

Sorbonne Université

École doctorale 406 – Chimie Moléculaire Paris Centre

Laboratoire de Chimie Organique - ESPCI Paris

Synthèse d'hétérocycles azotés : *tétrahydropyrazines et morpholines*

Par Thomas Aubineau

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Dirigée par le Pr Janine Cossy

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 2018

Devant un jury composé de :

Pr Isabelle Gillaizeau	Rapporteur
Dr Guillaume Vincent	Rapporteur
Pr Giovanni Poli	Examineur
Pr Janine Cossy	Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à l'ensemble des membres du jury, le Pr. Isabelle Gillaizeau, le Dr. Guillaume Vincent ainsi que le Pr. Giovanni Poli qui ont accepté de lire et de juger ce travail.

Je souhaite également remercier le Pr. Janine Cossy d'avoir accepté de diriger ces travaux et de m'avoir permis d'effectuer cette formation doctorale au sein du laboratoire et en parallèle de mes activités. Merci pour votre confiance et pour la liberté d'entreprendre.

Un grand merci aux "piliers" du laboratoire, Véronique, Christophe, Domingo et Amandine. Merci pour votre implication quotidienne sans commune mesure dans la vie du LCO. C'est quand le vent souffle fort qu'on sait qui tient la barre. Merci également à Stellios et Andrei qui ont souhaité voir d'autres horizons.

Un mot particulier pour Claude : merci pour m'avoir accueilli à mon tout premier jour à l'ESPCI, il y a déjà 10 ans. Je n'étais qu'un petit jeune de plus parmi tous ceux que tu as pu croiser au labo, mais c'est aussi grâce à toi que ce travail a pu naître, parce que tu as su me faire éviter de nombreux écueils dans la vie du labo et de l'école.

Je tiens également à remercier Isabelle et Hélène qui font tourner la machine administrative avec une efficacité redoutable.

Ce parcours n'aurait pu s'engager sans l'équipe enseignante du CNAM grâce à qui j'ai pu reprendre mes études. Je tiens particulièrement à remercier Clotilde, Alain et Maité, pour leur dévouement à l'enseignement (et il en faut pour faire TD pour deux personnes entre 19 et 21h !). Merci également à Fabienne et Christophe pour leur accueil dans leurs labos pendant mon court passage en leurs murs, et nos nombreuses discussions depuis lors.

Au cours de cette décennie (!), j'ai eu le plaisir de croiser beaucoup de personnes (et de personnalités) différentes. Chacune et chacun à sa manière a apporté sa contribution à la vie du laboratoire. J'avais envie de faire une liste chronologique des gens à remercier, mais je crains, et je suis même sûr, d'en oublier certains si je me lance dans un inventaire à la Prévert.

Alors, pour ne pas faire d'impair que je pourrais regretter, je vais remercier toutes celles et ceux que j'ai côtoyés au LCO, stagiaires, thésards et post-docs de tous poils. C'est aussi, et peut-être surtout, grâce à l'ambiance que vous avez tous su maintenir au sein du laboratoire au cours de ces années qu'il est agréable d'y travailler malgré les aléas du quotidien.

Les gens de la cave ont quand même le droit à un traitement particulier. Je commencerai par remercier Sébastien pour avoir bien voulu me laisser une petite place dans ses labos, et pour sa bonne humeur. Un grand merci également à ses thésards d'alors, Amandine (...), Charlélie, Johan et Kévin. A la cave, on ne voit pas beaucoup le soleil, mais on a (parfois) des idées lumineuses. Je n'oublierai pas les post-docs qui se sont succédés et avec qui j'ai eu le plaisir de partager des bouts de paillasse, Lionel en tête de file puis Paolo.

La SR team s'est transformée en AG team, de nouvelles têtes sont arrivées mais l'ambiance n'a pas bougé. Merci à Baptiste, Laurine et Etienne (oui toi aussi je te mets dans les anciens), ainsi qu'à Cyril, Morgan et Thibaut. Grâce à vous le sous-sol est resté un endroit important du labo, et pas seulement parce qu'on est proches de la machine à café... (une mention particulière à Morgan pour avoir eu le courage de partager mon bureau pendant un an. Peu s'y sont risqués !).

Évidemment, je n'oublie pas les occupants actuels du sous-sol, Claire, Ondine, Nicolas, Olivia et Marta (qui, elle aussi, se montre courageuse en logeant en F007), ainsi que les éventuelles souris et autres rongeurs qui vivraient encore sous vos (nos) pieds.

En s'aventurant du côté des physico-chimistes, voire des physiciens, on rencontre aussi des gens sympathiques (si, si !). Un grand merci à l'ensemble de la *Communauté des C0* : Ludovic, Justine, Armel, Aurélie, Alexandre et Olivier. Merci pour tous ces déjeuners #35 où on refait le monde, où on commente les derniers ragots, où on râle (rarement ...). On se sent moins seuls parfois, en apprenant les déboires des autres !

Enfin, je tiens à remercier toute ma famille ; mes parents et mon frère qui ont su se montrer enthousiastes pour mes projets d'études tardives, et qui ont, à chaque moment, apporté leur concours moral et logistique sans lesquels je n'aurai peut-être pas pu mener ces travaux à termes.

Merci à Amandine, pour ton soutien de tous les jours depuis 8 ans. Tu as évidemment apporté beaucoup de choses dans ce manuscrit, mais il serait trompeur de se limiter à ce qui se

voit. C'est aussi grâce à toi que je me suis lancé dans cette aventure, parce que je savais que tu serais là pour m'épauler dans les moments difficiles et pour partager tous le reste. Merci pour tout ce que tu as pu me donner, sur tous les pans de la vie. Il reste encore de nombreuses choses à venir, de nombreux projets à concrétiser ; beaucoup de poires à creuser. "A deux, tout est mieux !".

A trois, c'est bien aussi. Je voudrais finir ces remerciements par une pensée pour Antoine. Tu ne sais pas encore lire, et tu ne liras peut-être jamais ces lignes, mais il faut qu'il soit inscrit au moins une fois que tu as changé ma vie, nos vies, il y a un peu plus de deux ans. Pour rien au monde nous ne reviendrions en arrière. J'aurais aimé que tu sois présent à la soutenance, mais je crains que tu n'aies passé la plupart du temps à faire des commentaires ! "Qué fé papa ...?"

Remerciements	3
Liste des abréviations	11
Introduction Générale	13
Chapitre 1	17
<i>I Étude bibliographique - Alcynylation induite par des éthynyl-benziodoxolones.....</i>	<i>19</i>
I.1 Introduction	19
I.2 Alcynylation de carbones	20
I.2.1 Alcynylation d'esters activés	20
I.2.2 Alcynylation de cycles aromatiques	28
I.2.3 Alcynylation par réaction domino	33
I.2.4 Alcynylations décarboxylantes.....	40
I.3 Alcynylation d'hétéroatomes.....	45
I.4 Conclusion.....	50
<i>II Résultats : Alcynylation de sulfonamides et synthèse de tétrahydropyrazines.....</i>	<i>51</i>
II.1 Introduction	51
II.2 Alcynylation chimiosélective de sulfonamides	55
II.2.1 Synthèse du TMS-EBX.....	55
II.2.2 Optimisation des conditions opératoires pour l'alcynylation de sulfonamides.....	55
II.2.3 Généralisation de la réaction	57
II.2.3.1 Mise en évidence de la chimiosélectivité.....	58
II.3 Synthèse de tétrahydropyrazines	60
II.3.1 Synthèse de diamines orthogonalement protégées.....	61
II.3.2 Réaction monotope - Optimisation des conditions réactionnelles	64
II.3.3 Généralisation de la réaction	65
II.3.3.1 Réactivité des N-sulfonyle-N'-Boc diamine.....	65
II.3.3.2 Réactivité des N-tosyl,N'-benzoyl diamines.....	66
II.3.3.3 Réactivité des N-tosyl,N'-alcanoyl diamines.....	67
II.3.3.4 Rationalisation	68
II.3.3.5 Mécanisme.....	69
II.3.4 Fonctionnalisation des tétrahydropyrazines	71
II.3.4.1 Réduction de la double liaison	72
II.3.4.2 Arylation intermoléculaire.....	72
II.3.4.3 Couplage de Heck intramoléculaire	73
II.4 Conclusion	75
Partie Expérimentale	77
Chapitre 2	121

<i>I Étude bibliographique - Synthèse de morpholines et dérivés par cyclisation induite par des métaux de transition</i>	123
I.1 Introduction	123
I.2 Formation de la liaison C-N	124
I.2.1 Addition 1,4 intramoléculaire	124
I.2.2 Hydro(carbo)amination intramoléculaire	127
I.2.3 Couplage C-N	132
I.3 Cyclisation par construction de la liaison C-O	135
I.3.1 Halocyclisation	135
I.3.2 Cyclisation par alkoxylation	137
I.3.3 Cyclisation de type S _N 2'	141
I.4 Formation de morpholines par création d'une liaison C-C	147
I.5 Formation de morpholines par construction séquentielle de plusieurs liaisons	154
I.5.1 Création de la liaison C-N puis de la liaison C-O	154
I.5.2 Formation de morpholines par création des liaisons C-O puis C-N	162
I.5.3 Formation de morpholines par création de deux liaisons C-N	165
I.6 Conclusion	166
<i>II Résultats : Hétérocyclisation catalysée par le Fe(III)</i>	167
II.1 Introduction	167
II.2 Synthèse des précurseurs d'hétérocyclisation	168
II.2.1 Synthèse des précurseurs 2.B permettant d'accéder aux morpholines	
2,6-disubstituées	169
II.2.1.1 Première voie de synthèse : réaction de métathèse croisée	169
• Rétrosynthèse	169
• Synthèse des précurseurs de cyclisation par métathèse	170
II.2.1.2 Deuxième voie de synthèse : propargylation / réduction ménagée	171
• Rétrosynthèse	171
• Synthèse des précurseurs de cyclisation par propargylation/réduction	171
○ A partir d'un amide de Weinreb	172
○ A partir du diméthylacétal 2.12	173
• Synthèse d'un substrat énantio-enrichi	176
• Variation du substituant R ¹ de l'alcool allylique	177
II.2.2 Synthèse des précurseurs 2.D permettant d'accéder aux morpholines	
3,5-disubstituées	178
II.2.2.1 Rétrosynthèse	178
II.2.2.2 Préparation des aziridines monosubstituées	179
• Synthèse des aziridines par substitution nucléophile intramoléculaire	180

• Synthèse des aziridines par aziridination d'oléfines terminales.....	181
II.2.2.3 Préparation des éthers propargyliques.....	183
II.2.2.4 Accès aux précurseurs de cyclisation 2.D.....	185
II.3 Formation de morpholines disubstituées par hétérocyclisation.....	186
II.3.1 Synthèse de morpholines 2,6-disubstituées.....	186
II.3.1.1 Optimisation des conditions de cyclisation.....	186
II.3.1.2 Généralisation de la réaction.....	188
• Influence du substituant R ²	188
• Influence du substituant R ¹ en position allylique.....	190
II.3.2 Synthèse de morpholines 3,5-disubstituées.....	191
II.3.2.1 Optimisation des conditions de cyclisation.....	191
II.3.2.2 Généralisation.....	193
II.3.3 Mécanisme.....	194
II.3.4 Transformations ultérieures.....	197
II.4 Résumé des hétérocyclisations.....	198
III Synthèse monotope de morpholines.....	199
III.1 Approche rétrosynthétique.....	200
III.2 Synthèse des vinyloxiranes et des amino-alcools.....	202
III.2.1 Synthèse de vinyloxiranes.....	202
III.2.1.1 Préparation de vinyloxiranes à partir d'un aldéhyde et d'un bromure d'allyle.....	203
III.2.1.2 Préparation de vinyloxiranes à partir d'un énal et d'un bromure d'alkyle.....	206
• Synthèse d'énaux.....	206
• Synthèse des oxiranes.....	206
III.2.2 Synthèse d'amino-alcools.....	208
III.2.2.1 Préparation de 1,2-amino-alcools secondaires et tertiaires.....	209
III.2.2.2 Préparation de 1,2-amino-alcools substitués en α de l'azote.....	210
III.2.2.3 Préparation de 1,2-amino-alcools disubstitués.....	211
III.3 Synthèse de morpholines par la séquence allylation/hétérocyclisation.....	212
III.3.1 Séquence monotope O-Allylation/Hétérocyclisation.....	213
III.3.2 Séquence monotope N-allylation/hétérocyclisation.....	216
III.3.2.1 N-Allylation de l'amino-éthanol catalysée par le Pd(0).....	217
III.3.2.2 Optimisation de la séquence monotope allylation/hétérocyclisation.....	218
III.3.2.3 Formation de morpholines mono-substituées.....	220
III.3.2.4 Synthèse de morpholines poly-substituées : optimisation des conditions réactionnelles.....	220
III.3.2.5 Synthèse de morpholines 2,6-disubstituées.....	222
III.3.2.6 Synthèse de morpholines 2,5-disubstituées.....	223
III.3.2.7 Synthèse de morpholines 2,3-disubstituées.....	225

III.3.2.8	Synthèse de morpholines poly-substituées	227
III.3.2.9	Mécanisme réactionnel de la séquence N-allylation/hétérocyclisation.....	228
III.4	Application a la formation d'autres hétérocycles.....	230
III.4.1	Formation d'homologues supérieurs	230
III.4.2	Formation de pipérazines	231
III.4.2.1	Approche synthétique	231
III.5	Conclusion	233
Annexe 1	235
Partie Expérimentale	237
Conclusion Générale	337

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	acétate
Acac	acétylacétonate
Ad	adamantyle
AIBN	azaisobutyronitrile
AL	Acide de Lewis
a.o.	addition oxydante
APTS	acide paratoluène sulfonique
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyle
Bs	benzènesulfonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
Cbz	carboxybenzoyle
cod	cycloocta-1,5-diene
DABSO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
DIPEA	<i>diisopropyleéthyle</i> amine
DMAP	4-diméthylamino pyridine
DMF	diméthylformamide
DMP	<i>Dess-Martin Periodinane</i> - Periodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPP	diphénylphosphate
dppf	1,1-ferrocenediyl-bis(diphénylphosphine)
dtbm	<i>m,m'</i> -di- <i>t</i> -butyl <i>p</i> -methoxyphényle
EBX	éthynyl benziodoxolone
EDCI	<i>N</i> -(3-Diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
e.e.	excès énantiomérique
eh	2-éthylhexanoate
e.r.	élimination réductrice
EP	éther de pétrole

EWG	groupe électro-attracteur
GH-II	catalyseur de Grubbs-Hoveyda de seconde génération
h	heure
hfacac	hexafluoroacetylacétonate
hfip	hexafluoro <i>isopropanol</i>
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	infra-rouge
LA	<i>Lewis Acid</i> – Acide de Lewis
Me	méthyle
Mes	mésityle
min	minute
Ms	mésyle
NMO	<i>N</i> -morpholine oxide
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i> – Effet Overhauser nucléaire
Ns	nosyle
Ph	phényle
Phth	phthalimide
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
r.d.	rapport diastéréomérique
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de <i>t</i> -butylammonium
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBS	tert-butyl diméthyl silyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropyl silyl
Tf	triflate – trifluorométhylsulfonate
TFA	acide trifluoroacétique
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMG	tétraméthyle guanidine
TPP	tétraphényle pyrillium
Ts	tosyle

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La découverte et le développement de nouveaux composés bio-actifs sont des défis permanents pour la communauté chimique et en particulier pour la sphère industrielle. Outre les problèmes de toxicité et d'efficacité, qui font déjà dramatiquement baisser le nombre de candidats entre la découverte d'une tête de file et les phases cliniques, les chimistes médicaux doivent prendre en compte en amont d'autres phénomènes, tels que la biodisponibilité ou la résistance métabolique du produit étudié^{1,2}. En 1997, Lipinski³ a formulé la "règle des cinq" qui est une liste de cinq critères caractérisant de manière théorique la biodisponibilité d'une substance administrée oralement. Par exemple, il a été proposé que le log P, représentant la lipophilie du composé étudié, doit être inférieur à 5 pour maximiser la pharmacocinétique du produit. L'évolution des méthodes informatiques⁴ a conduit à l'analyse statistique des structures des composés bio-actifs sur le marché pour conduire à des classifications reliant les motifs chimiques présents dans la structure à l'activité et la pharmacocinétique des médicaments^{5,6}.

On peut ainsi rapidement se rendre compte de l'importance des hétérocycles et particulièrement ceux contenant un atome d'azote : en 2014, 59% des composés approuvés par l'agence américaine du médicament (FDA) contenaient dans leur structure un hétérocycle azoté. D'autres études^{7,8} ont montré que les hétérocycles saturés ont tendance à supplanter les structures aromatiques, grâce à leur plus grande flexibilité structurale qui améliorerait leur pénétration *in cellulo* et leur fixation dans les sites actifs. Par ailleurs, le choix judicieux de ces hétérocycles, ou de leur fonctionnalisation, peut conduire à une meilleure stabilité du composé final, et donc une activité ou une disponibilité accrues⁹.

Cependant, les contraintes économiques et de temps liées au développement de nouveaux traitements médicamenteux imposent l'accès à une diversité de structures en des temps limités et le développement de méthodes de synthèse robustes. C'est pourquoi, parmi les méthodes les plus utilisées en industrie pour le criblage à haut débit, on retrouve notamment la formation d'amides, les couplages sp^2 - sp^2 de type Suzuki-Miyaura ou les

¹ Mignani, S.; Rodrigues, J.; Tomas, H.; Jalal, R.; Singh, P. P.; Majoral, J.-P.; Vishwakarma, R. A. *Drug Discov. Today* **2018**, *23*, 605–615.

² van de Waterbeemd, H.; Smith, D. A.; Beaumont, K.; Walker, D. K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1313–1333.

³ (a) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3–25. (b) Lipinski, C. A. *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, *1*, 337–341.

⁴ Feher, M.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218–227.

⁵ Bemis, G. W.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2887–2893.

⁶ Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

⁷ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.

⁸ Marson, C. M. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 2017; Vol. 121, pp 13–33.

⁹ St. Jean, D. J.; Fotsch, C. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6002–6020.

substitutions nucléophiles aromatiques¹⁰ qui sont des réactions bien connues dont les paramètres sont maîtrisés. Néanmoins, le recours répété à ces réactions peut induire un biais¹¹ dans la conception de nouvelles molécules avec le risque de s'enfermer dans des structures connues. Ainsi les chimistes doivent continuer à mettre au point de nouveaux outils synthétiques pour accéder à des motifs innovants¹², tout en gardant à l'esprit les contraintes économiques et temporelles de l'industrie.

Parmi les hétérocycles listés par l'équipe de Njardarson⁶ en 2014, la pipéridine arrive en tête des cycles les plus fréquemment rencontrés dans les structures bio-actives sur le marché nord-américain, avec 11% des structures étudiées comportant ce motif. Notre intérêt s'est porté sur deux cycles moins utilisés : la morpholine (1,8%) et la tétrahydropyrazine qui n'est pas représentée dans le classement de Njardarson *et al.*, mais dont on trouve des parents que sont la pipérazine (9%) et la dihydropyrazine (1,5%). Le développement de nouveaux outils pour la synthèse de ces hétérocycles pourrait permettre de démocratiser leur utilisation en chimie médicinale.

Le premier chapitre de ce manuscrit est consacré à une méthode de synthèse des tétrahydropyrazines en s'appuyant sur une alcynylation chimiosélective de diamines. Le second chapitre aborde le développement d'une méthode pour accéder aux morpholines grâce à l'utilisation d'une catalyse au fer(III).

¹⁰ Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.

¹¹ Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405–6416.

¹² Bajorath, J. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11*, 825–829.

CHAPITRE 1

I Étude bibliographique - Alcynylation induite par des éthynylbenziodoxolones

I.1 INTRODUCTION

L'atome d'iode appartient au groupe VII de la classification périodique des éléments. Il s'agit donc d'un halogène dont la configuration électronique $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^5$ lui confère normalement un caractère monovalent à un degré d'oxydation -1. On trouve cependant cet élément à des degrés d'oxydation variant de -1 pour les ions iodures "I⁻" jusqu'à +7 pour les ions periodates "IO₄⁻". Les états +3, +5 et +7 sortent de la règle de l'octet définie par Lewis : on parle alors d'hypervalence.

La nomenclature préconisée par l'IUPAC identifie l'hypervalence par le symbole λ^n où n est le degré d'oxydation, suivi de la dénomination du composé hypervalent, "iodane" pour l'iode (Tableau 1). Ainsi les composés organiques d'iode hypervalent connus à ce jour peuvent être classés en deux grandes catégories, les λ^3 -iodanes (degré d'oxydation +3) et les λ^5 -iodanes (degré d'oxydation +5). Parmi les λ^3 -iodanes on peut par exemple trouver le triflate de diphenyliodonium (Tableau 1, entrée 1) ou le bis-acétoxyiodobenzène (Tableau 1, entrée 2). Dans la catégorie des λ^5 -iodanes, les plus connus sont probablement l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) et le periodinane de Dess-Martin (DMP).

Tableau 1

Entrée	1	2	3	4
Nomenclature IUPAC	λ^3 -iodanes		λ^5 -iodanes	
Structure				
Exemple	Ph ₂ I ⁺ OTf ⁻			

Les benziodoxolones sont des λ^3 -iodanes possédant une structure cyclique. L'atome d'iode se trouve au milieu d'une forme en T fortement distordue¹³. Lorsque l'atome d'iode est substitué par un motif acétylénique, la structure est nommée éthynyl-benziodoxolone (EBX) (Figure 1).

La première synthèse d'une EBX a été effectuée par l'équipe d'Ochiai en 1991 dans le but d'obtenir des composés acétyléniques plus stables que les triflates d'alcynure d'iodonium^{13a,14}. Compte tenu de l'effet inductif attracteur puissant de l'iode hypervalent, les EBX sont de bons donneurs d'alcynes électrophiles et ont été largement utilisés pour l'alcynylation de carbones ou d'hétéroatomes¹⁵.

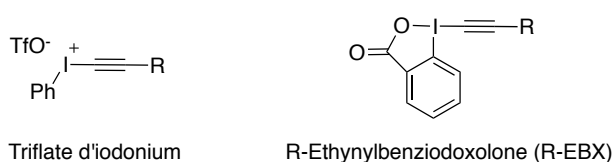


Figure 1

Dans ce chapitre ne seront traités que les réactions d'alcynylation de carbones et d'hétéroatomes mettant en jeu des EBX comme donneurs d'alcynes.

1.2 ALCYNYLATION DE CARBONES

1.2.1 Alcynylation d'esters activés

Les EBX sont des donneurs d'alcynes électrophiles, à l'instar des triflates d'alcynure d'iodonium. Ils peuvent donc être utilisés en présence de nucléophiles pour accéder aux dérivés alcynylés.

Waser et son équipe ont utilisé le TMS-EBX pour effectuer l' α -alcynylation de β -cétos esters. En présence de fluorure de tétrabutyle ammonium (TBAF), de nombreux esters activés ont ainsi été alcynylés en α pour fournir des produits comportant un centre quaternaire avec de bons rendements (Schéma 1). Par exemple, **1.L.1** a été obtenu avec un excellent rendement

¹³ (a) Ochiai, M.; Masaki, Y.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5511–5513. (b) Yusubov, M. S.; Yusubova, R. Y.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3767–3773.

¹⁴ A l'heure actuelle, la synthèse la plus simple et efficace des EBX est celle présentée par Waser *et al.* : Fernández González, D.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 9457–9461.

¹⁵ Pour une revue sur l'utilisation des benziodoxolones en synthèse : Li, Y.; Hari, D. P.; Vita, M. V.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436–4454.

de 98%. Le β -céto ester alcynylé **1.L.2**, comportant un éther d'énol, a quant à lui été isolé avec un rendement modeste de 50%. Des β -céto esters acycliques ont également pu être alcynylés dans les mêmes conditions, comme le montre l'obtention de **1.L.3** (77%).

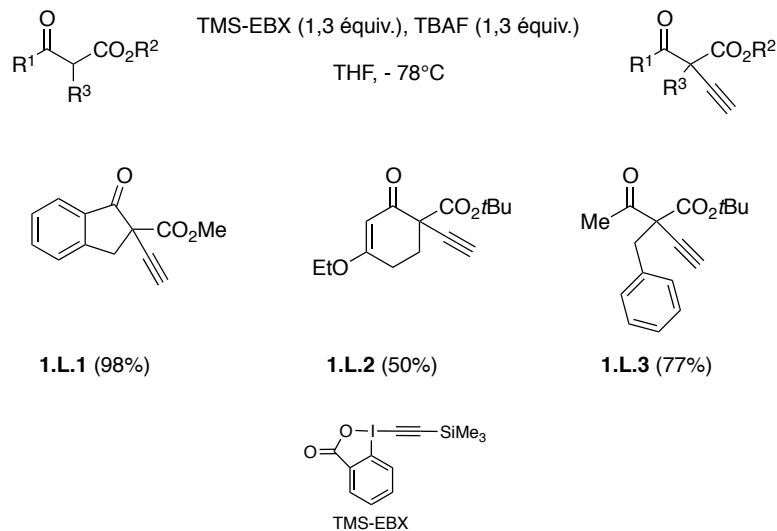


Schéma 1

Lorsque les mêmes conditions ont été appliquées à l'alcynylation de β -cyano ou nitro-esters, les dérivés alcynylés **1.L.5** ont été obtenus avec des rendements élevés de 90% et 93% respectivement (Schéma 2).

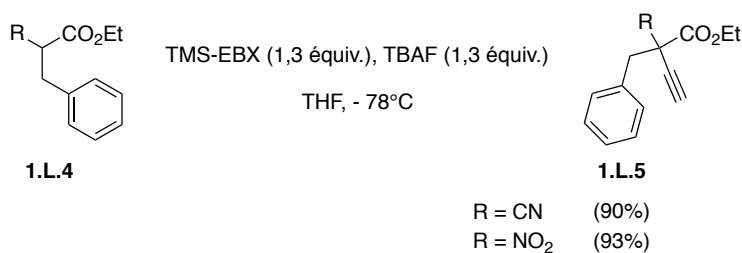
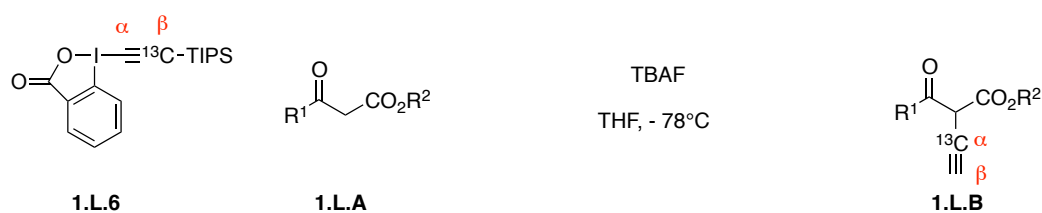
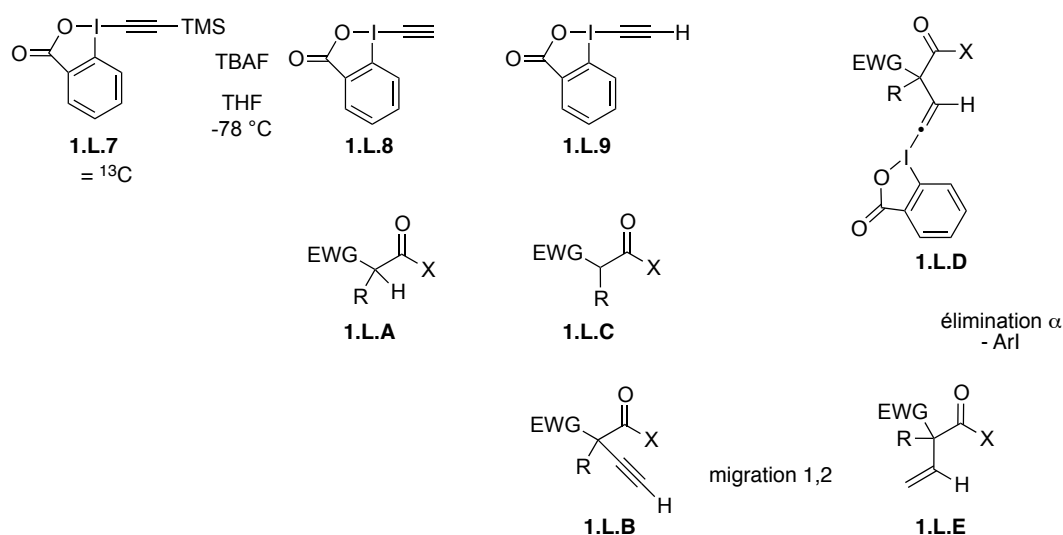


Schéma 2

Pour déterminer le mécanisme réactionnel de cette transformation, les auteurs ont effectué une étude en utilisant un TIPS-EBX enrichi en ¹³C (Schéma 3). Ils ont ainsi pu constater que le carbone portant le groupe silylé (position β sur l'EBX) se retrouvait en position α sur le produit d'alcynylation **1.L.B**.



A partir de ce résultat et d'études RMN ^1H , Waser *et al.* ont proposé un mécanisme anionique (Schéma 4). L'attaque des ions fluorures sur le silicium du TMS-EBX **1.L.7** provoquerait la formation de l'alcynure **1.L.8** qui pourrait déprotoner la position acide de l' α -céto ester pour former l'énolate **1.L.C** et l'EBX **1.L.9** qui s'est avéré instable au dessus de $-20\text{ }^\circ\text{C}$. L'attaque nucléophile du C-énolate sur la position β de l'EBX fournirait le composé **1.L.D** puis le carbène **1.L.E** après élimination de l'iodure d'aryle. Une migration 1,2 de l'hydrogène permettrait finalement de former le produit d'alcynylation **1.L.B**.



Récemment, Bisai et son équipe ont appliqué ces conditions à l'alcynylation de 2-oxindoles¹⁶. Dans un premier temps, une nouvelle optimisation a été effectuée en utilisant des carboxylates de 2-oxindoles. Le TBAF dans le THF et la tétraméthylguanidine (TMG) dans le toluène se sont avérés être les meilleures bases pour cette transformation. En présence de TBS-EBX, des oxindoles comportant un ester méthylique ou allylique ont ainsi pu être efficacement alcynylés avec des rendements de 78% à 91% (Schéma 5).

¹⁶ Roy, A.; Das, M. K.; Chaudhuri, S.; Bisai, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 403–421.

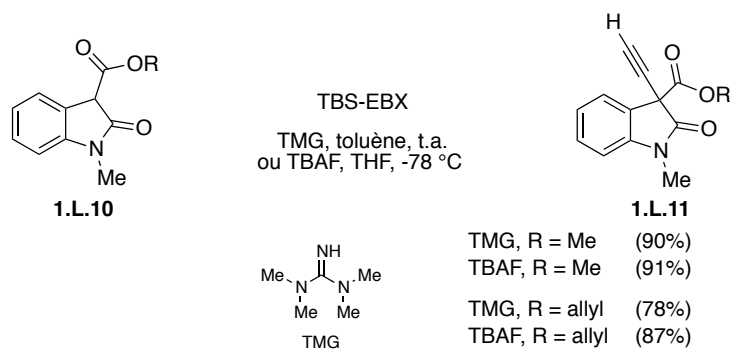


Schéma 5

Lorsque le Ph-EBX a été utilisé comme donneur d'alcyne, les oxindoles correspondants **1.L.12-14** ont été obtenus avec des rendements de 74% à 84% (Schéma 6).

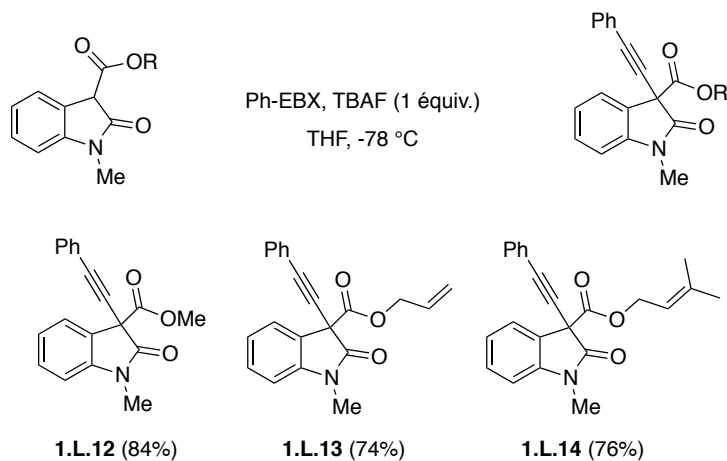


Schéma 6

De manière intéressante, les auteurs ont noté qu'une substitution de la position C3 de l'indole par un groupe alkyle ou aryle plutôt qu'un ester n'empêchait pas d'isoler les produits d'alcynylation voulus, comme le montre l'obtention des composés **1.L.15** et **1.L.16** avec de bons rendements (Schéma 7).

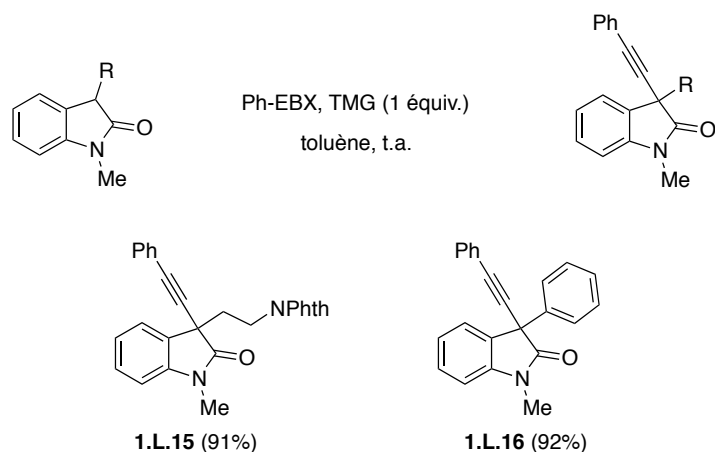


Schéma 7

En revanche, en l'absence de substituant en C3 sur l'oxindole **1.L.17**, seule une décomposition de l'EBX a été observée (Schéma 8).

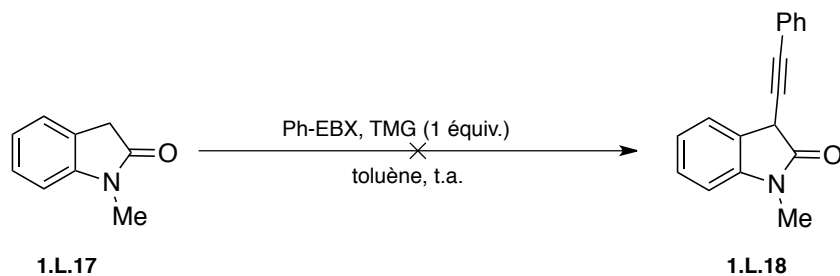


Schéma 8

A la différence des travaux de Waser *et al.*, l'utilisation de TMG comme base plutôt que le TBAF suppose que l'EBX **1.L.9** (Schéma 4) possédant une triple liaison terminale ne se forme pas dans conditions. La réaction peut alors être conduite à température ambiante (contre -78 °C dans les conditions de Waser). Selon les auteurs, la TMG déprotonerait la position C3 de l'indole, pour former un anion **1.L.G** stabilisé par l'amide (Schéma 9). L'attaque de l'énolate sur le TBS-EBX formerait l'intermédiaire **1.L.I** puis **1.L.J** après une migration O-C supposée rapide. Finalement une élimination réductrice mènerait à l'alcyne silylé **1.L.K** qui serait déprotégé par l'iodobenzoate pour donner le produit d'alcynylation **1.L.L** observé et l'ester silylé **1.L.20**.

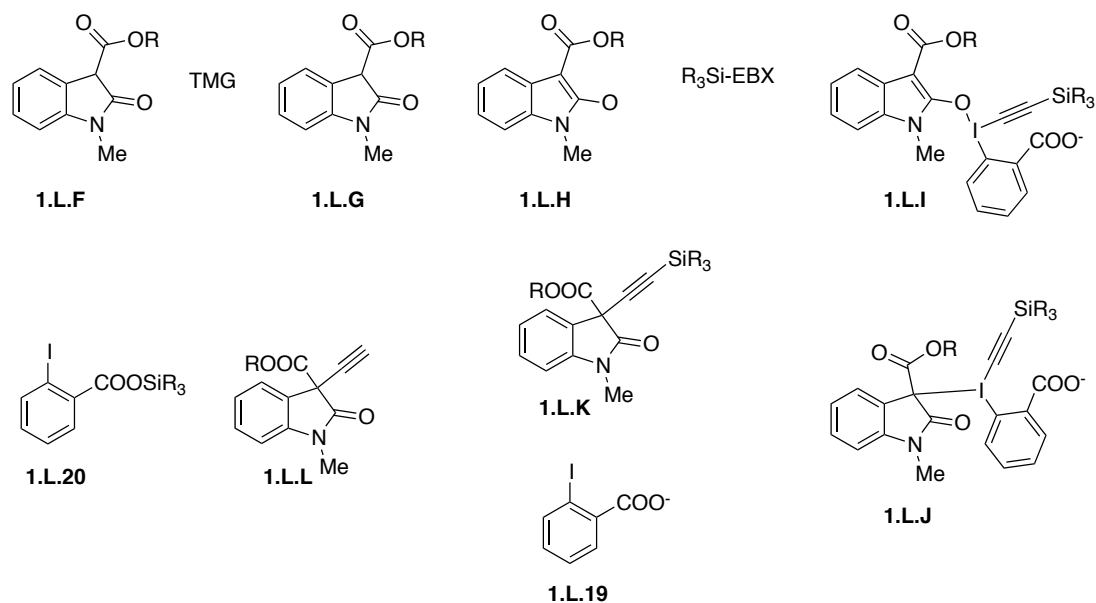


Schéma 9

Au cours de ces alcynylations, le départ de l'acide 2-iodobenzoïque génère des rejets conséquents, même s'il est parfois possible de recycler une partie de cet acide en EBX. Pour améliorer l'économie d'atomes de la réaction, Waser et Hari ont voulu exploiter la double réactivité des EBX : l'alcyne est électrophile et le benzoate libéré est nucléophile. Ainsi, les auteurs ont envisagé qu'un substrat à la fois nucléophile et électrophile, pourrait réagir avec l'alcyne et le benzoate des EBX (Schéma 10). Par exemple, le carboxylate de l'EBX pourrait attaquer un carbène **1.L.N** généré *in situ* à partir d'un composé diazonium pour former l'intermédiaire **1.L.O**. Un transfert de l'alcyne mènerait ensuite aux produits d'oxyalcynylation **1.L.P**¹⁷.

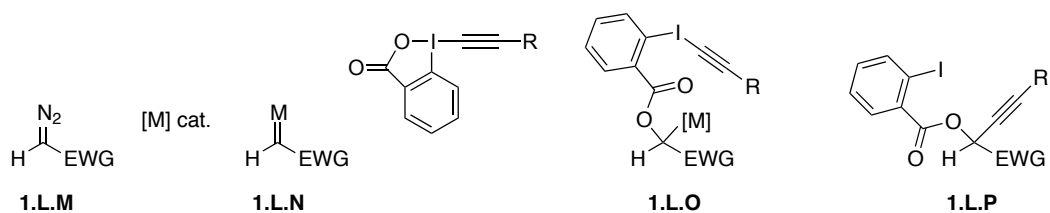


Schéma 10

Grâce à une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ et d'un ligand 1,2-diimine, le diazoacétate d'éthyle a effectivement été oxyalcynylé pour fournir **1.L.21** avec un bon

¹⁷ Hari, D. P.; Waser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2190–2193.

rendement de 86% (Schéma 11). En présence d'un groupe phényle en α du groupe diazo, le produit d'alcynylation **1.L.22** a été obtenu avec un rendement moyen de 40% tandis qu'un diazonium cyclique a conduit à **1.L.23** avec un bon rendement de 80%. Un diazosulfonate et un diazophosphonate ont également été tolérés dans ces conditions, menant aux produits d'oxyalcynylation **1.L.24** et **1.L.25** respectivement, avec des rendements de l'ordre de 80%.

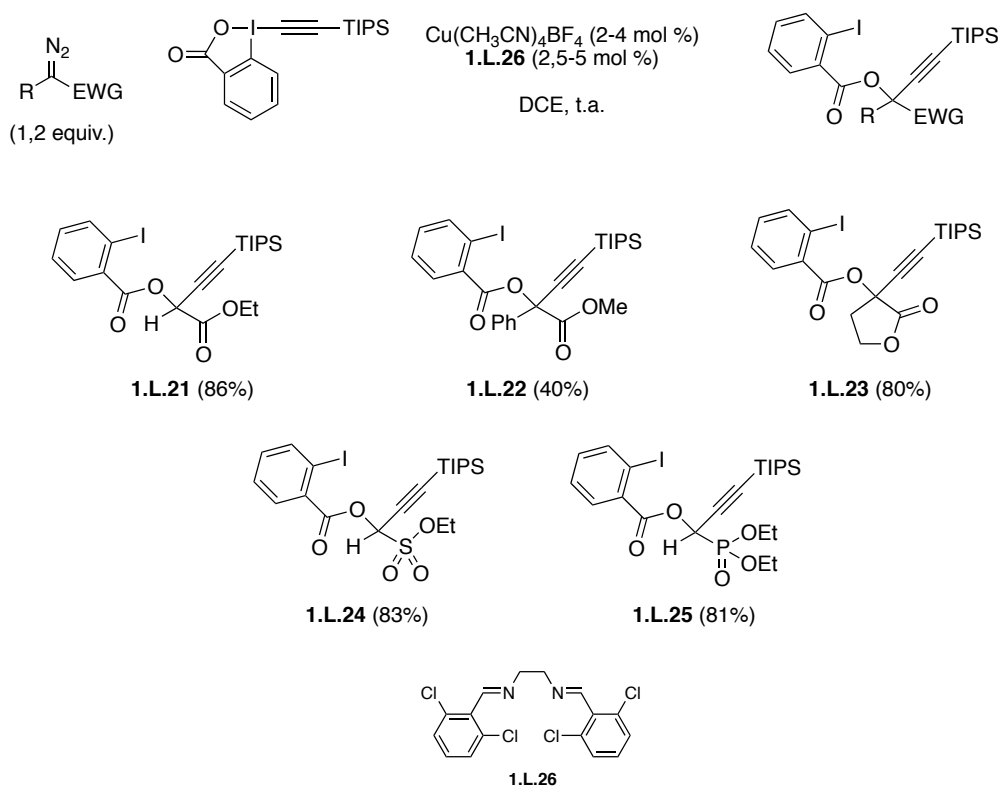
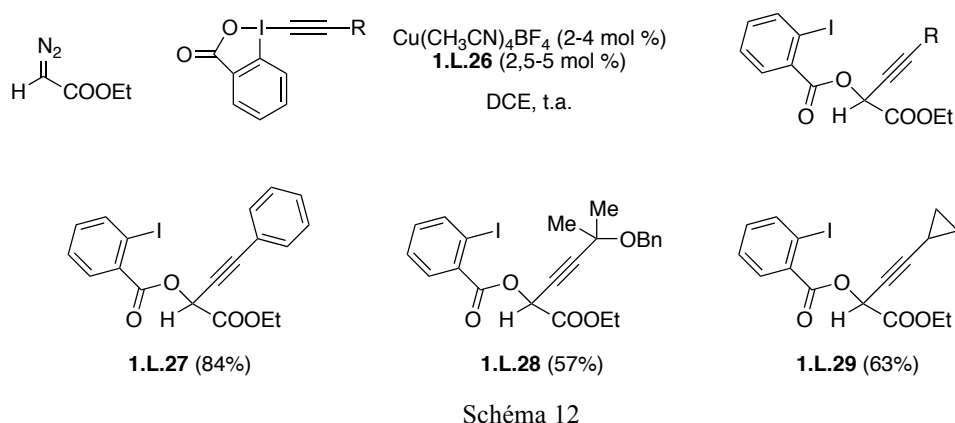
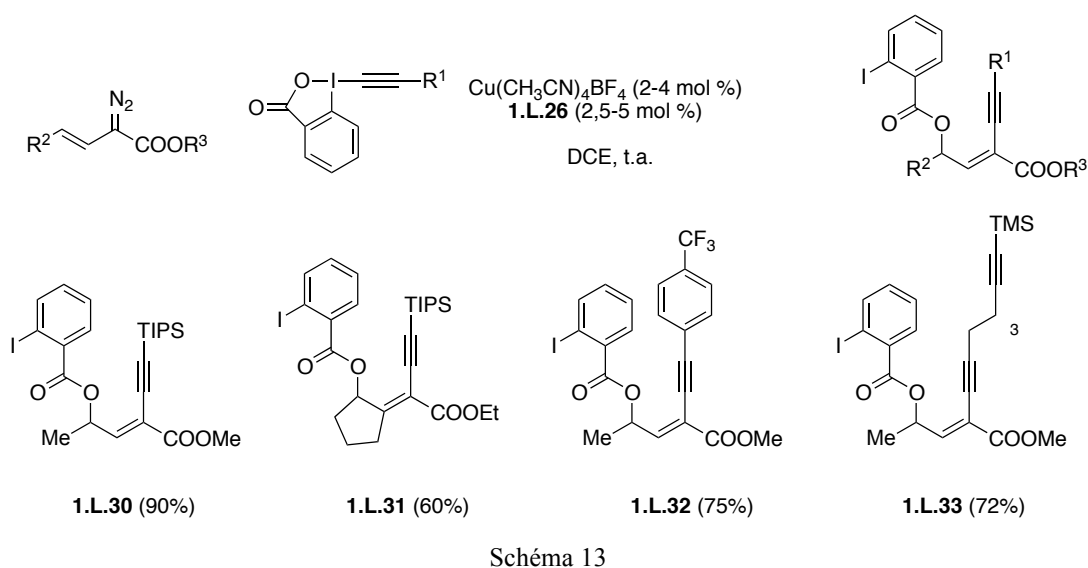


Schéma 11

Une variété d'EBX a pu également être impliquée dans cette réaction. Par exemple, l'utilisation de Ph-EBX a mené à **1.L.27** avec un rendement de 84% (Schéma 12). Des éthers de benzyle ou un groupe cyclopropyle sont également tolérés, permettant d'accéder à **1.L.28** et **1.L.29**.



Lorsque les mêmes conditions réactionnelles ont été appliquées à des vinyldiazoniums, les auteurs ont constaté une addition 1,4 du benzoate (Schéma 13). Après réaction, les produits de 1,3-oxyalcynylation ont été obtenus. Comme précédemment, le diazonium et l'EBX ont pu être diversement substitués pour fournir les produits correspondants avec des rendements allant de 60% à 90%.



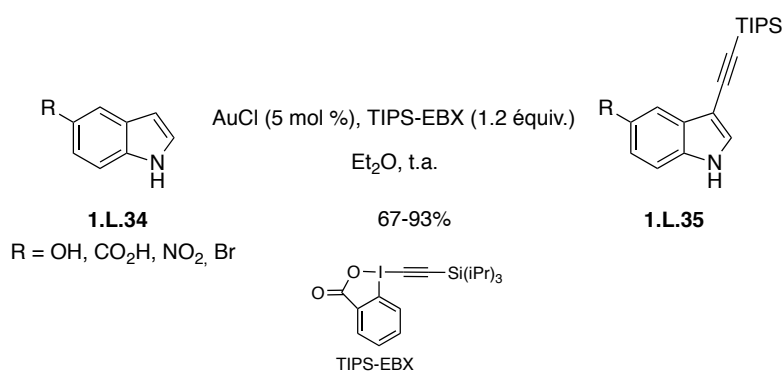
Outre l'économie d'atomes de la réaction, il est important de noter que les produits obtenus peuvent être facilement fonctionnalisés, en tirant partie de la présence de l'iodure aromatique, de l'ester et/ou de la triple liaison qui peuvent tous les trois subir des transformations fonctionnelles.

Les EBX peuvent donc réagir selon des mécanismes ioniques, mais peuvent également interagir avec des complexes métalliques. Grâce à cette ambivalence, l'alcynylation de cycles aromatiques catalysée par des métaux de transition a pu être explorée.

1.2.2 Alcynylation de cycles aromatiques

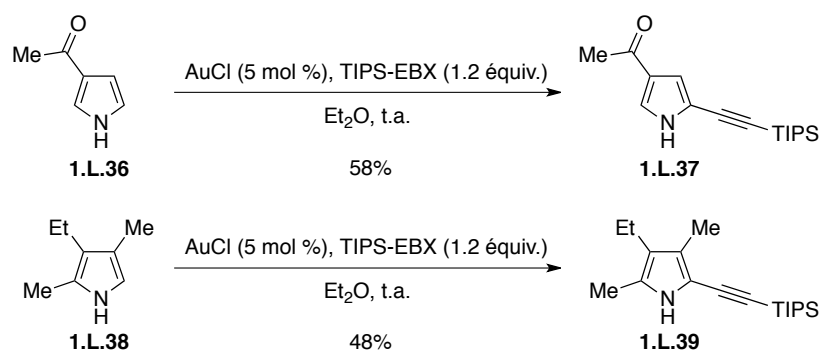
Les indoles ont été les premiers cycles aromatiques dont l'alcynylation en présence d'EBX a été étudiée par l'équipe de Waser. Les motifs indoliques, présents dans de nombreuses molécules bioactives, présentent en effet l'avantage d'être de bons nucléophiles.

En utilisant le TIPS-EBX comme donneur d'alcyne et un complexe d'or(I) comme catalyseur, dans le diéthyl éther à température ambiante, plusieurs indoles non protégés ont été alcynylés sélectivement sur la position C3 (Schéma 14)¹⁸. Les conditions douces mises en œuvre ont permis d'utiliser des indoles comportant des fonctions réactives, telles qu'un alcool libre ou un acide carboxylique, ainsi que des halogènes. Les auteurs ont par ailleurs noté que presque 70% d'acide 2-iodobenzoïque pouvait être récupéré après traitement de la réaction. Cet acide a ensuite pu être recyclé pour reformer le TIPS-EBX.



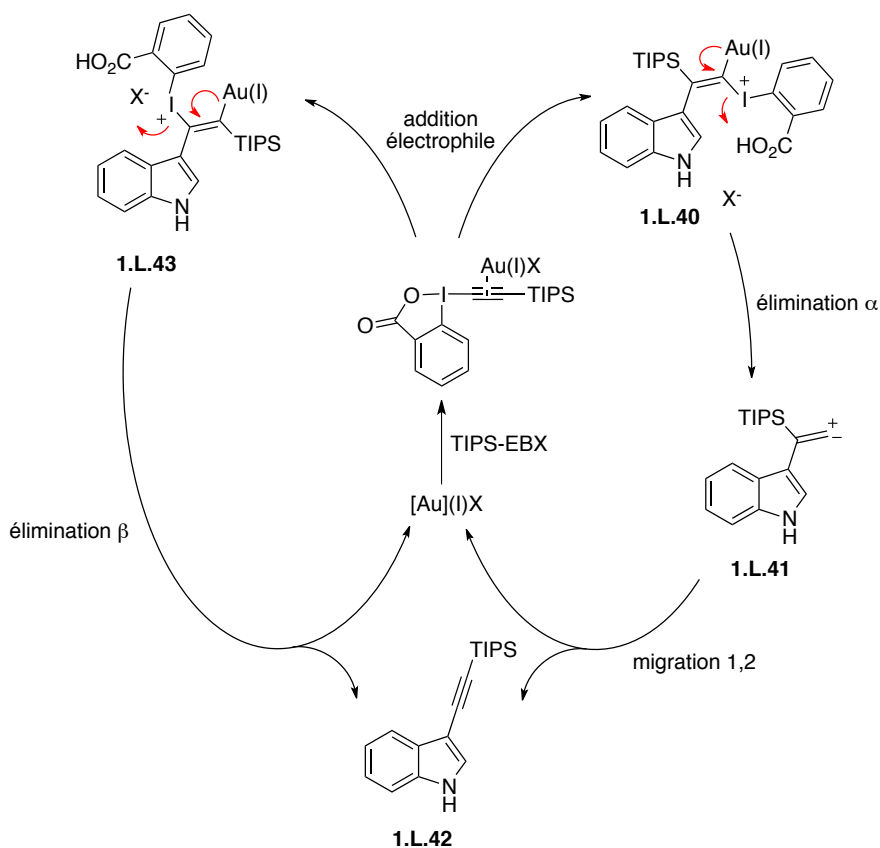
Lorsque les mêmes conditions réactionnelles ont été appliquées à des pyrroles non protégés, les produits d'alcynylation en position C4 ont été isolés (Schéma 15). Des rendements un peu moins élevés que pour l'alcynylation des indoles ont été obtenus à cause de la grande réactivité des pyrroles en présence de métaux de transition. Cependant, des pyrroles fonctionnalisés et ou polysubstitués ont pu être engagés avec succès dans la réaction. On peut par exemple noter l'alcynylation du pyrrole **1.L.36** incorporant une méthyle cétone en position C2 pour mener à **1.L.37** ainsi que la formation du pyrrole tétrasubstitué **1.L.39** avec des rendements de l'ordre de 50%.

¹⁸ Brand, J. P.; Charpentier, J.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346–9349.



Sch\u00e9ma 15

Pour expliquer leurs r\u00e9sultats, les auteurs ont propos\u00e9 deux m\u00e9canismes. Le premier est bas\u00e9 sur les propri\u00e9t\u00e9s d'acide de Lewis π de l'or(I) qui aurait alors pour r\u00f4le d'activer la triple liaison de l'EBX pour favoriser l'attaque de l'indole (Sch\u00e9ma 16). Selon la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de l'attaque, deux complexes vinyliques **1.L.40** et **1.L.43** seraient form\u00e9s. Les deux complexes pourraient mener au produit **1.L.42** observ\u00e9, par \u00e9limination β ou par \u00e9limination α puis migration 1,2 du groupe TIPS.



Sch\u00e9ma 16

Le deuxi\u00eame m\u00e9canisme propos\u00e9 fait intervenir une addition oxydante (a.o.) du complexe d'or(I) dans la liaison O-I de l'EBX conduisant au complexe d'or(III) **1.L.44**. Un

échange de ligand avec l'indole mènerait à **1.L.45** puis une élimination réductrice (e.r.) permettrait d'obtenir le produit d'alcynylation (Schéma 17).

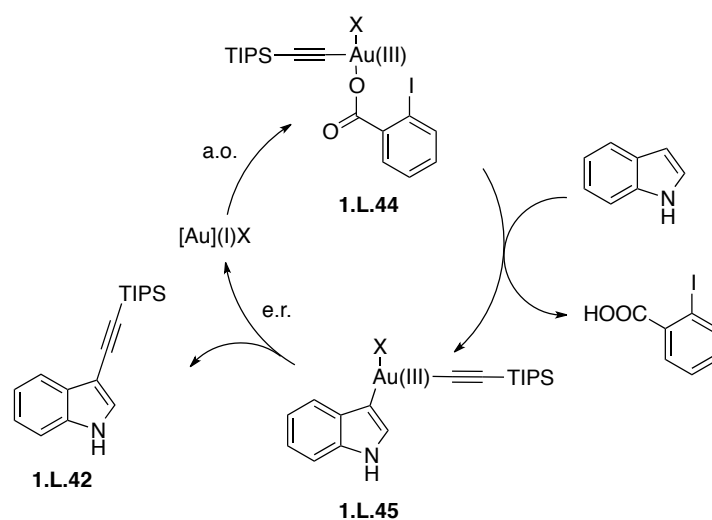


Schéma 17

La même équipe a montré quelques années plus tard qu'en optant pour un complexe de palladium comme catalyseur, l'alcynylation en position C2 d'indoles *N*-substitués, toujours en utilisant le TIPS-EBX comme donneur d'alcyne, pouvait être réalisée¹⁹. Ainsi en présence de Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ à hauteur de 2 mol % dans un mélange CH₂Cl₂/H₂O, divers indoles *N*-substitués porteurs de groupes électro-attracteurs ou électro-donneurs ont été alcynylés avec des rendements modestes (Schéma 18). Les conditions ont cependant l'avantage de tolérer une certaine variété de groupes fonctionnels sur l'atome d'azote. Par exemple, l'indole **1.L.48** comportant un éther silylé a été obtenu avec un rendement de 68% et **1.L.49** intégrant un acétal cyclique a été isolé avec un rendement de 66%. On pourra noter que, lorsque des conditions anhydres ont été utilisées, de faibles rendements en indoles alcynylés ont été obtenus, indiquant l'importance de la présence d'eau dans le milieu réactionnel.

¹⁹ Tolnai, G. L.; Ganss, S.; Brand, J. P.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 112–115.

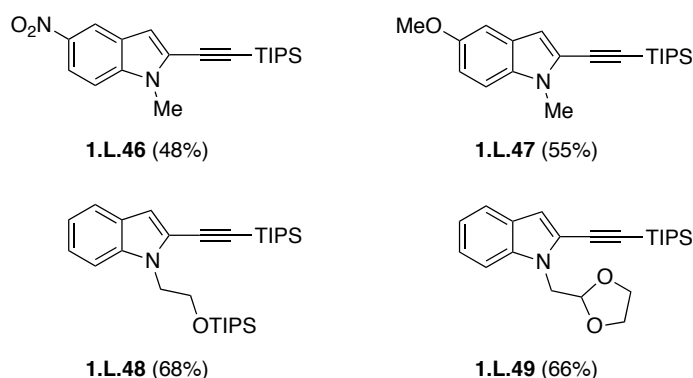
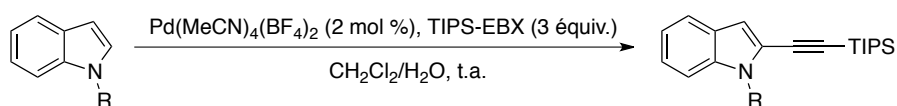


Schéma 18

D'un point de vue mécanistique, les auteurs privilégient la palladation de la position C2 de l'indole par un processus de métallation/déprotonation concertée (CMD) dans lequel l'eau présente dans le milieu pourrait jouer un rôle "majeur"²⁰ (Schéma 19)²¹. L'alcynylation oxydante (a.o.) du complexe Pd(II) en Pd(IV) permettrait de former l'intermédiaire **1.L.51** puis le produit d'alcynylation après élimination réductrice (e.r.).

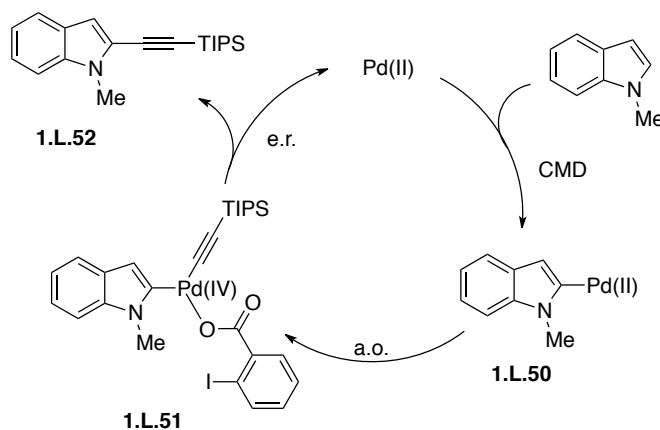


Schéma 19

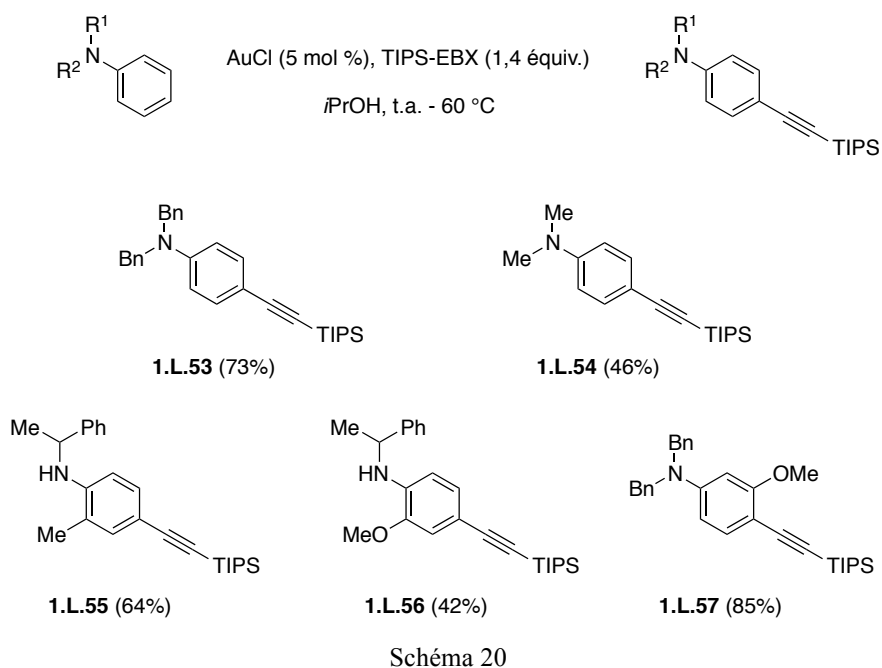
Waser et ses collaborateurs ont également utilisé le TIPS-EBX comme agent alcynylant d'anilines²². En présence de 5 mol % d'AuCl dans l'isopropanol, les produits d'alcynylation *para* ont été exclusivement obtenus (Schéma 20). La méthode s'est avérée

²⁰ "Water or water clusters could play a key role in promoting this metalation-deprotonation step" – Waser *et al.* [19]

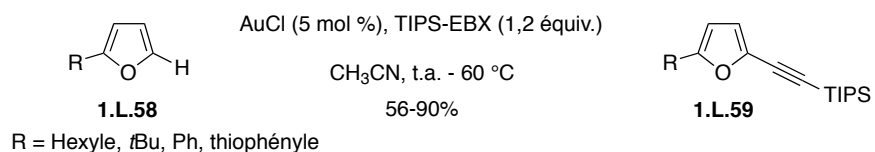
²¹ L'addition électrophile de l'indole par la position C3 sur le Pd(II) puis migration 1,2 du Pd(II) pour former l'intermédiaire **1.L.50** ne peut pas être exclue, comme le notent les auteurs.

²² Brand, J. P.; Waser, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 744–747.

sensible à l'encombrement de l'amine, puisque si l'aniline *N,N*-dibenzylée a été alcynylée pour fournir **1.L.53** avec un rendement de 73%, l'aniline *N,N*-diméthylée n'a fourni le produit d'alcynylation **1.L.54** qu'avec un rendement moyen de 46% accompagné du produit d'*ortho*-alcynylation. Les conditions douces mises en œuvre ont cependant permis l'alcynylation d'anilines *N*-monosubstituées *ortho*-substituées, comme **1.L.55** et **1.L.56** obtenues avec des rendements de 64% et 42% respectivement. Une substitution en position *méta* est également tolérée puisque l'aniline **1.L.57**, comportant un groupe méthoxy en *méta*, a pu être isolé avec un rendement de 85%.



Finalement, des conditions r\u00e9actionnelles similaires [AuCl (5 mol %), TIPS-EBX, CH₃CN] ont permis d'effectuer l'alcynylation r\u00e9gios\u00e9lective de furanes en position C2²³. Divers substituants ont \u00e9t\u00e9 tol\u00e9r\u00e9s et les furanes disubstitu\u00e9s **1.L.59** correspondants ont \u00e9t\u00e9 obtenus avec des rendements de 56% \u00e0 90% (Sch\u00e9ma 21).



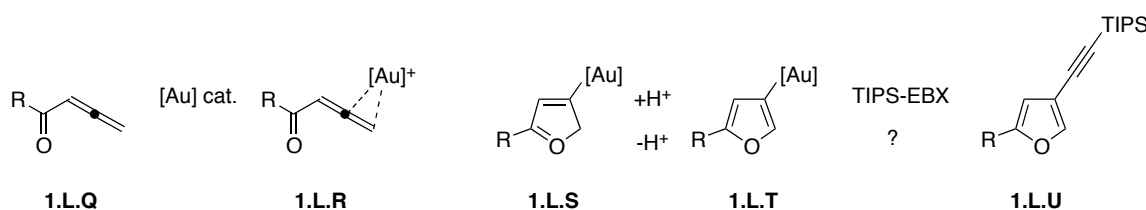
Sch\u00e9ma 21

²³ Li, Y.; Brand, J. P.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743–6747.

Cette réaction est restreinte à la synthèse de furanes alcynylés en position C2 et, pour induire la formation de furanes alcynylés en position C3, une réaction domino permettant la construction du cycle furanique suivie de son alcynylation a été mise en place.

1.2.3 Alcynylation par réaction domino

En partant de cétones alléniques, Waser et son équipe ont envisagé la possibilité d'accéder à des furanes alcynylés en position C3 en utilisant un catalyseur d'or(III). L'activation d'une cétone alléniques **1.L.Q** par un complexe d'or permettrait la formation d'un intermédiaire furanyl-or **1.L.T** ainsi que l'ont décrit les groupe de Hashmi²⁴ et Che²⁵. Le piégeage de cet intermédiaire par un donneur d'alcyne comme le TIPS-EBX pourrait permettre la formation du furane alcynylé **1.L.U** en position C3.

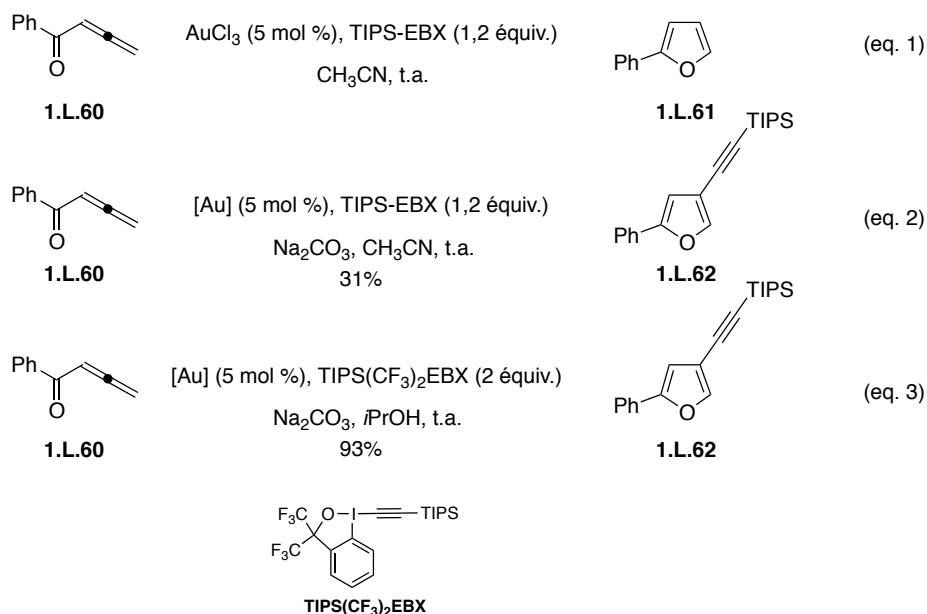


En utilisant AuCl_3 comme catalyseur et le TIPS-EBX comme donneur d'alcyne, Waser et son équipe n'ont cependant observé que la formation du cycle furanique **1.L.61** à partir de la cétone allylique **1.L.60**²³ (Schéma 23, eq. 1). L'obtention de ce furane résulterait de la protodéauration prématurée de l'intermédiaire furanyl-or **1.L.T** (Schéma 22). En optant pour un autre complexe d'or porteur d'un ligand picolinate et en ajoutant une base, le furane **1.L.62** alcynylé en position C3 a été obtenu avec un rendement de 31% (Schéma 23, eq. 2). En remplaçant l'EBX par son dérivé bis-trifluorométhylé, le même furane disubstitué a été isolé avec un excellent rendement de 93% (Schéma 23, eq. 3). Ce bon résultat a été mis sur le compte d'une plus faible densité électronique autour de l'atome d'iode hypervalent que dans le cas du TIPS-EBX, du fait de la présence des groupes électroattracteurs trifluorométhyles. L'addition oxydante du complexe d'or intermédiaire dans la liaison I-C du TIPS-EBX serait

²⁴ Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.

²⁵ Zhou, C.-Y.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325–328.

alors plus rapide que la proto-déauration. Divers furanes disubstitués en positions C3 et C5 ont été isolés, avec des rendements variant de 53 à 95%.

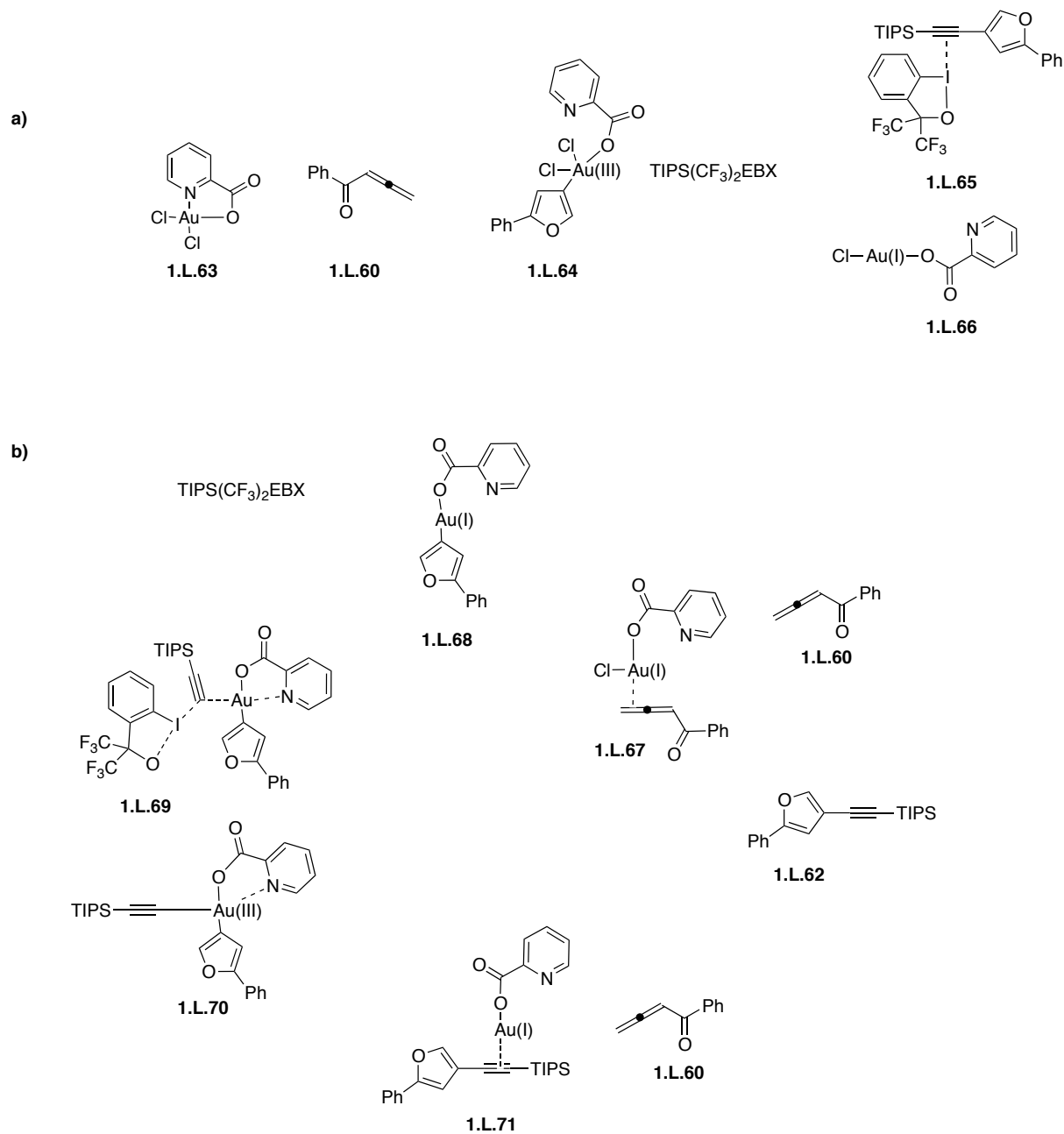


Sch\u00e9ma 23

Afin d'\u00e9lucider le m\u00e9canisme de la r\u00e9action, des \u00e9tudes computationnelles ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es en collaboration avec l'\u00e9quipe de Ariaфарd²⁶. D'apr\u00e8s les calculs d'\u00e9nergie r\u00e9alis\u00e9s, les auteurs ont \u00e9mis l'hypoth\u00e8se que la r\u00e9action du complexe d'Au(III) **1.L.63** avec la c\u00e9tone all\u00e9nique **1.L.60** menait au complexe furanyl-or(III) **1.L.64**. Apr\u00e8s r\u00e9action avec le TIPS(CF₃)₂EBX, le furane alcynyl\u00e9 **1.L.65** serait form\u00e9, accompagn\u00e9 du complexe d'Au(I) **1.L.66** (Sch\u00e9ma 24, **a**). Comme aucun oxydant n'est pr\u00e9sent dans le milieu r\u00e9actionnel pour r\u00e9g\u00e9n\u00e9rer l'esp\u00e8ce Au(III), ils en ont conclu que le v\u00e9ritable catalyseur de la r\u00e9action \u00e9tait un complexe d'or(I) et que le complexe d'or(III) **1.L.63** ne r\u00e9agirait que lors d'une \u00e9tape d'initiation. Un cycle catalytique faisant intervenir des esp\u00e8ces Au(I) et Au(III) se mettrait alors en place (Sch\u00e9ma 24, **b**). Ainsi, **1.L.66** pourrait r\u00e9agir avec l'all\u00e8ne pour former le complexe **1.L.67**, duquel r\u00e9sulterait la formation de l'interm\u00e9diaire furanique **1.L.68**. L'addition oxydante de ce complexe dans la liaison I-C de l'EBX m\u00e8nerait \u00e0 **1.L.70** *via* l'\u00e9tat de transition **1.L.69** dans lequel la pr\u00e9sence du ligand picolinate jouerait un r\u00f4le primordial pour la stabilisation du centre m\u00e9tallique. Apr\u00e8s \u00e9limination r\u00e9ductrice, le complexe π **1.L.71**

²⁶ Ghari, H.; Li, Y.; Roohzadeh, R.; Caramenti, P.; Waser, J.; Ariaфарd, A. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 12257–12262.

pourrait être formé. Un échange de ligand avec la cétone allénique permettrait de libérer le produit d'alcynylation **1.L.62** et de régénérer le catalyseur d'or(I).



Pour vérifier la plausibilité de ce mécanisme, l'allène **1.L.60** a été mis en réaction avec le $\text{TIPS}(\text{CF}_3)_2\text{EBX}$ en présence d'acide picolinique et d'une quantité catalytique d'or(I). Le furane alcynylé **1.L.62** a bien été obtenu, avec un rendement approchant celui observé lorsque

le complexe d'or(III) était utilisé (73% contre 93%) [Schéma 25]. Ce résultat corroborerait donc l'hypothèse qu'un complexe d'or(I) serait l'espèce catalytique dans cette transformation.

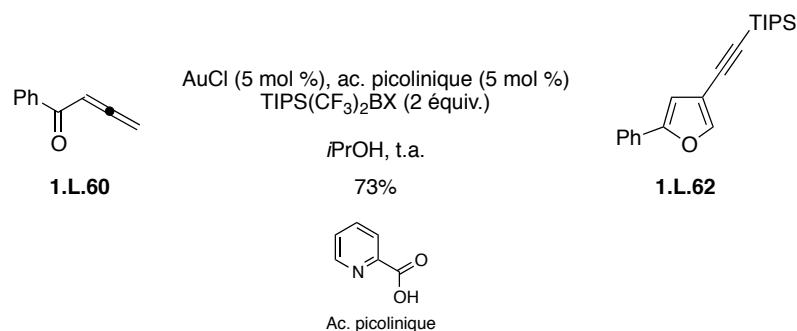


Schéma 25

L'oxyalcynylation d'oléfine a également été rapportée par l'équipe de Waser, en utilisant un complexe de palladium(II) comme catalyseur²⁷. En présence de 10 mol % de Pd(hfacac)₂ dans le dichlorométhane, une série de benzofuranes **1.L.73** et de lactones alcynylés **1.L.75** a été obtenue (Schéma 26). Les auteurs ont noté que la réaction n'était pas sensible à l'humidité ni à l'oxygène et pouvait donc être effectuée sans atmosphère inerte. Par ailleurs, ils ont constaté que les phénols étaient de moins bons partenaires réactionnels que les acides carboxyliques, puisqu'ils avaient tendance à s'oxyder dans les conditions réactionnelles.

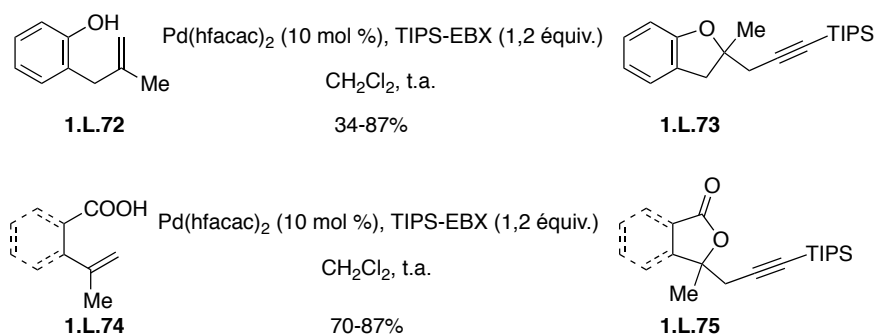
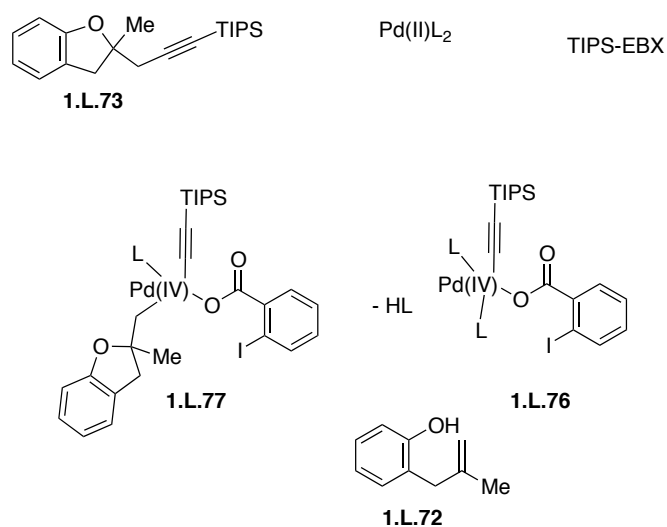


Schéma 26

Au contraire du mécanisme proposé pour l'alkynylation d'indoles (Schéma 19), les auteurs proposent ici en première étape une addition oxydante du Pd(II) dans la liaison I-O de l'EBX pour former le complexe de Pd(IV) intermédiaire **1.L.76** (Schéma 27). Ce complexe viendrait ensuite activer la double liaison de **1.L.72**, induisant une oxypalladation et la

²⁷ Nicolai, S.; Erard, S.; González, D. F.; Waser, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384–387.

formation du complexe **1.L.77**. Après élimination réductrice, le benzofurane **1.L.73** serait libéré et le Pd(II) régénéré.



En utilisant une catalyse au cuivre(II), Wang et Shen ont quant à eux pu construire des hétérocycles azotés tel que des lactames, des oxazolidinones ou des urées cycliques, grâce à l'amino-alcynylation d'oléfines à partir de *N*-méthoxy amides²⁸. En présence d'une faible charge catalytique en Cu(OTf)₂ (1 mol %) et de Ph-EBX à 100 °C, les produits ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 28). Par exemple, le lactame **1.L.78** a été isolé avec un rendement de 76%. L'urée **1.L.79** a été obtenue avec un rendement similaire (75%), de même que l'oxazolidinone **1.L.80** (69%).

On pourra noter que différents substituants sur la triple liaison de l'EBX sont tolérés, bien que de meilleurs résultats aient été obtenus avec les Ar-EBX (**1.L.81**) [73%] qu'avec les *Si*-EBX (**1.L.82**) [36%] ou les Alk-EBX (**1.L.83**) [37%].

²⁸ Shen, K.; Wang, Q. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 8265–8270.

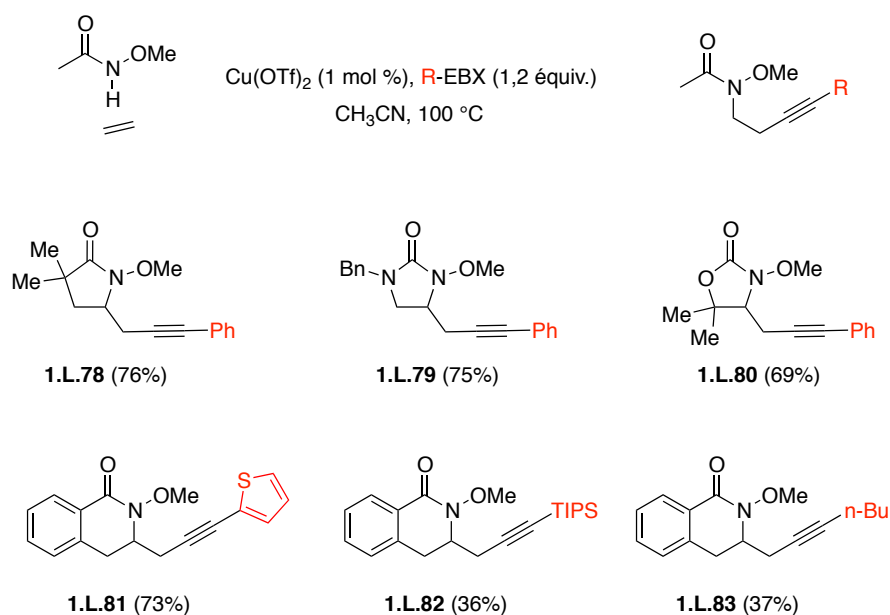


Schéma 28

Suite à des études mécanistiques, les auteurs ont proposé un mécanisme radicalaire pour l'amino-alcynylation. La première étape serait la formation du cycle azoté grâce à une aminocupration pour former l'intermédiaire **1.L.85**. La coupure homolytique de la liaison C-Cu mènerait au radical **1.L.86** qui pourrait attaquer le PhEBX en position β pour former le radical vinyle **1.L.87**. Après expulsion radicalaire du produit d'alcynylation **1.L.78**, l'oxydation du Cu(I) par le radical benzoïque **1.L.88** permettrait de régénérer le catalyseur.

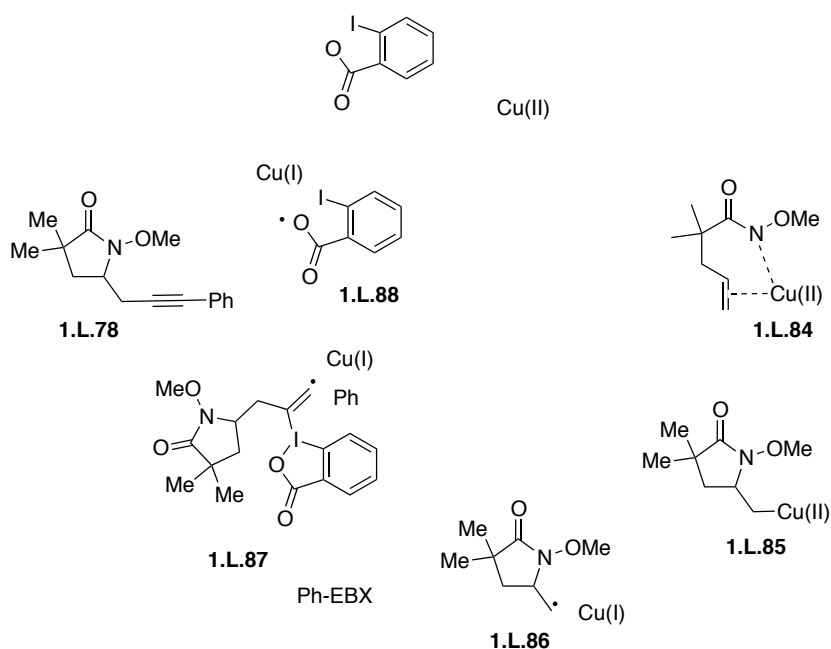


Schéma 29

Très récemment l'équipe de Han s'est inspirée de ces résultats pour développer une réaction d'oxycyngylation catalysée par le cuivre²⁹. A l'aide de 1 mol % de Cu(OTf)₂, une oxime β,γ-insaturée comportant un groupe phényle a été cyclisée en présence de Ph-EBX pour former l'oxazoline **1.L.89** avec un rendement de 73% (Schéma 30). La réaction tolère la présence d'un groupe hétéroaromatique comme en témoigne l'obtention de l'oxazoline **1.L.90** substituée par un thiophène (69%). En revanche, la présence d'un groupe alkyle semble préjudiciable puisque **1.L.91** n'a été isolée qu'avec un rendement de 22%. L'utilisation de TMS-EBX ou de *n*Bu-EBX a permis d'accéder aux produits de cyclisation **1.L.92** et **1.L.93** avec des rendements modestes de 55% et 35% respectivement.

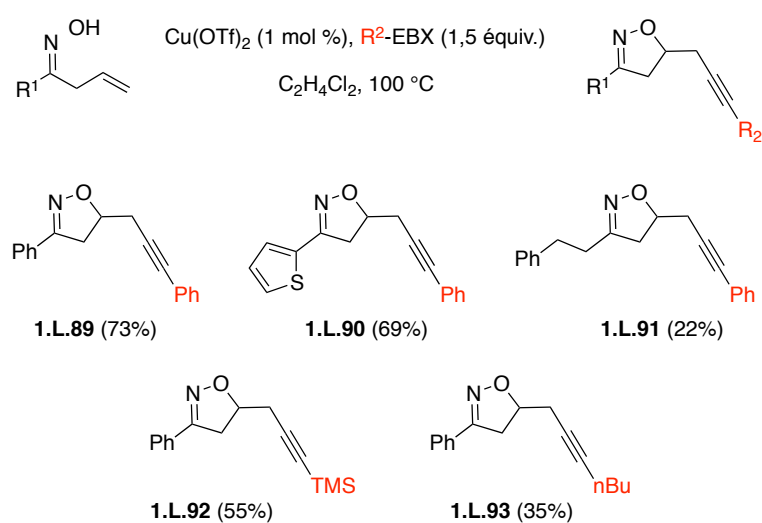


Schéma 30

Les auteurs ont proposé un mécanisme similaire à celui de Wang et Shen, faisant intervenir des intermédiaires radicalaires pour expliquer la formation de ces oxazolines (voir Schéma 29).

Les travaux de Wang et Shen et ceux de Han *et al.* montrent que les EBX peuvent réagir avec des radicaux carbonés. Ceux-ci peuvent être également générés à partir d'acides carboxyliques, qui sont des composés peu onéreux et facilement accessibles³⁰.

²⁹ Han, W.-J.; Wang, Y.-R.; Zhang, J.-W.; Chen, F.; Zhou, B.; Han, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2960–2963.

³⁰ Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Gooßen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.

I.2.4 Alcynylations décarboxylantes

Li, Cheng et leurs collaborateurs ont montré que des radicaux peuvent être générés à partir d'acides carboxyliques aliphatiques, à l'aide d'un sel d'argent comme catalyseur³¹. En utilisant le Ph-EBX comme donneur d'alcyne, l'alcynylation décarboxylante de l'acide adamantanoïque en présence de 10 mol % d'AgNO₃ et de persulfate de potassium comme oxydant du sel d'argent a permis de fournir l'alcyne **1.L.95** (R = Ph) avec un bon rendement de 77% (Schéma 31). Cependant, ces conditions ne sont pas efficaces lorsque le TIPS-EBX a été utilisé puisque le produit d'alcynylation correspondant n'a été isolé qu'avec un faible rendement de 10%.

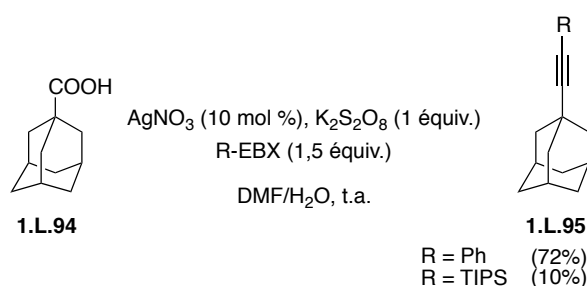


Schéma 31

En augmentant la charge catalytique du sel d'argent de 10 mol % à 30 mol % et en chauffant le milieu réactionnel à 50 °C dans un mélange CH₃CN/H₂O, **1.L.96** a été obtenu avec un rendement amélioré de 70% (Schéma 32). Dans les conditions optimisées, divers acides carboxyliques ont pu être transformés en alcynes. On notera que les acides primaires et secondaires réagissent aussi bien que les acides tertiaires dans ces conditions. Par ailleurs, la présence d'hétéroatomes en α de l'acide carboxylique a permis d'obtenir les produits d'alcynylation **1.L.100** et **1.L.101** avec de bons rendements (91% et 72% respectivement).

³¹ Liu, X.; Wang, Z.; Cheng, X.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14330–14333.

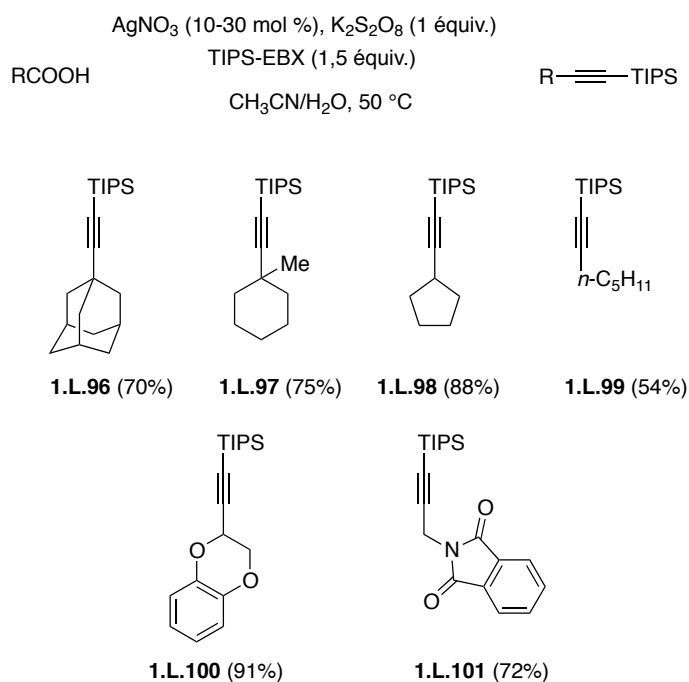


Schéma 32

Hashmi et Chen ont adopté des conditions similaires pour alcynyler des acides benzoïques α,α -difluorés³². Le même système catalytique (AgNO_3 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) a en effet permis d'obtenir l'alkyne difluoré **1.L.102** avec un rendement de 76% en présence de Ph-EBX. Les conditions réactionnelles tolèrent la présence d'un carbonyle sur le cycle aromatique (**1.L.103**, 67%), mais **1.L.104**, dont le noyau aromatique est substitué par un groupe nitro, sensible aux conditions radicalaires, n'a été isolé qu'avec un rendement de 44%. Diverses substitutions de l'EBX ont également été explorées. La présence d'un groupe *p*-trifluorométhyle phényle a conduit à l'alkyne **1.L.105** avec un rendement de 75% et l'utilisation du TIPS-EBX a permis d'obtenir **1.L.106** avec un rendement de 72%.

³² Chen, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2880–2882.

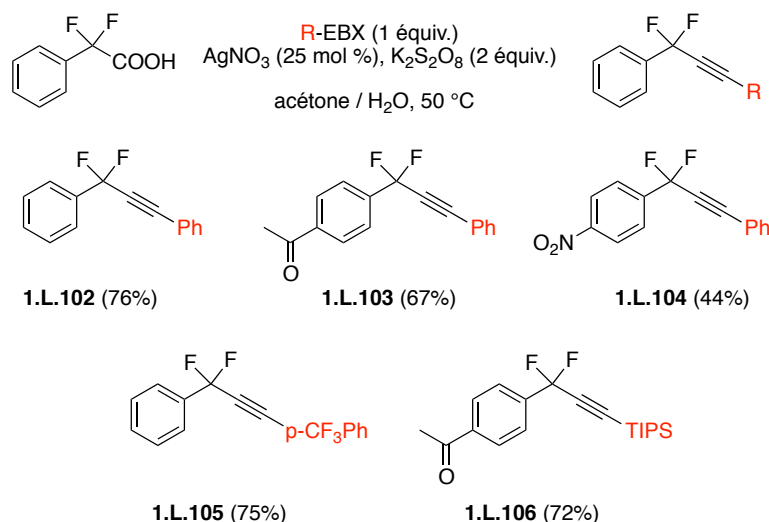
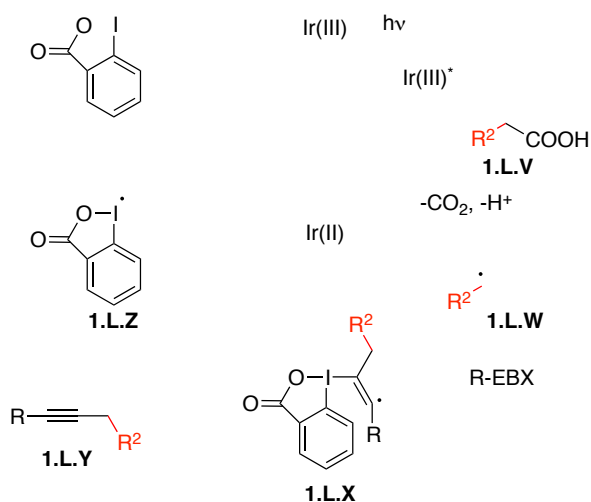


Schéma 33

En 2015, le groupe de Xiao et Lu³³ ainsi que le groupe de Waser³⁴ ont publié, de manière concomitante, une réaction d'alcynylation décarboxylante utilisant une activation lumineuse pour la production du radical intermédiaire. Ce procédé utilise la capacité d'un photocatalyseur organique ou métallique à absorber l'énergie lumineuse pour induire des transferts monoélectroniques. Les deux groupes ont utilisé le même photocatalyseur à base d'iridium(III). Sous activation lumineuse, le complexe d'iridium atteint un état excité Ir(III)* qui lui permet d'accepter un électron de l'acide carboxylique pour former, après décarboxylation, le radical **1.L.W** (Schéma 34). Comme précédemment, ce radical peut s'additionner sur la position α de l'EBX pour conduire au radical vinylique **1.L.X**. Le produit d'alcynylation **1.L.Y** est alors formé après β -élimination du radical iodé **1.L.Z** et ce radical peut régénérer le photocatalyseur lors d'un second transfert monoélectronique en formant le 2-iodobenzoate.

³³ Zhou, Q.-Q.; Guo, W.; Ding, W.; Wu, X.; Chen, X.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11196–11199.

³⁴ Le Vaillant, F.; Courant, T.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11200–11204.



Les résultats obtenus par les deux groupes sont assez proches : des acides carboxyliques aliphatiques ont été transformés en alcynes avec des rendements de 48% à 81% (Schéma 34). Par exemple l'alcynyl-cyclobutane **1.L.108** a été isolé avec un rendement de 53%. Des dérivés étherés, cycliques ou linéaires ont également été transformés en produits acétyléniques **1.L.109**, **114** et **115** avec de bons rendements. Les deux équipes se sont ensuite intéressées à la réactivité des acides aminés. La *N*-Boc glycine a été alcynylée pour fournir **1.L.110** et **116** avec des rendements de l'ordre de 70%. Les dérivés de la phénylalanine (**1.L.111**), de la leucine (**112**) et de la proline (**117**) ont également été obtenus avec des rendements de 90%.

• Lu, Xiao *et al.*³¹

• Waser *et al.*³²

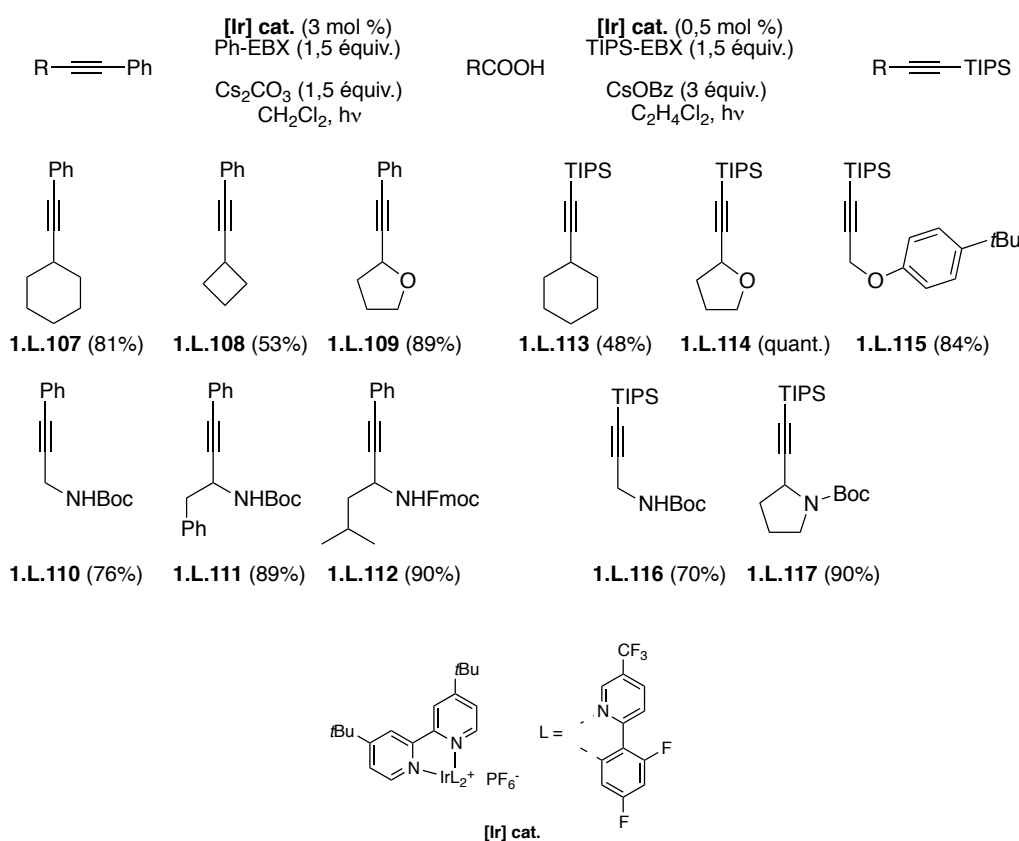


Schéma 35

Lu, Xiao et leurs collaborateurs ont de plus montré que, si la réaction était conduite sous atmosphère de CO (60 bars), les ynones **1.L.119** étaient obtenus avec des rendements allant de 42% à 90% (Schéma 36).

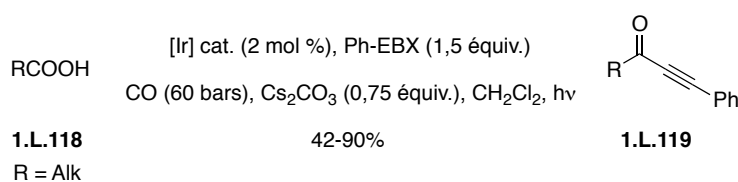


Schéma 36

De multiples méthodes existent donc pour introduire un alcyne sur un atome de carbone en utilisant les dérivés de benziodoxolones comme donneur d'alcyne. Ces composés d'iode hypervalent cycliques se sont révélés plus réactifs que les halogénures d'alcyne mais également plus stables que les alcynures d'iodonium.

Outre les C-alcynylations, les EBX ont également été utilisés comme agent d'alcynylation d'hétéroatomes.

1.3 ALCYNYLATION D'HÉTÉROATOMES

Le premier exemple d'alcynylation d'un hétéroatome a été l'alcynylation de thiols, rapporté par Frei et Waser³⁵. Au cours de l'optimisation des conditions réactionnelles, les auteurs ont identifié la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG) comme étant la base la plus performante en présence de TIPS-EBX, dans le THF. La réaction s'est avérée très rapide et des thiols aliphatiques aussi bien que des thiols aromatiques ont pu être alcynylés avec de bons rendements (Schéma 37).

Ainsi, le benzylthiol a été alcynylé pour fournir **1.L.120** avec un rendement de 99%. La présence d'un furane n'a pas gêné la réaction, permettant d'obtenir **1.L.121** avec un rendement de 97%. De même, une fonction acide carboxylique est tout à fait tolérée dans ces conditions et **1.L.122** a pu être isolé avec un rendement de 93%. En série thiophénol, la même tolérance à l'égard de groupes fonctionnels variés a été observée et les produits d'alcynylation ont tous été obtenus avec des rendements de l'ordre de 90%.

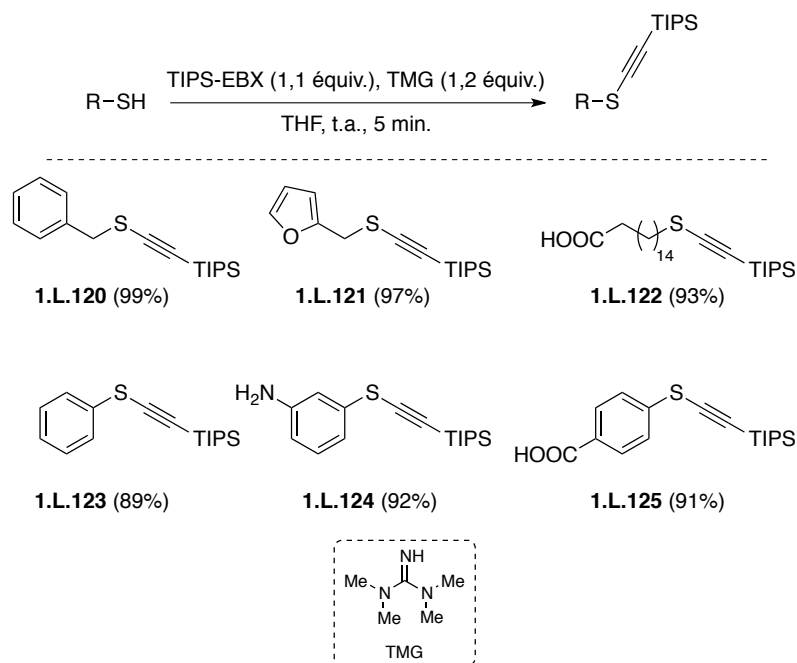


Schéma 37

³⁵ Frei, R.; Waser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9620–9623.

Les auteurs ont ensuite étendu le champ d'application de l'alcynylation aux thioglycosides ainsi qu'aux thioacides et à l'hydrogénosulfure de sodium (Schéma 38)³⁶. Avec des conditions adaptées à chaque substrat, tous les produits alcynylés ont été obtenus avec de bons rendements.

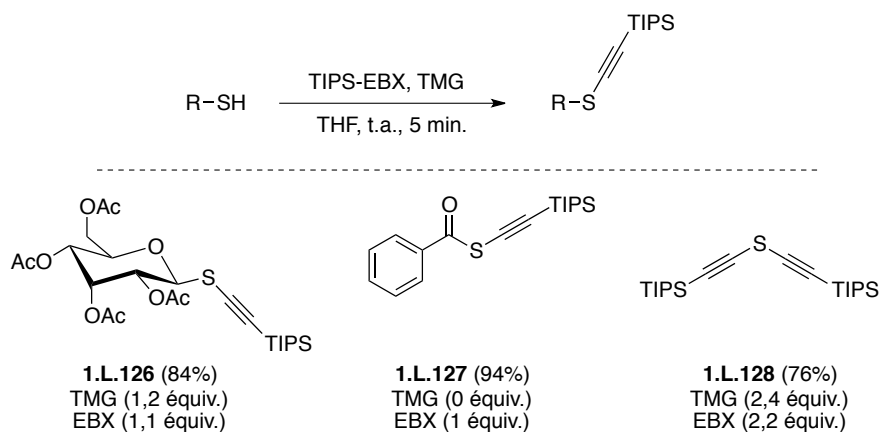


Schéma 38

En se basant sur les résultats obtenus lors de l'alcynylation de β -céto esters (Schéma 4, page 22), Waser et son équipe ont supposé que la réaction procédait par addition d'un thiolate, formé par déprotonation du thiol, sur la position β de l'alcyne de l'EBX. Cette étape mènerait à la vinylbenziodoxolone **1.L.AA** à partir de laquelle une élimination α et une migration 1,2 du groupe soufré ou du silicium mèneraient au produit d'alcynylation **1.L.AC**.

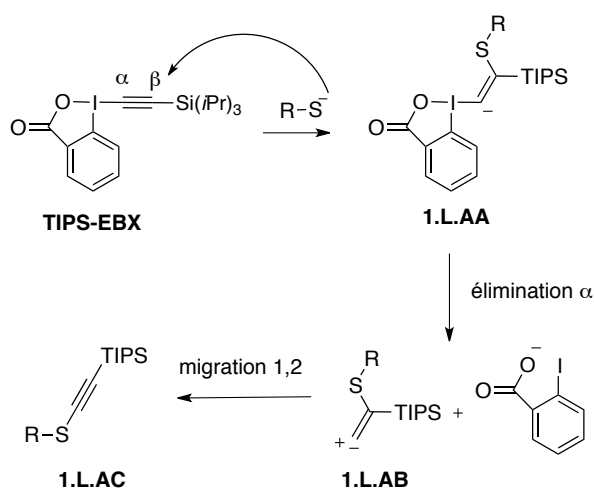


Schéma 39

Afin de vérifier cette hypothèse, des études computationnelles ont été menées. Cependant, les différences d'énergie entre les états de transition résultant de l'addition α ou

³⁶ Frei, R.; Wodrich, M. D.; Hari, D. P.; Borin, P.-A.; Chauvier, C.; Waser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16563–16573.

β se sont révélés être trop faibles pour permettre trancher quant à la régiosélectivité de l'addition.

Suite à ces travaux, Waser et Chen ont mis au point une méthode monotope de formation d'aryl alcynyle sulfones à partir de réactifs de Grignard³⁷ et de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide) (DABSO) comme donneur de SO₂ en se basant sur les résultats de Willis *et al.*³⁸. De tels composés avaient déjà été synthétisés par Stang et son équipe en faisant réagir des sulfonates d'aryles avec des triflates d'iodonium, mais la réaction était restée peu générale³⁹.

En utilisant des réactifs de Grignard commerciaux ou préparés, les auteurs ont synthétisés plusieurs aryle alcynyle sulfones *via* la formation d'un sulfinatate de magnésium intermédiaire (Schéma 40). En partant du bromure de tolyle magnésium, le produit d'alcynylation **1.L.129** a été isolé avec un rendement de 85%. Le cycle aromatique peut être substitué par des groupes électroattracteurs ou électrodonneurs comme le montre l'obtention de **1.L.130** et **1.L.131** avec des rendements de 85% et 79% respectivement. De même, un dérivé indolique a été utilisé pour fournir **1.L.132** avec un rendement de 72%. En revanche les motifs pyridines et pyrimidines, ainsi que l'utilisation de bromure de *n*-butyle magnésium n'ont pas permis d'accéder aux produits alcynylés souhaités.

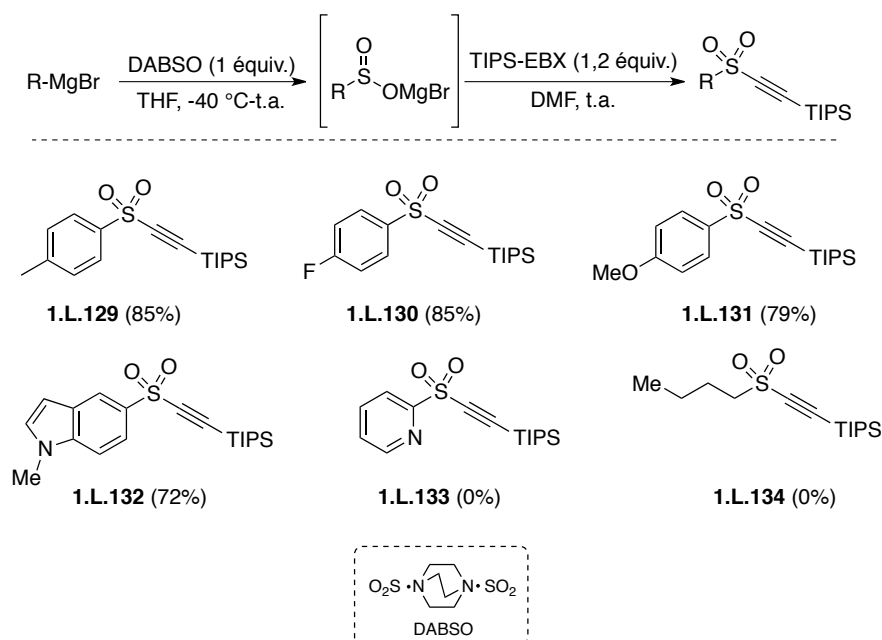


Schéma 40

³⁷ Chen, C. C.; Waser, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 736–739.

³⁸ Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Hennessy, A. J.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 150–153.

³⁹ Tykwinski, R. R.; Williamson, B. L.; Fischer, D. R.; Stang, P. J.; Arif, A. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5235–5237.

Les deux problèmes majeurs de cette méthode sont cependant la faible disponibilité commerciale des réactifs de Grignard ainsi que leurs fortes réactivité et/ou basicité, qui limitent la présence de groupes fonctionnels sensibles à ces conditions. Les auteurs ont alors proposé d'utiliser des halogénures d'aryles comme partenaires réactionnels et de procéder à l'étape de sulfonylation grâce à l'utilisation d'une catalyse au Pd(0). Cette réaction, décrite par Willis *et al.*, permet la formation d'un sulfinate d'ammonium intermédiaire qui peut ensuite être mis en réaction avec un électrophile⁴⁰. Des aryle alcynyle sulfones incorporant un alcool libre, un ester ou une cétone ont ainsi pu être synthétisées avec des rendements modestes (Schéma 41). On pourra cependant noter qu'aucun produit alcynylé ne comporte un motif hétéroaromatique.

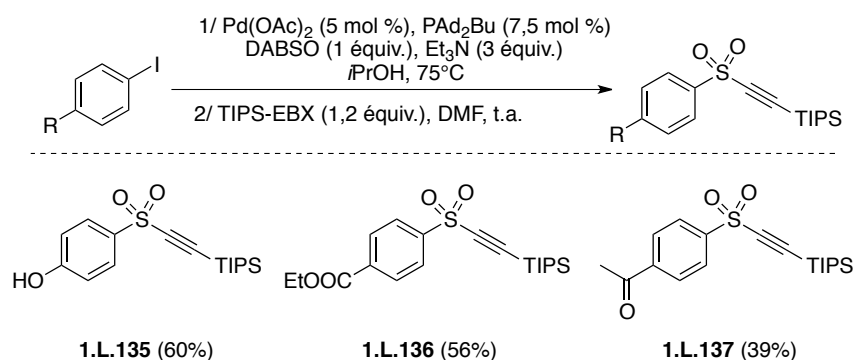


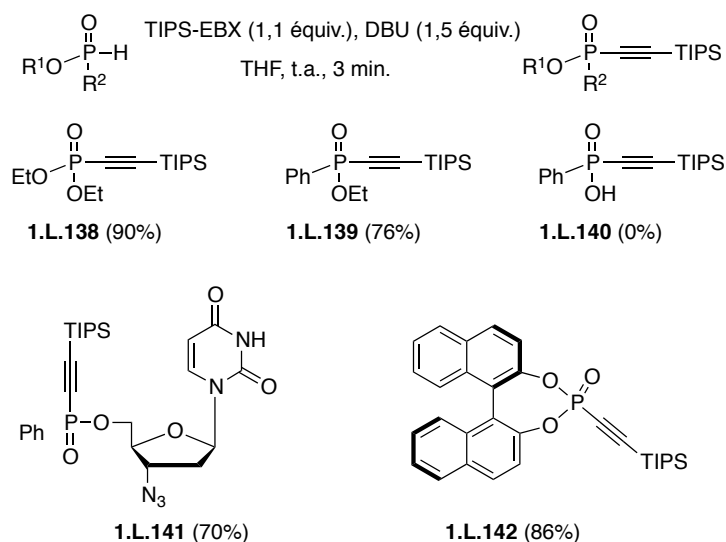
Schéma 41

Les mêmes auteurs ont rapporté l'alcynylation de dérivés phosphorés grâce au TIPS-EBX⁴¹. En présence de 1,4-diazabicycloundec-7-ène (DBU), le diéthylphosphite a été alcynylé pour produire **1.L.138** avec un excellent rendement de 90%. Dans les mêmes conditions, **1.L.139** a été obtenu avec un rendement de 76%. En revanche, l'acide phénylphosphinique n'a pas pu être converti en **1.L.140**. Des composés phosphorés plus complexes comme le dérivé de la zidovudine⁴² ou le BINOL-phosphite ont pour leur part été efficacement transformés en **1.L.141** et **1.L.142** avec des rendements de 70% et 86%.

⁴⁰ La sulfonylation d'aryles au Pd(0) a été décrite par Willis *et al.* : Emmett, E. J.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10204–10208.

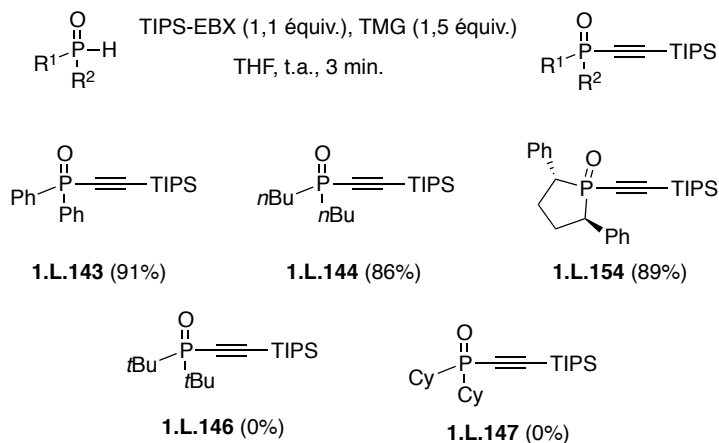
⁴¹ Chen, C. C.; Waser, J. *Chem Commun* **2014**, *50*, 12923–12926.

⁴² La zidovudine est un antirétroviral utilisé dans le traitement du VIH et du SIDA, Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St Clair, M. H.; Lehrman, S. N.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1985**, *82*, 7096–7100.



Sch\u00e9ma 42

En rempla\u00e7ant le DBU par la t\u00e9tram\u00e9thylguanidine (TMG), des oxydes de phosphines ont \u00e9galement pu \u00eatre alcynyl\u00e9s (Sch\u00e9ma 43). Par exemple, dans ces conditions, l'oxyde de diph\u00e9nylphosphine a \u00e9t\u00e9 transform\u00e9 en l'alcyne **1.L.143** avec un rendement de 91%. L'oxyde de di-(*n*-butyl)phosphine **1.L.144** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 86%, de m\u00eame que l'oxyde cyclique **1.L.145** (89%). On notera que les oxydes st\u00e9riquement encombr\u00e9s ne r\u00e9agissent pas dans ces conditions.



Sch\u00e9ma 43

I.4 CONCLUSION

Les éthynybenziodoxolones se sont donc révélées être de très bons donneurs d'alcyne électrophiles. Tout en gardant une forte réactivité, ces composés se sont montrés plus stables que les alcynures de triflate d'iodonium introduits par Stang *et al.* La chimie des EBX s'est donc considérablement développée pendant les dix dernières années, et, en particulier, de nombreuses méthodes d'alcynylations ont été mises au point. En partant de positions aliphatiques activées, d'aromatiques ou d'acides carboxyliques et en utilisant des conditions ioniques ou une catalyse métallique, une grande variété de dérivés carbonés ont été alcynylés avec succès, de même que des thiols ou des dérivés phosphorés. Ces méthodes peuvent être utilisées pour réaliser la dérivatisation de molécules biologiquement actives, soit pour moduler leur activité, soit pour permettre leur couplage à des motifs fluorophores pour l'étude de leur mécanisme d'action.

On notera cependant que ni les amines, ni les alcools n'ont pour le moment été impliqués dans des alcynylations avec les EBX. Si l'utilisation d'alcools mènerait à la formation d'éthers acétyléniques connus pour leur instabilité, l'utilisation d'amines (ou d'amides) permettrait la synthèse d'ynamines (ou d'ynamides), dont la synthèse et la réactivité ont déjà été très étudiées.

II Résultats : Alcynylation de sulfonamides et synthèse de tetrahydropyrazines

II.1 INTRODUCTION

Les ynamides, au contraire des ynamines, sont des molécules stables grâce à la présence d'un groupe électro-attracteur sur l'atome d'azote. Elles restent néanmoins réactives et leur intérêt réside en la présence de la triple liaison carbone-carbone possédant une position électrophile (carbone α) et une position nucléophile (carbone β) [Schéma 44]. Cette double réactivité a été l'objet de nombreuses études, et, par conséquent, la synthèse d'ynamides est abondamment documentée⁴³.

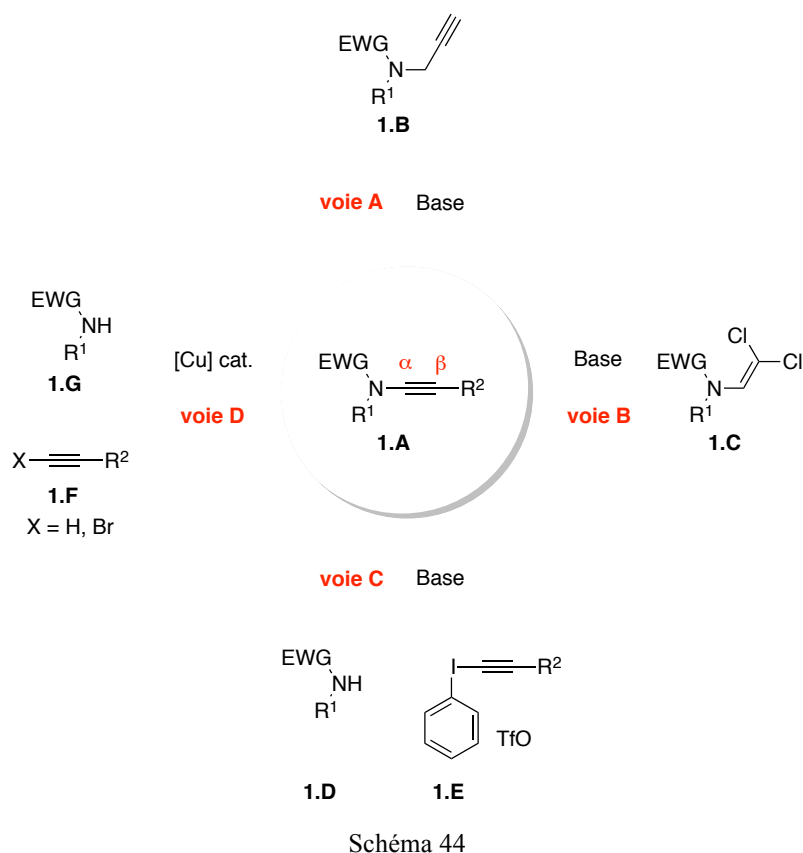
- **Synthèse d'ynamides**

A l'heure actuelle, les méthodes existantes pour réaliser la synthèse d'ynamides peuvent se classer en quatre grandes familles :

- L'isomérisation d'une amine propargylique **1.L.B** en présence d'une base (Schéma 44, voie A).
- Une réaction d'élimination appliquée à des halogéno-énamides initiée par une base forte. Les β,β -dichloroénamides **1.L.C** ont été les plus utilisées dans ce processus car facilement accessibles à partir du formamide correspondant et de nombreuses méthodes permettant d'accéder à des ynamides substitués ont été mises au point (Schéma 44, voie B).
- La réaction d'amines et de sels d'iodonium **1.L.E** *via* un carbène intermédiaire (Schéma 44, voie C).
- Le couplage entre un amide et un acétylénure de cuivre. Hsung *et al* ont ensuite montré qu'il était possible d'opérer un couplage croisé entre un amide

⁴³ Pour des revues sur la synthèse et la réactivité des ynamides, voir : (a) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106. (b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859. (c) Evano, G.; Michelet, B.; Zhang, C. *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20*, 648–664.

et un bromure d'alcyne **1.L.F** catalysé par le cuivre⁴⁴. La réaction a également été étendue aux alcynes terminaux (Schéma 44, voie D).



Ces réactions sont assez générales et permettent l'alcynylation de sulfonamides, d'amides ou de carbamates, dans des systèmes cycliques ou linéaires diversement substitués. Les ynamides ainsi formés peuvent être ensuite engagés dans de nombreuses transformations fonctionnelles⁴³ et peuvent servir d'éléments clé lors de la synthèse de produits naturels⁴⁵. Cependant, aucune méthode décrite jusqu'alors ne permet d'alcynyler sélectivement une amine par rapport à une autre amine.

Une méthode permettant l'alcynylation chimiosélective de diamines orthogonalement protégées permettrait de compléter l'arsenal pour la synthèse d'ynamides. C'est pourquoi nous nous sommes penchés sur la possibilité d'utiliser les EBX, pour permettre cette transformation (Schéma 45).

⁴⁴ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368–2369.

⁴⁵ Voir par exemple : (a) Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Zhang, X.; Huang, J.; Slafer, B. W.; Davis, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047–1050. (b) Alayrac, C.; Schollmeyer, D.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2009**, *12*, 1464.

A partir de ces diamines mono-alcynylés, il serait possible d'envisager la formation d'hétérocycles comportant deux atomes d'azotes (Schéma 45). Par exemple, on pourrait obtenir des amidines par cyclisation *5-exo-dig* ou des tétrahydropyrazines par cyclisation *6-endo-dig*. Ces hétérocycles possèderaient par ailleurs deux atomes d'azote orthogonalement protégés.

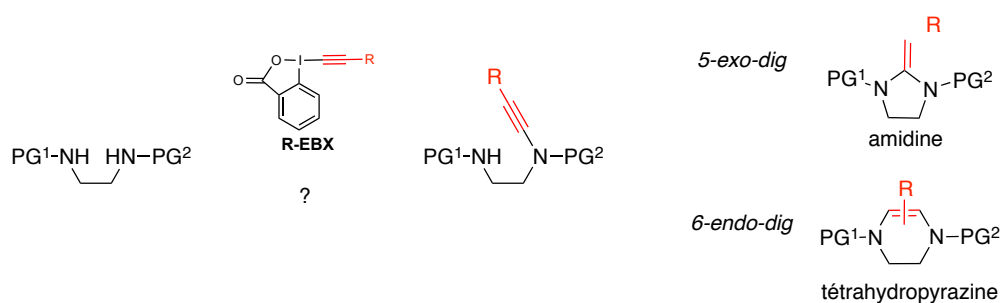


Schéma 45

- **Addition de nucléophiles azotés sur les ynamides**

Le développement d'une réaction de cyclisation *via* une addition intramoléculaire sur une ynamide nécessite d'appréhender la réactivité particulière de ce motif⁴³. Ainsi les ynamides peuvent, par exemple, permettre d'accéder à des énamides **1.J** hautement fonctionnalisés par addition nucléophile (Nu) en position α et addition d'un électrophile (E^+) en position β .

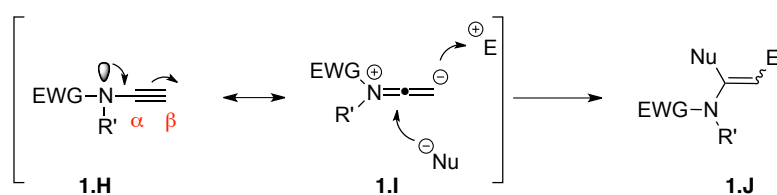


Schéma 46

L'addition intermoléculaire d'amines sur des ynamides a notamment été étudiée par les groupes de Skrydstrup⁴⁶ et d'Evano⁴⁷. Les deux groupes ont montré que, en présence de phosphate de potassium dans le toluène à chaud, des amides cycliques pouvaient s'additionner sur la position α d'une ynamide pour former des cétènes aminaux **1.3** (Schéma 47).

⁴⁶ Doolewerdt, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.

⁴⁷ Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454–4457.

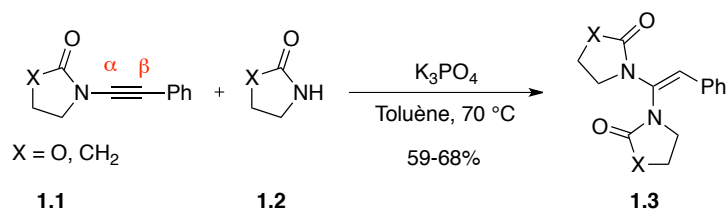


Schéma 47

Par ailleurs, le groupe de Dodd a rapporté l'addition intermoléculaire d'indoles sur la position β d'ynamides en présence d'une base⁴⁸ (Schéma 48). L'addition de l'indole s'effectue exclusivement par l'atome d'azote, conduisant ainsi à des oléfines (*Z*). Les auteurs ont indiqué que, si l'approche d'un anion indolique sur la position β de l'ynamide est contrintuitive, un état de transition correspondant à cette réactivité a toutefois été mis en évidence par calculs DFT. Le calcul des charges partielles a également révélé que la charge négative de l'intermédiaire **1.7** est principalement portée par le carbone α , grâce à l'effet électro-attracteur du groupe tosylé.

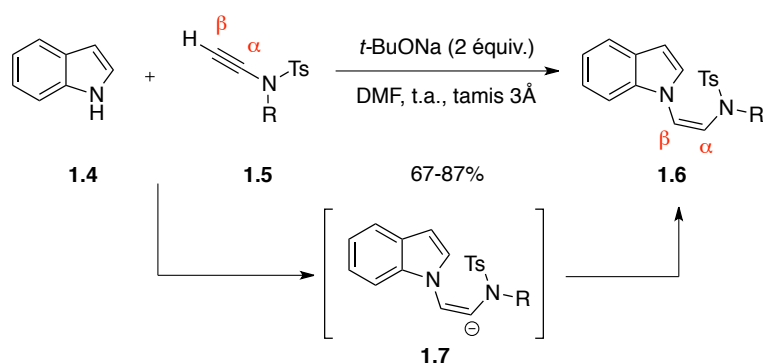


Schéma 48

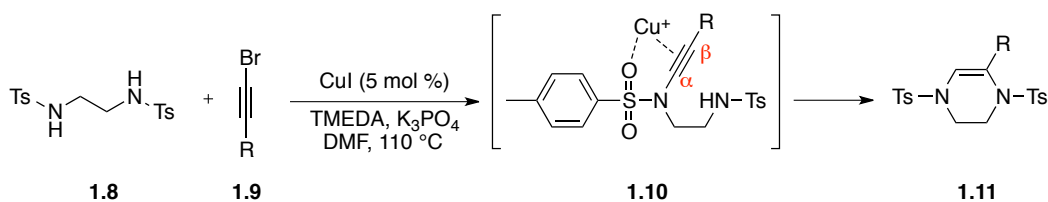
Très récemment, le groupe de Zhao⁴⁹ a étendu cette réaction à l'addition de diverses amines et amides sur des ynamides terminales dans des conditions similaires à celle de Dodd *et al.*

Urabe et ses collaborateurs ont eux observés l'addition intramoléculaire d'une amine tosylée sur la position β d'une ynamide (Schéma 49)⁵⁰. Ici, la régiosélectivité a été expliquée par l'utilisation d'un complexe de cuivre(I) qui pourrait activer la triple liaison et mener à la tétrahydropyrazine **1.11**. Un comportement similaire a également été évoqué par Evano *et al.*⁴⁷

⁴⁸ Hentz, A.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8333–8337.

⁴⁹ Peng, Z.; Zhang, Z.; Tu, Y.; Zeng, X.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2018**.

⁵⁰ Fukudome, Y.; Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1820–1821.

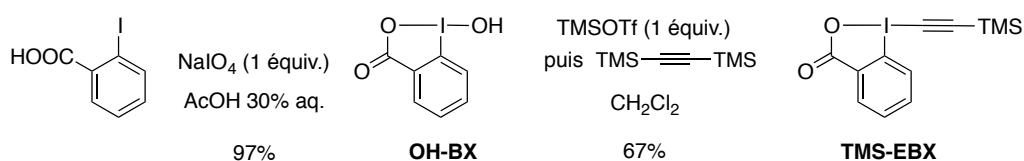


II.2 ALCYNYLATION CHIMIOSÉLECTIVE DE SULFONAMIDES

L'alcynylation chimiosélective de sulfonamides grâce à l'utilisation d'un EBX a tout d'abord été étudiée. La chimiosélectivité est un concept important en chimie organique : une réaction chimiosélective agit préférentiellement sur un groupe fonctionnel plutôt qu'un autre et permet ainsi de s'affranchir de l'utilisation de groupes protecteurs, menant ainsi à une économie d'étapes et d'atomes.

II.2.1 Synthèse du TMS-EBX

Le **TMS-EBX** a été synthétisé en suivant la procédure décrite par Waser *et al.*¹⁴ à partir de l'acide 2-iodobenzoïque. L'oxydation de cet acide par le periodate de sodium dans l'acide acétique dilué a conduit à l'hydroxybenziodoxolone **OH-BX** (Schéma 50). Ce composé d'iode hypervalent a ensuite été traité par le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) pour former un intermédiaire trifluorométhyle sulfonylé qui a été immédiatement mis en présence de bis(triméthylsilyl)acétylène pour obtenir, après traitement de la réaction, le **TMS-EBX** avec un rendement de 67% sur les deux étapes.



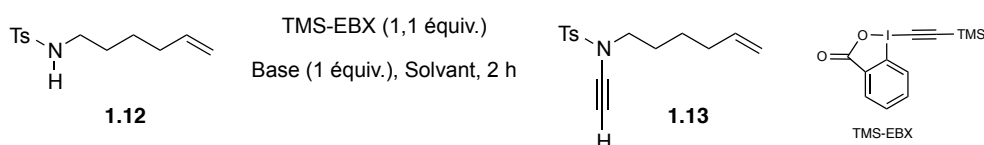
II.2.2 Optimisation des conditions opératoires pour l'alcynylation de sulfonamides

La mise au point des conditions opératoires pour former des ynamides à partir de sulfonamides a été réalisée et l'influence de la base et du solvant sur la réaction a été étudiée. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 2.

Le *N*-tosylhexénylamide **1.12** a été traité dans les conditions réactionnelles utilisées par Waser *et al.* pour réaliser l'alcynylation de β -céto esters. En présence de deux équivalents de TBAF et d'un équivalent de TMS-EBX dans le THF à 0 °C, l'ynamide désiré **1.13** a été obtenu avec un rendement de 50% (Tableau 2, entrée 1). Le remplacement du TBAF par K_2CO_3 dans le THF suivi de l'addition du TMS-EBX à température ambiante a fourni l'ynamide avec un rendement légèrement plus faible de 40% (Tableau 2, entrée 2). L'utilisation d'une base plus forte et plus soluble que le K_2CO_3 comme le *t*-BuOK a permis d'augmenter le rendement en ynamide **1.13** jusqu'à 79% (Tableau 2, entrée 3).

Le remplacement du THF par le toluène s'est avéré défavorable puisque le rendement en **1.13** a chuté à 41% (Tableau 1, entrée 4). En revanche, l'utilisation de dichlorométhane comme solvant a permis d'obtenir l'ynamide souhaité avec un excellent rendement de 93% (Tableau 2, entrée 5). L'emploi d'autres bases telles que K_2CO_3 et Et_3N dans ce solvant s'est avéré inefficace (Tableau 2, entrées 6 et 7). Lorsque le DMF a été utilisé comme solvant et NaH comme base, l'ynamide **1.13** a été isolé avec un rendement de 93% (Tableau 2, entrée 8).

Tableau 2



Entrée	Base	Solvant	T °C	Rdt (%)
1	TBAF (2 équiv.)	THF	0 à t.a.	50
2	K_2CO_3	THF	t.a.	40
3	<i>t</i> -BuOK	THF	t.a.	79
4	<i>t</i> -BuOK	Toluène	t.a.	41
5	<i>t</i> -BuOK	CH_2Cl_2	t.a.	93
6	K_2CO_3	CH_2Cl_2	t.a.	-
7	Et_3N	CH_2Cl_2	t.a.	< 5
8	NaH	DMF	t.a.	93

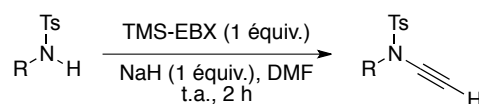
C'est ce dernier jeu de conditions (NaH, DMF, t.a.) qui a été utilisé pour étudier l'étendue de la réaction.

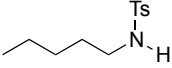
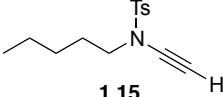
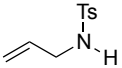
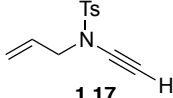
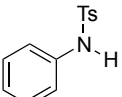
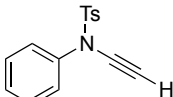
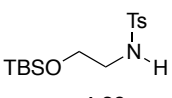
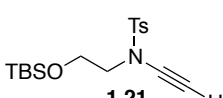
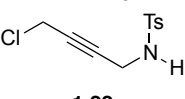
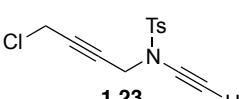

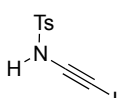
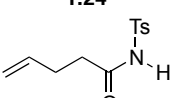
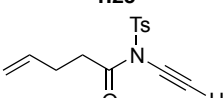
II.2.3 Généralisation de la réaction

Divers *N*-tosylamines ont été traitées dans les conditions précédemment optimisées (Tableau 3). Ainsi, la *N*-Ts pentylamine **1.14** a été efficacement alcynylée pour fournir l'ynamide **1.15** avec un rendement de 83%. La *N*-Ts allylamine **1.16** a fourni l'ynamide **1.17** avec un rendement de 78% et l'aniline *N*-tosylée **1.18** a conduit à **1.19** avec un rendement de 85%. De manière intéressante, le traitement du *N*-Ts, *O*-TBS aminoéthanol **1.20** a permis d'isoler exclusivement l'ynamide **1.21** avec un rendement de 67%. Dans les mêmes conditions, la *N*-Ts propargylamine **1.22** s'est révélée instable et l'ynamide correspondant **1.23** n'a été formé qu'avec un rendement de 37%. Cependant ce résultat est peu surprenant compte tenu des possibles réactions d'élimination et/ou d'isomérisation dues à la présence de l'atome de chlore et du motif propargyle.

On pourra noter que la tosylamine **1.24** n'a pas été convertie en l'ynamide **1.25** correspondant. De même, le *N*-Ts pentènamide **1.26** n'a pas réagi dans ces conditions, et seule la dégradation du TMS-EBX a été observée, même lorsque la réaction a été menée à 0°C. La délocalisation du doublet de l'azote due à la présence du carbonyle pourrait être à l'origine de cette absence de réactivité. La nucléophilie de l'amide serait alors sévèrement diminuée, empêchant l'alcynylation.

Tableau 3

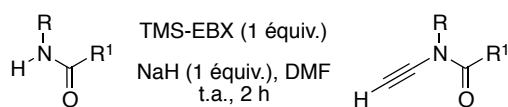


Entrée	Amine	Ynamide	Rendement (%)
1	 1.14	 1.15	83
2	 1.16	 1.17	78
3	 1.18	 1.19	85
4	 1.20	 1.21	67
5	 1.22	 1.23	37
6	 1.24	 1.25	0 (pas de conversion)
7	 1.26	 1.27	0 (pas de conversion)

II.2.3.1 Mise en évidence de la chimiosélectivité

Les conditions réactionnelles permettant l'alcynylation de *N*-tosylamides ont ensuite été appliquées à divers amides et carbamates. Ainsi, que la pentylamine ait été protégée sous forme de benzoyle (**1.28**, Bz), de *t*-butylcarbamate (**1.29**, Boc) ou de benzyloxycarbamate (**1.30**, Cbz), les ynamides correspondants n'ont jamais été obtenus et aucune conversion des produits de départ n'a été observée. De même, l'isoxazolidinone **1.31** et le succinimide **1.32** n'ont pas réagi dans ces conditions.

Tableau 4



Entrée	Amine	Ynamide	Rendement (%)
1	 1.28		Pas de conversion
2	 1.29		Pas de conversion
3	 1.30		Pas de conversion
4	 1.31		Pas de conversion
5	 1.32		Pas de conversion

Suite à ces résultats, un mélange équimolaire de *N*-Ts allylamine **1.16** et de *N*-Cbz-pentylamine **1.30** a été traité par deux équivalents de NaH dans le DMF puis un équivalent de TMS-EBX a été ajouté au milieu réactionnel (Schéma 51). Seul la tosylamine **1.5** a réagi pour fournir l'ynamide **1.17** avec un rendement moyen de 33%. Il est important de noter qu'aucune trace de l'ynamide **1.33** issu de l'alcynylation du carbamate **1.30** n'a été détectée.

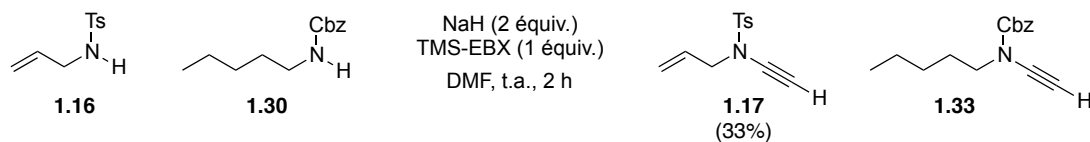


Schéma 51

Lorsque la diamine **1.23** orthogonalement protégée par un groupe tosylo et un groupe Boc a été traitée par un équivalent de NaH et un équivalent de TMS-EBX, l'ynamide **1.24** résultant de la seule alcynylation de la sulfonamide a été obtenue avec un très bon rendement de 88%.

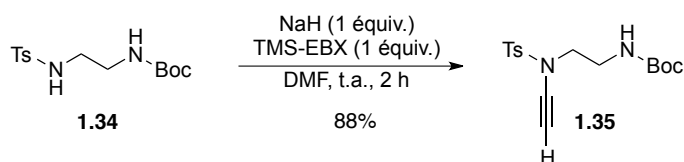


Schéma 52

L'ensemble de ces résultats montre donc que le traitement d'amides par NaH et TMS-EBX permet l'alcynylation chimiosélective de sulfonamines par rapport aux amides et carbamates. Ce résultat pourrait être notamment expliqué par une plus faible nucléophilie des amides par rapport aux sulfonamines.

Suite à l'obtention de **1.35**, la synthèse d'hétérocycles comportant deux atomes d'azote a été envisagée (Schéma 45, page 53).

II.3 SYNTHÈSE DE TÉTRAHYDROPYRAZINES

Lorsque le β -amido ynamide **1.35** a été mis en réaction avec quatre équivalents de phosphate de potassium dans le DMF à 110 °C^{46,47}, et en l'absence de métal, la formation de la tétrahydropyrazine **1.36** a effectivement été observée. *A contrario*, aucune trace de l'imidazoline **1.37** n'a été identifiée. Lorsque le *t*-BuOK a été utilisé comme base au reflux du toluène, la même tétrahydropyrazine **1.36** a pu être isolée avec un rendement de 53% (Schéma 53).

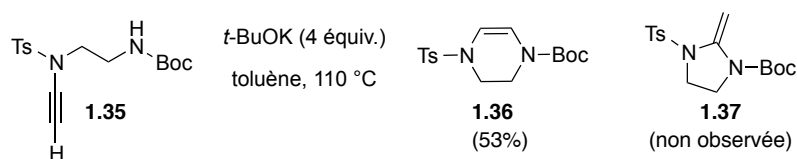


Schéma 53

Lors de l'étude de la réaction d'alcynylation, nous avons montré que le système *t*-BuOK/toluène permettait la formation d'ynamide en utilisant le TMS-EBX comme donneur d'alcyne (Tableau 2, entrée 4 ; page 56). Une réaction monotope de formation de tétrahydropyrazines à partir de diamines orthogonalement protégées a alors été envisagée.

Lorsque la diamine orthogonalement protégée **1.34** a été mise en présence de TMS-EBX et de quatre équivalents de *t*-BuOK au reflux du toluène pendant 2 h, la tétrahydropyrazine **1.36** a été isolée avec un rendement de 53%.

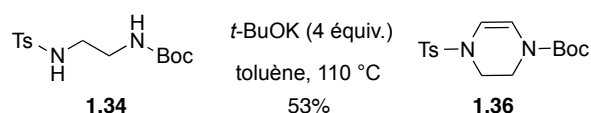


Schéma 54

Cette réaction monotope constitue une approche aisée pour la synthèse de tétrahydropyrazines. L'orthogonalité de la protection des deux atomes d'azote est un atout qui pourrait permettre la fonctionnalisation régiosélective de l'hétérocycle.

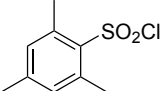
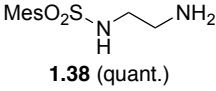
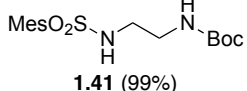
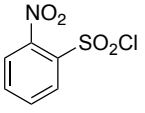
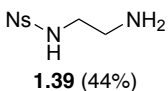
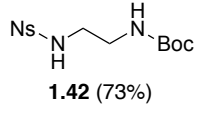

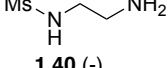
L'influence des groupes protecteurs portés par les fonctions amines sur le déroulé de la réaction a donc été étudiée.

II.3.1 Synthèse de diamines orthogonalement protégées

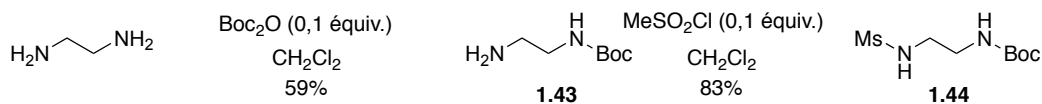
Plusieurs *N*-sulfonyl-*N'*-Boc diamines ont été tout d'abord synthétisées. Le diaminoéthane a été traité par différents chlorures de sulfonyle (0,1 équiv.) en présence de triéthylamine (1,1 équiv.) dans le dichlorométhane pour fournir les diamines monoprotégées correspondantes **1.K**. Ces dernières ont ensuite été mises en réaction avec du Boc₂O (1,1 équiv.) afin de former les *N*-sulfonyl-*N'*-Boc diamines **1.L** souhaitées. Ainsi, la réaction du diaminoéthane avec le chlorure de mésitylsulfonyle a permis d'isoler la *N*-mésityle amine **1.38** de manière quantitative. La protection de la seconde fonction amine par le groupe Boc a fourni la diamine orthogonalement protégée **1.41** avec un excellent rendement de 99% (Tableau 5, entrée 1). De même, l'utilisation du chlorure de 2-nitrophénylesulfonyle (nosyle, -Ns) a mené à la diamine *N*-nosylée **1.39** avec un rendement de 44% qui a ensuite été transformée en la *N*-nosyl-*N'*-Boc diamine **1.42** avec un bon rendement de 73% (Tableau 5, entrée 2). En revanche, l'utilisation du chlorure de méthylsulfonyle (mésyle, -Ms) s'est avérée inefficace dans ces conditions et la *N*-mésyle amine **1.40** n'a pas pu être isolée (Tableau 5, entrée 3).

Tableau 5

$$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{RSO}_2\text{Cl (0,1 \text{ \u00e9quiv.)}, \text{Et}_3\text{N (1,1 \text{ \u00e9quiv.)}}} \text{RO}_2\text{S}-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \text{ (1.K)} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{Boc}_2\text{O (1,1 \text{ \u00e9quiv.)}, \text{Et}_3\text{N (1,1 \text{ \u00e9quiv.)}}} \text{RO}_2\text{S}-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{Boc} \text{ (1.L)}$$

Entr\u00e9e	RSO ₂ Cl	1.D (Rdt)	1.E (Rdt)
1		 1.38 (quant.)	 1.41 (99%)
2		 1.39 (44%)	 1.42 (73%)
3		 1.40 (-)	-

La strat\u00e9gie inverse a alors \u00e9t\u00e9 adopt\u00e9e pour acc\u00e9der \u00e0 la *N*-m\u00e9syl-*N'*-Boc diamine. Le diamino\u00e9thane a \u00e9t\u00e9 mis en r\u00e9action avec 0,1 \u00e9quivalent de Boc₂O dans le dichlorom\u00e9thane afin de fournir la *N*-Boc diamine **1.43** avec un rendement de 59% (Sch\u00e9ma 55). Cette diamine a ensuite \u00e9t\u00e9 trait\u00e9e par du chlorure de m\u00e9thylsulfonyle pour donner la diamine orthogonalement prot\u00e9g\u00e9e **1.44** avec un bon rendement de 83%.



Sch\u00e9ma 55

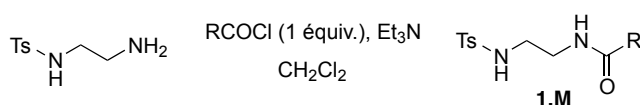
Les substrats *N*-tosyl\u00e9s **1.M** ont pour leur part \u00e9t\u00e9 form\u00e9s \u00e0 partir du *N*-tosyldiamino\u00e9thane commercialement disponible. La seconde fonction amine a \u00e9t\u00e9 transform\u00e9e en amide par r\u00e9action avec un chlorure d'acyle en pr\u00e9sence de tri\u00e9thylamine.

Ainsi, l'utilisation de chlorure de benzoyle a permis d'obtenir le diamide **1.45** avec un rendement de 29% (Tableau 6, entr\u00e9e 1). La protection de la seconde fonction amine par les groupements *p*-nitrobenzoyle et 3,4-dichlorobenzoyle a fourni les diamides **1.46** et **1.47** souhait\u00e9s avec des rendements de 80% et 93% respectivement (Tableau 6, entr\u00e9es 2 et 3). L'utilisation du chlorure de pyridinoyl n'a men\u00e9 au diamide **1.48** qu'avec un rendement modeste de 32% (Tableau 6, entr\u00e9e 4)⁵¹. Des chlorures d'acides non aromatiques ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s. Le chlorure d'octanoyl et le chlorure d'isobutanoyl ont permis

⁵¹ Le chlorure de pyridinoyl a \u00e9t\u00e9 obtenu sous forme de son sel d'hydrochlorure par r\u00e9action de l'acide picolinique avec du chlorure de thionyle et utilis\u00e9 directement sans purification. Voir Partie Exp\u00e9rimentale.

d'isoler les diamides **1.49** et **1.50** correspondants avec un rendement identique de 60% (Tableau 6, entrées 5 et 6).

Tableau 6



Entrée	RCOCl	1.F	Rdt (%)
1			29
2			80
3			93
4			32
5			60
6			60

Enfin, le diamide **1.51** a été formé selon une méthode mise au point au laboratoire utilisant le XTalFluor-E comme agent de couplage⁵². Le *N*-tosyldiaminoéthane a été mis en réaction avec l'acide cyclopentanecarboxylique en présence de XTalFluor-E dans le THF et l'amide **1.51** a été obtenu avec un rendement de 60% (Schéma 56).

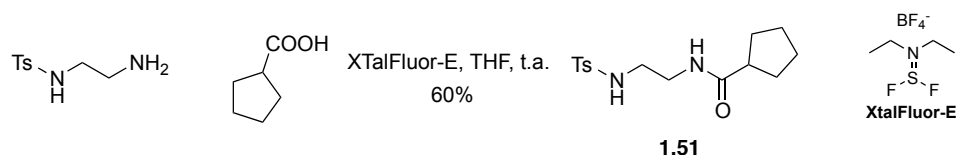


Schéma 56

La *N*-Ts, *N'*-Bn diamine **1.52** a été également synthétisée à partir du *N*-tosyléthylènediamine par amination réductrice en utilisant le benzaldéhyde (Schéma 57). La diamine **1.52** a alors été obtenue avec un rendement de 84%.

⁵² Orliac, A.; Gomez Pardo, D.; Bombrun, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 902-905.

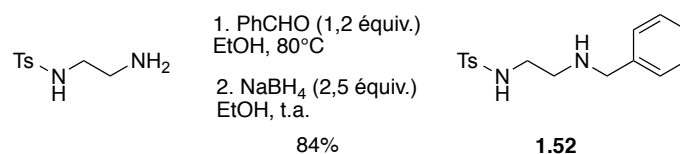


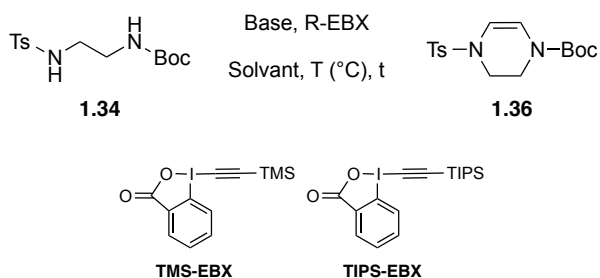
Schéma 57

II.3.2 Réaction monotope - Optimisation des conditions réactionnelles

Afin d'effectuer la synthèse monotope de tétrahydropyrazines, les conditions réactionnelles ont été étudiées et optimisées. En utilisant deux équivalents de *t*-BuOK au lieu de quatre, le rendement en **1.26** a chuté à 31%, probablement à cause de la faible solubilité de la base dans le toluène (Tableau 7, entrée 2). Dans le dichlorométhane ou le THF comme solvant, le rendement en tétrahydropyrazine est resté faible (Tableau 7, entrée 3 & 4). En revanche, lorsque la réaction a été menée dans le DMF à t.a., un rendement de 56% en **1.26** a été obtenu (Tableau 7, entrée 5). L'augmentation de la quantité de base s'est avérée préjudiciable à la réaction puisqu'un faible rendement de 31% en tétrahydropyrazine a été obtenu, probablement dû au fait que le TMS-EBX est sensible à un excès de base (Tableau 7, entrée 6). L'utilisation de NaH comme base (2 équiv.) dans le DMF a mené au même résultat que celui obtenu avec le *t*-BuOK (Tableau 7, entrée 7). Enfin, le TIPS-EBX a également été évalué comme donneur d'alcyne. Le rendement isolé en **1.26** a été équivalent à celui obtenu avec le TMS-EBX, mais 24 heures de réaction ont été nécessaires au lieu de deux (Tableau 7, entrée 8).

Pour des raisons de facilité de mise en œuvre, l'utilisation du NaH a été préférée à celle du *t*-BuOK.

Tableau 7



Entrée	R-EBX	Base	Équivalents de base	Solvant	T (°C)	temps (h)	Rdt (%)
1	TMS-EBX	<i>t</i> -BuOK	4	Toluène	110	2	53
2	TMS-EBX	<i>t</i> -BuOK	2	Toluène	110	2	31
3	TMS-EBX	<i>t</i> -BuOK	2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	-
4	TMS-EBX	<i>t</i> -BuOK	2	THF	t.a.	2	17
5	TMS-EBX	<i>t</i> -BuOK	2	DMF	t.a.	2	56
6	TMS-EBX	<i>t</i> -BuOK	4	DMF	t.a.	2	31
7	TMS-EBX	NaH	2	DMF	t.a.	2	56
8	TIPS-EBX	NaH	2	DMF	t.a.	24	56

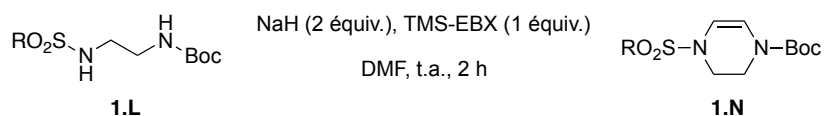
Avec ces conditions optimisées en main, l'influence des groupes protecteurs de la diamine sur la formation des tétrahydropyrazines a été étudiée.

II.3.3 Généralisation de la réaction

II.3.3.1 Réactivité des *N*-sulfonyle-*N'*-Boc diamine

La présence d'un groupe mésitylsulfonyle est compatible avec la formation de la tétrahydropyrazine puisque **1.53** a été isolée avec un rendement de 51% (Tableau 8, entrée 1). En revanche, la présence d'un groupe nosyle sur la diamine **1.42** n'a permis d'obtenir le produit **1.54** qu'avec un rendement de 38% (Tableau 8, entrée 2). De même, lorsque la diamine porte un groupe mésyle la tétrahydropyrazine **1.55** n'a été isolée qu'avec un rendement de 26% (Tableau 8, entrée 3).

Tableau 8

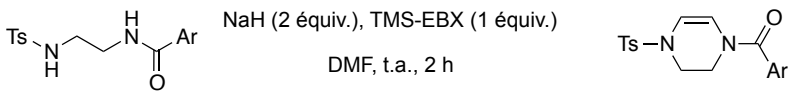


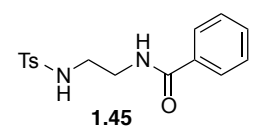
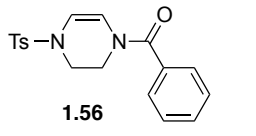
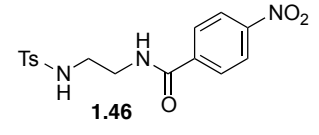
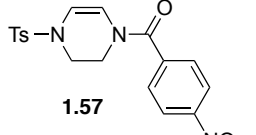
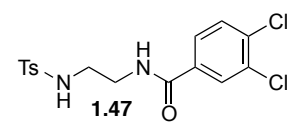
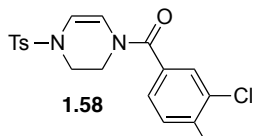
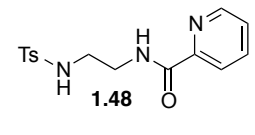
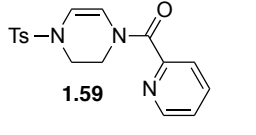
Entr\u00e9e	Diamine	T\u00e9trahydropyrazine	Rendement (%)
1	 1.41	 1.53	51
2	 1.42	 1.54	38
3	 1.44	 1.55	26

II.3.3.2 R\u00e9activit\u00e9 des *N*-tosyl,*N'*-benzoyle diamines

Le remplacement du *N*-Boc par un groupe *N*-benzoyle a entra\u00een\u00e9 une l\u00e9g\u00e8re chute du rendement en t\u00e9trahydropyrazine, puisque **1.56** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9e avec un rendement 46% (Tableau 9, entr\u00e9e 1). La substitution du motif aromatique par un groupe \u00e9lectro-attracteur (*p*-NO₂) comme dans **1.46** a donn\u00e9 un r\u00e9sultat similaire (51%). La pr\u00e9sence de deux atomes de chlore sur le noyau aromatique a provoqu\u00e9 une forte baisse du rendement en t\u00e9trahydropyrazine puisque le produit **1.58** n'a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 qu'avec un rendement de 29% (Tableau 9, entr\u00e9e 3). L'emploi d'un groupe *N*-pyridinoyl n'a pas permis une augmentation du rendement en t\u00e9trahydropyrazine : le produit attendu **1.59** n'a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 qu'avec un rendement de 32% (Tableau 9, Entr\u00e9e 4).

Tableau 9



Entrée	Diamine	Tétrahydropyrazine	Rendement (%)
1	 1.45	 1.56	46
2	 1.46	 1.57	51
3	 1.47	 1.58	29
4	 1.48	 1.59	32

II.3.3.3 Réactivité des *N*-tosyl,*N'*-alcanoyl diamines

La réactivité des diamines *N*-tosylées possédant un groupe *N'*-alcanoyl a ensuite été examinée dans ces conditions. La *N*-Ts, *N*-octanoyl diamine **1.49** a mené à la tétrahydropyrazine correspondante **1.60** avec un bon rendement de 67% (Tableau 10, entrée 1). De même, la tétrahydropyrazine **1.61** provenant de la *N*-Ts, *N'*-cyclopentanoyl diamine **1.51** a été isolée avec 70% de rendement (Tableau 10, entrée 2). Le meilleur résultat a été obtenu avec l'amide isobutyrique **1.50** puisqu'un rendement de 83% en **1.62** a été obtenu (Tableau 10, entrée 3).

Tableau 10

Entrée	Diamine	Tétrahydropyrazine	Rendement (%)
1	 1.49	 1.60	67
2	 1.51	 1.61	70
3	 1.50	 1.62	83

Finalement, la *N*-Ts, *N'*-Bn diamine **1.49** a également pu être transformée en la tétrahydropyrazine correspondante **1.60** qui a été isolée avec un rendement de 62%, moyennant un traitement basique aqueux avant extraction, pour éliminer toute trace d'acide susceptible de favoriser la dégradation de l'énamine (Schéma 58).

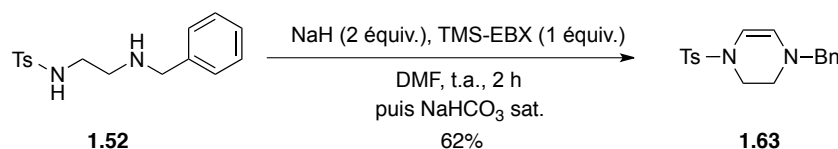


Schéma 58

II.3.3.4 Rationalisation

L'ensemble de ces résultats montre que la nature des substituants électroattracteurs sur les deux atomes d'azote a une forte influence sur l'alcynylation/cyclisation des diamines *N,N'*-diprotégées.

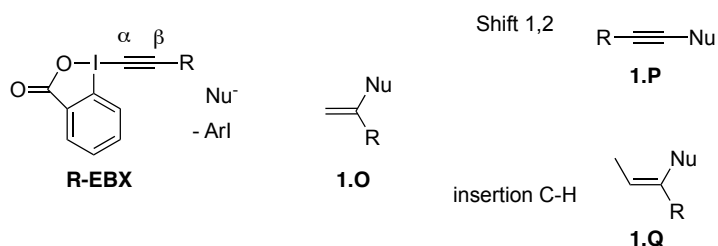
L'alcynylation chimiosélective des sulfonamides par rapport aux amides a été expliquée par la différence de nucléophilie entre les deux atomes d'azote, les amides étant moins nucléophiles à cause d'une délocalisation des électrons de l'amidure dans le carbonyle. Dans le cas de la formation des tétrahydropyrazines cette désactivation ne doit cependant pas être trop importante afin que l'attaque nucléophile de l'amide sur l'ynamide intermédiaire puisse avoir lieu. Nous avons pu observer que l'introduction de groupes désactivants (Tableau 9, entrées 3 et 4) est défavorable à la cyclisation et entraîne une baisse de rendement en

tétrahydropyrazine. Au contraire, lorsque des groupes inductifs donneurs, tels que des groupes alkyles, ont été utilisés le rendement en tétrahydropyrazine a augmenté en même temps que la nucléophilie de l'amide (Tableau 10).

Il s'agit donc d'avoir un bon compromis entre la désactivation de l'atome d'azote et sa nucléophilie. La désactivation doit être assez forte pour avoir une chimiosélectivité avec le TMS-EBX, mais le caractère nucléophile de l'amide doit être suffisamment fort pour permettre la cyclisation.

II.3.3.5 Mécanisme

Le comportement des alcynes de triflate d'iodonium vis-à-vis des attaques nucléophiles a été étudié par le groupe de Hsung et les auteurs ont proposé la formation d'un carbène intermédiaire⁵³, dont l'existence a été étayée par plusieurs exemples d'insertion dans des liaisons C-H⁵⁴. L'équipe de Waser a montré par marquage au carbone 13 que les EBX réagissait de manière équivalente, et que l'attaque d'un nucléophile en l'absence d'activation extérieure avait préférentiellement lieu sur le carbone β de la triple liaison. Le carbène intermédiaire **1.O** pourrait ensuite subir une migration 1,2 du groupe R pour former le composé acétylénique **1.P** (Schéma 59). La faculté du carbène à s'insérer dans des liaisons C-H pour former des composés de type **1.Q** plutôt que de subir un réarrangement est liée au pouvoir migratoire du groupement R. Plus le groupe R sera un mauvais groupe migrant, plus la possibilité d'insertion du carbène sera importante. Dans le cas d'un groupe silylé (R = SiR₃), la migration 1,2 est généralement un phénomène rapide.



Afin de pouvoir proposer un mécanisme réactionnel expliquant la formation des tétrahydropyrazines, plusieurs résultats sont à prendre en compte :

- Quand le TMS-EBX a été utilisé comme donneur d'alcyne, seules les ynamides terminales ont été obtenues. On peut supposer qu'une ynamide

⁵³ Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10927-10966.

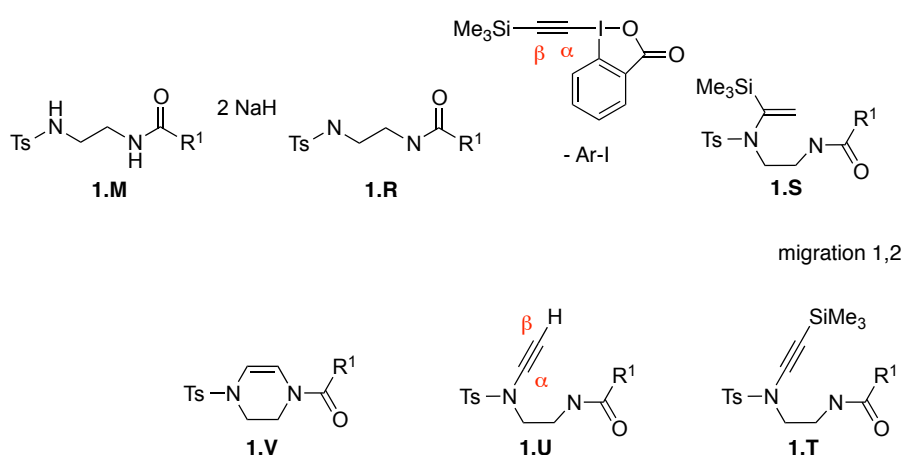
⁵⁴ Voir par exemple : Ochiai, M.; Kunishima, M.; Nagao, Y.; Fuji, K.; Shiro, M.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8281-8283. et Kitamura, T.; Tsuda, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5375-5376.

silylée est intermédiairement formée, mais que le groupe triméthylsilyle est extrêmement labile dans les conditions basiques^{55,16} ;

- lorsque la *N*-Ts, *N'*-Boc diamine **1.34** a été traitée par un équivalent de base en présence de TMS-EBX, le produit de monoalcylation **1.35** a été exclusivement obtenu avec un rendement de 88%, suggérant que l'insertion du carbène intermédiaire dans la liaison NH est lente par rapport à la migration 1,2 du groupe silylé ;
- enfin, dans les conditions de cyclisation, seule la formation de cycles à 6 chaînons a été observée. Aucune trace de cycles à 5 chaînons n'a été détectée.

A partir de ces constatations, on peut alors proposer le mécanisme suivant (Schéma 60) :

La double déprotonation du diamide de départ mènerait au bis-amidure **1.R**, et une addition nucléophile de l'amidure tosylé sur la position β de l'EBX pourrait avoir lieu pour conduire au carbène intermédiaire **1.S**. Après migration 1,2 du groupe silylé puis désilylation, l'ynamide terminale **1.T** pourrait être formé. Le second amidure pourrait alors s'additionner en position β grâce à l'effet électroattracteur du groupe *N*-tosyle comme l'ont suggéré Dodd *et al.*⁴⁸ pour former la tétrahydropyrazine **1.V**.



⁵⁵ Nielsen, M. B.; Diederich, F. *Synlett* **2002**, 2002, 0544–0552.

II.3.4 Fonctionnalisation des tétrahydropyrazines

Les tétrahydropyrazines peuvent être décrite comme un motif "ènediamide"⁵⁶ cyclique. Les énamides ont été largement étudiées, aussi bien pour leur synthèse que pour leur réactivité⁵⁷. A l'instar de la triple liaison des ynamides, le carbone α des énamides est électrophile et le carbone β est nucléophile.

Dans le cas des tétrahydropyrazines, la présence de deux amides vicinaux sur la double liaison C=C rend sa réactivité difficile à prévoir et, en conséquence, peu de méthodes de fonctionnalisation ont été décrites dans la littérature. On peut cependant évoquer les méthodes d'arylation intramoléculaire décrites par Bartlett⁵⁸ et StHilaire⁵⁹ pour accéder à des analogues du praziquantel, un antiparasitaire notamment utilisé comme vermifuge chez l'homme ou l'animal (Schéma 61).

Bartlett *et al.* ont décrit la construction d'un système tricyclique à partir de la tétrahydropyrazinone **1.64**, en utilisant des conditions radicalaires. En présence de Bu_3SnH et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme initiateur, les auteurs ont obtenus le praziquantel avec un rendement de 90%. St Hilaire et ses collaborateurs ont eux réalisé la synthèse du praziquantel en deux temps : le tricycle a d'abord été formé par un couplage de Heck intramoléculaire en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur puis la double liaison a été réduite par hydrogénation catalytique pour fournir le praziquantel avec un rendement de 87% sur les deux étapes.

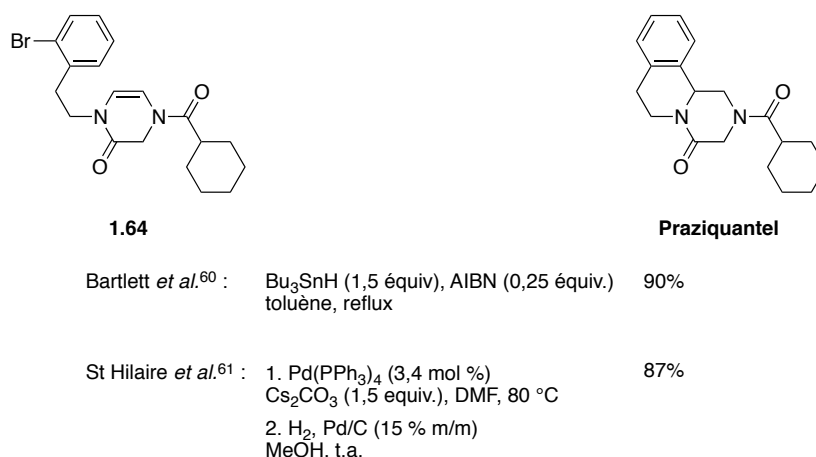


Schéma 61

⁵⁶ Ahamed, M.; Chan, B.; Jensen, P.; Todd, M. H. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e47224.

⁵⁷ Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799–1856.

⁵⁸ Todd, M. H.; Ndubaku, C.; Bartlett, P. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3985–3988.

⁵⁹ Williams, A. L.; St. Hilaire, V. R. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6712–6717. Ces travaux ont été publiés après que ceux présentés dans la suite de ce chapitre ait été effectués.

II.3.4.1 Réduction de la double liaison

La possibilité de former des pipérazines à partir des tétrahydropyrazines par réduction de la double liaison a tout d'abord été évaluée. Après cinq jours de réaction sous atmosphère d'hydrogène, en présence de Pd/C dans l'éthanol, la conversion de **1.62** n'était pas complète (Schéma 62). Le milieu réactionnel a été filtré et, après purification, la pipérazine **1.64** a été isolée avec un rendement de 24%. En revanche, sous 25 bars d'hydrogène, une conversion complète de **1.62** a été observée en seulement 24 h et la pipérazine souhaitée **1.64** a été obtenue avec un bon rendement de 85%.

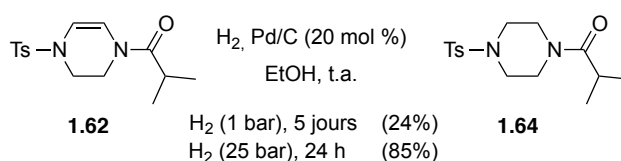


Schéma 62

II.3.4.2 Arylation intermoléculaire

L'arylation directe de la double liaison des tétrahydropyrazines constituerait une manière élégante de procéder à la fonctionnalisation de cet hétérocycle. De plus, en intervenant en fin de synthèse, cette fonctionnalisation pourrait permettre d'accéder facilement à une bibliothèque de produits. La régiosélectivité de la réaction serait néanmoins à étudier.

Un couplage de Heck intermoléculaire a initialement été effectué (Schéma 63). En présence de carbonate de potassium et de Pd(0) généré *in situ* comme catalyseur, la tétrahydropyrazine **1.62** a été mise en réaction avec le bromobenzène dans le DMF à chaud. Cependant, aucune conversion de **1.62** n'a été obtenue.

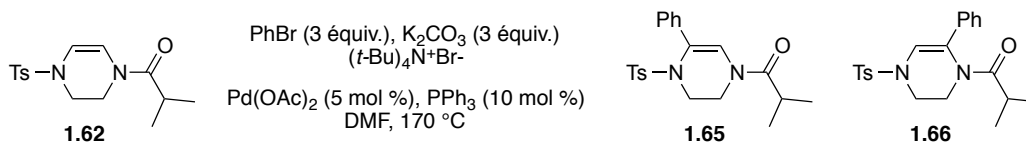


Schéma 63

Les conditions décrites par Gillaizeau, Pannecoucke et leurs collaborateurs⁶⁰ pour la fonctionnalisation d'énamides ont ensuite été testées sur le substrat **1.62**. Les auteurs ont

⁶⁰ Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 278–281.

décrit une arylation régiosélective d'énamides en position β en utilisant une catalyse au cuivre(II) et le triflate de diphenyle iodonium (Ph_2IOTf) comme donneur d'aryle. La tétrahydropyrazine **1.62** a donc été mise en réaction avec Ph_2IOTf en présence de 2,6-*t*-butyl pyridine et d'une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ dans le dichlorométhane à 80 °C en tube scellé (Schéma 64). Les deux régioisomères **1.65** et **1.66** ont alors été obtenus avec un rendement identique de 26%.

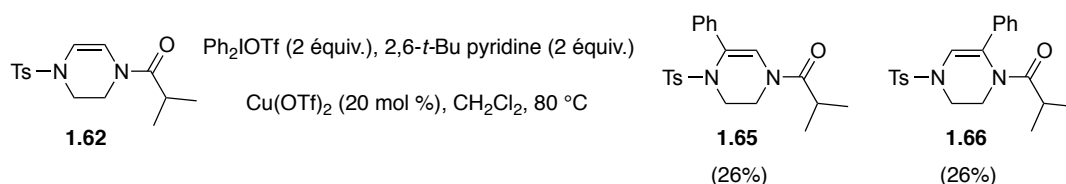


Schéma 64

Face à ce problème de régiosélectivité un couplage de Heck intramoléculaire a été envisagé.

II.3.4.3 Couplage de Heck intramoléculaire

Pour procéder à un tel couplage, deux tétrahydropyrazines comportant un groupe *N*-benzyle substitué par un atome d'halogène ont été synthétisées.

La *N*-Ts éthylène-diamine a donc été mise en réaction avec les chlorures des acides bromo- et iodo-benzoïques, formés à partir des acides correspondants par action du chlorure de thionyle (Schéma 65). Les diamides **1.67** et **1.68** ont été obtenus avec des rendements de 72% et 95% respectivement.

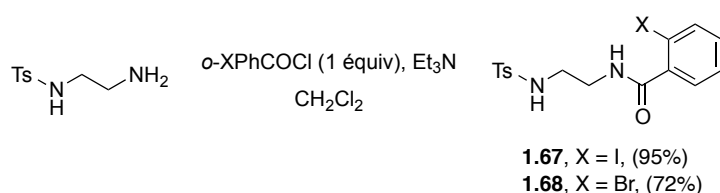


Schéma 65

De manière similaire, le diamide **1.69** comportant un groupe aliphatique substitué en position ω par un brome a été synthétisé à partir de la *N*-Ts éthylène-diamine (Schéma 66).

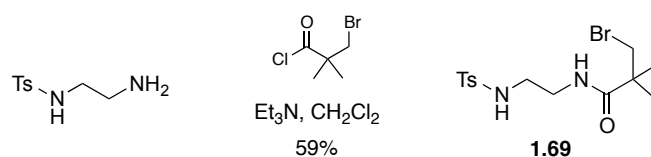


Schéma 66

Ces trois diamides ont ensuite été traités dans les conditions permettant de former des tétrahydropyrazines [NaH (2 équiv.), TMS-EBX (1 équiv.), DMF, t.a.], (Schéma 67). Les diamides **1.67** et **1.68**, comportant les groupes aromatiques iodé et bromés respectivement, ont été transformés en les tétrahydropyrazines **1.70** et **1.71** avec de faibles rendements de 16% et 28%.

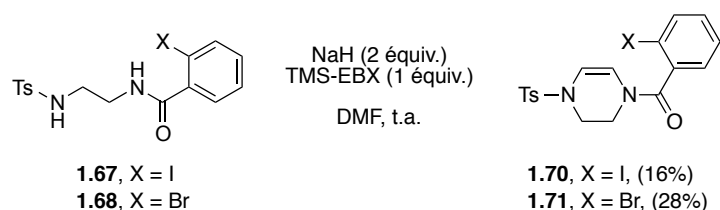


Schéma 67

Dans les mêmes conditions, la diamine **1.69** portant le motif aliphatique n'a pas donné la tétrahydropyrazine espérée mais a fourni exclusivement l'ynamide **1.72** comportant un β -lactame avec un rendement de 94% (Schéma 68).

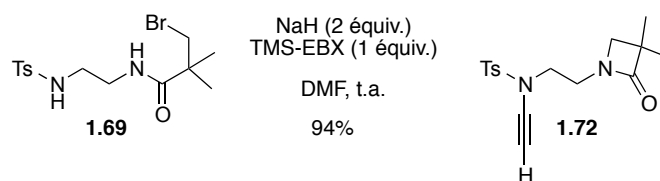


Schéma 68

Les deux tétrahydropyrazines **1.70** et **1.71** ont ensuite été traitées par K_2CO_3 et un complexe de Pd(0) pour former le tricycle **1.73** avec des rendements de 85% (à partir de **1.70**, X = I) et 26% (à partir de **1.71**, X = Br) (Schéma 69). Une réduction de la double liaison et le remplacement du groupe *N*-tosyle par un groupe *N*-cyclohexanoyle fourniraient un analogue du praziquantel.

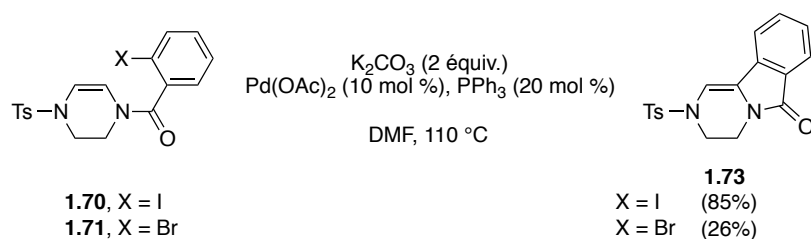


Schéma 69

II.4 CONCLUSION

L'utilisation du TMS-EBX comme donneur d'alcyne a donc permis l'alcynylation de sulfonamides pour former des ynamides terminaux (Schéma 70). Grâce à la chimiosélectivité de la réaction, des diamines orthogonalement protégées ont pu être mono-alcynylées. Sous l'action d'une base, ces diamines ont pu être cyclisées pour former des tétrahydropyrazines dont les deux atomes d'azotes sont différenciés⁶¹. En présence de deux équivalents de base, une réaction monotope a pu être effectuée avec des rendements similaires.

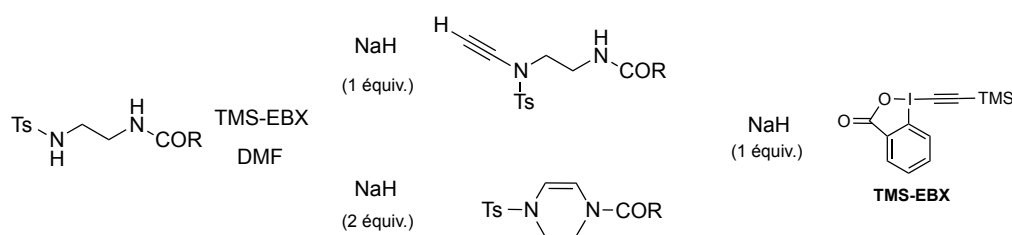


Schéma 70

Les essais de fonctionnalisation de la double liaison des tétrahydropyrazines se sont avérés peu fructueux. Les tentatives d'arylation intermoléculaire ont démontré une faible réactivité du cycle azoté ou une absence de régiosélectivité. L'arylation intramoléculaire par couplage de Heck est pour le moment la seule manière de fonctionnaliser cet hétérocycle, bien que la formation des tétrahydropyrazines précurseurs ne se fasse qu'avec de faibles rendements.

Par ailleurs, l'extension de la méthode à la formation de dihydrooxazines semble hasardeuse compte tenu de la possibilité de former des éthers acétyléniques intermédiaires hautement instables (Schéma 71). L'accès à des morpholines a donc été envisagée, par hétérocyclisation catalysée au fer(III) dont les résultats sont présentés dans le chapitre suivant.

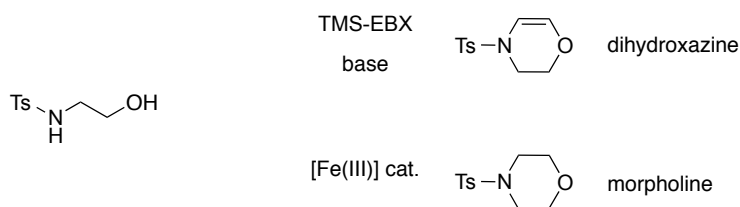


Schéma 71

⁶¹ Aubineau, T.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3303.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

General remarks

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise noted. THF, Et₂O, CH₂Cl₂ and toluene were dried using a MBraun SPS800 purificator. FeCl₃•6H₂O was purchased from ACROS with 96% purity. All commercially available chemicals were used as received without further purification. TLC were performed on silica gel plates visualized either with a UV lamp (254 nm) or using a staining solution (*p*-anisaldehyde or KMnO₄), followed by heating. Purification was performed on silica gel (Merck-Kieselgel 60, 230-400). NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400. ¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz and proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak (CDCl₃ at 7.26 ppm or (D₂O at 4.79 ppm). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, oct = octuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), coupling constants *J* in Hertz, integration. ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz and carbon chemical shifts are reported relative to residual solvent peaks (CDCl₃ at 77.16 ppm). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, coupling constants *J* in Hertz. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSORTM 27 (IRFT), wave-numbers are indicated in cm⁻¹. Mass spectra with Electronic Impact (MS-EI) were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010S Gas Chromatograph/Mass Spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were realized at the Laboratoire de Spectrométrie de Masse SM3E de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris. Melting points were determined on a Kofler bench or a Büchi melting point apparatus in open capillaries. PE refers to Petroleum Ether.

General Procedures

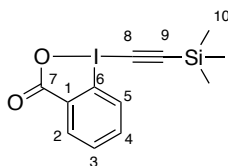
General Procedure 1.A: Synthesis of ynamides using TMS-EBX.

To a solution of the considered amine (0.2 mmol, 1 equiv) in DMF (2 mL) at 0 °C was added NaH (8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv, 60% dispersion in mineral oil) followed by TMS-EBX (0.2 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at r.t. for 2 hours then diluted with diethyl ether, washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel, if needed, afforded the title compound.

General Procedure 1.B: Synthesis of tetrahydropyrazines:

To a solution of the considered diamine (0.2 mmol, 1 equiv) in DMF (2mL) was added at 0 °C NaH (16 mg, 0.4 mmol, 2 equiv, 60% dispersion in mineral oil) followed by TMS-EBX (68.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). The ice-bath was removed and the mixture was stirred at r.t. for 2h. The crude mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum. The desired product was obtained after flash chromatography over silica gel.

Trimethylsilyl-ethynyl-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (TMS-EBX)



Following a reported procedure², 2-iodobenzoic acid (1 equiv) was refluxed in 30% v:v aqueous acetic acid (2 mL per mmol) with NaIO₄ (1 equiv) for 4 h. Iced water was then added and the mixture was cooled before being filtered. The solid obtained was dried under air to afford benziodoxole **I.113** in 97% yield.

To a suspension of benziodoxole (1 equiv) in CH₂Cl₂ was added TMSOTf (1.1 equiv) and the mixture stirred for 1 h in the dark. Bis(trimethylsilyl)acetylene (1.1 equiv) was then added and the mixture stirred overnight at r.t in the dark. The solution was then diluted with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ until it becomes limpid, the organic phase washed with NaHCO₃ sat, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. If needed, the crude product was recrystallized in acetonitrile to afford **TMS-EBX** (67%) as a white solid.

Formula: C₁₂H₁₃IO₂Si

Mass: 344.22 g.mol⁻¹

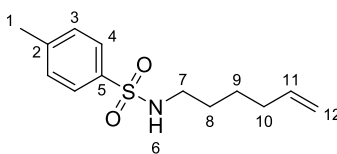
IR (neat): 1602, 1582, 1558, 1436, 1327, 1298, 1249, 1148, 1003, 877, 846, 826, 766, 745, 687, 642, 616 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.14 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 0.24 (s, 9H, H₁₀).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C₇), 135.4, 132.8, 131.9, 126.7, 117.4, 115.9, 77.2 (C₉), 64.4 (C₈), 0.3 (3C, C₁₀).

MS (EI) *m/z* (abundance): 320 (34), 306 (15), 305 (99), 231 (87), 203 (34), 163 (15), 133 (43), 119 (28), 91 (18), 77 (18), 76 (100), 75 (30), 74 (26), 73 (44), 59 (10), 50 (46).

***N*-(Hex-5-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide 1.12⁶²**



To a solution of hexenol (1 g, 10 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added mesyl chloride (1.37 g, 12 mmol, 1.2 equiv) and triethylamine (5.05 g, 50 mmol, 5 equiv). The mixture was stirred at r.t. for 1 hour before being diluted with water. The aqueous layer was then extracted three times with CH_2Cl_2 and the combined organic phases washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the mesylated alcohol as a yellowish oil (1.97 g, quant.).

To a suspension of NaH (56 mg, 1.4 mmol, 2.5 equiv, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (2 mL) was slowly added tosylamine (287 mg, 1.68 mmol, 3 equiv) in DMF (1 mL) and the mixture stirred for 15 minutes. The previously synthesized mesylate (100 mg, 0.56 mmol, 1 equiv) was then added as a solution in DMF (1 mL). The mixture was then heated to 80 °C for 2 hours before being cooled to r.t. and quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution. The solution was extracted with AcOEt, the organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 80:20) afforded the product as a colorless oil (113 mg, 80%).

Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$

Mass: 253.11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3279, 2930, 2862, 1640, 1599, 1495, 1424, 1322, 1156, 1093, 995, 909, 814, 706, 660 cm^{-1} .

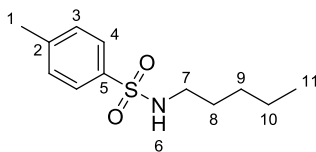
NMR ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.3 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_3), 5.71 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.2$ Hz, 1H, H_{11}), 4.93 (m, 2H, H_{12}), 4.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_6), 2.92 (m, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.98 (m, 2H, CH_2), 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.36 (m, 2H, CH_2).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.3 (C_5), 138.1 (C_2), 137.0 (2C, C_3), 129.7 (2C, C_4), 127.1 (C_{12}), 114.9 (C_{11}), 43.0 (CH_2), 33.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 21.5 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 210 (12), 184 (11), 155 (51), 98 (27), 92 (11), 91 (100), 84 (29), 82 (11), 81 (27), 65 (31).

⁶² Brenzovich, W. E.; Benitez, D.; Lackner, A. D.; Shunatona, H. P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519-5522.

4-Methyl-*N*-pentylbenzenesulfonamide 1.14⁶³



To a solution of amylamine (435 mg, 5 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂, was added tosyl chloride (1.045 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (555 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred 5 minutes at 0 °C before being diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was then washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the product as a colorless oil (1.031g, 85%).

Formula: C₁₂H₁₉NO₂S

Mass: 241.11 g.mol⁻¹

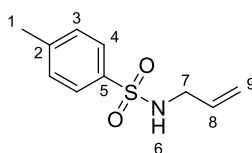
IR (neat): 3280, 2957, 2931, 2862, 1599, 1495, 1425, 1322, 1156, 1093, 1020, 900, 814, 707, 660 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 4.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H₆), 2.91 (m, 2H, H₇), 2.42 (s, 3H, H₁), 1.44 (m, 2H, CH₂), 1.23 (m, 4H, 2CH₂), 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₁₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (C₅), 137.0 (C₂), 129.7 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 43.2 (C₇), 29.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 22.1 (CH₂), 21.5 (C₁), 13.9 (C₁₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 241 (8), 184 (68), 172 (12), 156 (8), 155 (91) 92 (11), 91 (100), 86 (12), 65 (25).

N-Allyl-4-methylbenzenesulfonamide 1.16⁶⁴



To a solution of allylamine (571 mg, 10 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added tosyl chloride (2.09 g, 11 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (1.11g, 11 mmol, 1.1 equiv) and the mixture was stirred at r.t. for 15 minutes. Water was added and the aqueous phase extracted

⁶³ Nishikata, T.; Nagashima, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5363-5366.

⁶⁴ Yamagishi, M.; Nishigai, K.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4873-4875.

with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with water and brine to afford the product as a white solid (2.045 g, 97%).

Formula: C₁₀H₁₃NO₂S

Mass: 253.11 g.mol⁻¹

mp = 63 °C

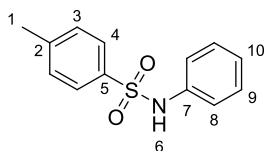
IR (neat): 3247, 2926, 1648, 1595, 1493, 1422, 1318, 1304, 1289, 1158, 1092, 1062, 997, 936, 874, 810, 706, 665, 619 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 5.71 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 5.8 Hz, 1H, H₈), 5.16 (m, 1H, H_{9a}), 5.07 (m, 1H, H_{9b}), 5.0 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₆), 3.57 (m, 2H, H₇), 2.42 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (C₅), 136.9 (C₂), 133.0, 129.7, 127.2 (C₈), 117.7 (C₉), 45.8 (C₇), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 155 (20), 147 (10), 146 (6), 132 (5), 120 (5), 92 (21), 91 (100), 89 (6), 65 (28), 56 (64).

***N*-Phenyl-4-methylbenzenesulfonamide 1.18**⁶⁵



To a solution of benzylamine (465 mg, 5 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added tosyl chloride (2.09 g, 11 mmol, 1.1 equiv) and pyridine (395 mg, 5 mmol, 1 equiv) and the mixture was stirred at r.t. overnight. Water was added and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with aqueous HCl (1 M) and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford the product as a pink solid (1.05 g, 85%).

Formula: C₁₃H₁₃NO₂S

Mass: 247.06 g.mol⁻¹

mp = 102 °C

⁶⁵ Deng, W.; Zhang, C.; Liu, M.; Zou, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 1241-1246.

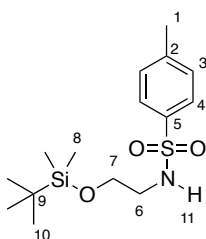
IR (neat): 3247, 1669, 1594, 1482, 1415, 1337, 1290, 1224, 1186, 1153, 1090, 912, 810, 755, 694, 659, 624 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.75 (m, 3H, HAr), 7.26-7.15 (m, 6H, HAr), 7.12-7.05 (m, 1H, HAr), 2.35 (s, 3H, H₁).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (C₅), 136.8 (C_q), 136.0 (C_q), 129.7 (2C), 129.3 (2C), 127.4 (2C), 125.1, 121.3 (2C), 21.6 (C₁).

MS (EI) m/z (abundance): 247 (32), 182 (13), 168 (10), 155 (27), 92 (54), 91 (100), 65 (49).

***N*-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 1.20⁶⁶**



To a solution of aminoethanol (610 mg, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added tosyl chloride (1.91g, 1 equiv) and Et_3N (1.40 mL, 1 equiv) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction medium was then diluted with H_2O , extracted with CH_2Cl_2 and washed with H_2O and brine. The organic phases were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude oil (500 mg) was taken up in DMF (3.5 mL), and to the resulting solution was added imidazole (395 mg, 2.5 equiv) and TBDMSCl (385 mg, 1.1 equiv). The mixture was stirred at rt overnight. The reaction medium was then diluted with H_2O , extracted with Et_2O twice and the combined organic phases were thoroughly washed with brine to remove water before being dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification over silica gel afforded the silylated alcohol (590 mg, 77%).

Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SSi}$

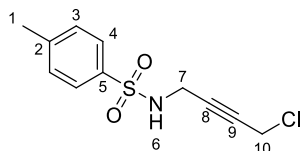
Mass: 329.15 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.71 (m, 2H, H₄), 7.34-7.29 (m, 2H, H₃), 4.85 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H, H₁₁), 3.65-3.58 (m, 2H, H₇), 3.07-3.00 (m, 2H, H₆), 2.43 (s, 3H, H₁), 0.84 (s, 9H, H₁₀), 0.0 (s, 6H, H₈).

⁶⁶ Gandon, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5198-5207.

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4 (C_5), 136.9 (C_2), 129.7 (2C, C_3), 127.1 (2C, C_4), 61.3 (C_7), 45.2 (C_6), 25.8 (C_{10}), 21.5 (C_1), 18.2 (C_9), -5.5 (C_8).

***N*-(4-Chlorobut-2-ynyl)-4-methylbenzenesulfonamide 1.22**



To a solution of 4-chlorobut-2-yn-1-amine hydrochloride (560 mg, 4 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added triethylamine (809 mg, 8 mmol, 2 equiv) and the mixture stirred for 10 minutes before adding tosyl chloride (762 mg, 4 mmol, 1 equiv). The mixture was then stirred at r.t. overnight. Water was added and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with brine. The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography to afford the product (630 g, 61%).

Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$

Mass: 257.02 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

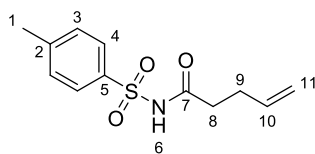
IR (neat): 3262, 2993, 1597, 1439, 1353, 1320, 1305, 1268, 1156, 1091, 1055, 995, 888, 812, 799, 683 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_4), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_3), 5.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_6), 3.86 (s, 4H, H_7+H_{10}), 2.41 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (C_5), 136.6 (C_2), 129.7 (2C, C_3), 127.4 (2C, C_4), 80.8 (C_8 or C_9), 79.4 (C_8 or C_9), 33.1 (CH_2), 30.0 (CH_2), 21.6 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 222 (16), 158 (12), 155 (16), 145 (11), 139 (21), 129 (11), 102 (25), 92 (22), 91 (100), 65 (39), 51 (10).

***N*-Tosylpent-4-enamide 1.26**



Following a reported procedure⁶⁷, to a solution of 4-pentenoic acid (300 mg, 3 mmol, 1 equiv) in THF (6 mL) was added tosyl isocyanate (591 mg, 3 mmol, 1 equiv) and the mixture stirred for 10 minutes before adding triethylamine dropwise (303 mg, 3 mmol, 1 equiv). The mixture was then stirred at r.t. for 2 h. The mixture is diluted with AcOEt and washed with aqueous HCl 2M then brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was solubilized in Et₂O and the product precipitated upon addition of hexanes (605 mg, 80%)

Formula: C₁₂H₁₅ClNO₃S

Mass: 253.07 g.mol⁻¹

mp = 89 °C

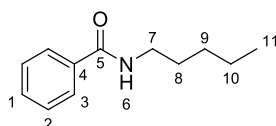
IR (neat): 3356, 3085, 2886, 1671, 1596, 1454, 1350, 1334, 1170, 1150, 1086, 976, 931, 842, 814, 703, 659, 607 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9.34 (s, 1H, H₆), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₄), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 5.71 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.3 Hz, 1H, H₁₀), 5.10-4.90 (m, 2H, H₁₁), 3.44 (s, 3H, H₁), 2.42-2.35 (m, 2H, CH₂), 2.41-2.27 (m, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 170.9 (C₇), 145.2 (C₅), 135.9 (C₂), 135.5 (2C, C₃), 129.7 (2C, C₄), 128.3 (C₁₀), 116.1 (C₁₁), 35.4 (CH₂), 28.2 (CH₂), 21.7 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 253 (M⁺, 2), 155 (21), 108 (100), 107 (10), 98 (16), 92 (14), 91 (88), 82 (11), 65 (31), 55 (58).

***N*-Pentylbenzamide 1.28⁶⁸**



⁶⁷ Nicolai, S.; Piemontesi, C.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4680-4683.

⁶⁸ Petricci, E.; Mugnaini, C.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7880-7887.

To a solution of pentylamine (174 mg, 2 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added benzoyl chloride (308 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (202 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at r.t. for 1 hour, and washed with water and brine before being dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel afforded the product (403 mg, quant.).

Formula: C₁₂H₁₇NO

Mass: 191.13 g.mol⁻¹

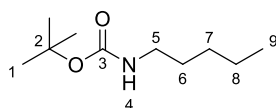
IR (neat): 3333, 3067, 2950, 2925, 2865, 1632, 1579, 1530, 1488, 1330, 1283, 1241, 1151, 1076, 863, 715, 689, 629, 613 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 6.33 (br s, 1H, H₆), 3.43 (td, *J* = 7.3, 5.8 Hz, 2H, H₇), 1.61 (m, 2H, CH₂), 1.35 (m, 4H, 2CH₂), 0.83 (m, 3H, H₁₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (C₅), 134.9 (C₄), 131.3 (2C), 128.5, 126.9 (2C), 40.1 (C₇), 29.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 22.4 (CH₂), 14.0 (C₁₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 191 (7), 162 (7), 148 (9), 135 (17), 134 (20), 106 (8), 105 (100), 77 (40), 51 (10).

tert-Butyl pentylcarbamate 1.29



To a solution of pentylamine (174 mg, 2 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added Boc₂O (479 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (202 mg, 2 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred overnight at r.t., washed with water and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel afforded the carbamate (225 mg, 60%) as a colorless oil.

Formula: C₁₀H₂₁NO₂

Mass: 187.15 g.mol⁻¹

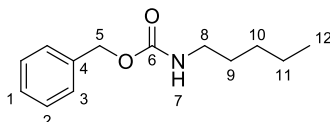
IR (neat): 3349, 2960, 2930, 2862, 1688, 1520, 1455, 1391, 1365, 1251, 1170, 1068, 1040, 655, 869, 779, 628 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4.55 (br s, 1H, H₄), 3.1 (td, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H, CH₂), 1.46 (m, 11H, CH₂ + H₁), 1.31 (m, 4H, 2CH₂), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₉).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.0 (C_3), 85.2 (C_2), 40.6 (C_5), 29.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.4 (CH_2), 22.3 (C_9), 14.0 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 132 (12), 131 (11), 87 (9), 74 (4), 59 (30), 58 (6), 57 (100).

Benzyl pentylcarbamate 1.30⁶⁹



To a solution of pentylamine (174 mg, 2 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C was added carboxybenzyl chloroformate (344 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (222 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred overnight at r.t., washed with water and brine then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The product was obtained as a colorless oil (606 mg, 98%)

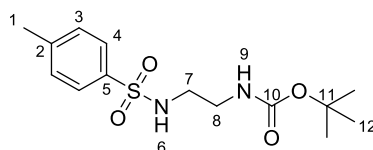
Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Mass: 221.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 5H, HAr), 5.1 (s, 2H, H_5), 4.76 (br s, 1H, H_7), 3.18 (m, 2H, CH_2), 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.29 (m, 4H, 2 CH_2), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{12}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.4 (C_6), 136.7 (C_4), 128.5 (2C), 128.1 (3C), 66.6 (CH_2), 41.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 14.0 (C_{12}).

***tert*-Butyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)ethylcarbamate 1.34**



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.07g, 5 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C was added Boc_2O (1.2g, 5.5 mmol, 1.5 equiv) and triethylamine (770 μL , 5.5 mmol, 1.5 equiv) and the mixture stirred at r.t. for 1.5 h. The crude mixture was washed twice with water (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 50:50) afforded the product (1.242 g, 3.95 mmol, 79%) as a white solid.

⁶⁹ Chowdhury, S.; Standaert, R.F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9957-9963.

Formula: C₁₄H₂₂N₂O₄S

Mass: 314.13 g.mol⁻¹

mp = 120 °C

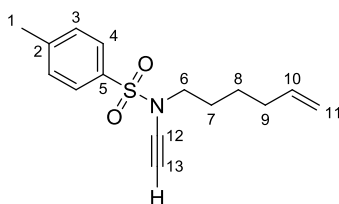
IR (neat): 3370, 3282, 2980, 2929, 1693, 1598, 1532, 1445, 1364, 1329, 1270, 1250, 1154, 1093, 1052, 976, 899, 816, 778, 661, 629 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 5.74 (m, 1H, -NH), 5.13 (m, 1H, -NH), 3.22 (q_{app}, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₇), 3.02 (q_{app}, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₈), 2.41 (s, 3H, H₁), 1.40 (s, 9H, H₁₂).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.5 (C₁₀), 143.4 (C₅), 136.7 (C₂), 129.7 (2C, C₃), 127.0 (2C, C₄), 79.6 (C₁₁), 43.5 (C₇), 40.2 (C₈), 28.3 (C₁₂), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 184 (21), 155 (41), 103 (74), 92 (13), 91 (62), 65 (18), 59 (17), 57 (100), 56 (20).

N*-Ethynyl-*N*-(hex-5-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide **1.13*



Following General Procedure **1.A**, from *N*-(hex-5-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide **1.12**. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 90:10) afforded **1.13** (51 mg, 93%) as an oil.

Formula: C₁₅H₁₉NO₂S

Mass: 277.11 g.mol⁻¹

IR (neat): 3297, 2930, 2585, 2132, 1640, 1597, 1442, 1362, 1165, 1090, 993, 911, 813, 706, 983, 657 cm⁻¹.

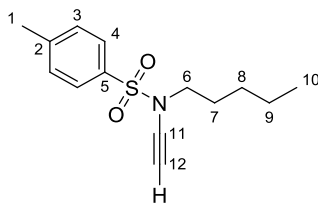
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.8 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H₁₀), 4.97 (m, 2H, H₁₁), 3.3 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.73 (s, 1H, H₁₃), 2.45 (s, 3H, H₁), 2.05 (m, 2H, CH₂), 1.65 (m, 2H, CH₂), 1.40 (m, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.7 (C₅), 138.1 (C₂), 134.6 (2C, C₃), 129.8 (2C, C₄), 127.6 (C₁₀), 114.9 (C₁₁), 76.0 (C₁₂), 59.1 (C₁₃), 51.0 (C₆), 33.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 21.7 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 131 (8), 122 (57), 120 (10), 105 (21), 95 (15), 94 (14), 92 (15), 91 (100), 81 (13), 80 (13), 79 (10), 69 (29), 68 (12), 67 (17), 65 (30), 55 (52), 54 (25), 53 (13).

HRMS: Calcd for C₁₅H₁₉NNaO₂S [M+Na]⁺: 300.1029; Obtained: 300.1032.

N*-Ethynyl-4-methyl-*N*-pentylbenzenesulfonamide **1.15*



Following General Procedure **1.A**, from 4-methyl-*N*-pentylbenzenesulfonamide **1.14** (48.2 mg, 0.2 mmol). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 90:10) afforded **1.15** (44 mg, 83%) as a yellow oil.

Formula: C₁₄H₁₉NO₂S

Mass: 265.11 g.mol⁻¹

IR (neat): 3287, 2956, 2925, 285, 2134, 1597, 1458, 1362, 1291, 1166, 1090, 1037, 950, 813, 706, 683, 655 cm⁻¹.

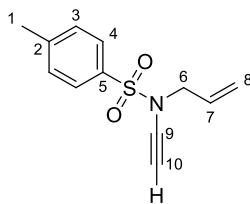
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.8 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 3.29 (m, 2H, CH₂), 2.73 (s, 1H, H₁₂), 2.45 (s, 3H, H₁), 1.64 (m, 2H, CH₂), 1.29 (m, 4H, 2CH₂), 0.87 (m, 3H, H₁₀).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.7 (C₅), 134.6 (C₂), 129.8 (2C, C₃), 127.6 (2C, C₄), 76.1 (C₁₁), 59.0 (C₁₂), 51.2 (C₆), 28.3 (CH₂), 27.3 (CH₂), 22.1 (CH₂), 21.7 (C₁), 13.9 (C₁₀).

MS (EI) *m/z* (abundance): 265 (M⁺, 0.3), 200 (26), 186 (11), 155 (21), 131 (22), 104 (8), 96 (21), 92 (20), 91 (100), 71 (11), 65 (27), 55 (10).

HRMS: Calcd for C₁₄H₁₉NNaO₂S [M+Na]⁺: 288.1036; Obtained: 288.1029.

***N*-Allyl-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide **1.17**⁷⁰**



Following General Procedure **1.A**, from *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide **21.16** (42.2 mg, 0.2 mmol). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 90:10) afforded **1.17** (35 mg, 74%) as white solid.

Formula: C₁₂H₁₃NO₂S

Mass: 235.06 g.mol⁻¹

mp = 68 °C

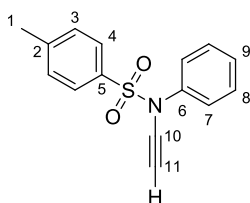
IR (neat): 3271, 2925, 2140, 1594, 1429, 1353, 1295, 1160, 1118, 1087, 1033, 1014, 992, 921, 899, 914, 800, 740, 710, 660, 601 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 5.72 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.3 Hz, 1H, H₇), 5.24 (m, 2H, H₈), 3.96 (dt, *J* = 7.2 Hz, 1.4 Hz, 2H, H₆), 2.73 (s, 1H, H₁₀), 2.45 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.9 (C₅), 134.7 (C₂), 130.5 (2C, C₃), 129.8 (2C, C₄), 127.8 (C₇), 120.2 (C₈), 75.5 (C₉), 59.3 (C₁₀), 53.9 (C₆), 21.7 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 235 (3), 156 (4), 155 (49), 92 (11), 91 (100), 80 (5), 65 (23), 53 (6).

***N*-Ethynyl-*N*-phenyl-4-methylbenzenesulfonamide **1.19**⁷⁰**



Following General Procedure **1.A**, from *N*-phenyl-4-methylbenzenesulfonamide **1.18** (49.5 mg, 0.2 mmol). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 85:15) afforded **1.19** (45 mg, 83%) as white solid.

⁷⁰ Brückner, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809-3814.

Formula: C₁₅H₁₃NO₂S

Mass: 271.06 g.mol⁻¹

mp = 85 °C

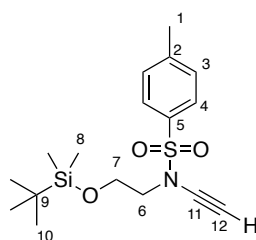
IR (neat): 3291, 2923, 2129, 1594, 1556, 1488, 1370, 1321, 1187, 1166, 1088, 1027, 924, 899, 812, 760, 689, 655cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55-7.45 (m, 2H, HAr), 7.30-7.10 (m, 7H, HAr), 2.75 (s, 1H, H₁₁), 2.35 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 145.2 (C₅), 138.3 (C_q), 132.9 (C_q), 129.6 (2C), 129.2 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 126.3 (2C), 77.6 (C₁₀), 59.0 (C₁₁), 21.7 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 247 (33), 182 (15), 168 (12), 155 (27), 92 (54), 91 (100), 65 (64), 63 (9).

N*-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide **1.21*⁷¹



Following General Procedure **1.A**, from *N*-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **1.20** (132.5 mg, 0.4 mmol). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 70:30) afforded **1.21** (77 mg, 54%).

Formula: C₁₇H₂₇NO₃SSi

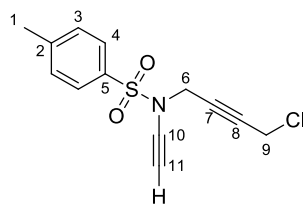
Mass: 353.15 g.mol⁻¹

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.73 (m, 2H, H₄), 7.32-7.26 (m, 2H, H₃), 3.76 (t, *J* = 6.1Hz, 2H, H₇), 3.40 (t, *J* = 6.1Hz, 2H, H₆), 2.68 (s, 1H, H₁₂), 2.40 (s, 3H, H₁), 0.82 (s, 9H, H₁₀), 0.0 (s, 6H, H₈).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.7 (C₅), 134.8 (C₂), 129.8 (2C, C₃), 127.6 (2C, C₄), 76.2 (C₁₂), 60.3 (C₇), 58.8 (C₁₁), 53.1 (C₆), 25.8 (C₁₀), 21.6 (C₁), 18.2 (C₉), -5.4 (C₈).

⁷¹ Yangyong, S.; Qi, L.; Gang, X.; Sunliand, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5194-5197.

N-(4-Chlorobut-2-ynyl)-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide **1.23**



Following General Procedure **1.A**, from *N*-(4-chlorobut-2-ynyl)-4-methylbenzenesulfonamide **1.22** (51.5 mg, 0.2 mmol). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 90:10) afforded **1.23** (19.7 mg, 35%).

Formula: C₁₃H₁₂ClNO₂S

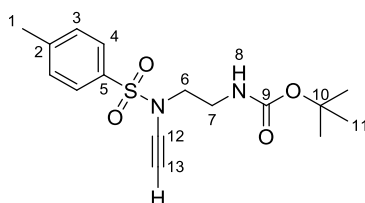
Mass: 281.02 g.mol⁻¹

IR (neat): 3254, 2923, 1704, 1596, 1427, 1329, 1305, 1155, 1086, 1035, 1017, 857, 813, 700, 660 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 4.30 (t_{app}, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH₂), 3.93 (t_{app}, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH₂), 2.78 (s, 1H, H₁₁), 2.46 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 145.3 (C₅), 134.1 (C₂), 129.7 (2C, C₃), 128.2 (2C, C₄), 81.2 (C₇ ou C₈), 78.3 (C₇ ou C₈), 75.3 (C₁₀), 59.8 (C₁₁), 41.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 21.8 (C₁).

tert-Butyl 2-(*N*-ethynyl-4-methylphenylsulfonamido)ethylcarbamate **1.35**



Following General Procedure **1.A**, from *tert*-butyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)ethylcarbamate **1.34** (62.8 mg, 0.2 mmol). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 60:40) afforded **1.35** (59.5 mg, 88%) as a pale yellow oil.

Formula: C₁₆H₂₂N₂O₄S

Mass: 338.42 g.mol⁻¹

IR (neat): 3293, 2977, 1697, 1597, 1510, 1453, 1364, 1288, 1248, 1160, 1088, 1017, 956, 927, 814, 706, 683, 658 cm⁻¹.

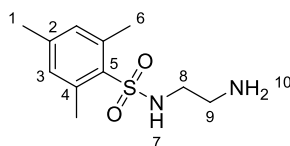
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_3), 4.86 (br s, 1H, H_8), 3.41 (m, 4H, 2 CH_2), 2.77 (s, 1H, H_{13}), 2.46 (s, 3H, H_1), 1.44 (s, 9H, H_{11}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 155.8 (C_9), 145.0 (C_5), 134.2 (C_2), 129.9 (2C, C_3), 127.7 (2C, C_4), 79.7 (C_{12}), 75.7 (C_{13}), 59.4 (C_{10}), 50.9 (CH_2), 38.7 (CH_2), 28.4 (C_{11}), 21.7 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 238 (14), 173 (8), 155 (23), 127 (28), 111 (18), 92 (13), 91 (94), 83 (49), 70 (13), 65 (31), 57 (100), 56 (81), 55 (57), 54 (15), 53 (10), 51 (10).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$] $^+$: 379.1298; found: 379.1302.

***N*-(2-aminoethyl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide 1.38⁷²**



To a solution of ethylenediamine (3 g, 50 mmol, 10 equiv) in CH_2Cl_2 (40 mL) at 0 °C was added 2-mesitylenesulfonyl chloride (1.094 g, 5 mmol, 1 equiv) dropwise. The mixture was stirred at r.t. for 3 hours, washed twice with water, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum to afford the product (1.21 g, quant.) as a white solid.

Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Mass: 242.11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

mp = 90 °C

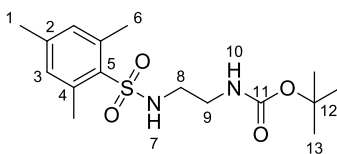
IR (neat): 3349, 3288, 2957, 2935, 2866, 1601, 1562, 1443, 1402, 1350, 1317, 1186, 1152, 1093, 1055, 967, 870, 845, 746, 710, 653 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6.95 (s, 2H, H_3), 2.9 (m, 2H, CH_2), 2.8 (m, 2H, CH_2), 2.64 (s, 6H, H_6), 2.29 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 142.1 (C_5), 139.0 (C_2), 133.6 (2C, C_4), 131.9 (C_3), 44.8 (CH_2), 40.8 (CH_2), 22.9 (C_6), 20.9 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 213 (28), 132 (42), 121 (11), 120 (100), 119 (90), 115 (15), 105 (45), 103 (16), 91 (56), 79 (12), 78 (11), 77 (28), 65 (13), 59 (15).

3,3-Dimethyl-*N*-(2-(2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)ethyl)butanamide **1.41**⁷²



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide **1.38** (242 mg, 1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Boc₂O (240 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (111 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at r.t. for 4 hours, washed with water and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (PE/AcOEt: 60:40) afforded the product (340 mg, 99%) as an off-white solid.

Formula: C₁₆H₂₆N₂O₄S

Mass: 342.16 g.mol⁻¹

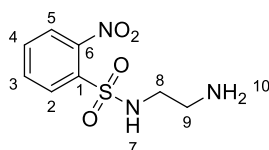
mp = 92 °C

IR (neat): 3387, 3315, 2984, 2962, 2942, 1688, 1601, 1521, 1444, 1428, 1333, 1275, 1254, 1224, 1174, 1157, 1078, 1032, 970, 870, 851, 656, 603 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.94 (s, 2H, H₃), 5.48 (br s, 1H, -NH), 4.99 (br s, 1H, -NH), 3.22 (m, 2H, CH₂), 2.99 (m, 2H, CH₂), 2.62 (s, 6H, H₆), 2.29 (s, 3H, H₁), 1.41 (s, 9H, H₁₃).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.5 (C₁₁), 142.2 (C₅), 139.0 (C₂), 133.5 (C₄), 132.0 (C₃), 79.8 (C₁₂), 43.0 (CH₂), 40.3 (CH₂), 28.3 (C₁₃), 22.9 (C₆), 20.9 (C₁).

N-(2-Aminoethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide **1.39**⁷³



To a solution of ethylenediamine (3g, 50 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of NsCl (1.1 g, 5 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂. The mixture was stirred at rt for 3 h and washed twice with water. The phases were separated and the organic

⁷² Batt, D. G.; Petraitis, J. J.; Houghton, G. C.; Modi, D. P.; Cain, G. A.; Corjay, M. H.; Mousa, S. A.; Bouchard, P. J.; Forsythe, M. S.; Harlow, P. P.; Barbera, F. A.; Spitz, S. M.; Wexler, R. R.; Jadhav, P. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *43*, 41-58.

⁷³ Dioury, F.; Sambou, S.; Guéné, E.; Sabatou, M.; Ferroud, C.; Guy, A.; Port, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 204-214.

phase was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum to afford **1.39** (541 mg, 44%) as a waxy yellow oil.

Formula: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

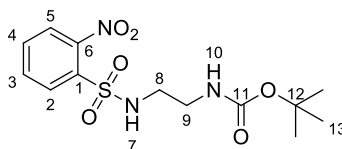
Mass: $245.05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3315, 3096, 2876, 1708, 1664, 1593, 1537, 1411, 1361, 1336, 1161, 1125, 1089, 912, 853, 780, 729, 653.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.2-8.08 (m, 1H, H_{Ar}), 7.9-7.8 (m, 1H, H_{Ar}), 7.8-7.7 (m, 2H, H_{Ar}), 3.13 (m, 2H, H_8), 2.99 (br s, 1H, H_7), 2.87 (m, 2H, H_9).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174.4 (C_6), 148.1, 133.6, 132.8, 131.1, 125.3, 46.1 (C_8), 41.0 (C_9).

tert*-Butyl (2-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)carbamate **1.42*⁷⁴



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide **1.39** (517 mg, 2.1 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added Boc_2O (480 mg, 2.2 mmol, 1.05 equiv) and Et_3N (222 mg, 2.2 mmol, 1.05 equiv). The mixture was stirred overnight at rt and washed with water and brine. The phases were separated and the organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (PE/AcOEt: 60:40) afforded the product (530 mg, 73%) as a waxy yellow oil.

Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

Mass: $345.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

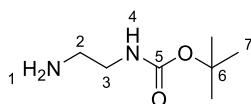
IR (neat): 3338, 2978, 2934, 1687, 1538, 1413, 1364, 1340, 1252, 1161, 1125, 1087, 994, 853, 781, 740, 730, 654.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (m, 1H, H_{Ar}), 7.86 (m, 1H, H_{Ar}), 7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 5.79 (br s, 1H, $-\text{NH}$), 4.92 (br s, 1H, $-\text{NH}$), 3.4-3.19 (m, 4H, 2CH_2), 1.42 (s, 9H, H_{13}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2 (C_{11}), 148.1 (C_6), 133.7 (C_1), 133.5, 132.9, 131.0, 125.4, 79.9 (C_{12}), 43.9 (CH_2), 40.4 (CH_2), 28.3 (C_{13}).

⁷⁴ Letondor, C.; Pordea, A.; Humbert, N.; Ivanova, A.; Mazurek, S.; Novic, M.; Ward, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8320-8328.

***tert*-Butyl 2-aminoethylcarbamate **1.43**⁷⁵**



To a solution of ethylenediamine (3g, 50 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ at 0 °C was added dropwise a solution of Boc₂O (1.09 g, 5 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂. The mixture was stirred at r.t. for 3 hours, washed twice with water, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to afford the product (466 mg, 59%) as a waxy solid.

Formula: C₇H₁₆N₂O₂

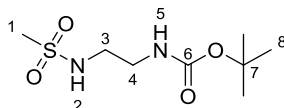
Mass: 160.21 g.mol⁻¹

IR (neat): 3358, 2976, 2933, 1684, 1593, 1527, 1454, 1391, 1365, 1274, 1250, 1166, 1040, 655, 670, 781, 627 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.1 (br s, 1H, H₄), 3.17 (m, 2H, H₃), 2.8 (m, 2H, H₂), 1.45 (s, 9H, H₇), 1.23 (br s, 2H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.2 (C₅), 79.1 (C₆), 43.4 (CH₂), 41.9 (CH₂), 28.4 (C₇).

***tert*-Butyl 2-(methylsulfonamido)ethylcarbamate **1.44**⁷⁵**



To a solution of *tert*-butyl 2-aminoethylcarbamate **1.43** (127 mg, 0.8 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ at 0 °C was added MsCl (99 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at 0 °C r.t. for 1 hour and overnight at r.t. The mixture was washed with water, the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic phases washed with water, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to afford the product (197 mg, 83%) as a white solid.

Formula: C₈H₁₈N₂O₄S

Mass: 238.30 g.mol⁻¹

mp = 101 °C

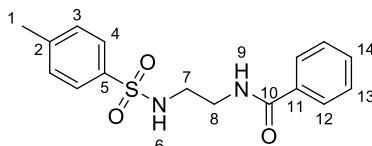
IR (neat): 3357, 3279, 2990, 2934, 1680, 1523, 1446, 1366, 1321, 1308, 1278, 1239, 1143, 1087, 1044, 967, 880, 781, 765, 634 cm⁻¹.

⁷⁵ Soldevila-Barreda, J. J.; Bruijninx, P. C. A.; Habtemariam, A.; Clarkson, G. J.; Deeth, R. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2012**, *31*, 5958-5967.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.3 (br s, 1H, $-\text{NH}$), 5.1 (br s, 1H, $-\text{NH}$), 3.30 (m, 2H, CH_2), 3.25 (m, 2H, CH_2), 2.97 (s, 3H, H_1), 1.45 (s, 9H, H_8).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.6 (C_6), 79.9 (C_7), 43.6 (C_1), 40.7 (CH_2), 40.2 (CH_2), 28.4 (C_8).

***N*-(2-(4-Methylphenylsulfonamido)ethyl)benzamide 1.45⁷⁶**



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (214 mg, 1 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added benzoyl chloride (322 mg, 2.3 mmol, 2.3 equiv) and triethylamine (303 mg, 3 mmol, 3 equiv) and the mixture stirred at r.t. for 4 h. The crude mixture was treated with HCl 10% (10 mL), neutralized with NaHCO_3 sat. (10 mL) and washed with water (10 mL) before being dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 30:70) afforded the product (92 mg, 0.29 mmol, 29%) as a white solid.

Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Mass: 318.10 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

mp = 128 °C

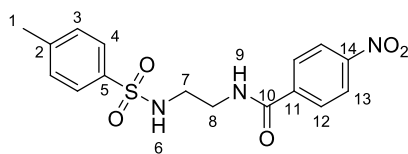
IR (neat): 3263, 3065, 2340, 1644, 1600, 1542, 1486, 1424, 1312, 1239, 1157, 1092, 1025, 957, 846, 810, 699, 659 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (m, 4H, H_{Ar}), 7.39 (m, 2H, H_{Ar} + $-\text{NH}$), 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H, $-\text{NH}$), 3.51 (q_{app} , J = 5.6 Hz, 2H, CH_2), 3.13 (q_{app} , J = 5.6 Hz, 2H, CH_2), 2.32 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168.4 (C_{10}), 143.5 (C_5), 136.6 (C_2), 133.8 (C_{11}), 131.6 (2C), 129.8 (2C), 128.5, 127.1 (2C), 127.0 (2C), 42.9 (CH_2), 39.9 (CH_2), 21.5 (C_1).

⁷⁶ Luk'yanov, O.A. ; Pokhvisneva, G. E.; Ternikova, T. E. *Russ. Chem. Bull.*, **1994**, 43, 1376-1380.

N-(2-(4-Methylphenylsulfonamido)ethyl)-4-nitrobenzamide 1.46



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (214 mg, 1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C was added 4-nitrobenzoyl chloride (203 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (101 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the mixture stirred at r.t. for 4 h. The crude mixture was treated with a solution of NaOH 1M (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 30:70) afforded the product (290 mg, 0.80 mmol, 80%) as a white solid.

Formula: C₁₆H₁₇N₃O₅S

Mass: 363.08 g.mol⁻¹

mp = 128 °C

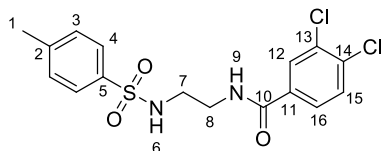
IR (neat): 3295, 3254, 2923, 1675, 1641, 1599, 1543, 1519, 1427, 1345, 1321, 1307, 1225, 1160, 1116, 1090, 1076, 938, 863, 832, 817, 691, 670, 603 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, Acetone-d₆): δ 8.17 (m, 2H, H_{Ar}), 8.04 (br s, 1H, -NH), 7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 6.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, -NH), 3.4 (q_{app}, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 3.03 (q_{app}, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 2.24 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, Acetone-d₆): δ 166.2 (C₁₀), 150.6 (C₁₄), 144 (C₅), 141.3 (C₁₁), 139.1 (C₂), 130.6 (2C), 129.6 (2C), 127.9 (2C), 124.4 (2C), 43.6 (CH₂), 41 (CH₂), 21.5 (C₁).

HRMS: Calcd for C₁₆H₁₇O₅N₃NaS [M+Na]⁺: 386.0781; Found: 386.0785.

3,4-Dichloro-*N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)benzamide 1.47



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (214 mg, 1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C was added 3,4-dichlorobenzoyl chloride (230 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (101 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the mixture stirred at r.t. for 4 h. The crude mixture was washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄,

filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 40:60) afforded the product (360 mg, 0.93 mmol, 93%) as a white solid.

Formula: C₁₆H₁₆Cl₂N₂O₃S

Mass: 386.02 g.mol⁻¹

mp = 126 °C

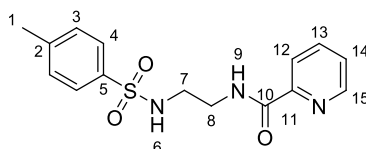
IR (neat): 3414, 3362, 3097, 2865, 1642, 1592, 1543, 1467, 1443, 1375, 1318, 1237, 1152, 1101, 1029, 956, 933, 876, 851, 816, 809, 761, 749, 705, 676, 654 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.7 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 5.85 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, -NH), 3.54 (m, 2H, CH₂), 3.18 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C₁₀), 143.9 (C₅), 136.3 (C₂), 136.0 (2C), 133.6, 132.9, 130.5, 129.9, 129.4, 127.0 (2C), 126.2, 42.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 21.5 (C₁).

HRMS: Calcd for C₁₆H₁₆O₃N₂NaCl₂S [M+Na]⁺: 409.0151; Found: 409.0158.

N-(2-(4-Methylphenylsulfonamido)ethyl)picolinamide **1.48**



Following a reported procedure, thionyl chloride (20.5 g, 172 mmol, 21 equiv.) was slowly added to neat picolinic acid (1 g, 8.1 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred at rt for 2 days. The obtained clear solution was poured on 50 mL of pentane and the resulting precipitate was filtered and washed several times with pentane. The crude product was immediately used in the next step.

To a suspension of pyridine-2-carbonylchloride hydrochloride (1.47 g, 1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (122 mL) at 0 °C was added *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.45 g, 1 mmol, 1 equiv) and triethylamine (2.475 g, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the mixture stirred at r.t. for 3 h. The crude mixture was washed with water (10 mL) and brine (10 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (AcOEt 100%) afforded the product (830 mg, mmol, 32%) as a white solid.

Formula: C₁₅H₁₇N₃O₃S

Mass: 319.09 g.mol⁻¹

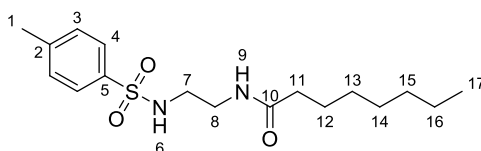
IR (neat): 3378, 3190, 1667, 1593, 1532, 1462, 1433, 1324, 1291, 1244, 1154, 1118, 1091, 1045, 997, 941, 817, 749, 702, 686, 660, 622 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.60-8.45 (m, 1H, H_{Ar}), 8.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 3.57 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.2 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 165.3 (C_{10}), 149.2 (C_5), 148.1 (C_{11}), 143.2, 137.4, 136.9 (2C), 129.6, 127.1 (2C), 126.4, 122.2, 43.3 (CH_2), 39.3 (CH_2), 21.5 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 164 (26), 146 (16), 136 (100), 135 (62), 107 (37), 106 (50), 91 (47), 79 (66), 78 (81), 65 (23), 52 (12), 51 (17).

***N*-(2-(4-Methylphenylsulfonamido)ethyl)octanamide 1.49**



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (214 mg, 1 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added octanoyl chloride (178 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (101 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the mixture stirred at r.t. for 4 h. The crude mixture was washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 40:60) afforded the product (211 mg, 0.6 mmol, 60%) as a white solid.

Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Mass: 340.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

mp = 78 °C

IR (neat): 3322, 3271, 2927, 2858, 1651, 1597, 1531, 1470, 1439, 1379, 1324, 1301, 1286, 1214, 1155, 1091, 1074, 1019, 898, 816, 670 cm^{-1} .

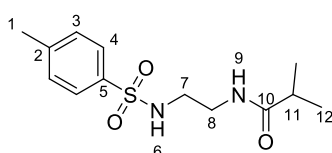
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.30 (m, 1H, -NH), 5.72 (m, 1H, -NH), 3.36 (m, 2H, CH_2), 3.06 (m, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.13 (m, 2H, H_{11}), 1.57 (m, 2H, H_{12}), 1.27 (m, 8H, 4 CH_2), 0.87 (m, 3H, H_{17}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174.4 (C_{10}), 143.6 (C_5), 136.7 (C_2), 129.9 (2C), 127.0 (2C), 43.2 (CH_2), 39.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.6 (CH_2), 21.5 (C_1), 14.1 (C_{17}).

MS (EI) m/z (abundance): 186 (10), 185 (82), 157 (26), 156 (16), 155 (23), 128 (14), 127 (49), 114 (16), 101 (19), 100 (23), 92 (11), 91 (91), 86 (71), 73 (73), 65 (26), 59 (98), 58 (19), 57 (100), 55 (30).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 363.1713; Found: 363.1713.

***N*-(2-(4-Methylphenylsulfonamido)ethyl)isobutyramide 1.50**



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.07 g, 5 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C was added isobutyric acyl chloride (583 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv) and Et_3N (555.5 mg, 1.1 equiv). The mixture was stirred at r.t. for 3 h and then washed with water (15 mL) and brine (15 mL). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 50:50) afforded the product (848 mg, 60%) as a white solid.

Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Mass: 284.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

mp = 98 °C

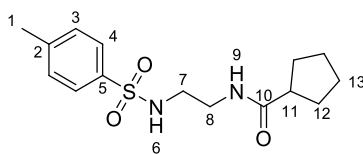
IR (neat): 3306, 2966, 2929, 2872, 1646, 1598, 1547, 1467, 1449, 1433, 1383, 1328, 1248, 1155, 1089, 927, 879, 812, 695, 658 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_4), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_3), 6.30 (m, 1H, -NH), 5.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H, -NH), 3.36 (td, J = 5.8, 5.8 Hz, 2H, CH_2), 3.06 (td, J = 5.8, 5.8 Hz, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.34 (hept, J = 6.9 Hz, 1H, H_{11}), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H_{12}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 178.2 (C_{10}), 143.6 (C_5), 136.7 (C_2), 129.8 (2C, C_3), 127.0 (2C, C_4), 43.3 (CH_2), 39.1 (CH_2), 35.5 (C_{11}), 21.5 (C_1), 19.5 (C_{12}).

MS (EI) m/z (abundance): 155 (23), 129 (100), 101 (58), 100 (25), 92 (13), 91 (82), 86 (24), 73 (59), 72 (26), 71 (72), 65 (29), 59 (37), 58 (10).

N-(2-(4-Methylphenylsulfonamido)ethyl)cyclopentanecarboxamide 1.51



Following a reported procedure⁴³, XTalFluor-E (172 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) was added at 0 °C to a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (214 mg, 1 mmol, 2 equiv) and cyclopentanecarboxylic acid (57 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in THF (8.55 mL). The mixture was stirred at r.t. for 4 h then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ and extracted with AcOEt. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 40:60) affords the product (113 mg, 0.3 mmol, 60%) as a white solid.

Formula: C₁₅H₂₂N₂O₃S

Mass: 310.13 g.mol⁻¹

mp = 123 °C

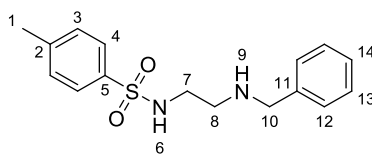
IR (neat): 3270, 2954, 2867, 1650, 1537, 1445, 1377, 1327, 1289, 1237, 1218, 1155, 1090, 1018, 898, 816, 668 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 6.24 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, -NH), 5.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, -NH), 3.36 (td, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 2H, CH₂), 3.06 (td, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 2H, CH₂), 2.49 (m, 1H, H₁₁), 2.42 (s, 3H, H₁), 1.81 (m, 2H, CH₂), 1.69 (m, 4H, 2CH₂), 1.55 (m, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 177.5 (C₁₀), 143.6 (C₅), 136.7 (C₂), 129.8 (2C, C₃), 127.0 (2C, C₄), 45.7 (C₁₁), 43.4 (CH₂), 39.2 (CH₂), 30.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 21.5 (C₁).

HRMS: Calcd for C₁₅H₂₂O₃N₂NaS [M+Na]⁺: 333.1243; Found: 333.1240.

N-(2-(Benzylamino)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **1.52**⁷⁷



To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (500 mg, 2.33 mmol, 1 equiv) in EtOH (10 mL) was added benzaldehyde (297 mg, 2.8 mmol, 1.2 equiv) and the mixture was heated to reflux (90 °C) for 3 h. After cooling, NaBH₄ was added (220 mg, 5.83 mmol, 2.5 equiv) and the reaction was stirred at rt overnight. The crude mixture was quenched by an aqueous saturated solution of NH₄Cl and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification over silica gel (EP/AcOEt: 40:60 then 0:100) afforded the product (600 mg, 84%) as a white solid.

Formula: C₁₆H₂₀N₂O₂S

Mass: 304.12 g.mol⁻¹

mp = 80 °C

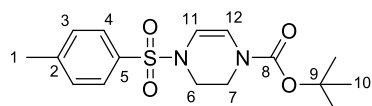
IR (neat): 3030, 2847, 1597, 1493, 1453, 1430, 1329, 1303, 1161, 1151, 1088, 1058 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.38-7.15 (m, 7H, H_{Ar}), 3.66 (s, 2H, H₁₀), 3.04-2.98 (m, 2H, CH₂), 2.74-2.68 (m, 2H, CH₂), 2.43 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.4 (C₅), 139.6 (C₂), 136.8 (C₁₁), 129.7 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 127.2 (2C), 127.1 (2C), 52.1 (C₁₀), 47.4 (CH₂), 42.4 (CH₂), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 121 (9), 120 (99), 106 (4), 92 (9), 91 (100), 65 (12).

tert-Butyl 4-tosyl-3,4-dihydropyrazine-1(2H)-carboxylate **1.36**



Following General Procedure **1.B**, from *tert*-butyl 2-(4-methylphenylsulfonamido) ethylcarbamate **1.34** (62.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 70:30) afforded the product (38 mg, 56%) as a white solid.

⁷⁷ Squires, C.; Baxter, C. W.; Campbell, J.; Lindoy, L. F.; McNab, H.; Parkin, A.; Parsons, S.; Tasker, P. A.; Wei, G.; White, D. J. *Dalton Trans.* **2006**, 2026-2034.

Formula: C₁₆H₂₂N₂O₄S

Mass: 338.13 g.mol⁻¹

mp = 128 °C

IR (neat): 2974, 2924, 1737, 1696, 1656, 1597, 1456, 1383, 1367, 1351, 1308, 1230, 1163, 1119, 1099, 985, 952, 813, 766, 710, 654, 608 cm⁻¹.

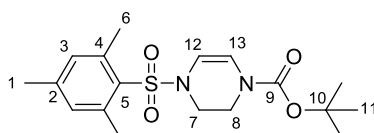
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (m, 2H, H₄), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 6.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 5.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 3.48 (m, 2H, CH₂), 3.35 (m, 2H, CH₂), 2.43 (s, 3H, H₁), 1.43 (s, 9H, H₁₀).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 151.0 (C₈), 144.1 (C₅), 134.2 (C₂), 129.9 (2C, C₃), 127.2 (2C, C₄), 111.7 (=CH), 106.6 (=CH), 81.6 (C₉), 43.2 (CH₂), 39.0 (CH₂), 28.2 (C₁₀), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 282 (10), 281 (57), 279 (57), 250 (15), 249 (92), 248 (17), 247 (100), 141 (24), 140 (96), 125 (15), 124 (18), 114 (19), 113 (26), 110 (10), 71 (20), 63 (14).

HRMS: Calcd for C₁₆H₂₂N₂NaO₄S [M+Na]⁺: 361.1192; Found: 361.1192

***tert*-Butyl 4-(mesitylsulfonyl)-3,4-dihydropyrazine-1(2H)-carboxylate 1.53**



Following General Procedure **1.B**, from 3,3-dimethyl-*N*-(2-(2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)ethyl) butanamide **1.41** (68.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) Purification over silica gel (EP/AcOEt: 70:30) afforded the product (37 mg, 51%).

Formula: C₁₈H₂₆N₂O₄S

Mass: 366.16 g.mol⁻¹

mp = 122 °C

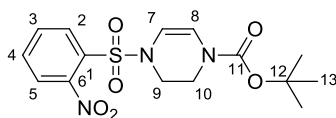
IR (neat): 2977, 2931, 1703, 1604, 1455, 1401, 1364, 1321, 1270, 1234, 1159, 1114, 1059, 1035 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 395K): δ 7.08 (s, 2H, H₃), 7.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 5.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 3.52 (m, 2H, CH₂), 3.37 (m, 2H, CH₂), 2.58 (s, 6H, H₆), 2.30 (s, 3H, H₁), 1.45 (s, 9H, H₁₁).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 166.3 (C_9), 151.3 (C_5), 143.1 (2C, C_4), 140.3 (C_2), 132.2 (2C, C_3), 109.8 (=CH), 106.6 (=CH), 81.5 (C_{10}), 42.0 (CH_2), 40.0 (CH_2), 28.2 (C_{11}), 23.2 (C_6), 21.0 (C_1).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 389.1505; Found: 389.1513

***tert*-Butyl 4-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-3,4-dihydropyrazine-1(2H)-carboxylate 1.54**



Following General Procedure **1.B** from *tert*-butyl(2-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl) carbamate **1.42** (69 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 70:30) afforded the product (25 mg, 38%) as a mixture of rotamers.

Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

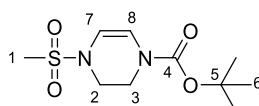
Mass: $369.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3126, 2978, 2932, 1703, 1544, 1456, 1403, 1360, 1312, 1276, 1235, 1165, 1119, 1062, 979, 954, 912, 852, 766, 728, 690, 650, 610 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.95 (3, 1H, H_{Ar}), 7.80-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.68-7.6 (m, 1H, H_{Ar}), 6.55 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 0.4H, =CH), 6.39 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 0.6H, =CH), 6.06 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 0.4H, =CH), 5.96 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 0.6H, =CH), 3.70 (m, 2H, CH_2), 3.59 (m, 2H, CH_2), 1.49 (s, 9H, H_{13}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 171.2 (C_{11}), 151.0 (C_6), 148.2 (C_1), 134.1, 131.2, 130.8, 130.8, 124.2 (=CHa), 124.1 (=CHa'), 112.4 (=CHb), 105.4 (=CHb'), 81.9 (C_{12}), 43.3 (CH_2), 40.0 (CH_2), 28.2 (C_{13}).

***tert*-Butyl 4-(methylsulfonyl)-3,4-dihydropyrazine-1(2H)-carboxylate 1.55**



Following General Procedure **1.B**, from *tert*-butyl 2-(methylsulfonamido)ethylcarbamate **1.44** (44.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 70:30) afforded the product (14 mg, 26%) as a colorless oil.

Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

Mass: $262.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3140, 2983, 2929, 1690, 1656, 1456, 1401, 1358, 1343, 1312, 1233, 1157, 1047 cm^{-1} .

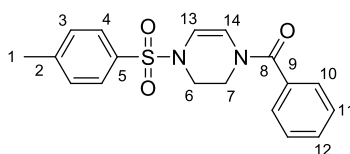
NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 395K): δ 6.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, =CH), 5.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, =CH), 3.66 (m, 2H, CH_2), 3.59 (m, 2H, CH_2), 2.98 (s, 3H, H_1), 1.49 (s, 9H, H_6).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 151.2 (C_4), 111.4 (=CH), 106.3 (=CH), 81.8 (C_5), 43.2 (C_1), 41.5 (CH_2), 37.3 (CH_2), 28.0 (C_6).

MS (EI) m/z (abundance): 206 (20), 189 (2), 161 (5), 128 (4), 127 (63), 83 (54), 81 (16), 57 (100), 56 (11), 55 (8), 54 (6).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 285.0879; Found: 285.0885.

Phenyl(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)methanone 1.56



Following General Procedure **1.B**, from *N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)benzamide **1.45** (63.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 50:50) afforded the product (32 mg, 46%).

Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Mass: 342.10 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

mp = 120 $^{\circ}\text{C}$

IR (neat): 2944, 2867, 1632, 1598, 1447, 140, 1382, 1350, 1302, 1275, 1241, 1161, 1099, 1049 cm^{-1} .

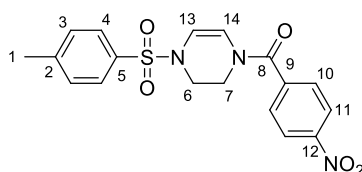
NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 395K): δ 7.71 (m, 2H, HAr), 7.54-7.39 (m, 7H, HAr), 6.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, =CH), 6.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, =CH), 3.62-3.57 (m, 2H, CH_2), 3.57-3.51 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167.7 (C_8), 144.4 (C_5), 134.0 (C_5), 133.6 (C_2), 130.9 (2C), 130.1 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.2 (2C), 112.6 (=CH), 108.2 (=CH), 43.3 (CH_2), 38.3 (CH_2), 21.7 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 342 (M^+ , 5), 187 (17), 106 (8), 105 (100), 91 (9), 81 (4), 77 (23).

HRMS: Calcd for C₁₈H₁₈N₂NaO₃S [M+Na]⁺: 365.0930; Found: 365.0934.

(4-Nitrophenyl)(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)methanone 1.57



Following General Procedure **1.B**, from *N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)-4-nitrobenzamide **1.46** (72.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 30:70) afforded the product (40 mg, 51%) as an orange solid.

Formula: C₁₈H₁₇N₃O₅S

Mass: 387.08 g.mol⁻¹

mp = 148 °C

IR (neat): 3023, 2922, 1642, 1599, 1522, 1493, 1456, 1409, 1348, 1305, 1269, 1235, 1165, 1101 cm⁻¹.

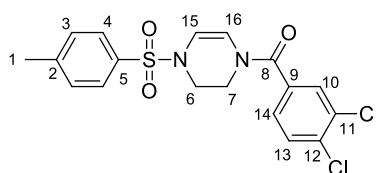
NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 395K): δ 8.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72-7.62 (m, 4H, H_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.20 (m, 1H, =CH), 6.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 3.60-3.55 (m, 2H, CH₂), 3.54-3.50 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 165.4 (C₈), 149.0 (C₅), 144.6 (C₁₂), 139.6 (C₉), 134.0 (C₅), 130.1 (2C), 129.4 (2C), 127.2 (2C), 123.8 (2C), 110.9 (=CH), 109.7 (=CH), 43.1 (CH₂), 38.5 (CH₂), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 220 (29), 206 (16), 205 (100), 177 (11), 145 (13), 121 (5), 95 (8), 91 (9), 81 (13), 67 (9), 57 (45), 55 (10).

HRMS: Calcd for C₁₈H₁₇N₃NaO₅S [M+Na]⁺: 410.0781; Found: 410.0784.

(3,4-Dichlorophenyl)(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)methanone (II.44)



Following General Procedure **1.B**, from 3,4-dichloro-*N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl) benzamide **1.47** (77.2 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 30:70) afforded the product (25 mg, 29%).

Formula: C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₃S

Mass: 410.05 g.mol⁻¹

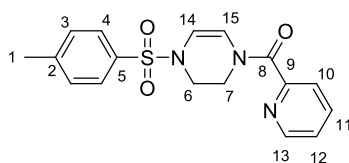
IR (neat): 2920, 2851, 1640, 1595, 1555, 1456, 1405, 1354, 1303, 1232, 1164, 1098, 1033 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 395K): δ 7.75-7.6 (m, 4H, H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 6.25 (m, 1H, =CH), 6.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, =CH), 3.61-3.56 (m, 2H, CH₂), 3.55-3.48 (m, 2H, CH₂), 2.42 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 165.2 (C₈), 144.5 (C₅), 135.5 (C_q), 134.0 (C_q), 133.1, 130.6 (2C), 130.1, 127.6, 127.2 (2C), 111.4 (=CH), 109.3 (=CH), 43.2 (CH₂), 38.5 (CH₂), 21.6 (C₁).

HRMS: Calcd for C₁₈H₁₆Cl₂N₂NaO₃S [M+Na]⁺: 433.0151; Found: 433.0157.

Pyridin-2-yl(4-tosyl-3,4-dihydropyrazine-1(2H)-yl)methanone **1.59**



Following General Procedure **1.B**, from *N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)picolinamide **1.48** (63.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 30:70) afforded the product (22 mg, 32%).

Formula: C₁₇H₁₇N₃O₃S

Mass: 343.09 g.mol⁻¹

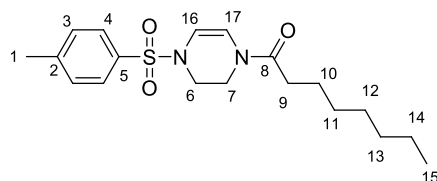
IR (neat): 1628, 1527, 1462, 1437, 1411, 1385, 1366, 1349, 1302, 1231, 1171, 1159, 1096, 999 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) Mixture of rotamers: δ 8.62-8.48 (m, 1H, H_{Ar}), 7.85-7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 7.45-7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 6.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.3H, =CH), 6.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.7H, =CH), 6.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.3H, =CH), 6.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.7H, =CH), 3.8 (m, 0.5H, CH₂), 3.65 (s, 2H), 3.55 (q, *J* = 5.8 Hz, 0.5H, CH₂), 3.50 (m, 0.5H, CH₂), 3.20 (q, *J* = 5.8 Hz, 0.5H, CH₂), 2.42 (s, 3H, H₁).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) Mixture of rotamers: δ 164.6 (C_8), 152.2 (C_5), 148.3 (C_5), 144.3 (C_2), 137.4, 130.1, 129.7, 127.2, 125.4, 125.2, 112.3 (=CH), 112.0 (=CH), 110.0 (=CH), 108.5 (=CH), 43.0 (CH_2), 38.7 (CH_2), 21.6 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 189 (10), 188 (79), 107 (7), 106 (100), 91 (20), 82 (11), 81 (12), 79 (11), 78 (98), 65 (9), 51 (11).

1-(4-Tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)octan-1-one 1.60



Following General Procedure **1.B**, from *N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)octanamide **1.49** (70.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 50:50) afforded the product (51 mg, 67%).

Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Mass: $364.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 2925, 2855, 1648, 1457, 1408, 1354, 1307, 1243, 1165, 1098 cm^{-1} .

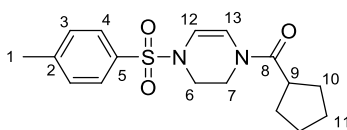
NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 395K): δ 7.7 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.44 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 6.48 (m, 1H, =CH), 6.06 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, =CH), 3.55-3.4 (m, 4H, 2CH_2), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.53 (m, 2H, H_9), 1.4-1.2 (m, 10H, 5CH_2), 0.95-0.8 (m, 3H, H_{15}).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6 , 395K): δ 169.0 (C_8), 143.9 (C_5), 134.6 (C_2), 129.9 (2C), 126.9 (2C), 110.9 (=CH), 108.0 (=CH), 43.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.0 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 24.2 (CH_2), 21.7 (C_1), 20.8 (CH_2), 13.5 (C_{15}).

MS (EI) m/z (abundance): 364 (M^+ , 4), 209 (4), 127 (4), 91 (6), 84 (6), 83 (100), 57 (19), 55 (5).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 387.1713; Found: 387.1721.

Cyclopentyl(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)methanone 1.61



Following General Procedure **1.B**, from *N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl) cyclopentanecarboxamide **1.51** (62 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 50:50) afforded the product (47 mg, 70%).

Formula: C₁₇H₂₂N₂O₃S

Mass: 334.13 g.mol⁻¹

IR (neat): 3270, 2954, 2867, 1650, 1597, 1536, 1445, 1377, 1327, 1237, 1155, 1090, 1018 cm⁻¹.

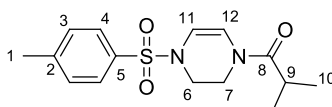
NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 395K): δ 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 6.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 3.6-3.4 (m, 4H, 2CH₂), 2.99 (m, 1H, H₉), 2.42 (s, 3H, H₁), 1.8-1.5 (m, 8H, H₁₀₊₁₁).

NMR ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, 395K): δ 172.9 (C₈), 144.3 (C₅), 134.1 (C₂), 130.0 (2C), 127.2 (2C), 110.7 (=CH), 108.4 (=CH), 43.4 (CH₂), 41.0 (CH₂), 37.7 (C₉), 30.0 (C₁₀), 26.0 (C₁₁), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 334 (M⁺, 5), 179 (14), 97 (23), 91 (11), 84 (6), 83 (100), 69 (59), 65 (4), 55 (4).

HRMS: Calcd for C₁₇H₂₂N₂NaO₃S [M+Na]⁺: 357.1243; Found: 357.1246.

2-Methyl-1-(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)propan-1-one 1.62



Following General Procedure **1.B**, from *N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl) isobutyramide **1.50** (56.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). Purification over silica gel (EP/AcOEt: 50:50) afforded the product (51 mg, 83%).

Formula: C₁₅H₂₀N₂O₃S

Mass: 308.12 g.mol⁻¹

IR (neat): 2972, 2932, 1645, 1596, 1458, 1411, 1354, 1325, 1304, 1242, 1215, 1164, 1087, 1013 cm^{-1} .

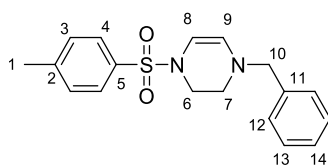
NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 395K): δ 7.7 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_4), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_3), 6.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, =CH), 6.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, =CH), 3.6-3.4 (m, 4H, 2 CH_2), 2.88 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_9), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.2 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H_{10}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C_8), 144.3 (C_5), 134.1 (C_2), 130.0 (2C, C_3), 127.2 (2C, C_4), 110.3 (=CH), 108.6 (=CH), 41.6 (CH_2), 37.6 (C_9), 30.3 (CH_2), 21.6 (C_1), 19.0 (C_{10}).

MS (EI) m/z (abundance): 308 (M^+ , 4), 153 (12), 91 (12), 83 (100), 81 (7), 71 (26), 65 (5).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 309.1267; Found: 309.1272.

1-Benzyl-4-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazine 1.63



N-(2-(benzylamino)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **1.52** (56.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) was treated by NaH (16 mg, 0.4 mmol, 2 equiv, 60% dispersion in mineral oil) and TMS-EBX (68.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). The crude mixture was diluted with Et_2O and washed with a aqueous saturated NaHCO_3 solution. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic phases washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification over deactivated (Et_3N) silica gel (EP/AcOEt: 85:25) afforded the product (20 mg, 62%).

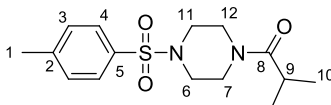
Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Mass: 328.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

NMR ^1H (400 MHz, C_6D_6): δ 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_4), 6.89-6.82 (m, 3H, H_{Ar}), 6.62-6.55 (m, 4H, H_{Ar}), 5.8 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_8), 5.1 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_7), 3.18-3.10 (m, 4H, $\text{H}_{10}+\text{CH}_2$), 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.71 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, C_6D_6): δ 142.8 (C_5), 137.6 (C_2), 135.4 (C_{11}), 129.5 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 127.8 (2C), 127.4 (2C), 124.3 (=CH), 101.6 (=CH), 58.6 (C_{10}), 43.82 (CH_2), 43.6 (CH_2), 21.2 (C_1).

2-Methyl-1-(4-tosylpiperazin-1-yl)propan-1-one **1.64**



To a solution of 2-methyl-1-(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)propan-1-one **1.62** (61.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) in EtOH (10 mL) was added Pd/C (42 mg, 20 mol %). The mixture was put under an hydrogen atmosphere (25 bar) for 24 hours. Filtration over Celite[®] afforded the product (53 mg, 85%) as a solid.

Formula: C₁₅H₂₂N₂O₃S

Mass: 310.13 g.mol⁻¹

mp: 118 °C

IR (neat): 3306, 2968, 2928, 2856, 1635, 1597, 1473, 1435, 1351, 1272, 1236, 1162, 1117, 1090, 1033 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 3.70 (m, 2H, CH₂), 3.59 (m, 2H, CH₂), 3.05-2.94 (m, 4H, 2 CH₂), 2.69 (hept, 1H, H₉), 2.44 (s, 3H, H₁), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₁₀).

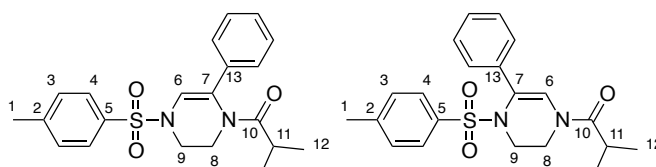
NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (C₈), 138.9 (C₅), 127.0 (C₂), 124.6 (2C), 122.5 (2C), 41.1 (CH₂), 40.7 (CH₂), 39.6 (CH₂), 35.6 (CH₂), 24.8 (C₁), 16.3 (C₉), 14.1 (C₁₀).

MS (EI) *m/z* (abundance): 310 (M⁺, 1), 156 (8), 155 (88), 91 (23), 85 (100), 71 (20), 65 (7), 56 (18).

HRMS: Calcd for C₁₅H₂₂N₂NaO₃S [M+Na]⁺: 333.1243; Found: 333.1243.

2-Methyl-1-(5-phenyl-4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)propan-1-one **1.65**

2-Methyl-1-(6-phenyl-4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-yl)propan-1-one **1.66**



To a solution of **1.62** (46 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (250 uL) in a sealed tube was added Cu(OTf)₂ (11 mg, 20 mol %) followed by Ph₂IOTf (128 mg, 2 equiv) and 2,6-*t*Bu-pyridine

(57 mg, 2 equiv). The mixture was heated to 80 °C for 24h. After cooling to rt, the reaction was quenched by a saturated aqueous solution of NaHCO₃, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash chromatography (Pentane/AcOEt 65:35) to afford the undistinguishable regioisomers **1.65** and **1.66** in equal amounts (15 mg, 26%).

Formula: C₂₁H₂₄N₂O₃S

Mass: 384.15 g.mol⁻¹

Regioisomere 1: mixture of rotamers

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.62 (m, 2H, H₄), 7.44-7.16 (m, 7H, H_{Ar}), 6.73 (s, 0.8H, H₆), 6.57 (s, 0.2H, H₆), 3.76-3.63 (m, 2H, H_{8 or 9}), 3.54-3.43 (m, 2H, CH_{8 or 9}), 2.41 (s, 2.4H, H₁), 2.23 (m, 0.8H, H₁₁), 2.08-1.97 (m, 0.9H, H₁+H₁₁), 0.77-0.57 (m, 6H, H₁₂).

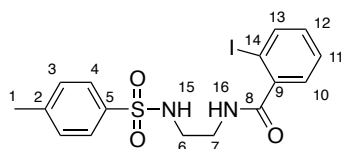
NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃)⁷⁸: δ 144.5 (C₅), 136.9 (C₇), 133.9 (C₂), 130.0 (2C), 129.1, 127.12, 127.08 (2C), 124.5 (2C), 123.7 (C₁₃), 115.6 (C₆), 46.0 (C_{8 or 9}), 40.0 (C_{8 or 9}), 33.0 (C₁₁), 21.5 (C₁₁), 18.6 (2C, C₁₂).

Regioisomere 2: mixture of rotamers

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.31 (m, 2H, H₄), 7.26 (m, 1H, H₆), 7.20-7.02 (m, 7H, H_{Ar}), 6.40-3.97 (m, 4H, H₈₊₉), 2.38-2.26 (3, 4H, H₁₊₁₁), 0.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H₁₂).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 177.6 (C₁₀), 143.5 (C₅), 136.7 (C₇), 136.6 (C₁₃), 134.7 (C₂), 132.1 (2C), 129.9, 129.4 (C₆), 129.2, 127.9, 127.83, 127.77, 127.1 (2C), 49.6 (C_{8 or 9}), 44.1 (C_{8 or 9}), 33.7 (C₁₁), 21.5 (C₁₁), 18.9 (2C, C₁₂).

2-Iodo-*N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)benzamide **1.67**



Thionyl chloride (2.9 g, 10 equiv.) was slowly added to neat 2-iodobenzoic acid (1.5 g, 1.5 equiv.). The mixture was refluxed (80 °C) for 2 h. The obtained clear solution was concentrated and the crude product was immediately used in the next step.

⁷⁸ C₁₀ is not visible

The crude acyl chloride was taken up in THF (3.5 mL) at 0 °C and to this solution was added K₂CO₃ (3.75 g, 3.75 equiv) and *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (500 mg, 2.3 mmol, 1 equiv) and the mixture stirred at r.t. overnight. The crude mixture was extracted with AcOEt, washed with water and brine and concentrated. Upon addition of Et₂O to the residue, a white precipitate appeared which was collected by filtration (1.2g, 95%).

Formula: C₁₆H₁₇IN₂O₃S

Mass: 444.00 g.mol⁻¹

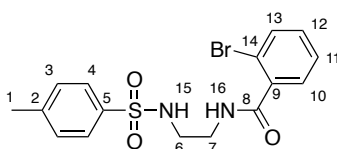
IR (neat): 3293, 1648, 1582, 1529, 1421, 1320, 1307, 1264, 1245, 1154, 1091, 1016 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H₁₅), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.77 (m, 1H, H₁₆), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.46-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.30-3.20 (m, 2H, H₇), 2.95-2.85 (m, 2H, H₆), 2.39 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 168.9 (C₈), 142.72 (C₉), 142.67 (C₅), 139.0 (C₂), 137.5 (C₉), 132.6, 130.8, 129.7 (2C, C₃), 128.0, 127.9, 126.5 (2C, C₄), 93.5 (C₁₄), 41.7 (C₆), 38.8 (C₇), 21.0 (C₁).

HRMS: Calcd for C₁₆H₁₇IN₂NaO₃S [M+Na]⁺: 466.9897; Found: 466.9895.

2-Bromo-*N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)benzamide 1.68



Thionyl chloride (2.9 g, 10 equiv.) was slowly added to neat 2-bromobenzoic acid (703 mg, 1.5 equiv.). The mixture was refluxed (80 °C) for 2 h. The obtained clear solution was concentrated and the crude product was immediately used in the next step.

The crude acyl chloride was taken up in THF (3.5 mL) at 0 °C and to this solution was added K₂CO₃ (1.2 g, 3.75 equiv) and *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (500 mg, 2.3 mmol, 1 equiv) and the mixture stirred at r.t. overnight. The crude mixture was extracted with AcOEt, washed with water and brine and, dried, filtered and concentrated. Purification over silica gel (DCM/MeOH 90:10) afforded the diamide (670 mg, 72%) as a white solid.

Formula: C₁₆H₁₇BrN₂O₃S

Mass: 396.01 g.mol⁻¹

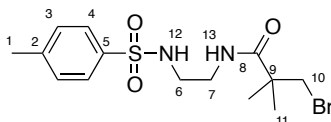
IR (neat): 3284, 2933, 1653, 1588, 1531, 1470, 1423, 1323, 1310, 1245, 1156, 1091, 1028 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.43 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H_{15}), 7.74-7.67 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}+16}$), 7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45-7.31 (m, 5H, H_4), 3.26 (q_{app}, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_7), 2.89 (q_{app}, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_6), 2.40 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 167.3 (C_8), 142.7 (C_5), 138.9 (C_2), 137.5 (C_9), 132.6, 130.9, 129.7 (2C, C_3), 128.8, 127.5, 126.5 (2C, C_4), 118.8 (C_{14}), 41.7 (C_6), 38.8 (C_7), 20.9 (C_1).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{79}\text{BrN}_2\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 419.0035; Found: 419.0037.

3-Bromo-2,2-dimethyl-*N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)propanamide 1.69



Thionyl chloride (1.6 g, 6 equiv.) was slowly added to neat 3-bromo-2,2-dimethylpropanoic acid (634 mg, 1.5 equiv.). The mixture was refluxed (80 °C) for 4 h. The obtained clear solution was concentrated and the crude product was immediately used in the next step.

The crude acyl chloride was taken up in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C and to this solution was added Et_3N (390 μL , 1.2 equiv) and *N*-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (500 mg, 2.3 mmol, 1 equiv) and the mixture stirred at r.t. overnight. The crude mixture was extracted with AcOEt, washed with water and brine and, dried, filtered and concentrated. Purification over silica gel (EP/AcOEt 60:40) afforded the diamide (519 mg, 59%) as a white solid.

Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$

Mass: 376.05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3198, 2971, 2361, 1641, 1598, 1534, 1447, 1366, 1325, 1233, 1157, 1094 cm^{-1} .

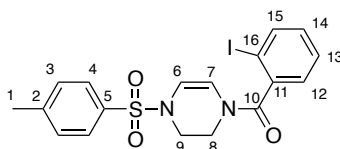
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77-7.71 (m, 2H, H_4), 7.34-7.28 (m, 2H, H_3), 6.54 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, H_{13}), 5.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_{12}), 3.49 (s, 2H, H_{10}), 3.43-3.36 (m, 2H, H_6), 3.12-3.04 (m, 2H, H_7), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.30 (s, 6H, H_{11}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 175.7 (C_8), 143.7 (C_5), 136.6 (C_2), 129.8 (2C, C_3), 127.0 (2C, C_4), 43.8 (C_9), 42.7 (C_7), 42.6 (C_{10}), 39.8 (C_6), 24.1 (2C, C_{11}), 21.5 (C_1).

MS (EI) *m/z* (abundance): 297 (M-Br, 2), 223 (78), 221 (78), 195 (15), 193 (15), 155 (72), 137 (29), 135 (30), 114 (70), 91 (100), 65 (25), 55 (38).

HRMS: Calcd for C₁₄H₂₁⁷⁹BrN₂NaO₃S [M+Na]⁺: 399.0348; Found: 399.0349.

(2-Iodophenyl)(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2*H*)-yl)methanone 1.70



Following General Procedure **1.B** from **1.67** (500 mg, 1.12 mmol). **1.70** was obtained (83 mg, 18%) as a mixture of rotamers.

Formula: C₁₈H₁₇IN₂O₃S

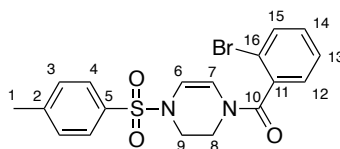
Mass: 468.00 g.mol⁻¹

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.83-7.76 (m, 1H, H_{Ar}), 7.71-7.62 (m, 2H, H₄), 7.44-7.05 (m, 5H, H_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.3H, H_{6a}), 6.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.3H, H_{7a}), 6.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.7H, H_{6b}), 5.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.7H, H_{7b}), 3.93-3.39 (m, 3H), 3.28-2.98 (m, 1H), 2.44 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ [171.6, 171.2] (C₁₀), [149.6, 49.2] (C₅), [145.8, 145.4] (C₂), [144.1, 143.9], [138.7, 138.6] (C₁₁), [138.7, 138.6], [136.4, 136.2], 135.4 (2C), [133.8, 133.7], [133.1, 132.9], 132.2 (2C), [116.74, 116.65] (C₆), [114.6, 114.3] (C₇), [48.3, 48.0, 47.8, 43.1] (2 CH₂), 26.3 (C₁).

HRMS: Calcd for C₁₈H₁₇IN₂NaO₃S [M+Na]⁺: 490.9897; Found: 490.9893.

(2-Bromophenyl)(4-tosyl-3,4-dihydropyrazin-1(2*H*)-yl)methanone 1.71



Following General Procedure **1.B** from **1.68** (100 mg, 0.25 mmol). **1.71** was obtained (30 mg, 28%) as a mixture of rotamers.

Formula: C₁₈H₁₇BrN₂O₃S

Mass: 420.01 g.mol⁻¹

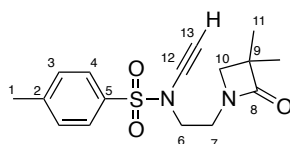
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.62 (m, 2H, H_4), 7.60-7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43-7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 6.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.3H, $\text{H}_{6\text{a}}$), 6.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.3H, $\text{H}_{7\text{a}}$), 6.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.7H, $\text{H}_{6\text{b}}$), 5.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.7H, $\text{H}_{7\text{b}}$), 3.87-3.42 (m, 3H), 3.33-3.0 (m, 1H), 2.44 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ [165.7, 165.1] (C_{10}), 144.4 (C_5), [136.4, 136.1] (C_2), 134.0 (C_{11}), [133.0, 132.8], [131.2, 131.1], [130.05, 130.02] (2C), 128.45, 127.8, 127.2 (2C), [119.5, 119.1] (C_{16}), [112.0, 111.2] (C_6), [109.7, 109.0] (C_7), [43.0, 42.9] (CH_2), 38.1 (CH_2), 21.6 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 420 (M^+ , 2), 267 (16), 265 (16), 185 (87), 184 (12), 183 (100), 157 (12), 155 (19), 105 (12), 91 (39), 81 (21), 77 (10), 76 (15), 75 (10), 65 (16), 54 (10).

***N*-(2-(3,3-Dimethyl-2-oxoazetidin-1-yl)ethyl)-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide**

1.72



Following General Procedure **1.B** from **1.69** (75 mg, 0.2 mmol). **1.72** was obtained (60 mg, 94%).

Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Mass: 320.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3282, 2961, 2130, 1739, 1596, 1481, 1441, 1362, 1314, 12391, 1168, 1190, 1090, 1017 cm^{-1} .

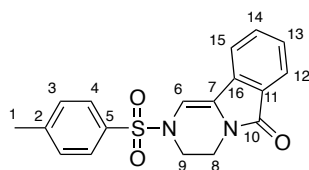
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83-7.77 (m, 2H, H_4), 7.40-7.34 (m, 2H, H_3), 3.51-3.42 (m, 4H, H_{6+7}), 3.22 (s, 2H, H_{10}), 2.79 (s, 1H, H_{13}), 2.45 (s, 3H, H_1), 1.30 (s, 6H, H_{11}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2 (C_8), 145.2 (C_5), 134.0 (C_2), 130.0 (2C, C_3), 127.6 (2C, C_4), 75.6 (C_{13}), 59.7 (C_{12}), 55.5 (C_{10}), 51.3 (C_9), 50.0 (C_7), 39.5 (C_6), 21.7 (C_1), 21.0 (2C, C_{11}).

MS (EI) m/z (abundance): 320 (M^+ , 1), 199 (12), 155 (37), 131 (17), 112 (13), 96 (22), 95 (22), 92 (11), 91 (100), 84 (52), 81 (11), 70 (91), 65 (24), 56 (48), 55 (24).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 343.1087; Found: 343.1091.

2-Tosyl-3,4-dihydropyrazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-one **1.73**



To a solution of tetrahydropyrazine **1.70** (63 mg, 0.13 mmol) in a tube, was added Pd(OAc)₂ (3 mg, 10 mol %), PPh₃ (7 mg, 20 mol %) and K₂CO₃ (37 mg, 2 equiv). The tube was evacuated and backfilled with argon. DMF (1mL), was then added and the solution was degassed once more before being heated to 110 °C for 15 h. The resulting mixture was diluted with AcOEt and water. The aqueous phase was extracted with AcOEt, and the combined organic phases were washed with brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification over silica gel (EP/AcOEt 60:40) afforded **1.73** (39 mg, 85%)

Formula: C₁₈H₁₆N₂O₃S

Mass: 340.09 g.mol⁻¹

IR (neat): 3090, 2922, 1676, 1678, 1597, 1457, 1142, 1351, 1313, 1285, 1228, 1166, 1097, 1085, 1040 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.64-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₃), 7.0 (s, 1H, H₆), 3.77-3.68 (m, 2H, H_{8 or 9}), 3.67-3.61 (m, 2H, H_{9 or 8}), 2.42 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (C₁₀), 144.8 (C₅), 134.4 (C₁₆), 134.0 (C₂), 131.8, 130.3 (2C, C₃), 129.0, 128.5, 127.0 (2C, C₄), 123.7, 122.3 (C₇), 119.0, 105.9 (C₆), 43.2 (C₈), 37.1 (C₉), 21.6 (C₁).

HRMS: Calcd for C₁₈H₁₆N₂NaO₃S [M+Na]⁺: 363.0774; Found: 363.0774.

CHAPITRE 2

I Étude bibliographique - Synthèse de morpholines et dérivés par cyclisation induite par des métaux de transition

I.1 INTRODUCTION

Les morpholines sont des hétérocycles à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un atome d'oxygène en position 1,4 (Figure 2). L'intérêt des chimistes pour cette structure particulière est important, tant dans le domaine de la chimie médicinale que dans le domaine de l'agro-chimie. Le motif morpholinique est retrouvé dans 1,8% des médicaments actuellement sur le marché nord-américain et dans trois des 200 meilleures ventes de produits pharmaceutiques pour l'année 2016, générant 3,7 milliards de dollars de recette^{6,79}.

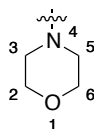


Figure 2

Les morpholines présentent un défi synthétique intéressant pour les chimistes organiciens. En effet, la synthèse de morpholines diversement substituées n'est pas toujours évidente et de nombreuses études ont été menées, mettant en jeu des substrats et des réactions variés⁸⁰.

Parmi toutes les méthodes existantes permettant la construction de morpholines, nous n'étudierons ici que les cyclisations catalysées par des métaux de transition. Quatre grandes stratégies se dégagent de l'analyse bibliographique (Schéma 72). Deux d'entre elles permettent de construire le cycle par formation soit d'une liaison C-N (voie a), soit d'une liaison C-O (voie b). La troisième stratégie consiste à construire le cycle par création d'une liaison C-C (voie c) et la quatrième regroupe l'ensemble des méthodes où plusieurs liaisons sont successivement formées dans le même pot.

⁷⁹ McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349.

⁸⁰ (a) Pal'chikov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 787–8145. (b) Wijtmans, R.; Vink, M. K. S.; Schoemaker, H. E.; Delft, F. L. van; Blaauw, R. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Synthesis* **2004**, *5*, 641–662.

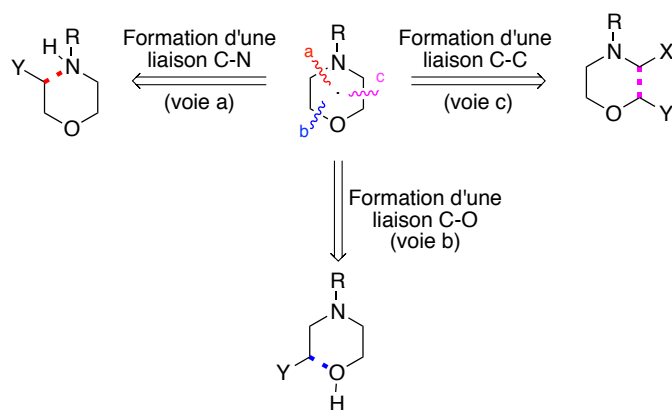


Schéma 72

I.2 FORMATION DE LA LIAISON C-N

Trois réactions ont été explorées pour construire les morpholines par création d'une liaison C-N. Une addition 1,4 intramoléculaire a été rapportée, ainsi que des hydroaminations et un couplage C(sp²)-N.

I.2.1 Addition 1,4 intramoléculaire.

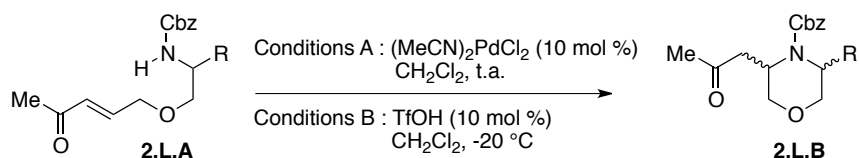
En 2011, l'équipe de Young a rapporté une addition 1,4 intramoléculaire d'un carbamate sur une énone catalysée par des sels de palladium pour former des morpholines 3,5-disubstituées⁸¹. Ainsi en présence de 10 mol % de (MeCN)₂PdCl₂ dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau 11, conditions A), l'amino-éther **2.L.A** substitué par un groupement benzyle (R = Bn) a été transformé en la morpholine 3,5-disubstituée **2.L.B** correspondante avec un bon de rendement de 89% et un rapport diastéréoisomérique (rd) *cis/trans* de 93:7 (Tableau 11, entrée 1). De manière intéressante, à partir du même substrat, la morpholine 3,5-disubstituée *trans* a été majoritairement obtenue en modifiant les conditions réactionnelles. En effet, à -20 °C et en présence de 10 mol % d'acide triflique à la place du catalyseur au palladium (conditions B), la morpholine **2.L.B** a été obtenue avec un rendement de 92% dans un rapport *cis/trans* de 9:91 (Tableau 11, entrée 2). Plusieurs amino-éthers diversement substitués ont été soumis à ces deux conditions réactionnelles pour obtenir les morpholines *cis* et *trans* correspondantes. Dans le cas ou

⁸¹ Zhong, C.; Wang, Y.; Hung, A. W.; Schreiber, S. L.; Young, D. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5556–5559.

R=Ph, la morpholine a été obtenue avec un excellent rendement de 94% et un rapport *cis/trans* de 94:6 en utilisant PdCl₂(MeCN)₂ comme catalyseur (Tableau 11, entrée 3). En utilisant l'acide triflique, la morpholine a été isolée avec un rendement de 91% et un rapport *cis/trans* inversé de 12:88 (Tableau 11, entrée 4).

Lorsque R=Me, la morpholine correspondante a été obtenue avec de bons rendements quelles que soient les conditions réactionnelles (91% et 95%) mais avec des rapports diastéréoisomériques plus modérés (Tableau 11, entrées 5 et 6). En utilisant les conditions A, le produit de configuration *cis* est toujours majoritaire et le rapport *cis/trans* est de 69:31 tandis que dans les conditions B, le produit de configuration *trans* est majoritairement obtenu avec un rapport *cis/trans* de 25:75.

Tableau 11



Entrée	R	Conditions	Rendement I.B (%)	rd (<i>cis/trans</i>)
1	Bn	A	89	93 : 7
2	Bn	B	92	9 : 91
3	Ph	A	94	94 : 6
4	Ph	B	91	12 : 88
5	Me	A	95	69 : 31
6	Me	B	91	25 : 75

Deux ans plus tard, la même équipe a montré que le sel de palladium utilisé dans les conditions A n'était en fait pas le véritable catalyseur de la réaction⁸². En effet, deux hypothèses sont possibles pour expliquer le rôle du palladium dans cette cyclisation. La première considère que le palladium, en tant qu'acide de Lewis, active le carbonyle ou la double liaison C=C de l'énone⁸³. Une deuxième hypothèse serait qu'une hydrolyse acide du complexe métallique par des traces d'eau présentes dans le milieu pourrait générer un proton qui catalyserait l'addition 1,4 intramoléculaire de l'amine sur l'énone⁸⁴.

Young et ses collaborateurs ont alors comparé les taux de conversion de l'amino-éther en morpholine en fonction de la quantité d'eau présente dans le milieu. Ils ont alors observé

⁸² Zhong, C.; Wang, Y.; O'Herin, C.; Young, D. W. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 643–646.

⁸³ Reiter, M.; Turner, H.; Gouverneur, V. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 7190–7203.

⁸⁴ Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10*, 484–493.

que la conversion la plus rapide était obtenue lorsque 1,5 équivalents d'eau par rapport au complexe de palladium étaient ajoutés au milieu réactionnel (Figure 3, tracé vert). En présence de tamis moléculaire, la réaction a toujours lieu, mais à un rythme beaucoup plus lent (Figure 3, tracé bleu). Ces résultats tendraient à prouver selon les auteurs que, si les deux mécanismes sont plausibles, une activation de l'énone par un proton plutôt que par le palladium serait prédominante.

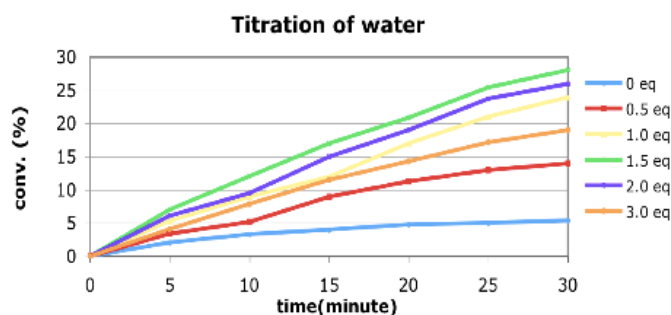


Figure 3 – Reproduction de la Figure C des Supporting Information de la ref [82]

Les auteurs ont alors choisi d'étudier l'addition 1,4 intramoléculaire de l'amino-éther en utilisant l'acide trifluoroacétique (TFA) comme catalyseur et ont observé la formation des morpholines **2.L.B** avec des rendements et des diastéréosélectivités similaires à ceux obtenus avec le complexe de palladium. Ils ont expliqué l'obtention majoritaire de l'un ou de l'autre diastéréoisomère par la force de l'acide utilisé (Schéma 73). L'utilisation de TFA ($pK_a = 0,3^{85}$) provoquerait uniquement la protonation de l'énone. L'intermédiaire **2.L.2**, dont les substituants seraient tous les deux en position équatoriale de manière à minimiser les interactions 1,3-diaxiales, serait alors formé pour donner majoritairement le composé de configuration relative *cis*. Dans le cas de l'utilisation de l'acide triflique ($pK_a = -14,7^{86}$), l'énone ainsi que le carbamate seraient tous les deux protonés. L'énone devrait alors se mettre en position axiale afin de s'affranchir des interactions pseudo-allyliques⁸⁷ avec le carboimide, donnant ainsi majoritairement le composé de configuration relative *trans*, via l'état de transition favorisé **2.L.5**.

⁸⁵ dans l'eau. Milne, J. B.; Parker, T. J. *J. Sol. Chem.* **1981**, *10*, 479-487.

⁸⁶ dans l'eau. Trummal, A.; Lipping, L.; Kaljurand, I.; Koppel, I.A.; Leito, I. *J. Phys. Chem. A.* **2016**, *120*, 3663-3669.

⁸⁷ Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.

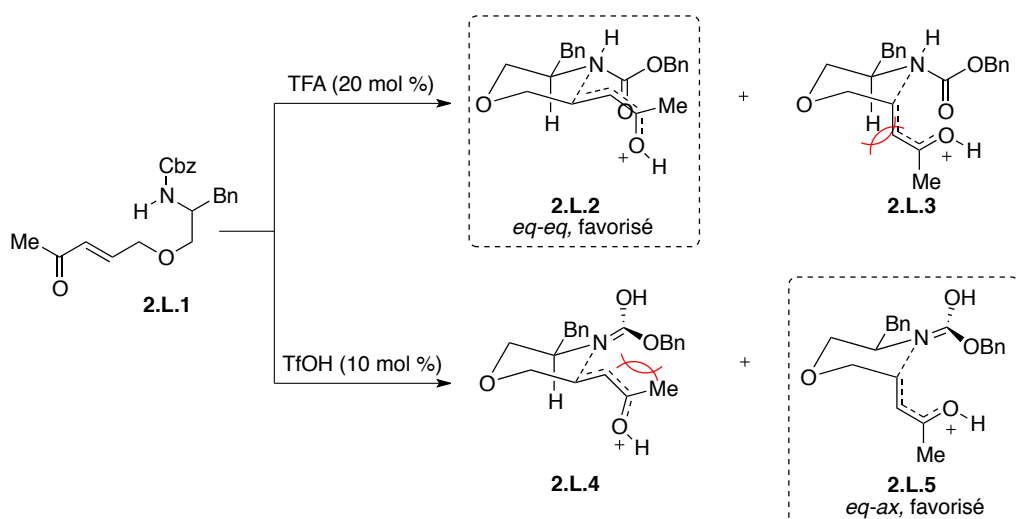


Schéma 73

I.2.2 Hydro(carbo)amination intramoléculaire

L'équipe de Wolfe a décrit en 2009 la formation de morpholines par carboamination d'une double liaison⁸⁸. En présence d'un complexe de palladium, d'un ligand phosphine, d'une base et d'un dérivé aryle bromé ($\text{Ar}^1\text{-Br}$), les auteurs ont pu obtenir, à partir d'amino-allyléthers, des morpholines 3,5-disubstituées avec une excellente diastéréosélectivité, toujours supérieure à 95:5 et en faveur du produit *cis*. La réaction procéderait par addition oxydante du Pd(0) dans la liaison Ar-Br pour générer **2.L.C** qui réagirait avec l'amine de l'amino-éther pour former le complexe palladium(aryl)(amide) **2.L.D** (Schéma 74). Une amino-palladation *syn* suivie d'une élimination réductrice mènerait à la morpholine **2.L.E**.

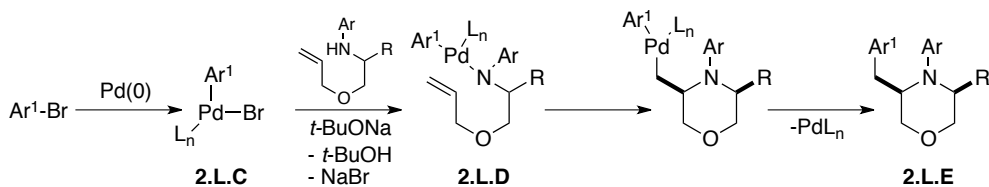


Schéma 74

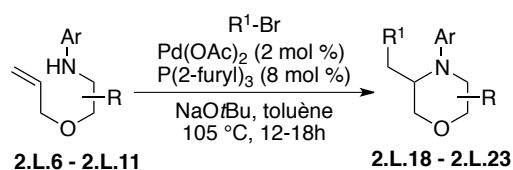
Ainsi, en présence d'*o*-bromotoluène, l'amino-éther benzylé **2.L.6** a été transformé en la morpholine **2.L.18**, isolée avec un rendement de 66% (Tableau 12, entrée 1). En partant

⁸⁸ Leathen, M. L.; Rosen, B. R.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5107–5110.

d'une amine substituée par un groupe aromatique riche en électrons tel que le *p*-méthoxyphényle (PMP, substrat **2.L.8**), la morpholine correspondante a été isolée avec un faible rendement (Tableau 12, entrée 3). Ce résultat a été expliqué par une compétition entre la carboamination et des réactions parasites, comme une *N*-arylation ou un couplage de Heck. Enfin, on peut noter que les conditions sont compatibles avec la présence d'un atome de soufre, puisque **2.L.21** a été formée avec un rendement correct de 58% à partir du dérivé de la méthionine **2.L.9** (Tableau 12, entrée 3).

En partant des substrats **2.L.10** et **2.L.11** les morpholines 2,3- et 2,5-disubstituées correspondantes ont été obtenues avec des rendements moyens et de faibles diastéréosélectivités (Tableau 12, entrées 5 et 6). La morpholine 2,3-disubstituée **2.L.22** a été isolée avec un rendement de 45% et un rapport *cis/trans* de 2:1, et la morpholine 2,5-disubstituée **2.L.23** a été formée avec un rendement similaire de 48% et un rapport *cis/trans* de 1:2.

Tableau 12



Entrée	Substrat	R ¹ -Br	Produit	Rdt (%) (rd <i>cis/trans</i>)
1				66 (>95:5)
2				21 (>95:5)
3				58 (>95:5)
4				45 (2:1)
5				48 (1:2)

Les auteurs expliquent les bonnes diastéréosélectivités obtenues à l'aide d'un état de transition de type bateau **2.L.F** (Schéma 75). Cette conformation favoriserait l'étape de *syn*-aminopalladation, grâce à un meilleur recouvrement de la liaison σ Pd-N avec le système π de l'alcène⁸⁹. Après élimination réductrice, le composé de configuration *cis* **2.L.G** serait obtenu.

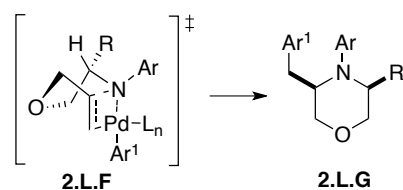


Schéma 75

Michael et ses collaborateurs ont également utilisé un complexe de palladium porteur d'un ligand tridentate pour la formation de morpholines 2,5-disubstituées par une hydroamination intramoléculaire d'une oléfine⁹⁰. Les aminoéthers allyliques **2.L.24** ont été mis en réaction avec 5 mol % du catalyseur, 10 mol % d'AgBF₄ et un équivalent de MgSO₄⁹¹ dans le dichlorométhane (Schéma 76). Dans chaque cas les morpholines **2.L.25** correspondantes ont été isolées avec de bons rendements et sous la forme d'un seul diastéréoisomère *trans*.

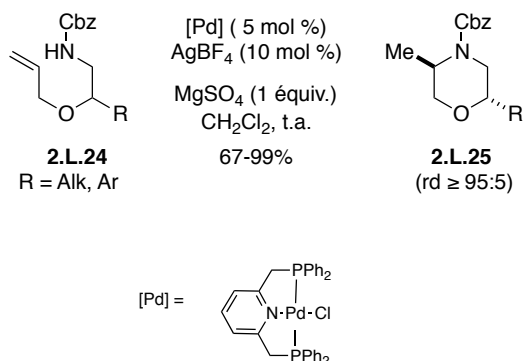


Schéma 76

Les auteurs ont constaté que le produit de configuration *trans* majoritairement obtenu n'est en fait pas le produit thermodynamiquement le plus stable. En effet, après une étape d'hydroamination intramoléculaire, quatre intermédiaires sont en équilibre (Schéma 77). Le

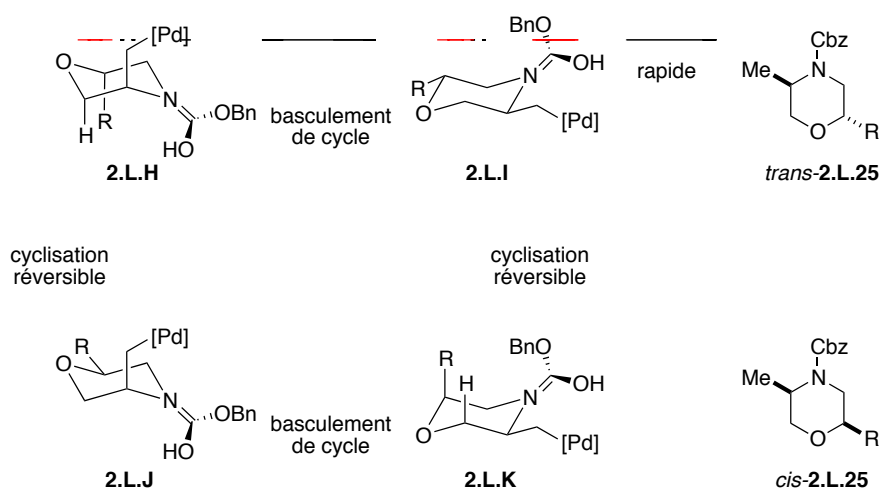
⁸⁹ Nakhla, J. S.; Schultz, D. M.; Wolfe, J. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6549–6570.

⁹⁰ McGhee, A.; Cochran, B. M.; Stenmark, T. A.; Michael, F. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6800–6802. Une méthode similaire a été appliquée à des substrats diéniques : Pierson, J. M.; Ingalls, E. L.; Vo, R. D.; Michael, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13311–13313.

⁹¹ Le véritable catalyseur semble être L₃Pd²⁺BF₄⁻. Ce catalyseur est très sensible à l'eau et nécessite l'ajout d'un agent desséchant comme le MgSO₄. Voir Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246–4247..

passage de l'un à l'autre peut se faire soit par basculement de cycle, soit par ouverture/fermeture du cycle.

De ces quatre intermédiaires, **2.L.J** semble être le plus favorisé puisque le complexe alkyle-palladium est en position axiale de sorte qu'il n'y a pas d'interactions 1,3-allyliques avec le carbamate. Cet intermédiaire ne mène cependant pas au produit *trans* observé. Pour expliquer la formation du produit *trans* plutôt que du produit *cis*, les auteurs ont émis l'hypothèse que la protodéméallation finale interviendrait de manière intramoléculaire, par transfert d'un proton depuis le groupe carbamate protoné. Cette protonation ne pourrait donc avoir lieu que si le complexe alkyle-palladium est en position équatoriale, comme dans les intermédiaires **2.L.I** et **2.L.K**. De ces deux intermédiaires, **2.L.I** est supposé être favorisé puisque le groupe R est en position équatoriale, n'induisant pas d'interactions 1,3-diaxiales, menant ainsi à la morpholine 2,5-disubstituée *trans*-**2.L.25**.

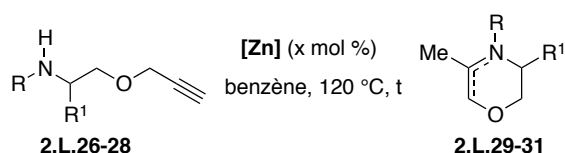


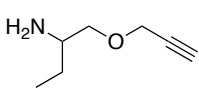
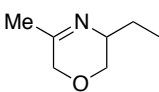
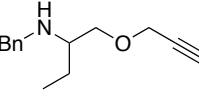
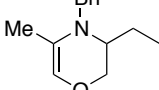
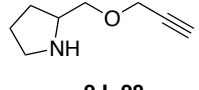
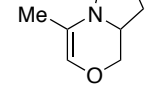
L'équipe de Blechert s'est penchée sur l'hydroamination de triple liaison C-C en utilisant un complexe de zinc⁹². Des amino-éthers propargyliques terminaux ont ainsi été mis en réaction dans le benzène à 120 °C dans un tube RMN scellé. Après des temps de réaction relativement longs (8-144 h selon les substrats), des conversions totales du produit de départ ont été observées, avec formation des 1,4-oxazines correspondantes. Les auteurs ont relevé que la substitution de l'amine jouait sur la rapidité de la réaction. Par exemple, en présence de 10 mol % de catalyseur, l'amine primaire **2.L.26** a nécessité 144 h de réaction pour être totalement convertie, alors que l'amine secondaire **2.L.27** a réagi en « seulement » 72 h avec 1 mol % de catalyseur (Tableau 13, entrées 1 et 2). Inversement, les amines secondaires

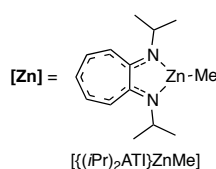
⁹² Zulys, A.; Dochnahl, M.; Hollmann, D.; Löhnwitz, K.; Herrmann, J.-S.; Roesky, P. W.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794–7798.

cycliques se sont révélées être de très bons réactifs, puisqu'une excellente conversion de **2.L.28** a été obtenue en 4 h de réaction dans les mêmes conditions (Tableau 13, entrée 3). Le fait que la double liaison de **2.L.29** ne migre pas pour former le vinyl-éther n'a pas été commenté par les auteurs.

Tableau 13



Entrée	Substrat	Produit	Cat (x mol %)	t (h)	Conversion (%)
1	 2.L.26	 2.L.29	10	144	> 99
2	 2.L.27	 2.L.30	1	72	> 99
3	 2.L.28	 2.L.31	1	4	95



Les produits obtenus par cette méthode n'auraient plus qu'à être réduits pour obtenir des morpholines 3,5-disubstituées. Ainsi, l'équipe de Schafer⁹³ a utilisé un complexe de titane pour catalyser l'étape d'hydroamination, et former les morpholines **2.L.M** possédant une double liaison dont la position *exo*- ou *endo*-cyclique n'a pas été précisée. La réduction monotope de la double liaison par ajout d'acide formique, de triéthylamine et du catalyseur de Noyori-Ikaria ($[\text{Ru}]$)⁹⁴ a permis l'obtention des morpholines **2.L.N** avec de bons excès énantiomériques (ee jusqu'à 99%). Ces conditions ont permis d'accéder à une variété de morpholines, substituées par des groupes alkyles, aryles ou hétéroaryles. (Schéma 78).

⁹³ Zhai, H.; Borzenko, A.; Lau, Y. Y.; Ahn, S. H.; Schafer, L. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12219–12223.

⁹⁴ Haack K.-J.; Hashiguchi S.; Fujii A.; Ikariya T.; Noyori R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285–288.

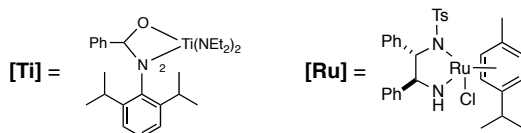
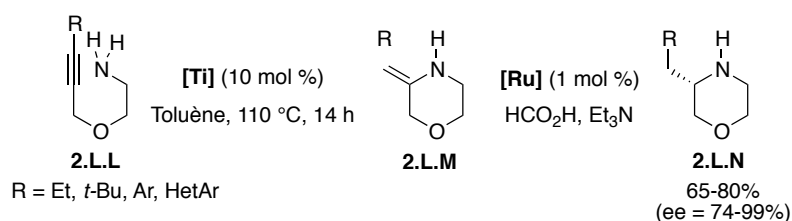


Schéma 78

I.2.3 Couplage C-N

En 2010, Lautens *et al.* ont montré qu'il était possible de former des benzomorpholines par création d'une liaison C(sp²)-N grâce à un couplage catalysé par un complexe de palladium⁹⁵. Les auteurs ont utilisé un système catalytique similaire à celui initialement rapporté par Catellani et ses collaborateurs⁹⁶. Ce système est composé d'un complexe de palladium(0), d'une base et d'une oléfine tendue, le norbornène, et permet la formation successive de plusieurs liaisons C-C ou C-X (X = O ou N). A partir d'un amino-aryléther de type **2.L.O**, Lautens et son équipe ont montré que des benzoxazines substituées pouvaient être obtenus à partir de **2.L.O** et d'un dérivé bromé (Schéma 79). La réaction procéderait d'abord par une addition oxydante (a.o.) du palladium(0) dans la liaison Ar-I de **2.L.O**. Une carbopalladation du norbornène puis fonctionnalisation de la liaison C(sp²)-H mènerait à l'intermédiaire **2.L.Q**. Une addition oxydante du complexe de Pd(II) dans la liaison R²-Br suivie d'une élimination réductrice (e.r.) puis d'une rétro-carbopalladation, favorisée par la congestion stérique, donnerait l'intermédiaire **2.L.T** qui pourrait ensuite conduire au produit de cyclisation **2.L.U** grâce à une amination aromatique intramoléculaire avec régénération de l'espèce de palladium(0).

⁹⁵ Thansandote, P.; Chong, E.; Feldmann, K.-O.; Lautens, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3495–3498.

⁹⁶ Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 119–122.

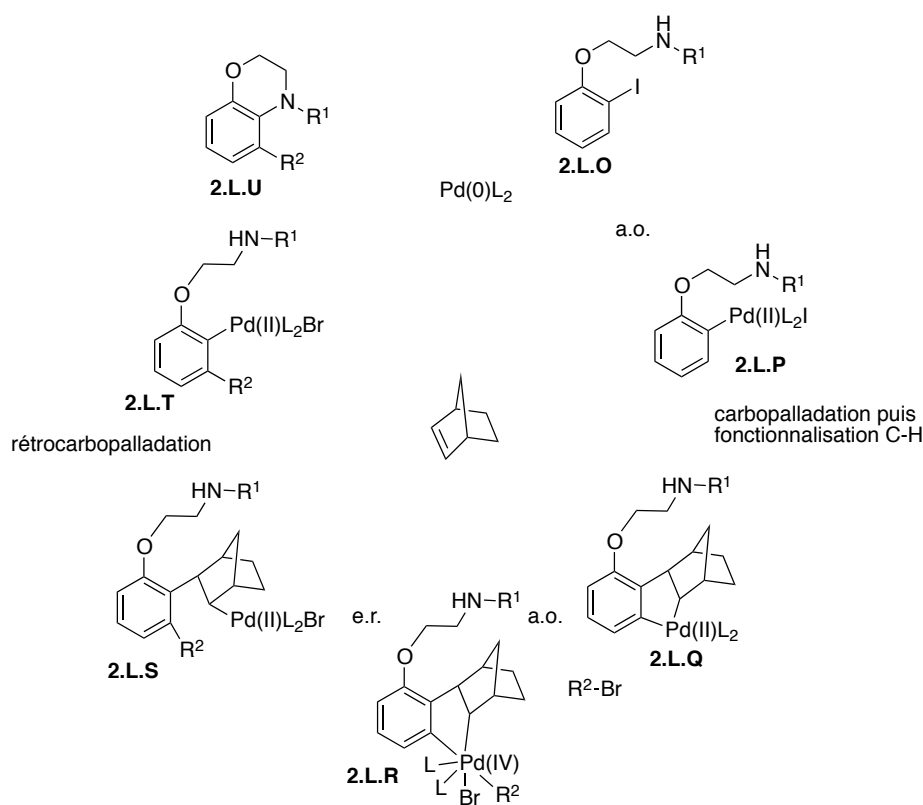


Schéma 79

Ainsi lorsque l'amine **2.L.32**, substituée par un groupement phényle ($R = \text{Ph}$), a été mise en réaction avec du bromobutane, la benzomorpholine **2.L.33** correspondante a été obtenue avec un rendement modeste de 43%. Le produit de simple amination intramoléculaire **2.L.34** a également été isolé à hauteur de 28% (Tableau 14, entrée 1). On pourra noter qu'une protection de l'amine par un groupement désactivant (Ts, Ac, Bz, Boc) inhibe complètement la formation de l'hétérocycle. Dans ce cas, l'étape d'amination n'a pas eu lieu et le seul produit observé est le produit de couplage Ar-R **2.L.35** (Tableau 14, entrée 2). Lorsque le groupe phényle a été remplacé par un groupe *p*-méthoxyphényle, l'amine alors enrichie en électrons a été préférentiellement alkylée pour donner **2.L.36**, empêchant ainsi la formation de la morpholine.

Tableau 14

Entrée	R	Rapport 33/34/35/36
1	Ph	60 : 40 : 0 : 0
2	Ts, Boc, Ac, Bz, Cbz	0 : 0 : 100 : 0
3	PMP	0 : 0 : 0 : 100

Pour éviter cette réaction parasite de *N*-alkylation, les auteurs ont choisi d'utiliser des halogénures d'aryles plutôt que des halogénures d'alkyles. Après optimisation des conditions réactionnelles, ils ont déterminé que le DMF était le meilleur solvant pour former la benzomorpholine et que le meilleur ligand était la P(*m*-ClPh)₃. Avec ces nouvelles conditions, la *N*-PMP benzomorpholine **2.L.38** substituée par un groupe aromatique a été obtenue à partir de **2.L.37** avec un rendement de 62%.

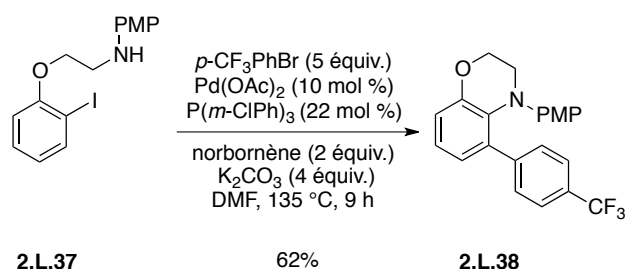


Schéma 80

Intéressés par la formation de phénoxazines, les auteurs ont ensuite évalué l'utilisation de l'aryloxyaniline **2.L.39**. Dans les mêmes conditions que précédemment, ils ont pu former une variété de phénoxazines arylées **2.L.41** avec des rendements modestes variant de 9 à 60%. Il est toutefois important de noter que la transformation s'est effectuée sans protection de l'amine.

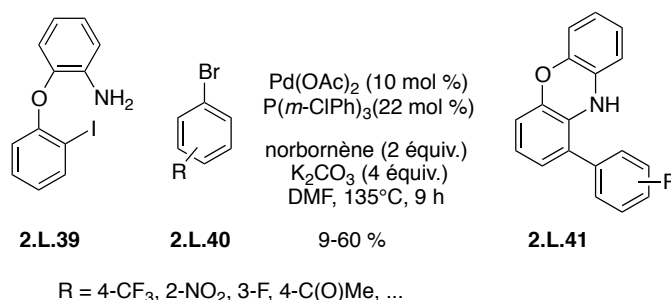


Schéma 81

Différentes possibilités sont offertes aux chimistes de synthèse souhaitant préparer des morpholines par construction d'une liaison C-N. En fonction des substrats et des conditions réactionnelles utilisées, diverses morpholines substituées sont accessibles. On peut cependant noter que, à l'exception des résultats rapportés par Michael et son équipe (Schéma 76), de hautes températures sont généralement nécessaires pour former les morpholines souhaitées.

I.3 CYCLISATION PAR CONSTRUCTION DE LA LIAISON C-O

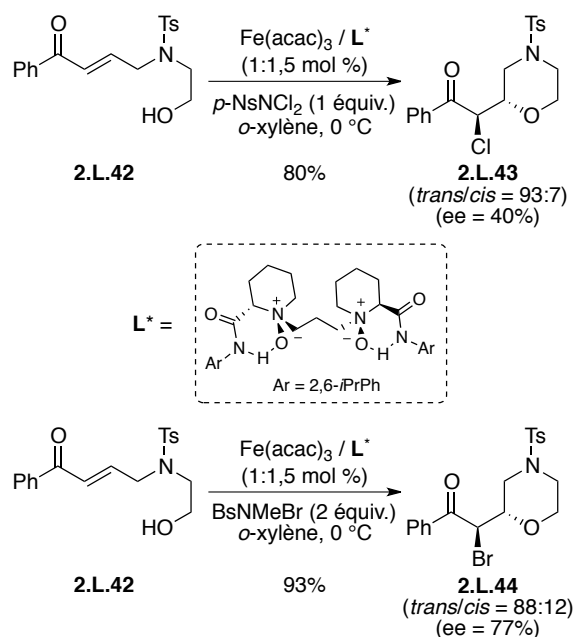
Les réactions permettant d'accéder à des morpholines substituées par formation de la liaison C-O se classent en trois grandes catégories : halocyclisation, alkoxylation de doubles ou triples liaisons C-C, et addition d'un groupe hydroxyle sur une insaturation activée.

I.3.1 Halocyclisation

Un seul exemple d'halocyclisation catalysée par un complexe métallique pour l'obtention de morpholine a été décrit à ce jour. Feng et ses collaborateurs⁹⁷ ont montré qu'en traitant l'aminoéthanol **2.L.42** porteur d'un motif énone par une quantité catalytique de Fe(acac)₃, en présence d'un ligand chiral et d'un halogénium électrophile, une morpholine énantio-enrichie pouvait être obtenue (Schéma 82). La transformation procéderait par addition 1,4 intramoléculaire d'un hydroxyle sur l'énone puis réaction de l'énolate intermédiaire avec un halogénium.

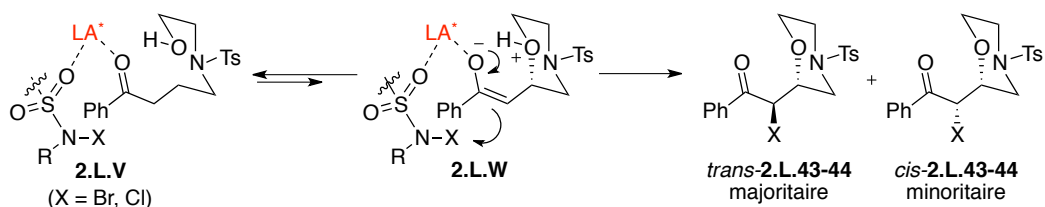
En présence de *p*-NsNCl₂ comme donneur de chloronium, la chloro-morpholine **2.L.43** a été isolée avec un bon rendement de 80% et un excellent rapport diastéréoisomérique *trans/cis* de 93:7. Cependant un faible excès énantiomérique de 40% a été observé. Avec le donneur de bromonium BsNMeBr (Bs = benzosulfonyle), la bromo-morpholine **2.L.44** a été obtenue avec un rendement de 93% et un excès énantiomérique intéressant de 77% mais un rapport diastéréoisomérique *trans/cis* un peu plus faible de 88:12.

⁹⁷ Zhou, P.; Cai, Y.; Zhong, X.; Luo, W.; Kang, T.; Li, J.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7778–7783.



Sch\u00e9ma 82

Pour expliquer leurs r\u00e9sultats, les auteurs ont propos\u00e9 l'\u00e9tat de transition **2.L.V** (Sch\u00e9ma 83) o\u00f9 le fer, jouant le r\u00f4le d'acide de Lewis, serait complex\u00e9 par le carbonyle de l'\u00e9none et le sulfonyle du donneur d'halog\u00e8ne. Cette bis-coordination semble essentielle \u00e0 l'obtention d'une bonne \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9, puisque, en l'absence de donneur d'halog\u00e8nium, le produit d'addition de Michael ($X = \text{H}$) n'a \u00e9t\u00e9 obtenu qu'avec exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique tr\u00e8s faible de 9% malgr\u00e9 la pr\u00e9sence d'un ligand chiral. La double liaison ainsi activ\u00e9e pourrait \u00eatre attaqu\u00e9e de mani\u00e8re intramol\u00e9culaire par l'alcool terminal pour mener \u00e0 l'\u00e9nolate **2.L.W**. Le pi\u00e9geage rapide de cet \u00e9nolate par un ion halog\u00e9nium m\u00e8nerait de mani\u00e8re irr\u00e9versible \u00e0 la morpholine observ\u00e9e, dont le diast\u00e9roisom\u00e8re de configuration relative *trans* est majoritaire. Cependant, aucune explication n'a \u00e9t\u00e9 donn\u00e9e pour rationaliser les diff\u00e9rences d'\u00e9nantio- et de diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s entre les produits chlor\u00e9s et les produits brom\u00e9s.



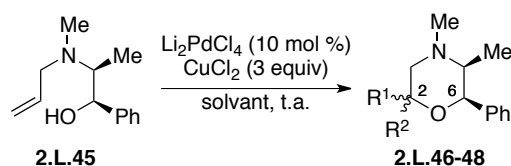
Sch\u00e9ma 83

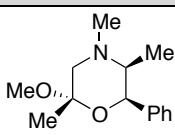
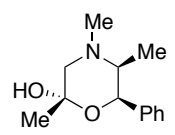
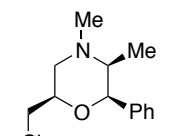
1.3.2 Cyclisation par alkoxylation

Dès 1993, Dai et son équipe décrivent la formation de morpholine par alkoxylation intramoléculaire catalysée au palladium⁹⁸. En utilisant 10 mol % de Li_2PdCl_4 comme catalyseur et trois équivalents de CuCl_2 , les auteurs sont parvenus à synthétiser diverses morpholines, dont la substitution peut varier en fonction du solvant utilisé.

Lorsque la réaction a été menée dans le méthanol, le produit obtenu a été la 2-méthyl-2-méthoxy-morpholine **2.L.46** (Tableau 15, entrée 1). Dans un mélange THF/ H_2O , les auteurs ont observé la formation de la 2-méthyl-2-hydroxymorpholine **2.L.47** (Tableau 15, entrée 2), alors que dans le mélange THF/TFA, c'est la 2-(chlorométhyl)morpholine **2.L.48** qui a été isolée (Tableau 15, entrée 3). Dans chaque cas, le rendement est d'environ 73% et le rapport diastéréoisomérique est supérieur à 98:2, en faveur du produit dont le groupe alkyle du centre créé (C2) est en *cis* par rapport au groupe phényle (C6).

Tableau 15



Entrée	Solvant	Produit	Rendement (%)	rd
1	MeOH	 2.L.46	73	> 99:1
2	THF/ H_2O	 2.L.47	73	> 99:1
3	THF/TFA	 2.L.48	74	> 98:2

Ces résultats sont expliqués par la formation d'un complexe bimétallique Pd-Cu, dans lequel les substituants se placent en position pseudo-équatoriale afin de minimiser les

⁹⁸ Lai, J.; Shi, X.; Gong, Y.; Dai, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4775–4777.

interactions 1,3-diaxiales (Schéma 84). Après fermeture du cycle par oxy-palladation de la double liaison, l'intermédiaire **2.L.50** serait obtenu. En s'appuyant sur les résultats rapportés dans la bibliographie⁹⁹, deux chemins réactionnels ont été proposés par les auteurs. En l'absence de nucléophile, le CuCl₂ pourrait provoquer la coupure de la liaison Pd-C pour fournir le dérivé chloré **2.L.48**. En présence d'un autre nucléophile (MeOH ou H₂O), ce même intermédiaire **2.L.50** subirait une élimination β-H pour former l'hydru de palladium **2.L.51**. L'attaque du nucléophile sur la double liaison activée formerait les morpholines **2.L.46** ou **2.L.47**.

Bien que ce ne soit pas précisé, on peut supposer que l'étape de β-élimination est réversible et prend place qu'il y ait un nucléophile dans le milieu ou non. S'il n'y a pas de nucléophile, c'est un ion chlorure qui déplacerait le complexe de palladium dans **2.L.50** pour former **2.L.48**.

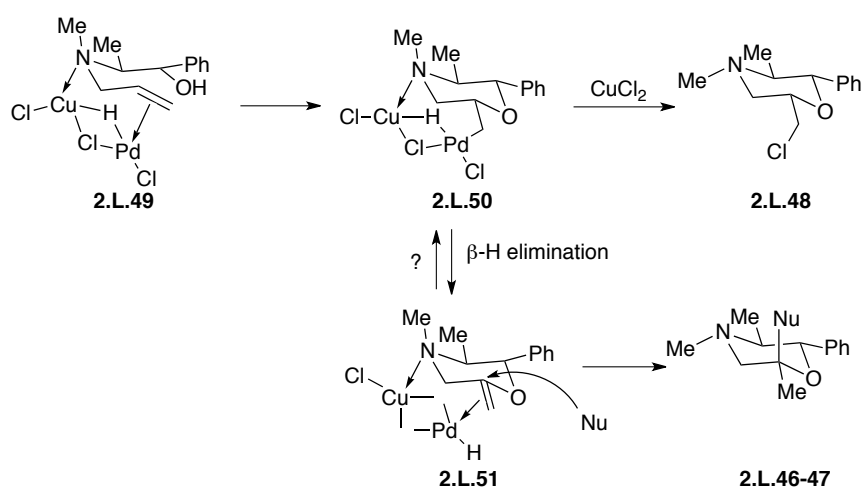


Schéma 84

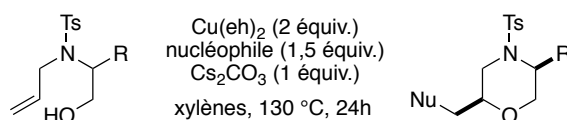
Chemler et Sequeira ont utilisé une méthode similaire à celle de Dai *et al.*, mais promue uniquement par un sel de cuivre. En présence d'une amine primaire qui joue le rôle de nucléophile, les auteurs ont décrit la formation de morpholines 2,5-disubstituées grâce à une oxyamination intramoléculaire¹⁰⁰. Ainsi, la cyclisation du *N*-allyl-amino-alcool **2.L.45**, dérivé de la phénylalanine, a été réalisée grâce à l'action de deux équivalents de 2-éthylhexanoate de cuivre(II) [Cu(eh)₂], d'un équivalent de carbonate de césium et d'une

⁹⁹ (a) Baekvall, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 335–342. (b) Baekvall, J. E.; Akermark, B.; Ljunggren, S. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416. (c) Baekvall, J. E.; Nordberg, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 393–395.

¹⁰⁰ Sequeira, F. C.; Chemler, S. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4482–4485.

amine nucléophile (1,5 équiv.) dans le xylène à 130 °C. Après 24 h la 2-(méthylamine)morpholine **2.L.48** attendue a été isolée avec un rendement de 87% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère de configuration relative *cis* (Tableau 16, entrée 1). Selon la substitution de l'aminoalcool (R= Ph, *i*-Pr, CH₂SBn) les rendements varient de 42% à 87% (Tableau 16, entrées 2 et 3). On peut noter que la benzoylamine ou l'azoture de sodium peuvent être utilisés comme nucléophile. Toutefois, quatre équivalents de Cu(eh)₂ sont nécessaires pour former les morpholines **2.L.51** et **2.L.52** correspondantes avec des diastéréosélectivités de 91:9 (Tableau 16, entrées 4 et 5). En revanche, les anilines ne sont pas de bons partenaires nucléophiles puisqu'aucune réaction n'a été observée.

Tableau 16

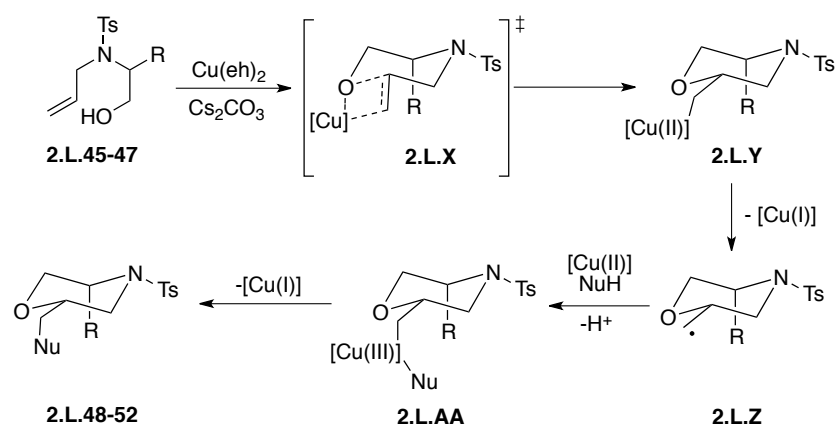


Entrée	Substrat	Nucléophile	Produit	Rdt (%)	rd (<i>cis/trans</i>)
1		TsNH ₂		87	>95:5
2				82	
3				42	
4 ^{[a],[b]}		BzNH ₂		87	91:9
5 ^[a]		NaN ₃		53	91:9

[a] 4 équivalents de Cu(eh)₂ ont été utilisés. [b] Avec 2 équivalents de Cu(eh)₂, le rendement est de 94% mais le rd de seulement 5:1.

Les auteurs supposent que la réaction procède par une étape d'oxycupration *syn*, lors de laquelle le groupement R en position C5 se placerait en position pseudo-axiale pour éviter

les interactions 1,3 allyliques avec le groupe *N*-Ts comme représenté dans **2.L.X**. Une coupure homolytique de la liaison C-Cu conduirait au radical **2.L.Z** qui pourrait se recombiner avec Cu(II) et l'amine pour former l'organocuprate **2.L.AA**. Après élimination réductrice, la morpholine *cis* serait formée (Schéma 85). La différence de diastéréosélectivité observée selon les nucléophiles pourrait être attribuée aux différences de vitesse de l'étape de recombinaison du radical. En effet, la formation d'un radical intermédiaire pourrait permettre au cycle de se rouvrir et se refermer de manière non sélective¹⁰¹.



Si les complexes de palladium sont très utilisés pour les réactions impliquant des alcènes, les complexes d'or sont eux connus pour leur affinité pour les alcynes¹⁰². L'équipe de Huang a profité de cette propriété d'acide π de Lewis pour former des oxazines par addition intramoléculaire d'hydroxyles sur des amines propargyliques¹⁰³ (Schéma 86). En présence de 1 mol % d' $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ et de 1 mol % d' AgNTf_2 dans le dichloroéthane à 40 °C, la propargylamine **2.L.53** a été transformée en l'oxazine **2.L.56** avec un bon rendement de 90%. En substituant la triple liaison terminale par un méthyle, l'éthyl-oxazine **2.L.57** a également été formée, avec un rendement plus faible de 62%. Dans les mêmes conditions, l'oxazine disubstituée **2.L.58** a pu être obtenue à hauteur de 70%, en partant de l'amino-alcool **2.L.55**.

¹⁰¹ Miller, Y.; Miao, L.; Hosseini, A. S.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12149–12156.

¹⁰² Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897–936.

¹⁰³ Yao, L.-F.; Wang, Y.; Huang, K.-W. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 721–725.

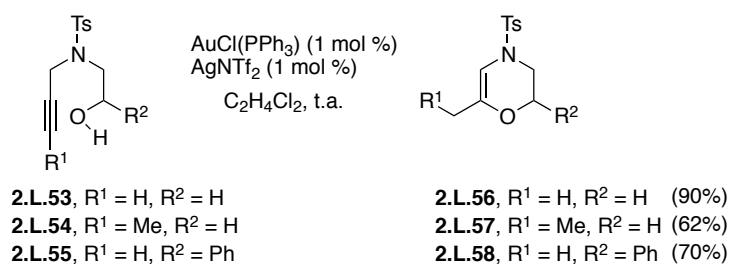


Schéma 86

Les auteurs montrent que la méthyl-oxazine **2.L.56** a pu être réduite en morpholine par simple hydrogénation catalytique. La 2-méthylmorpholine **2.L.59** a alors été obtenue de manière quantitative (Schéma 87).

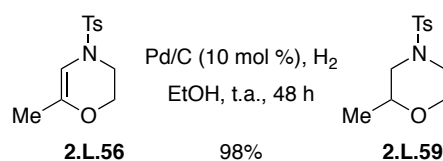


Schéma 87

I.3.3 Cyclisation de type S_N2'

Comme pour la formation de liaisons C-N, des insaturations peuvent être utilisées pour former des liaisons C-O. La réaction procède alors, le plus souvent, par substitution nucléophile de type S_N2', ou par formation d'un intermédiaire π-allylique.

L'équipe d'Overman a utilisé cette réaction pour la synthèse d'une benzomorpholine à partir d'un dérivé de *N*-buténol-2-aminophénol¹⁰⁴. À l'aide d'un catalyseur bimétallique Pd-Co (COP cat.) porteur d'un ligand chiral, les auteurs ont montré qu'ils pouvaient activer le trichloroacétimide **2.L.60** de manière à favoriser une séquence d'oxypalladation-déoxypalladation permettant la construction du cycle morpholine. Le produit **2.L.61** a alors été obtenu avec un excellent rendement de 98% et un très bon excès énantiomérique de 98% (Schéma 88).

¹⁰⁴ Cannon, J. S.; Olson, A. C.; Overman, L. E.; Solomon, N. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1961–1973.

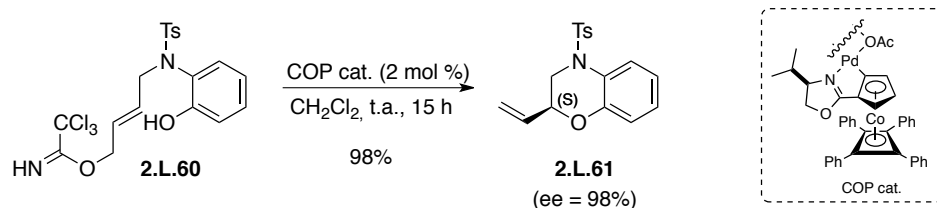


Schéma 88

L'équipe de Saikia a rapporté qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser l'acétimidate comme groupe partant, mais que de simples alcools allyliques réagissaient de manière similaire en présence d'un complexe de Pd(II)¹⁰⁵. Ainsi le diol **2.L.62**, dont l'insaturation est de configuration (*Z*), a été mis en présence de 5 mol % de PdCl₂(PPh₃)₂ dans le toluène à 90 °C. Après 20 h de réaction, la 2-vinylmorpholine **2.L.63** a été isolée avec un bon rendement de 85% (Schéma 89).

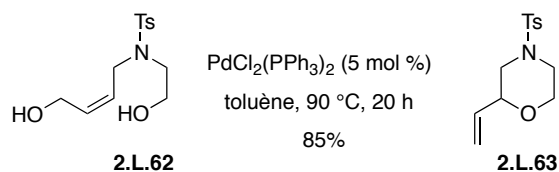


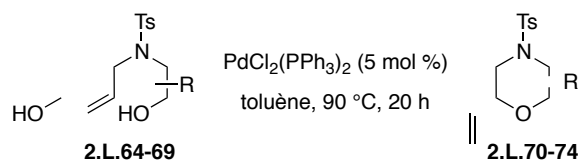
Schéma 89

Une substitution par un groupe isopropyle en α de l'azote n'a pas gêné la cyclisation puisque la 2,5-*cis*-morpholine **2.L.70** a été obtenue avec un rendement de 72% et sous la forme du seul diastéréoisomère *cis* (Tableau 17, entrée 1). De même, lorsque l'amino-alcool benzylique **2.L.65** a été impliqué dans la réaction, la 2,6-morpholine **2.L.71** correspondante a été obtenue avec 90% de rendement et avec une bonne diastéréosélectivité de 91:9 en faveur du composé *cis* (Tableau 17, entrée 2). Les conditions réactionnelles tolèrent la présence de substituants variés, comme un atome de brome ou un groupe trifluorométhyle (Tableau 17, entrées 3 et 4). On peut noter que l'utilisation de l'amino-alcool **2.L.68** substitué par un groupe furanique a conduit à la morpholine **2.L.74** correspondante avec un rendement de 72 % et un rapport *cis/trans* de 90:10 (Tableau 17, entrée 5).

De manière intéressante, les auteurs ont montré que l'utilisation du substrat **2.L.69** comportant un alcool allylique dont la double liaison est de configuration (*E*) mène bien à la morpholine **2.L.72** souhaitée, mais avec une diastéréosélectivité plus faible que lorsque l'insaturation de départ est de configuration (*Z*) [63:37 contre 91:9, toujours en faveur du composé *cis* (Tableau 17, entrée 6)].

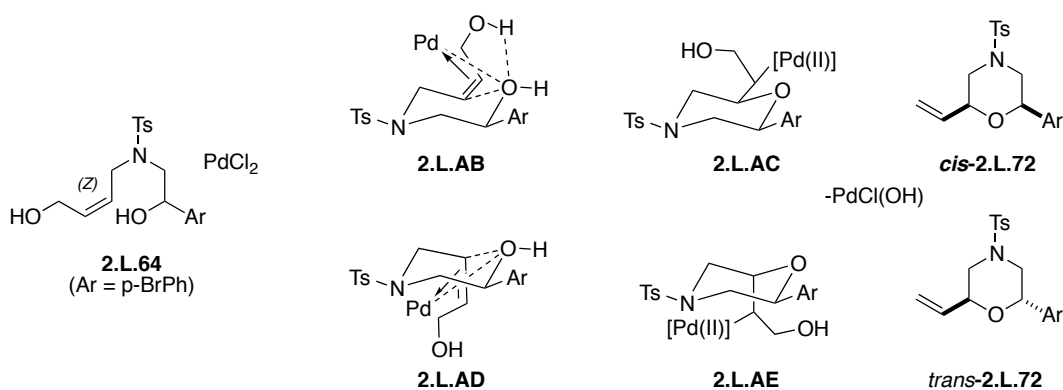
Tableau 17

¹⁰⁵ Borah, M.; Borthakur, U.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1330–1339.

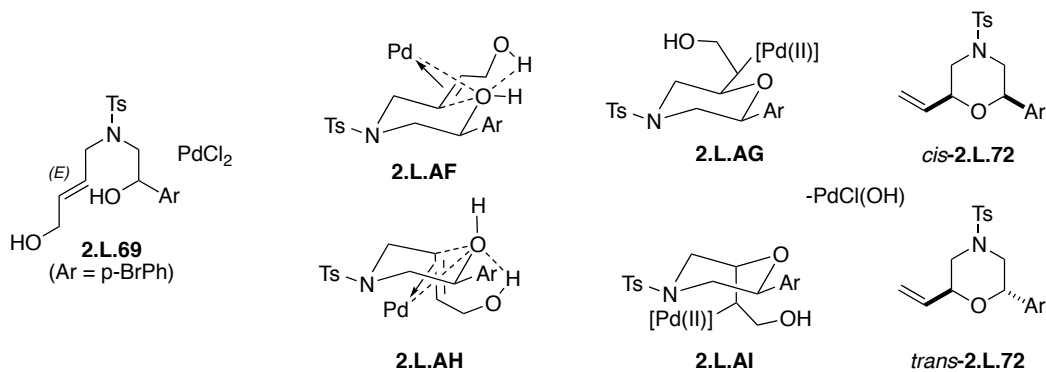


Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%)	rd (<i>cis/trans</i>)
1	 2.L.64	 2.L.70	72	100:0
2	 2.L.65	 2.L.71	90	91:9
3	 2.L.66	 2.L.72	84	91:9
4	 2.L.67	 2.L.73	82	100:0
5	 2.L.68	 2.L.74	72	90:10
6	 2.L.69	 2.L.72	70	63:37

Sans préciser l'influence de la géométrie de la double liaison sur la diastéréosélectivité de la réaction, les auteurs proposent un mécanisme faisant intervenir une oxypalladation de l'insaturation (Schéma 90). Des deux états de transition **2.L.AB** et **2.L.AD**, le premier serait le plus favorable, le groupement allylique étant en position pseudo-équatoriale et la conformation stabilisée par une liaison hydrogène entre les deux alcools. Après cyclisation puis déoxypalladation, la morpholine **2.L.72**, de configuration relative *cis*, serait majoritairement formée.



Les auteurs n'ont pas fourni d'explication pour justifier la plus faible diastéréosélectivité obtenue avec un substrat comportant un alcool allylique dont l'insaturation est de configuration (*E*). L'état de transition **2.L.AH** pourrait être proposé (Schéma 91), dans lequel l'augmentation de l'énergie due à la position pseudo-axiale du groupement allylique serait en partie compensée par la liaison hydrogène entre les deux alcools, qui n'est pas possible avec une insaturation (*Z*) (dans **2.L.AD**). Ainsi la différence d'énergie serait plus faible entre **2.L.AF** et **2.L.AH** qu'entre **2.L.AB** et **2.L.AD**, menant à un rapport diastéréoisomérique plus faible.



Un comportement tout à fait similaire a été observé par Bandini *et al.* dans le cas d'une catalyse à l'or.^{106,107} En partant des diols monoallyliques de configuration (*Z*) **2.L.AJ**, plusieurs morpholines 2,5-disubstituées **2.L.AK** ont été obtenues avec des rendements variant

¹⁰⁶ Bandini, M.; Monari, M.; Romaniello, A.; Tragni, M. *Chem. – Eur. J.* 2010, 14272–14277. Voir aussi : Aponick, A.; Biannic, B. *Org. Lett.* 2011, 13, 1330–1333.

¹⁰⁷ On peut noter, de manière anecdotique, que les auteurs ont essayé de catalyser la réaction avec du chlorure de fer(III) et du triflate d'indium(III) dans le CH₂Cl₂ à température ambiante, mais n'ont observé aucune conversion.

de 55% à 98% et des rapports diastéréoisomériques de l'ordre de 98:2 en faveur du composé *cis* (Schéma 92).

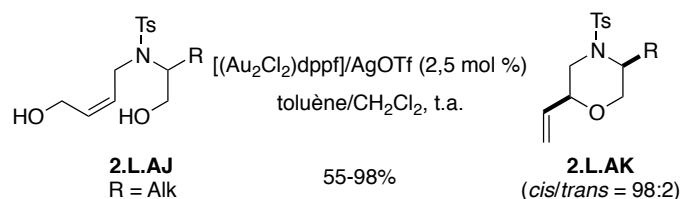


Schéma 92

En introduisant un ligand optiquement actif, la (*R*)-DTBM-Segphos, les auteurs ont mis au point une version asymétrique de cette réaction. Les rendements sont bons, et les excès énantiomériques corrects, variant de 74% à 92%. Un résultat intéressant a été obtenu avec le substrat **2.L.77** possédant un alcool allylique dont l'insaturation est de configuration (*E*) (Schéma 93). Comme dans le cas de la catalyse au palladium(II) rapportée par Saikia *et al.*, le rendement et l'ee sont un peu plus faibles que lorsque l'insaturation est de configuration (*Z*), mais les auteurs ont également observé une inversion de la configuration du centre créé en position C2. Si le produit **2.L.75** dont l'insaturation est de configuration (*Z*) a mené au produit (*S*)-**2.L.76**, **2.L.77** dont la double liaison est de configuration (*E*) a mené au produit (*R*). Ce résultat, associé au fait qu'aucune cyclisation n'a été observée avec l'acétate allylique **2.L.78**, a conduit Bandini et ses collaborateurs à supposer qu'un rapprochement de la double liaison et du catalyseur d'or est indispensable à la cyclisation. Ce rapprochement serait favorisé par la présence de l'alcool allylique libre qui pourrait permettre de coordiner le sel d'or et stabiliser l'état de transition.

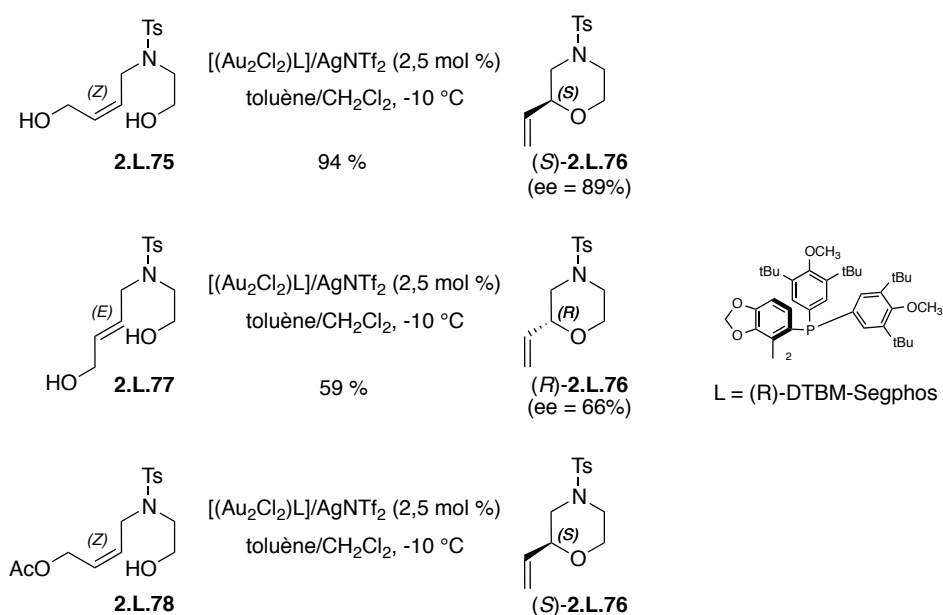
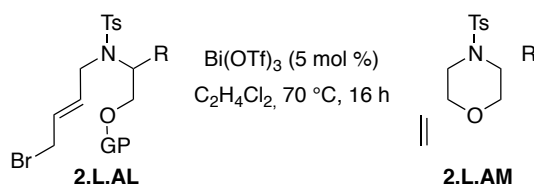


Schéma 93

Cook et son équipe ont démontré que la cyclisation d'un amino-alcool, dont l'hydroxyle est protégé ou non sous forme d'un éther silylé (GP = H ou TBS), et possédant un halogénure d'allyle pouvait mener à des morpholines¹⁰⁸. En utilisant le triflate de bismuth(III) comme catalyseur à hauteur de 5 mol % dans le dichloroéthane à 70 °C, les auteurs ont pu synthétiser des morpholines 2,5-disubstitués. En utilisant un substrat dont l'alcool est protégé sous forme d'éther silylé, la morpholine monosubstituée a été obtenue avec un bon rendement de 88% (Tableau 18, entrée 1). A partir de l'alcool libre, la même morpholine a été obtenue de manière quantitative (Tableau 18, entrée 2). En fonction de l'encombrement stérique du groupement R en α de l'azote, la diastéréosélectivité de la réaction varie. Avec un aminoalcool substitué par le groupe *t*-butyle, très encombrant, le rendement en morpholine est bon (89%) et le rapport diastéréoisomérique excellent (supérieur à 99:1 en faveur du composé de configuration *cis*, Tableau 18, entrée 3). Avec un groupe *i*Pr, le rendement est excellent (97%) mais la diastéréosélectivité chute à 94:6 (Tableau 18, entrée 4). Enfin, lorsque R=Me, le rendement reste bon (86%), mais le rd est faible (66:34, Tableau 18, entrée 5).

Tableau 18

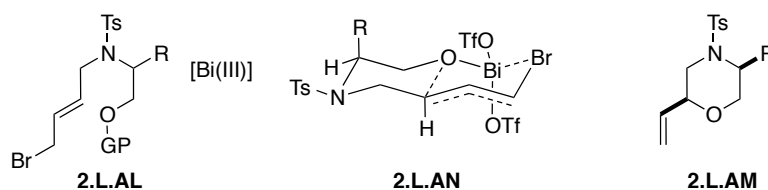


Entrée	GP	R	Rendement (%)	rd (<i>cis/trans</i>)
1	TBS	H	88	-
2	H	H	>99	-
3	H	<i>t</i> Bu	89	>99:1
4	H	<i>i</i> Pr	97	94:6
5	H	Me	86	66:34

Ainsi Cook et ses collègues ont proposé une double activation, de l'alcool et de l'insaturation par le triflate de bismuth(III), *via* un intermédiaire de type **2.L.AN** dans lequel le groupe R serait en position axiale pour échapper aux interactions 1,3-allyliques avec le groupe *N*-Ts. Cet état de transition pourrait expliquer la formation de la morpholine 2,5-disubstituée de configuration *cis* comme produit majoritaire (Schéma 94). On peut

¹⁰⁸ R. Cook, G.; Hayashi, R.; Park, J.-A. *Heterocycles* **2014**, *88*, 1477.

cependant se demander si des traces d'acide triflique issues d'une hydrolyse partielle du triflate de bismuth(III) dans le milieu ne joueraient pas un rôle dans cette réaction.



Dans l'ensemble, les réactions permettant la construction d'une liaison C-O pour la construction de morpholines utilisent des conditions plus douces que celles permettant la formation d'une liaison C-N. Les diastéréosélectivités sont bonnes et les morpholines sont toujours obtenues avec de bons rendements, quelles que que soient les substitutions.

Comme décrit au début de ce chapitre, les morpholines peuvent aussi être synthétisées par la formation d'une liaison C-C.

I.4 FORMATION DE MORPHOLINES PAR CRÉATION D'UNE LIAISON C-C

Jusqu'à présent, Bode et ses collaborateurs ont été les seuls à utiliser une stratégie consistant à fermer le cycle morpholine par création d'une liaison C-C. En 2014, ils ont publié une première méthode, en utilisant des substrats stannylés en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre(II)¹⁰⁹.

Ainsi, activées par 1 équivalent de triflate de cuivre(II), des imines stannylées¹¹⁰ ont été transformées en morpholines par création d'une liaison C-C, avec de bons rendements. Les auteurs ont supposé qu'un mécanisme radicalaire intervenait dans le processus de cyclisation. Des imines diversement substituées ont pu être utilisées (Schéma 95) et, par exemple, la 2-phénylmorpholine **2.L.79** a été isolée avec un bon rendement de 68%. Les imines stannylées peuvent aussi être substituées par des motifs hétéroaromatiques comme le montrent les bons rendements obtenus pour les morpholines **2.L.80** et **2.L.82** porteuses de motifs 3-pyridine et benzothiophène. On pourra noter que l'imine substituée par une 2-pyridine n'est pratiquement pas convertie en **2.L.81**, probablement à cause de la

¹⁰⁹ Luescher, M. U.; Vo, C.-V. T.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1236–1239.

¹¹⁰ Les imines ont été synthétisées par réaction d'une amine primaire et d'un aldéhyde, dans l'acétonitrile et en présence de tamis moléculaire.

coordination du cuivre par les deux atomes d'azote présents dans le substrat de départ. Les conditions tolèrent de nombreux groupes fonctionnels comme des carbamates ou des esters comme le montre l'obtention de **2.L.83** et **2.L.84** avec des rendements de 60% et 84% respectivement. En présence d'un groupe méthyle en α de l'azote ou de l'oxygène des imines de départ, les morpholines 2,5- ou 3,5-disubstituées **2.L.85** et **2.L.86** ont été obtenues avec des rendements moyens à bons, et des diastéréosélectivités modérées en faveur des composés *trans* et *cis* respectivement.

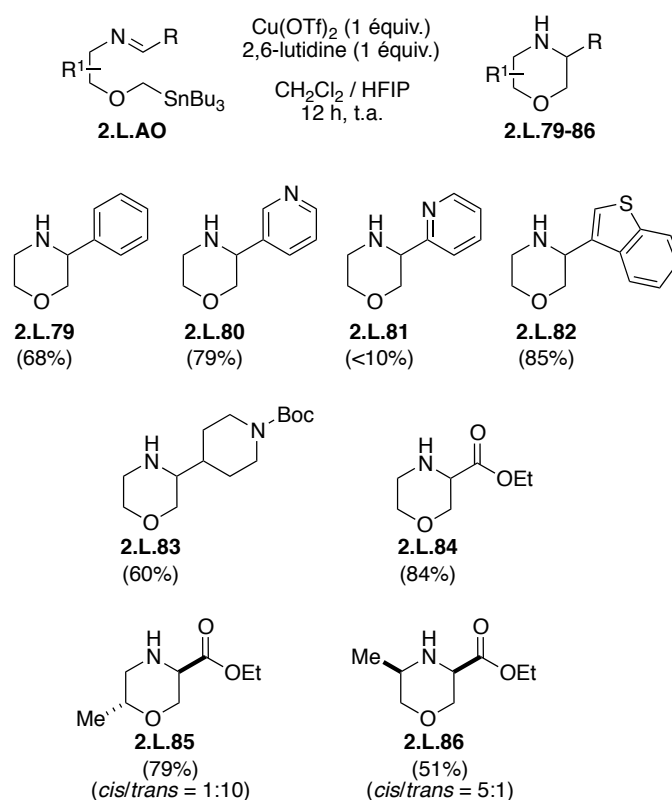


Schéma 95

L'année suivante, la même équipe a rapporté l'optimisation des conditions réactionnelles afin de parvenir à une réaction catalytique en cuivre¹¹¹. Les auteurs ont montré que l'ajout d'un ligand ainsi que le changement du solvant (HFIP au lieu de HFIP/ CH_2Cl_2) permet l'utilisation de seulement 10 mol % de Cu(OTf)_2 sans que les rendements en morpholine n'en soient modifiés. Ils ont expliqué que la morpholine produite a tendance à désactiver le cuivre par complexation et que l'ajout du ligand Ph-Box permettait d'empêcher en partie cette complexation. De même, l'utilisation du HFIP pur comme solvant, aiderait la

¹¹¹ Luescher, M. U.; Bode, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10884–10888.

décomplexation du cuivre et de la morpholine, par création d'une liaison hydrogène entre le HFIP et l'azote de la morpholine.

Avec une quantité catalytique de cuivre(II), des résultats similaires à ceux obtenus avec la méthode stœchiométrique ont été observés dans la plupart des cas (Schéma 96). La présence du ligand PhBox a permis de transformer un substrat porteur d'une 2-pyridine comme le montre l'obtention de la morpholine **2.L.81**, alors que la même imine de départ n'avait pas été convertie dans les précédentes conditions. La morpholine **2.L.84** substituée par un groupement ester a été isolée avec un rendement légèrement inférieur à celui obtenu par la méthode précédente (60% contre 84% précédemment). La 3-(4-méthoxyphényl)morpholine **2.L.87** a été obtenue avec un bon rendement de 82%. La 3-(4-pipéridinylméthyl)morpholine **2.L.88** n'a quant à elle été formée qu'avec un faible rendement de 32%, à comparer au rendement de 60% obtenu pour **2.L.83**.

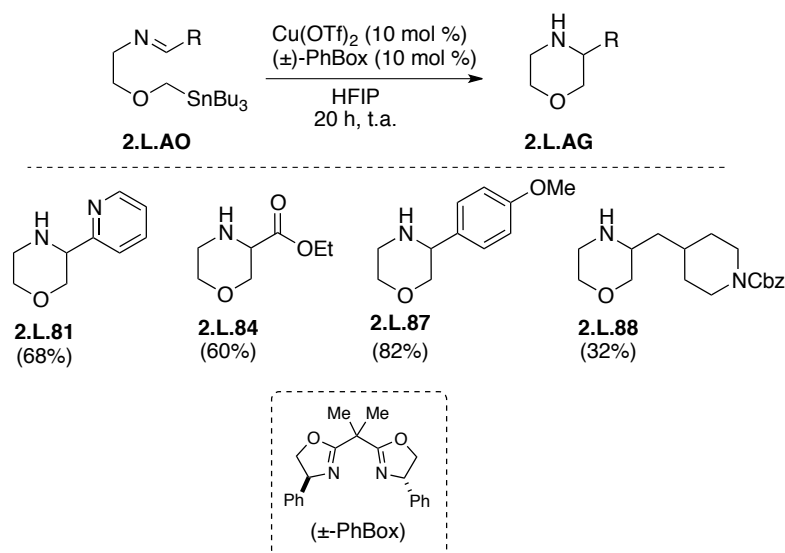


Schéma 96

Schéma 97

Grâce à ce système catalytique, les auteurs ont pu procéder à l'évaluation de la méthode en version asymétrique (Schéma 98). En utilisant le ligand chiral (-)-PhBox énantiomériquement enrichi, ils ont obtenus la morpholine 2,3-disubstituée **2.L.90** sous la forme d'un seul diastéréoisomère et avec un excès énantiomérique relativement modeste mais prometteur de 60%¹¹².

¹¹² La configuration absolue des centres stéréogènes n'a pas été déterminée.

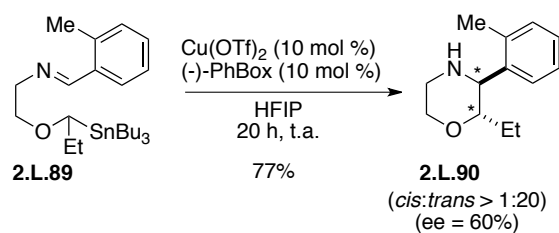


Schéma 98

D'un point de vue mécanistique, les auteurs ont suggéré la formation du radical **2.L.AP** par coupure homolytique de la liaison C-Sn de **2.L.AO** avec la réduction concomitante du Cu(II) en Cu(I) (Schéma 99). Le cation Bu_3Sn^+ résultant pourrait se combiner avec le HFIP, et le proton libéré dans le milieu pourrait protoner l'imine **2.L.AP** et former le radical-cation **2.L.AQ**. La cyclisation de cet intermédiaire mènerait à **2.L.AR** selon un processus *6-endo-trig* qui pourrait se recombinaisonner au cuivre(I) pour former l'organocuprate **2.L.AS**. C'est à cette étape que le HFIP interviendrait pour former une liaison hydrogène avec la morpholine permettant la régénération du catalyseur et la libération de la morpholine **2.L.AG**.

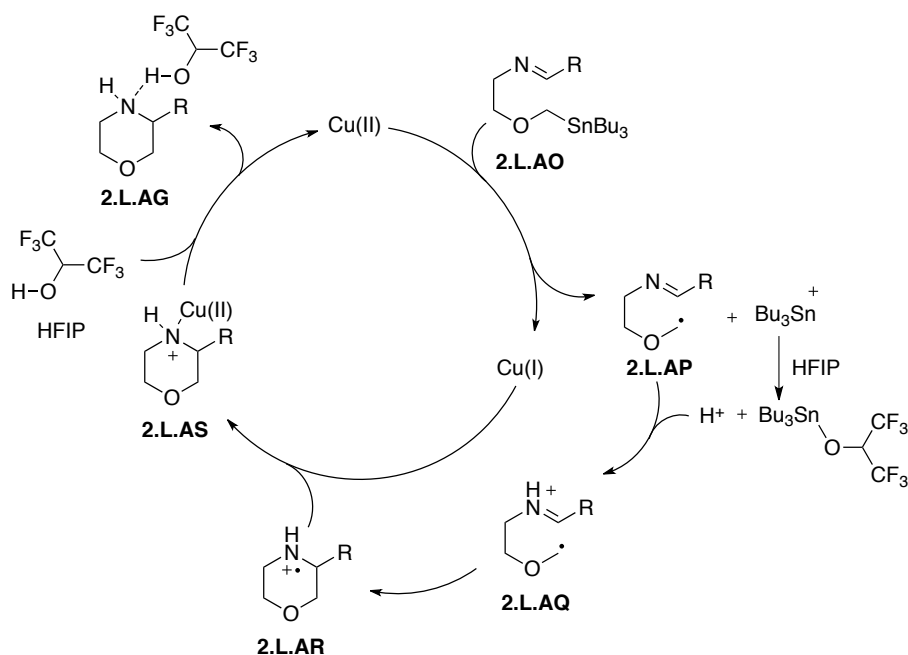


Schéma 99

Conscients des problèmes de toxicité liés au rejet de dérivés stannylés dans leur réaction, les auteurs se sont ensuite penchés sur l'utilisation d'un groupe pouvant générer des radicaux, mais avec une empreinte environnementale plus faible. Ils ont alors opté pour

l'introduction d'un motif triméthylsilyl, connu pour sa capacité à générer des radicaux par activation lumineuse¹¹³. Après avoir constaté que ces dérivés silylés restaient inertes en présence de Cu(II), les auteurs ont développé des conditions photocatalytiques pour former des morpholines. Cependant, les conditions qu'ils avaient précédemment optimisées pour la formation de pipérazines¹¹⁴, utilisant un photocatalyseur à base d'iridium, n'ont pas été transposables aux morpholines (Schéma 100).

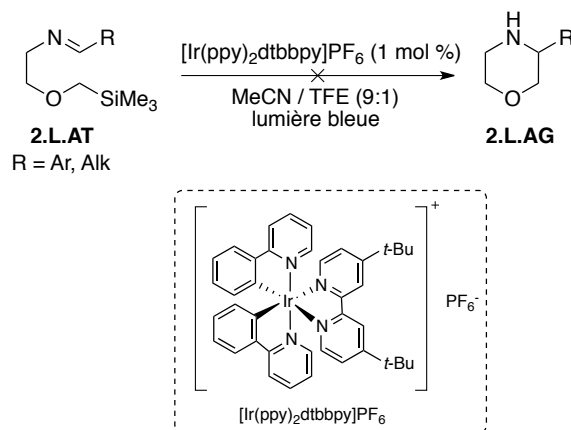


Schéma 100

Les auteurs ont alors trouvé que l'utilisation d'un photocatalyseur organique, le tétrafluoroborate de 2,4,6-triphénylpyrylium (TPP), permettait de résoudre ce problème¹¹⁵. La forme excitée de cette molécule (TPP^{+*}) possède en effet un potentiel redox (+2,30 V vs ECS dans MeCN¹¹⁶) suffisamment haut pour oxyder le groupe RO-CH₂SiMe₃ (+1,90 V) et former un radical cation, ce que le couple Ir(IV)/Ir(III) utilisé pour la synthèse des pipérazines (+1,69V) ne peut pas faire (Figure 4).

¹¹³ Chatgililoglu, C.; Timokhin, V. I. Chapter 2 - Silyl Radicals in Chemical Synthesis. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Hill, A. F., Fink, M. J., Eds.; Academic Press, 2008; Vol. 57, pp 117–181.

¹¹⁴ Hsieh, S.-Y.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2098–2101.

¹¹⁵ Jackl, M. K.; Legnani, L.; Morandi, B.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4696–4699.

¹¹⁶ ECS = Electrode au Calomel Saturée en KCl. Tous les potentiels redox indiqués dans ce chapitre ont cette électrode et ce solvant pour référence.

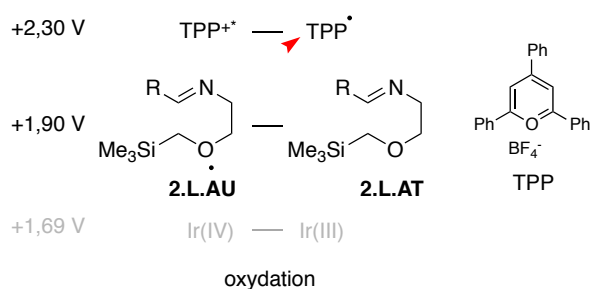


Figure 4

De la même manière que lors de la formation des morpholines par catalyse au Cu(II), le radical **2.L.AP** peut attaquer l'imine protonée pour former le *N*-radical-cation **2.L.AR** (Schéma 101).

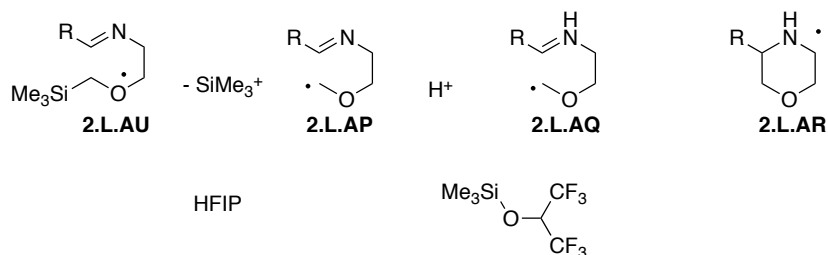


Schéma 101

Pour finir le cycle catalytique, une réduction de ce *N*-radical-cation **2.L.AR** est nécessaire, mais son potentiel rédox est trop bas (-1,70 V) pour être réduit par le couple $\text{TPP}^+/\text{TPP}^\bullet$ (-0,37 V). Cependant, la coordination de **2.L.AR** avec un acide de Lewis présent dans le milieu, formerait **2.L.AW** dont le potentiel redox (+1,10 V) est bien supérieur à celui de **2.L.AR**. Cet intermédiaire pourrait alors être réduit par l'espèce TPP^\bullet pour générer TPP^+ et la morpholine **2.L.AX** souhaitée (Figure 5). TPP^+ serait ensuite excité en $\text{TPP}^{+\bullet}$ par l'activation lumineuse.

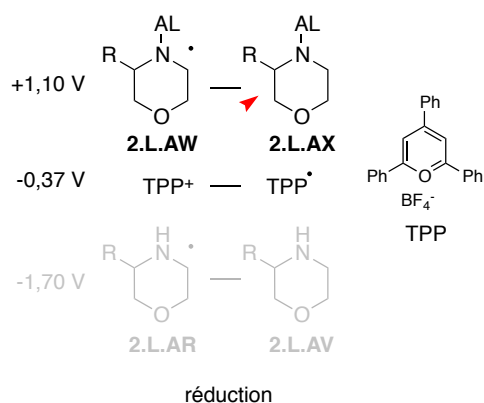
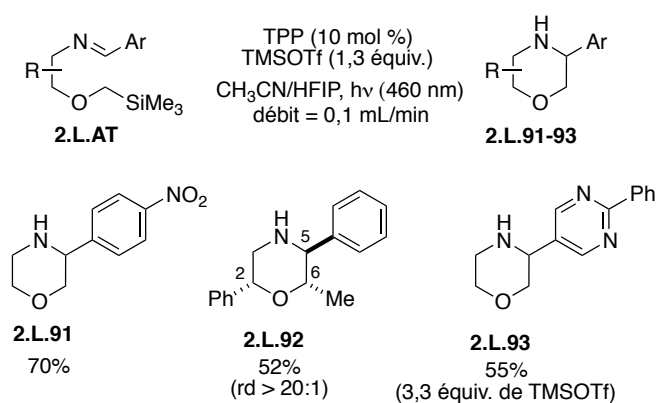


Figure 5

Avec ce photocatalyseur et du triméthylsulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) comme acide de Lewis, diverses morpholines ont été synthétisées, avec de bons rendements (Schéma 102). Par exemple, en présence de 5 mol % de TPP et 1,3 équivalents de TMSOTf, la 3-(*p*-nitrophényl)-morpholine **2.L.91** a été obtenue avec un rendement de 70% à partir de l'imine correspondante. La morpholine 2,3,6-trisubstituée **2.L.92** a été isolée à hauteur de 52% avec un excellent rapport diastéréoisomérique supérieur à 95:5 en faveur de la morpholine trisubstituée 2,6-*cis*, 5,6-*trans*. De même que précédemment, les substituants hétéroaromatiques sont bien tolérés comme le montre l'obtention de la morpholine **2.L.93** portant un motif pyridazine, qui a été isolée avec un rendement de 55%, bien que plus de trois équivalents de TMSOTf aient été nécessaires dans ce cas.



I.5 FORMATION DE MORPHOLINES PAR CONSTRUCTION SÉQUENTIELLE DE PLUSIEURS LIAISONS

Les méthodes de formation des morpholines présentées jusqu'ici ne concernaient que la création d'une seule liaison, C-N, C-O ou C-C, pour réaliser la fermeture du cycle. Il est cependant envisageable de procéder à la création, séquentielle mais de façon monotope, de plusieurs liaisons (Figure 6). On peut ainsi envisager une séquence permettant de créer une liaison C-N puis une liaison C-O (liaison a puis b), ou l'inverse (b puis a) mais aussi l'enchaînement C-N, C-N (a puis c). A l'heure actuelle, aucune méthode monotope mettant en jeu la formation d'une liaison C-N ou C-O puis d'une C-C n'a été décrite.

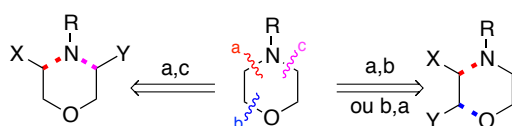


Figure 6

I.5.1 Création de la liaison C-N puis de la liaison C-O

Cette stratégie, mise en place pour la première fois par Saegusa *et al.*¹¹⁷ met en jeu un amino-alcool 1,2 et un réactif bifonctionnel afin de créer les liaisons C-N et C-O. L'équipe de Saegusa a utilisé le (*Z*)-2-butène-1,4-diyl diacétate **2.L.94** comme réactif bifonctionnel (Schéma 103). Grâce à l'utilisation d'un complexe de Pd(0) et d'un ligand phosphite, deux allylations de Tsuji-Trost consécutives ont été réalisées, permettant la construction des deux liaisons désirées pour former la morpholine **2.L.96**.

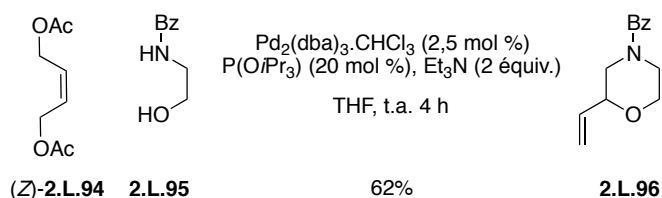


Schéma 103

¹¹⁷ Tsuda, T.; Kiyoi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3388–3390.

Trois ans plus tard, Hayashi et son équipe ont remplacé le ligand phosphite par le (*R*)-BINAP pour obtenir la 2-vinyl-*N*-benzylmorpholine **2.L.97** énatioenrichie¹¹⁸. Cette dernière a été isolée avec un bon rendement de 72% et un ee modeste de 61% (Schéma 104). Les auteurs ont noté par ailleurs que la configuration de la double liaison du diacétate n'influaient pas sur la configuration du centre stéréogène de la morpholine obtenue, puisque dans les deux cas, le produit de configuration (*R*) est obtenu.

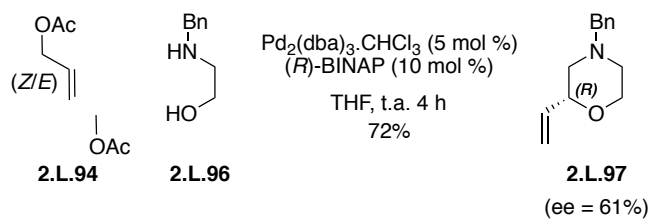


Schéma 104

Ce résultat a mené les auteurs à postuler le mécanisme présenté Schéma 105. La réaction du complexe de Pd(0) avec les acétates allyliques (*Z*)- et (*E*)-**2.L.94** provoquerait la formation des cations π -allyliques **2.L.95** et **99** respectivement, tel que décrit auparavant¹¹⁹. L'amine, plus nucléophile que l'alcool, pourrait attaquer préférentiellement ces cations hautement électrophiles. Cette attaque est supposée plus rapide que l'isomérisation *syn/anti* du π -allyle, et la géométrie des adduits **2.L.96** et **100** dépendrait alors directement de la géométrie du diacétate de départ. Après une seconde addition oxydante du Pd(0), les complexes π -allyliques **2.L.97** et **101** seraient formés. Contrairement à l'étape d'addition de l'amine, les complexes η^3 -allyles auraient le temps de se réarranger selon un mécanisme π - σ - π pour former, de manière réversible, les complexes **2.L.98** et **102**. La cyclisation aurait alors lieu après l'équilibre atteint, et l'excès énantiomérique de la morpholine **2.L.97** mesuré serait le résultat des stabilités relatives des quatre intermédiaires diastéréoisomères possibles.

¹¹⁸ Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6826–6832.

¹¹⁹ (a) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4809–4812. (b) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523–1529.

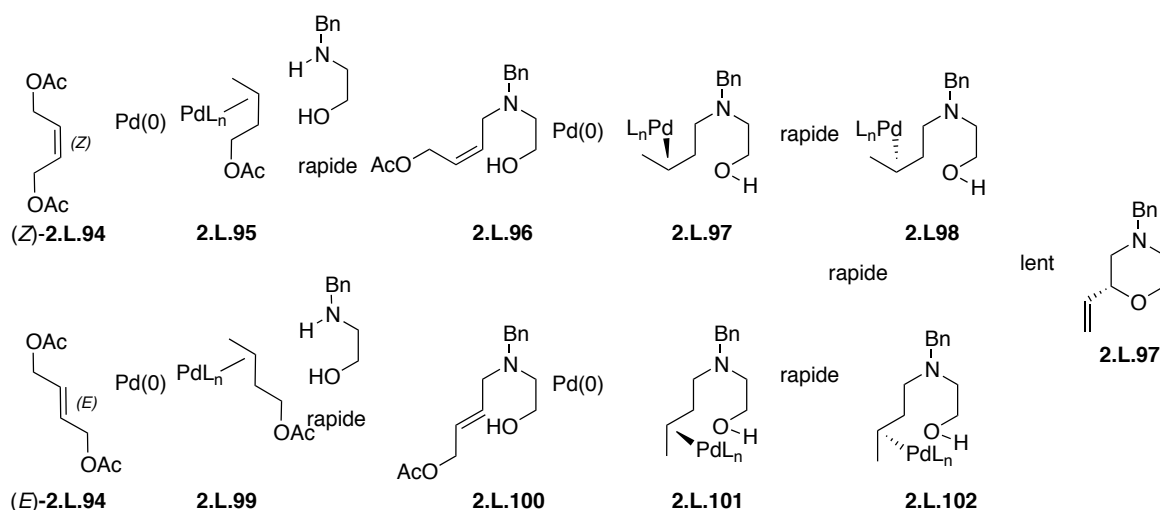


Schéma 105

Cette méthode très efficace a ensuite été reprise de nombreuses fois avec l'objectif d'améliorer l'excès énantiomérique. On pourra noter que Nakano *et al.*, en utilisant un ligand P-N¹²⁰ puis Wilkinson, en utilisant un ligand diphosphine¹²¹, sont parvenus à isoler des 2-vinylmorpholines énantiométriques avec des ee de plus de 90%.

Afin d'accéder à des morpholines substituées par des groupes fonctionnels, l'équipe de Sharma a choisi comme partenaire réactionnel de l'amino-alcool, un vinyl-époxyde substitué par un groupement ester¹²². Les auteurs ont envisagé une attaque nucléophile de l'amine de l'amino-alcool sur un intermédiaire π -allylique formé par action d'un complexe Pd(0) (Schéma 106). En s'inspirant des résultats de Miyashita *et al.*¹²³, un borate a été ajouté au milieu réactionnel qui, en se complexant à l'alcoolate issu de l'ouverture de l'époxyde, pourrait diriger l'attaque de l'amine sur le complexe π -allylique.

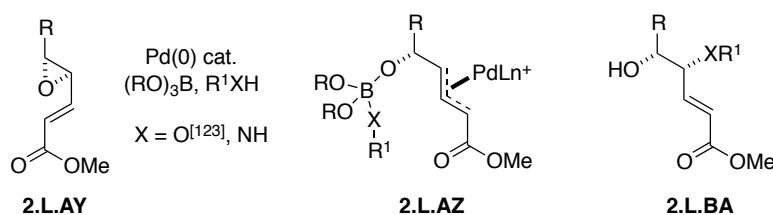


Schéma 106

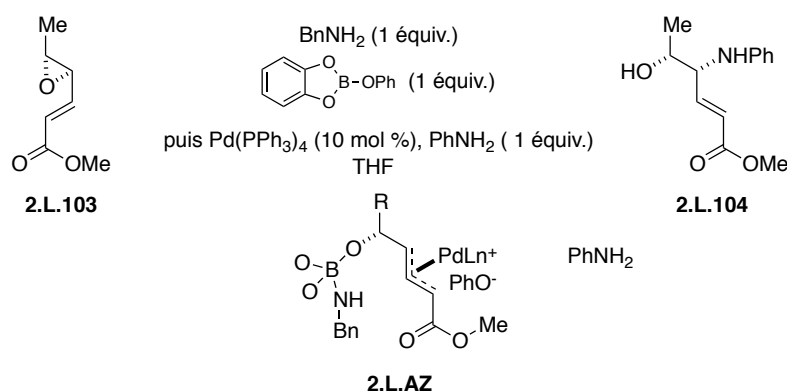
¹²⁰ Nakano, H.; Yokoyama, J.; Fujita, R.; Hongo, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7761–7764.

¹²¹ Wilkinson, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4773–4775.

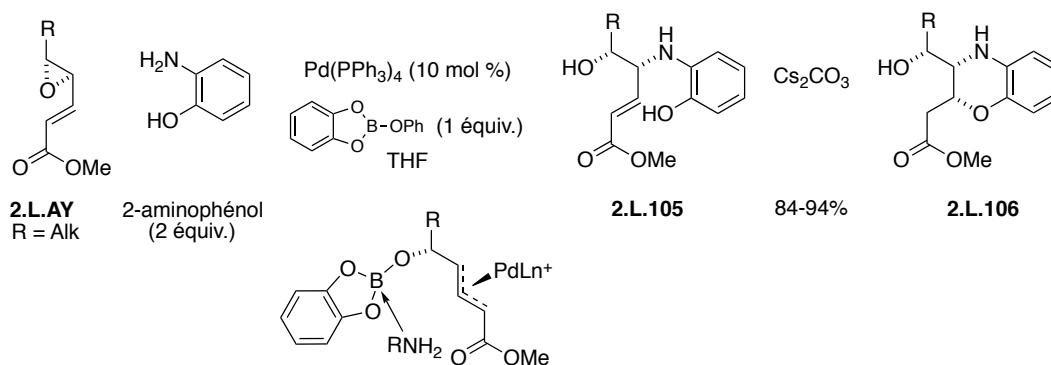
¹²² Srikanth, G.; Ramakrishna, K. V. S.; Sharma, G. V. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4576–4579.

¹²³ (a) Yu, X.-Q.; Yoshimura, F.; Ito, F.; Sasaki, M.; Hirai, A.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 750–754. (b) Hayakawa, H.; Okada, N.; Miyazawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4589–4592.

Cependant, Sharma et ses collaborateurs se sont rendus compte que deux équivalents d'amine ($X = NH$) étaient nécessaires pour obtenir de bons rendements en amino-alcools. Ils ont donc conduit une expérience pas-à-pas pour tenter de comprendre le mécanisme de cette transformation. Ainsi, au mélange vinyl-époxyde/borate a été ajouté un équivalent de benzylamine suivie, après deux minutes, du Pd(0) et d'un équivalent d'aniline. Le seul produit obtenu, avec un rendement de 85%, est celui de l'addition de l'aniline sur le complexe π -allylique **2.L.104**. Ce résultat montre que le produit n'est pas le résultat d'une attaque intramoléculaire de l'amine complexée au borate, mais d'une attaque intermoléculaire d'un second équivalent d'amine (ou d'une autre amine). La régiosélectivité de l'attaque n'est donc pas due à la présence du borate. On peut cependant supposer que les effets électroniques dus à la fonction ester empêche l'attaque en α du carbonyle, conduisant donc à l' amino-alcool vicinal. Le borate pourrait n'être alors qu'un activateur de l'époxyde pour favoriser son ouverture.



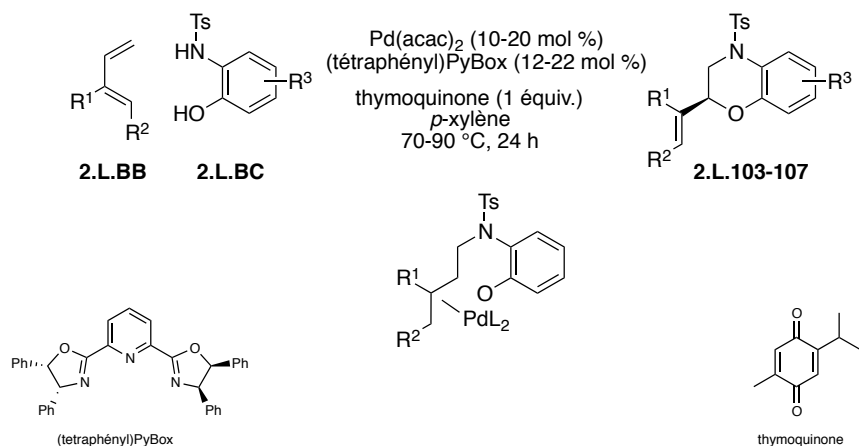
Ayant élucidé le mécanisme de leur réaction, les auteurs ont appliqué leurs conditions réactionnelles à la synthèse de benzoxazines. Ainsi, en présence de 10 mol % de palladium tetrakis(triphenylphosphine) $[Pd(PPh_3)_4]$, d'un équivalent de phénoxycatéchol borate et de deux équivalents de 2-aminophénol, les vinyloxiranes **2.L.AY** ont été ouverts pour former les 1,2-aminoalcools **2.L.105** souhaités (Schéma 108). Le milieu réactionnel a ensuite été traité par deux équivalents de carbonate de césium pour former, par addition 1,4 intramoléculaire les 2,3-benzomorpholines **2.L.106** avec d'excellents rendements. Dans tous les cas, les amino-alcools intermédiaires sont de configuration relative *cis*, et les benzomorpholines ont été isolées sous la forme d'un seul diastéréoisomère *cis,cis*.



L'équipe de Gong¹²⁴ a choisi d'utiliser l'isoprène comme partenaire et de procéder successivement, en présence d'un amino-alcool, à une hydroamination puis à une cyclisation. Leur système catalytique est formé d'un complexe de Pd(II), d'un oxydant qui permet de régénérer l'espèce catalytique et d'un ligand chiral. Les auteurs ont obtenu diverses benzomorpholines énanti-enrichies, avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques. La régiosélectivité de l'hydroamination est totale puisque seuls les produits issus de l'addition de l'amine puis de la cyclisation impliquant l'hydroxyle ont été obtenus. A partir du *N*-Ts-2-aminophénol ($R^3 = \text{H}$), la benzomorpholine **2.L.103** a été isolée avec un rendement de 81% et un ee de 88% (Tableau 19, entrée 1). La substitution du motif aromatique par un groupement électro-donneur influe peu sur la réaction puisque le produit **2.L.104** a été isolé à hauteur de 68% avec un bon ee de 86% (Tableau 19, entrée 2). Par contre, une substitution du noyau aromatique par un groupe trifluorométhyle a entraîné une diminution du rendement à 43% bien que l'ee soit toujours bon (82%, Tableau 19, entrée 3). On peut noter qu'une fonction ester est compatible avec les conditions réactionnelles utilisées, la morpholine **2.L.106** ayant été isolée avec un rendement de 66% et un ee de 80% (Tableau 19, entrée 4). De même, différents diènes ont pu être utilisés, comme le 1-(2-chlorophenyl)butadiène qui a permis de former la benzomorpholine **2.L.107** avec un bon rendement de 76% et un ee de 90% (Tableau 19, entrée 5).

¹²⁴ Shen, H.-C.; Wu, Y.-F.; Zhang, Y.; Fan, L.-F.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2372–2376.

Tableau 19



Entrée	R ³	Diène	Produit	Rendement (%)	ee (%)
1	H		 2.L.103	81	88
2	4-OMe		 2.L.104	68	86
3	4-CF ₃		 2.L.105	43	82
4	5-CO ₂ Me		 2.L.106	66	80
5	H	 Ar = <i>o</i> -ClPh	 2.L.107	76	90

Zhang *et al.* ont, de manière concomitante, montré que l'on pouvait procéder à une inversion complète de la régiosélectivité en utilisant le DMSO comme solvant¹²⁵. En effet, alors que dans l'acétonitrile les auteurs obtiennent les mêmes benzomorpholines que l'équipe de Gong avec des rendements comparables (2.L.108-111, 70 à 90%, Schéma 109), les régioisomères 2.L.112-115 substitués en position C3 ont été obtenus lorsque la réaction a été effectuée dans le DMSO. Dans les deux cas, la substitution du noyau aromatique n'a pas

¹²⁵ Wen, K.; Wu, Z.; Huang, B.; Ling, Z.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1608–1612.

semblé influencer le rendement. De même que précédemment, différents diènes ont pu être utilisés, avec de bons rendements mais avec des régiosélectivités variables. Seule l'utilisation du cycloheptadiène dans le DMSO n'a donné le produit de cyclisation **2.L.115** que sous forme de traces.

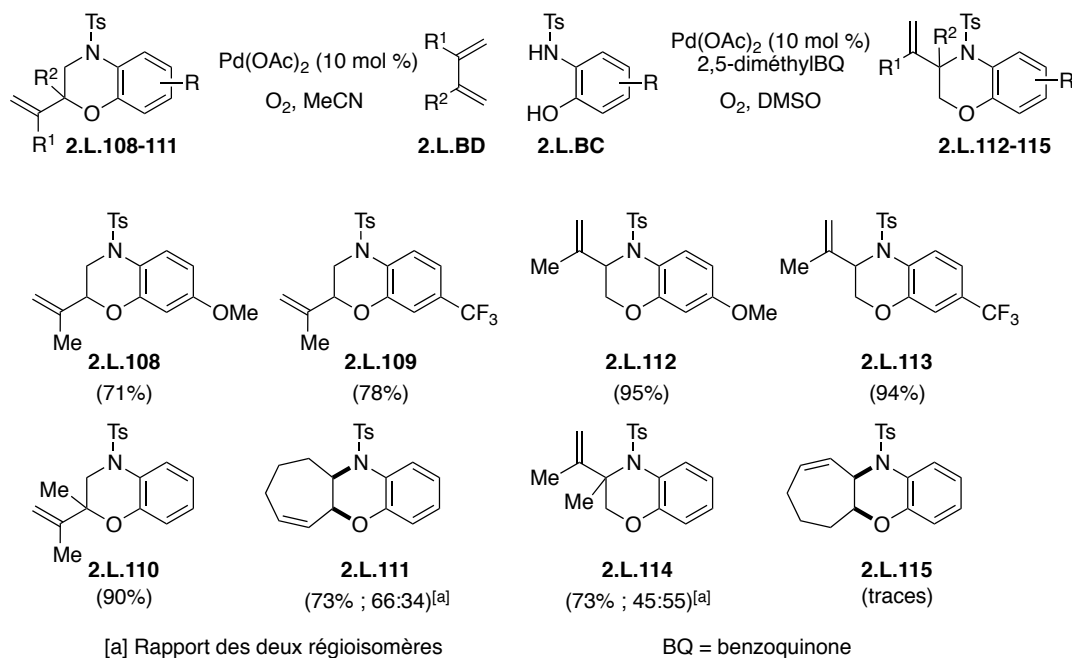


Schéma 109

Malgré la réelle différence de régiosélectivité en fonction de la polarité du solvant, les auteurs n'ont pas commenté ces résultats.

Kalepu et Katukojvala ont adopté une stratégie différente, bien que reposant également sur la création d'une liaison C-N puis d'une liaison C-O¹²⁶. Ils ont supposé que l'activation d'un dérivé diazonium **2.L.BF** par une quantité catalytique de rhodium permettrait de former un carbénoïde **2.L.BI** qui pourrait ensuite s'insérer dans la liaison N-H d'une amine propargylique pour construire la liaison C-N. L'amination de l'énal catalysée par le diphenylphosphate (DPP) aboutirait à la diénamine **2.L.BG**. Après l'activation de la triple liaison par ajout d'un complexe d'or, l'addition de l'oxygène du carbonyle sur cette triple liaison prendrait place grâce à l'effet donneur de la diénamine. Les oxazines **2.L.BH** seraient alors formées en libérant l'excès de propargylamine après hydrolyse.

¹²⁶ Kalepu, J.; Katukojvala, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7831–7835.

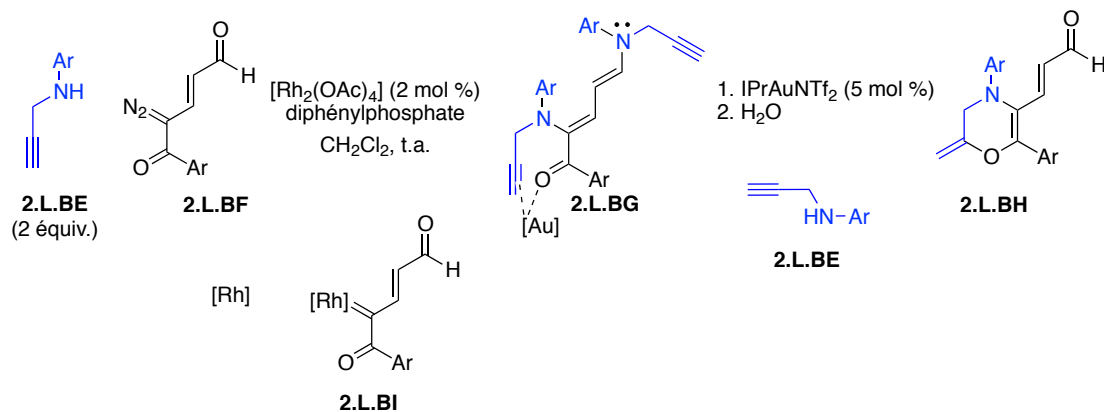


Schéma 110

Afin d'augmenter l'économie d'atomes dans ce processus, les auteurs ont envisagé la possibilité d'effectuer une réaction domino monotope qui permettrait de réduire la quantité de propargylaniline introduite dans le milieu. Effectivement, lorsque divers diazoénaux **2.L.117** ont été introduits lentement et en excès, à une solution de propargylanilines **2.L.116** contenant le complexe d'or et celui de rhodium, dans le dichloroéthane à 60 °C, les oxazines **2.L.118** souhaitées ont été obtenues avec de bons rendements de 60% à 83% (Schéma 111).

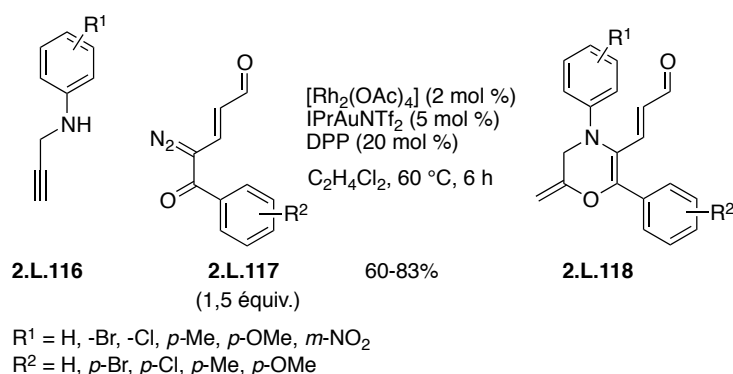


Schéma 111

La construction d'une liaison C-N puis d'une liaison C-O dans le même pot, en une ou deux étapes est donc une stratégie efficace pour la formation de morpholines et d'oxazines. Le défi est cependant de réussir à moduler la régiosélectivité et l'ordre de formation des liaisons pour aboutir aux produits souhaités. En effet, d'autres méthodes décrites mettent en jeu la formation d'une liaison C-O puis d'une liaison C-N.

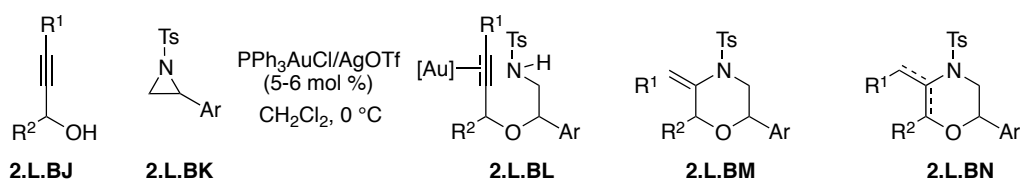
I.5.2 Formation de morpholines par création des liaisons C-O puis C-N

En 2016, Xu *et al.* ont émis l'hypothèse qu'un seul et même catalyseur pourrait jouer à la fois le rôle d'un acide de Lewis σ et d'un acide de Lewis π dans le but de construire des morpholines insaturées par création d'une liaison C-O puis d'une liaison C-N¹²⁷. Les auteurs rapportent une cascade de réactions impliquant l'ouverture d'une *N*-sulfonyle aziridine par un alcool propargylique puis attaque nucléophile de la sulfonamide libérée sur la triple liaison entraînant la formation d'une oxazine, les deux étapes étant catalysées par un sel d'or(I).

Ainsi en présence de PPh₃AuCl et d'AgOTf dans le dichlorométhane à 0 °C, des 2-arylaziridines *N*-tosylées **2.L.BK** ont été ouvertes par divers alcools propargyliques **2.L.BJ** pour former, après cycloisomérisation des intermédiaires **2.L.BL**, les morpholines insaturées **2.L.BN**. A chaque fois, l'attaque nucléophile s'effectue sur le carbone le plus encombré de l'aziridine. Après la fermeture du cycle par une cyclisation supposée être du type *6-exo-dig*, l'insaturation pourrait migrer dans le cycle. La substitution du groupe aryle, par un fluor ou un acétate n'intervient pas dans la réaction, les deux morpholines insaturées ayant été obtenus avec des rendements de 70% (Tableau 20, entrées 1 et 2). Lorsque la triple liaison est substituée par un groupement méthyle, la réaction est plus lente et doit être effectuée à température ambiante, pour isoler la morpholine possédant une double liaison exocyclique avec un rendement moyen de 40% (Tableau 20, entrée 3). L'utilisation d'un alcool propargylique secondaire permet d'obtenir le produit de cyclisation avec un rendement correct de 57% (Tableau 20, entrée 4).

¹²⁷Zhang, S.; Shan, C.; Zhang, S.; Yuan, L.; Wang, J.; Tung, C.-H.; Xing, L.-B.; Xu, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10973–10980.

Tableau 20



Entrée	Ar	R ¹	R ²	2.L.AZ	Rendement (%)
1	4-F-Ph	H	H		69
2	4-AcO-Ph	H	H		70
3	Ph	Me	H		40 ^[a]
4	Ph	H	<i>n</i> -butyl		57

[a] La réaction a été conduite à température ambiante. Dans ce cas la double liaison reste exocyclique.

Toutes ces dihydrooxazines ont ensuite été hydrogénées en présence de Pd/C cat. dans le *t*-BuOH sous atmosphère d'hydrogène pour former les morpholines souhaitées avec des rendements variant de 66% à 94% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère de configuration relative *cis*.

Une stratégie différente a très récemment été développée Guo *et al.* En partant de 2-arylaziridines *N*-tosylées, les auteurs ont supposé que l'activation du petit cycle par un acide de Lewis permettrait la formation d'un dipôle qui pourrait s'additionner sur la tropone **2.L.119**, selon une cycloaddition [8+3]¹²⁸. Après avoir testé plusieurs sels métalliques, les auteurs ont identifié le bis(perchlorate) de nickel comme meilleur acide de Lewis pour cette transformation. Dans ces conditions, le produit de cycloaddition **2.L.121** a été obtenu avec un rendement de 85% et une diastéréosélectivité de 13:1 en faveur du composé de configuration relative *cis*. La détermination de la configuration relative du diastéréoisomère a été établie par analyse de diffraction des rayons X du produit réduit **2.L.122**.

¹²⁸ Liu, H.; Jia, H.; Shi, W.; Wang, C.; Zhang, C.; Guo, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3570–3573.

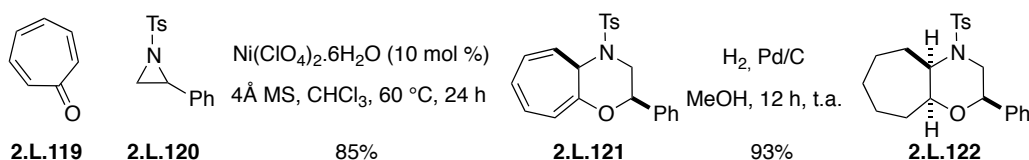
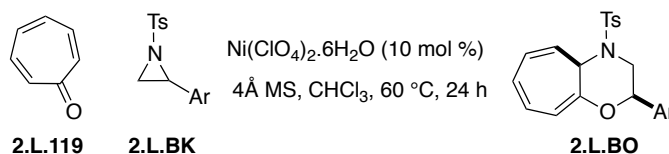


Schéma 112

La réaction s'est avérée générale et diverses aziridines arylées ont permis d'obtenir les produits **2.L.BO** avec de bons rendements variant de 65% à 95%, et avec des rapports diastéréoisomériques allant jusqu'à 19:1. Ainsi la *p*-tolylaziridine a fourni le cycloadduit avec un rendement de 87% et une sélectivité de 15:1 (Tableau 21, entrée 1). La 2-fluorophénylaziridine n'a donné le produit **2.L.BO** correspondant qu'avec un rendement de 52% et un rd de 5:1 (Tableau 21, entrée 2), alors que la 4-fluorophénylaziridine a mené au bicyclic avec un excellent rendement de 95% et un rapport *cis/trans* de 14:1 (Tableau 21, entrée 3). Enfin, la 2-(1-naphtyl)aziridine a fourni la morpholine attendue avec un bon rendement de 85% et un dr de 19:1 (Tableau 21, entrée 4).

Tableau 21



Entrée	Ar	Rendement	rd (<i>cis/trans</i>)
1	4-Me-Ph	87	15:1
2	2-F-Ph	52	5:1
3	4-F-Ph	95	14:1
4	1-naphtyl	85	19:1

En partant de l'aziridine énantio-enrichie **2.L.120** (ee = 99%), l'oxazine **2.L.21** sous sa forme racémique a été obtenue. Ce résultat confirme l'hypothèse selon laquelle l'activation de l'aziridine par le sel de nickel provoque la formation du carbocation plan **2.L.BP** avec perte de l'information stéréochimique (Schéma 113). Après attaque du carbonyle de la tropone, l'intermédiaire **2.L.BQ** serait formé. En raison de l'encombrement stérique dû à la présence du groupe aromatique, seule l'une des faces du carbocation délocalisé est disponible pour l'addition de l'amine, menant au produit de configuration relative *cis*.

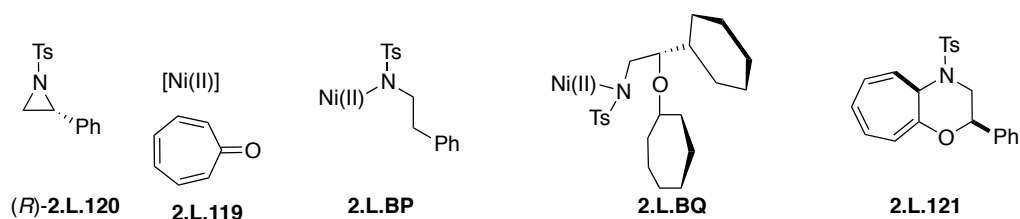


Schéma 113

L'ordre de réactivité C-O, C-N est ainsi également envisageable pour la construction de morpholines. La formation successive de deux liaisons C-N est aussi une possibilité.

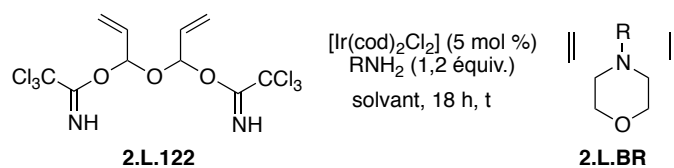
I.5.3 Formation de morpholines par création de deux liaisons C-N

Brawn et ses collaborateurs ont choisi de former des morpholines en créant deux liaisons C-N dans le même pot en utilisant une amine primaire et le bis-allyl imidate **2.L.122** comme substrats de départ¹²⁹. Cet imidate s'est révélé être le meilleur groupe partant dans les conditions utilisées par les auteurs, comparés à des groupes acétates ou carbonates. Ce bis-allyl imidate a été traité par un catalyseur à base d'iridium (5 mol %), en présence d'une amine primaire, à température ambiante pendant 18 h. Les 3,5-divinylmorpholines **2.L.BR** attendues ont alors été formées avec des rendements corrects et des diastéréosélectivités modérées en fonction du solvant utilisé et de la substitution de l'amine.

Les auteurs ont montré que la nucléophilie de l'amine est primordiale pour la réaction. En effet, dans le dichlorométhane, la benzylamine a mené à la formation de la morpholine attendue avec un rendement de 48%. Le rendement en morpholine est monté à 61% lorsque la cumylamine a été utilisée et à 92% avec la tritylamine, malgré l'encombrement stérique autour de l'atome d'azote (Tableau 22, entrées 1 à 3). Dans ces trois cas, la réaction n'est pas diastéréosélective (*cis/trans* ≈ 1:1). La polarité du solvant a été identifiée comme un critère important pour l'obtention d'une bonne diastéréosélectivité. Ainsi, lorsque la réaction a été effectuée dans l'acétonitrile, la *N*-cumylmorpholine a été isolée avec un rendement de 53% et un rapport *cis/trans* de 77:23 (Tableau 22, entrée 4). Finalement, en démarrant la réaction à 0 °C puis en la réchauffant graduellement jusqu'à t.a., le rendement en morpholine a pu être amélioré (79%) et la diastéréosélectivité augmentée jusqu'à atteindre un rapport *cis/trans* de 83:17 (Tableau 22, entrée 5).

¹²⁹ Brawn, R. A.; Guimaraes, C. R. W.; McClure, K. F.; Liras, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4802–4805.

Tableau 22



Entrée	Amine (RNH ₂)	Solvant	t (°C)	Rendement (%)	rd (cis/trans)
1		dichloroéthane	t.a.	48	43:57
2				61	57:43
3				92	53:47
4		acétonitrile	t.a.	53	77:23
5			0 à t.a.	79	83:17

I.6 CONCLUSION

De nombreuses méthodes ont donc été décrites pour réaliser la synthèse de morpholines. Différentes stratégies ont été mises en place et les chimistes de synthèse ont utilisé divers métaux de transition pour catalyser la formation de liaisons C-O, C-N ou encore C-C. Cependant, tous les métaux étudiés jusqu'alors présentent l'inconvénient majeur d'être toxiques et/ou coûteux. Par ailleurs, aucune des méthodes décrites ne permet, en utilisant le même métal et les mêmes conditions, d'obtenir des morpholines substituées par construction soit d'une liaison C-O, soit d'une liaison C-N.

Nous avons donc souhaité développer une approche unifiée, permettant d'accéder à morpholines diversement substituées sans changer les conditions opératoires, et en utilisant comme catalyseur un métal abondant et non-toxique, le fer.

II Résultats : Hétérocyclisation catalysée par le Fe(III)

II.1 INTRODUCTION

Comme nous l'avons décrit précédemment, de nombreuses méthodes ont d'ores et déjà été développées pour la synthèse, diastéréo- ou énantiosélective de morpholines. Cependant, l'étude de la bibliographie permet de se rendre compte que les conditions utilisées mettent souvent en jeu des réactifs toxiques ou en quantité stœchiométrique et peuvent nécessiter des temps de réaction longs ou des températures élevées. De plus, il n'y a que peu ou pas de méthode générale permettant d'accéder à des morpholines diversement substituées. Par exemple, en fonction du choix de la liaison fermant le cycle, les chimistes souhaitant synthétiser une bibliothèque de morpholines doivent avoir recours à plusieurs systèmes réactionnels différents pour accéder à ces hétérocycles.

C'est pourquoi nous avons souhaité développer une méthode générale pour la synthèse de morpholines diversement substituées. Grâce à un système catalytique efficace et chimiosélectif, ces motifs pourraient être obtenus soit en formant la liaison C-N (a) soit la liaison C-O (b) [Schéma 114].

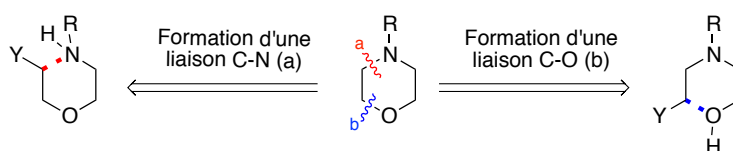


Schéma 114

Afin de parvenir à ce but, nous nous sommes appuyés sur l'expérience acquise au laboratoire dans le domaine des hétérocyclisations¹³⁰. Il a été montré que des hétérocycles variés pouvaient être synthétisés par l'attaque nucléophile intramoléculaire d'un alcool ou d'une amine monoprotégée sur un alcool allylique en utilisant un acide de Lewis tel que le trichlorure de fer hexahydraté ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) comme catalyseur (Schéma 115). En plus d'être efficace, cette réaction offre l'avantage conséquent de ne rejeter que de l'eau comme

¹³⁰ (a) Cornil, J.; Gonnard, L.; Bensoussan, C.; Serra-Muns, A.; Gnam, C.; Commandeur, C.; Commandeur, M.; Reymond, S.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 761–773. (b) Bosset, C.; Angibaud, P.; Stanfield, I.; Meerpoel, L.; Berthelot, D.; Guérinot, A.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12509–12525.

sous-produit. Il s'agit donc d'une méthode économe en atome, et éco-compatible compte tenu de l'innocuité du fer pour l'environnement. Des hétérocycles incorporant un ou deux hétéroatomes ont ainsi été formés¹³⁰ avec d'excellents rendements et des rapports diastéréoisomériques (rd) élevés (Schéma 115). Dans le cas de cycles à six chaînons 2,6-disubstitués, l'obtention majoritaire du diastéréoisomère *cis* a été expliquée par la présence d'un équilibre thermodynamique au cours duquel une séquence ouverture/fermeture du cycle mène progressivement et majoritairement au plus stable des deux diastéréoisomères.

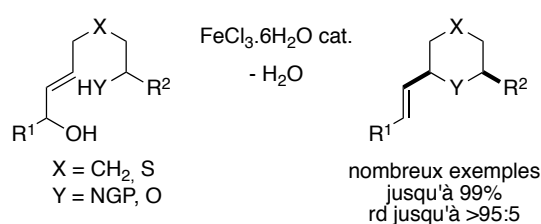


Schéma 115

En utilisant la même stratégie, des morpholines disubstituées en position C2 et C6 ou C3 et C5 pourraient être synthétisées respectivement par construction de la liaison C-O ou de la liaison C-N (Schéma 116).

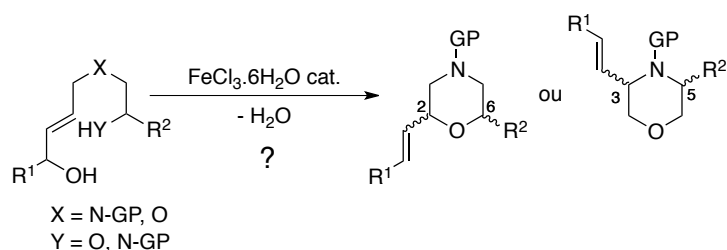


Schéma 116

II.2 SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS D'HÉTÉROCYCLISATION

La formation des morpholines **2.A**, disubstituées en positions C2 et C6, a été envisagée par construction de la liaison C-O résultant d'une attaque nucléophile intramoléculaire d'un alcool sur un alcool (ou acétate) allylique. Les morpholines **2.C**, disubstituées en positions C3 et C5, pourraient provenir de l'attaque nucléophile intramoléculaire d'une amine sur un motif alcool (ou acétate) allylique (Schéma 117). Ces transformations seraient catalysées par un acide de Lewis.

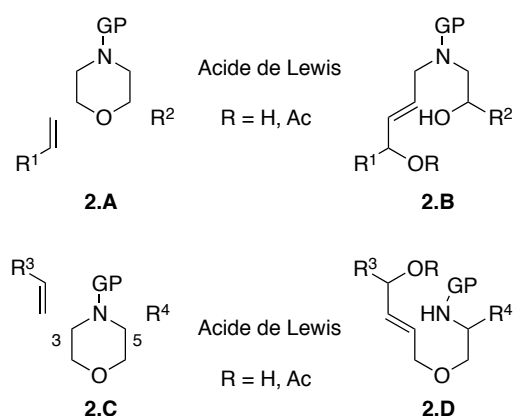


Schéma 117

Une voie de synthèse pour accéder aux précurseurs de cyclisation **2.B** et **2.D** a été tout d'abord mise au point.

II.2.1 Synthèse des précurseurs **2.B** permettant d'accéder aux morpholines **2,6**-disubstituées

II.2.1.1 Première voie de synthèse : réaction de métathèse croisée

- Rétrosynthèse

La construction de l'amino-alcool **2.B** a dans un premier temps été envisagée en utilisant une réaction de métathèse croisée entre l'alcool allylique **2.E** et l'amine allylique **2.F**. Le groupe R^2 , permettant d'introduire une diversité structurale, pourrait provenir de l'addition d'un nucléophile sur l'aldéhyde **2.G** qui serait lui-même issu de la *N*-allylation de l'amino-éthanol **2.H** suivi d'une oxydation de l'alcool (Schéma 118).

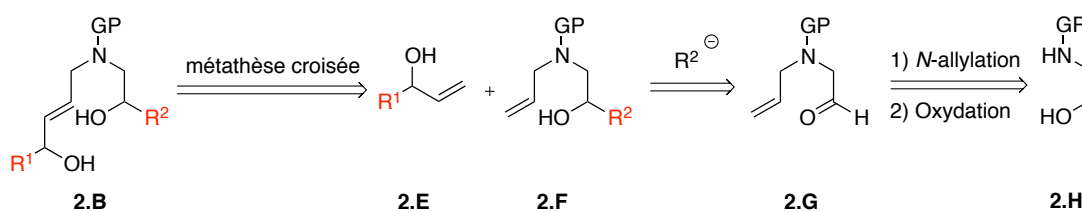
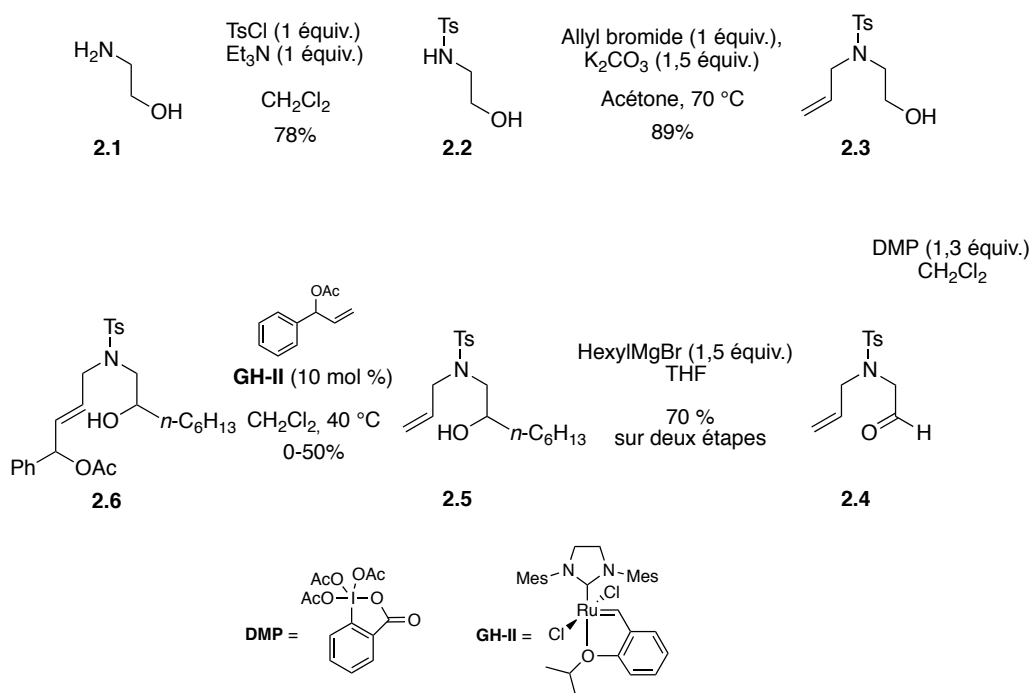


Schéma 118

- Synthèse des précurseurs de cyclisation par métathèse¹³¹

La synthèse des substrats **2.B** a donc débuté par la protection sélective de l'amine de l'amino-éthanol **2.1** par un groupe tosylo (Schéma 119). En présence de triéthylamine (1 équiv.) et de chlorure de tosylo (1 équiv.), dans le dichlorométhane, le *N*-Ts amino-éthanol **2.2** a été isolé avec un rendement de 78%. L'amine a ensuite été allylée par du bromure d'allyle (1 équiv.) dans des conditions basiques (K₂CO₃, acétone) pour former **2.3** avec un bon rendement de 89%. A l'aide du periodinane de Dess-Martin (DMP, 1.3 équiv.), l'alcool a été oxydé en aldéhyde **2.4**, qui a été directement mis en réaction dans le THF avec du bromure d'hexylmagnésium (1.5 équiv.). Le *N*-allylaminoéthanol fonctionnalisé par une chaîne *n*-hexyle **2.5** a ainsi été isolé, avec un rendement de 70% sur les deux étapes. Finalement, la réaction de métathèse croisée entre **2.5** et l'acétate de l'alcool vinylique benzylique, catalysée par le catalyseur de Grubbs-Hoveyda de seconde génération (GH-II), a permis d'obtenir le substrat **2.6** avec un rendement modéré de 47%. Cependant, nous nous sommes rapidement rendus compte que cette réaction finale de métathèse croisée n'était pas reproductible. En effet, en suivant scrupuleusement les mêmes conditions opératoires, le produit **2.6** a été isolé avec des rendements variant de 0% à 50%.



Sch\u00e9ma 119

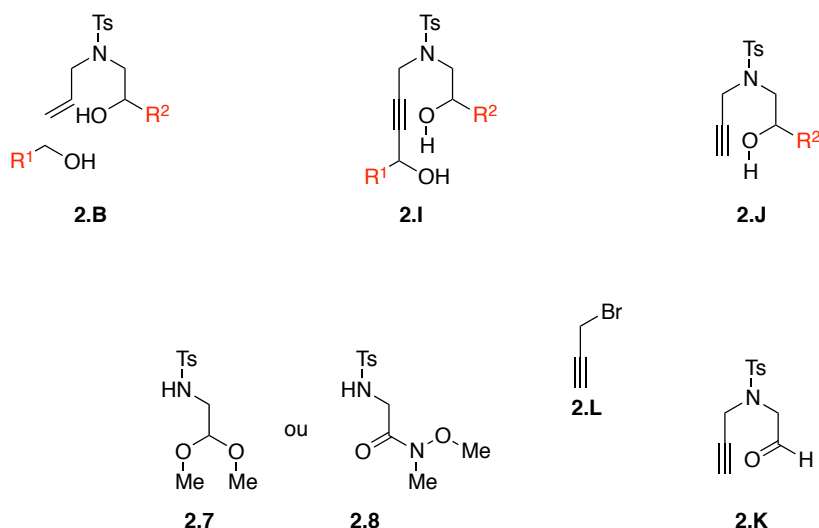
¹³¹ Travail r\u00e9alis\u00e9 avec Tian Zeng, stagiaire M1

Nous avons donc décidé de mettre au point une autre voie de synthèse permettant la formation des substrats d'hétérocyclisation **2.B** et avons opté pour une séquence comportant une propargylation d'une amine suivie de la fonctionnalisation de l'alcyne vrai puis d'une réduction ménagée de la triple liaison en double liaison.

II.2.1.2 Deuxième voie de synthèse : propargylation / réduction ménagée

- Rétrosynthèse

Cette seconde approche repose sur l'installation du motif allylique par réduction d'un alcool propargylique substitué. Ainsi le précurseur **2.B** pourrait provenir de l'alcool propargylique **2.I** par réduction de la triple liaison en double liaison (Schéma 120). La configuration *E* ou *Z* de la double liaison pourrait ainsi être contrôlée en choisissant le réducteur. Le composé **2.I** serait issu de la fonctionnalisation de la triple liaison d'une amine propargylique. Cette dernière pourrait provenir de l'addition d'un nucléophile sur un aldéhyde **2.K** obtenu par propargylation de l'amide de Weinreb **2.8** ou de l'acétal **2.7** puis coupure de l'amide ou de l'acétal.



- Synthèse des précurseurs de cyclisation par propargylation/réduction

○ *A partir d'un amide de Weinreb*

Dans un premier temps, la synthèse d'une diversité d'amino-alcools **2.J** a été envisagée à partir de l'amide de Weinreb **2.8**. La glycine a donc été protégée sous forme de sulfonamide dans l'eau, avant d'être soumise à une réaction d'amidification, en présence de *N,O*-diméthylhydroxylamine (1,1 équiv.), d'EDCI (1,1 équiv.) et de *N*-méthylmorpholine (1,1 équiv.). L'amide **2.8** a ainsi été isolé avec un rendement de 40% sur deux étapes. Une réaction de *N*-propargylation en milieu basique (K_2CO_3 , MeCN) a ensuite été effectuée pour obtenir **2.9** de manière quantitative (Schéma 121).

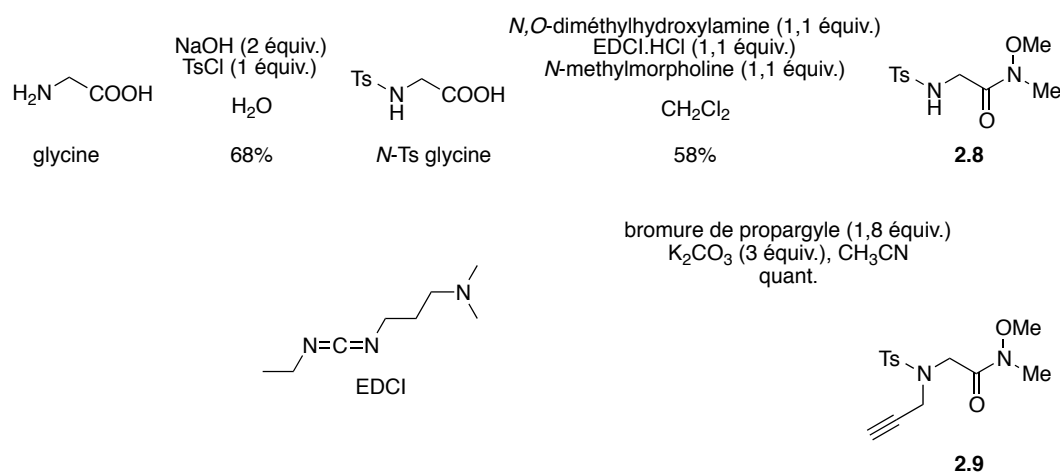


Schéma 121

L'amide **2.9** a ensuite été traité par un réactif de Grignard dans le but d'obtenir la *N*-propargyl- β -carboxyamine **2.10**. Cependant, en présence de deux équivalents de bromure d'hexylmagnésium dans le THF à température ambiante, aucune conversion de **2.9** n'a été observée. Afin de s'assurer que l'alcyne terminal n'était pas responsable de l'absence de réactivité, l'alcyne vrai a été déprotonné par du *n*-BuLi (1,2 équiv.) à $-78^\circ C$ et l'anion obtenu a été mis en réaction avec du benzaldéhyde (1,2 équiv.) dans le but d'obtenir l'alcool propargylique **2.11**. Néanmoins, dans ces conditions, seule la dégradation de **2.9** a été observée (Schéma 122).

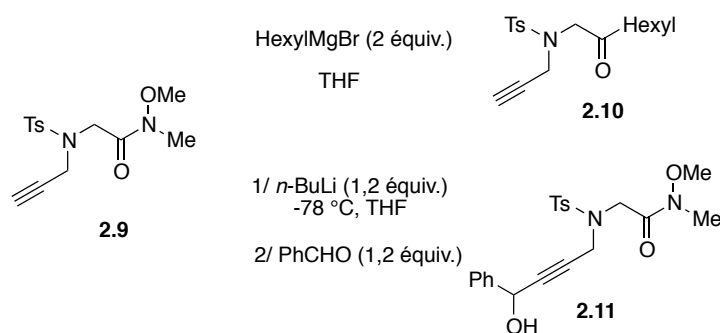


Schéma 122

Devant l'échec de ces transformations, nous avons décidé d'utiliser le diméthylacétal **2.12** comme réactif de départ. (Schéma 123).

○ *A partir du diméthylacétal 2.12*

La 2,2-diméthoxyéthanamine **2.12** a été protégée sous forme d'une tosylamine (TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂) pour obtenir **2.13** de manière quantitative (Schéma 123). L'amine a ensuite été propargylée, dans les mêmes conditions que précédemment pour donner **2.14**. Après déprotonation de l'alcyne terminal par du *n*-BuLi (2,2 équiv.), l'alcyne obtenu a été mis en réaction avec du benzaldéhyde (1,2 équiv.) pour fournir l'alcool propargylique **2.15**. Après réduction de la triple liaison par LiAlH₄, l'alcène **2.16** de configuration *E* a été isolé avec un rendement modeste de 53%. Afin de libérer l'aldéhyde, le diméthylacétal **2.16** a été mis en réaction avec un équivalent d'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) en milieu aqueux et sous irradiation micro-ondes. Le produit obtenu n'a pas été l'aldéhyde escompté, mais le morpholinol **2.17** qui a été isolé avec un rendement non optimisé de 45%.

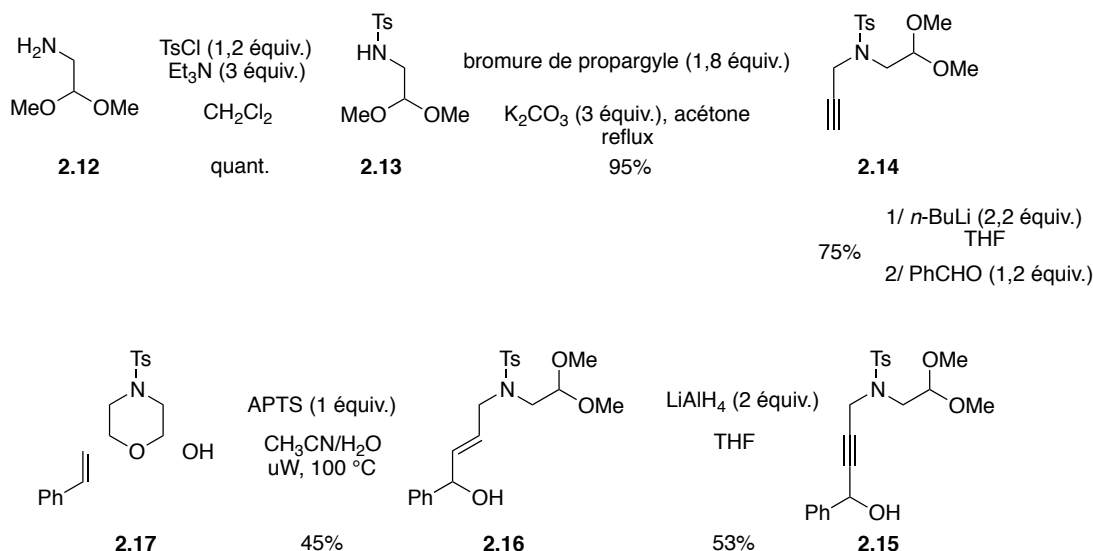


Schéma 123

La formation inattendue de ce morpholinol peut s'expliquer par la coupure de l'acétal **2.16** pour former l'aldéhyde **2.18** (Schéma 124). L'oxygène du carbonyle pourrait ensuite attaquer l'alcool allylique activé par les conditions acides de la réaction pour former l'oxonium **2.19**. L'addition d'eau mènerait au morpholinol **2.17** observé.

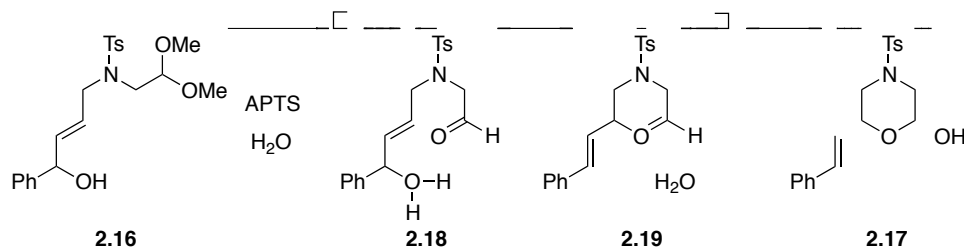


Schéma 124

Suite à ce résultat il nous est donc apparu nécessaire de procéder à la déprotection de l'aldéhyde avant d'effectuer la réduction de la triple liaison. L'acétal **2.15** a alors été mis dans les conditions d'hydrolyse acide (APTS, CH₃CN/H₂O), à 100 °C (Schéma 125). L'aldéhyde intermédiaire **2.20** a cette fois-ci été formé et le mélange brut a été engagé directement dans l'étape suivante. En appliquant des conditions réductrices (LiAlH₄, THF), l'alcool primaire **2.21a** a été isolé avec un rendement de 23% sur les deux étapes.

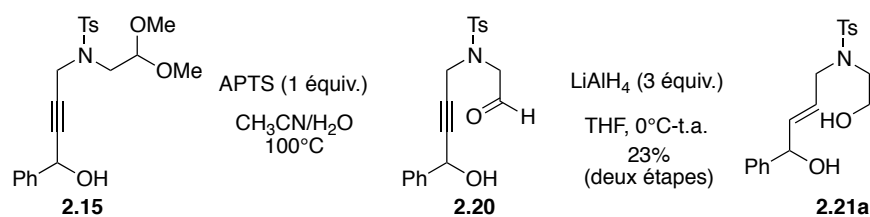
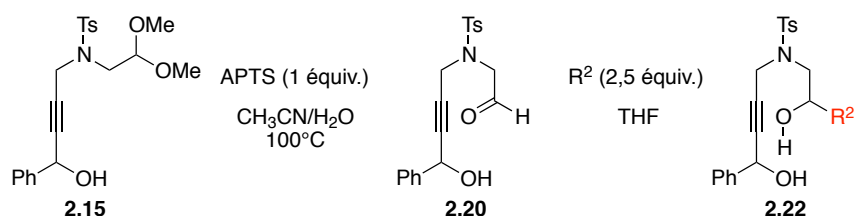


Schéma 125

Pour introduire une diversité fonctionnelle, différents nucléophiles (2,5 équiv.) ont été additionnés sur l'aldéhyde issu de l'hydrolyse de l'acétal (Tableau 23). En utilisant le bromure d'hexylmagnésium, l'alcool **2.22b** a été obtenu avec un rendement modeste de 55% à partir de **2.15** (Tableau 23, entrée 1). Les bromures d'isopropylmagnésium ainsi que de phénylmagnésium et de vinylmagnésium ont été utilisés, pour fournir les alcools correspondants **2.22c-e** avec des rendements de 40%, 53% et 44% respectivement (Tableau 23, entrées 2 à 4). L'addition d'un mélange préformé TMSF₃/TBAF à l'aldéhyde a permis d'obtenir l'alcool trifluorométhylé **2.22f** avec un rendement de 41% (Tableau 23, entrée 5). Enfin, l'addition du 2-furyl lithium sur l'aldéhyde **2.20** a quant à lui permis d'isoler **2.22g** avec un faible rendement de 15% sur les deux étapes (Tableau 23, entrée 6). Ces rendements moyens pourraient être attribués à une dégradation partielle de l'alcool propargylique dans les conditions acides utilisées lors de l'hydrolyse de l'acétal.

Tableau 23



Entrée	"R ² "	2.22 (R ²)	Rendement (%) ^[a]
1	HexylMgBr	2.22b (<i>n</i> -C ₆ H ₁₃)	55
2	<i>i</i> -PrMgBr	2.22c (<i>i</i> -Pr)	40
3	PhMgBr	2.22d (Ph)	53
4	VinylMgBr	2.22e (CH=CH ₂)	44
5	TMSF ₃ /TBAF	2.22f (CF ₃)	41
6	2-furyl lithium	2.22g (2-furyl)	15

[a] Rendement isolé sur deux étapes.

La dernière étape, pour terminer la synthèse des précurseurs de cyclisation, est la réduction de la triple liaison de **2.22**. Les différents alcools propargyliques **2.22** ont donc été

traités par un excès de LiAlH_4 (3 équiv.) dans le THF pour obtenir les alcools allyliques **2.21** correspondants, avec des rendements de 20% à 61% (Schéma 126).

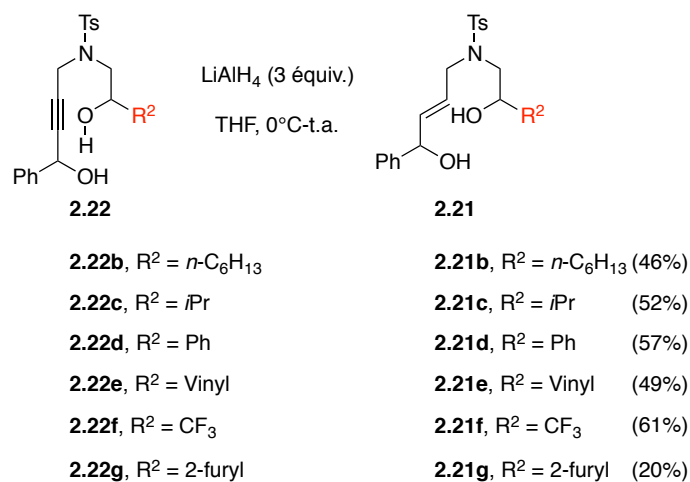


Schéma 126

- Synthèse d'un substrat énantio-enrichi

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse d'un substrat dont la configuration absolue du centre stéréogène portant le groupe R^2 était contrôlée. Le mandérate de méthyle de configuration (*R*) a été choisi comme réactif de départ (Schéma 127). Par réaction avec l'ammoniaque aqueux, l'amide **2.23** a été obtenu avec un très bon rendement de 93%. Cet amide a été réduit par trois équivalents de LiAlH_4 dans le THF à reflux puis l'amine obtenue a été protégée par un groupe tosylé pour obtenir l'amine protégée **2.25** qui a ensuite été engagée dans la séquence propargylation de l'amine, fonctionnalisation de l'alcyne, réduction ménagée de la triple liaison. L'alcool allylique énantio-enrichi (*2R*)-**2.21d** a été obtenu avec un rendement de 12% sur les trois dernières étapes et sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables sur gel de silice. L'excès énantiomérique de cet alcool n'a donc pas été mesuré, mais nous avons supposé qu'aucune racémisation du centre stéréogène n'avait eu lieu dans les conditions réactionnelles utilisées dans cette séquence.

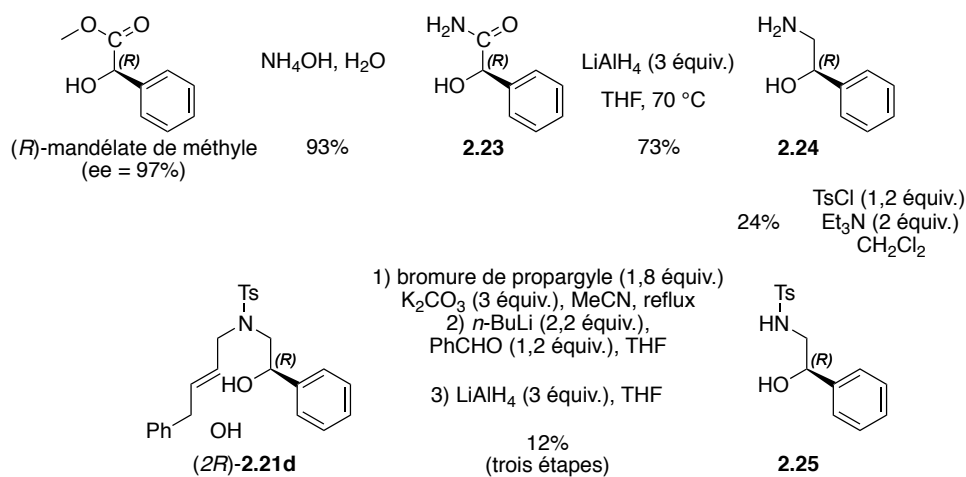
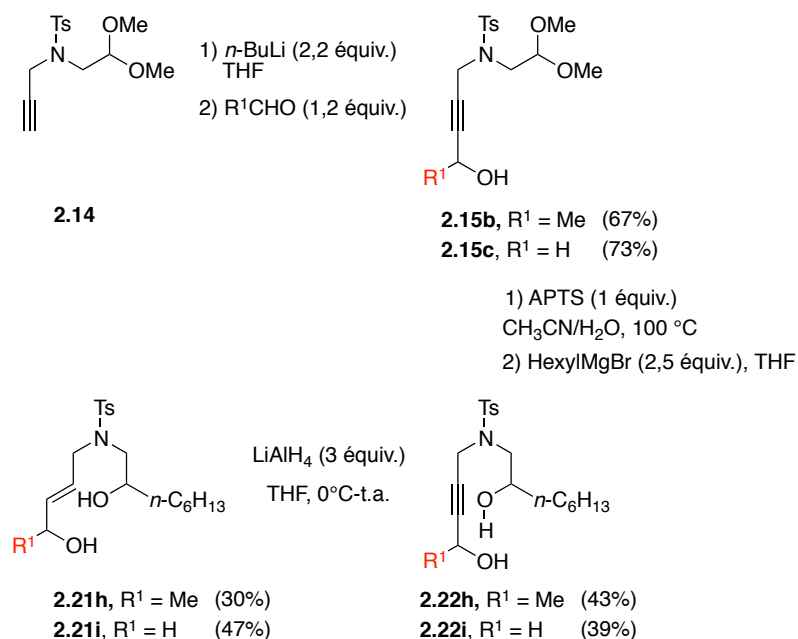


Schéma 127

- Variation du substituant R¹ de l'alcool allylique

Afin de pouvoir évaluer l'influence de la substitution de l'alcool allylique sur le déroulement de la cyclisation, un substrat porteur d'un groupe méthyle à la place d'un groupe phényle ainsi qu'un substrat sans substituant ont été synthétisés à partir de l'amine propargylique **2.14** (Schéma 128). L'alcyne terminal a été déprotonné par le *n*-BuLi (2,2 équiv.) comme précédemment, et l'anion résultant a été mis en réaction avec, soit l'acétaldéhyde (R = Me), ou le paraformaldéhyde (R = H) pour obtenir les alcools souhaités **2.15b** et **2.15c** avec des rendements de 67% et 73% respectivement. Les acétals ont ensuite été coupés en milieu acide (APTS, CH₃CN/H₂O) puis traités par le bromure d'hexylmagnésium (2,5 équiv.) pour fournir les deux alcools propargyliques **2.22h** et **2.22i** avec des rendements modérés de 43% et 39%. La triple liaison a finalement été partiellement réduite dans les mêmes conditions que précédemment (LiAlH₄, THF) pour permettre d'isoler les deux alcools allyliques **2.21h** (30%) et **2.21i** (47%) souhaités.



Sch\u00e9ma 128

Apr\u00e8s avoir synth\u00e9tis\u00e9 les pr\u00e9curseurs des morpholines 2,6-disubstitu\u00e9es, nous nous sommes pench\u00e9s sur la formation des pr\u00e9curseurs des morpholines 3,5-disubstitu\u00e9es.

II.2.2 Synth\u00e8se des pr\u00e9curseurs 2.D permettant d'acc\u00e9der aux morpholines 3,5-disubstitu\u00e9es¹³²

En tenant compte des \u00e9checs pr\u00e9c\u00e9dents, la voie de synth\u00e8se passant par la r\u00e9duction d'un alcool propargylique a tout de suite \u00e9t\u00e9 envisag\u00e9e.

II.2.2.1 R\u00e9trosynth\u00e8se

Par analogie avec la r\u00e9trosynth\u00e8se pr\u00e9c\u00e9dente, l'alcool allylique **2.D** pourrait provenir de l'alcool propargylique **2.O** form\u00e9 par fonctionnalisation de **2.P** (Sch\u00e9ma 129). Cet \u00e9ther propargylique ne pourrait pas provenir de la *O*-propargylation s\u00e9lective d'un amino-alcool \u00e0 cause de la nucl\u00e9ophilie de l'amine tosyl\u00e9e (sauf cas particulier o\u00f9 l'amine serait trop encombr\u00e9e par exemple). L'amino-\u00e9ther propargylique **2.P** pourrait donc \u00eatre issu de l'ouverture r\u00e9gios\u00e9lective d'une aziridine mono-substitu\u00e9e **2.Q** par l'alcool propargylique.

¹³² Travail r\u00e9alis\u00e9 en collaboration avec Alexandre Dupas (Stagiaire M2)

L'aziridine **2.Q** pourrait être synthétisée, soit à partir d'un amino-alcool **2.S** soit à partir d'une oléfine terminale **2.T**.

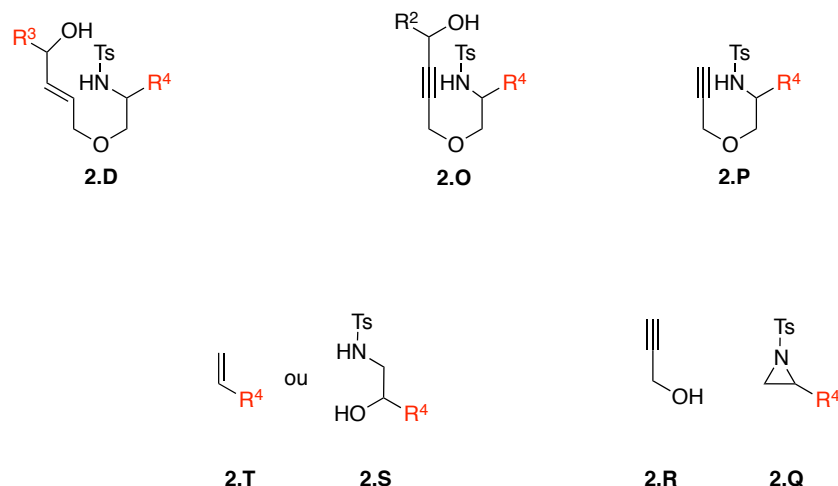


Schéma 129

II.2.2.2 Préparation des aziridines monosubstituées

La synthèse des composés **2.D** a débuté par la formation de diverses aziridines mono-substituées.

La préparation d'aziridines peut être envisagée selon deux voies (Schéma 130). La première voie consiste en une substitution nucléophile intramoléculaire d'une amine sur un alcool activé en position β . Cette stratégie nécessite la préparation de l'amino-alcool **2.S**, mais offre la possibilité d'utiliser les acides aminés commerciaux comme source de diversité fonctionnelle. La seconde voie consiste en l'aziridination d'oléfines terminales en utilisant la Chloramine-T comme donneur d'azote. Cette seconde stratégie est plus courte que la première mais peut ne pas être compatible avec certains groupes fonctionnels.

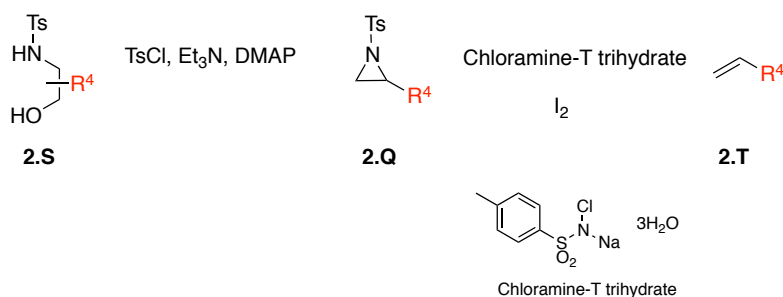


Schéma 130

- Synthèse des aziridines par substitution nucléophile intramoléculaire

Les amino-alcools **2.S** devant être transformés en aziridines ont pour la plupart été formés à partir des acides aminés correspondants.

La *S*-benzyle cystéine ($R^4 = \text{CH}_2\text{SBn}$) et la β -thiényle alanine [$R^4 = \text{CH}_2$ -(2-thiophène)] ont été traitées selon une séquence réduction/*N*-tosylation (Schéma 131). L'acide carboxylique a tout d'abord été réduit en présence de deux équivalents de LiAlH_4 et l' amino-alcool obtenu a été directement engagé dans l'étape de protection de l'amine (TsCl , Et_3N) pour fournir **2.28** et **2.29** avec des rendements de 37% et 53% respectivement.

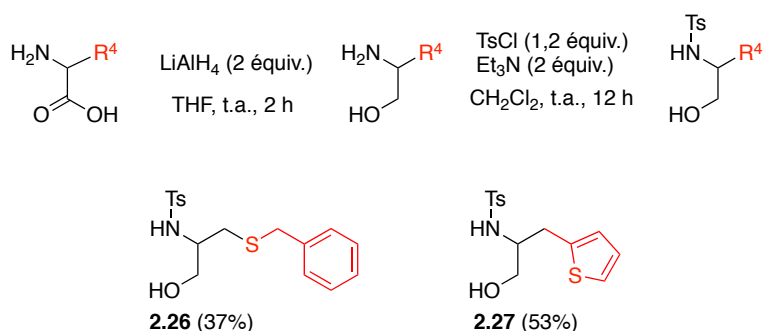


Schéma 131

Compte tenu des rendements modestes obtenus, une séquence réactionnelle inverse a été appliquée à la valine (Schéma 132). Cet acide aminé substitué par un groupe *isopropyle* a été *N*-tosylé en présence de chlorure de tosylé (1,04 équiv.), de soude (1 équiv.) et de diisopropyléthylamine (DIPEA, 1,1 équiv.) dans l'acétone pour fournir **2.28** avec un rendement de 78%. La fonction acide carboxylique a ensuite été réduite par LiAlH_4 (3 équiv.) dans un mélange THF/ Et_2O pour fournir l' amino-alcool **2.29** avec un bon rendement (84%).

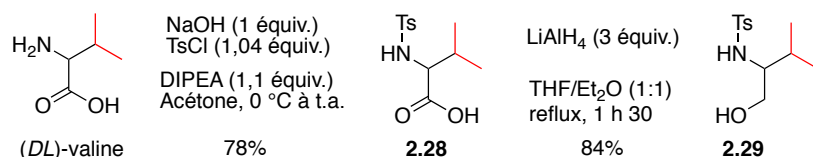
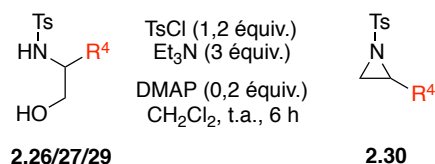


Schéma 132

Les amino-alcools obtenus ont ensuite été transformés en aziridines. Dans chaque cas l'alcool primaire a été transformé en tosylate et, grâce à un excès de base présent dans le

milieu, une attaque nucléophile intramoléculaire de l'amine tosylée sur le tosylate intermédiaire a permis d'accéder aux aziridines **2.30** souhaitées avec des rendements de 53% à 61% (Tableau 24).

Tableau 24



Entrée	2.30	Rendement (%)
1	 2.30a	53
2	 2.30b	61
3	 2.30c	53

- Synthèse des aziridines par aziridination d'oléfines terminales

L'alcool *p*-méthoxybenzylique a été allylé en présence de 1,5 équivalents de NaH et 1,3 équivalents de bromure d'allyle dans le THF pour former l'oléfine **2.31** avec un excellent rendement de 93% (Schéma 133).

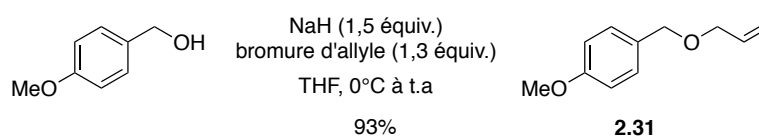


Schéma 133

Dans le but d'accéder à des morpholines comportant des groupes hétéroaromatiques, l'aldéhyde de la 2-chloro-3-pyridine a été transformé en 2-chloro-3-vinyl pyridine **2.32** par une oléfination de Wittig (NaH , MePPh_3Br) avec un rendement de 30% (Schéma 134). La 2-chloro-5-allylpyridine **2.33** a également été synthétisée, par échange halogène-métal chimiosélectif du brome de la 2-chloro-5-bromo pyridine ($\text{iPrMgCl} \cdot \text{LiCl}$) suivie d'une

allylation par le bromure d'allyle (1,2 équiv.). La pyridine **2.33** a été isolée avec un rendement de 62%.

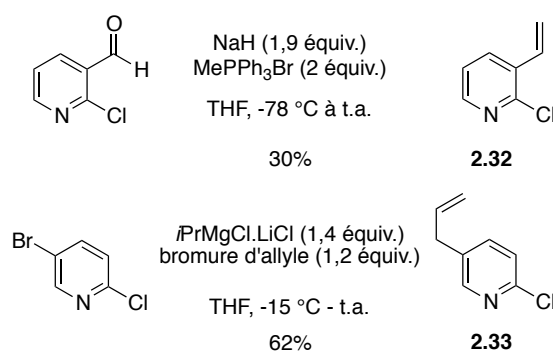


Schéma 134

Les oléfines précédemment préparées ainsi que des oléfines commerciales ont ensuite été mises en réaction avec de la Chloramine-T (1 équiv.) et du diiode (0,1 équiv.)¹³³, pour obtenir les aziridines *N*-tosylées souhaitées (Schéma 135). Le mélange Chloramine-T / I₂ formerait rapidement un complexe N-I qui réagirait avec l'oléfine pour former un pont iodonium. L'attaque de la Chloramine-T sur cet iodonium formerait une iodohydrine qui pourrait se cycliser en aziridine.

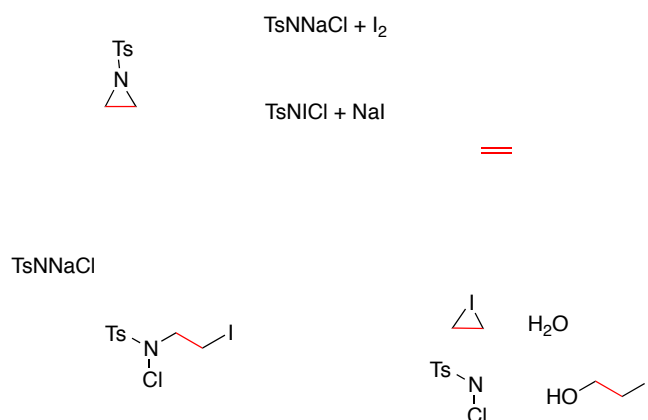


Schéma 135

Ainsi en présence d'un équivalent de Chloramine-T, et de 10 mol % de diiode dans l'acétonitrile, l'aziridine **2.30d** issue de l'octène a été formée avec un rendement de 71% (Schéma 136). Dans les mêmes conditions, la 2-phényl aziridine **2.30e** a été obtenue à partir du styrène avec un rendement de 58%. L'aziridine **2.30f** incorporant un éther silylé a été

¹³³ Ando, T.; Kano, D.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13485–13494.

isolée avec un rendement de 20% et la vinylpyridine **2.32** a été transformée en l'aziridine correspondante **2.30g** avec un faible rendement de 30%. En revanche, dans ces conditions, l'oléfine substituée par le groupe éther de *p*-méthoxybenzyle **2.31** ainsi que l'allylpyridine **2.33** n'ont pas pu être converties en aziridine.

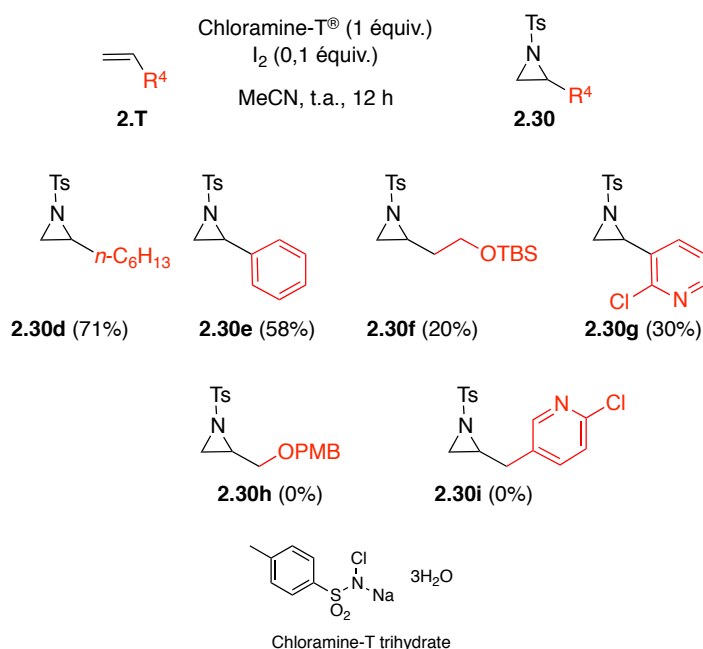


Schéma 136

II.2.2.3 Préparation des éthers propargyliques

L'étape suivante pour accéder aux précurseurs de morpholines 3,5-disubstituées **2.D** est l'ouverture régiosélective des aziridines précédemment obtenues par l'alcool propargylique¹³⁴.

En présence de 1,5 équivalents d'alcool propargylique et de *tert*-butylate de potassium dans le DMSO, l'aziridine *N*-tosylée non substituée a été ouverte pour donner **2.34a** avec un rendement de 39% (Schéma 137). Dans les mêmes conditions, l'amino-éther **2.34b** substitué par un groupe *isopropyle* a été obtenu de manière quantitative et **2.34c**, substitué par une chaîne *n*-hexyle a été obtenu avec un rendement de 72%. En revanche, lorsque l'aziridine est substituée par un groupe phényle, le rendement en amino-éther chute à 42% et à 25% lorsqu'un éther silylé est présent sur la chaîne latérale. Lorsque la 2-pyridyle aziridine **2.30g** a

¹³⁴ Wang, L.; Liu, Q.-B.; Wang, D.-S.; Li, X.; Han, X.-W.; Xiao, W.-J.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1119–1122.

été traitée dans les mêmes conditions, les deux régioisomères **2.34f** ont été obtenus en mélange équimolaire avec un rendement de 66% mais n'ont pas pu être séparés.

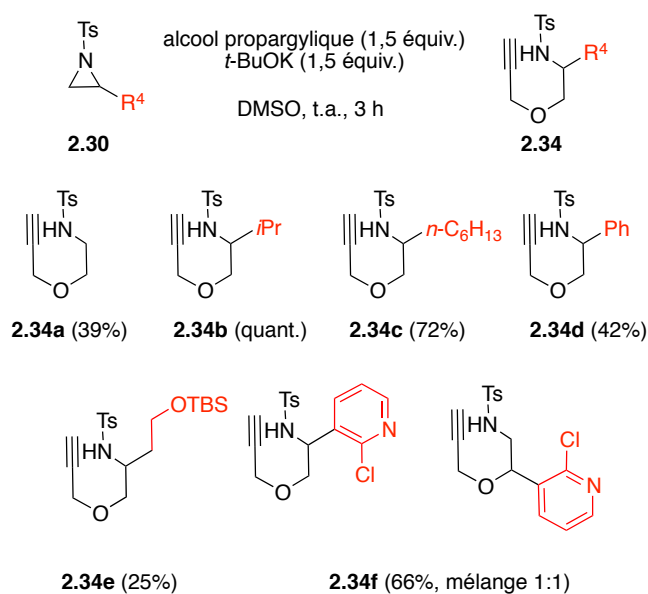


Schéma 137

Lorsque l'aziridine **2.30c** comportant un groupe thiényle a été soumise aux mêmes conditions réactionnelles, une conversion complète de l'aziridine a été observée. Le produit majoritaire dans le brut réactionnel n'est cependant pas l'amino-éther souhaité, mais le produit d'ouverture **2.35** (Schéma 138). La formation de ce produit peut s'expliquer par l'acidité relative du proton en position α du groupe thiényle. Une fois la déprotonation effectuée, l'anion formé provoque l'ouverture du cycle tendu avec formation d'une double liaison. Ce produit n'a malheureusement pas pu être séparé de l'amino-éther **2.34g**. Un résultat similaire a été observé dans le cas de l'aziridine **2.30b**, avec formation du sulfure vinylique **2.36**.

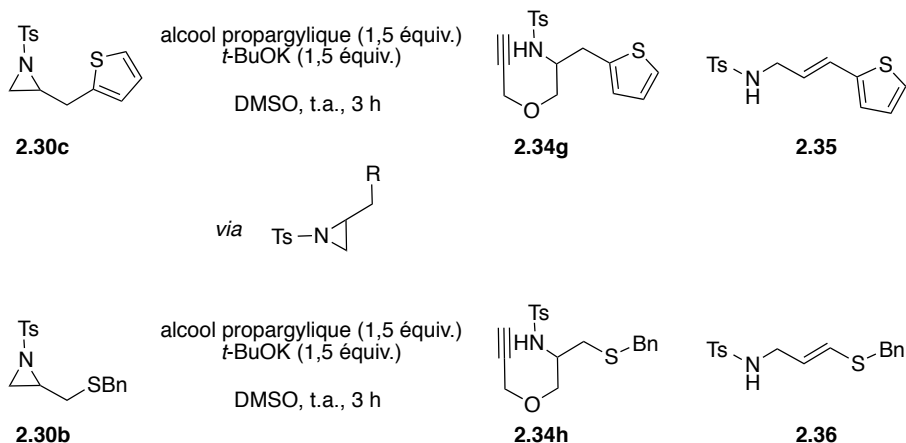


Schéma 138

En profitant de l'encombrement stérique des groupes méthyles en α de la sulfonamide de l'amino-alcool **2.37**, l'hydroxyle a pu être chimiosélectivement propargylé [bromure de propargyle (1 équiv.), NaH (2 équiv.), THF/DMF]¹³⁵ pour conduire à l'amino-éther **2.34i** avec un rendement moyen de 32% (Schéma 139).

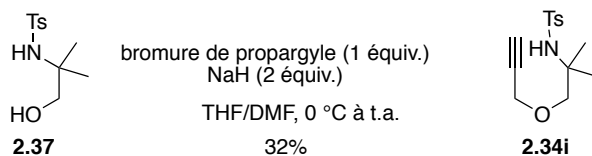


Schéma 139

II.2.2.4 Accès aux précurseurs de cyclisation 2.D

L'ensemble des *O*-propargyl amino-éthers synthétisés ont ensuite été fonctionnalisés (*n*-BuLi, PhCHO) pour fournir les alcools propargyliques **2.38a-i** avec des rendements variant de 62 à 93% (Schéma 140). L'alcyne a ensuite été réduit par LiAlH₄ (3 équiv.) dans le THF. Les alcools allyliques **2.39** correspondants ont été isolés avec des rendements moyens de 23% à 58%. Le substrat **2.38e** possédant un groupe éther silylé a en revanche été complètement dégradé dans ces conditions.

¹³⁵ Broggin, G.; Poli, G.; Beccalli, E. M.; Brusa, F.; Gazzola, S.; Oble, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 677–682.

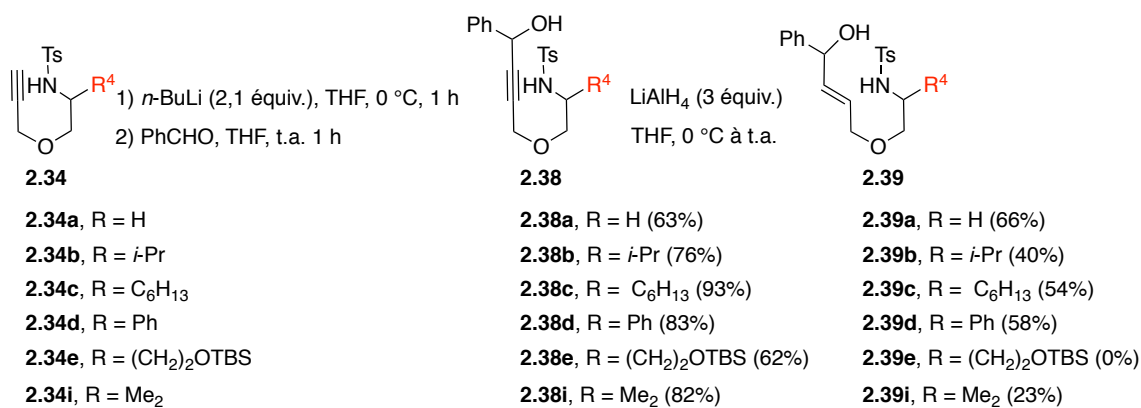


Schéma 140

II.3 FORMATION DE MORPHOLINES DISUBSTITUÉES PAR HÉTÉROCYCLISATION

II.3.1 Synthèse de morpholines 2,6-disubstituées

Ayant synthétisé différents substrats **2.21**, nous avons ensuite étudié la réaction d'hétérocyclisation, dans le but d'obtenir des morpholines 2,6-disubstituées. Le système catalytique devait être mis au point afin d'obtenir de bons rendements en morpholines, mais également de bonnes diastéréosélectivités.

II.3.1.1 Optimisation des conditions de cyclisation

L'optimisation des conditions réactionnelles pour réaliser la cyclisation a été entreprise afin d'identifier le meilleur acide de Lewis ainsi que la charge catalytique optimale pour la formation de morpholines. L'influence de la température sur le déroulement de la réaction a également été évaluée.

Dans un premier temps, en s'appuyant sur l'expérience acquise au laboratoire dans le domaine des hétérocyclisations catalysées au fer(III)¹³⁰, le diol **2.21a** a été traité par 5 mol % de FeCl₃.6H₂O dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 15 minutes de réaction, la morpholine **2.40a** a été isolée avec un rendement de 77% (Schéma 141).

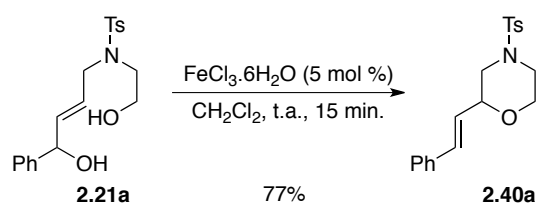


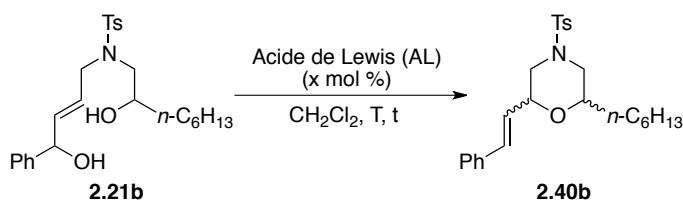
Schéma 141

Pour étudier la diastéréosélectivité de la réaction, le composé **2.21b** substitué par un groupe *n*-hexyle a été choisi et traité dans les mêmes conditions. Après une heure de réaction à température ambiante, la conversion de **2.21b** en morpholine **2.37a** est totale. Cependant, le rapport diastéréoisomérique (rd) mesuré sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel a révélé l'absence totale de diastéréosélectivité (rd ≈ 1:1). En estimant qu'un équilibre thermodynamique pouvait avoir lieu, la réaction a été conduite pendant 24 h mais l'allongement du temps de réaction n'a pas amélioré ce résultat (Tableau 25, entrée 1). L'ajout de 5 mol % supplémentaires de FeCl₃.6H₂O et une agitation pendant 2 jours supplémentaires à température ambiante n'a pas non plus permis d'augmenter le rapport diastéréoisomérique. En augmentant la température à 50°C (en tube scellé) toujours dans le dichlorométhane avec 10 mol % de FeCl₃.6H₂O, un rapport de 60:40 a été atteint après 15 minutes de réaction, et il a fallu deux heures pour atteindre un très bon rapport diastéréoisomérique de 94:6 (Tableau 25, entrées 3 et 4). La morpholine **2.37a** a alors été isolée avec un rendement de 82%. L'analyse par NOESY du mélange des deux diastéréoisomères a permis d'identifier le produit majoritaire comme étant le composé de configuration relative *cis*. Ce résultat permet d'étayer l'hypothèse d'un équilibre thermodynamique lors duquel la formation majoritaire du diastéréoisomère le plus stable est observée.

Dans les mêmes conditions (CH₂Cl₂, 50 °C, cat. 10 mol %) différents acides de Lewis ont été testés. Le triflate de bismuth(III) [Bi(OTf)₃] n'a permis d'obtenir la morpholine qu'avec un rendement de 69% et un faible rapport diastéréoisomérique (*cis/trans* = 64:36, Tableau 25, entrée 5). De même, l'utilisation de trichlorure d'indium (InCl₃) a permis la formation de la morpholine **2.37b** avec un rendement de 73% mais sans aucune diastéréosélectivité (Tableau 25, entrée 6). En présence d'acétate de palladium(II) aucune conversion de **2.21b** n'a été observée (Tableau 25, entrée 7).

Afin de s'assurer que le fer était bien l'élément responsable de la bonne diastéréosélectivité, le diol **2.21b** a été traité par 10 mol % d'HCl (Tableau 25, entrée 8). La morpholine **2.37a** a bien été formée, avec un rendement de 79%, mais sous la forme d'un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères. On peut en conclure qu'un acide de Brønsted est suffisant pour induire la cyclisation, mais ne permet pas d'effectuer l'équilibre thermodynamique pour aboutir à une bonne diastéréosélectivité. Le même essai avec l'acide triflique (TfOH) a mené à la dégradation des produits (Tableau 25, entrée 9).

Tableau 25



Entrée	AL	x (mol %)	t (h)	T (°C) ^[a]	Rdt (%)	rd (<i>cis/trans</i>)
1	FeCl ₃ ·6H ₂ O	5	24	t.a.	n.d. ^[b]	54:46
2		10	48	t.a.	81	54:46
3		10	0,25	50	n.d.	60:40
4		10	2		82	94:6
5	Bi(OTf) ₃	10	2	50	69	64:36
6	InCl ₃	10	2		73	54:46
7	Pd(OAc) ₂	10	2		- ^[c]	-
8	HCl ^[d]	10	2		79	51:49
9	TfOH	10	2		- ^[e]	-

[a] Les réactions à 50 °C ont été effectuées en tube scellé. [b] Non déterminé. [c] Pas de conversion de **2.21b**. [d] HCl dans l'Et₂O a été utilisé. [e] Dégradation.

II.3.1.2 Généralisation de la réaction

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles pour la synthèse diastéréosélective de morpholines 2,6-disubstituées, les différents précurseurs **2.21** synthétisés précédemment ont été traités par FeCl₃·6H₂O afin d'évaluer l'influence des substituants sur la réaction, et notamment sur le rapport diastéréoisomérique (Schéma 142).

- Influence du substituant R²

Traité dans les conditions optimisées [FeCl₃ (10 mol %), CH₂Cl₂, 50 °C, 2 h], le substrat **2.21c** portant un groupe R² *isopropyle* a mené à la morpholine correspondante **2.40c** avec un rendement 77% et un très bon rapport diastéréoisomérique de 94:6 en faveur du composé de configuration relative *cis* (Schéma 142). De manière intéressante, la morpholine trifluorométhylée **2.40f** a également été obtenue dans ces conditions avec un rendement de 75% et un rd de 90:10 toujours en faveur du diastéréoisomère *cis*. Le motif vinyle est également toléré dans ces conditions, permettant d'accéder à la morpholine **2.40e** avec un

rendement de 80% et un rapport de *cis/trans* 92:8. De même, un groupe phényle n'a pas eu d'impact majeur sur la formation de la morpholine puisque **2.40d** a été isolée avec un excellent rendement de 89% et avec un rd de 95:5. Le cas de **2.36f** dont le groupe R² est un furane est un peu plus délicat. En effet, cet hétéroaromatique a tendance à polymériser en présence du catalyseur. De ce fait, la réaction de cyclisation a été arrêtée après seulement 30 minutes et la morpholine **2.40g** a été isolée avec un rendement correct de 60%, mais avec un faible rapport diastéréoisomérique de 60:40 en faveur du diastéréoisomère *cis*. Ce résultat pourrait s'expliquer par le court temps de réaction qui n'a pas permis d'atteindre l'équilibre thermodynamique.

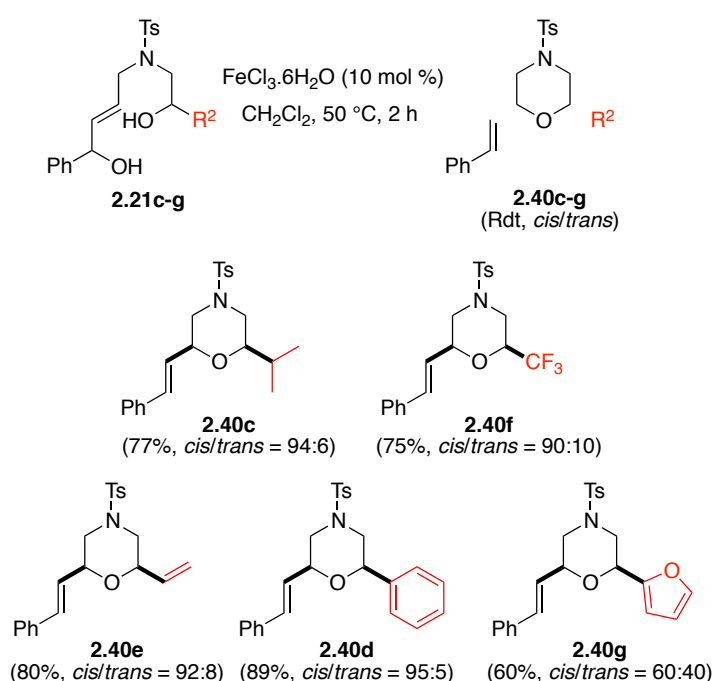


Schéma 142

Lorsque le substrat énatio-enrichi (*2R*)-**2.21d** a été engagé dans l'étape de cyclisation, la morpholine énatio-enrichie (*2S,6R*)-**2.37d** correspondante a été obtenue avec un bon rendement de 89%, un rapport diastéréoisomérique de 95:5 et un excès énantiomérique de 95%¹³⁶ (Schéma 143). Ce résultat montre que le centre stéréogène en C6 n'est pas affecté par les conditions réactionnelles et que la diastéréosélectivité de la cyclisation permet d'induire la configuration du carbone C2.

¹³⁶ L'excès énantiomérique a été mesuré par SFC sur phase stationnaire chirale à partir du morpholinol issu de la coupure oxydante du motif styrenique de **2.40d** et réduction de l'aldéhyde résultant.

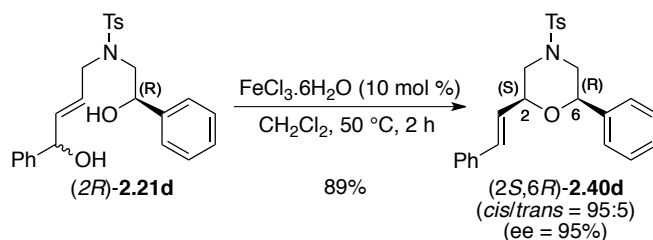
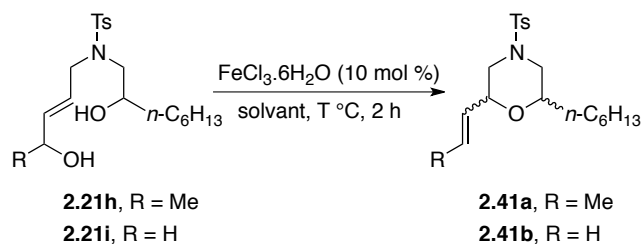


Schéma 143

- Influence du substituant R¹ en position allylique

Les substrats **2.21h** et **2.21i** qui diffèrent des précédents précurseurs de cyclisation par la substitution R¹ de l'alcool allylique ont également été traités par 10 mol % de FeCl₃.6H₂O. Dans le dichlorométhane à 50 °C, la cyclisation de **2.21h** (R¹ = Me) a mené à la morpholine **2.41a** avec un bon rendement de 80% mais sous la forme d'un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères (Tableau 26, entrée 1). En revanche, à 100 °C dans le dichloroéthane, la morpholine **2.41a** a été obtenue à partir de **2.21h** avec un excellent rendement de 97% et avec un rapport diastéréoisomérique de 92:8 en faveur du diastéréoisomère *cis* (Tableau 26, entrée 3). Le composé **2.21i**, dont l'alcool allylique est non substitué (R¹ = H), a ensuite été traité dans les mêmes conditions. A 50 °C dans le dichlorométhane aucune conversion du substrat n'a été observée (Tableau 26, entrée 2) tandis qu'à 100 °C dans le dichloroéthane, la morpholine **2.41b** a été formée avec un rendement modeste de 50% mais sans aucune diastéréosélectivité (Tableau 26, entrée 4). Ces résultats montrent qu'un groupe électrodonneur comme le groupe phényle, capable de stabiliser un carbocation intermédiaire, est nécessaire pour la formation des morpholines avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités.

Tableau 26



Entrée	R	Solvant	T (°C)	Rdt (%)	rd (<i>cis/trans</i>)
1	Me	CH ₂ Cl ₂	50	80	50:50
2		C ₂ H ₄ Cl ₂	100	97	92:8
3	H	CH ₂ Cl ₂	50	0	-
4		C ₂ H ₄ Cl ₂	100	50	50:50

II.3.2 Synthèse de morpholines 3,5-disubstituées

La formation de morpholines 3,5-disubstituées **2.C** a ensuite été envisagée à partir des substrats **2.36** obtenus précédemment (Schéma 144).

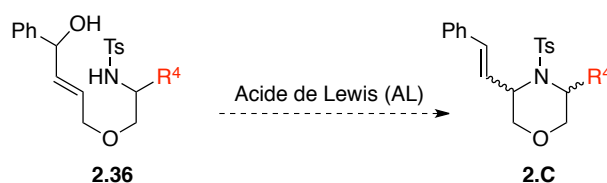


Schéma 144

II.3.2.1 Optimisation des conditions de cyclisation

Pour vérifier que des morpholines pouvaient être obtenues par construction d'une liaison C-N catalysée au Fe(III), l'amino-éther **2.39a** a été traité par 5 mol % de FeCl₃·6H₂O dans le dichlorométhane à température ambiante. La morpholine **2.41a** a alors été isolée avec un rendement de 81% (Schéma 145).

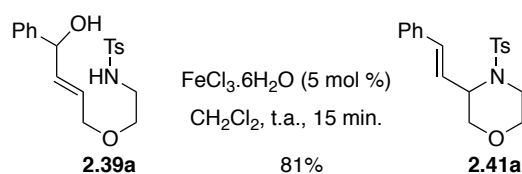


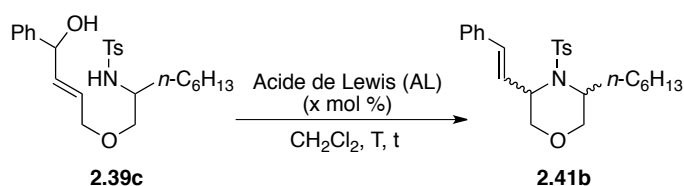
Schéma 145

Comme précédemment, diverses conditions opératoires ont été évaluées pour aboutir aux morpholines 3,5-disubstituées avec une bonne diastéréosélectivité.

Lorsque l'amino-alcool **2.39c**, substitué par un groupe *n*-hexyle a été mis en présence de 5 mol % de FeCl₃.6H₂O dans le dichlorométhane à température ambiante, la morpholine souhaitée **2.418b** a été obtenue après 2 h de réaction avec un rendement de 75% (Tableau 27, entrée 1). Cependant, le rapport diastéréoisomérique mesuré par analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel était de 36:64 en faveur du diastéréoisomère *trans*. Lorsque le milieu a été agité pendant 7 jours (168 h), le rapport diastéréoisomérique a évolué lentement jusqu'à atteindre un rapport de 52:48 en faveur du diastéréoisomère *cis* (Tableau 27, entrée 2). En augmentant la charge catalytique à 10 mol %, un meilleur rapport *cis/trans* de 83:17 a été obtenu après une semaine de réaction (Tableau 27, entrée 3). Avec un chauffage à 30 °C, il n'a fallu que 30 h de réaction pour obtenir un bon rapport diastéréoisomérique de 90:10 en faveur du composé *cis*, et la morpholine a été isolée avec un rendement de 75% (Tableau 27, entrée 4). Finalement, à 40 °C, la morpholine **2.41b** a été obtenue à partir de **2.39c** en une heure de réaction, avec un rapport diastéréoisomérique *cis/trans* de 90:10 (Tableau 27, entrée 5). L'augmentation du temps de réaction ou de la température n'améliore pas ce résultat : la morpholine **2.41b** est formée avec le même rapport diastéréoisomérique, mais se dégrade partiellement (Tableau 27, entrées 6 et 7). On peut alors supposer que l'équilibre thermodynamique a été atteint après une heure de réaction à 40 °C.

D'autres acides de Lewis ou de Brønsted ont été testés. Le triflate de bismuth(III) [Bi(OTf)₃] a mené au même résultat que le FeCl₃, mais en deux heures de réaction (Tableau 27, entrée 5). En revanche, le trichlorure d'indium (InCl₃) s'est avéré moins efficace que le FeCl₃ puisque la morpholine **2.41a** n'a été isolée qu'à hauteur de 35%, avec un rapport diastéréoisomérique de 36:64 en faveur du diastéréoisomère *trans* (Tableau 27, entrée 6). L'utilisation de PdCl₂ n'a donné aucune conversion de **2.39c** (Tableau 27, entrée 7) et, lorsque HCl dans l'éther a été utilisé comme catalyseur, une dégradation des produits a été constaté au cours de la réaction, et la morpholine **2.41b** n'a été isolée qu'avec un rendement de 16% et un rapport diastéréoisomérique *cis/trans* de 36:64.

Tableau 27



Entrée	AL	x (mol %)	t (h)	T (°C) ^[a]	Rdt (%)	rd (<i>cis/trans</i>)
1	FeCl ₃ ·6H ₂ O	5	2	t.a.	75	36:64
2		5	168	t.a.	75	52:48
3		10	168	t.a.	76	83:17
4		10	30	30	75	90:10
5		10	1	40	77	90:10
6		10	2,5	40	n.d. ^[b]	90:10
7		10	1	50	n.d. ^[b]	90:10
5	Bi(OTf) ₃	10	2	40	70	90:10
6	InCl ₃	10	2	40	35	36:64
7	PdCl ₂	10	2	40	- ^[c]	-
8	HCl ^[d]	10	2	40	16 ^[e]	36:64

[a] Les réactions à 40 et 50 °C ont été effectuées en tube scellé. [b] Non déterminé. [c] Pas de conversion de **2.36c**. [d] HCl dans l'Et₂O a été utilisé. [e] Dégradation.

II.3.2.2 Généralisation

Les conditions précédemment mises au point pour l'obtention de morpholines 3,5-disubstituées ont ensuite été appliquées aux divers substrats **2.39** synthétisés (Schéma 146). L'amino-éther substitué par un groupe isopropyle en α de la sulfonamide a été transformé en la morpholine **2.41c** avec un rendement de 78% et un bon rapport diastéréoisomérique de 93:7 en faveur du composé de configuration relative *cis*. Le substrat porteur d'un groupe phényle a donné la morpholine **2.41d** (70%) avec une diastéréosélectivité plus faible (*cis/trans* = 83:17) tandis que la morpholine **2.41e** comportant deux groupes méthyle en position C5 n'a été formée qu'avec un rendement de 60%. Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par un encombrement stérique de l'amine tosylée, qui rendrait la cyclisation plus difficile.

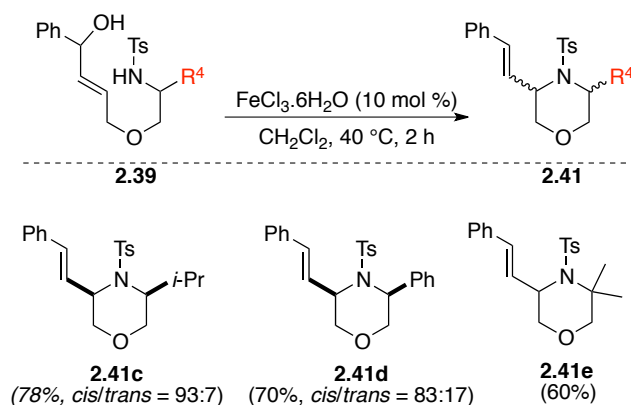


Schéma 146

II.3.3 Mécanisme

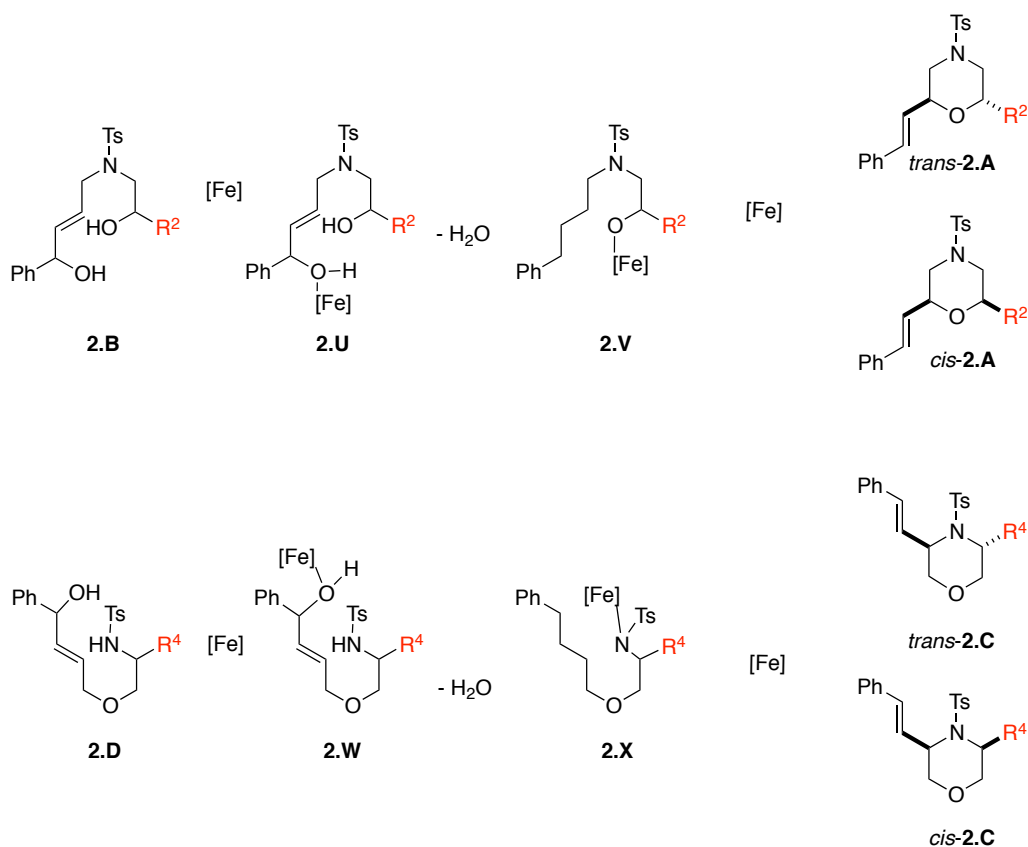
Lors de l'optimisation des conditions réactionnelles pour la formation de morpholines 2,6- ou 3,5-disubstituées (Tableau 25 et Tableau 27), l'évolution au cours du temps du rapport diastéréoisomérique des morpholines formées évoque la présence d'un équilibre thermodynamique menant au diastéréoisomère le plus stable de façon majoritaire.

Par ailleurs, les résultats présentés au Tableau 26 montrent que de meilleurs résultats sont obtenus lorsque l'alcool allylique est substitué par un groupe R¹ électro-donneur tel qu'un phényle. En effet, dans le cas où R¹ = Me, il a fallu chauffer la réaction à 110 °C pour atteindre un bon rapport diastéréoisomérique de 92:8. Avec R¹ = H, aucune diastéréosélectivité n'a été obtenue, même à 110 °C. Un intermédiaire chargé positivement tel qu'un carbocation, dont la stabilité dépend de sa substitution, se forme donc probablement lors de la synthèse des morpholines.

Ainsi, en se basant sur les précédentes synthèses d'hétérocycles catalysées au Fe(III)¹³⁰, un mécanisme commun permettant de rationaliser la formation des morpholines 2,6- ou 3,5-disubstituées peut être proposé.

L'activation des alcools allyliques **2.B** et **2.D** par FeCl₃ provoquerait la perte d'une molécule d'eau et la formation des carbocations intermédiaires **2.V** et **2.X**, stabilisés par le substituant en position allylique (Schéma 147). L'attaque nucléophile intramoléculaire de l'alcoolate secondaire ou de l'amidure mènerait aux morpholines **2.A** et **2.C**, sous la forme d'un mélange *cis/trans*. Ce mélange s'équilibrerait ensuite, par un processus de réouverture/fermeture catalysé par FeCl₃, vers la formation majoritaire du composé

thermodynamiquement le plus stable. Cet équilibre serait d'autant plus facilité que le carbocation serait stabilisé par un groupe donneur. C'est pourquoi on observe, à température équivalente, une meilleure diastéréosélectivité si l'alcool allylique est substitué par le groupe phényle plutôt que par un groupe méthyle.



A chaque fois, le composé formé majoritairement lors de l'équilibre thermodynamique est le composé de configuration relative *cis*. Les stabilités relatives des deux diastéréoisomères *cis* et *trans* peuvent être évaluées en fonction de la position des substituants.

Dans le cas des morpholines 2,6-disubstituées, le diastéréoisomère *cis*, qui possède les deux substituants en position équatoriale, est plus stable que le diastéréoisomère *trans* dont l'un des deux groupes (R^2 ou styrényle) se trouve en position axiale, à cause d'interactions 1,3-diaxiales défavorables.

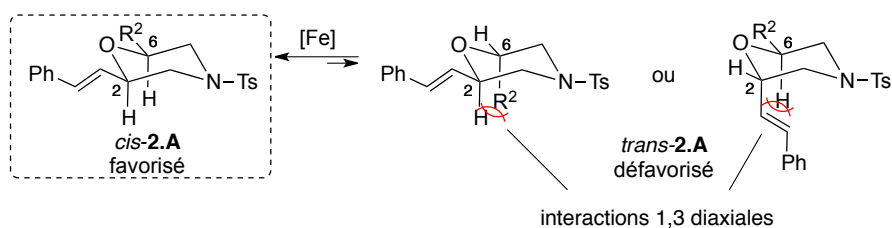


Schéma 148

De la même manière, la stabilité relative des deux diastéréoisomères *cis* et *trans* des morpholines 3,5-disubstituées peut s'expliquer par la position axiale ou équatoriale des substituants sur le cycle. Cependant, il faut aussi prendre en compte les interactions stériques dues au groupe tosylo porté par l'amine.

Kleinpeter et ses collaborateurs ont montré, par analyse de la diffraction de rayons X, que le groupe sulfonyle d'une morpholine *N*-tosylée se trouvait en position équatoriale¹³⁷. Ce positionnement semble entraîner une "hyperconjugaison négative" par délocalisation des électrons du doublet π de l'azote vers l'orbitale σ^* de la liaison N-S. Ainsi, cette liaison acquerrait un caractère partiel de double liaison. En conséquence, les substituants en α de l'azote ont tendance à être en position axiale pour minimiser les interactions 1,3-allyliques avec le groupe tolyle, comme cela a été supposé de nombreuses fois pour les morpholines comme pour les pipéridines¹³⁸. Les deux diastéréoisomères *cis* et *trans* peuvent être représentés comme dans le Schéma 149 où le substituant R^4 prendrait la position axiale pour échapper aux contraintes stériques dues au groupe Ts. Selon la position axiale ou équatoriale du motif styrénique, la morpholine *cis* ou *trans* est formée (le même raisonnement est valable avec le groupe styrénique en position axiale, et le groupe R^4 en position équatoriale ou axiale). Bien qu'il y ait une interaction 1,3-diaxiale défavorable dans la structure du diastéréoisomère *cis*, celui-ci semble tout de même favorisé par rapport à au diastéréoisomère *trans* qui présente une interaction allylique. Cependant, il est envisageable que la différence d'énergie entre les deux diastéréoisomères soit plus faible que dans le cas des 2,6-morpholines. Ceci expliquerait les rapports diastéréoisomériques un peu moins bons observés dans le cas des morpholines 3,5-disubstituées que dans le cas des morpholines 2,6-disubstituées.

¹³⁷ Modarresi-Alam, A. R.; Amirazizi, H. A.; Bagheri, H.; Bijanzadeh, H.-R.; Kleinpeter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4740–4746.

¹³⁸ Par exemple : (a) Cariou, C. A. M.; Snaith, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 51–53.; Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R.; Selkti, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4493–4496. (b) Matlock, J. V.; Svejstrup, T. D.; Songara, P.; Overington, S.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5044–5047. (c) Kishore Vandavasi, J.; Hu, W.-P.; Chandru Senadi, G.; Chen, H.-T.; Chen, H.-Y.; Hsieh, K.-C.; Wang, J.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2788–2794.

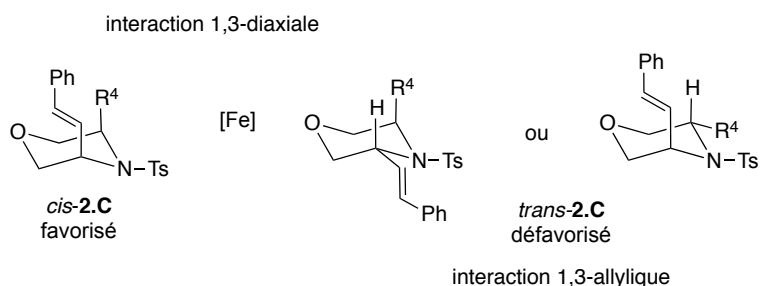


Schéma 149

II.3.4 Transformations ultérieures

Des transformations fonctionnelles des *N*-Ts morpholines ont ensuite été réalisées. Ainsi une *N*-Ts morpholine 2,6-disubstituée a été déprotégée par coupure du groupe tosyloxy, en présence de magnésium en poudre dans le méthanol et sous activation par ultra-sons¹³⁹, pour obtenir **2.42a** avec un bon rendement de 88%. On pourra noter que le rapport diastéréoisomérique reste inchangé pendant ce processus (Schéma 150).

Une séquence coupure oxydante/réduction appliquée à **2.40b** a permis d'obtenir l'alcool **2.42b** avec un rendement de 82% sur trois étapes. Dans ce cas, le rd n'a pas pu être mesuré à cause d'un recouvrement des signaux sur le spectre RMN ¹H.

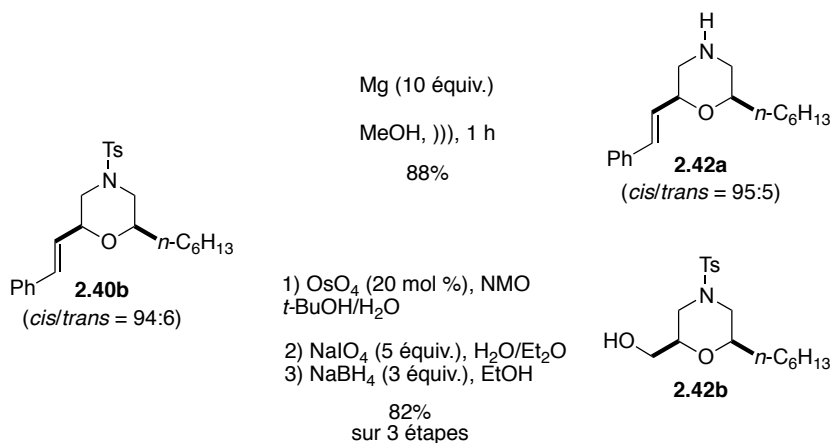


Schéma 150

Les morpholines 3,5-disubstituées peuvent également être déprotégée dans les mêmes conditions que précédemment (Mg/MeOH, ultrasons). Ainsi, la morpholine **2.43a** a été obtenue avec un rendement de 66% et un rapport diastéréoisomérique inchangé [*cis/trans* =

¹³⁹ Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Chem. Commun.* **1997**, 11, 1017–1018.

91:9¹⁴⁰] (Schéma 151). La coupure oxydante de la double liaison du motif styrénique a également été possible. Dans les mêmes conditions que précédemment (OsO₄, NaIO₄ puis NaBH₄), le morpholinol **2.43b** a été obtenu avec un rendement de 67% sur les trois étapes, et avec un rapport diastéréoisomérique identique à celui de la morpholine **2.41b** de départ (*cis/trans* = 90:10).

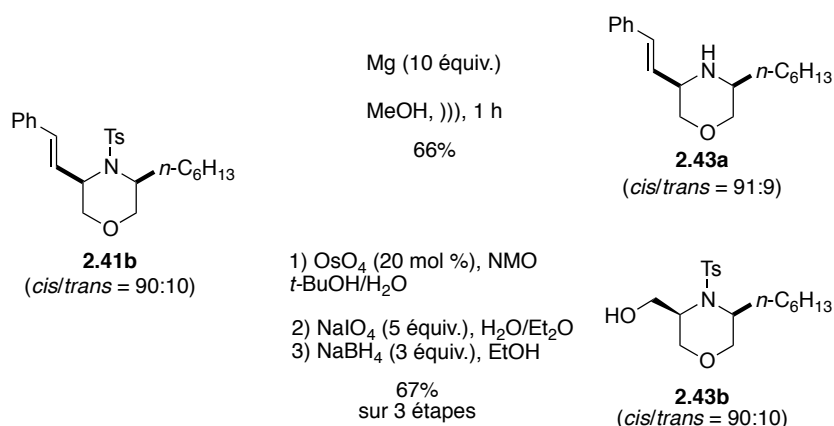


Schéma 151

II.4 RÉSUMÉ DES HÉTÉROCYCLISATIONS

La formation de morpholines substituées par hétérocyclisation catalysée par FeCl₃ a donc été réalisée. En présence de 10 mol % de FeCl₃.6H₂O dans le dichlorométhane à 50 °C, des morpholines 2,6- ou 3,5-disubstituées ont été obtenues avec de bons rendements (60-90%) et de bonnes diastéréosélectivités (jusqu'à 95:5), toujours en faveur du composé de configuration relative *cis*. Un équilibre thermodynamique mettant en jeu la réouverture puis la fermeture de l'hétérocycle permet d'expliquer la formation majoritaire du diastéréoisomère le plus stable. Cette méthode est avantageuse car elle permet la formation de morpholines, soit par création de la liaison C-O, soit par création de la liaison C-N, sans que les conditions réactionnelles ne doivent être modifiées.

Cependant, cette méthode, comme beaucoup d'autres précédemment rapportées dans la bibliographie, souffre de la longueur des synthèses des précurseurs de cyclisation. Dans notre cas, 5 à 6 étapes sont nécessaires, parfois avec des rendements parfois modestes. De plus, le fait de devoir synthétiser chaque substrat ne permet pas de moduler facilement les substituants

¹⁴⁰ Mesuré par analyse GC-MS du brut réactionnel

présents sur le cycle et constitue un frein pour accéder à une bibliothèque de morpholines, ou pour effectuer des études de relation structure/activité.

Une approche plus flexible serait donc souhaitable. Celle-ci devrait être aussi convergente que possible, et devrait mettre un point d'honneur à réduire autant que possible les déchets produits, par exemple en limitant le nombre d'étapes, en réalisant des réactions monotopes ainsi qu'en utilisant des procédés catalytiques.

III Synthèse monotope de morpholines

A l'heure actuelle, développer une nouvelle méthode de synthèse signifie aussi prendre en compte un certain nombre de facteurs environnementaux. L'économie d'atomes et de solvant ainsi que l'utilisation de réactifs peu toxiques et/ou peu coûteux par exemple sont des éléments importants à prendre en compte lors de la conception d'une méthode de synthèse.

Pour répondre à ces exigences, de nombreuses méthodes utilisant des espèces métalliques en quantité catalytiques ont été mises au point. Ces méthodes permettent de construire de nombreux types de liaisons (C-C, C-N, C-O etc.) tout en minimisant la quantité de déchets par rapport aux méthodes utilisant des réactifs en quantité stœchiométrique.

Comme nous l'avons abordé dans la partie bibliographique de ce chapitre, il existe une grande variété de méthodes pour synthétiser des morpholines utilisant des catalyseurs métalliques. Certaines d'entre elles permettent de former plusieurs liaisons dans le même pot, conduisant ainsi à des économies d'atomes, de solvants et d'argent.

L'utilisation de sels de fer, non toxiques et abondants, pour l'accès à des morpholines comme présenté dans la partie précédente répond à ces problématiques environnementales. De plus, le seul sous produit de cette réaction est l'eau. Cependant les nombreuses étapes de synthèse nécessaires à l'obtention des substrats sont un frein conséquent au développement de cette méthode à plus large échelle. Une voie de synthèse plus rapide, mettant en jeu des procédés catalytiques et offrant la possibilité de faire facilement varier la substitution des substrats de départ était donc nécessaire.

III.1 APPROCHE RÉTROSYNTHÉTIQUE

Une nouvelle approche rétrosynthétique a été envisagée, tout en conservant la cyclisation catalysée au fer(III) comme étape clé. Le bilan de la méthode précédente montre que la difficulté majeure de la synthèse des précurseurs **2.B** et **2.D** est l'introduction de l'alcool allylique. L'utilisation d'un vinyloxirane **2.Y**, en réaction avec un amino-alcool **2.S** pourrait permettre de contourner ce problème (Schéma 152). Ainsi, les morpholines 2,6-disubstituées **2.A** pourraient être obtenues à partir des amino-alcools **2.S** par une séquence permettant la construction d'une liaison C-N puis d'une liaison C-O, les deux étapes étant idéalement catalysées par un complexe métallique (Schéma 152, eq. 1). Les morpholines 3,5-disubstituées **2.C** seraient de la même manière formées à partir des amino-alcools **2.S'** par construction d'une liaison C-O puis d'une liaison C-N (Schéma 152, eq. 2).

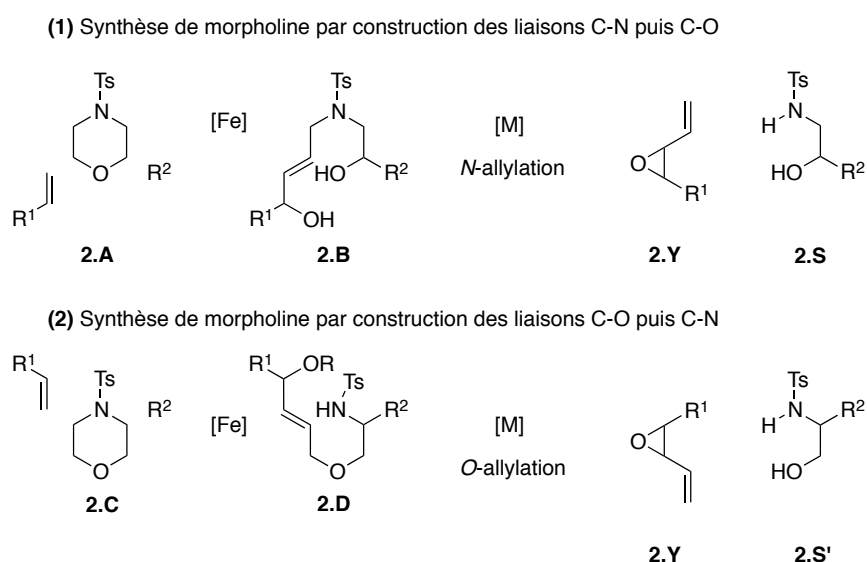


Schéma 152

Cette approche synthétique implique de procéder à une *N*- ou *O*-allylation chimio- et régiosélective en utilisant un vinyloxirane **2.Y** comme partenaire réactionnel.

L'allylation par ouverture de vinyloxiranes catalysée par des sels métalliques s'apparente à une allylation de Tsuji-Trost¹⁴¹ lors de laquelle un intermédiaire π -allylique **2.Z** se forme par addition oxydante du palladium(0) et ouverture de l'époxyde (Schéma 153). Ce complexe π -allylique, électrophile, peut ensuite réagir avec un nucléophile pour former le

¹⁴¹ Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.

produit d'allylation sous sa forme branchée (**2.AAb**) ou linéaire (**2.AAI**). La régiosélectivité de l'addition peut varier selon le système catalytique utilisé ou selon les nucléophiles. Ces nucléophiles peuvent être des espèces carbonées¹⁴², oxygénées¹⁴³ ou azotées¹⁴⁴.

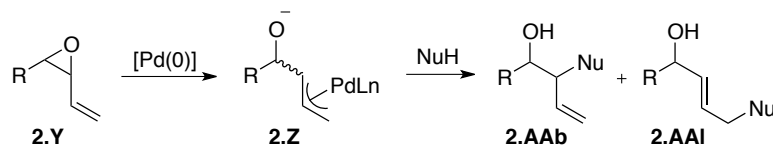


Schéma 153

Tsuji *et al.* ont par exemple montré qu'il était possible de réaliser une *N*-allylation de la pyrrolidine, en la faisant réagir avec l'octylvinyloxyrane **2.44** en présence de Pd(PPh₃)₄ en quantité catalytique¹⁴⁵ (Schéma 154). Le produit linéaire **2.45** possédant un alcool allylique a été isolée avec un rendement de 92%.

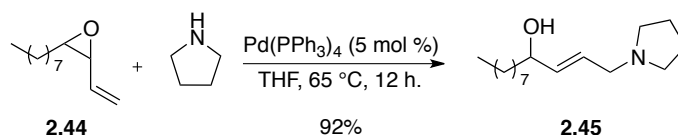


Schéma 154

Kobayashi *et al.* ont pour leur part effectué l'ouverture du vinyloxyrane **2.46** par de l'acide acétique pour former le produit d'allylation **2.47** correspondant en utilisant du Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur¹⁴⁶ (Schéma 155).

¹⁴² Voir par exemple : (a) Kimura, M.; Mukai, R.; Tamaki, T.; Horino, Y.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4122–4123. (b) Tsuji, J.; Yuhara, M.; Minato, M.; Yamada, H.; Sato, F.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 343–346.

¹⁴³ Voir par exemple, pour l'addition d'acides carboxyliques : (a) Zhang, P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12550–12551. (b) Tortosa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3950–3953. Pour l'addition d'alcools : (c) Ueno, S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1928–1931. (d) Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4369–4371.

¹⁴⁴ Voir par exemple : (a) Pettersson-Fasth, H.; Riesinger, S. W.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6091–6096. (b) Löfstedt, J.; Pettersson-Fasth, H.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2225–2230. (c) Gómez, A. M.; Pedregosa, A.; Valverde, S.; López, J. C. *Chem Commun* **2002**, *18*, 2022–2023. (d) Li, G.; Feng, X.; Du, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5826–5830.

¹⁴⁵ Tsuji, J.; Kataoka, H.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2575–2578.

¹⁴⁶ Yoshida, S.; Asano, M.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7243–7246.

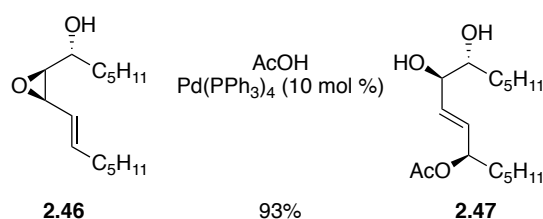


Schéma 155

La formation de morpholines de façon monotope par une séquence allylation/hétérocyclisation semble donc possible. Une telle méthode offrirait l'avantage de pouvoir accéder à des morpholines diversement substituées, en se contentant de changer les substrats de départ, sans modifier les conditions réactionnelles.

III.2 SYNTHÈSE DES VINYLOXIRANES ET DES AMINO-ALCOOLS

III.2.1 Synthèse de vinyloxiranes

Il existe de nombreuses méthodes pour synthétiser des vinyloxiranes de type **2.Y**¹⁴⁷ (Schéma 156). Trois principales stratégies ont été rapportées : l'époxydation de diène **2.AB** (Méthode A), l'oléfination d'époxycarbonyles **2.AC** (Méthode B), et l'homologation d'aldéhydes **2.AD** ou **2.AE** en époxydes (Méthode C).

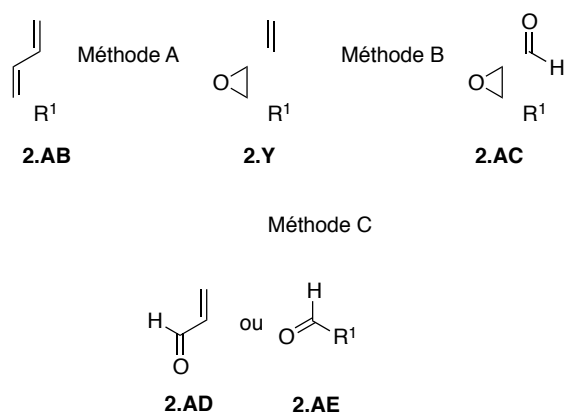


Schéma 156

Pour notre part, nous avons privilégié la Méthode C, car elle nous semblait la plus souple, de nombreux aldéhydes étant commercialement disponibles.

La transformation d'aldéhydes en époxydes peut se faire par une réaction de type Corey-Chaykovsky. Cette réaction met en jeu un aldéhyde et un partenaire halogéné en

¹⁴⁷ He, J.; Ling, J.; Chiu, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8037–8128.

présence d'une base et est généralement catalysée par un dérivé sulfuré (Schéma 157). L'addition du produit sulfuré sur le partenaire halogéné engendre le sulfonium **2.AF**. Après déprotonation de ce sulfonium par la base présente dans le milieu, l'ylure **2.AG** formé attaque l'aldéhyde pour donner la bêtaïne **2.AH**. L'alcoolate peut ensuite déplacer le sulfonium pour régénérer le catalyseur et aboutir à l'époxyde **2.AI** souhaité. Si la réaction fonctionne bien de manière monotopie, il peut parfois s'avérer utile de préformer le sulfonium pour pouvoir l'utiliser en excès.

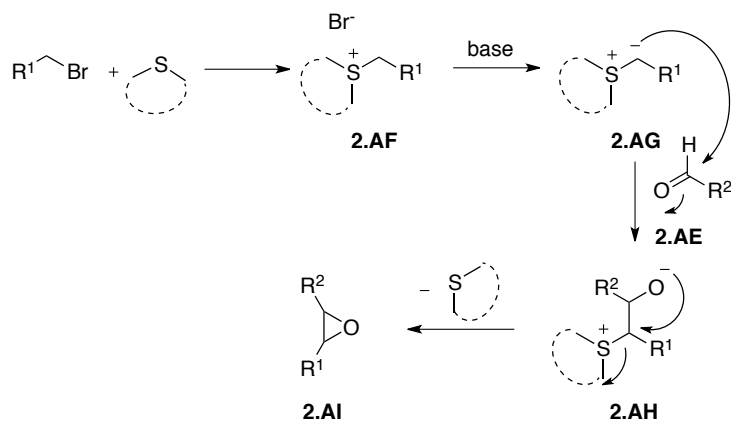


Schéma 157

Si l'un ou l'autre des partenaires est porteur d'une double liaison, le produit obtenu est un vinyloxirane (Schéma 158).

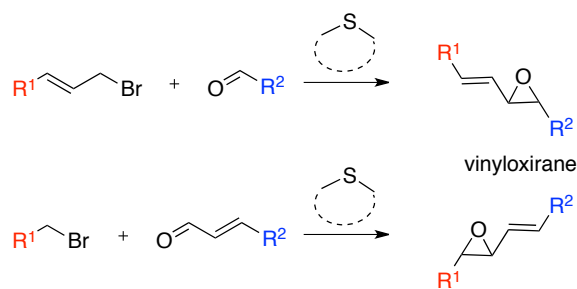


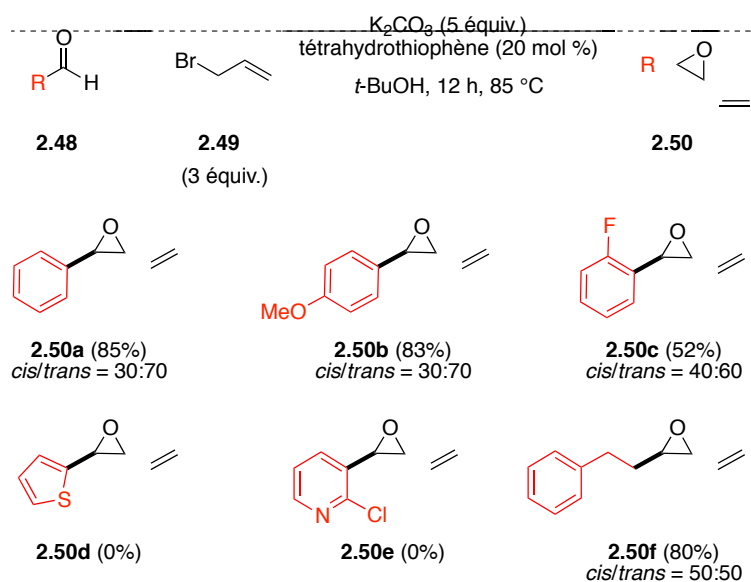
Schéma 158

III.2.1.1 Préparation de vinyloxiranes à partir d'un aldéhyde et d'un bromure d'allyle

En suivant une procédure décrite par Tang *et al.*¹⁴⁸, plusieurs vinyloxiranes ont été préparés à partir d'un aldéhyde de type **2.48** et du bromure d'allyle (Schéma 159). En présence

¹⁴⁸ Li, K.; Deng, X.-M.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 16, 2074.

de trois équivalents de bromure d'allyle, cinq équivalents de carbonate de potassium en poudre et 10 mol % de tétrahydrothiophène dans le *t*-butanol à 85 °C, les vinyloxiranes porteurs d'un motif aromatique **2.50a-c** ont été synthétisés avec des rendements variant de 52% à 85%. Ils ont été obtenus à chaque fois sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec des rapports *cis/trans* de l'ordre de 30:70. Lorsque des aldéhydes substitués par des groupes hétéroaromatiques tel que le thiophène ou la 2-chloropyridine ont été impliqués dans cette réaction, aucune conversion de l'aldéhyde n'a été observée. En revanche, l'utilisation du phénylpropanal a permis de former le vinyloxirane **2.50f** substitué par une chaîne alkyle avec un bon rendement de 80% et sous la forme d'un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères.



Sch\u00e9ma 159

Le remplacement du carbonate de potassium par de la soude aqueuse¹⁴⁹ a permis de former le vinyloxirane **2.50d** avec un bon rendement de 82% et avec un rapport *cis/trans* de 37:63 (Sch\u00e9ma 160). Par contre, le vinyloxirane porteur d'une 2-chloropyridine **2.50e** n'a toujours pas \u00e9t\u00e9 obtenu en utilisant ces conditions r\u00e9actionnelles.

¹⁴⁹ Zanardi, J.; Lamazure, D.; Mini\u00e8re, S.; Reboul, V.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9083–9086.

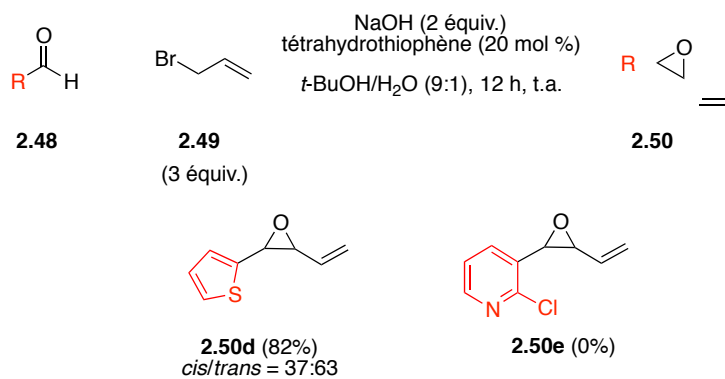


Schéma 160

L'obtention de vinyloxiranes possédant une double liaison substituée a ensuite été étudiée. Ainsi, le benzaldéhyde a été mis en réaction avec du bromobutène **2.51a** (R = Me), en présence de trois équivalents de carbonate de potassium et 20 mol % de tétrahydrothiophène (Schéma 161). Malheureusement, une faible conversion du benzaldéhyde a été observée et le vinyloxirane **2.50g** souhaité n'a pas pu être isolé. De même, l'utilisation du bromure de cinnamyle **2.51b** (R = Ph) n'a pas permis de former l'oxirane **2.50h** substitué par un groupe phényle.

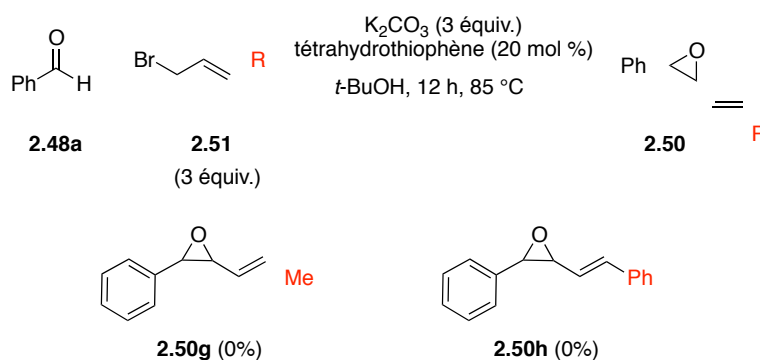


Schéma 161

Face à ces échecs, les partenaires réactionnels ont été modifiés. Il est possible d'utiliser un bromure d'alkyle et un énal **2.AJ** pour obtenir les vinyloxiranes **2.54** (Schéma 162). Le substituant présent sur la double liaison de l'énal se retrouve alors sur le motif vinyle du vinyloxirane.

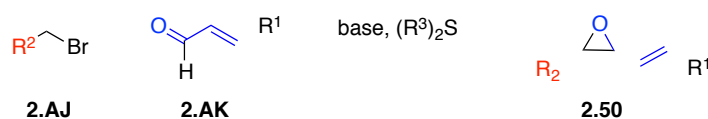


Schéma 162

III.2.1.2 Préparation de vinyloxiranes à partir d'un énal et d'un bromure d'alkyle

- Synthèse d'énales

En plus des produits commercialement disponibles, certains énales ont été synthétisés. Une réaction de métathèse croisée entre le crotonaldéhyde et divers alcènes en présence du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de 2nde génération (**GH-II**) a été utilisée (Schéma 163). Ainsi en présence de trois équivalents de crotonaldéhyde et de 5 mol % du complexe de ruthénium dans le dichlorométhane à température ambiante, trois oléfines **2.AL** ont été transformées en énales **2.52** avec de bons rendements de l'ordre de 80%.

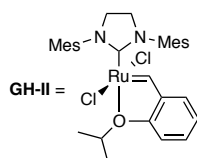
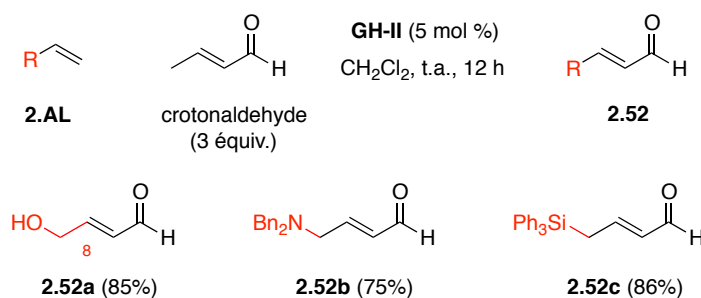


Schéma 163

- Synthèse des oxiranes

Pour accéder aux vinyloxiranes dont la double est substituée par un phényle, le cinnamaldéhyde **2.52d** et le bromure de benzyle **2.53** ont été traités par 20 mol % de tétrahydrothiophène, trois équivalents de carbonate de potassium dans le *t*-butanol à reflux. Cependant, la formation du vinyloxirane souhaité n'a pas été observée. L'examen du spectre RMN 1H du brut réactionnel montre un signal à 2,40 ppm qui peut correspondre au déplacement des protons méthyle d'un groupe tolyle. Ceci laisse penser que l'ylure **2.55** intermédiairement formé se serait transformé selon un réarrangement sigmatropique [2+3] de

type Sommelet-Hauser¹⁵⁰ (Schéma 164). En effet, après déprotonation du sulfonium **2.54**, l'ylure **2.55** peut exister sous deux formes en équilibre, **2.55a** et **2.55b**. L'intermédiaire **2.55b** pourrait se réarranger pour donner **2.56** et finalement aboutir au 2-tolyltétrahydrothiophène **2.57** après réaromatisation.

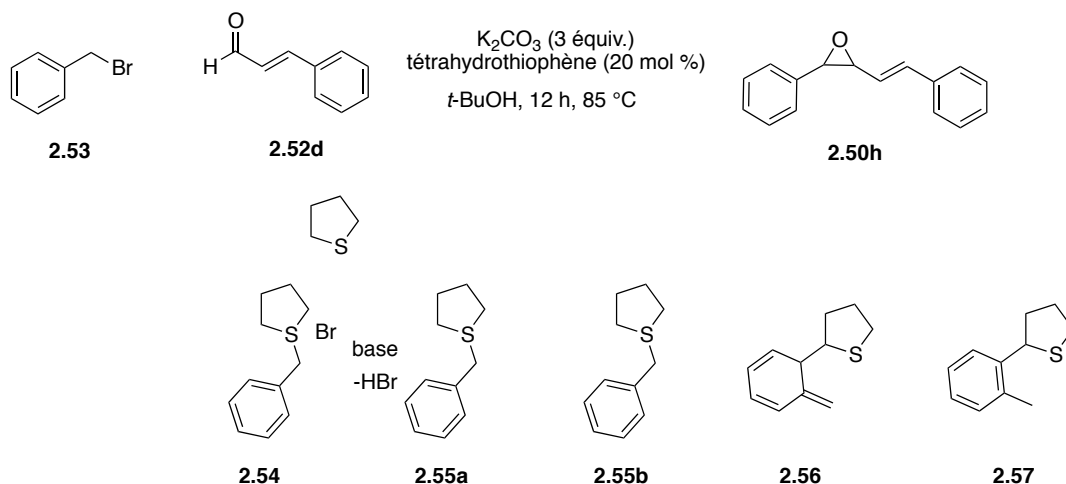


Schéma 164

Pour pallier cette réaction parasite, un excès de sulfonium **2.54** serait donc nécessaire. Ce sulfonium est facilement synthétisé en mélangeant le tétrahydrothiophène et le bromure de benzyle dans l'acétone (Schéma 165). Le précipité formé a été filtré pour obtenir **2.54** avec un rendement de 71%¹⁵¹.

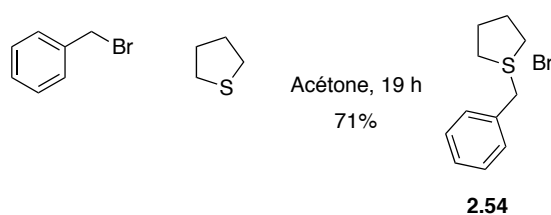


Schéma 165

Lorsque deux équivalents de ce sulfonium ont été mis en réaction avec du cinnamaldéhyde et deux équivalents de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) dans le dichlorométhane¹⁵¹, le vinyloxirane **2.50h** dont la double liaison est substituée par un phényle a été isolé avec un rendement de 65%, majoritairement sous la forme du diastéréoisomère *trans* (*cis/trans* = 4:96, Schéma 166). En utilisant le crotonaldéhyde comme énal de départ, le

¹⁵⁰ Kantor, S. W.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4122–4131.

¹⁵¹ Phillips, D. J.; Kean, J. L.; Graham, A. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6196–6202.

vinyl oxirane **2.50i** a été isolé avec un faible rendement de 14%. En changeant de base et en optant pour le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (TBD), le rendement en **2.50i** a été augmenté jusqu'à 46%. A partir de l'hexadiénal, le vinyl oxirane **2.50j** a été obtenu avec un rendement de 73% et un rapport *cis/trans* de 13:87. Des vinyl oxiranes porteurs de groupes fonctionnels comportant des hétéroatomes ont également été obtenus. A partir de l'hydroxyundécenal **2.52a**, le vinyl oxirane **2.50k** a été obtenu avec un rendement de 51% sans qu'il soit nécessaire de protéger la fonction alcool. Le vinyl oxirane **2.50l** comportant une amine dibenzylée a été formé à partir de l'énal **2.52b** avec un rendement de 55%. Malheureusement, le groupe triphénylsilane n'est pas compatible avec les conditions basiques de la réaction puisque le vinyl oxirane **2.50m** correspondant n'a pas pu être obtenu : des traces du vinyl oxirane **2.50i** ont été observées dans l'analyse du spectre RMN 1H du brut réactionnel, laissant penser qu'une réaction parasite de désilylation a lieu en milieu basique.

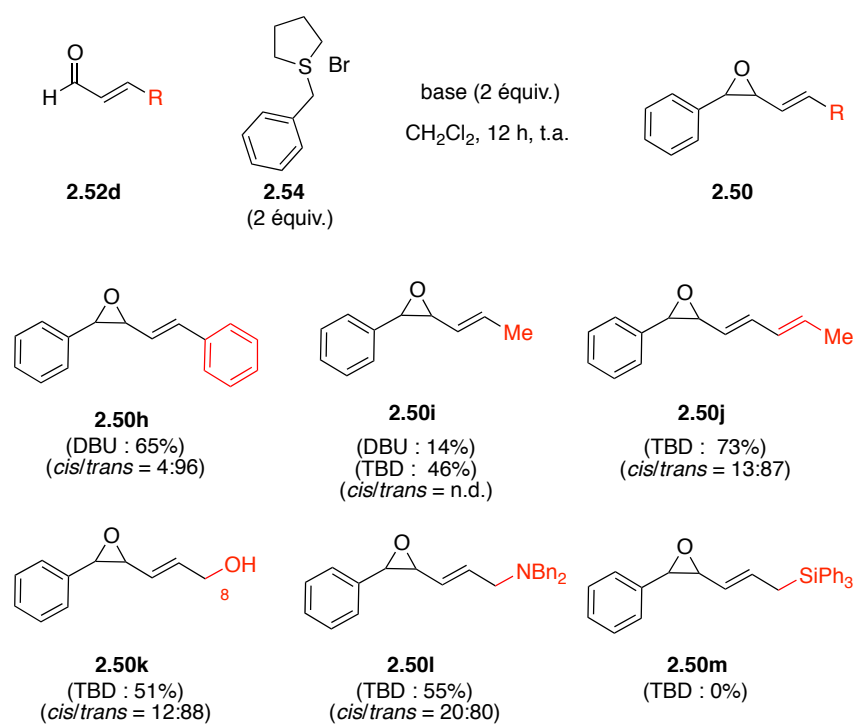


Schéma 166

III.2.2 Synthèse d'amino-alcools

Divers amino-alcools ont été préparés pour servir de partenaires réactionnels aux vinyl oxiranes précédemment synthétisés. Tout d'abord, trois amino-alcools différant les uns des autres par la taille de leur chaîne carbonées ont été *N*-tosylés (Schéma 167). Ainsi, en

partant de l'amino-éthanol ($n = 1$) et de l'amino-propanol ($n = 2$), les amino-alcools *N*-tosylés **2.58a** et **2.58b** correspondants ont été obtenus de manière quantitative. Dans les mêmes conditions, l'amino-butanol ($n = 3$) a été *N*-tosylé pour former **2.58c** avec un rendement de 65%.

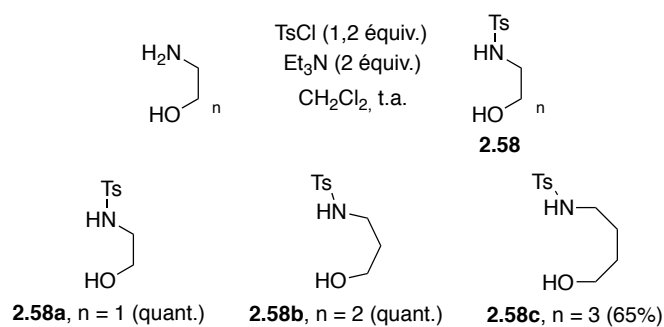
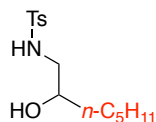
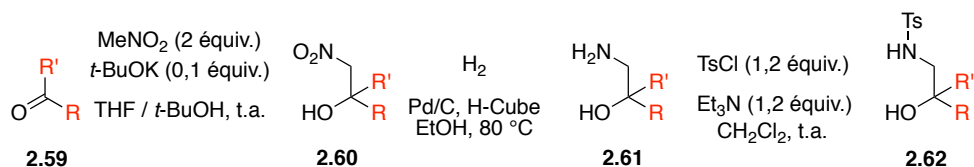


Schéma 167

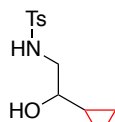
Par la suite, des 1,2-amino-alcools diversement substitués, en α de l'alcool ou en α de l'azote ont été synthétisés.

III.2.2.1 Préparation de 1,2-amino-alcools secondaires et tertiaires

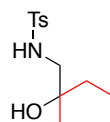
La préparation des 1,2-amino-alcools substitués en α de l'alcool a été envisagée selon une séquence en trois étapes : réaction de Henry/réduction du NO_2 /tosylation de l'amine à partir de dérivés carbonylés commerciaux **2.59** (Schéma 168). En présence de 10 mol % de *t*-BuOK, le nitrométhane introduit en excès s'additionne sur le dérivé carbonylé pour fournir le nitroalcool **2.60** correspondant, qui a été immédiatement réduit par hydrogénation catalytique (Pd/C, 80 °C) en utilisant un système H-Cube[®]. L'amine **2.61** résultante de l'étape de réduction a ensuite été *N*-tosylée pour fournir l'amino-alcool **2.62** souhaité. Dans ces conditions, trois amino-alcools substitués par des groupes alkyles ont été synthétisés avec des rendements de 10% à 20% sur les trois étapes.



2.62a (19%)



2.62b (20%)



2.62c (10%)

Schéma 168

L'acétate de 1-cyanoallyl **2.63** a quant à lui été réduit en présence de LiAlH_4 puis l'amine résultante a été tosylée pour donner l'alcool allylique **2.62d** avec un rendement de 18%.

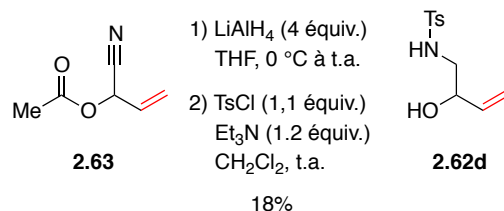


Schéma 169

Finalement, le 2-amino-phényléthanol **2.64** commercialement disponible a été simplement *N*-tosylé pour fournir **2.62e** avec un rendement de 54%.

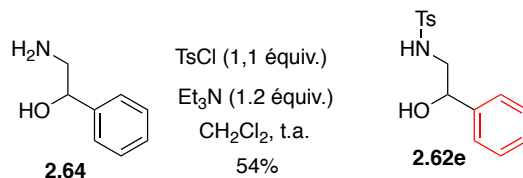
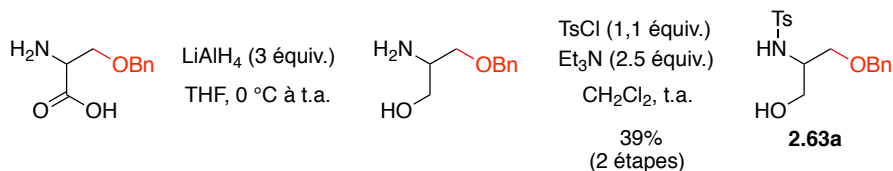


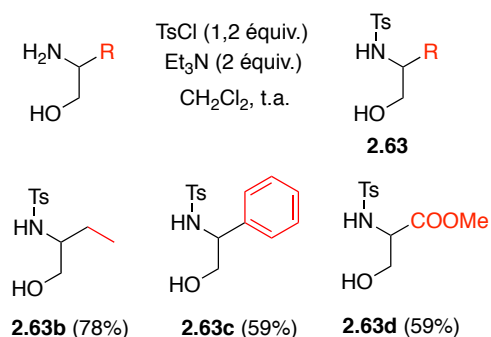
Schéma 170

III.2.2.2 Préparation de 1,2-amino-alcools substitués en α de l'azote

De manière similaire aux amino-alcools **2.26** et **2.27** synthétisés précédemment (Schéma 131, page 180), l'amino-alcool **2.63a** portant un groupe méthylbenzyloxy a été préparé par réduction de l'acide puis *N*-tosylation de l'acide aminé correspondant (Schéma 171). L'amino-alcool **2.63a** a été obtenu avec un rendement de 39% sur les deux étapes.

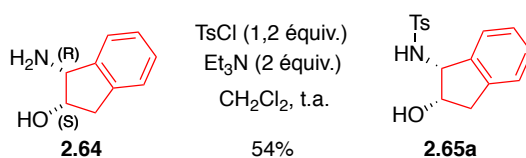


A partir de produits commercialement disponibles, les amino-alcools **2.63b** et **2.63c** substitués en α de l'azote par un groupe éthyle ou phényle respectivement ont été synthétisés par *N*-tosylation et ont été isolés, respectivement, avec des rendements de 78% et 59% (Schéma 172). L' amino-alcool **2.63d** porteur d'une fonction ester a été formé à partir de l'ester méthylique de la sérine et isolé avec un rendement de 59%.



III.2.2.3 Préparation de 1,2-amino-alcools disubstitués

Pour obtenir des morpholines polysubstitués, des alcools portant deux substituants ont été synthétisés. Le bicyclic **2.65a** a été préparé par *N*-tosylation du (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol commercial **2.64** avec un rendement de 54%.



Un autre amino-alcool disubstitué a été synthétisé à partir du 2,3-*cis*-époxybutane **2.66**¹⁵². En solution dans l'ammoniaque pendant trois jours, l'époxyde a été transformé en

¹⁵² Bruenker, H.-G.; Adam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3976–3982.

1,2-diméthylamino-alcool qui a ensuite été protégé sous forme de tosylamide pour fournir **2.65b** avec un rendement de 29% sur les deux étapes (Schéma 174).

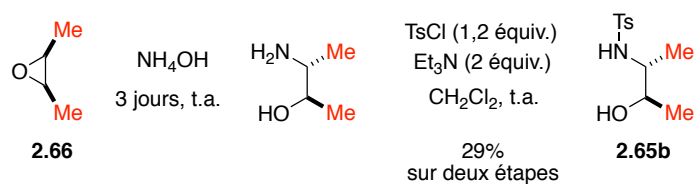
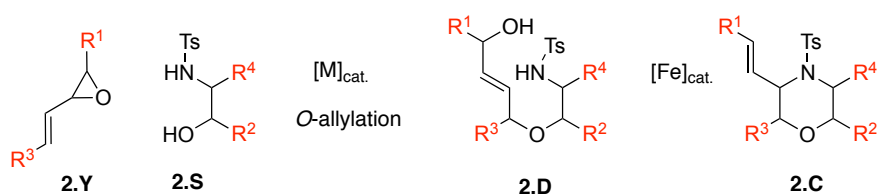


Schéma 174

III.3 SYNTHÈSE DE MORPHOLINES PAR LA SÉQUENCE ALLYLATION/HÉTÉROCYCLISATION

La formation de morpholines par une séquence réactionnelle monotopie allylation de Tsuij-Trost/hétérocyclisation a ensuite été étudiée. Cette séquence permettrait de synthétiser les morpholines **2.C** par construction de la liaison C-O (*O*-allylation) puis de la liaison C-N [hétérocyclisation] (Schéma 175, eq. 1). En adaptant les conditions réactionnelles, la séquence C-N (*N*-allylation), C-O (hétérocyclisation) serait également envisageable pour former les morpholines **2.A** (Schéma 175, eq. 2). De plus, la modularité de ces séquences pourrait permettre d'obtenir des morpholines diversement substituées.

(1) Formation de liaison C-O puis C-N



(2) Formation de liaison C-N puis C-O

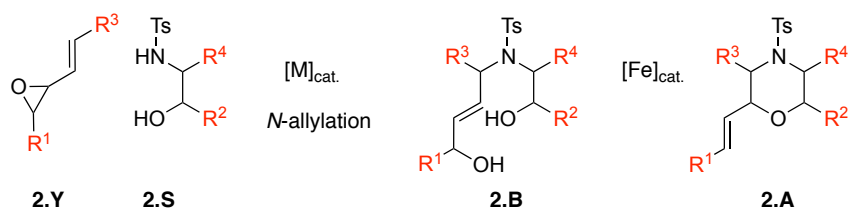


Schéma 175

III.3.1 Séquence monotope *O*-Allylation/Hétérocyclisation.

A ce jour, peu de réactions d'ouverture régiosélective en position C4 de vinyloxiranes par des alcools aliphatiques ont été rapportées dans la bibliographie. Ceci peut être en partie expliquée par la faible nucléophilie des alcools. On peut néanmoins citer les récents travaux de McDonald et Setterholm qui ont développé la synthèse stéréosélective de pyranes par ouverture intramoléculaire de vinyloxiranes par un hydroxyle (Schéma 176)¹⁵³.

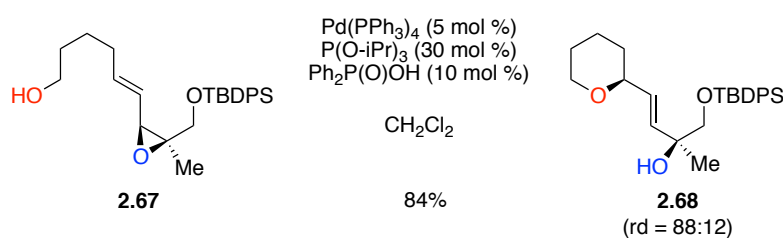


Schéma 176

Di-Bussolo, Croti *et al.* ont par ailleurs montré que, en milieu acide, un vinyloxirane dérivé du cyclohexène pouvait être attaqué par le méthanol pour former un mélange équimolaire des alcools allyliques **2.70a** et **b** (Schéma 177).

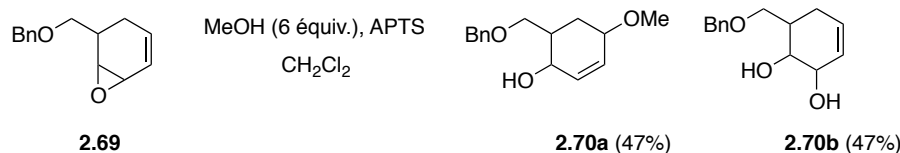


Schéma 177

On peut noter que les réactions de *O*-allylation d'acides carboxyliques ou de phénols sont plus courantes¹⁵⁴. Dans ces cas là, le véritable nucléophile est le carboxylate (ou le phénolate) formé par déprotonation de l'acide (ou du phénol) par l'alcoolate formé au cours de l'ouverture du l'oxirane. Dans notre cas, l'allylation de l'alcool d'un amino-ethanol nécessiterait tout d'abord de désactiver l'amine en la protégeant, par exemple, sous forme de carbamate¹⁵⁵.

¹⁵³ Setterholm, N. A.; McDonald, F. E. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6259–6274.

¹⁵⁴ Voir par exemple, BASF AG, Process for the preparation of butenediol monocarboxylate, DE4429690 ; Zhang, P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12550–12551.; Kobayashi, Y.; Yoshida, S.; Asano, M.; Takeuchi, A.; Acharya, H. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1707–1716..

¹⁵⁵ On peut relever qu'un amino-éthanol *N*-tosylé a été sélectivement *O*-allylé en utilisant un vinylcarbonate comme partenaire réactionnel. Cependant la régiosélectivité est l'inverse de celle recherchée ici. Khan, A.; Khan, S.; Khan, I.; Zhao, C.; Mao, Y.; Chen, Y.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10733–10741.

Ainsi le *N*-Boc amino-éthanol **2.71** a été mis en réaction avec le vinyloxirane **2.50a** en présence de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur dans le dichlorométhane. Cependant, aucune conversion de l'amino-alcool n'a été observée (Schéma 178). Lorsque le dimère [Pd(allyl)Cl]₂ a été utilisé comme source de Pd(0), dans le THF à reflux¹⁵⁶, le produit **2.73** résultant de la *O*-allylation puis d'une seconde allylation de l'alcool libéré par l'ouverture de l'oxirane a été obtenu avec un rendement de 25%, mais le produit d'allylation souhaité n'a pas été observé.

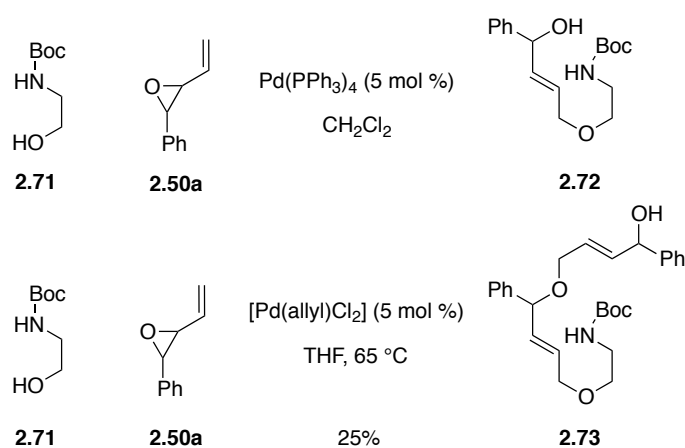


Schéma 178

La même réaction a ensuite été appliquée à la *N*-Boc glycine **2.74**. Cependant, en utilisant le Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur, en présence ou non de K₂CO₃, le produit de *O*-allylation **2.75** n'a pas été détecté (Schéma 179).

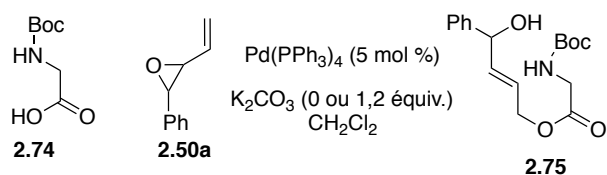


Schéma 179

Finalement, pour vérifier si le NH du carbamate était le facteur limitant de la réaction d'allylation, la glycine *N*-Ts, *N*-Boc **2.78** a été synthétisée à partir de l'ester méthylique de la glycine **2.76** avec un rendement de 39% sur deux étapes.

¹⁵⁶ Zumpe, F. L. *Synthesis* **1999**, 1785–1791.

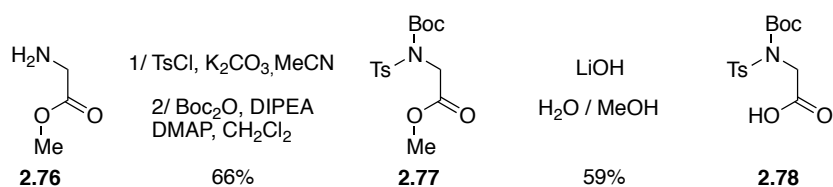


Schéma 180

Cet acide aminé *N,N*-diprotégé **2.78** a ensuite été mis en réaction avec le vinyloxirane. En présence du complexe de Pd(0) et de triéthylamine, le produit d'allylation **2.79** a été obtenu avec un faible rendement de 13% (Schéma 181).

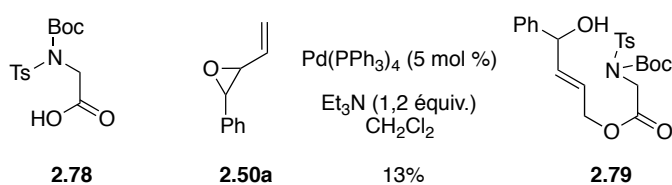


Schéma 181

Il a été montré dans la bibliographie que le trichlorure de fer pouvait permettre la monodéprotection sélective d'amines diprotégées de type *N*-PG, *N*-Boc par coupure du groupe Boc¹⁵⁷. A température ambiante et en présence de 20 mol % de FeCl₃ dans le dichlorométhane diverses amines RNHPG ont ainsi été formées. Nous avons alors envisagé la possibilité de déprotéger l'adduit **2.79** pour libérer l'amine tosylée, pour accéder à la morpholine de façon monotope.

L'amino-ester **2.79** a donc été traité par 1 équivalent de FeCl₃.6H₂O, mais la formation de la morpholinone **2.80** n'a pas été observée, bien que le groupe *N*-Boc ne soit plus visible lors de l'analyse des spectres RMN ¹H. (Schéma 182).

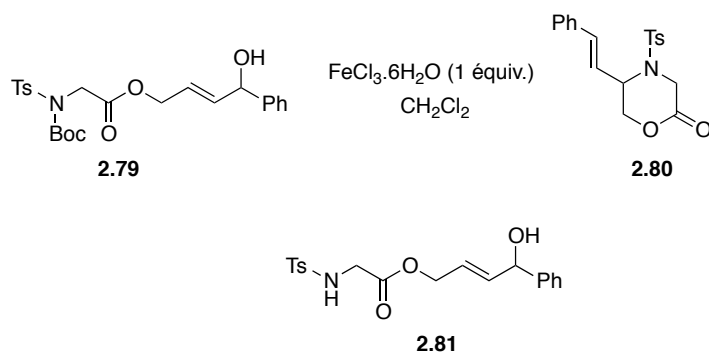


Schéma 182

¹⁵⁷ López-Soria, J. M.; Pérez, S. J.; Hernández, J. N.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 6647–6651.

Nous nous sommes alors tournés vers l'allylation de composés phénoliques. En effet, à partir du 2-aminophénol, la séquence *O*-allylation/hétérocyclisation pourrait mener à des benzoxazines. Le *N*-Boc 2-aminophénol **2.82** a donc été mis en réaction avec le vinyloxirane **2.50a** en présence de Pd(PPh₃)₄ dans le THF au reflux (Schéma 183). Cependant aucune conversion de l'amino-alcool n'a été observée.

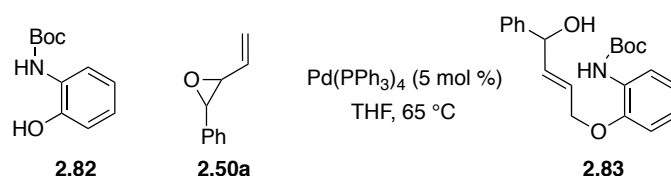


Schéma 183

Pour vérifier l'impact de la protection de l'amine, l'aniline protégée sous la forme d'un phthalimide **2.84** a été testé dans les conditions précédentes (Schéma 184). Aucune conversion de **2.84** n'a été obtenue. L'encombrement stérique autour du phénol pourrait être invoquée pour expliquer cette absence de réactivité.

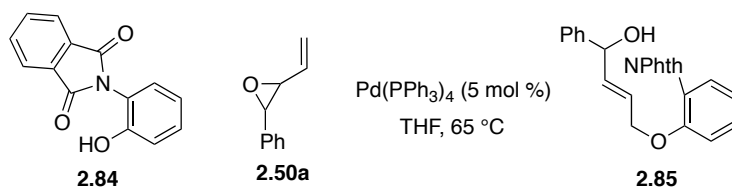


Schéma 184

Face à ces échecs, les essais de formation de morpholines par une séquence *O*-allylation/hétérocyclisation n'ont pas été poursuivis. Nous nous sommes alors intéressés à la séquence *N*-allylation/hétérocyclisation.

III.3.2 Séquence monotope *N*-allylation/hétérocyclisation.

Dans sa version originelle, ainsi que dans la plupart des méthodes développées, la réaction de Tsuji-Trost est catalysée par un complexe métallique de Pd(0). Depuis lors, de nombreuses variantes ont été décrites, et d'autres métaux se sont révélés capables de catalyser

cette réaction. On peut notamment citer l'iridium¹⁵⁸, le titane¹⁵⁹, ou encore le cobalt¹⁶⁰. De manière intéressante, l'utilisation de complexes de fer(0) a également été rapportée pour réaliser des réactions d'allylation par les groupes de Roustan, de Nakanashi et plus récemment de Plietker¹⁶¹. L'utilisation de ce métal peu toxique et peu onéreux a été envisagée pour la synthèse du précurseur de cyclisation **2.B**. Cependant, nous n'avons pas été capables de reproduire les travaux de Plietker et nous avons finalement opté pour une catalyse à base de palladium.

III.3.2.1 *N*-Allylation de l'amino-éthanol catalysée par le Pd(0)

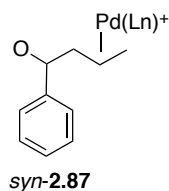
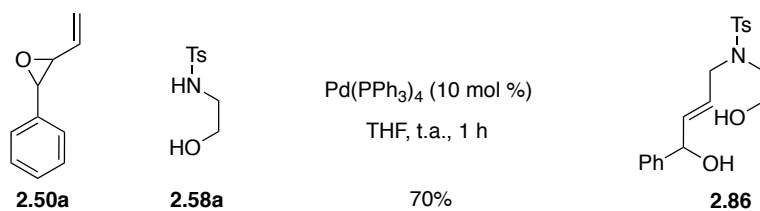
Le *N*-Ts amino-éthanol **2.58a** a été mis en réaction avec le vinyloxirane **2.50a** en présence de 10 mol % de Pd(PPh₃)₄ dans le THF (Schéma 185). Le produit de *N*-allylation a alors été obtenu avec un rendement de 70%. On notera que l'ouverture du vinyloxirane s'effectue de manière totalement régio- et chimio-sélective puisque **2.86** est le seul produit observé par analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel. Par ailleurs, la mesure des constantes de couplage des protons oléfiniques (³J_{H-H} = 15,5 Hz) montre que la double liaison de l'alcool allylique est de configuration (*E*). Ainsi on peut supposer, comme l'ont proposé Hayashi et ses collaborateurs, que l'attaque nucléophile de l'amine tosylée est plus rapide que l'équilibre *syn/anti* du complexe π -allylique **2.87** intermédiairement formé. Ceci suppose que le π -allyle de palladium *syn*-**2.87** est exclusivement formé à partir du vinyloxirane **2.50a**. En revanche, le fait que l'époxyde soit introduit sous la forme d'un mélange *cis/trans* ne semble pas avoir d'effet sur le déroulé de la réaction.

¹⁵⁸ Leitner, A.; Shu, C.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1093–1096.

¹⁵⁹ Walker, W. K.; Anderson, D. L.; Stokes, R. W.; Smith, S. J.; Michaelis, D. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 752–755.

¹⁶⁰ Nayyar, N. K.; Madhava Reddy, M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6965–6968., Qian, X.; Auffrant, A.; Felouat, A.; Gosmini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10402–10405.

¹⁶¹ Roustan, J. L. A.; Houlihan, F. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2790–2791., Itoh, K.; Otsuji, Y.; Nakanishi, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5211–5214., Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469–1473.



rapide

lent

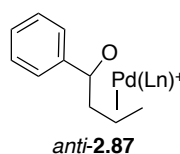


Schéma 185

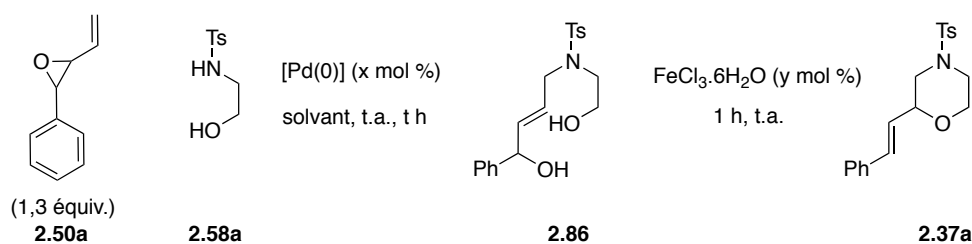
Après s'être assuré de la faisabilité de la *N*-allylation de l'amino-éthanol, l'enchaînement des deux réactions allylation/hétérocyclisation a été étudié.

III.3.2.2 Optimisation de la séquence monotope allylation/hétérocyclisation

En partant des conditions établies précédemment pour la réaction de *N*-allylation de **2.58a**, le vinyloxirane **2.54a** (1.3 équiv.) a été mis en réaction avec l'amino-éthanol **2.58a** en présence de 10 mol % de Pd(PPh₃)₄ dans le THF. Après 1 h, l'adduit de Tsuji-Trost a été formé et une conversion totale de l'amino-alcool a été observée. Suite à cette transformation, 10 mol % de FeCl₃.6H₂O ont été rajoutés au milieu réactionnel. Malheureusement, aucune conversion de **2.86** n'a été observée (Tableau 28, entrée 1). En augmentant la quantité de fer jusqu'à un équivalent, la morpholine **2.37a** a été formée à hauteur de 10% (Tableau 28, entrée 2). Cette faible conversion de l'intermédiaire **2.86** pourrait être la conséquence d'une désactivation du FeCl₃ par le THF. En effet, en remplaçant le THF par le dichlorométhane, la réaction de Tsuji-Trost fonctionne toujours très bien avec une conversion totale de l'amino-alcool en 1 h, et lorsque 10 mol % de FeCl₃.6H₂O ont été ajoutés à la réaction, une conversion de 50% de l'alcool allylique **2.86** en morpholine **2.37a** a été observée (Tableau 28, entrée 3). La faible activité catalytique du complexe de fer pourrait également s'expliquer par

la formation du complexe $\text{FeCl}_3(\text{R})_2$ ($\text{R} = \text{PPh}_3$ ou OPPh_3)¹⁶² qui est un acide de Lewis plus faible que FeCl_3 . En diminuant la quantité de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, la quantité de triphénylphosphine présente dans le milieu serait plus faible et, par conséquent, la quantité de complexe de fer(III) actif serait plus importante. En abaissant la quantité de $\text{Pd}(0)$ à 1 mol %, 12 h ont été nécessaires pour obtenir la formation de l'intermédiaire **2.86**. Après ajout de 10 mol % de $\text{Fe}(\text{III})$, une conversion totale de l'alcool allylique intermédiaire a été observée et la morpholine **2.37a** a été isolée avec un rendement de 81% (Tableau 28, entrée 5). Pour comparaison, lors de l'approche linéaire décrite dans la partie précédente, cette morpholine avait été obtenue avec un rendement de 80% mais la synthèse du précurseur **2.86** avait nécessité quatre étapes. On peut noter qu'en dessous de 1 mol % de $\text{Pd}(0)$, les résultats de la réaction d'allylation deviennent peu reproductibles. De même, l'utilisation d'autres complexes de $\text{Pd}(0)$ n'a pas mené à une amélioration des résultats.

Tableau 28



Entrée	[Pd] (x mol %)	Solvant	t	τ (2.58a)	[Fe] (y mol %)	τ (2.86)
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	THF	1h	100	10	0
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	THF	1h	100	100	10
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	CH_2Cl_2	1h	100	10	50
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1)	CH_2Cl_2	12 h	100	10	100 (81) ^[a]
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,5)	CH_2Cl_2	24 h	100 ^[b]	-	-
6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1) PPh_3 (2)	CH_2Cl_2	24 h	92	-	-
7	PdCl_2 (1) PPh_3 (2)	CH_2Cl_2	3h	0	-	-

[a] Rendement isolé entre parenthèses. [b] Non reproductible

¹⁶² Vancová, V.; Ondrejovič, G.; Gažo, J. *Chem. Zvesti* **1976**, 30, 86-89

III.3.2.3 Formation de morpholines mono-substituées

Avec ces conditions optimisées [Pd(PPh₃)₄ (1 mol %), 12 h, t.a. puis FeCl₃.6H₂O (10 mol %), 1 h, t.a.], l'influence du substituant présent sur le vinyloxirane sur la formation des morpholines a été étudiée. Lorsque le phényle de l'oxirane est substitué par un groupe méthoxy en *para* la morpholine **2.88a** a été formée avec un bon rendement de 81% (Schéma 186). De même, lorsqu'un atome de fluor se trouve en position *ortho* sur le noyau aromatique, la morpholine **2.88b** a été isolée avec un rendement de 85%. On peut noter qu'un groupe thiophène est également compatible avec les conditions réactionnelles, la morpholine correspondante **2.88c** ayant été obtenue avec un rendement de 82%. De manière intéressante, on peut noter qu'un vinyloxirane portant un groupe alkyle peut être utilisé lors de l'étape de *N*-allylation. Cependant, la cyclisation n'a pas eu lieu à t.a. et un chauffage du milieu réactionnel à 50 °C pendant 1 h a été nécessaire pour former la morpholine **2.88d** avec un excellent rendement de 93%.

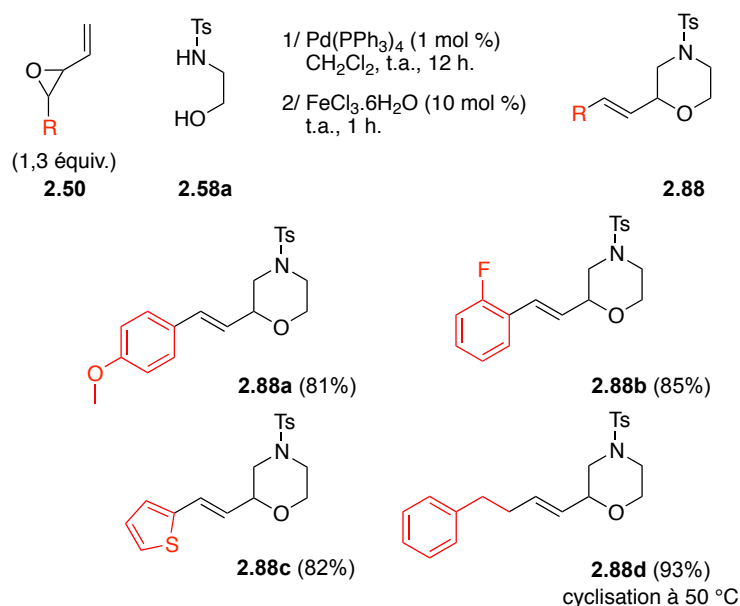


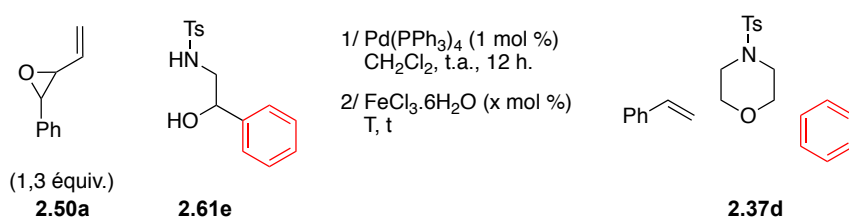
Schéma 186

III.3.2.4 Synthèse de morpholines poly-substituées : optimisation des conditions réactionnelles

Pour évaluer la diastéréosélectivité de la réaction, l'amino-alcool secondaire **2.61e** possédant un groupe phényle a été choisi comme partenaire réactionnel du vinyloxirane **2.50a**. Lorsque les deux substrats ont été mis en réaction dans les conditions précédemment optimisées [Pd(PPh₃)₄ (1 mol %), 12 h, t.a. puis FeCl₃.6H₂O (10 mol %), 1 h, t.a.] la

morpholine disubstituée en C2 et C6 **2.37d** a été formée, mais un rapport diastéréoisomérique *cis/trans* de seulement 55:45 a été mesuré (Tableau 29, entrée 1). En augmentant la température du milieu lors de l'étape de cyclisation (50 °C pendant 2 h), le rapport diastéréoisomérique a évolué jusqu'à 66:34 en faveur du composé de configuration relative *cis* (Tableau 29, entrée 2). La désactivation d'une partie du catalyseur de fer(III) par la triphénylphosphine présente dans le milieu, comme cela a été déjà invoqué précédemment, est probablement la cause de ce rapport diastéréoisomérique relativement faible. Ainsi, en augmentant la charge catalytique en FeCl₃.6H₂O à 15 mol %, le composé *cis* est devenu majoritaire (79:21), mais c'est avec 20 mol % de Fe(III) qu'un excellent rapport diastéréoisomérique de 95:5 a été atteint, après 4 h de chauffage à 50 °C. La morpholine **2.37d** a alors été isolée avec un bon rendement de 89% (Tableau 29, entrée 4).

Tableau 29

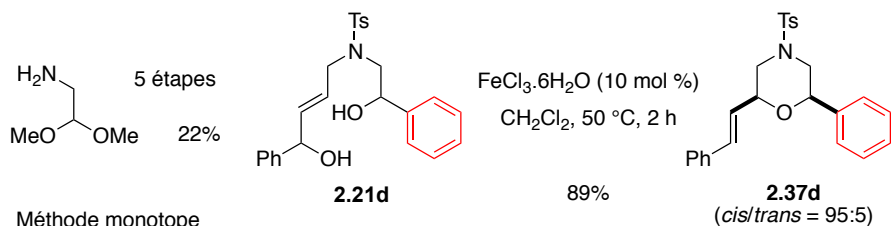


Entrée	Fe(III) (x mol %)	T (°C)	t (h)	Rdt (%)	rd (<i>cis/trans</i>) ^[a]
1	10	t.a.	2	-	55:45
2	10	50	2	-	66:34
3	15	50	2	-	79:21
4	20	50	4	89	95:5

[a] Le rapport *cis/trans* a été mesuré par analyse RMN ¹H du brut réactionnel. Les deux diastéréoisomères ont été identifiés par analyse NOESY.

Ce résultat se compare également très favorablement à celui obtenu lors de la cyclisation de l'alcool allylique **2.21d**. La morpholine avait été obtenue avec le même rendement de 89% et avec un rapport *cis/trans* de 95:5. Cependant, le précurseur **2.21d** avait été synthétisé en cinq étapes avec un faible rendement global de 22% (Schéma 187).

- Méthode linéaire



- Méthode monotope

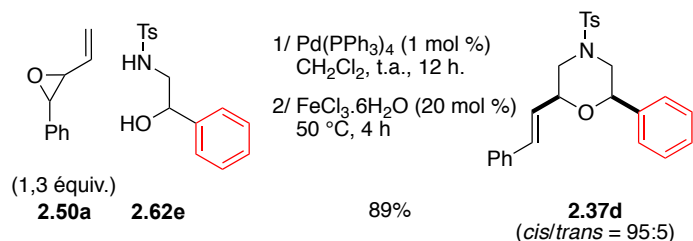


Schéma 187

De plus, contrairement à la première méthode permettant d'accéder aux morpholines par une réaction d'hétérocyclisation catalysée par le fer(III), la méthode monotope devrait permettre de synthétiser, de manière très rapide, des morpholines diversement substituées, juste en changeant l'un ou l'autre des substrats de départ (ou les deux).

Ces conditions monotopes ont donc ensuite été appliquées aux divers amino-alcools synthétisés ainsi qu'aux vinyloxiranes diversement substitués, pour obtenir des morpholines 2,6-, 2,5-, 2,3-disubstituées ainsi que des morpholines 2,3,5- et 2,5,6-trisubstituées.

III.3.2.5 Synthèse de morpholines 2,6-disubstituées

A partir du vinyloxirane **2.50a** et des amino-alcools secondaires **2.62**, dans les conditions monotopes précédemment développées, plusieurs morpholines 2,6-disubstituées ont été obtenues (Schéma 188). La morpholine **2.37e**, substituée par un groupe vinyle a été obtenue avec un rendement de 71% et avec un rapport diastéréoisomérique de 93:7 en faveur du diastéréoisomère *cis*. La morpholine substituée par un groupe cyclopropyle a été formée avec un bon rendement de 87% et avec un rapport *cis/trans* similaire au précédent (92:8). Lorsque l'amino-alcool substitué par une chaîne pentyle a été mis en réaction, la morpholine **2.37i** a été isolée avec un rendement de 83%, toujours sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères (*cis/trans* = 92:8). On peut également noter la formation de la spiomorpholine **2.37j**, qui a été isolée avec un excellent rendement de 93%.

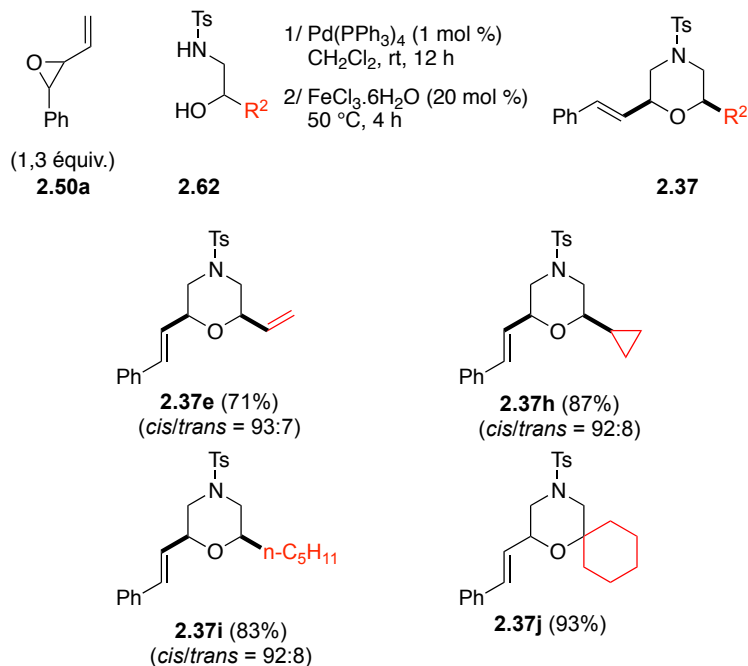


Schéma 188

III.3.2.6 Synthèse de morpholines 2,5-disubstituées

Les amino-alcools **2.67**, possédant un substituant en α de l'azote, ont été également soumis aux conditions réactionnelles précédentes afin d'accéder à des morpholines 2,5-disubstituées. L' amino-alcool substitué par un groupe phényle a permis de former la morpholine **2.89a** avec un rendement de 72% et un rapport diastéréoisomérique *cis/trans*¹⁶³ de 85:15. Les morpholines substituées par des groupes isopropyle ou éthyle ont été obtenues avec des rendements un peu plus faible de 60%, mais sous la forme du seul diastéréoisomère *cis*. La présence de groupes fonctionnels tels qu'un éther benzylique ou un groupe thiophène est tolérée, les morpholines **2.89d** et **2.89e** correspondantes ayant été obtenues avec des rendements de 62% et 50% respectivement. Les rendements un peu plus faibles obtenus pour les morpholines 2,5-disubstituées par rapport aux morpholines 2,6-disubstituées peut en partie s'expliquer par une conversion partielle de l' amino-alcool de départ.

La morpholine **2.89f** comportant un groupe benzylthiol a été formée, mais n'a pu être obtenue avec une pureté suffisante pour établir un rendement. Le dérivé de la sérine **2.63d** n'a

¹⁶³ Le diastéréoisomère majoritaire a été identifié par transformation de la morpholine **2.84a** en *N*-benzyl-3-phenylmorpholinol et comparé aux composés de configuration relative *cis* et *trans* décrits dans la bibliographie : Breuning, M.; Winnacker, M.; Steiner, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2100–2106. Voir Annexe 1.

quant à lui pas du tout été converti en la morpholine **2.89g** dans les conditions utilisées, et la morpholine 5,5-diméthylée **2.89h** n'a été observée qu'à l'état de traces.

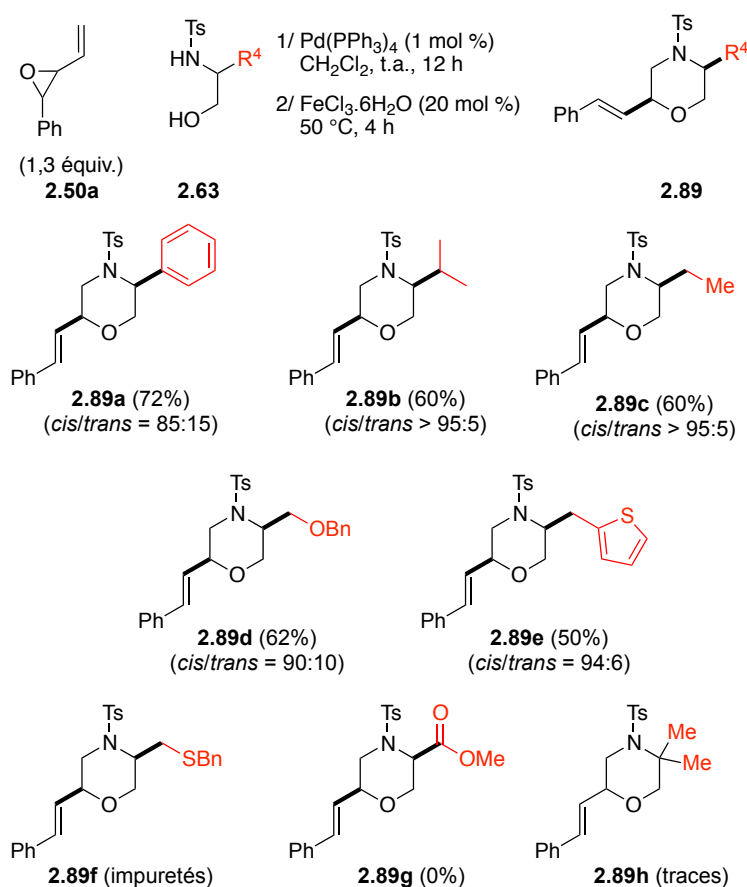


Schéma 189

Ces deux derniers résultats mettent en évidence l'importance de la nucléophilie de l'amine tosylée dans la réaction de Tsuji-Trost. Dans le cas de **2.89g**, l'effet inductif attracteur du groupe ester a pu désactiver l'amine et empêcher la formation de l'adduit de Tsuji-Trost. La faible réactivité de l'amino-alcool substitués deux groupes méthyles en α de l'azote peut elle être due à un encombrement stérique, empêchant ainsi l'attaque de l'amine sur le complexe π -allylique intermédiaire. L'encombrement stérique autour de l'amine tosylée peut d'ailleurs être avancé pour expliquer les rendements globalement plus faibles obtenus pour la synthèse de morpholines 2,5-disubstituées que pour les morpholines 2,6-disubstituées.

Après avoir étudié l'effet des substituants des amino-alcools sur la formation des morpholines, les vinyloxiranes porteurs de substituants sur la position terminale de la double liaison ont été étudiés.

III.3.2.7 Synthèse de morpholines 2,3-disubstituées

L'utilisation de l'amino-éthanol **2.58a** et des vinyloxiranes **2.50** dont la double liaison est substituée en position terminale permettrait la formation de morpholines substituées en C2 et C3. Par exemple, à partir du vinyloxirane possédant un groupe méthyle en C4 ($R^2 = \text{Me}$), la morpholine **2.90a** a été obtenue avec un bon rendement de 83% et avec un rapport *cis/trans* de 90:10 (Schéma 190). La présence d'une chaîne octanol sur le vinyloxirane, a permis d'accéder à morpholine **2.90b** avec un rendement modeste de 42% et avec un rapport diastéréoisomérique de 85:15 en faveur du composé *cis*. Bien que le rendement soit peu élevé, il est important de noter que la fonction hydroxyle libre est tolérée les conditions réactionnelles utilisées. En revanche, le vinyloxirane substitué par une amine *N,N*-dibenzylée **2.50l** s'est totalement dégradé pendant la réaction et la morpholine correspondante **2.80c** n'a pas pu être identifiée.

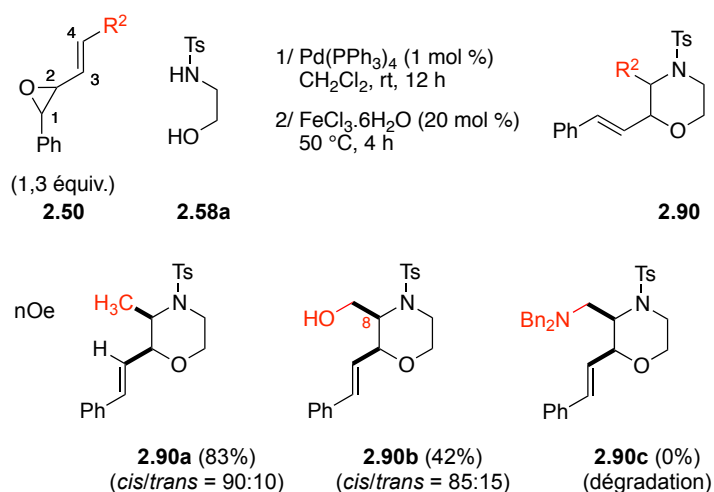


Schéma 190

Lorsque le vinyloxirane diénique **2.50j** a été utilisé, les deux régioisomères **2.90da** et **2.90db** ont été formés et n'ont pas pu être séparés (Schéma 191). La formation de ce mélange peut s'expliquer par l'isomérisation du complexe du π -allylique de palladium par un enchainement π - σ - π entraînant un équilibre entre les deux espèces **2.91a** et **2.91b**. L'amine tosylée (NuH) peut ainsi attaquer le complexe π -allylique à deux endroits différents, menant

aux deux alcools allyliques **2.92a** et **2.92b**. Chacun de ces intermédiaires peut cycliser sous l'action du Fe(III) pour donner les morpholines **2.90da** et **db** correspondantes¹⁶⁴.

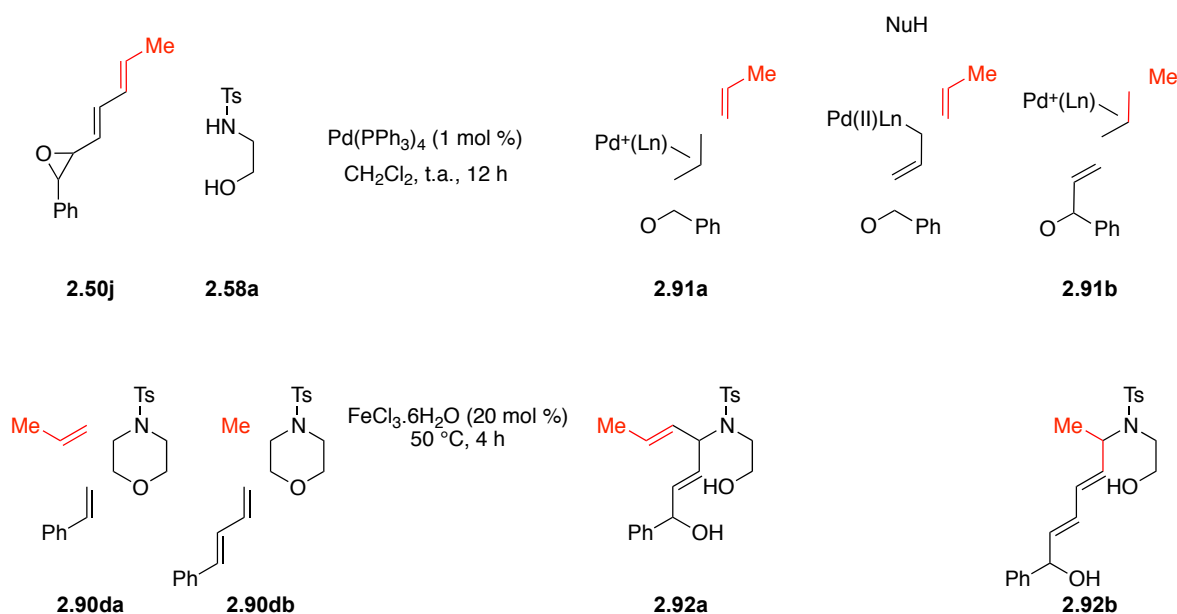


Schéma 191

Dans le cas du vinyloxirane **2.50h** substitué par un groupe phényle, la morpholine **2.80e** n'a pas été observée malgré une conversion totale de l'oxirane. Il est possible que le complexe π -allylique formé par addition oxydante du Pd(0) puisse, après une isomérisation *syn/anti*, subir une cyclisation pour former le dihydrofurane **2.93**.

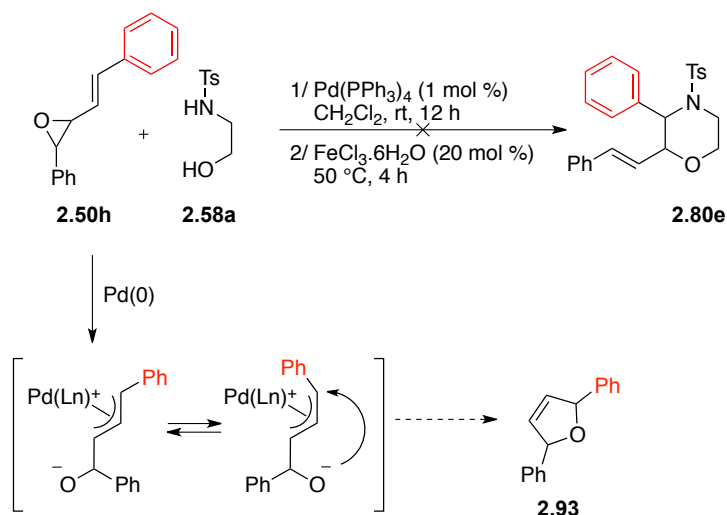


Schéma 192

¹⁶⁴ La cyclisation d'amine diéniques par catalyse au $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a récemment été étudiée au laboratoire, pour la synthèse de pipéridines α -polyéniques, Gonnard, L.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6160–6167.

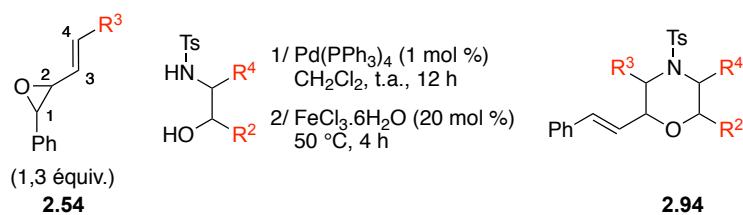
Les conditions réactionnelles monotopes qui ont été développées ont donc permis la formation de morpholines 2,6-, 2,5- et 2,3-disubstituées. Dans tous les cas, les rendements sont bons à excellents et les diastéréoisomères *cis* sont majoritairement formés.

III.3.2.8 Synthèse de morpholines poly-substituées

Des morpholines tri- et tétra-substituées pourrait être synthétisées à partir d'un vinyloxirane dont la double liaison est substituée en C4 et d'un amino-alcool mono- ou di-substitué.

Ainsi en utilisant l'amino-alcool **2.65a**, dérivé du *cis*-amino-indanol, en présence du vinyloxirane **2.50a**, la morpholine trisubstituée **2.94a** a été obtenue avec un bon rendement de 89% et un rapport *cis/trans* de 94:6 (Tableau 30, entrée 1). En partant du 1,2-diméthylaminoalcool **2.65b**, avec le même vinyloxirane, la morpholine trisubstituée **2.94b** a été formée avec un rendement de 75% et un rapport diastéréoisomérique *trans,cis/trans,trans* de 75:25 (Tableau 30, entrée 2). Avec le vinyloxirane **2.50i** substitué par un groupe méthyle et l'amino-alcool **2.62a** porteur d'une chaîne pentyle, la morpholine **2.94c** a été isolée avec un bon rendement de 85% (Tableau 30, entrée 3). Cependant un mélange des quatre diastéréoisomères possibles a été observé avec un rapport diastéréoisomérique 50:30:17:3 mesuré par analyse GC-MS. Une augmentation de la température de réaction ou de la charge catalytique en Fe(III) n'a pas permis d'améliorer ce résultat. Lorsque l'amino-indanol **2.65a** a été utilisé comme partenaire avec le vinyloxirane **2.50i** possédant un groupe méthyle en C4, dans le but d'obtenir une morpholine tétra-substituée, une conversion complète des substrats de départ a été observée (Tableau 30, entrée 4). Cependant, il n'a pas été possible de s'assurer que la morpholine **2.94d** souhaitée s'était bien formée, compte tenu de la complexité du spectre RMN ¹H.

Tableau 30



Entrée	Vinyloxirane	Amino-alcool	Produit	Rdt (%)	rd
1	 2.50a	 2.65a	 2.94a	89	<i>cis/trans</i> = 94:6
2	 2.50a	 2.65b	 2.94b	75	<i>cis/trans</i> = 75:25
3	 2.50i	 2.62a	 2.94c	85	50:30:17:3
4	 2.50i	 II.69a	 2.94d	nd	-

III.3.2.9 Mécanisme réactionnel de la séquence *N*-allylation/hétérocyclisation

La synthèse monotopie de morpholines catalysée par un complexe de Pd(0) et un sel de Fe(III) passe par deux étapes distinctes et successives (Schéma 193). La première est une *N*-allylation de type Tsuji-Trost qui consiste en une addition oxydante du Pd(0) sur la double liaison du vinyloxirane **2.Y** et qui entraîne l'ouverture de l'époxyde et la formation d'un intermédiaire π -allylique **2.AK**, probablement de configuration *syn*. L'attaque nucléophile de l'amine tosylée **2.S** interviendrait assez rapidement de sorte que l'équilibre *syn/anti* du complexe π -allylique n'aurait pas le temps de se produire. Ainsi, après une prototropie, l'adduit de Tsuji-Trost **2.B** serait formé. Une fois ce produit formé, l'ajout du sel de Fe(III)

permettrait d'engendrer un carbocation délocalisé **2.AN** par perte d'une molécule d'eau. Après cyclisation, la morpholine **2.A** serait formée sous la forme d'un mélange *cis/trans*. Comme cela a déjà été évoqué précédemment, un équilibre thermodynamique pourrait ensuite se mettre en place pour mener majoritairement au diastéréoisomère le plus stable.

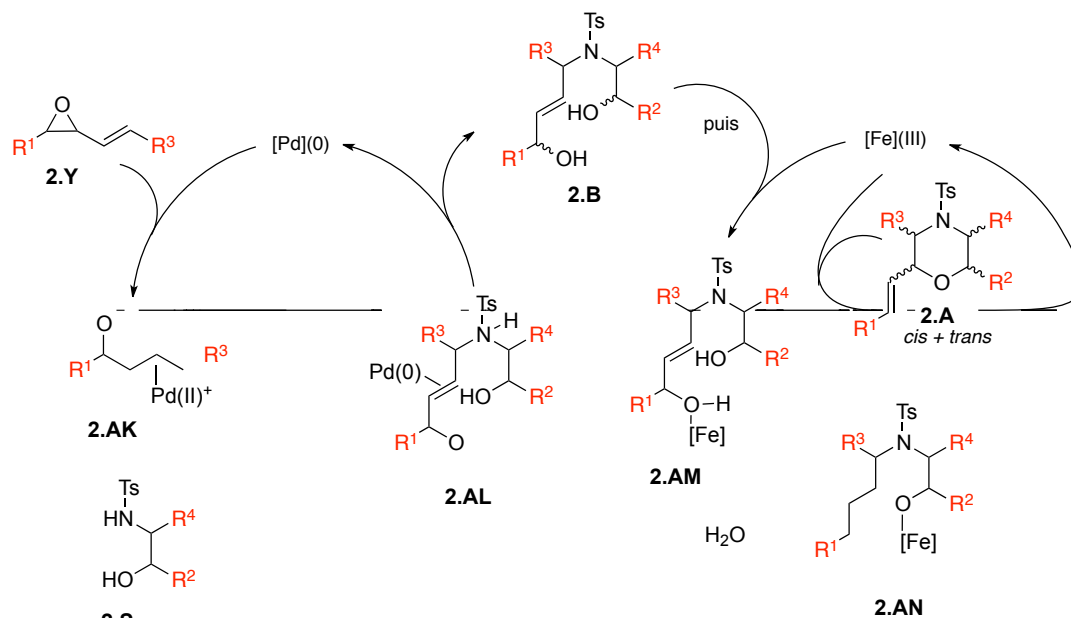
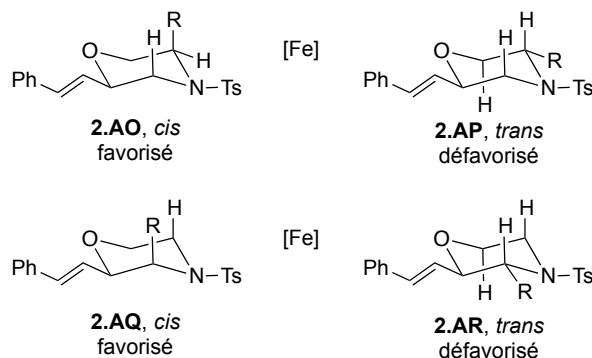


Schéma 193

Le fait que, dans tous les cas étudiés, le diastéréoisomère *cis* soit plus stable que le diastéréoisomère *trans* s'explique par la minimisation des interactions stériques entre les substituants dans le diastéréoisomère *cis*. Ainsi, dans le cas des morpholines 2,6-disubstituées, les deux diastéréoisomères *cis*-**2.A** et *trans*-**2.A** peuvent être représentés dans une conformation chaise (Schéma 148, page 196). Le diastéréoisomère *trans* est considéré comme étant le moins stable, compte tenu des interactions 1,3-diaxiales développées entre le groupe R et le groupe styrényle.

Dans le cas des morpholines 2,5 et 2,3-disubstituées, il faut également prendre en compte les interactions 1,3-allyliques possibles entre le groupe R et le groupe N-Ts comme évoqué dans le cas des morpholines 3,5-disubstituées (Schéma 149, page 197). Ainsi, si le sulfonyle du groupe tosylo est en position équatoriale, le groupe R porté par un carbone adjacent se positionnera préférentiellement en position axiale, même si cela provoque une interaction 1,3-diaxiale avec l'hydrogène en α' (Schéma 194). On en déduit que **2.AO** représente le diastéréoisomère le plus stable pour les morpholines 2,5-disubstituées et que **2.AQ** est le diastéréoisomère le plus stable pour les morpholines 2,3-disubstituées.

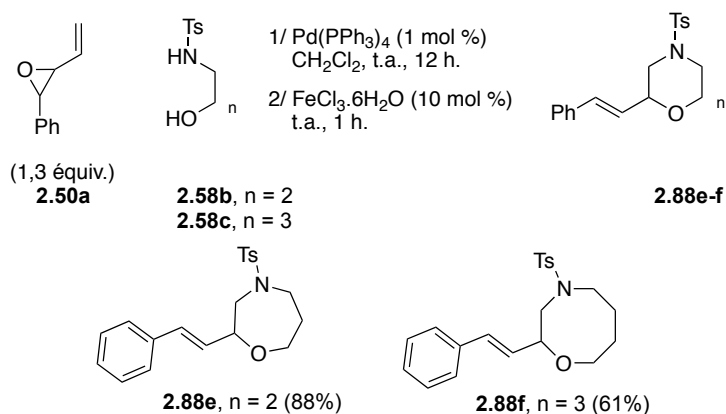


La séquence réactionnelle *N*-allylation de Tsuji-Trost/hétérocyclisation a donc permis la synthèse de plusieurs morpholines polysubstituées avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités en faveur des diastéréoisomères *cis*. Cette stratégie est particulièrement modulable car un simple changement des substrats de départ permet d'accéder à une diversité de morpholines sans modification des conditions opératoires.

III.4 APPLICATION A LA FORMATION D'AUTRES HÉTÉROCYCLES

III.4.1 Formation d'homologues supérieurs

Les conditions réactionnelles mise au point pour la synthèse de morpholines se sont avérées valables pour la formation d'hétérocycles à 7 et 8 chaînons. Ainsi, en partant du vinyloxirane **2.54a** et des amino-alcools **2.58b-c**, l'oxazépane **2.77e** et l'oxazocane **2.77f** ont été respectivement obtenus avec des rendements de 88% et 61% (Schéma 195).



III.4.2 Formation de pipérazines

En suivant une stratégie similaire à celle utilisée pour la synthèse de morpholines, la formation de pipérazines, comportant deux atomes d'azote en position 1,4 a été envisagée par hétérocyclisation catalysée par un sel de Fe(III). Ainsi la pipérazine **2.AS** pourrait provenir de la diamine **2.AT** comportant un alcool allylique (Schéma 196).

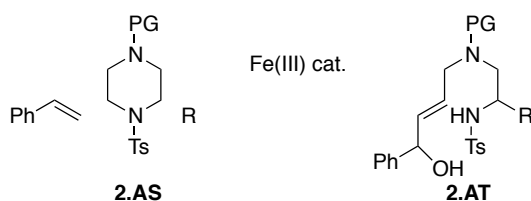


Schéma 196

III.4.2.1 Approche synthétique

Pour former une pipérazine par hétérocyclisation catalysée par FeCl₃, la diamine **2.98** portant un alcool allylique a tout d'abord été synthétisée en plusieurs étapes (Schéma 197). Ainsi, l'éthylène diamine a été *N,N'*-tosylée en présence de chlorure de tosyle et de triéthylamine pour former la *N,N'*-Ts diamine **2.96**. Celle-ci a ensuite été mono-allylée par traitement avec du bromure d'allyle en milieu basique (K₂CO₃) pour former **2.97**. La diamine mono-allylée obtenue a finalement été engagée dans une réaction de métathèse croisée avec l'acétate **2.99**¹⁶⁵, en présence du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de seconde génération, pour former **2.98** avec un rendement de 29%.

¹⁶⁵ Il a été montré que les réactions d'hétérocyclisation pour la formation de pipéridines fonctionnaient aussi bien en présence d'un acétate que d'un alcool allylique. Guérinot, A.; Serra-Muns, A.; Gnam, C.; Bensoussan, C.; Raymond, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1808–1811. Ici l'acétate a été choisi pour des considérations synthétiques.

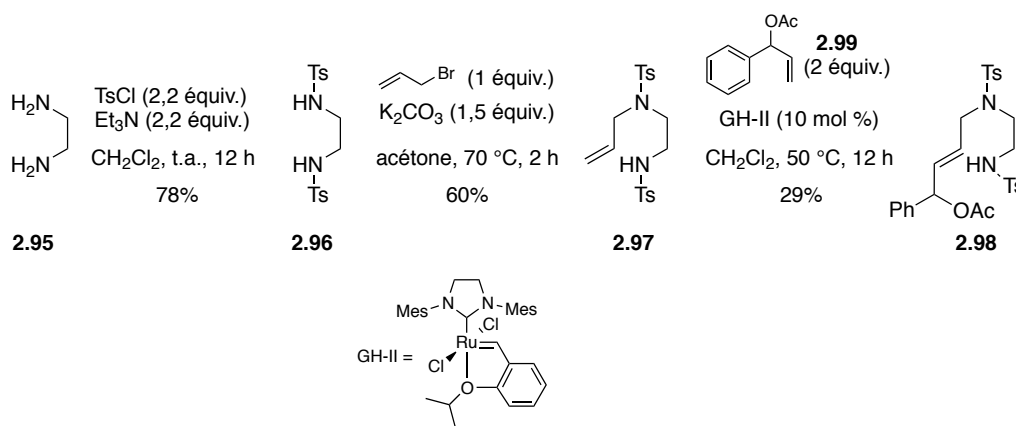


Schéma 197

Le précurseur **2.98** a ensuite été traité par 10 mol % de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 198). La pipérazine **2.100** souhaitée a été obtenue avec un bon rendement de 84%, validant ainsi l'hypothèse que cet hétérocycle diazoté pouvait être synthétisé de la même manière que les morpholines.

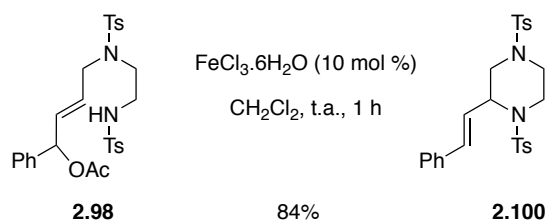


Schéma 198

Cependant, le même constat sur pour les morpholines peut être dressé : de longues séquences réactionnelles sont nécessaires pour accéder aux précurseurs. Ainsi le développement d'une méthode monotope en s'appuyant sur nos précédents résultats pourrait permettre la formation de pipérazines à partir d'une diamine diprotégée et d'un vinyloxirane (Schéma 199). Les risques de complexation du métal par la diamine ainsi que le manque de régiosélectivité de l'étape d'allylation sont toutefois à prendre en considération. Faute de temps, cette réaction monotope n'a pas été mise en oeuvre.

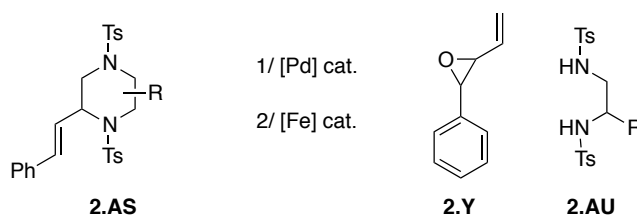


Schéma 199

III.5 CONCLUSION

Il a été montré au cours de ce travail que la formation de morpholines polysubstituées pouvait se faire en utilisant une réaction d'hétérocyclisation catalysée par un sel de Fe(III). Par rapport aux méthodes existantes, cette réaction offre l'avantage de pouvoir aussi bien former une liaison C-O qu'une liaison C-N et représente une approche unifiée pour la synthèse de morpholines diversement substituées. Des morpholines 2,6-disubstituées ou 3,5-disubstituées ont ainsi été obtenues avec de bons rendements et des diastéréosélectivité toujours en faveur du diastéréoisomère *cis* (Schéma 200). La diastéréosélectivité a été rationalisée en prenant en compte des interactions stériques entre les substituants des morpholines et l'établissement d'un équilibre thermodynamique induit par le Fe(III) menant au diastéréoisomère le plus stable.

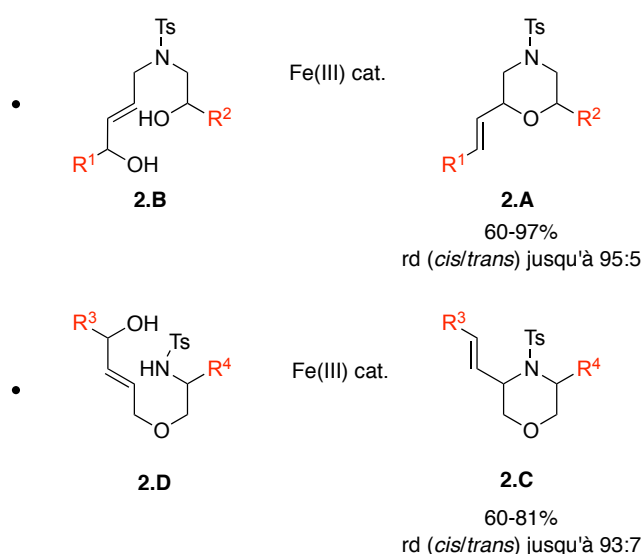


Schéma 200

Cependant les longues synthèses des substrats représentaient un inconvénient majeur de cette méthode. Une approche monotope a alors été développée, permettant la formation de morpholines variées par une séquence réactionnelle *N*-allylation/hétérocyclisation (Schéma 201). Ainsi, deux liaisons (C-N puis C-O) ont été construites séquentiellement dans le même pot. Des morpholines 2,6-, 2,5- et 2,3-disubstituées ainsi que des morpholines trisubstituées ont été obtenues sans modifier les conditions réactionnelles. Les rendements sont équivalents à ceux obtenus avec la méthode linéaire, et les diastéréosélectivités équivalentes, en faveur du

diastéréoisomère *cis* mais ce processus monotope présente un avantage non négligeable en terme d'éco-compatibilité par rapport à la méthode linéaire.

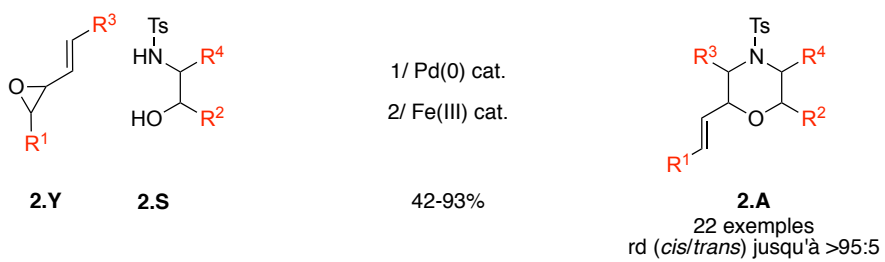


Schéma 201

ANNEXE 1

Détermination de la configuration relative de **2.84a**

Afin de déterminer sa configuration relative, la morpholine 2,5-disubstituée **2.84a** (rd = 70:30) a été transformée de manière à obtenir les produits décrits par Breuning *et al.*¹⁶³

La double liaison de **2.84a** a donc été transformée en alcool par la séquence coupure oxydante / réduction décrite Schéma 151, page 198 pour obtenir l'intermédiaire **A.1** dont l'amine a été ensuite déprotégée dans les conditions de détosylation présentée sur le même schéma.

L'amino-alcool **A.2** ainsi obtenu a ensuite été *N*-benzylé en présence de bromure de benzyle pour fournir **A.3** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomère (77:23).

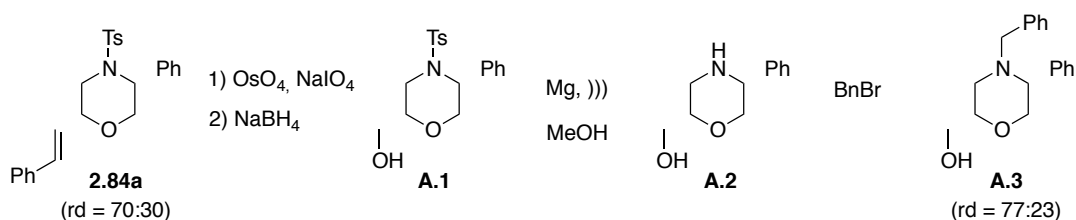


Schéma 202

Par comparaison des analyses RMN ¹H avec celles décrites par Breuning et ses collaborateurs, le composé majoritaire a été identifié comme étant le diastéréoisomère *cis*. Par analogie, on peut en conclure que la morpholine **2.84a** de départ a été obtenue majoritairement sous la forme du diastéréoisomère *cis*.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

General remarks

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise noted. THF, Et₂O, CH₂Cl₂ and toluene were dried using a MBraun SPS800 purificator. FeCl₃•6H₂O was purchased from ACROS with 96% purity. All commercially available chemicals were used as received without further purification. TLC were performed on silica gel plates visualized either with a UV lamp (254 nm) or using a staining solution (*p*-anisaldehyde or KMnO₄), followed by heating. Purification was performed on silica gel (Merck-Kieselgel 60, 230-400). NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400. ¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz and proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak (CDCl₃ at 7.26 ppm or (D₂O at 4.79 ppm). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, oct = octuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), coupling constants *J* in Hertz, integration. ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz and carbon chemical shifts are reported relative to residual solvent peaks (CDCl₃ at 77.16 ppm). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, coupling constants *J* in Hertz. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSORTM 27 (IRFT), wavenumbers are indicated in cm⁻¹. Mass spectra with Electronic Impact (MS-EI) were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010S Gas Chromatograph/Mass Spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were realized at the Laboratoire de Spectrométrie de Masse SM3E de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris. Melting points were determined on a Kofler bench or a Büchi melting point apparatus in open capillaries. PE refers to Petroleum Ether.

General Procedures

General Procedure 2.A: Cleavage of the acetal and functionalization of the aldehyde

To a solution of dimethyl acetal **2.15** (1 equiv) in a 2:1 mixture of MeCN/H₂O (0,1 M) was added PTSA (1 equiv) and the mixture was heated at 100 °C until completion as shown by TLC. The formed aldehyde was extracted with AcOEt and the organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude aldehyde was then taken up in dry THF (0.1 M), cooled to 0 °C and treated with the appropriate

nucleophile (2.5 equiv). The mixture was stirred at rt until completion, quenched with an aqueous saturated solution of NH_4Cl and diluted with AcOEt. The resulting organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica to give the desired product.

General Procedure 2.B: Reduction of the propargylic alcohol.

To a solution of considered propargylic alcohol in THF at 0°C was added LiAlH_4 (3 equiv). The reaction was stirred at rt until completion as seen by TLC. The mixture was carefully quenched at 0°C by addition of water (1 mL per g of LiAlH_4) followed by NaOH 1M (2 mL per g of LiAlH_4) and water again (3 mL per g of LiAlH_4). The resulting suspension was filtered, and the filtrate concentrated under vacuum. Purification over silica gel gave the desired allylic alcohol.

General Procedure 2.C: Formation of amino-alcohols from amino-acids.

To a solution of considered amino-acid (1 equiv) in THF at 0°C was added LiAlH_4 (2 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 2 h before being carefully quenched at 0°C following General Procedure 2.B. The resulting crude amino-alcohol was dissolved in CH_2Cl_2 . To this solution was added TsCl (1.2 equiv) and Et_3N (2 equiv) and the medium was stirred at rt overnight. After completion, the product was diluted with water, extracted with AcOEt and the combined organic phases were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude *N*-Ts amino-alcohol was purified over silica gel to afford the desired product.

General Procedure 2.D: Formation of aziridines from amino-alcohols.

To a solution of considered *N*-Ts amino-alcohol in CH_2Cl_2 was successively added DMAP (0.2 equiv), TsCl (1.2 equiv) and Et_3N (3 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 6 hours. The solution was then washed with water and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The resulting crude oil was subjected to flash chromatography to afford the desired aziridine.

General Procedure 2.E: Formation of aziridines from olefins.

To a mixture of Chloramine-T[®] (1 equiv) and iodine (0.1 equiv) in acetonitrile was added the considered olefin (2 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The medium was then diluted with water, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel afforded compound **2.30**.

General Procedure 2.F: Opening of aziridines with propargylic alcohol.

Following a reported procedure¹³⁴, to a solution of considered and propargyl alcohol (1.5 equiv) in DMSO was added t-BuOK (1.2 equiv). The mixture was stirred at rt for 4 h. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl then extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water and brine, then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 80:20) afforded the desired amino-ether.

General Procedure 2.G: Functionalization of terminal triple bond

To a solution of terminal alkyne (1 equiv) in THF was added *n*-BuLi (2.1 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Benzaldehyde (1.2 equiv) was then added and the mixture was warmed to rt and stirred for 1 h before being quenched by an aqueous saturated solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine and the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography.

General Procedure 2.H: Heterocyclization with Fe(III)

To a solution of precursor **2.21** or **2.36** in CH₂Cl₂ in a tube was added FeCl₃·6H₂O (10 mol %). The tube was sealed and the mixture was heated to 50 or 40 °C respectively for 2 h. After cooling to rt, the mixture was filtered over a silica pad to afford the title morpholine as a mixture of diastereoisomers which was purified by flash chromatography if necessary.

General Procedure 2.I: Synthesis of vinyloxiranes

Synthesized according to a reported procedure¹⁴⁸, to a solution of aldehyde (1 equiv) in *t*-BuOH, was added allylbromide (3 equiv), powdered potassium carbonate (5 equiv) and tetrahydrothiophene (0.1 equiv). The mixture was heated at reflux overnight (good stirring is critical). After cooling at rt, the mixture was filtered over Celite[®]. The filtrate was concentrated and the resulting liquid was quickly purified by flash chromatography over silica gel using PE/AcOEt as eluent (100:0 to 95:5) to afford the title compound which was stored at -20 °C.

General Procedure 2.J: Synthesis of 4-substituted vinyl oxiranes.

Synthesized according to a reported procedure¹⁵¹, to a mixture of aldehyde (1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.07 M) was added *S*-benzylthiophenium bromide (2 equiv) followed by 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 2 equiv). The mixture was stirred at rt for 4 hours. H₂O was then added and the solution was extracted with CH₂Cl₂, then washed with H₂O. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography over Et₃N-deactivated silica gel (eluent: PE/AcOEt = 100:0 to 98:2)

General Procedure 2.K: Synthesis of 2-aminoalcohols from aldehydes or ketones

To a solution of suitable carbonyl (1 equiv) in THF/*t*-BuOH (3:2, 1.5M) at 0 °C was added nitromethane (2 equiv) and *t*-BuOK (0.1 equiv) and the mixture was stirred at rt overnight. The medium was extracted twice with EtOAc and the organic phases were washed with brine and concentrated under vacuum. The crude nitro-alcohol was used without further purification.

A solution of corresponding crude nitro-alcohol in ethanol (0.02M) was eluted through a cartridge of Pd/C (10% w/w) using a HCube[®] apparatus set with the Synthesized according to parameters: flow = 0.8 mL/min; T = 80 °C; Full H₂ mode. The collected solution was concentrated under vacuum.

The crude amine was subsequently solubilized in CH₂Cl₂ and reacted with TsCl (1.2 equiv) and Et₃N (1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at rt. overnight. The medium was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic phases were washed with H₂O and brine

then concentrated under vacuum. The crude oil was purified using flash chromatography on silica gel using PE/AcOEt as the eluent (80:20 to 60:40) to afford the title compound.

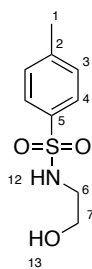
General Procedure 2.L: Synthesis of monosubstituted morpholines through sequential Pd(0)/Fe(III) catalyzed heterocyclization.

To a degassed solution of vinyloxirane (1.3 equiv) in CH₂Cl₂ was added the amino-alcohol (1 equiv) followed by Pd(PPh₃)₄ (1 mol %). The solution was stirred at rt overnight. Full conversion can be ensured by ¹H NMR analysis of an aliquot. To the solution was then added FeCl₃·6H₂O (10 mol %). The mixture was stirred for 1 h at rt before being filtered over a small pad of silica gel to remove the metals salts. The crude product was purified by flash chromatography if needed.

General Procedure 2.M: Synthesis of polysubstituted morpholines through sequential Pd(0)/Fe(III) catalyzed heterocyclization.

To a degassed solution of vinyloxirane (1.3 equiv) in CH₂Cl₂ was added the amino-alcohol (1 equiv) followed by Pd(PPh₃)₄ (1 mol %). The solution was stirred at rt overnight. Full conversion can be ensured by ¹H NMR analysis of an aliquot. To the solution was then added FeCl₃·6H₂O (20 mol %). The tube was sealed and the medium was heated to 50 °C over 4 h. After completion of the reaction, the mixture was cooled to rt before being filtered over a small pad of silica gel to remove the metals salts. The crude product was purified by flash chromatography if needed.

N-(2-Hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.2**¹⁶⁶



To a solution of aminoethanol (610 mg, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added tosyl chloride (1.91g, 1 equiv) and Et₃N (1.40 mL, 1 equiv) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction medium was then diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with H₂O and brine. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography over silica gel (eluent = PE/AcOEt 60:40) to afford **2.2** as a white solid (2 g, 9.3 mmol, 93%).

Formula: C₉H₁₃NO₃

Mass: 215.06 g.mol⁻¹

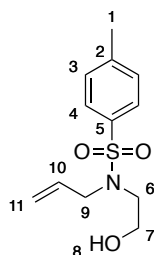
mp (uncorrected): 50-52 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 3.57 (br t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H₇), 2.95 (br t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H₆), 2.32 (s, 3H, H₁). OH and NH not visible

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C₅), 136.5 (C₂), 129.8 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 61.1 (C₇), 45.2 (C₆), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 215 (M⁺, 2), 184 (49), 156 (7), 155 (71), 92 (11), 91 (100), 65 (26), 60 (14).

N-allyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.3**¹⁶⁷



To a solution of amino-alcohol **2.2** (5.74g, 26.7 mmol) in acetone (60 mL) was added allylbromide (3.23 g, 1 equiv) and K₂CO₃ (5.53 g, 1.5 equiv). The mixture was then heated to 70 °C for 2 hours. After cooling, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated under vacuum. The obtained oil was purified over silica gel using PE/AcOEt (70:30) as eluant to afford **2.3** (6.81 g, 89%).

¹⁶⁶ He, L.; Yu, J.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2277-2280.

¹⁶⁷ Dong, X.; Sang, R.; Wang, Q.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16910-16915.

Formula: C₁₂H₁₇NO₃S

Mass: 272.08 g.mol⁻¹

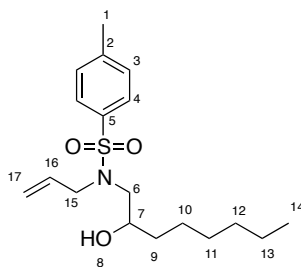
IR (neat): 3519, 1924, 1598, 1447, 1329, 1306, 1288, 1152, 1088, 1051, 989 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.64 (m, 2H, H₄), 7.36-7.27 (m, 2H, H₃), 5.68 (ddt, *J* = 16.7, 10.3, 6.5 Hz, 1H, H₉), 5.23-5.10 (m, 2H, H₁₁), 3.89-3.80 (m, 2H, H₉), 3.74 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H, H₆), 3.24 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H, H₇), 2.44 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C₅), 136.2 (C₂), 133.1 (C₁₀), 129.8 (C₃), 127.3 (C₂), 119.4 (C₁₁), 61.1 (C₆), 52.2 (C₉), 49.8 (C₇), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 225 (7), 224 (51), 155 (46), 92 (10), 91 (100), 68 (29), 65 (20).

N*-allyl-*N*-(2-hydroxyoctyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.5*



To a solution of **2.3** (1.29 g, 5.05 mmol) in CH₂Cl₂ (49 mL) was added Dess-Martin Periodinane (2.79 g, 1.3 equiv) and the mixture was stirred for 2 hours. The reaction was quenched by addition of an aqueous saturated solution of NaHCO₃. The organic phase was then washed with a aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and brine and dried of MgSO₄. The solution was concentrated and the crude aldehyde was dissolved in THF (49 mL). To the cooled (0 °C) solution was added hexylmagnesium bromide (1 M, 7.6 mL, 1.5 equiv). After warming to rt, the solution was stirred for 1 hour. The medium was quenched by an aqueous saturated solution of NH₄Cl. Ethyl acetate was added and the organic phase was washed with water and brine before being dried over MgSO₄ filtered and concentrated under vacuum. The obtained oil was purified over silica gel using PE/AcOEt (70:30) as eluant to afford **2.5** (1.71 g, 70%).

Formula: C₁₈H₂₉NO₃S

Mass: 339.19 g.mol⁻¹

IR (neat): 3527, 1927, 2857, 1598, 1451, 1334, 1305, 1155, 1090, 990 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.68 (m, 2H, H₄), 7.35-7.29 (m, 2H, H₃), 5.68 (ddt, *J* = 16.7, 12.9, 6.6 Hz, 1H, H₁₆), 5.21-5.14 (m, 2H, H₁₇), 3.94-3.84 (m, 2H, H₁₅), 3.84-3.76 (m, 1H, H₇), 3.10 (dd, *J* = 14.6, 8.8 Hz, 1H, H_{6a}), 3.00 (dd, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H, H_{6b}), 2.50 (br s, 1H, H₈), 2.44 (s, 3H, H₁), 1.52-1.19 (m, 10H), 0.92-0.83 (m, 3H, H₁₄).

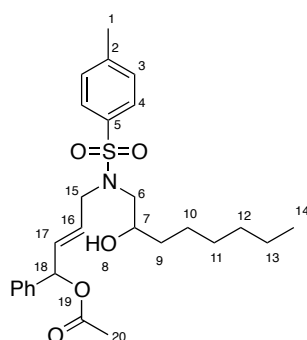
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.6 (C_5), 136.2 (C_2), 133.1 (C_{16}), 129.8 (C_3), 127.3 (C_2), 119.4 (C_{17}), 69.9 (C_7), 54.0 (C_6), 52.6 (C_{15}), [34.6, 31.8, 29.2, 25.4, 22.6] (C_{9-13}), 21.5 (C_1), 14.1 (C_{14}).

MS (EI) m/z (abundance): 225 (11), 224 (59), 184 (14), 157 (9), 156 (13), 155 (54), 115 (19), 110 (9), 97 (21), 92 (27), 91 (97), 70 (100), 69 (13), 68 (43), 65 (19), 55 (33).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 362.1760, Found: 362.1757.

(E)-4-(N-(2-hydroxyoctyl)-4-methylphenylsulfonamido)-1-phenylbut-2-en-1-yl acetate

2.6



To a solution of allylamine **2.5** (507 mg, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added phenylpropenylacetate (790 mg, 3 equiv) and GH-II catalyst (93 mg, 10 mol %). The tube was sealed and the solution was heated at 40 °C for 12 h. After cooling to rt, the solution was concentrated and directly loaded onto a silica gel chromatography column to yield **2.6** in variable amounts (0-50 %).

Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{S}$

Mass: 487.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

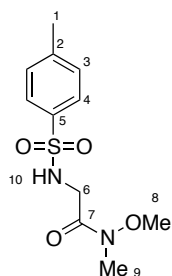
IR (neat): 3525, 1927, 1851, 1736, 1454, 1336, 1231, 1156, 1089, 1019, 970 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.59 (m, 2H, H_4), 7.38-7.28 (m, 7H, H_3), 6.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H_{18}), 5.77 (dd, $J = 15.5, 5.9$ Hz, 1H, H_{17}), 5.60-5.48 (m, 1H, H_{16}), 3.97-3.80 (m, 2H, H_{15}), 3.74 (m, 1H, H_7), 3.06 (ddd, $J = 14.6, 8.7, 3.2$ Hz, 1H, H_{6a}), 2.96 (dt_{app}, $J = 14.6, 3.3$ Hz, 1H, H_{6b}), 2.54 (m, 1H, H_8), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.06 (s, 2H, H_{20}), 1.45-1.14 (m, 10H), 0.92-0.84 (m, H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8 (C_{19}), 143.6 (C_q), 138.5 (C_5), 136.2 (C_2), 133.2 (C_{17}), 129.8 (C_3), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.4 (C_{16}), 127.3 (C_2), 127.0 (C_{Ar}), 75.2 (C_{18}), 69.9 (C_7), 54.0 (C_6), 51.1 (C_{15}), [34.7, 31.8, 29.3, 25.4] (CH_2), 22.6 (C_1), 21.6 (C_{20}), 21.2 (CH_2), 14.1 (C_{14}).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 510.2283, Found: 510.2281.

***N*-methoxy-*N*-methyl-2-(4-methylphenylsulfonamido)acetamide **2.8**¹⁶⁸**



To a solution of *N*-Ts Glycine (1.5 g, 6.5 mmol) in CH₂Cl₂ (24 mL) was added at 0 °C *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.46 g, 1.1 equiv), *N*-methylmorpholine (0.7 g, 1.1 equiv) then EDCI (1.38 g, 1.1 equiv). The solution was stirred at 0 °C for 3 hours then at rt overnight. Water was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic phases were washed with water and brine before being dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oily residue was purified over silica gel using PE/AcOEt (50:50) as eluent to afford **2.8** (1.04 g, 58%).

Formula: C₁₁H₁₆N₂O₄S

Mass: 272.08 g.mol⁻¹

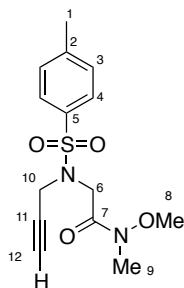
IR (neat): 3216, 1652, 1597, 1493, 1438, 1394, 1336, 1163, 1086, 992 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.71 (m, 2H, H₄), 7.33-7.27 (m, 2H, H₃), 5.49 (m, 1H, NH), 3.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H₆), 3.64 (s, 3H, H₉), 3.11 (s, 3H, H₈), 2.42 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (C₇), 143.9 (C₅), 136.3 (C₂), 130.0 (C₃), 127.5 (C₂), 61.8 (C₉), 43.4 (C₆), 32.7 (C₈), 21.8 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 212 (9), 184 (29), 155 (47), 92 (15), 91 (100), 89 (10), 65 (38), 61 (49).

N*-methoxy-*N*-methyl-2-(4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)phenylsulfonamido)acetamide **2.9*



To a solution of **2.8** (1 g, 3.71 mmol) in acetonitrile (40 mL) was added propargyl bromide (720 μL, 1.8 equiv) and K₂CO₃ (1.5 g, 3 equiv). The mixture was heated at 70 °C for 3.5 hours. After cooling to rt, the mixture was filtered over Celite[®] and the filtrate was concentrated to afford **2.9** (1.14g, 99%) which was used without any further purification.

¹⁶⁸ Yokosaka, T.; Nakayama, H.; Nemoto, T.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2978-2981.

Formula: C₁₄H₁₈N₂O₃S

Mass: 310.10 g.mol⁻¹

IR (neat): 3261, 1726, 1672, 596, 1435, 1408, 1334, 1153, 1092, 994 cm⁻¹.

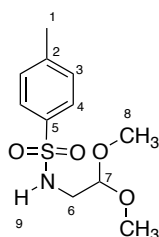
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.71 (m, 2H, H₄), 7.33-7.27 (m, 2H, H₃), 4.35-4.26 (m, 4H, H₆₊₁₀), 3.72 (s, 3H, H₉), 3.15 (s, 3H, H₈), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C₇), 143.9 (C₅), 136.6 (C₂), 129.8 (C₃), 127.8 (C₂), 77.2 (C₁₂), 74.4 (C₁₁), 61.8 (C₉), [46.0, 37.6] (C₆₊₁₀), 32.5 (C₈), 21.8 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 222 (12), 156 (9), 155 (100), 92 (7), 91 (81), 66 (19), 65 (23), 62 (11).

HRMS: Calcd for C₁₄H₁₈N₂NaO₄S [M+Na]⁺: 333.0879, Found: 333.0871.

***N*-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.13**¹⁶⁹



To a solution of 2,2-dimethoxyethylamine (1 g, 9.51 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂, was added TsCl (2.2 g, 11.54 mmol, 1.21 equiv) and Et₃N (728 μL, 28.78 mmol, 3.03 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at rt. The mixture was diluted with water and then extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was then washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the desired product as a colorless oil (2.47g, *quant.*).

Formula: C₁₁H₁₇NO₄S

Mass: 259.09 g.mol⁻¹

IR (neat): 3272, 1331, 1157, 1088 cm⁻¹.

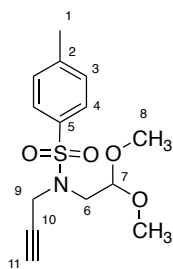
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₄), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₃), 4.87 (br s, 1H, H₉), 4.34 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz, H₇), 3.31 (s, 6H, H₈), 3.03 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H₆), 2.43 (s, 3H, CH₃, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (C_q Ar), 137.8 (C_q Ar), 129.8 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 102.6 (C₇), 54.6 (C₆), 44.5 (2C, C₈), 21.5 (C₁).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 155 (3), 139 (3), 91 (22), 75 (100), 72 (28), 65 (10).

¹⁶⁹ Cambeiro, R.; Lopez, S.; Varela, J. A.; Saà, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5959-5963.

N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide **2.14**



To a solution of **2.13** (2.47 g, 9.52 mmol, 1 equiv) in MeCN (100 mL), was added propargyl bromide (80% pure, 1.85 mL, 17.14 mmol, 1.8 equiv) and K_2CO_3 (3.95 g, 28.57 mmol, 3 equiv) and the mixture was heated at 70 °C for 22 h. The mixture was cooled and filtered over Celite[®] eluting with CH_2Cl_2 to give the product as an orange solid (2.7 g, 95%).

Formula: $C_{14}H_{19}NO_4S$

Mass: 297.10 g.mol⁻¹

IR (neat): 3278, 1340, 1158, 1129, 1046 cm⁻¹.

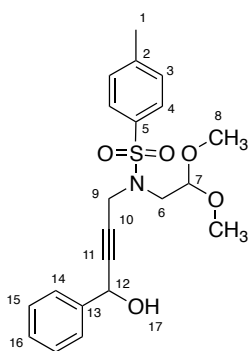
NMR ¹H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H₄), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H₃), 4.56 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, H₇), 4.27 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz, H₉), 3.41 (s, 6H, H₈), 3.27 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz, H₆), 2.41 (s, 3H, H₁), 2.02 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₁₁).

NMR ¹³C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 (C_{q Ar}), 135.9 (C_{q Ar}), 129.5 (2C, C₃), 127.7 (2C, C₄), 104.2 (C₇), 73.7 (C₁₀), 54.6 (2C, C₈), 47.5 (C₆), 38.2 (C₉), 21.6 (C₁).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 91 (8), 75 (100), 65 (4).

m.p.: 74 °C

N-(2,2-dimethoxyethyl)-*N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.15**



To a solution of **2.14** (500 mg, 1.68 mmol, 1 equiv) in THF (16 mL), was added *n*-BuLi (2.37 M, 780 μ L, 1.85 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Benzaldehyde (340 μ L, 3.36 mmol, 2 equiv) was then added and the mixture was heated to rt and stirred for 30 min before being quenched by an aqueous saturated solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine and the organic phase was dried over

MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography using Et₃N-deactivated silica (PE/AcOEt 70:30) to give **2.15** as white solid (500 mg, 74%).

Formula: C₂₁H₂₅NO₅S

Mass: 403.15 g.mol⁻¹

IR (neat): 3398, 1336, 1156, 1127, 1113, 1040 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.38-7.23 (m, 5H, ArH), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃), 5.16 (m, 1H, H₁₂), 4.56 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₇), 4.35 (m, 2H, H₉), 3.40 (s, 6H, H₈), 3.26 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H₇), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.00 (m, 1H, H₁₇).

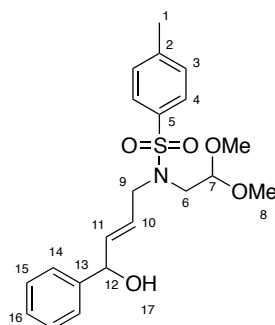
NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (C_{qAr}), 140.1 (C_{qAr}), 136.0 (C_{qAr}), 129.5 (2C, C₃), 128.6 (2C C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.8 (2C, C₄), 126.4 (C_{Ar}), 104.4 (C₇), 85.3 (C₁₁), 80.0 (C₁₀), 64.3 (C₁₂), 54.8 (2C, C₈), 47.8 (C₆), 38.6 (C₉), 21.5 (C₁).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 139 (2), 91 (11), 75 (100), 65 (5).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₅NNaO₅S [M+Na]⁺: 426.1345; obtained: 426.1340.

m.p.: 100 °C

(*E*)-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-*N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.16**



To a solution of **2.15** (80 mg, 0.2 mmol) in THF at 0 °C was added slowly LiAlH₄ (23 mg, 3 equiv). The mixture was warmed to rt and stirred for an hour. The medium was then cautiously quenched with cold water, extracted with AcOEt and the organic phase was washed with water and brine before being dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was purified over silica gel using PE/AcOEt (60:40) as eluent to afford **2.16** (30mg, 37%).

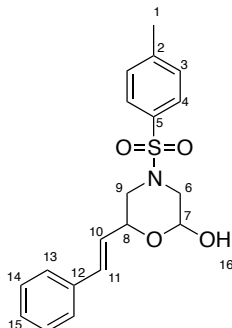
Formula: C₂₁H₂₇NO₅S

Mass: 405.16 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.63 (m, 2H, H₄), 7.35-7.21 (m, 7H, H_{Ar}), 5.75 (ddt, *J* = 15.3, 6.1, 1.3 Hz, 1H, H₁₁), 5.54 (m, 1H, H₁₀), 5.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₁₂), 4.47 (t, *J* = 5.4 Hz, H₇), 3.97-3.84 (m, 2H, H₉), 3.33 (s, 3H, H_{8a}), 3.32 (s, 3H, H_{8b}), 3.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₆), 2.40 (s, 3H, H₁).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.4 (C_5), 142.5 (C_2), 137.0 (C_{13}), 136.9 (C_{11}), 129.7 (2C), 128.5 (2C), 127.7 (C_{16}), 127.2 (2C), 126.2 (2C), 125.6 (C_{10}), 104.4 (C_7), 74.2 (C_{12}), 54.9 (C_8), 54.8 (C_8), 50.6 (C_9), 48.6 (C_6), 21.5 (C_1).

(E)-6-styryl-4-tosylmorpholin-2-ol 2.17



To a solution of **2.16** (125 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) in MeCN/ H_2O (2:1, 4 mL), was added PTSA (53 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) and the mixture was heated at 100 °C for 1 h. After being cooled to rt, the crude mixture was diluted with AcOEt, extracted and washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography using Et_3N -deactivated silica (PE/AcOEt 60:40) to give the product as a colorless oil (50 mg, 45%) as a mixture of diastereoisomers (60:40).

Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

Mass: 359.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

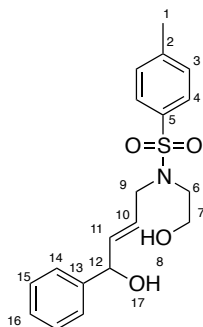
IR (neat): 3450, 1343, 1165, 1087, 969 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37-7.18 (m, 7H, H_{Ar}), 6.65 (m, 1H, H_{11}), 6.02 (m, 1H, H_{10}), 5.28 (br s, 0.4H, $\text{H}_{7\text{b}}$), 5.01 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 0.6H, $\text{H}_{7\text{a}}$), 4.82 (m, 0.4H, $\text{H}_{8\text{b}}$), 4.35 (m, 0.6H, $\text{H}_{8\text{a}}$), 4.06 (m, 1H, H_{16}), 3.81 (m, 0.6H, H_{6+9}), 3.64 (m, 1.4H, H_{6+9}), 2.54 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 0.4H, $\text{H}_{6\text{b}}$), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.27 (m, 0.4H, $\text{H}_{9\text{b}}$), 2.16-2.06 (m, 1.2H, H_{6+9}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ [144.3, 144.2] ($\text{C}_{5\text{a+b}}$), [136.0, 135.9] ($\text{C}_{2\text{a+b}}$), 133.1 (C_{11}), [132.0, 131.9] ($\text{C}_{12\text{a+b}}$), 129.9 (2C, C_3), [128.68, 128.64] (2C, C_{13}), 128.24 ($\text{C}_{15\text{a}}$), 128.16 ($\text{C}_{15\text{b}}$), [127.84, 127.77] (2C, C_{14}), 126.6 (2C, C_4), 125.1 ($\text{C}_{10\text{b}}$), 124.5 ($\text{C}_{10\text{a}}$), 92.7 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 89.2 ($\text{C}_{8\text{b}}$), 74.1 ($\text{C}_{7\text{a}}$), 68.0 ($\text{C}_{7\text{b}}$), [50.0, 49.9, 49.3, 49.2] (C_{6+9}), 21.6 (C_1).

HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 382.1083; obtained: 382.1084.

(E)-N-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.21a



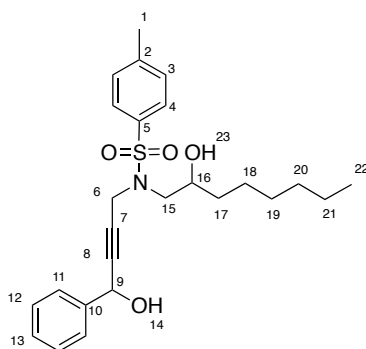
Formula: C₁₉H₂₃NO₄S

Mass: 361.13 g.mol⁻¹

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37-7.25 (m, 7H, H_{Ar}), 6.65 (ddt, *J* = 15.3, 6.0, 1.1 Hz, 1H, H₁₁), 5.65 (dtd, *J* = 15.3, 6.4, 1.1 Hz, 1H, H₁₀), 5.15 (m, 1H, H₁₂), 3.87 (dd, *J* = 15.2, 6.5 Hz, 1H, H_{9a}), 3.80 (dd, *J* = 15.2, 6.5 Hz, 1H, H_{9b}), 3.69 (q_{app}, *J* = 5.6 Hz, 1H, H₇), 3.23-3.18 (m, 2H, H₆), 2.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₁₇), 2.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₈), 2.42 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (C₅), 143.2 (C₂), 137.4 (C₁₁), 136.0 (C₁₃), 129.8 (2C, C₄), 128.5 (2C, C₃), 127.6 (C₁₃), 127.2 (2C, C₁₅), 126.2 (2C, C₁₄), 125.7 (C₁₀), 73.9 (C₁₂), 61.0 (C₇), 51.0 (C₉), 49.7 (C₆), 21.5 (C₁).

N-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)-N-(2-hydroxyoctyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.22b



Following General Procedure **2.A**, using hexylMgBr as the nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (55%).

Formula: C₂₅H₃₃NO₄S

Mass: 443.21 g.mol⁻¹

IR (neat): 3318, 1343, 1158, 1090 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.38-7.27 (m, 5H, ArH), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 5.20 (br s, 1H, H₉), 4.37 (ddd, *J* = 18.5, 7.4, 1.9 Hz, 1H, H_{6a}), 4.22 (ddd, *J* = 18.5, 7.4, 1.9 Hz, 1H, H_{6b}), 3.18-3.12 (m, 2H, H₁₅), 2.51 (br s, 1H, -OH), 2.42 (br s, 1H, -

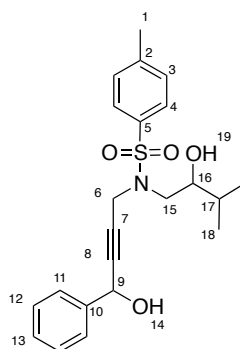
OH), 2.34 (s, 3H, H₁), 1.46-1.40 (m, 2H, H₁₇), 1.31-1.24 (m, 8H, H₁₈₊₁₉₊₂₀₊₂₁), 0.90-0.85 (m, 3H, H₂₂).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C₅), 140.1 (C₂), 135.4 (C₁₀), 129.6 (2C, C₃), 128.5 (2C, C₄), 128.3 (C₁₃), 127.8 (2C, C₁₁), 126.5 (C₁₀), 125.6 (2C, C₁₂), 85.8 (C₈), 69.9 (C₉), 64.1 (C₁₆), 52.8 (C₁₅), 38.7 (C₆), 34.6 (C₁₇), 31.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 21.5 (C₁), 14.1 (C₂₂).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 337 (15), 183 (13), 182 (100), 140 (15), 110 (10), 96 (12), 91 (24), 86 (25), 84 (44), 69 (25), 67 (11), 65 (11), 57 (21), 56 (11), 55 (31).

HRMS: calcd for C₂₅H₃₃NNaO₄S [M+Na]⁺: 466.2022; obtained: 466.2020.

***N*-(2-hydroxy-3-methylbutyl)-*N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.22c**



Following General Procedure **2.A**, using *i*-PrMgBr as the nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (40%).

Formula: C₂₂H₂₇NO₄S

Mass: 401.17 g.mol⁻¹

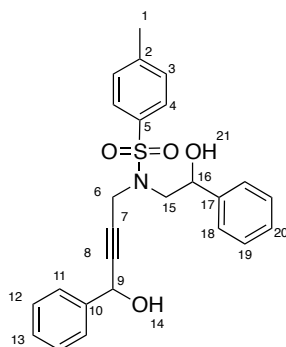
IR (neat): 3454, 1343, 1160, 1089 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.36-7.27 (m, 5H, ArH), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 5.19 (br s, 1H, H₉), 4.39 (ddd, *J* = 18.4, 8.1, 1.8 Hz, 1H, H_{6a}), 4.20 (ddd, *J* = 18.4, 8.1, 1.8 Hz, 1H, H_{6b}), 3.65-3.55 (m, 1H, H₁₆), 3.20-3.14 (m, 2H, H₁₅), 2.55-2.40 (m, 2H, -OH), 2.35 (s, 3H, H₁), 1.74-1.63 (m, 1H, H₁₇), 0.95-0.88 (m, 6H, H₁₈).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.1 (C₅), 140.4 (C₂), 135.7 (C₁₀), 129.9 (2C, C₃), 128.8 (2C, C₁₂), 128.7 (2C, C₁₁), 128.1 (2C, C₄), 126.7 (C₁₃), 86.1 (C₈), 80.0 (C₇), 74.4 (C₁₆), 74.3 (C_{16'}), 64.5 (C₉), 51.2 (C₁₅), 51.1 (C_{15'}), 38.8 (C₆), 38.7 (C_{6'}), 32.0 (C₁₇), 21.5 (C₁), 19.0 (C_{18a}), 17.6 (C_{18b}).

HRMS: calcd for C₂₂H₂₇NNaO₄S [M+Na]⁺: 424.1553; obtained: 424.1553.

***N*-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-*N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.22d**



Following General Procedure **2.A**, using phenylMgBr as the nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (53%).

Formula: C₂₅H₂₅NO₄S

Mass: 435.15 g.mol⁻¹

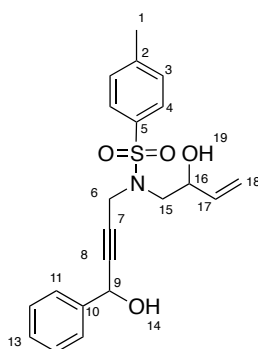
IR (neat): 3421, 1328, 1154, 1089 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.40-7.27 (m, 10H, ArH), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 5.19 (br s, 1H, H₉), 4.98 (br s, 1H, H₁₆), 4.36-4.25 (m, 1H, H_{6a}), 4.22-4.13 (m, 1H, H_{6b}), 3.44-3.35 (m, 1H, H_{15a}), 3.34-3.25 (m, 1H, H_{15b}), 2.96 (m, 1H, -OH), 2.33 (s, 3H, H₁), 2.13-2.01 (m, 1H, -OH).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (C₅), 141.0 (C₂), 140.0 (C₁₀), 135.5 (C₁₇), 129.6 (2C, C₃), 128.7 (4C, C_{Ar}), 128.5 (C₁₃), 128.1 (C₂₀), 127.9 (2C, C₄), 126.4 (3C, C_{Ar}), 126.0 (2C, C_{Ar}), 85.7 (C₈), 72.5 (C₁₆), 64.3 (C₉), 54.5 (C₁₅), 38.8 (C₆), 21.5 (C₁).

HRMS: calcd for C₂₅H₂₅NNaO₄S [M+Na]⁺: 458.1397; obtained: 458.1395.

***N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)-*N*-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.22e**



Following General Procedure **2.A**, using vinylMgBr as the nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (44%).

Formula: C₂₁H₂₃NO₄S

Mass: 385.13 g.mol⁻¹

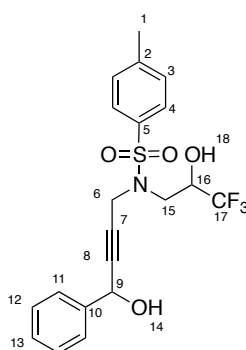
IR (neat): 3421, 1328, 1156, 1089 cm⁻¹.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_4), 7.37-7.27 (m, 5H, ArH), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_3), 5.89-5.78 (m, 1H, H_{17}), 5.42-5.33 (m, 1H, H_{18a}), 5.25-5.17 (m, 2H, $\text{H}_{18b} + \text{H}_9$), 4.44-4.34 (m, 2H, $\text{H}_{16} + \text{H}_{6a}$), 4.32-4.23 (m, 1H, H_{6b}), 3.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_{15}), 2.34 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (C_5), 140.0 (C_2), 137.2 (C_{10}), 135.6 (C_{17}), 129.6 (2C, C_3), 128.6 (C_{13}), 128.5 (2C, C_4), 127.9 (2C, C_{11}), 126.4 (2C, C_{12}), 117.0 (C_{18}), 85.7 (C_8), 79.7 (C_7), 71.2 (C_{16}), 64.3 (C_9), 52.3 (C_{15}), 38.8 (C_6), 21.5 (C_1).

HRMS: calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 408.1240; obtained: 408.1240.

***N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)benzenesulfonamide 2.22f**



Following General Procedure **2.A**, using $\text{TMSCF}_3/\text{TBAF}$ as a nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (41%).

Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$

Mass: $427.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3447, 13269, 1271, 1155, 1120, 1089 cm^{-1} .

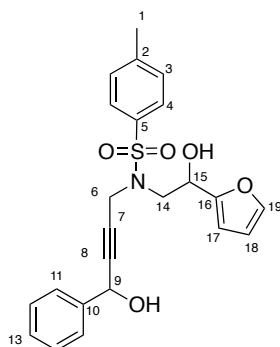
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_4), 7.38-7.27 (m, 5H, ArH), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_3), 5.22 (br s, 1H, H_9), 4.34-4.22 (m, 3H, $\text{H}_6 + \text{H}_{16}$), 3.72 (m, 1H, -OH), 3.48-3.30 (m, 2H, H_{15}), 2.42 (m, 1H, -OH), 2.35 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 144.4 (C_5), 139.8 (C_2), 134.8 (C_{10r}), 129.8 (2C, C_3), 128.7 (2C, C_{11}), 128.6 (C_{13}), 127.8 (2C, C_4), 126.4 (2C, C_{12}), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 284.6$ Hz, C_{17}), 85.9 (C_8), 79.4 (C_7), 69.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.5$ Hz, C_{16}), 64.3 (C_9), 47.0 (C_{15}), 39.3 (C_{17}), 21.6 (C_1).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 328 (44), 156 (36), 155 (33), 129 (34), 128 (22), 115 (26), 105 (12), 92 (10), 91 (100), 77 (20), 65 (21).

HRMS: calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NNaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 450.0957; obtained: 450.0957.

***N*-(2-(furan-2-yl)-2-hydroxyethyl)-*N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.22g**



Following General Procedure **2.A**, using 2-Li-furan as the nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (15%).

Formula: C₂₃H₂₃NO₅S

Mass: 425.13 g.mol⁻¹

IR (neat): 3429, 2360, 1598, 1494, 1453, 1330, 1159, 1010 cm⁻¹.

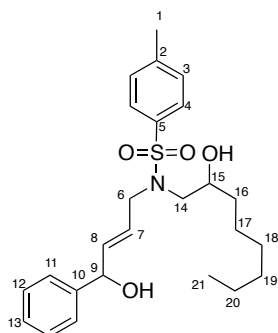
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.34 (s, 1H, H₁₉), 7.33-7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 6.40-6.19 (m, 2H, H₁₇+H₁₈), 5.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₉), 4.96 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.3 Hz, 1H, H₁₅), 4.33-4.05 (m, 2H, H₆), 3.60-3.42 (m, 2H, H₁₄), 2.80 (br s, 1H, -OH), 2.31 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 153.5 (C₁₆), 143.9 (C₅), 142.4 (C₁₉), 140.0 (C₁₀), 135.4 (C₂), 129.6 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₁₁), 128.4 (C₁₃), 127.8 (2C, C₄), 126.5 (2C, C₁₂), 110.5 (C₁₇ or 18), 107.5 (C₁₈ or 17), 87.8 (C₇), 79.6 (C₈), 66.7 (C₁₅), 64.2 (C₉), 51.2 (C₁₄), 38.9 (C₆), 21.5 (C₁).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 212 (13), 184 (21), 172 (15), 155 (52), 126 (90), 110 (31), 92 (13), 91 (100), 84 (16), 81 (10), 69 (10), 68 (14), 67 (13), 65 (33), 56 (58), 55 (92), 54 (10).

HRMS: calcd for C₂₃H₂₃NNaO₅S [M+Na]⁺: 448.1189; obtained: 448.1185.

***(E)*-*N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-*N*-(2-hydroxyoctyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.21b**



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22b** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21b** (46%) obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: C₂₅H₃₅NO₄S

Mass: 445.23 g.mol⁻¹

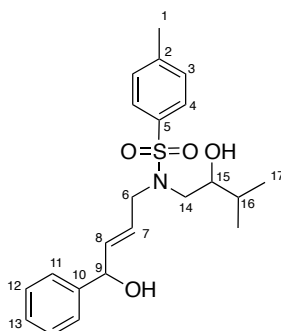
IR (neat): 3405, 2926, 2856, 1598, 1452, 1332, 1155, 1089 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.60 (m, 2H, H₄), 7.35-7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 5.77 (ddd, *J* = 15.3, 6.2, 4.7 Hz, 1H, H₈), 5.67-5.53 (m, 1H, H₇), 5.1 (t_{app}, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₉), 3.92-3.65 (m, 3H, H₆ + H₁₅), 3.14-2.90 (3H, H₁₄ + OH), 2.40 (s, 3H, H₁), 1.34-1.18 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ [143.64, 143.60] (C₅), [142.48, 142.45] (C₂), [137.5, 137.4] (C₈), [136.1, 135.8] (C₁₀), 129.8 (2C), 128.5 (2C), 127.7, 127.33, 127.30, 126.2 (2C), [125.7, 125.5] (C₇), [74.0, 73.95] (C₉), [70.2, 69.9] (C₁₅), [54.1, 53.9] (C₁₄), [51.6, 51.2] (C₆), 34.7, 34.6, 31.8, 29.3, 25.5, 22.6, 21.6 (C₁), 14.1 (C₂₁).

HRMS: calcd for C₂₅H₃₅NNaO₄S [M+Na]⁺: 468.2179; obtained: 468.2176.

(*E*)-*N*-(2-hydroxy-3-methylbutyl)-*N*-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.21c**



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22c** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21c** (52%), obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: C₂₂H₂₉NO₄S

Mass: 403.18 g.mol⁻¹

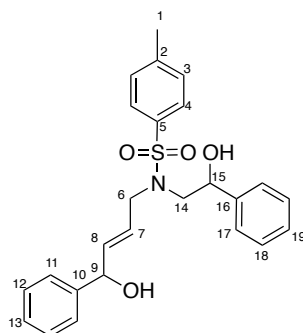
IR (neat): 3462, 2961, 1598, 1452, 1330, 1156, 1090, 995 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₄), 7.38-7.26 (m, 7H, ArH), 5.79 (m, 1H, H₈), 5.63 (m, 1H, H₇), 5.13 (br d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₉), 3.89-3.76 (m, 2H, H₆), 3.53 (m, 1H, H₁₅), 3.14-2.97 (m, 2H, H₁₄), 2.69-2.55 (m, 2H, 2 -OH), 2.42 (s, 3H, H₁), 1.60 (m, 1H, H₁₆), 0.90-0.81 (m, 6H, H₁₇).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ [143.64, 143.62] (C₅), [142.39, 142.36] (C₂), [137.32, 137.30] (C₈), [136.1, 135.8] (C₁₀), 129.8 (2C), 128.6 (2C), 127.8, 127.33, 127.31, 126.16, 126.13, [125.7, 125.5] (C₇), [74.3, 74.2, 74.1, 74.0] (C₉₊₁₅), [52.0, 51.8] (C₆), [51.3, 51.0] (C₁₅), 31.8 (C₁₆), 21.6 (C₁), 18.6 (C_{17a}), 17.3 (C_{17b}).

HRMS: calcd for C₂₂H₂₉NNaO₄S [M+Na]⁺: 426.1709; obtained: 426.1707.

(E)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.21d



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22d** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21d** (57%), obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: C₂₅H₂₇NO₄S

Mass: 437.17 g.mol⁻¹

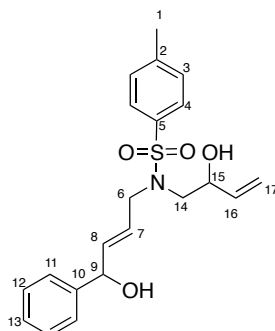
IR (neat): 1598, 1495, 1450, 1342, 1306, 1163, 1089, 1070, 967 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.60 (m, 2H, H₄), 7.38-7.19 (m, 12H, ArH), 5.77 (dd, *J* = 15.3, 6.1 Hz, 1H, H₈), 5.67-5.53 (m, 1H, H₇), 5.1 (m, 1H, H₉), 4.94-4.83 (m, 1H, H₁₅), 3.87 (dd, *J*=15.5, 6.4 Hz, 1H, H₆), 3.78 (ddd, *J*=15.5, 6.4, 3.5 Hz, 1H, H_{6'}), 3.23 (dt, *J*=15.5, 9.2 Hz, 1H, H₁₄), 3.18 (dd, *J* = 20.6, 2.4 Hz, 1H, OH), 3.1 (dt, *J*=14.6, 3.7Hz, 1H, H_{14'}), 2.43-2.37 (m, 3H, H₁), 2.23 (br s, 1H, OH).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C₅), [142.32, 142.27] (C₂), 141.3 (C₁₆), 137.5 (C₈), [136.0 135.9] (C₁₀), 129.8 (2C), [128.72, 128.68] (1C), 128.5 (2C), [128.0, 127.9] (1C), 127.3 (2C), [126.2, 126.1] (1C), [125.98, 125.96] (1C), [125.39, 125.35] (C₇), [74.22, 74.15] (C₉), [72.7, 72.5] (C₁₅), [55.5 55.4] (C₁₄), [51.5, 51.3] (C₆), 21.6 (C₁).

HRMS: calcd for C₂₅H₂₇NNaO₄S [M+Na]⁺: 460.1553; obtained: 460.1549.

(E)-N-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-N-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.21e



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22e** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21e** (49%), obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: C₂₁H₂₅NO₄S

Mass: 387.15 g.mol⁻¹

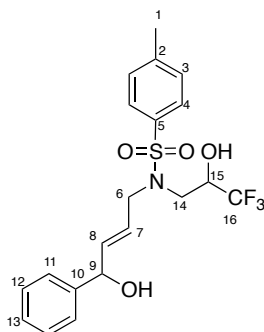
IR (neat): 3480, 2923, 1708, 1598, 1451, 1336, 1222, 1156, 1090, 970 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.38-7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 5.84-5.57 (m, 3H, H₁₆₊₇₊₈), 5.27 (ddt_{app}, *J* = 17.2, 10.3, 1.4 Hz, 1H, H₁₇), 5.18-5.11 (m, 2H, H_{17' + 9}), 4.36-4.25 (m, 1H, H₁₅), 3.95-3.79 (m, 2H, H₆), 3.19-3.00 (m, 2H, H₁₄), 2.82-2.73 (m, 1H, OH), 2.41 (s, 3H, H₁), 2.35 (br s, 1H, OH).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (C₅), [142.32, 142.31] (C₂), [137.4, 137.33] (C₁₆), [136.2, 136.1] (C₁₀), 129.8 (2C), 128.6 (2C), [127.9, 127.87] (C₈), 127.3 (2C), 126.18, 126.16, [125.6, 125.5] (C₇), [116.65, 116.63] (C₁₇), [74.2, 74.1] (C₉), [71.4, 71.2] (C₁₅), [53.5, 53.4] (C₆), [51.4, 51.2] (C₁₄), 21.6 (C₁).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₅NNaO₄S [M+6Na]⁺: 410.1396; obtained: 410.1391.

(E)-N-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)benzenesulfonamide 2.21f



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22f** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21f** (61%), obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: C₂₀H₂₂F₃NO₄S

Mass: 429.12 g.mol⁻¹

IR (neat): 3069, 1599, 1496, 1450, 1340, 1161, 1093, 966 cm⁻¹.

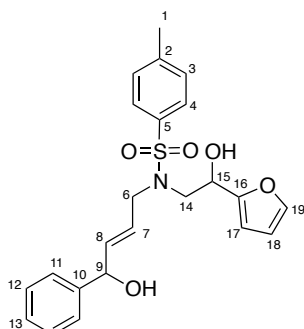
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.38-7.26 (m, 7H, ArH), 5.88-5.77 (m, 1H, H₈), 5.71-5.59 (m, 1H, H₇), 5.17 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₉), 4.25-4.13 (m, 1H, H₁₅), 3.99-3.87 (m, 1H, H_{6a}), 3.83 (dd, *J* = 15.3, 7.0 Hz, 1H, H_{6b}), 3.33-3.23 (m, 2H, H₁₄), 2.43 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.2 (C₅), 142.1 (C₂), [137.9, 137.8] (C₈), [135.3, 135.2] (C₁₀), 130.0, 128.7 (2C), [128.1, 128.0] (1C), 127.3 (2C), 126.1 (2C), [125.0, 124.8] (C₇), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 281.4 Hz, C₁₆), [74.1, 74.0] (C₉), 69.6 (q, *J*_{C-F} = 29.9 Hz, C₁₅), [51.8, 51.6] (C₆), 47.6 (C₁₄), 21.6 (C₁).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 256 (11), 124 (14), 116 (10), 115 (100), 91 (50), 77 (12), 65 (19), 60 (41).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{22}F_3NNaO_4S$ $[M+Na]^+$: 452.1113; obtained: 452.1108.

(E)-N-(2-(furan-2-yl)-2-hydroxyethyl)-N-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.21g



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22g** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21g** (20%).

Formula: $C_{23}H_{25}NO_5S$

Mass: $427.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

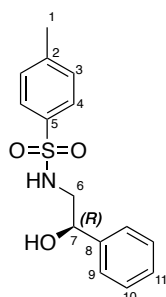
IR (neat): 3451, 2924, 2251, 1598, 1494, 1451, 1328, 1153, 1090, 1067, 1009, 975, 908 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.60 (m, 2H, H_4), 7.37-7.18 (m, 8H, H_{Ar}), 6.40-6.17 (m, 2H, H_{Ar}), 5.77 (m, 1H, H_8), 5.58 (m, 1H, H_7), 5.18-4.70 (m, 3H, $H_{9+15+OH}$), 3.90-3.67 (m, 2H, H_6), 3.53-3.23 (m, 2H, H_{14}), 2.50 (br s, OH), 2.43 (s, 3H, H_1).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ [153.7, 153.4] (C_{16}), [143.8, 143.7] (C_5), 142.4 (C_{Ar}), [142.24, 142.20] (C_8), 137.4 (C_{Ar}), 136.7 (C_{10}), 135.9 (C_2), 129.8 (2C), 128.6 (2C), 127.8 (C_{13}), 127.3, 127.1, 126.2 (2C), [125.45, 125.39] (C_7), [110.5, 107.3] (C_{Ar}), [74.10, 74.07] (C_9), [68.8, 66.5] (C_{15}), 52.1 (C_{14}), [51.31, 51.25] (C_6), 21.5 (C_1).

HRMS: calcd for $C_{23}H_{25}NNaO_5S$ $[M+Na]^+$: 450.1345; obtained: 450.1342.

(R)-N-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.25



Synthesized according to a reported procedure¹⁷⁰, (*R*)-Methylmandelate (1g, 6.02 mmol) was stirred in methanolic ammonia (10 mL) at rt overnight. Evaporation of excess ammonia led to

¹⁷⁰ Agric. Biol. Chem., 53 (1), 165-174, 1989

the corresponding mandelamide **2.23** (850 mg, 5.6 mmol, 93%) which was solubilized in THF (20 mL) and added to a suspension of LiAlH₄ (729 mg, 19 mmol, 3.4 equiv.) in THF (35 mL). The resulting suspension was heated at 70 °C and, after 2 h the mixture was cooled to 0 °C before careful quench with H₂O (800 μ L), NaOH (1M, 1.6 mL) and H₂O (2.4 mL). The suspension was filtered on a sintered funnel and the filtrate was concentrated under vacuum to afford the crude amino-alcohol **2.24** (73%) which was taken up in CH₂Cl₂ and reacted with TsCl (937 mg, 4.9 mmol) and Et₃N (1.14 mL, 8.19 mmol). The mixture was stirred at rt overnight. The reaction medium was then diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with H₂O and brine. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography over silica gel (eluent = PE/AcOEt 60:40) to afford (*R*)-**2b** as a white solid (290 g, 1 mmol, 17% over 3 steps).

Formula: C₁₅H₁₇NO₃S

Mass: 291.09 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 56-58 °C

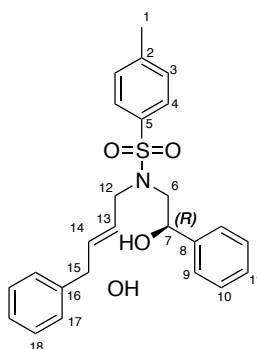
α [D] = - 66.0 (*c*=1, CHCl₃), litt. -70.5

IR (neat): 3459, 3278, 3032, 2923, 1598, 1494, 1453, 1402, 1322, 1290, 1154, 1091, 1063 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.33-7.21 (m, 7H, H₃+H_{Ar}), 5.49-5.35 (m, 1H, NH), 4.82-4.72 (m, 1H, H₇), 3.24-3.15 (m, 1H, H_{6a}), 3.00 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH), 3.04-2.94 (m, 1H, H_{6b}), 2.40 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (C₅), 140.9 (C₂), 136.7 (C₈), 129.8 (2C, C₄), 128.6 (2C, C₃), 128.1 (C₁₁), 127.1 (2C, C₉), 125.9 (2C, C₁₀), 72.8 (C₇), 50.3 (C₆), 21.6 (C₁).

***N*-((*R*)-2-hydroxy-2-phenylethyl)-*N*-((*E*)-4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**2R**)-2.21d**

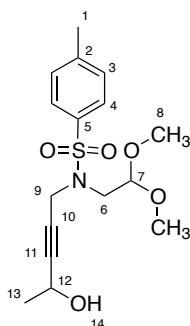


To a solution of **2.25** (290 mg, 0.99 mmol) in MeCN (100 mL), was added propargyl bromide (70% pure, 0.33 mL, 1.8 equiv) and K₂CO₃ (413 mg, 3 equiv) and the mixture was heated at 70 °C for 3 h. The mixture was cooled and filtered over Celite[®] eluting with CH₂Cl₂ to give propargylated amide (325 mg, 99%) which was used without further purification. The crude

product (286 mg) was taken up in dry THF (10 mL) and the solution was cooled to -78 °C. A solution of *n*-BuLi in hexanes (2 M, 955 uL, 2.2 equiv) was added and the mixture stirred at -78 °C for 1 hour before warming to rt and adding benzaldehyde (105 uL, 1.2 equiv). The medium was stirred at rt for 2 hours, then quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine and the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified over silica gel (PE/AcOEt 70:30) to afford the propargylic alcohol (171 mg, 45%) which was reduced to the allylic alcohol **2.21d** following General Procedure **2.B** to afford the product with 12% yield over three steps.

Spectral data matched those of racemic-**2.21d**.

N*-(2,2-dimethoxyethyl)-*N*-(4-hydroxypent-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.15b*



To a solution of previous propargyl amine (1 g, 3.35 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL), was added *n*-BuLi (2.5 M, 1.61 mL, 4 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. acetaldehyde (377 uL, 6.7 mmol, 2 equiv) was then added and the mixture was heated to rt and stirred for 30 min before being quenched by NH₄Cl sat sol. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine and the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography using Et₃N-deactivated silica (PE/AcOEt 70:30) to give the product as a colorless oil (500 mg, 67%).

Formula: C₁₆H₂₃NO₅S

Mass: 341.13 g.mol⁻¹

IR (neat): 3438, 1733, 1337, 1158, 1127, 1066 cm⁻¹.

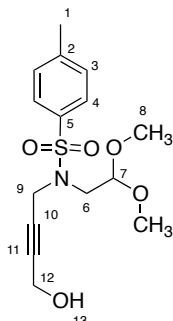
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 4.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₇), 4.24-4.14 (m, 3H, H₉₊₁₂), 4.35 (m, 2H, H₉), 3.37 (s, 6H, H₈), 3.21 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H₆), 2.37 (s, 3H, CH₃), 1.91 (br s, 1H, H₁₄), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₁₃).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C₅), 136.2 (C₂), 129.6 (2C, C₃), 127.9 (2C, C₄), 104.5 (C₇), 87.6 (C₁₁), 77.1 (C₁₀), 57.9 (C₁₂), 54.9 (2C, C₈), 47.8 (C₆), 38.5 (C₉), 24.0 (C₁₃), 21.6 (C₁).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 264 (8), 133 (11), 132 (77), 131 (14), 130 (57), 129 (23), 117 (10), 115 (19), 106 (36), 104 (100), 103 (12), 91 (53), 78 (12), 77 (18), 65 (15), 51 (9).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₃NNaO₅S [M+Na]⁺: 364.1189; obtained: 364.1188.

***N*-(2,2-dimethoxyethyl)-*N*-(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.15c**



To a solution of previous propargyl amine (1 g, 3.35 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL), was added *n*-BuLi (2,37 M, 1.70 mL, 4 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. paraformaldehyde (202 mg, 6.7 mmol, 2 equiv) was then added and the mixture was heated to rt and stirred for 30 min before being quenched by NH₄Cl sat sol. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine and the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography using Et₃N-deactivated silica (PE/AcOEt 70:30) to give the product as a colorless oil (800 mg, 73%).

Formula: C₁₅H₂₁NO₅S

Mass: 327.11 g.mol⁻¹

IR (neat): 344, 1337, 1157, 1122, 1065, 658 cm⁻¹.

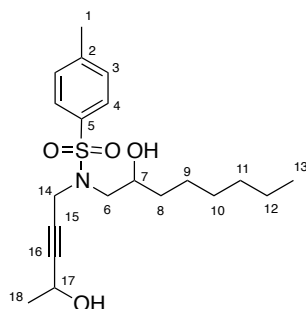
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 4.54 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₇), 4.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, H₉), 3.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, H₁₂), 3.40 (s, 6H, H₈), 3.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H₆), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.91 (br s, 1H, H₁₄).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (C₅), 136.0 (C₂), 129.5 (2C, C₃), 127.9 (2C, C₄), 104.3 (C₇), 83.8 (C₁₁), 78.8 (C₁₀), 54.7 (2C, C₈), 50.6 (C₆), 47.8 (C₉), 38.5 (C₁₂), 21.5 (C₁).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 155 (4), 108 (3), 91 (29), 75 (100), 65 (16), 53 (8).

HRMS: calcd for C₁₅H₂₁NNaO₅S [M+Na]⁺: 350.1032; obtained: 350.1027.

***N*-(2-hydroxyoctyl)-*N*-(4-hydroxypent-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.22h**



Following General Procedure 2.A, using HexylMgBr as the nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (43%), obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: C₂₀H₃₁NO₄S

Mass: 381.20 g.mol⁻¹

IR (neat): 3267, 2928, 1435, 1343, 1157, 1073, 917, 657 cm⁻¹.

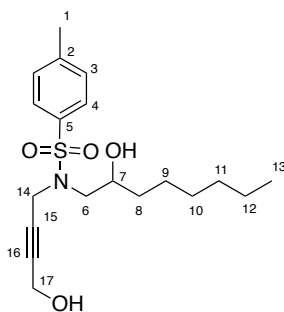
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 4.32-4.22 (m, 2H, H₁₄₊₇), 4.19-4.10 (m, 1H, H_{14'}), 3.84 (quint_{app}, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₇), 3.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₆), 2.62 (s br, 1H, -OH), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.16 (br s, 1H, -OH), 1.49-1.40 (m, 2H, H₈), 1.36-1.24 (m, 8H, H₉₊₁₀₊₁₁₊₁₂), 0.90-0.85 (m, 3H, H₁₃).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (C₅), 135.6 (C₂), 129.6 (C₃), 127.9 (C₄), 87.8 (C₁₅), 87.8 (C₁₆), 69.9 (C₇), 57.9 (C₁₇), 52.9 (C₆), 38.6 (C₁₄), 34.6 (C₈), 31.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.9 (C₁₈), 22.6 (CH₂), 21.5 (C₁), 14.1 (C₁₃).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 208 (84), 110 (27), 92 (13), 91 (49), 82 (16), 69 (100), 68 (34), 67 (28), 65 (49), 64 (15), 57 (29), 56 (16), 55 (89).

HRMS: calcd for C₂₀H₃₂NO₄S [M+H]⁺: 382.2041; obtained: 382.2047.

***N*-(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)-*N*-(2-hydroxyoctyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.22i**



Following General Procedure 2.A, using HexylMgBr as the nucleophile, the product was obtained as a colorless oil (39%), obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: C₁₉H₂₉NO₄S

Mass: 367.18 g.mol⁻¹

IR (neat): 3399, 2927, 1331, 1157, 1089, 1011, 914, 658 cm⁻¹.

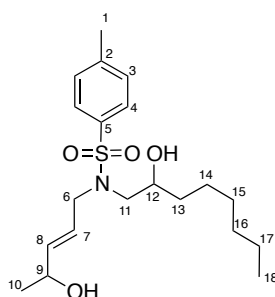
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_4), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_3), 4.29 (dt, $J = 18.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{14}), 4.15 (dt, $J = 18.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{14}), 4.01 (m, 2H, H_{17}), 3.85 (m, 1H, H_7), 3.17-3.12 (m, 2H, H_6), 2.61 (br s, 1H, -OH), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.99 (br s, 1H, -OH), 1.49-1.40 (m, 2H, H_8), 1.36-1.24 (m, 8H, $\text{H}_{9+10+11+12}$), 0.90-0.85 (m, 3H, H_{13}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (C_5), 135.5 (C_2), 129.5 (C_3), 127.9 (C_4), 84.1 (C_{15}), 78.9 (C_{16}), 70.0 (C_7), 53.1 (C_6), 50.6 (C_{17}), 38.8 (C_{14}), 34.6 (C_8), 31.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 21.5 (C_1), 14.1 (C_{13}).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 349 (13), 195 (15), 194 (100), 98 (13), 96 (32), 91 (19), 69 (31), 68 (12), 57 (17), 55 (48), 54 (8).

HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.1890; obtained: 368.1893.

(E)-N-(2-hydroxyoctyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.21h



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22h** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21h** (30%), obtained as a mixture of diastereoisomers.

Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$

Mass: $383.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3375, 2927, 2857, 1598, 1452, 1333, 1156, 1090, 1064, 1020 cm^{-1} .

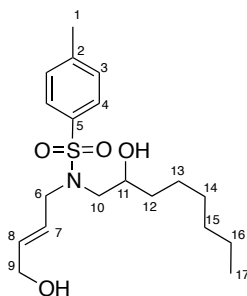
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_3), 5.65 (ddd, $J = 15.5, 5.8, 4.6$ Hz, 1H, H_8), 5.58 (m, 1H, H_7), 4.24 (m, 2H, H_9), 3.90-3.75 (m, 3H, H_{6+12}), 3.13-2.97 (m, 2H, H_{11}), 2.69 (br s, 1H, OH), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.77 (br s, 1H, OH), 1.42-1.35 (m, 2H, H_{12}), 1.33-1.23 (m, 8H, $\text{H}_{13+14+15+16}$), 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_{10}), 0.92-0.83 (m, 3H, H_{17}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6 (C_5), [139.2, 139.1] (C_8), [136.3, 136.1] (C_2), 129.8 (2C, C_4), 127.4 (2C, C_3), [124.5, 124.3] (C_7), [70.1, 69.9] (C_{12}), [67.8, 67.7] (C_9), [54.14, 54.05] (C_{11}), [51.5, 51.] (C_6), [34.70, 34.67] (C_{13}), 31.8, 29.3, 25.5, [23.09, 23.05] (C_{10}), 22.6 (C_1), 21.6 (C_{18}).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 268 (10), 251 (11), 210 (17), 184 (10), 157 (15), 155 (99), 115 (18), 114 (62), 97 (24), 96 (66), 92 (27), 91 (100), 70 (12), 69 (53), 68 (55), 67 (12), 65 (15), 55 (39).

HRMS: calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 406.2022; obtained: 406.2023.

(E)-N-(4-hydroxybut-2-en-1-yl)-N-(2-hydroxyoctyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.21i



Following General Procedure **2.B**, propargylic alcohol **2.22i** was reduced to the corresponding allylic alcohol **2.21i** (47%).

Formula: C₁₉H₃₁NO₄S

Mass: 369.20 g.mol⁻¹

IR (neat): 3381, 2926, 2856, 1598, 1452, 1332, 1155, 1089, 996 cm⁻¹.

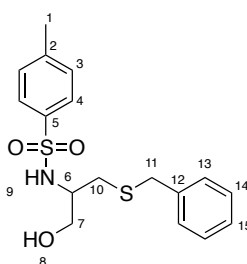
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 5.77 (dt, *J* = 15.4, 5.3, 1.2 Hz, 1H, H₈), 5.58 (dt, *J* = 15.5, 6.6, 1.6 Hz, 1H, H₇), 4.08 (br d, *J* = 4.6 Hz, 2H, H₉), 3.83-3.763 (m, 1H, H₁₁), 3.08-2.99 (m, 2H, H₁₀), 2.60 (br s, 1H, OH), 2.43 (s, 3H, H₁), 1.77 (br s, 1H, OH), 1.44-1.35 (m, 2H, H₁₂), 1.35-1.21 (m, 8H, H₁₃₊₁₄₊₁₅₊₁₆), 0.92-0.82 (m, 3H, H₁₇).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 142.4 (C₅), 135.0 (C₂), 132.9 (C₈), 128.6 (2C, C₄), 127.4 (2C, C₃), 124.9 (C₇), 68.9 (C₁₁), 61.3 (C₉), 52.9 (C₁₀), 50.2 (C₆), 33.5 (C₁₂), 30.6, 28.1, 24.3, 21.4, 20.3 (C₁), 12.9 (C₁₇).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 254 (9), 184 (39), 156 (11), 155 (61), 115 (12), 100 (100), 97 (15), 92 (23), 91 (79), 82 (30), 65 (12), 55 (55).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₂NO₄S [M+H]⁺: 370.2046; obtained: 370.2047.

N-(1-(benzylthio)-3-hydroxypropan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.26¹⁰⁰



Following General Procedure **2.C** starting with *S*-Benzyl cysteine, **2.26** was obtained as a white solid (37%).

Formula: C₁₇H₂₁NO₃S₂

Mass: 351.10 g.mol⁻¹

IR (neat): 3270, 1597, 1494, 1453, 1322, 1305, 1292, 1158, 1092, 1019, 959 cm⁻¹.

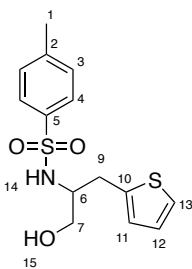
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.35-7.15 (m, 7H, H₃), 5.19 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₉), 3.66-2.54 (m, 2H, H₇), 3.50 (d_{AB}, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{11a}), 3.42 (d_{AB}, *J*

= 13.5 Hz, 1H, H_{11b}), 3.29 (m, 1H, H₆), 2.54 (dd_{AB}, *J* = 13.8, 6.5 Hz, 1H, H_{10a}), 2.49 (dd_{AB}, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H, H_{10a}), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.15 (br s, 1H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C₅), 137.5 (C₁₂), 137.0 (C₂), 129.8 (2C, C₃), 128.8 (2C, C₁₃), 128.7 (2C, C₁₄), 127.3 (C₄), 63.4 (C₇), 53.9 (C₆), 36.3 (C₁₁), 32.8 (C₁₀), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 214 (41), 196 (12), 155 (36), 138 (8), 692 (9), 91 (100), 65 (14).

***N*-(1-Hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.27**



Following **General Procedure 2.C** starting with 2-amino-3-(thiophen-2-yl)propanoic acid, **2.27** was obtained as a white solid (53%).

Formula: C₁₄H₁₇NO₃S₂

Mass: 311.42 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 115-116 °C

IR (neat): 3500, 3277, 2924, 1598, 1494, 1436, 1321, 1290, 1154, 1090, 1047, 1027, 975 cm⁻¹.

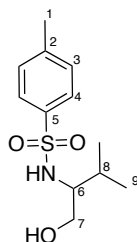
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 1.06 Hz, 1H, H₁₃), 6.85 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H₁₂), 6.69 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H, H₁₃), 5.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₄, NH), 3.68-3.51 (m, 2H, H₇), 3.45 (m, 1H, H₆), 2.98 (dd_{AB}, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H, H_{9a}), 2.92 (dd_{AB}, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 1H, H_{9b}), 2.41 (s, 3H, H₁), 2.38 (m, 1H, H₁₅, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C_q), 138.7 (C₁₀), 137.0 (C_q), 129.8 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 126.6 (2C, C₁₂₊₁₁), 124.6 (C₁₃), 63.6 (C₇), 56.4 (C₆), 31.7 (C₉), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 215 (10), 214 (93), 157 (18), 155 (81), 97 (32), 91 (100), 65 (18).

HRMS: Calcd for C₁₄H₁₈NO₃S₂ [M+H]⁺: 312.0723, Found: 312.0722.

***N*-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.29¹⁷¹**



¹⁷¹ Liu, H. *et al.* Org. Lett. **2016**, 18, 3774-3777.

Synthesized according to a reported procedure¹⁷², to a solution of (*DL*)-valine (5 g, 42.7 mmol, 1 equiv) in aq. NaOH (2M, 21 mL, 2 equiv) at 0 °C was added and TsCl (8.5g, 1.04 equiv) followed by diisopropylethylamine (DIPEA, 7.8 mL, 1.1 equiv) and acetone (25 mL). The resulting yellow solution was stirred at rt overnight. The reaction mixture was washed with Et₂O and the organic phase extracted with NaOH (2M). The combined basic aqueous phases were cooled to 0 °C and acidified to pH 1 with concentrated HCl. The precipitate (9 g) was collected by filtration and washed with brine, H₂O and EtOH.

A solution of the resulting off-white solid in Et₂O/THF (240 mL, 1:1) was cannulated over a suspension of LiAlH₄ (3.8 g, 3 equiv) in Et₂O (120 mL) at 0 °C. The suspension was refluxed for 1.5 h. The reaction mixture was then cooled to -10 °C and aq. NaOH (1M, 40 mL) was carefully added. The resulting suspension was filtered over Celite[®]. The filtrate was acidified to pH 5 with HCl (2M) and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the *N*-Ts amino-alcohol (7.2g, 28 mmol, 84%) as a white solid.

Formula: C₁₂H₁₉NO₃S

Mass: 257.11 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 88-90 °C

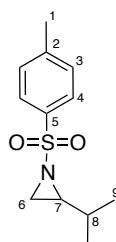
IR (neat): 3500, 3285, 2963, 1599, 1444, 1320, 1300, 1288, 1158, 1094, 1079, 1041, 988, 964, 908 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 5.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 3.58 (dd_{AB}, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H, H_{7a}), 3.53 (dd_{AB}, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H, H_{7b}), 3.03 (m, 1H, H₆), 2.91 (br s, 1H, OH), 2.41 (s, 3H, H₁), 1.84-1.73 (m, 1H, H₆), 0.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, H_{9a}), 0.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, H_{9b})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C_q), 137.8 (C_q), 129.6 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 62.8 (C₇), 61.1 (C₆), 29.3 (C₈), 21.5 (C₁), 19.1 (C_{9a}), 18.5 (C_{9b}).

MS (EI) *m/z* (abundance): 227 (10), 226 (70), 214 (14), 157 (9), 155 (74), 92 (10), 91 (100), 70 (9), 65 (17).

2-isopropyl-1-tosylaziridine¹⁷³ 2.30a



¹⁷² Berry, M. B.; Craig, D. *Synlett* **1992**, 1, 41-44

¹⁷³ Boultonwood, T.; Bull, J.A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2740-2743.

Following **General Procedure 2.D**, starting from **2.29**, **2.30a** was obtained as a white solid (53%).

Formula: C₁₂H₁₇NO₂S

Mass: 239.10 g.mol⁻¹

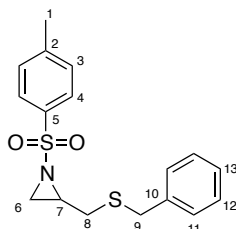
IR (neat): 2964, 1598, 1467, 1655, 1306, 1296, 1160, 1091, 940, 890 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₄), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₃), 2.61 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{6a}), 2.51 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 7.5, 4.6 Hz, H₇), 2.44 (s, 3H, H₁), 2.1 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H_{6b}), 1.47-1.36 (m, 1H, H₈), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{9a}), 0.80 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{9b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C_q), 135.2 (C_q), 129.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 46.3 (C₇), 32.7 (C₆), 30.1 (C₈), 21.6 (C₁), 19.5 (C_{9a}), 19.1 (C_{9b}).

MS (EI) *m/z*: 239 (0.02), 91 (20), 85 (6), 84 (100), 67 (6), 65 (11), 57 (6), 56 (21), 55 (32).

2-((benzylthio)methyl)-1-tosylaziridine 2.30b



Following **General Procedure 2.D**, starting from **2.26**, **2.30b** was obtained as a white solid (61%).

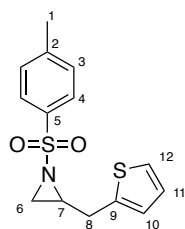
Formula: C₁₇H₁₉NO₂S₂

Mass: 333.09 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 7.31-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 3.65 (s, 2H, H₉), 2.93 (m, 1H, H₇), 2.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{8a}), 2.53-2.39 (m, 5H, H₆₊₁), 2.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_{8b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (C₅), 137.7 (C₂), 134.8 (C₁₀), 129.8 (2C, C₄), 129.0 (2C, C₁₁), 128.6 (2C, C₁₂), 128.1 (2C, C₃), 127.2 (C₁₃), 39.8 (C₇), 35.9 (C₉), 33.0 (C₈), 31.5 (C₆), 21.7 (C₁).

2-(thiophen-2-ylmethyl)-1-tosylaziridine 2.30c



Following **General Procedure 2.D**, starting from **2.27**, **2.30c** was obtained as a white solid (53%).

Formula: C₁₄H₁₅NO₂S₂

Mass: 293.05 g.mol⁻¹

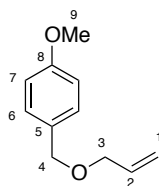
IR (neat): 1597, 1320, 1305, 1292, 1185, 1158, 1090, 969 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 7.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 6.83 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H₁₁), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₁₀), 3.03-2.93 (m, 3H, H₇₊₆), 2.70 (m, 1H, H_{8a}), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.17 (m, 1H, H_{8b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.5 (C₅), 138.6 (C₂), 129.7 (2C, C₄), 127.9 (2C, C₃), 126.9 (C₁₁), 125.8 (C₁₀), 124.2 (C₁₂), 40.7 (C₇), 32.9 (C₈), 31.7 (C₆), 21.7 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 214 (40), 196 (11), 155 (35), 92 (9), 91 (100), 65 (14).

1-((allyloxy)methyl)-4-methoxybenzene 2.31



To a solution of *p*-methoxybenzyl alcohol (3 g, 21.7 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C was added NaH (60% in mineral oil, 1.3 g, 1.5 equiv) and the mixture was stirred warmed to rt and stirred for 1 h before addition of allyl bromide (2.46 mL, 1.3 equiv). After completion, the mixture was quenched with water and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The oily residue was purified by flash chromatography to afford **2.31** as a colorless oil (3.74 g, 97%).

Formula: C₁₁H₁₄O₂

Mass: 178.10 g.mol⁻¹

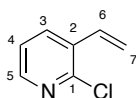
IR (neat): 2930, 2837, 1612, 1512, 1463, 1301, 1245, 1173, 1078, 1034 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₄), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₃), 5.93 (m, 1H, H₂), 5.37-5.13 (m, 2H, H₁), 4.44 (m, 2H, H₄), 4.02-3.97 (m, 2H, H₃), 3.29 (m, 1H, H₆), 2.54 (dd_{AB}, *J* = 13.8, 6.5 Hz, 1H, H_{10a}), 2.49 (dd_{AB}, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H, H_{10a}), 3.78 (s, 3H, H₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C₈), 134.9 (C₁), 130.4 (C₅), 129.4 (2C, C₇), 117.0 (C₁), 113.8 (2C, C₆), 71.8 (C₄), 70.9 (C₃), 55.2 (C₉).

MS (EI) *m/z* (abundance): 178 (M⁺, 6), 136 (45), 135 (24), 122 (21), 121 (100), 109 (10), 91 (9), 78 (13), 77 (22).

2-chloro-3-vinylpyridine **2.32**



To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (20.2 g, 2 equiv) in dry THF (100 mL) at -30 °C was added NaH (2.15 g, 1.9 equiv). The mixture was stirred at -30 °C then cooled to -78 °C before addition of 2-chloropyridine-3-carboxaldehyde (4 g, 28.3 mmol) as a solution in THF (20 mL). The solution was warmed to rt over an hour upon which full conversion was obtained. The mixture was quenched with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The oily residue was purified by flash chromatography using Pentane/Et₂O (90:10) as the eluent to afford **2.32** (1.2 g, 30%)

Formula: C₇H₆ClN

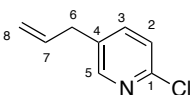
Mass: 139.60 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, *J* = 4.6, 2.0 Hz, 1H, H₅), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H, H₃), 7.22 (dd, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H, H₄), 7.02 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H, H₆), 5.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{7a}), 5.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{7b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (C₅), 148.8 (C₁), 135.0 (C₃), 132.4 (C₂), 132.1 (C₆), 122.8 (C₄), 118.8 (C₇).

MS (EI) *m/z* (abundance): 141 (27), 139 (88), 104 (100), 103 (22), 78 (23), 77 (50), 76 (35), 51 (50), 50 (31).

5-allyl-2-chloropyridine **2.33**¹⁷⁴



To a solution of 5-bromo-2-chloropyridine (1 g, 5.2 mmol) in THF (1 mL) at -15 °C was added *i*PrMgCl.LiCl (1.3 M, 5.6 mL, 1.4 equiv) and the mixture was stirred at this temperature for 2 hours. Allyl bromide (543 μL, 1.2 equiv) was then added and the medium was warmed to rt over 2 hours. The solution was quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl, extracted with AcOEt and the organic phase washed with water dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The oily residue was purified by flash chromatography using PE/AcOEt (90:10) as an eluent to afford **2.33** as a colorless oil (491 mg, 62%)

Formula: C₈H₈ClN

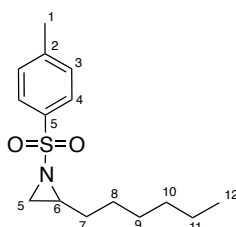
Mass: 153.03 g.mol⁻¹

¹⁷⁴ Spring, D.R. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 12479-12483.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (br d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₅), 7.47 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H, H₃), 7.25 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₂), 5.91 (m, 1H, H₇), 5.17-5.05 (m, 2H, H₈), 3.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.7 (C₅), 149.3 (C₁), 139.4 (C₃), 135.5 (C₂), 134.2 (C₄), 123.9 (C₇), 117.2 (C₈), 36.3 (C₆).

2-hexyl-1-tosylaziridine 2.30d¹⁷⁵



Following **General Procedure 2.E**, from 1-octene, **2.30d** was obtained (71%) as an oil.

Formula: C₁₅H₂₃NO₂S

Mass: 281.14 g.mol⁻¹

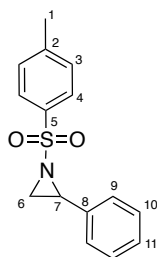
IR (neat): 2927, 2857, 1597, 1455, 1322, 1159, 1091, 930, 815, 714, 695, 662 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₄), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₃), 2.75 – 2.67 (m, 1H, H₇), 2.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{6a}), 2.45 (s, 3H, H₁), 2.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{6b}), 1.56 – 1.48 (m, 1H, H_{8a}), 1.38 – 1.27 (m, 1H, H_{8b}), 1.27 – 1.11 (m, 8H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C₅), 135.2 (C₂), 129.6 (2C, C₃), 128.0 (2C, C₄), 40.5 (C₆), 33.8 (C₅), 31.6, 31.3 (C₇), 28.7, 26.7, 22.4, 21.6 (C₁), 14.0 (C₁₂).

MS (EI) *m/z*: 282 (2), 252 (5), 238 (10), 212 (20), 184 (30), 172 (25), 155 (60), 126 (95), 110 (40), 91 (100), 65 (35), 56 (55), 55 (90).

2-phenyl-1-tosylaziridine 2.30e¹⁷⁶



Following **General Procedure 2.E**, from styrene, **2.30e** was obtained (58%) as an oil.

Formula: C₁₅H₁₅NO₂S

Mass: 273.08 g.mol⁻¹

IR (neat): 3033, 1597, 1496, 1460, 385, 1322, 1291, 1190, 1158, 1093, 1019, 906 cm⁻¹.

¹⁷⁵ {Citation}

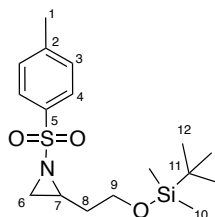
¹⁷⁶ Johnson, J. A.; Petersen, B. M.; Kormos, A.; Echeverría, E.; Chen, Y.-S.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10293–10298.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.39-7.15 (m, 7H, H₃+H_{Ar}), 3.77 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 1H, H₇), 2.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{6a}), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_{6b})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.7 (C₅), 135.1 (C₆), 135.0 (C₈), 129.8 (2C, C₄), 128.6 (2C), 128.3 (C₁₁), 128.0 (2C, C₃), 126.6 (2C), 41.1 (C₇), 36.0 (C₆), 21.7 (C₁).

MS (EI) *m/z*: 273 (6), 118 (88), 117 (9), 92 (8), 91 (100), 65 (20).

2-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-1-tosylaziridine 2.30f



Following **General Procedure 2.E**, from *O*-TBS butenol, **2.30f** was obtained (20%) as an oil.

Formula: C₁₇H₂₉NO₃SSi

Mass: 355.16 g.mol⁻¹

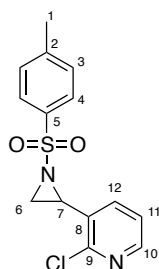
IR (neat): 2954, 2928, 2857, 1598, 1741, 1326, 1254, 1163, 1093, 1049 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.80 (m, 2H, H₄), 7.36-7.31 (m, 2H, H₃), 3.55-3.44 (m, 2H, H₉), 2.84 (m, 1H, H₇), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{6a}), 2.45 (s, 3H, H₁), 2.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{6b}), 1.74 (m, 1H, H_{8a}), 1.55 (m, 1H, H_{8b}), 0.86 (s, 9H, H₁₂), 0.0 (s, 6H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C₅), 135.1 (C₂), 129.6 (2C, C₄), 128.0 (2C, C₃), 360.3 (C₉), 38.0 (C₇), 34.6 (C₈), 33.5 (C₆), 25.8 (C₁₂), 21.6 (C₁), 18.2 (C₁₁), -5.5 (C₁₀).

MS (EI) *m/z*: 298 (17), 269 (19), 268 (100), 155 (11), 149 (12), 91 (37), 75 (20), 73 (35), 59 (14).

2-chloro-3-(1-tosylaziridin-2-yl)pyridine 2.30g



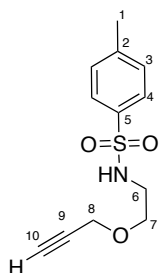
Formula: C₁₄H₁₃ClN₂O₂S

Mass: 308.04 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H, H₁₀), 7.91-7.85 (m, 2H, H₄), 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H₁₂), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₃), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.98 (dd, *J* = 7.2, 4.3 Hz, 1H, H₇), 3.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{6a}), 2.45 (s, 3H, H₁), 2.20 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_{6b}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.4 (C_9), 149.1 (C_{10}), 145.2 (C_5), 136.6 (C_{12}), 134.1 (C_2), 130.3 (C_8), 130.0 (2C , C_3), 128.1 (2C , C_4), 122.8 (C_{11}), 37.9 (C_7), 35.7 (C_6), 21.5 (C_1).

4-methyl-*N*-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethyl)benzenesulfonamide 2.34a



Following **General Procedure 2.F**, starting with *N*-Ts aizirine **2.34a** was obtained as an oil (39%).

Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

Mass: 253.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3260, 2922, 1597, 1453, 1417, 1319, 1159, 1114, 1084, 1038, 815, 705, 666 cm^{-1} .

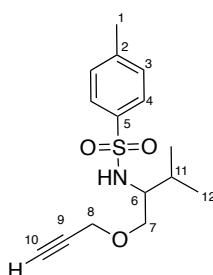
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_3), 4.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 4.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H_8), 3.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, H_7), 3.15 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H, H_6), 2.43 (s, 4H, H_1 and H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C_5), 136.9 (C_2), 129.7 (2C , C_3), 127.1 (2C , C_4), 79.0 (C_9), 75.0 (C_{10}), 68.1 (C_6), 58.3 (C_8), 42.8 (C_7), 21.5 (C_1).

MS (EI) m/z : 226 (1), 214 (1), 184 (40), 171 (5), 155 (70), 139 (2), 98 (45), 91 (100), 69 (5), 65 (30), 51 (2).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.0665, Found: 276.0663.

4-methyl-*N*-(3-methyl-1-(prop-2-yn-1-yloxy)butan-2-yl)benzenesulfonamide 2.34b



Following **General Procedure 2.F**, starting from **2.30a**, **2.34b** was obtained as an oil (quant.).

Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$

Mass: 295.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3274, 2963, 1598, 1440, 1323, 1289, 1158, 1090, 1036 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_4), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_3), 4.80 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, NH), 3.99 (dd, 1H, $J = 15.8, 2.5$ Hz, H_{8a}), 3.92 (dd, 1H, $J = 15.8, 2.5$ Hz, H_{8b}), 3.49 (dd, $J = 9.5, 3.8$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.23 (dd, $J = 9.5, 4.6$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.15-3.07 (m, 1H,

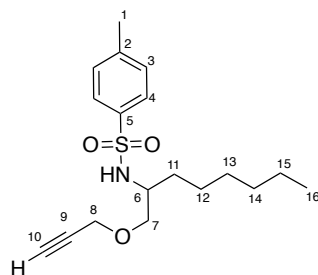
H₆), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.38 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₁₀), 1.94-1.80 (m, 1H, H₁₁), 0.88-0.82 (m, 6H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C₅), 138.2 (C₂), 129.5 (2C, C₃), 127.2 (2C, C₄), 79.2 (C₁₀), 74.7 (C₉), 69.2 (C₇), 58.7 (C₆), 58.3 (C₈), 29.7 (C₁₁), 21.5 (C₁), 19.0 (C_{12a}), 18.6 (C_{12b}).

MS (EI) *m/z*: 227 (13), 226 (100), 155 (55), 154 (13), 139 (18), 92 (9), 91 (95), 65 (16).

HRMS: Calcd for C₁₅H₂₁NNaO₃S [M+Na]⁺: 318.1134, Found: 318.1137.

4-methyl-*N*-(1-(prop-2-yn-1-yloxy)octan-2-yl)benzenesulfonamide 2.34c



Following **General Procedure 2.F**, starting from **2.30d**, **2.34c** was obtained as an oil (72%).

Formula: C₁₈H₂₇NO₃S

Mass: 337.48 g.mol⁻¹

IR (neat): 3294, 2929, 1431, 1332, 1303, 1156, 1092, 814, 664 cm⁻¹.

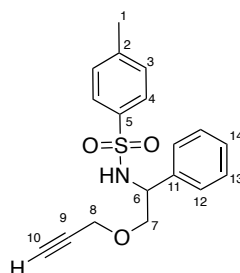
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₄), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₃), 4.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 4.01 (ddd, *J* = 23.2, 15.9, 2.6 Hz, 2H, H₈), 3.45 – 3.40 (m, 1H, H_{7a}), 3.35 – 3.27 (m, 2H, H_{7b} and H₆), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.40 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁₀), 1.52 – 1.39 (m, 2H, H₁₁), 1.28 – 1.11 (m, 8H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C_q), 138.1 (C_q), 129.6 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 79.2 (C₁₀), 74.8 (C₉), 71.2 (C₇), 58.49 (C₈), 53.4 (C₆), 32.3 (C₁₁), 31.6, 28.9, 25.5, 22.5, 21.5 (C₁), 14.1 (C₁₆).

MS (EI) *m/z*: 338 (1), 268 (80), 252 (1), 224 (1), 210 (1), 184 (10), 155 (60), 139 (10), 112 (5), 91 (100), 65 (20), 55 (5).

HRMS: Calcd for C₁₈H₂₇NNaO₃S [M+Na]⁺: 360.1603, Found: 360.1600.

4-methyl-*N*-(1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethyl)benzenesulfonamide 2.34d



Following **General Procedure 2.F**, starting from **2.30e**, **2.34d** was obtained as an oil (42%).

Formula: C₁₈H₁₉NO₃S

Mass: 329.11 g.mol⁻¹

IR (neat): 3275, 1598, 1495, 1454, 1323, 1156, 1088, 1054, 959 cm^{-1} .

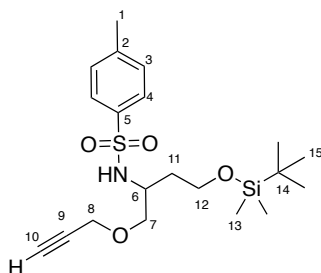
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.24-7.13 (m, 7H, H_{Ar}), 5.27 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, NH), 4.52-4.43 (m, 1H, H_6), 4.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_8), 3.69 – 3.56 (m, 2H, H_7), 2.44-2.40 (m, 1H, H_{10}), 2.37 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.2 (C_5), 137.6 (C_2), 137.2 (C_{11}), 129.4 (2C, C_3), 128.4 (2C, C_{12}), 127.9 (C_{14}), 127.3 (2C, C_4), 127.2 (2C, C_{13}), 78.8 (C_{10}), 75.3 (C_9), 72.4 (C_7), 58.3 (C_8), 57.1 (C_6), 21.5 (C_1).

MS (EI) m/z : 329 (0.1), 261 (16), 260 (100), 155 (59), 104 (10), 92 (8), 91 (97), 77 (7), 65 (16).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 352.0978, Found: 352.0975.

***N*-(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(prop-2-yn-1-yloxy)butan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.34e**



Following **General Procedure 2.F**, starting from **2.30f**, **2.34e** was obtained as an oil (25%).

Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SSi}$

Mass: 411.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3275, 2953, 2928, 2856, 1599, 1471, 1422, 1360, 1331, 1254, 1160, 1088, 1022 cm^{-1} .

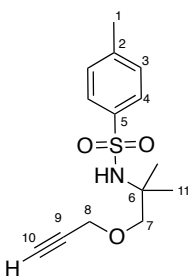
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 5.46 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, NH), 4.013 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 2H, H_8), 3.64 (dt, $J = 10.6, 6.0$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.55-3.45 (m, 3H, $\text{H}_{6+12a+7b}$), 3.40 (m, 1H, H_{12b}), 2.39 (s, 3H, H_1), 2.37 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{10}), 1.63 (q_{app} , $J = 5.8$ Hz, 2H, H_{11}), 0.85 (s, 9H, H_{15}), 0.0 (s, 6H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.2 (C_5), 137.9 (C_2), 129.6 (2C, C_3), 127.2 (2C, C_4), 79.3 (C_{10}), 74.7 (C_9), 71.0 (C_{12}), 60.0 (C_7), 58.3 (C_8), 51.7 (C_6), 33.6 (C_{11}), 25.9 (C_{15}), 21.5 (C_1), 18.1 (C_{14}), -5.5 (C_{13}).

MS (EI) m/z : 253 (3), 113 (11), 99 (19), 85 (53), 71 (76), 69 (12), 57 (100), 55 (25).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{SSi}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 412.1972, Found: 412.1973.

4-methyl-*N*-(2-methyl-1-(prop-2-yn-1-yloxy)propan-2-yl)benzenesulfonamide 2.34i



To a solution of *N*-Ts-3,3-dimethyl aminoethanol **2.37** (2g, 8.22 mmol) in a mixture THF / DMF (1:1, 42 mL) at 0 °C was added NaH (60% in mineral oil, 790 mg, 2 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour and warmed to rt before dropwise addition of propargyl bromide (80%, 1.33 mL, 1 equiv). The mixture was stirred at rt overnight, then washed with brine and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to afford **2.31i** as an oil (738 mg, 32%).

Formula: C₁₄H₁₉NO₃S

Mass: 281.11 g.mol⁻¹

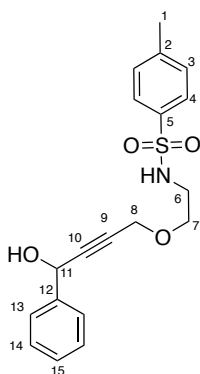
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 5.07 (br s, 1H, NH), 4.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₈), 3.27 (s, 2H, H₇), 2.44 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H₁₀), 2.40 (s, 3H, H₁), 1.20 (s, 6H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (C₅), 140.3 (C₂), 129.5 (C₃), 127.0 (C₄), 79.3 (C₁₀), 77.3 (C₇), 74.8 (C₉), 58.4 (C₈), 56.3 (C₆), 24.7 (C₁₁), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z*: 281 (0.05), 213 (12), 212 (100), 155 (62), 92 (8), 91 (90), 65 (14).

HRMS: Calcd for C₁₄H₁₉NNaO₃S [M+Na]⁺: 304.0978, Found: 304.0979.

N*-(2-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)oxy)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.38a*



Following **General Procedure 2.G**, **2.38a** was obtained (63%) from **2.34a**.

Formula: C₁₉H₂₁NO₄S

Mass: 359.44 g.mol⁻¹

IR (neat): 3282, 2925, 2252, 1452, 1324, 1157, 1124, 1087, 952, 814, 728 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₄), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 – 7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₃), 5.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₁₁), 4.9 (t, *J*

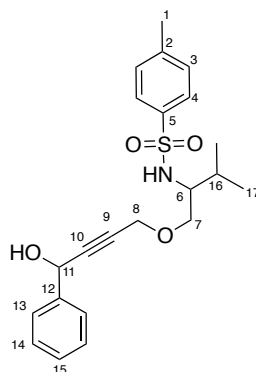
= 6.2 Hz, 1H, NH), 4.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H, H₈), 3.59 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, H₇), 3.16 – 3.11 (m, 2H, H₆), 2.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, OH), 2.42 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C₅), 140.2 (C₂), 136.8 (C₁₂), 129.7 (2C, C₃), 128.7 (2C, C₁₃), 128.5 (C₁₅), 127.1 (2C, C₄), 126.6 (2C, C₁₄), 86.9 (C₁₀), 82.0 (C₉), 68.4 (C₇), 64.5 (C₁₁), 58.7 (C₈), 42.9 (C₆), 21.5 (C₁).

MS (EI) m/z : 207 (5), 99 (25), 85 (50), 71 (70), 69 (20), 57 (100), 55 (30).

HRMS: Calcd for C₁₉H₂₁NNaO₄S [M+Na]⁺: 382.1083, Found: 382.1083.

***N*-((1-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)oxy)-3-methylbutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.38b**



Following **General Procedure 2.G**, **2.38b** was obtained (76%) from **2.34b**.

Formula: C₂₂H₂₇NO₄S

Mass: 401.17 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₄), 7.56-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.30 (m, 3H, H_{Ar}), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₃), 5.51 (m, 1H, H₁₁), 4.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 4.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H₈), 3.57 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.38 (ddd, $J = 9.8, 4.4, 3.4$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.12-3.03 (m, 1H, H₆), 2.78 (dd, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 1H, OH), 2.40 (s, 3H, H₁), 1.90-1.77 (m, 1H, H₁₆), 0.83-0.77 (m, 6H, H₁₇).

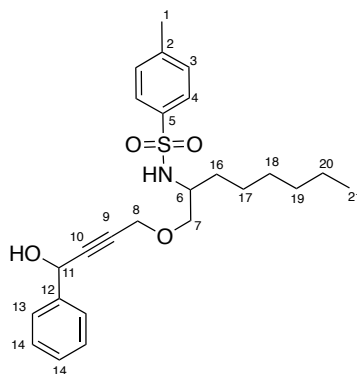
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C₅), 140.4 (C₂), 138.0 (C₁₂), 129.5 (2C, C₃), 128.7 (2C, C₁₃), 128.4 (C₁₅), 127.2 (2C, C₁₄), 126.6 (2C, C₄), 86.9 (C₁₀), 82.2 (C₉), 69.5 (C₇), 64.4 (C₁₁), 58.9 (C₆), 58.7 (C₈), 29.6 (C₁₆), 21.5 (C₁), 19.1 (C_{17a}), 18.7 (C_{17b}).

MS (EI) m/z : 227 (13), 226 (100), 55 (48), 139 (10), 128 (19), 115 (10), 105 (11), 91 (65), 77 (10).

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₇NNaO₄S [M+Na]⁺: 424.1553, Found: 424.1553.

N-(1-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)oxy)octan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

2.38c



Following **General Procedure 2.G**, **2.38c** was obtained (93%) as a mixture of diastereoisomers from **2.34c**.

Formula: C₂₅H₃₃NO₄S

Mass: 443.60 g.mol⁻¹

IR (neat): 3280, 2927, 2857, 1599, 1454, 1324, 1158, 1121, 1092, 1020, 815, 699, 665 cm⁻¹.

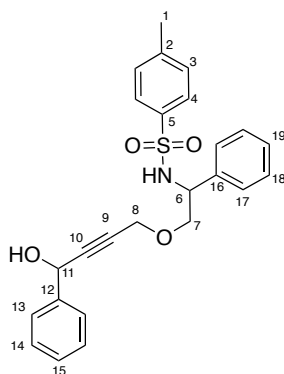
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₄), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 – 7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 5.50 (br s, 1H, H₁₁), 4.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 4.14 – 4.09 (m, 2H, H₈), 3.52 – 3.39 (m, 2H, H₇), 3.35 – 3.25 (m, 1H, H₆), 2.40 (s, 3H, H₁), 1.48 – 1.36 (m, 2H, H₁₆), 1.31 – 1.05 (m, 8H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₂₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C₅), 140.4 (C₂), [137.99, 137.95] (C₁₂), 129.6 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₁₃), 128.4 (C₁₅), 127.1 (2C, C₄), 126.6 (2C, C₁₄), 86.9 (C₁₀), 82.2 (C₉), 71.5 (C₇), [64.44, 64.40] (C₁₁), 58.8 (C₈), 53.5 (C₆), 32.2 (C₁₆), 31.6, 28.9, 25.5, 22.5, 21.5 (C₁), 14.1 (C₂₁).

MS (EI) *m/z*: 268 (100), 252 (2), 184 (10), 172 (5), 155 (60), 139 (10), 112 (5), 91 (90), 65 (15), 55 (10).

HRMS: Calcd for C₂₅H₃₃NNaO₄S [M+Na]⁺: 466.2022, Found: 466.2014.

N-(2-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)oxy)-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.38d**



Following **General Procedure 2.G**, **2.38d** was obtained (83%) from **2.34d**.

Formula: C₂₅H₂₅NO₄S

Mass: 435.15 g.mol⁻¹

IR (neat): 3462, 3271, 1599, 1494, 1455, 1323, 1157, 1123, 1090, 1020 cm⁻¹.

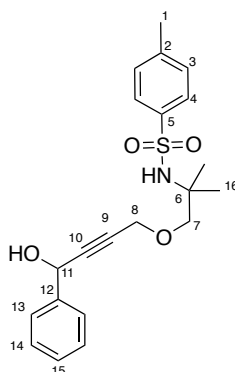
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.47 (m, 4H, H_{Ar}), 7.41-7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 7.20-7.07 (m, 7H, H_{Ar}), 5.58-5.52 (dd, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H, H₄), 5.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 4.56-4.45 (m, 1H, H₆), 4.17-4.10 (m, 2H, H₈), 3.71-3.58 (m, 2H, H₇), 2.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 2.34 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C₅), 140.3 (C₂), 137.6 (C₁₂), 137.2 (C₂), 129.3 (2C, C₃), 128.7 (2C, C₁₇), 128.43 (2C, C₁₃), 128.37 (C₁₉), 127.8 (C₁₅), 127.2 (2C, C₄), 126.6 (2C, C₁₈), 87.3 (C₁₀), 81.9 (C₉), 72.8 (C₇), 64.4 (C₁₁), 58.8 (C₈), 57.2 (C₆), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z*: 189 (14), 188 (100), 131 (26), 130 (23), 129 (22), 128 (10), 117 (17), 115 (46), 103 (10), 91 (74), 77 (12), 65 (19).

HRMS: Calcd for C₂₅H₂₅NNaO₄S [M+Na]⁺: 458.1396, Found: 458.1389.

***N*-(1-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-yn-1-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.38i**



Following **General Procedure 2.G**, **2.38i** was obtained (82%) from **2.34i**.

Formula: C₂₁H₂₅NO₄S

Mass: 387.15 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.56-7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 5.51 (s, 1H, H₁₁), 5.11 (br s, 1H, NH), 4.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₈), 3.33 (s, 2H, H₇), 2.40 (s, 3H, H₁), 1.18-1.12 (2s, 6H, H₁₂).

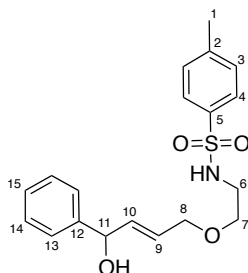
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C₅), 140.5 (C₂), 140.3 (C₁₂), 129.5 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₁₃), 128.4 (C₁₅), 127.0 (2C, C₄), 126.6 (2C, C₁₄), 87.0 (C₁₀), 82.2 (C₉), 77.4 (C₇), 64.4 (C₁₁), 58.8 (C₈), 56.4 (C₆), 24.6 (C₁₆), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z*: 213 (12), 212 (100), 155 (59), 91 (85), 65 (13).

HRMS: Calcd for C₂₁H₂₅NNaO₄S [M+Na]⁺: 410.1397, Found: 410.1399.

(E)-N-(2-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)oxy)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

2.39a



Following **General Procedure 2.B**, **2.39a** was obtained (66%) from **2.38a**.

Formula: C₁₉H₂₃NO₃S

Mass: 361.13 g.mol⁻¹

IR (neat): 3280, 2924, 2858, 1599, 1452, 1323, 1157, 1090, 1018, 910, 814, 729, 700, 661 cm⁻¹.

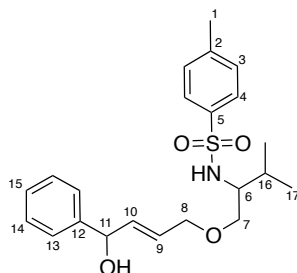
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 7.40 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 5.86 (ddt, *J* = 15.9, 5.7, 1.0 Hz, 1H, H₁₀), 5.80 – 5.71 (m, 1H, H₉), 5.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₁₁), 5.15 – 5.07 (m, 1H, NH), 3.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₈), 3.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H₇), 3.11 – 3.04 (m, 2H, H₆), 2.52 (s, 1H, OH), 2.40 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C₅), 142.6 (C₂), 136.9 (C₁₂), 135.6 (C₁₀), 129.7 (2C, C₄), 128.6 (2C, C₁₃), 127.8 (C₉), 127.1 (2C, C₃), 126.8 (C₁₅), 126.3 (2C, C₁₄), 74.3 (C₁₁), 70.9 (C₈), 68.3 (C₇), 42.9 (C₆), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z*: 189 (15), 188 (100), 131 (16), 130 (14), 129 (13), 115 (24), 91 (36), 65 (8).

HRMS: Calcd for C₁₉H₂₃NNaO₄S [M+Na]⁺: 384.1240, Found: 384.1238.

(E)-N-(1-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)oxy)-3-methylbutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.39b



Following **General Procedure 2.B**, **2.39b** was obtained (40%) as a mixture of diastereoisomers from **2.38b**.

Formula: C₂₂H₂₉NO₄S

Mass: 403.18 g.mol⁻¹

IR (neat): 3286, 2962, 2360, 1599, 1494, 1452, 1323, 1160, 1092, 1031, 972 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.38 – 7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30 – 7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 5.87-5.77 (m, 1H, H₁₀), 5.75-5.65 (m, 1H, H₉), 5.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H,

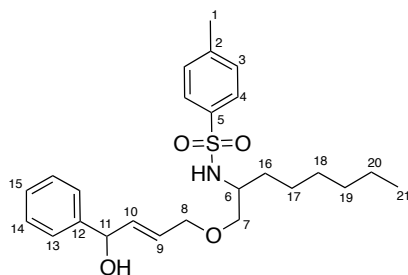
H₁₁), 5.01 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 3.84-3.71 (m, 2H, H₈), 3.35 (dt, $J = 9.6, 3.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.18-3.11 (m, 1H, H_{7b}), 3.10-3.01 (m, 1H, H₆), 2.52 (br s, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, H₁), 1.92-1.79 (m, 1H, H₁₆), 0.84-0.77 (m, 6H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C₅), 142.7 (C₂), 138.2 (C₁₂), [135.4, 135.3] (C₁₀), 129.5 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₁₃), 127.7 (C₁₅), 127.1 (2C, C₁₄), [127.04, 127.01] (C₉), 126.3 (C_{Ar}), [74.34, 74.32] (C₁₁), 70.9 (C₈), [69.33, 69.25] (C₇), 58.9 (C₆), 29.7 (C₁₆), 21.5 (C₁), [19.1, 18.5] (C₁₇).

MS (EI) m/z : 268 (23), 240 (12), 226 (21), 184 (28), 155 (64), 146 (11), 130 (15), 117 (19), 92 (9), 91 (100), 69 (15), 65 (13).

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₉NNaO₄S [M+Na]⁺: 426.1710, Found: 426.1716.

(E)-N-(1-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)oxy)octan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.39c



Following **General Procedure 2.B**, **2.39c** was obtained (54%) as a mixture of diastereoisomers from **2.38c**.

Formula: C₂₅H₃₅NO₄S

Mass: 445.23 g.mol⁻¹

IR (neat): 3280, 2926, 2857, 1599, 1453, 1426, 1321, 1304, 1155, 1091, 1040, 980, 814, 664 cm⁻¹.

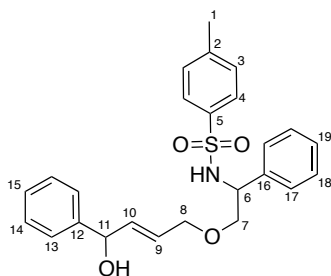
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H₄), 7.38 – 7.34 (m, 4H, H_{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H₃), 5.90 – 5.81 (m, 1H, H₁₀), 5.80 – 5.70 (m, 1H, H₉), 5.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H₁₁), 4.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 3.90 – 3.77 (m, 2H, H₈), 3.35 – 3.20 (m, 3H, H₇₊₆), 2.40 (s, 3H, H₁), 2.86 (m, 1H, OH), 1.48 – 1.39 (m, 2H, H₁₆), 1.27 – 1.09 (m, 8H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₂₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C₅), 142.6 (C₂), 138.1 (C₁₂), [135.3, 135.2] (C₁₀), 129.6 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₁₃), 127.8 (C₁₅), 127.1 (3C, C₄ and C₉), 126.3 (2C, C₁₄), [74.41, 74.38] (C₁₁), [71.52, 71.43] (C₇), 70.9 (C₈), [53.64, 53.61] (C₆), 32.4 (C₁₆), 31.6, 28.9, 25.5, 22.5, 21.5 (C₁), 14.1 (C₂₁).

MS (EI) m/z : 261 (24), 260 (89), 207 (7), 155 (69), 104 (7), 91 (100), 77 (21), 65 (28).

HRMS: Calcd for C₂₅H₃₅NNaO₄S [M+Na]⁺: 468.2179, Found: 468.2170.

(E)-N-(2-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)oxy)-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.39d



Following **General Procedure 2.B**, **2.39d** was obtained (58%) as a mixture of diastereoisomers from **2.38d**.

Formula: C₂₅H₂₇NO₄S

Mass: 437.17 g.mol⁻¹

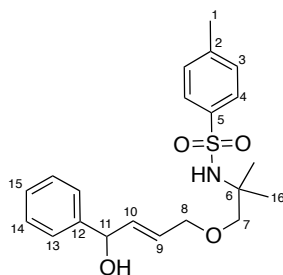
IR (neat): 3491, 3278, 3030, 2865, 1599, 1494, 1454, 1324, 1291, 1158, 1119, 1092, 1071, 970 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.37 – 7.31 (m, 4H, H_{Ar}), 7.31 – 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20-7.08 (m, 7H, H_{Ar}), 5.81 (dd, *J* = 15.7, 5.7 Hz, 1H, H₁₀), 5.73 (dt, *J* = 15.5, 5.1 Hz, 1H, H₉), 5.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 5.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H₁₁), 4.47-4.38 (m, 1H, H₆), 3.87 (d, *J* = 5.0 Hz, H₈), 3.54-3.44 (m, 2H, H₇), 2.34 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C₅), 142.6 (C₂), 137.9 (C₁₂), 137.2 (C₁₆), [135.6, 135.5] (C₁₀), 129.4 (2C, C₃), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), [127.8, 127.7] (C₉), 127.25 (C_{Ar}), 127.22 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), [74.4, 74.3] (C₁₁), 72.9 (C₇), 70.8 (C₈), [57.4, 57.3] (C₆), 21.5 (C₁).

HRMS: Calcd for C₂₅H₂₇NNaO₄S [M+Na]⁺: 460.1553, Found: 450.1550.

(E)-N-(1-((4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.39i



Following **General Procedure 2.B**, **2.39i** was obtained (23%) from **2.38i**.

Formula: C₂₁H₂₇NO₄S

Mass: 389.17 g.mol⁻¹

IR (neat): 3289, 2981, 2865, 2361, 2340, 1599, 1494, 1452, 1400, 1383, 1367, 1320, 1150, 1094, 1004 cm⁻¹.

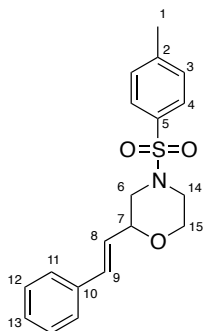
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.40 – 7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 7.32 – 7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 5.89 (ddt, *J* = 15.6, 6.0, 1.0 Hz, 1H, H₁₀), 5.80 (dtd, *J* = 15.6, 5.2, 0.7 Hz, 1H, H₉), 5.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₁₁), 5.01 (br s, 1H, NH), 3.96-3.84 (m, 2H, H₈), 3.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{7a}), 3.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{7b}), 2.44 (br s, 1H, OH), 2.39 (s, 3H, H₁), 1.16 (s, 6H, H₁₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (C₅), 142.7 (C₂), 140.3 (C₁₂), 135.3 (C₁₀), 129.5 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₁₃), 127.7 (C₁₅), 127.1 (C_{Ar}), 127.0 (C₉), 126.3 (C_{Ar}), 77.6 (C₇), 74.4 (C₁₁), 71.0 (C₈), 56.6 (C₆), 24.7 (C_{16a}), 24.6 (C_{16b}), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z*: 226 (28), 213 (12), 212 (100), 155 (80), 146 (10), 130 (18), 105 (12), 92 (9), 91 (98), 65 (11).

HRMS: Calcd for C₂₁H₂₇NNaO₄S [M+Na]⁺: 412.1553, Found: 412.1558.

(E)-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.40a



To a solution of **2.21a** in CH₂Cl₂ was added FeCl₃·6H₂O (5 mol %). The mixture was stirred for 15 minutes at rt. The mixture was then filtered over a silica pad to afford **2.40a** (77%).

Formula: C₁₉H₂₁NO₃S

Mass: 343.12 g·mol⁻¹

IR (neat): 2859, 1598, 1495, 1450, 1350, 1306, 1281, 1220, 1167, 1100, 963 cm⁻¹.

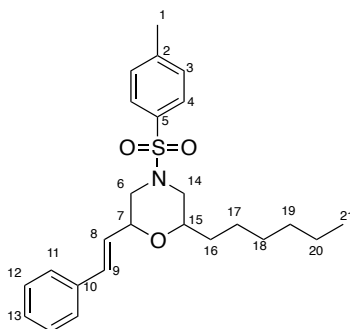
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.39-7.21 (m, 7H, H_{Ar}), 6.66 (dd, *J* = 16.1, 1.5 Hz, 1H, H₉), 6.05 (dd, *J* = 16.1, 5.9 Hz, 1H, H₈), 4.23 (m, 1H, H₇), 3.99 (ddd, *J* = 11.6, 3.3, 1.7 Hz, 1H, H_{15a}), 3.77 (td, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H, H_{15b}), 3.67 (dt_{app}, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H, H_{6a}), 3.55 (m, 1H, H_{14a}), 2.44 (td, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 1H, H_{14b}), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.20 (dd, *J* = 11.4, 10.2 Hz, 1H, H_{6b})

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (C₅), 136.1 (C₂), 132.7 (C₉), 132.1 (C₁₀), 129.8 (2C, C₄), 128.6 (C₁₃), 128.1 (2C, C₃), 127.9 (2C, C₁₁), 126.5 (2C, C₁₂), 125.6 (C₈), 75.6 (C₇), 65.8 (C₁₅), 50.4 (C₆), 45.4 (C₁₄), 21.6 (C₁).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (*abundance*): 343 (M⁺, 3), 239 (15), 188 (38), 128 (6), 115 (35), 91 (15), 56 (100).

HRMS: calcd for C₁₉H₂₂NO₃S [M+H]⁺: 344.1315; obtained: 344.1315.

(E)-2-hexyl-6-styryl-4-tosylmorpholine 2.40b



Following **General Procedure 2.H**, **2.40b** was obtained (82%) from **2.21b** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 94:6). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₅H₃₃NO₃S

Mass: 427.22 g.mol⁻¹

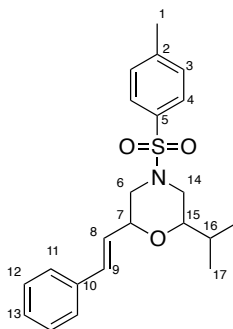
IR (neat): 2929, 2857, 1598, 1493, 1452, 1334, 1157, 1089, 974, 917 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.61 (m, 2H, H₄), 7.38 – 7.19 (m, 7H, H_{Ar}), 6.65 (dd, *J* = 16.1, 1.1 Hz, 1H, H₉), 6.05 (dd, *J* = 16.1, 6.0 Hz, 1H, H₈), 4.25 (m, 1H, H₇), 3.72-3.57 (m, 3H, H_{6a+14a+15}), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.10 (m, 1H, H_{6b}), 2.0 (t_{app}, *J* = 11.1Hz, 1H, H_{14b}), 1.80 – 1.62 (m, 2H, H₁₆), 1.56 – 1.14 (m, 8H), 0.8 (m, 3H, H₂₁)

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (C₅), 136.2 (C₂), 132.4 (C₉), 132.2 (C₁₀), 129.8 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₄), 128.0 (C₁₃), 127.8 (2C, C₁₁), 126.6 (2C, C₁₂), 125.9 (C₈), 75.7 (C₇), 75.4 (C₁₅), 50.0 (C₆), 49.8 (C₁₄), 33.3, 31.6, 29.2, 25.1, 22.6, 21.6 (C₁).

HRMS: calcd for C₂₅H₃₃NNaO₃S [M+Na]⁺: 450.2073; obtained: 450.2071.

(E)-2-isopropyl-6-styryl-4-tosylmorpholine 2.40c.



Following **General Procedure 2.H**, **2.40c** was obtained (77%) from **2.21c** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 94:6). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₂H₂₇NO₃S

Mass: 385.17 g.mol⁻¹

IR (neat): 2961, 2921, 2851, 1598, 1495, 1450, 1346, 1305, 1166, 1133, 1088, 1019, 969 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 7.40-7.181 (7H, H₃+H_{Ar}), 6.73-6.59 (m, 1H, H₉), 6.06 (dd, *J* = 16.1, 5.6 Hz, 1H, H₈), 4.29-4.19 (m, 1H, H₇), 3.68 (d_{app}, *J* =

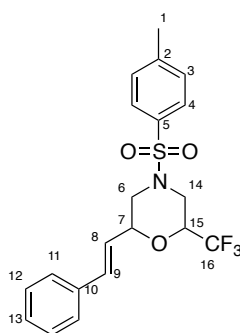
11.3Hz, 2H, H_{6a+14a}), 3.41-3.29 (m, 1H, H₁₅), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.05 (dd_{app}, $J = 21.7, 10.8$ Hz, 2H, H_{6b+14b}), 1.77-1.65 (m, 1H, H₁₆), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₁₇), 0.93 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_{17'}).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (C₅), 136.3 (C₂), 132.3 (C₁₀), 132.1 (C₉), 129.8 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₄), 128.0 (C₁₃), 127.8 (2C, C₁₁), 126.6 (2C, C₁₂), 126.1 (C₈), 80.1 (C₁₅), 75.6 (C₇), 50.0 (C_{6 or 14}), 47.7 (C_{14 or 6}), 31.6 (C₁₆), 21.6 (C₁), 18.6 (C₁₇), 18.4 (C_{17'}).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 385 (3), 281 (14), 230 (29), 130 (16), 129 (12), 115 (10), 98 (100), 91 (30), 69 (16), 56 (16).

HRMS: calcd for C₂₂H₂₈NO₃S [M+H]⁺: 386.1784; obtained: 386.1789.

(E)-2-styryl-4-tosyl-6-(trifluoromethyl)morpholine 2.40f



Following **General Procedure 2.H**, **2.40f** was obtained (75%) from **2.21f** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 90:10). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₀H₂₀F₃NO₃S

Mass: 411.11 g.mol⁻¹

IR (neat): 2920, 1599, 1494, 1418, 1347, 1298, 1265, 1186, 1160, 1122, 1100, 978 cm⁻¹.

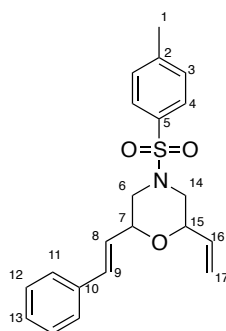
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₄), 7.45-7.21 (7H, H₃+H_{Ar}), 6.69 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H₉), 6.04 (dd, $J = 16.1, 6.1$ Hz, 1H, H₈), 4.40-4.29 (m, 1H, H₇), 4.21-4.10 (m, 1H, H₁₅), 3.91-3.82 (m, 1H, H_{6a}), 3.79-3.70 (ddd, 1H, $J = 11.4, 2.8, 1.6$ Hz, H_{14a}), 2.45 (s, 3H, H₁), 2.34 (t_{app}, $J = 11.1$ Hz, 1H, H_{6b}), 2.21 (dd, $J = 11.8, 10.6$ Hz, 1H, H_{14b}).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.6 (C₅), 135.7 (C₂), 133.7 (C₉), 131.8 (C₁₀), 130.1 (2C, C₃), 129.3 (2C, C₄), 128.7 (C₁₃), 127.8 (2C, C₁₁), 126.7 (2C, C₁₁), 125.4 (q, $J_{C-F} = 268$ Hz, C₁₆), 123.8 (C₈), 76.4 (C₇), 73.3 (q, $J_{C-F} = 33.3$ Hz, C₁₅), 49.7 (C₁₄), 43.7 (C₆), 21.6 (C₁).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 411 (4), 256 (16), 124 (15), 116 (11), 115 (100), 91 (27), 65 (9), 60 (23).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₀F₃NNaO₃S [M+Na]⁺: 434.1008; obtained: 434.1011.

(E)-2-Styryl-4-tosyl-6-vinylmorpholine 2.40e



Following **General Procedure 2.H**, **2.40e** was obtained (90%) from **2.21e** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 92:8). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₁H₂₃NO₃S

Mass: 369.14 g.mol⁻¹

IR (neat): 2922, 2851, 1598, 1494, 1450, 1345, 1306, 1220, 1166, 1089, 1019, 967 cm⁻¹.

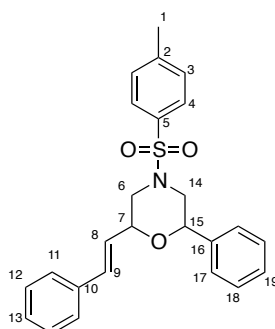
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (m, 2H, H₄), 7.40-7.21 (m, 7H, H_{Ar}), 6.68 (dd, *J* = 16.2, 1.2 Hz, 1H, H₉), 6.07 (dd, *J* = 16.1, 6.0 Hz, 1H, H₈), 5.78 (ddd, *J* = 17.5, 10.6, 5.3 Hz, 1H, H₁₆), 5.40 (dt_{app}, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H, H_{17a}), 5.25 (dt_{app}, *J* = 10.8, 1.3 Hz, 1H, H_{17b}), 4.33 (m, 1H, H₇), 4.21 (m, 1H, H₁₅), 3.76-3.62 (m, 2H, H_{6a+14a}), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.17-2.03 (m, 2H, H_{6b+14b}).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.1 (C₅), 136.1 (C₂), 134.6 (C₁₆), 132.8 (C₉), 132.1 (C₁₀), 129.9 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₄), 128.1 (C₁₅), 127.8 (2C, C₁₃), 126.6 (2C, C₁₄), 125.5 (C₈), 118.0 (C₁₇), 75.8 (C₇), 75.7 (C₁₅), 49.8 (C₆ or 14), 49.5 (C₁₄ or 6), 21.6 (C₁).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (*abundance*) (*abundance*): 369 (1), 214 (29), 155 (8), 131 (13), 130 (38), 129 (22), 128 (9), 115 (14), 91 (36), 82 (93), 55 (100), 54 (16).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₄NO₃S [M+H]⁺: 370.1471; obtained: 370.1474.

(E)-2-Phenyl-6-styryl-4-tosylmorpholine 2.40d



Following **General Procedure 2.H**, **2.40d** was obtained (89%) from **2.21d** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 95:5). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₅H₂₅NO₃S

Mass: 419.16 g.mol⁻¹

IR (neat): 2922, 2858, 1598, 1494, 1456, 1396, 1341, 1312, 1301, 1159, 1107, 1075, 1043, 968, 921 cm^{-1} .

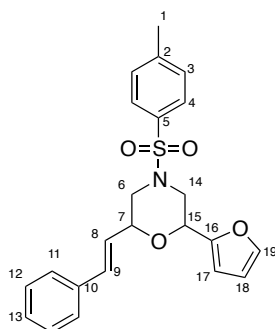
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.59 (m, 2H, H_4), 7.45-7.19 (m, 12H, H_{Ar}), 6.72 (dd, $J = 15.9, 0.8$ Hz, 1H, H_9), 6.14 (dd, $J = 16.2, 5.6$ Hz, 1H, H_8), 4.75 (dd, $J = 10.5, 2.6$ Hz, 1H, H_{15}), 4.46 (m, 1H, H_7), 3.87-3.74 (m, 2H, $\text{H}_{6\text{a}+14\text{a}}$), 2.40 (s, 3H, H_1), 2.27-2.15 (m, 2H, $\text{H}_{6\text{b}+14\text{b}}$).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 144.1 (C_5), 138.6 (C_2), 136.2 (C_{16}), 132.7 (C_9), 132.2 (C_{10}), 129.9 (2C, CAr), 128.7 (2C), 128.6 (2C, CAr), 128.4 (CAr), 128.1 (CAr), 127.9 (2C, CAr), 126.6 (2C, CAr), 126.2 (2C), 125.6 (C_8), 77.4 (C_{15}), 76.1 (C_7), 51.5 (C_6 or 14), 49.9 (C_{14} or 6), 21.6 (C_1).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 224 (20), 148 (11), 147 (98), 115 (9), 106 (8), 105 (100), 91 (12), 77 (47), 51 (11).

HRMS: calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 420.1628; obtained: 420.1631.

(E)-2-(furan-2-yl)-6-styryl-4-tosylmorpholine 2.40g



Following **General Procedure 2.H**, **2.40g** was obtained (60%) from **2.21d** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 60:40). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$

Mass: 409.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

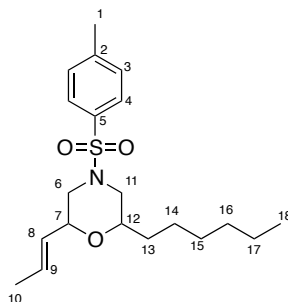
IR (neat): 2923, 2361, 1734, 1597, 1495, 1451, 1344, 1306, 1221, 1166, 1090, 1072, 1015, 968 cm^{-1} .

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.63 (m, 2H, H_4), 7.43-7.20 (9H, H_{Ar}), 6.69 (m, 1H, H_9), 6.09 (dd, $J = 16.1, 6.3$ Hz, 1H, H_8), 4.79 (dd, $J = 10.7, 2.6$ Hz, 1H, H_{15}), 4.43 (m, 1H, H_7), 3.84 (m, 1H $\text{H}_{14\text{a}}$), 3.76 (m, 1H $\text{H}_{6\text{a}}$), 2.58 (dd, $J = 11.4, 10.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\text{b}}$), 2.45 (s, 3H, H_1), 2.27 (dd, $J = 11.5, 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{b}}$).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 150.9 (C_{16}), 144.1 (C_5), 142.8 (C_2), 133.3 (C_9), 129.9 (CAr), 128.6 (CAr), 128.1 (CAr), 127.8 (CAr), 126.6 (CAr), 125.1 (C_8), 76.3 (C_7), 71.2 (C_{15}), 49.5 (C_6), 48.0 (C_{14}), 21.6 (C_1).

HRMS: calcd for C₂₃H₂₃NNaO₃S [M+Na]⁺: 432.1240; obtained: 432.1240.

(E)-2-hexyl-6-(prop-1-en-1-yl)-4-tosylmorpholine 2.41a



Following **General Procedure 2.H** at 110 °C, **2.41a** was obtained (97%) from **2.21h** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 92:8). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₀H₃₁NO₃S

Mass: 365.20 g.mol⁻¹

IR (neat): 2926, 2856, 2360, 1598, 1494, 1454, 1349, 1306, 1168, 1091, 966 cm⁻¹.

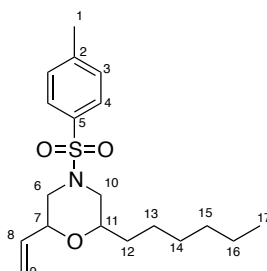
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 5.85-5.72 (m, 1H, H₉), 5.39-5.29 (m, 1H, H₈), 4.08-3.95 (m, 1H, H₇), 3.63-3.50 (m, 3H, H₁₂₊₁₁), 2.44 (s, 3H, H₁), 2.05-1.88 (m, 2H, H₆), 1.73-1.63 (m, 3H, H₁₀), 1.52-1.18 (m, 10H), 0.90-0.82 (m, 3H, H₁₈).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C₅), 132.3 (C₂), 129.8 (3C, C₃+C₉), 127.9 (C₈), 127.8 (2C, C₄), 75.7 (C₇), 75.2 (C₁₂), 49.9 (C₁₁ or 6), 49.8 (C₆ or 11), 33.3, 31.7, 29.2, 25.1, 22.6, 21.6 (C₁), 17.9 (C₁₀), 14.1 (C₁₇).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 365 (1), 210 (66), 155 (21), 141 (10), 140 (100), 96 (15), 91 (39), 84 (18), 69 (36), 68 (35), 67 (15), 55 (22).

HRMS: calcd for C₂₀H₃₂NO₃S [M+H]⁺: 366.2097; obtained: 366.2102.

2-hexyl-4-tosyl-6-vinylmorpholine 2.41b



Following **General Procedure 2.H** at 110 °C, **2.41b** was obtained (50%) from **2.21i** as a mixture of diastereoisomers (a/b = 50:50).

Formula: C₁₉H₂₉NO₃S

Mass: 351.19 g.mol⁻¹

IR (neat): 2927, 2856, 1598, 1455, 1349, 1168, 1114, 1090, 951 cm⁻¹.

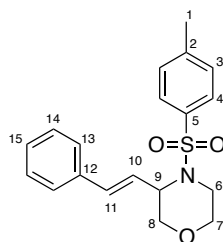
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_4), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_3), 5.89 (ddd, $J = 17.4, 10.9, 5.2$ Hz, 0.5H, H_{8a}), 5.72 (ddd, $J = 17.4, 10.69, 5.2$ Hz, 0.5H, H_{8b}), 5.43-5.16 (m, 2H, H_9), 4.37-4.30 (m, 0.5H, H_{7a}), 4.12-4.03 (m, 0.5H, H_{7b}), 3.90-3.81 (m, 0.5H, H_{11a}), 3.67-3.53 (m, 1.5H, $\text{H}_{11b+10a}$), 3.09 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 0.5H, H_{10b}), 3.04-2.92 (m, 1H, H_6), 2.61 (dd, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 0.5H, $\text{H}_{10b'}$), 2.44 (s, 3H, H_1), 2.06-1.961 (m, 1H, H_6'), 1.70-1.58 (m, 1H, H_{12}), 1.51-1.22 (m, 9H, $\text{H}_{12'+13+14+15+16}$), 0.92-0.84 (m, H, H_{17}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (C_{5a}), 143.8 (C_{5b}), 135.1 (C_{8a}), 134.9 (C_{8b}), 132.2 (C_2), [132.2, 129.8, 127.8] (4C, C_{Ar}), 118.6 (C_{9a}), 117.4 (C_{9b}), 75.7 (C_{7a}), 75.2 (C_{11a}), 70.4 (C_{7b}), 70.0 (C_{11b}), 49.8, 49.6, 49.5, 48.5 ($\text{C}_{10}+\text{C}_6$), 33.2, 31.71, 31.66, 31.5, 29.2, 29.1, 25.2, 25.1, 22.6, 21.6 (C_1), 14.1 (C_{17}).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 351 (1), 196 (100), 184 (11), 155 (43), 140 (71), 98 (11), 91 (64), 84 (22), 82 (52), 70 (11), 69 (28), 65 (13), 56 (10), 55 (81), 54 (19).

HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 352.1941; obtained: 352.1942.

(*E*)-3-styryl-4-tosylmorpholine 2.41a



To a solution of **2.39a** in CH_2Cl_2 was added $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 mol %). The mixture was stirred for 15 minutes at rt. The mixture was then filtered over a silica pad to afford **2.41a** (81%).

Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$

Mass: $343.12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 2963, 2923, 2857, 1734, 1597, 1450, 1346, 1263, 1163, 1112, 943, 694, 678 cm^{-1} .

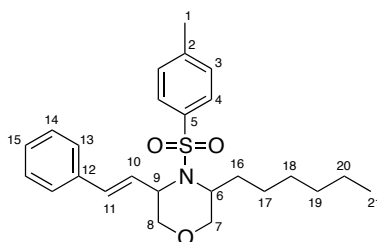
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_4), 7.31 – 7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 7.20 – 7.13 (m, 4H, H_{Ar} and H_3), 6.48 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_{11}), 6.09 (dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz, 1H, H_{10}), 4.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 3.88 (dt, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H, H_7), 3.82 (dd, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.76 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H, H_{8b}), 3.65 (td, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.45 (dt, $J = 12.1, 2.8$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.29 (ddd, $J = 13.0, 10.0, 3.1$ Hz, 1H, H_{6a}), 3.33 – 3.25 (m, 1H, H_{6b}), 2.31 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C_q), 136.2 (C_q), 135.8 (C_q), 133.7 (C_{11}), 129.5 (2C, C_3), 128.5 (2C, C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.8 (2C, C_4), 126.5 (2C, C_{Ar}), 123.6 (C_{10}), 71.4 (C_8), 66.6 (C_7), 56.4 (C_9), 42.4 (C_6), 21.4 (C_1)

MS (EI) m/z : 343 (M^+ , 1), 188 (100), 131 (30), 115 (40), 91 (60), 77 (10), 65 (20), 54 (5).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 366.1134, Found: 366.1136.

(E)-3-hexyl-5-styryl-4-tosylmorpholine 2.41b



Following **General Procedure 2.H**, **2.41b** was obtained (97%) from **2.39c** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 90:10). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₅H₃₃NO₃S

Mass: 427.22 g.mol⁻¹

IR (neat): 2924, 2856, 1340, 1156, 1089, 968, 921, 814, 689 cm⁻¹.

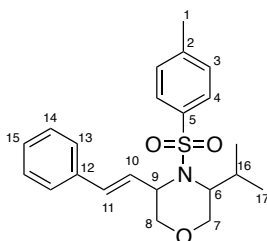
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H₄), 7.38 – 7.19 (m, 7H, H_{Ar}), 6.66 (dd, *J* = 16.2, 1.5 Hz, 1H, H₁₁), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 6.5 Hz, 1H, H_{1a}), 4.51-4.44 (m, 1H, H₉), 4.00-3.92 (m, 1H, H_{8a}), 3.77 – 3.63 (m, 2H, H_{6+7a}), 3.37 (dd, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 1H, H_{8b}), 3.28 (dd, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 1H, H_{7b}), 2.42 (s, 2.7H, H₁), 1.80 – 1.62 (m, 2H, H₁₆), 1.38 – 1.10 (m, 8H), 0.8 (m, 3H, H₂₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C₅), 138.5 (C₂), 136.6 (C₁₂), 132.6 (C₁₁), 129.8 (C₁₀), 128.6 (2C, C₃), 128.4 (2C, C₁₃), 127.8 (C₁₅), 127.1 (2C, C₄), 126.5 (2C, C₁₄), 69.02 (C_{7 or 8}), 68.9 (C_{8 or 7}), 53.11 (C₆), 52.8 (C₉), 33.0 (C₁₆), 31.7, 29.0, 26.7, 22.6, 21.5 (C₁), 14.0 (C₂₁).

MS (EI) *m/z*: 342 (10), 273 (19), 272 (100), 271 (14), 258 (13), 187 (12), 171 (16), 156 (12), 155 (24), 130 (44), 129 (39), 128 (14), 117 (41), 115 (39), 92 (10), 91 (91), 69 (14), 65 (12).

HRMS: Calcd for C₂₅H₃₄NO₃S [M+H]⁺: 428.2254, Found: 428.2253.

(E)-3-isopropyl-5-styryl-4-tosylmorpholine 2.41c



Following **General Procedure 2.H**, **2.41c** was obtained (78%) from **2.39b** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 93:7). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₂H₂₇NO₃S

Mass: 385.17 g.mol⁻¹

IR (neat): 2963, 2871, 1725, 1598, 1494, 1450, 1341, 1290, 1165, 1115, 1092, 985 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.38 – 7.19 (m, 7H, H_{Ar}), 6.67 (dd, *J* = 16.2, 1H, H₁₁), 6.56-6.41 (m, 1H, H₁₀), 4.45-4.35 (m, 1H, H₉), 3.92 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_{7a}), 3.87 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{8a}), 3.38 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H, H₆), 3.20 (dd, *J* =

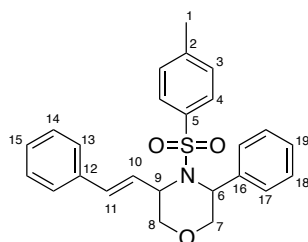
11.9, 4.0 Hz, 1H, H_{8b}), 3.11 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H, H_{7b}), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.32-2.23 (m, 1H, H₁₆), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H₁₇), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_{17'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C₅), 138.7 (C₂), 136.6 (C₁₂), 132.8 (C₁₁), 130.0 (2C, C₃), 128.7 (2C, C₄), 127.9 (C₁₀), 127.7 (C₁₅), 127.0 (2C, C₁₃), 126.5 (2C, C₁₄), 69.1 (C₈), 66.6 (C₇), 59.6 (C₆), 52.9 (C₉), 28.4 (C₁₆), 21.6 (C₁), 20.6 (C₁₇), 20.2 (C_{17'}).

MS (EI) m/z : 342 (23), 268 (19), 187 (11), 171 (16), 156 (12), 155 (37), 130 (16), 129 (26), 128 (11), 117 (33), 115 (27), 91 (100), 69 (14), 65 (15).

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₇NNaO₃S [M+Na]⁺: 408.1604, Found: 408.1606.

(E)-3-phenyl-5-styryl-4-tosylmorpholine 2.41d



Following **General Procedure 2.H**, **2.41d** was obtained (78%) from **2.39c** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 83:17). Only the *cis* diastereoisomer is described.

Formula: C₂₅H₂₅NO₃S

Mass: 419.16 g.mol⁻¹

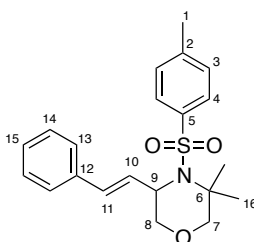
IR (neat): 3028, 2972, 2859, 1753, 1657, 1598, 1495, 1450, 1343, 1302, 1281, 1162, 1120, 1099, 1003, 967 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₄), 7.68-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40 – 7.10 (m, 10H, H_{Ar}), 6.30 (br d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₁₁), 5.80 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H, H₁₀), 5.03 (m, 1H, H₆), 4.52-4.42 (m, 2H, H_{8a+9}), 3.87-3.80 (m, 1H, H_{7a}), 3.51 (dd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, H_{8b}), 3.45 (dd, $J = 11.7, 3.7$ Hz, 1H, H_{7b}), 2.42 (s, 0.23H, H_{1b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C₅), 139.8 (C₂), 138.3 (C₁₆), 136.5 (C₁₂), 131.7 (C₁₁), 130.1 (2C, C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.3 (2C, C_{Ar}), 128.2 (2C), 127.7 (C₁₀), 127.0 (2C, C_{Ar}), 126.3 (2C, C_{Ar}), 69.1 (C₇), 67.2 (C₈), 54.5 (C₉), 53.4 (C₆), 28.4 (C₁₆), 21.6 (C₁).

HRMS: Calcd for C₂₅H₂₅NNaO₃S [M+Na]⁺: 442.1447, Found: 442.1447.

(E)-3,3-dimethyl-5-styryl-4-tosylmorpholine 2.41e



Following **General Procedure 2.H**, **2.41e** was obtained (78%) from **2.39i**.

Formula: C₂₁H₂₅NO₃S

Mass: 371.16 g.mol⁻¹

IR (neat): 2974, 1598, 1495, 1449, 1400, 1322, 1234, 1153, 1141, 1109, 1092, 1071, 963, 944 cm⁻¹.

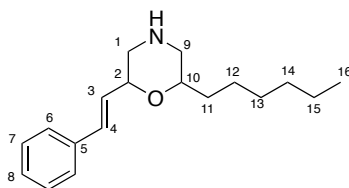
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.38-7.17 (m, 7H, H_{Ar}), 6.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 6.7 Hz, 1H, H₁₀), 4.75-4.66 (m, 1H, H₉), 4.13 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, H_{8a}), 3.80 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, H_{8b}), 3.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{7a}), 3.25 (d, *J* = 11.4 Hz, H_{7b}), 2.40 (s, 3H, H₁), 1.51 (s, 3H, H₁₆), 1.24 (s, 3H, H_{16'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8 (C₅), 141.7 (C₂), 136.7 (C₁₂), 132.5 (C₁₁), 129.6 (C₁₀), 129.5 (2C, C₃), 128.5 (2C, C₄), 127.8 (C₁₅), 126.8 (2C, C₁₃), 126.6 (2C, C₁₄), 78.2 (C₇), 70.7 (C₈), 57.2 (C₆), 55.8 (C₉), 26.6 (C₁₆), 24.8 (C_{16'}), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z*: 371 (0.23), 216 (57), 215 (28), 202 (13), 185 (44), 170 (11), 155 (16), 144 (12), 131 (15), 130 (100), 129 (43), 128 (16), 117 (34), 115 (42), 91 (65), 70 (12), 65 (11), 55 (11).

HRMS: Calcd for C₂₁H₂₅NNaO₃S [M+Na]⁺: 394.1447, Found: 394.1449.

(*E*)-2-hexyl-6-styrylmorpholine 2.42a



To a solution of morpholine **2.37b** in MeOH was added Mg powder (10 equiv). The resulting suspension was sonicated for 1 h. The mixture was then treated by an aqueous solution of sodium carbonate, and extracted twice with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄ filtered and concentrated under vacuum. The oily residue was purified by column chromatography (PE/AcOEt 40:60) to afford the unprotected morpholine (88%) as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 95:5). Only the *cis* diastereoisomer is described

Formula: C₁₈H₂₇NO

Mass: 273.21 g.mol⁻¹

IR (neat): 3026, 2926, 2855, 1656, 1600, 1495, 1450, 1378, 1327, 1205, 1100, 1072, 965 cm⁻¹.

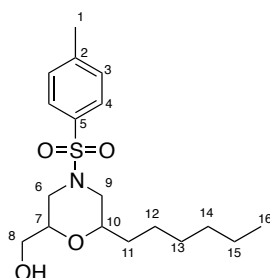
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.1 (m, 5H, H_{Ar}), 6.71-6.57 (m, 1H, H₄), 6.16 (dd, *J* = 16.1, 6.1 Hz, 1H, H₃), 4.16-4.08 (m, 1H, H₂), 3.56-3.45 (m, 1H, H₁₀), 2.96 (dd, *J* = 12.4, 1.9 Hz, 1H, H₁), 2.90 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H_{9a}), 2.63 (dd, *J* = 12.2, 10.4 Hz, 1H, H_{1a}), 2.50 (dd, *J* = 12.3, 10.3 Hz, 1H, H_{9b}), 1.80 (br s, 1H, NH), 1.47-1.39 (m, 2H, H₁₁), 1.37-1.21 (m, 8H), 0.91-0.83 (m, 3H).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 136.8 (Cq), 131.3 (C4), 128.5 (C3), 127.9 (CAr), 127.7 (CAr), 126.5 (CAr), 77.8 (C₂), 77.2 (C₁₀), 51.1 (C₁), 50.7 (C₉), 33.8, 31.8, 29.4, 25.3, 22.7, 14.1 (C₁₆).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 273 (14), 169 (11), 156 (23), 146 (21), 140 (10), 131 (21), 130 (71), 129 (25), 128 (11), 126 (41), 115 (20), 112 (19), 98 (36), 91 (11), 84 (26), 71 (10), 70 (100), 57 (24), 56 (33), 55 (24).

HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.2165; obtained: 274.2169.

(6-hexyl-4-tosylmorpholin-2-yl)methanol 2.42b



To a solution of morpholine **2.37b** (20 mg, 1 equiv) in $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (1:1, 240 μL) was added *N*-morpholine oxide (6 mg, 1.1 equiv) followed by OsO_4 (2% solution in *t*-BuOH, 8 μL , 0.02 equiv). The mixture was then stirred at rt overnight. The reaction medium was quenched by addition of saturated aqueous solution of sodium thiosulphate. After 1 h, the solution was then extracted with ether, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated.

The crude diol was solubilized in $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ (1:1, 1.2 mL) and NaIO_4 (60 mg, 6 equiv) was added to the solution which was stirred at rt for 4 hours. The mixture was then extracted with Et_2O , washed with H_2O , dried over MgSO_4 and concentrated.

The crude aldehyde was subsequently taken up in EtOH (550 μL) and treated with NaBH_4 (5.3 mg, 3 equiv) with overnight stirring. The mixture was quenched with H_2O and extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude alcohol was purified by flash chromatography over silica gel (PE/AcOEt 80:20) to afford **12** as a colourless oil (14 mg, 82%, dr cannot be measured because of overlapping NMR signals).

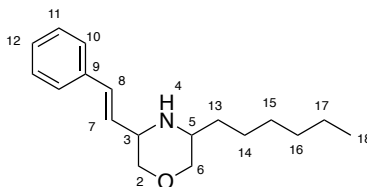
Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$

Mass: 355.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₄), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₃), 3.73-3.46 (m, 6H, H_{7+10+8+6a+9a}), 3.12 (s, 3H, H₁), 2.18 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, H_{6b}), 1.95 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_{9b}), 1.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 1.49-1.19 (m, 10H), 0.92-0.84 (m, 3H, H₁₈).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (C_5), 132.2 (C_2), 129.8 (2C, C_3), 127.8 (2C, C_4), 75.5 (C_7 or C_{10}), 75.3 (C_{10} or C_7), 63.5 (C_8), 50.0 (C_9), 46.6 (C_6), 33.2, 31.7, 29.2, 25.1, 22.6, 21.6 (C_1), 14.1 (C_{16}).

(E)-3-hexyl-5-styrylmorpholine 2.43a



To a solution of morpholine **2.41b** in MeOH was added Mg powder (10 equiv). The resulting suspension was sonicated for 1 h. The mixture was then treated by an aqueous solution of sodium carbonate, and extracted twice with AcOEt. The organic phase was dried over Na_2SO_4 filtered and concentrated under vacuum. The oily residue was purified by column chromatography (PE/AcOEt 40:60) to afford the unprotected morpholine (88%) as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 95:5). Only the *cis* diastereoisomer is described

Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}$

Mass: $273.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 2927, 2359, 1656, 1598, 1578, 1447, 1317, 1273, 1176, 1150, 1104, 1072, 1028 cm^{-1} .

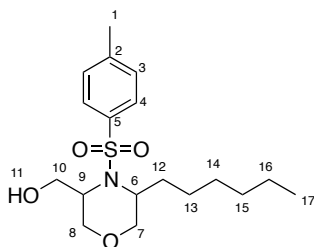
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 6.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_8), 6.08 (dd, $J = 16.0, 7.4$ Hz, 1H, H_7), 3.85-3.77 (m, 2H, $\text{H}_{2\text{a}+6\text{a}}$), 3.59 (dddd, $J = 10.5, 7.2, 3.0, 0.9$ Hz, 1H, H_3), 3.25 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{b}}$), 3.12 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{b}}$), 2.89 (m, 1H, H_5), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.49-1.19 (m, 8H), 0.92-0.84 (m, 3H, H_{18}).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 136.6 (C_9), 132.1 (C_8), 128.6 (2C, C_{10}), 127.9 (C_7), 127.8 (C_{12}), 126.4 (2C, C_{11}), 72.1 (C_2), 71.5 (C_6), 58.3 (C_3), 54.8 (C_5), 32.5, 31.7, 29.4, 26.6, 25.5, 21.6 (C_1), 14.1 (C_{18}).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 273 (M^+ , 27), 228 (11), 200 (10), 189 (11), 188 (43), 182 (13), 172 (13), 161 (21), 160 (74), 158 (32), 144 (16), 132 (26), 131 (17), 130 (100), 129 (29), 128 (14), 117 (24), 116 (18), 115 (53), 91 (28), 56 (14).

HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 274.2165; obtained: 274.2164.

(5-hexyl-4-tosylmorpholin-3-yl)methanol **2.43b**



To a solution of morpholine **2.41b** (107 mg, 1 equiv) in H₂O/*t*-BuOH (1:1, 1.2 mL) was added *N*-morpholine oxide (32 mg, 1.1 equiv) followed by OsO₄ (2% solution in *t*-BuOH, 63 uL, 0.02 equiv). The mixture was then stirred at rt overnight. The reaction medium was quenched by addition of saturated aqueous solution of sodium thiosulphate. After 1 h, the solution was then extracted with ether, dried over MgSO₄, filtered and concentrated.

The crude diol was solubilized in H₂O/MeOH (1:1, 7.2 mL) and NaIO₄ (321 mg, 6 equiv) was added to the solution which was stirred at rt for 4 hours. The mixture was then extracted with Et₂O, washed with H₂O, dried over MgSO₄ and concentrated.

The crude aldehyde was subsequently taken up in EtOH (3 mL) and treated with NaBH₄ (28 mg, 3 equiv) with overnight stirring. The mixture was quenched with H₂O and extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude alcohol was purified by flash chromatography over silica gel (PE/AcOEt 80:20) to afford **2.43b** as a colourless oil (60mg, 67%).

Formula: C₁₈H₂₉NO₄S

Mass: 355.18 g.mol⁻¹

IR (neat): 2926, 2857, 2360, 2341, 1771, 1541, 1458, 1339, 1248, 1165, 1097, 1050 cm⁻¹.

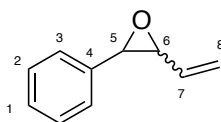
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.61 (m, 2H, H₄), 7.26-7.22 (m, 2H, H₃), 3.80-3.70 (m, 3H, H_{10+7a}), 3.64-3.50 (m, 3H, H_{6+9+8a}), 3.05 (dd, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H, H_{8b}), 3.00 (dd, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1H, H_{7b}), 2.44-2.30 (m, 4H, H₁₊₁₁), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.32-1.09 (m, 8H), 0.85-0.75 (m, 3H, H₁₈).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (C₅), 138.0 (C₂), 129.9 (2C, C₃), 126.7 (2C, C₄), 68.3 (C₈), 65.6 (C₇), 62.9 (C₁₀), 53.5 (C₆), 52.7 (C₉), 34.2, 31.7, 29.0, 26.8, 22.5, 21.5 (C₁), 14.0 (C₁₈).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 273 (M⁺, 27), 228 (11), 200 (10), 189 (11), 188 (43), 182 (13), 172 (13), 161 (21), 160 (74), 158 (32), 144 (16), 132 (26), 131 (17), 130 (100), 129 (29), 128 (14), 117 (24), 116 (18), 115 (53), 91 (28), 56 (14).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₉NNaO₄S [M+Na]⁺: 378.1710; obtained: 378.1711.

2-Phenyl-3-vinyloxirane **2.50a** ¹⁷⁷ Erreur ! Signet non défini.



Synthesized according to General Procedure **2.I**, starting from benzaldehyde (3 g, 28.3 mmol) **2.50a** was obtained as a colorless liquid (3.5 g, 23.9 mmol, 85%) as a mixture of *cis/trans* diastereoisomers (30:70).

Formula: C₁₀H₁₀O

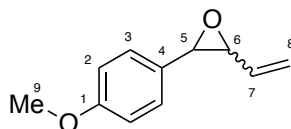
Mass: 146.19 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.79-5.68 (m, 0.7H, H_{7trans}), 5.58-5.48 (m, 1H, H_{8a}), 5.45-5.37 (m, 0.3H, H_{7cis}), 5.37-5.25 (m, 1H, H_{8b}), 4.24 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.3H, H_{5cis}), 3.77 (d, *J* = 2 Hz, 0.7H, H_{5trans}), 3.67 (dd_{app}, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 0.3H, H_{6cis}), 3.38-3.35 (m, 0.7H, H_{6trans}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C_{4 cis+trans}), 135.1 (C_{7trans}), 132.1 (C_{7cis}), 128.5, 128.3, 128.2, 127.7, 126.4, 125.5, 122.0 (C_{8cis}), 119.6 (C_{8trans}), 63.0 (C_{6trans}), 60.2 (C_{5trans}), 59.8 (C_{6cis}), 58.58 (C_{5cis}).

MS (EI) *m/z* (abundance): 146 (M⁺, 10), 145 (33), 131 (13), 128 (9), 118 (13), 117 (100), 116 (12), 115 (39), 105 (9), 91 (22), 90 (33), 89 (46), 77 (25), 63 (13), 51 (18).

2-(4-Methoxyphenyl)-3-vinyloxirane **2.50b**¹⁷⁷



Synthesized according to General Procedure **2.I**, starting from 4-methoxybenzaldehyde (1 mL, 8.23 mmol), **2.50b** was obtained as a colorless liquid (1.21 g, 6.87 mmol, 83%) as a mixture of *cis/trans* diastereoisomers (30:70).

Formula: C₁₁H₁₂O₂

Mass: 176.08 g.mol⁻¹

trans diastereoisomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.17 (m, 2H, H₃), 6.91-6.85 (m, 2H, H₂), 5.72 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 7.3 Hz, 1H, H₇), 5.50 (m, 1H, H_{8a}), 5.30 (ddd, *J* = 10.4, 1.3, 0.4 Hz, 1H, H_{8b}), 3.80 (s, 3H, H₁₆), 3.72 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H₅), 3.38-3.33 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C₄), 132.2 (C₇), 27.1 (C₁), 126.8 (2C, C₃), 119.4 (C₈), 114.0 (2C, C₂), 62.8 (C₆), 60.1 (C₅), 55.34 (C₉).

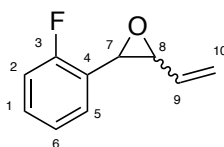
cis diastereoisomer:

¹⁷⁷ Lautens, M.; Tayama, E.; Nguyne, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 345-347.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.17 (m, 2H, H₃), 6.91-6.85 (m, 2H, H₂), 5.50 (m, 1H, H_{8a}), 5.41 (ddd, *J* = 17.2, 10.1, 8.1 Hz, 1H, H₇), 5.27 (ddd, *J* = 10.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H_{8b}), 4.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H₅), 3.80 (s, 3H, H₁₆), 3.63 (dd, *J* = 7.7, 4.2 Hz, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (C₄), 135.2 (C₇), 129.0 (C₁), 127.6 (2C, C₃), 121.8 (C₈), 113.6 (2C, C₂), 59.9 (C₆), 58.6 (C₅), 55.27 (C₉).

2-(2-Fluorophenyl)-3-vinyloxirane 2.50c



Synthesized according to General Procedure **2.I**, starting from 2-fluorobenzaldehyde (0.5 mL, 4.71 mmol) **2.50c** was obtained as a colorless liquid (404 mg, 2.45 mmol, 52%) as a mixture of *cis/trans* diastereoisomers (40:60).

Formula: C₁₀H₉FO

Mass: 164.06 g.mol⁻¹

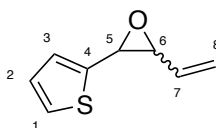
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 5.75 (m, 0.6H, H_{9trans}), 5.55 (m, 1H, H_{10a}), 5.40-5.24 (m, 1.4H, H_{9cis+10b}), 4.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.4H, H_{7cis}), 4.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.6H, H_{7trans}), 3.74 (m, 0.6H, H_{8trans}), 3.36 (dd, *J* = 7.4, 2 Hz, 0.4H, H_{8cis}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *cis/trans* δ [162.5 (d, *J* = 18.5 Hz), 160.1 (d, *J* = 18.1 Hz)] (1C, C₄), [134.7, 131.6] (1C, C₉), 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.1, 128.0, 125.91, 125.88, 124.4, 124.3, 123.8, 123.7 (3C, C₁₊₆₊₅)¹⁷⁸, [124.5, 124.4, 122.8, 122.7] (1C, C₃), [122.1, 120.1] (1C, C₁₀), [115.3, 115.1, 114.9] (1C, C₂), [62.3, 59.3] (1C, C₈), [54.63, 54.58, 54.57, 54.5] (1C, C₇).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119.1 (0.4F, *cis*), -121.1 (0.6F, *trans*).

MS (EI) *m/z* (*abundance*): 164 (M⁺, 9), 163 (37), 149 (11), 147 (15), 146 (11), 136 (12), 135 (100), 133 (26), 123 (25), 115 (37), 109 (28), 108 (42), 107 (60), 95 (20), 75 (13), 68 (13), 57 (10), 55 (12).

2-(Thiophen-2-yl)-3-vinyloxirane 2.50d¹⁷⁹



To a solution of 2-thenaldehyde (0.5 mL, 5.35 mmol) in *t*-BuOH/H₂O (5:1, 3 mL) was added allyl bromide (16.05 mmol, 3 equiv.), NaOH (428 mg, 10.7 mmol, 2 equiv) and tetrahydrothiophene (0.471 mL, 1 equiv). The resulting mixture was stirred at rt overnight.

¹⁷⁸ Peaks can not be precisely identified due to diastereoisomers and C-F coupling.

¹⁷⁹ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Morganti, S.; Umami-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1153-1155.

After completion of the reaction, the mixture was extracted twice with CH₂Cl₂, and the combined organic phases were washed with H₂O and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting crude liquid was purified by flash chromatography over silica gel using PE/AcOEt as eluent (98:2). **2.50d** was obtained as a colorless liquid (670 mg, 4.40 mmol, 82%) and as a mixture of *cis/trans* diastereoisomers (40:60).

Formula: C₈H₈OS

Mass: 152.03 g.mol⁻¹

trans diastereoisomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (m, 1H, H₁), 7.10 (m, 1H, H₃), 7.00 (m, 1H, H₂), 5.77-5.51 (m, 2H, H_{7+8a}), 5.36 (m, 1H, H_{8b}), 4.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₅), 3.56 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (C₄), 134.5 (C₇), 127.1 (C₂), 126.0 (C₃), 125.2 (C₁), 122.3 (C₈), 63.5 (C₆), 57.1 (C₅).

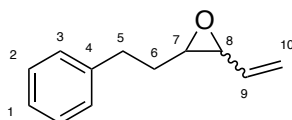
cis diastereoisomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (m, 1H, H₁), 7.10 (m, 1H, H₃), 7.00 (m, 1H, H₂), 5.77-5.51 (m, 2H, H_{7+8a}), 5.36 (m, 1H, H_{8b}), 4.38 (dd, *J* = 4.0, 0.8 Hz, 1H, H₅), 3.73-3.65 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (C₄), 131.9 (C₇), 126.9 (C₂), 126.1 (C₃), 125.1 (C₁), 120.1 (C₈), 60.5 (C₆), 56.0 (C₅).

MS (EI) *m/z* (abundance): 152 (M⁺, 13), 135 (9), 124 (15), 123 (100), 110 (10), 97 (49), 96 (68), 95 (12), 79 (13), 70 (31), 55 (18).

2-phenethyl-3-vinyloxirane **2.50e**



Synthesized according to General Procedure **2.I**, starting from phenylpropanal (0.5 mL, 3.76 mmol) **2.50e** was obtained as a colorless liquid (525 mg, 3.01 mmol, 80%) as a mixture of *cis/trans* diastereoisomers (50:50).

Formula: C₁₂H₁₄O

Mass: 174.10 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 5.73 (m, 3H, H₉₊₁₀), 3.41 (ddt, *J* = 7.1, 4.5, 0.7 Hz, 0.5H, H₈), 3.15-3.09 (m, 0.5H, H₇), 3.05 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 0.5H, H₈), 2.90-2.67 (m, 2.5H, H₇₊₅), 1.93-1.76 (m, 2H, H₆).

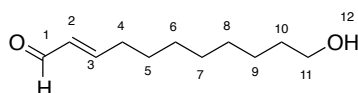
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (C₄ *cis+trans*), [135.7 (0.5C, C₉), 132.3 (0.5C, C₉)], 128.48, 128.46, 128.43, 128.42, 126.1, [120.4 (0.5C, C₁₀), 119.1 (0.5C, C₁₀)], [59.8 (0.5C,

C₇), 58.9 (0.5C, C₈), [58.1 (0.5C, C₇), 57.3 (0.5C, C₈)], [35.8 (0.5C, C₆), 32.5 (0.5C, C₅)], [32.2 (0.5C, C₅), 29.6 (0.5C, C₆)].

MS (EI) *m/z* (abundance): 174 (M⁺, 1), 130 (13), 118 (57), 117 (81), 115 (15), 105 (24), 104 (12), 91 (100), 83 (31), 70 (38), 65 (27), 57 (23), 55 (70), 51 (11).

HRMS: Calcd for C₁₂H₁₄ONa [M+Na]⁺: 197.0937, Found: 197.0936.

(E)-11-hydroxyundec-2-enal 2.52a¹⁸⁰



To a solution of 9-decenol (500 mg, 3.2 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added crotonaldehyde (672 mg, 3 equiv) and Grubbs-Hoveyda II catalyst (100 mg, 5 mol %). The resulting mixture was stirred at rt overnight. The solution was concentrated under vacuum and directly purified by flash chromatography over silica gel to afford the enal (384 mg, 2.1 mmol, 65%) as a colorless liquid.

Formula: C₁₁H₂₀O₂

Mass: 184.15 g.mol⁻¹

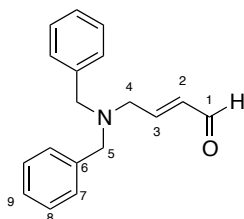
IR (neat): 3369, 2926, 2854, 1686, 1636, 1463, 1133, 1098, 1054, 1015, 974 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 6.86 (dt, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H, H₃), 6.12 (ddt, *J* = 15.8, 8.0, 1.5 Hz, 1H, H₂), 3.64 (t_{app}, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₁), 2.38-2.30 (m, 2H, H₄), 2.20 (m, 1H, OH), 1.61-1.43 (m, 4H, CH₂), 1.39-1.27 (m, 8H, CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.3 (C₁), 159.2 (C₃), 132.9 (C₂), 62.9 (C₁₁), 32.71 (C₄), 32.68, 29.28, 29.26, 29.0, 27.8, 25.7 (C₅₋₁₀).

MS (EI) *m/z* (abundance): 112 (8), 111 (8), 110 (8), 109 (8), 98 (41), 97 (14), 96 (14), 95 (23), 93 (13), 84 (17), 83 (40), 82 (22), 81 (51), 80 (14), 79 (17), 71 (12), 70 (57), 69 (25), 68 (32), 67 (51), 57 (33), 55 (100), 54 (22), 53 (13).

(E)-4-(dibenzylamino)but-2-enal 2.52b



To a solution of *N*-allyl dibenzylamine (500 mg, 2.1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added crotonaldehyde (516 μL, 3 equiv) and Grubbs-Hoveyda II catalyst (66 mg, 5 mol %). The resulting mixture was stirred at rt overnight. The solution was concentrated under

¹⁸⁰ Babler, J. H.; Martin, M. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1799-1800.

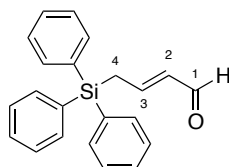
vacuum and directly purified by flash chromatography over silica gel to afford the enal (417 mg, 75%) as a colorless liquid which was directly engaged in the next step.

Formula: C₁₈H₁₉NO

Mass: 265.15 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 7.40-7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 6.83 (dt, *J* = 15.7, 5.5 Hz, 1H, H₃), 6.33 (ddt, *J* = 15.7, 7.9, 1.6 Hz, 1H, H₂), 3.62 (s, 4H, H₅), 3.31 (dd, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 2H, H₄).

(*E*)-4-(triphenylsilyl)but-2-enal 2.52c



To a solution of triphenylallylsilane (901 mg, 3 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added crotonaldehyde (735 μL, 3 equiv) and Grubbs-Hoveyda II catalyst (94 mg, 5 mol %). The resulting mixture was stirred at rt overnight. The solution was concentrated under vacuum and directly purified by flash chromatography over silica gel to afford the enal (847 mg, 86%) as a colorless liquid.

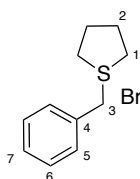
Formula: C₂₂H₂₀OSi

Mass: 328.13 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁), 7.54-7.32 (m, 15H, H_{Ar}), 6.91 (dt, *J* = 15.4, 8.6 Hz, 1H, H₃), 5.98 (ddt, *J* = 15.4, 7.8, 1.2 Hz, 1H, H₂), 2.75-2.68 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.5 (C₁), 156.6 (C₃), 135.6, 135.0, 133.2 (C₂), 133.0 (3C, C_q), 130.2, 130.0, 128.2, 127.9, 22.9 (C₄).

1-Benzyltetrahydro-1*H*-thiophenium bromide 2.54



Synthesized according to a reported procedure¹⁸¹, a mixture of tetrahydrothiophene (40 mmol, 3.6 mL, 1 equiv) and benzyl bromide (4.85 mL, 1 equiv) in acetone (20 mL) was stirred for 20 h. The precipitate was filtered, washed with cold acetone and dried under vacuum to afford the sulfonium salt (7.5 g, 29 mmol, 71 %).

Formula: C₁₁H₁₅BrS

Mass: 258.01 g.mol⁻¹

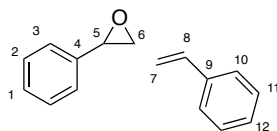
mp (uncorrected): 120-121 °C

¹⁸¹ Phillip, S. D. J.; Kean, J. L. Graham, A. E. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6196-6202

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.42 (s, 5H, H_{Ar}), 4.41 (s, 2H, H₃), 3.49-3.24 (m, 4H, H₁), 2.29-2.06 (m, 4H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 130.4 (2C, C₅), 130.1 (C₇), 129.7 (2C, C₆), 128.3 (C₄), 45.6 (C₃), 42.4 (2C, C₁), 28.2 (2C, C₂).

2-phenyl-3-styryloxirane 2.50h



Synthesized according to General Procedure **2.J**, starting from cinnamaldehyde (72 uL, 0.58 mmol) **2.50h** was obtained as a white solid (83 mg, 65%) as a mixture of diastereoisomers (96:4). Only the major diastereoisomer is described.

Formula: C₁₆H₁₄O

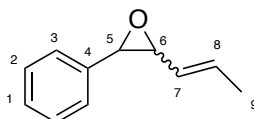
Mass: 222.10 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 6.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₈), 6.07 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1H, H₇), 3.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₅), 3.52 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (C₉), 136.1 (C₄), 134.5 (C₈), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 128.2, 126.5 (2C), 126.2 (C₇), 125.5 (2C), 63.2 (C₆), 60.8 (C₅).

MS (EI) *m/z* (abundance): 222 (M⁺, 7), 206 (9), 193 (20), 115 (45), 105 (100), 91 (15), 77 (34), 51 (9).

(*E*)-2-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)oxirane 2.50i¹⁸²



Synthesized according to General Procedure **2.J**, starting from crotonaldehyde (270 mg, 3.8 mmol), **2.50i** was obtained as a white solid (297 mg, 48%) as a mixture of diastereoisomers (>95:5). Only the major diastereoisomer is described.

Formula: C₁₁H₁₂O

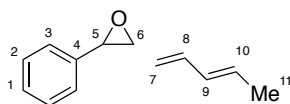
Mass: 160.09 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.97 (dq, *J* = 15.3, 6.7, 1H, H₈), 5.35 (ddq, *J* = 15.3, 8.0, 1.6 Hz, 1H, H₇), 3.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₅), 3.32 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H₆), 1.77 (dd, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.4 (C₄), 132.0 (C₈), 128.5 (2C, C_{Ar}), 128.2 (C₇), 128.1 (C_{Ar}), 125.5 (2C, C_{Ar}), 63.2 (C₆), 60.1 (C₅), 17.9 (C₉).

¹⁸² Lupton, D. W.; Taylor, D. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4517-4527.

2-((3E)-penta-1,3-dien-1-yl)-3-phenyloxirane 2.50j



Synthesized according to General Procedure **2.J**, starting from 2,4-hexadienal (330 μ L, 3.1 mmol), **2.50j** was obtained as a white solid (83 mg, 65%) as a mixture of diastereoisomers (87:13). Only the major diastereoisomer is described.

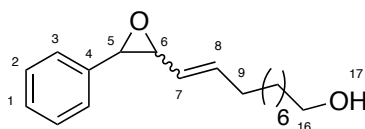
Formula: C₁₁H₁₂O

Mass: 160.09 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 6.41 (dd, $J = 15.3, 10.5$, 1H, H₈), 6.1 (m, 1H, H₉), 5.78 (m, 1H, H₁₀), 5.41 (dd, $J = 15.3, 7.9$ Hz, 1H, H₇), 3.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H₅), 3.35 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, H₆), 1.78 (dd, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.2 (C₄), 135.1 (C₈), 131.4 (C₁₀), 130.4 (C₉), 128.5 (2C, C₃), 128.2 (C₁), 126.7 (C₇), 125.5 (2C, C₂), 63.0 (C₆), 60.7 (C₅), 18.2 (C₁₁).

(E)-10-(3-Phenyloxiran-2-yl)dec-9-en-1-ol 2.50k



Synthesized according to General Procedure **2.J**, starting from (*E*)-11-Hydroxyundec-2-enal **2.52a** (150 mg, 0.81 mmol) was obtained as a white solid (114 mg, 51%) as a mixture of diastereoisomers (90:10).

Formula: C₁₈H₂₆O₂

Mass: 274.19 g.mol⁻¹

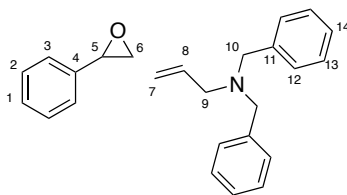
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.95 (dt, $J = 15.3, 7.0$, 1H, H₈), 5.32 (ddt, $J = 15.3, 8.0, 1.4$ Hz, 0.9H, H_{7trans}), 5.00 (ddt, $J = 15.3, 8.6, 1.4$ Hz, 0.1H, H_{7cis}), 4.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.1H, H_{5cis}), 3.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.9H, H_{5trans}), 3.67-3.57 (m, 2.1H, H_{16+6cis}), 3.32 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 0.9H, H_{6trans}), 2.13-2.05 (m, 1.8H, H_{9trans}), 1.99-1.91 (m, 0.2H, H_{9cis}), 1.61-1.46 (m, 3H, H_{17+CH2}), 1.45-1.22 (m, 10H, CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [139.7 (C_{8cis}), 137.5 (C_{8trans})], [137.3 (C_{4trans}), 135.5 (C_{4cis})], 128.5, 128.1, 127.6, [126.9 (C_{7trans}), 123.3 (C_{7cis})], 126.5, 125.5, [63.2 (C_{6trans}), 59.9 (C_{6cis})], 63.0 (C₁₆), [60.1 (C_{5trans}), 59.0 (C_{5cis})], 32.8 (CH₂), [32.5 (C_{9cis}), 32.4 (C_{9trans})], 29.40 (CH₂), 29.35 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.7 (CH₂).

MS (EI) m/z (abundance): 274 (M⁺, 29), 159 (27), 157 (26), 133 (21), 131 (26), 129 (65), 117 (68), 115 (47), 105 (100), 103 (18), 91 (74), 81 (31), 79 (12), 77 (26), 69 (10), 67 (20), 55 (34), 53 (12).

HRMS: Calcd for C₁₈H₂₇NO₂ [M+H]⁺: 275.2006, Found: 275.2007.

***N,N*-dibenzyl-3-(3-phenyloxiran-2-yl)prop-2-en-1-amine 2.50i**



Synthesized according to General Procedure **2.J**, starting from (*E*)-4-(dibenzylamino)but-2-enal **2.52b** (335 mg, 1.3 mmol) was obtained (247 mg, 55%) as a mixture of diastereoisomers (80:20). Only the major diastereoisomer is described.

Formula: C₂₅H₂₅NO

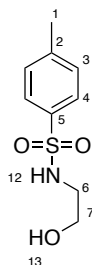
Mass: 355.19 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.12 (m, 15H, H_{Ar}), 6.03 (m, 1H, H₇), 5.53 (dd, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 1H, H₈), 3.72 (br s, 1H, H₆), 3.61 (d, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H_{10a}), 3.56 (d, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H_{10b}), 3.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 3.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.5 (C₁₁), 137 (C₄), 133.9 (C₇), 130.1 (C₈), 128.8 (4C), 128.7, 128.5 (2C), 128.3 (4C), 128.22, 128.20, 127.0 (2C), 125.5 (2C), 62.6 (C₅), 60.3 (C₆), 58.0 (C₁₀), 54.9 (C₉).

HRMS: Calcd for C₂₅H₂₆NO [M+H]⁺: 356.2009, Found: 356.2009.

***N*-(2-Hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.58a¹⁸³**



To a solution of aminoethanol (610 mg, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added tosyl chloride (1.91g, 1 equiv) and Et₃N (1.40 mL, 1 equiv) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction medium was then diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with H₂O and brine. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography over silica gel (eluent = PE/AcOEt 60:40) to afford **2a** as a white solid (2 g, 9.3 mmol, 93%).

Formula: C₉H₁₃NO₃

Mass: 215.06 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 50-52 °C

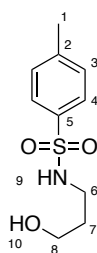
¹⁸³ He, L.; Yu, J.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2277-2280.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 3.57 (br t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H₇), 2.95 (br t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H₆), 2.32 (s, 3H, H₁). OH and NH not visible

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C₅), 136.5 (C₂), 129.8 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 61.1 (C₇), 45.2 (C₆), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 215 (M⁺, 2), 184 (49), 156 (7), 155 (71), 92 (11), 91 (100), 65 (26), 60 (14).

***N*-(3-Hydroxypropyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.58b**¹⁸⁴



To a solution of amino-propanol (6.66 mmol, 500 mg, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added TsCl (1.5 g, 1.2 equiv) and Et₃N (2.8 mL, 3 equiv.). The reaction was stirred 40 h at rt. After completion of the reaction, the mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 40:60) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (1.53 g, 6.66 mmol, quant.) as a white solid.

Formula: C₁₀H₁₅NO₃S

Mass: 229.30 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 55-56 °C

IR (neat): 3279, 2928, 2879, 1598, 1495, 1319, 1305, 1289, 1267, 1153, 1091, 1068, 1005, 958 cm⁻¹.

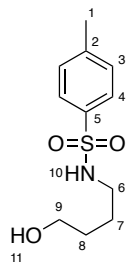
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.70 (m, 2H, H₄), 7.32-7.26 (m, 2H, H₃), 5.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₉, NH), 3.72-3.66 (m, 2H, H₈), 3.05 (q_{app}, *J* = 6.2 Hz, 2H, H₆), 2.44 (br s, 1H, H₁₀, OH), 2.41 (s, 3H, H₁), 1.72-1.64 (m, 2H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C_q), 136.9 (C_q), 129.8 (2C, C₃), 127.2 (2C, C₄), 60.5 (C₈), 41.0 (C₆), 31.6 (C₇), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 229 (1, M⁺), 184 (24), 172 (7), 155 (63), 92 (12), 91 (100)-, 74 (43), 65 (25).

¹⁸⁴ Williams, J.; Bahia, P.; Kariuku, B.; Spencer, N; Philp, D.; Snaith, J.S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2460-2471.

***N*-(4-Hydroxybutyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.58c**¹⁸⁵



To a solution of amino-butanol (2.58 mmol, 230 mg, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added TsCl (590 mg, 1.2 equiv) and Et₃N (1.1 mL, 3 equiv.). The reaction was stirred at rt. After 40 h, the reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 40:60) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (410 mg, 1.7 mmol, 65%) as a white solid.

Formula: C₁₁H₁₇NO₃S

Mass: 243.32 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 55-57 °C

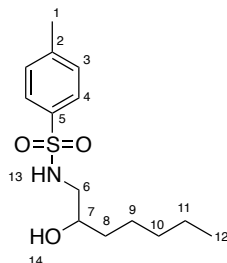
IR (neat): 3276, 2938, 1732, 1598, 1428, 1369, 1320, 1152, 1090, 1054, 988 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.71 (m, 2H, H₄), 7.34-7.28 (m, 2H, H₃), 5.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₉, NH), 3.64-3.54 (m, 2H, H₉), 2.99-2.88 (m, 2H, H₆), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.33 (br s, 1H, H₁₀, OH), 1.62-1.49 (m, 4H, H_{7,8}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C_q), 136.9 (C_q), 129.7 (2C, C₃), 127.0 (2C, C₄), 62.1 (C₉), 43.0 (C₆), 29.5 (C_{7 or 8}), 26.2 (C_{8 or 7}), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 184 (23), 155 (71), 92 (12), 91 (100), 89 (8), 88 (58), 71 (42), 65 (24).

***N*-(2-Hydroxyheptyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.62a**



Synthesized according to General Procedure **2.K** from hexanal (882 uL, 7.18 mmol), **2.62a** was obtained as a viscous oil (390 mg, 1.36 g, 19%).

Formula: C₁₄H₂₃NO₃S

Mass: 285.40 g.mol⁻¹

¹⁸⁵ Poloukhtine, A.; Rassadin, V.; Kusmin, A.; Popik, V. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5953-5692.

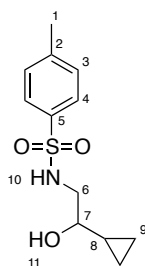
IR (neat): 3281, 2928, 2858, 1598, 1456, 1322, 1305, 1275, 1155, 1091, 945 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.72 (m, 2H, H_4), 7.33-7.27 (m, 2H, H_3), 5.37 (br t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H_{13} , NH), 3.68 (m, 1H, H_7), 3.05 (ddd, $J = 12.9, 6.9, 3.0$ Hz, 1H, H_{6a}), 2.77 (ddd, $J = 12.9, 8.2, 4.6$ Hz, 1H, H_{6b}), 2.55 (br s, 1H, H_{14} , OH), 2.41 (s, 3H, H_1), 1.42-1.18 (m, 8H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (Cq), 136.7 (Cq), 129.8 (2C, C_3), 127.1 (2C, C_4), 70.5 (C_7), 48.7 (C_6), 34.6, 31.7, 25.0, 22.5 ($\text{C}_{8,9,10,11}$), 21.5 (C_1), 14.0 (C_{12}).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 308.1291, Found: 308.1309.

N*-(2-Cyclopropyl-2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.62b*



Synthesized according to General Procedure **2.K** from cyclopropyl carboxaldehyde (500 mg, 7.13 mmol), **2.62b** was obtained as a viscous oil (368 mg, 1.44 mmol, 20%).

Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$

Mass: 255.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 3276, 1598, 1495, 1416, 1322, 1300, 1275, 1152, 1093, 1044, 1019, 992, 948, 918 cm^{-1} .

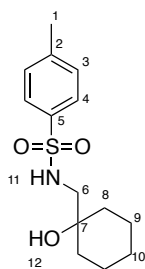
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.73 (m, 2H, H_4), 7.34-7.28 (m, 2H, H_3), 5.19-5.09 (br dd, $J = 7.2, 3.9$ Hz, 1H, H_{10} , NH), 3.20 (m, 1H, H_{6a}), 3.01-2.90 (m, 2H, H_{6b+7}), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.25 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{11} , OH), 0.89-0.78 (m, 1H, H_8), 0.56-0.45 (m, 2H), 0.29 (m, 1H), 0.19 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.6 (Cq), 136.9 (Cq), 129.9 (2C, C_3), 127.2 (2C, C_4), 75.2 (C_7), 48.5 (C_6), 21.6 (C_1), 15.2 (C_8), 2.8 (C_{9a}), 2.4 (C_{9b}).

MS (EI) m/z (abundance): 226 (4), 155 (14), 92 (19), 91 (44), 72 (5), 71 (100), 65 (17).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 278.0821, Found: 278.0856.

N-(1-Hydroxycyclohexyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.62c**



Synthesized according to General Procedure **2.K** from cyclohexanone (700 mg, 7.13 mmol), compound **2.62c** was obtained as a viscous oil (194 mg, 0.684 g, 10%).

Formula: C₁₄H₂₁NO₃S

Mass: 283.39 g.mol⁻¹

IR (neat): 3500, 3274, 2929, 2858, 1598, 1448, 1320, 1300, 1289, 1153, 1091, 1058, 963, 913 cm⁻¹.

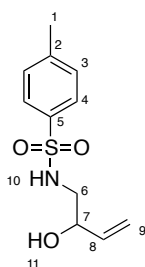
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.71 (m, 2H, H₄), 7.34-7.28 (m, 2H, H₃), 5.28 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₁₁, NH), 2.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₆), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.14 (s, 1H, H₁₂, OH), 1.60-1.20 (m, 10H, H_{8,9,10}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_q), 136.9 (C_q), 129.7 (2C, C₃), 127.0 (2C, C₄), 71.1 (C₇), 52.2 (C₆), 35.3 (2C, C₈), 25.6 (C₁₀), 21.8 (2C, C₉), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 254 (2), 155 (4), 128 (6), 99 (100), 92 (10), 91 (22), 81 (35), 65 (9), 55 (9).

HRMS: Calcd for C₁₄H₂₁NNaO₃S [M+Na]⁺: 306.1134, Found: 306.1169.

N-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.62d**¹⁸⁶



To a suspension of LiAlH₄ (1.21g, 4 equiv) in THF (10 mL) at 0°C was added dropwise a solution of 1-cyanoallyl acetate (1g, 8 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 2 h. The reaction was carefully quenched at 0 °C with H₂O (1.2 mL), NaOH (2.4 mL, 1M aq solution) and H₂O (3.6 mL). The suspension was then filtered on sintered funnel and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude amino-alcohol was then taken up in CH₂Cl₂ (10 mL) and to the solution was added TsCl (1.8 g, 1.1 equiv) and Et₃N (2.2 mL, 2 equiv.). The reaction was stirred overnight at rt. After

¹⁸⁶ Carballo, R. M.; Purino, M.; Ramirez, M. A.; Matin, V.S.; Padron, J. I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5334-5337.

completion, the medium was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 60:40) to afford the *N*-Ts amino-alcohol **2.62d** (350 mg, 1.45 mmol, 18%) as a colorless viscous oil.

Formula: C₁₁H₁₅NO₃S

Mass: 241.31 g.mol⁻¹

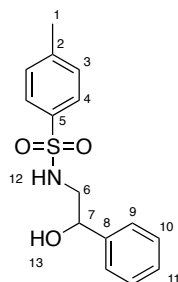
IR (neat): 3500, 3274, 1598, 1404, 1425, 1324, 1157, 1092, 990, 930 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 2H, H₄), 7.33-7.28 (m, 2H, H₃), 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.7 Hz, 1H, H₈), 5.32 (m, 1H, H₁₀, NH), 5.29 (m, dt_{app}, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, H_{9a}), 5.17 (dt_{app}, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, H_{9b}), 4.24-4.19 (m, 1H, H₇), 3.11 (ddd, *J* = 13.0, 7.6, 3.6 Hz, 1H, H_{6a}), 2.86 (ddd, *J* = 13.0, 7.6, 4.9 Hz, 1H, H_{6b}), 2.70 (br s, 1H, H₁₁, OH), 2.42 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_q), 137.1 (C₈), 136.6 (C_q), 129.8 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 117.0 (C₉), 71.3 (C₇), 48.3 (C₆), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 241 (0.06, M⁺), 185 (6), 184 (50), 156 (8), 155 (74), 92 (14), 91 (100), 65 (23), 57 (11).

***N*-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.62e**



To a solution of 2-amino-1-phenylethanol (1 g, 7.29 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added TsCl (1.5 equiv) and Et₃N (2 equiv) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction medium was then diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with H₂O and brine. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography over silica gel (eluent = PE/AcOEt 60:40) to afford **2.62e** as a white solid (1.15 g, 3.94 mmol, 54%).

Formula: C₁₅H₁₇NO₃S

Mass: 291.37 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 55-56 °C

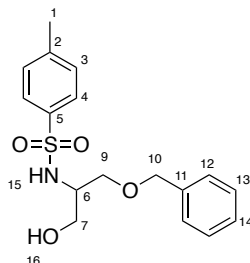
IR (neat): 3275, 1598, 1453, 1401, 1320, 1290, 1152, 1088, 1063, 922 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (m, 2H, H₄), 7.34-7.23 (m, 7H, H_{3,9,10,11}), 5.29 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H, H₁₂), 4.78 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H, H₇), 3.21 (ddd, *J* = 13.2, 8.1, 3.5 Hz, 1H, H_{6a}), 3.00 (ddd, *J* = 13.2, 8.8, 4.5 Hz, 1H, H_{6b}), 2.90 (br s, 1H, H₁₃), 2.41 (s, 3H, H₁).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.6 (Cq), 140.8 (Cq), 136.7 (Cq), 129.8 (2C, C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 125.9 (2C, C_{Ar}), 72.58 (C_7), 50.3 (C_7), 21.5 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 262 (5), 184 (9), 155 (28), 107 (100), 92 (15), 91 (48), 79 (29), 77 (17), 65 (14), 51 (5).

***N*-(1-(Benzyloxy)-3-hydroxypropan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.63a**



To a suspension of LiAlH_4 (350 mg, 3 equiv) in THF (20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of 2-amino-3-(benzyloxy)propanoic acid (600 mg, 3.1 mmol, 1 equiv). The solution was warmed to rt and stirred for 2 h. The reaction was then carefully quenched at 0 °C with H_2O (350 μL), NaOH (1M aq solution, 700 μL) and H_2O (1.1 mL). The suspension was then filtered on a sintered funnel and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude oil was taken up in CH_2Cl_2 and to the solution was added TsCl (645 mg, 1.1 equiv) and Et_3N (1.1 mL, 2.5 equiv). The mixture was stirred at rt overnight. The medium was diluted with H_2O , extracted with CH_2Cl_2 and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 60:40) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (407 mg, 1.2 mmol, 39%) as a white solid.

Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

Mass: 335.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

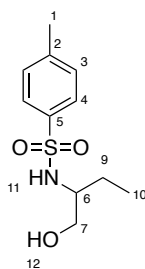
IR (neat): 3500, 3280, 2872, 1598, 1495, 1454, 1363, 1320, 1290, 1156, 1090 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.69 (m, 2H, H_4), 7.37-7.17 (m, 7H, H_{Ar}), 5.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{15}), 4.39 (d_{AB} , $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\text{a}}$), 4.36 (d_{AB} , $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$), 3.68 (m, 1H, $\text{H}_{9\text{a}}$), 3.60-3.46 (m, 2H, $\text{H}_{9\text{b}+7\text{a}}$), 3.46-3.35 (m, 2H, $\text{H}_{7\text{b}+6}$), 2.41 (s, 3H, H_1), 2.35 (m, 1H, H_{16} , OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (Cq), 137.4 (Cq), 137.3 (Cq), 129.8 (2C, C_3), 128.5 (2C, C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.7 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_4), 73.4 (C_{10}), 70.0 (C_9), 63.1 (C_7), 54.3 (C_6), 21.6 (C_1).

MS (EI) m/z (abundance): 304 (6), 214 (15), 180 (10), 155 (21), 92 (9), 91 (100), 74 (13), 65 (10).

***N*-(1-Hydroxybutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.63b**¹⁸⁷



To a solution of 2-amino-1-butanol (500 mg, 5.6 mmol, 1 equiv.) was added TsCl (1.3 g, 1.2 equiv.) and Et₃N (1.56 mL, 2 equiv.) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 60:40) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (1.06 g, 4.4 mmol, 78%) as a white solid.

Formula: C₁₁H₁₇NO₃S

Mass: 243.32 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 86-87 °C

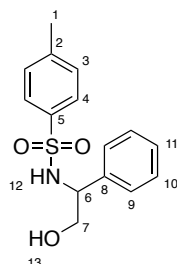
IR (neat): 3500, 3279, 2967, 2878, 1598, 1457, 1426, 1318, 1304, 1289, 1155, 1089 1046, 1019, 946 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.76 (m, 2H, H₄), 7.32-7.26 (m, 2H, H₃), 5.5 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₁, NH), 3.61-3.45 (m, 2H, H₇), 3.15 (m, 1H, H₆), 2.85 (br t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H₁₂, OH), 2.42 (s, 3H, H₁), 1.47 (m, 1H, H_{9a}), 1.38 (m, 1H, H_{9b}), 0.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_q), 137.7 (C_q), 129.7 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 64.3 (C₇), 57.2 (C₆), 24.6 (C₉), 21.5 (C₁), 10.2 (C₁₀).

MS (EI) *m/z* (abundance): 213 (10), 212 (77), 155 (67), 92 (10), 91 (100), 65 (19).

***N*-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.63c**¹⁸⁸



To a solution of 2-phenylglycinol (1 g, 7.3 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added TsCl (1.7 g, 1.2 equiv.) and Et₃N (3 mL, 3 equiv.) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine.

¹⁸⁷ Kumar, Y. K.; Kumar, G. R.; Reddy, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1252-1260

¹⁸⁸ Yamada, K.-E.; Nakano, M.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3805-3808.

The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 60:40) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (1.25 g, 4.3 mmol, 59%) as a white solid.

Formula: C₁₅H₁₇NO₃S

Mass: 291.09 g.mol⁻¹

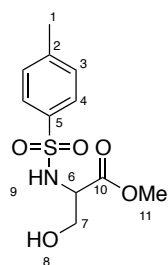
mp (uncorrected): 102-104 °C

IR (neat): 3500, 3267, 1598, 1432, 1454, 1431, 1318, 1304, 1289, 1153, 1118, 1090, 1066, 954 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.56 (m, 2H, H₄), 7.22-7.04 (m, 7H, H_{Ar}), 6.12 (m, 1H, H₁₂, NH), 4.46 (br t_{app}, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₆), 3.78-3.67 (m, 2H, H₇), 3.02 (br s, 1H, H₁₃), 2.35 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C_q), 137.6 (C_q), 137.2 (C_q), 129.4 (2C, C₃), 128.5 (2C, C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.1 (2C, C₄), 126.9 (2C, C_{Ar}), 66.1 (C₇), 59.8 (C₆), 21.5 (C₁).

Methyl 3-hydroxy-2-(4-methylphenylsulfonamido)propanoate 2.63d



To a solution of méthyl-DL-serine hydrochloride (2.6 g, 16.8 mmol, 1 equiv.) was added TsCl (3.8 g, 1.2 equiv.) and Et₃N (3.5 mL, 1.5 equiv.) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 60:40) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (2.7 g, 9.9 mmol, 59%) as a white solid.

Formula: C₁₁H₁₅NO₅S

Mass: 273.07 g.mol⁻¹

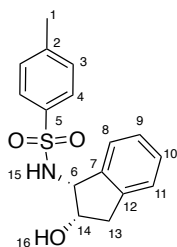
IR (neat): 3273, 1747, 1427, 1405, 1309, 1288, 1159, 1131, 1091, 1066 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.71 (m, 2H, H₄), 7.32-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 6.07 (s, 1H, H₉), 4.02 (br s, 1H, H₆), 3.88 (ddd, *J* = 17.9, 11.5, 3.8 Hz, 2H, H₇), 3.57 (s, 3H, H₁₁), 2.41 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C₁₀), 143.8 (C₅), 136.6 (C₂), 129.7 (2C, C₃), 127.2 (2C, C₄), 63.6 (C₇), 57.6 (C₆), 52.8 (C₁₁), 24.5 (C₈), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 214 (10), 155 (36), 92 (16), 91 (100) 88 (63), 65 (26).

***N*-((1*R*,2*S*)-2-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.65a¹⁸⁹**



To a solution of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (3.35 mmol, 500 mg, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added TsCl (766 mg, 1.2 equiv) and Et₃N (932 μ L, 3 equiv.). The reaction was stirred overnight at rt. After completion of the reaction, the mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 40:60) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (550 mg, 1.81 mmol, 54%) as a white solid.

Formula: C₁₆H₁₇NO₃S

Mass: 303.38 g.mol⁻¹

mp (uncorrected): 121-123 °C

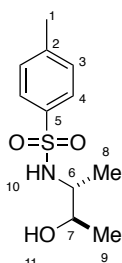
IR (neat): 3287, 1598, 1380, 1329, 1305, 1289, 1155, 1093, 1020, 981, 957 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.81 (m, 2H, H₄), 7.34-7.28 (m, 2H, H₃), 7.22-7.07 (m, 3H, H_{Ar}), 7.00 (m, 1H, H_{Ar}), 5.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H₁₅, NH), 4.60 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H, H₆), 4.21-4.13 (m, 1H, H₁₄), 2.94 (dd_{AB}, $J = 16.7, 5.0$ Hz, 1H, H_{13a}), 2.86 (br s, 1H, H₁₆), 2.81 (dd_{AB}, $J = 16.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{13b}), 2.43 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C_q), 139.60 (C_q), 139.57 (C_q), 137.6 (C_q), 129.9 (2C, C₃), 128.4, 127.2 (2C, C₄), 127.1, 125.3, 124.6, 72.9 (C₁₄), 61.3 (C₆), 39.2 (C₁₃), 21.6 (C₁).

MS (EI) m/z (abundance): 221 (4), 149 (10), 148 (100), 131 (36), 130 (51), 118 (12), 104 (14), 103 (46), 92 (11), 91 (39), 77 (13), 65 (15).

***syn*-*N*-((3-Hydroxybutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.65b¹⁹⁰**



To 2,3-*cis*-epoxybutane (neat, 1g, 13.87 mmol) was added NH₄OH (28% NH₃, 5 mL). The resulting solution was stirred at rt. After 3 days, the excess of ammoniac was removed and the

¹⁸⁹ Xu, Z.; Mao, J.; Zhang, Y. Guo, J.; Zhu, J. *Cat Comm.* **2008**, *9*, 618-623.

¹⁹⁰ Knight, D. W.; Rost, H. C. Sharland, C. M.; Singkhonrat, J. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 7906-7910.

resulting liquid was diluted with CH₂Cl₂. To this solution was added TsCl (3.2 g, 1.2 equiv.) and the solution was stirred for 2 days. After completion of the reaction, the mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was subjected to flash chromatography over silica gel (eluent PE/AcOEt 60:40) to afford the *N*-Ts amino-alcohol (830 mg, 3.4 mmol, 25%) as a white solid.

Formula: C₁₁H₁₇NO₃S

Mass: 243.09 g.mol⁻¹

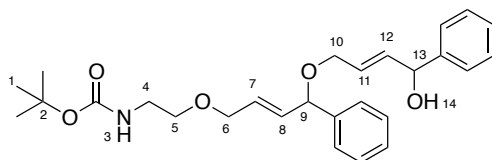
IR (neat): 3500, 3275, 2977, 1431, 1322, 1303, 1289, 1152, 1089, 1015, 963 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₄), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₃), 5.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₁₀, NH), 3.62 (sext_{app}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₇), 3.14 (sext_{app}, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₆), 2.66 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H₁₁, OH), 2.42 (s, 3H, H₁), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₉), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_q), 137.9 (C_q), 129.7 (2C, C₃), 127.1 (2C, C₄), 70.6 (C₇), 55.4 (C₆), 21.5 (C₁), 19.8 (C₉), 18.0 (C₈).

MS (EI) *m/z* (abundance): 200 (7), 199 (7), 198 (62), 156 (11), 155 (77), 92 (16), 91 (100), 88 (13), 65 (23).

tert*-Butyl(2-(((*E*)-4-(((*E*)-4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)oxy)-4-phenylbut-2-en-1-yl)oxy)ethyl)carbamate **2.73*



To a solution of *N*-Boc ethanolamine (51 mg, 0.3 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (92 mg, 2 equiv) in degassed THF (2.6 mL), was added PPh₃ (4.1 mg, 5 mol %) and Pd(allyl)Cl₂ (1.1 mg, 1 mol %). The mixture was stirred at rt overnight. The mixture was then directly loaded on column chromatography, eluted with PE/AcOEt (70:30) to afford **2.73** (36 mg, 25%).

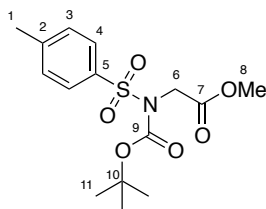
Formula: C₂₇H₃₅NO₅

Mass: 453.25 g.mol⁻¹

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.19 (m, 10H, H_{Ar}), 5.98-5.63 (m, 4H, H₇₊₈₊₁₁₊₁₂), 5.2 (br s, 1H, H₉), 5.02-4.84 (m, 1H, H₃), 4.83-4.72 (m, 1H, H₁₃), 4.06-3.86 (m, 4H, H₆₊₁₀), 3.52-3.37 (m, 2H, H₅), 3.33-3.20 (m, 2H, H₄), 1.47-1.38 (m, 9H, H₁).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (C=O), 142.8 (C_q), 140.8 (C_q), 135.3, 134.9, 133.7, 128.6, 128.52, 128.48, 127.74, 127.67, 127.2, 126.9, 126.3, 81.3 (C₁₃), 79.3 (C₂), 74.4 (C₉), 70.9 (C₁₀), 69.3 (C₅), 68.3 (C₆), 40.4 (C₄), 28.4 (C₁).

Methyl 2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetate **2.77**



To a solution of glycine methyl ester hydrochloride (1 g, 8 mmol) in acetonitrile (75 mL) was added K_2CO_3 (2.42 g, 2.2 equiv) and TsCl (1.52 g, 1.01 equiv). After stirring overnight at rt, water was added to the mixture was extracted with AcOEt. The organic phase was then washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was taken up in CH_2Cl_2 (75 mL) and to the solution was added DIPEA (1.6 mL, 1.2 equiv), DMAP (97 mg, 0.1 equiv) and Boc_2O (1.74 g, 1.02 equiv). The solution was stirred at rt overnight. After stirring overnight at rt, water was added to the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was then washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatography afforded **2.77** (1.8 g, 66%).

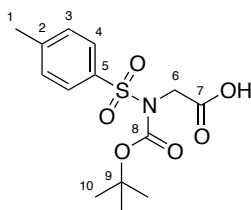
Formula: $C_{15}H_{21}NO_6S$

Mass: $343.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_4), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_3), 4.59 (s, 2H, H_6), 3.78 (s, 3H, H_8), 2.44 (s, 3H, H_1), 1.31 (s, 9H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (C_7), 150.4 (C_9), 144.5 (C_5), 136.6 (C_2), 129.2 (2C, C_3), 128.6 (2C, C_4), 85.0 (C_{10}), 52.4 (C_8), 46.5 (C_6), 27.7 (3C, C_{11}), 21.6 (C_1).

2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetic acid **2.78**



To a solution of **2.77** (1.8 g, 5.2 mmol) in water / MeOH (1:1, 10 mL) was added LiOH (440 mg, 2 equiv). The solution was stirred at rt overnight. After stirring overnight at rt, water was added to the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was then washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatography afforded **2.78** (1 g, 59%).

Formula: $C_{14}H_{19}NO_6S$

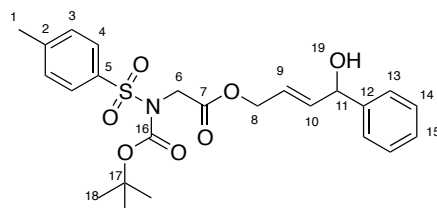
Mass: $329.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 2984, 1726, 1365, 1315, 1290, 1251, 1172, 1150, 1090 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_3), 4.64 (s, 2H, H_6), 2.45 (s, 3H, H_1), 1.34 (s, 9H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3 (C_7), 150.3 (C_8), 144.7 (C_5), 136.4 (C_2), 129.2 (2C, C_3), 128.6 (2C, C_4), 85.3 (C_9), 46.5 (C_6), 27.8 (3C, C_{10}), 21.7 (C_1).

(*E*)-4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl 2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetate **2.79**



To a solution of carboxylic acid **2.78** (158 mg, 0.48 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (91 mg, 0.62 mmol) in degassed CH_2Cl_2 (4 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.5 mg, 1 mol %) and Et_3N (80 μL , 1.2 equiv) and the mixture was stirred at rt overnight. Flash chromatography afforded **2.79** (30 mg, 13%).

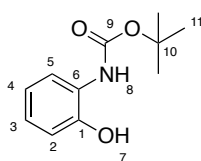
Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7$

Mass: 475.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.90 (m, 2H, H_4), 7.38-7.33 (m, 4H, H_{Ar}), 7.33-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 6.00 (ddt, $J = 15.5, 5.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{10}), 5.88 (dtd, $J = 15.5, 5.9, 1.2$ Hz, 1H, H_9), 5.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H_{11}), 4.69 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_8), 4.58 (s, 2H, H_6), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.19 (br s, 1H, H_{19}), 1.29 (s, 9H, H_{18}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4 (C_7), 150.4 (C_{16}), 144.5 (C_q), 142.2 (C_q), 136.9 (C_{10}), 136.5 (C_q), 129.2 (2C, C_{Ar}), 128.7 (2C, C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 126.4 (2C, C_{Ar}), 124.0 (C_9), 85.0 (C_{17}), 74.1 (C_{11}), 65.2 (C_8), 46.5 (C_6), 27.8 (3C, C_{18}), 21.7 (C_1).

tert*-butyl (2-hydroxyphenyl)carbamate **2.82*



To a solution of 2-aminophenol (1 g, 9.2 mmol) in THF (30 mL) was added Boc_2O (2.4 g, 1.2 equiv). The solution was stirred at rt overnight. Water was added and the mixture was extracted with AcOEt. The organic phase was then washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue (1.82 g, 95%) was used without further purification.

Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Mass: 209.11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

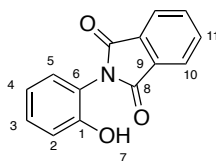
IR (neat): 3308, 1685, 1602, 1251, 1501, 1453, 1393, 1313, 1279, 1249, 1153, 1109, 1053, 1026 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (br s, 1H, H₇), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.785 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H, H₈), 1.53 (s, 9H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.0 (C₉), 147.5 (C₁), 147.3 (C₆), 125.6, 121.3, 120.8, 118.8, 82.1 (C₁₀), 28.3 (3C, C₁₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 209 (M⁺, 4), 153 (65), 135 (11), 109 (100), 80 (17), 59 (31), 57 (93).

2-(2-hydroxyphenyl)isoindoline-1,3-dione 2.84



To a solution of 2-aminophenol (500 mg, 4.6 mmol) in acetic acid (22 mL) was added phthalic anhydride (679 mg, 1 equiv) and the mixture was heated to reflux (110 °C) for 2 h then poured into cooled water. The resulting suspension was filtered and the aqueous filtrate was extracted with chloroform. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue and the filtrated solid (820 mg, 75%) were used without further purification.

Formula: C₁₄H₉NO₃

Mass: 239.06 g.mol⁻¹

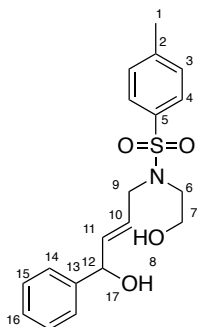
IR (neat): 3378, 1697, 1684, 1497, 1470, 1391, 1354, 1253, 1192, 1135, 1100, 1085 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 8.88 (s, 1H, H₇), 8.14-7.94 (m, 4H, H₁₀₊₁₁), 7.33-7.27 (m, 2H, H₃), 4.35-4.26 (m, 4H, H₆₊₁₀), 3.72 (s, 3H, H₉), 3.15 (s, 3H, H₈), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆) δ 167.1 (2C, C₈), 154.1 (C₁), 134.3 (2C, C₁₀), 132.6 (2C, C₉), 130.4 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 123.1 (2C, C₁₁), 119.7 (C_{Ar}), 116.7 (C_{Ar}).

MS (EI) *m/z* (abundance): 239 (M⁺, 6), 196 (15), 195 (100), 167 (21), 104 (34), 92 (11); 77 (16), 76 (53), 64 (10), 51 (12), 50 (17).

(E)-N-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-en-1-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2.86



To a solution of N-Ts aminoethanol **2.58a** (45 mg, 0.21 mmol) and vinyl oxirane **2.50a** (31 mg, 1 equiv) in degassed THF (2 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (10 mol %). The mixture was stirred at rt for 1 h. Flash chromatography afforder **2.86** (53 mg, 70%).

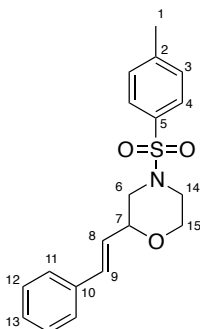
Formula: C₁₉H₂₃NO₄S

Mass: 361.13 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.35-7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 5.79 (dd, *J* = 15.4, 6.2 Hz, 1H, H₁₁), 5.63 (m, 1H, H₁₀), 5.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H₁₂), 3.84 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H_{9a}), 3.72 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H_{9b}), 3.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H₆), 3.24-3.10 (m, 2H, H₇), 2.40 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C₅), 142.4 (C₁₃), 137.2 (C₁₁), 135.9 (C₂), 129.8 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₄), 127.7 (C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 126.2 (2C, C_{Ar}), 125.8 (C₁₀), 74.0 (C₁₂), 61.0 (C₆), 51.1 (C₉), 49.8 (C₇), 21.6 (C₁).

(E)-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.37a



Synthesized according to General Procedure **2.L**, starting from N-Ts amino-ethanol **2.58a** (52 mg, 0.24 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (46 mg, 0.32 mmol). Morpholine **2.37a** was obtained as a white solid (0.20 mmol, 68 mg, 81%)

Formula: C₁₉H₂₁NO₃S

Mass: 343.12 g.mol⁻¹

IR (neat): 2859, 1598, 1495, 1450, 1350, 1306, 1281, 1220, 1167, 1100, 963 cm⁻¹.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 7.39-7.21 (m, 7H, H_{Ar}), 6.66 (dd, *J* = 16.1, 1.5 Hz, 1H, H₉), 6.05 (dd, *J* = 16.1, 5.9 Hz, 1H, H₈), 4.23 (m, 1H, H₇), 3.99

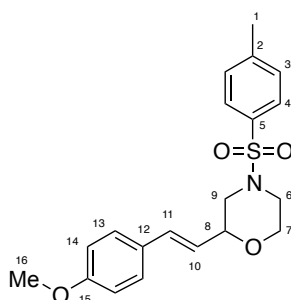
(ddd, $J = 11.6, 3.3, 1.7$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.77 (td, $J = 11.5, 2.7$ Hz, 1H, H_{15b}), 3.67 (dt_{app}, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1H, H_{6a}), 3.55 (m, 1H, H_{14a}), 2.44 (td, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 1H, H_{14b}), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.20 (dd, $J = 11.4, 10.2$ Hz, 1H, H_{6b})

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (Cq), 136.1 (Cq), 132.7 (C₉), 132.1 (Cq), 129.8 (2C, CAr), 128.6 (CAr), 128.1 (2C, CAr), 127.9 (2C, CAr), 126.5 (2C, CAr), 125.6 (C₈), 75.6 (C₇), 65.8 (C₁₅), 50.4 (C₆), 45.4 (C₁₄), 21.6 (C₁).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 343 (M⁺, 3), 239 (15), 188 (38), 128 (6), 115 (35), 91 (15), 56 (100).

HRMS: calcd for C₁₉H₂₂NO₃S [M+H]⁺: 344.1315; obtained: 344.1315.

(E)-2-(4-methoxystyryl)-4-tosylmorpholine 2.88a



Synthesized according to General Procedure **2.L**, starting from *N*-Ts aminoethanol **2.58a** (95 mg, 0.44 mmol) and with vinyloxirane **2.50b** (101 mg, 0.57 mmol). Morpholine **2.88a** was obtained (133 mg, 0.34 mmol, 81%) as a viscous oil.

Formula: C₂₀H₂₃NO₄S

Mass: 373.13 g.mol⁻¹

IR (neat): 2854, 1606, 1511, 1451, 1341, 1250, 1164, 1098, 1032, 960, 907 cm⁻¹.

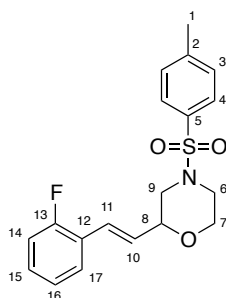
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.60 (m, 2H, H₄), 7.37-7.31 (m, 2H, H₃), 7.31-7.24 (m, 2H, H₁₃), 6.87-6.80 (m, 2H, H₁₄), 6.60 (d, $J = 15.8$, 1H, H₁₁), 5.91 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H, H₁₀), 4.19 (m, 1H, H₈), 3.98 (br ddd, $J = 11.5, 3.3, 1.5$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.79 (s, 3H, H₁₆), 3.76 (m, 1H, H_{7b}), 3.65 (dt_{app}, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H, H_{9a}), 3.54 (m, 1H, H_{6a}), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.42 (m, 1H, H_{6b}), 2.19 (dd, $J = 11.3, 10.3$ Hz, 1H, H_{9b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (Cq), 144.0 (Cq), 132.4 (C₁₁), 132.1 (Cq), 129.8 (2C, C₃), 128.8 (Cq), 127.9 (2C, C₄), 127.8 (2C, C₁₃), 123.2 (C₁₀), 114.0 (2C, C₁₄), 75.8 (C₈), 65.8 (C₇), 55.3 (C₁₆), 50.4 (C₉), 45.4 (C₆), 21.6 (C₁).

MS (EI) m/z (abundance): 373 (M⁺, 8), 219 (8), 218 (55), 145 (20), 91 (12), 56 (100).

HRMS: Calcd for C₂₀H₂₃NNaO₄S [M+Na]⁺: 396.1240, Found: 396.1228.

(E)-2-(2-Fluorostyryl)-4-tosylmorpholine 2.88b



Synthesized according to General Procedure **2.L**, starting from *N*-Ts aminoethanol **2.58a** (95 mg, 0.44 mmol) and with vinyloxirane **2.50c** (101 mg, 0.57 mmol). Morpholine **2.88b** was obtained (112 mg, 0.31 mmol, 81%) as a viscous oil.

Formula: C₁₉H₂₀FNO₃S

Mass: 361.11 g.mol⁻¹

IR (neat): 2859, 1488, 1453, 1341, 1228, 1165, 1134, 1092, 962, 908 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.60 (m, 2H, H₄), 7.39 (td_{app}, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36-7.31 (m, 2H, H₃), 7.207 (m, 1H, H_{Ar}), 7.07 (td_{app}, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.01 (ddd, *J* = 10.8, 8.2, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.80 (dd, *J* = 16.2, 1.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.16 (dd, *J* = 16.2, 5.8 Hz, 1H, H₁₀), 4.23 (m, 1H, H₈), 3.99 (ddd, *J* = 11.6, 3.3, 1.5 Hz, 1H, H_{7a}), 3.76 (td_{app}, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H, H_{7b}), 3.69 (dt_{app}, *J* = 11.4, 2.1 Hz, 1H, H_{9a}), 3.59-3.52 (m, 1H, H_{6a}), 2.44 (m, 1H, H_{6b}), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.20 (dd, *J* = 11.3, 10.3 Hz, 1H, H_{9b}).

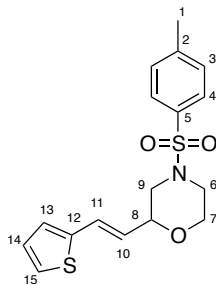
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -117.4.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (d, *J* = 250 Hz, C₁₃), 144.0 (Cq), 132.0 (Cq), 129.8 (2C, C₃), 129.4 (d, *J* = 8.5 Hz, C_{Ar}), 128.3 (d, *J* = 5.4 Hz, C₁₀), 127.9 (2C, C₄), 127.6 (d, *J* = 3.7 Hz, C₁₁), 125.2 (d, *J* = 3.2 Hz, C_{Ar}), 124.2 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{Ar}), 124.2 (d, *J* = 3.5 Hz, C₁₂), 115.8 (d, *J* = 22.1 Hz, C_{Ar}), 75.6 (C₈), 65.8 (C₇), 50.3 (C₉), 45.4 (C₆), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 361 (M⁺, 2), 239 (20), 206 (40), 133 (6), 91 (11), 56 (100).

HRMS: Calcd for C₁₉H₂₀FNNaO₃S [M+Na]⁺: 384.1040, Found: 384.1042.

(E)-2-(2-(Thiophen-2-yl)vinyl)-4-tosylmorpholine 2.88c



Synthesized according to General Procedure **2.L**, from *N*-Ts aminoethanol **2.58a** (110 mg, 0.51 mmol) and oxirane **2.50d** (101 mg, 0.66 mmol). Morpholine **2.88c** was obtained (152 mg, 0.44 mmol, 85%) as a viscous oil.

Formula: C₁₇H₁₉NO₃S₂

Mass: 349.08 g.mol⁻¹

IR (neat): 2854, 1733, 1597, 1450, 1340, 1184, 1164, 1097, 956, 907 cm⁻¹.

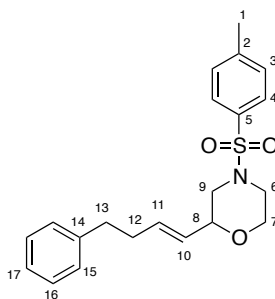
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.58 (m, 2H, H₄), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 7.15 (m, 1H, H₁₅), 6.97-6.89 (m, 2H, H₁₃₊₁₄), 6.82-6.72 (m, 1H, H₁₁), 5.80 (dd, *J* = 15.8, 5.8 Hz, 1H, H₁₀), 4.16 (m, 1H, H₈), 3.96 (ddd, *J* = 11.6, 3.2, 1.5 Hz, 1H, H_{7a}), 3.73 (td_{app}, *J* = 11.56, 2.7 Hz, 1H, H_{7b}), 3.64 (dt_{app}, *J* = 11.4, 2.1 Hz, 1H, H_{9a}), 3.53 (m, 1H, H_{6a}), 2.42 (m, 1H, H_{6b}), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.17 (dd, *J* = 11.4, 10.2 Hz, 1H, H_{9b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C_q), 141.1 (C_q), 132.0 (C₁₂), 129.9 (2C, C₃), 127.9 (2C, C₄), 127.5 (C₁₃), 126.6 (C₁₄), 125.8 (C₁₁), 124.9 (2C, C₁₀₊₁₅), 75.2 (C₈), 65.8 (C₇), 50.3 (C₉), 45.4 (C₆), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 349 (M⁺, 8), 239 (22), 194 (46), 121 (15), 91 (15), 84 (6), 72 (6), 56 (100).

HRMS: Calcd for C₁₇H₁₉NNaO₃S₂ [M+Na]⁺: 372.0699, Found: 372.0701.

(*E*)-2-(4-Phenylbut-1-en-1-yl)-4-tosylmorpholine **2.88d**



Synthesized according to General Procedure **2.L**, from *N*-Ts aminoethanol **2.58a** (87 mg, 0.40 mmol) and oxirane **2.50f** (92 mg, 0.53 mmol), with heating at 50 °C during the cyclization step. Morpholine **2.88d** was obtained (140 mg, 0.37 mmol, 93%) as a viscous oil.

Formula: C₂₁H₂₅NO₃S

Mass: 371.15 g.mol⁻¹

IR (neat): 2915, 2854, 1598, 1452, 1343, 1165, 1100, 1088, 1052, 957 cm⁻¹.

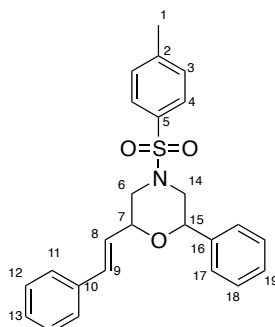
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.58 (m, 2H, H₄), 7.36-7.30 (m, 2H, H₃), 7.30-7.10 (m, 5H, H_{Ar}), 5.79 (dtd, *J* = 15.8, 10.2, 0.93 Hz, 1H, H₁₁), 5.33 (ddt, *J* = 15.8, 6.4, 1.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.97 (m, 1H, H₈), 3.89 (ddd, *J* = 11.6, 3.1, 1.4 Hz, 1H, H_{7a}), 3.67 (td_{app}, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H, H_{7b}), 3.54-3.45 (m, 2H, H_{9a+6a}), 2.70-2.63 (m, 2H, H₁₃), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.41-2.27 (m, 3H, H_{6b+12}), 2.06 (dd, *J* = 11.5, 10.3 Hz, 1H, H_{9b}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (C_q), 141.5 (C_q), 134.1 (C₁₁), 132.1 (C_q), 129.8 (2C, C₃), 128.5 (2C, C_{Ar}), 128.4 (2C, C_{Ar}), 127.9 (2C, C₄), 127.2 (C₁₀), 125.9, 75.6 (C₈), 65.7 (C₇), 50.3 (C₉), 45.4 (C₆), 35.3 (C₁₃), 34.2 (C₁₂), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 371 (M^+ , 1), 217 (11), 216 (69), 112 (7), 91 (53), 58 (29), 56 (100).

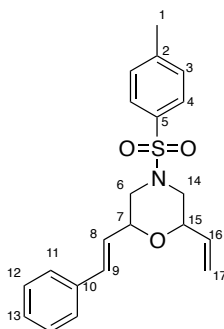
HRMS: Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 394.1447, Found: 394.1448.

(E)-2-Phenyl-6-styryl-4-tosylmorpholine 2.37d



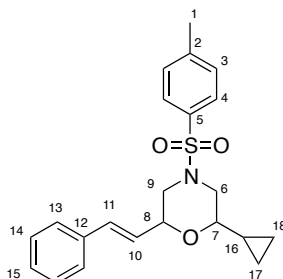
Following **General Procedure 2.M**, **2.37d** was obtained (89%) from **2.62e** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 95:5). Spectral data matched those obtained before.

(E)-2-Styryl-4-tosyl-6-vinylmorpholine 2.37e



Following **General Procedure 2.M**, **2.37e** was obtained (71%) from **2.62d** as a mixture of diastereoisomers (*cis/trans* = 93:7). Spectral data matched those obtained before.

(E)-2-Cyclopropyl-6-styryl-4-tosylmorpholine 2.37h



Synthesized according to **General Procedure 2.M**, from amino-alcohol **2.62b** (168 mg, 0.66 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (125 mg, 0.85 mmol). Morpholine **2.37h** was obtained (220

mg, 0.57 mmol, 87%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (92:8) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₂H₂₅NO₃S

Mass: 383.50 g.mol⁻¹

IR (neat): 2848, 598, 1495, 1450, 1348, 1306, 1166, 1088 cm⁻¹.

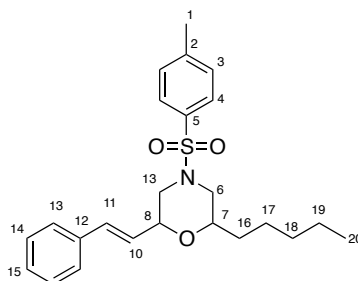
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.62 (m, 2H, H₄), 7.40-7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 6.65 (dd, *J* = 16.1, 0.9 Hz, 1H, H_{11cis}), 6.08 (dd, *J* = 16.2, 6.3 Hz, 1H, H₁₀), 4.21 (m, 1H, H₈), 3.72 (dt_{app}, *J* = 11.4, 2.1 Hz, 1H, H_{9a}), 3.66 (ddd, *J* = 11.4, 2.5, 1.9 Hz, 1H, H_{6a}), 2.96 (ddd, *J* = 10.6, 8.2, 2.4 Hz, 1H, H₇), 2.44 (s, 3H, H₁), 2.18 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H, H_{6b}), 2.11 (dd, *J* = 11.1, 10.6 Hz, 1H, H_{9b}), 0.81 (m, 1H, H₁₆), 0.63-0.49 (m, 2H, H_{18a+17a}), 0.44 (m, 1H, H_{17b}), 0.32 (m, 1H, H_{18b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C_q), 136.2 (C_q), 132.9 (C₁₁), 132.2 (C_q), 129.9 (2C, C₃), 128.7 (2C), 128.1, 128.0 (2C, C₄), 126.7 (C₁₀), 125.9 (2C), 79.7 (C₇), 76.0 (C₈), 50.0 (C₆), 49.7 (C₉), 21.7 (C₁), 13.4 (C₁₆), 3.4 (C₁₇), 1.9 (C₁₈).

MS (EI) *m/z* (abundance): 383 (1, M⁺), 228 (26), 199 (8), 131 (11), 130 (44), 129 (19), 115 (12), 96 (100), 91 (36), 69 (33), 68 (27), 67 (28).

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₅NNaO₃S [M+Na]⁺: 406.1447, Found: 406.1459.

(*E*)-2-Pentyl-6-styryl-4-tosylmorpholine 2.37i



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from *N*-Ts amino-alcohol **2.62a** (146 mg, 0.51 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (97 mg, 0.66 mmol). Morpholine **2.37i** was obtained (175 mg, 0.42 mmol, 83%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (92:8) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₄H₃₁NO₃S

Mass: 413.57 g.mol⁻¹

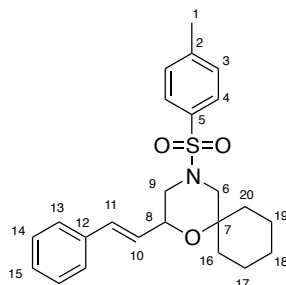
IR (neat): 2929, 2857, 1598, 1493, 1452, 1334, 1157, 1089, 974, 917 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.60 (m, 2H, H₄), 7.42-7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 6.74-6.59 (dd, 1H, H₁₁), 6.05 (dd, *J* = 16.2, 5.9 Hz, 1H, H₁₀), 4.25 (m, 1H, H₈), 3.79-3.52 (m, 3H, H_{2+6a+13a}), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.10 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H, H_{13b}), 2.10 (dd, *J* = 10.2, 10.9 Hz, 1H, H_{6b}), 1.57-1.20 (m, 8H, H₁₆₊₁₇₊₁₈₊₁₉), 0.94-0.83 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₂₀).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.9 (Cq), 136.2 (Cq), 132.4 (C_{11}), 132.2 (Cq), 129.8 (2C, C_3), 128.6 (2C, C_4), 128.0, 127.8 (2C), 126.6 (2C), 125.9 (C_{10}), 75.7 (C_8), 75.4 (C_7), 50.0 (C_6 or 13), 49.8 (C_{13} or 6), 33.2, 31.8, 24.9, 22.5, 21.6 (C_1), 14.0 (C_{20}).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 436.1917, Found: 436.1911.

(E)-2-Styryl-4-tosyl-1-oxa-4-azaspiro[5.5]undecane 2.37j



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.62c** (133 mg, 0.47 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (89 mg, 0.61 mmol). Morpholine **2.37j** was obtained (180 mg, 0.44 mmol, 93%) as a viscous oil.

Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$

Mass: $411.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat): 2930, 1598, 1494, 1451, 1341, 1305, 1285, 1264, 1161, 1138, 1091, 1078, 1018, 959 cm^{-1} .

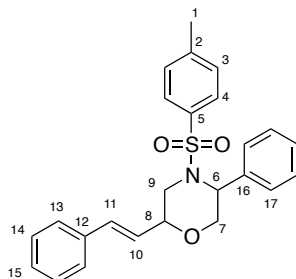
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.58 (m, 2H, H_4), 7.38-7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 6.64 (dd, $J = 16.0, 0.8 \text{ Hz}$, 1H, H_{11}), 6.03 (dd, $J = 16.0, 6.0 \text{ Hz}$, 1H, H_{10}), 4.50 (m, 1H, H_8), 3.68 (ddd, $J = 11.1, 7.7, 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H_{9a}), 3.56 (dd, $J = 11.3, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H_{6a}), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.06 (d_{app}, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1H, H_{9b}), 2.01 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, H_{6b}), 1.79-1.30 (m, 10H, $\text{H}_{16+17+18}$)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.7 (Cq), 136.3 (Cq), 132.5 (Cq), 132.2 (C_{11}), 129.8 (2C, C_3), 128.6 (2C), 127.9, 127.7 (2C, C_4), 126.7 (C_{10}), 126.5 (2C), 72.6 (C_7), 68.6 (C_8), 53.1 (C_6), 50.4 (C_9), 36.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 21.55 (C_1), 21.51 (CH_2), 21.38 (CH_2).

MS (EI) m/z (abundance): 254 (2), 155 (4), 128 (6), 99 (100), 92 (10), 91 (22), 81 (35), 65 (9), 55 (9).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 434.1760, Found: 434.1775.

(E)-5-Phenyl-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.89a



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.63c** (149 mg, 0.71 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (159 mg, 0.71 mmol). Morpholine **2.89a** was obtained (165 mg, 0.39 mmol, 72%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (85:15) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₅H₂₅NO₃S

Mass: 419.16 g.mol⁻¹

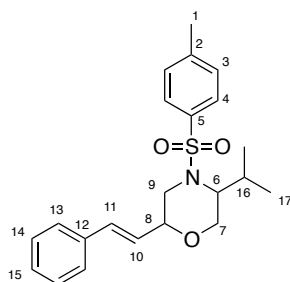
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.57 (m, 2H, H₄), 7.52-7.44 (m, 2H, H₃), 7.39-7.17 (m, 10H, H_{Ar}), 6.63 (dd, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.70 (br d, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H, H₁₁), 4.93 (dd, *J* = 16.3, 3.3 Hz, 1H, H₆), 4.32 (dd, *J* = 18.4, 11.6 Hz, 1H, H_{7a}), 4.05 (m, 1H, H₈), 3.87 (dd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H, H_{7b}), 3.72 (dd, *J* = 14.0, 2.5 Hz, 1H, H_{9a}), 2.99 (dd, *J* = 13.8, 11.0 Hz, 1H, H_{9b}), 2.40-2.33 (m, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (Cq), 137.8 (Cq), 137.5 (Cq), 136.1 (Cq), 132.8 (C₁₁), 129.8 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 127.7, 127.2 (2C), 126.6 (2C), 125.6 (C₁₀), 75.6 (C₈), 68.7 (C₇), 54.4 (C₆), 45.7 (C₉), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance) (abundance): 202 (63), 115 (11), 91 (15), 71 (5), 70 (100), 56 (7).

HRMS: Calcd for C₂₅H₂₅NNaO₃S [M+Na]⁺: 442.1447, Found: 442.1447.

(E)-5-Isopropyl-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.89b



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.29** (80 mg, 0.31 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (59 mg, 0.40 mmol). Morpholine **2.89b** was obtained (71 mg, 0.19 mmol, 60%) as a viscous oil.

Formula: C₂₂H₂₇NO₃S

Mass: 385.17 g.mol⁻¹

IR (neat): 2965, 2869, 1449, 1340, 1281, 1157, 1089, 964, 946 cm⁻¹.

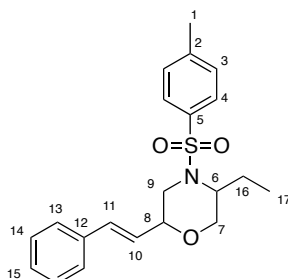
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.70 (m, 2H, H₄), 7.42-7.16 (m, 7H, H_{Ar}), 6.58 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₁₁), 6.01 (dd, *J* = 16.1, 5.8 Hz, 1H, H₁₀), 3.95 (d_{app}, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{9a}), 3.84-3.70 (m, 2H, H_{7a+8}), 3.45-3.27 (m, 2H, H_{6+9b}), 3.03 (dd, *J* = 15.0, 11.6 Hz, 1H, H_{7b}), 2.44 (s, 3H, H₁), 2.29 (m, 1H, H₁₆), 1.00 (d, *J* = 6.60 Hz, 3H, H₁₇), 0.93 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H, H_{17'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (Cq), 138.7 (Cq), 136.1 (Cq), 132.6 (C₁₁), 129.9 (2C, C₃), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.0 (2C, C₄), 126.5 (2C, C_{Ar}), 125.8 (C₁₀), 74.8 (C₈), 66.2 (C₉), 58.9 (C₆), 45.6 (C₇), 25.4 (C₁₆), 21.6 (C₁), 20.0 (C₁₇), 19.8 (C_{17'}).

MS (EI) *m/z* (abundance): 385 (M^+ , 6), 343 (18), 342 (83), 282 (12), 281 (71), 231 (10), 230 (62), 229 (11), 188 (13), 187 (94), 186 (21), 158 (12), 131 (18), 130 (24), 129 (58), 128 (19), 126 (14), 117 (10), 115 (29), 98 (100), 91 (91), 70 (12), 69 (54), 65 (17), 56 (58), 55 (63).

HRMS: Calcd for $C_{22}H_{28}NO_3S$ [$M+H$] $^+$: 386.1784, Found: 386.1783.

(*E*)-5-Ethyl-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.89c



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.63b** (88 mg, 0.36 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (69 mg, 0.47 mmol). Morpholine **2.89c** was obtained (82 mg, 0.22 mmol, 60%) as a white solid.

Formula: $C_{21}H_{25}NO_3S$

Mass: 371.16 $g \cdot mol^{-1}$

mp (uncorrected): 134-136 °C

IR (neat): 2967, 2862, 1493, 1450, 1338, 1158, 1101, 963 cm^{-1} .

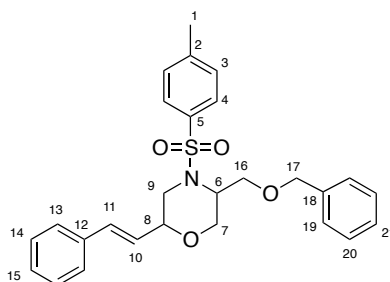
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.67 (m, 2H, H_4), 7.40-7.17 (m, 7H, H_{Ar}), 6.62 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_{11}), 6.05 (dd, $J = 16.1, 5.9$ Hz, 1H, H_{10}), 3.90 (m, 1H, H_8), 3.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.76-3.64 (m, 2H, H_{6+9a}), 3.56 (dd, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H, H_{7b}), 2.99 (dd, $J = 13.7, 11.1$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.34 (s, 3H, H_1), 1.81-1.50 (m, 2H, H_{16}), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_{17}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.4 (Cq), 138.2 (Cq), 136.1 (Cq), 132.7 (C_{11}), 129.9 (2C, C_3), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.0 (2C, C_4), 126.5 (2C, C_{Ar}), 125.7 (C_{10}), 75.5 (C_8), 67.9 (C_7), 54.2 (C_6), 45.1 (C_9), 21.6 (C_1), 20.1 (C_{16}), 10.8 (C_{17}).

MS (EI) *m/z* (abundance): 371 (M^+ , 3), 267 (50), 217 (10), 216 (69), 129 (11), 115 (18), 112 (12), 91 (33), 84 (100), 56 (33), 55 (31).

HRMS: Calcd for $C_{21}H_{26}NO_3S$ [$M+H$] $^+$: 372.1628, Found: 372.1627.

(E)-5-((Benzyloxy)methyl)-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.89d



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.63a** (108 mg, 0.32 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (61 mg, 0.42 mmol). Morpholine **2.89d** was obtained (92 mg, 0.20 mmol, 62%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (90:10) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₇H₂₉NO₄S

Mass: 463.18 g.mol⁻¹

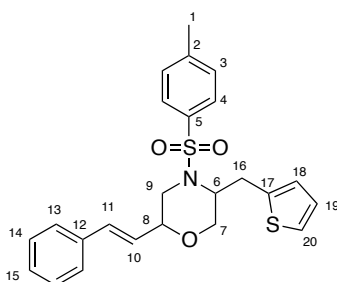
IR (neat): 2862, 1598, 1494, 1451, 1342, 282, 1161, 1093, 1020, 965 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.66 (m, 2H, H₄), 7.41-7.15 (m, 12H, H_{Ar}), 6.63 (dd, *J* = 16.4, 0.8 Hz, 1H, H₁₁), 6.04 (dd, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1H, H₁₀), 4.50 (d_{AB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{17a}), 4.42 (d_{AB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{17b}), 4.11 (m, 1H, H_{7a}), 4.03 (m, 1H, H₆), 3.97 (m, 1H, H₈), 3.77-3.66 (m, 2H, H_{9a+16}), 3.58 (dd, *J* = 11.8, 2.9 Hz, 1H, H_{7b}), 3.47 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 1H, H_{16b}), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 11.0 Hz, 1H, H_{9b}), 2.39 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C_q), 137.9 (C_q), 137.7 (C_q), 136.1 (C_q), 132.8 (C₁₁), 129.8 (2C, C₃), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.4 (2C, C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.7 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C₄), 126.6 (2C, C_{Ar}), 125.5 (C₁₀), 75.7 (C₈), 73.1 (C₁₇), 66.5 (C₇), 65.8 (C₁₆), 51.3 (C₆), 45.7 (C₉), 21.6 (C₁).

HRMS: Calcd for C₂₇H₂₉NNaO₃S [M+Na]⁺: 486.1710, Found: 486.1706.

(E)-2-Styryl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-tosylmorpholine 2.89e



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.27** (123 mg, 0.39 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (75 mg, 0.51 mmol). Morpholine **2.89e** was obtained (88 mg, 0.20 mmol, 50%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (95:5) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₄H₂₅NO₃S₂

Mass: 439.13 g.mol⁻¹

IR (neat): 2860, 1715, 1597, 1494, 1342, 1160, 1104, 964 cm⁻¹.

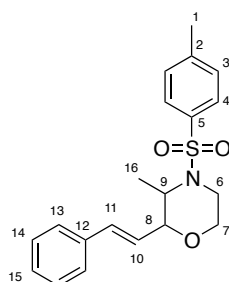
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.5 (m, 2H, H₄), 7.47-7.21 (m, 7H, H_{Ar}), 7.16 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.84 (m, 1H, H_{Ar}), 6.69 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₁₁), 6.13 (dd, *J* = 16.1, 6.0 Hz, 1H, H₁₀), 4.12-4.00 (m, 2H, H₆₊₈), 3.86 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{7a}), 3.74 (dd, *J* = 13.3, 2.9 Hz, 1H, H_{9a}), 3.59 (ddd, *J* = 11.7, 2.9, 1.0 Hz, 1H, H_{7b}), 3.32 (dd, *J* = 14.4, 10.1 Hz, 1H, H_{16a}), 3.02 (dd, *J* = 13.3, 10.9 Hz, 1H, H_{9b}), 2.83 (dd, *J* = 14.4, 4.9 Hz, 1H, H_{16b}), 2.40 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_q), 139.9 (C_q), 137.4 (C_q), 136.1 (C_q), 133.0 (C₁₁), 130.0 (2C, C₃), 128.7 (2C, C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.16 (C_{Ar}), 127.14 (2C, C₄), 126.6 (2C, C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.5 (C₁₀), 124.4 (C_{Ar}), 76.0 (C₈), 67.4 (C₇), 54.1 (C₆), 45.1 (C₉), 28.0 (C₁₆), 21.6 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 214 (6), 213 (9), 212 (73), 155 (67), 91 (100), 89 (6), 65 (18).

HRMS: Calcd for C₂₄H₂₅NNaO₃S₂ [M+Na]⁺: 462.1168, Found: 462.1183.

(E)-3-Methyl-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.90a



Synthesized according to General Procedure **2.E**, from amino-alcohol **2.58a** (76 mg, 0.35 mmol) and vinyloxirane **2.50i** (74 mg, 0.46 mmol). Morpholine **2.90a** was obtained (106 mg, 0.30 mmol, 83%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (93:7) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₀H₂₃NO₃S

Mass: 357.14 g.mol⁻¹

IR (neat): 2867, 1713, 1449, 1333, 1278, 1156, 1088 cm⁻¹.

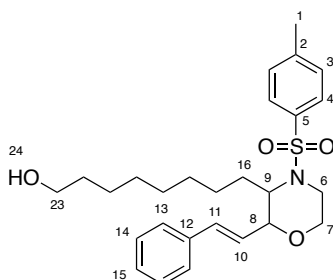
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.62 (m, 2H, H₄), 7.42-7.19 (m, 7H, H_{Ar}), 6.60 (dd, *J* = 16.2, 1.3 Hz, 1H, H₁₁), 5.98 (dd, *J* = 16.2, 5.3 Hz, 1H, H₁₀), 4.22 (m, 1H, H₈), 4.06 (ddd, *J* = 13.5, 6.7, 2.7 Hz, 1H, H₉), 3.95 (dd, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 1H, H_{7a}), 3.63 (td, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H, H_{7b}), 3.54 (m, 1H, H_{6a}), 3.19 (td, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 1H, H_{6b}), 2.46-2.37 (s, 3H, H₁), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₆).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C_q), 137.6 (C_q), 136.4 (C_q), 131.6 (C₁₁), 129.9 (2C, C₃), 128.6 (2C, C_{Ar}), 127.9, 127.1 (2C, C₄), 126.5 (2C, C_{Ar}), 125.9 (C₁₀), 79.5 (C₈), 66.8 (C₇), 52.4 (C₉), 39.4 (C₆), 21.6 (C₁), 9.7 (C₁₆).

MS (EI) m/z (abundance): 357 (M^+ , 2), 203 (9), 202 (59), 115 (12), 91 (19), 70 (100), 56 (8).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 380.1291, Found: 380.1292.

(E)-8-(2-styryl-4-tosylmorpholin-3-yl)octan-1-ol 2.90b



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.58a** (55 mg, 0.25 mmol) and vinyloxirane **2.50k** (91 mg, 0.33 mmol). Morpholine **2.90b** was obtained (51 mg, 0.11 mmol, 42%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (85:15) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}$

Mass: 471.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

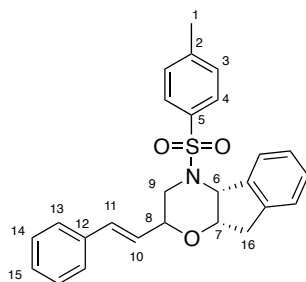
IR (neat): 2926, 2854, 1507, 1450, 1335, 1156, 1091, 970 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.71 (m, 2H, H₄), 7.39-7.19 (m, 7H, H_{Ar}), 6.55 (dd, $J = 16.1, 1.4$ Hz, 1H, H₁₁), 5.99 (dd, $J = 16.1, 5.3$ Hz, 0.85H, H₁₀), 4.06 (m, 0.85H, H₈), 3.88 (m, 1H, H₉), 3.81 (dd_{app}, $J = 11.5, 3.1$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.67-3.57 (m, 3H, H_{6a+23}), 3.45 (td, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.25 (m, 1H, H_{6b}), 2.44 (s, 3H, H₁), 1.73-1.10 (m, 14H, CH₂). The OH is not visible

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.4 (C₅), 138.5 (C₂), 136.4 (C₁₂), 131.0 (C₁₁), 129.9 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₄), 127.9, 127.0 (2C), 126.4 (2C), 126.1 (C₁₀), 78.6 (C₈), 66.2 (C₇), 63.0 (C₂₃), 57.2 (C₉), 39.9 (C₆), 32.7, 29.36, 29.27, 29.23, 26.3, 25.6, 24.5, 21.6 (C₁).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 494.2336, Found: 494.2354.

(4a*R*,9a*S*)-2-((*E*)-Styryl)-4-tosyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazine 2.94a



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.65a** (107 mg, 0.35 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (67 mg, 0.46 mmol). Morpholine **2.94a** was obtained (135 mg, 0.31 mmol, 89%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (94:6) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₆H₂₅NO₃S

Mass: 431.16 g.mol⁻¹

IR (neat): 2908, 597, 1494, 1342, 1161, 1093, 1066, 1014, 970 cm⁻¹.

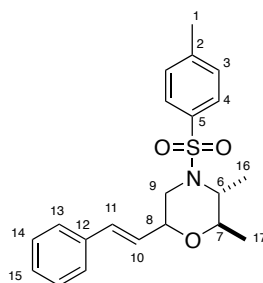
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.83 (m, 2H, H₄), 7.40-7.34 (m, 2H, H₃), 7.27-7.15 (m, 9H, H_{Ar}), 6.47 (dd, *J* = 16.2, 1.3 Hz, 1H, H₁₁), 5.86 (dd, *J* = 16.2, 6.3 Hz, 1H, H₁₀), 5.20 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H₆), 4.26 (t_{app}, *J* = 3.8 Hz, 1H, H₇), 3.85 (m, 1H, H₈), 3.76 (ddd, *J* = 13.9, 2.34, 1.1 Hz, 1H, H_{9a}), 3.04 (d_{AB}, *J* = 16.5, 4.0 Hz, 1H, H_{16a}), 2.98-2.86 (m, 2H, H_{16b + 9b}), 2.46 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C₅), 140.5 (C₂), 138.2 (C_q), 138.18 (C_q), 136.1 (C_q), 132.8 (C₁₁), 130.1 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₄), 128.11, 128.06, 127.2 (2C), 127.0, 126.5 (2C), 125.5, 125.4 (C₁₀), 124.0, 76.8 (C₇), 73.9 (C₈), 59.9 (C₆), 45.1 (C₉), 38.1 (C₁₆), 21.7 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 431 (M⁺, 4), 276 (42), 145 (12), 144 (100), 128 (10), 117 (34), 116 (82), 115 (62), 91 (21).

HRMS: Calcd for C₂₆H₂₆NO₃S [M+H]⁺: 432.1628, Found: 432.1628.

2,3-Dimethyl-6-((*E*)-styryl)-4-tosylmorpholine **2.94b**



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.65b** (106 mg, 0.44 mmol) and vinyloxirane **2.50a** (83 mg, 0.57 mmol). Morpholine **2.94b** was obtained (119 mg, 0.32 mmol, 73%) as a viscous oil and as a mixture of *cis* and *trans* (75:25) diastereoisomers. Only the *cis* isomer is described.

Formula: C₂₁H₂₅NO₃S

Mass: 371.16 g.mol⁻¹

IR (neat): 1735, 1598, 1494, 1448, 1340, 1242, 1160, 1089, 1063, 1030, 990, 966, 906 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.64 (m, 2H, H₄), 7.40-7.19 (m, 7H, H₃), 6.66 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.08 (d, *J* = 16.0, 6.1 Hz, 1H, H₁₀), 4.45 (m, 1H, H₈), 3.84 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₆), 3.78 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₇), 3.61 (dd, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 1H, H_{9a}), 2.88 (dd, *J* =

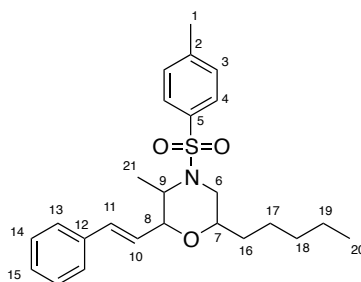
12.5, 11.0 Hz, 1H, H_{9b}), 2.41 (s, 3H, H₁), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₁₆), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C₅), 137.5 (C₂), 136.2 (C₁₂), 132.6 (C₁₁), 129.8 (2C), 128.6 (2C), 128.0, 127.1 (2C), 126.5 (2C), 126.3 (C₁₀), 73.3 (C₆), 68.2 (C₈), 51.8 (C₇), 43.9 (C₉), 21.5 (C₁), 16.9 (C₁₆), 14.4 (C₁₇).

MS (EI) m/z (abundance): 371 (M⁺, 2), 267 (36), 216 (39), 155 (8), 131 (7), 130 (23), 129 (13), 115 (110), 91 (24), 84 (100), 56 (38), 55 (19).

HRMS: Calcd for C₂₁H₂₅NNaO₃S [M+Na]⁺: 394.1447, Found: 394.1449.

(E)-3-Methyl-6-pentyl-2-styryl-4-tosylmorpholine 2.94c



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from amino-alcohol **2.62a** (78 mg, 0.27 mmol) and vinyloxirane **2.50i** (57 mg, 0.35 mmol). Morpholine **2.94c** was obtained (99 mg, 0.23 mmol, 85%) as a viscous oil and as a mixture four diastereoisomers (50:30:17:3, quantified by GC-MS analysis).

Formula: C₂₅H₃₃NO₃S

Mass: 427.22 g.mol⁻¹

IR (neat): 2931, 2860, 1710, 1598, 1495, 1450, 1379, 1160, 1090, 1019, 993, 971 cm⁻¹.

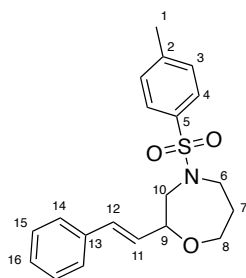
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.57 (m, 2H), 7.40-7.16 (m, 7H), 6.73-6.53 (m, 1H, H₁₁), 6.37-6.26 (m, 0.12H), 6.08-5.90 (m, 0.86H), 4.55-4.46 (m, 0.25H), 4.27-4.19 (m, 0.4 H), 4.19-4.14 (m, 0.1 H), 4.07-3.43 (m, 2.8 H), 3.36-3.28 (m, 0.52H), 2.82-2.71 (m, 0.52H), 2.62-2.51 (m, 0.41H), 2.47-2.38 (m, 3H, H₁), 1.93-1.13 (9.2 H), 0.97-0.84 (m, 5H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 143.4, 137.7, 137.3, 136.5, 136.2, 135.0, 134.6, 131.7, 131.5, 129.8, 129.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.83, 127.81, 127.6, 127.12, 127.07, 126.6, 126.5, 126.3, 126.25, 126.23, 82.3, 19.3, 76.0, 75.3, 72.3, 71.8, 68.3, 57.2, 52.35, 52.0, 52.3, 52.2, 44.2, 44.0, 41.6, 33.4, 33.1, 31.8, 31.6, 31.0, 29.2, 25.3, 24.9, 24.8, 22.6, 22.5, 21.6, 17.0, 14.0, 9.74, 9.67.

MS (EI) m/z (abundance): 427 (M⁺, 2), 273 (14), 272 (73), 155 (8), 141 (11), 140 (100), 97 (7), 91 (23), 58 (11), 56 (23), 55 (37).

HRMS: Calcd for C₂₅H₃₄NO₃S [M+H]⁺: 428.2254, Found: 428.2252.

(E)-2-Styryl-4-tosyl-1,4-oxazepane 2.88e



Synthesized according to General Procedure **2.L**, from *N*-Ts aminopropanol **2.58b** (109 mg, 0.47 mmol) and oxirane **2.50a** (90 mg, 0.61 mmol). Oxazepane **2.88e** was obtained (150 mg, 0.42 mmol, 88%) as a viscous oil.

Formula: C₂₀H₂₃NO₃S

Mass: 357.47 g.mol⁻¹

IR (neat): 2951, 1494, 1450, 1336, 1161, 1110, 1091, 1040, 970, 929 cm⁻¹.

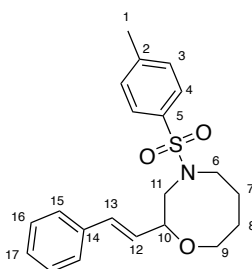
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.65 (m, 2H, H₄), 7.40-7.27 (m, 7H, H_{Ar}), 6.66 (dd, *J* = 16.1, 1.1 Hz, 1H, H₁₂), 6.11 (dd, *J* = 16.1, 5.8 Hz, 1H, H₁₁), 4.29 (m, 1H, H₉), 4.11 (ddd, *J* = 12.5, 5.5, 4.5 Hz, 1H, H_{8a}), 3.90 (ddd, *J* = 14.1, 2.7, 1.23 Hz, 1H, H_{10a}), 3.85-3.74 (m, 2H, H_{8b,6a}), 3.00 (ddd, *J* = 13.8, 8.2, 5.5 Hz, 1H, H_{6b}), 2.77 (dd_{app}, *J* = 14.0, 9.6 Hz, 1H, H_{10b}), 2.42 (s, 3H, H₁), 2.12-1.93 (m, 2H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_q), 136.4 (C_q), 136.2 (C_q), 131.8 (C₁₂), 129.8 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₁₁), 127.9, 127.0 (2C, C₄), 126.5 (2C), 126.4, 81.6 (C₉), 68.0 (C₈), 55.9 (C₁₀), 47.1 (C₆), 30.6 (C₇), 21.5 (C₁).

MS (EI) *m/z* (abundance): 357 (0.5 M⁺), 202 (30), 115 (3), 91 (10), 71 (5), 10 (100).

HRMS: Calcd for C₂₀H₂₄NO₃S [M+H]⁺: 358.1471, Found: 358.1472.

(E)-2-Styryl-4-tosyl-1,4-oxazocane 2.88f



Synthesized according to General Procedure **2.M**, from *N*-Ts aminobutanol **2.58c** (97 mg, 0.4 mmol) and oxirane **2.50a** (76 mg, 0.52 mmol). Oxazocane **2.88f** was obtained (91 mg, 0.245 mmol, 61%) as a viscous oil.

Formula: C₂₁H₂₅NO₃S

Mass: 371.49 g.mol⁻¹

IR (neat): 2960, 2925, 1723, 1597, 1449, 1332, 1156, 1118, 1090, 967 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.65 (m, 2 H, H₄), 7.40-7.19 (m, 7H, H_{Ar}), 6.67 (d, *J* = 15.9, Hz, 1H, H₁₃), 6.09 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H, H₁₂), 4.36 (m, 1H, H₁₀), 4.05-3.95 (m, 1H,

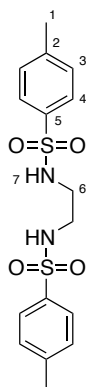
H_{9a}), 3.87 (dt, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H, H_{9b}), 3.77 (dd, $J = 13.9, 2.1$ Hz, 1H, H_{11a}), 3.70 (m, 1H, H_{6a}), 3.06 (ddd, $J = 14.5, 10.0, 4.6$ Hz, 1H, H_{6b}), 2.56 (dd, $J = 13.9, 10.2$ Hz, 1H, H_{11b}), 2.40 (s, 3H, H₁), 2.20-1.98 (m, 2H, H_{7a+8a}), 1.80-1.56 (m, 2H, H_{7b+8b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (Cq), 136.5 (Cq), 136.3 (Cq), 131.2 (C₁₃), 129.8 (2C, C₃), 128.6 (2C, C₄), 127.8, 127.0 (C₁₂), 126.9 (2C), 126.5 (2C), 80.0 (C₁₀), 71.2 (C₉), 55.2 (C₁₁), 50.1 (C₆), 27.3 (C_{7 or 8}), 25.5 (C_{8 or 7}), 21.5 (C₁).

MS (EI) m/z (abundance): 371 (0.2 M⁺), 216 (8), 91 (8), 85 (6), 84 (100).

HRMS: Calcd for C₂₁H₂₆NO₃S [M+H]⁺: 372.1628, Found: 372.1627.

***N,N'*-(ethane-1,2-diyl)bis(4-methylbenzenesulfonamide) 2.96**



To a solution of ethylenediamine (3.3 mL, 50 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added TsCl (21 g, 2.2 equiv) and Et₃N (15.3 mL, 2.2 equiv). The solution was stirred overnight. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase washed with water and brine. Column chromatography afforded **2.96** (14.4 g, 78%).

Formula: C₁₆H₂₀N₂O₄S₂

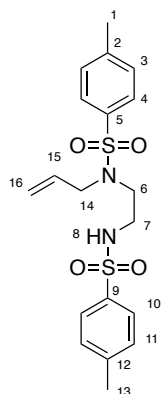
Mass: 368.09 g.mol⁻¹

IR (neat): 3285, 1597, 1465, 1331, 1307, 1291, 1154, 1092, 1060 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71-7.65 (m, 2H, H₇), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₄), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₃), 2.77-2.73 (m, 4H, H₆), 2.36 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 142.7 (2C, C₅), 137.2 (2C, C₂), 129.6 (4C, C₃), 126.5 (4C, C₄), 42.1 (2C, C₇), 20.9 (2C, C₁).

N*-allyl-4-methyl-*N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)benzenesulfonamide **2.97*



To a solution of diamine **2.96** (7 g, 19 mmol) in acetone (40 mL) was added K_2CO_3 (3.9 g, 1.5 equiv) and allyl bromide (1.65 mL, 1 equiv). The solution was stirred at 70 °C for 3 h. After cooling to rt, water was added and the mixture was extracted with AcOEt and the organic phase washed with water and brine. Column chromatography afforded **2.97** (4.7 g, 60%).

Formula: $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$

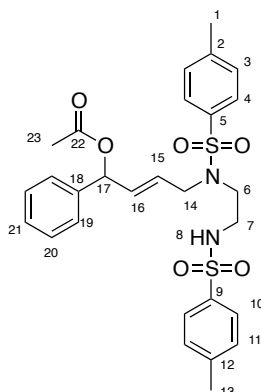
Mass: 408.12 g.mol⁻¹

IR (neat): 3310, 1597, 1456, 1415, 1329, 1306, 1288, 1146, 1087, 1010 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 5.48 (m, 1H, H_{15}), 5.18 (t, $J = 5.04$ Hz, 1H, H_8), 5.13-5.05 (m, 2H, H_{16}), 3.72-3.64 (m, 2H, H_{14}), 3.18-3.05 (m, 4H, H_{6+7}), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.42 (s, 3H, H_1).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [143.8, 43.5] (2C, C_{5+9}), [136.7, 35.7] (2C, C_{2+12}), 132.5 (C_{15}), 129.9 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 119.8 (C_{16}), 52.2 (C_{14}), [47.0, 2.1] (2C, C_{6+7}), 21.5 (2C, C_{1+13}).

(E)*-4-(4-methyl-*N*-(2-(4-methylphenylsulfonamido)ethyl)phenylsulfonamido)-1-phenylbut-2-en-1-yl acetate **2.98*



To a solution of allylamine **2.97** (100 mg, 0.25 mmol) and phenylpropenyl acetate **2.99** (86 mg, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added Grubbs-Hoveyda catalyst (15 mg, 10 mol %). The

mixture was stirred at 50 °C for 12 h. Upon purification, **2.98** was obtained (40 mg, 29%) as an oil.

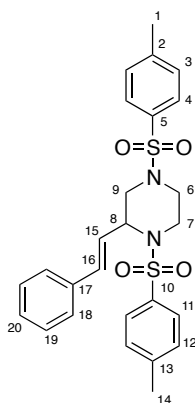
Formula: C₂₈H₃₂N₂O₆S₂

Mass: 556.17 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37-7.19 (m, 9H, H_{Ar}), 6.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₁₇), 5.73 (br dd, *J* = 15.5, 6.1 Hz, 1H, H₁₆), 5.485-38 (m, 1H, H₁₅), 5.21 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₈), 3.78-3.64 (m, 2H, H₁₄), 3.16-3.02 (m, 4H, H₆₊₇), 2.43 (s, 3H, H₁₃), 2.41 (s, 3H, H₁), 2.07 (s, 3H, H₂₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C₂₂), [143.8, 143.5, 138.4, 136.9, 135.7] (5C_q), 133.7 (C₁₆), [139.9, 129.8, 128.7, 128.4, 127.2, 126.9] (14 C_{Ar}), 75.2 (C₁₇), 50.8 (C₁₄), [47.2, 42.3] (2C, C₆₊₇), 21.5 (2C, C₁₊₁₃), 21.2 (C₂₃).

(E)-2-styryl-1,4-ditosylpiperazine 2.100



To a solution of **2.99** (40 mg, 0.07 mmol) in CH₂Cl₂ (700 uL) was added FeCl₃.6H₂O (2 mg, 10 mol %). The mixture was stirred at rt for 1 h. Filtration on a pad of silica yielded the piperazine **2.100** (30 mg, 84%).

Formula: C₂₆H₂₈N₂O₄S₂

Mass: 495.15 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.54 (m, 2H, H₄), 7.35-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 7.17-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 6.47 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₆), 5.99 (d, *J* = 16.0, 7.4 Hz, 1H, H₁₅), 4.56 (m, 1H, H₈), 3.72-3.58 (m, 3H, H_{6a+7a+9a}), 3.27 (m, 1H, H_{6b}), 2.67 (dd, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 1H, H_{9b}), 2.52 (dt, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H, H_{7b}), 2.43 (s, 3H, H₁), 2.29 (s, 3H, H₁₄),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.2 (C₁₀), 143.7 (C₅), 136.0 (C₁₀), 135.9 (C₂), 134.5 (C₁₆), 132.1 (C₁₇), 129.9 (2C), 129.6 (2C), 128.5 (2C), 128.1 (C₂₀), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 126.6 (2C), 122.6 (C₁₅), 55.1 (C₈), 50.4 (C₉), 45.8 (C₆), 41.4 (C₇), 21.6 (C₁), 21.4 (C₁₄).

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'optimisation des procédés industriels pour tendre vers une chimie pharmaceutique industrielle plus verte passe par la réduction des déchets formés au cours des synthèses. Ces déchets peuvent aussi résulter des réactifs utilisés en quantité (sur-)stœchiométrique ou des solvants. A défaut de pouvoir recycler ces rejets, l'utilisation de systèmes catalytiques et de réactions monotopes peut permettre d'en réduire la quantité.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'hétérocycles azotés, dont la prédominance dans les structures bio-actives sur le marché montre l'importance. Dans ce cadre, nous avons mis au point des méthodes de synthèse monotopes d'accès à des précurseurs de pipérazines et de morpholines substituées.

Nous nous avons initialement étudié la formation de tétrahydropyrazines qui peuvent être vues comme des précurseurs fonctionnalisables de pipérazines, communément rencontrées dans les structures de substances actives (Schéma 203). En partant de diamines orthogonalement protégées, facilement synthétisables à partir de produits commerciaux peu onéreux, des tétrahydropyrazines dont les deux atomes d'azote sont différenciés ont été synthétisées grâce à un dérivé d'iode hypervalent comme donneur d'alcyne.

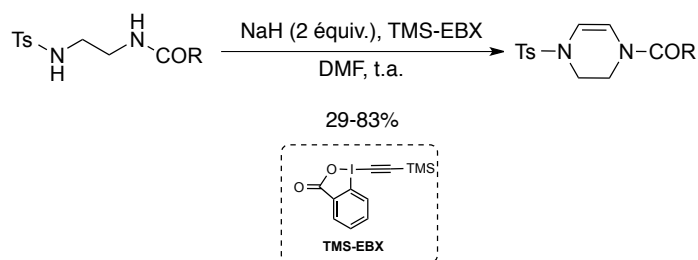
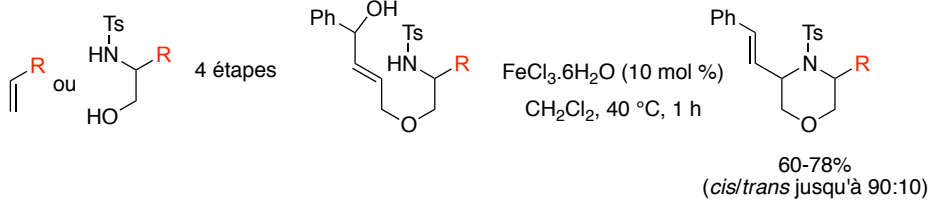
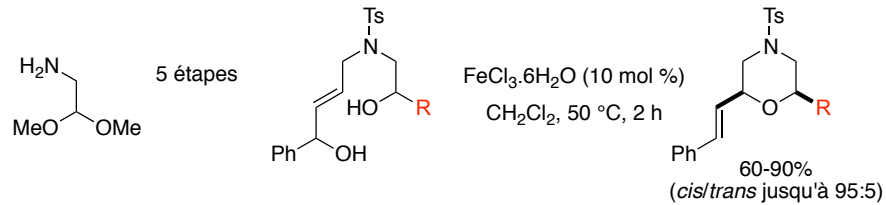


Schéma 203

Par ailleurs, une catalyse au Fe(III) a été mise à profit pour la synthèse diastéréosélective de morpholines disubstituées (Schéma 204). Face aux longueurs des voies de synthèse pour accéder aux précurseurs de cyclisation, une méthode mono étape incluant deux étapes successives catalysées par du Pd(0) et du Fe(III) a été développée, permettant l'accès à une variété de morpholines.

- Méthodes linéaires



- Méthode monotope

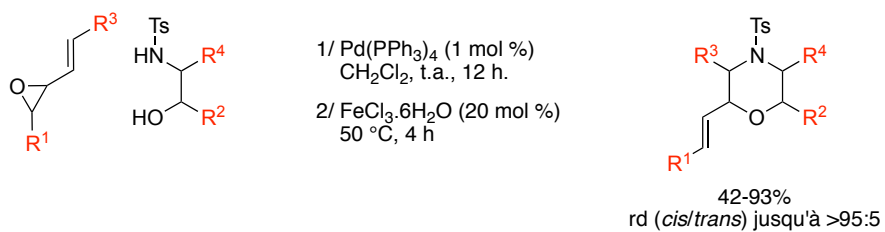


Schéma 204