à partir d'une triple liaison robuste, permettant d'envisager l'introduction de celles-ci en fin de synthèse totale.⁹¹

Grâce à cette réaction simple, mais également à l'efficacité et la tolérance aux groupes fonctionnels de la catalyse à l'or, la rétrosynthèse de molécules naturelles complexes possédant ce type de motifs a pu être diversifiée et simplifiée, en utilisant les alcynes comme « groupements masquants » au cours de la synthèse.

⁸⁸ Brenzovich, W. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8933.

⁸⁹ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

⁹⁰ a) Schneider, S. K.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2363. b) Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448. c) Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067.

⁹¹ Synthèses totales comportant une étape d'addition nucléophile d'alcool sur un alcyne à l'or depuis 2015 : a) Gu, Y.-Q.; Zhang, P.-P.; Fu, J.-K.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.-X.; Yang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1392. b) Shi, H.; Tan, C.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Long, R.; Gong, J.; Luo, T.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 751. c) Fu, J.; Gu, Y.; Yuan, H.; Luo, T.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.; Yang, Z. *Nat. Commun.* **2015**, 8617. d) Frost, J. R.; Pearson, C. M.; Snaddon, T. N.; Booth, R. A.; Turner, R. M.; Gold, J.; Shaw, D. M.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 13261. Exemple d'addition d'alcool sur un alcène : e) Vyvyan, J. R.; Longworth, H. E.; Nguyen, S. K. *Synlett* **2016**, *27*, 2221. Exemple de formation d'un spirocétal : f) Sokolsky, A.; Wang, X.; Smith III, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3160. Exemple d'addition d'alcool sur un allène : g) Raghavan, S.; Nyalata, S. *J. Org. Chem.* **2016**, DOI: 10.1021/acs.joc.6b01743.

La synthèse totale de la spirastrellolide F par le groupe de Fürstner *et coll.* en est un brillant exemple. Issue d'une famille de composés d'origine marine prometteurs pour de potentiels traitements anti-cancéreux,⁹² cette molécule leur a permis d'exploiter l'alcynophilie des complexes d'or(I) pour l'introduction à une étape très avancée d'un motif dihydropyrane par cyclisation 6-*endo-dig* d'une fonction hydroxyle sur un alcyne (Schéma 23).⁹³

En présence de chlorure d'or avec du diméthylsulfoxyde en guise de ligand, la formation d'un éther d'énol à 5 chaînons après cyclisation 5-*exo-dig* est observée de façon exclusive. L'obtention du cycle à 6 chaînons désiré a pu être possible par l'utilisation d'un catalyseur possédant un ligand plus encombré, en l'occurrence un des catalyseurs développés par Echavarren *et coll.*, avec un ratio 6-*endo*/5-*exo* largement en faveur du cycle à 6. Le spirocétal a ensuite pu être synthétisé en présence d'une quantité catalytique d'acide pyridinium *para*-toluène sulfonique puis la spirastrellolide F a pu être obtenue sous forme d'ester méthylique après quinze étapes supplémentaires notamment pour fonctionnaliser la chaîne de la partie Nord de la molécule.

⁹² Williams, D. E.; Keyzers, R. A.; Warabi, K.; Desjardine, K.; Riffell, J. L.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9842.

⁹³ Benson, S.; Collin, M.-P.; Arlt, A.; Gabor, B.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739.

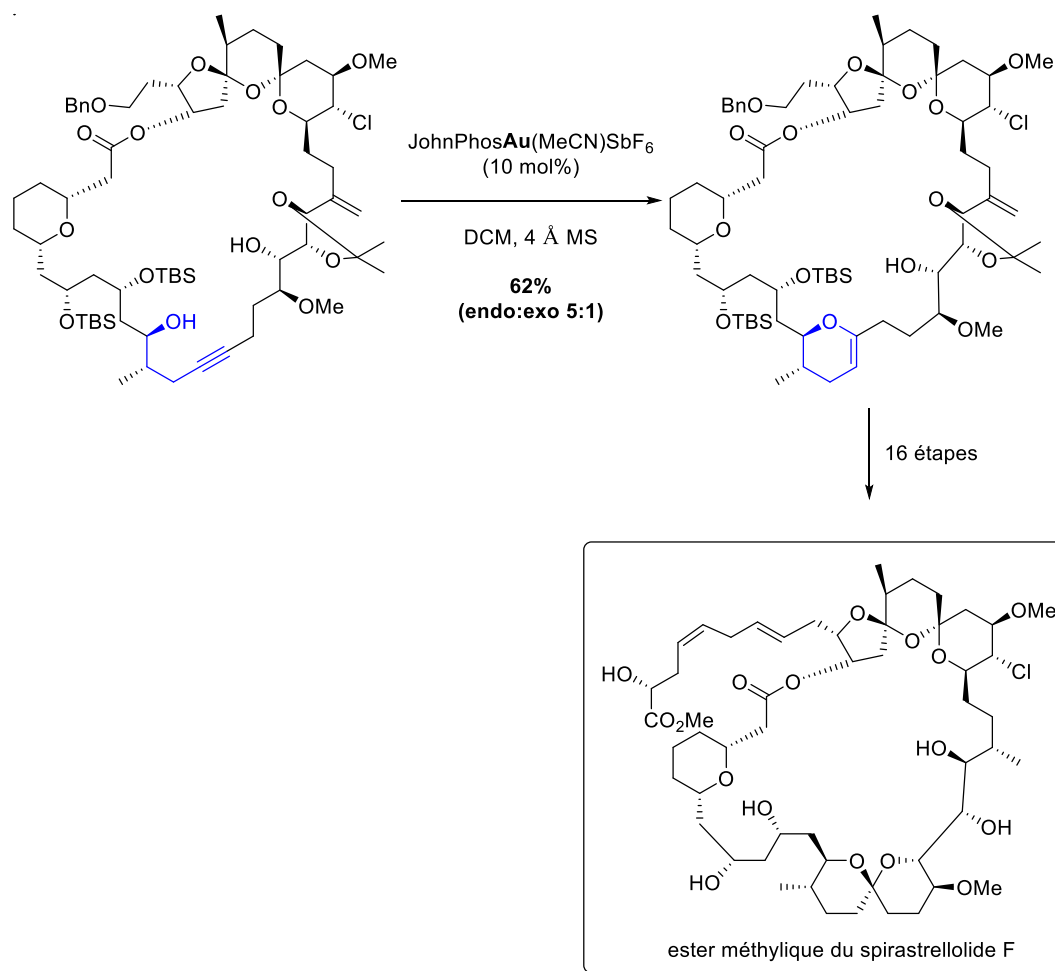


Schéma 23 – Synthèse totale de l'ester méthylique du spirastrellolide F par hydroalkoxylation⁹³

L'utilisation de substrats de type 3-oxo-5-alcynyl esters a permis à ce même groupe d'accéder cette fois-ci au motif pyrone de façon très efficace en mettant à profit l'addition d'esters sur des alcynes.⁹⁴ Cette méthodologie a été ensuite appliquée à la synthèse de nombreuses molécules d'intérêt et notamment à celle d'un analogue de la pateamine A (Schéma 24).⁹⁵ Selon le type de substituant présent sur l'ester et le catalyseur choisi, notamment le type de ligand, l'intermédiaire formé par cyclisation 6-*endo-dig* du carbonyle sur l'alcyne peut évoluer de deux façons, menant à la synthèse de 4-pyrones ou de 2-pyrones. Cette réaction se fait de façon contrôlée et dans des conditions douces, permettant son application à des molécules sensibles et élargissant encore le champ d'application de l'addition de fonctions oxygénées sur des alcynes dans la synthèse d'hétérocycles.

⁹⁴ Preindl, J.; Jouvin, K.; Laurich, D.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 237.

⁹⁵ Zhuo, C.-X.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6051.

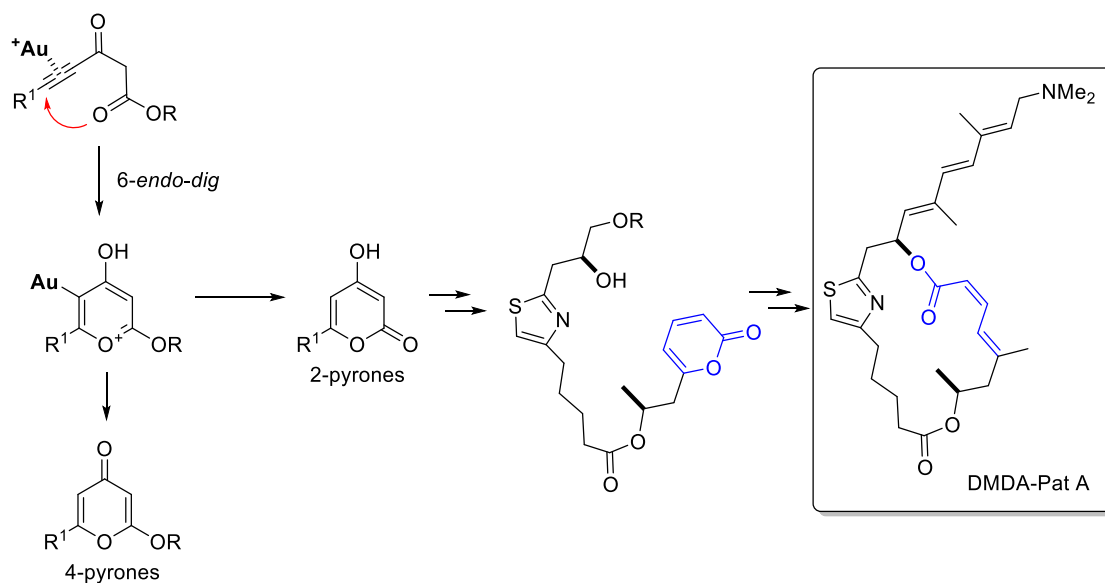


Schéma 24 – Accès aisé aux pyrones par création de liaison C-O catalysée à l'or⁹⁵

Par ailleurs, l'exploitation de réactions d'oxydation en catalyse à l'or pour l'introduction de fonctions oxygénées paraît judicieuse. Cette thématique n'en est encore qu'à ses débuts puisqu'elle n'a pas encore une dizaine d'années mais elle est néanmoins déjà intensément étudiée au vu des méthodes puissantes pouvant en découler.

En effet, l'addition d'un oxydant de type nucléophile oxygéné (sulfoxydes, *N*-oxydes...) sur une triple liaison activée par l'or de façon inter- ou intramoléculaire permet la formation d'un intermédiaire vinyl-or possédant une liaison O-Y faible (Schéma 25). Celle-ci subira une rupture hétérolytique par rétrodonation de l'or afin de former un α -oxo carbène d'or. Cette espèce, hautement électrophile, sera alors à nouveau réactive face à l'addition d'un nucléophile. Cette méthode permet l'insertion de groupements carbonyles au sein de structures complexes dans des conditions douces et les intermédiaires α -oxo carbènes d'or sont souvent impliqués dans des réactions en cascade.⁶⁴ Le nombre de synthèses totales employant cette méthodologie a naturellement augmenté ces dernières années (voir Schéma 16), mais le désavantage majeur de cette méthode est que le principe d'économie d'atomes est difficile à respecter dans le cas de l'utilisation d'oxydants externes à la molécule.

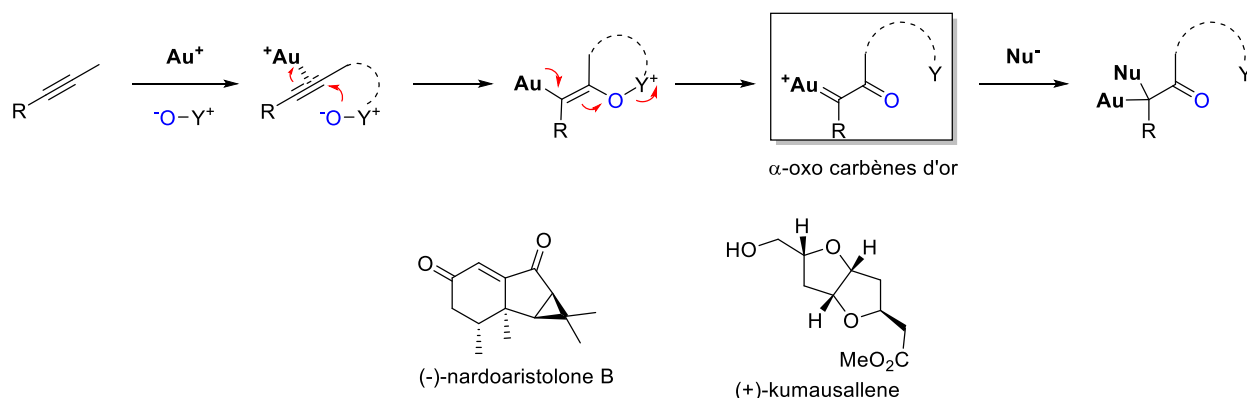


Schéma 25 – Réaction d'alcynes avec un *O*-nucléophile oxydant⁶⁴ et exemples de cibles naturelles synthétisées via cette méthode ((-)-nardoaristolone⁹⁶ et (+)-kumausallene⁹⁷)

Des réactions de Meyer-Schuster permettant l'accès à des cétones α,β -insaturées ou encore des réarrangements d'esters propargyliques impliquant la migration de ceux-ci en 1,2 ou 1,3 sur la triple liaison sont également à ce jour des réactions de référence en catalyse à l'or (Schéma 26),⁹⁸ appliquées de façon fructueuse à la construction de liaisons C-C et C-O au sein de structures complexes.⁹⁹

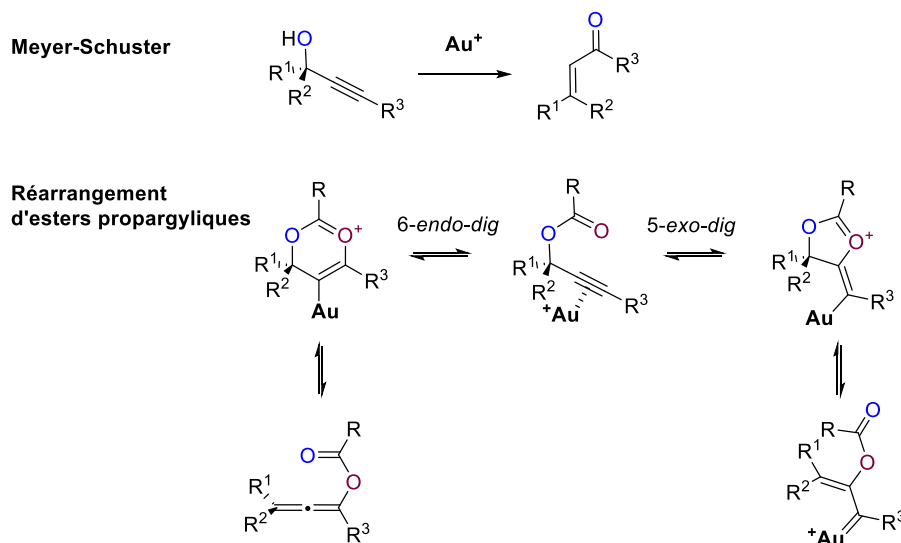


Schéma 26 – Généralités sur les réactions de Meyer-Schuster et de réarrangement d'esters propargyliques catalysés à l'or

Il convient également de noter la recrudescence de l'utilisation de l'or(I) et (III) pour des étapes de glycosylation appliquées à la synthèse de glycosides ou glycoconjugués importants d'un point de vue biologique, qui continue à prendre de l'ampleur depuis le premier exemple décrit il y a 10

⁹⁶ Homs, A.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 461.

⁹⁷ Han, M.; Bae, J.; Choi, J.; Tae, J. *Synlett* **2013**, *24*, 2077.

⁹⁸ Synthèse totale impliquant le réarrangement d'esters propargyliques à l'or depuis 2015 : Ahlers, A.; de Haro, T.; Gabor, B.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1406.

⁹⁹ Ces deux réactivités seront évoquées de façon plus détaillée dans le chapitre 5 de ce manuscrit.

ans.^{100,101} Ceux-ci exploitent bien souvent l'utilisation de glucides possédant un groupement *ortho*-alcyne benzoate qui peut être activé en présence d'or (Schéma 27).¹⁰²

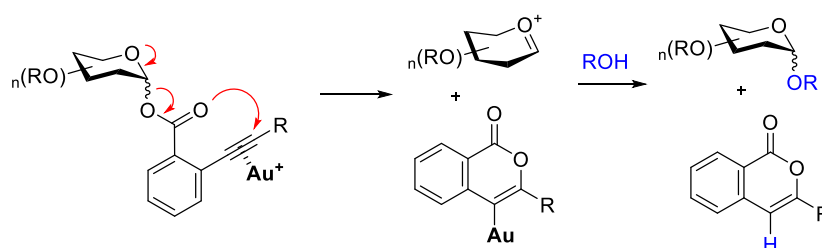


Schéma 27 – Méthode générale de glycosylation à partir de glucides *ortho*-alcyne benzoates

III.1.2.2. Formation de liaisons C-N

Hormis quelques exemples de glycosylations spécifiques utilisant des complexes d'or pour la formation de liaisons carbone-azote,¹⁰³ d'additions intramoléculaires de nucléophiles azotés sur des intermédiaires très réactifs de type carbènes d'or ou α -oxo carbènes d'or ou encore d'additions nucléophiles sur des alcènes ou des allènes, la plupart des synthèses totales utilisant la catalyse à l'or pour la formation d'une nouvelle liaison carbone-azote concerne l'hydroamination d'alcynes, à laquelle nous allons nous intéresser plus particulièrement.

III.2. Accent sur l'hydroamination d'alcynes pour la formation d'hétérocycles azotés

Une hydroamination permet l'accès rapide à des motifs de type imine ou énamine par addition d'une liaison N-H d'une amine primaire ou secondaire sur une liaison carbone-carbone multiple. Ces fonctions sont de formidables briques de bases pour la construction de molécules complexes, ouvrant la voie à l'obtention d'hétérocycles azotés présents dans de nombreux produits naturels lors de réactions en cascade impliquant souvent une hydroamination intramoléculaire.

III.2.1. Addition d'amine primaire ou secondaire

La première réaction d'hydroamination catalysée à l'or a été reportée par l'équipe de Utimoto¹⁰⁴ en 1987 en présence du sel d'or(III) NaAuCl₄. Celle-ci consiste en l'addition d'une amine primaire sur un alcyne par une cyclisation de type *6-exo-dig*, formant une énamine intermédiaire qui donnera finalement l'imine cyclique correspondante par tautomérisation (Schéma 28). Cette réaction a

¹⁰⁰ Revue récente sur toutes les glycosylations à l'or : Luo, J.; Wan, Q. *Chapter 8: Recent advances in gold-catalyzed glycosylation*. In Carbohydrate Chemistry, Rauter, A. P.; Lindhorst, T.; Queneau, Y. Eds.; RSC Publishing; 40, pp 140–159.

¹⁰¹ Synthèses totales comportant une étape de glycosylation à l'or depuis 2015 : a) Hu, Y.; Tu, Y.-H.; Liu, D.-Y.; Liao, J.-X.; Sun, J.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4842. b) Shen, R.; Cao, X.; Laval, S.; Sun, J.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2016**, DOI: 10.1021/acs.joc.6b01265. c) Nicolaou, K. C.; Cai, Q.; Sun, H.; Qin, B.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3118.

¹⁰² McKay, M. J.; Nguyen, H. M. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1563.

¹⁰³ Synthèse totale récente impliquant la formation d'une liaison C-N par *N*-mannosylation : Wang, B.; Liu, Y.; Jiao, R.; Feng, Y.; Li, Q.; Chen, C.; Liu, L.; He, G.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3926.

¹⁰⁴ a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis*, **1991**, 975.

été appliquée à la synthèse formelle de la solenopsin A, accessible par réduction de l'imine cyclique.¹⁰⁵ Cet alcaloïde dérivé de la pipéridine est présent dans le venin des fourmis de feu *Solenopsis invicta*.¹⁰⁶

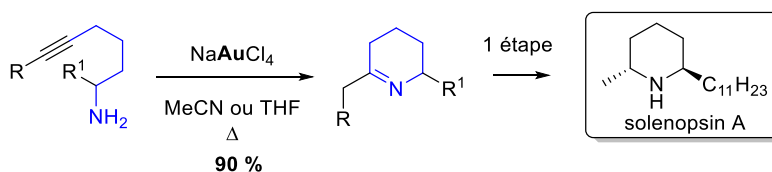


Schéma 28 – Premier exemple d'hydroamination catalysée à l'or et synthèse formelle de la solenopsin A¹⁰⁴

De nombreux alcaloïdes possèdent une amine cyclique à 6 chaînons dans leur structure et l'hydroamination d'alcynes intramoléculaire catalysée à l'or a pu être appliquée de façon efficace à la synthèse d'autres molécules naturelles. Différents composés présents dans le venin de ces fourmis ont notamment pu être synthétisés, par cyclisation de type *6-endo-dig* cette fois-ci. A partir de dérivés d'ynones possédant une amine secondaire protégée par un groupement *tert*-butoxycarboxyle, en présence d'un complexe d'or classique possédant un ligand triphénylphosphine, il est possible d'obtenir l'énamine cyclique correspondante avec d'excellents rendements (Schéma 29). Ainsi, l'isosolenopsin et l'isosolenopsin A, différant l'une de l'autre par la longueur de chaîne d'un des substituants du cycle pipéridine, ont pu être obtenues en 5 étapes à partir de l'ynone de départ.¹⁰⁷ Ces composés sont responsables de la douleur associée à la piqûre infligée par les fourmis et ont également montré une activité cytotoxique, antifongique, antibactérienne, nécrotique et insecticide.¹⁰⁸

La réduction de la fonction carbonyle après réarrangement de l'ynone a également permis à Gouault *et coll.* d'obtenir le produit naturel (+)-241D, isolé de la peau des grenouilles *Dendrobates speciosus*,¹⁰⁷ connu pour être un agent bloquant de récepteurs de l'acétylcholine.¹⁰⁹

Finalement, la famille des quinolizidines est également une cible raisonnable considérant le réarrangement précédemment décrit, comme le montre la synthèse totale de la (-)-epimyrtine par le même groupe.¹¹⁰ Ce composé, possédant potentiellement des propriétés d'intérêt pharmacologique de type antiviral, anti-inflammatoire ou encore anticancéreux, a pu être obtenu en 5 étapes à partir de l'ynone substituée en position propargylique par une chaîne éther benzylique, avec un rendement de 78 % pour la cyclisation à l'or.

¹⁰⁵ Matsumura, Y.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1929.

¹⁰⁶ Braekman, J. C.; Daloze, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 251.

¹⁰⁷ Gouault, N.; Le Roch, M.; de Campos Pinto, G.; David, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5541.

¹⁰⁸ Leclercq, S.; Daloze, D.; Braekman, J. C. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 499.

¹⁰⁹ Edwards, M. W.; Garraffo, H. M.; Daly, J. W. *Synthesis* **1994**, 1167.

¹¹⁰ Trinh, T. T. H.; Nguyen, K. H.; de Aguiar Amaral, P.; Gouault, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2042.

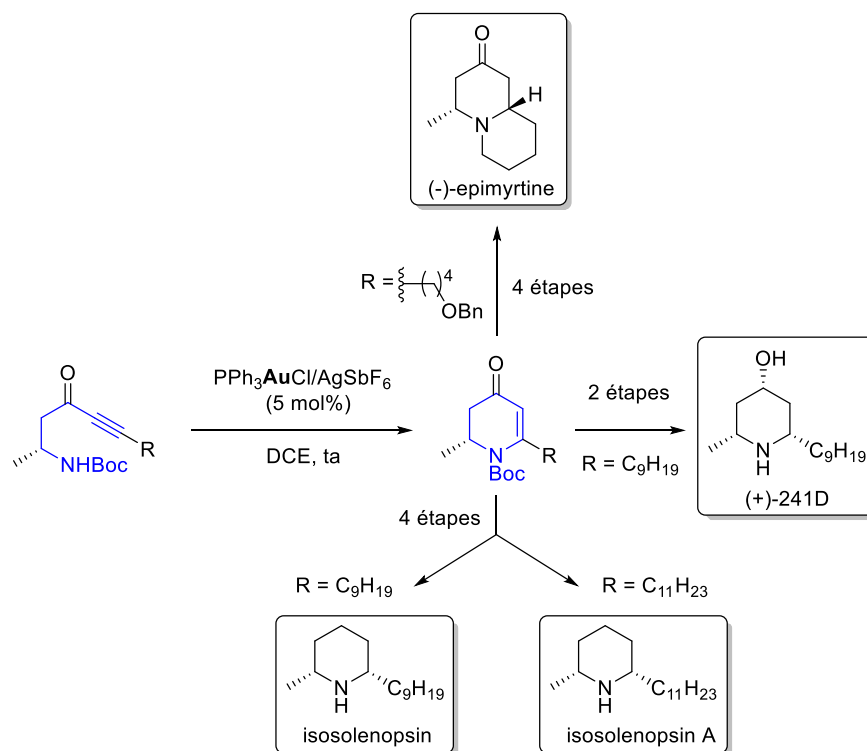


Schéma 29 – Synthèse d’alcaloïdes de type pipéridine ou quinolizidine par hydroamination 6-endo-dig^{107,110}

La synthèse de la (-)-quinocarcine¹¹¹ constitue également un joli exemple d’application de cyclisation 6-endo-dig d’amine primaire sur un alcyne activé par l’or (Schéma 30). Cet alcaloïde pentacyclique a été isolé de cultures de *Streptomyces melanovinaceus* et a montré une activité antiproliférative contre la leucémie lymphoïde, la plus fréquente survenant chez l’adulte.¹¹² Le groupe d’Ohno *et coll.* a particulièrement travaillé sur la conception d’un substrat modèle qui permettrait de favoriser une cyclisation 6-endo-dig par rapport à la réaction compétitive 5-exo-dig. En effet, la cyclisation favorise classiquement la formation du cycle à 5 chaînons dans le cas d’un alcyne substitué par un groupement aryle. C’est le passage par un substituant de type dihydrobenzofurane qui leur a permis d’obtenir exclusivement le produit de cyclisation 6-endo-dig désiré, le produit issu de la cyclisation 5-exo-dig étant fortement déstabilisé par les tensions de cycle engendrées par les deux cycles à 5 fusionnés. La présence d’un groupement protecteur *tert*-butoxycarbone (Boc) sur l’amine était également défavorable à ce processus d’hydroamination à cause de répulsions stériques importantes entre le Boc et l’ester en position 5 de la pyrrolidine, mais de façon certes étonnante, de meilleurs résultats ont pu être obtenus avec l’amine libre, bien qu’une quantité assez importante (20 mol%) de catalyseur ainsi qu’un chauffage à 45 °C aient été nécessaires. L’intermédiaire tétracyclique clé a pu être isolé avec 90 % de rendement après réduction de l’énamine intermédiaire (instable) avec

¹¹¹ a) Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169. b) Chiba, H.; Sakai, Y.; Ohara, A.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 8875.

¹¹² Tomita, F.; Takahashi, K.; Tamaoki, T. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1984**, *37*, 1268.

$\text{NaBH}_3(\text{CN})$, menant finalement à la (-)-quinocarcine de façon énantiosélective après 6 étapes supplémentaires.

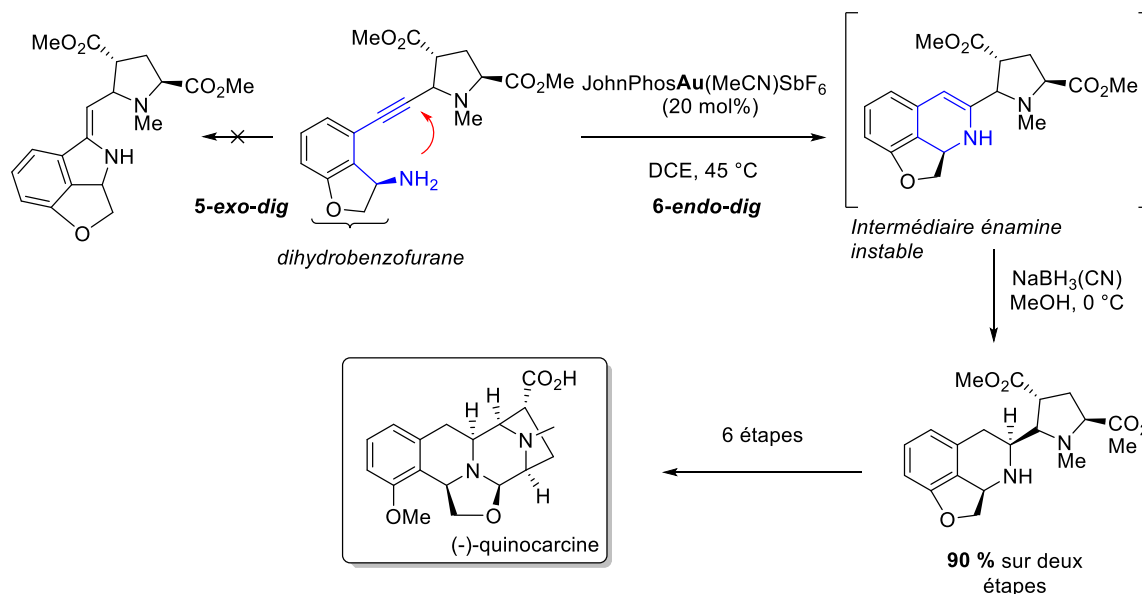


Schéma 30 – Synthèse totale de la (-)-quinocarcine par hydroamination **6-endo-dig**¹¹¹

Cette même méthode a également pu être appliquée à la synthèse formelle de la (-)-quinocarcinamide,¹¹³ au cours de l'optimisation de certaines étapes de la synthèse de la quinocarcine (Schéma 31). En effet, la substitution de l'alcyne par une chaîne acyclique a permis d'effectuer l'hydroamination à l'or en présence d'une amine protégée par un groupement Boc sans observer les répulsions stériques précédemment décrites avec l'ester. Ainsi, en présence d'un catalyseur de type carbène N-hétérocyclique à hauteur de 5 mol% seulement dans ce cas, l'énamine a pu être obtenue et isolée avec 96 % de rendement après une cyclisation **6-endo-dig** complètement sélective. La réactivité du groupement Boc a ensuite été très judicieusement utilisée pour ouvrir le cycle benzofuranique, initialement introduit pour permettre une sélectivité totale lors de la cyclisation, et dont le clivage avait été problématique lors de la synthèse de la quinocarcine.

¹¹³ Chiba, H.; Sakai, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6273.

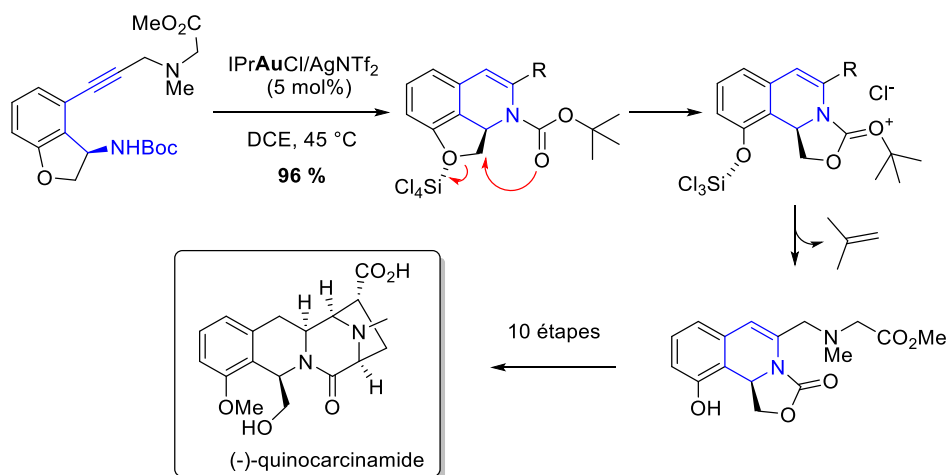


Schéma 31 – Synthèse formelle de la (-)-quinocarcinamide par hydroamination 6-endo-dig¹¹³

III.2.2. Synthèse de dérivés de type indoles par addition d'anilines

Souvent dérivés du tryptophane, les indoles sont une classe très représentée parmi les alcaloïdes et la diversité structurale des produits naturels de cette famille est si importante qu'il existe plusieurs dizaines de méthodes pour synthétiser ces structures aromatiques bicycliques. Parmi elles, l'utilisation de substrats de type *ortho*-alcynylanilines en catalyse à l'or permet un accès efficace aux structures indoliques par une réaction d'hydroamination 5-endo-dig.¹¹⁴

Afin d'illustrer ce type de réaction, nous avons choisi la première synthèse totale énantiosélective de la (-)-mersicarpine, réalisée par le groupe de Fukuyama.¹¹⁵ Dans cette synthèse, l'utilisation d'un sel d'or(III) commercial permet de former la partie indole de la molécule à partir d'une *ortho*-alcynylaniline (Schéma 32). Cette cyclisation 5-endo-dig a permis l'obtention d'un intermédiaire avancé de la synthèse avec un très bon rendement de 78 %, prouvant une fois encore la tolérance de l'or aux groupements fonctionnels. En effet, cette réaction s'effectue en présence d'une amine libre, néanmoins désactivée par le cycle aromatique, et d'une fonction hydroxyle non protégée, potentiellement capable de s'ajouter de façon 6-*exo*-dig sur l'alcyne. Le produit de cette cyclisation n'a cependant pas été observé, évitant des étapes de protection/déprotection allant à l'encontre du principe d'économie d'atomes.

¹¹⁴ Revues récentes sur la synthèse d'indoles catalysée à l'or(I) et (III) : a) Abbiati, G.; Marinelli, F.; Rossi, E.; Arcadi, A. *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 856. b) Barbour, P. M.; Marholz, L. J.; Chang, L.; Xu, W.; Wang, X. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 572.

¹¹⁵ Nakajima, R.; Ogino, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236.

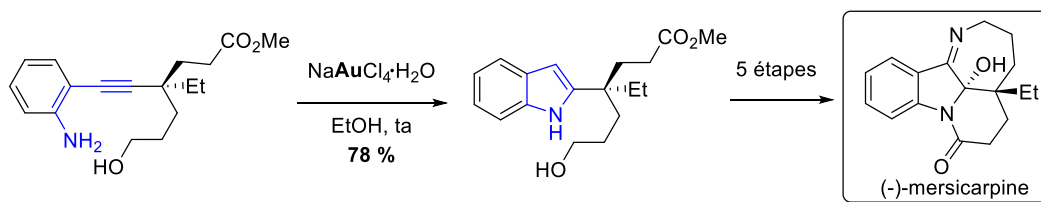


Schéma 32 – Synthèse du corps indolique de la (-)-mersicarpine par une cyclisation 5-endo-dig¹¹⁵

La première synthèse de la (+)-terreusinone a été réalisée par le groupe de Sperry *et coll.* qui a également exploité la catalyse à l'or pour effectuer une cyclisation 5-endo-dig d'une ortho-alcynylaniline non protégée (Schéma 33). Cette dipyrrolobenzoquinone a été isolée d'*Aspergillus terreus*, un champignon fréquent dans les sols, et a montré une capacité de protection très importante contre les rayons UV-A, meilleure que celle de certains composés couramment utilisés dans les crèmes solaires actuelles.¹¹⁶ Le corps tricyclique de cette molécule est unique parmi les produits naturels, et donc peu de méthodes avaient été décrites auparavant pour atteindre ce type de structure. La première stratégie envisagée (Schéma 33 – gauche) consistait en la formation d'un indole, substitué respectivement en positions 5 et 6 par une amine et un groupement éthynyl, afin d'obtenir le substrat pour le réarrangement à l'or. L'étape d'hydroamination en présence du catalyseur JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ fournit le produit par formation du troisième cycle azoté avec 85 % de rendement en chauffant à 60 °C dans le toluène. Une seconde approche a ensuite été étudiée (Schéma 33 – droite), basée sur la formation du cœur aromatique doublement substitué par des alcynes via un double couplage de Sonogashira, et sur une double hydroamination catalysée à l'or par le même complexe que précédemment. Dans ce cas, la protection des alcools par des groupements silylés s'est néanmoins avérée nécessaire pour éviter des réactions parasites compétitives.

¹¹⁶ a) Wang, C.; Sperry, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6444. b) Wang, C.; Sperry, J. *Synlett* **2012**, *23*, 1824.

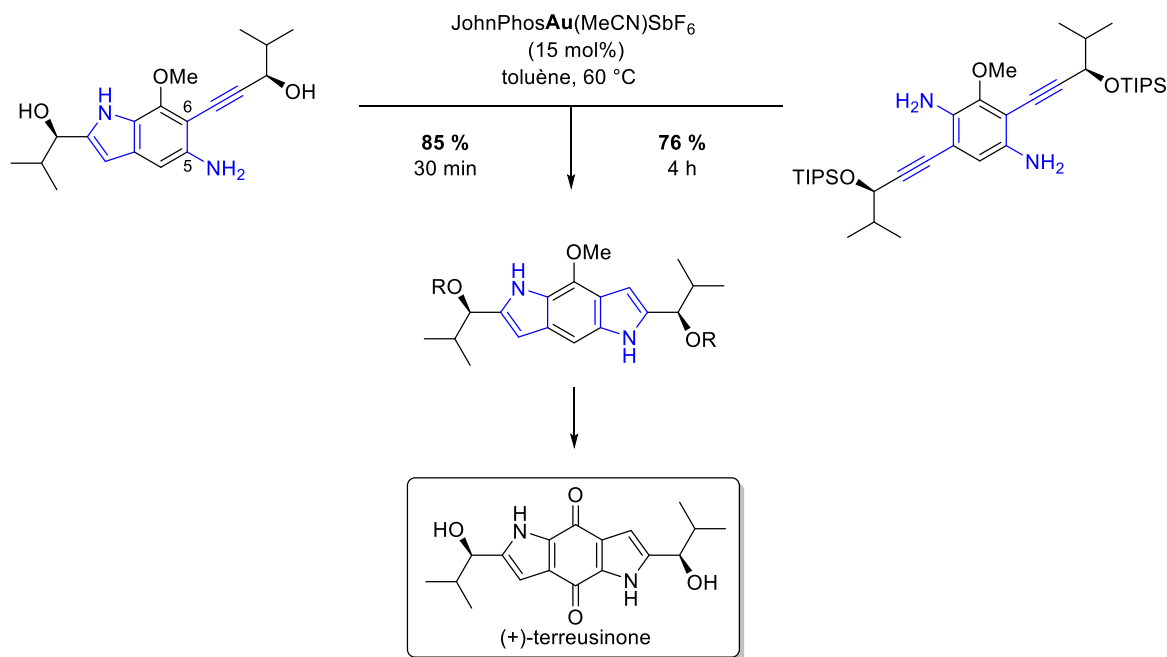


Schéma 33 – Deux approches pour la synthèse de la (+)-terreusinone par hydroamination 5-endo-dig¹¹⁶

Une belle réaction en cascade a été récemment mise au point par le groupe d'Ohno *et coll.* pour obtenir la (+)-conolidine en utilisant un catalyseur d'or chiral,^{83a} sur les bases de la cyclisation énantiosélective de silyloxyénynes développée par Toste *et coll.*¹¹⁷ Cet alcaloïde isolé de la fleur de moulin à vent ou *Tabernaemontana divaricata* possède un pouvoir analgésique important et a suscité un fort intérêt de la part de la communauté des chimistes organiciens. Plusieurs voies ont ainsi été envisagées pour synthétiser ce type de structure de la famille des stemmadénines. La stratégie employée dans ce cas implique la cyclisation d'un anilino-ènediène (Schéma 34). La première étape en présence d'or consiste en la cyclisation 5-endo-dig de l'aniline sur l'alcyne, formant comme décrit précédemment le corps indolique de la molécule. Une deuxième cyclisation 6-exo-dig impliquant un éther d'énol silylé peut ensuite avoir lieu de façon énantiosélective en utilisant un complexe binucléaire possédant un ligand chiral biarylphosphine. L'excès énantiomérique de 91 % obtenu lors de cette double cyclisation contrebalance le faible rendement de 18 % observé, expliqué par la formation majoritaire du produit de monocyclisation (indole) mais également par la réactivité nulle de l'isomère (*E*) du produit de départ. Après déprotection du groupement tosyle par le naphthalénure de sodium, une dernière étape commune à une précédente synthèse totale de cette molécule leur a permis d'obtenir la (+)-conolidine avec un excès énantiomérique de 84 %.

¹¹⁷ Brazeau, J.-F.; Zhang, S.; Colomer, I.; Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2742.

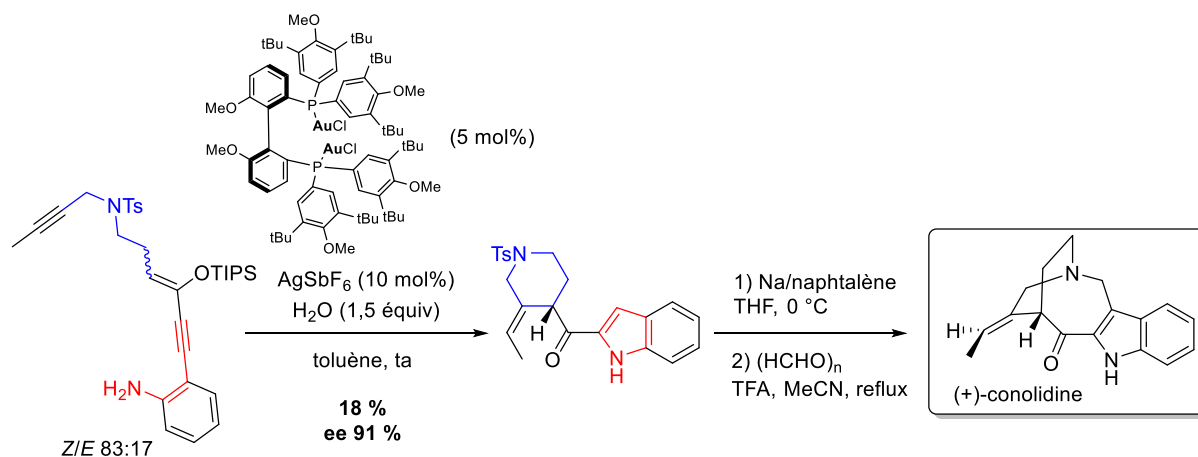


Schéma 34 – Cyclisation énantiosélective en cascade d'ényne conjuguée : vers la (+)-conolidine^{83a}

III.2.3. Cascades réactionnelles par addition d'amides ou de carbamates

De nombreux alcaloïdes possèdent des structures polycycliques, comme les dérivés de quinolizidine, d'indolizidine ou encore de tétrahydroisoquinoline par exemple. Les complexes d'or sont de bons candidats pour générer des processus en cascade, permettant d'envisager plusieurs types d'activation au sein d'une même réaction et donc la création de plusieurs liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par le même catalyseur.

Ainsi, la synthèse formelle de la dihydroisoquinoline nitidine a pu être réalisée par une hydroamination 6-*endo-dig* d'un acétalcarbamate (Schéma 35). Cette dernière conduit à une énamine cyclique intermédiaire en présence d'un catalyseur encombré. Après activation de l'acétal également catalysée à l'or, cette énamine réagit sur l'oxonium ainsi formé dans une deuxième cyclisation. Le corps pentacyclique de la nitidine est alors obtenu après réaromatisation en une seule étape avec un excellent rendement de 98%.¹¹⁸ Finalement, cet intermédiaire est déprotégé puis méthylé pour donner la dihydronitidine, dont l'oxydation en nitidine avait déjà été décrite auparavant.¹¹⁹

¹¹⁸ Enomoto, T.; Girard, A.-L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158.

¹¹⁹ Hanaoka, M.; Yamagishi, H.; Marutani, M.; Mukai, C. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1987**, *35*, 2348.

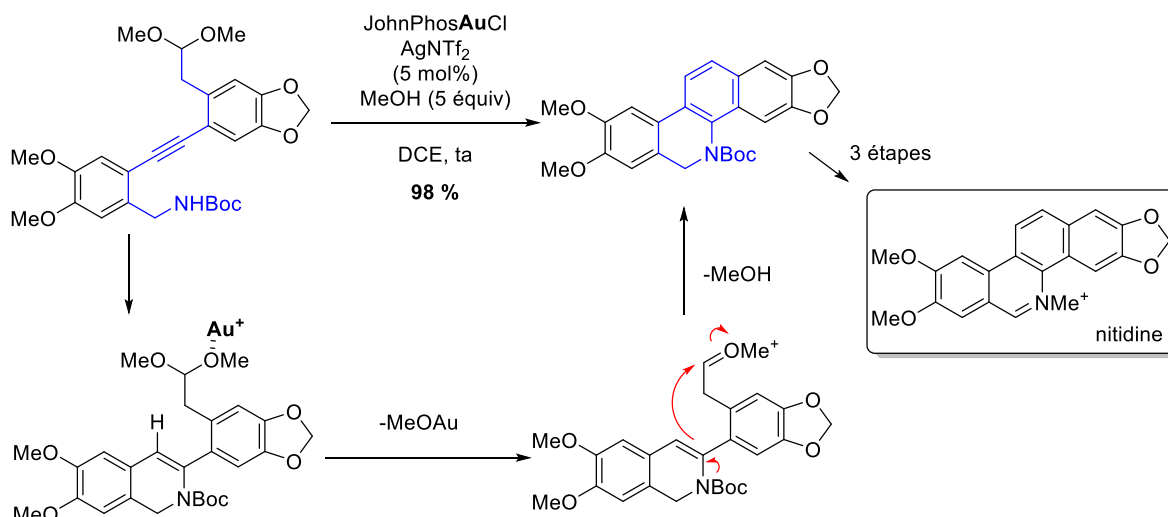


Schéma 35 – Réaction tandem impliquant l'hydroamination d'alcynylcarbammates¹¹⁸

Une stratégie de cyclisation en cascade impliquant également une étape d'hydroamination d'alcyne a été étudiée par le groupe de Tokuyama *et coll.* pour fabriquer des indolizines substituées comme plateforme commune à la synthèse de plusieurs produits naturels.¹²⁰ Le (-)-rhazinilame, isolé de la plante toxique *Rhazya stricta*, est un alcaloïde de la classe des Aspidosperma et comporte un noyau tétrahydroindolizine fusionné à un lactame cyclique à 9 chaînons. La (-)-rhazinicine diffère de celui-ci par la présence d'un groupement carbonyle en α de l'azote de la partie indolizine. Ces composés sont de potentiels agents anti-tumoraux et ont tous deux été choisis pour illustrer cette nouvelle cyclisation (Schéma 36). A partir d'un précurseur alcynylacétamide acyclique spécifiquement élaboré, une double cyclisation est possible en présence de 30 mol% du catalyseur de Gagosz. La première étape consiste en l'hydroamination 6-*exo-dig* de l'alcyne par l'amide secondaire pour former l'énamine intermédiaire (non isolée). Comme dans l'exemple précédent, l'acétal est activé en oxonium qui est ensuite piégé par l'énamine. Cette cascade conduit au cycle à 5 fusionné et, après réaromatisation, à l'indolizine clé avec 65 % de rendement.

¹²⁰ Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7168.

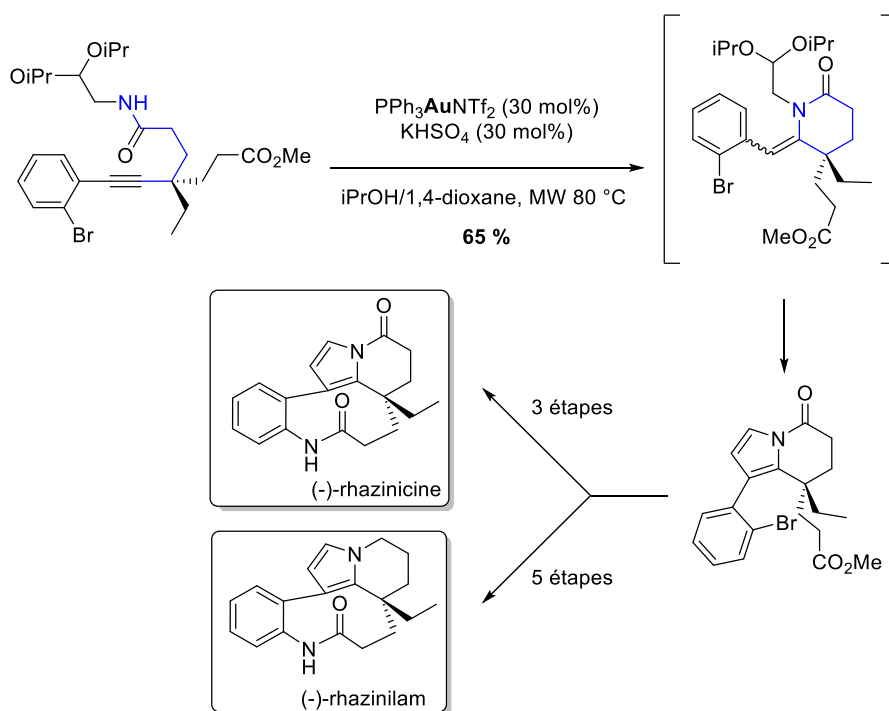


Schéma 36 – Synthèse totale du (-)-rhazinilam et de la (-)-rhazinicine par une cyclisation en cascade¹²⁰

Forts de ce succès, Tokuyama *et coll.* ont voulu étendre le champ d'application de leur double cyclisation à l'or pour atteindre cette fois-ci des dérivés de quinolizidines, possédant deux cycles à 6 chaînons fusionnés. Ceci est possible à partir du même type d'amides acycliques, en ajoutant simplement un carbone supplémentaire sur la chaîne qui contient l'acétal terminal (Schéma 37). Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse de la lupinine, alcaloïde isolé de *Lupinus luteus* (ou Lupin jaune) qui est une plante sauvage du bassin méditerranéen utilisée pour l'alimentation des animaux. L'utilisation d'un catalyseur à l'or dimérique et un chauffage aux micro-ondes ont été nécessaires pour promouvoir la première cyclisation vers la formation de l'énamine intermédiaire sur ce substrat particulier. L'ajout de 30 mol% de pyridium *para*-toluènesulfonate est également indispensable pour initier la deuxième cyclisation dans ce cas précis et obtenir la quinolizidinone, précurseur de la lupinine en trois étapes supplémentaires.¹²¹

¹²¹ Nonaka, S.; Sugimoto, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 380.

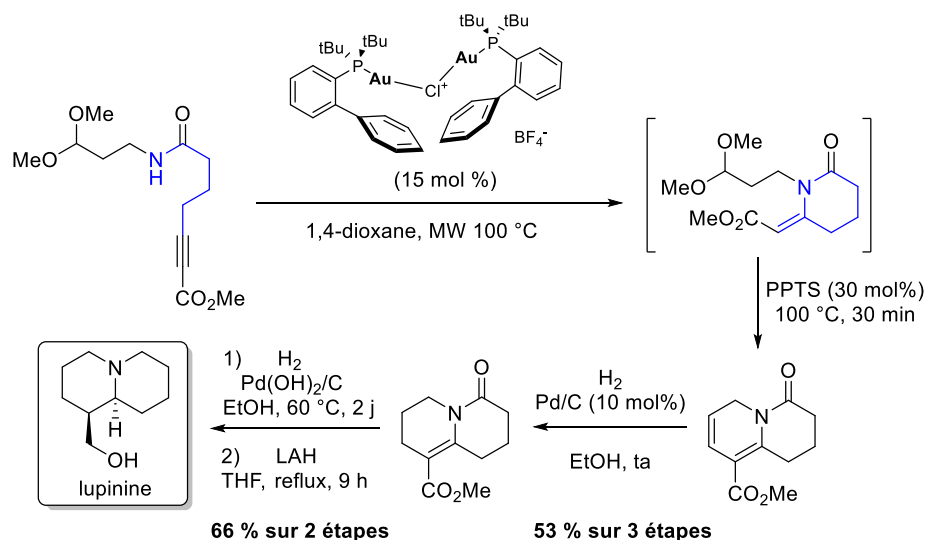


Schéma 37 – Cyclisation en cascade étendue à la synthèse de quinolizidines¹²¹

Un autre exemple récent de cascade réactionnelle catalysée à l'or a été décrit par ce même groupe dans le cadre de la synthèse totale de la codonopsinine, isolée de *Codonopsis clematidea*, plante vivace grimpante du centre et de l'est de l'Asie.¹²² Ils utilisent une stratégie appelée « autotandem », impliquant une première étape intermoléculaire cette fois, pour former une amine secondaire intermédiaire capable de cycliser de façon 5-*endo-dig* sur une triple liaison pour former le pyrrole disubstitué (Schéma 38). La première étape intermoléculaire implique une σ -activation de l'alcyne vrai pour former un acétylure d'or, capable d'effectuer une addition nucléophile sur une espèce oxonium provenant de la fragmentation de l'acétal. L'alcyne obtenu peut ensuite être activé de façon π cette fois-ci par le complexe d'or, permettant ainsi l'étape d'hydroamination. Six étapes supplémentaires à partir du pyrrole ont permis l'obtention du produit naturel.

¹²² Yamaguchi, M.; Itagaki, D.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2016**, *69*, 253.

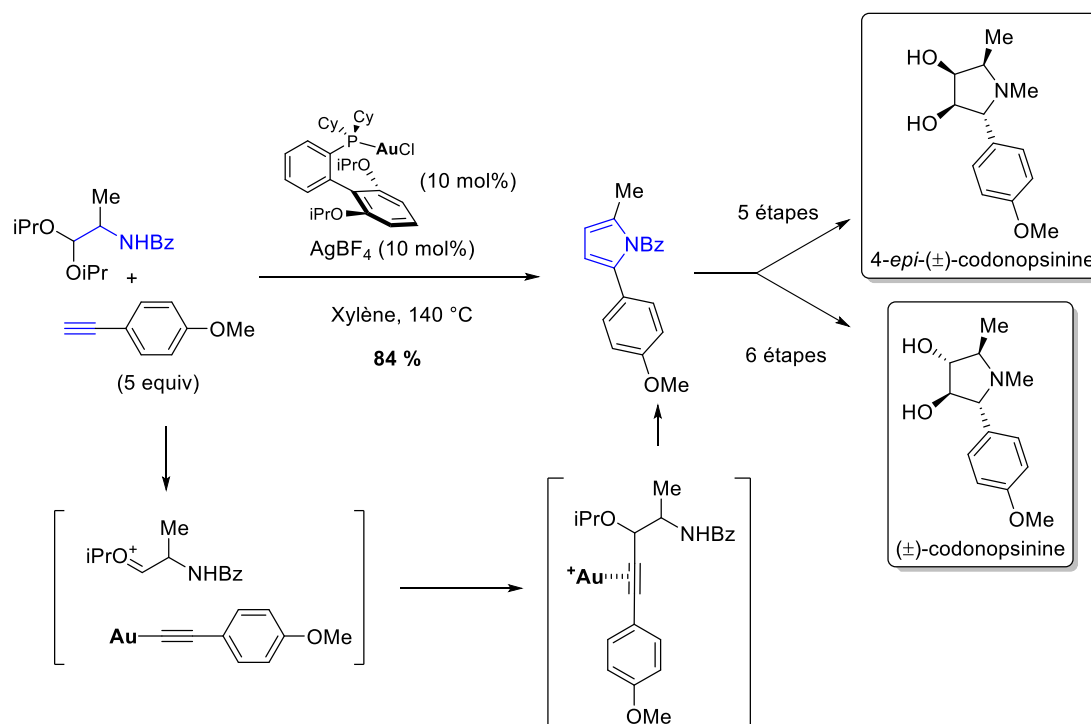


Schéma 38 – Hydroamination intermoléculaire formelle pour la formation de pyrroles par activations σ et π successives¹²²

III.2.4. Addition d'amines secondaires sulfonylées

Les groupements sulfonyles sont des groupes protecteurs de l'azote courants en catalyse à l'or car ils permettent de rendre l'amine moins basique, et donc compatible avec l'utilisation de complexes d'or, tout en n'ôtant pas complètement son caractère nucléophile.¹²³ Cependant, peu d'exemples de synthèses totales utilisant ces groupements ont été rapportés à ce jour, notamment car leur retrait nécessite souvent des conditions très dures, rarement compatibles avec la présence de fonctions sensibles.

La synthèse formelle de l'halichlorine, produit isolé de l'éponge marine *Halichondria okadai* et possédant une activité potentielle contre des maladies touchant les artères,¹²⁴ a été réalisée à partir d'une hydroamination par une amine secondaire tosylée.¹²⁵ La particularité de cette molécule est la présence d'un cycle azaspiranique dans sa structure, que le groupe de Wang *et coll.* a voulu rendre accessible en une seule étape. Par la conception judicieuse du substrat de départ, composé d'une ynone substituée par un cyclobutanol en position propargylique, une réaction tandem a pu être mise au point pour y parvenir. En effet, l'amine tosylée s'additionne sur l'ynone de façon 6-*endo-dig* en présence d'un chlorure d'or possédant un ligand 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP) activé

¹²³ Le chapitre 4 de ce manuscrit sera consacré à l'étude de ces groupements en catalyse à l'or, et ces phénomènes y seront plus amplement détaillés.

¹²⁴ Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3867.

¹²⁵ Zhu, D.-Y.; Zhang, Z.; Mou, X.-Q.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Peng, J.-B.; Wang, S.-H.; Zhang, S.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 747.

par du trifluoroborate d'argent, pour former une énone cyclique intermédiaire (Schéma 39). L'activation de l'énone par un acide de Lewis engendre ensuite un réarrangement semi-pinacolique exploitant la tension du cycle à 4 chaînons pour former le carbone quaternaire spiranique avec un très bon rendement de 72 %. L'addition d'un sel de cuivre (en l'occurrence du triflate de cuivre(II)) comme acide de Lewis dans les conditions réactionnelles était nécessaire au bon fonctionnement de cette cascade. Il est à noter que ce sel n'est pas capable de catalyser la réaction à lui seul. Onze étapes ont ensuite été nécessaires pour atteindre un intermédiaire tétracyclique clé commun à une précédente synthèse formelle.^{126,127} La déprotection du groupement tosylé a pu être réalisée en présence de naphthalène de sodium deux étapes après le réarrangement à l'or sur ce bicyclic encore peu fonctionnalisé.

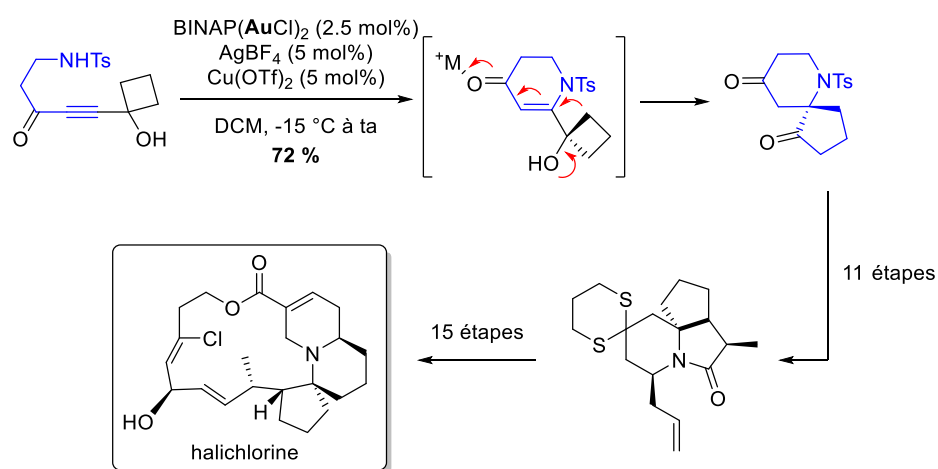


Schéma 39 – Hydroamination suivie par un réarrangement semi-pinacolique pour la formation d'un azaspirane¹²⁵

Dans le cas de la synthèse de la (+)-mesembrine, énantiomère non-naturel de la (-)-mesembrine, une hydroamination de type 5-*exo-dig* a été également exploitée à partir d'une amine secondaire tosylée.¹²⁸ Cette synthèse totale met en avant la formation d'un centre stéréogène quaternaire de façon énantiosélective par l'utilisation d'un catalyseur à l'or possédant un contre-ion chiral et offre un accès à des dérivés de pyrrolidine présents dans de nombreuses structures d'alcaloïdes.

¹²⁶ Synthèse formelle : Flick, A. C.; Caballero, M. J. A.; Lee, H. I.; Padwa, A.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1992.

¹²⁷ Synthèses totales : a) Feldman, K. S.; Perkins, A. L. K.; Masters, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7928. b) Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 965. c) Trauner, D.; Schwarz, J. B.; Danishefsky, S. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542.

¹²⁸ Spittler, M.; Lutsenko, K.; Czekelius, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6100.

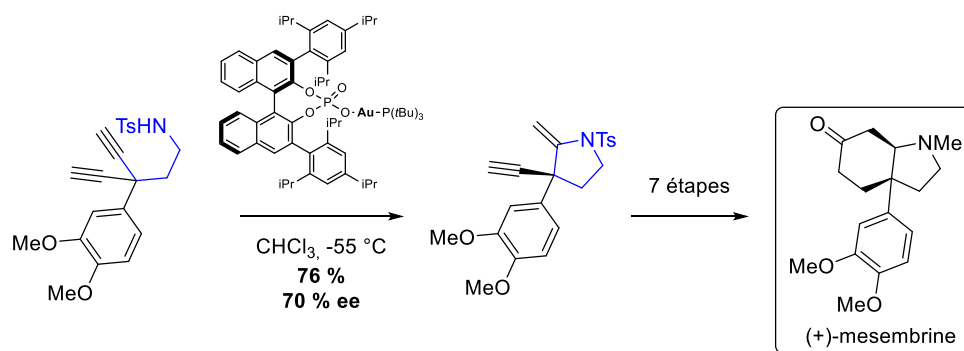


Schéma 40 – Synthèse énantiosélective de la (+)-mesembrine¹²⁸

Tous les exemples que nous avons vus dans cette partie concernent des amines primaires ou secondaires pour la plupart désactivées, soit de façon intrinsèque, soit par un groupement protecteur de type acyle ou sulfonyle, réduisant considérablement la nucléophilie de l'azote. Cependant, peu ou pas d'exemples de synthèses totales impliquant une addition d'azote tertiaire sur un alcyne ont été rapportés à ce jour en catalyse à l'or.

III.2.5. Bilan

Comme nous venons de le voir, les applications de réarrangements catalysés à l'or en synthèse totale se font de plus en plus fréquentes et l'utilisation de complexes d'or pour engendrer de la complexité moléculaire n'est plus réservée aux spécialistes du domaine. Certaines réactions sont vraiment devenues des méthodes standards, sélectionnées par les groupes de synthétistes pour la création de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome dans des conditions très douces sur des substrats souvent sensibles. L'utilisation de l'or deviendra probablement de plus en plus commune dans les années à venir, à l'instar du palladium, même si certains efforts restent encore à fournir pour rendre cette chimie totalement accessible.

Plusieurs méthodes ont été exploitées et développées pour créer des liaisons carbone-azote au sein de structures complexes et appliquer celles-ci à la synthèse de molécules d'intérêt. L'hydroamination d'alcyne s'avère être une réaction de choix pour créer ce type de liaisons, mais le champ d'application de celle-ci reste encore assez limité. En effet, l'or(I) étant facilement rendu inactif en présence d'amines, il est nécessaire de rendre ces fonctions moins basiques afin de les rendre compatibles avec l'utilisation de complexes d'or, ce qui limite l'étendue des substrats exploitables. Or, les molécules azotées sont une des classes les plus représentées parmi les produits naturels, il est donc indispensable de trouver des alternatives afin de tirer parti des avantages de l'or, tout en contournant les limitations intrinsèques à l'utilisation de substrats de type amine.

IV. Objectifs : Combinaison de la réactivité d'azacycles contraints et d'alcyne en présence de catalyseurs d'or pour former des molécules d'intérêt biologique

Une des grandes thématiques de notre groupe de recherche est l'étude des métaux de la monnaie, cuivre, argent et or, pour catalyser des réactions originales à partir de substrats simples. Depuis une dizaine d'années maintenant, un intérêt plus marqué est porté à l'étude de la réactivité de complexes d'or du fait de leurs propriétés remarquables, mentionnées puis largement illustrées au cours de cette introduction bibliographique.

L'accent a été plus particulièrement mis sur la réactivité de petits hétérocycles contraints de type époxyde¹²⁹ ou aziridine¹³⁰ couplée à celle des alcyne en catalyse à l'or, afin d'atteindre en une seule étape des structures hétérocycliques plus complexes. Le fait d'introduire un petit cycle contraint dans la structure d'une molécule permet d'envisager son ouverture ou encore son expansion au cours d'un réarrangement catalysé à l'or et de nombreuses applications synthétiques découlent de ce phénomène.¹³¹ Des ouvertures de cycle par addition d'un nucléophile interne ou externe à la molécule sont une des routes majeures vers la création de composés hautement fonctionnalisés à partir de ces structures tendues.

Deux exemples de ce type de réactivité ont été étudiés au laboratoire. Le premier consiste en l'étude du réarrangement d'alcyne époxydes acétoxylés **H** en présence de nucléophiles protiques (Schéma 41).^{129c} Dans ce cas, le mécanisme proposé implique une probable migration 1,2 de l'acétate pour former une espèce allénique intermédiaire **I** par ouverture de l'époxyde, laquelle subit l'addition d'un nucléophile externe sur la partie dioxolanium, générant un nouvel intermédiaire allénique **J**. Celui-ci, activé par l'or de façon π permet d'initier une cyclisation 5-*endo-trig* de l'oxygène sur l'allène pour former des furanes trisubstitués **K**. La réaction a également été appliquée à quelques dérivés d'aziridine pour former les pyrroles correspondants. La présence du nucléophile externe joue un rôle primordial sur l'issue de la réaction, puisqu'en l'absence de celui-ci des produits de type divinylcétones sont formés dans les mêmes conditions.^{129a}

¹²⁹ a) Cordonnier, M.-C.; Blanc, A.; Pale, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1569. b) Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342. c) Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644. d) Hoffmann, M.; Weibel, J.-M.; de Frémont, P.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 908.

¹³⁰ a) Kern, N.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6665. b) Kern, N.; Blanc, A.; Miaskiewicz, S.; Robinette, M.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4323.

¹³¹ Revues sur le sujet : a) Garayalde, D.; Nevado, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 767. b) Lu, B.-L.; Dai, L.; Shi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3318.

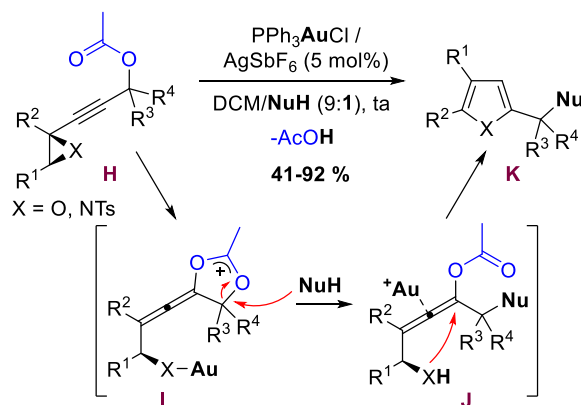


Schéma 41 – Réarrangement d'alcynylépoxydes développé au laboratoire pour la formation de furanes et de pyrroles

Le deuxième exemple concerne la réactivité d'alcynylaziridines γ -arylées **L** (Schéma 42). Le nucléophile est dans ce cas une fonction aryle qui peut s'additionner sur l'alcyne en présence d'or. Une telle cyclisation permet de former l'intermédiaire allénique isolable **M** après ouverture de l'aziridine et réaromatisation. De la même façon que précédemment, un second processus de cyclisation peut ensuite avoir lieu, conduisant dans ce cas à des composés spiraniques **N**.

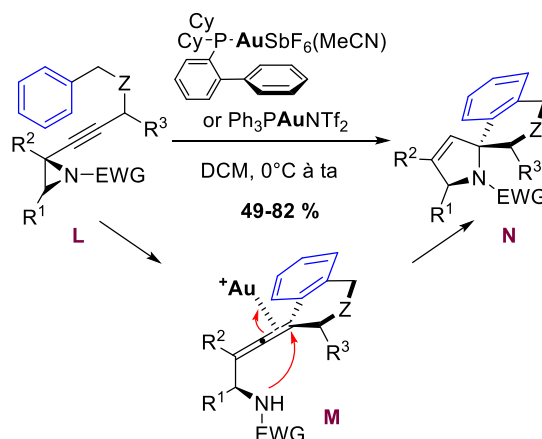


Schéma 42 - Réarrangement d'alcynylaziridines développé au laboratoire pour la formation de composés spiraniques

Lors d'une thèse précédemment réalisée au laboratoire,¹³² cette chimie a été étendue à celle des azétidines,¹³³ homologues à 4 chaînons des aziridines. L'ajout d'un simple carbone supplémentaire à ces substrats a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives en combinant le caractère novateur de l'utilisation de ces cycles à 4 chaînons avec la catalyse à l'or. En effet, le peu de méthodes efficaces existantes pour former ce type de molécules a retardé l'étude de leur réarrangement à l'or, malgré leur

¹³² Nicolas Kern, "Réactivité d'azacycles en catalyse à l'or" (Thèse, Université de Strasbourg, 2014).

¹³³ Kern, N.; Hoffmann, M.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 836.

potentiel synthétique très prometteur.¹³⁴ La stabilité que leur confère la présence d'un carbone supplémentaire par rapport aux aziridines, tout en conservant une tension de cycle et une électrophilie exploitable fait de ces espèces des substrats de choix en catalyse.

Ainsi, afin d'étudier leur réactivité en présence d'or, des méthodes efficaces et robustes ont été mises au point au laboratoire permettant de les synthétiser à l'échelle de plusieurs grammes avec d'excellents rendements.

La première permet d'obtenir des alcynylazétidines *N*-arylées, qui combinent la réactivité de petits cycles contraints avec celle des alcynes, tout en possédant déjà un nucléophile interne à la molécule de par la présence de la fonction aryle. Cette dernière fait diminuer la basicité de l'amine tertiaire, la rendant compatible avec l'utilisation de complexes d'or. La méthode générale d'accès à ces substrats est constituée de trois étapes à partir d'acétanilides simples **O** (Schéma 43). Une réaction d'aldolisation de celles-ci avec des aldéhydes propargyliques permet de former un β -hydroxyamide intermédiaire **P** qui peut ensuite être cyclisé grâce à une réaction de Mitsunobu dont les conditions ont été adaptées. Le β -lactame **Q** ainsi obtenu peut alors être réduit, conduisant directement à l'alcynylazétidine *N*-arylée **R**.¹³⁵ Cette méthode a permis d'obtenir plus d'une vingtaine d'exemples de ces azétidines avec des rendements sur les trois étapes compris entre 31 et 55 %.

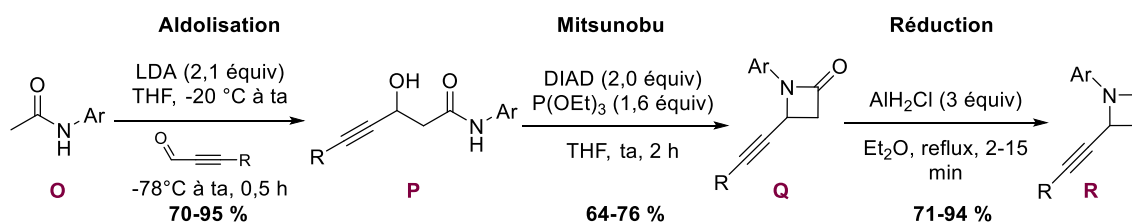


Schéma 43 – Synthèse d'alcynylazétidines *N*-arylées¹³⁵

La seconde approche vers la synthèse d'azétidines diffère totalement de la première et conduit cette fois à des 2-acylazétidines *N*-sulfonylées **T** (Schéma 44).¹³⁶ Une contraction de cycle formelle à partir de bromo-pyrrolidinones **S** permet d'atteindre les cycles à 4 chaînons désirés en présence d'un nucléophile et d'une base. Cette réaction sera décrite de façon plus détaillée au chapitre 3 de ce manuscrit, ainsi que son extension aux cycles à 5, 6 et 7 chaînons (Chapitre 4).

¹³⁴ Revue récente sur les synthèses et applications d'azétidines: West, F. G.; Bott, T. M. *Heterocycles* **2012**, *84*, 223.

¹³⁵ Kern, N.; Hoffmann, M.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5519.

¹³⁶ Kern, N.; Felten, A.-S.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6104.

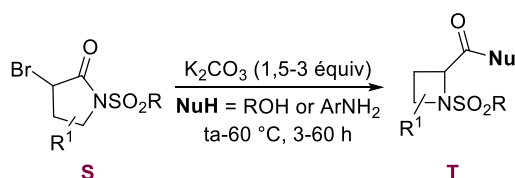
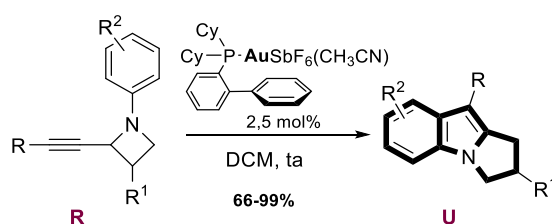


Schéma 44 – Synthèse de 2-acylazétidines

La réactivité de ces petits cycles azotés à 4 chaînons a été étudiée et il a été montré que le réarrangement de l'alcynylazétidine *N*-arylée **R** en présence de complexes d'or permettait d'obtenir des motifs pyrrolo[1,2-*a*]indoliques fonctionnalisés **U** (Schéma 45),¹³³ présents dans de nombreux produits naturels.

Schéma 45 – Réarrangement d'alcynylazétidines *N*-arylées en catalyse à l'or

Un des objectifs de cette thèse a été d'appliquer la méthode de formation de ces pyrroloindoles à la synthèse totale d'une molécule naturelle. Le second chapitre de ce manuscrit sera donc consacré à l'étude de l'harmalidine (Schéma 46), molécule naturelle ne possédant aucun précédent de synthèse totale dans la littérature.

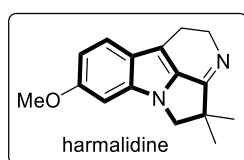


Schéma 46 - Structure du produit naturel harmalidine

Par ailleurs, l'efficacité des méthodes mises aux points pour synthétiser des dérivés d'azétidines au laboratoire nous a encouragés à imaginer de nouvelles structures incorporant un alcyne et cet hétérocycle tendu, structures qui seraient potentiellement réactives en catalyse à l'or en présence d'un nucléophile interne ou externe. Cette thématique nous donnerait accès à des structures azacycliques fonctionnalisées à partir d'une plateforme modulable et facile d'accès, tout en mettant en avant des réarrangements à l'or originaux (Schéma 47).

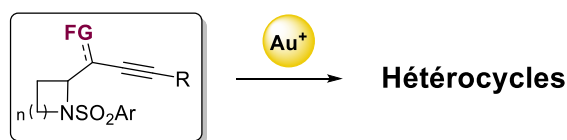


Schéma 47 – Dérivés d'azétidines facilement accessibles et potentiellement réactifs en catalyse à l'or

Enfin, une des problématiques de cette thèse qui rejoint le développement de nouveaux réarrangements, concerne la mise au point de nouvelles méthodes permettant d'étendre le type de structures accessibles par réaction d'hydroamination catalysée à l'or. Nous avons vu dans la partie bibliographique de cette introduction que celles-ci, bien qu'étant les plus exploitées en synthèse totale à l'heure actuelle pour la formation de liaisons carbone-azote, se cantonnaient la plupart du temps à des amines primaires ou secondaires désactivées. Nous nous sommes proposé d'étudier la réactivité de sulfonamides disubstitués dans ce type de réaction, en essayant de tirer profit des propriétés électroniques des groupements sulfonyles pour atteindre des structures hétérocycliques azotées et ainsi avoir accès à des motifs de nouvelles molécules naturelles.

Chapitre 2 – Vers la synthèse totale de l'harmalidine

I. Introduction – Les alcaloïdes

Les alcaloïdes constituent un large ensemble de molécules naturelles qui possèdent dans leur structure au moins un atome d'azote et dont les propriétés biologiques sont souvent remarquables, bien que les intérêts thérapeutiques côtoient souvent une forte toxicité selon les familles. Isolées la plupart du temps de plantes, de nouvelles structures sont dévoilées régulièrement, faisant de cette famille de plus de dix mille composés une des plus représentées parmi les produits naturels.¹³⁷ La diversité structurale engendrée par ces milliers de molécules rend leur classification particulièrement complexe, mais leur atome d'azote provient généralement d'un acide aminé et permet ainsi de les rassembler autour de celui dont elles sont dérivées. Nous nous intéresserons plus particulièrement au cours de ces travaux de thèse à des dérivés de l'ornithine, de la lysine ou encore du tryptophane, respectivement précurseurs de pyrrolidines/pyrrolizidines, indolizidines et indoles.

I.1. Indoles : Pyrroloindoles et β -carbolines

I.1.1. Structures, produits naturels et leurs activités biologiques

Les indoles représentent à eux seuls plus de 4000 molécules et parmi cette grande famille, on retrouve les β -carbolines (naturelles ou synthétiques), qui possèdent une structure tricyclique de type pyrido[3,4-*b*]indole (Schéma 48).¹³⁸ Ces molécules, dérivées du tryptophane, proviennent vraisemblablement de la condensation de celui-ci avec des aldéhydes ou des α -céto esters par une réaction de Pictet-Spengler. De ce fait, le cycle azoté à 6 chaînons peut être saturé ou non, permettant une classification plus précise des molécules de cette famille par son degré d'hydrogénation. Les β -carbolines sont connues pour leurs effets très importants sur le système nerveux central de par leur grande affinité pour certains récepteurs. Des propriétés anti-tumorales, antivirales ou encore antimicrobiennes ont été rapportées pour certains composés,¹³⁹ mais bon nombre d'entre-eux, comme par exemple la pinoline ou l'harmane (Schéma 48) sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase A (MAO-A), enzyme permettant l'inactivation des neurotransmetteurs de type sérotonine ou dopamine et donc la régulation de leur présence dans le système nerveux.

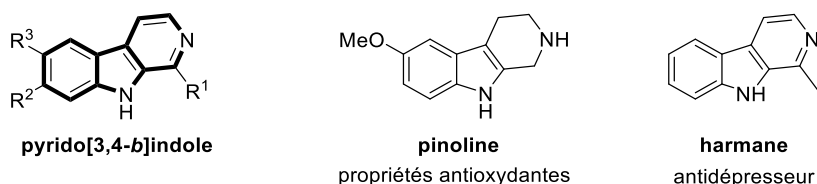


Schéma 48 – Structure des β -carbolines et exemples naturels

¹³⁷ Mauro Neves Muniz, "Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)-anatoxine-a et la (\pm)-camptothécine" (Thèse, Université Joseph Fournier Grenoble I, 2006).

¹³⁸ Allen, J. R. F.; Holmstedt, B. R. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1573.

¹³⁹ Cao, R.; Peng, W.; Wang, Z.; Xu, A. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 479.

Une deuxième sous-famille d'indoles, bien moins représentée, est la famille des pyrroloindoles (Schéma 49), dont la structure tricyclique fusionnée contient deux cycles pyrroliques et un cycle benzénique et peut être de différents types. En effet, les pyrrolo[3,2-*g*]indoles diffèrent de leurs congénères de type II par la position des pyrroles de part et d'autre du cycle benzénique, tandis que les pyrrolo[3,2,1-*hi*]indoles possèdent une structure tricyclique complètement fusionnée.¹⁴⁰ Les pyrrolo[1,2-*b*]indoles sont présents dans la structure de produits naturels comme la physostigmine¹⁴¹ par exemple, longtemps commercialisée sous le nom d'ésérine pour le traitement du glaucome. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux pyrrolo[1,2-*a*]indoles dans ce chapitre.

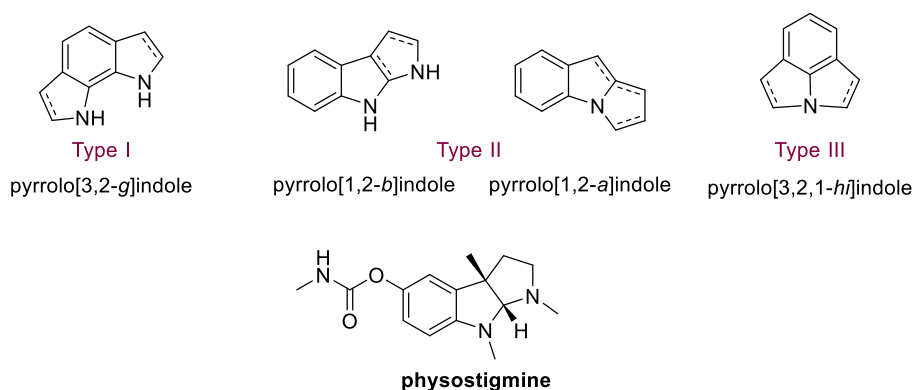


Schéma 49 – Différents types de pyrroloindoles en fonction de la position du cycle pyrrolique

Ces derniers comptent parmi leurs membres les mitomycines et dérivés, connus pour posséder une forte activité antibactérienne et anticancéreuse (Schéma 50).¹⁴² Plus récemment, plusieurs composés possédant une structure pyrroloindolique ont été isolés de *Flindersia*, plantes originaires de Nouvelle-Guinée, Nouvelle-Calédonie et Australie, et ces flindéroles ont révélé une activité anti-malaria.¹⁴³ Les problèmes de multi-résistance du parasite à l'origine du paludisme (*Plasmodium falciparum* chez l'homme) aux différents traitements existants obligent les chimistes à trouver de nouvelles structures qui permettraient d'éradiquer celui-ci. La famille des flindéroles semble être une excellente candidate et plusieurs synthèses de ces composés ont depuis été décrites.¹⁴⁴

¹⁴⁰ Exemple récent de ce type de composé : Laube, M.; Gassner, C.; Sharma, S. K.; Günther, R.; Pigorsch, A.; König, J.; Köckerling, M.; Wuest, F.; Pietzsch, J.; Kniess, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5611.

¹⁴¹ Somani, S. M.; Dube, S. N. *Int. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, *27*, 367.

¹⁴² Andrez, J.-C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 33.

¹⁴³ Fernandez, L. S.; Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Feng, Y. J.; Quinn, R. J.; Avery, V. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 329.

¹⁴⁴ a) Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2864. b) Tejada, J. E. C.; Landschoot, B. K.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2016**. c) Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Dherange, B. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2764. d) Vallakati, R.; Lundy, B. J.; Jansone-Popova, S.; May, J. A. *Chirality* **2015**, *27*, 14. e) Vallakati, R.; May, J. *Synlett* **2012**, *23*, 2577.

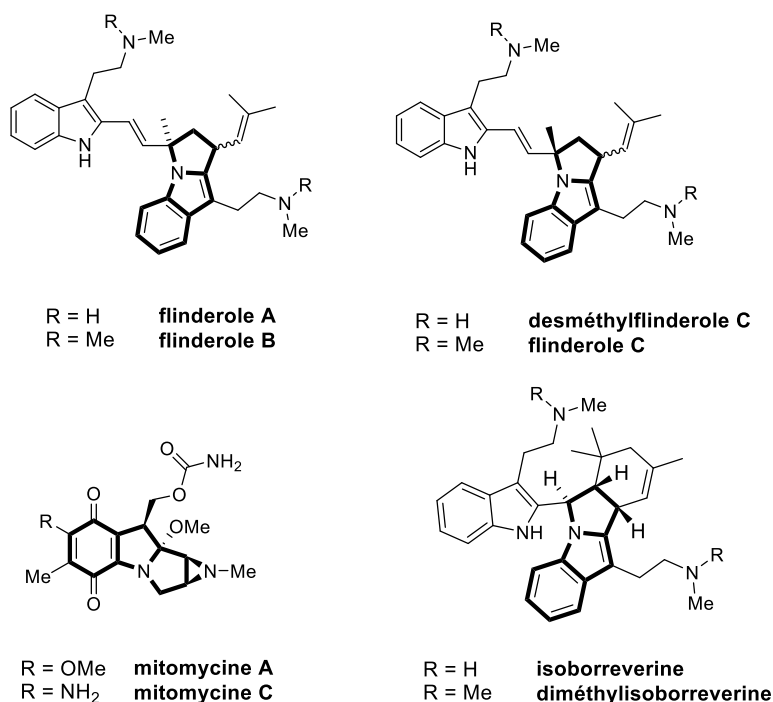


Schéma 50 – Produits naturels possédant une structure pyrroloindolique

Une de ces synthèses a particulièrement attiré notre attention, puisqu'elle met en avant l'utilisation de la catalyse à l'or pour effectuer une réaction d'hétéroarylation sur une fonction allénique pour former le corps pyrroloindolique de ces molécules (Schéma 51).¹⁴⁵ Cette réaction s'est avérée être très efficace en présence d'un catalyseur de type carbène *N*-hétérocyclique et le produit a pu être obtenu de façon diastéréosélective avec un rendement de 88 % par cyclisation *5-exo-trig* du carbone C₂ de l'indole sur l'allène.

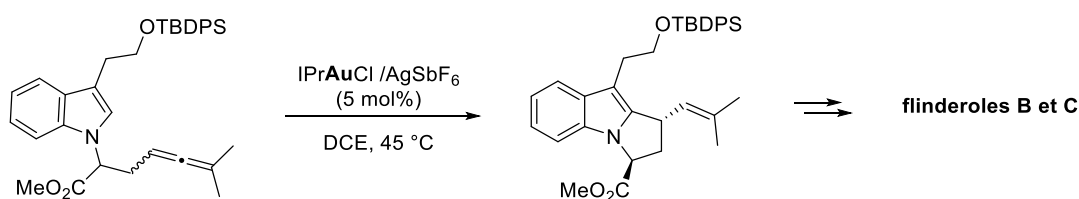


Schéma 51 – Hydroarylation d'allène avec un indole catalysée à l'or(I) et son application à la synthèse totale des flinderoles B et C

Ces structures de type polycycles fusionnés semblent être de bons candidats pour développer des méthodes utilisant l'or cationique afin de faciliter l'accès à celles-ci comme l'a démontré le groupe de Toste *et coll.*

¹⁴⁵ Zeldin, R. M.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1706.

I.1.2. Synthèses de pyrroloindoles catalysées à l'or

Différentes autres méthodes de synthèse de pyrroloindoles en présence de complexes d'or ont déjà été rapportées dans la littérature¹⁴⁶ bien que celles-ci soient encore plutôt rares pour la formation de pyrrolo[1,2-*a*]indoles (Schéma 52). Le groupe de L. Zhang notamment s'est beaucoup intéressé à ce motif et a développé plusieurs réactions pour y parvenir. Ainsi, un catalyseur d'or de type carbène engendre une réaction en cascade à partir de 2-alcynylphényl azotures et d'alcools propargyliques permettant d'accéder aux composés tricycliques (Schéma 52 – Eq. 1).¹⁴⁷ Une seconde version intramoléculaire cette-fois a ensuite été mise au point par le même groupe à partir d'une cyclohexénone substituée par un groupement 5-azido-pentyne (Schéma 52 – Eq. 2).¹⁴⁸ Un dernier exemple à partir de dérivés d'alcynylaniline a pu également permettre la synthèse de ces composés tricycliques diversement substitués en présence de sel d'or(III) (Schéma 52 – Eq. 3).¹⁴⁹

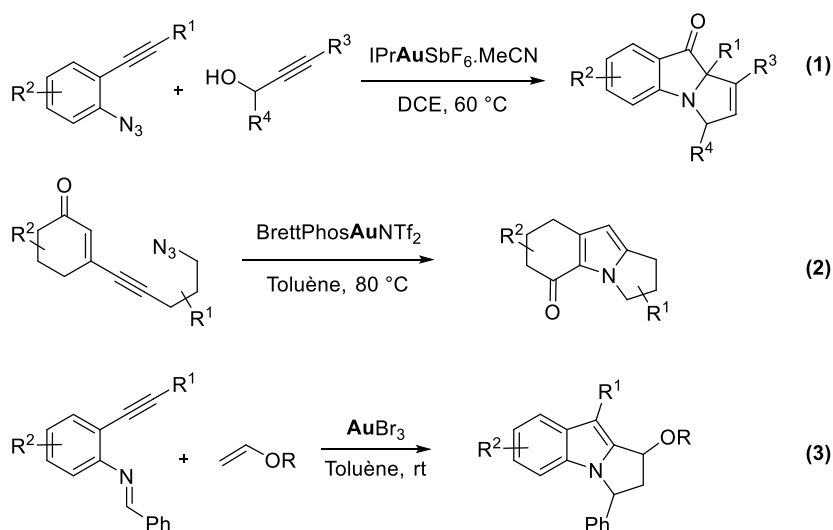


Schéma 52 – Exemples de synthèses de pyrrolo[1,2-*a*]indoles catalysées à l'or

I.1.3. Synthèse de pyrrolo[1,2-*a*]indoles à partir d'alcynylazétidines développée au laboratoire

Les résultats obtenus par notre propre groupe sur la synthèse de produits azaspiraniques¹³⁰ (voir Chapitre 1 – IV) ont permis d'envisager une autre approche afin d'atteindre cette fois-ci ces azacycles fusionnés pyrroloindoliques. Pour ce faire, des substrats possédant un azacycle tendu de type azétidine ont été spécifiquement conçus afin de permettre une cyclisation par addition d'un nucléophile interne à la molécule sur une fonction alcyne activée par l'or, engendrant également l'ouverture de l'azétidine.

¹⁴⁶ Exemples de synthèses de pyrrolo[1,2-*b*]indoles catalysées à l'or: a) Rossi, E.; Abbiati, G.; Dell'Acqua, M.; Negrato, M.; Paganoni, A.; Pirovano, V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6095. b) Shen, Z.-Q.; Li, X.-X.; Shi, J.-W.; Chen, B.-L.; Chen, Z. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4080.

¹⁴⁷ Li, N.; Wang, T.-Y.; Gong, L.-Z.; Zhang, L. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 3585.

¹⁴⁸ Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624.

¹⁴⁹ Kusama, H.; Miyashita, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289.

Les alcynylazétidines *N*-arylées (Schéma 53 – **A**) remplissent parfaitement les conditions requises pour un tel réarrangement et ont été étudiées en présence d'or après que leur synthèse ait été rendue aisée par les différentes méthodes décrites au chapitre précédent (Chapitre 1 – IV).

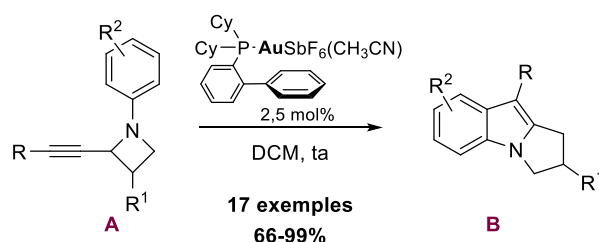


Schéma 53 – Réarrangement d'alcynylazétidines *N*-arylées en catalyse à l'or pour former des pyrrolo[1,2-*a*]indoles

Ainsi, après un travail rigoureux sur l'optimisation des conditions réactionnelles, leur réarrangement en pyrrolo[1,2-*a*]indoles **B** a pu être démontré et appliqué à une large gamme d'alcynylazétidines **A** (Schéma 53). Les catalyseurs possédant des ligands encombrés de type phosphines biaryles se sont avérés être les plus efficaces lors de cette cyclisation, et les meilleurs rendements (entre 66 et 99%) ont été obtenus avec le ligand Cy₂JohnPhos, en présence du contre-ion hexafluoroantimonate.¹³³

D'un point de vue mécanistique, ce réarrangement met en avant les différents types d'activation (σ , π) pouvant avoir lieu en présence d'un catalyseur d'or (Schéma 54). En effet, la coordination σ du complexe sur l'azote de l'alcynylazétidine **A** permet d'engendrer l'ouverture de celle-ci par addition nucléophile du groupement aryle sur la triple liaison. Cette addition, qui pourrait être considérée comme de type Friedel-Crafts ou aza-Claisen, mène à un intermédiaire allénique endocyclique à huit chaînons **D**, qui après réaromatisation fournit le proton nécessaire pour libérer l'espèce aurée active. Celle-ci va alors activer l'allène **E** de façon π cette fois-ci, favorisant l'addition de l'amine de façon intramoléculaire sur celui-ci par cyclisation 5-*endo-trig*. Finalement, une dernière étape de protodéauration de l'ammonium **F** permet de libérer le produit pyrrolo[1,2-*a*]indole **B** ainsi que le catalyseur.

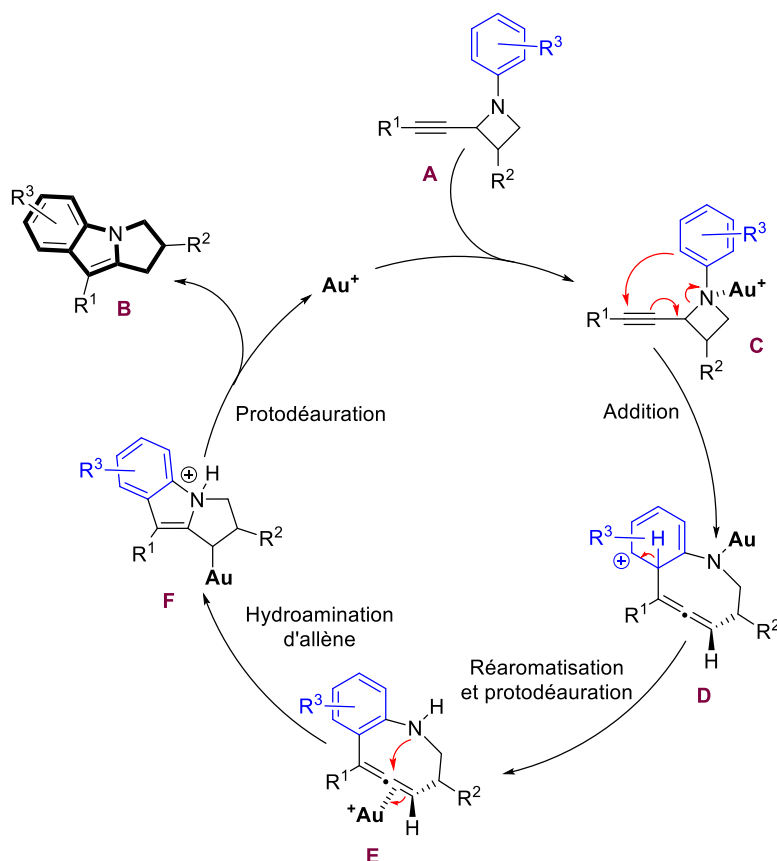


Schéma 54 – Mécanisme du réarrangement d'alcynylazétidines *N*-arylées pour la formation de pyrrolo[1,2-*a*]indoles catalysée à l'or

L'efficacité avec laquelle s'effectue ce réarrangement et la grande tolérance aux groupements fonctionnels montrée à travers les 19 exemples étudiés ont permis d'envisager l'application de cette méthode à la synthèse de molécules plus complexes. Ainsi, deux synthèses formelles ont été réalisées avec d'excellents rendements pour l'étape clé à l'or, moyennant des conditions un petit peu plus poussées en terme de température et de charge catalytique (Schéma 55). Néanmoins, la synthèse formelle d'une molécule synthétique agoniste des récepteurs 5-HT_{2c} ainsi que celle du 7-méthoxymitosène prouvent le potentiel de la catalyse à l'or pour la synthèse de molécules complexes. Notre groupe n'est évidemment pas le seul engagé dans cette voie et la méthode de synthèse développée par Zhang *et coll.* (Schéma 52 – Eq. 2) a également été appliquée à la synthèse du 7-méthoxymitosène et publiée la même année ...¹⁴⁸

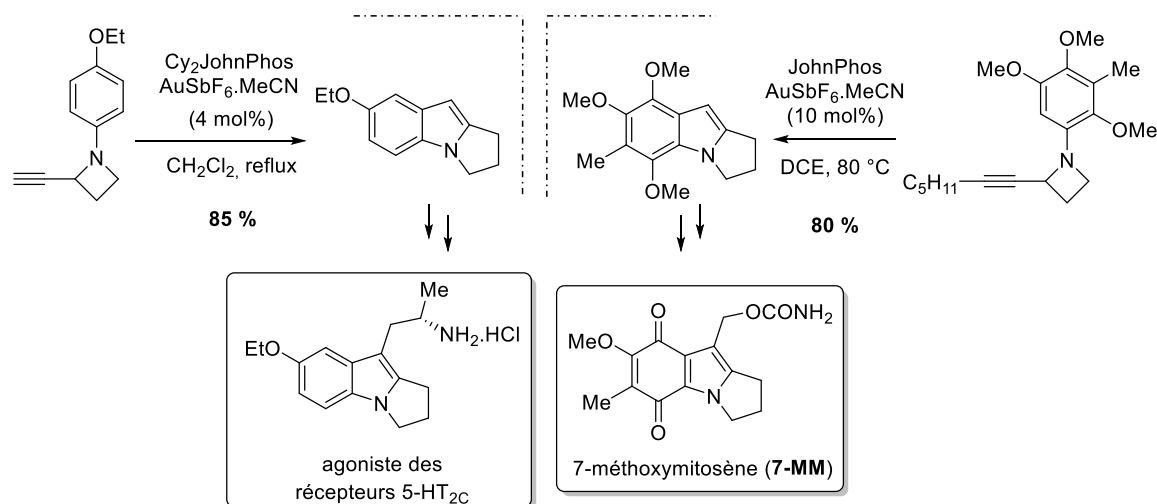


Schéma 55 - Synthèses formelles réalisées à partir du réarrangement d'alcynylazétidines N-arylées

Ces résultats très encourageants nous ont poussés à tenter d'appliquer cette méthodologie à la synthèse totale d'une molécule naturelle de type alcaloïde pyrroloindolique. Notre choix s'est porté sur l'harmalidine, dont aucune synthèse totale n'a été reportée à ce jour.

I.2. Harmalidine: Produit naturel issu des graines de *Peganum harmala*

Peganum harmala est une plante vivace de la famille des Zygophyllacées plus couramment appelée harmal, que l'on retrouve dans des zones semi-arides comme en Afrique du nord et du centre-est, en Iran ou encore en Asie du sud (Pakistan, Inde). Ayant besoin de sols sableux pour pousser, on la retrouve beaucoup dans le Sahara, malgré sa disparition pendant la période hivernale. Assez malodorante, elle permet d'éviter que les animaux ne la consomment car de nombreux cas d'intoxications d'animaux directement liés à l'ingestion de cette plante ont été rapportés, mettant en exergue la forte toxicité de celle-ci pour les humains également.¹⁵⁰ En effet, des problèmes digestifs et nerveux ont été observés chez certains animaux, de même que des états de torpeurs entrecoupés par des états d'excitation assimilables à la prise de narcotiques. Des textes anciens relatent l'utilisation de cette plante pour la fabrication de « philtres magiques » provoquant des hallucinations ou encore pour lutter contre la mélancolie, mais elle a également été utilisée comme plante médicinale pour traiter le diabète, l'asthme, l'hypertension ou encore les rhumatismes.¹⁵¹

Les molécules possédant une activité pharmacologique présentes dans cette plante sont très majoritairement des alcaloïdes, et se retrouvent plutôt dans ses racines ou ses graines. Les composés qui en ont été isolés sont des dérivés de quinazolines comme la vasicine ou la vasicinone, mais la plupart sont des dérivés de β -carbolines et il a été montré que l'harmaline est le constituant majoritaire

¹⁵⁰ Mahmoudian, M.; Jalipour, H.; Dardashti, P. S. *Iran. J. Pharmacol. Ther.* **2002**, *1*, 1.

¹⁵¹ Shao, H.; Huang, X.; Zhang, Y.; Zhang, C. *Molecules* **2013**, *18*, 2623.

de ceux-ci (Schéma 56). Ce composé est particulièrement toxique et une dose létale de cette molécule provoque des convulsions, suivies par une paralysie de la respiration ainsi qu'une paralysie moteur par son action sur le système nerveux central.¹⁵⁰ L'harmine, également isolée des graines, diffère de l'harmaline par une double liaison rendant l'aromaticité au groupement pyridine et a montré le même type de toxicité bien que deux fois moins marquée que celle de l'harmaline. L'harmalol et l'harmol sont également deux dérivés présents en quantités importantes dans les graines; ceux-ci diffèrent des deux précédents exemples par un substituant hydroxy à la place du méthoxy sur le cycle aromatique de l'indole. Ces alcaloïdes sont tous des antagonistes de la sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine, neurotransmetteur présent dans le système nerveux central.

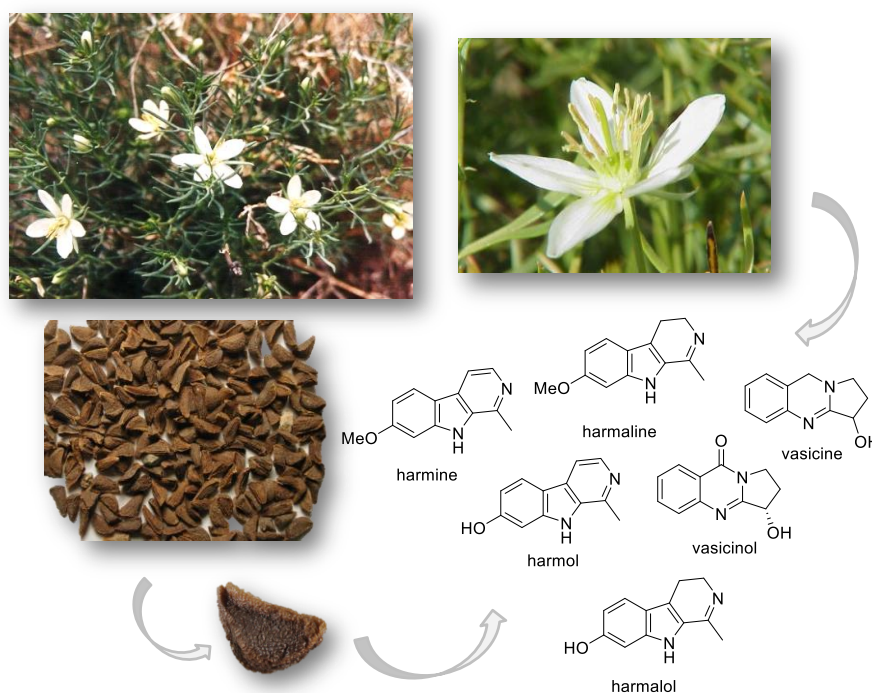


Schéma 56 – *Peganum harmala* (plante, fleur et graines), ainsi que les alcaloïdes majoritaires qu'elle contient

Alors que de nombreux groupes travaillaient sur l'isolement d'alcaloïdes contenus dans les différentes parties de la plante (racines, graines, fleur) dans le but de mieux comprendre les propriétés médicinales ou toxiques de celle-ci, le groupe de Siddiqui *et coll.* a rapporté en 1987 la présence d'un nouvel alcaloïde contenu dans les graines, l'harmalidine.¹⁵² Pour isoler cette molécule, des filtrations successives au méthanol ont été réalisées sur 4 kg de graines de *Peganum harmala*, puis le filtrat a été évaporé. Le résidu visqueux obtenu a été dissous dans un mélange acide acétique/acétate d'éthyle séparé ensuite en deux phases distinctes. Après avoir isolé l'harmine et l'harmaline, un traitement aqueux suivi d'une extraction a fourni une dernière fraction organique, finalement purifiée par

¹⁵² Siddiqui, S.; Khan, O. Y.; Siddiqui, B. S.; Faizi, S. *Phytochemistry* **1987**, 26, 1548.

chromatographie préparative sur couche mince afin de donner le nouveau produit naturel de formule $C_{16}H_{18}N_2O$.

L'harmalidine est comparable aux alcaloïdes dérivés de l'harmine d'un point de vue structural puisqu'elle contient également le corps des β -carbolines dans sa structure (Schéma 57). Elle est cependant atypique et possède à ce jour un agencement unique puisqu'un quatrième cycle à 5 chaînons est annulé à la partie β -carboline, lui permettant donc également d'être rapprochée de la famille des pyrroloindoles. Il n'y a actuellement aucune autre publication évoquant cette molécule depuis son isolement, sur laquelle aucun test biologique n'a été effectué malgré de potentielles activités pharmacologiques intéressantes. Aucune synthèse totale n'a été rapportée à ce jour, nous encourageant à choisir cette molécule comme cible pour l'application de la méthode développée à partir des alcynylazétidines *N*-arylées évoquée précédemment.

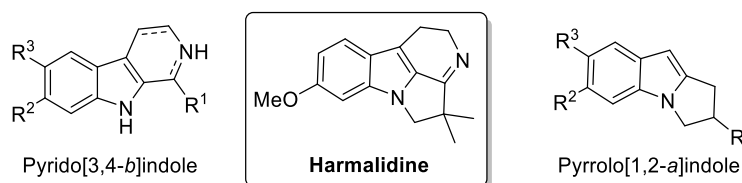


Schéma 57 – Structures d'une β -carboline et d'un pyrrolo[1,2-*a*]indole, toutes deux présentes dans le produit naturel harmalidine

II. Rétrosynthèse envisagée et résultats préliminaires

Malgré sa structure en apparence relativement simple, l'harmalidine semble être une cible adéquate pour démontrer l'efficacité de notre réaction à l'or. Dans un premier temps, nous avons envisagé de former le cycle dihydropyridine de la partie β -carboline de la molécule en fin de synthèse par une réaction d'aza-Wittig qui conduirait directement à l'imine attendue (Schéma 58). Celle-ci pourrait se faire à partir d'un intermédiaire pyrroloindolique portant une fonction cétone et un azoture **G** qui serait réduit par la méthode de Staudinger et permettrait d'enchaîner ces deux réactions en un pot. L'introduction de la fonction cétone pourrait se faire par une oxydation sélective de la position 2α du pyrroloindole **H**, produit de notre réarrangement à l'or. Pour que celui-ci soit efficace, il est primordial de synthétiser l'alcynylazétidine *N*-arylée **I** possédant les fonctions et groupements protecteurs adéquats, compatibles avec nos conditions et permettant de positionner en amont les fonctions présentes sur la molécule naturelle.

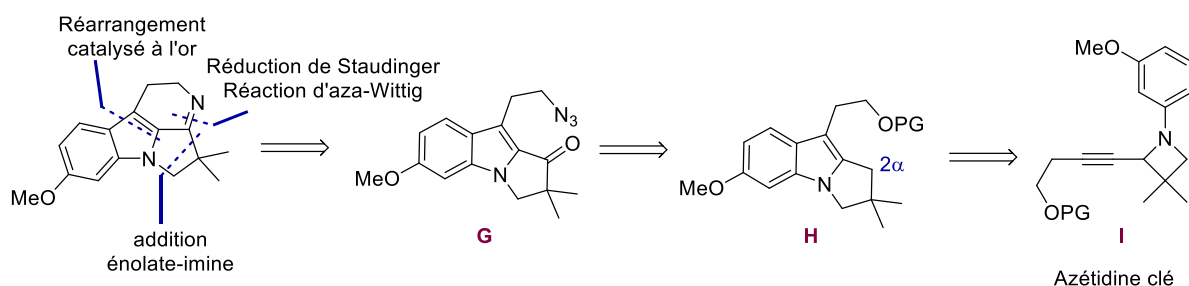


Schéma 58 – Schéma rétrosynthétique envisagé pour obtenir l'harmalidine

Ainsi, l'azétidine doit être substituée par un alcyne possédant une chaîne fonctionnalisée, un groupement *gem*-diméthyle en position 3 et un phényle méthoxylé en *mé*ta de l'amine (Schéma 59). Cette azétidine pourrait être obtenue à partir de l'azétidinone correspondante **J** après réduction du β -lactame, lui-même obtenu par condensation de l'énolate de lithium formé à partir d'*isobutyrate* d'éthyle avec une aryl-imine propargylique **K**, accessible à partir de l'aldéhyde propargylique **L**.

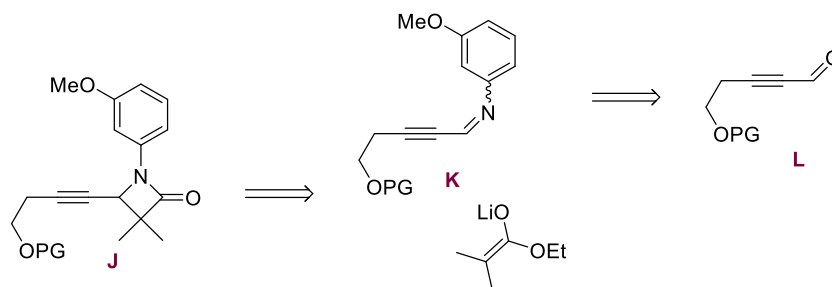


Schéma 59 – Schéma rétrosynthétique pour obtenir l'azétidinone fonctionnalisée

III. Synthèse du corps pyrroloindolique fonctionnalisé

III.1. Formation de l'intermédiaire azétidine clé à partir de butyn-3-ol

Les premières étapes de la synthèse sont assez simples et consistent en la protection du 3-butynol commercial par un groupement silylé, puis en une formylation de l'alcyne obtenu par addition de l'acétylure de lithium sur le diméthylformamide (DMF) (Schéma 60).¹³² Deux groupements silylés, le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) et le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) ont été choisis et étudiés en parallèle, ce qui nous a permis de comparer leur robustesse relative lors de certaines étapes de la synthèse. Des conditions très douces permettent ensuite de former la *N*-aryl imine acétylénique **1** par condensation de l'aldéhyde avec la *mé*ta-anisidine dans l'éther anhydre en présence du sulfate de magnésium en guise de desséchant. La conversion de l'aldéhyde est complète et l'imine *E* est obtenue de façon majoritaire, bien que l'on puisse observer l'isomère *Z* à l'état de traces dans les bruts réactionnels.

Fort heureusement, au vu de la sensibilité des imines, cette étape ne nécessite aucune purification si ce n'est la filtration du sel de magnésium, et le brut peut être directement engagé dans l'étape suivante pour obtenir l'azétidinone **2**. Une condensation de type énolate-imine à partir de l'énolate de lithium de l'*isobutyrate* d'éthyle permet de former le cycle à quatre chaînons tout en intégrant le motif *gem*-diméthyl présent dans la structure du produit naturel sur la partie pyrrole. Cette réaction se fait de façon très efficace et permet d'obtenir le β -lactame **2** avec 71 % de rendement sur deux étapes dans le cas du TBS (**2a**) et 90 % dans le cas du TBDPS (**2b**). Afin de réduire le carbonyle pour accéder à l'azétidine **3** correspondante, la combinaison d'hydrure d'aluminium et de lithium avec le trichlorure d'aluminium dans un ratio 1:1 s'est avéré être la méthode de choix pour sa sélectivité en tant qu'agent réducteur. En effet, l'utilisation d'autres réducteurs plus courants de type LiAlH_4 seul ou NaBH_4 résulte en la rupture de la liaison N-C(O), formant ainsi des dérivés acycliques d'aminopropanol.¹⁵³ La formation de monochloroalane AlH_2Cl dans le diéthyl éther à reflux permet d'éviter cette ouverture, fournissant l'azétidine clé **3** avec des rendements de 77 % (**3a**) et 79 % (**3b**) en fonction du groupement protecteur en des temps de réaction de l'ordre d'une à deux minutes pour atteindre une conversion complète.

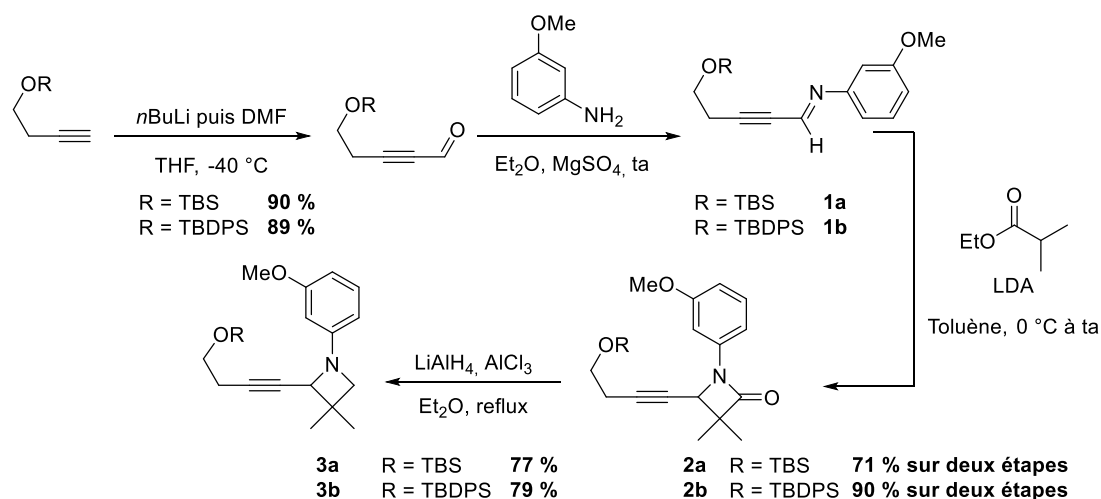


Schéma 60 – Etapes de synthèse vers l'intermédiaire azétidine clé 3

Il convient de signaler que cette étape très efficace sur petite échelle s'est avérée quelque peu problématique lorsque l'on a voulu l'adapter à plusieurs dizaines de grammes. En effet, le temps nécessaire pour ajouter les réactifs étant considérablement augmenté dans ce cas, le produit issu de la réduction, puis de la déprotection du groupement silylé a été observé en grande quantité. Il est donc conseillé de mener plusieurs réactions de front sur des quantités allant jusqu'à un gramme de produit

¹⁵³ Yamashita, M.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6339.

de départ, puis de les neutraliser rapidement pour éviter ces problèmes avant de les rassembler pour le traitement et la purification.¹⁵⁴

III.2. Synthèse du pyrroloindole par réarrangement catalysé à l'or

Une fois la *gem*-diméthyl alcynylazétidine *N*-arylée **3** en main, nous avons voulu étudier son réarrangement en pyrrolo[1,2-*a*]indole dans les conditions précédemment décrites au laboratoire.¹³³ Au départ d'une azétidine possédant un groupement en position *mé*ta sur l'arène, deux cycloisomérisations peuvent avoir lieu, menant à deux régioisomères **4** et **4'** (Schéma 61). Des exemples de fonctionnalisation de la position *mé*ta de l'aromatique (-OMe, -Cl, -*i*Pr) avaient déjà été étudiés lors de l'optimisation du réarrangement à l'or, suggérant un rôle non négligeable de l'encombrement stérique sur la régiosélectivité observée.

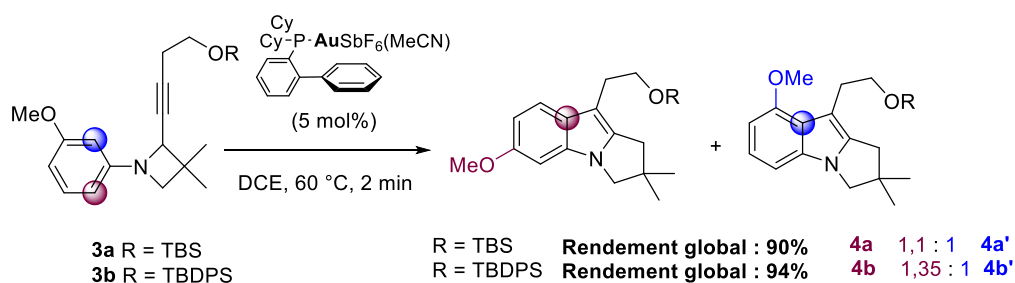


Schéma 61 – Obtention du corps pyrroloindolique de l'harmalidine par réarrangement à l'or

Dans notre cas, nous n'avons pas travaillé sur l'encombrement du groupement porté par le cycle aromatique, mais avons pourtant observé une influence du groupement silylé sur la régiosélectivité malgré son (relatif) éloignement. En présence de TBS (à partir de **3a**), le réarrangement se fait de façon très efficace avec un rendement global de 90 % pour **4a** et **4a'** et une sélectivité très légèrement en faveur de l'isomère qui nous intéresse, à savoir le moins encombré **4a**. En revanche, dans le cas du TBDPS (à partir de **3b**), cette sélectivité est accrue avec un ratio de 1,35 pour 1, toujours en faveur du même isomère (**4b**) et avec un excellent rendement global de 94 % pour **4b** et **4b'** pour cette réaction. Dans ces deux cas, il a été nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 60 °C en présence de 5 mol% de catalyseur pour réduire le temps de réaction et éviter l'observation de dégradation. Les deux isomères étant dans tous les cas aisément séparables par simple purification sur colonne, nous n'avons pas souhaité approfondir l'optimisation de cette réaction du point de vue de la sélectivité, et avons toujours valorisé les intermédiaires issus de l'isomère le plus encombré en les utilisant pour effectuer les premiers tests des étapes suivantes vers l'harmalidine.

Forts de ce résultat, nous avons ensuite pu effectuer cette réaction à l'échelle de plusieurs grammes, validant ainsi notre étape clé à l'or vers la synthèse de l'harmalidine !

¹⁵⁴ Voir « Chapitre 6 – Experimental Part » de cette thèse pour de plus amples détails quant à la procédure exacte à suivre.

III.3. Fonctionnalisation spécifique de la position 2 α du pyrroloindole

Une des étapes primordiales de notre rétrosynthèse consistait en la fonctionnalisation de la position 2 α du corps pyrroloindolique de la molécule, à savoir le carbone sp² en α du groupement *gem*-diméthyle. Cette étape semble a priori difficile car relativement peu d'exemples relatant ce type de réactivité sont disponibles dans la littérature.¹⁵⁵ Nous avons envisagé cette fonctionnalisation par une réaction d'oxydation, qui nous permettrait de positionner une cétone nécessaire à l'étape d'aza-Wittig finale. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les travaux du groupe de Kawasaki *et coll.* qui a étudié la fonctionnalisation de cette position par différents type de nucléophiles sur des dérivés de β -carboline.¹⁵⁶

III.3.1. Précédents travaux de Kawasaki

Kawasaki *et coll.* ont décidé de mettre à profit la réactivité des espèces électrophiles sulfoniures, générées à partir de dérivés de diméthylsulfoxyde et d'anhydride trifluoroacétique¹⁵⁷ pour former des intermédiaires réactifs face à l'addition de nucléophiles variés. Le tétrahydrocarbazole a été choisi comme substrat modèle pour cette étude (Schéma 62). Ainsi, ils ont mis au point des conditions permettant de substituer la position 2 α par différents groupements à partir d'alcools, d'amines ou encore de dérivés zinciques avec de bons rendements.

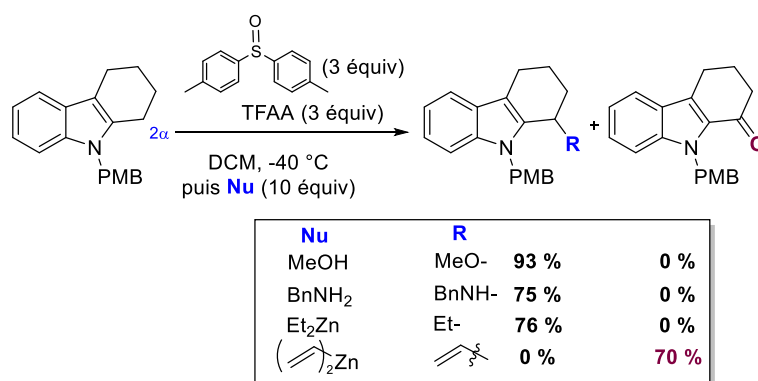


Schéma 62 – C-H fonctionnalisation de la position 2 α du tétrahydrocarbazole¹⁵⁶

Cependant, un exemple a particulièrement attiré notre attention. En présence de divinylzincique comme nucléophile, le produit isolé n'a pas été celui attendu mais le produit d'oxydation avec un rendement de 70 %. Cette réactivité particulière n'a pas été approfondie lors de leur étude, même si un mécanisme a été proposé pour expliquer ce résultat particulier (Schéma 63).

¹⁵⁵ Pour quelques exemples pertinents : a) Zaimoku, H.; Hatta, T.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6088. b) Naruse, Y.; Ito, Y.; Inagaki, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2256.

¹⁵⁶ a) Tayu, M.; Higuchi, K.; Inaba, M., Kawasaki, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 496. b) Higuchi, K.; Tayu, M.; Kawasaki, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6728.

¹⁵⁷ a) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214. b) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416.

De façon classique, le sulfoxyde **M** s'additionne sur l'anhydride trifluoroacétique **N** pour fournir une espèce sulfonium activée **O**. Cet intermédiaire peut alors réagir avec la partie nucléophile du tétrahydrocarbazole **P**, ce qui conduit à la formation de l'iminium **Q**. Après équilibre avec l'énamine correspondante **R**, une addition nucléophile par le sulfoxyde en excès permettrait de produire un dérivé sulfoxonium **S** en position 2 α . Une β -élimination conduirait finalement à la cétone finale.

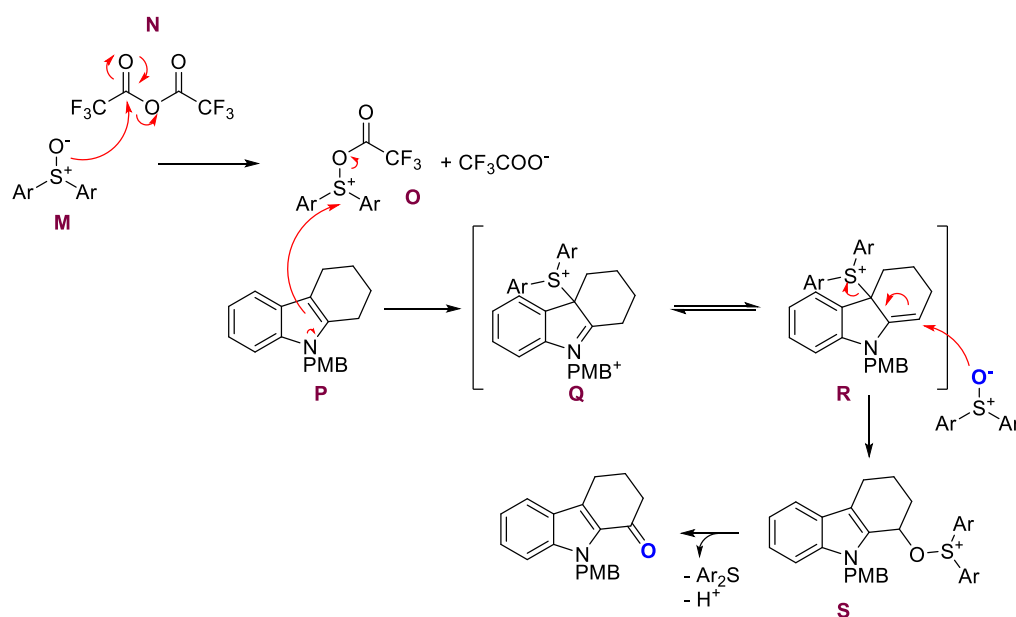


Schéma 63 – Hypothèse mécanistique pour l'obtention du produit oxydé par Kawasaki *et coll.*¹⁵⁶

Nous avons donc tenté d'adapter ces conditions à nos substrats afin de générer la cétone dont nous avons besoin pour la suite de la synthèse sur la partie pyrroloïque de nos pyrroloindoles.

III.3.2. Premiers résultats et début de l'optimisation

Un substrat modèle a été synthétisé afin de débiter l'étude de cette réaction d'oxydation. Les différentes étapes pour obtenir ce pyrroloindole simple sont similaires à celles précédemment évoquées pour la molécule cible (Schéma 64 vs Schéma 60). L'absence de substitution sur le groupement aryle permet d'effectuer le réarrangement de l'alcynylazétidine **3c** à température ambiante avec une charge catalytique en or de seulement 2,5 mol% et d'obtenir le pyrroloindole **4c** avec un excellent rendement de 97 %.

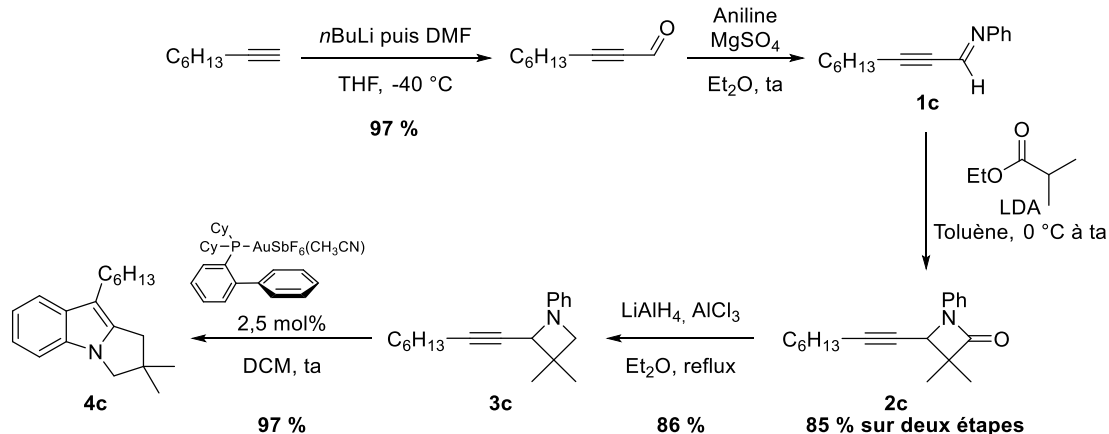
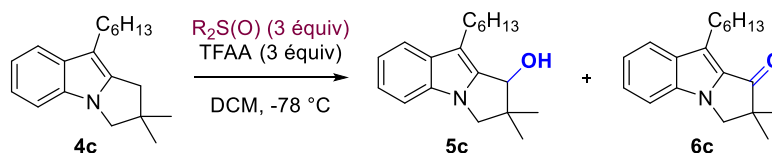


Schéma 64 – Synthèse du substrat modèle pour l'étude de l'oxydation sélective

Le premier essai d'oxydation a été effectué en présence de 3 équivalents de diphénylsulfoxyde (DPSO) ainsi que de 3 équivalents d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) dans le dichlorométhane à -78 °C sans ajout de nucléophile et nous avons été surpris d'isoler 27 % de produit hydroxylé dans ces conditions, sans aucune trace de la cétone désirée (Tableau 1 – Entrée 1). Un deuxième essai en présence de diméthylsulfoxyde (DMSO) à la place du DPSO a été plus fructueux, puisqu'un excellent rendement de 87 % pour la cétone **6c** a pu être obtenu en 5 minutes, avec la présence de l'alcool **5c** seulement à l'état de traces dans le brut réactionnel (Tableau 1 – Entrée 2).



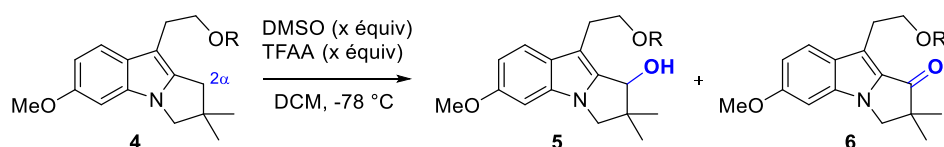
Entrée	R ₂ S(O)	Temps (min)	Rdt 5c (%)	Rdt 6c (%)
1	DPSO	45	27	0
2	DMSO	1	Traces	87

Tableau 1 – Premiers tests d'oxydation sur le substrat modèle

Après de tels résultats encourageants, nous n'avons pas souhaité optimiser davantage cette réaction sur le substrat modèle et sommes directement passés à l'étude de notre molécule cible à partir de **4a** et **4b** (Tableau 2).

Malheureusement, les résultats ne se sont pas avérés aussi bons sur nos dérivés *O*-silylés, surtout dans le cas des substrats TBS. En effet, l'application directe des conditions décrites ci-dessus au substrat **4a** a mené à la dégradation totale du produit de départ (Tableau 2 – Entrée 1). Nous avons donc tenté de diminuer les quantités de réactifs pour ne former qu'un équivalent d'espèce sulfonium active, mais dans ce cas là également, seule de la dégradation a été observée (Tableau 2 – Entrée 2). Les substrats portant une fonction silylée TBDPS **4b** potentiellement plus robuste dans ces conditions

ont ensuite été étudiés mais une fois de plus, aucune trace de formation du produit désiré n'a pu être détectée (Tableau 2 – Entrée 3). Le nombre d'équivalents de diméthylsulfoxyde a alors été augmenté à un ratio de 2:1 par rapport à l'anhydride, de façon à avoir de façon certaine la présence de DMSO dans le milieu réactionnel (voir Schéma 63). De plus, un équivalent de triéthylamine a été ajouté afin de faciliter l'étape finale consistant en une élimination de proton de type Kornblum¹⁵⁸ pour former la cétone (Tableau 2 – Entrée 4). Dans ces conditions, 64 % de produit oxydé en alcool **5b** ont été obtenus. L'ajout d'un équivalent d'eau a permis d'augmenter ce rendement à 73 %, sans pour autant permettre la formation de la cétone **6** désirée (Tableau 2 – Entrée 5).



Entrée	R =	DMSO (équiv)	TFAA (équiv)	Additif (équiv)	Temps (min)	Rdt 5 (%)	Rdt 6 (%)
1	TBS 4a	3	3	-	45	Dégradation	
2	TBS 4a	1	1	-	1	Dégradation	
3	TBDPS 4b	3	3	-	1	Dégradation	
4	TBDPS 4b	6	3	Et ₃ N (3)	15	5b 64	0
5	TBDPS 4b	3	3	Et ₃ N (3) H ₂ O(1)	60	5b 73	0

Tableau 2 – Test des conditions d'oxydation sur les substrats silylés

Malgré ces résultats quelque peu décevants en comparaison avec le substrat modèle, nous avons voulu continuer la synthèse en oxydant le produit hydroxylé **5b** par des méthodes classiques afin d'obtenir la cétone désirée **6b**. Deux des réactifs les plus standards ont été testés, à savoir le dioxyde de manganèse ainsi que le périodinate de Dess-Martin. Malheureusement, ces réactifs n'ont fourni la cétone **6b** qu'avec de très faibles rendements (Schéma 65).

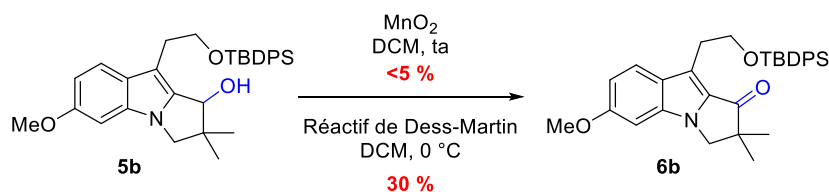


Schéma 65 – Oxydation de l'alcool en cétone par des conditions standards

Les résultats découlant de notre étape d'oxydation étant très mitigés, nous avons alors pensé réaliser celle-ci sur un substrat plus avancé de la synthèse, soit le dérivé fonctionnalisé par un azoture. En présence de cette fonction, nous pouvons espérer avoir en main un dérivé plus robuste que nos

¹⁵⁸ Kornblum, N.; Jones, W. J.; Anderson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4113.

composés *O*-silylés et ainsi obtenir le produit d'oxydation correspondant avec de meilleurs rendements.

III.3.3. Changement de stratégie : oxydation d'un intermédiaire plus avancé

A partir des pyrroloindoles **4a** et **4a'**, une déprotection de la fonction hydroxyle en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) permet d'obtenir les alcools **4e** et **4e'**, qui peuvent ensuite être sulfonylés en présence de chlorure de tosylo et de tétraméthyléthylène diamine (TMEDA) (Schéma 66). L'utilisation de cette base en particulier s'est avérée indispensable pour éviter la formation des produits chlorés **4g** et **4g'** correspondants, ainsi que le maintien rigoureux de la température à 0 °C.¹⁵⁹ Finalement, les tosylates **4f** et **4f'** peuvent être engagés dans l'étape de formation de l'azoture sans purification intermédiaire, fournissant les produits **4d** et **4d'** avec 87 % et 60 % de rendement respectivement sur deux étapes.

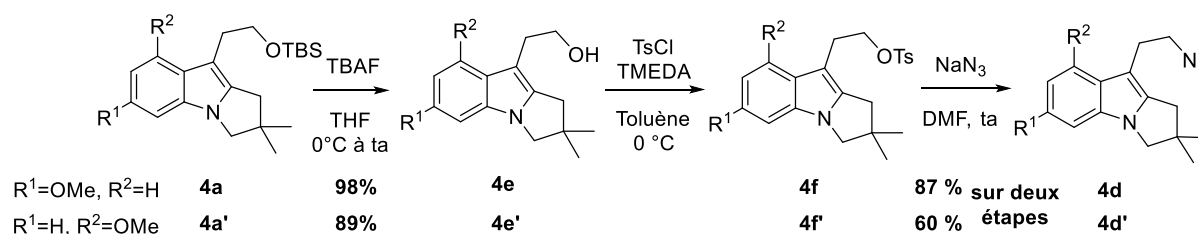
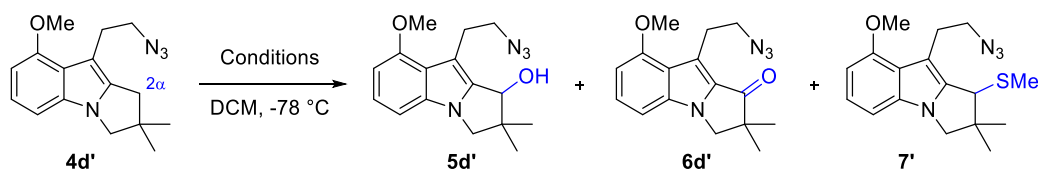


Schéma 66 – Modification de la substitution de la chaîne pour obtenir l'azoture

Différentes conditions d'oxydation ont ensuite été testées, sur l'isomère *ortho* **4d'** du pyrroloindole (Tableau 3). Un résultat surprenant a été obtenu sur l'azoture, qui n'avait pas été observé lors des précédents tests. En effet, en formant l'espèce sulfonium avec 3 équivalents des deux réactifs (DMSO, TFAA) et en présence de triéthylamine, le produit **7'** provenant de l'addition d'un sulfure a pu être isolé de façon majoritaire avec 44 % de rendement, bien que 32 % du produit hydroxylé aient été également obtenus dans ces conditions (Tableau 3 – Entrée 1). Afin de vérifier si la formation de ce produit soufré était relative au nombre d'équivalents de DMSO dans le milieu, la réaction a été effectuée en présence de 10 équivalents de DMSO, mais seul le rendement en produit hydroxylé **5d'** a chuté, sans pour autant améliorer celui de **7'** (Tableau 3 – Entrée 2). L'ajout d'un équivalent d'eau à ces conditions réactionnelles pour tenter d'aller vers la formation de **5d'** de façon sélective n'a mené qu'à la dégradation complète du produit de départ (Tableau 3 – Entrée 2).

¹⁵⁹ Yoshida, Y.; Shimonishi, K.; Sakakura, Y.; Okada, S.; Aso, N.; Tanabe, Y. *Synthesis* **1999**, 1633.



Entrée	DMSO (équiv)	TFAA	Additif (équiv)	Temps (min)	Rdt 5d' (%)	Rdt 6d' (%)	Rdt 7' (%)
1	3	3	Et ₃ N (3)	15	32	0	44
2	10	3	Et ₃ N (3)	15	11	0	45
3	3	3	Et ₃ N (3) H ₂ O (1)	5	Dégradation		

Tableau 3 – Test des conditions d’oxydation sur le pyrroloindole fonctionnalisé par un azoture

Après ces résultats à nouveau décevants et relativement compliqués à rationaliser d’un point de vue mécanistique, nous avons opté pour un changement des réactifs utilisés plutôt que sur le type de substrat à oxyder. En effet, il existe de nombreuses méthodes d’oxydation dans la littérature faisant appel à l’activation du DMSO par divers agents, bien qu’elles soient majoritairement appliquées à l’oxydation d’alcools en cétones.¹⁶⁰

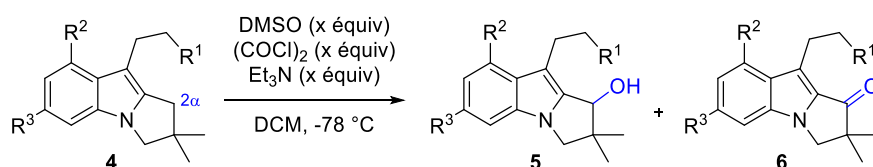
III.3.4. Sauvés par... Swern

III.3.4.1. Mise au point de nouvelles conditions

Nous avons donc décidé de tester les différents réactifs connus pour activer le DMSO, à commencer par le chlorure d’oxalyle qui a été largement étudié depuis ses premières applications par Swern *et coll.*

Le premier essai a été effectué avec un équivalent de DMSO supplémentaire par rapport au chlorure d’oxalyle, afin d’avoir toujours du DMSO dans le milieu réactionnel après formation du cation chlorodiméthylsulfonium (Tableau 4 – Entrée 1). Dans ces conditions et sur le dérivé silylé **4b'**, l’alcool **5b'** a été le seul produit isolé avec 43 % de rendement. Un second test sur ce même substrat a été réalisé en doublant tous les équivalents de réactifs, et cette fois-ci nous avons pour la première fois été capables d’isoler la cétone **6b'** sur un substrat silylé, bien que le rendement de 29 % soit assez faible et que 60 % de l’alcool **5b'** aient été également obtenus dans ces conditions (Tableau 4 – Entrée 2).

¹⁶⁰ a) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, *1981*, 165. b) Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, *1990*, 857.



Entrée	Substrat	DMSO	(COCl) ₂ (équiv)	Et ₃ N	Temps (min)	Rdt 5 (%)	Rdt 6 (%)
1	4b'	2	1	3	120	5b' 43 ^a	6b' 0
2	4b'	4	2	6	1	5b' 60	6b' 29
3	4d	4	2	6	120	Pas de réaction	
4	4d	8	4	12	5	5d 0	6d 87
5	4d	6	3	-	1	5d 0	6d 87

^a 53 % du produit de départ ont également été isolés en sortie de colonne chromatographique

Tableau 4 – Application des conditions de Swern pour l'oxydation du pyrroloindole

L'application de ces conditions au dérivé azoture **4d** n'a pas permis de former de produits oxydés, et l'intégralité du produit de départ a été récupérée (Tableau 4 – Entrée 3). Les quantités de réactifs ont donc été doublées à nouveau, et cette fois-ci, seul le produit désiré **6d** a été obtenu avec un excellent rendement de 87 % en une minute à -78 °C (Tableau 4 – Entrée 4). Finalement, après quelques tests d'optimisation supplémentaires sur ce substrat particulier précurseur de notre molécule cible, les conditions de l'entrée 5 ont été retenues comme optimales pour cette réaction. La présence de triéthylamine n'est finalement pas nécessaire au bon déroulement de la réaction et l'activation de 6 équivalents de DMSO par 3 de chlorure d'oxalyle permet d'obtenir exclusivement le produit **6d**. La diminution du nombre d'équivalents génère par contre à nouveau un mélange de produits cétone/alcool.

III.3.4.2. Hypothèses mécanistiques

D'un point de vue mécanistique, après la formation très rapide du cation chlorodiméthylsulfonium **T** à partir du DMSO et du chlorure d'oxalyle, une addition nucléophile de l'indole peut avoir lieu, formant l'espèce « iminium-sulfonium » **U** (Schéma 67). Celle-ci est en équilibre avec l'énamine **V** sur laquelle une addition de DMSO peut avoir lieu, libérant un équivalent

de diméthylsulfure par une oxydation de type Kornblum.¹⁵⁸ Finalement, l'intermédiaire **W** peut être déprotoné, menant à la cétone désirée **6d**.

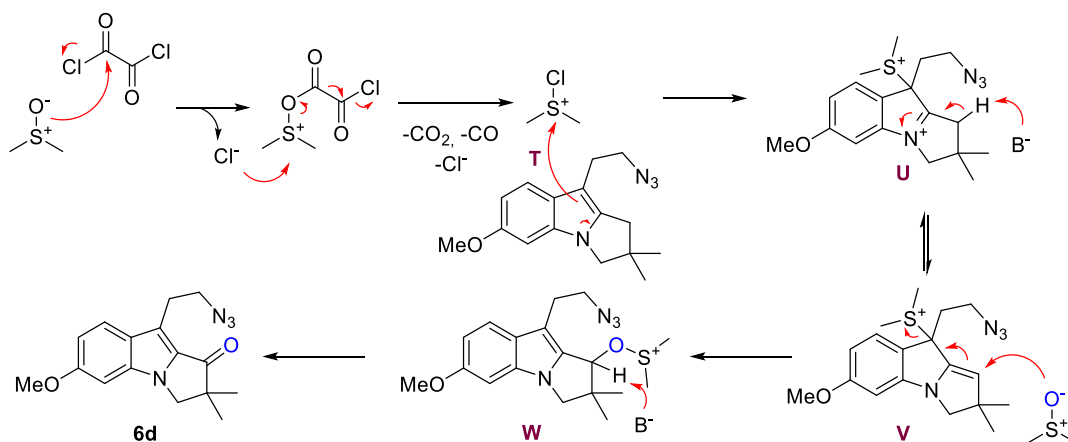


Schéma 67 – Hypothèse mécanistique pour l'oxydation du carbone 2 α du pyrroloindole en présence de DMSO et de chlorure d'oxalyle

Ces conditions d'oxydation se sont avérées efficaces car facilement reproductibles et ont pu être appliquées à plusieurs centaines de milligrammes de produit de départ sans perte de rendement. Il convient de noter que le contrôle de la température est très important, car la substitution du cycle aromatique par un chlorure a été observée lorsque celle-ci n'avait pas été correctement maintenue à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, générant le produit **8** (Schéma 68).

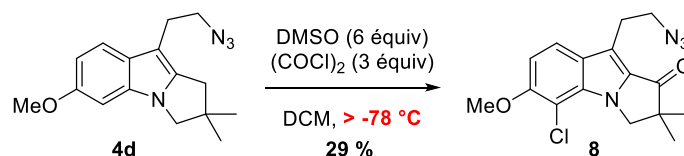


Schéma 68 – Obtention d'un sous-produit lorsque la température est supérieure à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

III.3.5. Etude de l'étendue de la réaction sur d'autres types de substrats

Nous avons ensuite voulu étudier le champ d'application des nouvelles conditions d'oxydation que nous avons mises au point en les appliquant à différents types de substrats indoliques (Schéma 69). Pour cela, le substrat modèle **4c** a été engagé dans les conditions optimales décrites ci-dessus et la cétone correspondante **6c** a été isolée avec un excellent rendement de 99 %.

Cependant, tous les essais que nous avons effectués sur des substrats quasiment similaires à celui-ci mais ne possédant pas le groupement *gem*-diméthyle en α de la position à oxyder se sont révélés infructueux et n'ont mené qu'à la dégradation complète du produit de départ après seulement une minute de réaction.

Le tétrahydrocarbazole a également été étudié afin de comparer sa réactivité dans nos conditions avec celles décrites par Kawasaki sur cette même β -carboline. Malheureusement, en plus du produit **9** attendu, isolé avec 10 % de rendement, plusieurs produits de suroxydation ont été obtenus dont des mélanges d'alcool et de cétone en différentes positions du cycle à 6 chaînons. Une très légère amélioration a pu être observée en méthylant l'azote du tétrahydrocarbazole, permettant ainsi de générer la cétone correspondante **10** avec 21 % de rendement mais malheureusement sans éliminer les problèmes de suroxydation.

Le même phénomène a été observé sur un simple dérivé d'indole, le 2,3-diméthyl-1*H*-indole, à partir duquel l'aldéhyde **11** a pu être isolé avec 29 % de rendement parmi d'autres produits mono- ou dihydroxylés. Finalement, en méthylant l'azote de cet indole, l'aldéhyde **12** attendu a pu être isolé avec un bon rendement de 76 %.

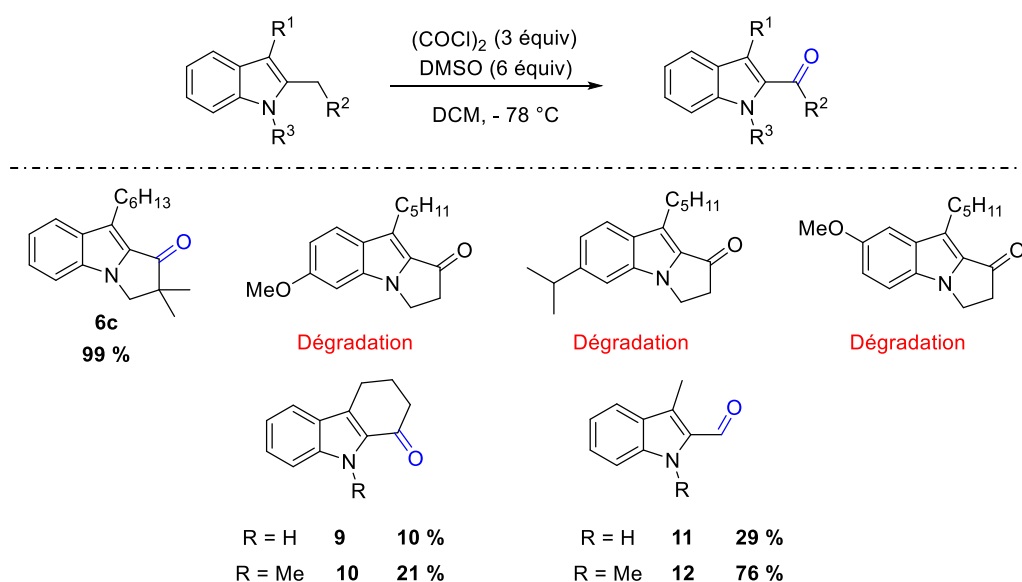


Schéma 69 - Champ d'application des nouvelles conditions d'oxydation mises au point

Pour conclure cette partie sur la fonctionnalisation 2α du corps pyrroloindolique de notre molécule cible, il semblerait que nous n'ayons pas sous-estimé la difficulté de cette étape au départ de la synthèse. Néanmoins, des conditions très efficaces ont été mises au point pour oxyder le substrat **4d** portant un groupement azoture. Il semble cependant que cette réaction soit très « substrat-dépendante » et un travail d'optimisation rigoureux ainsi que des études mécanistiques pour mieux comprendre le fonctionnement de cette oxydation seraient nécessaires à sa généralisation. Les substrats non-énolisables ou la formation d'aldéhydes semblent pour l'instant être les seules molécules compatibles avec nos conditions.

IV. Essais de cyclisation finale: Vers l'harmalidine ?

IV.1. Approche par la réaction de Staudinger suivie d'une aza-Wittig

IV.1.1. Généralités sur ces deux réactions

La réaction de Staudinger, décrite en 1919 par le chimiste du même nom,¹⁶¹ implique la réaction d'azotures avec des phosphines pour former des iminophosphoranes.¹⁶² Cette réaction est utilisée la plupart du temps pour générer des amines à partir d'azotures après hydrolyse de l'imino-phosphorane. Ces molécules se révèlent également être d'excellents substrats pour la construction de doubles liaisons C=N, par analogie avec les ylures de phosphore utilisés dans la réaction de Wittig. Cette variante, couramment appelée réaction d'aza-Wittig, a trouvé de très nombreuses applications en synthèse pour former des imines à partir de carbonyles (cétones, aldéhydes) mais également d'isocyanates.¹⁶³ Cette réaction peut s'effectuer de manière inter- ou intramoléculaire et a souvent été appliquée à la synthèse de produits naturels.¹⁶⁴

Ayant finalement obtenu après notre étape d'oxydation un pyrroloindole **6d** composé à la fois d'une fonction azoture et d'une cétone, nous avons voulu appliquer ces deux réactions en un pot et en version intramoléculaire, ce qui conduirait au produit naturel ciblé (Schéma 70). D'un point de vue mécanistique, l'addition d'une phosphine sur l'azote terminal de l'azoture permettrait la formation d'un phosphazène intermédiaire, qui conduirait à l'imino-phosphorane par perte d'une molécule d'azote. Une cycloaddition [2+2] intramoléculaire pourrait ensuite avoir lieu entre l'imino-phosphorane et la cétone, menant à un azaphosphétane, dont le réarrangement guidé par la formation de l'oxyde de phosphine produirait l'harmalidine.¹⁶⁵

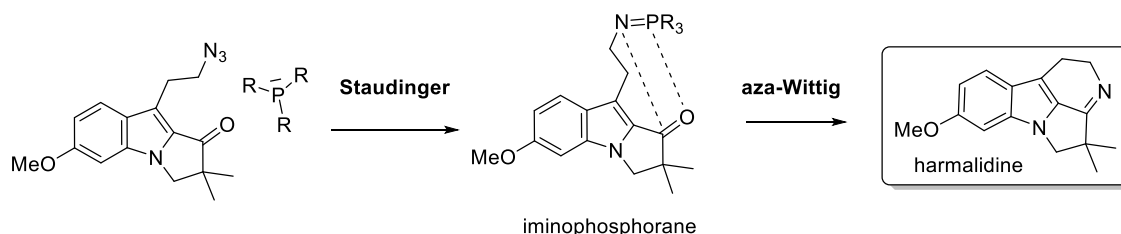


Schéma 70 – Hypothèse mécanistique envisagée pour la formation de l'harmalidine par Staudinger/aza-Wittig

¹⁶¹ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.

¹⁶² Tian, W. Q.; Wang, Y. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299.

¹⁶³ Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523.

¹⁶⁴ Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Aza-Wittig reaction in natural product syntheses*. In *Organic azides: syntheses and applications*, Bräse, S., Banert, K. Eds.; John Wiley: Chichester, West Sussex, U.K., 2010, chap. 15, 439.

¹⁶⁵ Exemples d'utilisation d'imino-phosphoranes pour la synthèse d'alcoïdes a) Molina, P.; Fresneda, P. M.; García-Zafra, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3581. b) Molina, P.; Fresneda, P. M.; García-Zafra, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9353.

IV.1.2. Tests et résultats obtenus par cette méthode en un pot

Inspirés par un exemple de formation d'imine cyclique à partir d'un azoture et d'une cétone en présence d'une phosphine supportée par un polymère,^{166,167} nous avons effectué les premiers tests de cyclisation sur le substrat **6d** dans les conditions décrites dans la publication (Schéma 71). Cependant, et quelles que soient les précautions prises, l'amine libre **13** issue de l'hydrolyse de l'imino-phosphorane après réaction de Staudinger a été obtenue dans tous les cas comme produit majoritaire. L'ajout de tamis moléculaire ou de MgSO₄ n'a pas permis d'éviter sa formation et aucune trace du produit d'aza-Wittig n'a été observée, même en chauffant et en prolongeant le temps de réaction jusqu'à plusieurs jours.

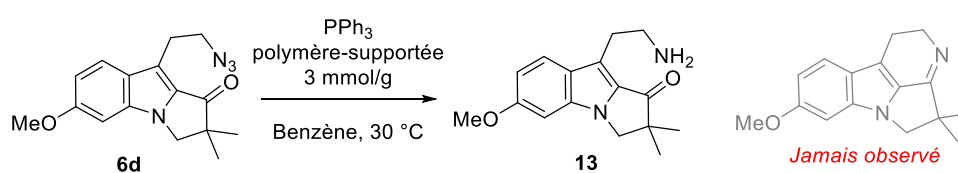


Schéma 71 – Test de réaction de Staudinger/aza-Wittig

Cette réaction a ensuite été étudiée en présence de triméthylphosphine en tube scellé afin de voir si l'utilisation d'une phosphine non-supportée pouvait permettre la formation du produit désiré. Cette fois encore, les mêmes observations ont été faites, à savoir la formation de l'amine **13** comme produit majoritaire même en poussant les conditions réactionnelles. L'amine n'a été obtenue dans ces conditions qu'avec de faibles rendements puisque les conditions dures ont provoqué de la dégradation au sein du milieu réactionnel.

IV.1.3. Synthèse et isolement de l'amine

La cyclisation pour former l'imine attendue ne semblant pas fonctionner via la voie en un pot initialement prévue, des conditions de réduction de l'azoture **6d** ont donc été mises au point pour synthétiser l'aminopyrroloindolone **13** de façon propre avec de bons rendements. L'obtention de celle-ci nous permet d'envisager des formations d'imine plus « classiques » par condensation de l'amine sur la cétone. Des conditions douces permettent d'obtenir le produit désiré avec 63 % de rendement à température ambiante en une heure (Schéma 72). L'ajout d'une solution de soude permet l'hydrolyse *in situ* du phosphazène intermédiaire, sans nécessiter de traitement particulier en fin de réaction.

¹⁶⁶ Kim, J.; Thomson, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3104.

¹⁶⁷ Ayesa, S.; Samuelsson, B.; Classon, B. *Synlett* **2008**, *1*, 97.

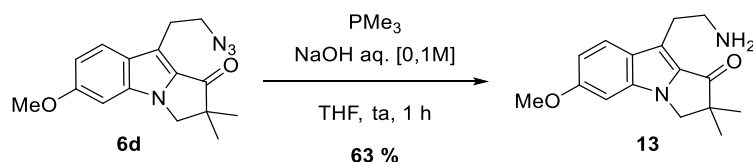


Schéma 72 – Conditions pour la synthèse de l’aminopyrroloindolone 13

IV.2. Approche par la formation classique d’imine

A cette étape avancée de la synthèse, une analyse d’un cristal de **13** par diffraction aux rayons X obtenu après réaction de Staudinger nous a permis de confirmer la structure de cette molécule. Cependant, cette analyse a révélé la protonation de l’amine ainsi que la présence d’un contre-ion trifluoroacétate (Schéma 73). Cette acidification provient de la présence d’acide trifluoroacétique dans l’eau utilisée comme solvant pendant la purification par HPLC. L’amine correspondante peut être obtenue par simple agitation en présence d’une résine basique.

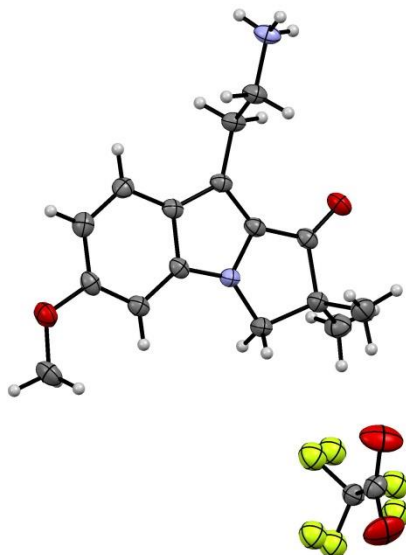
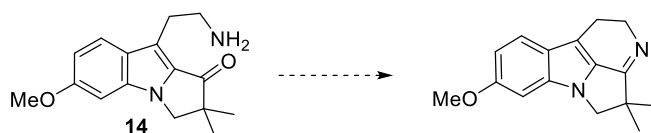


Schéma 73 – Structure par diffraction aux rayons X de l’aminopyrroloindolone protonée 14

Au vu du grand nombre de synthèses totales de produits naturels ou synthétiques relatant la formation d’imines cycliques¹⁶⁸ et la quantité de produit en notre possession insuffisante pour tester toutes ces méthodes, les conditions réactionnelles testées ont été choisies de façon arbitraire dans un premier temps et seules les plus pertinentes sont relatées (Tableau 5).

¹⁶⁸ Exemples de synthèses contenant la formation d’une imine cyclique : a) Magolan, J.; Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1437. b) Weiss, M. E.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11501. c) Rives, A.; Delaine, T.; Legentil, L.; Delfourne, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1128. d) Legentil, L.; Benel, L.; Bertrand, V.; Lesur, B.; Delfourne, E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2979.



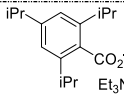
Entrée	Conditions	Concentration (mol.L ⁻¹)	Temps	Résultat
1	Tamis moléculaire 4Å THF, 50 °C	0,01	24 h	Pas de réaction
2	Dean Stark Benzène, 120 °C	0,01	24 h	Pas de réaction
3	NH ₄ Cl EtOH, 70 °C	0,004	48 h	Pas de réaction
4	 Toluène, 70 °C ¹⁶⁹	0,01	24 h	Pas de réaction
5	PPTS cat. Dean Stark Benzène, 120 °C ¹⁷⁰	0,01	6 j	Dimère 15 : produit de départ 44 % isolés
6	PPTS cat. Dean Stark Benzène, 120 °C	0,0002	7 j	Pas de réaction
7	Sc ^{III} -USY MeCN, 80 °C ¹⁷¹	0,1	40 h	Pas de réaction
8	TiCl ₄ ¹⁷² THF, ta	0,1	24 h	Dégradation
9	Ti(OiPr) ₄ THF, 80 °C	0,1	40 h	Dimère 15 majoritaire + dégradation
10	Ti(OiPr) ₄ THF, 80 °C	0,0002	24 h	Mélange complexe de produits dont le produit de départ complexé au Ti
11	Ti(OiPr) ₄ THF, ta	0,0002	5 j	Plusieurs produits dégradation THF
12	Ti-USY THF, 80 °C	0,1	5 j	Dimère 15 majoritaire 20 % isolés
13	H-USY THF, 80 °C	0,1	5 j	Dimère 15 majoritaire 10 % isolés
14	Ti-USY Benzène, 100 °C	0,0002	10 j	Pas de réaction

Tableau 5 – Conditions testées pour la cyclisation par formation d'imine

Les méthodes les plus simples qui consistent à agiter une solution de l'aminopyrroloindolone **13** en présence de tamis moléculaire ou encore simplement en portant la solution à ébullition en utilisant un appareil de type Dean-Stark n'ont pas permis d'obtenir la cyclisation désirée, même après un chauffage prolongé (Tableau 5 – Entrées 1 et 2). Des conditions légèrement acides ont ensuite été

¹⁶⁹ Matsuura, F.; Peters, R.; Anada, M.; Harried, S. S.; Hao, J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7463.

¹⁷⁰ Hampe, D.; Günther, W.; Görls, H.; Anders, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 4357.

¹⁷¹ Olmos, A.; Sommer, J.; Pale, P. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 1907.

¹⁷² Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Verhé, R.; De Buyck, L.; Schamp, N. *Synthesis* **1986**, 192.

testées, de façon à ne pas former quantitativement l'ammonium. L'utilisation d'un sel d'ammonium n'a pas augmenté la réactivité de notre produit, pas plus que l'utilisation d'un sel possédant une acidité modérée, formé par un mélange d'acide 1,3,5-triisopropylbenzoïque avec la triéthylamine (Tableau 5 – Entrées 3 et 4). Celui-ci avait pourtant montré une balance parfaite entre acidité et réactivité pour Kishi *et coll.* dans le cas de la synthèse de dérivés de la pteriatoxine.¹⁶⁹

Cependant, l'utilisation de pyridinium *para*-toluène sulfonate (PPTS) en quantité catalytique a montré pour la première fois une conversion du produit de départ (Tableau 5 – Entrée 5), mais malheureusement en ne formant pas l'harmalidine désirée. En effet, c'est le dimère **15** de celle-ci possédant un macrocycle à 12 chaînons et composé de deux fonctions imine qui a été isolé dans ce cas avec 44 % de rendement (Schéma 74).

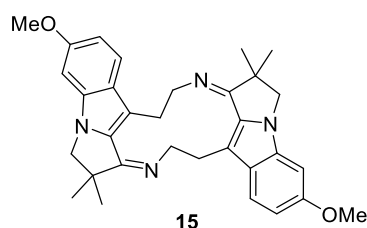


Schéma 74 – Structure du dimère diimine de l'harmalidine

Bien que relativement décevant (et étonnant !), ce résultat (confirmé par spectrométrie de masse) montre que la cétone très encombrée de par sa position *néopentylique* est néanmoins réactive. Nous avons alors dans un premier temps gardé les mêmes conditions mais fortement augmenté la dilution pour éviter la formation de ce dimère **15** et favoriser celle du produit naturel (Tableau 5 – Entrée 6). Malheureusement dans ce cas, le produit de départ a pu être récupéré intact après 7 jours de réaction.

Le choix suivant s'est porté vers la catalyse hétérogène et l'utilisation de zéolithes dopées au scandium. En effet, ayant déjà pu appliquer ces zéolithes Sc-USY particulières à la synthèse d'imines au laboratoire,¹⁷¹ nous voulions tester s'il était possible de combiner l'acidité de Lewis du métal afin de promouvoir la cyclisation, mais également de limiter la formation du dimère par la structure hétérogène poreuse. Une fois encore, l'application des conditions pourtant développées spécifiquement pour la synthèse d'imines n'a pas fonctionné sur notre molécule (Tableau 5 – Entrée 7).

Dans la littérature, les sels de titane et notamment le tétrachlorure de titane sont souvent décrits comme étant des réactifs de choix pour la formation d'imines à partir de cétones très encombrées.¹⁷² L'application de TiCl₄ à notre substrat a mené à la dégradation complète de celui-ci à température ambiante (Tableau 5 – Entrée 8). Bien que ne semblant pas très prometteur à première

vue, ce résultat nous a poussés à étudier plus particulièrement ce métal, en présence duquel **13** semble pour la première fois « trop réactif »...

L'*isopropoxyde* de titane s'est révélé être légèrement moins réactif, nous permettant d'isoler une fois encore le dimère **15** même si de la dégradation a également été observée lors de cette réaction (Tableau 5 – Entrée 9). Ce même réactif dans des conditions fortement diluées permet également une bonne conversion du produit de départ même si des traces de celui-ci ont été observées par analyse RMN, notamment complexé aux ions titane présents dans le milieu (Tableau 5 – Entrée 10). Le mélange complexe de produits obtenu n'a pas permis d'isoler une structure identifiable. La même réaction a alors été à nouveau testée à température ambiante cette fois, afin de limiter la multiplication de produits formés. A nouveau dans ce cas, le mélange complexe obtenu n'a pas permis d'identifier de structure particulière. Il convient néanmoins de noter que le solvant THF est réactif dans ces conditions et qu'une très forte quantité de produits dérivés de son ouverture ont été observés dans le brut réactionnel après 5 jours (Tableau 5 – Entrée 11).

Tous ces résultats nous ont poussés à tester à nouveau la réactivité des zéolithes, préalablement dopées au titane cette fois,¹⁷³ puisque ce métal semble le plus prometteur de l'ensemble des réactifs utilisés. Une nouvelle fois, le dimère **15** de l'harmalidine a été obtenu en présence de ce catalyseur hétérogène comme produit majoritaire de la réaction (Tableau 5 – Entrée 12). La zéolithe acide commerciale correspondante non dopée a donné un résultat quasiment similaire dans les mêmes conditions, mettant en doute l'intérêt de la présence de titane pour favoriser cette macrocyclisation (Tableau 5 – Entrée 13).

Finalement, un dernier essai a été effectué en présence de la zéolithe dopée au titane dans des conditions de forte dilution, annulant toute réactivité de notre cétoamine (Tableau 5 – Entrée 14).

Malgré l'application de nombreuses conditions totalement différentes en termes de réactif, de solvant, de température et de temps de réaction, nous n'avons jamais obtenu l'imine issue d'une cyclisation intramoléculaire. Dans plusieurs cas, le dimère diimine **15** résultant d'une condensation intermoléculaire a été obtenu, bien que sa structure soit peu commune et de ce fait, sa formation assez peu instinctive. Ces résultats nous ont obligés à laisser de côté cette voie et à envisager différentes autres stratégies afin d'atteindre notre objectif.

¹⁷³ Catalyseur hétérogène fabriqué d'après la procédure et les conseils du Dr Pit Losch. Se référer à la partie expérimentale pour (un peu) plus de détails.

V. Autres voies envisagées pour obtenir le produit naturel

La voie passant par la formation d'imine ne semblant pas porter ses fruits, une autre stratégie de synthèse pour la formation du quatrième cycle a été envisagée, valorisant des intermédiaires communs à la précédente synthèse.

La cyclisation pour obtenir le tétracycle pourrait en effet avoir lieu par substitution nucléophile d'un tosylate ou groupement équivalent (**X**) porté par la chaîne latérale par une amine secondaire située en position 2 α du corps pyrroloindolique (Schéma 75). Le corps tétracyclique de l'harmalidine serait obtenu de cette manière, puis une étape de déprotection de l'amine suivie d'une oxydation partielle du cycle à 6 chaînons permettrait de former l'imine cyclique.¹⁷⁴ L'insertion de l'amine sur la partie pyrrolique, nécessaire pour mettre en œuvre une telle stratégie, pourrait quant à elle se faire en adaptant les conditions d'oxydation décrites au paragraphe III.3.4 de ce chapitre pour l'introduction d'une cétone dans cette même position 2 α .

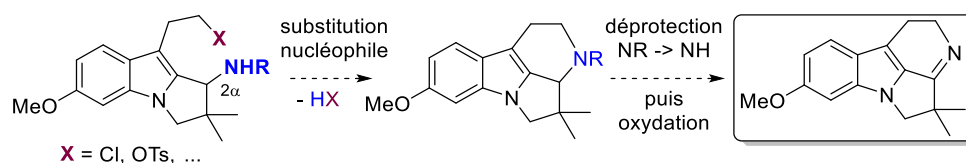


Schéma 75 – Stratégie de cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire

V.1. Synthèse de substrats diversement substitués par le réarrangement d'alcylnylazétidines

Dans un premier temps, plusieurs méthodes ont été testées afin d'obtenir un pyrroloindole substitué par un bon nucléofuge à partir de l'alcylnylazétidine **3e** (Schéma 76). Celle-ci est aisément obtenue à partir de son analogue *O*-silylé **3b** dans des conditions de déprotection classiques en présence de TBAF. La cycloisomérisation du tosylate **3f**, obtenu à partir de **3e** avec 87 % de rendement, a été quantitative en 40 minutes, mais les produits se sont avérés sensibles à la silice utilisée lors de la tentative de séparation des deux isomères, provoquant leur dégradation complète (Schéma 76 – Voie A).

La conversion de l'azétidine tosylée **3f** en chlorure est possible en présence d'un sel de lithium, fournissant **3g** avec un rendement modeste de 60 %. Le réarrangement de ce substrat en catalyse à l'or permet d'obtenir les pyrroloindoles **4g** et **4g'** avec un rendement global assez mitigé de 54 %, probablement dû à la sensibilité de ces produits qui ont tendance à se dégrader rapidement (Schéma 76 – Voie B).

¹⁷⁴ Pour des exemples de ce type d'oxydation sélective, voir : Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192.

Nous avons donc finalement envisagé la substitution de la chaîne après la cycloisomérisation à l'or plutôt qu'avant celle-ci, en effectuant le réarrangement directement sur le substrat hydroxyle **3e** (Schéma 76 – Voie C). Le réarrangement de ce dernier s'est révélé être très efficace malgré la présence de la fonction -OH libre, fournissant les deux isomères **4e** et **4e'** dans un ratio 1,2:1. Après une simple filtration du catalyseur, le brut réactionnel a été directement engagé dans une étape de chloration afin d'obtenir les dérivés chlorés **4g** et **4g'** ciblés. Cette voie est encore en cours d'étude mais semble la plus attractive de par l'absence de groupements protecteurs pour parvenir au substrat ciblé.

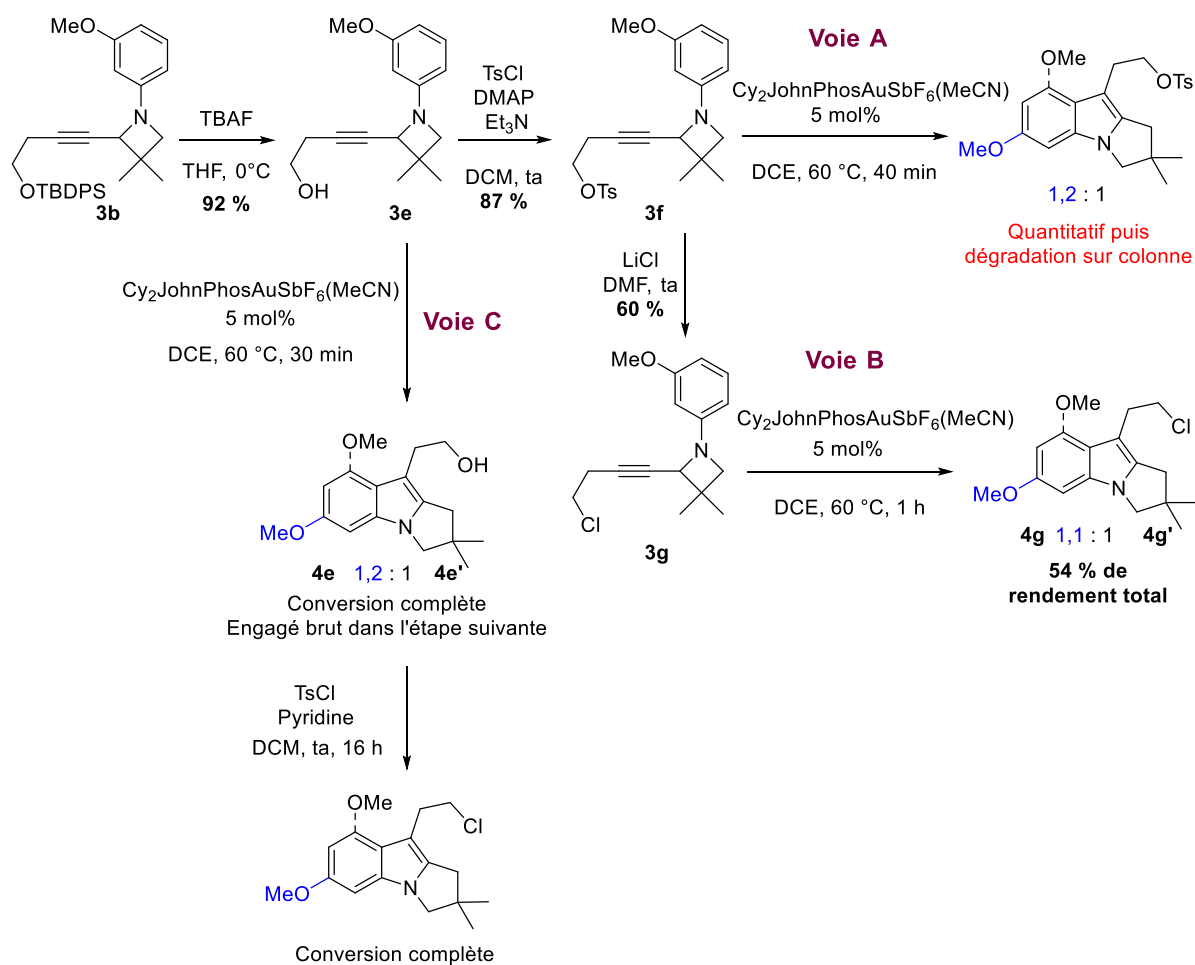


Schéma 76 – Fonctionnalisation de la chaîne latérale de nos dérivés pyrroloindoliques pour insérer un groupement nucléofuge

V.2. Amination intermoléculaire de la position 2 α

A nouveau inspirés par les travaux de Kawasaki sur la fonctionnalisation de cette position sur des dérivés de β -carboline par de nombreux nucléophiles (Schéma 62),¹⁵⁶ nous avons pensé qu'en présence d'une quantité strictement stoechiométrique de nos deux réactifs, à savoir le chlorure d'oxalyle et le DMSO, le pyrroloindole serait entièrement converti en sulfonium (Schéma 67 –

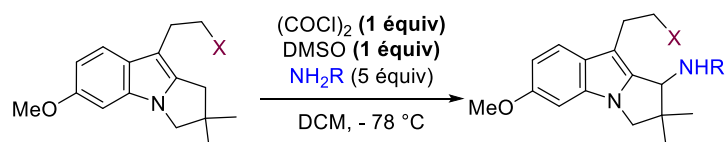
intermédiaire V). Celui-ci pourrait alors subir l'addition d'un nucléophile externe autre que le DMSO, en l'absence de celui-ci dans le milieu.

Les substrats possédant un groupement nucléofuge étant sensibles, les premiers essais d'amination ont été effectués sur le pyrroloindole **4b** portant un groupement protecteur TBDPS robuste afin de valider cette hypothèse (Tableau 6).

Le premier essai a été très fructueux puisque 78 % de produit aminé **16** ont été isolés en présence de 5 équivalents de benzylamine (Tableau 6 – Entrée 1). Les oxydations précédemment décrites étant très rapides, la réaction a été arrêtée au bout de 30 minutes mais la conversion complète n'avait pas été atteinte et le produit de départ résiduel a pu être également isolé à hauteur de 18 %.

Un second test, en présence d'allylamine cette fois, a été effectué sur le même substrat, permettant dans ce cas d'isoler le produit **17** avec un rendement assez faible de 25 % (Tableau 6 – Entrée 2).

Finalement, ces conditions ont pu être appliquées au dérivé chloré **4g** en présence d'allylamine, fournissant le produit **18** avec 20 % de rendement (Tableau 6 – Entrée 3). Ces trois essais sont les seules aminations ayant pu être effectuées, mais un léger travail d'optimisation des conditions, en terme de choix de l'amine, de nombre d'équivalents de celle-ci ainsi que de temps de réaction permettrait très probablement l'obtention des produits aminés avec de bons rendements par cette méthode.



Entrée	Substrat	NH ₂ R	Temps (min)	Rdt (%)
1	4b	Benzylamine	30	16 78 ^a
2	4b	Allylamine	120	17 25 ^b
3	4g	Allylamine	120	18 20 ^c

^a18 % de produit de départ ont également été isolés. ^bPlus de trace de produit de départ, mais beaucoup de dégradation. ^c33 % de produit de départ ont également été isolés, ainsi que des produits de dégradation.

Tableau 6 – Aminations intermoléculaires dans nos conditions d'oxydation

Les produits **16**, **17** et **18** issus de l'amination ont montré une plus grande stabilité que leurs homologues non-fonctionnalisés sur la partie pyrrolique. L'allylamine **18** a été engagée en milieu

basique afin de promouvoir la cyclisation de celle-ci par substitution du chlore. Malheureusement en présence d'hydrure de sodium, l'intégralité du produit de départ a été récupérée en fin de réaction malgré un chauffage prolongé (Schéma 77).

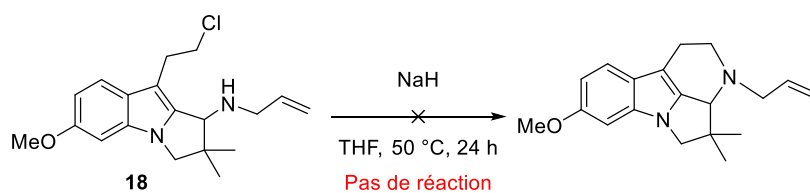


Schéma 77 – Essai de substitution nucléophile en milieu basique

Ces nombreux essais infructueux nous ont malgré tout permis d'ouvrir de nouvelles voies et d'en bannir d'autres pour envisager l'obtention du produit naturel. Mais ils nous ont également permis d'obtenir une quantité importante de produits dont la structure est très proche de celle de l'harmalidine décrite dans la publication originale. Or, certaines comparaisons entre celle-ci et nos composés ont révélé quelques incohérences.

VI. Une absence de similarité de spectres RMN intrigante...

La publication relatant l'isolement de l'harmalidine¹⁵² contient quelques expériences visant à déterminer sa structure, notamment par comparaison avec celle de l'harmaline¹⁷⁵ (Schéma 78) mais également par dérivatisation et analyses RMN. Le spectre proton de la molécule, assez simple, a été mesuré en solution dans le chloroforme deutéré à l'aide d'un spectromètre 300 MHz sur l'échantillon naturel. Les valeurs données dans la publication originale ont été utilisées ici afin de générer une représentation de ce spectre (Schéma 79).

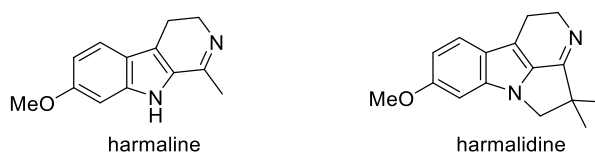


Schéma 78 – Structures des molécules naturelles harmine et harmalidine

Celui-ci montre un singulet **1** pour les 6 protons du groupement *gem*-diméthyle, un multiplet à 3,30 ppm pour les deux protons **4** du cycle pyrrolique en α de l'azote ainsi qu'un singulet pour les protons **5** du méthoxy. Les protons **2** et **3** apparaissent respectivement sous forme de deux triplets possédant des constantes de couplage similaires. Les trois signaux **6**, **7** et **8** correspondent aux protons du cycle aromatique de l'indole. En plus de la multiplicité de **7** comme preuve de sa présence entre les deux autres protons aromatiques, des expériences de découplage homonucléaire ^1H - ^1H ont été menées,

¹⁷⁵ Monsef, H. R.; Ghobadi, A.; Iranshahi, M. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2004**, 7, 65.

confirmant un couplage de 8,3 Hz entre **7** et **8** et de 1,8 Hz entre **6** et **7**. Cependant, la position du méthoxy **5** sur le cycle aromatique a seulement été attribuée par comparaison avec la structure de l'harmaline, dont les déplacements chimiques sont proches.

Les données obtenues par spectrométrie de masse ont mené à la formule brute de la molécule, indiquant la présence d'un cycle à 5 chaînons supplémentaire par rapport à l'harmaline. Afin de déterminer la position du groupement *gem*-diméthyle, une réduction de l'imine par hydrogénation catalysée au platine a permis de montrer que le proton alors généré en jonction de cycle apparaissait sous forme de singulet. La possibilité selon laquelle le groupement *gem*-diméthyle se trouverait en α de l'azote indolique a donc été éliminée par cette expérience.

Dans notre cas, quelques anomalies ont été observées sur les produits avancés de la synthèse par comparaison de nos spectres avec le spectre décrit, et au vu des difficultés rencontrées pour obtenir le produit naturel, la question se pose quant à la structure réelle de l'harmalidine...

En effet, tous les intermédiaires pyrroloindoliques obtenus au cours de notre synthèse possèdent le même type de signaux aromatiques en RMN du proton. Comme décrit précédemment, deux doublets sont observés pour **6** et **8** respectivement, ainsi qu'un doublet de doublet pour **7** (Tableau 7). Cependant en termes de déplacement chimique, une inversion des signaux **7** et **6** est observée dans notre cas par rapport au spectre décrit (Schéma 80 par rapport au Schéma 79 et Tableau 7). Bien qu'étant dans tous les cas deux signaux relativement proches, ce phénomène a retenu notre attention, si bien que nous avons synthétisé un intermédiaire pyrroloindolique à partir de la *para*-méthoxyaniline possédant donc le groupement méthoxy **5** en position C₅ de l'indole (Schéma 80 – vert). Dans ce cas, l'ordre des signaux correspond plus à la description de l'harmalidine que celui que nous observons pour nos intermédiaires en série C₆-méthoxy.

CDCl ₃	Harmalidine	Dimère 15	Aminopyrroloindolone 13
7 (dd)	6,80	6,84	6,81
6 (d)	7,08	6,69	6,67
8 (d)	7,42	7,78	7,59

Tableau 7 – Comparaison des déplacements chimiques des protons aromatiques de la molécule naturelle avec nos produits de synthèse

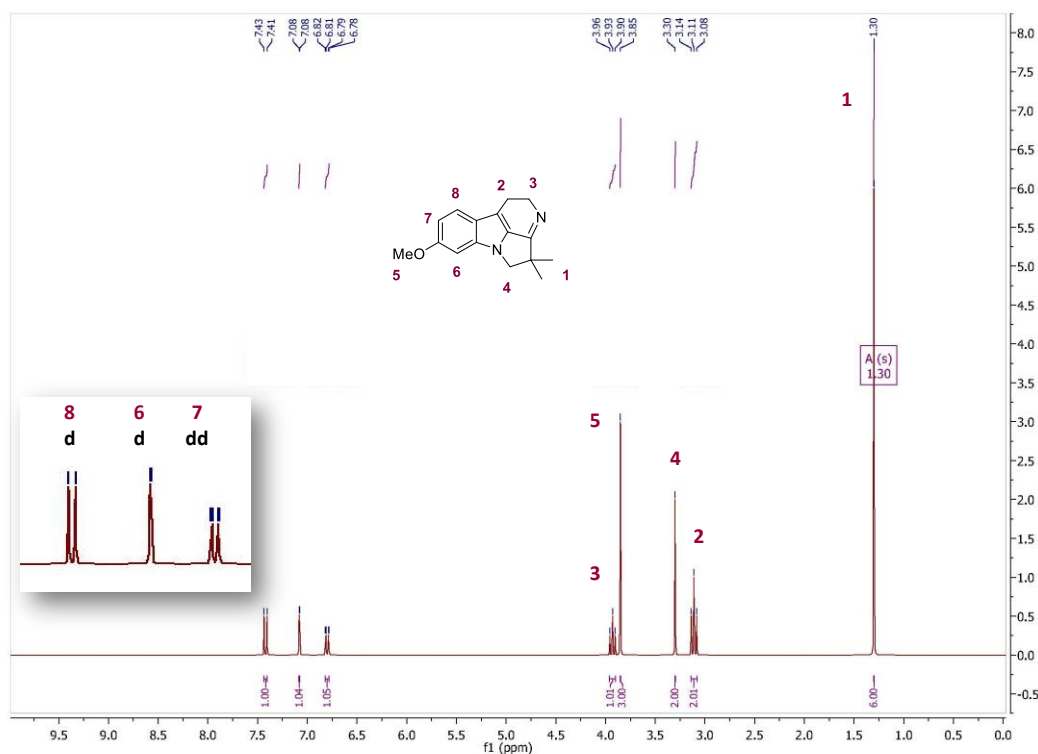


Schéma 79 – Spectre RMN ^1H de l'harmalidine généré automatiquement à partir des valeurs rapportées dans la publication à partir du spectre de la molécule isolée (CDCl_3 , 300 MHz)

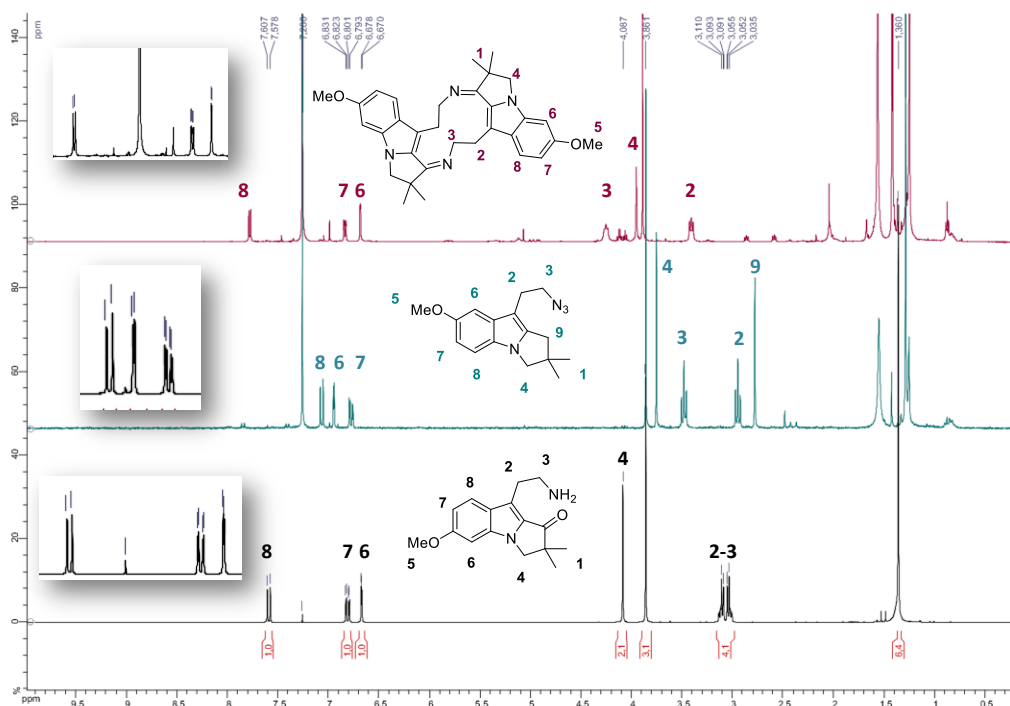


Schéma 80 – Spectres RMN ^1H de l'intermédiaire avancé 13 (bas, noir), d'un pyrroloindole en série méthyoxyc C_5 (milieu, vert) et du dimère diimine 15 de l'harmalidine (haut, rouge) (CDCl_3 , 500 MHz)

Finalement, la molécule la plus proche du produit naturel que nous avons obtenue à ce jour, à savoir le produit diimine dimérique **15**, possède un spectre RMN ^1H simple, mais tout de même assez éloigné de la description de l'harmalidine (Schéma 80 – rouge par rapport au Schéma 79). En plus de la même incohérence au niveau des aromatiques que précédemment, les protons **4** sont beaucoup plus déblindés dans notre cas et sortent sous forme d'un singulet très bien défini plutôt que sous forme de multiplet malgré leur appartenance au cycle à 5 tendu. La conformation assez plane de la molécule permet à ces deux protons de ne pas être différenciés par cette analyse.

VII. Conclusion et perspectives

Un intermédiaire avancé **13** de la synthèse de l'harmalidine a été synthétisé en 11 étapes successives avec un rendement global de 9 % à partir du 3-butynol commercial (Schéma 81). Le corps pyrroloindolique de la molécule a été obtenu à partir d'une alcynylazétidine *N*-arylée par un réarrangement catalysé à l'or(I) à l'échelle du gramme, et ce sur des substrats portant différents substituants, validant l'application de la méthode développée au laboratoire à des substrats plus complexes.

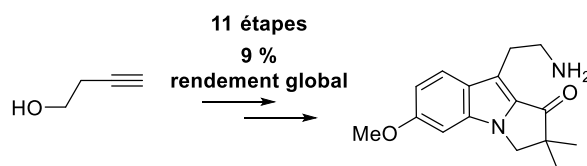


Schéma 81 – Synthèse d'un intermédiaire avancé en route vers l'harmalidine

Une nouvelle méthode d'oxydation sélective de la position 2 α des pyrroloindoles a été développée au cours de cette synthèse en présence de DMSO et de chlorure d'oxalyle, mais celle-ci nécessiterait un travail d'optimisation encore plus approfondi afin de pouvoir élargir son champ d'application à une large variété de substrats.

La voie qui avait été envisagée à l'origine pour former le quatrième cycle de la molécule à l'aide d'une réaction d'aza-Wittig n'a pas été fructueuse, de même que les essais de condensation cétone-amine pour former l'imine cyclique. Cependant, un produit dimérique **15** provenant de la condensation intermoléculaire de deux molécules **13** a été obtenu à plusieurs reprises malgré les différentes conditions utilisées, prouvant la difficulté d'effectuer cette condensation de façon intramoléculaire.

Il existe très peu de structures dans la littérature possédant ce corps tétracyclique diazoté, dérivé de β -carboline annulée à un cycle à 5 chaînons,¹⁷⁶ contrairement à leurs analogues annulés à

¹⁷⁶ a) Kalaus, G.; Malkieh, N.; Katona, I.; Kajtar-Peredy, M.; Koritsanszky, T.; Kalman, A.; Szabo, L.; Szantay, C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3760. b) Buzas, A.; Jacquet, J.-P.; Lavielle, G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 32. c) Andriamialisoa, R. Z.;

un cycle à 6 qui sont très représentés et constituent la famille des canthines.¹⁷⁷ Les rares dérivés à 5 chaînons décrits ont été obtenus dans des conditions assez dures, et toujours à partir de la β -carboline substituée par des groupements capables de cycliser pour former le quatrième cycle à 5 chaînons en fin de synthèse et non en début de synthèse comme dans notre cas.

Néanmoins, il serait intéressant de creuser la voie de l'addition d'amine en position 2α du pyrroloindole afin de voir dans un premier temps si une cyclisation est possible par substitution nucléophile d'un groupement sur la chaîne latérale. En cas de succès, l'optimisation des conditions d'insertion de cette amine ne devraient pas être compliquées au vu des résultats préliminaires encourageants obtenus, mais un travail sur la déprotection de celle-ci, puis sur l'oxydation sélective de l'amine cyclique formée en imine seront à faire.

Bien que le produit naturel soit encore à l'heure actuelle un objectif à atteindre, de nombreux intermédiaires pyrroloindoliques diversement substitués dont les structures n'avaient jamais été décrites auparavant ont pu être obtenus au cours de ces travaux, et l'intérêt des azétidines comme briques de bases pour la synthèse d'hétérocycles azotés plus complexes a été démontré.

Langlois, N.; Langlois, Y.; Gillet, B.; Beloeil, J.-C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1953. d) Din Belle, D.; Tolvanen, A.; Lounasmaa, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11361. e) Feng, X.; Cui, H.-L.; Xu, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 10309.
¹⁷⁷ Showalter, H. D. H. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 455.

Chapitre 3 – Expansion d’azétidines catalysée à l’or(I) pour la formation de pyrrolin-4-ones et de pyrroles

Une partie des résultats obtenus au cours de ce chapitre a fait l’objet d’une publication :

Solène Miaskiewicz, Jean-Marc Weibel, Patrick Pale* et Aurélien Blanc*

Gold(I)-Catalyzed Cyclization/Nucleophilic Substitution of 1-(N-Sulfonylazetid-2-yl) Ynones into N-Sulfonyl Pyrrolin-4-ones

Org. Lett. **2016**, *18*, 844.

L'exploitation de la réactivité de petits cycles azotés tendus a été démontrée au sein de notre laboratoire à plusieurs reprises, notamment avec le réarrangement d'aziridines,¹³⁰ mais plus récemment avec l'étude de leurs homologues supérieurs à 4 chaînons, les azétidines.¹³³ La réactivité des *N*-aryl alcynylazétidines a été étudiée au cours du chapitre précédent et a permis de démontrer l'utilité de ces briques de bases alcynylées en tant que précurseurs d'hétérocycles plus complexes de type pyrroloindole. Le relâchement de la contrainte cyclique étant souvent un des moteurs permettant le réarrangement de molécules contenant ce motif à 4 chaînons, l'étude de nouvelles réactions d'expansion de cycle à partir de celles-ci nous a paru une bonne piste à suivre afin de développer des accès efficaces à d'autres hétérocycles d'intérêt biologique.

I. Précédents travaux du laboratoire pour former des 2-alcylazétidines

Lors du réarrangement d'alcynylazétidines *N*-arylées catalysé à l'or, nous avons montré que le groupement aryle était impliqué en tant que nucléophile interne à la molécule en présence d'or(I), s'additionnant sur la triple liaison et provoquant ainsi l'ouverture de l'azétidine de façon intramoléculaire (voir Schéma 54). Afin d'atteindre d'autres familles de composés hétérocycliques azotés, il serait intéressant d'utiliser un nucléophile externe pour permettre l'expansion de cycle de façon intermoléculaire cette fois-ci, ouvrant ainsi de nombreuses possibilités de fonctionnalisation en fonction du choix de ce nucléophile (Schéma 82). La synthèse d'alcynylazétidines portant différents groupements protecteurs électroattracteurs sur l'azote a donc été envisagée dans ce but.

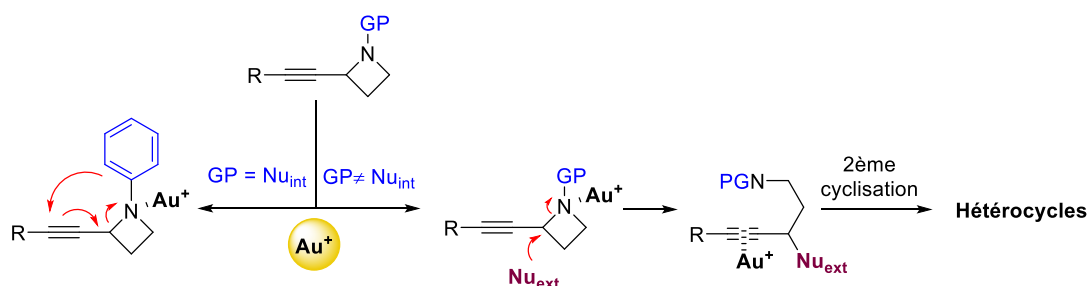


Schéma 82 – Hypothèse pour l'expansion d'azétidine en l'absence de groupement aryle

Pour ce faire, la synthèse d'alcynylazétidines diversement substituées sur l'azote a été envisagée via la même méthode que pour les *N*-aryl alcynylazétidines, à savoir la réduction du β -lactame correspondant (Schéma 83).¹³² Cependant, l'étape de réduction de l'azétidinone intermédiaire **A** s'est avérée beaucoup plus problématique sans l'aryle et a mené à des produits de dégradation dans le cas de groupements Boc, pivaloyle (Piv) ou encore avec une amine libre (Schéma 83 – gauche). En présence d'un groupement sulfonyle par contre, le produit **B** d'ouverture de cycle par le chloroalane a été observé comme seul produit de la réaction (Schéma 83 – droite), mais dans aucun cas, l'alcynylazétidine **C** attendue n'a pu être obtenue.

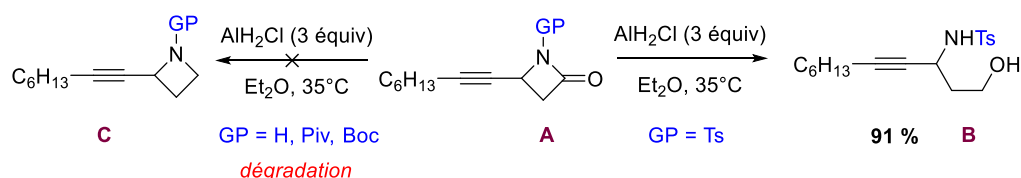


Schéma 83 – Essais de réduction d'azétidinones portant différents groupements protecteurs

Une approche totalement différente pour leur synthèse a donc été imaginée et mise au point à partir de 2-pyrrolidinones commerciales.¹³⁶

I.1. Des pyrrolidinones aux 2-acylazétidines

La méthode envisagée peut être vue comme l'adaptation de la réaction de contraction de cycle de Favorskii (Schéma 84 – gauche)¹⁷⁸ à des pyrrolidinones bromées. Dans ces réactions, la présence d'un groupement électroattracteur en α du carbonyle favorise l'addition d'un nucléophile (OH^-) et l'intermédiaire obtenu se réarrange en expulsant le groupement électroattracteur pour former le cycle inférieur substitué par un acide carboxylique. Bien que non décrite en série lactame, l'application de cette réaction à des 2-pyrrolidinones α -halogénées a été explorée au laboratoire et peut conduire à des dérivés d'azétidinyllacide carboxylique (Schéma 84 – droite).

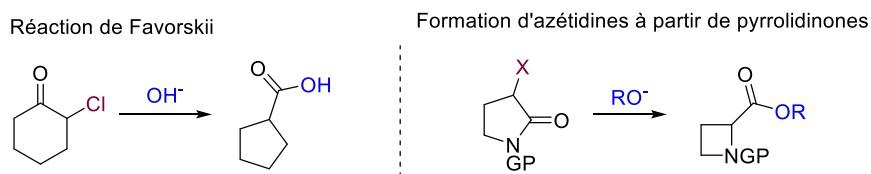


Schéma 84 – Contraction de pyrrolidinones pour la formation d'azétidines

I.1.1. Monohalogénéation de *N*-sulfonylpyrrolidinones

Pour ce faire, une première étape de monobromation sélective de pyrrolidinones *N*-sulfonylées **D** a été mise au point (Schéma 85). Celle-ci se fait en présence de triflate de triméthylsilyle et de triéthylamine à basse température. L'ajout de *N*-bromosuccinimide au milieu réactionnel permet ensuite de former sélectivement le produit monobromé **E** avec d'excellents rendements. Il est à noter que cette méthode reste efficace sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes et que l'utilisation de bases fortes comme le diisopropylamide de lithium (LDA) ou encore le bis(triméthylsilyl)amide de lithium (LiHMDS) pour cette étape a donné des mélanges de produits mono- et dibromés dans tous les cas.

¹⁷⁸ Butkus, E. The Favorskii Rearrangement (Extend to Rings) In *Comprehensive Organic Synthesis* (2nd Edition), Elsevier B.V., Amsterdam, Neth 2014, 3, 853.

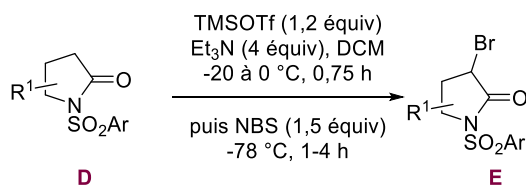


Schéma 85 – Monobromation de pyrrolidinones via un éther d'énol silylé

I.1.2. Réaction d'ouverture/fermeture de cycle

La deuxième étape de cette séquence est la réaction clé vers la formation d'azétidines. Après plusieurs essais, il s'est avéré que l'utilisation d'un nucléophile protique de type alcool ou aniline en présence de carbonate de potassium conduisait bien aux 2-acylazétidines attendues **F** (Schéma 86). L'étude de cette réaction a montré qu'il s'agissait en fait d'une cascade en deux étapes. La pyrrolidinone bromée **E** est tout d'abord ouverte par le nucléophile et une nouvelle cyclisation par substitution du brome par l'amine alors formée peut avoir lieu. Cette séquence en un pot induit donc la contraction formelle du cycle à 5 chaînons en dérivés de 2-acylazétidine **F**.

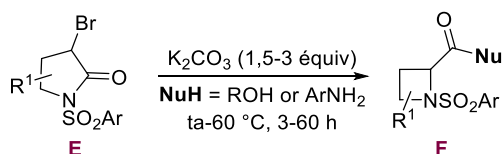


Schéma 86 – Réaction de contraction de cycle formelle pour la formation de 2-acylazétidines

Cette méthode a permis un accès rapide à une large gamme d'azétidines fonctionnalisées en seulement trois étapes à partir de produits commerciaux.¹³⁶ Pour la plupart solides, ces azétidines ainsi que leurs précurseurs bromés peuvent être obtenus purs par recristallisation sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes et sont stables à l'air et à température ambiante. La facilité et l'efficacité avec lesquelles cette séquence peut être reproduite en ont fait une réaction de référence dans notre laboratoire.

I.1.3. Nouveaux objectifs

L'accès aux alcynylazétidines initialement visées s'est par contre avéré plus compliqué à partir de ces briques de base (Schéma 87 - haut). En effet, l'hypothèse initiale était de réduire l'ester méthylique **H** issu de la contraction de la pyrrolidinone bromée **G** en présence de méthanol en aldéhyde **I**, puis d'engager ce dernier dans une homologation de Seyferth-Gilbert pour obtenir le produit désiré **J**. Cependant, l'aldéhyde **I** a montré une grande instabilité et quelques heures seulement

sont nécessaires pour observer sa dégradation même lors d'une conservation rigoureuse au réfrigérateur.¹⁷⁹

Pour cette raison, nous avons décidé de réorienter nos efforts vers la synthèse de dérivés d'azétidine comportant toujours un alcyne au sein de leur structure, mais possédant un carbone supplémentaire entre celui-ci et le cycle tendu (Schéma 87 - bas). Ces nouveaux dérivés **K** devraient être plus facilement accessibles à partir de la même brique de base **H** et permettraient également une fonctionnalisation supplémentaire sur le carbone additionnel (FG = Groupement Fonctionnel), élargissant encore le champ des possibilités de réarrangement de ces substrats en catalyse à l'or.

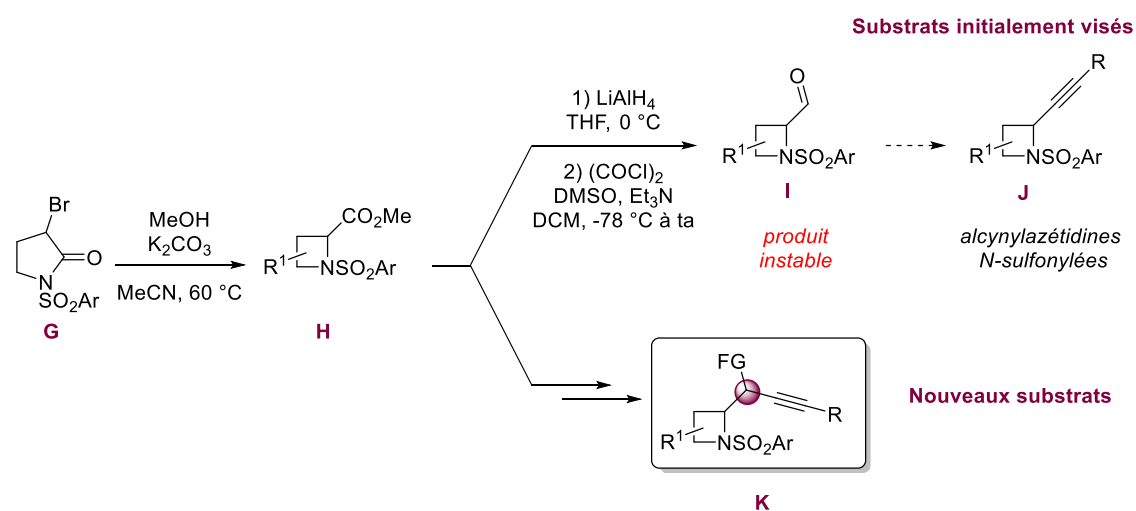


Schéma 87 – Des alcynyl- aux propynylazétidines

Diverses hypothèses mécanistiques peuvent être envisagées en présence d'or à partir de ce type de substrat **K** (Schéma 88). Dans un premier temps, une activation de type π de l'alcyne pourrait permettre l'addition de l'azétidine sur celui-ci pour former un ammonium bicyclique potentiellement réactif face à l'addition d'un nucléophile externe, ouvrant la voie vers l'obtention de cycles à 5 ou 7 chaînons selon le carbone sur lequel s'effectuerait cette addition (Schéma 88 – haut).¹⁸⁰ Cependant, une activation de l'azétidine de type σ pourrait également être envisagée,¹⁸¹ catalysant alors l'ouverture de l'azétidine par addition du nucléophile sur celle-ci, suivie par un second processus de cyclisation dépendant du type de nucléophile employé, menant à différents produits finaux (Schéma 88 – bas).

¹⁷⁹ Travaux non publiés réalisés par Nicolas Kern au cours de ses travaux de thèse¹³²

¹⁸⁰ De nombreuses études sur la régiosélectivité d'ouverture de divers azétidiniums par des nucléophiles ont été effectuées par le groupe de Couty *et coll.* : a) Couty, F.; David, O.; Durrat, F.; Evano, G.; Lakhdar, S.; Marrot, J.; Vargas-Sanchez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3479. b) Couty, F.; David, O.; Drouillat, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9180. c) Couty, F.; David, O.; Durrat, F. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 1027. d) Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G. *Synlett* **2005**, 1666.

¹⁸¹ Exemple d'expansion d'azétidines par activation avec un acide de Lewis : Vargas-Sanchez, M.; Couty, F.; Evano, G.; Prim, D.; Marrot, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5861.

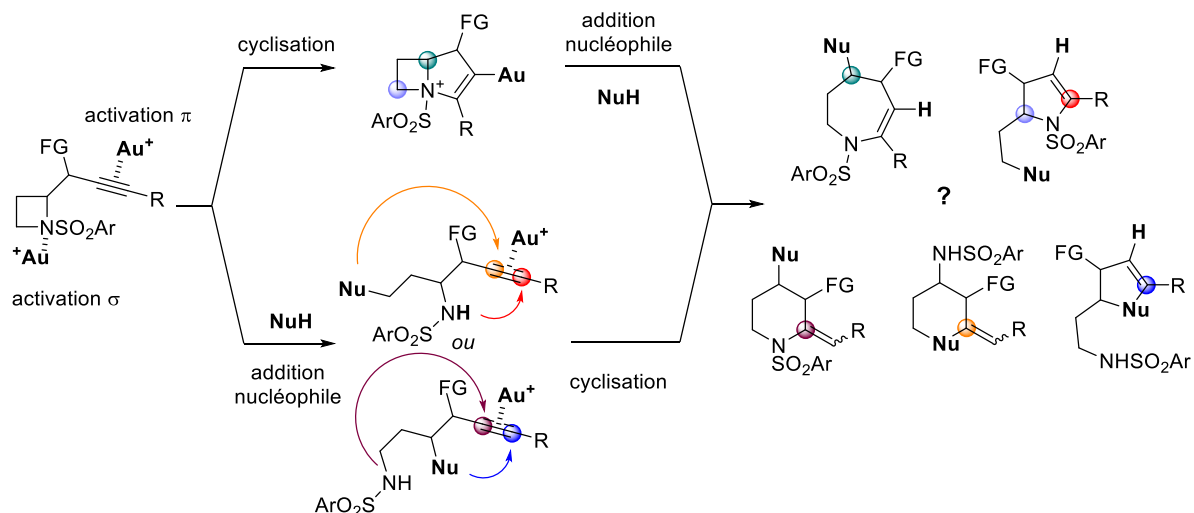
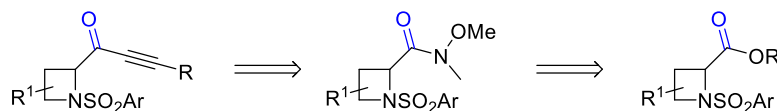


Schéma 88 – Réactivité des propynylazétidines en présence d'or cationique

I.2. Synthèse rapide et efficace d'ynones à partir des 2-acylazétidines

Dans un premier temps, l'accès à des dérivés de type ynone nous a paru l'alternative la plus simple afin de valoriser les briques de bases azétidines 2-carboxylées facilement accessibles (Schéma 89). En effet, celles-ci pourraient être obtenues par alcynylation d'amides de Weinreb (*N*-méthoxy-*N*-méthylamide) intermédiaires, eux-mêmes obtenus aisément à partir de l'ester correspondant.

Schéma 89 – Rétrosynthèse envisagée pour la formation d'azétidinylnones *N*-sulfonylées

Nous avons donc choisi de suivre une procédure permettant de former ces amides à partir de l'ester correspondant en présence de chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine et de chlorure d'*isopropylmagnésium* (Schéma 90).¹⁸² Ainsi, une petite bibliothèque d'amides **19** diversement substitués a pu être constituée avec d'excellents rendements allant de 65 à 93 %, en ayant fait varier le groupement sulfonyle protecteur de l'azétidine ou directement la substitution de la structure carbonée de celle-ci.

¹⁸² Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461.

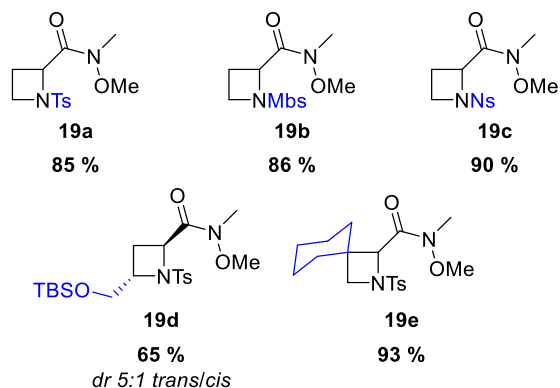
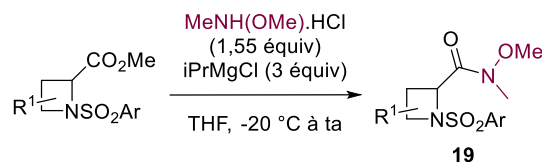


Schéma 90 – Synthèse d'amides de Weinreb à partir des azétidines 2-carboxylées

Il convient de noter ici que l'utilisation de l'amine de Weinreb comme nucléophile lors de la contraction des pyrrolidinones pour former directement l'azétidine portant la fonction amide (voir Schéma 86) ne fonctionne pas dans nos conditions réactionnelles de contraction de cycle. Néanmoins, une procédure en deux étapes passant par l'isolement de l'intermédiaire acyclique d'ouverture **20** permet d'obtenir les amides **19a** et **19b** (Schéma 91), mais leur synthèse reste tout aussi efficace à partir de l'azétidine 2-carboxylée.

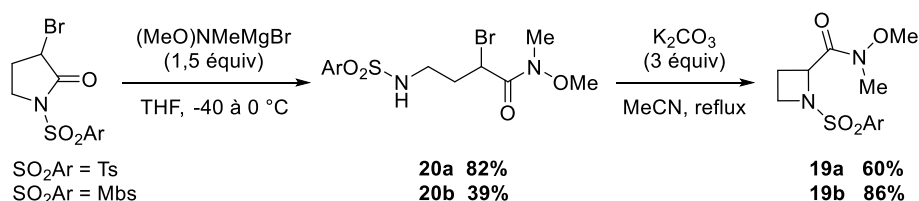


Schéma 91 – Introduction d'un amide de Weinreb en deux étapes à partir de pyrrolidinones N-sulfonylées

Finalement, ces amides de Weinreb ont été alcynylés dans des conditions classiques par addition de divers alcynures de lithium sur les amides **19** (Schéma 92). Ainsi, onze exemples d'ynones **21** ont été obtenus avec de très bons rendements pour la plupart. L'insertion d'une chaîne fonctionnalisée de type éther de silyle a fourni **21e** avec un bon rendement mais il a été également possible d'incorporer un groupement cyclohexyle (**21d**) ou encore phényle (**21f**) à ces molécules.

Quelques petites limitations ont malgré tout été observées lors de cette étape d'alcynylation. En effet, un rendement moyen a été obtenu dans le cas du dérivé **21c** substitué par un groupement nosyle, pour lequel la conversion complète n'a jamais été atteinte et 40 % de produit de départ **19c** ont

pu être récupérés en fin de réaction. Par ailleurs, de la dégradation a été observée lors de la synthèse du diyne **21g** mais également dans le cas d'un dérivé d'azétidine spiranique **21h**, ne permettant d'obtenir ces deux produits qu'avec des rendements moyens de 40 et 38 % respectivement.

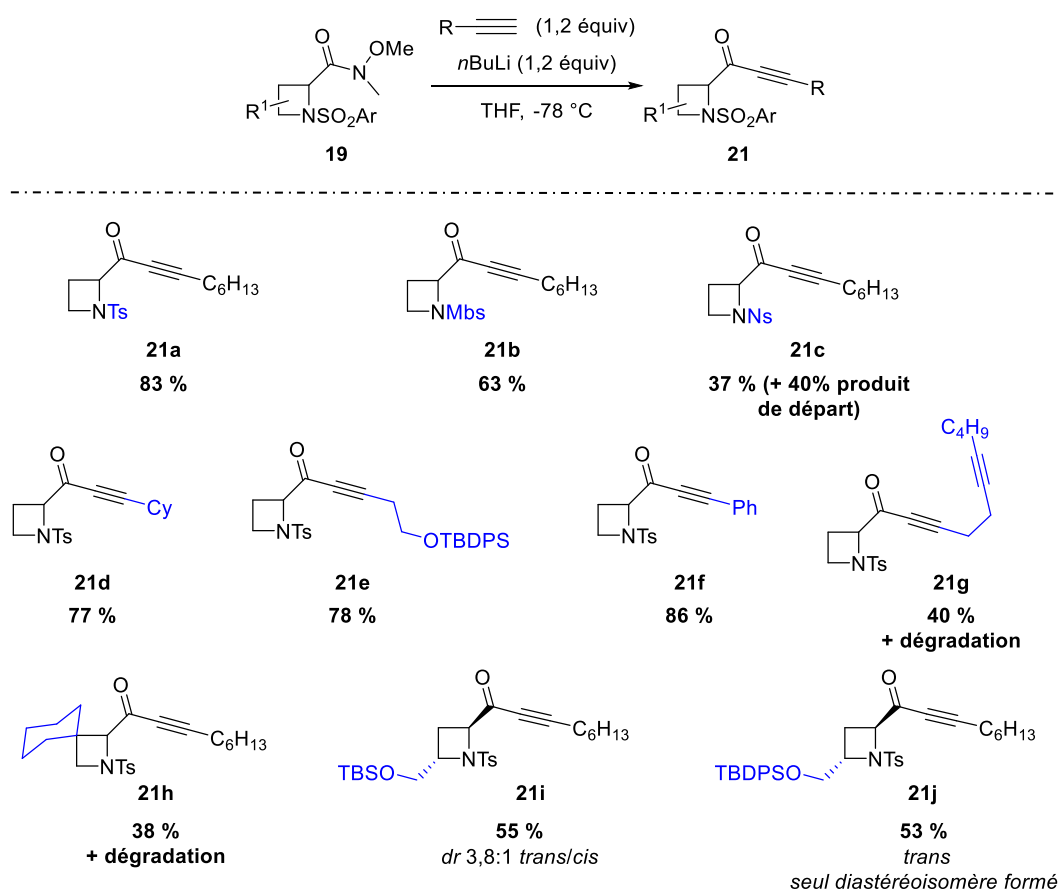


Schéma 92 – Obtention des substrats ynone à partir des amides de Weinreb

II. 1-(*N*-sulfonylazétidin-2-yl) ynone: Substrats réactifs en catalyse à l'or ?

Cette réaction d'alcynylation nous a permis d'obtenir de nouvelles structures correspondant à l'objectif de départ, à savoir des substrats possédant à la fois un cycle contraint ainsi qu'une triple liaison, séparés par un carbone portant un groupement fonctionnel, dans le cas présent un carbonyle.

II.1. Réarrangement en présence de nucléophiles

Afin d'étudier la potentielle réactivité de ces substrats en catalyse à l'or, nous avons travaillé sur l'ynone **21a** portant un groupement tosylé et substituée par une chaîne alkyle. Le premier essai a été effectué en utilisant le catalyseur de Gagosz ($\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$) ainsi que 5 équivalents de méthanol comme nucléophile externe (Schéma 93). Bien que la conversion n'ait pas été complète ($\approx 50\%$) après une journée à température ambiante, deux produits ont été obtenus en plus du produit de départ après purification: la pyrrolin-4-one **22a** ainsi qu'un composé dimérique **23** à hauteur de 39 et 11 % de rendement respectivement. Ces deux composés portent un groupement méthoxy, preuve de l'addition

nucléophile du méthanol au cours du réarrangement. La présence au sein du composé dimérique d'un fragment pyrrole et d'un second fragment pyrrolin-4-one a pu être déterminée par analyses RMN 2D.

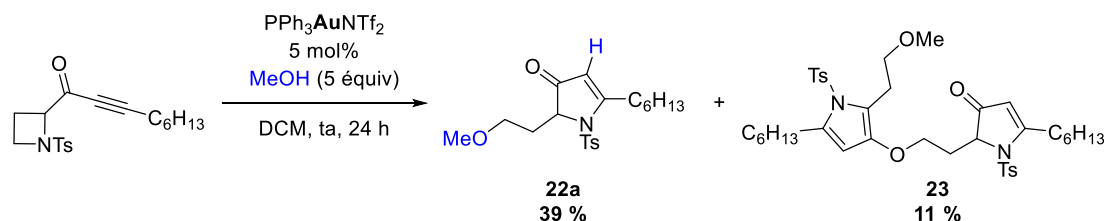


Schéma 93 – Découverte de la réactivité des *N*-sulfonylazétidin-2-yl ynone en présence d'or et d'un nucléophile externe

II.2. Hypothèses mécanistiques

Afin d'expliquer ces résultats expérimentaux d'un point de vue mécanistique, différentes voies peuvent être envisagées (Schéma 94). La première (Voie I) repose sur l'activation de type π de l'ynone **L** par le catalyseur d'or, menant à la formation d'un intermédiaire ammonium bicyclique **M**. L'addition du méthanol sur le carbone en α de l'azote induirait l'ouverture de l'azétidinium et la formation de l'espèce vinyl-or **N**. La protodéauration, possible grâce au proton provenant du méthanol, conduirait à la pyrrolin-4-one **O**. La voie II envisage l'ouverture directe de l'azétidine par le nucléophile externe et le passage par un intermédiaire ouvert **P**. La cyclisation *5-endo-dig* de la sulfonylamine sur la triple liaison mènerait dans ce cas également au produit **O**.

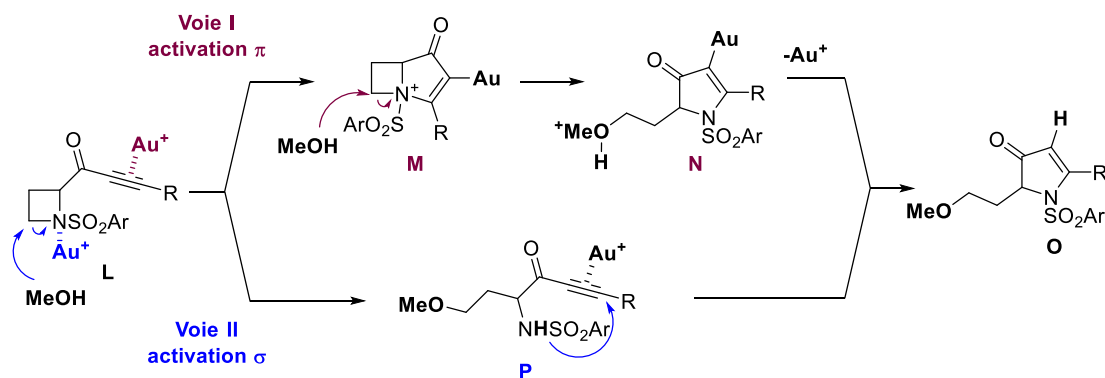


Schéma 94 – Mécanisme proposé pour la formation de pyrrolin-4-ones à partir de *N*-(sulfonylazétidin-2-yl) ynone

Le produit dimérique **Q** semble quant à lui provenir de la formation de l'énol **R** par tautomérisation de la pyrrolin-4-one **O** dans les conditions réactionnelles, générant alors un nucléophile compétitif vis-à-vis du méthanol (Schéma 95).

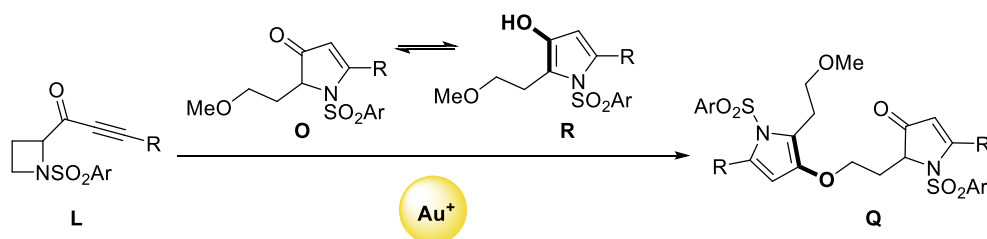


Schéma 95 – Formation du produit dimérique par tautomérisation

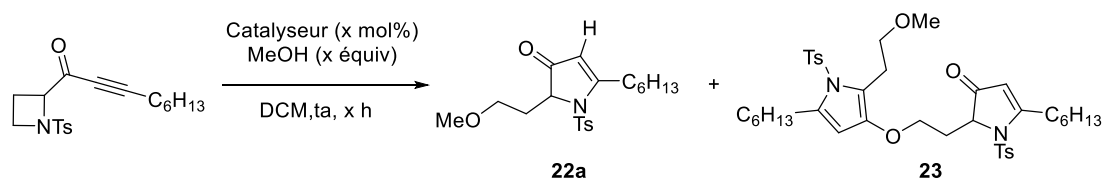
Une optimisation des conditions réactionnelles pour aller de façon sélective vers la formation du produit **O** et éviter la formation (minime) de **Q** semble nécessaire, ainsi qu'une étude du champ d'application de la réaction afin d'avoir de plus amples éléments mécanistiques nous faisant pencher pour une voie plutôt que pour l'autre.

II.3. Optimisation des conditions réactionnelles vers les pyrrolin-4-ones

Afin d'aller de façon sélective vers la formation de la pyrrolin-4-one **22a**, différentes conditions ont été testées en faisant varier le type de catalyseur employé (ligand, contre-ion) ainsi que le nombre d'équivalents de nucléophile (Tableau 8). Le remplacement de la triphénylphosphine par une phosphine plus encombrée de type Buchwald a permis d'atteindre une conversion complète en 10 minutes et d'augmenter le rendement de **22a** obtenu, mais également celui du sous-produit **23** (Tableau 8 – Entrée 2). Une augmentation du nombre d'équivalents de nucléophile fait légèrement diminuer la formation de celui-ci (Tableau 8 – Entrée 3) et nous avons donc fixé cette quantité à dix équivalents pour la suite de l'étude. Le ligand JohnPhos a été retenu comme meilleur ligand (Tableau 8 – Entrée 4 vs 3 et 5) et l'impact de différents contre-ions sur la réaction a ensuite été évalué.

L'utilisation d'un catalyseur pré-activé avec un anion triflimidate s'est avéré être le meilleur compromis, fournissant la pyrrolin-4-one désirée **22a** avec 84 % de rendement et seulement 5 % de **23** en 5 minutes (Tableau 8 – Entrée 6). L'activation du même catalyseur avec le tétrafluoroborate ou le triflate d'argent a fourni de moins bons résultats. De plus, la conversion complète n'a été atteinte qu'après 24 heures de réaction, même s'il convient de noter que la formation de l'espèce dimérique **23** n'a pas été observée dans ces deux cas (Tableau 8 – Entrées 7 et 8).

Finalement, quelques tests de contrôle ont été effectués, en diminuant dans un premier temps la charge catalytique à 2,5 mol%, provoquant une chute notable du rendement (Tableau 8 – Entrée 9). En l'absence de méthanol, la dégradation complète du produit de départ est immédiatement observée, tandis qu'aucune réaction n'a lieu en l'absence de catalyseur dans les mêmes conditions (Tableau 8 – Entrées 10 et 11). Enfin, un test en présence d'un sel de triflimidate d'argent nous permet de confirmer la nécessité de l'or pour engendrer cette réactivité vers la formation de pyrrolin-4-ones de façon efficace (Tableau 8 – Entrée 12).



Entrée	Catalyseur (5 mol %)	MeOH (équiv)	Temps	Rendement (%)	
				22a	23
1	PPh ₃ AuNTf ₂	5	24 h	39	11
2	Cy ₂ JohnPhosAuSbF ₆ (MeCN)	5	10 min	77	19
3	Cy ₂ JohnPhosAuSbF ₆ (MeCN)	10	5 min	79	10
4	JohnPhosAuSbF ₆ (MeCN)	10	5 min	80	10
5	<i>t</i> BuXPhosAuSbF ₆ (MeCN)	10	1 min	73	10
6	JohnPhosAuNTf ₂	10	5 min	84	5
7	JohnPhosAuCl/AgBF ₄	10	24 h	70	-
8	JohnPhosAuCl/AgOTf	10	24 h	65	-
9	JohnPhosAuNTf ₂ (2,5 mol %)	10	5 h	68	8
10	JohnPhosAuNTf ₂	-	5 min	Dégradation	
11	-	10	48 h	Pas de réaction	
12	AgNTf ₂	10	48 h	17	-

Tableau 8 – Evaluation des conditions réactionnelles et notamment du type de catalyseur pour la formation de pyrrolin-4-ones

II.4. Etude du champ d'application de la réaction

Une fois les conditions optimales pour la formation des pyrrolin-4-ones **22** en main à partir de nos substrats azetidinyll ynonés **21**, le champ d'application de ce réarrangement catalysé à l'or a été étudié.

II.4.1. Variation du type de nucléophile externe

Nous avons dans un premier temps fait varier la nature du nucléophile, afin d'incorporer différents motifs dans la structure du produit final. A partir de l'azétidine modèle **22a**, différents nucléophiles de type alcool, thiol, amine ou même carbonés ont été mis en présence de 5 mol% de JohnPhosAuNTf₂ dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 96).

Les alcools se sont montrés être des partenaires très efficaces dans ce réarrangement, qu'ils soient primaires, secondaires ou tertiaires. Le méthanol, l'éthanol, le pentan-1-ol ou encore l'alcool benzylique fournissent les produits désirés **22a**, **22b**, **22e**, et **22f** avec des rendements supérieurs à 80 % dans tous les cas en quelques minutes. Une légère diminution de rendement est observée avec l'*isopropanol* (**22c**) et le *tert*-butanol (**22d**). Ce dernier nécessite également un temps de réaction plus long. L'alcool allylique a pu être incorporé sans problème (**22g**), tandis qu'il a été nécessaire de chauffer la réaction dans le dichloroéthane à 70 °C pour obtenir une conversion complète avec des dérivés d'alcool propargylique (**22h** et **22i**). Lorsque celui-ci est substitué par un phényle, la pyrrolin-4-one formée est fragile et sa dégradation a été observée lors de la purification. Le dérivé **22i** obtenu

avec l'hept-2-yn-1-ol a été ré-engagé dans les mêmes conditions après purification, afin de voir si un second processus de cyclisation de sa forme énolique sur la triple liaison pouvait avoir lieu, mais ce test a malheureusement mené à la dégradation du produit après quelques heures.

Il a également été possible d'effectuer cette expansion de cycle par addition de nucléophiles indoliques (**22j** et **22k**) en maintenant des rendements corrects, même si une température légèrement supérieure a été nécessaire pour ces nucléophiles.

La présence de 10 équivalents d'eau ou de thiol dans ces conditions inhibe toute réactivité du substrat. Cependant, la pyrrolin-4-one **22i** résultant de l'addition d'eau a malgré tout été obtenue avec 71 % de rendement à l'aide d'un catalyseur différent, à savoir le complexe JohnPhosAuCl activé par du triflate d'argent hydraté. D'autre part, les amines ont également été étudiées mais ne conduisent pas au produit désiré. La benzylamine et l'aniline plus désactivée ont formé des produits d'addition directe sur la triple liaison, respectivement les énamines **23b** et **23a**.

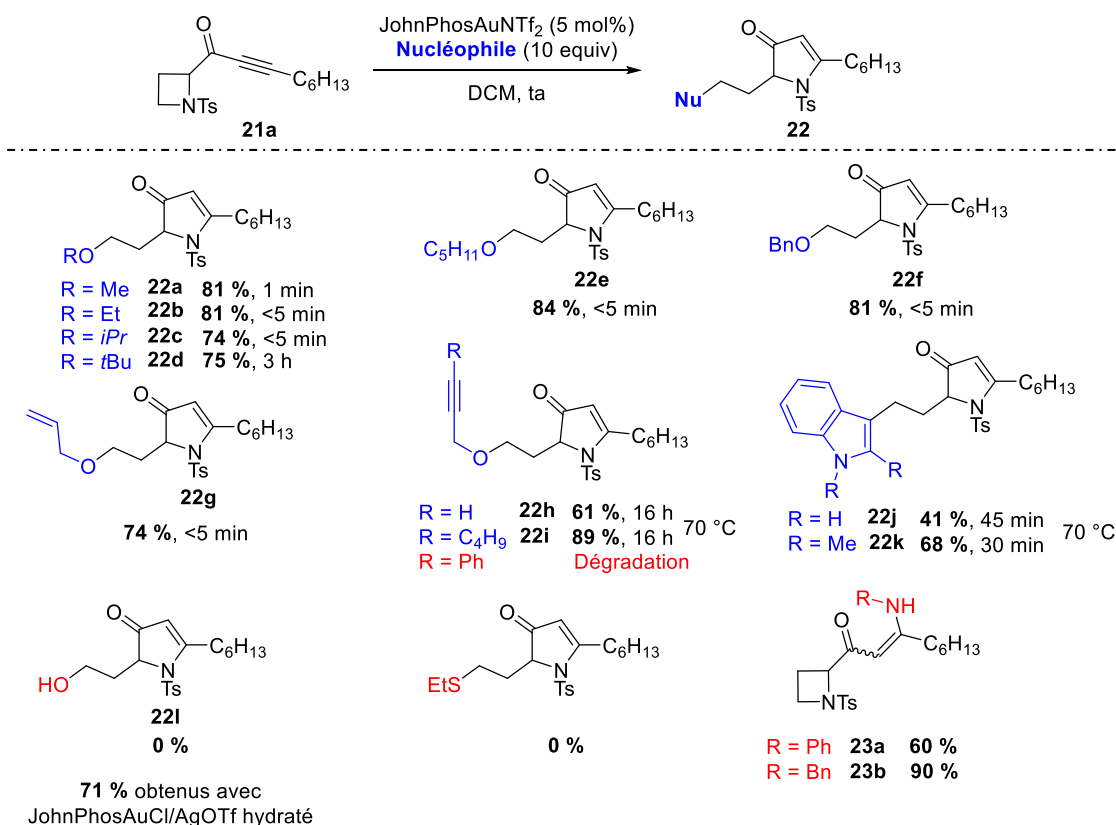


Schéma 96 – Variation du type de nucléophile

Un résultat plutôt surprenant a été obtenu lorsque le phénol a été utilisé comme nucléophile dans ces conditions réactionnelles (Schéma 97). En effet, la pyrrolin-4-one attendue n'a pas été formée mais le produit 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-én-4-one désulfonylé **24a** a été isolé avec 48 % de rendement, même s'il a fallu pousser légèrement les conditions réactionnelles et chauffer à 70 °C dans le dichloroéthane pour l'obtenir. Le phénol tosylé **25a** a également été isolé comme produit de la

réaction, ce qui montre que l'addition du nucléophile s'est produite non pas sur le carbone en α habituel mais sur l'atome de soufre du groupement protecteur de l'azote.

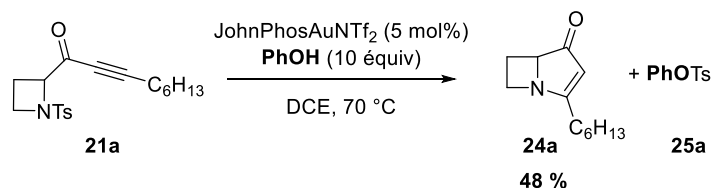


Schéma 97 – Différence de réactivité observée en présence de phénol

Ce résultat fait fortement pencher la balance vers le mécanisme proposé suivant la Voie I (Schéma 94). L'azabicyclohepténone **24a** résulte clairement de l'addition directe du nucléophile sur le groupement sulfonyle de l'intermédiaire **M**.

II.4.2. Variation du substituant sur l'alcyne et du groupement sulfonyle

Les conditions réactionnelles optimales, à savoir dix équivalents de méthanol et 5 mol% de JohnPhosAuNTf₂, ont été appliquées aux azétidinylnones **21** précédemment synthétisées (Schéma 92). Les pyrrolin-4-ones **26** correspondantes ont été obtenues avec d'excellents rendements allant de 73 % pour une chaîne fonctionnalisée par un alcool silylé (**26a**) à 98 % pour un cyclohexyle (**26b**) (Schéma 98).

La nature des groupements sulfonyles a elle aussi été modifiée afin d'évaluer son éventuelle influence sur le réarrangement à l'or. Le passage d'un tosylyle à un 4-méthoxybenzène sulfonyle (**26e**) n'a pas permis de mettre en avant une différence de réactivité engendrée par ce groupement. Cependant, lorsque l'azote porte un groupement nosyle (4-nitrobenzène sulfonyle), le produit 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-én-4-one désulfonyle **24a** a à nouveau été isolé (49 %) en plus de la pyrrolin-4-one **26f** attendue (50 %). Ce résultat montre une forte influence de la présence de substituants électroattracteurs sur l'azote. En effet, l'addition de méthanol sur le groupement tosylyle n'a jamais été observée, pas même à l'état de traces, prouvant que cette sélectivité d'addition nucléophile carbone/soufre peut vraisemblablement être régie par des effets électroniques inhérents au substrat.

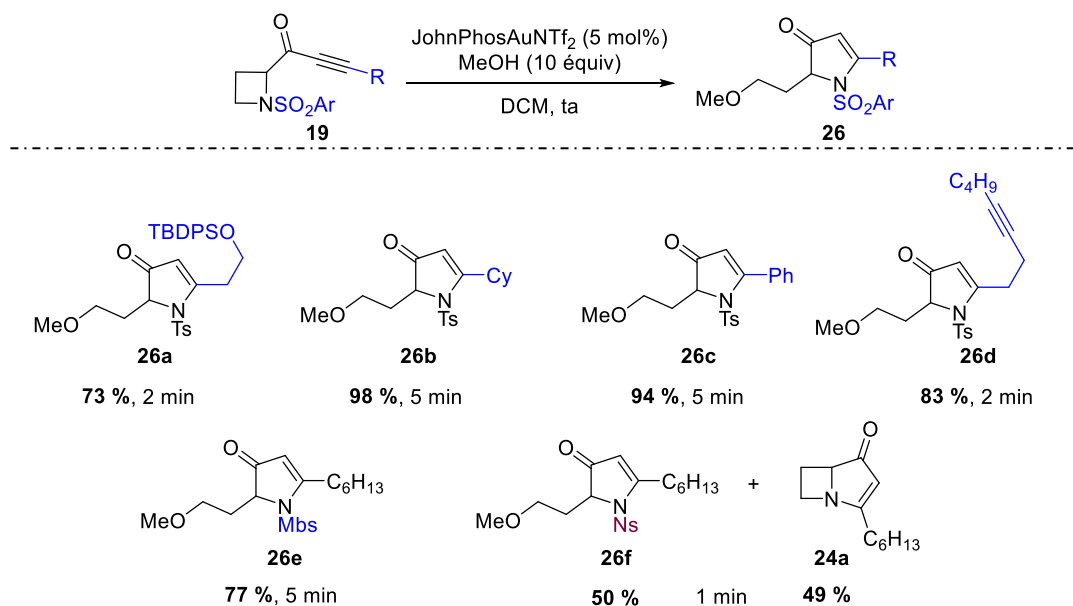


Schéma 98 – Variation de la substitution de l'alcyne ou du groupement sulfonyle sur l'azote

II.4.3. Substitution de l'azétidine

Quelques exemples d'azétidines substituées sur leur squelette carboné ont ensuite été étudiés et de nouvelles réactivités ont pu être mises en avant grâce à ces substrats.

L'ynone **21i** substituée par un groupement $-\text{CH}_2\text{OTBS}$ sur le carbone en α de l'azote a formé dans les conditions optimales, en présence de méthanol, un nouveau composé dont les analyses RMN 2D ont révélé une structure de type pyrano[3,2-*b*]pyrrole **27** avec un rendement de 49 % (Schéma 99 – $\text{R} = \text{TBS}$). La structure de ce composé ne présente plus de groupement silyle, une déprotection *in situ* serait donc envisageable. Pour le vérifier, le même substrat mais déprotégé **21k** a été soumis aux mêmes conditions réactionnelles (Schéma 99 – $\text{R} = \text{H}$). Le pyrano[3,2-*b*]pyrrole **27** a à nouveau été isolé dans ce cas mais avec un rendement plus faible de 35 %. Il convient néanmoins de noter qu'un second produit **28** portant une fonction aldéhyde a également été isolé lors de cette réaction à hauteur de 5 % et qu'il ne contient aucun groupement méthoxy.

A l'inverse, l'introduction d'un groupement TBDPS plus encombré et plus stable sur ce même substrat devrait permettre d'éviter toute déprotection *in situ* (Schéma 99 – $\text{R} = \text{TBDPS}$). Le composé **21j** a effectivement conduit à la pyrrolin-4-one **29** attendue avec un rendement de 45 % en une minute à température ambiante. L'aldéhyde **28** a également été isolé au cours de cette réaction à hauteur de 13 % mais pas le produit bicyclique **27**. Il est à noter qu'au départ de l'isomère *trans* pur, un mélange des deux diastéréoisomères de **29** a été obtenu dans un ratio 6,3:1.

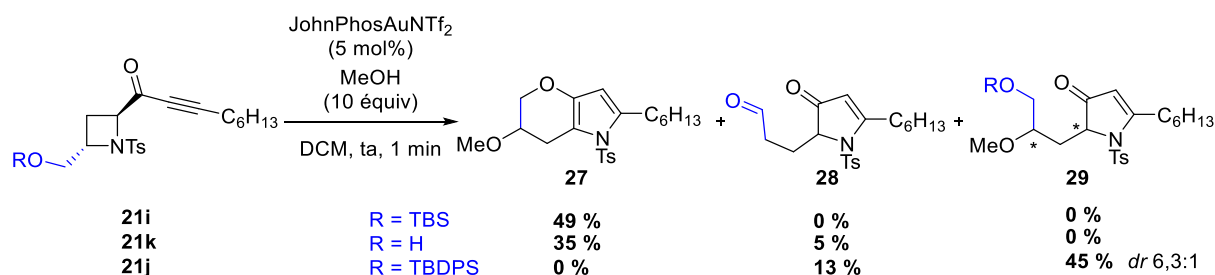


Schéma 99 – Substitution de l'azétidine par une chaîne portant une fonction oxygénée

Nous avons relancé cette même réaction sur le substrat déprotégé **21k** mais en l'absence de nucléophile cette fois et avons à nouveau pu constater la formation de l'aldéhyde **28** bien que le rendement de 15 % soit encore très faible dans ce cas (Schéma 100).

Cet ensemble de résultats semble conforter l'hypothèse d'un intermédiaire ammonium bicyclique. En effet, l'élimination d'un proton en β de l'ammonium permettrait d'ouvrir l'azétidinium pour former un énoïl intermédiaire tout en fournissant le proton nécessaire à la déauration finale. Une tautomérisation de l'énoïl pourrait ensuite mener à **28**.

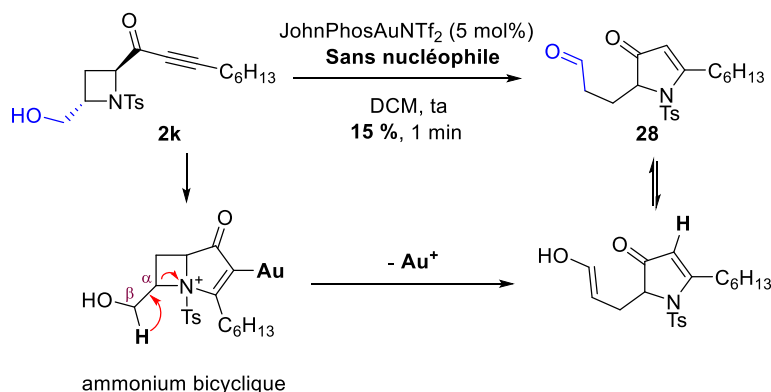


Schéma 100 – Etude du réarrangement en l'absence de nucléophile sur une azétidine fonctionnalisée

Dans un autre registre, un autre exemple d'azétidine, substituée cette fois par un groupement cyclohexyle spiranique **21h**, a permis de renforcer nos différentes hypothèses mécanistiques. L'azétidine **21h** a été engagée dans nos conditions en présence de méthanol et la pyrrolin-4-one attendue n'a pas été observée mais le produit de type azabicyclique désulfonylé **24b** a une nouvelle fois été isolé avec un rendement modeste de 37 %, ainsi que du méthanol tosylé (Schéma 101). La présence de celui-ci conforte le mécanisme déjà proposé précédemment (Schéma 101 – Voie A). L'encombrement stérique apporté par le cycle spiranique est donc également un facteur qui influence la sélectivité d'addition du nucléophile, en plus des effets électroniques observés dans le cas du dérivé nosylé (voir Schéma 97).

En plus de ces deux produits, un troisième produit **30** a été isolé avec un bon rendement de 60 %. L'analyse structurale de celui-ci, notamment par RMN 2D ^{13}C - ^{13}C ou encore ^1H - ^{15}N , révèle un enchaînement tricyclique particulier incluant un pyrrole portant un groupement vinylsulfonate. Ce composé proviendrait de la migration du groupement tosyloxy de l'azote vers l'oxygène du carbonyle (Schéma 101 – Voie B). Le composé **30** s'est avéré instable et se réarrange de façon spontanée en solution ou en l'absence de solvant, rapidement et de façon quantitative vers le *N*-cyclohexénylméthyl pyrrole **31**. Le moteur de cette ouverture doit vraisemblablement être le relâchement de la tension de cycle engendrée par la présence concomitante d'un cycle à 4 chaînons et d'une double liaison en jonction de cycle.

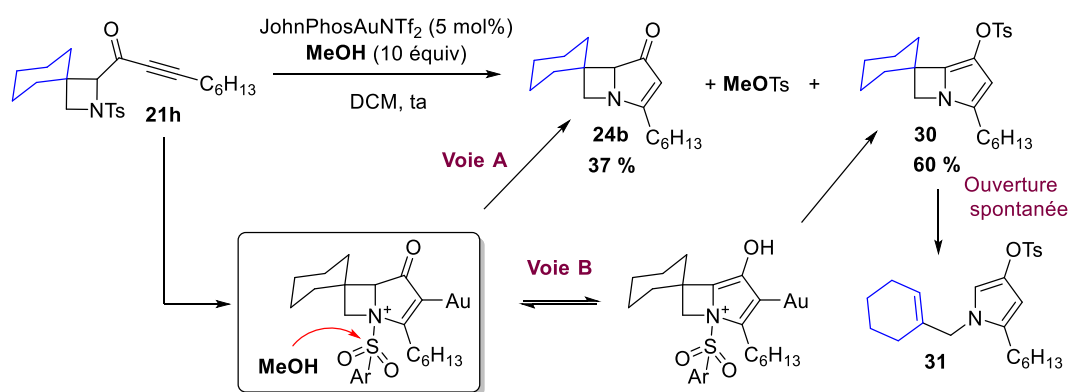


Schéma 101 – Etude du réarrangement d'une azétidine spiranique

II.4.4. Clivage de la liaison vinyl-or par ajout d'électrophile

Pour apporter une information additionnelle concernant les mécanismes proposés, nous avons cherché à piéger les organo-ors intermédiaires. Dans la plupart des réactions catalysées à l'or impliquant l'addition de nucléophiles sur des alcynes, le cycle catalytique est complété par le piégeage d'un intermédiaire vinyl-or par un proton, régénérant ainsi le catalyseur actif et formant le produit final. Cette étape, appelée protodéauration, nécessite la présence d'un acide fort dans le milieu, soit issu d'un nucléophile protique ou de l'ajout d'un acide dans le milieu comme l'acide chlorhydrique ou triflique par exemple.⁴⁵ L'utilisation de nucléophiles protiques dans le cas de ce projet nous a permis d'effectuer cette étape de déauration finale sans problème.

Cependant, il existe différents autres groupements électrophiles capables de réagir avec ces intermédiaires aurés.¹⁸³ En effet, les halogènes électrophiles (de type *N*-bromo- ou *N*-iodosuccinimide par exemple) peuvent engendrer une démétallation et fournir le produit halogéné correspondant (Schéma 102).

¹⁸³ Hashmi, A. S. K.; Pernpointner, M.; Hansmann, M. M. *Faraday Discuss.* **2011**, *152*, 179.

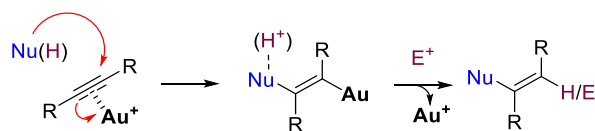


Schéma 102 – Addition d'un nucléophile sur une triple liaison activée par l'or puis démétallation en présence d'un proton ou d'un électrophile

Ainsi, nous avons pu montrer que I^+ était capable de démétaller nos espèces vinyl-or lors de la réaction vers la formation de pyrrolin-4-ones (Schéma 103).¹⁸⁴ En effet, en présence d'1,2 équivalent de *N*-iodosuccinimide (NIS) dans les conditions précédemment décrites, il est possible de former les 3-iodopyrrolin-4-ones correspondantes. Deux exemples ont été réalisés avec différents substituants sur l'alcyne de départ. Dans les deux cas, seules les 3-iodopyrrolin-4-ones **32a** et **32b** ont été isolées avec de bons rendements de 74 et 68 % respectivement.

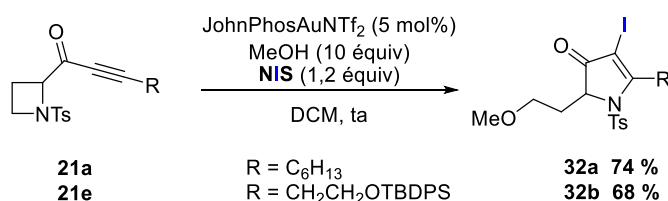


Schéma 103 – Formation de 3-iodopyrrolin-4-ones en présence de *N*-iodosuccinimide

Ces résultats peuvent suggérer que le piégeage de l'organo-or par le NIS précède l'ouverture de cycle par le méthanol car aucune trace de **22a** ou **26a**, produits de la déauration par le proton du méthanol, n'a été observée dans ces conditions.

II.5. Bilan à propos de la synthèse de pyrrolin-4-ones

Une réaction d'ouverture/fermeture de cycle à partir de pyrrolidinones bromées précédemment développée au laboratoire pour la formation de 2-acylazétidines a été mise à profit pour synthétiser des 1-(*N*-sulfonylazétidin-2-yl) ynones **21**, réactives en catalyse à l'or. Leur réarrangement en présence du catalyseur JohnPhosAuNTf₂ et d'un nucléophile externe de type alcool ou indole a permis d'obtenir 19 exemples de pyrrolin-4-ones diversement substituées avec de bons rendements. Le mécanisme de cette transformation implique vraisemblablement une activation de type π de la triple liaison par le catalyseur et la formation d'un intermédiaire ammonium bicyclique. Ces résultats prouvent que la mise au point minutieuse d'un substrat possédant des fonctions spécifiquement agencées pour être réactives en catalyse à l'or permet d'atteindre des hétérocycles azotés fonctionnalisés de façon très efficace.

¹⁸⁴ Exemple de l'utilisation de NIS pour effectuer le même type de réaction : Nguyen, K. H.; Tomasi, S.; Le Roch, M.; Toupet, L.; Renault, J.; Uriac, P.; Gouault, N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7809.

Les pyrrolin-4-ones sont assez peu représentées dans la littérature et constituent de ce fait une nouvelle famille de composés à développer.¹⁸⁵ De la même manière, ces composés sont encore moins présents dans la nature et il n’existe que quelques exemples de composés bioactifs, naturels ou synthétiques, contenant cette structure (Schéma 104).¹⁸⁶

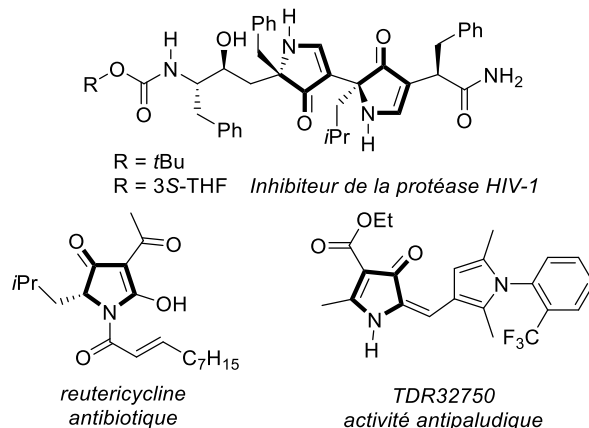


Schéma 104 – Composés naturels ou synthétiques dérivés de pyrrolin-4-ones

A l’inverse, leurs analogues pyrroliques sont très présents dans les structures de produits naturels, ou encore de produits bioactifs non-naturels. Il serait donc intéressant de développer une voie d’accès à des pyrroles fonctionnalisés en appliquant le même type de réarrangement que celui que nous venons d’étudier pour la formation de pyrrolin-4-ones.

III. Une nouvelle méthode de synthèse de pyrroles catalysée à l’or(I)

De très nombreuses méthodes de synthèse de pyrroles sont disponibles dans la littérature, utilisant ou non des métaux de transitions, et les méthodes catalysées à l’or sont également nombreuses.¹⁸⁷ La communauté scientifique s’est beaucoup intéressée à ces cycles azotés à 5 chaînons car ils sont très représentés dans la structure de produits naturels, mais sont également des briques de base très importantes en synthèse organique.¹⁸⁸

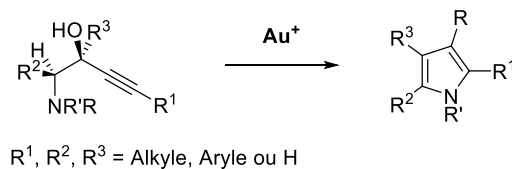
¹⁸⁵ a) Sha, Q.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 108. b) Sharma, P.; Mann, M. J. K.; Kuila, B.; Singh, P.; Bhargava, G. *Synlett* **2016**, 27, 422. c) Zavyalov, K. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Pakalnis, V. V. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3377. d) Stevens, K.; Tyrrell, A. J.; Skerratt, S.; Robertson, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5964. e) Aginagalde, M.; Bello, T.; Masdeu, C.; Vara, Y.; Arrieta, A.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7435. f) Yoshida, H.; Bando, S.; Nakajima, S.; Ogata, T.; Matsumoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2677.

¹⁸⁶ a) Smith, A. B., III; Hirschmann, R.; Pasternak, A.; Guzman, M. C.; Yokoyama, A.; Sprengeler, P. A.; Darke, P. L.; Emini, E. A.; Schleif, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11113. b) Smith, A. B., III; Hirschmann, R.; Pasternak, A.; Yao, W.; Sprengeler, P. A.; Holloway, M. K.; Kuo, L. C.; Chen, Z.; Darke, P. L.; Schleif, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2440. c) Smith, A. B., III; Cantin, L.-D.; Pasternak, A.; Guise-Zawacki, L.; Yao, W.; Charnley, A. K.; Barbosa, J.; Sprengeler, P. A.; Hirschmann, R.; Munshi, S.; Olsen, D. B.; Schleif, W. A.; Kuo, L. C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1831. d) Marquardt, U.; Schmid, D.; Jung, G. *Synlett* **2000**, 1131. e) Murugesan, D.; Mital, A.; Kaiser, M.; Shackelford, D. M.; Morizzi, J.; Katneni, K.; Campbell, M.; Hudson, A.; Charman, S. A.; Yeates, C.; Gilbert, I. H. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2975.

¹⁸⁷ Revues récentes: a) Zhou, N.-N.; Zhu, H.-T.; Yang, D.-S.; Guan, Z.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7136. b) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Rev.* **2014**, 14, 280.

¹⁸⁸ Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264.

Plusieurs exemples de synthèses de pyrroles à partir d'alcools propargyliques acycliques catalysées à l'or ont été décrits à ce jour (Tableau 9).¹⁸⁹ Les principaux résultats de celles-ci sont résumés dans le Tableau 9 et toutes trois permettent d'obtenir des pyrroles de mono- à tétrasubstitués avec de bons rendements en présence d'or(I).



R	R'	Catalyseur	Temps	Rendement	
H	Ts ou Boc	PPh_3AuOTf ^{189c}	1-9 h	88-96 %	4 exemples
H	Ts, Bu, ou Bn	JohnPhosAuOTf ^{189b}	10-50 min	89-92 %	3 exemples
SO_2R	Alkyle, aryle ou allyle	IPrAuSbF_6 ^{189d}	18 h	38-98 %	21 exemples

Tableau 9 – Méthodes de synthèse de pyrroles catalysées à l'or à partir d'alcools propargyliques¹⁸⁹

L'intérêt d'ajouter à celles-ci une autre méthode de synthèse de pyrroles est la possibilité d'insérer une grande variété de nucléophiles externes dans nos conditions réactionnelles. Selon la nature de ceux-ci, il sera possible d'accéder facilement à des produits pyrroliques possédant un substituant potentiellement capable d'engendrer un second ou plusieurs processus de cyclisation et ainsi aller vers des structures polycycliques plus complexes.

En combinant le principe de ces méthodes avec le réarrangement que nous venons de décrire, il semble possible d'envisager l'utilisation d'azétidinylnols, directement dérivés des azétidinylnones **21**, afin de former des pyrroles en présence d'or cationique (Schéma 105).

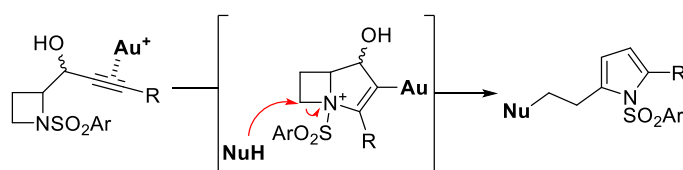


Schéma 105 – Formation de pyrroles à partir d'azétidinylnols

¹⁸⁹ Exemple intermoléculaire : a) Shu, X.-Z.; Liu, X.-Y.; Xiao, H.-Q.; Ji, K.-G.; Guo, L.-N.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 243. Réactions intramoléculaires : b) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624. c) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002. d) Teo, W. T.; Rao, W.; Koh, M. J.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508.

III.1. Synthèse des azétidinyl ynols

Les ynones **21** précédemment synthétisées ont été réduites dans des conditions classiques en présence de borohydrure de sodium (Schéma 106). Ainsi, il est possible d'obtenir les ynols **33** correspondants avec de très bons rendements sous forme de 2 diastéréoisomères dans des proportions quasi équivalentes.

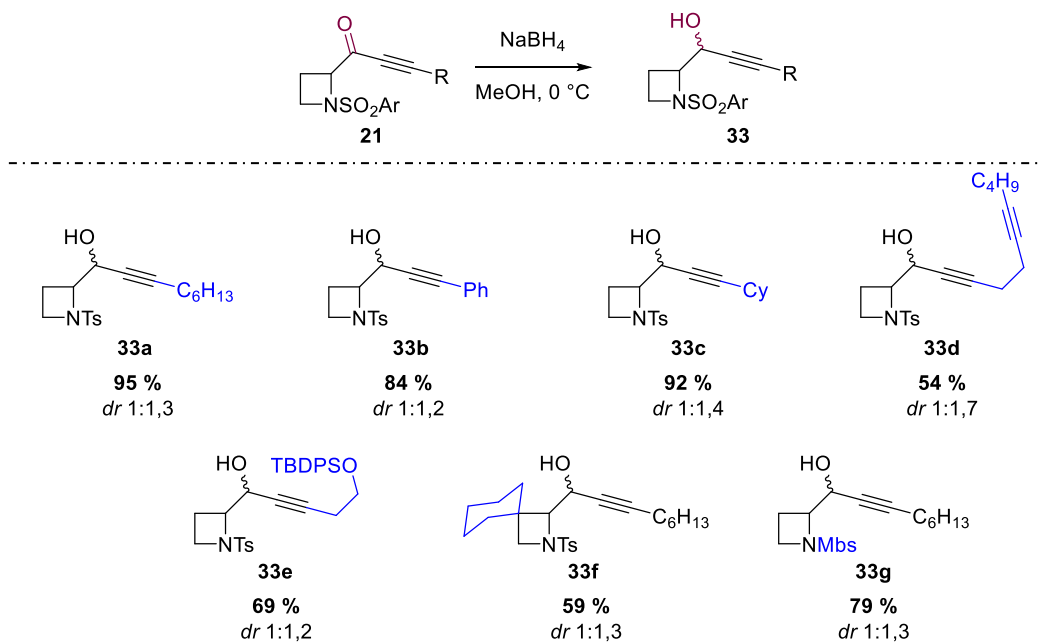


Schéma 106 – Synthèse d'azétidinyl ynols par réduction des ynones correspondantes

III.2. Premiers résultats en présence d'or(I)

L'ynol **33a** dont l'alcyne est substitué par une chaîne *n*-hexyle a été engagé en présence du catalyseur de Gagosz $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ et de 10 équivalents de méthanol comme nucléophile externe, ces substrats ne possédant a priori pas de groupement capable de jouer le rôle de nucléophile interne (Schéma 107). Deux produits ont été isolés à l'issue de cette réaction, dont le dérivé pyrrolique **34** attendu, ainsi que la cétone α,β -insaturée **35** issue d'un réarrangement de Meyer-Schuster à hauteur de 38 et 27 % de rendement respectivement.¹⁹⁰

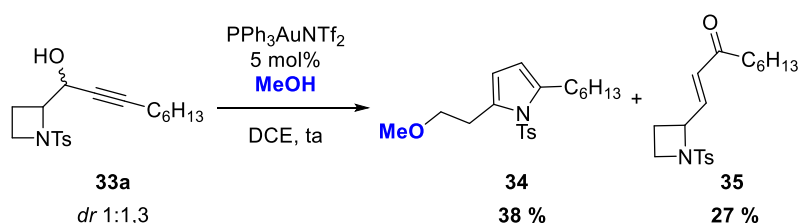


Schéma 107 – Réarrangement à l'or(I) de l'azétidinyl ynol **33a**

¹⁹⁰ Meyer, K. H.; Schuster, K. *Chem. Ber.* **1922**, 55, 819.

Une rapide évaluation de catalyseurs à l'or a montré que le produit de Meyer-Schuster **35** était très facilement obtenu à partir des alcools propargyliques. Or, ce composé présente peu d'intérêt au vu des nombreuses méthodes de synthèse relatant ce réarrangement en catalyse à l'or.¹⁹¹ Afin de limiter la formation de ce dernier, la méthylation du groupement hydroxy du substrat **33a** a été envisagée afin d'obtenir un candidat moins prompt à subir ce réarrangement.

III.3. Tests préliminaires avec un groupement méthoxy

Le substrat fonctionnalisé par un groupement méthoxy **36** est aisément obtenu à partir de l'hydroxyle **33a** en conditions basiques après ajout d'iodométhyle (Schéma 108). Dans les mêmes conditions que précédemment, le pyrrole **34** a pu cette fois être obtenu avec un très bon rendement de 78 % tandis que la formation de la cétone α,β -insaturée est alors limitée et a fourni seulement 8 % de **35**.

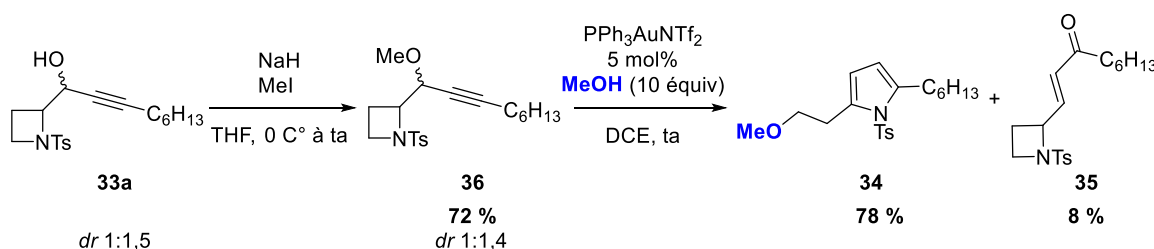


Schéma 108 - Synthèse du dérivé méthylé **36** ainsi que son réarrangement en présence d'or(I)

Cette réaction est actuellement étudiée plus en détails au laboratoire et a montré d'encore meilleurs résultats lorsque l'alcool de l'azétidinyne est substitué par un groupement éthoxy.¹⁹²

Le mécanisme de ce réarrangement semble a priori très simple et proche de celui que nous avons proposé pour la formation de pyrrolin-4-ones (Schéma 109 comparé à Schéma 94 - haut). L'activation du substrat de départ **S** par l'or cationique permet l'addition de l'azétidine sur la triple liaison pour former **T**, intermédiaire électrophile sur lequel s'additionne le nucléophile protique externe. Deux voies peuvent alors être envisagées, la première passant par une protonation du groupement hydroxy pour former **V** suivie de l'élimination d'une molécule d'eau via aromatisation du cycle à 5 puis une protodéauration permet finalement d'obtenir le produit pyrrolique **X**. La seconde serait la déauration directe de l'intermédiaire **U** par le proton apporté par le nucléophile, menant au composé **W** qui s'aromatise afin de former le produit **X**.

¹⁹¹ Revue sur les réactions de Meyer-Schuster catalysées à l'or: Cadierno, V.; Crochet, P.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4015. Pour des exemples plus récents à partir d'alcools propargyliques, voir: a) Morita, N.; Saito, Y.; Muraji, A.; Ban, S.; Hashimoto, Y.; Okamoto, I.; Tamura, O. *Synlett* **2016**, 27, 1936. b) Um, J.; Yun, H.; Shin, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 484. c) Marsch, N.; Kock, M.; Lindel, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 334. d) Yang, Y.; Shen, Y.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, D.; Shi, X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2280. e) Yang, Y.; Hu, W.; Ye, X.; Wang, D.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2583.

¹⁹² Travaux réalisés par Romain Pertschi dans le cadre de sa thèse débutée au laboratoire en octobre 2016.

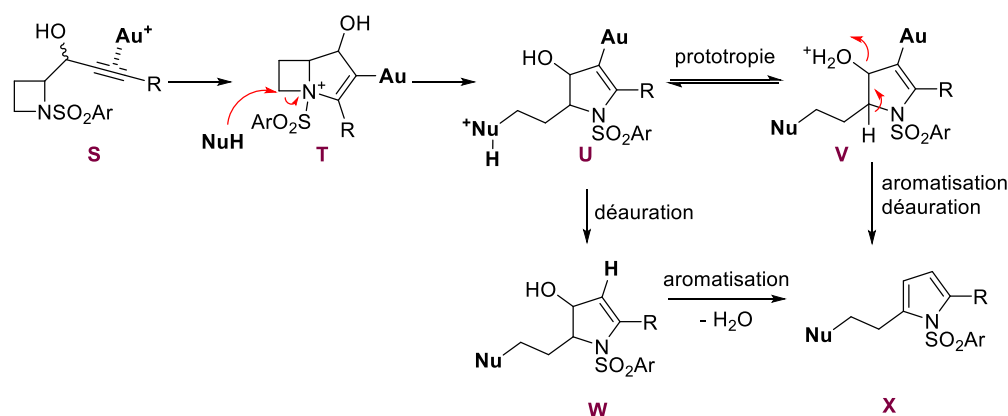


Schéma 109 – Mécanisme proposé pour la formation de pyrroles à partir d'azétidinyl ynols

IV. Un réarrangement d'ynones et d'ynols aux multiples facettes: conclusion et perspectives

L'étude de substrats azétidinyl ynols et ynones a été fructueuse et a permis de développer une nouvelle méthode d'expansion de ces azétidines vers la formation d'hétérocycles à 5 chaînons, respectivement de type pyrrole et pyrrolin-4-one. Ainsi, de nombreux exemples diversement substitués ont pu être obtenus en présence de catalyseurs à l'or(I) et d'un nucléophile externe alcool ou indole.

Le réarrangement de quelques substrats spécifiques nous a permis de proposer la formation d'un intermédiaire ammonium bicyclique au cours du mécanisme. Cet intermédiaire réactif semble très prometteur de par sa polyvalence (Schéma 110).

En effet, il est capable de s'ouvrir par addition d'un nucléophile externe. La régiosélectivité de cette addition a été la même pour la majorité des exemples étudiés, provoquant l'ouverture de l'azétidinium par addition sur le carbone en α de l'azote (Schéma 110 – vert). Néanmoins, une addition du nucléophile sur le soufre du groupement sulfonyle a été observée dans certains cas (voir Schéma 97, Schéma 98 et Schéma 101). Il est important de noter ici qu'aucune ouverture par addition sur le carbone en jonction de cycle de l'intermédiaire ammonium bicyclique n'a été observée au cours de cette étude, bien que cette position soit également potentiellement réactive.

Les effets électroniques semblent jouer un rôle important sur la sélectivité d'addition puisque l'addition sur le soufre devient compétitive lorsque l'azote porte un groupement nosyle. Le type de nucléophile utilisé est également primordial pour contrôler cette réaction, les dérivés du phénol semblant être totalement sélectifs de la position soufrée d'après les résultats obtenus dans nos conditions réactionnelles. La substitution de l'alcyne quant à elle n'a pas semblé jouer de rôle majeur dans ce réarrangement. Cette réactivité des azétidinyl ynones (Schéma 110 – bleu), bien que découverte de façon fortuite, mérite d'être plus amplement explorée.

Nous avons finalement pu observer que la substitution de la partie azétidine de la molécule avait également un impact sur l'addition de nucléophile au cours du mécanisme. En effet, dans le cas de l'azétidine spiranique encombrée, la migration du groupement sulfonyle semble être favorisée par rapport à l'addition de méthanol sur le carbone ou même sur le soufre (voir Schéma 101). Cette migration n'a aucun précédent en catalyse à l'or et ouvre ainsi de nombreuses perspectives pour la synthèse de molécules azotées plus complexes. Un travail sur la taille de cycle du substrat de départ pourrait certainement permettre de favoriser la formation de cet énol endocyclique à partir des pyrrolidines ou pipéridines analogues de nos substrats azétidines (Schéma 110 – rouge).

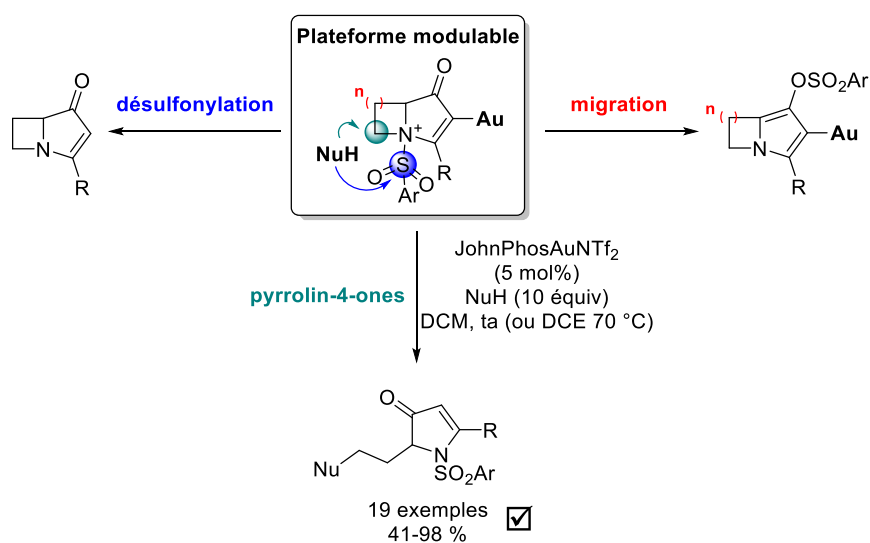


Schéma 110 – Intermédiaire ammonium bicyclique comme plateforme modulaire

Chapitre 4 – Etude de la réactivité des sulfonamides en catalyse à l'or: Développement d'une nouvelle voie d'accès à des motifs azabicycliques à partir d'ynones

Une partie des résultats obtenus au cours de ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

Solène Miaskiewicz, Boris Gaillard, Nicolas Kern, Jean-Marc Weibel, Patrick Pale* et Aurélien Blanc*

Gold(I)-Catalyzed N-Desulfonylative Amination versus N-to-O 1,5-Sulfonyl Migration: a Versatile Access to 1-Azabicycloalkanes

Angew. Chem., Int. Ed. **2016**, *55*, 9088; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9234.

I. Utilisation de groupements protecteurs sur les amines en catalyse à l'or: Une nécessité ?

Comme nous avons pu le voir au cours de l'introduction bibliographique de cette thèse, le développement de synthèses idéales, plus courtes et évitant l'utilisation intempestive de groupements protecteurs est un enjeu majeur de la chimie actuelle. Cependant, la majorité des méthodes de synthèse impliquant des molécules azotées en catalyse à l'or implique des étapes de protection-déprotection d'amines. Nous allons en voir la raison au cours de ce chapitre mais également tirer profit de la réactivité de certains de ces groupes protecteurs pour développer de nouvelles réactions et atteindre des structures de molécules complexes.

I.1. Des catalyseurs d'or(I) inactifs

De nombreux groupes de recherche, dont nous faisons partie, développent de nouvelles réactions catalysées à l'or impliquant l'addition d'un nucléophile, interne ou externe à la molécule étudiée. Souvent, au cours de l'étude de différents nucléophiles, des différences de réactivité flagrantes sont observées entre des dérivés d'alcool, d'amine ou encore de thiol comme par exemple dans le chapitre précédent. En effet, ces deux derniers sont souvent décrits comme diminuant fortement la réactivité des catalyseurs d'or.¹⁹³

Le groupe de Lee *et coll.* a étudié ce phénomène pour tenter de comprendre les mécanismes de désactivation des catalyseurs d'or(I) en présence d'amines et de thiols.^{194,195} Pour cela et dans le cas d'amines, le catalyseur d'Echavarren JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ a été mis en solution dans le chloroforme deutéré en présence de différentes amines et anilines dans un ratio 1 :1 (Schéma 111). Une analyse par RMN du phosphore a permis de montrer un déplacement chimique différent pour le phosphore du ligand en présence d'amines par comparaison avec le signal du phosphore du complexe de départ. De plus, l'apparition d'acétonitrile libre en solution a été clairement observée sur le spectre proton, indiquant une interaction directe de l'amine avec le complexe. L'obtention d'une structure cristallographique a bien mis en évidence la formation d'un nouveau complexe [JohnPhosAuNH₂R]⁺[SbF₆]⁻, qui s'est avéré être quasiment inactif en catalyse. La comparaison de l'aniline avec la *para*-anisidine et la *n*-butylamine leur a permis de montrer que plus l'amine utilisée est basique, moins le complexe résultant est actif.

¹⁹³ Zhdanko, A.; Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7760.

¹⁹⁴ Young, P. C.; Green, S. L. J.; Rosair, G. M.; Lee, A.-L. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 9645.

¹⁹⁵ Nous nous concentrerons sur les amines dans ce chapitre, mais la mise en évidence d'un complexe diauré possédant un soufre pontant à partir d'un catalyseur d'or(I) en présence de thiol permet d'expliquer les moins bons résultats observés en catalyse en présence de ce type de nucléophile.

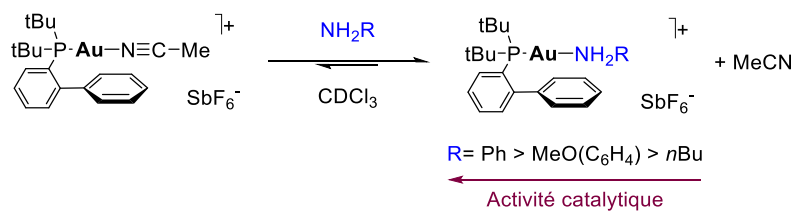


Schéma 111 – Formation d'un complexe d'or(I) inactif en présence d'amines

L'utilisation d'amines « désactivées » est donc primordiale pour être compatible avec les complexes d'or. En effet, les amines moins basiques comme le phénylamide ou les amines protégées par un groupement Boc ou tosylé ne forment pas le complexe désactivé précédemment décrit d'après les mêmes travaux de Lee. Ces groupements sont donc très fréquemment utilisés lors de réarrangements catalysés à l'or en présence de molécules azotées.

I.2. Les sulfonyles: Groupements protecteurs... mais également acteurs

Le choix que nous avons fait d'utiliser des sulfonyles comme groupements protecteurs de l'azote sur les substrats azétidines étudiés au chapitre précédent n'est donc pas un hasard. En effet, ceux-ci sont attractifs de par la facilité avec laquelle ils peuvent être introduits sur nos molécules de départ, à partir du chlorure de sulfonyle correspondant en milieu basique. Ils se révèlent également être résistants à de nombreuses conditions, permettant leur insertion en tout début de synthèse et évitant ainsi l'élaboration d'étapes de synthèse successives impliquant la purification d'amines libres. De plus, leur effet électroattracteur permet de diminuer la basicité de l'amine, tout en permettant quand même à l'azote de rester assez nucléophile pour montrer une réactivité.

Cependant, il existe bien entendu des inconvénients à l'utilisation de ces groupements. En effet, la déprotection de ceux-ci est souvent compliquée et requiert des conditions fortement réductrices ou basiques, peu compatibles avec des molécules complexes possédant des fonctions sensibles.¹⁹⁶ Pour cette raison, les nombreuses méthodes de synthèse catalysées à l'or à partir de dérivés azotés protégés par des groupements sulfonyles, bien qu'efficaces pour la formation de structures complexes, ne débouchent que très rarement sur des applications en synthèse totale (voir Chapitre 1 – III.2.).

L'étude de la réactivité d'amines secondaires sulfonylées en catalyse à l'or nous a paru une alternative judicieuse à ces problèmes en mettant au point des conditions nous permettant de tirer profit des propriétés électroniques de ces groupements protecteurs. En effet, le fait d'ajouter une amine tertiaire sur un alcyne permet la formation d'un intermédiaire de type ammonium (Schéma 112 - droite).¹⁹⁷ Ce type d'intermédiaire devrait offrir plus de possibilités en termes de réactivité que le

¹⁹⁶ a) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236. b) Yoshida, S.; Igawa, K.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358.

¹⁹⁷ Exemple de ce type d'ammoniumation: Zeng, X.; Kinjo, R.; Donnadiu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 942.

produit énamine qui serait obtenu à partir d'une amine secondaire après protodéauration (Schéma 112 - gauche). En effet, l'absence de proton disponible pour effectuer la protodéauration dans le cas d'amines tertiaires permet d'envisager différentes voies de régénération du catalyseur en présence de nucléophiles externes protiques ou non, comme le suggèrent les résultats du Chapitre 3.

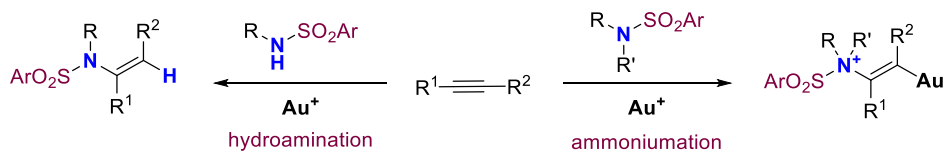


Schéma 112 – Ammoniumation vs hydroamination d'alcynes catalysée à l'or

II. Synthèse de systèmes azabicycliques en catalyse à l'or par une réaction de désulfonylation originale

II.1. Sélectivité de l'addition nucléophile : carbone ou soufre ?

Au cours du chapitre précédent, nous avons mis en évidence une réactivité particulière des *N*-sulfonylazétidinyl ynones en catalyse à l'or (Schéma 113). En effet, en présence de phénol comme nucléophile externe, la pyrrolin-4-one attendue n'est pas formée mais une désulfonylation est observée si la réaction est chauffée à 70 °C dans le dichloroéthane, formant le produit 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-én-4-one **24a**. Ce même produit est également formé à partir de l'azétidine *N*-nosylée **21c**, à température ambiante en présence de méthanol, mais de manière concomitante avec la pyrrolinone **26f**.

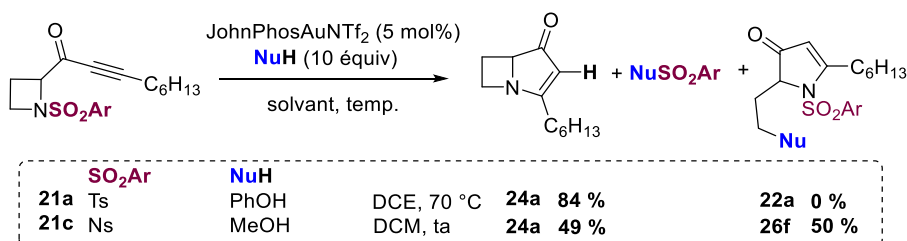


Schéma 113 – Premières observations du produit azabicyclique issu d'une réaction de désulfonylation

Cette réaction permet d'obtenir le produit d'hydroamination formelle de l'alcyne de départ par l'azétidine, à partir d'une amine tertiaire dont la déprotection se fait au cours du réarrangement. Les produits de type azabicyclohepténone obtenus via cette cyclisation sont très intéressants d'un point de vue biologique car très proches de leurs analogues en série β -lactame qui constituent la famille des

antibiotiques carbapénèmes.¹⁹⁸ Peu d'exemples de dérivés de 1-azabicyclohepténone sont connus dans la littérature à l'heure actuelle,¹⁹⁹ nous encourageant à essayer d'étudier plus en détails les conditions réactionnelles qui nous permettraient d'aller sélectivement vers la formation de ces produits.

Afin d'y parvenir, il nous a semblé plus judicieux de travailler sur le type de nucléophile capable de désulfonyler des molécules portant des groupements tosyloxy, plutôt que d'optimiser les conditions réactionnelles sur les substrats nosylés. En effet, ce groupement électroattracteur semble sans surprise rendre plus facile l'addition du nucléophile sur le soufre, mais les dérivés sulfonylés possédant un groupement nitro sont bien moins répandus dans la littérature que leurs analogues méthylés car plus labiles, diminuant alors le potentiel synthétique de notre réarrangement.

II.2. Développement de la réaction d'amination désulfonylante

II.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

II.2.1.1. Variation du catalyseur: ligand et contre-ion

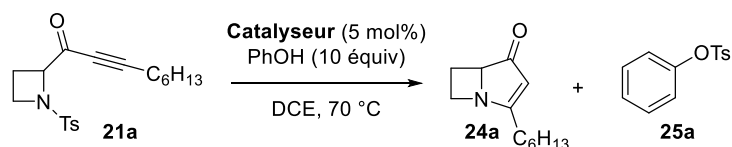
A partir de l'azétidinyloxyne **21a**, le produit **24a** a été formé en utilisant des catalyseurs possédant des ligands et des contre-ions variés en présence de 10 équivalents de phénol comme nucléophile à 70 °C dans le dichloroéthane (Tableau 10). Ainsi, le catalyseur de Gagosz permet d'obtenir 50 % de **24a** en 5 heures (Tableau 10 – Entrée 1). L'utilisation de phosphines moins électrodonneuses (Tableau 10 – Entrées 2 et 3), de type biaryle (Tableau 10 – Entrée 5) ou encore un ligand de type NHC (Tableau 10 – Entrée 4) avec le contre-ion triflimidate n'a pas permis d'améliorer ce rendement de façon significative. Un rendement similaire a été obtenu avec la tricyclohexylphosphine, dans un temps de réaction significativement plus court (Tableau 10 – Entrée 6 vs 1).

La variation du contre-ion semble avoir un impact plus important que le ligand sur l'issue de la réaction. En effet, les résultats obtenus avec le contre-ion SbF_6^- , conduisant généralement à des catalyseurs très réactifs, ont été très décevants (Tableau 10 – Entrée 7). A l'inverse, la combinaison de l'anion tétrafluoroborate avec le ligand tricyclohexylphosphine a permis d'isoler **24a** avec un très bon rendement de 87 % en 30 minutes (Tableau 10 – Entrée 10). Aucune réaction n'a été observée en l'absence d'or cationique (Tableau 10 – Entrée 11), tandis que le sel de tétrafluoroborate d'argent a permis la formation de 10 % de pyrrolin-4-one **221** provenant de l'addition d'eau présente dans le sel

¹⁹⁸ a) Papp-Wallace, K. M.; Endimiani, A.; Taracila, M. A.; Bonomo, R. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4943
b) Birnbaum, J.; Kahan, F. M.; Kropp, H.; Macdonald, J. S. *Am. J. Med.* **1985**, *78*, 3.

¹⁹⁹ a) Hemming, K.; Khan, M. N.; Kondakal, V. V. R.; Pitard, A.; Qamar, M. I.; Rice, C. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 126. b) Stierli, F.; Prewo, R.; Bieri, J. H.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1366. Pour un exemple de réarrangement d'azabicyclo[3.2.0]hepténone en azabicyclo[4.2.1]nonène, voir c) Hemming, K.; O'Gorman, P. A.; Page, M. I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 425.

d’argent lui-même, mais aucune trace de **24a**. Dans tous les cas où **24a** se forme, le phénol tosylé **25a** a également été isolé.



Entrée	Catalyseur (5 mol %)	Temps (h)	Rdt 24a (%)
1	PPh ₃ AuNTf ₂	5	50
2	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂	5	34
3	LAuNTf ₂ ^a	6	5 + dégradation
4	IPrAuCl/AgNTf ₂	24	12 + dégradation
5	JohnPhosAuNTf ₂	3	48
6	Cy ₃ PAuNTf ₂	1	49
7	Ph ₃ PAuCl/AgSbF ₆	2,5	32
8	Ph ₃ PAuCl/AgPF ₆	1,5	49
9	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	1,5	66
10	Cy₃PAuCl/AgBF₄	0,5	87
11	-	24	Pas de réaction
12	AgBF ₄	5	10 % de 22l

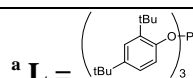


Tableau 10 – Etude des différents catalyseurs à l’or pour la désulfonation

II.2.1.2. Influence du nucléophile

A partir des résultats précédemment obtenus en présence de phénol, différents dérivés de phénol ont été étudiés afin d’analyser l’impact de substituants électroattracteurs ou donneurs sur l’efficacité de la réaction (Tableau 11). Les conditions pour effectuer ces tests correspondent aux meilleures définies précédemment, à savoir le catalyseur PCy₃AuCl/AgBF₄ (5 mol%) dans le dichloroéthane à 70 °C (Tableau 11 – Entrée 1).

Entrée	arylOH (équiv)	pKa	Temps (h)	24a (%)
1	PhOH (10)	9,95	0,5	84
2	<i>p</i> (MeO)PhOH (10)	10,20	2,5	60
3	<i>p</i> (Cl)PhOH (10)	9,38	0,5	83
4	<i>p</i> (NO ₂)PhOH (10)	7,14	0,5	72
5	<i>m</i> (NO ₂)PhOH (10)	8,35	0,1	86
6	<i>m</i> (NO ₂)PhOH (2)		0,75	81
7	<i>m</i> (NO ₂)PhOH (1,1)		1,5	71
8	<i>m</i>(NO₂)PhOH (2)		2	81^a
9	-		6	- ^b

^aRéaction chauffée à 30 °C. ^bLa pyrrolin-4-one **22l** a été obtenue avec 15% de rendement.

Tableau 11 – Etude de différents dérivés de phénol pour la réaction de désulfonation

L'addition d'un groupement donneur méthoxy en *para* a provoqué une baisse de rendement et un allongement du temps de réaction puisque **24a** a été isolé avec 60 % de rendement en deux heures et demie (Tableau 11 – Entrée 2 vs 1). Des groupements électroattracteurs ont alors été étudiés à commencer par le chlore, qui a montré une réactivité similaire au phénol (Tableau 11 – Entrée 3). Le *para*-nitrophénol s'est montré moins efficace que le phénol (Tableau 11 – Entrée 4), tandis que son analogue *mé*ta-substitué a permis d'obtenir le meilleur rendement de la série en seulement quelques minutes (Tableau 11 – Entrée 5). Le nombre d'équivalents de nucléophile ayant été choisi par comparaison avec les conditions de formation de pyrrolin-4-ones (voir Chapitre 3 – Tableau 8), nous avons ensuite tenté de diminuer celui-ci afin d'optimiser les conditions. Ainsi, la diminution à 2 équivalents est possible sans grande perte de rendement (Tableau 11 – Entrée 6), ce qui n'est plus le cas en présence d'un équivalent de *mé*ta-nitrophénol (Tableau 11 – Entrée 7). La température peut également être réduite à 30 °C, la réaction est alors plus lente mais fournit le produit **24a** avec rendement équivalent de 81 % (Tableau 11 – Entrée 8 vs 6).

II.2.2. Etude du champ d'application de la réaction

Une fois les conditions optimales en main, différents substrats ont été engagés avec deux équivalents de *mé*ta-nitrophénol comme nucléophile externe et 5 mol% de PCy₃AuCl/AgBF₄ dans le dichloroéthane à 30 °C, afin de fournir les azabicyclohepténones **24** correspondantes (Schéma 114).

Le substrat nosylé **21c** a réagi plus lentement dans ces conditions que son analogue tosylé **21a** puisqu'il a été nécessaire de chauffer la réaction à 70 °C pendant 4 heures. Le même produit **24a** a néanmoins pu être isolé avec 71 % de rendement. En présence du groupement méthoxybenzènesulfonyle plus donneur sur l'azétidine **21b**, la réaction reste efficace et 63 % de rendement ont été obtenus en une heure et demie dans ce cas.

La substitution de l'alcyne semble à nouveau avoir assez peu d'influence sur la réaction, puisque les azabicycles **24c**, **24d**, **24e** et **24f** ont pu être obtenus avec des rendements supérieurs à 65 % à partir des azétidinyl ynones correspondantes **21d**, **21e**, **21g** et **21f** en des temps de réaction allant de 1 à 4 heures au maximum dans le cas du produit **24e** possédant un second groupement alcyne. Il convient de noter ici que dans aucun des exemples étudiés, le produit issu de l'addition du *mé*ta-nitrophénol sur le carbone en α de l'azote de l'intermédiaire azétidinium bicyclique n'a été observé.

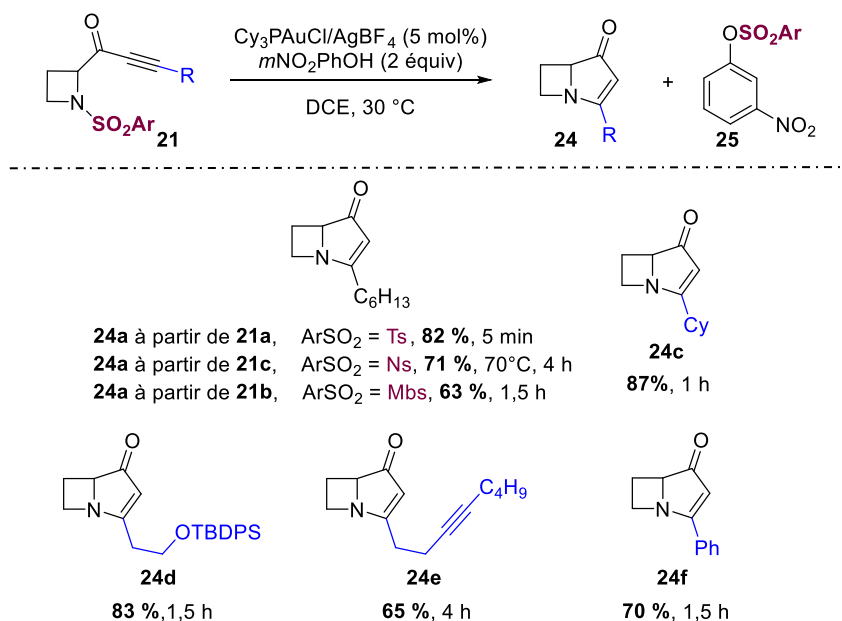


Schéma 114 – Variation des substituants de l'alcyne et du type de groupements sulfonyles

Le produit azabicyclique substitué par un phényle **24f** a permis l'obtention de cristaux. Sa structure a été analysée aux rayons X, confirmant le squelette azabicyclique de nos produits désulfonylés (Schéma 115).

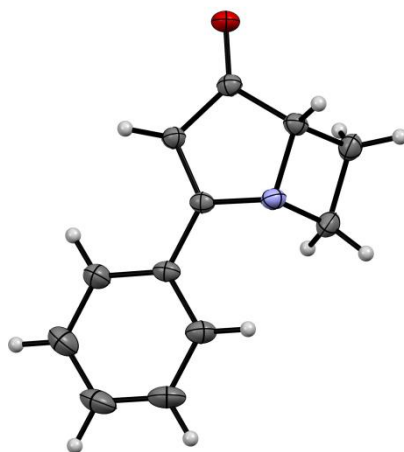


Schéma 115 – Structure de 24f obtenue par diffraction des rayons X

II.2.3. Hypothèse mécanistique

D'un point de vue mécanistique, la généralisation de cette réaction de désulfonylation confirme le passage par l'intermédiaire ammonium bicyclique déjà proposé au chapitre précédent pour la formation de pyrrolin-4-ones (Schéma 116). En effet, après une activation de type π de la triple liaison de **A** par l'or cationique, l'addition de l'azote de l'azétidine permet d'obtenir un intermédiaire azétidinium **B**. Celui-ci subit l'addition nucléophile du *mé*ta-nitrophénol **C** de façon sélective sur

l'atome de soufre, formant ainsi le vinyl-or **D**. Celui-ci sera finalement protodémétallé grâce au proton résiduel amené par le dérivé phénolique **E**, afin de fournir l'azabicyclohepténone **F** attendue, ainsi que le *mé*ta-nitrophénol sulfonyle **G**.

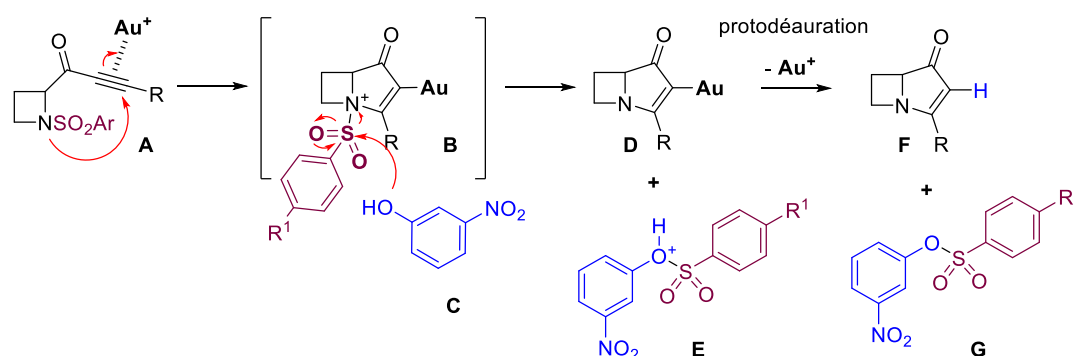


Schéma 116 – Mécanisme de la désulfonation catalysée à l'or

La réaction de désulfonation que nous venons de décrire, sans précédent en catalyse à l'or, permet de contourner certaines des limitations pouvant être rencontrées lors d'hydroaminations directes d'alcynes. En effet, celles-ci sont souvent rendues compliquées par l'utilisation d'amines trop basiques et nécessitent donc d'adapter spécifiquement le substrat pour permettre une bonne réactivité en présence d'or cationique.

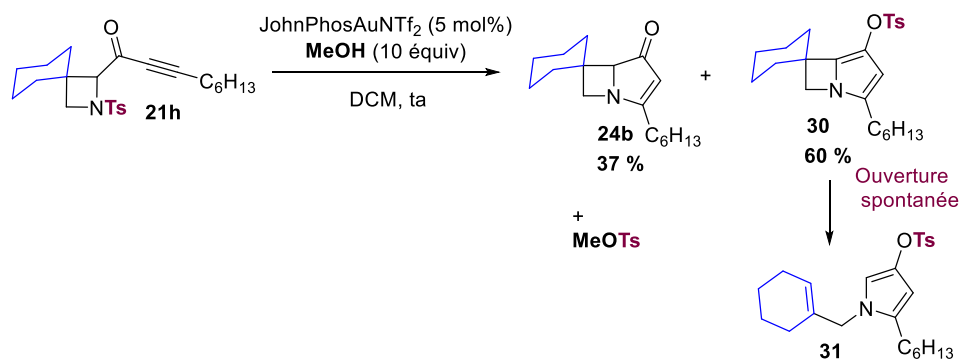
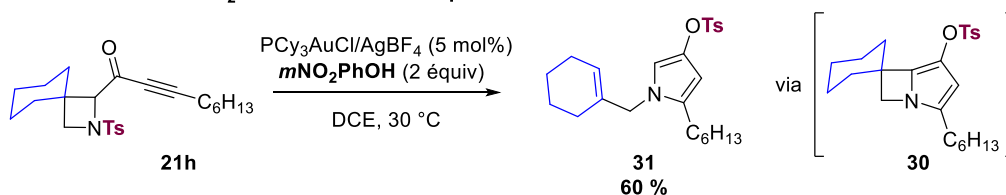
Notre méthode permet une réaction d'hydroamination formelle à partir d'une amine secondaire sulfonyle. Nous avons pu déterminer expérimentalement que les dérivés phénoliques s'additionnaient de façon sélective sur le soufre dans nos conditions réactionnelles. Parmi ceux-ci, le *mé*ta-nitrophénol s'est montré le plus efficace pour cliver le groupement sulfonyle au cours du réarrangement et apporter le proton nécessaire à l'ultime étape de protodéauration.

III. Et sans nucléophile ?

III.1. Azétidinylnone spiranique: l'exception qui confirme la règle

Intrigués par le résultat obtenu au cours du chapitre précédent avec l'azétydine substituée par un cyclohexyle spiranique **21h** (Schéma 117 – haut), nous avons voulu étudier le comportement de celle-ci en présence de *mé*ta-nitrophénol (Schéma 117 – bas). Dans ce cas, aucun produit de désulfonation n'a été observé, ni de *mé*ta-nitrophénol tosylé **25b**, mais le produit **31** issu de l'ouverture de **30** a été isolé avec un bon rendement de 60 %. Ce résultat semble montrer que l'encombrement stérique empêche l'approche du nucléophile externe, qui est dans ce cas plus volumineux que le méthanol dont l'addition avait été observée sur le soufre dans le chapitre 3. Seule la migration du tosylate est alors possible afin de clore le cycle catalytique et régénérer l'or cationique.

Précédents résultats avec MeOH comme nucléophile externe

Résultats avec *m*NO₂PhOH comme nucléophile externeSchéma 117 – Réarrangement de l’azétidinyl ynone **21h** en présence de *m*étra-nitrophénol

III.1.1. Exemples de migration de groupement sulfonyle dans la littérature

Différentes réactions de migration de groupements sulfonyles ont déjà été rapportées dans la littérature. Des exemples de migration d’un carbone vers un carbone,²⁰⁰ d’un azote vers un carbone²⁰¹ et d’un azote vers un oxygène sont possibles. Cependant, les exemples en présence de catalyseurs à l’or sont assez rares.

III.1.1.1. Migration d’un azote vers un oxygène

La plupart des réactions décrivant la migration d’un sulfonyle en 1,3 d’un azote vers un oxygène implique des substrats dérivés de pyridinones *N*-sulfonylées, pour lesquelles la migration permet l’aromatisation et est donc favorisée en présence d’un acide de Lewis ou de températures élevées (Schéma 118).²⁰²

²⁰⁰ a) Baechler, R. D.; Bentley, P.; Deuring, L.; Fisk, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2269. b) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Raj, P. *Sulfur Rep.* **1999**, *22*, 49. c) Matsumoto, S.; Kishimoto, T.; Ogura, K. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 134. d) Chang, M.-Y.; Cheng, Y.-C.; Lu, Y.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6252.

²⁰¹ Thermale: a) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6940. b) DeKorver, K. A.; Johnson, W. L.; Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Dai, H.; Deng, J.; Lohse, A. G.; Zhang, Y.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5092. c) Padmanaban, M.; Carvalho, L. C. R.; Petkova, D.; Lee, J.-W.; Santos, A. S.; Marques, M. M. B.; Maulide, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5994. Catalysée par un acide de Lewis: a) Kimura, M.; Horino, Y.; Mori, M.; Tamaru, Y. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 9686. b) Lee, Y. T.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4698. c) Prasad, B.; Adepu, R.; Sandra, S.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Deora, G. S.; Misra, P.; Pal, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10434. En milieu basique: a) Yu, X.; Xin, X.; Wan, B.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4895. b) Ji, F.; Peng, H.; Zhang, X.; Lu, W.; Liu, S.; Jiang, H.; Liu, B.; Yin, B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2092.

²⁰² a) Fujita, R.; Watanabe, K.; Ikeura, W.; Ohtake, Y.; Hongo, H.; Harigaya, Y.; Matsuzaki, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8841. b) Hiroya, K.; Jouka, R.; Katoh, O.; Sakuma, T.; Anzai, M.; Sakamoto, T. *Arkivoc* **2003**, *8*, 232. c) Hodgson, R.; Majid, T.; Nelson, A. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2002**, *14*, 1631. d) Teyssot, M.-L.; Lormier, A.-T.; Chataigner, I.; Piettre, S. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2364. e) Hodgson, R.; Kennedy, A.; Nelson, A.; Perry, A. *Synlett* **2007**, 1043. f) Kipassa, N. T.; Okamura, H.; Kina, K.; Hamada, T.; Iwagawa, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 815. g) Chou, S.-S. P.; Wang, H.-C.; Chen, P.-W.; Yang, C.-H.

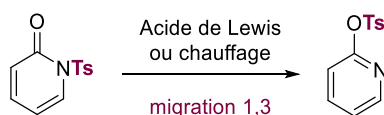


Schéma 118 –Migrations 1,3 de sulfonyles d'un azote vers un oxygène

III.1.1.2. Migration en présence d'un catalyseur à l'or

La migration de sulfonyles en catalyse à l'or a déjà été décrite à plusieurs reprises au cours de réarrangements de substrats *ortho*-alcynyl-*N*-sulfonylanilines par le groupe de Yamamoto *et coll.* (Schéma 119).²⁰³ En présence du sel d'or(III) AuBr₃, la formation d'un produit indolique à partir de ces substrats est observée, ainsi que la migration du sulfonyle de l'azote vers le carbone C₃, permettant ainsi la déauration de l'intermédiaire vinyl-or formé après la cyclisation. Lors de cette étude, d'autres isomères issus de la migration du sulfonyle en position 4 ou 6 du cycle aromatique ont été observés selon les conditions, expliquant les rendements parfois plus faibles sur certains composés.

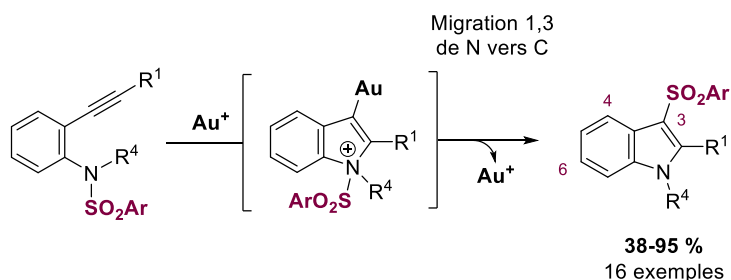


Schéma 119 – Migration de groupement sulfonyle en 1,3 de l'azote vers le carbone à partir d'alcynylanilines catalysée à l'or(III)

Plus récemment, d'autres groupes ont mis en avant ce type de migration 1,3 de sulfonyles sur des substrats acycliques cette fois, pour justifier la formation de pyrroles tétrasubstitués sulfonylés en position 3 (Schéma 120).^{189d} Ainsi, de nombreux exemples diversement substitués ont pu être obtenus avec de bons rendements en présence de 5 mol% d'un catalyseur d'or possédant un ligand de type NHC en 18 heures à 80 °C.

Tetrahedron **2008**, *64*, 5291. h) Mertens, M. D.; Pietsch, M.; Schnakenburg, G.; Gütschow, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8966. i) Stark, D. G.; Morrill, L. C.; Yeh, P.-P.; Slawin, A. M. Z.; O'Riordan, T. J. C.; Smith, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11642. Exemple unique de migration 1,4 : Boominathan, S. S. K.; Senadi, G. C.; Vandavasi, J. K.; Chen, J. Y.-F.; Wang, J.-J. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 3193.

²⁰³ a) Nakamura, I.; Yamagishi, U.; Song, D.; Konta, S.; Yamamoto, Y. *Chem. - Asian J.* **2008**, *3*, 285. b) Nakamura, I.; Yamagishi, U.; Song, D.; Konta, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284.

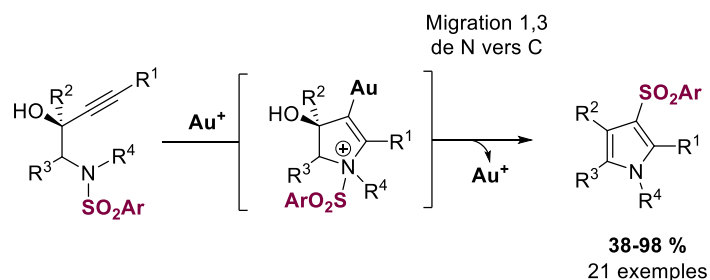


Schéma 120 – Aminocyclisation à l'or suivie d'une migration 1,3 du groupement sulfonyle

Finalement, un troisième exemple de ce type de migration a été rapporté par Shin *et coll.* à partir d'hydroxylamines sulfonylées, permettant la formation de nitrones après une cyclisation 5-*endo-dig* de l'amine sur l'alcyne suivie par une migration du sulfonyle en 1,3 en présence de JohnPhosAuNTf₂ à 60 °C en des temps de réaction allant de 1 à 24 heures.²⁰⁴

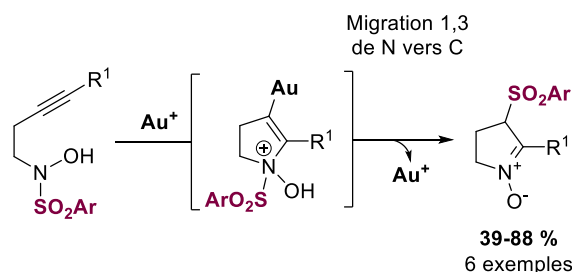


Schéma 121 – Synthèse de nitrones à partir d'hydroxylamines N-sulfonylées impliquant une migration 1,3 de sulfonyle

Ces trois exemples sont à ce jour les seules migrations de sulfonyles catalysées à l'or ayant été rapportées dans la littérature et il est important de noter que dans tous les cas, le sulfonyle permet la déauration par création d'une nouvelle liaison carbone-soufre, remplaçant la liaison carbone-or formée au cours du mécanisme.

D'autres groupements présents sur le substrat de départ peuvent également permettre d'effectuer cette déauration, souvent par la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone (Schéma 122). Ce phénomène, connu depuis longtemps et fortement étudié avec d'autres métaux comme le platine ou le palladium notamment,²⁰⁵ reste encore assez peu courant en chimie de l'or.²⁰⁶

²⁰⁴ Yeom, H.-S.; So, E.; Shin, S. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 1764.

²⁰⁵ Carboaminations d'alcynes: Exemples au palladium : Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001. Exemples au platine: a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024. b) Shimada, T.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546.

²⁰⁶ a) Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473. b) Dubé, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062.

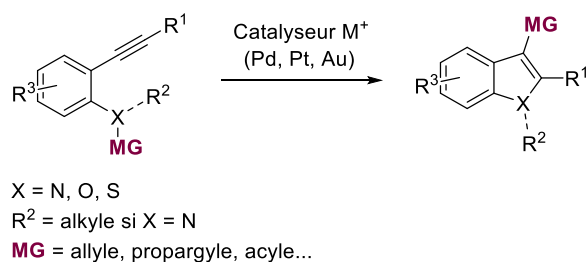


Schéma 122 – Exemples de groupements capables de démétaller des espèces vinyliques de palladium, de platine ou d'or par migration

Finalement, d'autres réactions ont montré un piégeage possible par le silicium, impliquant également la migration d'un groupement au sein de la molécule.²⁰⁷

III.1.2. Objectifs : création d'un nucléophile interne

Le *mé*ta-nitrophénol ne semblant jouer aucun rôle lors de la transformation de **21h** en **31** (Schéma 117), nous avons alors voulu explorer le potentiel des azétidinylnones *N*-sulfonylées en l'absence de nucléophile externe pour effectuer ce type de migration (Schéma 123). En effet, en présence d'or, la formation de l'intermédiaire ammonium bicyclique a lieu, mais en l'absence de nucléophile externe à la molécule, un équilibre céto-énolique peut être envisagé, créant ainsi un énol pouvant jouer le rôle de nucléophile.

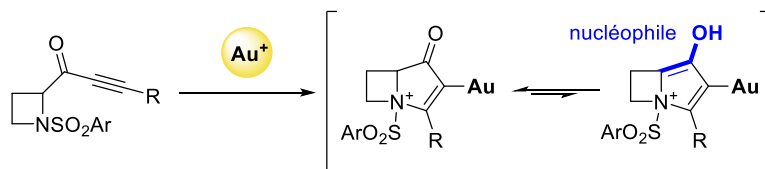


Schéma 123 – Formation d'un nucléophile interne par équilibre céto-énolique

Malheureusement, le substrat spiranique **21h**, du fait de son fort encombrement stérique et/ou de sa conformation plus ou moins bloquée, est le seul dérivé d'azétidine sur lequel nous avons observé une telle réactivité. Dans les autres cas, la dégradation complète du substrat est observée en présence d'un complexe d'or à température ambiante.

Le fait que l'énol que l'on envisage de former soit situé en jonction de cycle dans un environnement très contraint peut être à l'origine de cette dégradation formant en solution un mélange d'espèces extrêmement tendues et réactives.

²⁰⁷ Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4081.

Pour pallier ce problème, nous avons alors envisagé la transposition de cette réaction à des substrats ynones possédant cette fois un cycle azoté à 5 ou 6 chaînons, afin de diminuer les contraintes et favoriser l'équilibre céto-énolique.

III.2. Synthèse d'alcynezacycles à 5 ou 6 chaînons

Afin de préparer ces nouveaux substrats, nous avons adapté les conditions de contraction formelle permettant l'accès aux azétidines diversement fonctionnalisées (Chapitre 3 – I.1.2.)¹³⁶ à des cycles de taille supérieure. L'intérêt synthétique que représente cette réaction pour la construction de briques de base azotées nous a poussés à étendre son champ d'application vers la formation de cycles à 5, 6 et 7 chaînons.

III.2.1. Extension de la méthode de contraction à partir de cycles azotés à 6, 7 et 8 chaînons

Pour ce faire, les 2-azocan-, 2-azépan- et 2-pipéridinone commerciales ont été sulfonylées pour donner les lactames **37** puis soumises aux conditions de monobromation précédemment décrites dans le cas des cycles à 5 chaînons (Schéma 124). Les produits bromés **38** correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements, la taille de cycle ne semblant pas influencer sur l'efficacité de la bromation. Seule l'azépanone portant un groupement nosyle sur l'azote n'a pas permis d'obtenir **38c** avec un rendement supérieur à 39 %.

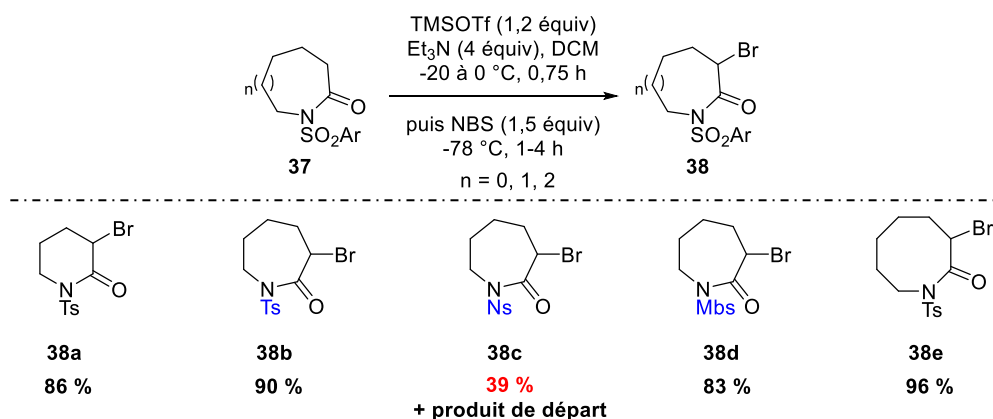


Schéma 124 – Bromation de 2-pipéridin-, 2-azépan- et 2-azocanones

Ces différents lactames ont ensuite été soumis aux conditions de contraction de cycle, en présence de carbonate de potassium et de méthanol comme nucléophile (Schéma 125). La formation du *N*-tosyl prolinat **39a** à partir de son analogue bromé à 6 chaînons s'est révélé être très efficace puisqu'il a pu être obtenu avec 98 % de rendement. Toutes les contractions des 2-azépanones pour former les cycles à 6 **39b**, **39c** et **39d** correspondants ont permis d'isoler ceux-ci avec des rendements élevés compris entre 85 et 99 %, quel que soit le groupement sulfonyle sur l'azote.

Un résultat légèrement différent a été observé dans le cas des cycles à 8 chaînons. En effet, trois produits différents ont été obtenus dans ce cas, dont le cycle à 7 attendu mais seulement à l'état de traces. Le produit majoritaire de cette réaction s'est avéré être le produit linéaire **40** résultant de l'ouverture de l'azocanone par le méthanol, prouvant que la substitution du brome par fermeture du cycle est défavorisée dans le cas d'un chaîne carbonée si longue. Le dernier produit **41** isolé lors de cette réaction corrobore cette observation. Celui-ci, constitué par un cycle à 6 chaînons substitué par un carbone secondaire exocyclique, provient vraisemblablement de l'élimination du brome sur le produit linéaire **40**, créant ainsi une double liaison sur laquelle peut s'effectuer une addition de type Michaël intramoléculaire de la tosylamine.

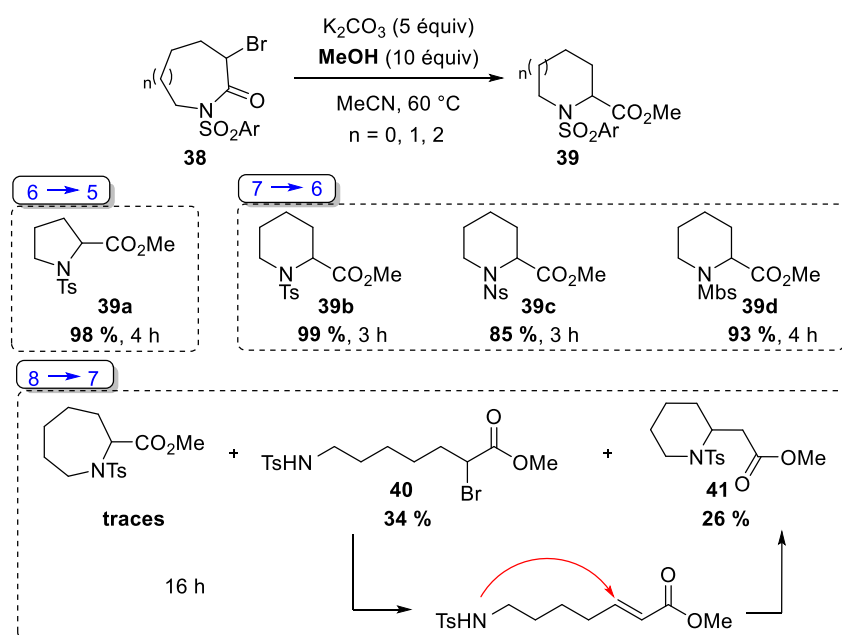


Schéma 125 – Premiers tests de contraction de cycles à 6, 7 et 8 chaînons

La réaction de contraction semble donc être adaptable à des hétérocycles de taille variable. Un travail sur les conditions pourrait permettre de favoriser le produit d'addition de Michaël dans le cas des dérivés d'azocanes. L'étude de différents groupements protecteurs de l'azote pourrait également être envisagée, de même que l'adaptation de cette réaction à des dérivés oxygénés, pour élaborer un accès facilité aux oxétanes par exemple.

III.2.2. Synthèse d'ynones pour leur étude en catalyse à l'or(I)

Afin d'obtenir les substrats ynones pouvant être étudiés en catalyse, nous avons suivi la même démarche que dans le cas des azétidines en synthétisant les amides de Weinreb intermédiaires à partir des esters **39** obtenus suite à la contraction (Schéma 126). D'autres dérivés à 5 chaînons portant un groupement Ns **42a** et Mbs **42b** ont été synthétisés directement à partir de la proline. Le dérivé **42c** a

quant à lui été obtenu partir de la α -méthylproline.²⁰⁸ L'utilisation d'un excès d'amine de Weinreb ainsi que de chlorure d'*isopropyle* magnésium a été nécessaire dans le cas de ces cycles à 5 ou 6 chaînons afin d'obtenir les produits souhaités avec d'excellents rendements dans le cas des dérivés **43b** et **43f** portant un groupement méthoxybenzène sulfonyle, ou pour la pyrrolidine tosylée **43a**. Le manque de réactivité de certains substrats doit cependant être noté, notamment les dérivés nosylés **42c** et **39c** pour lesquels il n'a pas été possible d'atteindre une conversion complète et dont les amides **43c** et **43g** correspondants ont été obtenus avec un rendement très modeste d'environ 20 %. Le dérivé de la α -méthylproline **42c** a également été très difficilement transformé en l'amide **43d**, mais plus étonnamment encore, le cycle à 6 chaînons tosylé **39b** a montré une réactivité bien moindre en comparaison avec son analogue à 5 chaînons **39a** pour la formation de l'amide **43e**. Ces résultats plutôt surprenants ont néanmoins permis d'obtenir une bibliothèque d'amides pouvant être alcynylées afin de fournir les substrats attendus.

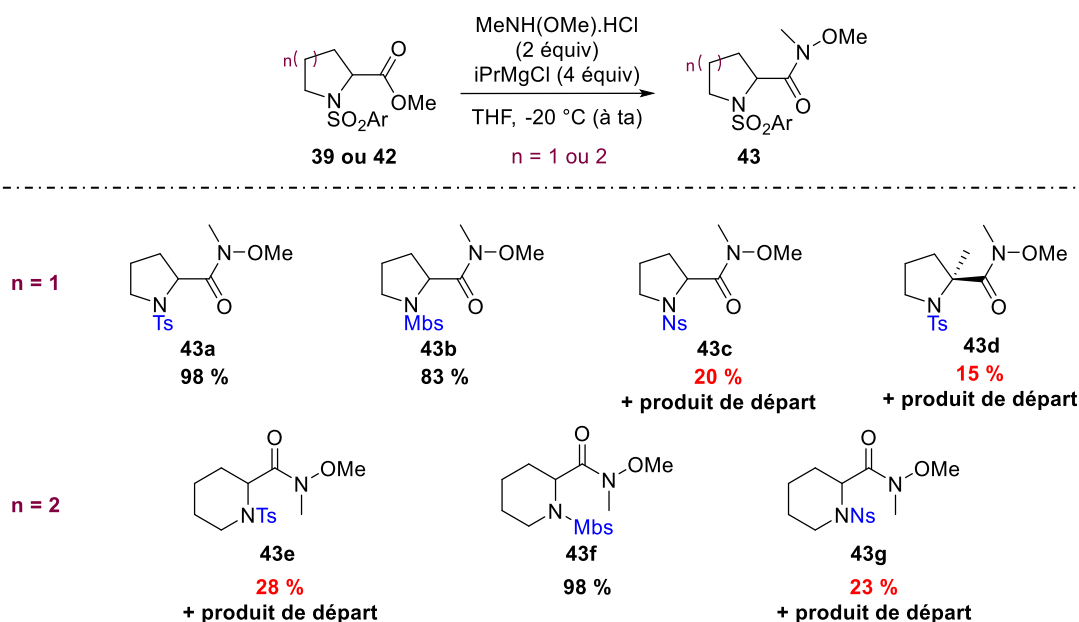


Schéma 126 – Synthèse d'amides de Weinreb à partir des pyrrolidines et pipéridines 2-carboxylées 39 et 42

Enfin, la dernière étape de synthèse vers l'obtention des substrats est l'alcynylation des amides de Weinreb dans les mêmes conditions qu'au chapitre 3, en présence de divers alcynures de lithium. Dans ce cas également, la transposition des conditions réactionnelles des azétidines aux cycles à 5 ou 6 chaînons n'a pas permis d'obtenir les ynones **44** avec de bons rendements et il a été nécessaire de doubler les quantités de réactifs ainsi que d'augmenter la température de -78 °C à température ambiante dans la plupart des cas (Schéma 127). Néanmoins, même dans ces conditions, certains produits n'ont pas pu être obtenus, tandis que des rendements très faibles ou excellents ont été obtenus

²⁰⁸ Voir la procédure détaillée pour l'obtention de ces 3 composés au Chapitre 6 – IV

pour d'autres. Cette différence de réactivité difficile à rationaliser puisque semblant être dépendante à la fois de la taille de l'azacycle de départ, du groupement sulfonyle sur l'azote, mais également de la substitution de l'alcyne nous a encouragés à envisager d'autres méthodes pour la synthèse de ce type de substrat qui sont encore en cours d'étude au sein du laboratoire.

Quoiqu'il en soit, 9 substrats **44** ont pu être synthétisés, possédant des groupements sulfonyles ainsi que des substituants divers et dont la réactivité a été ensuite étudiée en présence de complexes d'or.

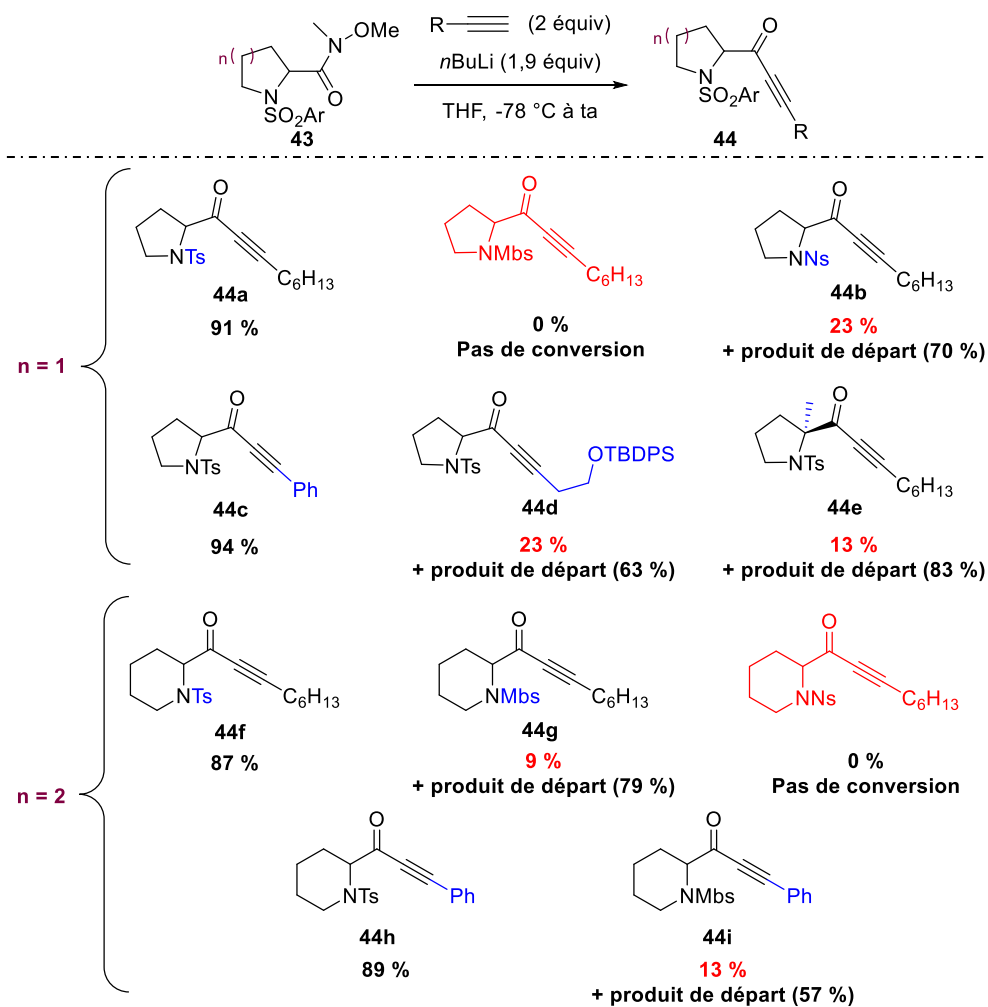


Schéma 127 – Alcylation des amides de Weinreb afin d'obtenir les substrats pyrrolidin- et pipéridinyl yones

III.3. Etude de la migration du groupement sulfonyle sur les pyrrolidinyl et pipéridinyl ynone

III.3.1. Champ d'application de la réaction

Les ynone **44** possédant des cycles azotés à 5 ou 6 chaînons précédemment synthétisées (Schéma 127) ont été solubilisées dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de 5 mol% du catalyseur de Gagosz ($\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$) et en l'absence de nucléophile externe. Dans tous les cas, les dérivés de pyrrolizidine ($n = 1$) ou d'indolizidine ($n = 2$) **45** ont été obtenus dans des temps très courts avec de très bons rendements (Schéma 128). La migration du sulfonyle de l'azote vers l'oxygène du carbonyle a été le seul produit observé pour tous les exemples étudiés et aucune différence notable en termes de réactivité lors de ce réarrangement n'a pu être relevée entre la migration d'un groupement tosyloxy, nosyloxy (**45a** par rapport à **45d**) ou méthoxybenzène sulfonyle (**45g** par rapport à **45e**, et **45h** par rapport à **45f**).

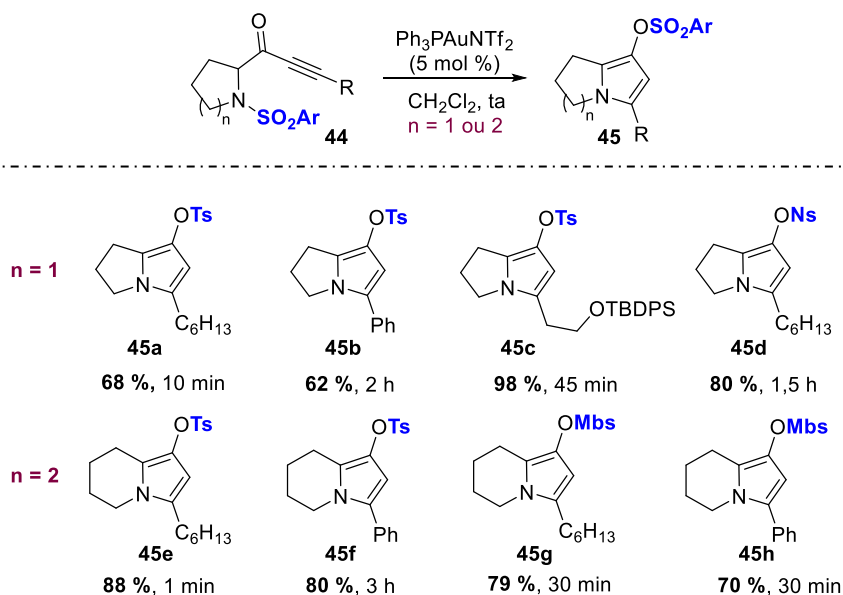


Schéma 128 – Variation de la taille de cycle, des substituants sur l'alcyne ainsi que du type de sulfonyle pour la réaction de migration à l'or(I)

La formation de cette nouvelle liaison oxygène-soufre a été confirmée par l'obtention d'une structure aux rayons X de l'indolizidine **45f** substituée par un groupement phényle.

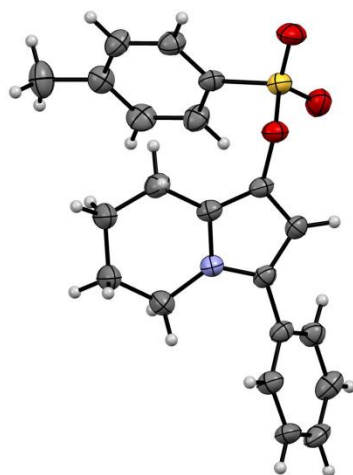


Schéma 129 – Structure de 45f obtenue par diffraction des rayons X

Ces substrats **44** à **5** ou **6** chaînons sont donc bien plus adaptés que leurs analogues **21** dérivés d'azétidine pour former les sulfonates de vinyl. Ces résultats sont particulièrement intéressants car ils représentent une réactivité nouvelle en catalyse à l'or, mais ils prouvent également que les groupes protecteurs de type sulfonyle peuvent être valorisés lors d'un réarrangement. De plus, la migration du sulfonyle n'a été en aucun cas observée vers le carbone C₃, résultat qui aurait pourtant pu provenir de la déauration de l'intermédiaire vinyl-or par le soufre au vu des précédents en catalyse à l'or dans la littérature (voir III.1.1.2.).

III.3.2. Hypothèses mécanistiques

D'après les résultats obtenus au cours du chapitre 3 mais également dans la première moitié de ce chapitre, il apparaît assez clair que le mécanisme de la réaction débute par l'activation π de la triple liaison par le catalyseur à l'or(I), suivie par une cyclisation *5-endo-dig* de la sulfonamide sur celle-ci. L'intermédiaire ammonium bicyclique résultant peut être en équilibre céto-énolique, créant ainsi à travers l'énol formé un nucléophile interne à la molécule. Celui-ci pourrait alors s'additionner sur le groupement sulfonyle d'un autre ammonium bicyclique, libérant alors le proton nécessaire à la déauration finale. Ce réarrangement pourrait également être considéré d'un point de vue mécanistique comme une sigmatropie 1,5 sur l'intermédiaire cétone α,β -insaturée ammonium bicyclique avant énolisation. Le produit résultant de la migration du groupement sur le carbonyle serait finalement stabilisé par énolisation, formant le même produit final.

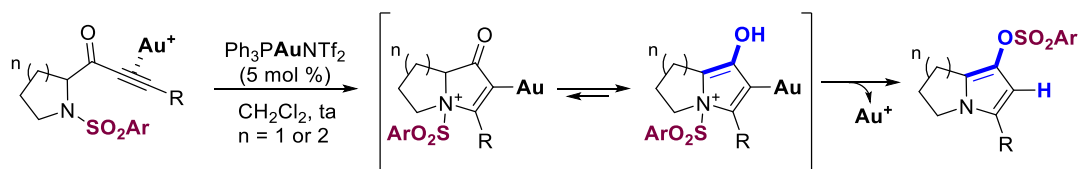


Schéma 130 – Hypothèses mécanistiques concernant la migration 1,5 de sulfonyle catalysée à l'or(I)

Afin d'obtenir de plus amples informations sur cette migration 1,5 du sulfonyle de l'azote vers l'oxygène, nous avons effectué une réaction croisée afin de déterminer si celle-ci se passe de façon intra- ou intermoléculaire (Schéma 131). Ainsi, un mélange 1:1 des ynones **44d** et **44b** a été mis dans les conditions réactionnelles précédemment décrites pour cette réaction de migration. La première possède un groupement tosylé et un alcyne substitué par une chaîne silylée. La seconde est protégée par un groupement nosyle et possède une chaîne alkyle simple. Seuls deux produits ont été obtenus à l'issue de la réaction sur 4 possibles, à savoir les produits **45c** et **45d** provenant de la migration intramoléculaire des groupements sulfonyles.

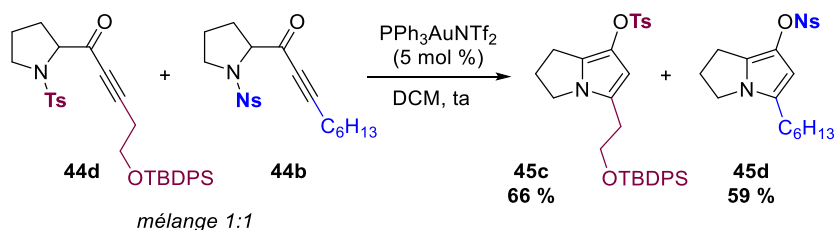


Schéma 131 – Réaction croisée pour étudier la migration inter- ou intramoléculaire du sulfonyle

Le spectre RMN du brut réactionnel (Schéma 132) de la réaction montre bien l'absence des deux autres produits qui proviendraient d'une migration intermoléculaire et la proportion ($\approx 1:1$) des produits **45c** et **45d** obtenus. La comparaison avec ces derniers préparés indépendamment lors de l'étude du champ d'application de la réaction permet de les identifier sans ambiguïté. Ce résultat très intéressant semble faire pencher la balance vers l'hypothèse d'un réarrangement sigmatropique 1,5 pour effectuer cette migration de sulfonyle.

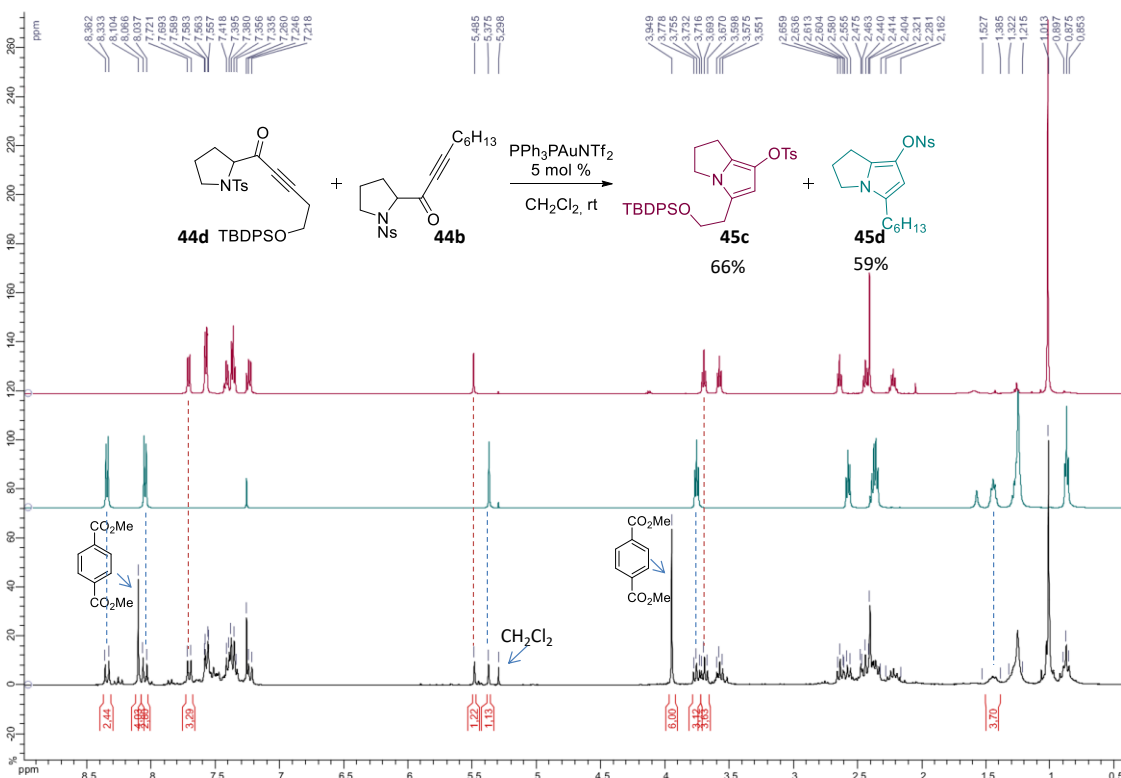


Schéma 132 – Spectre RMN ^1H brut de la réaction de migration croisée (noir), du produit **45d pur (vert) ainsi que du produit **45c** pur (rouge). Diméthyltéréphtalate = étalon interne**

Enfin, deux autres réactions de contrôle ont été réalisées afin d'apporter des informations mécanistiques complémentaires sur les deux réactions décrites au cours de ce chapitre. La première (Schéma 133 – Eq. 1) a été l'étude du substrat ynone à 5 chaînons **44a** dans les conditions optimales de désulfonylation mises au point sur les substrats azétidines en présence de *mé*ta-nitrophénol (Tableau 11). Dans ce cas, seul le produit **45a** de migration du tosylyle de l'azote vers l'oxygène est observé et isolé avec 90 % de rendement, prouvant que cette réaction intramoléculaire est beaucoup plus rapide que la désulfonylation intermoléculaire sur ces molécules. La deuxième stratégie a été de bloquer la position énolique de ce même substrat par un groupement méthyle pour obtenir **44e** afin d'éviter la formation de l'intermédiaire énolique et donc la migration potentielle du sulfonyle sur l'oxygène. Effectivement, la migration n'a pas été observée dans ce cas et seul le produit **46** de migration intermoléculaire avec le *mé*ta-nitrophénol a été isolé. Cette tétrahydro-1*H*-pyrrolizin-1-one **46** a été obtenue avec un rendement correct de 56 %, nécessitant une température de réaction un peu plus élevée (70 °C dans le dichloroéthane).

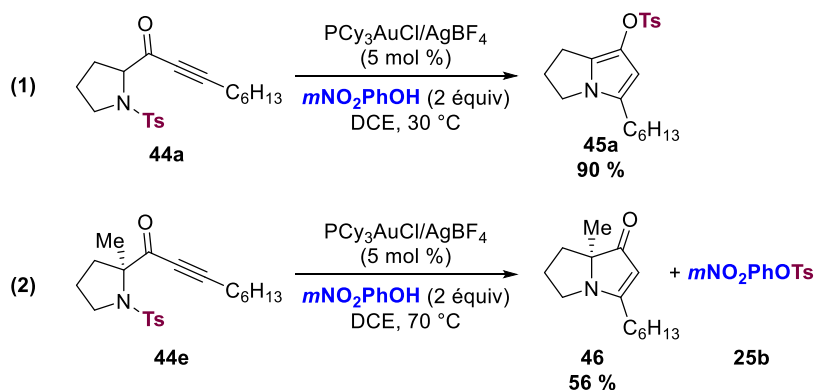


Schéma 133 – Contrôle de la désulfonation par la formation de l'intermédiaire énolique

Les deux réactions décrites au cours de ce chapitre nous ont permis de synthétiser des molécules possédant un corps azabicyclique de type hepténones ou encore dérivées de pyrrolizidine²⁰⁹ ou d'indolizidine.²¹⁰ Ces deux dernières grandes familles d'alcaloïdes sont très représentées dans la nature et notamment les pyrrolizidines dont plus de 200 exemples ont été isolés de plantes à ce jour et ont souvent montré une forte toxicité.²¹¹ Ces considérations nous ont encouragés à appliquer nos nouvelles méthodes à la synthèse d'alcaloïdes bicycliques. Notre premier choix s'est porté sur un dérivé de pyrrolizidine, la NP25302.

IV. Application synthétique de ces nouvelles méthodes de synthèse

IV.1. NP25302 : une molécule naturelle d'origine bactérienne

La molécule NP25302 a été isolée d'une souche de *Streptomyces* en 2003 par l'équipe de Takamatsu *et coll.*²¹² Plusieurs synthèses totales de cet alcaloïde de la famille des pyrrolizidines ont déjà été rapportées dans la littérature.²¹³ Une d'entre elles, décrite en 2011 par l'équipe de Robertson *et coll.* a particulièrement attiré notre attention. L'étape clé de cette synthèse est une addition nucléophile intramoléculaire d'un dérivé de proline sur un ester propiolique **H** (Schéma 134). Cette cyclisation 5-*endo-dig* permet la formation de la structure bicyclique pyrrolizidine du produit naturel.²¹⁴ La transformation de l'ester **I** en acide correspondant puis en azoture d'acyle à l'aide d'azoture de

²⁰⁹ Revues sur les dérivés de pyrrolizidines (isolement et/ou synthèse): a) Richard Liddell, *J. Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 363. b) Bhat, C.; Tilve, S. G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5405. c) Back, T. G.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4543. Exemples de synthèses de dérivés de pyrrolizidines catalysées à l'or : a) Hirner, J. J.; Roth, K. E.; Shi, Y.; Blum, S. A. *Organometallics* **2012**, *31*, 6843. b) Yang, T.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12070.

²¹⁰ Revues sur les dérivés d'indolizidines (isolement et/ou synthèse): a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191. b) Michael, J. P. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Elsevier, 2016; Vol. 75, pp 1–498. Exemples de synthèses de dérivés d'indolizidines catalysées à l'or : a) Peng, Y.; Yu, M.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5187. b) Lee, J.-H.; Kim, C.-J.; Rhee, Y.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 2867. c) Harada, S.; Moriguchi, E.; Kono, M.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6266. d) Li, X.; Xie, X.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3688. Pour des exemples de synthèses de produits naturels avec une étape clé à l'or : a) Cui, L.; Zhang, L. *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 113. b) Bates, R. W.; Dewey, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706.

²¹¹ Prakash, A. S.; Pereira, T. N.; Reilly, P. E. B.; Seawright, A. A. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* **1999**, *443*, 53.

²¹² Zhang, Q.; Schrader, K. K.; ElSohly, H. N.; Takamatsu, S. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2003**, *56*, 673.

²¹³ Duvall, J. R.; Wu, F.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8579.

²¹⁴ Stevens, K.; Tyrrell, A. J.; Skerratt, S.; Robertson, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5964.

diphénylphosphoryle permet la formation de l'intermédiaire **J**. Celui-ci est ensuite chauffé pour donner l'isocyanate, produit du réarrangement de Curtius, finalement acylé pour donner le produit naturel. La similarité de la réaction de cyclisation avec les réarrangements catalysés à l'or développés par notre groupe nous ont poussés à étudier leur application à la synthèse formelle de cette molécule à partir d'une pyrrolidine *N*-sulfonylée.

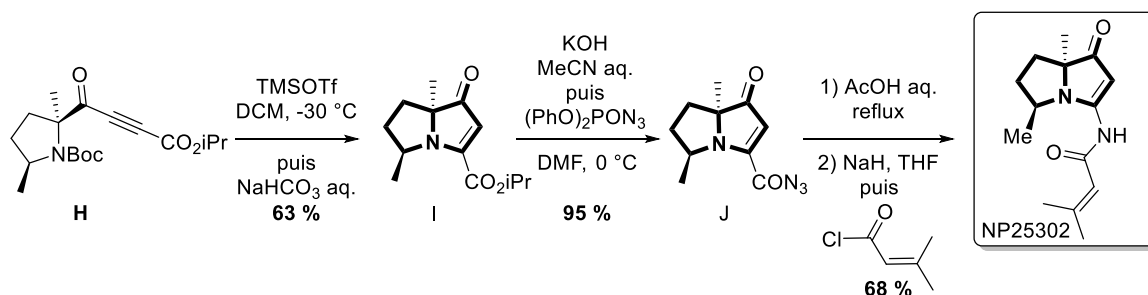


Schéma 134 – Synthèse totale du NP25302 par Robertson *et coll.*

IV.2. Synthèses formelles de la *nor*-NP25302 et de la NP25302

Dans un premier temps, un substrat modèle ne possédant pas de substituant méthyle en position 5 du cycle azoté a été synthétisé (Schéma 135). La pyrrolidine 2-carboxylée **42c** a été obtenue par sulfonylation et estérification de la L-proline commerciale. La réduction de l'ester en alcool **48a**, suivie de la réoxydation de ce dernier en aldéhyde correspondant **49a** a pu être effectuée avec un bon rendement de 83 % sur les deux étapes. La déprotonation du propiolate de méthyle par le butyllithium permet son addition sur **49a** pour former l'alcool propargylique **50a**. Finalement, celui-ci est oxydé en ynone **51a** par le périodinane de Dess-Martin avec un rendement de 40 % sur ces deux dernières étapes.

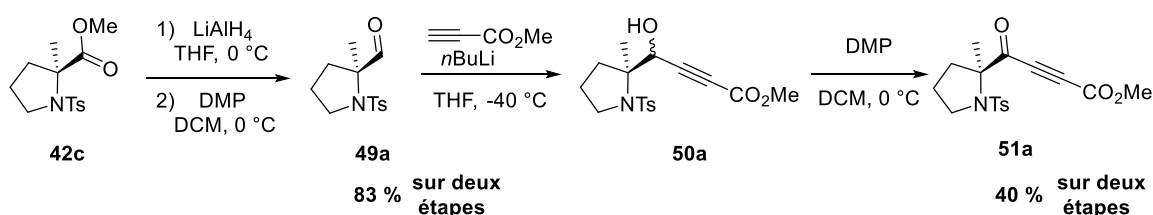


Schéma 135 – Synthèse du précurseur ynone modèle **51a** pour la désulfonylation catalysée à l'or

Dans un second temps, la séquence a été reprise avec le composé requis pour la synthèse de la molécule naturelle de façon quasiment identique mais à partir du *trans*-2,5-diméthyl proline éthyl ester **47b**. Ce dernier a été synthétisé au préalable en suivant une procédure décrite dans la littérature (Schéma 136).^{213,215}

²¹⁵ Voir partie expérimentale (Chapitre 6) pour la procédure détaillée.

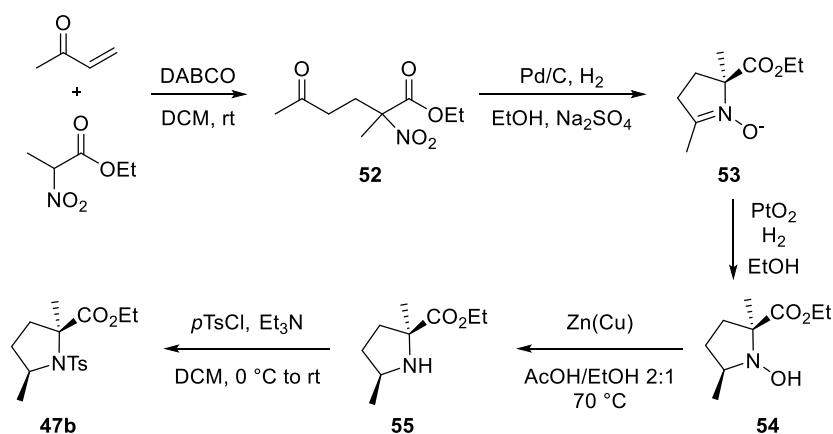


Schéma 136 – Synthèse du précurseur méthylé 47b

Les deux premières étapes de réduction/oxydation à partir de **47b** ont ensuite été effectuées avec un excellent rendement de 90 % (Schéma 137). Robertson avait rapporté des problèmes pour l'alcynylation de leur molécule protégée par un groupement Boc avec le propiolate de méthyle, et de meilleurs résultats avaient été obtenus avec le propiolate d'*isopropyle* et LiHMDS à une température de -100 °C. Nous avons donc utilisé des conditions en tout point similaires et avons obtenu l'alcool intermédiaire **50b**, qui a pu être oxydé en ynone **51b** avec un rendement correct de 33 % sur ces deux étapes.

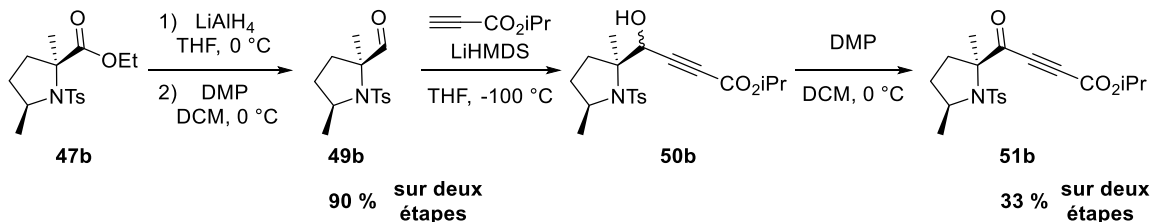


Schéma 137 – Synthèse du précurseur ynone 51b pour la désulfonation catalysée à l'or

Une fois le substrat modèle **51a** en main, sa réactivité en présence de *mé*ta-nitrophénol et du catalyseur d'or PCy₃AuBF₄ a été étudiée (Schéma 138). Bien qu'il ait fallu légèrement pousser les conditions en chauffant la réaction à 70 °C, le dérivé de pyrrolizidine **56a** a pu être obtenu avec un bon rendement de 63 %. L'application de ces mêmes conditions à **51b** nous a permis d'isoler la pyrrolizidine **56b** avec 44 % de rendement, intermédiaire similaire à un produit de la synthèse totale décrite par Robertson *et coll.* et constituant donc ainsi la synthèse formelle de la NP25302.

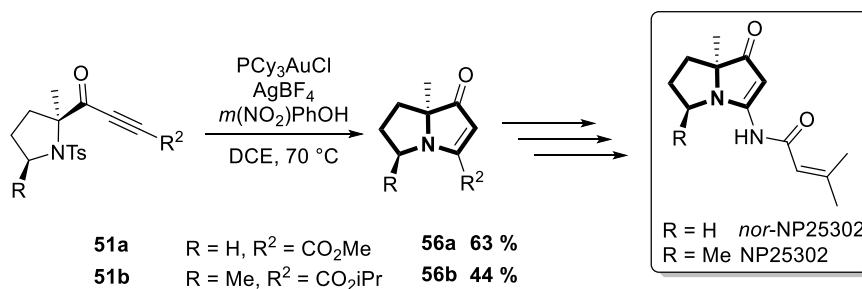


Schéma 138 – Synthèse formelle de la (+)-*nor*-NP25302 et de la NP25302 par notre méthode de désulfonylation à l'or(I)

V. Conclusions et perspectives

Au cours de ce chapitre, deux nouveaux réarrangements catalysés à l'or(I) ont été décrits, exploitant dans les deux cas les propriétés électroniques des groupements sulfonyles protecteurs de l'azote.

En présence de nucléophiles externes de type phénol, la cyclisation catalysée à l'or est suivie d'une déprotection sélective du groupement sulfonyle à partir de l'intermédiaire ammonium bicyclique (Schéma 139 – gauche). Ceux-ci permettent également d'apporter au milieu le proton nécessaire à la déauration. Cette nouvelle réaction mène à des produits azabicyclo[3.2.0]hepténone et 9 exemples à partir d'azétidinylnones diversément substituées ont pu être obtenus avec de très bons rendements. Cette méthode a été appliquée avec succès à la synthèse formelle d'une molécule naturelle, la NP25302.

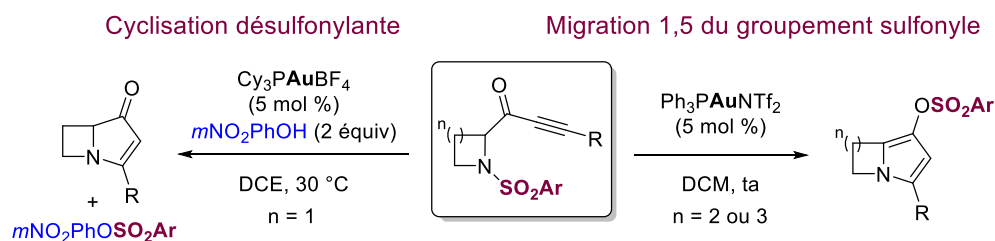


Schéma 139 – Nouvelles méthodes de synthèse de dérivés azabicycliques catalysées à l'or

Dans un deuxième temps, à partir d'ynones possédant cette fois un cycle azoté à 5 ou 6 chaînons par comparaison aux azétidines précédemment étudiées, une cyclisation catalysée à l'or a été développée, impliquant une migration intramoléculaire 1,5 du groupement sulfonyle de l'azote vers l'oxygène (Schéma 139 – droite). Celle-ci permet la transformation d'une liaison azote-soufre très peu réactive en une fonction vinyl-sulfonate, qui pourra être engagée dans des réactions de couplage catalysées au palladium afin d'augmenter la complexité moléculaire des produits obtenus via notre méthode.

Ainsi, un des projets actuellement en cours au laboratoire est d'appliquer cette cyclisation/migration catalysée à l'or à la synthèse du produit naturel rhazinal, puissant anticancéreux dont il existe déjà plusieurs synthèses totales.²¹⁶ Des tests préliminaires ont permis de mettre au point des conditions de couplage à partir du dérivé **45e** fonctionnalisé par un tosylate, permettant ainsi la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone par un couplage de Suzuki et d'obtenir la molécule tricyclique arylée **57**, constituant en partie le corps carboné du produit naturel.²¹⁷

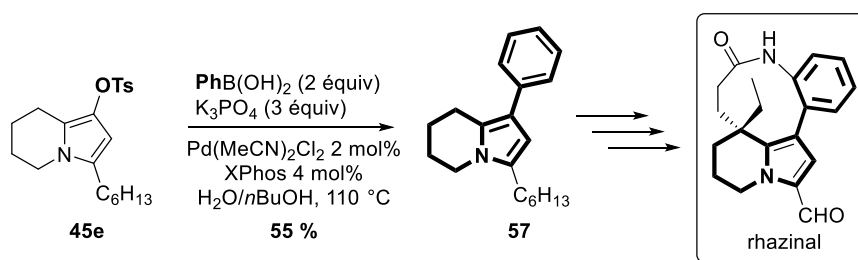


Schéma 140 – Couplage de Suzuki à partir du produit de migration de tosylate et structure du produit naturel rhazinal possédant la structure indolizidine

D'autre part, nous avons pu montrer la présence d'un intermédiaire ammonium bicyclique très versatile de par ses différentes positions électrophiles et dont nous avons exploité la réactivité en présence de nucléophiles variés. Ainsi, la réactivité sur le carbone en α de l'azote mais également sur le soufre ont été étudiées. Cependant, dans aucun des cas une réactivité n'a été observée sur le carbone en jonction de cycle. Pourtant, l'addition d'un nucléophile sur cette position donnerait accès à des molécules très intéressantes, puisque l'ouverture de l'intermédiaire ammonium bicyclique conduirait alors à la formation d'un cycle azoté à 7 chaînons. Au vu du nombre de nucléophiles testés lors du développement des différents réarrangements décrits ci-dessus, il nous a semblé judicieux de travailler cette fois sur la nature du substrat afin d'observer une addition sur cette position.

En effet, notre objectif initial était de créer un substrat possédant un carbone reliant la partie azétidine à l'alcyne portant un groupement fonctionnel (FG) modulable. D'autres fonctions pourraient donc aisément être introduites dans cette position à partir du carbonyle, potentiellement nucléophiles et idéalement placées pour effectuer cette ouverture de cycle de façon intramoléculaire par addition sélective sur le carbone en jonction de cycle.

²¹⁶ a) Bowie, A. L.; Trauner, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1581. b) Sui, X.; Zhu, R.; Li, G.; Ma, X.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9318. c) G. Banwell, M.; J. Edwards, A.; A. Jolliffe, K.; A. Smith, J.; Hamel, E.; Verdier-Pinard, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 296.

²¹⁷ Ces travaux ont été réalisés par Fatih Sirindil et sont toujours en cours d'étude au laboratoire dans le cadre de sa thèse débutée en octobre 2015.

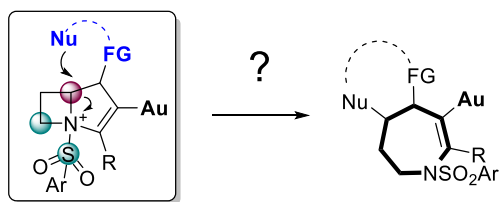


Schéma 141 – Stratégie d’insertion de nucléophile interne au substrat pour développer une nouvelle réaction d’expansion d’azétidines

Chapitre 5 – Vers un accès à une grande variété d'hétérocycles azotés: Résultats préliminaires et perspectives

A l'origine de ce projet de thèse, nous souhaitions exploiter la tension de cycle inhérente aux azétidines associée à la réactivité des dérivés acétyléniques en présence d'or. En nous focalisant sur divers substrats dérivés d'azétidine, nous avons pu développer une nouvelle réaction permettant la formation de pyrrolin-4-ones et de pyrroles (Chapitre 3), mais également aller vers des structures azabicycliques via une cyclisation suivie d'une désulfonylation catalysée à l'or (Chapitre 4). Nous avons également pu identifier un intermédiaire clé commun à tous ces processus, l'ammonium bicyclo[3,2,0]heptène. Celui-ci offre également la possibilité d'accéder à des hétérocycles à 7 chaînons dérivés d'azépane par ouverture du bicyclic au niveau du carbone en jonction de cycle. Le défi dans ce cas consisterait à trouver le nucléophile adapté pour effectuer une telle réaction d'expansion de cycle (voir Schéma 141).

Pour ce faire, nous nous sommes inspirés du réarrangement d'aziridinyl esters propargyliques catalysé au platine décrit par Sarpong *et coll.* (Schéma 142).²¹⁸ En effet, les substrats utilisés lors de cette étude sont les analogues à trois chaînons et acylés de nos propres composés. En présence de Pt(II), une expansion du cycle azoté à 3 chaînons est observée, menant au dérivé azoté 1,2-dihydropyridine à 6 chaînons.

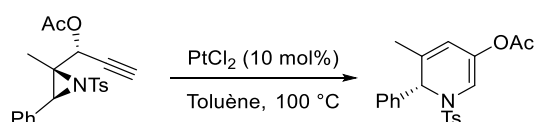


Schéma 142 – Réarrangement d'aziridinyl esters propargyliques en dihydropyridines catalysé au Pt(II)

Le mécanisme proposé pour ce réarrangement fait intervenir une addition 1,2 du groupement acyloxy du composé **A** sur l'alcyne de façon intramoléculaire, formant un intermédiaire oxolium **B** qui se réarrange grâce à la rétrodonation du métal pour former l'espèce carbénoïde **C** (Schéma 143). L'azote de l'aziridine peut alors effectuer une addition sur celle-ci, formant un intermédiaire ammonium bicyclique très tendu **D**, très proche de l'intermédiaire que nous avons nous-même postulé précédemment, qui se réarrange pour former le produit dihydropyridine **E**.

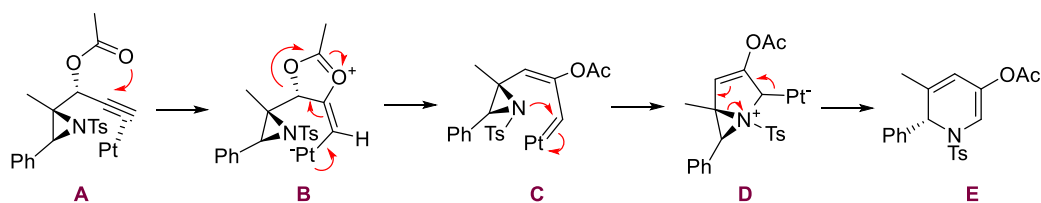


Schéma 143 – Mécanisme proposé par Sarpong *et coll.* pour le réarrangement d'aziridinyl esters propargyliques

²¹⁸ Motamed, M.; Bunnelle, E. M.; Singaram, S. W.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2167.

Nous avons voulu étudier la possibilité de transposer ce réarrangement en catalyse à l'or et à nos substrats afin de former des cycles à 7 chaînons à partir d'azétidines fonctionnalisées par un groupement ester en position propargylique.

I. Des dérivés acyloxy pour promouvoir l'expansion d'azétidines

I.1. Hypothèses initiales

Si l'on se réfère au mécanisme proposé par Sarpong *et coll.* dans le cas des aziridines (voir Schéma 143), le même type d'addition 1,2 de l'ester pourrait également être envisagé sur nos dérivés d'azétidine en présence d'or cationique. De cette façon, un intermédiaire dioxolium serait formé, dont l'ouverture serait ensuite engendrée par rétrodonation de l'or et formation d'une espèce carbénoïde intermédiaire sur laquelle pourrait ensuite s'ajouter l'azétidine (Schéma 144 – Eq. 1). Finalement, la déauration de l'alkyl-or résultant de cette addition intramoléculaire libérerait l'espèce catalytique active tout en permettant l'expansion de cycle et la formation du produit azépine final.

Cependant, une deuxième hypothèse peut être raisonnablement envisagée au vu des mécanismes observés sur nos substrats depuis le début de ces travaux de thèse. En effet, la première étape pourrait être la même que dans les réarrangements précédemment décrits, à savoir la formation de l'ammonium bicyclique par addition de l'azote de l'azétidine sur la triple liaison (Schéma 144 – Eq. 2). Dans ce cas, l'ester devrait alors être idéalement positionné afin de pouvoir effectuer une addition nucléophile sur le carbone en jonction de cycle de l'intermédiaire azétidinium bicyclique sur lequel aucune réactivité n'a été observée jusque-là. L'ester jouerait le rôle de nucléophile interne à la molécule, permettant l'expansion de cycle et la formation d'une structure bicyclique oxolium-azépine intermédiaire. Cependant, il convient de noter l'absence de proton dans le milieu réactionnel dans ces conditions, pourtant primordial afin de libérer l'espèce catalytique active et obtenir le produit final. L'ouverture du dioxolium peut être envisagée par délocalisation du doublet de l'azote, mais l'ajout d'un additif resterait malgré tout nécessaire afin d'effectuer la déauration et obtenir un produit d'expansion de cycle.

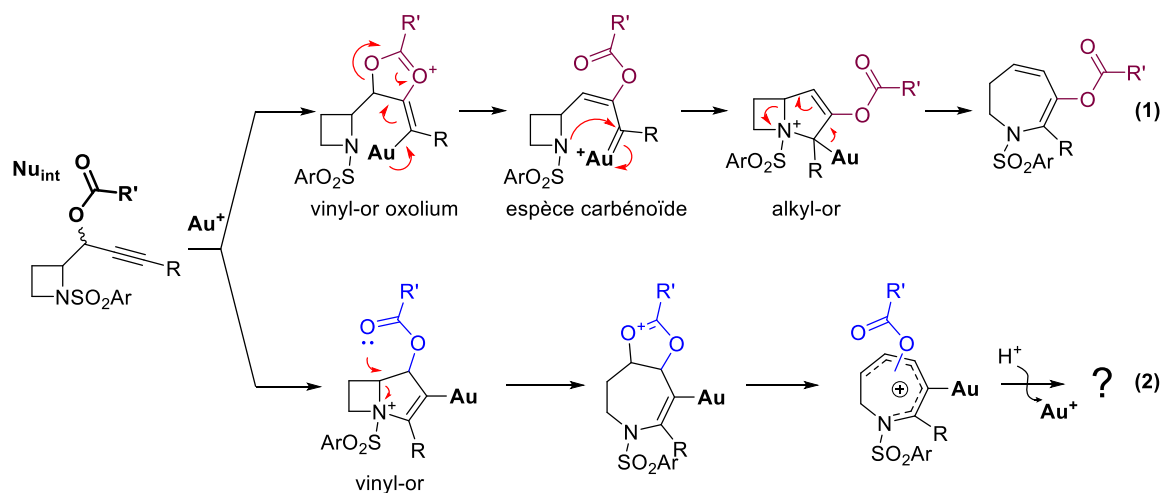


Schéma 144 – Hypothèse mécanistique à partir de substrats possédant un groupement fonctionnel de type ester

Les produits obtenus via ces deux mécanismes ne possèderaient pas le groupement pivaloylé dans la même position sur le cycle à 7 chaînons, ce qui devrait nous permettre d'obtenir directement des informations sur le mécanisme d'après la structure du produit formé (Schéma 145). En effet, en suivant la première voie proposée (Schéma 144 – Eq. 1), le pivaloylé se retrouverait en position C₃, tandis que les positions C₄ (pas de migration du groupement) ou C₅ seraient plus plausibles dans le cas de la seconde voie (Schéma 144 – Eq. 2).

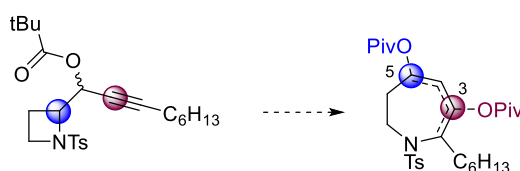


Schéma 145 – Différentes migrations du groupement pivalate selon le mécanisme réactionnel

I.2. Synthèse des substrats

Dans un premier temps, afin de commencer l'étude de cette nouvelle piste vers la formation d'hétérocycles à 7 chaînons, les ynols **33** précédemment synthétisés (voir Chapitre 3) ont été acylés en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine afin d'obtenir les dérivés **58** à étudier en catalyse à l'or. Seuls quelques exemples ont été synthétisés dans un premier temps afin d'évaluer leur potentiel (Schéma 146). Ainsi, trois substrats pivaloylés **58a**, **58b**, et **58c** dont l'alcyne est respectivement substitué par une chaîne *n*-hexyle, un phényle ou encore un cyclohexyle ont été obtenus sous forme de deux diastéréoisomères dans chaque cas avec de bons rendements. Le dérivé **58d** possédant un groupement acétate a également été synthétisé afin d'étudier l'influence du groupement migrant sur le réarrangement catalysé à l'or.

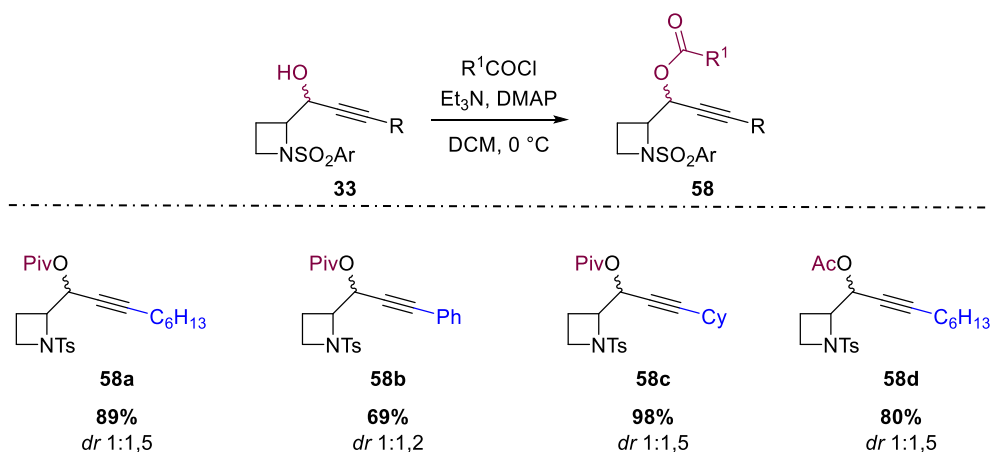


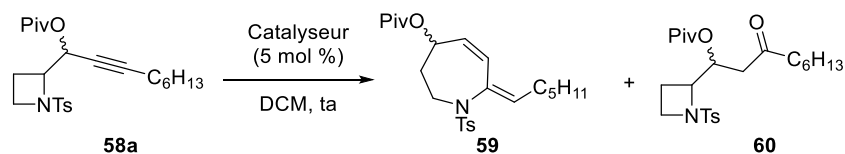
Schéma 146 – Acylation des substrats azétidinyl ynols 33

I.3. Réactivité des dérivés acylés en présence d'or(I)

I.3.1. Premiers résultats et optimisation des conditions

Le premier essai a été effectué sur le substrat modèle **58a** substitué par une chaîne *n*-hexyle et un groupement pivalate en présence du catalyseur d'Echavarren pré-activé (Cy)₂JohnPhosAu(MeCN)SbF₆, dans le dichlorométhane à température ambiante et sans ajout de nucléophile externe (Tableau 12 – Entrée 1). En deux heures, la conversion complète du produit de départ a été observée, menant à deux nouveaux produits, **59** et **60**. Le premier est un pivalate de tétrahydro-1*H*-azépine possédant une double liaison endocyclique, mais également une seconde exocyclique, isolé avec 32 % de rendement. 19 % de **60** issu de l'addition d'eau sur la triple liaison ont également été isolés. Cette même réaction a donc été à nouveau effectuée en présence de tamis moléculaire afin d'éviter la formation du sous-produit hydraté **60** (Tableau 12 – Entrée 2). Dans ce cas, l'hydroazépine **59** a été obtenue avec 54 % de rendement bien que 3 heures et demie aient été nécessaires pour atteindre une conversion complète. De plus, aucune trace du produit d'hydratation n'a été observée.

Une rapide évaluation du type de ligand a ensuite été menée, montrant que les ligands électroattracteurs semblent favoriser la réaction d'après les résultats obtenus en présence de tris(2,4-di-*tert*-butylphényl)phosphite ou de tris(pentafluorophényl)phosphine (Tableau 12 – Entrées 3 et 4). Ces essais ont été réalisés en pré-mixant le complexe d'or avec le sel d'argent dans le dichlorométhane, puis en filtrant le mélange sur célite afin d'éliminer le chlorure d'argent avant de l'ajouter au substrat en solution. Un essai réalisé en présence de ce même catalyseur mais sans filtration sur célite a donné un excellent résultat de 85 % de rendement pour **59** en 1 heure et demie (Tableau 12 – Entrée 5). Le sel d'argent AgSbF₆ est quant à lui inactif vis-à-vis de cette expansion d'azétidine en azépine (Tableau 12 – Entrée 6).



Entrée	Catalyseur	Tamis moléculaire	Temps (h)	Rendement (%)	
				59	60
1	Cy ₂ JohnPhosAuSbF ₆ (MeCN)	-	2	32	19
2	Cy ₂ JohnPhosAuSbF ₆ (MeCN)	oui	3,5	54	-
3	((2,4- <i>t</i> BuPh)O) ₃ PAuCl/AgSbF ₆	oui	5	63	-
4	(C ₆ F ₅) ₃ PAuCl/AgSbF ₆	oui	5	79	-
5	(C ₆ F ₅) ₃ PAuCl/AgSbF ₆ ^a	oui	1,5	85	-
6	AgSbF ₆	non	7	Pas de réaction	

^aLe complexe d'or et le sel d'argent ont été premixés en solution puis le substrat a été directement ajouté à ce mélange contenant le complexe actif sans filtration du sel d'argent.

Tableau 12 – Rapide étude de catalyseurs à l'or pour le réarrangement de 58a

Cette première étude préliminaire a permis de dégager un type de ligand, plutôt électro attracteur, semblant favoriser l'ouverture de cycle pour former l'azacycle à 7 chaînons. Une étude des différents contre-ions, ainsi que des méthodes d'activation du catalyseur est actuellement en cours au laboratoire, afin de déterminer si l'absence de filtration d'AgCl est vraiment bénéfique et si le rendement de 85 % ainsi que le temps de réaction peuvent être encore améliorés.

I.3.2. Hypothèses mécanistiques

Si l'on s'intéresse à présent au mécanisme réactionnel de cette synthèse originale d'hydroazépines (Schéma 147), le passage par l'intermédiaire azétidinium bicyclique provenant de l'addition de la sulfonamide sur la triple liaison activée de façon π par l'or(I) semble être le plus plausible au vu de la structure du produit obtenu. En effet, le mécanisme proposé (voir Schéma 144 – Eq. 1) mènerait à une azépine possédant l'ester en position 3 (voir Schéma 145 – rouge). Or, la structure que nous observons, soit l'azépine substituée en position 5, résulte de l'addition du groupement pivalate sur le carbone en jonction de cycle (Schéma 145 – bleu).

Nous proposons qu'après la formation de l'ammonium bicyclique, le carbonyle de la fonction pivalate soit bien positionné pour effectuer une addition nucléophile sur ce carbone en jonction de cycle, provoquant l'ouverture du bicyclic et la formation du cycle étendu à 7 chaînons (Schéma 147). L'ouverture du dioxolium résultant peut être envisagée par assistance du doublet électronique de l'azote et de la double liaison intracyclique, permettant la migration du groupement pivalate du carbone C₄ vers C₅. Finalement, un équilibre entre les formes iminium et énamine exocyclique par élimination d'un proton de la chaîne alkyle permet la formation du produit et fournit dans le même temps le proton nécessaire à la démétallation.

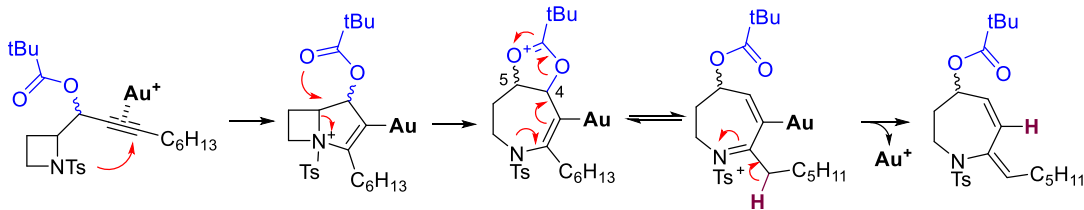


Schéma 147 – Mécanisme proposé pour la formation du tétrahydroazépinyl pivalate **59 à partir d'azétidinyl pivalate**

Ces premiers résultats sont fort intéressants car les dérivés d'azépines sont très répandus au sein des produits naturels et le développement de nouvelles méthodes pour parvenir à leur synthèse de façon efficace est nécessaire. Cependant, nous faisons face dans notre cas à une limitation importante provenant de l'étape de protodémétallation. Il semblerait en effet que le substituant en C₂ doive obligatoirement posséder un proton capable de s'éliminer pour permettre la déauration de l'espèce vinyl-or intermédiaire. Afin de confirmer cette hypothèse, les substrats **58b** et **58c** sont actuellement en cours d'étude au laboratoire, le phényle ne devant a priori pas mener au produit désiré. Il est également possible de modifier la nature du groupement acyle afin de comparer la réactivité de ceux-ci et leur efficacité pour effectuer l'addition nucléophile. Cependant, le seul ayant été étudié à l'heure actuelle en plus du pivalate est l'acétate **58d**, qui s'est malheureusement avéré très instable dans nos conditions, mais surtout lors de la purification de ces composés.

I.4. Le cas particulier des alcynes vrais

Enfin, au vu des limitations engendrées par la nature du substituant sur l'alcyne de départ, nous avons synthétisé l'alcyne vrai correspondant, afin d'étudier sa réactivité en présence d'or(I). Il est également important de noter que dans le cas du réarrangement décrit par Sarpong *et coll.*,²¹⁸ seuls des alcynes vrais avaient été étudiés.

La synthèse du substrat est effectuée à partir de l'amide de Weinreb **19a** par addition de l'acétylure de lithium protégé par un groupement triisopropylsilyle (Schéma 148). L'ynone a ensuite été réduite en alcool puis acylée avant la dernière étape de déprotection du groupement silylé en présence de fluorure de tétrabutylammonium, fournissant le substrat désiré **61** avec un excellent rendement de 77 % sur 4 étapes.

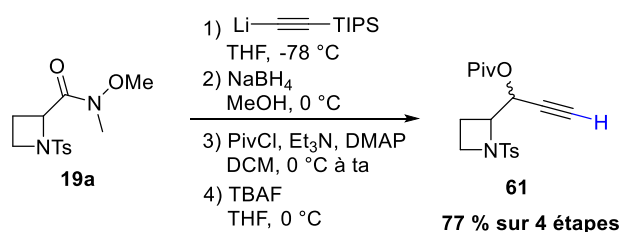


Schéma 148 – Synthèse d'un substrat acétylénique vrai

Le premier essai a été effectué dans des conditions très simples, en présence du catalyseur d'Echavarren pré-activé $(\text{Cy})_2\text{JohnPhosAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ dans le dichloroéthane à température ambiante. Dans ce cas, une réaction différente a eu lieu, ne formant pas un mais trois produits au cours du réarrangement avec un excellent rendement global de 91 %. Ces produits sont également dérivés d'azépinines mais possèdent une structure tricyclique, mise en évidence par des analyses RMN 2D ^{13}C - ^{13}C , contenant deux hydroazépinines reliées entre elles par un cyclobutane. Les trois produits sont des diastéréoisomères dont la stéréochimie n'a malheureusement pas encore été déterminée.

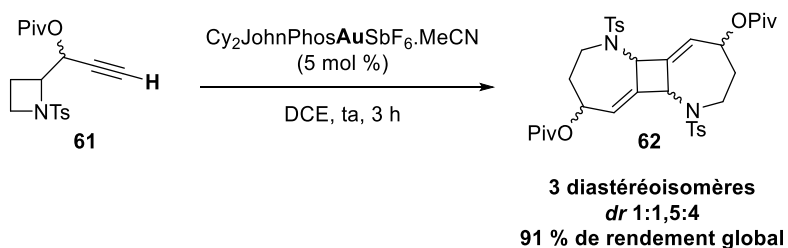


Schéma 149 – Réarrangement d'azétidinyl esters proparyliques vrais en présence d'or(I)

La structure de **62** n'a aucun précédent dans la littérature et constitue donc un intérêt synthétique non négligeable, mais apporte surtout un œil nouveau sur les mécanismes pouvant avoir lieu à partir de nos briques de base. En effet, dans cet exemple, aucun nucléophile externe n'a été ajouté aux conditions, forçant donc le système à trouver un moyen de libérer l'espèce catalytique active en l'absence de proton disponible.

Les premières étapes mécanistiques que nous proposons alors sont en tous points similaires avec celles proposées dans le cas de l'alcyne substitué (Schéma 150 comparé à Schéma 147). La différence se ferait après l'ouverture de l'intermédiaire dioxolium, lorsque l'on est en présence de l'intermédiaire sulfonyldihydroazépinium. Dans ce cas, aucun proton n'est disponible pour effectuer une élimination qui permettrait de fournir un proton nécessaire à la protodéauration. L'absence de substituant engendre probablement une forte diminution de l'encombrement stérique, permettant alors à une autre espèce de s'approcher. La liaison carbone-or nucléophile de la première espèce peut alors s'additionner sur l'iminium de la deuxième, créant ainsi une première liaison entre les deux entités favorisant la formation de la deuxième et donc l'obtention du cyclobutane.

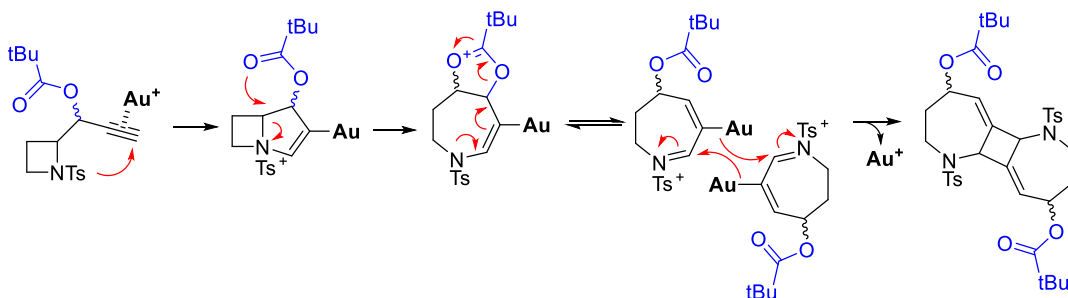


Schéma 150 – Mécanisme proposé pour la formation de l'espèce dimérique 62

II. Conclusion et perspectives

L'insertion de substituants de type ester propargylique sur nos substrats de type azétidine nous a permis pour la première fois d'observer une réactivité au niveau du carbone en jonction de cycle de l'intermédiaire ammonium bicyclique généré en présence d'or(I). Cet ester joue alors le rôle de nucléophile interne et ouvre l'azetidinium par addition nucléophile intramoléculaire. Cette méthode offre un nouvel accès, rapide, à des hétérocycles azotés à 7 chaînons fonctionnalisés (Schéma 151).

L'observation d'une double liaison exocyclique ($R^1 \neq H$) nous prouve que l'élimination d'un proton en β de l'azote est nécessaire afin de régénérer l'or cationique dans le milieu (voir Schéma 147). Cependant, il est tout à fait envisageable de contourner cette limitation par l'ajout d'un additif dans le milieu, capable d'effectuer la protodéauration et ainsi permettre l'obtention d'azépinines à partir d'alcynes diversement substitués.

Dans le cas des alcynes vrais ($R^1 = H$), bien que ceux-ci ne possèdent pas de proton capable de s'éliminer, la dimérisation d'un des intermédiaires a permis de clore le cycle catalytique et de régénérer l'espèce active, tout en formant des produits tricycliques dont la structure n'a jamais été décrite à ce jour, ni synthétisée ni isolée.

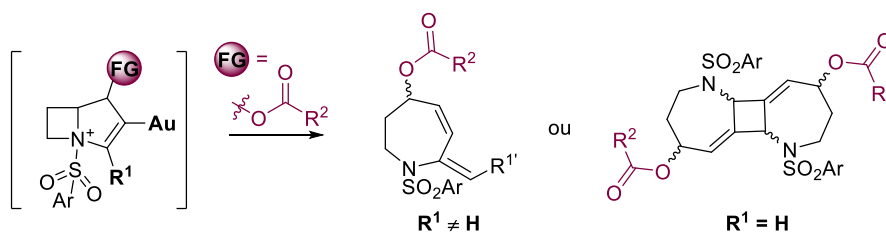


Schéma 151 – Réarrangement de substrats portant des groupements fonctionnels de type ester

Les travaux présentés au cours de ce dernier chapitre, bien que pour l'instant encore assez succincts, ont permis de dévoiler une nouvelle réactivité de l'intermédiaire azetidinium bicyclique. Ils démontrent encore plus le fort potentiel de nos substrats dérivés d'alcyne azétidines pour la synthèse d'une grande variété de molécules hétérocycliques. En effet, la simple modification de la nature du

groupement fonctionnel permet d'obtenir des réarrangements catalysés à l'or passant par des mécanismes très différents et donc de former des azacycles de tailles et de fonctions diverses.

L'étude de ces deux réactions est en cours au laboratoire afin de déterminer plus précisément leur mécanisme en modifiant la substitution des molécules de départ, puisque celle-ci semble jouer un rôle important sur l'issue de la réaction en permettant ou non une dimérisation d'intermédiaires réactionnels. Ces réactions n'ont encore jamais été réalisées en présence de nucléophile externe à la molécule mais il pourrait être également très intéressant d'étudier cet aspect. En effet, une compétition entre le groupement ester (nucléophile interne) et un nucléophile externe pourrait éventuellement avoir lieu et mener à de nouveaux composés.

Conclusion Générale

L'étude de la réactivité d'azacycles de petite taille et plus particulièrement d'azétidines en présence de complexes d'or(I) a été le point central autour duquel ont évolué ces travaux de thèse. La capacité que possèdent ces hétérocycles à effectuer des réactions d'expansion, couplée aux remarquables propriétés de l'or cationique forment une combinaison très attractive pour des applications en synthèse totale.

Ainsi, nous nous sommes dans un premier temps attachés à appliquer une méthode de synthèse de pyrrolo[1,2-*a*]indoles catalysée à l'or(I) à partir d'alcylnylazétidines à la synthèse totale d'un alcaloïde particulier: l'harmalidine (Chapitre 2). Un intermédiaire très avancé de la synthèse a pu être rapidement obtenu grâce à notre méthode de formation de la structure pyrrolo[1,2-*a*]indolique, qui a pu être appliquée dans ce cas à l'échelle de plus d'un gramme. Malheureusement, le produit naturel n'a jamais été obtenu malgré tous les efforts engagés dans la dernière étape de cyclisation, nous obligeant donc à envisager d'autres voies pour achever la synthèse totale et confirmer la structure de l'harmalidine qui n'a pour l'instant été décrite que dans la publication qui rapporte également son isolement.

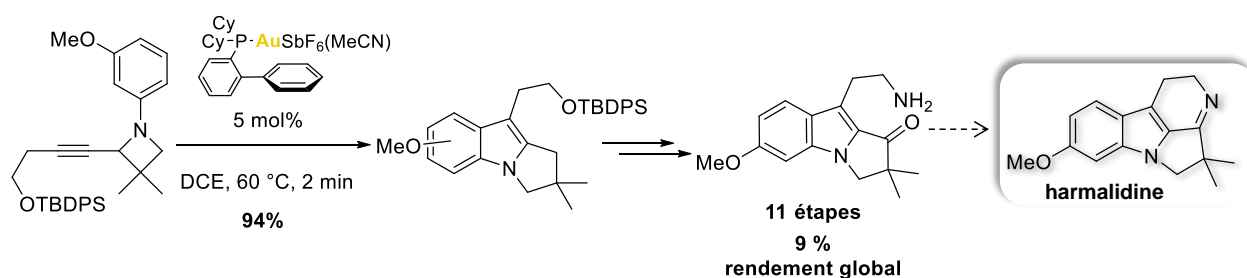


Schéma 152 – Bilan global à propos de la synthèse de l'harmalidine

Différentes voies de synthèse ont été amorcées, la plus prometteuse étant la fonctionnalisation de la position 2 α du pyrroloindole par une amine et celle de la chaîne latérale par un groupement nucléofuge afin d'effectuer la dernière cyclisation et obtenir la structure tétracyclique attendue.

La deuxième partie de ces travaux s'est orientée vers l'étude d'un autre type de dérivés d'alcylnylazétidine, protégés par un groupement sulfonyle sur l'azote (Schéma 153). La présence de ce groupement protecteur nous a permis tout d'abord de rendre compatible l'utilisation des azétidines avec des complexes d'or grâce à la diminution de la basicité de l'amine engendrée par ce groupement électroattracteur. Les substrats ont été également construits en insérant un carbone entre la partie cyclique azétidine et la triple liaison. Cela a apporté la possibilité de fonctionnaliser cette position par divers groupements dont le rôle s'est avéré primordial lors de réarrangements catalysés à l'or.

De nombreux nouveaux réarrangements ont pu être découverts, optimisés et rationalisés à partir de ces substrats, possédant tous un intermédiaire clé commun de type ammonium bicyclique. Celui-ci s'est avéré être une plateforme polyvalente très réactive.

L'addition de nucléophiles externes de type alcool ou indole dans le milieu réactionnel permet d'obtenir des pyrrolin-4-ones avec d'excellents rendements ainsi que des pyrroles par addition sur le carbone **1** en α de l'azote (Chapitre 3). Des nucléophiles phénoliques permettent une addition sélective sur le soufre **2**, et ainsi, la formation de composés azabicyclohepténones désulfonylées (Chapitre 4). Cette réactivité a pu être appliquée avec succès à la synthèse formelle d'une molécule naturelle, la NP25302.

Au départ de cycles de plus grande taille, de type alcynylpipéridine ou alcynylpyrrolidine, une migration de sulfonyle de l'azote vers l'oxygène en 1,5 a été observée. Celle-ci permet l'obtention respective d'indolizidines et de pyrrolizidines fonctionnalisées par un vinylsulfonate, faisant de ces produits de solides briques de base pour la synthèse de produits plus complexes via des couplages pallado-catalysés par exemple. Une perspective de ce travail serait l'étude de la cyclisation-migration par un catalyseur au palladium, qui permettrait ensuite d'effectuer une réaction de couplage sur le vinylsulfonate formé. Ce processus en cascade dont les deux grandes étapes seraient catalysées par le même métal en un pot apporterait une belle valeur ajoutée à ce réarrangement.

Enfin, l'ouverture de l'ammonium bicyclique a été effectuée de façon intramoléculaire par des groupements acyloxy présents sur le substrat de départ, augmentant encore le potentiel de cet intermédiaire tendu pour la synthèse d'hétérocycles variés. Dans ce cas, des composés à 7 chaînons mono- ou dimériques ont été obtenus de façon très efficace, dont le potentiel et le champ d'application sont encore à l'étude.

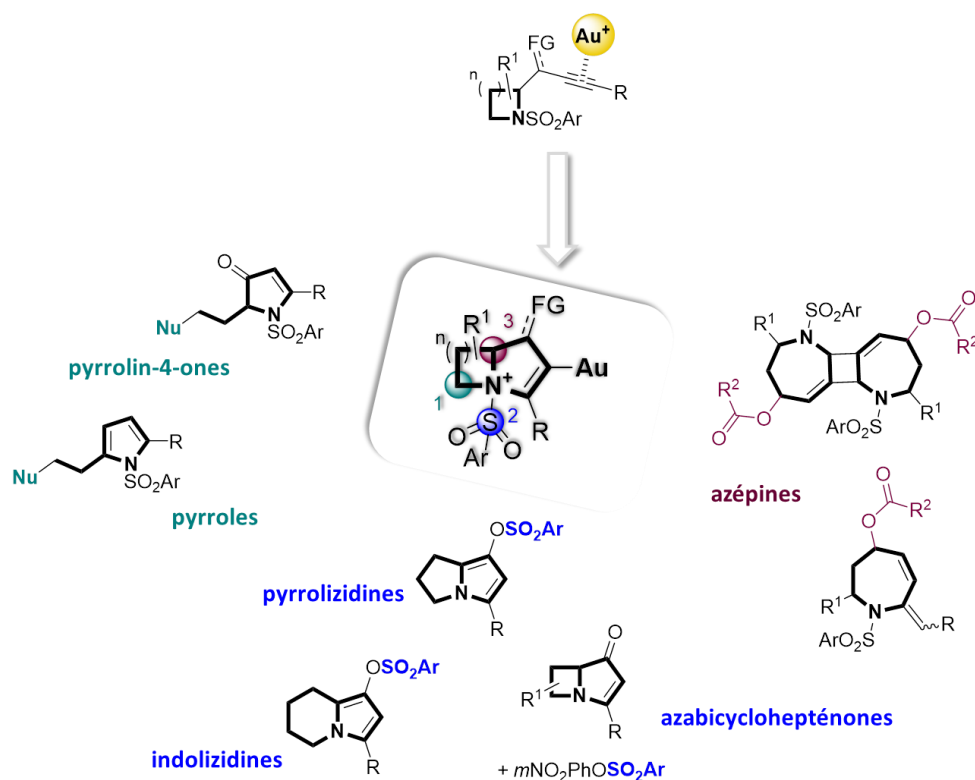


Schéma 153 – Accès à une grande variété d'hétérocycles azotés à partir d'une même plateforme

Ces différents résultats démontrent le fort potentiel de la catalyse à l'or pour la synthèse d'hétérocycles azotés de tailles, de fonctionnalisation et de structures variées. Les conditions douces dans lesquelles s'effectuent toutes ces réactions, souvent à température ambiante ou à des températures n'excédant pas 60 °C, dans des temps de réaction courts et sous air rendent cette chimie particulièrement attractive.

Diverses perspectives s'offrent alors à nous, dont les plus pertinentes sont probablement l'étude plus détaillée du comportement des groupements sulfonyles lors de réarrangements catalysés à l'or. En effet, bien qu'omniprésents dans la littérature comme groupes protecteurs de l'azote en catalyse homogène à l'or, ces derniers sont bien trop peu représentés dans les exemples de synthèses totales relatés au cours de l'introduction bibliographique de ce manuscrit. Pourtant, nous avons pu démontrer leur potentiel au travers de deux réarrangements les impliquant; d'une part la déprotection cyclisante vers les azabicycles, et d'autre part, la migration 1,5 de ceux-ci de l'azote vers l'oxygène au sein d'une même molécule.

De nombreuses réactions catalysées à l'or en présence d'amines génèrent au cours du mécanisme un intermédiaire de type ammonium. Il serait alors très intéressant de généraliser ces deux grands types de réaction à d'autres substrats.

En effet, il serait possible d'envisager de générer un ammonium de façon intermoléculaire entre un alcyne et une amine secondaire sulfonyle, qui servirait de « groupement désactivant » de l'amine en présence d'or (Schéma 154). L'intermédiaire ammonium pourrait être ensuite désulfonyle en présence de dérivés de phénol pour former le produit énamine. Cette réaction serait un bon moyen de pallier certaines des problématiques liées à l'hydroamination en catalyse à l'or.

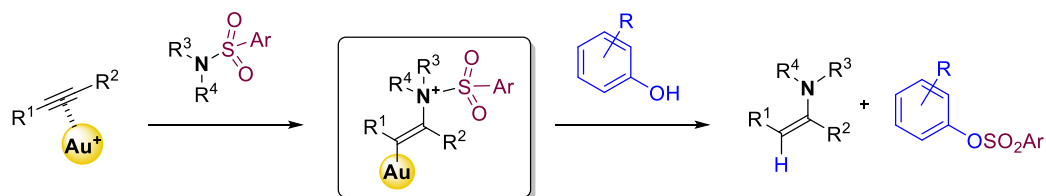


Schéma 154 – Généralisation de la réaction d'ammoniumation désulfonlante

La réaction de migration mérite également d'être étudiée sur d'autres substrats, dont on pourrait spécifiquement concevoir la structure afin de créer un intermédiaire ammonium possédant une fonction oxygénée judicieusement positionnée (Schéma 155). Une sélectivité entre la migration de sulfonyle pour effectuer la protodéauration ou pour former des (vinyl)sulfonates pourrait alors avoir lieu en fonction des conditions utilisées, menant à des intermédiaires pouvant être aisément engagés dans des réactions de couplage pour aller vers des structures plus complexes.

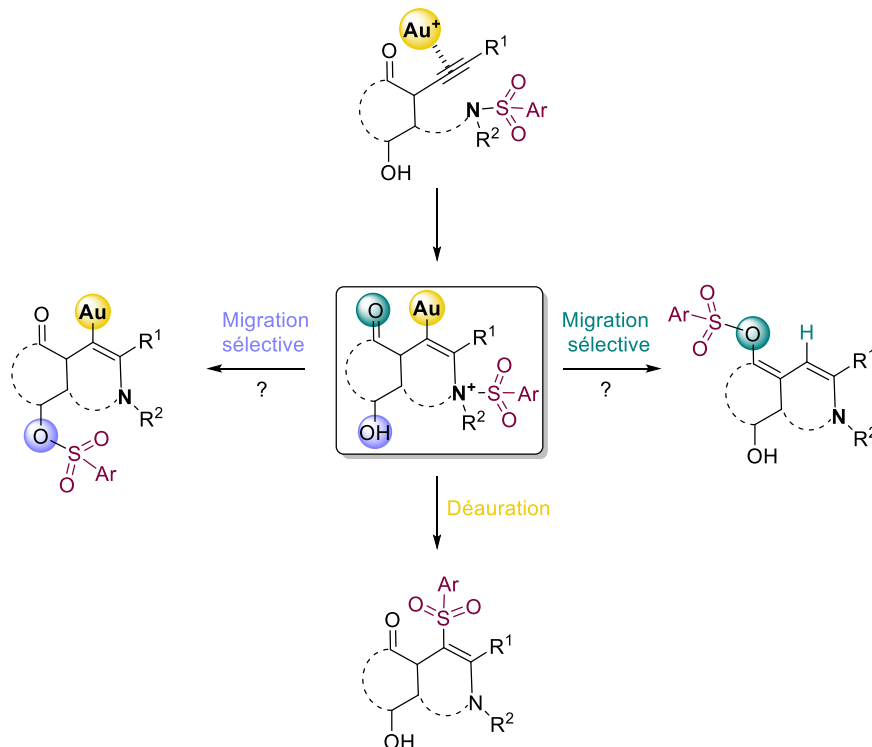


Schéma 155 – Généralisation de la migration de sulfonyle à d'autres types de substrats

Enfin, les résultats prometteurs obtenus à partir des dérivés d'azétidine substitués par un groupement ester ouvrent également l'accès à plusieurs voies. Cette chimie pourrait en effet être étendue à des composés de départ de plus grande taille, à 5 ou 6 chaînons, qui mèneraient alors à la formation d'azacycles à 8 ou 9 chaînons. Mais il serait également intéressant de comparer le comportement de nos substrats en série aziridine en présence d'or avec la réaction préalablement décrite au platine sur ces mêmes substrats. De la même façon, la plupart des réactions décrites au cours de ce manuscrit pourraient être envisagées en présence d'un catalyseur à base de platine, également excellent acide de Lewis de type π .

Ces résultats seront, je l'espère, transposables à d'autres cas et dans l'idéal, généralisables à tous types de réactions d'hydroamination catalysées à l'or, pour permettre le développement de nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles et leur application à la synthèse de produits naturels.

Chapitre 6 – Experimental Part

I. General informations

Proton (^1H NMR) and carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on 300, 400 or 500 MHz instruments. The chemical shifts are given in parts-per-million (ppm) on the delta scale. The solvent peak was used as reference value. For ^1H NMR: $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm, Acetone- $d_6 = 2.05$ ppm, Benzene- $d_6 = 7.16$ ppm. For ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm, Acetone- $d_6 = 29.84$ ppm, Benzene- $d_6 = 128.06$ ppm. Data are presented as follows; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, b = broad), coupling constants (J in Hz) and integration and carbons with same chemical shift as follows: chemical shift (x carbons). Infrared spectra were recorded neat. Wavelengths of maximum absorbance (ν_{max}) are quoted in wave numbers (cm^{-1}). High resolution mass spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with orthogonal electrospray interface (ESI). The parent ions $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Li}]^+$, $[\text{M}+\text{K}]^+$ or $[\text{M}+\text{Na}]^+$ are quoted. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F_{254} plates with visualization by ultraviolet light, cerium-ammonium-molybdate or potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 (40–63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*. Reagents and solvents were purified using standard means. Dichloroethane (DCE) was distilled from CaH_2 , triethylamine (Et_3N) and pyridine were distilled from KOH; tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et_2O), acetonitrile (MeCN), toluene (PhMe) and dichloromethane (DCM) were dried by passing through activated alumina under argon pressure using GlassTechnology GTS100 devices. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under an argon atmosphere. K_2CO_3 was dried overnight in an oven at 110 $^\circ\text{C}$. All other chemicals were used as received, all extractive procedures were performed using non-distilled solvents and all aqueous solutions were saturated unless details are given. AuCl (Premion grade, 99.99%), AuCl_3 (99.9%) and $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Premion grade, 99.99%) were purchased from Alfa Aesar whereas AgSbF_6 (98%), AgOTf (99%), AgBF_4 (99%), Ag_2CO_3 (99%+) and AgCl (99.9%) were purchased from STREM Chemicals. AgNTf_2 was prepared from commercially available HNTf₂ (Aldrich) and Ag_2CO_3 . Triphenylphosphine (PPh_3) was recrystallized from MeOH and dried under vacuum. All other phosphine or phosphite ligands were purchased from STREM Chemicals. All phosphinegold(I) chloride precatalysts were prepared by reduction of NaAuCl_4 with thiodiethanol followed by subsequent addition of the appropriate phosphine.²¹⁹ IPrAuCl was prepared following the procedure described by Nolan *et al.*²²⁰ Silver-free preactivated catalysts were prepared either from the corresponding phosphinegold chloride and AgSbF_6 in acetonitrile or AgNTf_2 in CH_2Cl_2 followed by filtration over a short pad of celite.

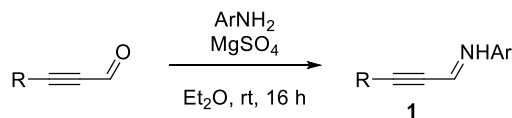
²¹⁹ Al'Sa-Ady, A. K.; McAuliffe, C. A.; Parish, R. V.; Sandeank, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, 191.

²²⁰ De Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics.* **2005**, 24, 2411.

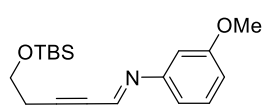
II. Harmalidine synthesis project (Chapter 2)

N-arylimines 1

General Procedure 1 for preparation of alkynyl aldimines 1 (GP1)

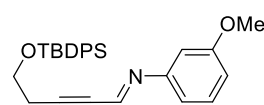


The appropriate α,β -acetylenic aldehyde (5 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry Et₂O (10 mL) with MgSO₄ (15 mmol, 3 equiv) and the appropriate aniline derivative (5.2 mmol, 1.05 equiv) and vigorously stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was then filtered through a pad of celite before being concentrated under vacuum. The crude imine **1** was used in the next step without purification (yields were assumed quantitative).



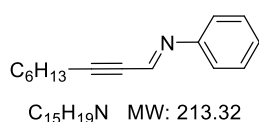
C₁₈H₂₇NO₂Si MW: 317.50

(E)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-(3-methoxyphenyl)pent-2-yn-1-imine (1a): Prepared following the **GP1** from 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-2-ynal and 3-methoxyaniline (*Z* isomer as traces in the crude product). Yellowish oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 2.66 (td, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.69 (dd, *J* = 1.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 7.25 (dd, *J* = 7.8, 8.3 Hz, 1 H), 7.69 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -5.2 (x2), 18.5, 24.0, 26.0 (x3), 55.4, 61.4, 80.5, 94.5, 106.8, 112.7, 112.8, 130.0, 144.3, 152.4, 160.4.



C₂₈H₃₁NO₂Si MW: 441.65

(E)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-(3-methoxyphenyl)pent-2-yn-1-imine (1b): Prepared following the **GP1** from 5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-2-ynal and 3-methoxyaniline (*Z* isomer as traces in the crude product). Yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1.17 (s, 9 H), 2.34 (td, *J* = 1.6, 6.6 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 6.62–6.70 (m, 2 H), 6.71–6.74 (m, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.19–7.28 (m, 6 H), 7.49 (dd, *J* = 1.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.74–7.81 (m, 4 H).

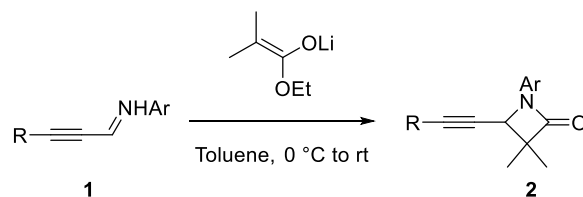


C₁₅H₁₉N MW: 213.32

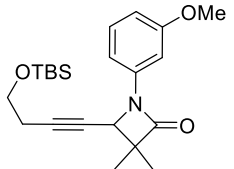
(E)-*N*-Phenylnon-2-yn-1-imine (1c): Prepared following the **GP1** from non-2-ynal and aniline (*Z* isomer around 10% in the crude product). Yellowish oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.26–1.35 (m, 4 H), 1.41–1.47 (m, 2 H), 1.58–1.65 (m, 2 H), 2.44 (td, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 2 H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2 H), 7.69 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 19.7, 22.7, 28.2, 28.8, 31.4, 79.7, 98.0, 120.9 (x2), 127.0, 129.3 (x2), 144.5, 151.2.

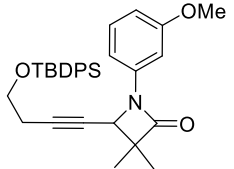
N-arylzetidinones 2

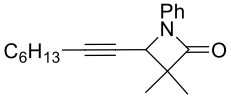
General Procedure 2 for enolate-imine condensation (GP2)



To a cooled solution of DIPA (4.4 mmol, 2.2 equiv) in toluene (8 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon was added *n*-BuLi dropwise (1.6 M in hexanes, 4.4 mmol, 2.2 equiv). After 10 min of stirring, ethyl *isobutyrate* (4 mmol, 2 equiv) previously dissolved in 2 mL of toluene was added dropwise and the mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 min of stirring, the imine **1** (2 mmol, 2 equiv) previously dissolved in 2 mL of toluene was added dropwise. The mixture was then warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with 1N HCl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water, NaHCO_3 , brine, and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation, the crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc) to afford the title azetidinone **2**.


4-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-3,3-dimethylazetidin-2-one (2a): Prepared following the GP2 in 71 % yield over two steps (3.01 g) from 2.33 g of the crude imine **1a**. Yellow oil; TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 663, 686, 734, 773, 809, 834, 915, 991, 1006, 1041, 1103, 1158, 1185, 1219, 1246, 1279, 1335, 1368, 1389, 1461, 1495, 1600, 1754, 2857, 2929, 2956; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.40 (s, 6 H), 2.46 (td, $J = 2.0, 7.0$ Hz, 2 H), 3.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.29 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.65 (dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J = 1.7, 8.2$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 1.7, 2.5$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ -5.2 (x2), 18.4, 19.1, 21.8, 23.4, 26.0 (x3), 54.3, 54.6, 55.5, 61.8, 75.1, 87.2, 102.9, 109.2, 110.1, 130.0, 139.0, 160.3, 170.7; HR-MS 388.2306 ($\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}+\text{H}^+$) calcd 388.2302.

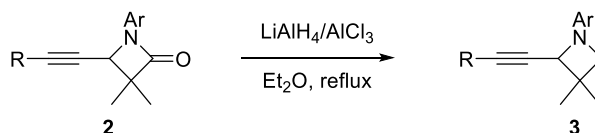

4-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-3,3-dimethylazetidin-2-one (2b): Prepared following the GP2 in 90 % yield (5.70 g) from 4.16 g of the crude imine **1b**. Yellow oil; TLC R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 488, 503, 613, 686, 701, 735, 772, 822, 851, 938, 997, 1040, 1107, 1157, 1185, 1219, 1246, 1279, 1335, 1368, 1389, 1428, 1460, 1495, 1600, 1754, 2857, 2930, 2960; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (s, 9 H), 1.37 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.50 (td, $J = 1.9, 6.8$ Hz, 2 H), 3.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.27 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.64 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1 H), 7.34–7.40 (m, 4 H), 7.42–7.46 (m, 2 H), 7.63–7.68 (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 19.1, 19.3, 21.8, 23.2, 26.8 (x3), 54.3, 54.6, 55.4, 62.3, 75.1, 87.3, 102.8, 109.1, 110.1, 127.8 (x4), 129.9 (x2), 130.0, 133.6 (x2), 135.7 (x4), 138.9, 160.2, 170.7; HR-MS 550.2170 ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}+\text{K}^+$) calcd 550.2174.


3,3-Dimethyl-4-(oct-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one (2c): Prepared following the GP2 in 85 % yield (3.51 g) from the crude imine **1c**. Colorless oil; TLC R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); IR (neat) ν_{max} 476, 513, 652, 690, 751, 896, 985, 1049, 1082, 1118, 1179, 1278, 1332, 1367, 1388, 1459, 1501, 1598, 1753, 2869, 2927, 2959; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.21–1.31 (m, 4 H), 1.32–1.39 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.46–1.52 (m, 2 H),

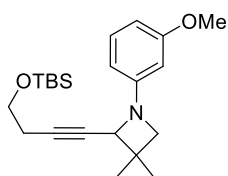
2.24 (td, $J = 2.0, 7.0$ Hz, 2 H), 4.31 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 7.4, 8.5$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 18.9, 19.1, 21.8, 22.7, 28.6 (x2), 31.4, 54.2, 54.6, 74.1, 90.3, 117.1 (x2), 123.9, 129.1 (x2), 137.8, 170.7; HR-MS 284.1997 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}+\text{H}^+$) calcd 284.2009.

***N*-arylazetidines 3**

General Procedure 3 for azetidinone reduction (GP3)

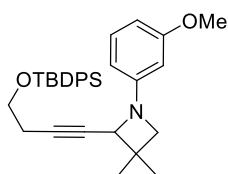


To a stirred solution of AlCl_3 (6 mmol, 3 equiv) in Et_2O (5 mL) at room temperature under argon was added a solution of LiAlH_4 (6 mmol, 3 equiv) previously dissolved in Et_2O (10 mL). The resulting mixture was refluxed for 30 min and the azetidinone **2** (2 mmol, 1 equiv) was added dropwise as a solution in Et_2O (2 mL). After completion of the reaction (within a few minutes as monitored by TLC), the mixture was cooled to 0°C , diluted with Et_2O (at least 50 mL) and an aqueous sodium potassium tartrate solution (12 mmol, 6 equiv in 50 mL H_2O) was added very carefully and dropwise until bubbling stopped. The mixture was then stirred vigorously for several hours until decantation was clean. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with water and brine, concentrated and the residue was stirred for 30 min in a 3:1 THF/water mixture (30 mL) in the presence of EDTA (4 mmol, 2 equiv). After partitioning the mixture between Et_2O and brine (30 + 30 mL), layers were separated, and the aqueous layer was extracted again with Et_2O (30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated, and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/ EtOAc) to afford the title compound **3**.



$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$ MW: 373.61

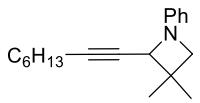
2-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-3,3-dimethylazetidine (3a): Prepared following the GP3 in 77 % yield (1.10 g) from 1.49 g of azetidinone **2a**. Colorless oil; TLC R_f 0.44 (Cyclohexane/ EtOAc 10 %); IR (neat) ν_{max} 546, 584, 665, 687, 775, 832, 915, 1048, 1099, 1163, 1214, 1238, 1252, 1290, 1338, 1460, 1494, 1598, 1611, 2854, 2927, 2954; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.20 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.49 (td, $J = 2.1, 7.2$ Hz, 2 H), 3.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.74 (td, $J = 0.9, 7.2$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.16 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.22 (dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, 1 H), 6.29 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1 H), 6.35 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -5.1 (x2), 18.5, 23.5, 24.7, 26.0 (x3), 26.9, 36.0, 55.2, 62.1, 63.1, 63.7, 78.6, 85.1, 98.8, 103.8, 105.6, 129.8, 153.2, 160.5; HR-MS 374.2496 ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}+\text{H}^+$) calcd 374.2510.



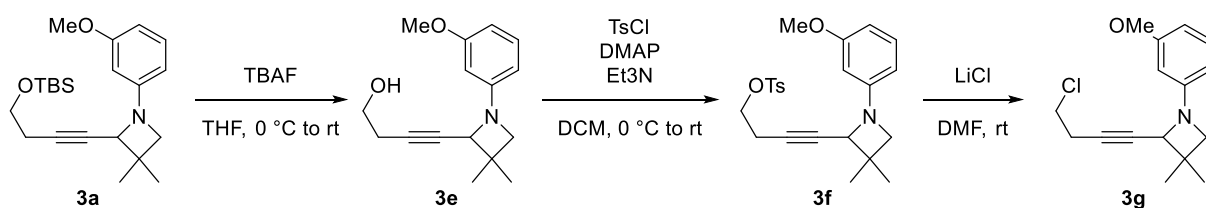
$\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$ MW: 497.75

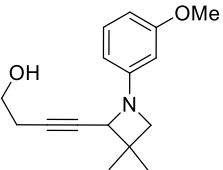
2-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-3,3-dimethylazetidine (3b): Prepared following the GP3 in 79 % yield (4.09 g) from 5.31 g of of azetidinone **2b**. Pale yellow oil; TLC R_f 0.52 (Cyclohexane/ EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 487, 504, 613, 687, 700, 736, 757, 821, 916, 1047, 1103, 1264, 1289, 1338, 1427, 1460, 1493, 1598, 1611, 2856, 2929, 2956; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9 H), 1.09 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 2.57 (td, $J = 2.1, 7.0$ Hz, 2 H), 3.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.17 (dd, $J = 1.4, 2.1$ Hz, 1 H), 6.22 (dd, $J = 1.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.30 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1 H), 6.35 (dd, $J = 2.3, 8.0$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.37–7.47 (m, 6 H), 7.69–7.72 (m, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 23.3, 24.7, 26.8,

26.9 (x3), 36.0, 55.2, 62.7, 63.1, 63.7, 78.6, 85.1, 98.7, 103.8, 105.5, 127.8 (x4), 129.7, 129.8 (x2), 133.7 (x2), 135.7 (x4), 153.2, 160.5; **HR-MS** 498.2855 (C₃₂H₃₉NO₂Si+H⁺) calcd 498.2823.

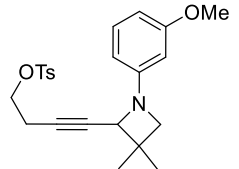
 **3,3-Dimethyl-2-(oct-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidine (3c):** Prepared following the **GP3** in 86 % yield (822 mg) from 1.02 g of azetidinone **2c**. Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.49 (Pentane/Et₂O 5 %); **IR (neat)** ν_{\max} 516, 692, 746, 786, 872, 989, 1032, 1096, 1112, 1156, 1177, 1294, 1336, 1461, 1473, 1500, 1598, 1857, 2927, 2955; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.25–1.35 (m, 4 H), 1.38–1.45 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.51–1.57 (m, 2 H), 2.27 (td, *J* = 2.0, 7.0 Hz, 2 H), 3.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.16 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.77 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 7.4, 8.8 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2, 19.1, 22.7, 24.7, 26.9, 28.7, 28.9, 31.5, 36.2, 63.1, 63.8, 77.6, 88.4, 112.7 (x2), 118.4, 128.9 (x2), 151.9; **HR-MS** 270.2199 (C₁₉H₂₇N+H⁺) calcd 270.2216.

Derivatization of azetidines

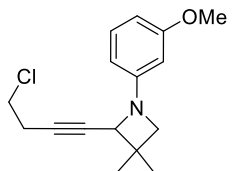


 **4-(1-(3-Methoxyphenyl)-3,3-dimethylazetidin-2-yl)but-3-yn-1-ol (3e):** To a stirred solution of azetidine **3a** (20 mmol, 1 equiv) in THF (100 mL) at 0 °C was added a solution of TBAF (1.0 M in THF, 30 mmol, 1.5 equiv). After 30 minutes, the reaction was quenched by addition of satd aqueous NH₄Cl (100 mL) and diluted with EtOAc (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with H₂O (100 mL) then brine (100 mL). The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield the deprotected compound **3e** in 92 % yield (4.69 g) from 7.33 g of **3a**.

Yellow oil; **TLC** *R_f* 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 457, 560, 584, 688, 759, 823, 987, 1041, 1100, 1161, 1211, 1236, 1289, 1336, 1438, 1457, 1493, 1598, 2837, 2866, 2924, 2956, 3371; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.23 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.55 (td, *J* = 2.0, 6.3 Hz, 2 H), 3.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.73 (td, *J* = 2.1, 6.3 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.19 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.21 (dd, *J* = 1.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 2.2, 8.0 Hz, 1 H), 6.35 (dd, *J* = 2.2, 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 23.5, 24.7, 26.9, 36.0, 55.3, 61.3, 63.1, 63.5, 79.6, 84.8, 98.8, 103.8, 105.5, 129.9, 152.9, 160.6; **HR-MS** 260.1666 (C₁₆H₂₁NO₂+H⁺) calcd 260.1645.

 **4-(1-(3-Methoxyphenyl)-3,3-dimethylazetidin-2-yl)but-3-yn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (3f):** Deprotected alcohol **3e** was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and cooled to 0 °C. Et₃N (6.7 mmol, 1.2 equiv), DMAP (0.6 mmol, 0.1 equiv) and finally *para*-toluene sulfonyl chloride (6.7 mmol, 1.2 equiv) were then successively added to the stirring mixture before removal of the cooling bath. The mixture was stirred overnight at room temperature, quenched by addition of satd aqueous NH₄Cl and diluted with EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with H₂O then brine. The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield tosylated azetidine derivative **3f** in 87 % yield (2.00 g) from 1.44 g of alcohol **3e**.

Orange/brown oil; **TLC** R_f 0.46 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 458, 499, 552, 662, 688, 728, 760, 815, 838, 903, 973, 1020, 1043, 1071, 1097, 1174, 1188, 1213, 1238, 1264, 1289, 1340, 1359 1458, 1494, 1598, 2839, 2925, 2958; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.19 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.65 (td, $J = 2.0, 7.1$ Hz, 2 H), 3.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.08–4.14 (m, 3 H), 6.16 (dd, $J = 2.1, 2.1$ Hz, 1 H), 6.23 (dd, $J = 2.1, 8.0$ Hz, 1 H), 6.35 (dd, $J = 2.1, 8.0$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 20.1, 21.8, 24.6, 26.9, 36.0, 55.3, 63.1, 63.3, 67.8, 80.0, 82.0, 98.7, 103.8, 105.5, 128.1 (x2), 129.9, 130.1 (x2), 132.9, 145.1, 152.9, 160.5; **HR-MS** 414.1761 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 414.1734.



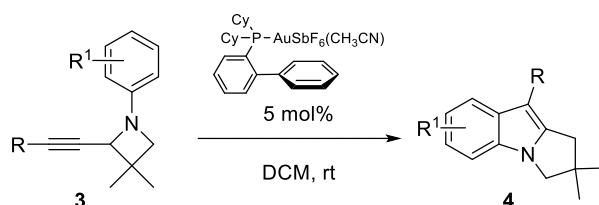
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ MW: 277.79

2-(4-Chlorobut-1-yn-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-3,3-dimethylazetidine (3g): Tosyl derivative **3f** (5 mmol, 1 equiv) was dissolved in DMF (25 mL) at room temperature with LiCl (15 mmol, 3 equiv) and stirred for 16 hours. The mixture was then dissolved in EtOAc (200 mL) and washed with H_2O then brine. Finally, the crude mixture was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. After purification on column chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc), chloride azetidine derivative **3g** was obtained in 55 % yield (90 mg) from 245 mg of **3f**.

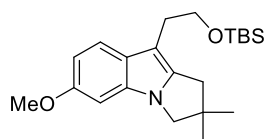
Colorless oil; **TLC** R_f 0.60 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 458, 661, 688, 739, 758, 798, 821, 833, 987, 1044, 1072, 1101, 1123, 1162, 1212, 1237, 1264, 1297, 1337, 1370, 1457, 1493, 1597, 2837, 2924, 2957; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.22 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 2.75 (td, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 2 H), 3.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.17 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.21 (dd, $J = 2.0, 2.5$ Hz, 1 H), 6.27 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1 H), 6.35 (dd, $J = 2.5, 7.8$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J = 7.8, 8.3$ Hz, 1 H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 23.5, 24.7, 27.1, 36.1, 42.4, 55.3, 63.1, 63.4, 79.8, 84.0, 98.7, 103.9, 105.5, 129.9, 153.0, 160.6; **HR-MS** 278.1293 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NOCl}+\text{H}^+$) calcd 278.1306.

Pyrrolo[1,2-*a*]indoles 4

General Procedure 4 for the gold-catalyzed conversion of *N*-aryl alkynylazetidines 3 to pyrrolo[1,2-*a*]indoles 4 (GP4)



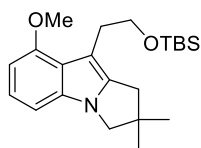
To a solution of *N*-aryl 2-alkynylazetidine **3** (0.2 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added $(\text{Cy}_2)\text{JohnPhosAuSbF}_6$ (0.01 mmol, 5 mol %) at room temperature or at 60 °C (specified for each compound). The solution was stirred until completion of the reaction (as monitored by TLC), solvent was removed *in vacuo*, and the crude residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/EtOAc) to yield the title compound **4**.



$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$ MW: 373.61

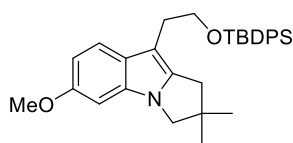
9-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (4a): Prepared following the **GP4** in 39 % yield (2.52 g) from 6.42 g of **3a** after 2 minutes at 60 °C. White solid; **mp** 107 °C; **TLC** R_f 0.37 (Pentane/Et₂O 20 %); **IR (neat)** ν_{\max} 512, 570, 596, 628, 679, 740, 774, 800, 813, 834, 938, 969, 1004, 1039, 1084, 1118, 1148, 1177, 1340, 1378, 1435, 1449, 1624, 2855, 2886, 2927, 2953; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 0.05 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.28 (s, 6 H), 2.73 (s, 2 H), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 2

H), 3.85 (s, 3 H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.72 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -5.1 (x2), 18.6, 26.2 (x3), 28.2 (x2), 29.0, 39.0, 44.1, 56.0, 56.9, 64.1, 93.4, 102.8, 108.0, 119.0, 126.6, 133.4, 140.2, 155.3; HR-MS 374.2531 ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}+\text{H}^+$) calcd 374.2510.



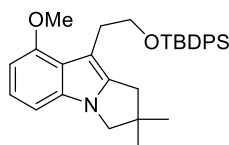
$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$ MW: 373.61

9-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (4a'): Prepared following the GP4 in 46 % yield (90 mg) from 197 mg of **3a** after 2 minutes at 60 °C. White solid; mp 86 °C; TLC R_f 0.54 (Pentane/ Et_2O 20 %); IR (neat) ν_{max} 558, 730, 773, 839, 1008, 1042, 1054, 1072, 1088, 1109, 1184, 1198, 1254, 1264, 1337, 1362, 1413, 1443, 1461, 1498, 1562, 1614, 2854, 2897, 2927, 2949; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H), 1.30 (s, 6 H), 2.77 (s, 2 H), 3.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 6.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 7.8, 8.1$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -5.0 (x2), 18.6, 26.2 (x3), 28.1 (x2), 30.4, 38.8, 44.0, 55.1, 57.2, 65.4, 98.9, 102.9 (x2), 120.8, 121.2, 134.4, 140.3, 154.3; HR-MS 374.2530 ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}+\text{H}^+$) calcd 374.2510.



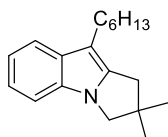
$\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$ MW: 497.75

9-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (4b): Prepared following the GP4 in 54 % yield (1.40 g) from 2.96 g of **3b** after 2 minutes at 60 °C. White solid; mp 95 °C; TLC R_f 0.38 (Pentane/ Et_2O 20 %); IR (neat) ν_{max} 491, 503, 608, 699, 739, 796, 820, 967, 1005, 1042, 1065, 1080, 1110, 1149, 1176, 1220, 1243, 1360, 1382, 1405, 1461, 1568, 1588, 1625, 2855, 2896, 2930, 2953; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9 H), 1.23 (s, 6 H), 2.60 (s, 2 H), 2.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 6.62–6.68 (m, 2 H), 7.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.32–7.48 (m, 6 H), 7.63–7.70 (m, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 27.1 (x3), 28.1 (x2), 28.6, 38.8, 44.0, 55.9, 56.9, 64.7, 93.3, 102.6, 107.8, 119.1, 126.5, 127.7 (x4), 129.6 (x2), 133.4, 134.1 (x2), 135.8 (x4), 140.3, 155.3; HR-MS 497.2711 ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}^+$) calcd 497.2745.



$\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$ MW: 497.75

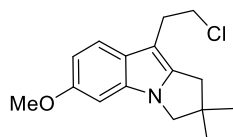
9-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (4b'): Prepared following the GP4 in 37 % yield (945 mg) from 2.55 g of **3b** after 2 minutes at 60 °C. White solid; mp 116 °C; TLC R_f 0.63 (Pentane/ Et_2O 20 %); IR (neat) ν_{max} 476, 484, 505, 558, 602, 682, 700, 729, 739, 762, 773, 997, 1005, 1031, 1058, 1112, 1132, 1196, 1281, 1303, 1364, 1375, 1426, 1446, 1567, 1587, 1617, 2861, 2927, 2956; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (s, 9 H), 1.22 (s, 6 H), 2.64 (s, 2 H), 3.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 6.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J = 7.7, 8.1$ Hz, 1 H), 7.29–7.43 (m, 6 H), 7.62–7.69 (m, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19.4, 27.1 (x3), 28.1 (x2), 30.1, 38.7, 43.9, 55.0, 57.2, 65.9, 99.0, 102.8, 103.1, 120.7, 121.3, 127.6 (x4), 129.4 (x2), 134.4, 134.5 (x2), 135.7 (x4), 140.5, 154.4; HR-MS 497.2740 ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}^+$) calcd 497.2745.



$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}$ MW: 269.43

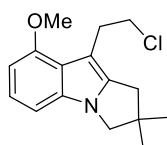
9-Hexyl-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (4c): Prepared following the GP4 in 97 % yield (567 mg) from 588 mg of **3c** in 2 h at room temperature. Colorless oil; TLC R_f 0.55 (Pentane/ Et_2O 5 %); IR (neat) ν_{max} 453, 553, 733, 1010, 1166, 1242, 1336, 1368, 1378, 1410, 1458, 1479, 1619, 2853, 2923, 2955, 3050; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.34–1.45 (m, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.71 (tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2 H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 7.09 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 22.9, 24.8, 28.1 (x2), 29.4, 30.6, 31.9, 39.2,

44.2, 56.8, 107.0, 109.1, 118.2, 118.6, 120.0, 132.1, 132.9, 140.6; **HR-MS** 269.2125 (C₁₉H₂₇N⁺) calcd 269.2138.



C₁₆H₂₀ClNO MW: 277.79

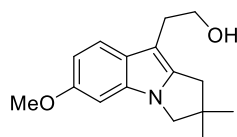
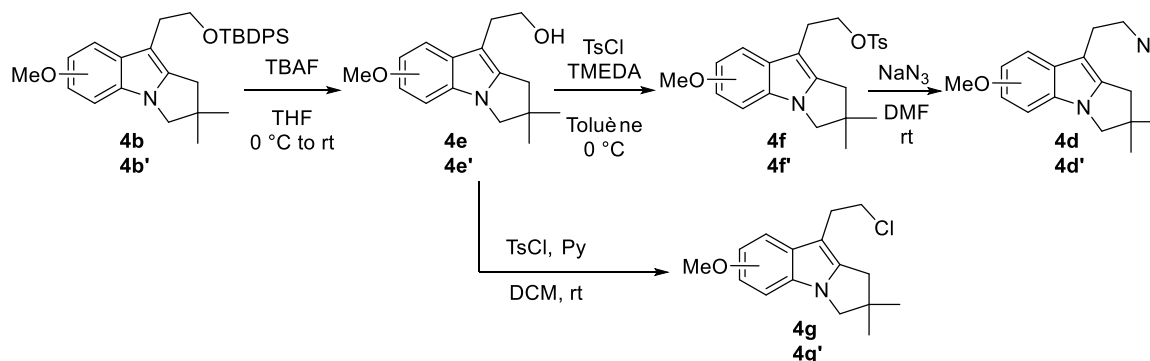
9-(2-Chloroethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (4g): Prepared following the GP4 in 30 % yield (36 mg) from 171 mg of **3g** after 1 h at 60 °C. Colorless oil; **TLC** R_f 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{\max} 436, 628, 646, 730, 810, 908, 1043, 1144, 1176, 1217, 1237, 1319, 1369, 1405, 1460, 1567, 1595, 1625, 2868, 2933, 2956; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.29 (s, 6 H), 2.77 (s, 2 H), 3.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 28.0 (x2), 28.9, 39.0, 44.2, 45.1, 55.9, 56.9, 93.5, 102.5, 108.3, 118.7, 125.9, 133.5, 140.7, 155.5; **HR-MS** 278.1275 (C₁₆H₂₀ClNO+H⁺) calcd 278.1261.



C₁₆H₂₀ClNO MW: 277.79

9-(2-Chloroethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (4g'): Prepared following the GP4 in 21 % yield (36 mg) from 171 mg of **3g** after 1 h at 60 °C. Colorless oil; **TLC** R_f 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{\max} 555, 605, 627, 653, 729, 770, 800, 905, 941, 1041, 1064, 1108, 1124, 1151, 1200, 1251, 1264, 1288, 1306, 1343, 1445, 1496, 1563, 1618, 2872, 2934, 2989; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 1.28 (s, 6 H), 2.77 (s, 2 H), 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 28.0 (x2), 30.5, 38.8, 44.2, 46.5, 55.2, 57.3, 99.1, 102.9, 103.0, 120.8, 121.1, 134.5, 140.8, 154.1; **HR-MS** 277.1264 (C₁₆H₂₀ClNO) calcd 277.1228.

Derivatization of pyrrolo[1,2-a]indoles

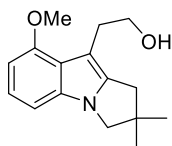


C₁₆H₂₁NO₂ MW: 259.35

2-(6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl)ethan-1-ol (4e): To a stirred solution of pyrroloindole **4b** (1.00 g, 2 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL) at 0 °C was added a solution of TBAF (4 mL 1.0 M in THF, 4 mmol, 1.5 equiv). After 3 h, the reaction was quenched by addition of satd aqueous NH₄Cl (10 mL) and diluted with EtOAc (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with H₂O (10 mL) then brine (10 mL). The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield the deprotected compound **4e** in 86 % yield (449 mg).

White solid; **mp** 98 °C; **TLC** R_f 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 437, 512, 596, 627, 675, 740, 807, 823, 880, 968, 1002, 1036, 1147, 1174, 1222, 1241, 1337, 1379, 1410, 1455, 1488, 1563, 1592, 1623, 2867, 2927, 2954, 3299; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.26 (s, 6 H), 2.74 (s, 2 H), 2.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 3.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 6.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 28.1

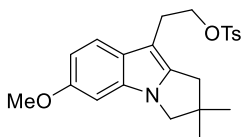
(x2), 28.5, 39.0, 44.2, 55.9, 57.0, 62.9, 93.4, 101.9, 108.2, 119.1, 126.3, 133.7, 140.9, 155.6; **HR-MS** 282.1442 ($C_{16}H_{21}NO_2+Na^+$) calcd 282.1465.



$C_{16}H_{21}NO_2$ MW: 259.35

2-(8-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl)ethan-1-ol (4e'): To a stirred solution of pyrroloindole **4b'** (500 mg, 1 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) at 0 °C was added a solution of TBAF (2 mL 1.0 M in THF, 2 mmol, 1.5 equiv). After 3 h, the reaction was quenched by addition of satd aqueous NH_4Cl (5 mL) and diluted with EtOAc (5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with H_2O (5 mL) then brine (5 mL). The solution was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to yield the deprotected compound **4e'** in 89 % yield (255 mg).

White solid; **mp** 114 °C; **TLC** R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 557, 605, 665, 730, 772, 1031, 1044, 1109, 1127, 1182, 1199, 1252, 1264, 1303, 1366, 1413, 1443, 1497, 1563, 1614, 2866, 2930, 2955, 3263; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.28 (s, 6 H), 2.75 (s, 2 H), 3.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 28.1 (x2), 29.8, 38.8, 44.1, 55.3, 57.3, 64.1, 99.2, 102.6, 103.2, 121.1, 121.2, 134.7, 140.9, 154.1; **HR-MS** 282.1426 ($C_{16}H_{21}NO_2+Na^+$) calcd 282.1465.

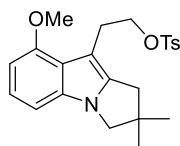


$C_{23}H_{27}NO_4S$ MW: 413.53

2-(6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (4f): *Para*-toluene sulfonylchloride (495 mg, 2.6 mmol, 1.5 equiv) was dissolved in toluene (5 mL) and added to a stirring mixture of TMEDA (0.4 mL, 2.6 mmol, 1.5 equiv) and alcohol **4e** (449 mg, 1.7 mmol, 1 equiv) in 1 mL of toluene.²²¹ The mixture was stirred at 0 °C for 5 hours, quenched by addition of H_2O and diluted with EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with H_2O . The solution was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to yield tosylated azetidine derivative **4f** used in the following step without purification.

TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.25 (s, 6 H), 2.40 (s, 3 H), 2.67 (s, 2 H), 2.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H).

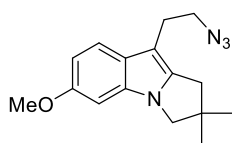
²²¹ Yoshida, Y. *Synthesis* **1999**, 1633.



$C_{23}H_{27}NO_4S$ MW: 413.53

2-(8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (4f'): *Para*-toluene sulfonylchloride (286 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was dissolved in toluene (3.5 mL) and added to a stirring mixture of TMEDA (0.3 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) and alcohol **4e'** (255 mg, 0.98 mmol, 1 equiv) in 0.5 mL of toluene. The mixture was stirred at 0 °C for 5 hours, quenched by addition of H₂O and diluted with EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with H₂O. The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield tosylated azetidine derivative **4f** used in the following step without purification.

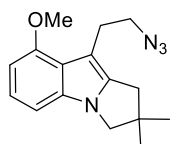
TLC R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.25 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 2.67 (s, 2 H), 3.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J = 7.6, 8.0$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H).



$C_{16}H_{20}N_4O$ MW: 284.36

9-(2-Azidoethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (4d): Crude tosyl derivative **4f** (1.7 mmol, 1 equiv) was dissolved in DMF (9 mL) at room temperature. NaN₃ (338 mg, 5.2 mmol, 3 equiv) was then added as a solid in one portion to the mixture which was then stirred for 16 h. The reaction mixture was partitioned between H₂O (5 mL) and Et₂O (10 mL) and layers were separated. The organic layer was washed with H₂O (5 mL) then brine (5 mL). The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield azide derivative **4d** in 87 % yield (428 mg) over 2 steps from 449 mg of the corresponding alcohol compound **4e**.

Orange solid; **mp** 49 °C; **TLC** R_f 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 434, 511, 557, 592, 625, 643, 738, 792, 805, 815, 897, 968, 1063, 1169, 1197, 1238, 1274, 1336, 1355, 1368, 1379, 1405, 1434, 1456, 1488, 1566, 1594, 1622, 2077, 2837, 2873, 2940; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.29 (s, 6 H), 2.76 (s, 2 H), 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 25.0, 28.1 (x2), 39.0, 44.2, 51.9, 56.0, 57.0, 93.6, 102.2, 108.3, 118.7, 126.0, 133.6, 140.6, 155.6; **HR-MS** 307.1565 (C₁₆H₂₀N₄O+Na⁺) calcd 307.1529.



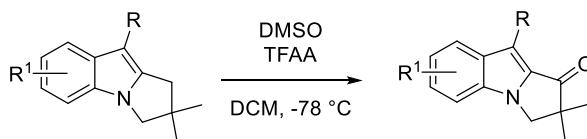
$C_{16}H_{20}N_4O$ MW: 284.36

9-(2-Azidoethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (4d'): Crude tosyl derivative **4f'** (0.98 mmol, 1 equiv) was dissolved in DMF (5 mL) at room temperature. NaN₃ (192 mg, 2.95 mmol, 3 equiv) was then added as a solid in one portion to the mixture which was then stirred for 16 h. The reaction mixture was partitioned between H₂O (2 mL) and Et₂O (4 mL) and layers were separated. The organic layer was washed with H₂O (2 mL) then brine (2 mL). The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield azide derivative **4d'** in 60 % yield (162 mg) over 2 steps from 255 mg of the corresponding alcohol compound **4e**.

Orange solid; **mp** 55 °C; **TLC** R_f 0.43 (Pentane/Et₂O 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 556, 608, 653, 727, 773, 1040, 1052, 1111, 1126, 1182, 1196, 1250, 1299, 1353, 1369, 1442, 1497, 1566, 1616, 2085, 2869, 2931, 2956; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.28 (s, 6 H), 2.76 (s, 2 H), 3.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 26.4, 28.1 (x2), 38.7, 44.1, 53.2, 55.2, 57.2, 99.1, 102.7, 103.0, 120.8, 121.2, 134.6, 140.6, 154.2; **HR-MS** 284.1616 (C₁₆H₂₀N₄O⁺) calcd 284.1632.

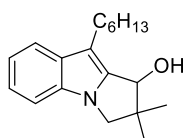
Functionalized indoles at the 2 α position

General Procedure 5 for the oxidation of pyrrolo[1,2-*a*]indoles **4** using TFAA and DMSO (GP5)



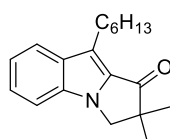
Conditions are specified in each case, and vary because were part of an optimization process.

Anhydrous DMSO or DPSO was dissolved in dry DCM and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Freshly distilled trifluoroacetic anhydride was then carefully added via syringe to the solution, which was then stirred for 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pyrroloindole **4** (1 equiv) was dissolved in DCM in a second flask, cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and finally added to the first flask via cannula. In each case, a strong coloration was immediately observed and the reaction reached full conversion within minutes. (All the pyrroloindol-1-ones synthesized in this section strongly revealed under the UV lamp). In some cases, the reaction mixture was quenched via classical workup conditions, or filtered through alumina to yield the crude product. Purification of the product by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane/EtOAc) has to be done immediately thereafter or the crude mixture has to be stored directly in the freezer to avoid degradation of the product.



$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}$ MW: 285.43

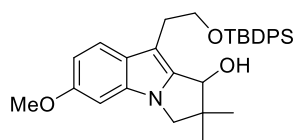
9-Hexyl-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-ol (5c**):** Product obtained following the **GP5** with TFAA (3 equiv) and diphenylsulfoxide (3 equiv). The reaction was quenched after 45 min with NaHCO_3 , extracted with DCM. The combined organic layers were washed with H_2O then brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. After purification, **5c** was obtained in 27 % yield (13.8 mg) from 47.8 mg of pyrroloindole **4c**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 5 %); **IR (neat)** ν_{max} 434, 734, 809, 1004, 1043, 1170, 1233, 1306, 1335, 1377, 1456, 2853, 2923, 2955, 3312; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.26–1.33 (m, 2 H), 1.32 (s, 3 H), 1.34–1.42 (m, 4 H), 1.58 (s, 1 H), 1.69–1.76 (m, 2 H), 2.82 (dd, $J = 7.0, 8.1$ Hz, 2 H), 3.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 7.08 (ddd, $J = 1.5, 6.6, 8.0$ Hz, 1 H), 7.16–7.22 (m, 2 H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.3, 20.9, 22.9, 24.6, 26.6, 29.5, 31.0, 31.9, 48.3, 54.7, 75.2, 109.7, 110.0, 118.6, 119.9, 121.5, 131.5, 132.9, 141.3; **HR-MS** 308.1985 ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO} + \text{Na}^+$) calcd 308.1985.



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$ MW: 283.42

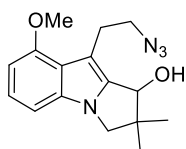
9-Hexyl-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one (6c**):** Product obtained following the **GP5** with TFAA (3 equiv) and dimethylsulfoxide (3 equiv). The reaction was quenched after 1 min with NaHCO_3 , extracted with DCM. The combined organic layers were washed with H_2O then brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. After purification, **6c** was obtained in 87 % yield (48.0 mg) from 52.0 mg of pyrroloindole **4c**.

Colorless oil with blue reflection; **TLC** R_f 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 2.5 %); **IR (neat)** ν_{max} 434, 484, 737, 944, 1004, 1044, 1109, 1131, 1147, 1184, 1245, 1311, 1342, 1374, 1399, 1463, 1562, 1701, 2855, 2925, 2957; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.26–1.34 (m, 4 H), 1.36–1.43 (m, 2 H), 1.39 (s, 6 H), 1.72–1.79 (m, 2 H), 3.03 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 7.13–7.19 (m, 1 H), 7.33–7.38 (m, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.3, 22.8, 24.3, 24.9 (x2), 29.3, 31.0, 31.8, 50.2, 54.5, 110.6, 118.9, 120.4, 122.5, 125.2, 131.1, 132.0, 135.1, 199.0; **HR-MS** 306.1823 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO} + \text{Na}^+$) calcd 306.1828.



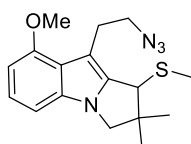
$C_{32}H_{39}NO_3Si$ MW: 513.75

9-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-ol (5b): Product obtained following the **GP5** with TFAA (3 equiv), dimethylsulfoxide (3 equiv) and H₂O (1 equiv). After 1 h, triethylamine (3 equiv) was added to the reaction mixture which was then stirred for a few minutes before being filtered through a small pad of alumina. After purification, **5b** was obtained in 73 % yield (39.0 mg) from 51.6 mg of pyrroloindole **4b**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR** (*neat*) ν_{max} 434, 610, 637, 880, 1045, 1087, 1377, 2879, 2971, 3300; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 9 H), 1.14 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 2.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 2.95–3.08 (m, 2 H), 3.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.84–3.88 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.90–3.96 (m, 1 H), 4.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 6.66–6.70 (m, 2 H), 7.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 2 H), 7.30 (dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 2 H), 7.37 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 19.2, 21.1, 26.5, 27.1 (x3), 27.7, 48.1, 55.0, 55.9, 64.8, 74.9, 93.2, 105.1, 108.7, 120.1, 126.0, 127.7 (x2), 127.8 (x2), 129.7, 129.8, 133.5 (x2), 133.6, 135.6 (x2), 135.7 (x2), 141.9, 156.2; **HR-MS** 536.2585 ($C_{32}H_{39}NO_3Si+Na^+$) calcd 536.2591.



$C_{16}H_{20}N_4O_2$ MW: 300.36

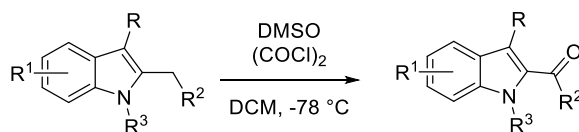
9-(2-Azidoethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-ol (5d'): Product obtained following the **GP5** with TFAA (3 equiv), dimethylsulfoxide (6 equiv). After 15 min, triethylamine (3 equiv) was added to the reaction mixture which was then stirred for a few minutes before being filtered through a small pad of alumina. After purification, **5d'** was obtained in 32 % yield (20.0 mg) from 30.0 mg of pyrroloindole **4d'**, along with 44% of side-product **7**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR** (*neat*) ν_{max} 479, 561, 650, 736, 766, 778, 868, 909, 945, 973, 1049, 1077, 1118, 1169, 1184, 1205, 1248, 1297, 1356, 1406, 1440, 1498, 1567, 2085, 2866, 2913, 2928, 2964, 3203; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 2.90 (s, 1 H), 2.94 (ddd, $J = 5.5, 9.6, 14.2$ Hz, 1 H), 3.35 (dt, $J = 4.6, 14.2$ Hz, 1 H), 3.64–3.78 (m, 2 H), 3.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.66 (s, 1 H), 6.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J = 7.8, 8.2$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 20.7, 25.9, 26.4, 48.1, 53.6, 55.2, 55.3, 74.3, 99.2, 103.4, 105.0, 120.3, 122.4, 134.6, 142.3, 155.0; **HR-MS** 323.1477 ($C_{16}H_{20}N_4O_2+Na^+$) calcd 323.1478.



$C_{17}H_{22}N_4OS$ MW: 330.45

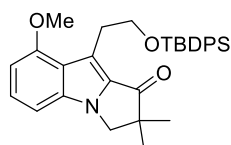
9-(2-Azidoethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-1-(methylthio)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (7): Side product obtained along with **5d'**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.66 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR** (*neat*) ν_{max} 501, 558, 616, 651, 729, 775, 824, 893, 956, 976, 1040, 1053, 1116, 1150, 1182, 1201, 1253, 1298, 1367, 1442, 1498, 1565, 1614, 2084, 2837, 2870, 2922, 2958; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 3.14–3.22 (m, 1 H), 3.23–3.30 (m, 1 H), 3.49–3.63 (m, 2 H), 3.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.81 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 6.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 7.8, 8.1$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 15.0, 23.3, 26.0, 29.1, 49.0, 53.0, 53.2, 55.1, 55.9, 99.3, 103.1, 105.0, 120.7, 122.1, 134.5, 139.3, 154.6; **HR-MS** 330.1487 ($C_{17}H_{22}N_4OS^+$) calcd 330.1509.

General Procedure 6 for the oxidation of indoles using oxalyl chloride and DMSO (GP6)



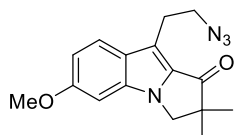
Anhydrous DMSO (1.0 mmol, 6 equiv) was dissolved in dry DCM (0.6 mL) and cooled to -78 °C. Freshly distilled oxalyl chloride (0.5 mmol, 3 equiv) was then carefully added via syringe to the solution, which was then stirred for 15 min at -78 °C. Indole derivatives (0.17 mmol, 1 equiv) were

dissolved in DCM (1 mL) in a second flask, cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and finally added to the first flask via cannula. In each case, a strong coloration was immediately observed and the reaction reached full conversion within minutes. (All the pyrroloindol-1-ones synthesized in this section strongly revealed under the UV lamp). The flask was then removed from the cooling bath but the mixture was directly filtered through a small pad of celite and finally evaporated without letting it reach room temperature. The delicious smell of Me_2S will tell you if the reaction is successful or not! Purification of the product by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane/EtOAc) has to be done immediately thereafter or the crude mixture has to be stored directly in the freezer to avoid degradation of the product.



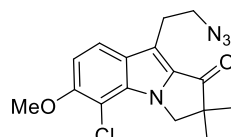
$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$ MW: 511.74

9-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one (6b'): Prepared following the GP6 in 29 % yield (7 mg) from 28.2 mg of pyrroloindole 4b'. White solid; **mp** 127 $^{\circ}\text{C}$; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 501, 616, 641, 655, 683, 781, 827, 857, 912, 926, 996, 1042, 1100, 1141, 1164, 1186, 1213, 1254, 1304, 1373, 1428, 1459, 1502, 1561, 1697, 2855, 2885, 2928; **^1H NMR (400 MHz, C_6D_6)** δ 1.01 (s, 6 H), 1.15 (s, 9 H), 3.29 (s, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 6.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.16–7.21 (m, 7 H), 7.74–7.79 (m, 4 H); **^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6)** δ 19.5, 24.5 (x2), 27.1 (x3), 29.3, 49.5, 53.9, 54.7, 65.5, 99.9, 103.6, 114.9, 123.4, 125.8, 128.3 (x4), 129.6 (x2), 131.4, 134.6 (x2), 136.0 (x4), 136.9, 157.5, 197.3; **HR-MS** 550.2203 ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}+\text{K}^+$) calcd 550.2174.



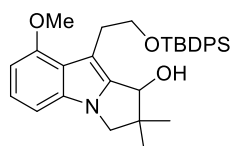
$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ MW: 298.35

9-(2-Azidoethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one (6d): Prepared following the GP6 in 87 % yield (139 mg) from 133 mg of pyrroloindole 4d. Orange solid; **mp** 76 $^{\circ}\text{C}$; **TLC** R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 462, 642, 681, 734, 805, 1007, 1039, 1067, 1123, 1164, 1181, 1207, 1258, 1301, 1338, 1380, 1456, 1472, 1504, 1562, 1625, 1689, 2092, 2869, 2889, 2936; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.39 (s, 6 H), 3.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 6.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 24.5, 24.9 (x2), 50.2, 51.6, 54.6, 55.7, 91.8, 113.5, 114.1, 122.9, 126.7, 130.8, 136.0, 159.2, 198.0; **HR-MS** 321.1316 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2+\text{Na}^+$) calcd 321.1322.



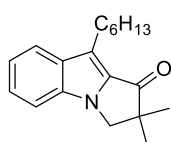
$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ MW: 332.79

9-(2-Azidoethyl)-5-chloro-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one (8): Side-product obtained following GP6 in 19 % yield (23.0 mg) from 101 mg of pyrroloindole 4d when the reaction mixture was allowed to reach room temperature before being filtered through celite and concentrated. Colorless oil; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 512, 557, 620, 643, 748, 767, 789, 837, 907, 941, 1001, 1049, 1092, 1178, 1274, 1344, 1374, 1384, 1469, 1504, 1571, 1624, 1693, 2082, 2849, 2917, 2972; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.38 (s, 6 H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 21.3, 24.8 (x2), 49.9, 51.6, 57.5, 57.8, 105.1, 108.9, 114.0, 120.9, 128.5, 132.5, 133.3, 153.9, 198.5; **HR-MS** 355.0923 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}^+$) calcd 355.0938.



$C_{32}H_{39}NO_3Si$ MW: 513.75

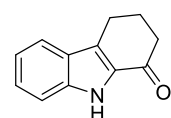
9-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-ol (5b'): Side-product obtained following the **GP6** but with DMSO (4 equiv), $(COCl)_2$ (2 equiv) and Et_3N (6 equiv) in 60 % yield (17.3 mg) from 28.2 mg of pyrroloindole **4b'**. White solid; mp 128 °C; TLC R_f 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); IR (neat) ν_{max} 485, 503, 523, 645, 693, 965, 1008, 1064, 107, 1109, 1190, 1219, 1251, 1293, 1362, 1401, 1427, 1445, 1461, 1497, 1562, 2861, 2926, 2959, 3483; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (s, 9 H), 1.12 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 2.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 3.13 (ddd, $J = 5.7, 8.9, 14.1$ Hz, 1 H), 3.28 (ddd, $J = 4.3, 4.9, 14.1$ Hz, 1 H), 3.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.87–3.99 (m, 2 H), 4.70 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 7.8, 8.3$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 6.8, 8.3$ Hz, 2 H), 7.27 (dd, $J = 6.8, 8.3$ Hz, 2 H), 7.32 (dd, $J = 6.8, 8.3$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 6.8, 8.3$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.3, 21.1, 26.5, 27.1 (x3), 29.0, 48.1, 55.1, 55.5, 65.8, 74.8, 99.2, 103.1, 105.5, 121.1, 122.1, 127.6 (x2), 127.7 (x2), 129.5, 129.6, 133.5, 133.6, 134.6, 135.6 (x2), 135.7 (x2), 142.3, 155.2; HR-MS 552.2337 ($C_{32}H_{39}NO_3Si+K^+$) calcd 552.2331.



$C_{19}H_{25}NO$ MW: 283.42

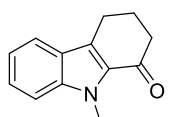
9-Hexyl-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one (6c):

Prepared following the **GP6** in 99 % yield (40.1 mg) from 38.6 mg of pyrroloindole **4c**.



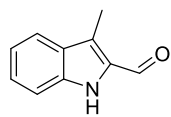
$C_{12}H_{11}NO$ MW: 185.23

2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-one (9): Product obtained following the **GP6** in 10 % yield (6 mg) from 52 mg of 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole. TLC R_f 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.28 (tt, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2 H), 2.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 7.16 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.92 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 21.5, 25.1, 38.4, 112.6, 120.6, 121.5, 126.1, 127.2, 129.6, 131.4, 137.9, 191.5, in agreement with literature data.¹⁵⁶



$C_{13}H_{13}NO$ MW: 199.25

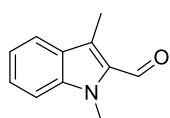
9-Methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-one (10): Product obtained following the **GP6** in 21 % yield (20.7 mg) from 100 mg of 9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole. TLC R_f 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (tt, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2 H), 2.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.15 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 22.0, 24.9, 31.7, 40.1, 110.4, 120.1, 121.4, 124.8, 126.8, 129.3, 130.5, 139.8, 192.5, in agreement with literature data.¹⁵⁶



$C_{10}H_9NO$ MW: 159.19

3-Methyl-1*H*-indole-2-carbaldehyde (11): Product obtained following the **GP6** in 29 % yield (15 mg) from 46 mg of 2,3-dimethylindole. TLC R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65 (s, 3 H), 7.14–7.19 (m, 1 H), 7.37–7.42 (m, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.85 (bs, 1 H), 10.05 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 8.5, 112.3, 120.6, 121.5, 125.0, 127.8, 128.4, 132.3, 137.6, 180.6, in agreement with literature data.²²²

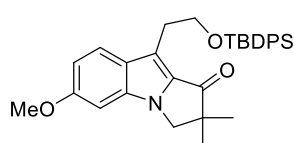
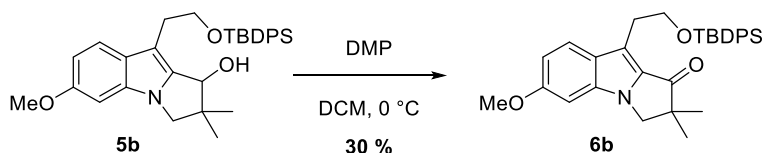
²²² Chakrabarty, M.; Sarkar, S.; Linden, A.; Stein, B. K.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1801.



$C_{11}H_{11}NO$ MW: 173.22

1,3-Dimethyl-1H-indole-2-carbaldehyde (12): Product obtained following the **GP6** in 76 % yield (41.2 mg) from 50 mg of 1,2,3-trimethylindole. **TLC** R_f 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 7.15 (dd, $J = 6.8, 7.9$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 6.8, 7.9$ Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 8.7, 31.7, 110.3, 120.2, 121.4, 126.6, 127.0, 127.5, 131.3, 139.9, 181.7, in agreement with literature data.²²²

Classical oxidation of the alcohol derivative **5b** into the ketone **6b**

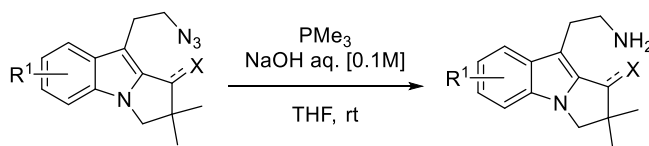


$C_{32}H_{37}NO_3Si$ MW: 511.74

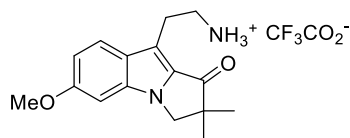
9-(2-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-one (6b): Pyrroloindolol **5b** (39 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) was dissolved in DCM (0.3 mL) and cooled to 0 °C before addition of Dess-Martin periodinane reagent (35.0 mg, 0.08 mmol, 1.1 equiv) to the stirring mixture. The reaction reached full conversion in 15 minutes and was quenched by a satd $NaHCO_3$ aqueous solution. Layers were separated, the aqueous layer was extracted again with DCM and the combined organic layers were washed with H_2O , dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification of the crude product by column chromatography afforded the desired pyrroloindolone **6b** in 30 % yield (11.7 mg).

Orange oil; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR** (neat) ν_{max} 433, 489, 503, 612, 700, 738, 763, 811, 940, 1043, 1075, 1105, 1165, 1213, 1255, 1305, 1340, 1378, 1427, 1463, 1503, 1566, 1625, 1697, 1737, 2856, 2929, 2958, 3048, 3070; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (s, 9 H), 1.35 (s, 6 H), 3.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 6.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 2.1, 9.1$ Hz, 1 H), 7.29–7.35 (m, 4 H), 7.36–7.40 (m, 3 H), 7.50–7.52 (m, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.3, 25.0 (x2), 26.9 (x3), 27.9, 50.1, 54.5, 55.7, 64.6, 91.6, 112.7, 115.4, 123.7, 127.1, 127.7 (x4), 129.6 (x2), 129.8, 130.8, 134.1, 135.7 (x4), 136.0, 158.9, 197.8; **HR-MS** 534.2404 ($C_{32}H_{37}NO_3Si+Na^+$) calcd 534.2435.

General Procedure 7 for the Staudinger Reaction (GP7)



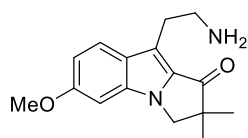
Azide derivative (1.30 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (8 mL) with an aqueous solution of $NaOH$ [0.1M] (1 mL) at room temperature. A solution of trimethylphosphine [1M in THF] (3.9 mmol, 3 equiv) was then carefully and slowly added dropwise to the stirring mixture. The reaction was then stirred for 30 minutes even if the bubbling observed after PMe_3 addition seems to indicate an immediate reaction. The mixture was then filtered through a small pad of celite and concentrated. Purification on reversed-phase flash column chromatography ($H_2O/MeCN$) leads to protonated amine due to the presence of TFA in water during the purification process. A deprotonation of the ammonium species using Amberlyst-A resin yield the title amine compound.



$C_{18}H_{21}F_3N_2O_4$ MW: 386.37

2-(6-Methoxy-2,2-dimethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl)ethan-1-aminium 2,2,2-trifluoroacetate (14): Colorless

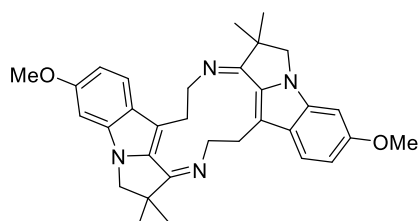
crystals; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 6 H), 3.31–3.48 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 6.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.21 (bs, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 22.9, 24.8 (x2), 40.5, 50.5, 54.6, 55.7, 91.6, 113.1, 114.5, 122.7, 126.5, 130.3, 136.5, 159.9, 200.0.



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ MW: 272.35

9-(2-Aminoethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-one (13): Prepared following the GP7 in 63 % yield (222 mg) from 388 mg of the azide 6d. Yellow solid; TLC R_f 0.10 (EtOAc/MeOH 5 %); IR (neat) ν_{max} 437, 527, 627, 741, 767, 810, 855, 939, 1039, 1164, 1210, 1250, 1339, 1377, 1462, 1503, 1558, 1622, 1687, 2868, 2925, 2959, 3366; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 6 H), 3.01 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.09 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 6.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 24.9 (x2), 28.9, 43.2, 50.1, 54.4, 55.6, 91.7, 113.0, 116.1, 123.1, 126.7, 130.8, 136.1, 159.0, 198.1; HR-MS 273.1586 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$) calcd 273.1598.

Dimer of Harmalidine 15

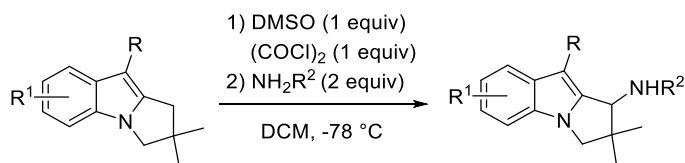


$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$ MW: 508.67

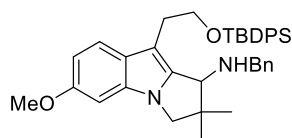
White solid; TLC R_f 0.41 (EtOAc/MeOH 5 %); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 12 H), 3.41 (dd, $J = 7.7, 10.2$ Hz, 4 H), 3.89 (s, 6 H), 3.95 (s, 4 H), 4.26 (dd, $J = 7.7, 8.7$ Hz, 4 H), 6.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 6.84 (dd, $J = 2.1, 9.0$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (x2), 28.4 (x2), 29.8 (x2), 30.4 (x2), 48.8 (x2), 54.1 (x2), 55.8 (x2), 91.8 (x2), 109.9 (x2), 111.5 (x2), 122.2 (x2), 126.9 (x2), 129.7 (x2), 134.3 (x2), 158.1 (x2), 168.5 (x2); HR-MS 255.1481 ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 + 2\text{H}^+$) calcd 255.1492.

Preparation of the Ti-H-USY zeolite

500 mg of freshly calcined commercially available H-USY (0.38 mmol of H^+ /100 mg) were suspended in absolute EtOH (100 mL). A solution of TiCl_4 in pentane [3.0 M] was prepared and 20 μL of this solution were added to the zeolite suspension. EtOH was then slowly removed under the vacuum and stirring of a rotary evaporator at 60 $^\circ\text{C}$. Finally, the obtained white powder was dried overnight under vacuum at high temperature and used without further purification and/or characterization.

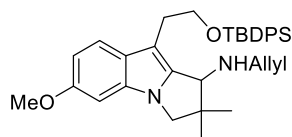
General Procedure 8 for the selective amination of the 2 α position of pyrroloindoles 4 (GP8)


Anhydrous DMSO (1.0 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry DCM (3 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Freshly distilled oxalyl chloride (1.0 mmol, 1 equiv) was then carefully added via syringe to the solution, which was then stirred for 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pyrroloindole derivative **4** (1.0 mmol, 1 equiv) was dissolved in DCM (6 mL) in a second flask, cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ too and added to the first flask via cannula. In each case, a strong coloration was immediately observed. The amine was finally rapidly added to the reaction mixture via syringe, leading to a strong change of the coloration of the solution and the reaction reached full conversion within minutes. (All the pyrroloindol-1-ones synthesized in this section strongly revealed under the UV lamp). The flask was then removed from the cooling bath but the mixture was directly evaporated without letting it reach room temperature. Purification of the product by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane/EtOAc) has to be done immediately thereafter or the crude mixture has to be stored directly in the freezer to avoid degradation of the product.



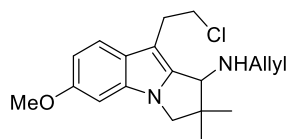
$\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ MW: 602.89

***N*-Benzyl-9-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-amine (16)**: Prepared following the **GP8** in 78 % yield (25.0 mg) from 27.4 mg of **4b** and 12 μL of benzylamine. It has to be noticed that 18 % of the starting material has also been recovered in this case. Colorless oil; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.03 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 1.22 (s, 3 H), 1.48 (bs, 1 H), 3.00–3.11 (m, 2 H), 3.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.70 (s, 1 H), 3.77–3.92 (m, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 6.60–6.64 (m, 2 H), 7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.22–7.27 (m, 1 H), 7.27–7.36 (m, 8 H), 7.36–7.42 (m, 2 H), 7.59–7.65 (m, 4 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 19.3, 21.7, 27.1 (x3), 27.7, 28.6, 48.2, 52.7, 55.3, 55.9, 64.0, 65.0, 93.1, 104.6, 108.2, 119.9, 126.0, 127.1, 127.7 (x4), 128.3 (x2), 128.5 (x2), 129.6 (x2), 133.5, 134.0 (x2), 135.7 (x4), 140.7, 141.9, 155.8.



$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ MW: 552.83

***N*-Allyl-9-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-amine (17)**: Prepared following the **GP8** in 25 % yield (18 mg) from 68.4 mg of **4b** and 20 μL of allylamine. Yellow oil; **TLC** R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 488, 504, 611, 700, 729, 807, 821, 908, 1088, 1105, 1145, 1215, 1243, 1461, 1490, 1625, 2857, 2929, 2956; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.02 (s, 3 H), 1.06 (s, 9 H), 1.21 (s, 3 H), 2.98–3.10 (m, 2 H), 3.24 (ddt, $J = 1.7, 5.7, 13.8$ Hz, 1 H), 3.31 (ddt, $J = 1.7, 5.7, 13.8$ Hz, 1 H), 3.56 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 3.64 (s, 1 H), 3.80 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82–3.89 (m, 2 H), 5.08 (dq, $J = 1.7, 10.2$ Hz, 1 H), 5.19 (dq, $J = 1.7, 17.2$ Hz, 1 H), 5.88 (ddt, $J = 5.9, 10.2, 17.2$ Hz, 1 H), 6.61–6.65 (m, 2 H), 7.09 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.31–7.37 (m, 4 H), 7.39–7.44 (m, 2 H), 7.62–7.68 (m, 4 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 19.3, 21.6, 27.1 (x3), 27.7, 28.7, 48.2, 51.1, 55.2, 55.9, 63.7, 64.9, 93.1, 104.8, 108.2, 115.9, 119.9, 125.9, 127.7 (x4), 129.7 (x2), 133.5, 134.0, 134.1, 135.7 (x4), 137.2, 141.8, 155.8.



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ MW: 332.87

***N*-Allyl-9-(2-chloroethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-amine (18)**: Prepared following the **GP8** in 20 % yield (4.3 mg) from 13.0 mg of **4g** and 7 μL of allylamine. It has to be noticed that 33 % of the starting material has also been recovered in this case. Colorless oil; **TLC** R_f 0.10 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 533, 627, 731, 799, 917, 1017, 1092, 1144, 1167, 1258, 1300, 1379, 1458, 1492, 1530, 1626,

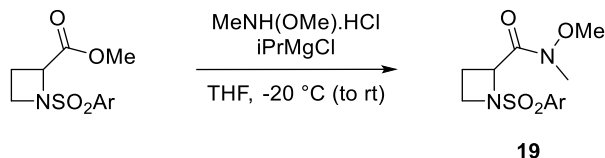
1650, 1724, 2853, 2923, 2958, 3296; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.14 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 3.16–3.35 (m, 2 H), 3.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.75–3.87 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.95 (dddd, $J = 1.3, 1.3, 5.4, 6.7$ Hz, 1 H), 5.18 (ddd, $J = 1.3, 2.7, 10.1$ Hz, 1 H), 5.22 (ddd, $J = 1.3, 2.7, 17.2$ Hz, 2 H), 5.82 (ddt, $J = 5.4, 10.1, 17.2$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.53 (bs, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 20.9, 26.4, 28.3, 42.1, 45.6, 48.4, 54.9, 55.9, 74.9, 93.4, 104.9, 109.2, 117.5, 119.7, 125.2, 132.8, 133.6, 141.8, 156.5.

III. Azetidines (weinreb amides, ynones), pyrrolin-4-ones, ynols, pyrroles (Chapter 3)

Azetidine 2-carboxamides 19

General Procedure 9 for Weinreb amidation of sulfonylazetidine-2-carboxylic esters (GP9)¹⁸²

All the azetidine carboxylates used as starting materials in this procedure have been synthesized following a previously described procedure by Nicolas Kern.^{132,136}



The appropriate azetidine carboxylate (10 mmol, 1 equiv) and Me(MeO)NH.HCl (15.5 mmol, 1.55 equiv) were slurried in 20 mL of THF and cooled to -20 °C under argon. A solution of *i*PrMgCl (2.0 M in THF, 3 equiv), was added via syringe maintaining the temperature below -15 °C. The mixture was aged for several minutes at -10 °C until completion of the reaction as monitored by TLC, then quenched with std aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with EtOAc (30 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were successively washed with water (2 x 100 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (cyclohexane/EtOAc) to afford amides **19**.

N-Methoxy-N-methyl-1-tosylazetidine-2-carboxamide (19a): Prepared following the GP9 in 85 % yield (3.76 g) from 4.01 g of methyl 1-tosylazetidine-2-carboxylate. White solid; **mp** 97 °C; **TLC** *R_f* 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{\max} 545, 666, 703, 811, 866, 972, 997, 1035, 1093, 1155, 1339, 1434, 1599, 1667, 2885, 2951, 2975, 2992; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 2.27–2.40 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.65–3.73 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.99 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 8.6 Hz, 1 H), 5.15 (dd, *J* = 8.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 19.8, 21.7, 32.5, 47.8, 59.6, 61.4, 128.2 (x2), 129.6 (x2), 134.6, 143.9, 170.3; **HR-MS** 321.0857 (C₁₃H₁₈N₂O₄S+Na⁺) calcd 321.0879.

C₁₃H₁₈N₂O₄S MW: 298.36

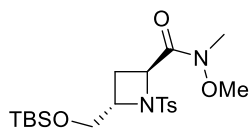
N-Methoxy-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-N-methylazetidine-2-carboxamide (19b): Prepared following the GP9 in 86 % yield (630 mg) from 920 mg of methyl 1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidine-2-carboxylate. Colorless crystals; **mp** 78 °C; **TLC** *R_f* 0.09 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{\max} 559, 606, 674, 803, 837, 997, 1025, 1093, 1151, 1258, 1303, 1341, 1442, 1461, 1497, 1594, 1672, 2842, 2897, 2943, 2972; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 2.26–2.38 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 3.65 (ddd, *J* = 4.8, 7.8, 8.0 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.98 (ddd, *J* = 8.0, 8.2, 8.6 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 19.8, 32.5, 47.7, 55.6, 59.5, 61.7, 114.1 (x2), 129.2, 130.3 (x2), 163.3, 170.3; **HR-MS** 315.1010 (C₁₃H₁₈N₂O₅S+H⁺) calcd 315.1009.

C₁₃H₁₈N₂O₅S MW: 314.36

N-Methoxy-N-methyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)azetidine-2-carboxamide (19c): Prepared following the GP9 in 90 % yield (330 mg) from 333 mg of methyl 1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)azetidine-2-carboxylate. Orange solid; **mp** 126 °C. **TLC** *R_f* 0.11 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{\max} 462, 582, 634, 685, 736, 766, 855, 999, 1091, 1162, 1304, 1345, 1437, 1537, 1606, 1665, 2926, 2965, 3113; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 2.27–2.36 (m, 1 H),

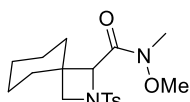
C₁₂H₁₅N₃O₆S MW: 329.33

2.40–2.50 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.64–3.71 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.15 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 9.0$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 8.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19.8, 32.4, 48.2, 61.0, 61.6, 124.0 (x2), 129.1 (x2), 145.0, 150.1, 170.1; HR-MS 368.0286 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{K}^+$) calcd 368.0313.



$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$ MW: 442.65

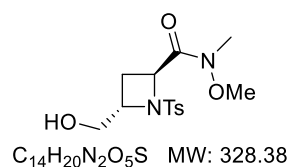
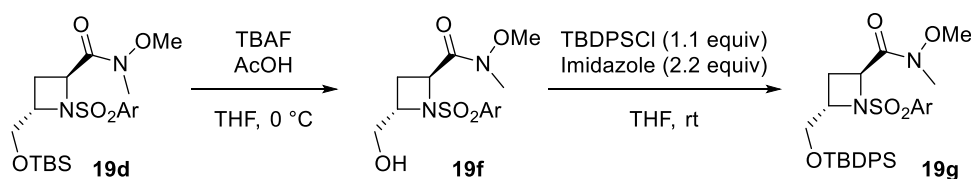
(2S*,4S)-(((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-N-methoxy-N-methyl-1-tosylazetidine-2-carboxamide (19d): Prepared following the GP9 in 65 % combined yield (740 mg, *dr* 5:1 *trans/cis*) from 1.13 g of (2S*,4S)-methyl 4-(((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-1-tosylazetidine-2-carboxylate (*dr* 4.5:1 *trans/cis*). Yellow oil; TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 545, 602, 670, 729, 777, 814, 836, 911, 1000, 1092, 1152, 1253, 1330, 1388, 1462, 1496, 1599, 1674, 2856, 2898, 2928, 2953; Major diastereomer (2S,4S)-*trans*-19d: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 2.24–2.31 (m, 1 H), 2.38–2.45 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.76 (dd, $J = 2.8, 10.9$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 4.6, 10.9$ Hz, 1 H), 4.37 (dddd, $J = 2.9, 4.7, 4.7, 8.2$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -5.4, -5.3, 18.4, 21.7, 23.9, 26.0 (x3), 32.5, 59.5, 61.7, 63.5, 64.6, 127.5 (x2), 129.3 (x2), 138.2, 143.0, 170.8; Minor diastereomer (2R,4S)-*cis*-19d: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ -0.02 (s, 6 H), 0.83 (s, 9 H), 2.09–2.17 (m, 1 H), 2.38–2.45 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.75–3.78 (m, 1 H), 4.08–4.11 (m, 1 H), 4.18–4.23 (m, 1 H), 4.94 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -5.3 (x2), 18.5, 21.7, 24.1, 25.9 (x3), 32.5, 57.0, 60.8, 61.7, 65.4, 128.2 (x2), 129.6 (x2), 135.6, 143.8, 170.3; HR-MS 465.1856 ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}+\text{Na}^+$) calcd 465.1850.



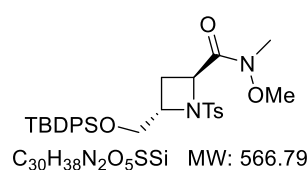
$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ MW: 366.48

N-Methoxy-N-methyl-2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonane-1-carboxamide (19e): Prepared following the GP9 in 93 % yield (1.00 g) from 991 mg of methyl 2-oxo-2-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)acetate (1 additional equiv of *i*PrMgCl had to be added to reach full conversion of the starting material). Orange solid; mp 162 °C; TLC R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 527, 546, 563, 599, 664, 754, 816, 971, 1059, 1097, 1134, 1157, 1177, 1303, 1344, 1384, 1415, 1446, 1599, 1683, 2857, 2936; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.07–1.18 (m, 3 H), 1.20–1.29 (m, 1 H), 1.49–1.64 (m, 5 H), 1.75–1.81 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.70 (s, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 22.4, 22.8, 25.3, 31.1, 32.4, 36.4, 39.2, 58.1, 61.2, 69.4, 128.2 (x2), 129.6 (x2), 135.3, 143.8, 169.3; HR-MS 389.1485 ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 389.1505.

Derivatization of azetidine 2-carboxamides

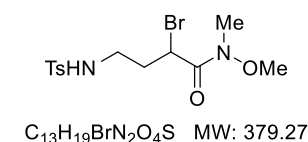


(2*S,4*S*)-4-(Hydroxymethyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetidine-2-carboxamide (19f):** Obtained from the deprotection of the corresponding *tert*-butylsilyl compound **19d** (*dr* 3:1 *trans/cis*) in 75 % combined yield (*dr* 2.8:1 *trans/cis*) using classical conditions with 2 equivalents of TBAF and AcOH. Only the (2*S*,4*S*)-*trans*-isomer could be obtained pure and is described here. **Major diastereomer (2*S*,4*S*)-*trans*-19f:** Colorless oil; **TLC** R_f 0.10 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 545, 603, 671, 708, 727, 814, 916, 969, 997, 1039, 1090, 1147, 1306, 1324, 1390, 1445, 1598, 1661, 2872, 2938, 2966, 3482; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 2.20–2.27 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.45–2.52 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 3.64–3.71 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.01 (dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz, 1 H), 4.29–4.34 (m, 1 H), 5.34 (dd, $J = 5.1, 9.0$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 21.8, 23.1, 32.5, 59.3, 61.8, 63.8, 65.4, 128.0 (x2), 129.6 (x2), 136.3, 143.9, 170.5; **HR-MS** 351.0968 ($C_{14}H_{20}N_2O_5S+Na^+$) calcd 351.0985.



(2*S*,4*S*)-4-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetidine-2-carboxamide (19g): Obtained from alcohol **19f** (680 mg, *dr* 1:0 *trans/cis*) in 54 % yield (634 mg, *dr* 1:0 *trans/cis*) using classical conditions with 1.1 equivalent of TBDPSCI and 2.2 equivalents of imidazole in dry THF at rt. Colorless oil; **TLC** R_f 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 70 %); **IR (neat)** ν_{max} 503, 545, 602, 672, 701, 729, 815, 909, 998, 1093, 1152, 1263, 1306, 1330, 1390, 1427, 1471, 1598, 1672, 2857, 2931, 2959, 3070; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.10 (s, 9 H), 2.25–2.32 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.42–2.49 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.82 (dd, $J = 2.8, 11.2$ Hz, 1 H), 4.17 (dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz, 1 H), 4.39 (dddd, $J = 3.1, 4.8, 4.8, 8.2$ Hz, 1 H), 5.36 (dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.36–7.47 (m, 6 H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.69–7.76 (m, 4 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 19.4, 21.7, 24.0, 26.9 (x3), 32.5, 59.5, 61.7, 64.4 (x2), 127.5 (x2), 127.8, 127.9 (x2), 129.2 (x2), 129.9, 133.1, 133.4, 134.9 (x2), 135.7 (x2), 135.9 (x2), 138.0, 142.9, 170.7; **HR-MS** 589.2110 ($C_{30}H_{38}N_2O_5SSi+Na^+$) calcd 589.2163.

Intermediate acyclic amides **20a** and **20b** from the two-steps sequence toward Weinreb amides **19**



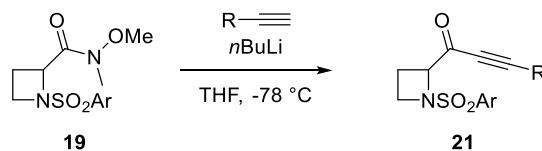
2-Bromo-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-((4-methylphenyl)sulfonamido)butanamide (20a): To a stirred solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride salt (1.4 mmol) in dry THF (2 mL) was added isopropyl magnesium chloride (2.83 mmol) at -20 °C. After stirring for 15 min, the mixture was transferred via cannula to a cold solution (-40 °C) of 3-bromo-1-tosylpyrrolidin-2-one¹³⁶ (300 mg, 0.94 mmol) in dry THF (8 mL). The resulting mixture was then warmed to 0 °C and stirred for 1.5 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with an aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 40%) to afford **20a** (290 mg) in 82 % yield. Colorless oil; **TLC** R_f 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 549, 660, 990, 1092, 1154, 1324, 1422, 1645, 2873, 2939, 3251; **1H NMR (500 MHz,**

CDCl₃) δ 2.15 (ddt, $J = 5.8, 6.8, 14.7$ Hz, 1 H), 2.31 (ddt, $J = 5.9, 7.0, 14.7$ Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.06 (dt, $J = 5.8, 6.9$ Hz, 1 H), 3.20–3.25 (bs, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.93 (dd, $J = 6.8, 6.9$ Hz, 1 H), 5.03 (dd, $J = 5.8, 5.9$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 21.6, 32.6, 34.1, 39.1, 41.1, 61.8, 127.1 (x2), 129.8 (x2), 136.5, 143.6, 169.6; **HR-MS** 401.0151 (C₁₃H₁₉BrN₂O₄S + Na⁺) calcd 401.0141.

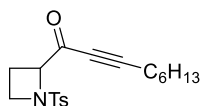
2-Bromo-*N*-methoxy-4-((4-methoxyphenyl)sulfonamido)-*N*-methylbutanamide (20b): To a stirred solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride salt (9.28 mmol) in dry THF (10 mL) was added isopropyl magnesium chloride (17.94 mmol) at -20 °C. After stirring for 15 min, the mixture was transferred via cannula to a cold solution (-40 °C) of 3-bromo-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one¹³⁶ (2.00 g, 5.98 mmol) in dry THF (20 mL). The resulting mixture was then warmed to 0 °C and stirred for 2 h at this temperature. The reaction was quenched with aqueous NH₄Cl (30 mL) and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 20 to 50%) to afford **20b** (920 mg) in 39 % yield. Colorless oil; **TLC** R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{\max} 486, 556, 628, 666, 768, 802, 833, 940, 989, 1022, 1093, 1111, 1148, 1257, 1302, 1324, 1391, 1440, 1459, 1497, 1578, 1595, 1646, 2842, 2941, 3250, 3570; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 2.15 (ddt, $J = 5.7, 7.1, 14.7$ Hz, 1 H), 2.31 (dtd, $J = 5.9, 7.4, 14.6$ Hz, 1 H), 3.03–3.10 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.78 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1 H), 4.93 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 32.6, 34.0, 39.1, 41.1, 55.7, 61.8, 114.4 (x2), 129.3 (x2), 131.0, 163.0, 169.6; **HR-MS** 395.0273 (C₁₃H₁₉BrN₂O₅S + H⁺) calcd 395.0271.

N-sulfonylazetidinyl ynones 21

General Procedure 10 for the alkylation of amides 19 to form ynones 21 (GP10)

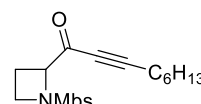


The appropriate alkyne (6 mmol, 1.2 equiv.) was dissolved in THF (20 mL) and cooled to -78 °C before addition of a solution of *n*BuLi (6 mmol, 1.2 equiv., 1.6 M in THF) dropwise via syringe. The mixture was stirred for 30 min and then a solution of *N*-methoxy-*N*-methyl-azetidine-2-carboxamide **19** (5 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) was added to the stirring mixture via cannula. The mixture was stirred until completion of the reaction monitored by TLC (usually in less than 10 min at -78 °C for azetidine derivatives), then quenched with std aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with EtOAc (40 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were successively washed with water (2 x 100 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Ynones **21** were obtained after purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc).



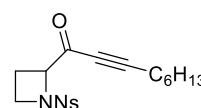
$C_{19}H_{25}NO_3S$ MW: 347.47

1-(1-Tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-one (21a): Prepared following the **GP10** in 83 % yield (10.35 g) from 10.70 g of **19a**. Yellowish oil; **TLC** R_f 0.57 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** ν_{max} 548, 602, 673, 815, 946, 1006, 1092, 1160, 1350, 1457, 1670, 2208, 2858, 2927; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.24–1.35 (m, 4 H), 1.36–1.48 (m, 2 H), 1.54–1.66 (m, 2 H), 2.21–2.37 (m, 2 H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.71 (ddd, $J = 4.7, 8.1, 8.1$ Hz, 1 H), 3.85 (ddd, $J = 7.6, 8.1, 9.1$ Hz, 1 H), 4.57 (dd, $J = 7.8, 9.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 19.4, 19.6, 21.7, 22.6, 27.7, 28.6, 31.3, 47.6, 67.6, 78.4, 100.3, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 133.1, 144.4, 184.2; **HR-MS** 370.1426 ($C_{19}H_{25}NO_3S+Na^+$) calcd 370.1447.



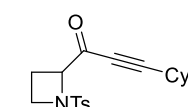
$C_{19}H_{25}NO_4S$ MW: 363.47

1-(1-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)non-2-yn-1-one (21b): Prepared following the **GP10** in 63 % yield (700 mg) from 960 mg of **19b**. Yellowish oil; **TLC** R_f 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** ν_{max} 558, 604, 678, 804, 835, 1093, 1154, 1179, 1258, 1348, 1462, 1498, 1595, 1670, 2209, 2858, 2929, 2954; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.23–1.35 (m, 4 H), 1.37–1.46 (m, 2 H), 1.54–1.64 (m, 2 H), 2.23–2.37 (m, 2 H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.65–3.73 (m, 1 H), 3.80–3.90 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.78 (dd, $J = 7.3, 9.9$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.1, 19.4, 19.6, 22.6, 27.7, 28.6, 31.3, 47.5, 55.8, 67.6, 78.4, 100.2, 114.4 (x2), 127.7, 130.5 (x2), 163.6, 184.2; **HR-MS** 364.1561 ($C_{19}H_{25}NO_4S+H^+$) calcd 364.1577.



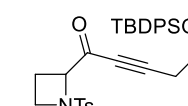
$C_{18}H_{22}N_2O_5S$ MW: 378.44

1-(1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)non-2-yn-1-one (21c): Prepared following the **GP10** in 37 % yield (84.0 mg) from 196 mg of **19c**. 40% of the starting material has also been recovered after purification. Yellow solid; **mp** 90 °C; **TLC** R_f 0.69 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 466, 534, 546, 586, 624, 667, 685, 737, 761, 808, 857, 939, 1006, 1052, 1075, 1089, 1108, 1162, 1234, 1289, 1304, 1442, 1530, 1604, 1686, 2204, 2858, 2924, 2958, 3109; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.26–1.33 (m, 4 H), 1.36–1.44 (m, 2 H), 1.54–1.61 (m, 2 H), 2.35–2.44 (m, 1 H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.49 (dddd, $J = 4.5, 9.5, 9.5, 11.3$ Hz, 1 H), 3.74 (ddd, $J = 4.5, 7.7, 9.2$ Hz, 1 H), 4.11 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 9.2$ Hz, 1 H), 4.90 (dd, $J = 7.5, 10.0$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 19.4, 19.5, 22.6, 27.6, 28.7, 31.3, 47.7, 68.2, 77.9, 100.6, 124.3 (x2), 129.3 (x2), 144.2, 150.4, 183.1; **HR-MS** 401.1170 ($C_{18}H_{22}N_2O_5S+Na^+$) calcd 401.1142.



$C_{19}H_{23}NO_3S$ MW: 345.46

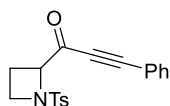
3-Cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (21d): Prepared following the **GP10** in 77 % yield (891 mg) from 1.00 g of **19a**. White solid; **mp** 71 °C; **TLC** R_f 0.46 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** ν_{max} 499, 546, 605, 660, 684, 811, 1019, 1096, 1158, 1252, 1349, 1494, 1668, 2198, 2857, 2930; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** 1.29–1.39 (m, 3 H), 1.47–1.57 (m, 3 H), 1.67–1.75 (m, 2 H), 1.78–1.87 (m, 2 H), 2.22–2.38 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.54–2.63 (m, 1 H), 3.71 (ddd, $J = 4.4, 7.7, 8.8$ Hz, 1 H), 3.81 (ddd, $J = 8.1, 8.8, 8.8$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J = 8.0, 9.4$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 19.6, 21.7, 24.6 (x2), 25.6 (x2), 29.4, 31.5, 47.6, 67.7, 78.2, 103.7, 128.3 (x2), 129.8 (x2), 133.1, 144.3, 184.3; **HR-MS** 346.1423 ($C_{19}H_{23}NO_3S+H^+$) calcd 346.1471.



$C_{31}H_{35}NO_4SSi$ MW: 545.77

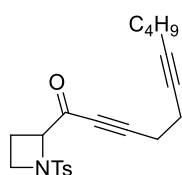
5-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-one (21e): Prepared following the **GP10** in 78 % yield (821 mg) from 1.50 g of **19a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 488, 503, 549, 602, 674, 701, 733, 819, 910, 1008, 1091, 1161, 1330, 1351,

1472, 1597, 1672, 2216, 2857, 2886, 2930, 2957, 3049, 3070; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 1.08 (s, 9 H), 2.15–2.24 (m, 1 H), 2.26–2.35 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.67 (ddd, $J = 4.3, 7.6, 8.8$ Hz, 1 H), 3.81 (ddd, $J = 7.6, 8.8, 8.8$ Hz, 1 H), 3.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 4.56 (dd, $J = 7.3, 9.6$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.31–7.37 (m, 6 H), 7.69–7.73 (m, 4 H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 19.0, 19.3, 21.4, 23.2, 26.6 (x3), 47.4, 61.0, 67.3, 78.8, 96.3, 127.6 (x4), 128.0 (x2), 129.6 (x2), 129.7 (x2), 132.7, 132.9 (x2), 135.3 (x4), 144.1, 183.2; **HR-MS** 568.1922 ($\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SSi}+\text{Na}^+$) calcd 568.1948.



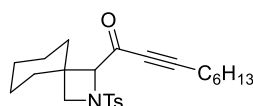
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 339.41

3-Phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (21f): Prepared following the **GP10** in 86 % yield (1.11 g) from 1.14 g of **19a**. White solid; **mp** 112 °C; **TLC** R_f 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR** (neat) ν_{max} 498, 532, 546, 602, 675, 761, 817, 918, 1023, 1106, 1155, 1288, 1345, 1442, 1488, 1593, 1670, 2189, 2853, 2924, 2961, 2986, 3045; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 2.31–2.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.40–2.48 (m, 1 H), 3.79 (ddd, $J = 4.2, 7.6, 8.9$ Hz, 1 H), 3.88 (ddd, $J = 8.0, 8.9, 8.9$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 7.6, 9.4$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.40 (dd, $J = 7.3, 8.3$ Hz, 2 H), 7.49 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 19.8, 21.7, 47.8, 67.6, 85.8, 96.5, 119.7, 128.4 (x2), 128.8 (x2), 130.0 (x2), 131.4, 133.1, 133.6 (x2), 144.5, 184.5; **HR-MS** 362.0819 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 362.0821.



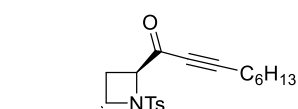
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 371.49

1-(1-Tosylazetididin-2-yl)undeca-2,6-diyn-1-one (21g): Prepared following the **GP10** in 40 % yield (112 mg) from 227 mg of **19a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR** (neat) ν_{max} 501, 548, 603, 673, 708, 754, 815, 947, 1010, 1091, 1158, 1258, 1348, 1433, 1597, 1673, 2213, 2872, 2930, 2957; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.34–1.49 (m, 4 H), 2.11–2.18 (m, 2 H), 2.25–2.34 (m, 1 H), 2.34–2.41 (m, 1 H), 2.41–2.49 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.73 (ddd, $J = 4.3, 7.6, 8.7$ Hz, 1 H), 3.86 (ddd, $J = 7.8, 8.2, 8.7$ Hz, 1 H), 4.58 (dd, $J = 7.8, 9.1$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 18.3, 18.5, 19.6, 20.1, 21.8, 22.1, 31.1, 47.7, 67.6, 77.3, 78.7, 82.3, 98.0, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 133.3, 144.4, 184.0; **HR-MS** 372.1615 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}^+$) calcd 372.1628.



$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 415.59

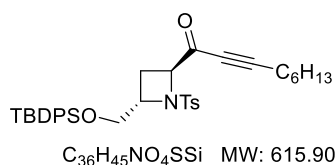
1-(2-Tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)non-2-yn-1-one (21h): Prepared following the **GP10** in 38 % yield (422 mg) from 969 mg of **19e**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.61 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR** (neat) ν_{max} 548, 598, 665, 718, 850, 1092, 1159, 1244, 1327, 1351, 1450, 1661, 1684, 2209, 2855, 2928; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.07–1.21 (m, 3 H), 1.23–1.34 (m, 4 H), 1.36–1.55 (m, 7 H), 1.55–1.64 (m, 3 H), 1.73–1.79 (m, 1 H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 19.4, 21.8, 22.3, 22.6, 22.7, 25.1, 27.7, 28.7, 31.2, 31.3, 37.2, 40.6, 58.3, 76.6, 80.3, 100.1, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 133.4, 144.2, 184.0; **HR-MS** 438.2053 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 438.2073.



$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SSi}$ MW: 491.76

(2S*,4S)-4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-one (21i): Prepared following the **GP10** in 55 % combined yield (134 mg, *dr* 3.8:1 *trans/cis*) from 218 mg of **19d** (*dr* 4.2:1 *trans/cis*). Colorless oil; **TLC** R_f 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 493, 544, 601, 673, 707, 731, 777, 813, 836, 910, 939, 960, 1001, 1091, 1153, 1253, 1305, 1343, 1462, 1599, 1674, 2211, 2856, 2928, 2954; *Mixture of the two diastereomers* $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 4.2 H, *trans*), 0.04 (s, 1.8 H, *cis*), 0.86 (s, 2 H, *cis*), 0.87 (s, 7 H, *trans*), 0.88–0.90 (m, 3 H), 1.22–1.35 (m, 4 H), 1.36–1.44 (m, 2

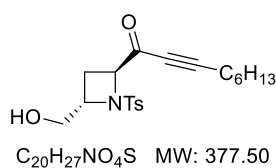
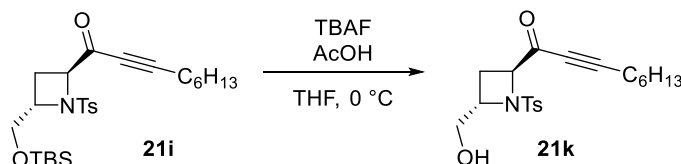
H), 1.53–1.61 (m, 2 H), 2.19–2.31 (m, 1 H), 2.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.4 H, *trans*), 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.6 H, *cis*), 2.40 (s, 2.2 H, *trans*), 2.44 (s, 0.8 H, *cis*), 2.45–2.52 (m, 1 H), 3.68–3.73 (m, 0.6 H, *cis*), 3.74 (dd, $J = 2.9, 10.9$ Hz, 0.7 H, *trans*), 4.00 (dd, $J = 4.1, 10.9$ Hz, 0.7 H, *trans*), 4.03–4.10 (m, 0.3 H, *cis*), 4.39 (dd, $J = 7.8, 10.2$ Hz, 0.3 H, *cis*), 4.40–4.46 (m, 0.7 H, *trans*), 4.79 (dd, $J = 5.4, 9.4$ Hz, 0.7 H, *trans*), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1.4 H, *trans*), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.6 H, *cis*), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1.4 H, *trans*), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.6 H, *cis*); **Major diastereomer (2*S*,4*S*)-*trans*-21i** ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -5.5, -5.3, 14.2, 18.4, 19.3, 21.7, 22.6, 23.2, 26.0 (x3), 27.7, 28.7, 31.3, 63.1, 64.3, 68.5, 78.4, 98.8, 127.4 (x2), 129.5 (x2), 138.3, 143.2, 184.7; **Minor diastereomer (2*R*,4*S*)-*cis*-21i** ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -5.3 (x2), 14.2, 18.4, 19.4, 21.7, 22.6, 23.2, 26.0 (x3), 27.7, 28.7, 31.4, 60.7, 64.7, 64.9, 78.6, 100.2, 128.3 (x2), 129.8 (x2), 134.1, 144.2, 184.4; **HR-MS** 514.2463 ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SSi}+\text{Na}$) calcd 514.2418.



1-((2*S*,4*S*)-4-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-tosylazetidinylnon-2-yn-1-one (21j): Prepared following the **GP10** in 53 % yield (69.8 mg) from 121 mg of **19g**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.73 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR** (*neat*) ν_{max} 504, 546, 604, 676, 703, 741, 820, 998, 1111, 1154, 1258, 1343, 1428, 1471, 1674, 2210, 2857, 2930, 2956; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H),

1.05 (s, 9 H), 1.24–1.35 (m, 4 H), 1.37–1.44 (m, 2 H), 1.57 (tt, $J = 6.9, 7.6$ Hz, 2 H), 2.25–2.31 (m, 1 H), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.51 (ddd, $J = 5.6, 9.2, 9.2$ Hz, 1 H), 3.78 (dd, $J = 2.9, 11.4$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 4.8, 11.4$ Hz, 1 H), 4.42–4.48 (m, 1 H), 4.85 (dd, $J = 5.5, 9.2$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.36–7.41 (m, 4 H), 7.41–7.47 (m, 2 H), 7.59–7.64 (m, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.71–7.73 (m, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 19.3, 19.4, 21.7, 22.6, 23.3, 27.0 (x3), 27.7, 28.7, 31.3, 63.9, 64.1, 68.5, 78.4, 98.9, 127.3 (x2), 127.8 (x4), 129.5 (x2), 130.0 (x2), 133.0, 133.2, 135.7 (x2), 135.8 (x2), 138.2, 143.2, 184.6; **HR-MS** 654.2440 ($\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{SSi}+\text{K}^+$) calcd 654.2470.

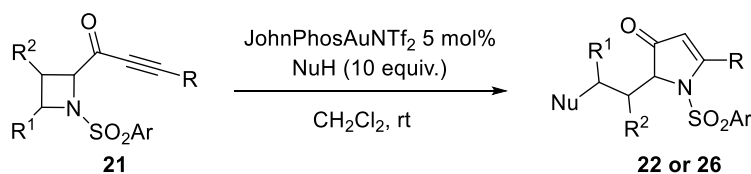
Deprotection of azetidinylnone 21i to form 21k



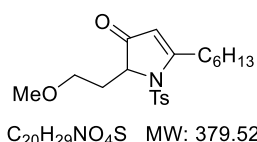
1-((2*S,4*S*)-4-(Hydroxymethyl)-1-tosylazetidinylnon-2-yn-1-one (21k)**: Obtained from the deprotection of the corresponding *tert*-butyldimethylsilyl compound **21i** in 52 % combined yield (*dr* 1:1 *trans/cis*) using classical conditions with 2 equivalents of TBAF and AcOH. Colorless oil; **TLC** R_f 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (*neat*) ν_{max} 547, 603, 675, 707, 815, 1039, 1090, 1154, 1256, 1338, 1456, 1598, 1672, 1725, 2209, 2860, 2928, 2954, 3286, 3523; **Mixture of the diastereomers** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.81–0.92 (m, 6 H), 1.22–1.46 (m, 12 H), 1.50–1.63 (m, 4 H), 2.20–2.33 (m, 5 H), 2.38–2.43 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.49–2.57 (m, 1 H), 3.61–3.77 (m, 3 H), 4.03 (dd, $J = 1.9, 13.2$ Hz, 1 H), 4.06–4.12 (m, 1 H), 4.26–4.32 (m, 2 H), 4.95 (dd, $J = 5.6, 9.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H); 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H); (2*S*,4*S*)-*trans*-21k ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 19.2, 21.6, 21.7, 22.5, 27.6, 28.6, 31.2, 62.1, 64.3, 65.0, 78.5, 100.7, 128.4 (x2), 130.1 (x2), 136.4, 144.9, 183.7; (2*R*,4*S*)-*cis*-21k ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 19.3, 21.7, 22.5, 22.7, 27.6, 28.7, 31.3, 63.5, 64.5, 67.8, 78.3, 99.2, 127.8 (x2), 129.6 (x2), 132.3, 144.0, 183.7; **HR-MS** 378.1712 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 378.1734.

Pyrrolin-4-ones **22**, **26** and byproducts

General Procedure 11 for the Gold-Catalyzed Cyclization/Nucleophilic Substitution of **21** (GP11)

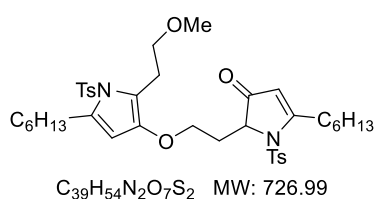


α -(*N*-sulfonylazetid-2-yl) ynones **21** (0.1 mmol, 1 equiv) were dissolved in dry dichloromethane (1 mL) at room temperature together with the appropriate nucleophile (10 equiv). The gold catalyst JohnPhosAuNTf₂ (5 mol%), previously prepared from JohnPhosAuCl and AgNTf₂, was then added to the stirred solution. An immediate coloration of the solution was observed in all cases. The reaction was monitored by thin-layer chromatography until completion, around 5 minutes or less. The solvent was then removed in vacuo and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc) to afford pure pyrrolin-4-ones **22** or **26**.



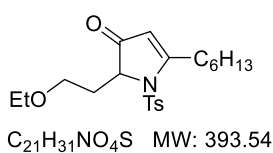
5-Hexyl-2-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrrol-3-one (**22a**):

Prepared following the GP11 with methanol as nucleophile in 81 % yield (44.2 mg) from 49.9 mg of **21a**. Colorless oil; TLC R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 543, 573, 659, 813, 1045, 1088, 1117, 1213, 1362, 1457, 1586, 1700, 2858, 2926, 2954; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24–1.32 (m, 4 H), 1.32–1.40 (m, 2 H), 1.51–1.62 (m, 1 H), 1.66–1.79 (m, 1 H), 2.27–2.34 (m, 1 H), 2.36–2.44 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.64 (ddd, J = 6.1, 9.6, 16.4 Hz, 1 H), 2.96 (ddd, J = 5.3, 9.6, 16.4 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.44 (ddd, J = 4.4, 6.1, 9.1 Hz, 1 H), 3.54 (ddd, J = 5.6, 9.1, 9.7 Hz, 1 H), 3.90 (dd, J = 3.1, 6.8 Hz, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 21.7, 22.6, 28.2, 29.0, 30.9, 31.5, 31.7, 58.6, 65.7, 67.5, 112.4, 127.4 (x2), 130.3 (x2), 134.2, 145.3, 176.3, 199.9; HR-MS 402.1706 (C₂₀H₂₉NO₄S+Na⁺) calcd 402.1710.

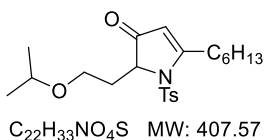


5-Hexyl-2-(2-((5-hexyl-2-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1*H*-pyrrol-3-yl)oxy)ethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrrol-3-one (**23**):

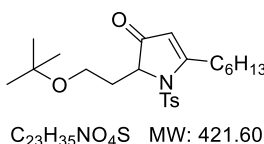
Byproduct obtained during the preparation of **22a** in 9 % yield. Colorless oil; TLC R_f 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 542, 573, 659, 812, 1087, 1112, 1166, 1360, 1456, 1585, 1698, 2859, 2928, 2954; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.20–1.39 (m, 11 H), 1.46–1.59 (m, 3 H), 1.67–1.73 (m, 2 H), 2.34–2.46 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.49–2.58 (m, 1 H), 2.61–2.77 (m, 3 H), 2.93–3.00 (m, 1 H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.44–3.58 (m, 2 H), 3.92–3.99 (m, 1 H), 3.96 (dd, J = 3.9, 6.8 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, J = 5.8, 9.3, 9.3 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (x2), 21.7, 21.8, 22.6, 22.7, 25.4, 28.2, 29.1 (x2), 29.2 (x2), 31.0, 31.6, 31.7, 32.0, 58.5, 65.2, 66.0, 72.2, 103.6, 112.4, 116.1, 125.9 (x2), 127.4 (x2), 130.0 (x2), 130.4 (x2), 134.0, 136.3, 137.3, 144.3, 145.4, 146.5, 176.7, 199.5; HR-MS 749.3230 (C₃₉H₅₄N₂O₇S₂+Na⁺) calcd 749.3265.

**2-(2-Ethoxyethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (22b):**

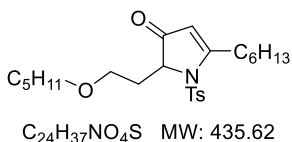
Prepared following the **GP11** with ethanol as nucleophile in 81 % yield (40.6 mg) from 44.5 mg of **21a** White solid; **mp** 62 °C **TLC** R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 541, 558, 587, 656, 708, 804, 821, 1027, 1080, 1094, 1111, 1165, 1360, 1456, 1578, 1695, 2858, 2927, 2951; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.24–1.45 (m, 6 H), 1.50–1.80 (m, 2 H), 2.25–2.49 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.67 (ddd, $J = 6.2, 9.3, 16.3$ Hz, 1 H), 2.97 (ddd, $J = 5.6, 9.3, 16.3$ Hz, 1 H), 3.29–3.48 (m, 2 H), 3.47–3.64 (m, 2 H), 3.92 (dd, $J = 3.1, 6.9$ Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 15.2, 21.7, 22.6, 28.1, 29.0, 30.9, 31.5, 31.8, 65.3, 65.8, 66.1, 112.4, 127.4 (x2), 130.3 (x2), 134.2, 145.3, 176.2, 200.0; **HR-MS** 416.1807 ($C_{21}H_{31}NO_4S+Na^+$) calcd 416.1866.

**5-Hexyl-2-(2-isopropoxyethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (22c):**

Prepared following the **GP11** with propan-2-ol as nucleophile in 74 % yield (42.5 mg) from 49.4 mg of **21a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 544, 561, 589, 656, 707, 819, 864, 1043, 1077, 1167, 1305, 1363, 1458, 1578, 1696, 2860, 2930, 2970; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.25–1.33 (m, 4 H), 1.34–1.42 (m, 2 H), 1.53–1.63 (m, 1 H), 1.64–1.74 (m, 1 H), 2.28–2.41 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.68 (ddd, $J = 6.1, 9.8, 16.6$ Hz, 1 H), 2.95 (ddd, $J = 5.4, 9.8, 16.6$ Hz, 1 H), 3.47 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.50–3.54 (m, 2 H), 3.92 (dd, $J = 3.3, 6.8$ Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 21.7, 22.0, 22.1, 22.6, 28.0, 29.0, 30.9, 31.5, 32.2, 62.7, 65.8, 71.5, 112.3, 127.4 (x2), 130.3 (x2), 134.2, 145.2, 176.2, 200.0; **HR-MS** 430.2085 ($C_{22}H_{33}NO_4S+Na^+$) calcd 430.2023.

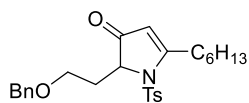
**2-(2-(tert-Butoxy)ethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one**

(22d): Prepared following the **GP11** with *tert*-butylalcohol as nucleophile in 75 % yield (37.3 mg) from 41.0 mg of **21a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 542, 572, 659, 705, 732, 813, 1087, 1167, 1188, 1361, 1461, 1586, 1699, 2870, 2929, 2968; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.12 (s, 9 H), 1.27–1.33 (m, 4 H), 1.35–1.44 (m, 2 H), 1.54–1.72 (m, 2 H), 2.31–2.39 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.71 (ddd, $J = 6.3, 9.9, 17.0$ Hz, 1 H), 2.92 (ddd, $J = 5.2, 9.9, 17.0$ Hz, 1 H), 3.44 (ddd, $J = 4.8, 6.4, 9.0$ Hz, 1 H), 3.52 (ddd, $J = 6.4, 8.4, 9.0$ Hz, 1 H), 3.92 (dd, $J = 3.7, 6.2$ Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 21.8, 22.6, 27.5 (x3), 27.8, 29.1, 30.9, 31.6, 32.6, 56.5, 65.9, 72.9, 112.3, 127.5 (x2), 130.3 (x2), 134.4, 145.2, 175.9, 200.0; **HR-MS** 444.2175 ($C_{23}H_{35}NO_4S+Na^+$) calcd 444.2179.

**5-Hexyl-2-(2-(pentyloxy)ethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one**

(22e): Prepared following the **GP11** with pentan-1-ol as nucleophile in 84 % yield (42.1 mg) from 40.1 mg of **21a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 542, 573, 659, 705, 730, 813, 906, 1044, 1089, 1111, 1168, 1305, 1361, 1458, 1587, 1700, 2858, 2929, 2955; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.22–1.34 (m, 8 H), 1.39 (dq, $J = 6.8, 7.4$ Hz, 2 H), 1.49 (dq, $J = 6.8, 7.4$ Hz, 2 H), 1.54–1.63 (m, 1 H), 1.65–1.76 (m, 1 H), 2.29–2.38 (m, 1 H), 2.38–2.46 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.68 (ddd, $J = 6.3, 9.8, 16.4$ Hz, 1 H), 2.97 (ddd, $J = 5.1, 9.8, 16.4$ Hz, 1 H), 3.27 (dt, $J = 6.9, 9.0$ Hz, 1 H), 3.36 (dt, $J = 6.8, 9.1$ Hz, 1 H), 3.49 (ddd, $J = 4.0, 6.2, 9.9$ Hz, 1 H), 3.58 (ddd, $J = 5.6, 9.1, 9.9$ Hz, 1 H), 3.92 (dd, $J = 3.1, 6.8$ Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2 (x2), 21.8, 22.6, 22.7,

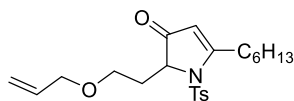
28.1, 28.4, 29.1, 29.5, 31.0, 31.6, 31.9, 65.6, 65.8, 71.1, 112.4, 127.4 (x2), 130.3 (x2), 134.2, 145.3, 176.2, 199.9; **HR-MS** 458.2293 (C₂₄H₃₇NO₄S+Na⁺) calcd 458.2336.



C₂₆H₃₃NO₄S MW: 455.61

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (22f):

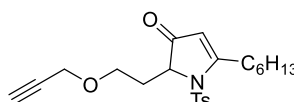
Prepared following the **GP11** with benzyl alcohol as nucleophile in 81 % yield (62.5 mg) from 59.2 mg of **21a**. Red oil; **TLC** *R_f* 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{\max} 542, 572, 659, 698, 731, 813, 909, 1087, 1166, 1361, 1454, 1583, 1699, 2858, 2927, 2955; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.22–1.30 (m, 4 H), 1.30–1.38 (m, 2 H), 1.46–1.56 (m, 1 H), 1.58–1.68 (m, 1 H), 2.35–2.43 (m, 1 H), 2.46–2.55 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.65 (ddd, *J* = 6.1, 10.1, 16.6 Hz, 1 H), 2.91 (ddd, *J* = 5.5, 10.1, 16.6 Hz, 1 H), 3.60 (ddd, *J* = 4.4, 6.0, 9.4 Hz, 1 H), 3.70 (ddd, *J* = 5.4, 9.4, 9.4 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 3.0, 7.0 Hz, 1 H), 4.44 (AB, *J* = 11.9 Hz, 2 H), 5.40 (s, 1 H), 7.23–7.34 (m, 7 H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.1, 21.7, 22.6, 28.0, 29.0, 30.9, 31.5, 31.7, 65.3, 65.6, 72.8, 112.3, 127.4 (x3), 127.5 (x2), 128.3 (x2), 130.3 (x2), 134.1, 138.4, 145.2, 176.4, 199.8; **HR-MS** 478.2028 (C₂₆H₃₃NO₄S+Na⁺) calcd 478.2023.



C₂₂H₃₁NO₄S MW: 405.55

2-(2-(Allyloxy)ethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one

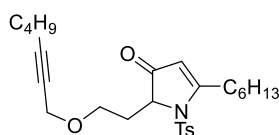
(22g): Prepared following the **GP11** with allyl alcohol as nucleophile in 74 % yield (39.4 mg) from 45.5 mg of **21a**. White solid; **mp** 50 °C; **TLC** *R_f* 0.31 (Pentane/Et₂O 50 %); **IR (neat)** ν_{\max} 558, 587, 656, 709, 804, 869, 922, 1032, 1080, 1110, 1166, 1309, 1360, 1455, 1579, 1693, 2859, 2928, 2949, 3057, 3093; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.27–1.34 (m, 4 H), 1.34–1.43 (m, 2 H), 1.53–1.63 (m, 1 H), 1.66–1.75 (m, 1 H), 2.32–2.39 (m, 1 H), 2.41–2.49 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.67 (ddd, *J* = 5.9, 9.6, 16.3 Hz, 1 H), 2.97 (ddd, *J* = 5.5, 9.6, 16.3 Hz, 1 H), 3.54 (ddd, *J* = 4.3, 6.2, 9.8 Hz, 1 H), 3.62 (ddd, *J* = 5.4, 9.0, 9.8 Hz, 1 H), 3.85 (dddd, *J* = 1.2, 1.6, 5.4, 13.0 Hz, 1 H), 3.90–3.95 (m, 2 H), 5.12 (ddt, *J* = 1.2, 1.6, 10.6 Hz, 1 H), 5.22 (ddt, *J* = 1.6, 1.8, 17.4 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.83 (ddt, *J* = 5.4, 10.5, 17.3 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2, 21.7, 22.6, 28.1, 29.0, 31.0, 31.6, 31.8, 65.1, 65.7, 71.7, 112.4, 116.6, 127.4 (x2), 130.4 (x2), 134.2, 134.8, 145.3, 176.3, 199.9; **HR-MS** 428.1860 (C₂₂H₃₁NO₄S+Na⁺) calcd 428.1866.



C₂₂H₂₉NO₄S MW: 403.54

5-Hexyl-2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one

(22h): Prepared following the **GP11** with propargyl alcohol as nucleophile in 61 % yield (34.6 mg) from 49.3 mg of **21a**. Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.18 (Pure CH₂Cl₂); **IR (neat)** ν_{\max} 541, 568, 658, 730, 813, 911, 1052, 1086, 1165, 1358, 1457, 1494, 1580, 1699, 2859, 2928, 2955, 3285; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.26–1.34 (m, 4 H), 1.35–1.43 (m, 2 H), 1.53–1.64 (m, 1 H), 1.66–1.76 (m, 1 H), 2.33–2.40 (m, 1 H), 2.39 (dd, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 1 H), 2.40–2.47 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.68 (ddd, *J* = 6.0, 9.9, 16.5 Hz, 1 H), 2.97 (ddd, *J* = 5.3, 9.9, 16.5 Hz, 1 H), 3.63 (ddd, *J* = 4.6, 5.8, 9.6 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 5.8, 8.8, 9.6 Hz, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 3.2, 6.7 Hz, 1 H), 4.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2, 21.8, 22.6, 28.0, 29.1, 31.0, 31.5, 31.6, 57.9, 64.8, 65.6, 74.5, 79.7, 112.3, 127.4 (x2), 130.4 (x2), 134.2, 145.3, 176.5, 199.8; **HR-MS** 426.1688 (C₂₂H₂₉NO₄S+Na⁺) calcd 426.1710.

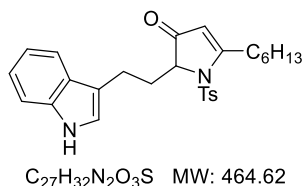


C₂₆H₃₇NO₄S MW: 459.65

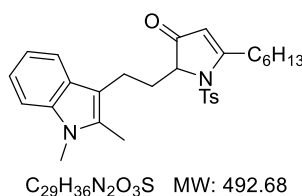
2-(2-(Hept-2-yn-1-yloxy)ethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one

(22i): Prepared following the **GP11** with hept-2-yn-1-ol as nucleophile in 89 % yield (69.7 mg) from 59.2 mg of **21a**. Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{\max} 542, 572, 659, 730, 813, 911, 1047, 1086, 1136, 1168, 1361, 1458, 1586, 1700, 2860, 2929, 2956; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3

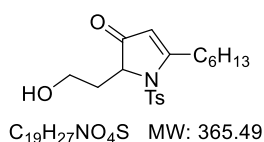
H), 1.26–1.33 (m, 4 H), 1.34–1.43 (m, 4 H), 1.44–1.51 (m, 2 H), 1.52–1.63 (m, 1 H), 1.65–1.76 (m, 1 H), 2.19 (tt, $J = 2.1, 7.3$ Hz, 2 H), 2.31–2.45 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.67 (ddd, $J = 6.0, 9.7, 16.5$ Hz, 1 H), 2.95 (ddd, $J = 5.1, 9.7, 16.5$ Hz, 1 H), 3.59–3.68 (m, 2 H), 3.92 (dd, $J = 3.7, 6.8$ Hz, 1 H), 4.04 (t, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 5.43 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 14.2, 18.6, 21.7, 22.1, 22.6, 28.0, 29.0, 30.8, 30.9, 31.5, 31.6, 58.5, 64.5, 65.6, 75.8, 87.0, 112.3, 127.4 (x2), 130.3 (x2), 134.3, 145.2, 176.4, 199.8; **HR-MS** 460.2486 ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 460.2516.



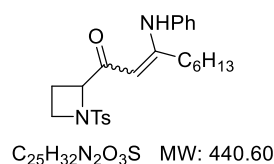
2-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (22j): Prepared following the **GP11** with indole as nucleophile in 41 % yield (10.3 mg) from 18.2 mg of **21a**. Pale yellow oil; **TLC** R_f 0.26 (Pentane/ Et_2O 60 %); **IR** (neat) ν_{max} 541, 571, 658, 705, 739, 813, 1045, 1088, 1162, 1240, 1360, 1457, 1576, 1696, 2857, 2927, 2954, 3338; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.27–1.33 (m, 4 H), 1.35–1.42 (m, 2 H), 1.56–1.64 (m, 1 H), 1.65–1.74 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.46–2.60 (m, 2 H), 2.66–2.76 (m, 2 H), 2.91 (ddd, $J = 4.7, 9.7, 14.2$ Hz, 1 H), 2.99 (ddd, $J = 5.1, 9.7, 16.9$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 3.0, 6.5$ Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 7.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 6.9, 7.9$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 6.9, 7.9$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.97 (bs, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 18.7, 21.7, 22.7, 28.1, 29.1, 31.0, 31.6, 32.5, 67.8, 111.1, 112.5, 115.3, 119.3, 119.5, 121.8, 122.1, 127.4 (x2), 127.6 (x2), 130.4, 134.4, 136.4, 145.2, 177.5, 200.3; **HR-MS** 487.1981 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 487.2026.



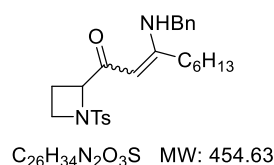
2-(2-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (22k): Prepared following the **GP11** with 1,2-dimethylindole as nucleophile in 68 % yield (19.1 mg) from 19.7 mg of **21a**. Pale yellow oil; **TLC** R_f 0.36 (Pentane/ Et_2O 60 %); **IR** (neat) ν_{max} 541, 571, 588, 660, 734, 812, 909, 1012, 1039, 1089, 1166, 1362, 1472, 1581, 1694, 2857, 2926, 2953, 3053; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.25–1.35 (m, 4 H), 1.36–1.43 (m, 2 H), 1.56–1.67 (m, 1 H), 1.67–1.77 (m, 1 H), 2.32–2.48 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.63–2.75 (m, 2 H), 2.88 (ddd, $J = 4.1, 11.0, 14.0$ Hz, 1 H), 3.03 (ddd, $J = 5.5, 9.5, 16.4$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.89 (dd, $J = 3.0, 6.7$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 7.08 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 10.3, 14.2, 17.9, 21.7, 22.6, 28.1, 29.0, 29.6, 31.1, 31.5, 32.7, 67.8, 108.5, 109.7, 112.4, 118.3, 119.0, 120.6, 127.3 (x2), 127.8, 130.3 (x2), 133.4, 134.3, 136.5, 145.1, 177.4, 200.3; **HR-MS** 493.2537 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}^+$) calcd 493.2519.



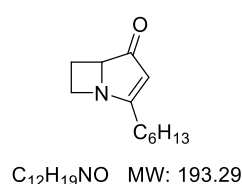
5-Hexyl-2-(2-hydroxyethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (22l): Prepared following the **GP11** (with a mixture of JohnPhosAuCl/hydrated AgOTf as catalyst) in 71 % yield (24.0 mg) from 32.3 mg of **21a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.08 (Pentane/ Et_2O 60 %); **IR** (neat) ν_{max} 540, 570, 660, 730, 813, 909, 1010, 1034, 1087, 1160, 1361, 1456, 1494, 1579, 1703, 2858, 2929, 2955, 3248; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.26–1.33 (m, 4 H), 1.33–1.40 (m, 2 H), 1.53–1.63 (m, 1 H), 1.64–1.75 (m, 1 H), 2.15–2.24 (m, 1 H), 2.30–2.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.67 (ddd, $J = 6.4, 10.1, 16.6$ Hz, 1 H), 2.95 (ddd, $J = 5.7, 9.3, 16.4$ Hz, 1 H), 3.78–3.90 (m, 2 H), 4.02 (dd, $J = 5.0, 6.7$ Hz, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 21.7, 22.6, 27.9, 28.9, 31.0, 31.5, 35.1, 58.9, 66.5, 112.2, 127.4 (x2), 130.4 (x2), 134.0, 145.5, 177.3, 201.1; **HR-MS** 388.1551 ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 388.1553.



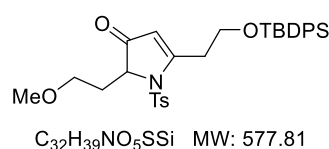
3-(Phenylamino)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-en-1-one (23a): Obtained following the **GP11** with aniline as nucleophile in 57 % yield (46.4 mg, *E/Z* mixture) from 63.8 mg of **21a**. Pale yellow oil; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.20–1.38 (m, 6 H), 1.51–1.63 (m, 2 H), 2.23–2.46 (m, 4 H), 2.53 (s, 3 H), 3.74 (dd, $J = 8.1, 16.8$ Hz, 1 H), 3.85 (td, $J = 4.9, 8.1$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 8.0, 9.2$ Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.23 (dd, $J = 3.9, 3.7$ Hz, 1 H), 7.40–7.48 (m, 4 H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 12.73 (s, 1 H).



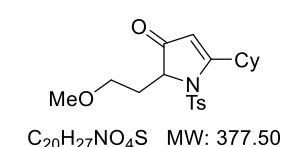
3-(Benzylamino)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-en-1-one (23b): Obtained following the **GP11** with benzylamine as nucleophile in 90 % yield (82.4 mg, *E/Z* mixture) from 70.0 mg of **21a**. Pale yellow oil; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.26–1.35 (m, 4 H), 1.34–1.42 (m, 2 H), 1.57 (tt, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2 H), 2.14–2.25 (m, 2 H), 2.30 (dd, $J = 6.9, 8.2$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.65 (ddd, $J = 8.2, 9.1, 9.1$ Hz, 1 H), 3.76 (td, $J = 4.4, 7.6, 9.1$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 7.7, 9.3$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 5.69 (s, 1 H), 7.28–7.31 (m, 3 H), 7.34–7.39 (m, 4 H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 11.47 (s, 1 H).



2-Hexyl-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-one (24a): Obtained following the **GP11** with phenol as nucleophile in 48 % yield (15.1 mg) from 56.4 mg of **21a** (heated at 70 °C to reach full conversion). Pale yellow oil; TLC R_f 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 455, 598, 698, 726, 766, 805, 977, 1038, 1062, 1166, 1197, 1272, 1380, 1443, 1465, 1555, 1676, 2856, 2927, 2954; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.27–1.41 (m, 6 H), 1.54–1.68 (m, 2 H), 2.18–2.45 (m, 3 H), 2.69 (dddd, $J = 5.1, 8.4, 9.9, 11.8$ Hz, 1 H), 3.38 (ddd, $J = 5.1, 9.4, 9.7$ Hz, 1 H), 4.08 (ddd, $J = 7.5, 9.0, 9.8$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J = 6.2, 10.0$ Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 20.2, 22.6, 27.3, 29.1, 29.5, 31.6, 51.7, 70.1, 113.8, 190.2, 208.4; HR-MS 216.1345 ($C_{12}H_{19}NO+Na^+$) calcd 216.1359.

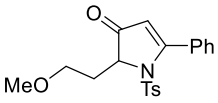


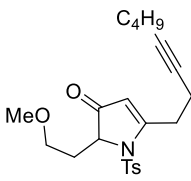
5-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-2-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (26a): Prepared following the **GP11** in 73 % yield (42.0 mg) from 54.6 mg of **21e**. Colorless oil; TLC R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 489, 504, 543, 570, 611, 661, 701, 730, 816, 908, 1009, 1088, 1105, 1169, 1306, 1362, 1428, 1472, 1587, 1700, 2858, 2930, 3071; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9 H), 2.25–2.34 (m, 1 H), 2.37–2.45 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.98 (ddd, $J = 6.1, 7.1, 16.6$ Hz, 1 H), 3.16–3.25 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.47 (ddd, $J = 5.0, 6.5, 9.4$ Hz, 1 H), 3.54 (ddd, $J = 5.8, 9.2, 9.2$ Hz, 1 H), 3.91 (dd, $J = 3.3, 6.6$ Hz, 1 H), 3.92–4.00 (m, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.40 (dd, $J = 6.7, 7.7$ Hz, 4 H), 7.45 (dd, $J = 6.7, 7.7$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.3, 21.8, 26.9 (x3), 31.8, 34.3, 58.6, 61.3, 65.4, 67.5, 113.6, 127.4 (x2), 128.0 (x4), 130.0 (x2), 130.4 (x2), 133.2 (x2), 134.0, 135.6 (x4), 145.3, 173.1, 200.0; HR-MS 578.2375 ($C_{32}H_{39}NO_5SSi+H^+$) calcd 578.2391.

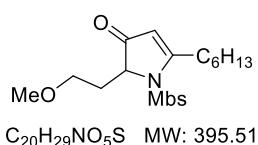


5-Cyclohexyl-2-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (26b): Prepared following the **GP11** in 98 % yield (59.1 mg) from 54.9 mg of **21d**. White solid; mp 110 °C; TLC R_f 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); IR (neat) ν_{max} 543, 571, 657, 681, 771, 816, 881, 1000, 1042, 1072, 1122, 1152, 1171, 1186, 1356, 1450, 1582, 1707, 2812, 2835, 2884, 2929; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08–1.52 (m, 6 H), 1.65–1.90 (m, 4 H), 2.28–2.40 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.20 (tt, $J = 3.2, 11.6$ Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.44 (ddd, $J = 4.5, 6.0, 9.9$ Hz, 1 H), 3.53 (ddd, $J = 5.7, 8.6, 9.9$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 3.4, 6.4$ Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.61 (d, J

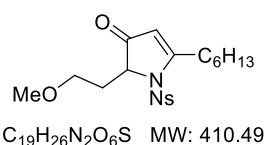
= 8.4 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 26.0 (x2), 26.4, 30.5, 31.8, 35.2, 39.4, 58.5, 65.6, 67.5, 111.0, 127.2 (x2), 130.3 (x2), 134.1, 145.2, 181.3, 200.3; **HR-MS** 400.1524 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 400.1553.


2-(2-Methoxyethyl)-5-phenyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (26c): Prepared following the **GP11** in 94 % yield (76.4 mg) from 74.6 mg of **21f**. Pale orange solid; decomp 113 °C; **TLC** R_f 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 482, 541, 564, 661, 695, 763, 802, 818, 883, 996, 1010, 1021, 1051, 1087, 1118, 1173, 1317, 1367, 1445, 1475, 1563, 1583, 1597, 1703, 2806, 2876, 2928, 3055, 3090; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.36–2.48 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.62 (ddd, $J = 5.4, 9.8, 9.8$ Hz, 1 H), 3.72 (ddd, $J = 5.8, 8.2, 9.9$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J = 4.4, 6.1$ Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.47 (dd, $J = 6.9, 8.4$ Hz, 2 H), 7.55 (dd, $J = 6.1, 6.9$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 32.4, 58.7, 66.4, 67.9, 116.1, 128.0 (x2), 128.1 (x2), 129.1 (x2), 130.0 (x2), 131.0, 131.7, 132.5, 145.3, 173.1, 199.8; **HR-MS** 394.1042 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 394.1083.

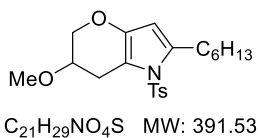

2-(2-Methoxyethyl)-5-(oct-3-yn-1-yl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (26d): Prepared following the **GP11** in 83 % yield (24.8 mg) from 28.0 mg of **21g**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR** (neat) ν_{max} 542, 571, 660, 705, 730, 813, 912, 1016, 1048, 1087, 1167, 1305, 1361, 1447, 1588, 1702, 2872, 2929, 2956; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.32–1.46 (m, 4 H), 2.11 (tt, $J = 2.7, 6.9$ Hz, 2 H), 2.27–2.35 (m, 1 H), 2.36–2.44 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.48–2.64 (m, 2 H), 2.91 (ddd, $J = 6.9, 8.1, 16.3$ Hz, 1 H), 3.18 (ddd, $J = 5.9, 6.9, 16.3$ Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.48 (ddd, $J = 4.7, 6.1, 10.0$ Hz, 1 H), 3.54 (ddd, $J = 6.1, 8.7, 10.0$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 3.3, 6.7$ Hz, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 17.8, 18.5, 21.8, 22.1, 30.9, 31.1, 31.8, 58.6, 65.6, 67.5, 77.4, 82.5, 113.4, 127.4 (x2), 130.4 (x2), 133.9, 145.4, 174.0, 199.9; **HR-MS** 404.1877 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 404.1890.



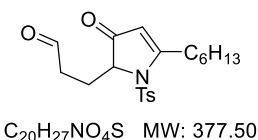
5-Hexyl-2-(2-methoxyethyl)-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (26e): Prepared following the **GP11** in 77 % yield (50.6 mg) from 60.5 mg of **21b**. Pale yellow oil; **TLC** R_f 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** ν_{max} 551, 575, 666, 804, 835, 1022, 1089, 1114, 1160, 1262, 1310, 1360, 1443, 1460, 1497, 1592, 1698, 2858, 2927, 2953; **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.27–1.33 (m, 4 H), 1.34–1.42 (m, 2 H), 1.52–1.65 (m, 1 H), 1.66–1.79 (m, 1 H), 2.26–2.35 (m, 1 H), 2.36–2.46 (m, 1 H), 2.66 (ddd, $J = 6.2, 9.4, 16.2$ Hz, 1 H), 2.97 (ddd, $J = 5.6, 9.4, 16.1$ Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.46 (ddd, $J = 4.3, 6.3, 9.9$ Hz, 1 H), 3.56 (ddd, $J = 5.6, 8.7, 9.8$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.91 (dd, $J = 3.3, 6.8$ Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.1, 22.6, 28.2, 29.0, 30.9, 31.5, 31.6, 55.9, 58.6, 65.7, 67.5, 112.3, 114.9 (x2), 128.6, 129.6 (x2), 163.9, 176.4, 200.0; **HR-MS** 396.1793 ($C_{20}H_{29}NO_5S+H^+$) calcd 396.1839.



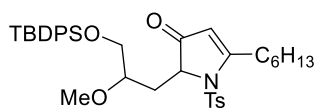
5-Hexyl-2-(2-methoxyethyl)-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (26f): Prepared following the **GP11** in 50 % yield (14.2 mg) from 26.0 mg of **21c**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 462, 563, 608, 684, 735, 854, 912, 1009, 1051, 1087, 1110, 1169, 1308, 1348, 1367, 1460, 1531, 1587, 1700, 2858, 2927, 2955, 3106; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.29–1.34 (m, 4 H), 1.37–1.45 (m, 2 H), 1.56–1.67 (m, 1 H), 1.70–1.80 (m, 1 H), 2.28–2.36 (m, 1 H), 2.42–2.50 (m, 1 H), 2.67 (ddd, $J = 6.2, 9.7, 16.3$ Hz, 1 H), 2.96 (ddd, $J = 5.4, 9.7, 16.3$ Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.47 (ddd, $J = 4.7, 5.2, 10.1$ Hz, 1 H), 3.59 (ddd, $J = 4.7, 5.2, 9.9$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 3.4, 6.7$ Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 22.6, 28.2, 29.0, 31.0, 31.5, 31.9, 58.7, 65.8, 67.4, 113.4, 125.0 (x2), 128.8 (x2), 142.8, 150.8, 175.1, 198.9; **HR-MS** 433.1416 ($C_{19}H_{26}N_2O_6S+Na^+$) calcd 433.1404.



2-Hexyl-6-methoxy-1-tosyl-1,5,6,7-tetrahydropyrano[3,2-b]pyrrole (27): Prepared following the **GP11** in 49 % yield (10.6 mg) from 26.9 mg of **21i**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 542, 574, 664, 704, 730, 811, 911, 977, 1017, 1091, 1176, 1295, 1360, 1460, 1495, 1596, 1628, 1710, 2858, 2927, 2954, 3263; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.19–1.34 (m, 6 H), 1.50–1.59 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.62–2.76 (m, 2 H), 2.96 (dd, $J = 4.5, 16.9$ Hz, 1 H), 3.15 (dd, $J = 5.1, 16.9$ Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.70 (dddd, $J = 1.9, 4.5, 5.1, 5.7$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J = 1.9, 11.0$ Hz, 1 H), 4.02 (dd, $J = 5.7, 11.0$ Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 21.7, 22.7, 28.2, 28.5, 29.1 (x2), 31.7, 56.9, 67.9, 72.1, 104.6, 110.4, 126.1 (x2), 130.0 (x2), 136.5, 137.1, 144.3, 144.4; **HR-MS** 392.1908 ($C_{21}H_{29}NO_4S+H^+$) calcd 392.1890.



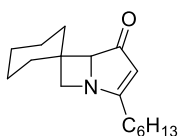
3-(5-Hexyl-3-oxo-1-tosyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)propanal (28): Obtained while following the **GP11** in 13 % yield from **21j**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.49 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 541, 571, 659, 705, 813, 1014, 1044, 1087, 1164, 1361, 1455, 1580, 1697, 2857, 2927, 2954; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.27–1.41 (m, 6 H), 1.52–1.77 (m, 2 H), 2.33–2.40 (m, 2 H), 2.40–2.52 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.55–2.62 (m, 1 H), 2.69 (ddd, $J = 5.9, 9.3, 16.7$ Hz, 1 H), 2.97 (ddd, $J = 5.2, 9.7, 16.7$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J = 3.9, 5.9$ Hz, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 9.77 (dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, 1 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 21.8, 22.6, 24.6, 28.0, 29.0, 31.0, 31.5, 37.7, 66.5, 112.5, 127.4 (x2), 130.5 (x2), 134.1, 145.6, 177.8, 199.5, 200.9; **HR-MS** 378.1726 ($C_{20}H_{27}NO_4S+H^+$) calcd 378.1734.



$C_{37}H_{49}NO_5Si$ MW: 647.95

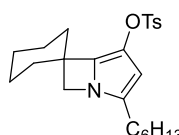
2-(3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methoxypropyl)-5-hexyl-1-tosyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrrol-3-one (29): Prepared following the GP3 in 45 % combined yield (7.8 mg, *dr* 1:6.3) from 16.8 mg of **1i**. Colorless oil; TLC R_f 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 491, 506, 545, 574, 614, 661, 704, 742, 814, 1090, 1112, 1171, 1363, 1428, 1463, 1589,

1707, 2857, 2929, 2956; 1H NMR of a mixture of both diastereomers in a 1:9 *dr* (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89–0.92 (m, 3 H), 1.06 (s, 9 H), 1.25–1.36 (m, 4 H), 1.38–1.46 (m, 2 H), 1.53–1.64 (m, 1 H), 1.67–1.78 (m, 1 H), 2.29–2.40 (m, 2 H), 2.42 (s, 0.3 H), 2.43 (s, 2.7 H, *major*), 2.67 (ddd, $J = 5.6, 9.5, 16.8$ Hz, 0.1 H, *minor*), 2.71 (ddd, $J = 5.3, 9.5, 16.6$ Hz, 0.9 H, *major*), 2.87 (ddd, $J = 5.6, 9.5, 16.8$ Hz, 0.1 H, *minor*), 2.98 (ddd, $J = 5.3, 9.5, 16.6$ Hz, 0.9 H, *major*), 3.20 (s, 2.7 H, *major*), 3.31 (s, 0.3 H, *minor*), 3.58–3.73 (m, 3 H), 3.90 (dd, $J = 3.1, 6.8$ Hz, 0.9 H, *major*), 4.09 (dd, $J = 4.4, 6.8$ Hz, 0.1 H, *minor*), 5.45 (s, 0.1 H, *minor*), 5.46 (s, 0.9 H, *major*), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.2 H, *minor*), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1.8 H, *major*), 7.37–7.45 (m, 6 H), 7.62–7.72 (m, 6 H); ^{13}C NMR of the major diastereomer (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 19.3, 21.8, 22.7, 27.0 (x3), 28.2, 29.2, 30.9, 31.6, 34.8, 58.0, 65.5, 65.7, 77.4, 112.0, 127.4 (x2), 127.8 (x4), 129.8 (x2), 130.3 (x2), 133.5, 133.6, 134.3, 135.8 (x2), 135.9 (x2), 145.2, 175.4, 200.0; HR-MS 648.3185 ($C_{37}H_{49}NO_5Si+H^+$) calcd 648.3173.



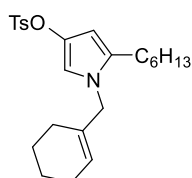
$C_{17}H_{27}NO$ MW: 261.41

2-Hexyl-1-azaspiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,1'-cyclohexan]-2-en-4-one (24b): Obtained in 37 % yield (12.5 mg) from 54.3 mg of **1f**. Colorless oil; TLC R_f 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 516, 532, 590, 726, 754, 804, 893, 949, 970, 1049, 1152, 1172, 1185, 1231, 1257, 1294, 1314, 1389, 1448, 1555, 1669, 2852, 2924; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.27–1.38 (m, 10 H), 1.53–1.70 (m, 6 H), 1.74–1.86 (m, 2 H), 2.32 (ddd, $J = 9.0, 16.1, 16.1$ Hz, 1 H), 2.40 (ddd, $J = 7.3, 9.0, 16.1$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 1 H), 5.62 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 22.6, 22.8, 23.5, 25.2, 27.4, 29.1, 29.3, 31.6, 33.8, 38.1, 40.5, 61.6, 79.9, 114.5, 190.0, 206.1; HR-MS 262.2153 ($C_{17}H_{27}NO+H^+$) calcd 262.2165.



$C_{24}H_{33}NO_3S$ MW: 415.59

2-Hexyl-1-azaspiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,1'-cyclohexane]-2,4-dien-4-yl 4-methylbenzenesulfonate (30): Obtained in 60 % yield (35.0 mg) from 54.3 mg of **1f**. Colorless oil; TLC R_f 0.55 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 551, 602, 653, 693, 731, 783, 811, 831, 911, 995, 1094, 1177, 1189, 1306, 1367, 1449, 1562, 1598, 1730, 2852, 2923; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.20–1.32 (m, 8 H), 1.33–1.74 (m, 10 H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 5.45 (s, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 21.8, 22.7, 24.5 (x2), 25.4, 26.3, 28.9, 29.0, 31.7, 35.0 (x2), 50.1, 60.8, 101.4, 125.6, 128.3, 128.8 (x2), 129.5 (x2), 131.0, 132.8, 144.8; HR-MS 416.2289 ($C_{24}H_{33}NO_3S+H^+$) calcd 416.2254.

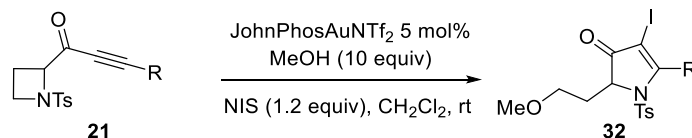


$C_{24}H_{33}NO_3S$ MW: 415.59

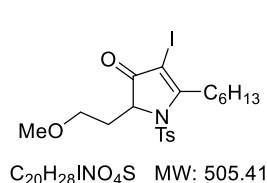
1-(Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-5-hexyl-1*H*-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (31): Slowly obtained from the rearrangement of **30**, either in $CDCl_3$ or neat. Blue oil; TLC R_f 0.64 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); IR (neat) ν_{max} 549, 666, 681, 753, 778, 813, 1009, 1033, 1091, 1122, 1177, 1190, 1292, 1372, 1456, 1597, 1711, 2856, 2924; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.20–1.34 (m, 6 H), 1.42–1.50 (m, 2 H), 1.50–1.61 (m, 4 H), 1.64–1.71 (m, 2 H), 1.92–1.99 (m, 2 H), 2.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 4.09 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H), 5.21 (tt, $J = 1.6, 3.7$ Hz, 1 H), 5.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 21.8, 22.3, 22.5, 22.7, 25.0, 26.0 (x2), 28.6, 29.0, 31.8, 52.8, 99.7, 111.1, 123.9, 128.9 (x2), 129.4 (x2), 131.8, 132.4, 134.1, 134.5, 144.8.

3-Iodo pyrrolin-4-ones 32

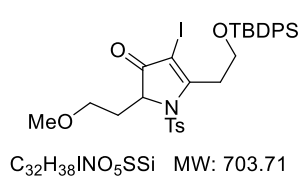
General Procedure 12 for the Gold-Catalyzed Cyclization/Nucleophilic Substitution of 21 followed by halogen Insertion (GP12)



α -(*N*-Sulfonylazetidine) ynone **1** (0.1 mmol, 1 equiv.) were dissolved in dry dichloromethane [0.1 M] at room temperature together with methanol (1 mmol, 10 equiv.). *N*-iodosuccinimide (0.12 mmol, 1.2 equiv.) and the gold catalyst JohnPhosAuNTf₂ (5 mol%) (Previously prepared from JohnPhosAuCl and AgNTf₂) were added to the stirred solution. An immediate red coloration of the solution was observed. The reaction was monitored by thin-layer chromatography until completion, around 5 minutes. The solvent was then removed under vacuum and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc) to afford pure iodopyrrolin-4-ones **5**.



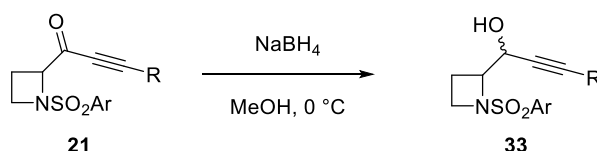
5-Hexyl-4-iodo-2-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (32a): Prepared following the GP12 in 74 % yield (109 mg) from 101 mg of **21a**. Red oil; TLC R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 543, 572, 660, 727, 909, 1048, 1085, 1121, 1170, 1363, 1456, 1559, 1705, 2859, 2927, 2955; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.31–1.38 (m, 4 H), 1.43–1.51 (m, 2 H), 1.54–1.68 (m, 1 H), 1.76–1.87 (m, 1 H), 2.29–2.38 (m, 1 H), 2.43–2.51 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.85 (ddd, J = 5.7, 10.6, 12.8 Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 3.23 (ddd, J = 4.7, 9.1, 13.5 Hz, 1 H), 3.42 (ddd, J = 3.6, 5.1, 10.2 Hz, 1 H), 3.53 (ddd, J = 4.5, 9.9, 10.2 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 2.8, 6.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 21.7, 22.6, 28.8, 29.4, 31.4, 32.2, 32.5, 58.6, 64.3, 67.2, 81.6, 127.3 (x2), 130.5 (x2), 133.7, 145.6, 174.4, 195.9; HR-MS 528.0649 (C₂₀H₂₈NO₄SI+Na⁺) calcd 528.0676.



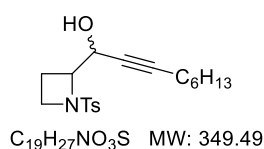
5-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-4-iodo-2-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (32b): Prepared following the GP12 in 68 % yield (38.0 mg) from 43.1 mg of **21e**. Red oil; TLC R_f 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 488, 503, 543, 572, 613, 660, 701, 731, 814, 909, 1037, 1085, 1106, 1187, 1362, 1427, 1561, 1596, 1708, 2857, 2930, 3071; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 9 H), 2.17–2.25 (m, 1 H), 2.35–2.47 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.29 (ddd, J = 7.6, 7.6, 12.9 Hz, 1 H), 3.35–3.48 (m, 2 H), 3.59 (ddd, J = 5.0, 7.1, 12.9 Hz, 1 H), 3.96 (ddd, J = 7.0, 7.0, 9.6 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.06 (ddd, J = 3.5, 3.5, 7.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.37–7.46 (m, 6 H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68–7.73 (m, 4 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 19.3, 21.8, 27.0 (x3), 32.4, 36.0, 58.5, 62.2, 64.1, 67.2, 84.1, 127.5 (x2), 127.9 (x4), 129.9 (x2), 130.5 (x2), 133.3 (x2), 133.4, 135.8 (x4), 145.7, 171.1, 196.2; HR-MS 704.1397 (C₃₂H₃₈NO₅SSi+H⁺) calcd 704.1357.

Azetidin-2-yl ynols 33

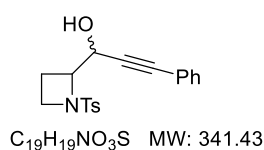
General procedure 13 for the reduction of ynones 21 to ynols 33 (GP13)



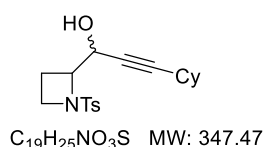
Ynone derivative **21** (1.35 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeOH (10 mL) and cooled to 0 °C. NaBH₄ (2.70 mmol, 2 equiv) was then added in four portions as a solid into the stirring mixture. After completion of the reaction, usually in less than one hour, the reaction was quenched with std aqueous NH₄Cl and MeOH was carefully evaporated. The aqueous suspension was then extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield ynol **33** as a mixture of 2 diastereomers which were (when possible) separated by purification on column chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc).



1-(1-Tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-ol (33a): Prepared following the **GP13** in 95 % yield (4.04 g) from 4.24 g of **21a** in 20 min and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.3). Pale yellow oil; **TLC** *R_f* 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** ν_{\max} 504, 549, 606, 670, 709, 816, 941, 970, 1018, 1032, 1092, 1157, 1233, 1291, 1305, 1339, 1402, 1456, 1597, 2857, 2926, 3487; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.81–0.87 (m, 6 H), 1.15–1.30 (m, 8 H), 1.30–1.38 (m, 4 H), 1.38–1.51 (m, 4 H), 1.79–1.88 (m, 1.3 H), 1.88–1.96 (m, 0.7 H), 2.04 (ddt, *J* = 8.6, 8.6, 11.7 Hz, 0.7 H), 2.14 (td, *J* = 2.0, 7.4 Hz, 1.5 H), 2.18 (td, *J* = 2.3, 7.1 Hz, 2.5 H), 2.32 (ddt, *J* = 8.0, 8.9, 11.2 Hz, 1.3 H), 2.44 (s, 6 H), 3.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 1.3 H), 3.42 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 0.7 H), 3.50 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1.3 H), 3.64–3.72 (m, 2 H), 3.79 (dt, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 0.7 H), 3.83 (bs, 0.7 H), 4.00 (dt, *J* = 2.3, 8.1 Hz, 1.3 H), 4.49 (bs, 1.3 H), 4.60 (dd, *J* = 2.1, 8.2 Hz, 0.7 H), 7.34–7.40 (m, 4 H), 7.69–7.74 (m, 4 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.1 (x2), 16.6 (x2), 18.7 (x2), 21.7 (x2), 22.5, 22.6, 28.4, 28.5 (x3), 31.3 (x2), 47.3, 47.7, 63.5, 66.9, 67.0, 67.8, 75.4, 76.0, 87.4, 87.6, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 130.0 (x4), 130.5, 131.3, 144.4, 144.6; **HR-MS** 372.1639 (C₁₉H₂₇NO₃S+Na⁺) calcd 372.1604.

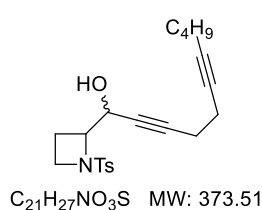


3-Phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (33b): Prepared following the **GP13** in 84 % yield (457 mg) from 538 mg of **21f** in 50 min and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.2). White solid; **mp** 119 °C; **TLC** *R_f* 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 504, 526, 548, 605, 670, 691, 708, 731, 757, 815, 913, 938, 1028, 1090, 1154, 1239, 1291, 1305, 1336, 1400, 1443, 1490, 1597, 2238, 2888, 2970, 3473; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.91–1.99 (m, 1.3 H), 1.99–2.07 (m, 0.7 H), 2.12–2.22 (m, 0.7 H), 2.38–2.47 (m, 1.3 H), 2.47 (s, 3.9 H), 2.48 (s, 2.1 H), 3.50 (ddd, *J* = 8.1, 8.6, 8.9 Hz, 0.7 H), 3.57 (ddd, *J* = 8.1, 8.7, 8.7 Hz, 1.3 H), 3.74–3.80 (m, 2 H), 3.96 (ddd, *J* = 8.1, 8.1, 8.2 Hz, 0.7 H), 4.17 (ddd, *J* = 2.3, 7.6, 8.6 Hz, 1.3 H), 4.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1.3 H), 4.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.7 H), 7.27–7.34 (m, 6 H), 7.38–7.43 (m, 6 H), 7.44–7.47 (m, 2 H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 4 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 16.9, 18.9, 21.8 (x2), 47.6, 47.9, 64.2, 66.8, 67.4, 67.7, 84.4, 85.1, 86.6 (x2), 122.1, 122.3, 128.4 (x4), 128.6 (x2), 128.8 (x4), 130.1 (x2), 130.2 (x2), 130.5, 131.4, 131.9 (x2), 132.0 (x2), 144.6, 144.8; **HR-MS** 364.0992 (C₁₉H₁₉NO₃S+Na⁺) calcd 364.0978.

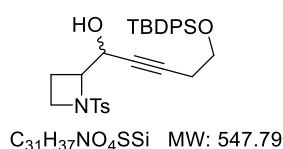


3-Cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (33c): Prepared following the **GP13** in 92 % yield (257 mg) from 277 mg of **21d** and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.4). Colorless oil, turned solid upon standing; **TLC** *R_f* 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 548, 606, 670, 709, 731, 778, 814, 912, 1039, 1089, 1119, 1153, 1328, 1403, 1448, 1494, 1597, 2237, 2852, 2927, 3482; *Mixture of the two diastereomers* **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.19–1.32 (m, 6 H), 1.33–1.52 (m, 6 H), 1.57–1.71 (m, 4 H), 1.72–1.80 (m, 4 H), 1.82–1.89 (m, 1.3 H), 1.90–1.97 (m, 0.7 H), 2.01–2.11 (m, 0.7 H), 2.27–2.37 (m, 2 H), 2.37–2.44 (m, 1.3 H), 2.45 (s, 3.9 H), 2.46 (s, 2.1 H), 3.19 (d, *J* = 5.9 Hz, 1.3 H), 3.43 (dt, *J* = 7.8, 8.9 Hz, 0.7 H), 3.52 (dt, *J* = 8.0, 9.4 Hz, 1.3 H), 3.66–3.73 (m, 2 H), 3.80 (td, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 0.7 H), 3.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.7 H), 4.03 (td, *J* = 2.6, 8.1 Hz, 1.3 H), 4.49 (dd, *J* = 2.6, 5.9 Hz, 1.3 H), 4.64 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 0.7 H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H); *Major diastereomer* **¹³C NMR (126**

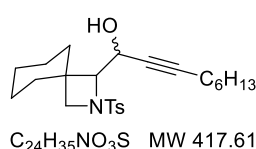
MHz, CDCl₃) δ 16.7, 21.7, 24.8 (x2), 25.9 (x2), 29.0, 32.6, 47.8, 63.6, 66.9, 76.0, 91.5, 128.4 (x2), 130.0 (x2), 131.4, 144.5; *Minor diastereomer* ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 18.8, 21.7, 24.8 (x2), 25.8 (x2), 29.0, 32.4, 47.3, 67.1, 67.9, 75.3, 91.7, 128.7 (x2), 130.1 (x2), 130.5, 144.6; **HR-MS** 386.1181 (C₁₉H₂₅NO₃S+K⁺) calcd 386.1187.



1-(1-Tosylazetididin-2-yl)undeca-2,6-diyn-1-ol (33d): Prepared following the **GP13** in 54 % yield (74.7 mg) from 137 mg of **21g** and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.7). Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 549, 606, 670, 709, 816, 942, 1017, 1035, 1092, 1158, 1236, 1258, 1291, 1305, 1338, 1402, 1432, 1494, 1597, 2872, 2929, 2956, 3486; *Minor Diastereomer* : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.31–1.46 (m, 4 H), 1.89–1.98 (m, 1 H), 2.04–2.13 (m, 2 H), 2.28–2.42 (m, 5 H), 2.47 (s, 3 H), 3.43 (ddd, *J* = 8.2, 8.6, 8.6 Hz, 1 H), 3.67–3.75 (m, 2 H), 3.80 (ddd, *J* = 8.2, 8.2, 8.6 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.4, 18.8, 18.9, 19.5, 21.7, 22.0, 31.1, 47.4, 67.0, 67.8, 76.3, 78.2, 81.4, 86.1, 128.7 (x2), 130.1 (x2), 130.5, 144.7; *Major Diastereomer* : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.32–1.48 (m, 4 H), 1.87 (dddd, *J* = 4.2, 8.9, 8.9, 11.3 Hz, 1 H), 2.09–2.17 (m, 2 H), 2.33–2.39 (m, 3 H), 2.39–2.44 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 3.53 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 9.2 Hz, 1 H), 3.73 (ddd, *J* = 4.1, 7.6, 9.3 Hz, 1 H), 4.04 (ddd, *J* = 2.7, 7.6, 8.6 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 2.1, 6.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 16.7, 18.5, 19.1, 19.6, 21.8, 22.0, 31.2, 47.9, 63.7, 66.8, 77.3, 78.3, 81.5, 86.0, 128.5 (x2), 130.1 (x2), 131.4, 144.5; **HR-MS** 374.1794 (C₂₁H₂₇NO₃S+H⁺) calcd 374.1784.

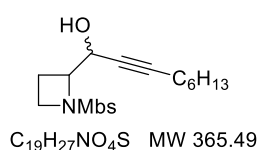


5-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-ol (33e): Prepared following the **GP13** in 69 % yield (384 mg) from 554 mg of **21e** and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.2). Yellow oil; **IR (neat)** ν_{max} 490, 504, 550, 607, 671, 703, 734, 820, 912, 940, 1009, 1035, 1056, 1092, 1106, 1158, 1291, 1305, 1339, 1428, 1472, 1597, 2857, 2930, 3070, 3484; *Minor Diastereomer* : **TLC** *R_f* 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (s, 9 H), 1.82–1.90 (m, 1 H), 1.99 (dddd, *J* = 8.6, 8.6, 8.6, 11.6 Hz, 1 H), 2.45 (td, *J* = 1.8, 7.1 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.40 (ddd, *J* = 7.7, 8.7, 8.7 Hz, 1 H), 3.67–3.72 (m, 1 H), 3.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.76–3.80 (m, 1 H), 3.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 4.61 (dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 1 H), 7.35–7.40 (m, 6 H), 7.40–7.45 (m, 2 H), 7.62–7.66 (m, 4 H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 18.9, 19.3, 21.8, 23.0, 26.9 (x3), 47.4, 62.3, 67.1, 67.9, 76.7, 84.6, 127.8 (x4), 128.8 (x2), 129.8 (x2), 130.1 (x2), 130.4, 133.6 (x2), 135.6 (x4), 144.7; *Major Diastereomer* : **TLC** *R_f* 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9 H), 1.79 (dddd, *J* = 4.0, 8.6, 9.3, 11.3 Hz, 1 H), 2.32 (dddd, *J* = 7.4, 8.3, 9.3, 11.3 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.50 (td, *J* = 1.8, 6.9 Hz, 2 H), 3.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, *J* = 8.0, 9.3, 9.3 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, *J* = 4.3, 7.4, 9.3 Hz, 1 H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.99 (td, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1 H), 4.52 (dd, *J* = 2.2, 5.4 Hz, 1 H), 7.35–7.40 (m, 6 H), 7.40–7.45 (m, 2 H), 7.64–7.68 (m, 4 H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 16.5, 19.3, 21.8, 23.1, 26.9 (x3), 47.8, 62.4, 63.4, 66.8, 77.3, 84.4, 127.8 (x4), 128.5 (x2), 129.8 (x2), 130.1 (x2), 131.3, 133.6 (x2), 135.7 (x4), 144.5; **HR-MS** 548.2311 (C₃₁H₃₇NO₄SSi+H⁺) calcd 548.2285.



1-(2-Tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)non-2-yn-1-ol (33f): Prepared following the **GP13** in 59 % global yield (100 mg) from 169 mg of **21h** but the two diastereomers could be separated on SiO₂ column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 2.5%). **IR (neat)** ν_{max} 548, 576, 600, 636, 692, 815, 853, 911, 1015, 1044, 1093, 1157, 1340, 1401, 1494, 1598, 2854, 2927, 3497; *Minor Diastereomer* : Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); ¹H NMR (500 MHz,

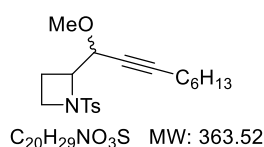
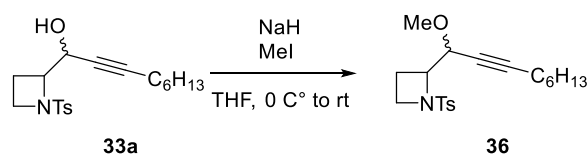
CDCl₃) δ 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.90–1.06 (m, 3 H), 1.10–1.19 (m, 1 H), 1.19–1.30 (m, 4 H), 1.31–1.40 (m, 3 H), 1.42–1.50 (m, 3 H), 1.52–1.59 (m, 1 H), 1.62–1.70 (m, 1 H), 1.75 (ddd, $J = 3.9, 12.4, 13.7$ Hz, 1 H), 1.88–1.95 (m, 1 H), 2.20 (tt, $J = 1.9, 7.2$ Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 4.65 (dd, $J = 1.2, 1.8, 9.2$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2, 18.8, 21.8, 22.3, 22.6, 22.7, 25.6, 28.4, 28.8, 29.6, 31.4, 36.8, 38.3, 59.1, 62.6, 76.4, 76.7, 87.9, 128.8 (x2), 130.0 (x3), 144.6; *Major Diastereomer* : Colorless oil; **TLC** R_f 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.90–1.15 (m, 4 H), 1.18–1.33 (m, 6 H), 1.34–1.43 (m, 3 H), 1.44–1.55 (m, 3 H), 1.55–1.67 (m, 2 H), 2.24 (td, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.49 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.65 (ddt, $J = 2.1, 2.8, 7.1$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2, 19.0, 21.8, 22.6, 22.7, 22.8, 25.4, 28.5, 28.7, 30.5, 31.5, 37.7, 38.9, 59.1, 62.4, 75.5, 76.4, 88.6, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 131.6, 144.3; **HR-MS** 440.2235 (C₂₄H₃₅NO₃S+Na⁺) calcd 440.2230.



1-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)non-2-yn-1-ol (33g):

Prepared following the **GP13** in 79 % yield (56.1 mg) from 70.7 mg of **21b** and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.3). Pale yellow oil; **TLC** R_f 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 557, 606, 630, 674, 729, 804, 835, 911, 1023, 1093, 1152, 1260, 1303, 1338, 1413, 1442, 1462, 1498, 1577, 1595, 2858, 2930, 3482; *Mixture of the two diastereomers* **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.81–0.87 (m, 6 H), 1.18–1.31 (m, 8 H), 1.32–1.40 (m, 2 H), 1.40–1.53 (m, 4 H), 1.81–1.90 (m, 1.2 H), 1.90–1.98 (m, 0.8 H), 2.05 (dq, $J = 8.5, 11.2$ Hz, 0.8 H), 2.15 (dt, $J = 2.1, 7.2$ Hz, 3.6 H), 2.20 (td, $J = 2.2, 7.1$ Hz, 2.4 H), 2.34 (dq, $J = 8.4, 11.5$ Hz, 1.2 H), 3.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.2 H), 3.43 (dt, $J = 7.9, 9.1$ Hz, 0.8 H), 3.51 (dt, $J = 8.0, 9.3$ Hz, 1.2 H), 3.64–3.72 (m, 2 H), 3.79 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 0.8 H), 3.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 0.8 H), 3.88 (s, 3.6 H), 3.89 (s, 2.4 H), 4.02 (dt, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1.2 H), 4.49 (dtd, $J = 1.8, 2.5, 6.2$ Hz, 1.2 H), 4.62 (dddd, $J = 2.1, 2.1, 2.1, 8.0$ Hz, 0.8 H), 7.03–7.07 (m, 4 H), 7.76–7.80 (m, 4 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.1, 14.2, 16.6 (x2), 18.8 (x2), 18.9, 22.6 (x2), 28.5, 28.6 (x2), 31.3, 31.4, 47.3, 47.7, 55.8 (x2), 63.6, 66.8, 67.1, 67.9, 75.4, 76.0, 87.5, 87.7, 114.6 (x4), 125.0, 126.0, 130.6 (x2), 130.8 (x2), 163.6, 163.7; **HR-MS** 366.1725 (C₁₉H₂₇NO₄S+H⁺) calcd 366.1734.

Methylation of ynol 33a

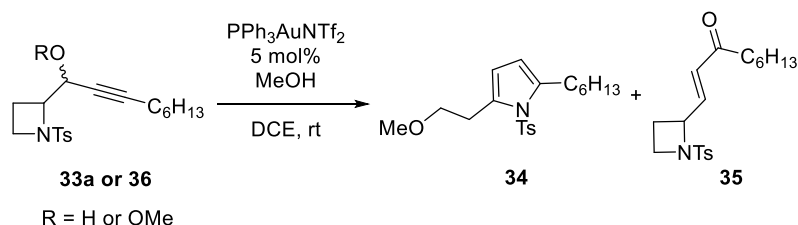


2-(1-Methoxynon-2-yn-1-yl)-1-tosylazetidide (36): A solution of ynol **33a** (1.15 g, 3.3 mmol, 1 equiv) in dry THF (20 mL) was carefully added to a suspension of NaH (57% in oil) (4.3 mmol, 1.3 equiv) in 10 mL of THF at 0 °C via cannula. MeI (0.2 mL, 3.6 mmol, 1.1 equiv) was then slowly added to the reaction mixture via syringe. The cold bath was then removed and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with H₂O (40 mL) and diluted with Et₂O (60 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Compound **36** was obtained in 72 % yield (865 mg) from 1.15 g of **33a** and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.4), after purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc 2.5 to 10 %).

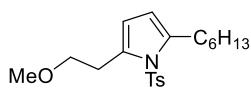
Pale yellow oil; **TLC** *R_f* 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 502, 548, 606, 670, 709, 815, 944, 1041, 1092, 1161, 1234, 1305, 1347, 1464, 1598, 2824, 2858, 2929; *Mixture of the two diastereomers* **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H), 1.21–1.31 (m, 6 H), 1.31–1.43 (m, 4 H), 1.43–1.56 (m, 4 H), 1.57–1.62 (m, 2 H), 1.89 (dtd, *J* = 4.5, 9.1, 11.2 Hz, 1.2 H), 1.96 (dtd, *J* = 4.5, 9.1, 11.2 Hz, 0.8 H), 2.16 (td, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 2.4 H), 2.26 (td, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 1.6 H), 2.28–2.36 (m, 0.8 H), 2.37–2.44 (m, 1.2 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.45 (s, 3.6 H), 3.33 (s, 2.4 H), 3.48 (s, 3.6 H), 3.57 (ddd, *J* = 7.5, 8.2, 9.2 Hz, 1.2 H), 3.61–3.75 (m, 2.8 H), 4.03–4.09 (m, 2 H), 4.18 (dt, *J* = 1.8, 2.1 Hz, 1.2 H), 4.24 (dt, *J* = 2.1, 5.0 Hz, 0.8 H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2 (x2), 16.2, 18.0, 18.8, 18.9, 21.7 (x4), 28.6 (x3), 28.8, 31.4 (x2), 47.7, 48.1, 56.8, 57.7, 64.0, 65.8, 71.3, 74.4, 74.8, 75.2, 88.0, 89.1, 128.4 (x2), 128.5 (x2), 129.7 (x2), 129.8 (x2), 132.8, 132.9, 143.8, 144.0; **HR-MS** 386.1776 (C₂₀H₂₉NO₃S+Na⁺) calcd 386.1760.

Pyrrole 34 and α,β -unsaturated ketone 35

General Procedure 14 for the Gold-Catalyzed Cyclization/Nucleophilic Substitution of 33 or 36 towards pyrrole 34 (GP14)

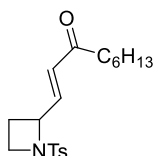


33a or 36 (0.1 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry dichloromethane (1 mL) at room temperature together with methanol (40 μ L, 1 mmol, 10 equiv). The gold catalyst PPh₃AuNTf₂ (4 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), previously prepared from PPh₃AuCl and AgNTf₂, was then added to the stirred solution. An immediate coloration of the solution was observed in all cases. The reaction was monitored by thin-layer chromatography until completion in 5 h. The solvent was then removed in vacuo and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc) to afford compound **34a** as well as **35** as a side-product.



$C_{20}H_{29}NO_3S$ MW: 363.52

2-Hexyl-5-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (34): Obtained in 38 % yield (25.7 mg) from 68.3 mg of **33a** in 5 h and in 78 % (22.5 mg) from 28.7 mg of **36** in 5 h. Colorless oil; **TLC** R_f 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR** (neat) ν_{max} 546, 586, 667, 682, 705, 783, 811, 1116, 1178, 1364, 1460, 1735, 2855, 2923, 2954; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.22–1.36 (m, 6 H), 1.53–1.62 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.92 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 5.99 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 21.7, 22.7, 29.0, 29.1, 29.6, 29.8, 31.8, 58.7, 72.0, 111.0, 112.3, 126.0 (x2), 130.0 (x2), 133.9, 137.6, 138.3, 144.5; **HR-MS** 386.1770 ($C_{20}H_{29}NO_3S+Na^+$) calcd 386.1760.



$C_{19}H_{27}NO_3S$ MW: 349.49

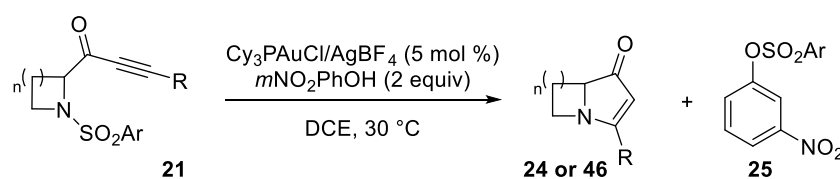
1-(1-Tosylazetididin-2-yl)non-1-en-3-one (35): Obtained as a side product during the gold-catalyzed rearrangement of **33a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.22–1.34 (m, 6 H), 1.54–1.63 (m, 2 H), 2.03–2.24 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.61–3.76 (m, 2 H), 4.50 (dddd, $J = 1.5, 5.4, 8.3, 8.3$ Hz, 1 H), 6.32 (dd, $J = 1.5, 15.8$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J = 5.4, 15.9$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 21.8, 22.7, 23.0, 24.0, 29.1, 31.7, 41.1, 47.6, 62.7, 128.6 (x2), 130.0 (x2), 130.1, 131.8, 142.8, 144.5, 200.6.

IV. Desulfonylated azabicycles, 5- and 6-membered azaring ynone derivatives, sulfonyl migration products, NP25302 formal synthesis (Chapter 4)

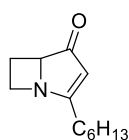
Several persons have worked with me on the project whose molecules are described below. I would like to thank Boris Gaillard for the (hard) optimization of the **GP15** conditions, Arno P. Lalaut for the synthesis of many azepane and piperidine derivatives as well as Alexander Léval and Maxime Vonesch for the synthesis of several pyrrolidine and piperidine derivatives and finally Fatih Sirindil for the palladium-catalyzed cross-coupling.

Azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-ones **24** and **46**

General Procedure 15 for the gold(I)-catalyzed *N*-desulfonylative amination of ynones **21** (GP15)



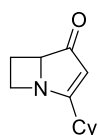
AgBF₄ (5 mol %) and Cy₃PAuCl (5 mol %) were mixed neat as solids with 4 Å molecular sieves in a previously oven-dried flask flushed with argon. Dry dichloroethane (0.2 mL) was then added to the catalysts and the mixture was stirred at room temperature for several minutes until precipitation of AgCl as a grey solid. In a second oven-dried flask, the appropriate ynone **21** (0.1 mmol, 1 equiv) and *m*NO₂PhOH (0.2 mmol, 2 equiv) were dissolved in dry dichloroethane (0.4 mL). The stirring mixture was then heated to 30 °C. The previously formed PCy₃AuBF₄ catalyst was finally added to this solution via filtration through a tiny pad of celite with additional dichloroethane (0.2 mL). The reaction was run until completion followed by TLC and the solvent was removed under vacuum. Purification on silica gel (cyclohexane/EtOAc) yielded pure azabicycles **24** and *m*NO₂PhOSO₂Ar **25**.



C₁₂H₁₉NO MW: 193.29

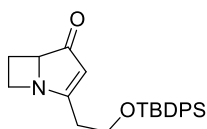
2-Hexyl-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-one (24a): Prepared following the **GP15** in 82 % yield (22.2 mg) from 49.0 mg of **21a** in 5 minutes, in 71 % yield (10.6 mg) from 29.2 mg of **21b** after 4 hours at 70 °C or in 63 % yield (16.5 mg) from 49.0 mg of **21c** in 1.5 h.

See Chapitre 6 – III for description.



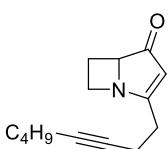
C₁₂H₁₇NO MW: 191.27

2-Cyclohexyl-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-one (24c): Prepared following the **GP15** in 89 % yield (19.2 mg) from 39.2 mg of **21d** in 1 h. White solid; mp 50 °C; TLC R_f 0.10 (Pentane/Et₂O 50 %); IR (neat) ν_{max} 479, 599, 652, 664, 688, 736, 772, 800, 820, 869, 888, 995, 1012, 1028, 1043, 1062, 1119, 1162, 1201, 1229, 1275, 1292, 1344, 1407, 1445, 1547, 1659, 2852, 2923; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18–1.47 (m, 5 H), 1.65–1.75 (m, 1 H), 1.75–1.85 (m, 2 H), 1.86–1.93 (m, 2 H), 2.17–2.28 (m, 2 H), 2.67 (dddd, *J* = 5.1, 8.5, 10.1, 11.8 Hz, 1 H), 3.36 (ddd, *J* = 5.2, 9.1, 10.0 Hz, 1 H), 4.08 (ddd, *J* = 8.3, 8.5, 9.1 Hz, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 5.9, 10.2 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 20.2, 25.8, 25.9, 26.3, 30.5, 32.8, 38.6, 51.9, 69.8, 112.1, 194.4, 208.7; HR-MS 192.1362 (C₁₂H₁₇NO+H⁺) calcd 192.1383.



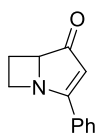
C₂₄H₂₉NO₂Si MW: 391.59

2-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-one (24d): Prepared following the **GP15** in 83 % yield (27.5 mg) from 45.1 mg of **21e** in 1.5 h. Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** ν_{\max} 486, 502, 612, 699, 733, 821, 921, 1104, 1161, 1199, 1362, 1390, 1427, 1472, 1558, 1677, 2856, 2930, 2957, 3048, 3071; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.04 (s, 9 H), 2.21 (dddd, *J* = 6.6, 8.5, 9.6, 11.9 Hz, 1 H), 2.53 (ddd, *J* = 5.0, 6.6, 15.4 Hz, 1 H), 2.59–2.72 (m, 2 H), 3.40 (ddd, *J* = 5.0, 9.6, 9.6 Hz, 1 H), 3.88 (dt, *J* = 2.4, 6.3 Hz, 2 H), 4.00 (ddd, *J* = 8.3, 8.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 6.5, 9.7 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 7.37–7.47 (m, 6 H), 7.65 (dd, *J* = 4.1, 7.7 Hz, 4 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 19.3, 20.3, 26.9 (x3), 32.9, 51.4, 61.5, 70.0, 114.6, 127.9 (x4), 130.0 (x2), 133.2, 133.4, 135.6 (x2), 135.7 (x2), 187.0, 208.4; **HR-MS** 392.2051 (C₂₄H₂₉NO₂Si+H⁺) calcd 392.2040.



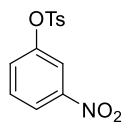
C₁₄H₁₉NO MW: 217.31

2-(Oct-3-yn-1-yl)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-one (24e): Prepared following the **GP15** in 65 % yield (5.7 mg) from 15.1 mg of **21g** in 4 h. Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.06 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 477, 599, 767, 807, 978, 1039, 1165, 1197, 1332, 1386, 1440, 1556, 1675, 2860, 2929, 2956; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.33–1.48 (m, 4 H), 2.10–2.16 (m, 2 H), 2.20–2.29 (m, 1 H), 2.40–2.55 (m, 3 H), 2.53–2.63 (m, 1 H), 2.70 (dddd, *J* = 5.1, 8.5, 10.2, 11.7 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, *J* = 5.1, 9.7, 10.0 Hz, 1 H), 4.08 (ddd, *J* = 8.0, 9.0, 9.7 Hz, 1 H), 4.41 (dd, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 13.7, 17.1, 18.5, 20.4, 22.1, 29.3, 31.1, 51.7, 70.1, 78.0, 82.0, 114.3, 187.9, 208.4; **HR-MS** 218.1525 (C₁₄H₁₉NO+H⁺) calcd 218.1539.



C₁₂H₁₁NO MW: 185.23

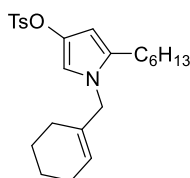
2-Phenyl-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-one (24f): Prepared following the **GP15** in 70 % yield (18.2 mg) from 48.2 mg of **21f** in 1.5 h. White solid; decomp. 150 °C; **TLC** *R_f* 0.05 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 443, 496, 619, 656, 693, 735, 761, 779, 822, 862, 918, 956, 982, 999, 1028, 1091, 1153, 1170, 1238, 1361, 1447, 1485, 1542, 1580, 1598, 1663, 2853, 2923, 2958, 3098; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 2.30–2.43 (m, 1 H), 2.80 (dddd, *J* = 5.2, 8.8, 10.1, 11.8 Hz, 1 H), 3.30 (ddd, *J* = 5.3, 9.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, *J* = 7.3, 8.8, 9.6 Hz, 1 H), 4.60 (dd, *J* = 6.1, 10.2 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 7.3, 8.2 Hz, 2 H), 7.54 (dd, *J* = 6.4, 7.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 21.2, 53.5, 70.3, 111.8, 128.4 (x2), 129.2 (x2), 130.0, 132.3, 183.9, 208.0; **HR-MS** 186.0899 (C₁₂H₁₁NO+H⁺) calcd 186.0913.



C₁₃H₁₁NO₅S MW: 293.29

3-Nitrophenyl 4-methylbenzenesulfonate (25b): Product observed in each reaction affording compounds **24** from tosylated ynones **21**. White solid; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 2.47 (s, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.43 (ddd, *J* = 1.1, 2.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 8.3 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.79 (dd, *J* = 2.2, 2.5 Hz, 1 H), 8.14 (ddd, *J* = 1.1, 2.2, 8.2 Hz, 1 H); **¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃)** δ 21.9, 118.1, 122.2, 128.6, 129.0, 130.3 (x2), 130.5 (x2), 131.7, 148.8, 149.3, 149.8; consistent with literature data.²²³

²²³ Nummert, V.; Mäemets, V.; Piirsalu, M.; Koppel, I. A. *Magn. Reson. Chem.*, **2012**, *50*, 696.

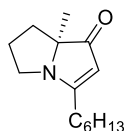


C₂₄H₃₃NO₃S MW : 415.59

1-(Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-5-hexyl-1H-pyrrol-3-yl

4-

methylbenzenesulfonate (31): Obtained as the sole product in 1.5 h in 60 % yield when **21h** was submitted to the reaction conditions of **GP15**. See Chapitre 6 – III for description.



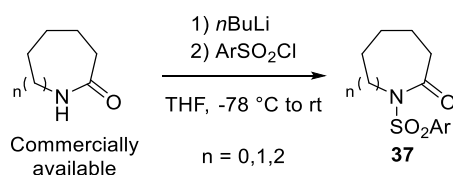
C₁₄H₂₃NO MW: 221.34

3-Hexyl-7a-methyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizin-1-one (46): Prepared following the **GP15** (but needed to be heated to 70 °C for 5 hours) in 56 % yield (6.4 mg) from 19.5 mg of **1o**. Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.07 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 492, 558, 577, 712, 727, 790, 880, 913, 1086, 1114, 1164, 1188, 1244, 1269, 1303, 1365, 1412, 1441, 1541, 1663, 2859, 2927, 2955; **¹H**

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.25–1.32 (m, 4 H), 1.29 (s, 3 H), 1.32–1.39 (m, 2 H), 1.55–1.62 (m, 2 H), 1.63–1.77 (m, 2 H), 2.00–2.09 (m, 1 H), 2.10–2.21 (m, 1 H), 2.26–2.42 (m, 2 H), 3.22 (ddd, *J* = 7.4, 7.8, 10.6 Hz, 1 H), 3.33 (ddd, *J* = 4.8, 7.8, 10.9 Hz, 1 H), 5.03 (s, 1 H); **¹³C** **NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2, 22.0, 22.6, 27.3, 27.5, 29.1, 29.9, 31.6, 31.8, 45.6, 75.3, 101.9, 183.9, 206.9; **HR-MS** 222.1836 (C₁₄H₂₃NO+H⁺) calcd 222.1852.

Sulfonylated lactams 37

General Procedure 16 for *N*-sulfonylation of piperidin-, azepan- or azocan-2-ones (GP16)



To a stirred solution of *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 65.6 mL, 105 mmol) in THF (100 mL), under argon at -78 °C, was added dropwise a solution of the appropriate 2-piperidin-, azepan- or azocanone (100 mmol) in THF (50 mL) over 15 min. The mixture was stirred for 45 min and a solution of the appropriate sulfonyl chloride (110 mmol) in THF (50 mL) was then added. After 30 min stirring at -78 °C, the mixture was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was then quenched by addition of satd aqueous NH₄Cl (300 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 400 mL). The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by the appropriate means; solids were triturated with Et₂O until removal of excess sulfonyl chloride, easily checked by TLC visualization under UV irradiation at 254 nm, and oils were submitted to flash chromatography (eluting with Cyclohexane/EtOAc mixtures) to afford the compound **37**.



$C_{12}H_{15}NO_3S$ MW: 253.32

1-Tosylpiperidin-2-one (37a): Prepared following the **GP16** in 58 % yield (5.65 g) from 3.92 g of 2-piperidinone and 8.4 g of *p*-TsCl. White solid; **mp** 145 °C; **TLC** R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.72–1.81 (m, 2H), 1.87–1.93 (m, 2 H), 2.41 (dd, $J = 6.2, 6.9$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.91 (dd, $J = 5.5, 6.9$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 20.5, 21.8, 23.5, 34.3, 47.1, 128.8 (x2), 129.4 (x2), 136.2, 144.9, 170.3; consistent with literature data.²²⁴



$C_{13}H_{17}NO_3S$ MW: 267.34

1-(Tosyl)azepan-2-one (37b): Prepared following the **GP16** in 91 % yield (18.2 g) from 8.46 g of caprolactam and 15.7 g of *p*-TsCl. White solid; **mp** 126 °C; **TLC** R_f 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.63–1.77 (m, 4 H), 1.78–1.90 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.50–2.58 (m, 2 H), 3.98–4.06 (m, 2 H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 21.8, 23.0, 29.4, 29.5, 38.9, 46.6, 128.7 (x2), 129.4 (x2), 136.7, 144.6, 175.0; consistent with literature data.²²⁵



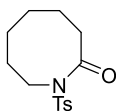
$C_{12}H_{14}N_2O_5S$ MW: 298.31

1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)azepan-2-one (37c): Prepared following the **GP16** in 93 % yield (2.86 g) from 1.17 g of caprolactam and 3.4 g of (4-nitrobenzene)sulfonylchloride. White solid; **mp** 154 °C; **TLC** R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 457, 521, 551, 568, 600, 653, 681, 740, 767, 850, 880, 963, 1076, 1117, 1169, 1227, 1303, 1349, 1444, 1539, 1607, 1690, 2856, 2943; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.69–1.80 (m, 4 H), 1.84–1.91 (m, 2 H), 2.54–2.59 (m, 2 H), 4.03–4.09 (m, 2 H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 23.0, 29.3, 29.6, 38.8, 46.8, 124.0 (x2), 130.1 (x2), 145.2, 150.6, 175.2; **HR-MS** 321.0521 ($C_{12}H_{14}N_2O_5S+Na$) calcd 321.0516.



$C_{13}H_{17}NO_4S$ MW: 283.34

1-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)azepan-2-one (37d): Prepared following the **GP16** in 62 % yield (2.33 g) from 1.52 g of caprolactam and 3.0 g of (4-methoxyphenyl)sulfonylchloride. White solid; **mp** 100 °C; **TLC** R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 539, 633, 679, 765, 803, 840, 877, 953, 1013, 1085, 1117, 1159, 1254, 1310, 1353, 1449, 1498, 1592, 1690, 2946; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.62–1.77 (m, 4 H), 1.77–1.88 (m, 2 H), 2.49–2.59 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.98–4.06 (m, 2 H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 23.1, 29.4, 29.5, 39.0, 46.6, 55.8, 113.9 (x2), 131.0 (x3), 163.7, 174.9; **HR-MS** 306.0749 ($C_{13}H_{17}NO_4S+Na^+$) calcd 306.0770.



$C_{14}H_{19}NO_3S$ MW: 281.37

1-Tosylazocan-2-one (37e): Prepared following the **GP16** in 86 % yield (0.87 g) from 0.46 g of 1-aza-2-cyclooctanone and 0.75 g of *p*-TsCl. White solid; **mp** 123 °C; **TLC** R_f 0.44 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.44–1.51 (m, 2 H), 1.52–1.58 (m, 2 H), 1.76 (tt, $J = 4.9, 7.2$ Hz, 2 H), 1.88 (tt, $J = 4.9, 7.2$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.47–2.51 (m, 2 H), 4.08 (dd, $J = 4.9, 7.2$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 21.8, 23.8, 26.2, 28.6, 31.2, 36.5, 46.2, 129.1 (x2), 129.2 (x2), 136.5, 144.7, 174.9; consistent with literature data.²²⁶

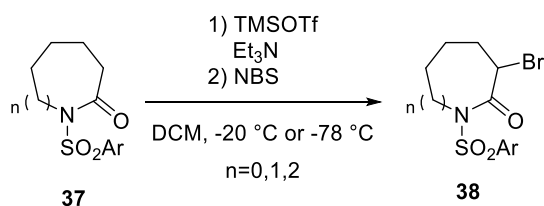
²²⁴ Cossy, J.; Pardo, D. G.; de Filippis, A. *Synthesis* **2004**, 17, 2930.

²²⁵ Suarez del Villar, I.; Gradillas, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3095.

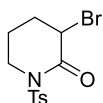
²²⁶ Harling, J. D.; Steel, P. G.; Woods, T. M.; Yufit, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3472.

3-Bromo-sulfonylated lactams **38**

General Procedure 17 for 3-bromination of 1-sulfonylpiperidin-, azepan- or azocan-2-ones **37** (GP17)

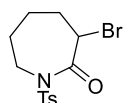


To a stirred solution of the appropriate 1-sulfonylpiperidin-, azepan- or azocan-2-one **37** (10 mmol, 1 equiv) and Et₃N (40 mmol, 4 equiv) in dry CH₂Cl₂ (40 mL) at -20 °C under argon was added TMSOTf (12 mmol, 1.2 equiv) dropwise. The mixture was stirred at -20 °C for 15 min, then warmed to 0 °C and stirred for 45 min before being cooled again to -78 °C. *N*-Bromosuccinimide (15 mmol, 1.5 equiv) was added by portions under argon at -78 °C. The mixture was warmed to -40 °C and stirred until completion of the reaction as monitored by TLC. Satd aqueous NH₄Cl (40 mL) was then added at -40 °C and the resulting yellow solution was warmed to rt and stirred for 15 min. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (40 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was chromatographed (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc) when necessary to afford the title compound **38**.



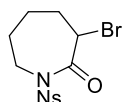
C₁₂H₁₄BrNO₃S MW: 332.21

3-Bromo-1-tosylpiperidin-2-one (38a): Prepared following the GP17 in 86 % yield (621 mg) from 549 mg of **37a**. White solid; **mp** 130 °C; **TLC** *R*_f 0.37 (Pentane/Et₂O 60 %); **IR (neat)** ν_{max} 460, 477, 534, 565, 590, 623, 655, 690, 754, 810, 825, 880, 895, 973, 1001, 1019, 1042, 1053, 1085, 1115, 1157, 1189, 1209, 1277, 1305, 1351, 1387, 1435, 1595, 1690, 2955; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 1.88–2.05 (m, 1 H), 2.18–2.38 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.81 (ddd, *J* = 4.7, 9.4, 12.4 Hz, 1 H), 4.20 (ddd, *J* = 4.7, 4.7, 12.4 Hz, 1 H), 4.47 (dd, *J* = 3.3, 4.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 19.9, 21.8, 30.8, 45.3, 46.5, 128.9 (x2), 129.5 (x2), 135.1, 145.3, 166.1; **HR-MS** 331.9966 (C₁₂H₁₄BrNO₃S+H⁺) calcd 331.9955.



C₁₃H₁₆BrNO₃S MW: 346.24

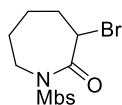
3-Bromo-1-tosylazepan-2-one (38b): Prepared following the GP17 in a quantitative manner from **37b** and used as a crude product in the following step. White solid; **mp** 102 °C; **TLC** *R*_f 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 541, 642, 676, 702, 764, 870, 901, 943, 984, 1080, 1113, 1162, 1246, 1294, 1351, 1438, 1594, 1703, 2850, 2917, 2934, 2973; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.67–1.77 (m, 1 H), 1.77–1.85 (m, 1 H), 1.92–2.02 (m, 2 H), 2.02–2.08 (m, 1 H), 2.09–2.16 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 4.18 (dd, *J* = 9.2, 16.3 Hz, 1 H), 4.31 (dd, *J* = 6.7, 16.3 Hz, 1 H), 4.69 (dd, *J* = 2.6, 7.3 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 21.8, 25.5, 29.1, 31.8, 45.4, 51.5, 128.7 (x2), 129.5 (x2), 136.0, 145.0, 169.0; **HR-MS** 383.9682 (C₁₃H₁₆BrNO₃S+K⁺) calcd 383.9666.



C₁₂H₁₃BrN₂O₅S MW: 377.21

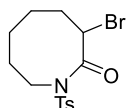
3-Bromo-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)azepan-2-one (38c): Prepared following the GP17 in 39 % yield (1.41 g) from 1.52 g of 1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)azepan-2-one **37c** after recrystallization from Cyclohexane/EtOAc (3:1). White solid; **mp** 155 °C; **TLC** *R*_f 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 461, 541, 602, 663, 680, 741, 778, 857, 898, 1085, 1104, 1143, 1174, 1314, 1351, 1527, 1606, 1717, 2922, 3108; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.68–1.79 (m, 1 H), 1.82–1.90 (m, 1 H), 1.95–2.07 (m, 2 H), 2.07–2.18 (m, 2 H), 4.15–4.25 (m, 1 H), 4.31–4.41 (m,

1 H), 4.69 (dd, $J = 2.6, 7.1$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 25.4, 29.2, 31.5, 45.8, 51.0, 124.1 (x2), 130.0 (x2), 144.5, 150.7, 169.3; HR-MS 398.9663 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{Na}$) calcd 398.9621.



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{S}$ MW: 362.24

3-Bromo-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azepan-2-one (38d): Prepared following the GP17 in 83 % yield (2.11 g) from 2.00 g of 1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azepan-2-one 37d. White solid; mp 135 °C; TLC R_f 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 547, 589, 648, 679, 715, 756, 803, 832, 904, 1017, 1081, 1108, 1161, 1264, 1349, 1496, 1594, 1696, 2943; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65–1.75 (m, 1 H), 1.76–1.84 (m, 1 H), 1.90–2.00 (m, 2 H), 2.01–2.08 (m, 1 H), 2.08–2.16 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.14–4.21 (m, 1 H), 4.24–4.32 (m, 1 H), 4.70 (dd, $J = 2.8, 7.4$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 25.6, 29.0, 31.9, 45.4, 51.6, 55.8, 114.0 (x2), 130.2, 131.0 (x2), 163.9, 168.9; HR-MS 383.9904 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 383.9876.

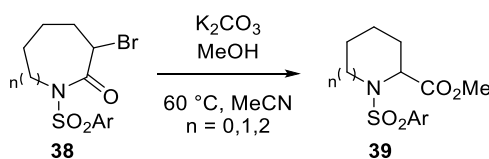


$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3\text{S}$ MW: 360.27

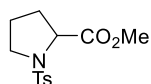
3-Bromo-1-tosylazocan-2-one (38e): Prepared following the GP17 in 96 % yield (896 mg) from 730 mg of 1-tosylazocan-2-one 37e after purification by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 20 %). White solid; mp 136 °C; TLC R_f 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 476, 539, 557, 598, 647, 670, 705, 783, 811, 828, 877, 1017, 1033, 1079, 1111, 1183, 1204, 1274, 1294, 1353, 1375, 1440, 1462, 1595, 1686, 2862, 2924, 3032; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.67 (m, 4 H), 1.80–1.89 (m, 1 H), 1.93–2.04 (m, 1 H), 2.13–2.31 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.75 (ddd, $J = 2.9, 11.9, 16.3$ Hz, 1 H), 4.53 (dt, $J = 3.9, 16.3$ Hz, 1 H), 4.86 (dd, $J = 4.8, 11.6$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 24.1, 25.4, 31.2, 39.9, 46.5, 46.9, 129.3 (x2), 129.4 (x2), 135.7, 145.2, 169.6; HR-MS 397.9848 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3\text{S}+\text{K}^+$) calcd 397.9822.

Pyrrolidin- and piperidin-2-carboxylates 39 and side-products 40 and 41

General Procedure 18 for conversion of 3-bromo-1-sulfonylpiperidin-, azepan- or azocan-2-ones 38 to carboxylic esters 39 (GP18)

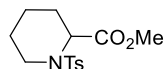


To a stirred solution of the appropriate 3-bromo-1-sulfonylpiperidin-, azepan- or azocan-2-one 38 (1 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (4.5 mL) was added MeOH (10 mmol, 10 equiv) followed by K_2CO_3 (5 mmol, 5 equiv). The heterogeneous mixture was stirred at 60 °C until completion of the reaction, as monitored by TLC. Filtration through a thin pad of silica gel (eluting with CH_2Cl_2 , then MeCN) followed by concentration and drying under high vacuum afforded the title compound 39.



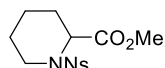
C₁₃H₁₇NO₄S MW: 283.34

Methyl tosyl-L-prolinate (39a): Prepared following the **GP18** in 98 % yield (77.8 mg) from 92.7 mg of **38a** in 4 hours. White solid; **mp** 79 °C; **TLC** *R_f* 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.70–1.82 (m, 1 H), 1.89–2.08 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.28–3.35 (m, 1 H), 3.44–3.50 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.30 (dd, *J* = 4.4, 7.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 21.7, 24.8, 31.0, 48.6, 52.5, 60.5, 127.7 (x2), 129.8 (x2), 135.4, 143.8, 172.7; consistent with literature data.²²⁷



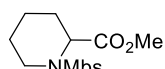
C₁₄H₁₉NO₄S MW: 297.36

Methyl 1-tosylpiperidine-2-carboxylate (39b): Prepared following the **GP18** in 90 % yield (10.1 g) from 10.6 g of **38b** in 3 hours. White solid; **mp** 70 °C; **TLC** *R_f* 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** *v*_{max} 509, 537, 562, 584, 659, 733, 810, 841, 925, 939, 989, 1057, 1092, 1107, 1127, 1152, 1181, 1218, 1243, 1283, 1336, 1431, 1448, 1493, 1595, 1727, 2857, 2947, 2984, 3036; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 1.28 (dddd, *J* = 3.7, 3.7, 12.9, 13.7, 13.7 Hz, 1 H), 1.45 (dddd, *J* = 3.7, 4.7, 13.0, 13.0, 13.5 Hz, 1 H), 1.60–1.69 (m, 2 H), 1.74 (dddd, *J* = 3.3, 5.8, 13.3, 13.6 Hz, 1 H), 2.11 (dddd, *J* = 2.5, 2.5, 2.5, 2.5, 13.6 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.21 (ddd, *J* = 3.0, 12.5, 12.5 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.76 (ddd, *J* = 2.4, 3.0, 12.5 Hz, 1 H), 4.75 (dd, *J* = 2.3, 6.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 20.1, 21.6, 24.7, 27.9, 42.7, 52.1, 55.1, 127.3 (x2), 129.5 (x2), 137.0, 143.2, 171.3; **HR-MS** 320.0937 (C₁₄H₁₉NO₄S+Na⁺) calcd 320.0927.



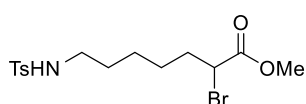
C₁₃H₁₆N₂O₆S MW: 328.34

Methyl 1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidine-2-carboxylate (39c): Prepared following the **GP18** in 85 % yield (547 mg) from 735 mg of **38c** in 3 h. White solid; **mp** 126 °C; **TLC** *R_f* 0.60 (Pentane/Et₂O 50 %); **IR (neat)** *v*_{max} 462, 577, 609, 684, 742, 841, 943, 990, 1056, 1090, 1156, 1241, 1277, 1341, 1443, 1528, 1605, 1737, 2953; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 1.19–1.31 (m, 1 H), 1.50–1.61 (m, 2 H), 1.67–1.75 (m, 1 H), 1.76–1.84 (m, 1 H), 2.17–2.24 (m, 1 H), 3.14 (td, *J* = 3.0, 12.7 Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.82 (ddd, *J* = 2.3, 3.0, 12.0 Hz, 1 H), 4.80 (dd, *J* = 1.7, 5.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 20.2, 25.0, 28.1, 43.1, 52.4, 55.6, 124.2 (x2), 128.5 (x2), 145.8, 150.0, 170.8; **HR-MS** 351.0654 (C₁₃H₁₆N₂O₆S+Na⁺) calcd 351.0621.



C₁₄H₁₉NO₅S MW: 313.37

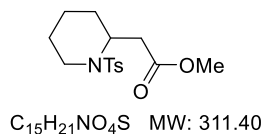
Methyl 1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)piperidine-2-carboxylate (39d): Prepared following the **GP18** in 93 % yield (1.60 g) from 1.99 g of **38d** in 4 hours. White solid; **mp** 87 °C; **TLC** *R_f* 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** *v*_{max} 488, 559, 584, 700, 755, 803, 832, 921, 987, 1026, 1053, 1093, 1109, 1155, 1261, 1297, 1338, 1440, 1498, 1594, 1728, 2945; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.21–1.33 (m, 1 H), 1.41–1.52 (m, 2 H), 1.58–1.68 (m, 1 H), 1.68–1.78 (m, 1 H), 2.06–2.14 (m, 1 H), 3.19 (ddd, *J* = 2.9, 12.7, 12.7 Hz, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.72 (ddd, *J* = 2.9, 3.9, 12.7 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.72 (dd, *J* = 2.0, 5.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 20.2, 24.8, 27.9, 42.6, 52.1, 55.1, 55.7, 114.0 (x2), 129.4 (x2), 131.7, 162.8, 171.4; **HR-MS** 314.1059 (C₁₄H₁₉NO₅S+H⁺) calcd 314.1057.



C₁₅H₂₂BrNO₄S MW: 392.31

Methyl 2-bromo-7-((4-methylphenyl)sulfonamido)heptanoate (40): Obtained by following the **GP18** in 34 % yield (86.2 mg) from 236 mg of **38e** in 16 hours. Colorless oil; **TLC** *R_f* 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** *v*_{max} 549, 571, 660, 730, 814, 911, 1019, 1092, 1152, 1288, 1305, 1323, 1435, 1495, 1598, 1738, 2862, 2938, 3285; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 1.25–1.34 (m, 3 H), 1.35–1.43 (m, 1 H), 1.43–1.49 (m, 2 H), 1.85–2.05 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.92 (ddd, *J* = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.16 (dd, *J* = 6.4, 7.9 Hz, 1 H), 4.54–4.59 (m, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**

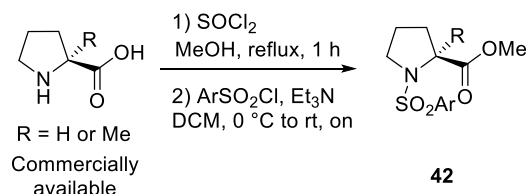
δ 21.7, 25.8, 26.8, 29.4, 34.7, 43.0, 45.5, 53.1, 127.2 (x2), 129.9 (x2), 137.0, 143.6, 170.4; **HR-MS** 430.0032 ($C_{15}H_{22}BrNO_4S+K^+$) calcd 430.0084.



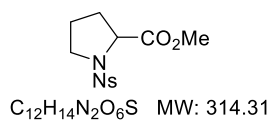
Methyl 2-(1-tosylpiperidin-2-yl)acetate (41): Obtained by following the **GP18** in 26 % yield (52.7 mg) from 236 mg of **2o** in 16 hours. Colorless oil; **TLC** R_f 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 548, 589, 650, 694, 710, 732, 814, 928, 1092, 1151, 1217, 1264, 1287, 1336, 1354, 1384, 1438, 1598, 1733, 2864, 2945; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25–1.37 (m, 1 H), 1.45–1.58 (m, 5 H), 2.41 (s, 3 H), 2.50 (dd, $J = 5.6, 14.9$ Hz, 1 H), 2.62 (dd, $J = 9.3, 14.9$ Hz, 1 H), 2.93 (ddd, $J = 2.2, 12.9, 13.8$ Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.79 (ddd, $J = 2.2, 4.4, 13.8$ Hz, 1 H), 4.52 (dddd, $J = 2.5, 2.5, 5.6, 9.3$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 18.4, 21.6, 24.7, 27.8, 35.0, 41.1, 49.8, 52.0, 127.1 (x2), 129.8 (x2), 138.2, 143.2, 171.4; **HR-MS** 350.0807 ($C_{15}H_{21}NO_4S + K^+$) calcd 350.0823.

Pyrrolidin-2-carboxylates 42

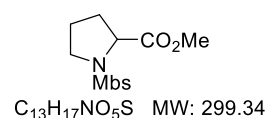
General procedure 19 for esterification and N-sulfonylation of proline derivatives (GP19)²²⁷



To a solution of the appropriate proline derivative (435 mmol, 1 equiv) in 300 mL of methanol at 0 °C under argon, thionyl chloride (480 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise over 20 min. After 1 h refluxing, the solvent was removed under vacuum to afford an oil which was then dissolved in 600 mL of CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. Triethylamine (0.91 mmol, 2.1 equiv) was then added dropwise and the solution was stirred for 10 min. The appropriate sulfonylchloride (480 mmol, 1.1 equiv) was finally added dropwise to the stirring mixture. After 18 h stirring at room temperature, the reaction was quenched with satd aqueous NH_4Cl (2 x 250 mL), the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were successively washed with brine and water, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification over silica gel (Cyclohexane/EtOAc) yielded pure carboxylates **42**.



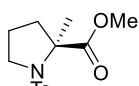
Methyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)prolinate (42a): Prepared following the **GP19** in 81 % yield (4.44 g) from 2.01 g of L-proline and 4.25 g of 4-nitrobenzenesulfonylchloride. White solid; **mp** 112 °C; **TLC** R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR** (neat) ν_{max} 460, 572, 617, 683, 736, 784, 856, 904, 961, 990, 1010, 1064, 1093, 1134, 1155, 1201, 1278, 1313, 1343, 1429, 1524, 1608, 1746, 2881, 2959, 2989, 3124; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87–2.09 (m, 3 H), 2.13–2.22 (m, 1 H), 3.45 (dd, $J = 6.2, 7.0$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.46 (dd, $J = 3.7, 8.8$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 24.9, 31.1, 48.4, 52.7, 60.7, 124.3 (x2), 128.8 (x2), 144.8, 150.2, 172.3; **HR-MS** 315.0617 ($C_{12}H_{14}N_2O_6S+H^+$) calcd 315.0645.



Methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)prolinate (42b): Prepared following the **GP19** in 60 % yield (2.36 g) from 1.48 g of L-proline and 2.67 g of 4-methoxybenzenesulfonylchloride. White solid; **mp** 97 °C; **TLC** R_f 0.37

²²⁷ Confalone, P. N.; Huie, E. M.; Ko, S. S.; Cole, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 482.

(Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{\max} 412, 482, 558, 592, 671, 756, 804, 830, 1011, 1029, 1068, 1091, 1150, 1200, 1260, 1302, 1311, 1336, 1438, 1465, 1497, 1579, 1595, 1753, 2842, 2880, 2926, 2956; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** 1.72–1.81 (m, 1 H), 1.91–2.08 (m, 3 H), 3.27–3.34 (m, 1 H), 3.43–3.50 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.29 (dd, $J = 3.9, 7.9$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 24.8, 31.1, 48.5, 52.6, 55.7, 60.5, 114.3, 129.8 (x2), 130.0 (x2), 163.1, 172.8; **HR-MS** 300.0914 (C₁₃H₁₇NO₅S+H⁺) calcd 300.0900.

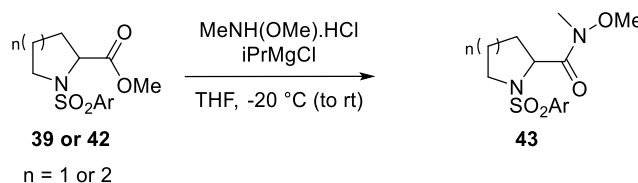


C₁₄H₁₉NO₄S MW: 297.37

Methyl 2-methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate (42c): Prepared following the **GP19** in 55 % yield (479 mg) from 375 mg of α -methyl-L-proline and 610 mg of *p*-toluene sulfonylchloride. White solid; **mp** 107 °C; **TLC** R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **$[\alpha]_D^{20}$** -0.38 (*c* 0.074, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{\max} 431, 548, 588, 665, 709, 761, 815, 825, 1004, 1091, 1148, 1215, 1286, 1334, 1448, 1731, 2874, 2951, 2994; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.66 (s, 3 H), 1.84–1.94 (m, 2 H), 1.94–2.03 (m, 1 H), 2.18–2.26 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.35–3.43 (m, 1 H), 3.49–3.56 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 21.7, 23.6, 23.9, 41.0, 48.9, 52.7, 68.3, 127.4 (x2), 129.5 (x2), 138.0, 143.2, 174.7; **HR-MS** 320.0898 (C₁₄H₁₉NO₄S+Na⁺) calcd 320.0927.

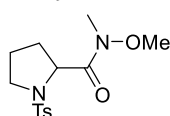
Pyrrolidine and piperidine-2-carboxamides 43

General Procedure 20 for Weinreb amidation of sulfonylpyrrolidine or sulfonylpiperidine-2-carboxylates 39 or 42 (GP20)



Slightly different reaction conditions were used to perform this amidation reaction on pyrrolidine and piperidine derivatives compared to azetidine derivatives (Chapitre 6 – III).

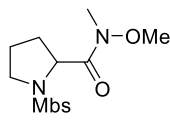
Me(MeO)NH.HCl (20 mmol, 2 equiv) was dissolved in dry THF (100 mL) under argon and cooled to -20 °C. A solution of *i*PrMgCl (2.0 M in THF, 4 equiv) was added via syringe to this stirring solution and the temperature was maintained below -15 °C. The resulting mixture was stirred at low temperature until formation of a grey paste (around 20-30 minutes). The appropriate ester **39** or **42** (10 mmol, 1 equiv), previously dissolved in dry THF (30 mL) was finally added to the reaction mixture at -20 °C via cannula. The mixture was aged for several minutes (see time and temperature specified for each compound), then quenched with satd aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with EtOAc (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified on silica gel (cyclohexane/EtOAc) when necessary to afford amides **43**.



C₁₄H₂₀N₂O₄S MW: 312.38

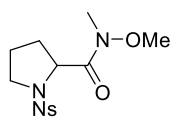
N-Methoxy-N-methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxamide (43a): Prepared following the **GP20** in a quantitative manner from 6.17 g of **39a** in 10 minutes at -20 °C and used as a crude product in the following step. White solid; **mp** 94 °C; **TLC** R_f 0.10 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{\max} 478, 516, 546, 588, 624, 663, 765, 821, 983, 994, 1010, 1064, 1093, 1156, 1194, 1338, 1386, 1427, 1464, 1594, 1670, 2944, 2978, 3030; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 1.71–1.83 (m, 1 H), 1.84–1.94 (m, 1 H), 1.95–2.16 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.41 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.85 (dd, $J = 4.2, 8.1$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.3$

Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 24.9, 30.9, 32.4, 48.5, 58.0, 61.6, 127.7 (x2), 129.6 (x2), 136.1, 143.5, 172.6; **HR-MS** 313.1213 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 313.1217.



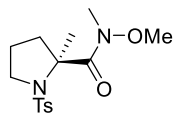
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ MW: 328.38

N-Methoxy-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide (43b): Prepared following the **GP20** in 83 % yield (188 mg) from 208 mg of **42b**. The mixture was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 minutes then at room temperature for one hour. White solid; **mp** $137\text{ }^\circ\text{C}$; **TLC** R_f 0.11 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 471, 518, 552, 588, 625, 668, 717, 728, 764, 801, 838, 982, 1016, 1070, 1091, 1111, 1152, 1194, 1262, 1300, 1308, 1340, 1384, 1438, 1458, 1496, 1574, 1592, 1670, 2892, 2938, 2998, 3375; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66–1.76 (m, 1 H), 1.79–1.88 (m, 1 H), 1.91–2.08 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 3.27–3.39 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.77 (dd, $J = 4.1, 7.2$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 24.8, 30.7, 32.3, 48.4, 55.6, 57.9, 61.4, 114.0 (x2), 129.7 (x2), 130.5, 162.9, 172.5; **HR-MS** 329.1169 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$) calcd 329.1166.



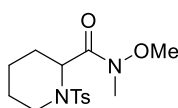
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ MW: 343.35

N-methoxy-N-methyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide (43c): Prepared following the **GP20** in 20 % yield (461 mg) from 2.16 g of **42a**. The mixture was stirred 1 hour at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ followed by 30 minutes at room temperature without reaching full conversion of the starting material which was recovered after purification. Yellow solid; **mp** $99\text{ }^\circ\text{C}$; **TLC** R_f 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 461, 576, 612, 687, 732, 854, 912, 996, 1096, 1159, 1198, 1346, 1390, 1446, 1462, 1527, 1603, 1671, 2879, 2944, 2975, 3105; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.89–1.99 (m, 2 H), 2.01–2.10 (m, 1 H), 2.22–2.31 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.36 (ddd, $J = 5.1, 7.7, 9.3$ Hz, 1 H), 3.55 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 9.3$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.98 (dd, $J = 3.5, 8.3$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 25.0, 30.9, 32.5, 48.4, 58.8, 61.7, 124.1 (x2), 129.0 (x2), 145.4, 150.1, 172.0; **HR-MS** 382.0457 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{K}^+$) calcd 382.0470.



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ MW: 326.41

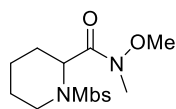
N-methoxy-N,2-dimethyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxamide (43d): Prepared following the **GP20** in 15 % yield (68.8 mg) from 405 mg of **42c**. The mixture was stirred 2 hours between $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and $0\text{ }^\circ\text{C}$ followed by 1 hour at room temperature without reaching full conversion of the starting material which was recovered after purification. White solid; **mp** $98\text{ }^\circ\text{C}$; **TLC** R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 420, 493, 542, 570, 587, 652, 671, 813, 905, 944, 977, 1005, 1086, 1152, 1297, 1336, 1373, 1442, 1465, 1595, 1650, 2853, 2890, 2926, 2944, 2994; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (s, 3 H), 1.73–1.85 (m, 2 H), 1.87–1.97 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.42–2.49 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.46 (ddd, $J = 4.7, 7.5, 9.5$ Hz, 1 H), 3.56 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 9.5$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 23.7, 24.4, 34.1, 38.6, 49.4, 60.5, 69.1, 127.5 (x2), 129.5 (x2), 138.6, 143.0, 174.0; **HR-MS** 349.1183 ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 349.1192.



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ MW: 326.41

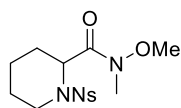
N-Methoxy-N-methyl-1-tosylpiperidine-2-carboxamide (43e): Prepared following the **GP20** in 28 % yield (1.57 g) from 5.00 g of **39b**. The mixture was stirred 2 hours between $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and $0\text{ }^\circ\text{C}$ and finally overnight at room temperature without reaching full conversion of the starting material which was recovered after purification. White solid; **mp** $115\text{ }^\circ\text{C}$; **TLC** R_f 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 25 %); **IR (neat)** ν_{max} 554, 580, 658, 734, 812, 833, 920, 951, 1015, 1052, 1071, 1089, 1152, 1178, 1282, 1295, 1338, 1397, 1429, 1449, 1464, 1595, 1656, 2870, 2930, 2946; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41–1.61 (m, 3 H), 1.63–1.73 (m, 1 H), 1.73–1.83 (m, 1 H), 1.83–1.92 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.66–3.73 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 5.04 (dd, $J = 2.1, 6.2$ Hz, 1 H),

7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.8, 21.7, 24.9, 27.5, 31.9, 42.9, 50.9, 61.6, 127.3 (x2), 129.4 (x2), 136.7, 143.1, 172.0; HR-MS 327.1384 ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 327.1373.



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ MW: 342.41

N-Methoxy-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-N-methylpiperidine-2-carboxamide (43f): Prepared following the GP20 in 98 % yield (1.09 g) from 1.00 g of 39d. The mixture was stirred at -20 °C for 30 minutes. White solid; mp 133 °C; TLC R_f 0.08 (Cyclohexane/EtOAc 25 %); IR (neat) ν_{max} 439, 466, 560, 582, 621, 663, 735, 802, 831, 892, 920, 981, 1021, 1091, 1145, 1256, 1294, 1337, 1492, 1593, 1651, 2947; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.42–1.63 (m, 3 H), 1.65–1.75 (m, 2 H), 1.75–1.95 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.66–3.72 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.05 (dd, $J = 1.9, 6.1$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.9, 25.0, 27.6, 32.0, 42.9, 50.9, 55.6, 61.7, 113.9 (x2), 129.5 (x2), 131.5, 162.7, 172.1; HR-MS 365.1124 ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 365.1142.

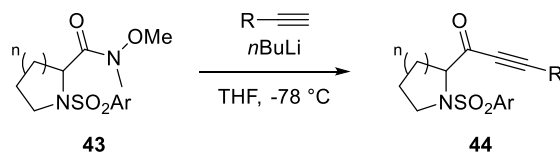


$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ MW: 357.38

N-Methoxy-N-methyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidine-2-carboxamide (43g): Prepared following the GP20 in 23 % yield (102 mg) from 402 mg of 39c. The mixture was stirred at -20 °C for 30 minutes then at room temperature overnight without reaching full conversion. White solid; mp 125 °C; TLC R_f 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 25 %); IR (neat) ν_{max} 462, 500, 573, 598, 629, 683, 740, 753, 830, 855, 921, 950, 991, 1051, 1088, 1111, 1123, 1161, 1188, 1312, 1344, 1524, 1667, 2857, 2928, 2944, 2958, 3117, 3351; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39–1.68 (m, 3 H), 1.71–1.81 (m, 1 H), 1.81–1.91 (m, 1 H), 1.92–2.03 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.66 (td, $J = 3.5, 11.8$ Hz, 1 H), 3.75–3.84 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.08 (dd, $J = 1.7, 6.3$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.8, 25.0, 27.6, 32.0, 43.4, 51.7, 61.8, 124.0 (x2), 128.5 (x2), 145.1, 149.9, 171.5; HR-MS 380.0884 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 380.0887.

Pyrrolidine and piperidine ynones 44

General Procedure 21 for the alkylation of carboxamides 43 (GP21)

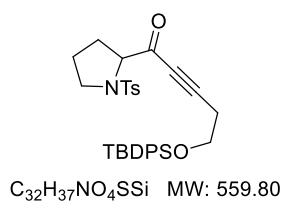


The **GP20** applied to the synthesis of alkynyl pyrrolidine and piperidine ynone derivatives is very similar to the **GP10** (Chapitre 6 – III) but 2 equivalents of the alkynes as well as 1.9 equivalent of *n*BuLi were used. The resulting mixtures were usually stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes then at room temperature for 30 minutes to observe conversion of the starting material.

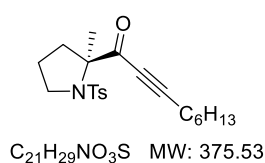
1-(1-Tosylpyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (44a): Prepared following the **GP20** in 91 % yield (790 mg) from 751 mg of **43a** and 0.71 mL of 1-octyne. Colorless oil; **TLC** R_f 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 546, 587, 707, 734, 815, 843, 916, 996, 1067, 1093, 1156, 1197, 1243, 1290, 1305, 1348, 1457, 1494, 1597, 1675, 2860, 2928, 2954; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.24–1.36 (m, 4 H), 1.38–1.46 (m, 2 H), 1.59 (tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2 H), 1.65–1.74 (m, 1 H), 1.85–2.10 (m, 3 H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.32 (ddd, $J = 7.2, 7.2, 9.8$ Hz, 1 H), 3.50 (ddd, $J = 5.0, 7.2, 9.8$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J = 4.5, 8.5$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.2, 19.4, 21.7, 22.6, 24.7, 27.7, 28.7, 30.4, 31.3, 49.0, 68.2, 79.1, 99.0, 127.7 (x2), 129.8 (x2), 135.2, 143.8, 186.7; **HR-MS** 384.1593 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}^+$) calcd 384.1604.

1-(1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (44b): Prepared following the **GP20** in 23 % yield (75.2 mg) from 287 mg of **43c** and 0.25 mL of 1-octyne. 70 % of starting material was recovered. Yellow oil; **TLC** R_f 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 462, 574, 617, 686, 735, 855, 1010, 1069, 1094, 1160, 1199, 1242, 1311, 1348, 1401, 1459, 1528, 1605, 1676, 2209, 2860, 2930, 3106; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.23–1.35 (m, 4 H), 1.40 (tt, $J = 7.2, 7.5$ Hz, 2 H), 1.59 (tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2 H), 1.82–1.96 (m, 2 H), 2.12–2.18 (m, 2 H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.42–3.48 (m, 2 H), 4.49 (dd, $J = 5.9, 6.8$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.1, 19.3, 22.6, 24.6, 27.7, 28.7, 30.3, 31.3, 48.7, 68.6, 78.8, 99.6, 124.4 (x2), 128.8 (x2), 144.6, 150.2, 185.4; **HR-MS** 431.1028 ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{K}^+$) calcd 431.1038.

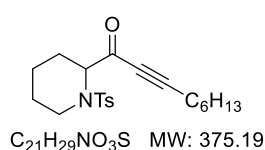
3-Phenyl-1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)prop-2-yn-1-one (44c): Prepared following the **GP20** in 94 % yield (735 mg) from 690 mg of **43a** and 0.49 mL of phenylacetylene. White solid; **mp** $71\text{ }^\circ\text{C}$; **TLC** R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 489, 512, 535, 546, 588, 666, 686, 761, 808, 848, 1018, 1055, 1073, 1093, 1154, 1288, 1340, 1444, 1489, 1594, 1668, 2200, 2854, 2918, 2987, 3066; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** 1.70–1.79 (m, 1 H), 1.91–2.10 (m, 2 H), 2.13–2.20 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 (ddd, $J = 7.2, 7.2, 9.8$ Hz, 1 H), 3.58 (ddd, $J = 5.0, 7.2, 9.9$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 4.2, 8.5$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.40 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 2 H), 7.48 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 21.7, 24.9, 30.5, 49.0, 68.3, 86.4, 95.4, 119.9, 127.7 (x2), 128.8 (x2), 129.9 (x2), 131.2, 133.6 (x2), 135.2, 143.9, 187.0; **HR-MS** 376.0959 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}^+$) calcd 376.0978.



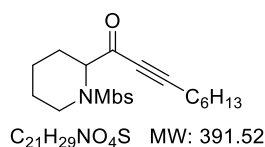
5-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)pent-2-yn-1-one (44d): Prepared following the **GP20** in 23 % yield (122 mg) from 294 mg of **43a** and 0.58 g of (but-3-yn-1-yloxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane. 63 % of starting material was recovered. Colorless oil; **TLC** R_f 0.59 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 488, 503, 547, 587, 613, 663, 701, 733, 819, 910, 996, 1093, 1156, 1349, 1428, 1472, 1597, 1678, 2214, 2857, 2930, 2954, 3049, 3071; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** 1.06 (s, 9 H), 1.61–1.71 (m, 1 H), 1.81–1.91 (m, 1 H), 1.93–2.08 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.65 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.30 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 9.7$ Hz, 1 H), 3.46 (ddd, $J = 5.0, 7.3, 9.7$ Hz, 1 H), 3.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 4.28 (dd, $J = 4.6, 8.7$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.38–7.47 (m, 6 H), 7.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 19.3, 21.7, 23.5, 24.6, 26.9 (x3), 30.2, 48.9, 61.4, 68.1, 79.7, 95.4, 127.7 (x2), 127.9 (x4), 129.8 (x2), 130.0 (x2), 133.3 (x2), 135.2, 135.6 (x4), 143.8, 186.1; **HR-MS** 582.2135 ($C_{32}H_{37}NO_4SSi+Na^+$) calcd 582.2105.



1-(2-Methyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (44e): A solution of 1-octyne (132 μ L, 0.9 mmol) in dry Et_2O (10 mL) was cooled to -78 $^{\circ}C$ before addition of a solution of $nBuLi$ (560 μ L, 0.9 mmol, 1.6 M in THF) dropwise via syringe. The mixture was stirred for 30 min and a solution of methyl 2-methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate **43d** (0.9 mmol) in Et_2O (10 mL) was added to the stirring mixture via cannula at -78 $^{\circ}C$. The mixture was then stirred 1 h at -40 $^{\circ}C$ (the reaction was stopped at low conversion (25 %) to limit the formation of double addition product), then quenched with solid NH_4Cl and diluted with EtOAc (10 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were successively washed with water (2 x 100 mL), brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Compound **44e** was obtained in 13 % yield (44 mg) after chromatography (Cyclohexane/EtOAc 5 to 20%). 63 % of starting material was recovered. Colorless oil; **TLC** R_f 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 546, 588, 667, 707, 734, 815, 972, 1001, 1092, 1152, 1194, 1338, 1458, 1598, 1678, 1730, 2210, 2860, 2929; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.22–1.32 (m, 4 H), 1.35–1.42 (m, 2 H), 1.53–1.60 (m, 2 H), 1.57 (s, 3 H), 1.75–1.82 (m, 1 H), 1.82–1.91 (m, 1 H), 1.94–2.04 (m, 1 H), 2.28 (dt, $J = 7.2, 12.4$ Hz, 1 H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.41 (ddd, $J = 5.8, 6.9, 9.1$ Hz, 1 H), 3.55 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 9.1$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 19.4, 21.7, 21.9, 22.6, 23.8, 27.8, 28.8, 31.4, 39.7, 49.2, 73.7, 79.1, 97.7, 127.5 (x2), 129.5 (x2), 138.0, 143.2, 188.0; **HR-MS** 414.1470 ($C_{21}H_{29}NO_3S+K^+$) calcd 414.1500.

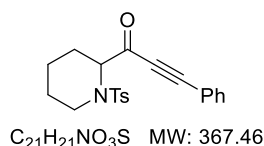


1-(1-Tosylpiperidin-2-yl)non-2-yn-1-one (44f): Prepared following the **GP20** in 87 % yield (1.16 g) from 1.15 g of **43e** and 1.04 mL of 1-octyne. Colorless oil; **TLC** R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 544, 577, 655, 726, 814, 909, 928, 948, 1055, 1092, 1105, 1130, 1154, 1183, 1304, 1337, 1454, 1677, 2207, 2859, 2929; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.18–1.46 (m, 9 H), 1.50–1.76 (m, 5 H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.15 (ddd, $J = 3.1, 12.8, 13.5$ Hz, 1 H), 3.75 (ddd, $J = 2.0, 3.1, 13.5$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 2.3, 5.6$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 19.3, 20.2, 21.7, 22.6, 24.5, 26.4, 27.6, 28.7, 31.3, 43.1, 62.9, 79.5, 98.0, 127.3 (x2), 129.6 (x2), 137.6, 143.2, 186.3; **HR-MS** 398.1770 ($C_{21}H_{29}NO_3S+Na^+$) calcd 398.1760.

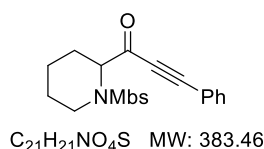


1-(1-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)piperidin-2-yl)non-2-yn-1-one (44g): Prepared following the **GP20** in 9 % yield (21.1 mg) from 202 mg of **43f** and 0.17 mL of 1-octyne. 79 % of starting material was recovered. Colorless oil; **TLC** R_f 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 554, 579, 661, 729,

803, 833, 926, 1026, 1093, 1151, 1257, 1300, 1336, 1444, 1498, 1596, 1678, 2208, 2858, 2928; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.26–1.34 (m, 6 H), 1.36–1.43 (m, 4 H), 1.51–1.60 (m, 2 H), 1.60–1.74 (m, 2 H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.14 (ddd, *J* = 2.9, 12.9, 13.4 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 2.9, 4.0, 12.9 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.73 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 14.2, 19.3, 20.2, 22.6, 24.5, 26.4, 27.6, 28.7, 31.3, 43.1, 55.7, 62.9, 79.5, 98.0, 114.1 (x2), 129.4 (x2), 132.2, 162.8, 186.4; **HR-MS** 414.1732 (C₂₁H₂₉NO₄S+Na⁺) calcd 414.1710.



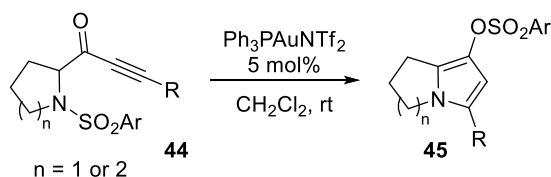
3-Phenyl-1-(1-tosylpiperidin-2-yl)prop-2-yn-1-one (44h): Prepared following the **GP20** in 89 % yield (227 mg) from 228 mg of **43e** and 0.15 mL of phenylacetylene. Beige solid; **mp** 95 °C; **TLC** *R_f* 0.47 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 501, 532, 545, 573, 633, 662, 686, 730, 756, 812, 833, 944, 1028, 1046, 1092, 1152, 1185, 1283, 1300, 1322, 1336, 1443, 1489, 1597, 1671, 2198, 2852, 2872, 2919, 2934, 2958, 3058; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** 1.24–1.41 (m, 2 H), 1.53–1.58 (m, 1 H), 1.61–1.74 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.42–2.48 (m, 1 H), 3.23 (ddd, *J* = 2.9, 12.4, 13.6 Hz, 1 H), 3.82 (ddd, *J* = 2.9, 3.7, 13.6 Hz, 1 H), 4.87 (dd, *J* = 1.8, 5.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 6.9, 8.3 Hz, 2 H), 7.48 (dd, *J* = 6.9, 8.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 20.2, 21.7, 24.4, 26.2, 43.3, 63.0, 86.8, 94.2, 119.7, 127.3 (x2), 128.8 (x2), 129.8 (x2), 131.3, 133.6 (x2), 137.8, 143.3, 186.6; **HR-MS** 390.1146 (C₂₁H₂₁NO₃S+Na⁺) calcd 390.1134.



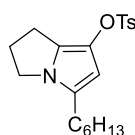
1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)piperidin-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (44i): Prepared following the **GP20** in 13 % yield (30.1 mg) from 202 mg of **43f** and 0.13 mL of phenylacetylene. 57 % of starting material was recovered. White solid; **mp** 92 °C; **TLC** *R_f* 0.54 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 476, 496, 537, 553, 576, 626, 638, 667, 692, 732, 762, 782, 803, 833, 946, 1024, 1063, 1093, 1153, 1252, 1263, 1289, 1306, 1336, 1442, 1498, 1594, 1679, 2197, 2844, 2872, 2950; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** 1.25–1.42 (m, 2 H), 1.52–1.58 (m, 1 H), 1.61–1.74 (m, 2 H), 2.42–2.48 (m, 1 H), 3.22 (td, *J* = 2.9, 12.3, 13.5 Hz, 1 H), 3.79 (ddd, *J* = 2.2, 4.0, 13.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.85 (dd, *J* = 1.6, 5.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 7.1, 8.0 Hz, 2 H), 7.47 (dd, *J* = 7.1, 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 20.2, 24.3, 26.2, 43.2, 55.6, 62.9, 86.8, 94.1, 114.2 (x2), 119.7, 128.8 (x2), 129.4 (x2), 131.2, 132.3, 133.5 (x2), 162.8, 186.6; **HR-MS** 406.1100 (C₂₁H₂₁NO₄S+Na⁺) calcd 406.1083.

Pyrrolizidines and indolizidines 45

General procedure 21 for the *N*-to-*O* 1,5-sulfonyl migration from pyrrolidine or piperidine ynone derivatives 44 (GP21)



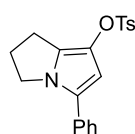
Piperidine or pyrrolidine ynone derivatives **44** (1 equiv, 0.1 mmol) were dissolved in dry CH_2Cl_2 [0.1 M] under air and at room temperature. The Gagosz catalyst $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (5 mol %), previously prepared from PPh_3AuCl and AgNTf_2 , was then added as a solid to the stirring mixture. An immediate coloration of the solution was observed in all cases and the reaction was stirred until completion as monitored by TLC. The solvent was removed under vacuum to obtain a crude residue which was finally purified on silica gel (cyclohexane/EtOAc) to yield pure azabicycles **45**.



$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 361.50

5-Hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (**45a**):

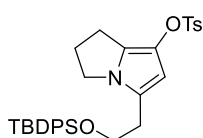
Sole product obtained under the reaction conditions of **GP9** in 90 % yield (45.0 mg) from 49.9 mg of **1g** in 10 min. Orange oil; **TLC** R_f 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 548, 590, 660, 688, 730, 780, 805, 908, 1092, 1118, 1176, 1189, 1295, 1354, 1409, 1430, 1455, 1597, 2856, 2926, 2954; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.20–1.34 (m, 6 H), 1.46 (tt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2 H), 2.26–2.41 (m, 4 H), 2.41–2.53 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.2, 21.8, 22.7, 23.3, 26.8, 27.6, 28.9, 29.0, 31.7, 44.9, 102.4, 125.1, 125.9, 126.7, 128.8 (x2), 129.5 (x2), 132.9, 144.8; **HR-MS** 384.1648 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 384.1604.



$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 353.44

5-Phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (**45b**):

Prepared following the **GP9** in 62 % yield (29.1 mg) from 46.6 mg of **1h** in 2 h. Orange oil; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 548, 665, 680, 756, 813, 871, 1008, 1032, 1091, 1119, 1174, 1213, 1240, 1293, 1363, 1448, 1491, 1518, 1573, 1595, 1683, 2920, 2952, 3058; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 2.39 (tt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 7.15–7.24 (m, 1 H), 7.28–7.36 (m, 6 H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 21.8, 23.1, 27.8, 47.5, 104.2, 125.8 (x2), 126.2, 126.3, 128.2, 128.7 (x2), 128.8 (x2), 129.2, 129.7 (x2), 132.7, 132.9, 145.1; **HR-MS** 354.1124 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}^+$) calcd 354.1158.

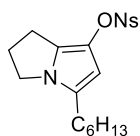


$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SSi}$ MW: 559.80

5-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (**45c**):

Prepared following the **GP9** in 98 % yield (18.2 mg) from 18.6 mg of **1i** in 45 min. Colorless oil; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 503, 553, 611, 662, 701, 732, 781, 814, 910, 1035, 1091, 1109, 1177, 1189, 1296, 1357, 1428, 1471, 1597, 2857, 2889, 2929, 2955; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.02 (s, 9 H), 2.22 (tt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.36 (dd, $J = 6.6, 8.1$ Hz, 4 H), 7.42 (dd, $J = 6.6, 8.0$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 19.3, 21.8, 23.4, 27.0 (x3), 27.4, 30.4, 45.0, 64.0, 103.7, 122.4, 125.6, 126.9,

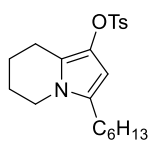
127.8 (x4), 128.8 (x2), 129.5 (x2), 129.8 (x2), 132.9, 133.7 (x2), 135.7 (x4), 144.8; **HR-MS** 560.2309 ($C_{32}H_{37}NO_4SSi+H^+$) calcd 560.2285.



$C_{19}H_{24}N_2O_5S$ MW: 392.47

5-Hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-nitrobenzenesulfonate (45d):

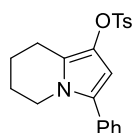
Prepared following the **GP9** in 80 % yield (15.6 mg) from 19.4 mg of **1j** in 1.5 h. Orange solid; **mp** 64 °C; **TLC** R_f 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (**neat**) ν_{max} 465, 546, 589, 603, 617, 629, 679, 737, 761, 805, 853, 882, 914, 1011, 1119, 1190, 1291, 1301, 1318, 1347, 1373, 1402, 1428, 1463, 1534, 1608, 2857, 2884, 2925, 2954, 3100, 3124; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.22–1.30 (m, 6 H), 1.44 (tt, $J = 6.8, 7.8$ Hz, 2 H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.2, 22.7, 23.5, 26.8, 27.6, 28.9, 29.0, 31.7, 45.1, 101.9, 124.0 (x2), 125.2, 126.3, 126.5, 130.2 (x2), 141.7, 150.8; **HR-MS** 431.1016 ($C_{19}H_{24}N_2O_5S+K^+$) calcd 431.1038.



$C_{21}H_{29}NO_3S$ MW: 375.53

3-Hexyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (45e):

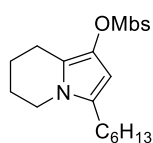
Prepared following the **GP9** in 88 % yield (49.8 mg) from 56.4 mg of **1k** in 1 min. Orange oil; **TLC** R_f 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR** (**neat**) ν_{max} 553, 613, 664, 705, 732, 773, 813, 853, 911, 1049, 1075, 1093, 1175, 1189, 1343, 1365, 1494, 1705, 2857, 2927; **1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6)** δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.25–1.36 (m, 6 H), 1.47 (qd, $J = 6.1, 7.9$ Hz, 2 H), 1.53–1.59 (m, 2 H), 1.78–1.83 (m, 2 H), 2.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 5.41 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, Acetone- d_6)** δ 14.4, 20.8, 21.0, 21.5, 23.3, 24.1, 26.3, 29.2, 29.6, 32.4, 43.0, 99.4, 119.3, 129.3 (x2), 129.6, 130.4 (x2), 130.9, 133.8, 145.9; **HR-MS** 398.1767 ($C_{21}H_{29}NO_3S+Na^+$) calcd 398.1760.



$C_{21}H_{21}NO_3S$ MW: 367.46

3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (45f):

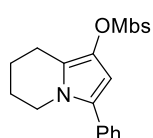
Prepared following the **GP9** in 62 % yield (2.33 g) from 1.52 g of **1l** in 3 h. White solid; decomp. 99 °C; **TLC** R_f 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR** (**neat**) ν_{max} 450, 549, 664, 698, 758, 812, 839, 1045, 1072, 1091, 1173, 1325, 1366, 1449, 1597, 1635, 1710, 2856, 2926; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.58–1.70 (m, 2 H), 1.80–1.87 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.58 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 7.26–7.36 (m, 7 H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 20.1, 20.6, 21.9, 23.8, 44.8, 101.7, 121.5, 126.9, 128.4 (x2), 128.8 (x4), 129.6 (x2), 129.8, 131.3, 132.8, 133.0, 145.0; **HR-MS** 368.1350 ($C_{21}H_{21}NO_3S+H^+$) calcd 368.1315.



$C_{21}H_{29}NO_4S$ MW: 391.53

3-Hexyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl 4-methoxybenzenesulfonate (45g):

Prepared following the **GP9** in 79 % yield (10.7 mg) from 13.6 mg of **1m** in 30 min. Colorless oil; **TLC** R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR** (**neat**) ν_{max} 555, 616, 667, 731, 775, 806, 833, 854, 1023, 1049, 1074, 1095, 1165, 1191, 1260, 1343, 1456, 1496, 1595, 2857, 2927; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.23–1.34 (m, 6 H), 1.44–1.52 (m, 2 H), 1.59–1.65 (m, 2 H), 1.81–1.87 (m, 2 H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.38 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 5.43 (s, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.3, 20.3, 20.5, 22.8, 23.6, 26.0, 28.5, 29.1, 31.8, 42.6, 55.8, 98.8, 114.1 (x2), 119.0, 127.6, 129.1, 130.1, 131.0 (x2), 163.9; **HR-MS** 392.1870 ($C_{21}H_{29}NO_4S+H^+$) calcd 392.1890.



$C_{21}H_{21}NO_4S$ MW: 383.46

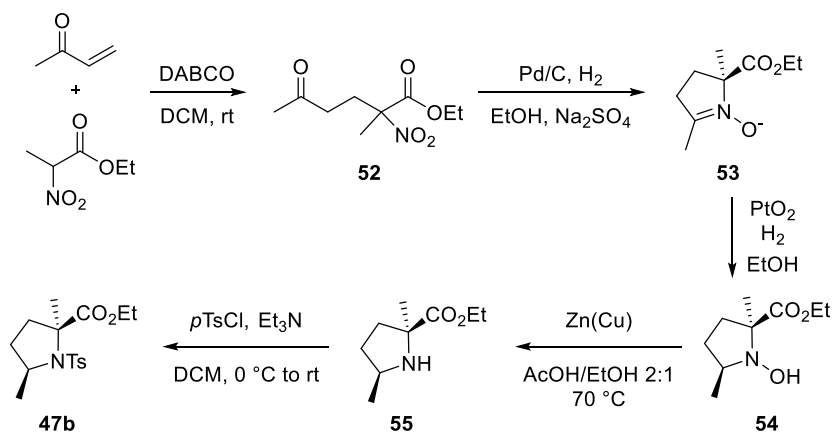
3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl 4-methoxybenzenesulfonate (45h):

Prepared following the **GP9** in 70 % yield (15.1 mg) from 21.5 mg of **1n** in 30 min. Colorless oil; **TLC** R_f 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR**

(neat) ν_{\max} 557, 586, 649, 669, 699, 732, 760, 805, 833, 1023, 1047, 1072, 1094, 1166, 1191, 1261, 1312, 1325, 1365, 1443, 1496, 1578, 1595, 2843, 2945; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.70–1.76 (m, 2 H), 1.80–1.86 (m, 2 H), 2.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 5.76 (s, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.25–7.31 (m, 3 H), 7.35 (dd, $J = 6.5, 8.6$ Hz, 2 H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 20.1, 20.6, 23.9, 44.8, 55.8, 101.8, 114.2 (x2), 121.5, 126.9, 127.4, 128.4 (x2), 128.8 (x2), 129.8, 131.0 (x2), 131.4, 132.8, 164.0; **HR-MS** 384.1216 ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 384.1264.

Formal syntheses of (+)-*nor*-NP25302 and NP25302

First steps to synthesize methylated precursor **47b**^{213,214}



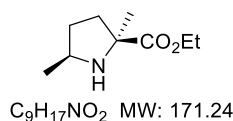
Ethyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate (52): DABCO (25 μL , 0.23 mmol) was added to a solution of commercial ethyl 2-nitropropionate (0.3 mL, 2.30 mmol) in 4 mL of dry CH_2Cl_2 and the mixture was stirred for 15 min. Methyl vinyl ketone (0.5 mL, 5.75 mmol) was then added dropwise and the resulting solution was stirred for 48 h at 25°C , passed through a short pad of silica gel with CH_2Cl_2 to remove the catalyst and concentrated to give (\pm)-**52** quantitatively. Yellow oil; **TLC** R_f 0.20 (Cyclohexane/ EtOAc 30 %); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.41–2.59 (m, 4 H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.2, 30.1, 30.3, 38.0, 63.1, 92.0, 167.2, 205.9, consistent with literature data.²²⁸

2-(Ethoxycarbonyl)-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-1-olate (53): A solution of **52** (500 mg, 2.30 mmol) in 23 mL of EtOH containing 10% Pd on activated carbon (240 mg, 0.23 mmol) and Na_2SO_4 (350 mg, 2.44 mmol) was stirred while bubbling H_2 in the mixture at 25°C for 9 h. The mixture was filtered through celite and concentrated to give crude compound **53**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.96–2.04 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.43 (ddd, $J = 3.3, 9.4, 13.4$ Hz, 1 H), 2.60–2.69 (m, 1 H), 2.73–2.83 (m, 1 H), 4.14–4.30 (m, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.1, 14.1, 21.1, 30.5 (x2), 62.1, 78.8, 144.8, 170.6, consistent with literature data.²¹³

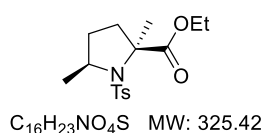
Ethyl *trans*-1-hydroxy-2,5-dimethylpyrrolidine-2-carboxylate (54): Compound **53** (200 mg, 1.07 mmol) was stirred with PtO_2 (24 mg, 0.11 mmol) in 5 mL of EtOH while bubbling H_2 in the mixture at 25°C for 8 h. The mixture was filtered through celite and concentrated to give hydroxylamine **54** as a crude product containing less than 10 % of its diastereomer and was used without purification. $^1\text{H NMR}$

²²⁸ Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3403.

(500 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.30–1.40 (m, 1 H), 1.72–1.80 (m, 1 H), 1.85–1.95 (m, 1 H), 2.08–2.16 (m, 1 H), 3.04–3.12 (m, 1 H), 4.15–4.23 (m, 2 H), 4.95 (bs, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 16.7, 19.1, 26.1, 31.3, 58.3, 61.0, 69.8, 175.7, consistent with literature data.²¹³

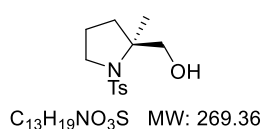
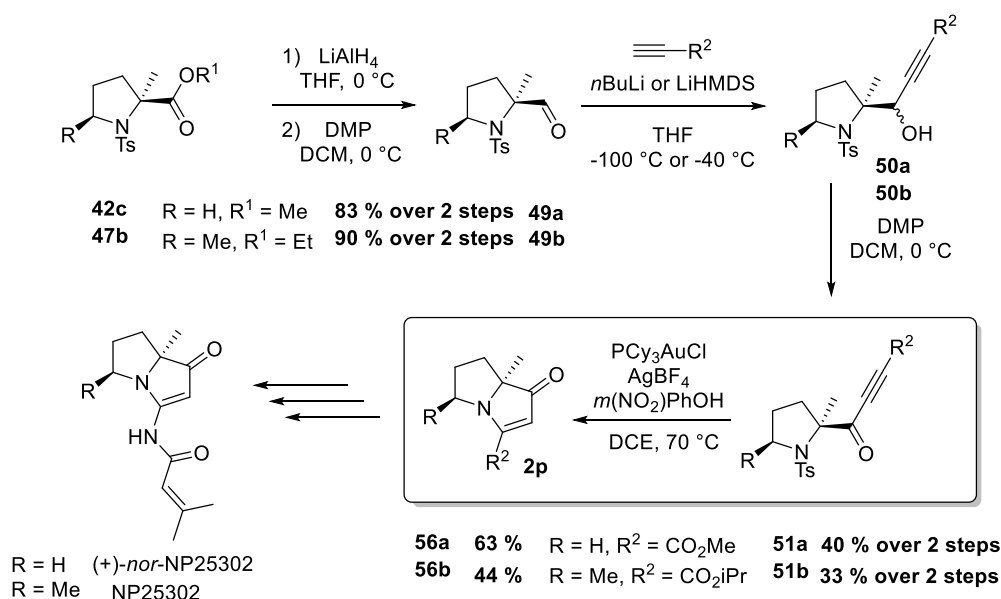


Ethyl *trans*-2,5-dimethylpyrrolidine-2-carboxylate (55): Zn dust (350 mg, 5.33 mmol) and Cu(OAc)₂ (19 mg, 0.11 mmol) were stirred for 15 min at 25 °C in 1 mL of AcOH and then treated with a solution of hydroxylamine **54** (160 mg, 0.8 mmol) in 0.5 mL of EtOH and 1 mL of AcOH. The mixture was stirred for 3 h at 70 °C and then cooled to rt. EDTA (1 g) was added and the solution was adjusted to pH 10 with NaOH 1M and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give 96 mg (53 %) of pure **55**. The second diastereoisomer was not detected in the crude NMR. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.18–1.30 (m, 1 H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.66–1.75 (m, 1 H), 1.84–1.91 (m, 1 H), 2.19 (ddd, J = 3.1, 8.1, 13.0 Hz, 1 H), 2.45 (bs, 1 H), 3.18–3.26 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 21.0, 26.7, 34.7, 38.6, 54.6, 61.2, 65.9, 177.7, consistent with literature data.²¹³



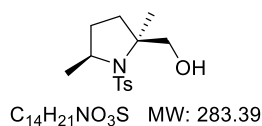
Ethyl *trans*-2,5-dimethyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate (47b): Crude compound **55** was dissolved in DCM (1 mL) and cooled to 0 °C before the addition of Et₃N (0.17 mL, 1.24 mmol) and *para*-toluene sulfonyl chloride (0.12 g, 0.62 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was then quenched by addition of satd aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine. The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Pure compound **47b** was finally obtained in 13 % overall yield after five steps (46 mg). Colorless oil; TLC R_f 0.55 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{\max} 534, 553, 599, 668, 705, 770, 808, 864, 1054, 1072, 1090, 1130, 1152, 1209, 1230, 1268, 1333, 1374, 1442, 1464, 1494, 1594, 1734, 2899, 2954, 2980; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.58–1.63 (m, 1 H), 1.82 (ddd, J = 1.6, 6.8, 12.2 Hz, 1 H), 2.04 (tdd, J = 6.8, 7.2, 12.5 Hz, 1 H), 2.35 (td, J = 6.8, 12.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.93 (qd, J = 5.8, 7.2, 7.9 Hz, 1 H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 21.5, 21.6, 22.8, 31.7, 38.0, 57.0, 61.7, 69.3, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 139.1, 143.1, 174.6; HR-MS 364.1018 (C₁₆H₂₃NO₄S+K⁺) calcd 364.0979.

Formal syntheses of (+)-nor-NP25302 and NP25302²¹⁴



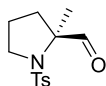
(2-Methyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanol (48a): **42c** (341 mg, 1 equiv, 1.15 mmol) was dissolved in dry THF (12 mL, 0.1 M) and cooled to 0 °C. LiAlH₄ (44 mg, 1 equiv, 1.15 mmol) was then added as a solid in three successive portions to the stirring mixture. The reaction was completed in 1 minute at 0 °C and was carefully quenched by addition of water (0.05 mL). An aqueous solution of NaOH 1N (0.05 mL) was then added dropwise, followed by 0.15 mL of water. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 hour. MgSO₄ was then added to the mixture which was stirred for an additional hour. Finally, filtration through a pad of celite with CH₂Cl₂ afforded **48a** in 92 % yield (286 mg).

White solid; **mp** 71 °C; **TLC** *R_f* 0.08 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **[α]_D²⁰** -0.25 (*c* 0.028, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{max} 494, 545, 587, 684, 699, 710, 814, 866, 1006, 1044, 1087, 1130, 1147, 1286, 1302, 1321, 1394, 1461, 1494, 1596, 2876, 2952, 2973, 3428, 3521; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 1.25 (s, 3 H), 1.63 (ddd, *J* = 5.7, 7.3, 12.4 Hz, 1 H), 1.72–1.82 (m, 1 H), 1.83–1.91 (m, 1 H), 2.13 (ddd, *J* = 7.3, 8.4, 12.4 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.63 (dd, *J* = 6.3, 7.1 Hz, 1 H), 3.37 (ddd, *J* = 5.4, 7.1, 9.2 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, *J* = 7.1, 7.1, 9.3 Hz, 1 H), 3.58 (dd, *J* = 7.1, 11.6 Hz, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 6.3, 11.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 21.7, 22.4, 22.6, 38.2, 50.4, 69.1, 69.2, 127.3 (x2), 129.8 (x2), 137.9, 143.4; **HR-MS** 270.1183 (C₁₃H₁₉NO₃S+H⁺) calcd 270.1158.



2,5-Dimethyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanol (48b): **47b** (79 mg, 1 equiv, 0.24 mmol) was dissolved in dry THF (2.5 mL) and cooled to 0 °C. LiAlH₄ (9 mg, 1 equiv, 0.24 mmol) was then added as a solid in two successive portions to the stirring mixture. The reaction was not completed after 2 hours at room temperature so 0.5 equiv of LiAlH₄ as well as 0.5 mL of THF were added to the stirring mixture. Finally, the reaction was carefully quenched by addition of water (0.02 mL) and diluted in Et₂O. An aqueous solution of NaOH 1N (0.02 mL) was then added dropwise, followed by 0.06 mL of water. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 hour. MgSO₄ was then added to the mixture which was stirred for an additional hour. Finally, filtration through a pad of celite with CH₂Cl₂ and further purification on column chromatography to get rid of residual starting material afforded **48b** in 56 % yield (39 mg).

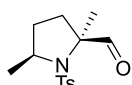
Colorless oil; **TLC** R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (s, 3 H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.48 (ddd, $J = 6.7, 12.3, 18.3$ Hz, 2 H), 1.87 (dddd, $J = 7.4, 7.8, 12.7, 13.6$ Hz, 1 H), 2.26 (ddd, $J = 6.4, 12.7, 13.5$ Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.85 (dd, $J = 4.9, 6.6$ Hz, 1 H), 3.50 (dd, $J = 6.6, 11.8$ Hz, 1 H), 3.83 (dd, $J = 4.9, 11.8$ Hz, 1 H), 4.02 (dq, $J = 1.4, 6.4, 7.8$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 21.7, 22.7, 29.7, 35.2, 58.8, 69.3, 70.1, 127.4 (x2), 129.7 (x2), 139.0, 143.3.



$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 267.34

2-Methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carbaldehyde (49a): **48a** (269 mg, 1 equiv, 1.00 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. Dess Martin periodinane reagent (594 mg, 1.4 equiv, 1.40 mmol) was then added as a solid in four portions to the stirring mixture. The reaction was then stirred at room temperature for 18 hours before being quenched with water and diluted in CH_2Cl_2 . Layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with water then brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. **49a** was obtained in 90 % yield (240 mg) after purification by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 20%).

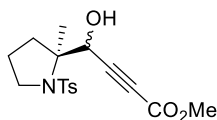
White solid; **mp** 79 °C; **TLC** R_f 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); $[\alpha]_D^{20}$ -1.14 (c 0.088, CHCl_3); **IR** (neat) ν_{max} 434, 497, 543, 592, 662, 707, 735, 819, 920, 999, 1057, 1082, 1149, 1290, 1311, 1330, 1454, 1595, 1687, 1729, 2850, 2895, 2946, 2976; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 3 H), 1.66 (ddd, $J = 5.1, 6.5, 12.5$ Hz, 1 H), 1.91–2.03 (m, 2 H), 2.10 (ddd, $J = 7.2, 9.1, 12.5$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.41 (ddd, $J = 5.2, 7.5, 9.2$ Hz, 1 H), 3.56 (ddd, $J = 7.0, 7.5, 9.2$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 9.65 (s, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 19.4, 21.7, 23.9, 36.2, 48.7, 72.3, 127.5 (x2), 129.8 (x2), 137.3, 143.7, 199.3; **HR-MS** 306.0585 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} + \text{K}^+$) calcd 306.0561.



$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 281.37

2,5-Dimethyl-1-tosylpyrrolidine-2-carbaldehyde (49b): **48b** (62 mg, 1 equiv, 0.22 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL) and cooled to 0 °C. Dess Martin periodinane reagent (130 mg, 1.4 equiv, 0.30 mmol) was then added as a solid in two portions to the stirring mixture. The reaction was then stirred at room temperature for 18 hours before being quenched with water and diluted in CH_2Cl_2 . Layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with water then brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. **49b** was obtained in 95 % yield (59 mg) without purification.

White solid; **TLC** R_f 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 510, 550, 596, 666, 707, 732, 773, 811, 896, 990, 1014, 1056, 1068, 1090, 1144, 1216, 1313, 1378, 1449, 1466, 1494, 1597, 1732, 2806, 2874, 2928, 2974; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.50–1.55 (m, 1 H), 1.61–1.67 (m, 1 H), 2.01–2.15 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.98 (dq, $J = 6.6, 7.4$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 9.56 (s, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 18.6, 21.6, 22.7, 31.6, 32.9, 57.2, 73.1, 127.5 (x2), 129.7 (x2), 138.1, 143.6, 199.7.

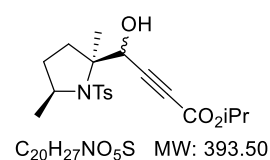


$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ MW: 351.42

Methyl 4-hydroxy-4-(2-methyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)but-2-ynoate (50a): Methyl propiolate (28 μL , 1.2 equiv, 0.32 mmol) was dissolved in dry THF (0.3 mL) and cooled to -100 °C using a cold bath of liquid nitrogen in diethyl ether. $n\text{BuLi}$ [1.6M in hexanes] (0.2 mL, 1.2 equiv, 0.32 mmol) was added very carefully and dropwise to the stirring mixture maintaining the temperature at -100 °C. The reaction mixture was stirred for 1 hour at this temperature. A solution of **49a** (71.3 mg, 1 equiv, 0.27 mmol) in 0.4 mL of THF was finally added to the mixture via cannula. No change in conversion was observed between 5 minutes and 1 hour so the reaction was quenched with std aqueous NH_4Cl and diluted with EtOAc. Layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were successively washed with water, brine, dried

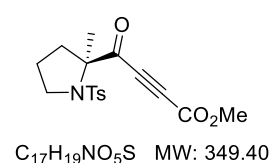
over MgSO_4 , filtered and concentrated. **50a** was obtained as a crude colorless oil in a mixture of 2 diastereomers (1:1.8) and used in the next oxidation step without further purification.

TLC R_f 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **^1H NMR of the majority diastereomer (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.27 (s, 3 H), 1.74–1.80 (m, 2 H), 1.87–1.96 (m, 1 H), 2.28–2.37 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.31–3.37 (m, 1 H), 3.39–3.47 (m, 1 H), 3.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 5.07 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR of the majority diastereomer (126 MHz, CDCl_3)** δ 21.6, 22.0, 22.9, 37.4, 50.5, 53.0, 69.0, 70.7, 77.2, 86.7, 127.6 (x2), 129.7 (x2), 137.4, 143.6, 153.7.



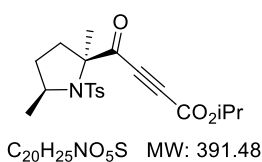
Isopropyl 4-(2,5-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)-4-hydroxybut-2-ynoate (50b): Isopropyl propiolate (56 mg, 2.5 equiv, 0.5 mmol) was dissolved in dry THF (0.5 mL) and cooled to -40 °C. LiHMDS [1.0M in THF] (0.5 mL, 2.5 equiv, 0.5 mmol) was added very carefully and dropwise to the stirring mixture maintaining the temperature at -40 °C. The reaction mixture was stirred for 20 minutes at this temperature. A solution of **49b** (56 mg, 1 equiv, 0.20 mmol) in 0.5 mL of THF was finally added to the mixture via cannula. The reaction turned dark but the TLC was clean and no trace of starting material was visible by TLC after 5 minutes at 0 °C. The reaction was quenched with water and diluted with Et_2O . Layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were successively washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. **50b** was obtained as a crude colorless oil in a mixture of 2 diastereomers and purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc 5%).

Major diastereomer: **TLC** R_f 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.27 (dd, $J = 3.0, 6.7$ Hz, 6 H), 1.38 (s, 3 H), 1.50 (dd, $J = 6.7, 12.4$ Hz, 1 H), 1.65–1.71 (m, 1 H), 1.92 (dddd, $J = 6.6, 7.3, 12.4, 13.7$ Hz, 1 H), 2.37–2.47 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.02 (qd, $J = 5.3, 7.3$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.08 (qq, $J = 5.8, 6.7$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 21.7 (x2), 21.8, 22.0, 22.1, 29.7, 34.4, 58.9, 68.1, 70.2, 72.8, 78.0, 85.3, 127.8 (x2), 129.8 (x2), 138.1, 143.8, 152.9; **Minor diastereomer:** **TLC** R_f 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H), 1.46 (s, 3 H), 1.49–1.67 (m, 2 H), 1.73–2.00 (m, 2 H), 2.31 (td, $J = 6.8, 12.4$ Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.67 (bs, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 5.08 (qq, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 20.6, 21.7 (x2), 21.8, 22.0, 30.0, 35.7, 59.1, 70.2, 71.3, 72.1, 78.0, 85.5, 127.9 (x2), 129.7 (x2), 138.1, 143.7, 152.9; **HR-MS** 394.1678 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}+\text{H}^+$) calcd 394.1683.



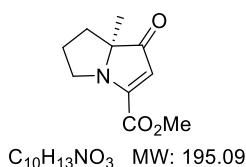
Methyl 4-(2-methyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)-4-oxobut-2-ynoate (51a): **50a** (17.6 mg, 1 equiv, 0.05 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. Dess Martin periodinane reagent (32 mg, 1.4 equiv, 0.07 mmol) was then added as a solid in two portions to the stirring mixture. The reaction was then stirred at room temperature for 3 hours before being quenched with water and diluted in CH_2Cl_2 . Layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with water then brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. **51a** was obtained in 89 % yield (15.6 mg) after purification by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 to 20%).

Colorless oil; **TLC** R_f 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **$[\alpha]_D^{20}$** -0.54 (c 0.054, CHCl_3); **IR (neat)** ν_{max} 545, 589, 663, 694, 708, 730, 747, 815, 910, 939, 974, 997, 1043, 1090, 1151, 1247, 1338, 1435, 1597, 1694, 1719, 2882, 2956, 2987; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** 1.58 (s, 3 H), 1.81–1.86 (m, 1 H), 1.91–2.01 (m, 1 H), 2.02–2.10 (m, 1 H), 2.30 (ddd, $J = 7.7, 8.1, 12.9$ Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.41–3.54 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 20.9, 21.7, 24.0, 38.9, 48.8, 53.5, 73.3, 80.2, 80.4, 127.7 (x2), 129.8 (x2), 137.0, 143.8, 152.7, 186.0; **HR-MS** 388.0622 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}+\text{K}^+$) calcd 388.0616.

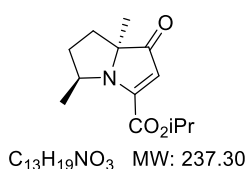


Isopropyl 4-(2,5-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)-4-oxobut-2-ynoate (51b): **50b** (38 mg, 1 equiv, 0.10 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.6 mL) and cooled to 0 °C. Dess Martin periodinane reagent (82 mg, 2 equiv, 0.20 mmol) was then added as a solid in two portions to the stirring mixture. The reaction was then stirred overnight at room temperature before being quenched with an aqueous solution of NaOH [1M] (1 mL) and diluted in Et_2O . Layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O . The combined organic layers were washed with water then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. **51b** was obtained in 58 % yield (22 mg) after purification by column chromatography (Cyclohexane/ $EtOAc$ 30 to 70%).

Colorless oil; **TLC** R_f 0.49 (Cyclohexane/ $EtOAc$ 30 %); 1H **NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.32 (dd, $J = 6.0, 6.3$ Hz, 6 H), 1.53 (s, 3 H), 1.66–1.73 (m, 2 H), 2.08–2.20 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.36–2.46 (m, 1 H), 4.00 (dq, $J = 6.5, 7.7$ Hz, 1 H), 5.16 (qq, $J = 6.0, 6.3$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); ^{13}C **NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 20.1, 21.7, 21.8 (x2), 21.8, 32.0, 36.0, 57.2, 71.3, 74.9, 79.6, 81.0, 128.1 (x2), 129.7 (x2), 137.6, 143.9, 151.9, 186.9; **HR-MS** 430.1096 ($C_{20}H_{25}NO_5S+K^+$) calcd 430.1091.



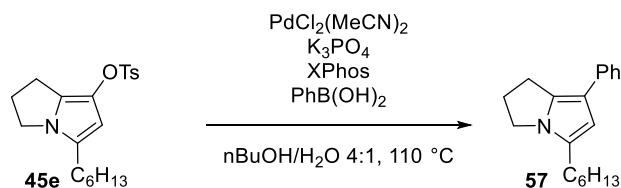
Methyl (S)-7a-methyl-1-oxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizine-3-carboxylate (56a): Prepared following the **GP15** (but needed to be heated to 70 °C for 2 hours) in 63 % yield (5.5 mg) from 15.6 mg of **51a**. Colorless oil; **TLC** R_f 0.13 (Cyclohexane/ $EtOAc$ 30 %); $[\alpha]_D^{20} +3.33$ (c 0.070, $CHCl_3$); 1H **NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (s, 3 H), 1.74–1.80 (m, 2 H), 2.00–2.08 (m, 1 H), 2.12–2.21 (m, 1 H), 3.42 (ddd, $J = 7.8, 11.5, 11.5$ Hz, 1 H), 3.59 (ddd, $J = 5.1, 7.8, 11.5$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 5.80 (s, 1 H); ^{13}C **NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2, 27.4, 31.9, 48.8, 53.0, 77.4, 109.2, 162.1, 166.4, 208.6, consistent with literature data.²¹⁴



Isopropyl (5S,7aS)-5,7a-dimethyl-1-oxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizine-3-carboxylate (56b): Prepared following the **GP15** (but needed to be heated to 80 °C for 24 hours) in 44 % yield (4 mg) from 14.8 mg of **51b**. Bright yellow oil; **TLC** R_f 0.25 (Cyclohexane/ $EtOAc$ 30 %); 1H **NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.70–1.88 (m, 3 H), 2.39–2.55 (m, 1 H), 4.12 (ddq, $J = 1.4, 6.5, 7.3$ Hz, 1 H), 5.21 (qq, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H); ^{13}C **NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 20.2, 21.7, 21.8, 24.4, 27.7, 35.5, 55.2, 70.4, 78.0, 111.7, 162.2, 165.8, 209.0; consistent with literature data.²¹⁴

Compound 57 from Pd Cross Coupling

Suzuki-Miyaura coupling test²²⁹



An oven-dried Schlenk tube was filled with argon using a vacuum-gas manifold before addition of $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.7 mg, 5 mol%) and Xphos (2.5 mg, 10 mol%) as solids via counterflow addition. Dry and degassed CH_2Cl_2 (1 mL) was then added to the solids and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A bright yellow coloration of the solution was observed, and the solvent was then carefully removed under the vacuum of the Schlenk line. **45e** (17.2 mg, 1 equiv, 0.048 mmol) was dissolved in degassed $n\text{BuOH}$ (0.4 mL) and added via syringe to the preactivated catalyst in the Schlenk tube. $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (11.7 mg, 2 equiv, 0.096 mmol) was then added as a solid to the tube via counterflow addition and the mixture was stirred a few minutes until everything was dissolved. K_3PO_4 (31.4 mg, 3 equiv, 0.15 mmol) was finally dissolved in 0.1 mL of previously degassed water and added to the mixture via syringe. The latter was heated to $110\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred under an argon atmosphere for 18 h. The reaction was quenched with water and diluted with EtOAc. Layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with water then brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification of the so obtained crude product via flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10%) afforded **57** in 55% yield (7 mg).

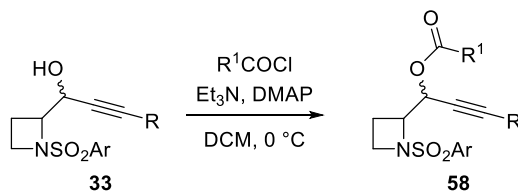
5-Hexyl-7-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizineynoate (57): Colorless oil; **TLC** R_f 0.61 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 508, 561, 601, 691, 759, 794, 884, 1000, 1068, 1130, 1181, 1211, 1298, 1420, 1451, 1519, 1558, 1602, 2855, 2923, 2949; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.26–1.46 (m, 6 H), 1.57–1.69 (m, 2 H), 2.49–2.61 (m, 4 H), 3.06 (dd, $J = 7.0, 7.7$ Hz, 2 H), 3.88 (dd, $J = 6.8, 7.7$ Hz, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 7.08 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.3, 22.8, 25.6, 26.9, 27.8, 29.3, 29.9, 31.8, 44.3, 106.4, 114.4, 124.2, 125.0 (x2), 128.6 (x2), 129.2, 132.3, 137.0; **HR-MS** 290.1874 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N} + \text{Na}^+$) calcd 290.1879.

²²⁹ Christensen, M.; Nolting, A.; Shevlin, M.; Weisel, M.; Maligres, P. E.; Lee, J.; Orr, R. K.; Plummer, C. W.; Tudge, M. T.; Campeau L.-C.; Ruck, R. T. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 824.

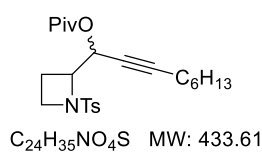
V. Acyloxyazetidide derivatives, azepine derivatives (Chapter 5)

Azetidinyl ester derivatives 58

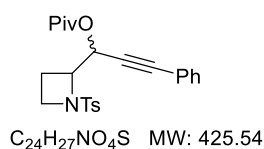
General Procedure 22 for the esterification of ynols **33** (GP22)²³⁰



To a cold solution (0 °C) of ynol derivatives **33** (1 mmol, 1 equiv) in DCM (4 mL) were successively added Et₃N (2 mmol, 2 equiv) and DMAP (0.1 mmol, 10 mol%). The solution was stirred for a few minutes before adding the acyl chloride or anhydride derivative (1.5 mmol, 1.5 equiv). The cold bath was then removed and the mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction as monitored by TLC. MeOH (1 mL) was added to quench the reaction which was stirred for one hour before the addition of H₂O (15 mL). The mixture was then extracted thrice with DCM (3x5 mL) and the resulting combined organic layers were successively washed with HCl 1N, water then brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification of the so obtained crude product via flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) afforded acetylated compounds **58**.



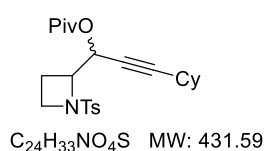
1-(1-Tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate (58a): Prepared following the GP22 in 89 % yield (373 mg) from 339 mg of **33a** and 0.14 mL of pivaloyl chloride in 6 h and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.5). Colorless oil; TLC *R_f* 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{\max} 550, 606, 636, 670, 708, 736, 766, 815, 939, 969, 1031, 1093, 1138, 1162, 1275, 1306, 1350, 1459, 1735, 2859, 2930, 2957; Mixture of the two diastereomers ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.20 (s, 7.7 H), 1.21 (s, 10.3 H), 1.22–1.39 (m, 8 H), 1.40–1.51 (m, 4 H), 1.95–2.12 (m, 4 H), 2.14 (td, *J* = 2.1, 6.9 Hz, 2.4 H), 2.19 (td, *J* = 2.1, 6.9 Hz, 1.6 H), 2.25–2.43 (m, 4 H), 2.43 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 3.58–3.65 (m, 2 H), 3.68–3.75 (m, 2 H), 4.05–4.11 (m, 0.8 H), 4.27 (ddd, *J* = 2.7, 6.8, 9.1 Hz, 1.2 H), 5.53–5.57 (m, 2 H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H); Major diastereomer ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 16.8, 18.7, 22.6, 22.6, 27.2 (x3), 28.5 (x2), 31.3, 39.0, 47.3, 63.7, 64.2, 73.9, 87.6, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.6, 144.0, 176.8; Minor diastereomer ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 18.2, 18.8, 22.6, 22.6, 27.1 (x3), 28.4 (x2), 31.4, 38.9, 47.9, 62.9, 66.5, 73.9, 88.3, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 132.6, 144.0, 177.0; HR-MS 456.2218 (C₂₄H₃₅NO₄S+Na⁺) calcd 456.2179.



3-Phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (58b): Prepared following the GP22 in 69 % yield (368 mg) from 425 mg of **33b** and 0.23 mL of pivaloyl chloride in 16 h and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.2). White solid; mp 99 °C; TLC *R_f* 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{\max} 505, 546, 556, 606, 669, 710, 754, 839, 904, 936, 1055, 1095, 1154, 1276, 1352, 1443, 1460, 1478, 1490, 1595, 1731, 2871, 2911, 2970; Major diastereomer ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9 H), 2.13 (dtd, *J* = 4.9, 9.6, 11.5 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.40–2.48 (m, 1 H), 3.65 (ddd, *J* = 4.9, 7.5, 9.6 Hz, 1 H), 3.72 (dt, *J* = 7.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.37 (ddd, *J* = 2.7, 6.9, 9.0 Hz, 1 H), 5.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.23–7.32 (m, 5 H), 7.35–7.38 (m, 2 H), 7.71 (d, *J* =

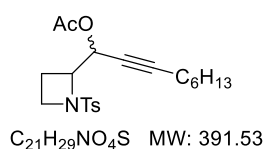
²³⁰ Christensen, M.; Nolting, A.; Shevlin, M.; Weisel, M.; Maligres, P. E.; Lee, J.; Orr, R. K.; Plummer, C. W.; Tudge, M. T.; Campeau L.-C.; Ruck, R. T. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 824.

8.2 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 16.9, 21.6, 27.1 (x3), 39.0, 47.4, 63.8, 63.9, 82.7, 86.2, 121.8, 128.1 (x2), 128.3 (x2), 128.9, 129.8 (x2), 132.0 (x2), 133.3, 144.0, 176.7; *Minor diastereomer* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (s, 9 H), 2.04–2.13 (m, 1 H), 2.31–2.45 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.69 (dt, $J = 8.4, 9.5$ Hz, 1 H), 3.78 (dt, $J = 4.6, 8.4$ Hz, 1 H), 4.23 (ddd, $J = 5.6, 7.1, 8.6$ Hz, 1 H), 5.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.28–7.38 (m, 5 H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.3, 21.8, 27.2 (x3), 39.1, 48.0, 62.9, 66.5, 82.9, 87.1, 122.2, 128.4 (x4), 128.9, 129.9 (x2), 132.1 (x2), 132.6, 144.2, 177.0; **HR-MS** 448.1518 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 448.1553.



3-Cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (58c):

Prepared following the **GP22** in 98 % yield (76.8 mg) from 62.6 mg of **33c** and 0.03 mL of pivaloyl chloride in 6 h and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.5). Colorless oil; **TLC** R_f 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 549, 606, 669, 709, 815, 939, 968, 1030, 1092, 1138, 1162, 1276, 1350, 1397, 1449, 1479, 1598, 1734, 2855, 2929; *Mixture of the two diastereomers* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 3.6 H), 1.21 (s, 14.4 H), 1.21–1.34 (m, 4 H), 1.33–1.52 (m, 8 H), 1.67–1.78 (m, 8 H), 1.97–2.06 (m, 0.4 H), 2.06–2.16 (m, 1.6 H), 2.29–2.42 (m, 4 H), 2.43 (s, 4.8 H), 2.45 (s, 1.2 H), 3.58–3.68 (m, 2 H), 3.68–3.78 (m, 2 H), 4.11 (ddd, $J = 5.6, 7.0, 8.8$ Hz, 0.4 H), 4.30 (ddd, $J = 2.6, 6.9, 9.1$ Hz, 1.6 H), 5.55–5.58 (m, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 3.2 H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8 H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 3.2 H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8 H); *Major diastereomer* ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 16.8 (x2), 21.7, 24.7, 25.9, 27.2 (x3), 28.9, 32.4 (x2), 38.9, 47.3, 63.8, 64.2, 74.0, 91.5, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.8, 144.0, 176.8; *Minor diastereomer* ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.2 (x2), 21.8, 24.7, 26.0, 27.1 (x3), 28.9, 32.4, 32.5, 39.0, 47.9, 62.9, 66.5, 77.3, 92.2, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 132.8, 144.0, 177.0; **HR-MS** 432.2175 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 432.2203.

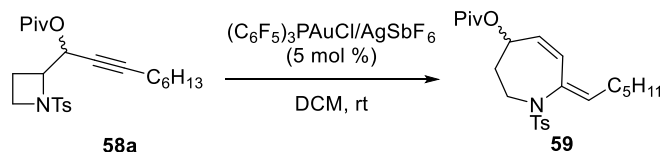


1-(1-Tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl acetate (58d):

Prepared following the **GP22** in 80 % yield (162 mg) from 180 mg of **33a** and 0.07 mL of acetic anhydride in 4h30 and obtained as a mixture of 2 diastereomers (*dr* 1:1.5). Colorless oil; **TLC** R_f 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 548, 601, 670, 709, 815, 903, 935, 958, 1016, 1091, 1157, 1223, 1344, 1431, 1456, 1598, 1744, 2858, 2929, 2955; *Mixture of the two diastereomers* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 1.20–1.39 (m, 12 H), 1.42–1.52 (m, 4 H), 1.99–2.08 (m, 2 H), 2.06 (s, 2.1 H), 2.10 (s, 3.9 H), 2.15–2.29 (m, 5 H), 2.44 (s, 3.9 H), 2.45 (s, 2.1 H), 2.31–2.40 (m, 1 H), 3.61–3.73 (m, 4 H), 4.06 (dt, $J = 6.8, 8.6$ Hz, 0.7 H), 4.25 (ddd, $J = 2.7, 6.8, 9.0$ Hz, 1.3 H), 5.52 (td, $J = 1.8, 2.4$ Hz, 1.3 H), 5.64 (dt, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 0.7 H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2.6 H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1.4 H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2.6 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1.4 H); *Major diastereomer* ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 17.1, 18.8, 21.1, 21.8, 22.7, 28.4, 28.6, 31.4, 47.6, 63.9, 64.5, 73.7, 88.0, 128.3 (x2), 129.8 (x2), 133.4, 144.1, 169.8; *Minor diastereomer* ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 18.5, 18.9, 21.0, 21.8, 22.7, 28.5, 28.6, 31.4, 47.7, 63.4, 66.6, 73.6, 88.7, 128.5 (x2), 129.9 (x2), 132.4, 144.2, 169.9; **HR-MS** 392.1905 ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 392.1890.

Azepine derivatives 59 and 62

Gold(I)-catalyzed rearrangement of 58a into dihydroazepine derivative 59

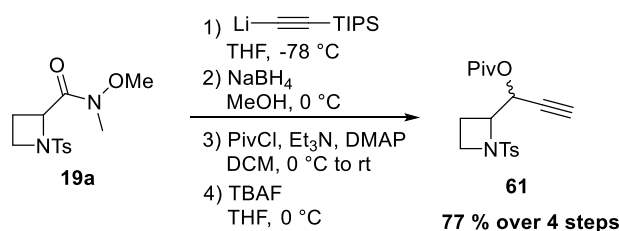


Molecular sieves and DCM (0.2 mL) were poured and mixed together into an oven-dried flask before addition of AgSbF_6 (0.7 mg, 1.9 μmol , 5 mol%) and $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuCl}$ (1.5 mg, 1.9 μmol , 5 mol%) as solids into the flask. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes (strong appearance of a white precipitate). 1-(1-Tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **58a** (16.8 mg, 0.039 mmol, 1 equiv) dissolved in 0.2 mL of DCM was then added to the mixture via cannula. After 1h30, the solvent was removed under vacuum to afford a crude product which is finally purified on column chromatography to obtain pure **59** in 85 % yield.

7-Hexylidene-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl pivalate (59): Colorless oil; TLC R_f 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 544, 578, 648, 686, 709, 730, 770, 813, 912, 991, 1033, 1092, 1156, 1279, 1345, 1460, 1479, 1726, 2858, 2927, 2957; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.21–1.32 (m, 4 H), 1.32–1.40 (m, 2 H), 1.96–2.14 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.51 (ddd, $J = 5.2, 5.2, 12.9$ Hz, 1 H), 3.80 (ddd, $J = 5.2, 9.1, 12.9$ Hz, 1 H), 5.20 (dddd, $J = 2.7, 2.7, 3.1, 9.1$ Hz, 1 H), 5.43 (dd, $J = 3.1, 11.8$ Hz, 1 H), 5.67 (ddd, $J = 1.5, 6.6, 8.8$ Hz, 1 H), 6.24 (ddd, $J = 1.5, 2.7, 11.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 21.7, 22.6, 27.2 (x3), 28.1, 28.6, 31.4, 32.1, 38.7, 45.1, 71.4, 126.1, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 131.2, 131.7, 136.7, 137.6, 143.3, 177.5; HR-MS 472.1933 ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S} + \text{K}^+$) calcd 472.1918.

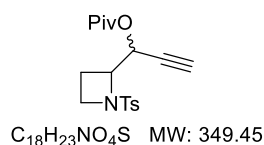
3-Oxo-1-(1-tosylazetididin-2-yl)nonyl pivalate (60): Colorless oil; TLC R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (s, 9 H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.22–1.32 (m, 6 H), 1.52–1.60 (m, 2 H), 1.81 (dd, $J = 6.4, 14.4$ Hz, 1 H), 2.02–2.12 (m, 1 H), 2.34–2.51 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.67 (dd, $J = 10.0, 17.7$ Hz, 1 H), 2.99 (ddd, $J = 6.0, 9.0, 12.1$ Hz, 1 H), 3.15 (dd, $J = 3.3, 17.7$ Hz, 1 H), 3.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 3.4, 9.8$ Hz, 1 H), 4.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 21.6, 22.6, 23.6, 26.6 (x3), 29.0, 29.8, 31.7, 38.3, 43.5, 47.0, 47.8, 61.5, 77.8, 128.0 (x2), 129.9 (x2), 132.8, 143.9, 177.2, 208.6.

Synthesis of alkyne 61



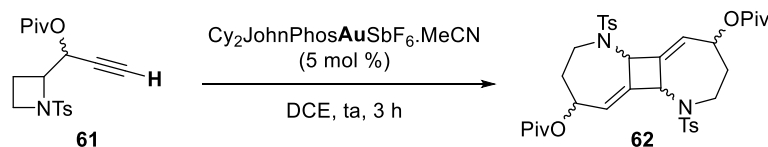
The alkylation (1) was performed following conditions of **GP10** in 95 % yield starting from **19a** and TIPS-acetylene. Reduction (2) and pivaloylation (3) were performed following conditions described in procedures **GP13** and **GP22** respectively. Finally, deprotection of the silyl group (4) with one

equivalent of TBAF in 1 h at 0 °C yielded compound **61** with 77 % overall yield as a mixture of two diastereomers in a 2.2:1 ratio.

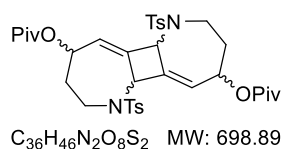


1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (61): Pale yellow solid; **TLC** R_f 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); **IR (neat)** ν_{max} 500, 549, 605, 670, 709, 817, 938, 1050, 1069, 1098, 1147, 1273, 1289, 1308, 1337, 1478, 1596, 1738, 2906, 2974, 3260; *Mixture of the two diastereomers* **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.20 (s, 2.4 H), 1.23 (s, 3.6 H), 1.96–2.18 (m, 2 H), 2.27–2.47 (m, 2 H), 2.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1.2 H), 2.43 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.8 H), 3.58–3.79 (m, 4 H), 4.12 (ddd, $J = 5.7, 7.0, 8.7$ Hz, 0.8 H), 4.31 (ddd, $J = 2.7, 7.0, 8.9$ Hz, 1.2 H), 5.55–5.58 (m, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2.4 H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1.6 H) 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2.4 H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1.6 H); *Major diastereomer* **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 16.7, 21.7, 27.1 (x3), 39.0, 47.4, 63.1, 63.7, 74.8, 75.6, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.2, 144.2, 176.7; *Minor diastereomer* **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 18.1, 21.7, 27.1 (x3), 38.9, 48.0, 62.3, 65.8, 74.8, 75.5, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 132.2, 144.3, 176.9; **HR-MS** 350.1456 ($C_{18}H_{23}NO_4S+H^+$) calcd 350.1421.

Gold(I)-catalyzed rearrangement of alkyne **61** to form diazepine derivatives **62**



1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate **61** (413 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry dichloroethane (12 mL) at room temperature. The gold catalyst $Cy_2JohnPhosAuSbF_6$ (49 mg, 5 mol%) was then added to the stirred solution. The reaction was monitored by thin-layer chromatography until completion after 3 h. The solvent was then removed in vacuo and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc 5 to 20 %) to afford 3 different diastereomeric dimeric products **62** with a global yield of 91 %.



1,6-Ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-*b*:3,4-*b'*]bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (62):

Diastereoisomer 1 (46 mg, 11 %): White solid; **TLC** R_f 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 547, 580, 648, 673, 716, 815, 942, 1018, 1089, 1341, 1454, 1725, 2851, 2920, 2958; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.15 (s, 18 H), 1.62–1.82 (m, 4 H), 2.44 (s, 6 H), 3.43 (ddd, $J = 3.2, 10.0, 15.7$ Hz, 2 H), 3.78 (dt, $J = 4.4, 15.8$ Hz, 2 H), 4.92–4.97 (m, 2 H), 5.27–5.34 (m, 2 H), 5.60–5.63 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 21.7 (x2), 27.2 (x6), 31.8 (x2), 38.8 (x2), 40.7 (x2), 58.4 (x2), 69.3 (x2), 122.4 (x2), 127.3 (x4), 130.3 (x4), 136.1 (x2), 136.7 (x2), 144.3 (x2), 177.3 (x2); **HR-MS** 737.2386 ($C_{36}H_{46}N_2O_8S_2+K^+$) calcd 737.2327.

Diastereoisomer 2 (136 mg, 33 %): White solid; **TLC** R_f 0.17 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.12 (s, 9 H), 1.16 (s, 9 H), 1.40–1.47 (m, 1 H), 1.58–1.67 (m, 1 H), 1.71–1.80 (m, 1 H), 1.91–2.00 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.03 (ddd, $J = 2.3, 9.8, 15.9$ Hz, 1 H), 3.33 (ddd, $J = 3.9, 10.4, 15.8$ Hz, 1 H), 3.73 (ddd, $J = 3.6, 5.4, 15.5$ Hz, 1 H), 3.80 (ddd, $J = 2.7, 5.4, 16.0$ Hz, 1 H), 5.03–5.08 (m, 2 H), 5.17–5.23 (m, 1 H), 5.24–5.30 (m, 1 H), 5.38–5.43 (m, 1 H), 5.78–5.84 (m, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 21.7 (x2), 27.1 (x3), 27.2 (x3), 31.9, 32.0, 38.8, 38.9, 40.5, 41.6, 53.6, 58.6, 69.1, 69.2, 120.2, 121.8, 127.3 (x4), 130.1 (x2), 130.3 (x2), 136.0, 136.9, 137.0, 139.3, 144.1, 144.3, 177.7 (x2); **HR-MS** 737.2366 ($C_{36}H_{46}N_2O_8S_2+K^+$) calcd 737.2327.

Diastereoisomer 3 (194 mg, 47 %): White solid; **TLC** R_f 0.08 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.16 (s, 18 H), 1.44–1.53 (m, 2 H), 1.90 (dddd, $J = 2.3, 5.7, 6.0, 15.2$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 6 H), 2.93 (ddd, $J = 2.3, 10.1, 15.7$ Hz, 2 H), 3.72 (ddd, $J = 3.0, 5.7, 15.7$ Hz, 2 H), 5.09–5.14 (m, 2 H), 5.17 (bs, 2 H), 5.59 (ddd, $J = 2.3, 3.0, 5.7$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 21.7 (x2), 27.1 (x6), 32.2 (x2), 38.8 (x2), 41.3 (x2), 58.8 (x2), 69.0 (x2), 119.4 (x2), 127.2 (x4), 130.2 (x4), 137.1 (x2), 139.2 (x2), 144.1 (x2), 177.6 (x2); **HR-MS** 737.2341 ($\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2+\text{K}^+$) calcd 737.2327.

Or et azacycles : vers la synthèse totale de molécules naturelles

Résumé

La Nature est une source quasi inépuisable de molécules possédant des propriétés biologiques souvent remarquables. Ainsi, les plantes fournissent chaque jour de nouvelles structures dont les chimistes s'inspirent afin de créer de façon synthétique des molécules similaires ou dérivées pouvant avoir de potentielles applications en tant qu'agents thérapeutiques par exemple.

L'émergence de la catalyse organométallique a permis d'améliorer considérablement les méthodes de synthèse de molécules complexes. La catalyse homogène à l'or, dont le potentiel n'a été exploité qu'à partir des années 2000, a prouvé son efficacité pour effectuer de nombreuses réactions permettant de créer plusieurs liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome en une étape. Les conditions douces et la grande tolérance des catalyseurs d'or vis-à-vis de groupements fonctionnels divers ont naturellement mené à l'application de la catalyse à l'or à la synthèse de produits naturels.

Ces études s'inscrivent dans cette dynamique et exploitent la réactivité d'azacycles contraints et d'alcynes en présence d'or(I) pour former des squelettes hétérocycliques couramment rencontrés au sein de produits naturels. La réactivité particulière des groupements sulfonyles protecteurs de l'azote a également été étudiée pour synthétiser différentes molécules azabicycliques. Les méthodes de synthèse mises au point ont finalement été appliquées à la synthèse de molécules cibles.

Mots-clés : catalyse homogène, or, synthèse totale, hétérocycles, pyrroloindoles, harmalidine, azétidines, azabicyclohepténones, migration de sulfonyle, pyrrolizidines, indolizidines, azépines

Résumé en anglais

Nature is a nearly endless source of molecules, often possessing remarkable biological properties. Thus, plants provide new structures every day, inspiring chemists to synthetically create similar molecules or analogs, which are potential therapeutic agents for example.

The emergence of organometallic chemistry allowed for considerable improvement of synthetic methods to make complex molecular scaffolds. Homogeneous gold catalysis, whose potential has only been explored starting from 2000, proved its efficiency to make numerous reactions. Most of them can generate several carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds in one step. Soft conditions as well as good tolerance of gold catalysts toward multiple functional groups naturally led to the application of gold-catalyzed steps in various total syntheses of natural products.

The present study evolves in this context and explores the reactivity of strained azacycles and alkynes in the presence of gold(I) to form heterocyclic skeletons that are commonly found in natural products. The specific reactivity of sulfonyl nitrogen-protecting groups has also been studied to synthesize azabicyclic compounds. The application of those various new methodologies to the synthesis of target molecules has finally been studied.

Keywords : homogeneous catalysis, gold, total synthesis, heterocycles, pyrroloindoles, harmalidine, azetidines, azabicycloheptenones, sulfonyl migration, pyrrolizidines, indolizidines, azepines