



HAL
open science

Développement de réactions catalysées à l'or et au palladium : synthèse totale d'alcaloïdes de la famille du Rhazinilam

Fatih Sirindil

► **To cite this version:**

Fatih Sirindil. Développement de réactions catalysées à l'or et au palladium : synthèse totale d'alcaloïdes de la famille du Rhazinilam. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAF001 . tel-02444743

HAL Id: tel-02444743

<https://theses.hal.science/tel-02444743v1>

Submitted on 19 Jan 2020

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

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

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie, UMR 7177

THÈSE présentée par :

Fatih SIRINDIL

soutenue le : 18 Janvier 2019

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

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Développement de réactions catalysées
à l'or et au palladium :
synthèse totale d'alcaloïdes de la
famille du Rhazinilam**

THÈSE dirigée par :

M. BLANC Aurélien

M. PALE Patrick

Chargé de recherche, Université de Strasbourg

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. ARSENIYADIS Stellios

Mme. MICHELET Véronique

Professeur, Queen Mary, Université de Londres, Royaume-Uni

Professeur, Université Nice Sophia Antipolis, France

INVITE :

M. HANQUET Gilles

Directeur de recherche, Université de Strasbourg, France

Remerciements

Je tiens à remercier dans un premier temps les membres du jury **Pr. Stellios Arseniyadis**, **Pr. Véronique Michelet** et le **Dr. Gilles Hanquet** tant pour avoir accepté mais aussi pour avoir pris le temps de juger ce travail. Vos conseils durant la discussion ainsi que vos appréciations m'ont motivé à poursuivre mon aventure dans le milieu académique.

Après un passage éclair au labo en L2, je me suis retrouvé en thèse au sein du LASYROC même si je dois l'avouer que ce n'était pas mon choix de prédilection. A mon arrivé on m'a dit que « tu es tombée du ciel », moi je pense que c'est le destin qui nous a réunis pour m'offrir une période de vie exceptionnelle. Ces trois années de thèse au LASYROC, ont été que du bonheur et du plaisir grâce notamment aux personnes qui la composent que je remercie de tout cœur.

Patrick, merci de m'avoir accueilli dans ton labo ainsi que pour tes conseils avisés malgré ton cynisme légendaire « les couplages sur les sulfonates ça ne va jamais marcher » ☺... Je te remercie aussi pour ta générosité et les moments à discuter au bureau à tel point que tu en venais à me proposer de l'alcool.

Comment décrire une personne qui m'a soutenue sans cesse, conseillée, motivée, supportée (mes conneries), aidée, toujours été présente dans les moments difficiles et qui s'est inquiété tel un père pour son fils. Je me considère chanceux d'avoir pu travailler avec toi **Auré** et je pense sincèrement avoir beaucoup appris grâce à toi. On a bien rigolé (blagues merdiques), beaucoup mangé (chocolat, barbaque) et un peu galéré ☺ (au début avec le palladium, maladies). Ton encadrement et ton recadrement (quand je m'enflammais) ont permis de finir cette thèse dans de bonnes conditions. Merci encore pour tous ce que tu m'as apporté et je te souhaite le meilleur pour la suite.

Thanks **Dr. Solène**, tu m'as tout montré au début, expliqué comment on fait une colonne (je savais plus en faire à force d'utiliser la flash au states) et donc permis de partir sur de bonnes bases. Tu m'as *tendu* t'es migration. Je t'avais dit que j'aime bien travailler dans le calme et n'aime pas trop parler mais avec l'arrivée de Romain, plus trop le choix. Je te souhaite plein de réussite dans la suite de ta carrière.

Oh facies, **Romain**, tu est la henry qui a marqué mes années de thèse. Déjà tes un colosse au sens propre du terme et je suis sincère et fidèle dans mes propos. Tous les délires que l'on a eus et les conneries que l'on a faites ensemble au labo étaient tout simplement des moments magiques inoubliables. Notre bonne entente est arrivée à tel point que l'on a développé un vocabulaire qui nous était propre que personne au labo ne comprenait. Les gens du labo n'en pouvaient plus et même les stagiaires nous prenaient pour des cramés. Les soirs après 20h, quand il y avait henry au labo, ou les veilles de vacances, nos conneries atteignais un autre niveau notamment avec du Rim's dénommé Ben List et c'était toujours Dembélé. Malgré cela, les rares discussions scientifiques que l'on a eus m'ont été très utile et tu m'as toujours aidé sur tous les points. Tu es une personne unique, un monster de la chemistry et je pense une des personnes grâce à laquelle cette thèse a été une période exceptionnelle. Que de bons souvenirs. Je te souhaite tout le bonheur dans ta vie personnelle et bien sûr que de la réussite que tu mérites tant dans ta future carrière académique.

Je tiens également à remercier les permanents du laboratoire, **Jean-Marc** pour m'avoir impliqué dans l'enseignement et je suis désolé de le dire mais je n'ai jamais rien compris à ce que tu racontais (je pense ne pas être le seul) surtout tes blagues incompréhensibles auxquelles seul toi tu rigolais, **Valérie** pour ta gentillesse, ton côté vert et de nous avoir supporté (avec Romain) mais bon je crois que notre folie ta aussi pas mal atteinte, **Stefan** pour ton intérêt envers le foot (discussion footballistique), les pronostics sur la coupe du monde et ta bienveillance naturelle, **Victor** pour l'organisation de la soccer team LazyRoc et ta discrétion au labo (seul l'odeur des gâteaux t'attiraient dans notre bureau), **Chheng** pour tes gâteaux (j'ai failli finir en obésité morbide) et tous ce que tu apportes dans l'organisation et la logistique du labo et bien sûr **Marc** le colosse aux ligaments laxistes, pour le bonjour du matin et ta bonne humeur qui devient mauvaise quand on te demande de réparer un truc ☺.

Je remercie bien évidemment mes chères collègues avec lesquelles j'ai pu partager des moments fun au labo et en dehors. **Robin** pour les séances de questions du mardi soir qui nous a sauvé la vie le soir du 11 décembre, pour les discussions sérieuses au début de ta thèse qui se sont vite transformé en conversations farfelues (contaminé par Romain) et pour la boisson « Alouda à la rose » qui m'a mis en PLS sous la chaleur du mois d'Août. **Hugo**, tu avais raison c'était bien des octaèdres et non des tétraèdres dans les Pommes et je te souhaite bon courage avec tes sucres qui semblent être salés. **Olesia**, ten euros please! You are a great person, it's was difficult for you at the beginning but know you almost finished your thesis because you Давай Давай a lot, stay as you are and I wish you the best for the future. **Gio** pour avoir cradé

ma rampe et ne l'avoir toujours pas remonté après 2 mois. **Pit**, pour avoir eu des discussions sur tout et n'importe quoi autour d'un thé turc et pour les quelques mots que tu m'as appris en luxembourgeois. **Eric**, mister machine, les discussions que l'on a eu était toujours autour d'une machine dont tu m'expliqué l'utilisation. **Julie**, pour les conversations au labo assis sur le tabouret en attendant d'évaporer l'eau de tes manip.

Je remercie également les stagiaires que j'ai encadrés pour leurs contributions à cette thèse ou que j'ai connu au labo. **Raph** pour les caractérisations bien menées et tes manip non reproductibles, **Amadine** pour ton travail sur les aziridinones qui en fait n'en était pas, **Thomas** dénommé genre « Guigess » pour ta personnalité genre si particulière, **Anto** pour tous les kebabs que tu m'as payé de ton propre gré, **Arnaud** pour tous les fous rires et ta participation à nos conneries et **Jean** ferraro qui me fait penser au ferrero et au Scatman qui articule bien ses mots.

Merci **Dr. Pierre** (Pdf) pour les collaborations fructueuses autour des pommes et pour toutes les structures RX que tu as facilement résolue grâce aux magnifiques cristaux que je t'ai fourni (Rubis).

Je remercie les services communs d'analyses, particulièrement le service RMN avec **Maurice** et **Bruno** pour votre gentillesse et votre disponibilité mais aussi **Stéphanie** du service de masse.

Enfin, pour finir, je voudrais remercier toutes ma famille (je ne vais pas citer les prénoms car trop long) qui mon soutenue tout au long de cette thèse et qui ont permis d'en faire un moment inoubliable avec leurs contributions le jour de la soutenance.

Abréviations	1
Introduction Générale	3
Chapitre 1 : Introduction Bibliographique	5
I. Acide de Lewis : du concept à la catalyse via l'interaction σ & π	7
I.1. Aspects théoriques	7
I.1.1. Concept	7
I.1.2. Interaction acide - base de Lewis	8
I.2. Les différents paramètres et leurs conséquences en catalyse.....	8
I.2.1. Taille, électronégativité, degré d'oxydation	8
I.2.2. Dur / Mou : la théorie « HSAB »	9
I.2.3. Effets relativistes et conséquence.....	9
II. L'or en catalyse.....	13
II.1. Propriété de l'or	13
II.1.1. Un acide de Lewis carbophile.....	13
II.1.2. Interactions de l'or avec les liaisons multiples C-C.....	14
II.1.3. Alcynophile	15
II.1.4. Aurophilie	16
II.2. Propriétés des complexes d'or : influence en catalyse homogène	17
II.2.1. Degré d'oxydation de l'or : géométrie, stabilité et catalyse	17
II.2.2. Nature du ligand : phosphine / NHC.....	20
II.2.3. Nature du contre-ion : catalyse homogène ou hétérogène	22
II.3. Bilan et objectifs	25
III. Alcaloïdes de la famille du Rhazinilam : de l'extraction à la synthèse	26
III.1. Les composés de la famille du Rhazinilam : issue de l'espèce <i>Kopsia singaporensis</i>.....	26
III.1.1. <i>Kopsia singaporensis</i> : description et ses alcaloïdes.....	26
III.1.2. Structure et produits naturels de « la famille du Rhazinilam »	27
III.1.3. Activité biologique et enjeux thérapeutiques	29
III.2. Les différentes stratégies de synthèse du Rhazinal/Rhazinilam et autres	31
III.2.1. La première synthèse totale du (\pm)-Rhazinilam	33
III.2.2. La première synthèse totale du (\pm)-Rhazinal	34

III.2.3. Par réaction pallado-catalysée de type Catellani : version racémique et énantiosélective	35
III.2.4. Fonctionnalisation de la liaison C-H	37
III.2.5. Cyclisation trans-annulaire de type Heck catalysée au palladium : transfert de chiralité	45
III.2.6. Par réaction de cyclisation catalysé à l'or (I)	47
III.2.7. Par séquence en « one pot » : réduction de Staudinger/Aza-Wittig – hétéro-annulation	51
III.2.8. Par désymétrisation organocatalysée de bislactones bicycliques.....	53
III.2.9. Par catalyse au cuivre : substitution propargylique	55
III.2.10. Approche divergente inspirée de la biosynthèse d'alcaloïdes indolo-monoterpéniques.....	56
III.3. Bilan	56
IV. Objectifs : Développement de nouvelles réactions catalysées à l'or et au palladium pour la synthèse totale de produits naturels de la famille du Rhazinilam	57
Chapitre 2 : Réarrangements d'ynones catalysés à l'or (I)	61
I. Étude la réaction de cyclisation-migration de sulfonyle catalysée à l'or (I)	63
I.1. Introduction et travaux antérieurs.....	63
I.2. Synthèse des substrats <i>N</i> -sulfonyl ynones azacycliques	65
I.3. Optimisation et étendue de la migration de groupement sulfonyle catalysée à l'or (I) ...	69
II. Cascade réactionnelle catalysée à l'or (I) : formation de 3 liaisons C-N, O-S et C-C... 71	71
II.1. Stratégie envisagée.....	71
II.2. Synthèse des substrats portant une chaîne insaturée	72
II.3. Cyclisation-migration de sulfonyle catalysé à l'or au départ des substrats <i>N</i> -ényl- <i>N</i> -sulfonyl ynones	74
II.4. Réaction de migration-hydrocarbonation catalysée à l'or (I)	77
II.4.1. Optimisation de la cascade cyclisation-migration-hydrocarbonation.....	77
II.4.2. Champ d'application de la double cyclisation	79
II.4.3. Mécanisme proposé.....	81
II.4.4. Bilan.....	82
II.5. Résultats préliminaires en catalyse asymétrique.....	83
II.6. Migration de groupements sulfonyles catalysée par le palladium (II)	84
II.7. Conclusions et perspectives	85

Chapitre 3 : Couplage palladocatalysé sur des dérivés sulfonates de pyrrole.....	87
I. Couplage de Suzuki-Miyaura impliquant des sulfonates d'hétéroaryle.....	89
I.1. Introduction : <i>mécanisme réactionnelle du couplage de Suzuki</i>.....	90
I.1.1. Addition Oxydante	90
I.1.2. Échange de ligand.....	92
I.1.3. Transmétallation	92
I.1.4. Élimination réductrice	93
I.2. Optimisation des conditions réactionnelles pour le couplage entre un sulfonate de pyrroyle et un dérivé boré.....	95
I.2.1. Conditions de la littérature	95
I.2.2. Ligand	96
I.2.3. Catalyseur.....	97
I.2.4. Solvant.....	98
I.2.5. Base	99
I.2.6. Variation du substrat : Problème de conversion et réduction désulfonylative.....	100
I.2.7. Influence de la base : quantité, nature du cation et concentration.....	102
I.2.8. Problème récurrent : la faible conversion.....	109
I.2.9. RMN du ³¹ P du pré-mélange.....	110
I.2.10. Complexes dichlorodiphosphine palladium	110
I.2.11. Champ d'application du couplage de Suzuki.....	112
I.3. Études Mécanistiques	118
I.3.1. Mécanisme de réduction du complexe PdCl ₂ (XPhos) ₂	118
I.3.2. Déroulement du couplage de SM.....	120
I.3.3. Bilan.....	123
II. Application des conditions réactionnelles développées : synthèse du Tamoxifene et autres types de couplages	124
II.1. Synthèse du Tamoxifene.....	124
II.2. Couplages de Sonogashira et de Buchwald avec les sulfonates d'aryle.....	126
II.3. Réduction désulfonylative	127
III. Réaction en tandem : Cyclisation-Migration / Couplage de Suzuki	128
III.1. Test avec PdCl₂(MeCN)₂	129
III.2. Test avec complexe PdCl₂(XPhos)₂	131
IV. Conclusions et perspectives : Résultats préliminaires.....	135

Chapitre 4 : Synthèse totale des alcaloïdes de la famille du Rhazinilam.....	139
I. Introduction et analyse rétrosynthétique.....	141
II. Synthèse des précurseurs linéaires	143
III. Cyclisation-migration de sulfonyle catalysé à l'or (I) et tentative de cascade.....	144
IV. Heck oxydative et couplage de Suzuki catalysée au palladium : problème de régiosélectivité	146
V. Obtention du Rhazinilam	149
VI. Vers la synthèse totale du Leuconolam.....	152
VII. Conclusions et Perspectives	154
Chapitre 5 : Catalyse hétérogène à l'or (I) : Synthèse et étude des complexes polyoxométallates de (NHC)-Au(I).....	157
I. Introduction et travaux antérieurs.....	159
II. Synthèse et caractérisation des complexes (NHC)Au(I)-POM.....	161
III. Catalyse hétérogène avec les complexes NHC-Au^I-POM	164
IV. Recyclage du catalyseur [Au(IPr)(MeCN)⁺][H⁺]₂[PMo₁₂O₄₀³⁻].....	168
V. Vers la photocatalyse ?	170
VI. Conclusions	173
Conclusion Générale	175
Experimental Part.....	183
I. General Information	185
II. N-Sulfonyl ynones substrate synthesis (cyclic & linear)	187
II.1. Proline and pipercolic acid derivatives (cyclic).....	187
II.2. Glycine Derivatives (linear)	194
III. Gold Catalyzed Reactions : Migration-Hydrocarbonation (Chapter 2).....	218
IV. Palladium catalyzed coupling reactions (Chapter 3)	229
IV.1. Suzuki-Miyaura coupling with pyrrole sulfonate	229
IV.2. Suzuki-Miyaura coupling with aryl sulfonate and Dubamine synthesis	235

IV.3. Tamoxifene, Sonogashira & Buchwald coupling, desulfonylative reduction	239
V. Total synthesis of Rhazinilam (Chapter 4)	245
VI. Complexes Au(I)-NHC-POM (Chapter 5).....	258
VI.1. Synthesis of gold POM complexes	258
VI.2. Heterogeneous gold catalysis	260

Abréviations

Aq	aqueux
Bn	benzyle
CCM	chromatographie sur couche mince
CMD	métallation-déprotection concertées
CM-Phos	2-[2-(Dicyclohexylphosphino)phényl]-1-méthyl-1 <i>H</i> -indole
DavePhos	2-dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -diméthylamino)biphényl
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
dba	dibenzylidèneacétone
dig	digonale
DMP	Périodinane de Dess Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMF	diméthyle formamide
dr	ratio diastéréoisomérique
DRX	Diffraction des Rayons X
ee	excès énantiomérique
endo	endocyclique
Eq.	Équation
ESI-MS	spectrométrie de masse pas ionisation électrospray
exo	exocyclique
HFIP	hexafluoroisopropanol
HPA(s)	hétéropolyacide(s)
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HOMO	orbitale moléculaire la plus haute occupée
HR-MS	spectrométrie de masse à haute résolution
Hz	Hertz
<i>t</i>Bu	1,3-di(<i>tert</i> -butyl)imidazol-2-ylidène
ICy	1,3-di(cyclohexyl)imidazol-2-ylidène
IMes	1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
<i>J</i>	constante de couplage

JohnPhos	(2-biphenyl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
L	ligand
LA	acide de Lewis
LB	base de Lewis
LUMO	orbitale moléculaire la plus basse vacante
M	métal
NBE	norbornène
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
PivOH	acide pivalique
POM(s)	polyoxométallate(s)
ppm	partie par million
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
ta	température ambiante
TBAOH	hydroxyde de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TFE	trifluoroéthanol
TfOH	acide trifluorométhanesulfonique
THF	tétrahydrofurane
TSE	triméthylsilyléthyle
<i>trig</i>	trigonale
UV	ultraviolet
XantPhos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
tBuXPhos	2-di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Introduction Générale

Dans notre laboratoire la catalyse organométallique en phase homogène et hétérogène tient une place importante. Parmi d'autres métaux d'intérêt (Cu, Ag, Pd), le développement de nouvelles réactions par catalyse à l'or (I) est un des axes majeurs autour duquel se concentre nos travaux. Les méthodes mises au point, sont très souvent valorisées par une application en synthèse totale de produits naturels ou d'intérêts biologiques.

Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse, reposent principalement sur le développement de nouvelles méthodologies par catalyse à l'or et au palladium pour la synthèse totale d'alcaloïdes de la famille du Rhazinilam.

Le **Chapitre 1** se présente sous la forme d'introduction bibliographique concernant les propriétés acide de Lewis de l'or, ainsi que l'ensemble des stratégies de synthèse décrite des composés de la famille du Rhazinilam.

Dans cette optique, une méthode de migration de groupement sulfonyles catalysée à l'or (I) précédemment décrite au laboratoire a été étudiée plus en détail au cours du **Chapitre 2**. Celui-ci sera complété par la description d'une nouvelle cascade réactionnelle par catalyse à l'or (I) conduisant à la formation de trois liaisons et d'un centre asymétrique.

Le **chapitre 3** est consacré aux réactions de couplage par catalyse au palladium impliquant les dérivés sulfonates de pyrroles. La description d'un couplage de Suzuki sur ce type de dérivés, sans précédent dans la littérature, sera complétée par une étude mécanistique.

L'application à la synthèse totale Rhazinilam, des réactions développées par catalyse à l'or et au palladium fera l'objet du **Chapitre 4** de ce manuscrit.

En parallèle au projet de synthèse totale, un autre projet collaboratif impliquant les polyoxométallates associés à des cations d'or (I) a été entrepris. Ainsi, le **Chapitre 5** décrit le travail de synthèse, de caractérisation ainsi que l'utilisation en catalyse hétérogène des nouveaux complexes carbéniques *N*-Hétérocyclique Au(I)-POM.

Et finalement, le **Chapitre 6** regroupe la caractérisation de l'ensemble des produits organiques synthétisés au cours de cette thèse.

Chapitre 1 : Introduction Bibliographique

**Des propriétés de l'or à la synthèse totale
des alcaloïdes
de la famille du Rhazinilam**

I. Acide de Lewis : du concept à la catalyse via l'interaction σ & π

I.1. Aspects théoriques

I.1.1. Concept

L'histoire commence en 1878, lorsque Landolph décrit pour la première fois la formation d'un composé cristallin par combinaison équimolaire de benzaldéhyde avec le trifluorure de bore (BF_3).¹ Il s'agit en effet du premier exemple pratique qui démontre la complexation d'une base avec un acide au sens de Lewis. En 1923, Gilbert Newton Lewis explique cette interaction en développant dans son livre sa théorie d'acide et de base², qui en termes plus modernes, désigne un acide de Lewis comme une entité chimique qui comporte une orbitale vacante capable d'accepter une paire d'électron (Schéma 1).

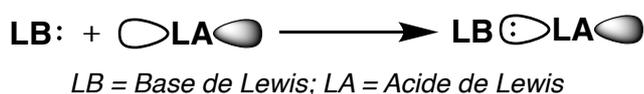


Schéma 1 : Interaction entre une base (LB) et un acide (LA) de Lewis

Depuis cette description de donneur ou d'accepteur de paire d'électrons, les acides de Lewis ont pris une place importante dans le domaine de la synthèse organique.³ En effet, une très grande variété d'éléments peuvent être utilisés en tant qu'acide de Lewis, chacun ayant ses propriétés et caractéristiques qui leurs sont propres.⁴ Avec un champ d'application très large, dont notamment la formation de liaisons carbone-carbone (C-C) au travers de l'activation de divers groupement fonctionnels au moyen d'interactions σ et/ou π .⁵

¹Landolph, M. Fr., *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **1878**, 86, 671.

²Pour la théorie d'acide et base de Lewis voir page : a) Lewis, Gilbert Newton (1923). *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*. New York. The Chemical Catalog Company. 172 p. b) Newton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762.

³ a) *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Vol. 1 & 2; Yamamoto, H., Ed.; Wiley VCH: Weinheim, 2000. b) *Lewis acids and selectivity in organic synthesis*; Pons, J. M., Santelli, M., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1996. c) Leach, M. R. *Lewis Acid/Base Reaction Chemistry*; Metasynthesis.com: Brighton, UK, 1999.

⁴ Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 733.

⁵a) Qiu, R.; Chen, Y.; Yin, S.-F.; Xu, X.; Au, C.-T. *Rsc. Adv.* **2012**, 2, 10774. b) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 209. c) Shambayati, S.; Schreiber, S.L., *Lewis Acid Carbonyl Complexation in Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*. Vol. 1; Schreiber, S. L., Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1993. pp 283-324. d) Yamaguchi, M., *Lewis Acid Promoted Addition Reactions of Organometallic Compounds in Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*. Vol. 1; Schreiber, S. L., Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1993. pp 325-351.

I.1.2. Interaction acide - base de Lewis

La complexation entre un acide et une base de Lewis se fait par le biais d'orbitales de mêmes symétries et de géométries adéquates au travers d'interaction σ ou π selon les orbitales impliquées (Schéma 2).

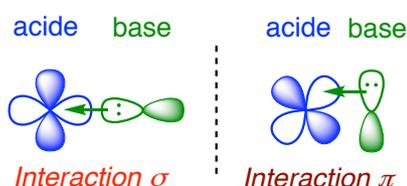


Schéma 2 : Représentation générale des interactions σ et π entre acide et base de Lewis

Selon son mode d'interaction préférentielle, on parle alors d'acide de Lewis σ ou π . Cette complexation fait intervenir plusieurs interactions entre ces deux entités qui sont contrôlées par différents paramètres.

I.2. Les différents paramètres et leurs conséquences en catalyse

I.2.1. Taille, électronégativité, degré d'oxydation

Un ensemble de facteurs pris en compte simultanément permet de comprendre la réactivité et de définir la « force » d'un acide de Lewis. Cette notion de force reste tout de même relative et varie selon plusieurs conditions (taille, degré d'oxydation, charge, contre-ions, ligand) qui permettent de contrôler l'environnement électroniques et stériques des acides de Lewis.

Ainsi, l'électronégativité et la taille d'un atome sont deux paramètres déterminant la force d'un acide de Lewis.⁶ Pour un même groupe du tableau périodique, en ne considérant seulement le rayon atomique, l'acidité diminue en allant vers le bas (B > Al > Ga > In). En ce qui concerne l'électronégativité, plus ce dernier est élevé plus l'acidité est grande.

⁶ a) Plumley, J. A.; Evanseck, J. D. *The J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5985. b) Brown, I. D.; Skowron, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3401. c) Li, K.; Xue, D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11332.

De plus, le degré d'oxydation d'un acide de Lewis a également une influence sur sa force de coordination. Ainsi, plus le degré d'oxydation du catalyseur est petit, plus la force relative de coordination est élevée à l'égard des liaisons multiples C-C.

I.2.2. Dur / Mou : la théorie « HSAB »

Les affinités entre acide et base de Lewis peuvent également être expliquée selon la théorie HSAB (« Hard and Soft Acids and Bases »).⁷ Cette théorie prévoit que les acides durs ont tendance à s'associer avec les bases dures et les acides mous avec les bases molles.⁸

Ce principe d'HSAB permet de comprendre l'affinité des métaux à faible degré d'oxydation envers les liaisons multiples. Lorsque le degré d'oxydation augmente, le caractère dur est exalté car les orbitales HOMO et LUMO vont être déstabilisées et entraîner une augmentation du gap énergétique. A l'inverse, la diminution du degré d'oxydation réduit le gap HOMO-LUMO et exacerbe le caractère mou. Ainsi, les insaturations (alcynes et alcènes) étant considérées comme molles, elles vont se coordonner préférentiellement aux métaux à faible degré d'oxydation.

Les paramètres détaillés précédemment ne permettent pas toujours d'expliquer le comportement de certains acides de Lewis et nécessite donc l'intervention des effets relativistes pour une meilleure compréhension.

I.2.3. Effets relativistes et conséquence

Ces effets relativistes s'appliquent à l'échelle de l'infiniment grand mais également à l'échelle atomique et va donc conditionner la structure des atomes. Les effets relativistes peuvent s'expliquer d'une manière simple en prenant en considération les expressions mathématiques reliant la vitesse et la masse.

⁷ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.

⁸ a) T.-L. Ho, *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, 1977. b) Pearson, R. G. *Chem. Eng. News* **1965**, *43*, 90. c) Pearson, R. G. *J. of Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581. d) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827.

La vitesse moyenne des électrons de la couche $1s$, la plus proche du noyau atomique, est égale au numéro atomique exprimée en unité atomique selon l'équation suivante⁹ :

$$\langle v \rangle_{1s} = Z$$

Or, la masse d'une particule est fonction de sa vitesse, selon la relation suivante proposée par Einstein :

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

m = masse corrigée, m_0 = masse non relativiste, v = vitesse, c = célérité de la lumière

D'après ces relations, plus un atome est lourd (numéro atomique élevé), plus la vitesse des électrons de cœur est grande et plus la masse des électrons devient importante. La théorie de la relativité s'applique aux objets dont la vitesse est proche de celle de la lumière. Ainsi, bien que la relativité ait une incidence sur l'ensemble des éléments du tableau périodique, elle va surtout fortement influencer les atomes lourds, principalement les éléments des périodes 5 et 6. Les effets relativistes ont des conséquences sur les propriétés physiques et chimiques des éléments impactés. La couleur jaune de l'or ou encore la forme liquide du mercure à température ambiante sont les conséquences directes des effets relativistes sur les propriétés physiques de ces atomes. La relativité impacte aussi les propriétés chimiques des éléments permettant d'expliquer leurs comportements et de comprendre leurs réactivités.

L'augmentation de la masse des particules des éléments relativistes entraîne la modification du rayon de Bohr, celle-ci étant inversement proportionnel à la masse. Elle s'exprime selon l'équation suivante :¹⁰

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

\hbar = constante de Dirac, m_e = masse d'un électron, e = charge élémentaire

⁹ Pyykö, P. *Adv. Quantum. Chem.* **1978**, 11, 353.

¹⁰ Bohr, N. *Philos. Mag.* **1913**, 26, 1.

Par exemple pour le mercure, la masse des électrons $1s$ est augmentée de 20% entraînant une diminution de 20% du rayon de l'orbitale $1s$.¹¹ Cette contraction des orbitales s s'applique à toutes les orbitales qu'elles soient de cœur ou de valence. Elle s'applique également aux orbitales p dans une moindre mesure et résulte en une stabilisation énergétique de ces orbitales.¹² Les électrons des orbitales s et p sont donc plus proches du noyau. Ceci induit une augmentation de l'effet d'écran de ces électrons vis-à-vis des électrons des couches externes. Le noyau étant plus masqué, l'attraction nucléaire envers les électrons des orbitales d et f va être moindre. Ainsi, l'effet relativiste va être inversé pour ces orbitales et conduit à l'expansion de ces orbitales et à une élévation de leurs niveaux d'énergies par déstabilisation (Schéma 3).

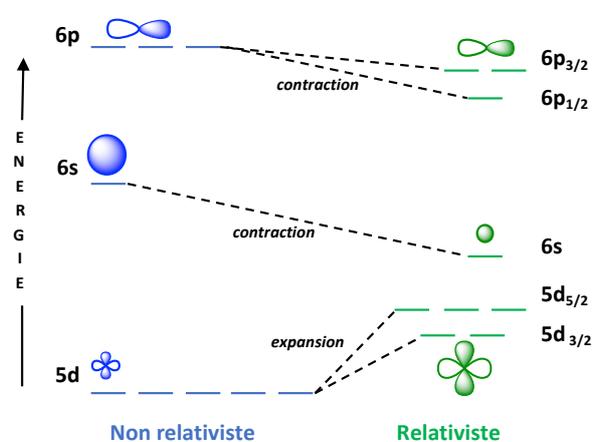


Schéma 3 : Diagramme des niveaux d'énergies non relativiste et relativiste des orbitales $5d$, $6s$ et $6p$ (seul une orbitale a été représenté par souci de clarté)¹³

Une autre conséquence est le couplage spin-orbite qui est un effet purement relativiste. Il correspond à l'interaction du moment magnétique de spin de l'électron avec son moment angulaire orbital.¹⁴ En d'autres termes, il s'agit de l'interaction du spin de l'électron avec son mouvement au sein de l'orbitale. Cet effet est à l'origine de la dégénérescence des niveaux d'énergies des orbitales $5d$ et $6p$ mais sans conséquence sur les orbitales s n'ayant pas de moment angulaire orbital (Schéma 3).¹⁵ L'énergie de cette dégénérescence va bien sûr dépendre spécifiquement de chaque élément et augmenter avec le numéro atomique Z .

¹¹McKelvey, D. R. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 5.

¹²Pyykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281.

¹³Thayer, J. S. Relativistic Effects and the Chemistry of the Heavier Main Group Elements. In *Relativistic Methods for Chemists*; Barysz, M., Ishikawa, Y., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2010; pp 63–97.

¹⁴Pyykkö, P. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2012**, *63*, 45–64.

¹⁵Pitzer, K. S.. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *6*.

Le corollaire de cet effet de contraction-expansion est que le potentiel d'ionisation des électrons des orbitales s et p va augmenter tandis que celui des électrons d et f va diminuer.¹⁵ Ainsi, les métaux $5d$, davantage influencés par l'expansion orbitalaire, vont avoir des degrés d'oxydation plus élevés que les métaux $4d$ en raison d'une plus grande déstabilisation. Cela permet de comprendre par exemple, la bonne stabilité du platine Pt^0 ($5d^96s^1$) au degré d'oxydation +4 comparée au palladium Pd^0 ($4d^{10}5s^0$).¹⁶

L'ensemble des conséquences des effet relativistes, contraction-expansion orbitalaire, couplage spin-orbite, potentiel d'ionisation et degré d'oxydation, va se répercuter sur la réactivité des éléments impactés et notamment sur les propriétés acides de Lewis de ces métaux.

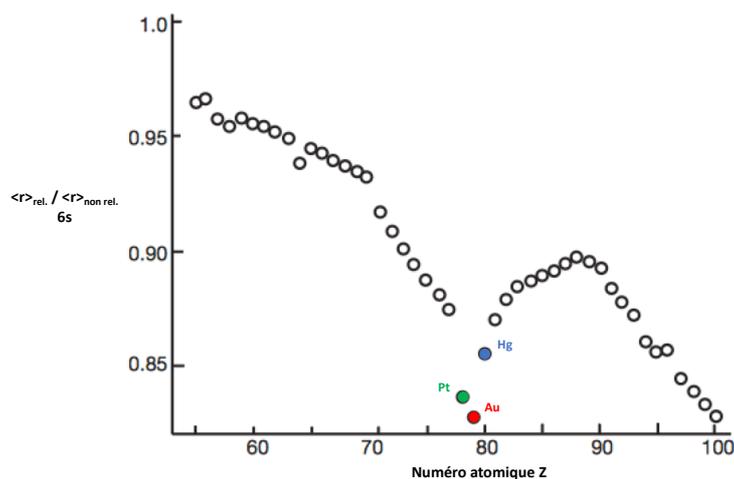
Prenons les métaux du groupe 10, composés du nickel ($3d^84s^2$), du palladium ($4d^{10}5s^0$) et du platine ($5d^96s^1$). Les études sur l'impact de la relativité sur la liaison (énergie, longueur, dissociation) M-CO (M= Ni, Pd, Pt) ont permis de montrer que le nickel est un bien meilleur σ -donneur et π -accepteur que le palladium et le platine. Ce dernier se place en deuxième position du fait de la déstabilisation des orbitales $5d$ qui augmente la rétrodonation du métal vers le ligand. Dans cette série, le palladium se comporte comme étant le moins coordinant avec les ligands CO ou encore le triéthylphosphite. Ainsi, les liaisons métal-ligand des éléments $4d$ sont les plus faibles.^{16,17} Cette notion de labilité est très importante en catalyse comme l'avait déjà remarqué Sabatier en énonçant le principe qui porte son nom et qui stipule que les espèces ne doivent pas être ni trop stable ni trop instable afin d'atteindre une réactivité maximale (stabilité optimum).¹⁸

Au-delà de ces métaux du groupe 10, un grand nombre d'éléments sont concernés par les effets relativistes. Qui plus est, ceux-ci deviennent encore plus conséquents avec le remplissage des orbitales $4f$, amplifiant la contraction des orbitales $6s$ et s'accroissent davantage lorsque l'orbitale $5d$ est pleine (Schéma 4).¹² De ce fait, l'or est l'élément le plus affecté par les effets relativistes, ce qui fait de lui un atome unique en son genre avec des propriétés remarquables, exploitables en catalyse (Schéma 4).

¹⁶Bond, G. C. *Platin. Met. Rev.* **2000**, *44*, 146-155.

¹⁷ Pour l'étude relativiste de la liaison M-CO du groupe 10 voir : Li, J.; Schreckenbach, G.; Ziegler, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 486-494.

¹⁸ Sabatier, P., *La Catalyse en Chimie Organique*. Librairie Polytechnique, 1913, Paris.

Schéma 4 : Contraction relativiste calculée de l'orbitale 6s en fonction de Z ¹⁹

II. L'or en catalyse

II.1. Propriété de l'or

II.1.1. Un acide de Lewis carbophile

L'or est le métal de transition le plus électronégatif sur l'échelle de Pauling ($\chi = 2,54$) bien plus que le cuivre ($\chi = 1,90$) et l'argent ($\chi = 1,93$) qui font partie du même groupe 11. L'or est donc de ce point de vue un meilleur acide de Lewis que ses congénères.

L'acidité de Lewis élevée de l'or comparé aux autres métaux de transitions s'explique grâce aux effets relativistes. La structure électronique de l'or $[\text{Xe}] 4f^{14}, 5d^{10}, 6s^1$, avec les orbitales 4f et 5d pleines, fait qu'il est l'élément le plus impacté par les effets relativistes d'où l'expression « *the gold maximum* » (Schéma 4).¹² La contraction de l'orbitale 6s atteint son maximum pour l'or, induisant une stabilisation de cette orbitale par abaissement de son niveau d'énergie. Dans le cas de l'or (I) $[5d^{10}6s^0]$ et de l'or (III) $[5d^86s^0]$, l'orbitale 6s est l'orbitale moléculaire vacante la plus basse (LUMO). Ainsi, étant stabilisé par effet relativiste, le caractère acide de Lewis va être exalté pour ces deux cations qui peuvent être utilisées en catalyse afin d'activer des liaisons vis-à-vis d'addition nucléophile.

¹⁹ Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, 446, 395.

L'or est un acide de Lewis bifonctionnel car il peut interagir avec les substrats par le biais d'interactions σ et π . En ce qui concerne les hétéroatomes, l'enthalpie de formation d'un complexe par interaction σ avec un composé azoté est nettement plus élevée que celle avec un oxygène (environ 20 à 30 kcal mol⁻¹ de différence).²⁰ La coordination avec l'azote est tellement forte en présence d'amine basique libre que l'activité catalytique de l'or est alors inhibée. Ainsi, en catalyse à l'or, l'azote est très souvent désactivé par divers groupements électroattracteurs. Malgré cette oxo- et azaphilie, l'or est plutôt connu comme un acide de Lewis carbophile ou acide de type π , car les réactions catalytiques en présence d'or se déroulent principalement sur les liaisons multiples C-C de types allènes, alcènes et alcynes.

II.1.2. Interactions de l'or avec les liaisons multiples C-C

La liaison entre les alcènes et les alcynes avec les complexes d'or se fait par interaction de types σ et π .

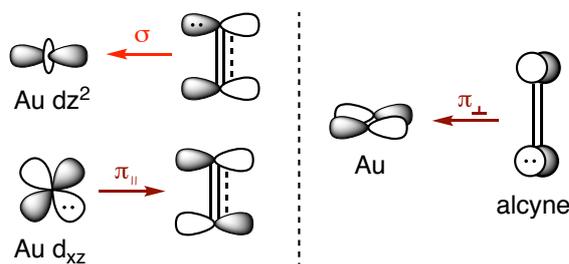


Schéma 5 : Orbitales impliquées dans la liaison entre l'or et alcène/alcyne

Le recouvrement de l'orbitale π pleine de la liaison C-C (acétylène, éthylène) avec l'orbitale dz^2 vide de l'or résulte en une liaison de type σ . Une liaison π est formée par rétrodonation de l'orbitale d_{xz} pleine de l'or vers une orbitale π^* de la liaison multiple C-C (Schéma 5). Les alcynes ayant une orbitale π_{\perp} pleine, une donation vers une orbitale appropriée de l'or a aussi lieu. L'interaction δ par rétrodonation du métal vers l'orbitale π_{\perp}^* de l'alcyne est possible mais sa contribution reste négligeable.²¹

²⁰ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817.

²¹ Nechaev, M.S., Rayón, V.M., Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 3134.

Frenking²¹ a démontré par calcul DFT que la liaison alcène/alcyne-or est plutôt de nature électrostatique avec tout de même une contribution de nature covalente à hauteur de 40%. La contribution principale à la liaison covalente est l'interaction σ à hauteur de 65%. La rétrodonation π reste minoritaire dans le cas de l'acétylène et l'éthylène et contribue à hauteur de 35%. Ainsi, les complexes or-alcyne/alcène sont principalement formés par liaisons σ du fait du fort caractère σ donneur mais faible π accepteur de l'or.

II.1.3. Alcynophile

Les complexes d'or (I) vont activer préférentiellement les systèmes π des liaisons C-C mais cela n'exclue pas leurs coordinations aux hétéroatomes dans le cas des substrats polyfonctionnels.

L'activation d'une insaturation C-C par de l'or cationique Au^+ se fait par interaction π . La coordination de l'or (I) entraîne en partie le déplacement de la densité électronique de l'orbitale liante π vers l'orbitale antiliante π^* . Ceci entraîne une élongation de la liaison et une diminution de la densité électronique autour de l'insaturation qui devient électrophile et donc prompt à subir une addition nucléophile intra ou intermoléculaire.²² Lorsque l'on regarde l'enthalpie de formation d'un complexe entre l'or (I ou III) et un alcène (cyclohexyléthylène) ou un alcyne (cyclohexylacétylène), on remarque que celle-ci est plus élevée d'environ 12 kcal mol⁻¹ en faveur de l'alcène.²⁰ L'or va donc se coordonner plus favorablement aux doubles liaisons qui sont de meilleurs groupements σ donneurs que les alcynes. Cependant, coordination favorable ne veut pas forcément dire activation favorable de la liaison pour induire une réaction. En effet, l'or est plutôt considéré comme alcynophile, car les réactions impliquant ce dernier se font principalement sur les triples liaisons. Cette activation chimiosélective des alcynes est dû à l'addition nucléophile qui est thermodynamiquement favorisée. En effet, l'orbitale LUMO du complexe Au-alcyne est plus basse en énergie que celle du complexe formé avec l'alcène, l'addition nucléophile se fait donc préférentiellement sur la triple liaison d'où l'alcyphilie de l'or et cette addition se fait en *anti* (Schéma 6).²³

²² A. Escribano Cuesta, *New Gold-Catalyzed Reactions and Applications for the Synthesis of Alkaloids*, Springer Theses, Switzerland 2013.

²³ García-Mota, M.; Cabello, N.; Maseras, F.; Echavarren, A. M.; Pérez-Ramírez, J.; Lopez, N. *ChemPhysChem*. **2008**, *9*, 1624.

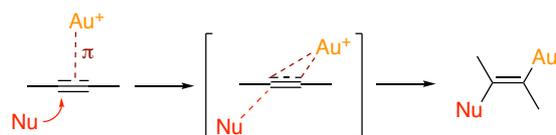


Schéma 6 : Activation à l'or d'un alcyne et addition d'un nucléophile

Les études théoriques indiquent que l'état de transition de l'addition nucléophile n'est pas de structure η^2 du fait du déplacement (« slippage ») du métal le long de l'axe de la liaison C-C.^{24,25} L'intermédiaire organo-or ainsi obtenu peut évoluer de différentes manières selon les conditions opératoires.

II.1.4. Aurophile

L'or est un métal capable de former des liaisons Au-Au, dite aurophiles. D'une force comparable à celle des liaisons hydrogènes, ce sont des interactions non covalentes entre les cations d'or.²⁶ Ces interactions aurophiles entre deux cations chargés positivement s'explique encore une fois grâce aux effets relativistes. En effet, la proximité énergétique des orbitales $5d$ et $6p$ rend possible leurs interactions par formations d'orbitales hybrides $5d-6p$.^{27,28} Ces interactions sont à l'origine de bon nombre de composés de type clusters à base d'or²⁹. Elles peuvent également jouer un rôle important en catalyse homogène à l'or. Par exemple, en catalyse asymétrique avec des ligands diphosphines, les interactions aurophiles rigidifient la structure et créent un environnement chiral fixe autour du catalyseur facilitant la transmission de l'information chirale. (Schéma 7).

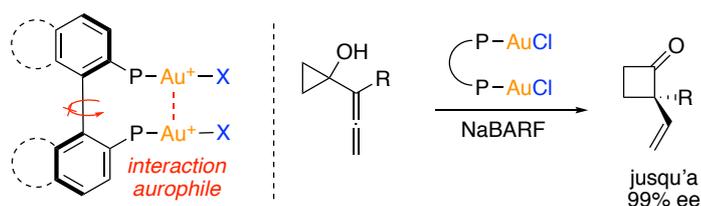


Schéma 7 : Catalyse asymétrique grâce aux interactions aurophiles

²⁴ Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

²⁵ Dewar, M. J. S.; Merz, K. M. Jr. *Organometallics* **1985**, *4*, 1967.

²⁶ Scherbaum, F.; Grohmann, A.; Huber, B.; Krüger, C.; Schmidbaur, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1544.

²⁷ Goerling, A.; Roesch, N.; Ellis, D. E.; Schmidbaur, H. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3986.

²⁸ Doerrer, L. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3543.

²⁹ Smirnova, E. S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9023.

Ainsi, le réarrangement de cyclopropanols alléniques, décrit par Toste, utilise un ligand biaryle chiral, permettant d'obtenir des cyclobutanones avec de très bons excès énantiomériques (Schéma 7).³⁰ Cette propriété aurophile est aussi exploitée en photocatalyse avec des complexes dimériques d'or pour générer *in situ* un état photoexcité haut en énergie et d'une longue durée de vie.³¹

II.2. Propriétés des complexes d'or : influence en catalyse homogène

Trois facteurs principaux permettent de moduler la réactivité des complexes d'or selon la transformation souhaitée : le degré d'oxydation de l'or, la nature du ligand et celle du contre-ion, par le contrôle de l'environnement stérique et des propriétés électroniques. Cependant, la nature du solvant employé a également une influence non négligeable sur les complexes d'or par action sur les interactions électrostatiques du centre métallique avec son contre-ion.³² Un contrôle attentif de ces paramètres permet d'accéder facilement à la réactivité souhaitée du complexe d'or, dans des conditions réactionnelles douces et relativement simple à mettre en œuvre.

II.2.1. Degré d'oxydation de l'or : géométrie, stabilité et catalyse

La catalyse homogène à l'or implique principalement les états d'oxydation Au^I et Au^{III}.³³ L'or est tout de même capable d'adopter plusieurs états d'oxydation allant de -I à +V. Récemment, le groupe de Heinze a réussi à isoler un complexe d'or (II) mononucléaire en stabilisant l'or dans une porphyrine et à étudier la structure et la réactivité inexploré de l'or à ce degré d'oxydation +II.³⁴ Cet exemple unique démontre qu'il y a encore beaucoup de choses à découvrir dans la chimie de l'or, qui actuellement se concentre autour des degrés d'oxydation +I et +III, les plus stables.

³⁰ Kleinbeck, F.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9178.

³¹ Revol, G.; McCallum, T.; Morin, M.; Gagosz, F.; Barriault, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13342.

³² Lau, V. M.; Pfalzgraff, W. C.; Markland, T. E.; Kanan, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 4035.

³³ Bergendahl, T. J. *J. Chem. Educ.* **1975**, 52, 731.

³⁴ Preiß, S.; Förster, C.; Otto, S.; Bauer, M.; Müller, P.; Hinderberger, D.; Hashemi Haeri, H.; Carella, L.; Heinze, K. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 1249.

Les complexes d'or (I) adoptent dans la majorité des cas une géométrie linéaire dicoordinée de type LAuX, mais des complexes tri- et tétracoordinés sont tout de même possibles.^{35,36} Les complexes d'or (III) sont généralement tétracoordinés de type LAuX₃ et de géométrie carré plan mais il y a possibilité de coordiner 5 et 6 ligands.³³

Dans la section précédente, nous avons vu que le degré d'oxydation a une forte influence sur l'activité catalytique et les propriétés d'un acide de Lewis. L'enthalpie de formation calculée par Yamamoto²⁰ montrent que les complexes d'or (I) sont légèrement plus carbophiles (interaction π) tandis les complexes d'or (III) sont sensiblement plus oxo- et azaphiles (interaction σ). Ainsi, selon le choix du degré d'oxydation du complexe d'or, différente sélectivité par coordination σ/π et différente réactivité lors d'une même réaction peuvent être observées.³⁷

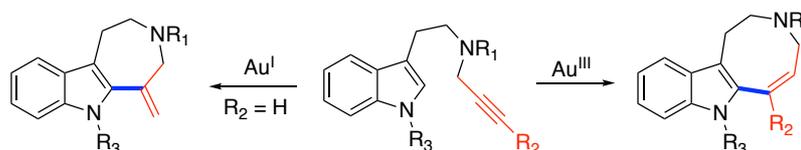


Schéma 8 : Cyclisation sélective d'alkynyle indole selon le degré d'oxydation de l'or³⁸

Un exemple de sélectivité parmi tant d'autres³⁹ a été observée lors de la cyclisation de tryptamine *N*-substitué d'une chaîne alcyne (Schéma 8).³⁸ L'utilisation d'un complexe cationique d'or (I) conduit au produit issu de la cyclisation *7-exo-dig* tandis que le complexe AuCl₃ conduit par cyclisation *8-endo-dig* à l'indoloazocine. Cet exemple illustre parfaitement l'importance du degré d'oxydation des complexes d'or sur le choix d'un processus catalytique.

Le passage de Au^I à Au^{III} présente une grande différence de potentiel d'oxydoréduction ($E^0_{(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+)} = 1,36 \text{ V}$) comparé aux autres métaux de transition (en particulier le Pd, Rh, Ni, Pt). De ce fait, l'utilisation de l'or dans les réactions de couplages impliquant un cycle catalytique Au^I/Au^{III} reste difficile. En plus d'être défavorisée par un potentiel redox élevé, la géométrie

³⁵ P. Schwerdtfeger, H. L. Herman and H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1334.

³⁶ M. C. Gimeno and A. Laguna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 511.

³⁷ Ranieri, B.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103.

³⁸ C. Ferrer and A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.

³⁹ a) C. Ferrer, C. H. M. Amijs and A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358. b) Hoffmann, M.; Weibel, J.-M.; de Frémont, P.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 908. c) Hashmi, A. S. K.; Jaimes, M. C. B.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394. d) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391. e) C. Ferrer, A. Escribano-Cuesta and A. M. Echavarren, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9015.

linéaire et la disponibilité d'un seul site de coordination des complexes d'or (I) défavorisent l'étape d'addition oxydante, porte d'entrée du cycle catalytique dans les réactions de couplages. Ainsi, longtemps fut postulé que l'or (I) était incapable d'effectuer une addition oxydante et donc inefficace dans les réactions de couplage, jusqu'à la description par Corma en 2007 d'un couplage de Sonogashira entre un aryle iodé et un alcyne catalysé avec de l'or (I).⁴⁰ Depuis, les couplages avec le cycle $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$ se sont rapidement développés mais souvent critiqués sur plusieurs points : charge catalytique très élevée (souvent stœchiométrique), ligand très complexe difficile d'accès (carborane diphosphine), ajout en quantité stœchiométrique d'oxydant très fort (iode hypervalent, selectfluor).⁴¹

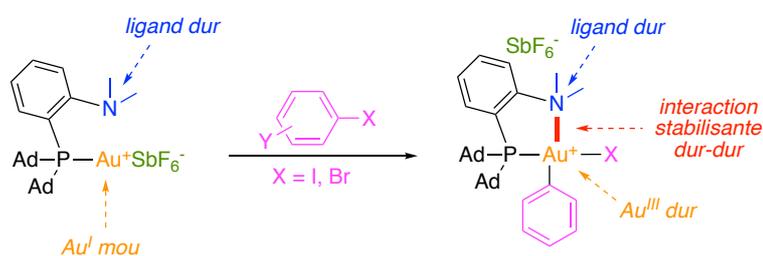


Schéma 9 : Addition oxydante de l'or (I) avec le ligand Me-DalPhos stabilisant l'or (III) par interaction dur-dur

Ces limitations ont été surmontées récemment par l'utilisation du ligand Me-DalPhos commercial qui permet d'effectuer l'addition oxydante dans les liaisons aryle-X ($X = \text{I}, \text{Br}$) dans des conditions douces (Schéma 9).⁴² Ainsi, le produit d'arylation du iodo-, bromobenzène est obtenu en 2h à 75 °C avec une charge catalytique usuelle de 5 mol%. L'ancre azotée sur le ligand est essentielle car elle permet de stabiliser par interaction dur-dur le cation Au^{III} . A noter que le ligand dur n'occupe pas le site de coordination de l'or (I) mou, auquel cas l'addition oxydante n'aurait pas lieu du fait de l'indisponibilité du site de coordination (Schéma 9). Cet exemple démontre à quel point un ligand finement conçue peut impacter la réactivité d'un métal et révéler des caractéristiques jusqu'alors inconcevable.

⁴⁰ González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536.

⁴¹ a) Garcia, P.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 493. b) Joost, M.; Zeineddine, A.; Estévez, L.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654. c) Wegner, H. A.; Auzias, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236. d) Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *Science* **2012**, *337*, 1644. e) Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254. f) Joost, M.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15022. g) Wu, C. Y.; Horibe, T.; Jacobsen, C. B.; Toste, F. D. *Nature* **2015**, *517*, 449. h) Hopkinson, M. N.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261. i) Hofer, M.; Genoux, A.; Kumar, R.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1021.

⁴² Zeineddine, A.; Estévez, L.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 565.

II.2.2. Nature du ligand : phosphine / NHC

Le ligand est un constituant essentiel de tout complexe métallique et donc un élément indispensable des complexes d'or. Il permet de moduler la réactivité de l'or grâce aux effets électroniques, mais aussi de contrôler la sélectivité d'une transformation à l'aide de l'environnement stérique. L'or (I) étant de géométrie linéaire, le contact stérique entre le ligand et le substrat est moindre.^{43,44,45} Cette géométrie linéaire rend notamment la catalyse asymétrique à l'or (I) plus difficile, étant donné la longue distance séparant la copule chirale du ligand asymétrique et le site de coordination du substrat au centre métallique.^{46,47} Par contre, la relation *trans* des ligands autour de l'or (I) accentue l'influence des effets électroniques sur l'or.⁴⁵ Un ligand pauvre en électrons va augmenter la réactivité mais, de fait, diminuer sa stabilité. Riche en électrons, le ligand stabilise le cation aureux mais peut réduire son activité catalytique. Un équilibre parfait entre stabilité et réactivité contrôlé par la nature du ligand permet d'obtenir un système catalytique optimal pour une réaction désirée (principe de Sabatier discuté plus haut).

⁴³ Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5697.

⁴⁴ Wang, Y.; Wang, Z.; Li, Y.; Wu, G.; Cao, Z.; Zhang, L. *Nat. Commun.* **2014**, 5.

⁴⁵ Christian, A. H.; Niemeyer, Z. L.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. *ACS Catal.* **2017**, 7, 3973.

⁴⁶ a) Gaggioli, C. A.; Ciancaleoni, G.; Zuccaccia, D.; Bistoni, G.; Belpassi, L.; Tarantelli, F.; Belanzoni, P. *Organometallics* **2016**, 35, 2275. b) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, 29, 4579.

⁴⁷ a) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4567. b) Wand, Y.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 889. c) Sengupta, S.; Shi, X. *Chem. Cat. Chem.* **2010**, 2, 609.

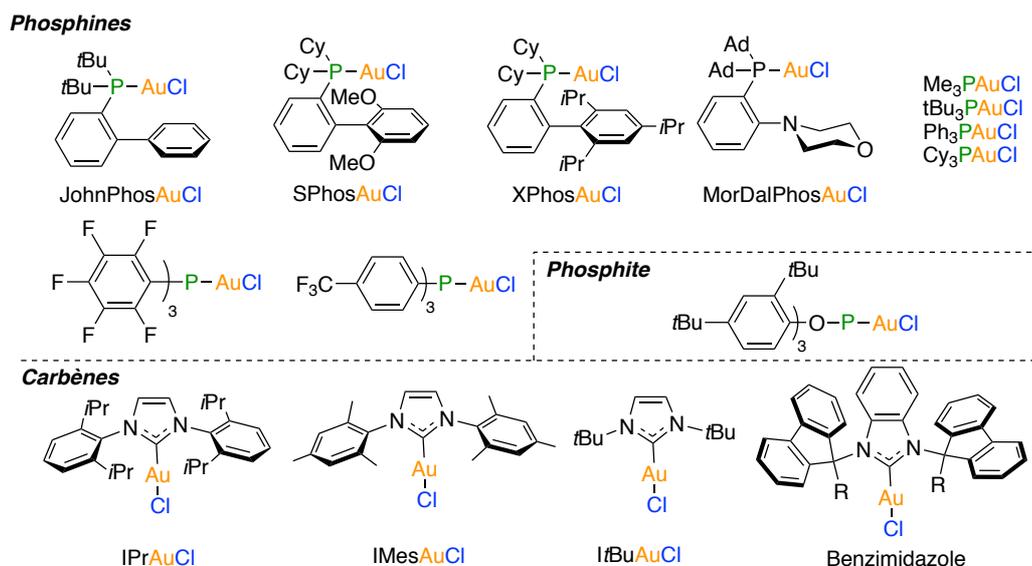


Figure 1 : Principaux ligands de type NHC/phosphine/phosphite utilisés en chimie de l'or

Les phosphines (biaryle de type Buchwald, trialkyl- triarylphosphine), les phosphites et les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) sont les trois types de ligand couramment utilisés (Figure 1).⁴⁸

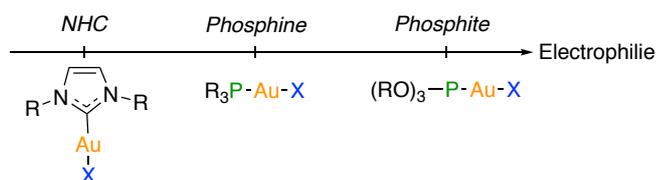


Figure 2 : Réactivité des complexes d'or (I) selon la nature du ligand

De manière générale, les ligands NHCs sont de meilleurs σ donateurs et moins bon π accepteurs que les ligands phosphorés.⁴⁹ La donation σ du ligand stabilise l'or cationique par augmentation de la densité électronique. La déstabilisation des orbitales $5d$ de l'or par effet relativiste favorise la rétrodonation de l'or vers le ligand. D'après ces considérations, dans la plupart des cas, les complexes d'or à base de ligand NHC sont plus riches en électrons et plus stables mais donc moins réactifs que les complexes formés à base de phosphine et phosphite (Figure 2). D'un point de vue stérique, les NHCs sont généralement plus encombrés que les ligands phosphorés permettant d'observer plus souvent des sélectivités lors d'une réaction.^{50,51}

⁴⁸ Pyykkö, P.; Runeberg, N. *Chem. Asian J.* 2006, 1, 623.

⁴⁹ Wilson, D. J. D.; Couchman, S. A.; Dutton, J. L. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 7657.

⁵⁰ F. E. Hahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1348.

⁵¹ Hueber, D.; Tecu, M.; Brenner, E.; Matt, D.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2453.

Il est à noter que les effets électroniques et stériques du ligand peuvent être contrôlés par la nature (électro- donneur/attracteur, encombré ou non) des substituants (voir Figure 1).

Le groupe de Toste a récemment rapporté un exemple de cycloisomérisation sélective influencé par les propriétés stérique et électronique de la phosphine (Schéma 10).⁴⁵

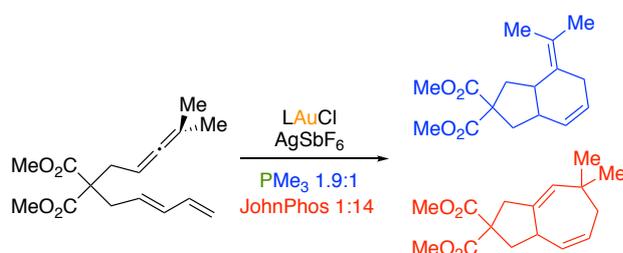


Schéma 10 : Cycloisomérisation sélective [4+3]/[4+2] décrite par Toste

L'utilisation d'une phosphine de type Buchwald (JohnPhos) favorise la cycloisomérisation [4+3] et conduit sélectivement à l'azulène (Schéma 10 : produit rouge) tandis que l'emploi de la triméthylphosphine permet d'accéder majoritairement à l'héxahydroindène (Schéma 10 : produit bleu) par cycloisomérisation [4+2].

II.2.3. Nature du contre-ion : catalyse homogène ou hétérogène

Le contre-ion est un composant essentiel des complexes d'or, capable d'influencer les propriétés du catalyseur. Les pré-catalyseurs d'or se présentent sous la forme $LAuX$ ou $LAuX_3$ ($X = Cl, Br$ en règle générale). Au degré d'oxydation +I, ils sont généralement préparés dans l'eau par réduction des sels d'or (III) ($NaAuCl_4$) à l'aide de thiodiéthanol. L'addition du ligand (L) permet d'obtenir par précipitation le complexe halogéné $LAuX$. Sous cette forme, les complexes d'or sont peu réactifs du fait du caractère covalent important des halogènes. Le catalyseur est activé par arrachement de l'halogène par un sel d'argent doté d'un contre-ion permettant de générer (souvent *in situ*) l'espèce cationique $[LAu]^+$ (Schéma 11).⁵²

⁵² Al-Sa'Ady, A. K.; Mcauliffe, C. A.; Parish, R. V.; Sandbank, J. A.; Potts, R. A.; Schneider, W. F. A General Synthesis for Gold(I) Complexes. In *Inorganic Syntheses*; Kirschner, S., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1985, Vol. 23, 191.



Schéma 11 : Activation d'un précatalyseur d'or (I)

En phase homogène, les principaux contre-ions utilisés sont le triflimidure (NTf_2^-) et l'hexafluoroantimonate (SbF_6^-) (Figure 3).^{53,54} Le premier étant plus coordonnant que le second, ils permettent une bonne balance entre stabilité et réactivité

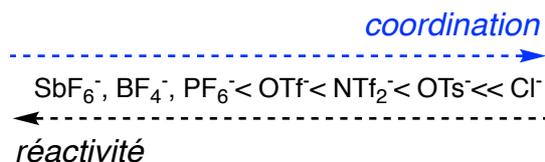


Figure 3 : Contre-ions fréquemment utilisés pour activer l'or

Les complexes associés aux NTf_2^- sont stables et peuvent être isolés afin de les introduire directement dans le milieu réactionnel. Ceux associés avec le contre-ion SbF_6^- sont souvent stabilisés à l'aide de l'acétonitrile. Les complexes avec d'autres contre-ions tels que le triflate (OTf^-), le tétrafluoroborate (BF_4^-) ou encore l'hexafluorophosphate (PF_6^-) sont souvent générés *in situ* et apporte chacun des propriétés différentes aux catalyseurs (Figure 3). La nature du contre-ion utilisé permet en effet de moduler la réactivité du complexe d'or en fonction de leur plus ou moins forte coordination. Les interactions électrostatiques entre l'or cationique et le contre-ion sont aussi influencées par la nature coordinante ou non et la polarité du solvant employé dans la réaction.⁵⁵

L'enthalpie de formation de l'adduit entre le phénylacétylène et les différents métaux de transitions (Cu, Ag, Au, Pt) augmente avec l'électronégativité et avec la réduction de la nucléophilie du contre-ion (Figure 4).²⁰

⁵³ a) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133. b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.

⁵⁴ Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638.

⁵⁵ Lu, Z.; Han, J.; Okoromoba, O. E.; Shimizu, N.; Amii, H.; Tormena, C. F.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5848.

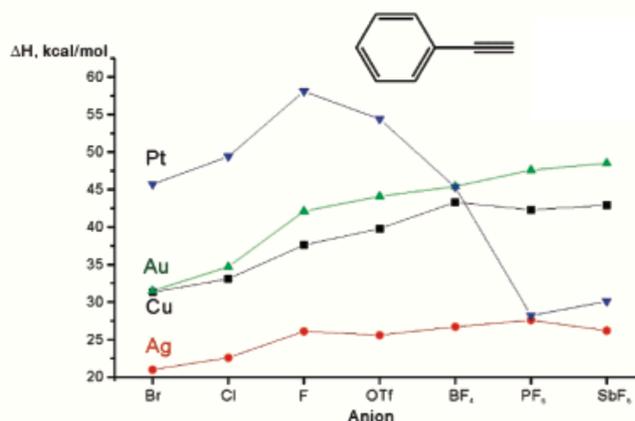


Figure 4 : Influence du contre-ion sur l'enthalpie de formation calculée pour les complexes du Cu, Ag, Au et Pt avec le phénylacétylène⁵⁶

En d'autres termes, plus le contre-ion est électronégatif ($F > Cl > Br$) et non-nucléophile (OTf, BF₄, SbF₆), plus la densité électronique autour du métal va être moindre, le rendant ainsi plus réactif étant avide d'électron.

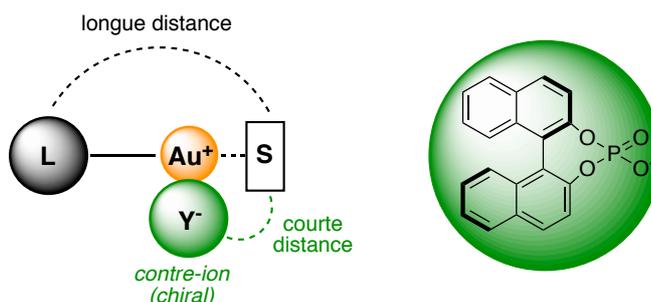


Schéma 12 : Modèle de coordination à l'or (I)

En plus d'apporter une réactivité modulable à l'or en jouant sur ses propriétés électroniques, le contre-ion permet l'utilisation de l'or en catalyse asymétrique. La proximité du contre-ion avec le site réactif permet de placer un environnement chiral proche du substrat et facilite la catalyse asymétrique (Schéma 12). En effet, Toste a démontré que l'utilisation d'un anion phosphate chiral dérivé du binaphtol permet d'obtenir de très bon excès énantiomérique dans différentes transformations chimiques catalysées à l'or.⁵⁷ Cette stratégie de paire d'ion asymétrique est largement utilisée pour le transfert de l'information chiral.⁵⁸

⁵⁶ Figure issue de la référence 20

⁵⁷ Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496.

⁵⁸ Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.

D'autres contre-ions plus exotiques tels que les polyoxométallates (POMs) peuvent être utilisés pour stabiliser l'or cationique. Les POMs sont des polyanions inorganiques pas (ou peu) soluble dans les solvants organiques et permettent de recycler le complexe d'or en fin de réaction.⁵⁹ Les POMs apportent d'autres propriétés au complexe d'or de par leurs structures (Keggin, Dawson) et leurs constitutions (hétéroatomes, métaux de transitions).

II.3. Bilan et objectifs

De part sa nature particulièrement affectée par les effets relativistes, l'or occupe une place à part parmi tous les acides de Lewis. La diversité des propriétés de l'or lui confère un panel de réactivité très varié. Cette réactivité est facilement modulable par modification du ligand ou du contre-ion et se déroule dans des conditions très souvent douces. La stabilité à l'air, la tolérance à une multitude de groupements fonctionnels, la chimiosélectivité élevée des réactions catalysées à l'or et l'accès à des molécules très complexes à partir de substrats simples, font de l'or un métal idéal pour des applications en synthèse totale de produits naturels.⁶⁰ Récemment, les travaux effectués au laboratoire ont permis de décrire la migration de groupements sulfonyles de l'azote vers l'oxygène lors du réarrangement de *N*-sulfonyl ynone en présence du catalyseur de Gagosz (Schéma 13).^{61,62}

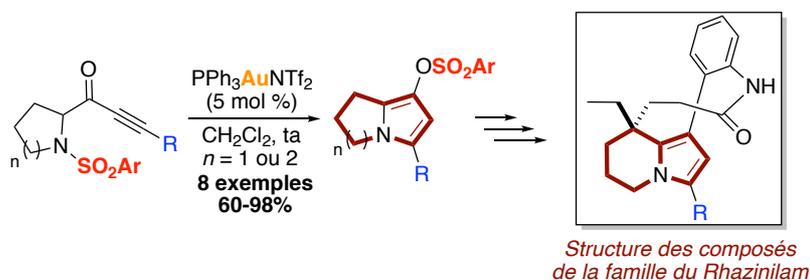


Schéma 13 : Cyclisation/N-vers-O 1,5-Sulfonyle migration catalysée à l'or (I) et structure des produits naturels

⁵⁹ BabaAhmadi, R.; Ghanbari, P.; Rajabi, N. A.; Hashmi, A. S. K.; Yates, B. F.; Ariaifard, A. *Organometallics* **2015**, *34*, 3186.

⁶⁰ a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766. b) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448. c) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331. d) Sugimoto, K.; Matusya, Y. *Tetrahedron. Lett.* **2017**, *58*, 4420.

⁶¹ Miaskiewicz, S.; Gaillard, B.; Kern, N.; Weibel, J. M.; Pale, P.; Blanc, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9088.

⁶² Solène Miaskiewicz, « Or et azacycles : vers la synthèse totale de molécules naturelles » (Thèse, Université de Strasbourg, 2014)

Cette migration de groupement sulfonyle s'accompagne de la formation d'hétérocycles pyrrolizidine (n= 1) et indolizidine (n= 2) avec de bons rendements (Schéma 13). Le squelette indolizidine ainsi obtenu constitue une partie du corps carboné des produits naturels de la famille du Rhazinilam (Schéma 13). L'application de la réaction de migration à la synthèse totale des produits naturels de cette famille permettrait de valoriser cette méthodologie. Avant de déterminer notre stratégie de synthèse à employer, nous allons détailler les différentes caractéristiques et synthèses totales déjà décrites des composés de la famille du Rhazinilam.

III. Alcaloïdes de la famille du Rhazinilam : de l'extraction à la synthèse

III.1. Les composés de la famille du Rhazinilam : issue de l'espèce *Kopsia singaporensis*

III.1.1. *Kopsia singaporsensis* : description et ses alcaloïdes

Kopsia singaporensis est une espèce endémique appartenant à la famille des Apocynacées qui se rencontre uniquement en Malaisie et à Singapour. Cette plante pousse dans les zones ayant un climat subtropical dans les emplacements ensoleillés et chauds. La plante se présente sous la forme de petit arbre ou grand arbuste avec des fleurs blanches parfumées comportant une partie centrale rose (Schéma 14).⁶³

⁶³ Informations recueillies dans le catalogue « Tropical Plant Catalog »

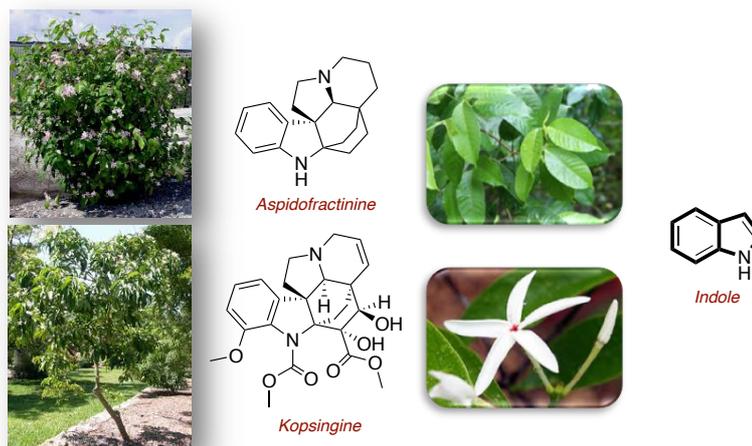


Schéma 14 : *Kopsia singaporensis* : arbuste, arbre, feuille, fleur et structure de la Kopsingine et Aspidofractinine

Les composés naturels sont isolés principalement des feuilles et de l'écorce de la tige portant la fleur. Riche en alcaloïdes de type indole, de nouveaux alcaloïdes avec des squelettes carbonés inhabituels (kopsingine, aspidofractinine) et propriétés biologiques intéressantes (cytotoxique, antibactérien) ont pu être isolés, principalement du congénère Malaisien (Schéma 14).⁶⁴

III.1.2. Structure et produits naturels de « la famille du Rhazinilam »

La famille du Rhazinilam, constituée de six produits naturels, prend son nom de la première molécule qui a été isolée. Le Rhazinilam a été nommé en 1970 lors de son extraction à partir des feuilles de *Rhazya stricta* Decaisine⁶⁵. Ce composé avait pourtant été déjà isolé une première fois en 1965 à partir de la plante *Melodinus australia*⁶⁶ et finalement retrouvé dans l'écorce de la tige du *Kopsia singaporensis*.⁶⁷ A partir de cette même espèce, localisée en Malaisie, le rhazinal également dénommé formylrhazinilam a été isolé en 1998.⁶⁸ La famille s'est étendue avec l'extraction du rhazinicine en 2001⁶⁹ et l'arrivée dernièrement des

⁶⁴ a) Kam, T. S. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspective*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: Amsterdam, 1999; Vol. 14, pp 285-435. b) Kam, T. S.; Choo, Y. M. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Amsterdam, 2006; Vol. 63, pp 181-337.

⁶⁵ Banerji, A.; Majumder, P. L.; Chatterjee, A. G. *Phytochemistry*. **1970**, 9, 1491

⁶⁶ Linde, H. H. A. *Helv. Chim. Acta*. **1965**, 48, 1822

⁶⁷ Thoison, O.; Gueñard, D.; Sévenet, T.; Kan-Fan, C.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P.; Deverre, J.-R.; Chan, K. C.; Potier, P. C. R. *Acad. Sci. Pair II*. **1987**, 304, 157

⁶⁸ Kam, T. S.; Tee, Y. M.; Subramaniam, G. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, 12, 307.

⁶⁹ Gerasimenko, I.; Sheludko, Y.; Stöckigt, J. J. *Nat. Prod.* **2001**, 64, 114.

kopsiyunnanines C1-C2-C3 (depuis la plante du *Kopsia arborea* Yunnan) en 2009.⁷⁰ Ces six produits naturels sont regroupés en une seule famille de par leur même origine (plante du genre *Kopsia*) et leurs similitudes structurales constituées d'un même squelette carboné (Schéma 15).⁷¹

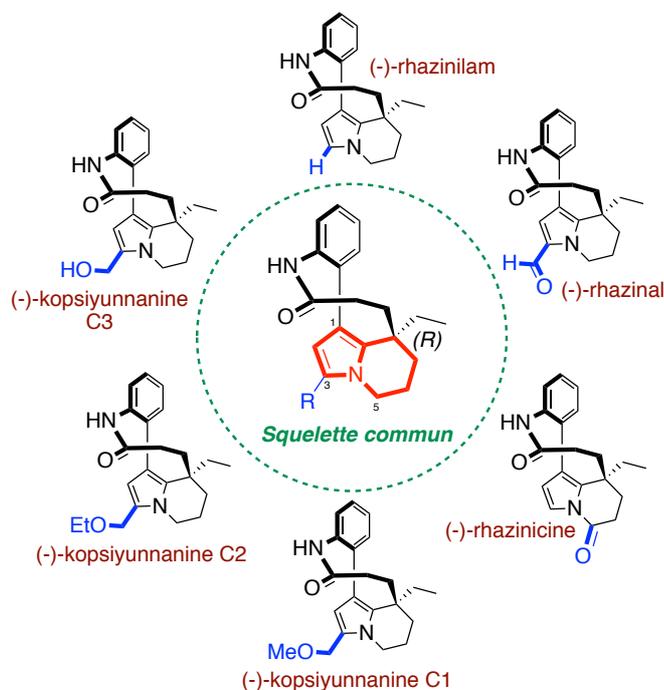


Schéma 15 : Les différents membres de la famille du Rhazinilam et leur squelette commun

Ce squelette carboné est constitué d'un tétracycle comportant un motif 5,6,7,8-tétrahydroindolizine substitué d'une aniline faisant partie d'un macrolactame à 9 chaînons possédant un centre asymétrique de configuration absolue *R* (Schéma 15). En plus de celui-ci, on remarque une chiralité axiale selon le fragment pyrrole-aniline. Les produits naturels ont un pouvoir rotatoire déviant la lumière polarisée vers la gauche noté (-). Cette structure unique a attiré l'attention des chimistes organiciens de part le défi synthétique qu'elles constituent. C'est aussi comme souvent en synthèse, l'occasion de mettre en avant les nouvelles méthodes de synthèse.

Les variations structurales entre les différents produits naturels se font au niveau de la partie pyrrolique qui est substituée en position 3 par un carbone additionnel. Le rhazinal porte une

⁷⁰ Wu, Y.; Suehiro, M.; Kitajima, M.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S.; Nagaoka, M.; Zhang, R.; Takayama, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 204.

⁷¹ Pour d'autres produits naturels issue du genre *Kopsia* voir : Subramaniam, G.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Koyano, T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1783.

fonction aldéhyde en cette position tandis que les kopsiyunnanines présentent une fonction éther méthylique, éthylique (C1 et C2 respectivement) ou un groupement alcool pour le composé C3. La rhazinicine possède une fonction cétone en position 5 du motif tétrahydroindolizine. Ces variations peuvent sembler minimes mais elles doivent être prise en compte dans les stratégies de synthèse totale envisagées. Ainsi, une post-fonctionnalisation du rhazinilam en position 3 pourrait conduire à la synthèse du rhazinilam et des kopsiyunnanines.

III.1.3. Activité biologique et enjeux thérapeutiques

En plus de posséder un corps carboné unique et particulier, les produits de la famille du rhazinilam présentent des activités biologiques très intéressantes. Le rhazinilam agit comme poison du fuseau mitotique qui est essentiel à la division cellulaire. Ce dernier exerce un effet sur les microtubules en induisant l'assemblage irréversible des hétérodimères α et β de tubuline conduisant à l'inhibition de la dépolymérisation des microtubules.⁷² Le rhazinilam mime donc l'effet des molécules comme la vinblastine et le taxol qui sont commercialisés pour le traitement de certains cancers.⁷³ Bien que présentant une très bonne activité cytotoxique *in vitro* envers les lignées de cellules cancéreuses, les tests *in vivo* n'ont montré aucune activité. Cela a conduit à l'étude de relation structure-activité (RSA) par le biais d'analogues de la famille du Rhazinilam.

A cette date, aucun des analogues du rhazinilam ne présente une activité biologique supérieure à celui-ci. Cependant, la majorité des composés soumis aux tests biologiques le sont sous forme de racémate, or l'activité des énantiomères peuvent se contrecarrer. Les résultats doivent être donc interprétés avec précaution lorsqu'ils sont comparés à celui du rhazinilam énantiopur. Malgré ces considérations, les études de RSA permettent tout de même de déterminer les parties et fonctions nécessaires pour une activité biologique. Ainsi, les deux cycles aromatiques (pyrrole, phényle) et le macrolactame, sont essentiels pour l'activité biologique envers la tubuline car le leuconolam qui possède un cycle non aromatique et les analogues ouverts (avant macrolactamisation) sont inactifs (Schéma 16). Les analogues ayant

⁷² David, B.; Sévenet, T.; Morgat, M.; Guénard, G.; Moisand, A.; Tollon, Y.; Thioson, O.; Wright, M. *Cell Motil. Cytoskeleton*, **1994**, 28, 317.

⁷³ a) Baudoin, O.; Guéritte, F. In *Studies in Natural Product Chemistry*, Vol. 29; Atta-ur- Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **2003**; pp 355-417. b) Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 333.

des substitutions au niveau du pyrrole et du phényle ont une activité similaire à celle du rhazinilam (Schéma 16).⁷⁴

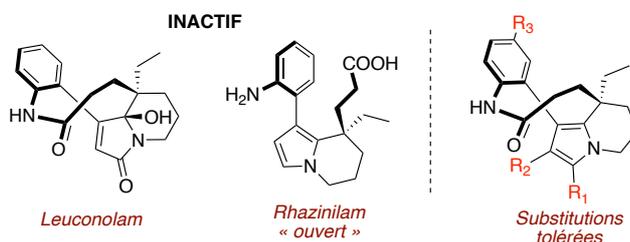


Schéma 16 : Analogues inactifs du rhazinilam et les positions substituables

Des analogues ayant d'autres motifs tel que phénylpyridine⁷⁵, phénylpyrrole⁷⁶ et carbamate⁷⁷ ont également été synthétisés par différents groupes afin d'en étudier les effets biologiques. Tous ces analogues ont une activité biologique envers la tubuline, une cytotoxicité envers les lignées cellulaires tumorales KB et induisent l'inhibition de l'acétylcholinestérase, mais leurs actions restent inférieures à celle du rhazinilam (Schéma 17).

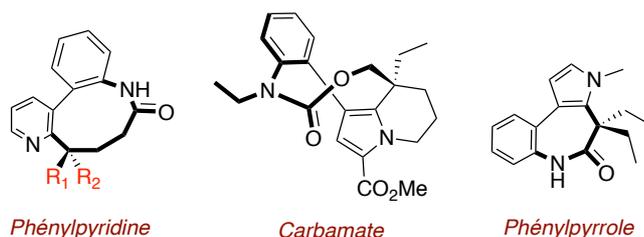


Schéma 17 : Analogues du rhazinilam ayant une activité biologique

En plus de la particularité structurale des produits de la famille du rhazinilam qui suscite l'engouement des chimistes organiciens, leurs activités biologiques similaires à celle des médicaments utilisés actuellement pour le traitement des cancers ont aussi éveillé l'attention des industries pharmaceutiques. L'intérêt est de développer des stratégies de synthèse rapides, efficaces et modulables afin d'accéder facilement à des analogues potentiels candidats médicaments. Ces efforts permettront peut-être un jour, la mise sur le marché d'un nouveau médicament efficace contre les cancers dont le principe actif comporte le squelette carboné des composés de la famille du rhazinilam.

⁷⁴ David, B.; Sévenet, T.; Thoison, O.; Awang, K.; Païs, M.; Wright, M.; Guénard, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2155.

⁷⁵ Pasquinet, E.; Rocca, P.; Richalot, S.; Guéritte, F.; Guénard, D.; Godard, A.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2654.

⁷⁶ Dupont, C.; Guénard, D.; Thal, C.; Thoret, S.; Guéritte, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5853.

⁷⁷ Sailu, M.; Muley, S. S.; Das, A.; Mainkar, P. S.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1276.

III.2. Les différentes stratégies de synthèse du Rhazinal/Rhazinilam et autres

Cette partie regroupe l'ensemble des synthèses totales des produits de la famille du rhazinilam en mettant l'accent principalement sur celles du rhazinal et rhazinilam de façon exhaustive à cette date (Aout 2018), tous deux étant des produits ciblés pendant les travaux de cette thèse.

On dénombre à cette date quatre synthèses totales du rhazinal dont 2 sont énantiosélectives avec des rendements globaux allant de 1% à 30% pour 9 à 15 étapes de synthèses. Le rhazinilam a été synthétisé totalement à 19 reprises, dont 11 fois de façon asymétrique. Le rendement global maximal obtenu pour le rhazinilam a été de 24% en 7 étapes avec un minima de 1% obtenu en 14 étapes.

La première synthèse totale du rhazinilam a été effectuée en 1973, huit ans après avoir été isolé. Environ trente années se sont écoulées avant la ruée vers la synthèse des produits de la famille du rhazinilam, avec la seconde synthèse totale décrite en 2000 par le groupe de Sames. Ces dernières cinq années (2013-2018), 12 synthèses totales ont été décrites.

Des stratégies de synthèse avec des étapes clés très diverses impliquant des réactions catalysées par des métaux très variés ont été employées.⁷⁸ Plutôt que de faire une description historique de ces synthèses, nous allons les décrire en se concentrant essentiellement sur les étapes clés. Les différentes stratégies de synthèses employées sont résumées dans le Schéma 18 pour le rhazinilam et Schéma 19 pour le rhazinal.

⁷⁸ Pour des revues sur la synthèse du rhazinilam voir : a) Kholod, I.; Vallat, O.; Buciumas, A. -M.; Neier, R. *Heterocycles* **2011**, 82, 917. b) Le Floch, D.; Goulaut, N.; David, M.; van de Weghe, P. *Arkivoc* **2010**, 1, 247.

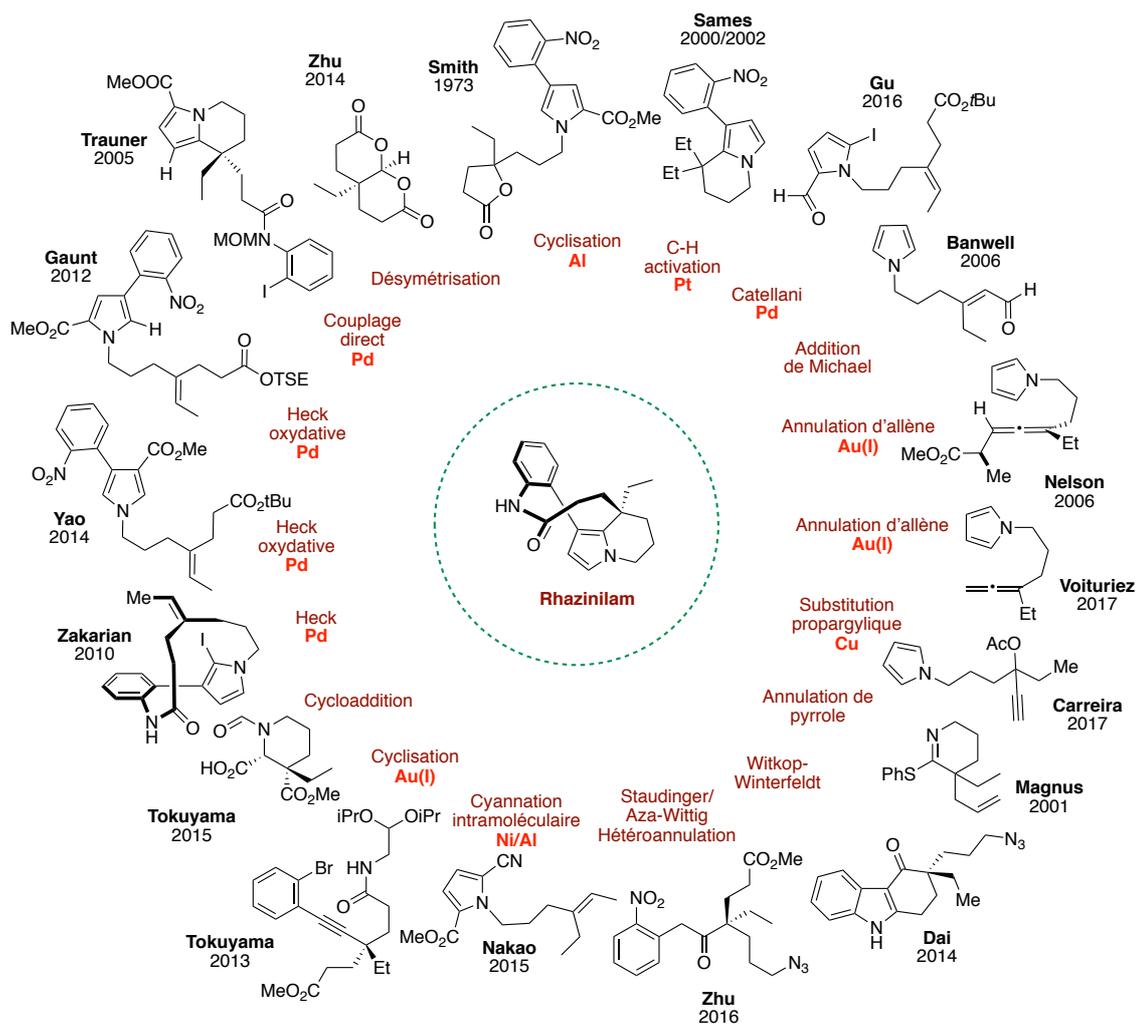


Schéma 18 : Stratégies de synthèse employées pour la synthèse du rhazinilam

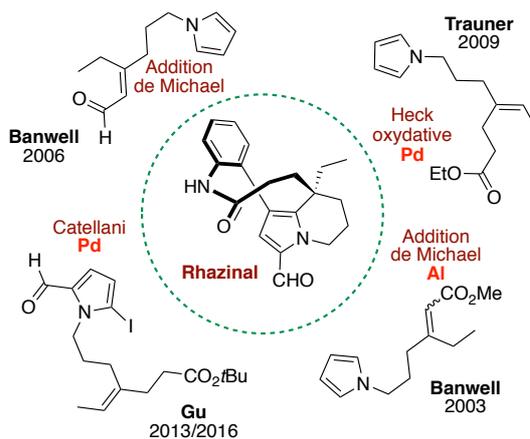


Schéma 19 : Stratégies de synthèse employées pour la synthèse du rhazinal

III.2.1. La première synthèse totale du (±)-Rhazinilam

En 1973, Smith *et al.* ont publié la première synthèse totale du (±)-rhazinilam en 14 étapes avec un rendement global de 1%.⁷⁹ La synthèse repose sur deux étapes clés qui consistent en une *N*-alkylation et une réaction de cyclisation en présence d'acide de Lewis (Schéma 20). En effet, la réaction entre un pyrrole sous forme de sel de sodium avec une lactone conduit au pyrrole *N*-alkylé avec 90% de rendement selon des conditions réactionnelles qui ne sont pas précisées. La cyclisation de ce dernier en présence de chlorure d'aluminium (AlCl₃) anhydre a permis de construire le corps carboné du rhazinilam avec 50% de rendement.

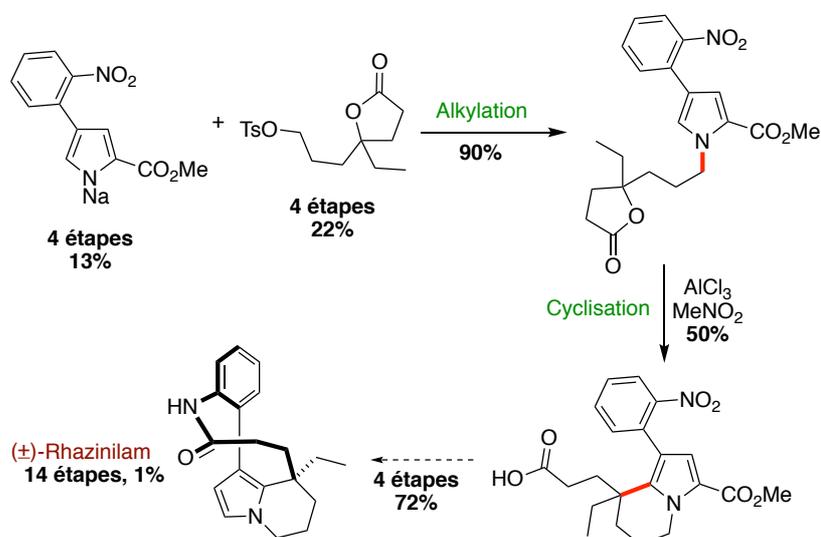


Schéma 20 : Première synthèse totale du (±)-rhazinilam proposé par Smith *et al.*

La synthèse a été complétée en 4 étapes par réduction du groupement nitro avec le catalyseur d'Adams (PtO₂) en présence de dihydrogène suivie d'une macrolactamisation à l'aide du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) puis une saponification en milieu basique (NaOH/MeOH) conduisant à l'acide carboxylique. La décarboxylation à haute température (240 °C) sous pression réduite a permis d'accéder pour la première fois au rhazinilam sous forme racémique.

⁷⁹ Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5179.

III.2.2. La première synthèse totale du (±)-Rhazinal

En 2003, le groupe de Banwell a publié la première synthèse totale du (±)-rhazinal obtenu avec 7% de rendement global en 13 étapes (Schéma 21).⁸⁰

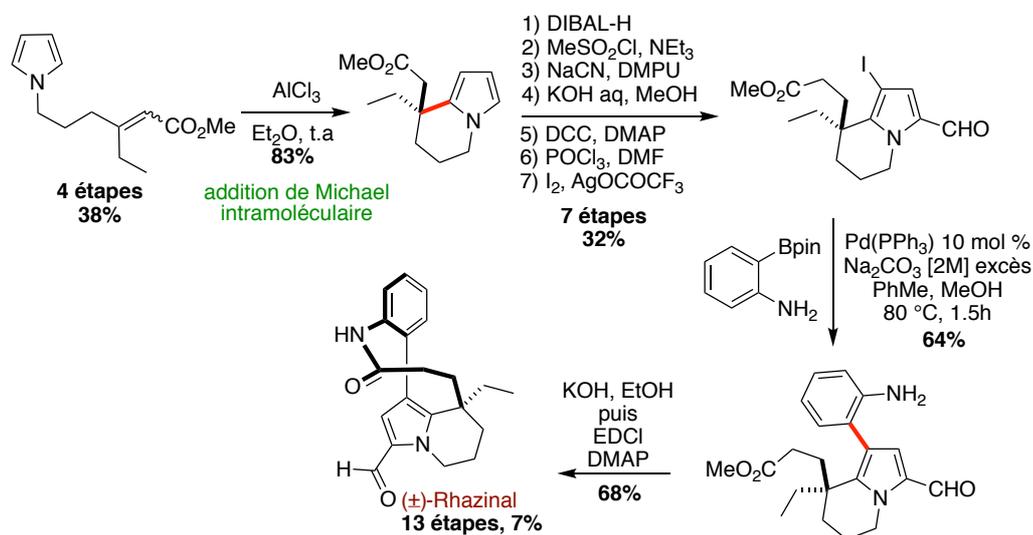


Schéma 21 : Première synthèse totale du (±)-rhazinal proposé par Banwell

Le corps tétrahydroindolizine a été construit avec 83% de rendement par une réaction intramoléculaire d'addition de Michael en présence de 5 équivalents de chlorure d'aluminium à partir d'un pyrrolo-acrylate préparé en 4 étapes. Le bicyclic ainsi obtenu est fonctionnalisé par homologation de l'ester puis formylation par réaction de Vilsmeier-Haack et finalement iodation régiosélective conduisant à l'intermédiaire clé. La réaction de Suzuki entre l'iodopyrrole ainsi formé et une *ortho*-aniline boré puis une macrolactamisation en présence de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) a permis d'accéder au rhazinal, cinq années après son extraction.

Par la suite, le groupe a étendu cette stratégie d'addition de Michael intramoléculaire à la synthèse énantiosélective du (-)-rhazinal, (-)-rhazinilam et (-)-leuconolam par le biais de l'organocatalyseur de MacMillan (Schéma 22).⁸¹

⁸⁰ Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Jolliffe, K. A.; Smith, J. A.; Hamel, E.; Verdier-Pinard, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 296.

⁸¹ Banwell, M. G.; Beck, D. A.; Willis, A. C. *Arkivoc.* **2006**, *3*, 163.

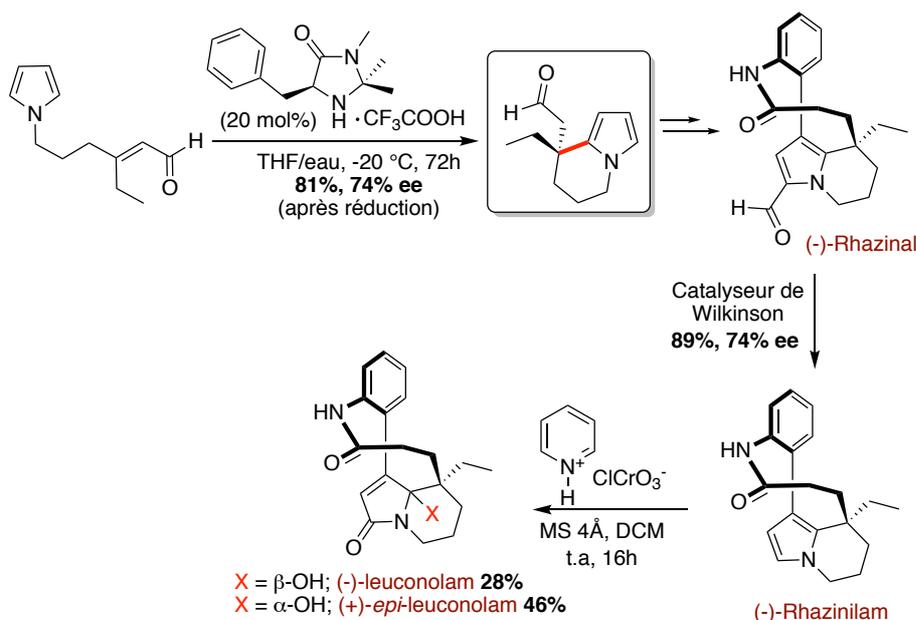


Schéma 22 : Synthèse énantiosélective organocatalysée du (-)-rhazinal, (-)-rhazinilam et (-)-leuconolam

Le bicyclic clé a été obtenu avec 81% de rendement et un bon excès énantiomérique de 74% (déterminé après réduction de l'aldéhyde instable en alcool) en présence de l'organocatalyseur de MacMillan de première génération. Après réduction de l'aldéhyde, l'alcool résultant a été transformé en (-)-rhazinal selon les étapes similaires à la synthèse précédente. La décarbonylation du (-)-rhazinal avec le catalyseur de Wilkinson a permis d'obtenir le (-)-rhazinilam, qui oxydé avec le PCC a conduit au leuconolam sans racémisation.

III.2.3. Par réaction pallado-catalysée de type Catellani : version racémique et énantiosélective

La réaction de Catellani permet la synthèse régiosélective d'arènes 1,2,3-trisubstitués par réaction entre un aryle iodé, un iodure d'alkyle et un alcène terminal en présence de Pd(Norbornène) (NBE) comme système catalytique (Schéma 23).⁸²

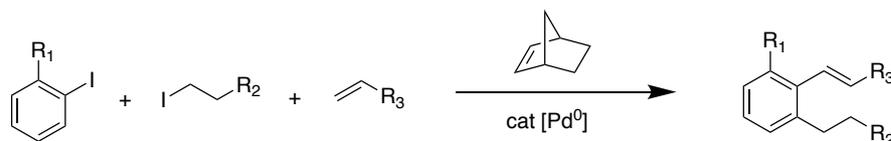


Schéma 23 : Réaction de Catellani

⁸² Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 119.

Gu *et al.* ont tiré profit de cette réaction pour mettre en place un processus en tandem afin de synthétiser le rhazinal (Schéma 24).⁸³

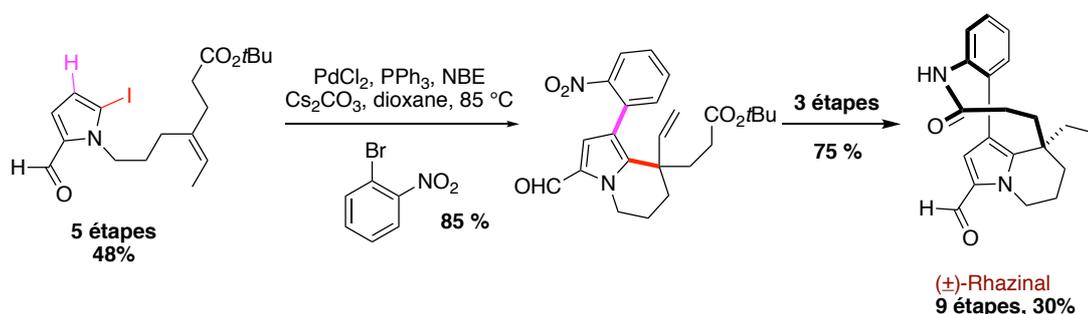


Schéma 24 : Réaction de type Catellani en tandem : ortho-arylation/Heck intramoléculaire pour la synthèse racémique du rhazinal⁸³

Une liaison phényle-pyrrole et un cycle à 6 chaînons sont formés en une seule étape. Le processus implique une ortho-arylation par C-H activation suivie d'une cyclisation par réaction de Heck intramoléculaire de l'iodure de pyrrole en présence de dichlorure de palladium (II), triphénylphosphine et de norbornène avec un rendement de 85 % (Schéma 24). L'intermédiaire clé ainsi obtenu conduit en trois étapes au rhazinal par réduction du groupement nitro et de l'alcène par hydrogène sur Pd/C ; puis déprotection du groupement *tert*-butyle avec l'acide trifluoroacétique et macrolactamisation avec le réactif de Mukaiyama (iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium).

Forts de ce succès, Gu *et al.* ont voulu étendre leurs méthodologies en proposant trois années plus tard, une version asymétrique de la réaction en tandem d'ortho-arylation/Heck intramoléculaire et en l'appliquant cette fois ci à la synthèse de cinq produits naturels (Schéma 25).⁸⁴

⁸³ Sui, X.; Zhu, R.; Li, G.; Ma, X.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9318.

⁸⁴ Zhao, K.; Xu, S.; Pan, C.; Sui, X.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3782.

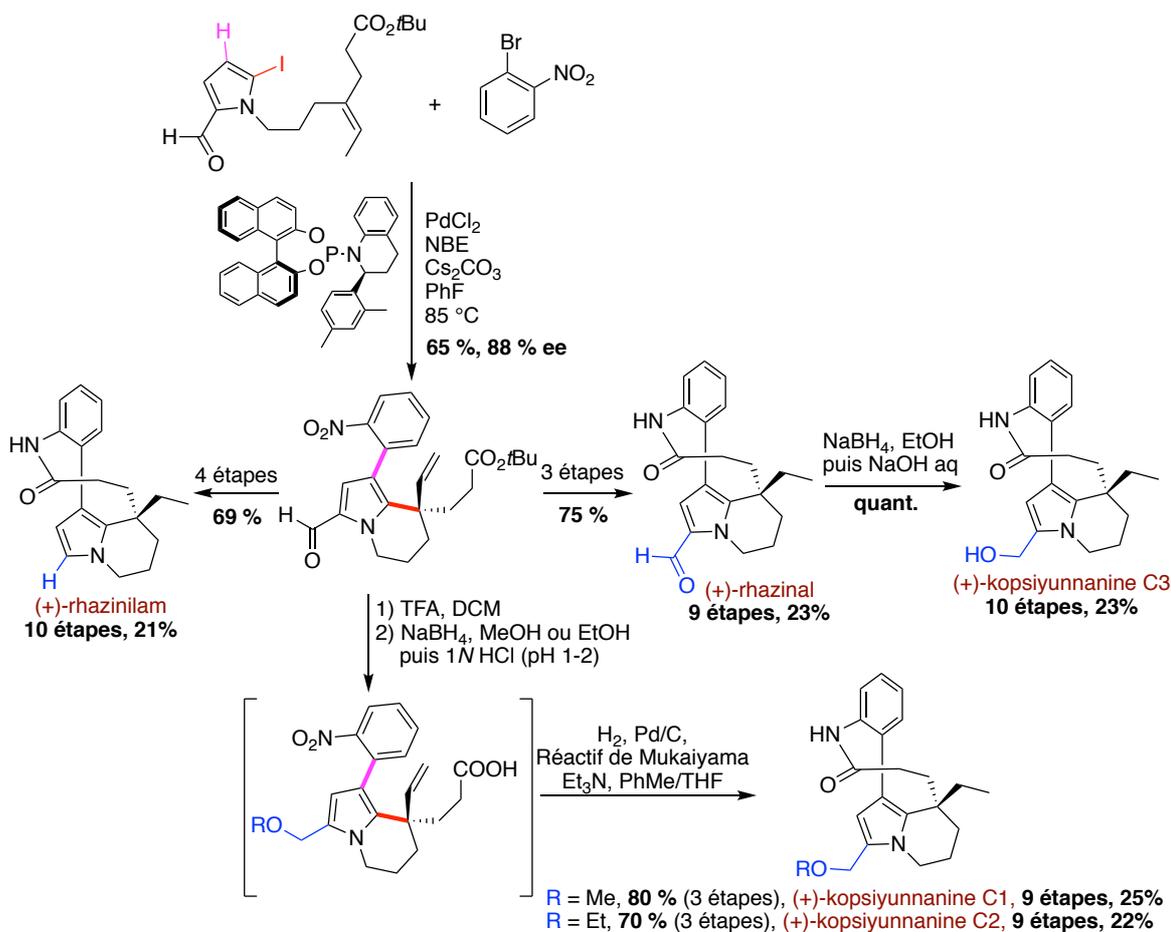


Schéma 25 : Synthèse asymétrique de cinq produits naturels de la famille du rhazinilam par réaction de type Catellani

L'emploi du ligand chiral α -aryl tétrahydroquinoline phosphoramidite a permis d'obtenir l'intermédiaire clé avec un rendement de 65% et un excellent excès énantiomérique (ee) de 88 %. Optiquement actif, l'intermédiaire clé leur a permis d'accéder en 3 ou 4 étapes au (+)-rhazinal, (+)-rhazinilam et (+)-kopsiyunnanine C1-C3 (Schéma 25).

III.2.4. Fonctionnalisation de la liaison C-H

III.2.4.1. C-H activation avec un complexe de platine et une base de Schiff : auxiliaire de chiralité

La seconde synthèse totale du (\pm)-rhazinilam proposée par Sames *et al.* en 2000 a été réalisée en 18 étapes avec un rendement global de 5% comprenant deux étapes clés : une

réaction d'annulation pour la formation d'un pyrrole et une réaction de C-H activation/déshydrogénation initiée par un complexe de platine (Schéma 26).⁸⁵

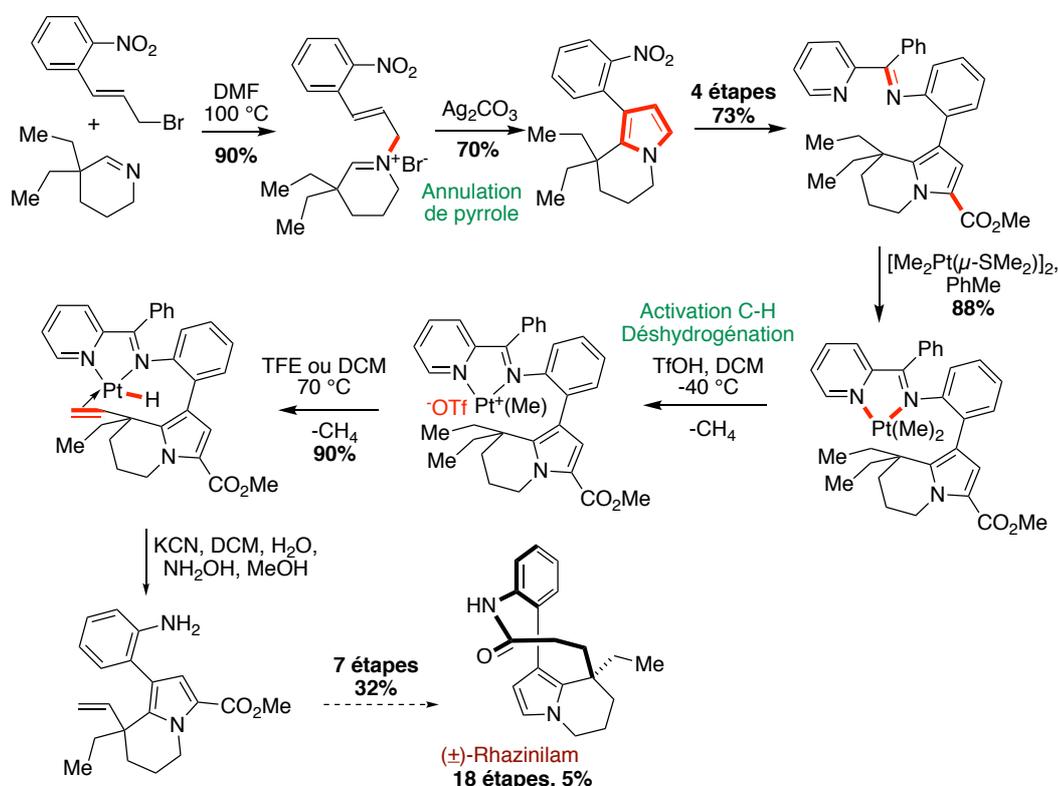


Schéma 26 : Seconde synthèse totale du (±)-rhazinilam avec un complexe de platine

Le pyrrole a été obtenu par cyclisation-aromatization du sel d'iminium en présence de carbonate d'argent (Ag_2CO_3) avec 70% de rendement (Schéma 26). Sensible aux électrophiles, le pyrrole a été stabilisé par l'installation d'un groupement méthyl carboxylate. Pour réaliser la réaction de C-H activation, le groupement nitro a été réduit puis converti en une base de Schiff.⁸⁶ Après complexation avec le complexe $[\text{Me}_2\text{Pt}(\mu\text{-SMe}_2)]_2$, le complexe diméthylplatine ainsi obtenu a été traité avec de l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) pour former le complexe cationique par dégagement de méthane. La thermolyse du complexe cationique en présence de trifluoroéthanol a fourni uniquement un produit, l'hydrure de platine avec 90% de rendement. Lors de cette thermolyse, a lieu l'activation C-H induisant la déshydrogénation sélective d'un fragment éthyle suivie d'une β -H élimination formant le complexe de platine (II) alcène-hydrure. La décomplexation et l'hydrolyse de la base de Schiff a fourni l'intermédiaire

⁸⁵ Johnson, J. A.; Sames, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6321.

⁸⁶ a) Periana, R. A.; Taube, D. J.; Gamble, S.; Taube, H.; Satoh, T.; Fujii, H. *Science* **1998**, *280*, 560. b) Wick; D. D.; Goldberg, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10235.

organique, qui, après sept étapes réactionnelles, avec notamment une homologation d'un carbone, a conduit au rhazinilam.

Deux années plus tard, Sames *et al.* ont proposé une synthèse totale asymétrique du rhazinilam par l'emploi cette fois-ci d'une base de Schiff chirale en tant qu'auxiliaire chiral. Rendue plus efficace et plus courte (13 étapes, 9% de rendement global), cette synthèse inclut une troisième étape clé qui consiste en une macrolactamisation via une carbonylation palladocatalysée (Schéma 27).⁸⁷

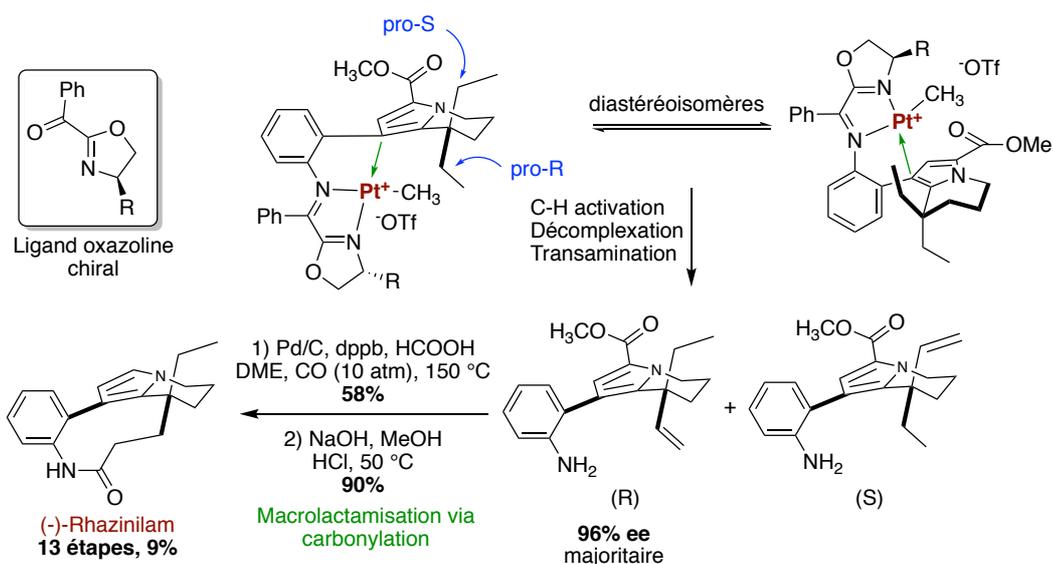


Schéma 27 : Synthèse asymétrique du (-)-rhazinilam par utilisation de base de Schiff chirale

Les étapes de synthèse conduisant aux complexes cationiques de platine mais également les réactions de C-H activation, décomplexation et transamination sont identiques à celle de la première synthèse. Dans ce cas, l'utilisation de base de Schiff chirale formée à partir d'oxazoline chirales (R=Ph, *i*Pr, *t*Bu, Cy) a permis d'obtenir un mélange de diastéréoisomères après traitement avec TfOH (Schéma 27). La différenciation des deux groupements éthyle, énantiotopiques, se fait grâce à la chiralité de la base de Schiff. Dans tous les cas, un des diastéréoisomères est majoritaire avec un ratio déterminé par ¹H RMN allant jusqu'à 20 :1 avec R= *t*Bu. Après séparation des diastéréoisomères par HPLC préparative, la séquence réactionnelle a fourni majoritairement l'énantiomère R avec 96% de ee. À ce stade, dans la première synthèse, sept étapes comprenant l'homologation de l'alcène, la macrolactamisation et la déprotection ont été nécessaires pour aboutir au produit naturel. Les auteurs ont raccourci cette séquence en seulement 2 étapes par une hydroxycarboxylation de l'alcène catalysée avec

⁸⁷ Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900.

du palladium suivie d'une macrolactamisation *in situ*. La déprotection de l'ester méthylique et sa décarboxylation a fourni le (-)-rhazinilam optiquement pur.

III.2.4.2. Synthèse du (\pm)-rhazinilam par couplage directe catalysée au palladium

Trauner *et al.* ont utilisé une réaction de couplage directe catalysé au palladium pour effectuer la synthèse du (\pm)-rhazinilam en 11 étapes avec 2% de rendement global (Schéma 28).⁸⁸

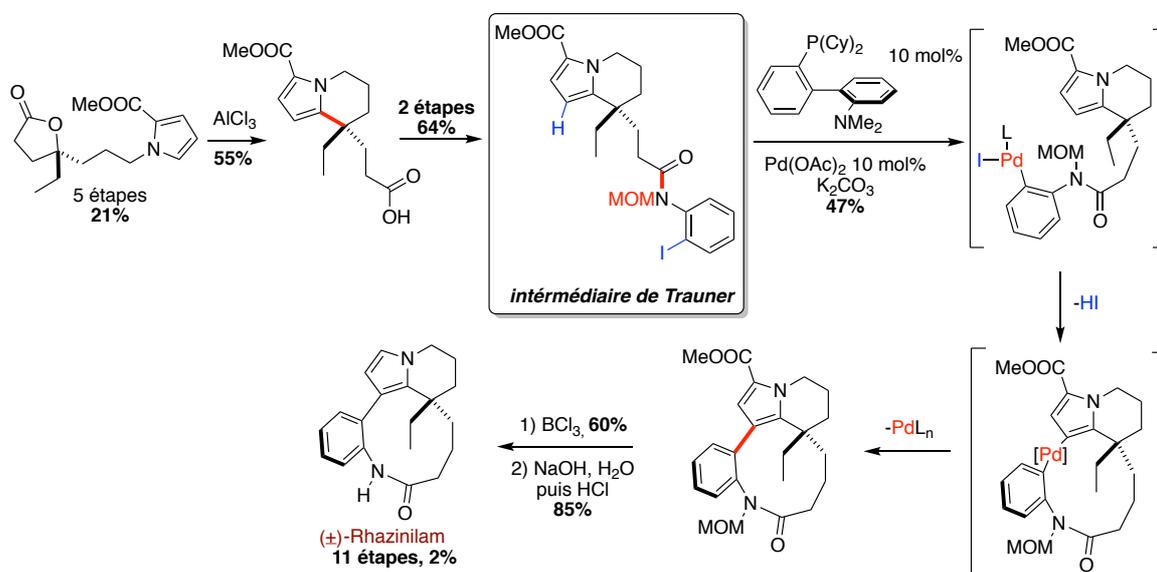


Schéma 28 : (\pm)-Rhazinilam obtenu par couplage direct intramoléculaire catalysé au palladium

L'indolizine a été obtenue par réaction d'alkylation intramoléculaire de Friedel-Crafts en présence de chlorure d'aluminium (AlCl_3) à partir d'une pyrrolo-lactone construit en 5 étapes (Schéma 28). Le couplage peptidique avec la 2-iodoaniline dans les conditions de Mukaiyama⁸⁹ suivi d'une protection de l'amide avec le groupement méthoxyméthyle (MOM) a conduit à l'intermédiaire clé dénommé « intermédiaire de Trauner ». Le couplage direct intramoléculaire a ensuite été effectué par catalyse avec l'acétate de palladium et du DavePhos, conduisant ainsi au macrocycle palladié avec un rendement de 47%. La cyclisation se fait par addition électrophile intramoléculaire du Pd (II) sur le pyrrole suivi d'une déprotonation et finalement l'élimination réductrice du Pd (0) résulte en la formation de la liaison biaryle. Le groupement protecteur

⁸⁸ Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, 5207.

⁸⁹ Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 707.

MOM est essentiel pour cette étape de cyclisation car l'amide libre conduit uniquement au produit de déiodation. La synthèse a été complétée par déprotection du groupement MOM avec du trichlorure de bore (BCl_3) puis saponification de l'ester et finalement décarboxylation.

Le groupe de Trauner a étendu par la suite cette méthodologie de couplage direct à la synthèse du (\pm)-rhazinal en y ajoutant une nouvelle cyclisation de type Heck oxydative catalysée au palladium (Schéma 29).⁹⁰

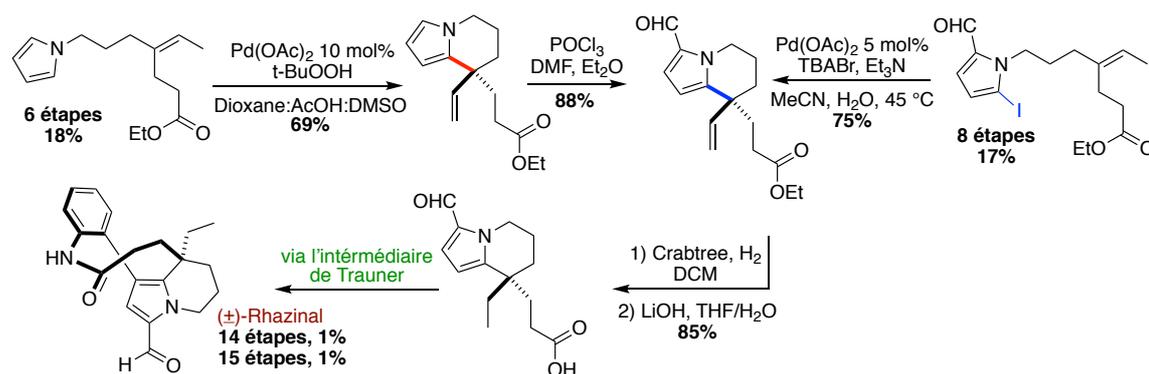


Schéma 29 : Synthèse du (\pm)-rhazinal par réaction de type Heck oxydative catalysée au palladium

Le squelette tétrahydroindolizine est construit à partir du pyrrole portant une chaîne alcène, par réaction de Heck intramoléculaire catalysée au palladium. Dans le cas du pyrrole non substitué, une réaction de Heck oxydative en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans un mélange de solvant particulier (dioxane:AcOH:DMSO) avec l'hydroperoxyde de *tert*-butyle conduit au bicycle avec 69% de rendement (Schéma 29). L'intermédiaire obtenu à la suite de la formylation du pyrrole par réaction de Vilsmeier, peut également être obtenu avec 75% de rendement dans les conditions modifiées de Jeffery par réaction de Heck intramoléculaire effectué sur le pyrrole préfonctionnalisé avec un iode et l'aldéhyde en α de l'azote. La réduction chimiosélective de l'alcène avec le catalyseur de Crabtree suivie de la saponification par l'hydroxyde de lithium (LiOH) a permis d'obtenir l'intermédiaire clé similaire à celui obtenu lors de la première synthèse. Il faut noter que l'utilisation de catalyseurs plus classiques pour la réduction, tel que le catalyseur de Wilkinson et le Pd/C , résulte en la réduction partielle du groupement formyle. À partir de ce point, le rhazinal a été synthétisé en passant par l'intermédiaire de Trauner selon la même séquence de réaction.

⁹⁰ Bowie, A. L.; Trauner, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1581.

Une synthèse formelle du (\pm)-rhazinal a été proposée par Hildebrandt en 2017 suite à des tentatives infructueuses de cyclisation radicalaire de l'intermédiaire de Trauner catalysée avec de l'iridium (Schéma 30).⁹¹

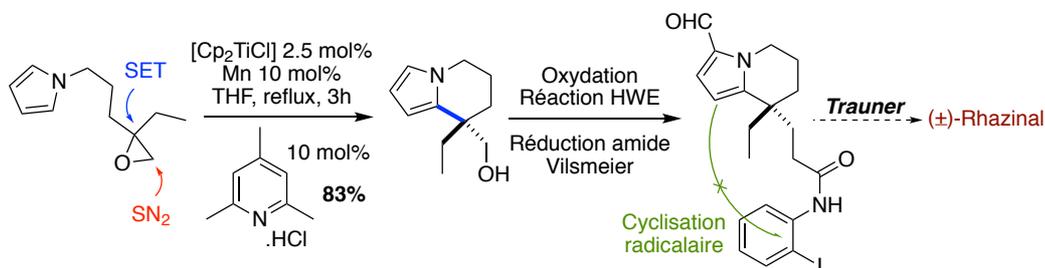


Schéma 30 : Synthèse formelle du (\pm)-rhazinal par réaction radicalaire catalysée au Ti(III)

Les auteurs ont développé une réaction radicalaire impliquant des pyrroles catalysée par du titane (III) avec un époxyde comme précurseur radicalaire.⁹² La tétrahydroindolizine ainsi obtenue leur a permis d'accéder à l'intermédiaire de Trauner en 4 étapes. Cependant, les essais de macrocyclisation radicalaire de l'intermédiaire par catalyse photorédox ou par réaction radicalaire en chaîne ont échoué (Schéma 30).

III.2.4.3. Réaction de C-H alcénylation intramoléculaire catalysée au Pd (II) utilisée pour la synthèse du (\pm)-rhazinilam et (\pm)-kopsiyunnanine C3

Gaunt *et al.* ont effectué en 2012 la synthèse du (\pm)-rhazinilam et décrit la première synthèse totale du (\pm)-kopsiyunnanine C3 par des fonctionnalisations C-H régiosélectives de pyrroles catalysés au palladium (II) et à l'iridium (I) (Schéma 31).⁹³

⁹¹ Hildebrandt, S.; Weissbarth, H.; Gansäuer, A. *Synthesis*. **2017**, 49, 2584.

⁹² Hildebrandt, S.; Gansäuer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9719.

⁹³ McMurray, L.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9288.

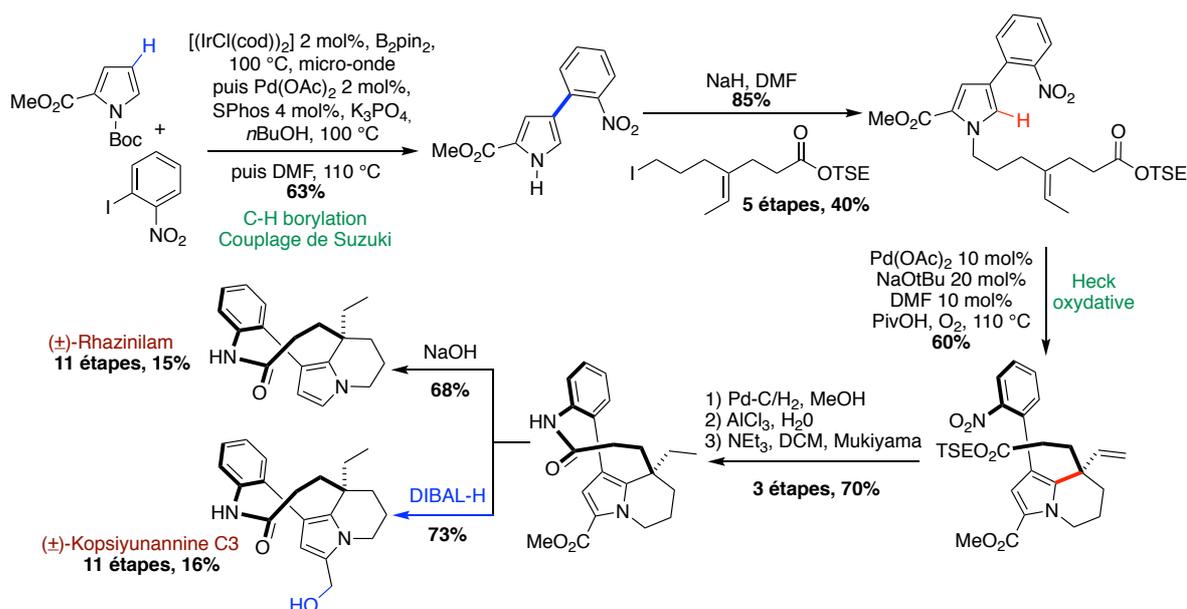


Schéma 31 : Réactions de C-H borylation et alcénylation de pyrrole catalysées à Ir(I) et Pd(II) appliquées à la synthèse du (±)-rhazinilam et (±)-kopsiyunnanine C3

Les réactions de borylations catalysées par des complexes d'iridium (I) ont été développées et étudiées par plusieurs groupes de recherches.⁹⁴ Le groupe de Gaunt a appliqué cette méthodologie pour effectuer la borylation sélective d'un pyrrole en position 4 catalysée par le complexe dimérique d'iridium (I) $[(IrCl(cod))_2]$ en exploitant l'effet synergique stérique des groupement *N*-Boc et 2-carbométhoxy (Schéma 31). Le couplage de Suzuki avec l'*ortho*-iodonitrobenzene catalysé par le système $Pd(OAc)_2$ /SPhos suivi de la déprotection du groupement Boc a conduit au composé nitrophénylpyrrole attendu. Celui-ci est obtenu avec 63% de rendement par cette séquence en « one-pot » impliquant trois réactions, borylation, couplage de Suzuki et déprotection. Une *N*-alkylation de ce composé permet d'obtenir le squelette carboné linéaire du rhazinilam avec 85% de rendement.

Le système polycyclique a ensuite été construit par réaction de Heck oxydative intramoléculaire. Le mécanisme de cette étape dépend des conditions réactionnelles employées et nécessite un oxydant pour clore le cycle catalytique. Avec $Pd(TFA)_2$ en quantité stœchiométrique et le peroxybenzoate de *tert*-butyle comme oxydant, les auteurs ont obtenu le produit cyclique avec 25% de rendement seulement. Dans ces conditions, le mécanisme passe par une palladation électrophile du pyrrole nécessitant donc un arène riche en électron. Or, le

⁹⁴ Pour les réactions de borylations catalysées avec Ir (I) voir a) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *Science*. **2002**, 295, 305. b) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 390. c) Takagi, J.; Sato, K.; Hartwig, J. F.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5649 .

groupement 2-méthoxycarbone désactive le pyrrole, ce qui induit une faible réactivité vis-à-vis de la palladation par cette voie.

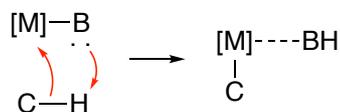


Schéma 32 : Fonctionnalisation C-H par métallation-déprotonation concerté

Dans le cas de pyrrole déficient en électron, la palladation par la voie de métallation-déprotonation concerté (CMD) est plus adaptée (Schéma 32). Elle se fait en présence de base et est facilitée par une acidité élevée de la liaison C-H.⁹⁵ Ainsi, la réaction de Heck oxydative effectuée à l'aide de Pd(OAc)₂, *tert*-butanolate de sodium (NaOtBu) et le DMF dans de l'acide pivalique (PivOH) sous oxygène, a permis d'accéder au squelette cyclique du rhazinilam avec 60% de rendement (Schéma 31). La synthèse a été complétée par hydrogénation, clivage du groupement triméthylsilyléthyle (TSE) et macrolactamisation. Finalement, le rhazinilam et le kopsiyunnanine C3 ont été obtenus respectivement par saponification-décarboxylation et réduction de l'ester. À noter que ces stratégies de C-H fonctionnalisation ont été initialement mises au point et utilisées pour la première synthèse totale du rhazinicine en 2008 par le groupe de Gaunt.⁹⁶

Dans cette même optique de C-H activation de pyrrole, Yao *et al.* ont développé une méthode d'alcénylation sélective de 1*H*-pyrrole-3-carboxylates contrôlée par le solvant qu'ils ont employé pour effectuer la synthèse totale du (±)-rhazinilam (Schéma 33).⁹⁷

⁹⁵ Pour le clivage de liaison C-H par métallation-déprotonation et considération mécanistique voir a) D. García-Cuadrado, A.C. Braga, F. Maseras, A.M. Echavarren. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066. b) M. Lafrance, K. Fagnou. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496. c) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118.

⁹⁶ Beck, E. M.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3004.

⁹⁷ Su, Y.; Zhou, H.; Chen, J.; Xu, J.; Wu, X.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4884.

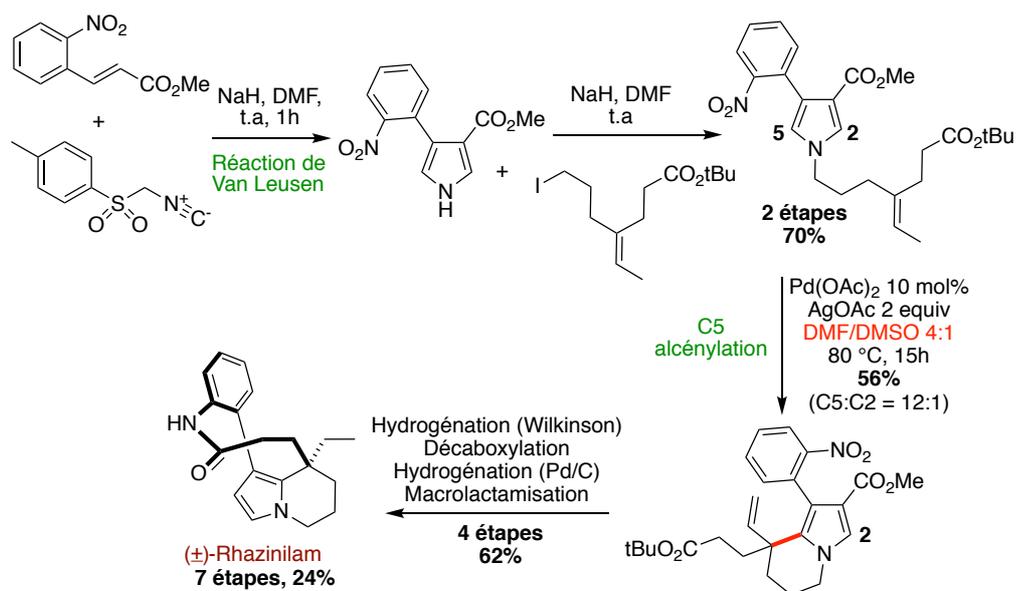


Schéma 33 : Stratégie de C-H alcénylation sélective contrôlée par le solvant utilisé pour la synthèse du (±)-rhazinilam

Le contrôle de la position d'alcénylation (C5 ou C2) se fait par le biais du groupement carboxylate directeur et la polarité du solvant (Schéma 33). La nature du groupement carboxylate : méthylique, éthylique ou tert-butylique n'a que très peu d'influence sur la régiosélectivité. Dans le toluène, l'alcénylation est orientée en position 2 grâce à la chélation du palladium avec le carboxylate qui stabilise le centre métallique. Par contre, en milieu polaire (DMF:DMSO) cette chélation est inhibée, entraînant la palladation électrophile sur la position la plus nucléophile, ici en C5. Ainsi, ce *N*-pyrrole a été cyclisé en présence de Pd et d'Ag dans un mélange de solvant polaire DMF:DMSO avec 56% de rendement (Schéma 33). L'alcénylpyrrole a été construit en 2 étapes par réaction de Van Leusen⁹⁸ puis *N*-alkylation du pyrrole avec une iodooléfine. L'intermédiaire clé bicyclique a été transformé en 4 étapes avec 62% de rendement pour donner le rhazinilam.

III.2.5. Cyclisation trans-annulaire de type Heck catalysée au palladium : transfert de chiralité

Un exemple très intéressant de synthèse asymétrique du (-)-rhazinilam a été proposé par Zakarian et Gu. Ceux-ci ont exploité une réaction de cyclisation trans-annulaire de type Heck catalysée au palladium au départ de composés optiquement inactifs (Schéma 34).⁹⁹ Lors de

⁹⁸ van Leusen, D.; van Echten, E.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2245.

⁹⁹ Gu, Z.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4224.

cette étape clé, un carbone quaternaire est formé dont la stéréochimie est contrôlée par la chiralité axiale générée lors d'une étape de macrolactamisation.

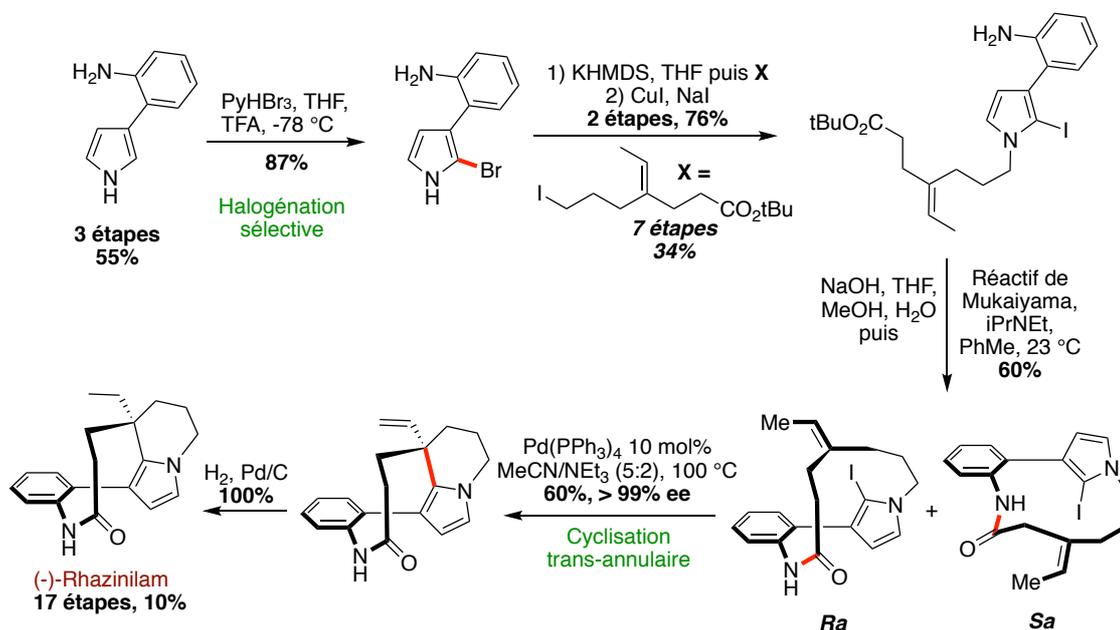


Schéma 34 : Cyclisation trans-annulaire de type Heck catalysée au palladium

L'halogénéation sélective du pyrrole suivie de la *N*-alkylation puis l'échange d'halogène permet d'accéder à l'intermédiaire clé avec de bon rendement. Après optimisation des conditions de macrolactamisation avec différents agents de couplage peptidique (BOP, HATU, DCC, EDC, MNBA), le macrocycle à 13 membres a été obtenu uniquement à l'aide du réactif de Mukaiyama avec 60% de rendement (Schéma 34). Le macroiodolactame se présente sous la forme d'un mélange d'atropoisomère *Ra* et *Sa* séparable par HPLC chirale. Cette atropochiralité est due à la présence de l'atome d'iode qui par encombrement bloque l'interconversion des atropoisomères. La réaction de cyclisation trans-annulaire de type Heck effectuée sur l'énantiomère axial *Ra* en présence de 10 mol% de palladium tetrakis et triéthylamine permet d'obtenir l'alcène avec 60% de rendement et un excellent ee de 99%. L'hydrogénation permet d'obtenir de manière quantitative le (-)-rhazinilam.

III.2.6. Par réaction de cyclisation catalysé à l'or (I)

III.2.6.1. Annulation énantiosélective d'allène énantio-enrichi par catalyse à l'or (I)

En 2006, Nelson *et al.* ont décrit la synthèse totale du (-)-rhazinilam catalysée à l'or (I) en 13 étapes avec 22% de rendement par addition intramoléculaire d'un pyrrole sur un allène trisubstitué énantio-enrichi (Schéma 35).¹⁰⁰

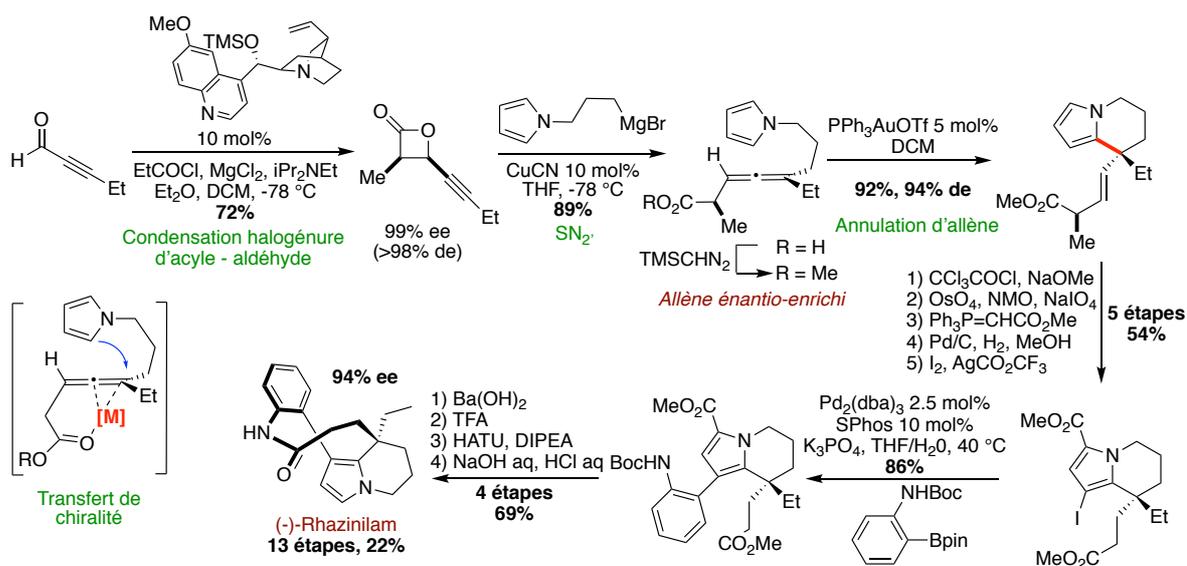


Schéma 35 : Synthèse asymétrique du (-)-rhazinilam par annulation d'allène énantio-riche catalysée à l'or (I) proposé par Nelson

La synthèse de l'allène énantio-enrichi débute par une réaction de cyclocondensation entre le 2-pentynal et le chlorure de propionyle catalysée par la *O*-triméthylsilyl quinone qui conduit à la *cis* β-lactone avec un ee de 99% (Schéma 35). L'ouverture de la lactone par réaction de substitution nucléophile de type 2' (SN_{2'}) catalysée au cuivre (I) fournit l'allène chiral avec 89% de rendement sous forme d'un unique diastéréoisomère. Le complexe d'or (I) Ph₃PAuOTf s'est avéré optimal pour ensuite accéder au tétrahydroindolizine avec un transfert quasi-complet de la chiralité de l'allène. Cette étape peut aussi être catalysée sans perte d'information chirale avec le complexe d'or (III) AuCl₃ activé avec du triflate d'argent (82% rendement). Il est à noter que les propriétés carbophiles du Pd^{II} rendent aussi possible cette réaction. Ainsi, l'utilisation du PdCl₂(MeCN)₂ peut aussi conduire à la tétrahydroindolizine avec un bon rendement (83%) mais un mauvais ratio diastéréoisomérique (mélange 2 : 1). Après une séquence de fonctionnalisation en 5 étapes du bicyclic ainsi formé, un couplage de Suzuki avec

¹⁰⁰ Liu, Z.; Wasmuth, A. S.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10352.

le *N*-Boc aminophénylboronate permet de construire le squelette carboné du rhazinilam avec 86% de rendement. A partir de cet intermédiaire, le (-)-rhazinilam est obtenu en 4 étapes avec un ee de 94%.

Quasi une décennie plus tard, Nakao accède au (±)-rhazinilam via l'intermédiaire tétrahydroindolizine décrit par Nelson par le biais d'une réaction de cyanation intramoléculaire d'alcène catalysée de manière coopérative par du nickel et de l'aluminium (Schéma 36).¹⁰¹

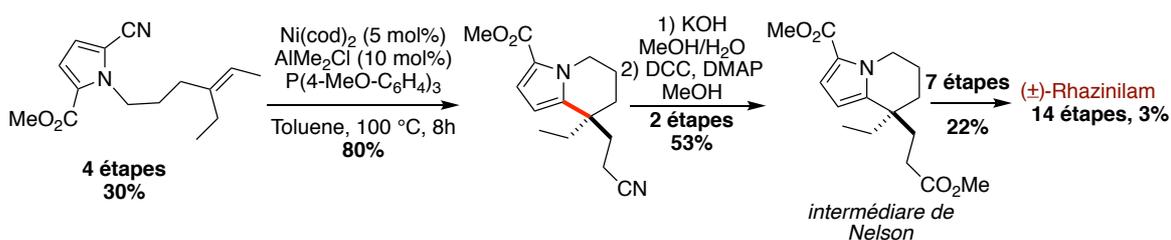


Schéma 36 : Cyanation d'alcène intramoléculaire par catalyse coopérative au nickel/aluminium

Le précurseur 2-cyanopyrrole obtenu en 4 étapes conduit après chauffage dans du toluène à la tétrahydroindolizine avec 80% de rendement en présence de nickel (0), d' AlMe_2Cl et de triméthoxyphénylphosphine (Schéma 36). L'activation du groupement cyano par l'acidité de Lewis de l'aluminium initie l'addition oxydante du nickel dans la liaison pyrrole-CN déclenchant ainsi la réaction intramoléculaire de hétéroarylcyanation.¹⁰² L'hydrolyse en milieu basique du groupement cyano porté par le bicyclic, suivi de l'estérification du carboxylate résultant, permet d'obtenir l'intermédiaire décrit par Nelson qui est converti en rhazinilam en 7 réactions, identiques à celles réalisées par le groupe de Nelson.

III.2.6.2. Cyclisation d'allène catalysé par un complexe d'or (I) asymétrique

Une autre synthèse asymétrique du (-)-rhazinilam par cyclisation d'allène catalysé à l'or (I) a été proposée par le groupe de Voituriez, mais cette fois-ci par le biais d'un complexe d'or chiral et non d'allène chiral (Schéma 37).¹⁰³

¹⁰¹ Yamada, Y.; Ebata, S.; Hiyama, T.; Nakao, Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4413.

¹⁰² Pour la réaction de cyanation intramoléculaire catalysée au Ni/Al voir : Nakao, Y.; Ebata, S.; Yada, A.; Hiyama, T.; Ikawa, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12874.

¹⁰³ Magné, V.; Lorton, C.; Marinetti, A.; Guinchard, X.; Voituriez, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4794.

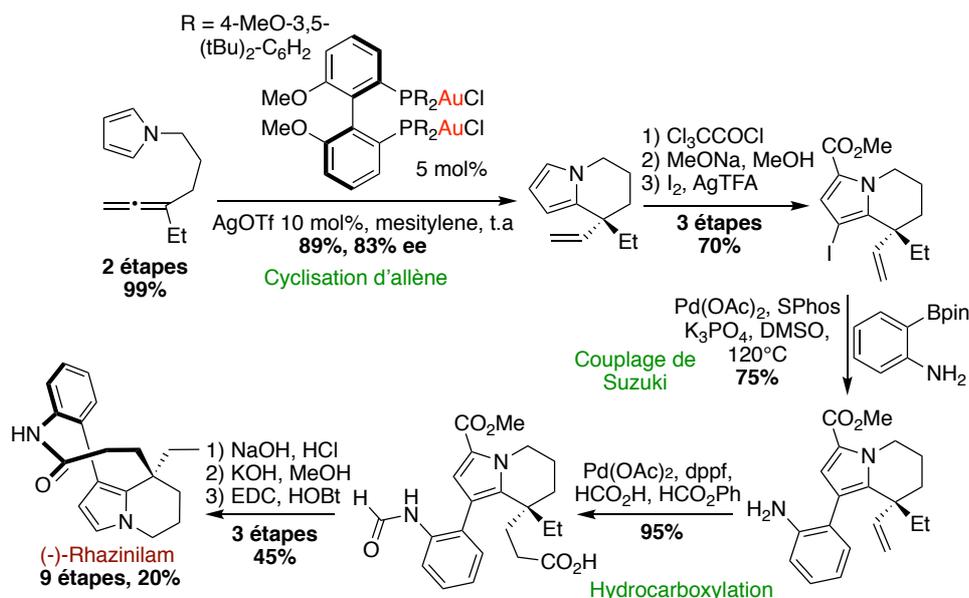


Schéma 37 : Cyclisation asymétrique d'allène catalysé à l'or (I) pour la synthèse du (-)-rhazinilam

La réaction de cycloisomérisation énantiosélective d'allène a été optimisée en utilisant des ligands chiraux sur le pyrrole synthétisé en 2 étapes à l'échelle du gramme de manière quantitative. Les ligands de type phosphoramidite, BINAP et SEGPHOS ont montré une faible énantiosélectivité de 2 à 41%. Cependant, l'utilisation de ligand de type BIPHEP a permis d'obtenir de bon ee avec une très grande influence des substituants (R) de l'atome de phosphore et une faible variation de l'énantiosélectivité selon la nature du sel d'argent. Ainsi, le centre asymétrique a été construit avec 84% d'ee dans du mesitylène avec le complexe ((R)-DTBM-MeO-BIPHEP)(AuCl)₂ (Schéma 37). La réaction fonctionne dans du toluène, dichlorométhane et le xylène mais avec de moins bons rendements et ee que le mesitylène. La tétrahydroindolizine ainsi obtenue a été stabilisée notamment envers l'oxydation par installation d'un groupement carboxylate et préfonctionnalisé avant le couplage de Suzuki par iodation régiosélective du pyrrole. Le couplage de Suzuki a été réalisé avec 75% de rendement par le biais du système catalytique Pd(OAc)₂/SPhos et en employant l'aminophényle boronate non protégé. A partir de ce composé, le (-)-rhazinilam a été obtenu en 4 étapes avec 43% de rendement notamment par une réaction d'hydrocarboxylation du vinyle catalysée par du palladium selon des conditions mises en place par Shi.¹⁰⁴

¹⁰⁴ Wang, Y.; Ren, W.; Li, J.; Wang, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5960.

III.2.6.3. Cyclisation en cascade initiée avec le catalyseur de Gagosz

Tokuyama *et al.* ont conçu en 10 étapes un substrat linéaire chiral spécifique pour une réaction de cyclisation en cascade catalysée à l'or (I) conduisant à la synthèse totale énantiosélective du (-)-rhazinicine et (-)-rhazinilam avec 11% et 9% de rendement respectivement (Schéma 38).¹⁰⁵

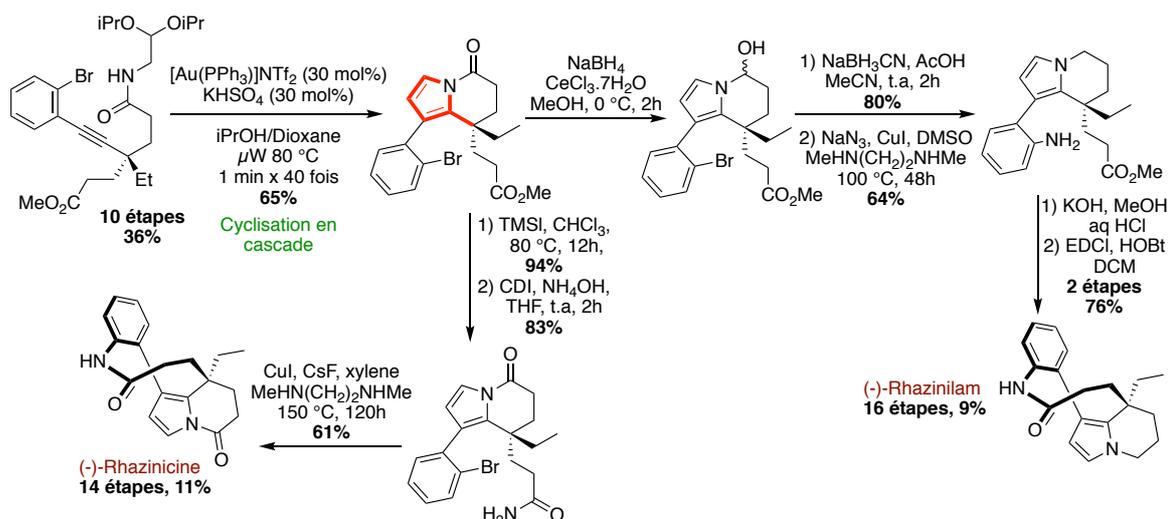


Schéma 38 : Synthèse énantiosélective du (-)-rhazinicine et (-)-rhazinilam par cyclisation en cascade catalysée avec le catalyseur de Gagosz

Après un long travail d'optimisation des conditions réactionnelles, une tétrahydroindolizinone a été obtenue avec 65% de rendement en présence de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ et KHSO_4 dans un mélange de solvant *i*PrOH/Dioxane sous irradiation micro-onde à 80 °C (Schéma 38).

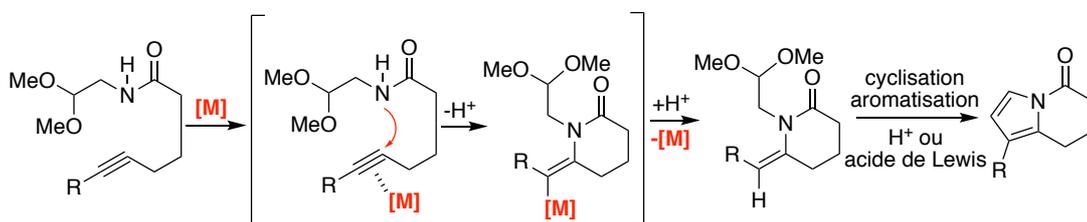


Schéma 39 : Mécanisme de la cyclisation en cascade

L'alcyne activé par l'or (I) subit l'addition nucléophile intramoléculaire de l'azote de façon 6-*exo*-dig. La cyclisation de l'énamide résultant sur probablement l'oxonium dérivé de l'acétal

¹⁰⁵ Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168.

terminal, suivie de l'aromatisation conduit au corps indolizine (Schéma 39). A partir de celui-ci, une synthèse divergente a permis d'obtenir le (-)-rhazinicine et le (-)-rhazinilam en 3 et 5 étapes respectivement (Schéma 38).

Le groupe de Tokuyama a également effectué la synthèse du (-)-rhazinilam par une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire régiosélective impliquant un intermédiaire chiral de type münchnone (Schéma 40).¹⁰⁶

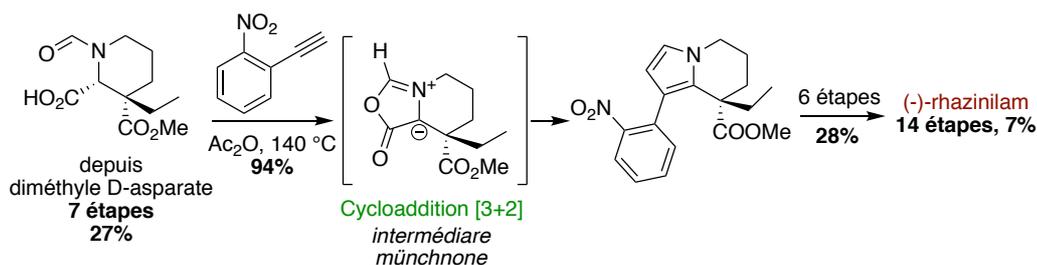


Schéma 40 : (-)-Rhazinilam synthétisé par réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire régiosélective

III.2.7. Par séquence en « one pot » : réduction de Staudinger/Aza-Wittig – hétéro-annulation

En 2016, le groupe de Zhu a présenté une synthèse totale asymétrique du (-)-rhazinilam par une séquence de réduction de Staudinger/Aza-Wittig suivie d'une hétéro-annulation exclusive d'imines en un seul pot (Schéma 41).¹⁰⁷

¹⁰⁶ Sugimoto, K.; Miyakawa, Y.; Tokuyama, H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3619.

¹⁰⁷ Dagonneau, D.; Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 760.

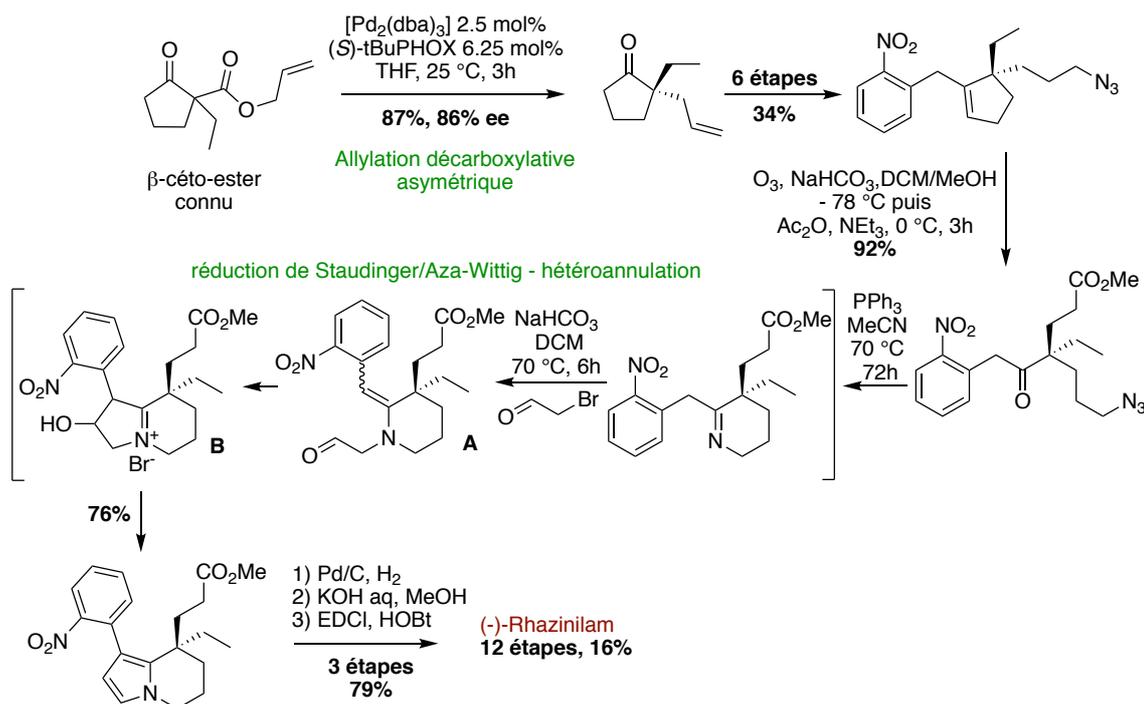


Schéma 41 : Réduction de Staudinger/Aza-Wittig – hétéro-annulation en « one pot » pour la synthèse asymétrique du (-)-rhazinilam

La synthèse débute par une réaction d'allylation décarboxylative asymétrique du β -céto-ester selon la méthode décrite par Stoltz¹⁰⁸ catalysée par du Pd₂(dba)₃ en présence de ligand chiral de type phosphinoxazoline (S)-tBuPHOX avec 87% de rendement et 86% d'ee (Schéma 41). La cyclopentanone allylique chirale ainsi obtenue est transformée en 6 étapes en l'intermédiaire clé par réaction d'hydroboration, oxydation, protection au TBS, couplage décarboxylative, déprotection, mésylation et finalement azidation. L'ozonolyse de cet intermédiaire est suivie d'une séquence réactionnelle en un seul pot, incluant la réduction de Staudinger/Aza-Wittig, l'addition *in situ* de bromoacétaldéhyde en présence d'une base faible, l'hydrogénocarbonate de sodium, ce qui déclenche la réaction d'hétéro-annulation. La tétrahydroindolizine est ainsi obtenue avec 76% de rendement. Après hydrogénation, saponification et macrolactamisation, cette dernière conduit au (-)-rhazinilam avec un rendement global de 16% sur 12 étapes.

¹⁰⁸ a) M. R. Krout, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, A. Schumacher, A. Pfaltz, *Org. Synth.* **2009**, 86, 181. b) D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, M. Seto, S. Ma, Z. Novuk, M. R. Krout, R. M. McFadden, J. L. Roizen, J. A. Enquist, Jr., D. E. White, S. R. Levine, K. V. Petrova, A. Iwashita, S. C. Virgil, B. M. Stoltz. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14199.

III.2.8. Par désymétrisation organocatalysée de bislactones bicycliques

Le groupe de Zhu a aussi rapporté une autre synthèse énantiosélective du (-)-rhazinilam, cette fois-ci par désymétrisation de bislactones méso via une réaction avec des alcools, le tout catalysée par un acide imidodiphosphorique chiral (Schéma 42).¹⁰⁹

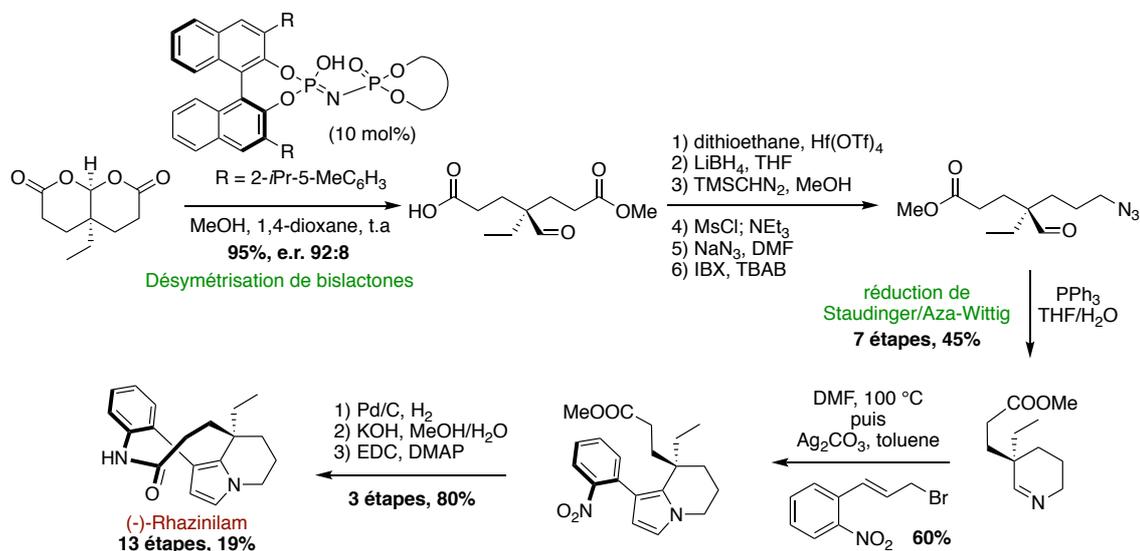


Schéma 42 : (-)-Rhazinilam synthétisé par désymétrisation énantiosélective de bislactones

Après sélection de la lactone idéale et optimisation des conditions, la fragmentation en cascade initiée par l'addition nucléophile du méthanol sur la bislactone catalysée par l'acide imidodiphosphorique chiral dérivé du (*S*)-BINOL permet d'obtenir le 4-éthyl-4-formylpimelate de diméthyle avec 95% de rendement (Schéma 42). Cette désymétrisation permet de construire le centre asymétrique avec une excellente énantiosélectivité (e.r. 92:8) et avec la bonne stéréochimie pour accéder au (-)-rhazinilam. Ce formylpimelate est fonctionnalisé en 6 étapes, pour conduire à un formylazoture, qui en présence de triphénylphosphine conduit à l'imine cyclique par réaction de Staudinger et aza-Wittig. Celui-ci est *N*-alkylé avec un bromure d'allyle approprié dans du DMF. L'iminium formé est transformé en tétrahydroindolizine par cycloaddition [3+2] en présence de carbonate d'argent. Le (-)-rhazinilam est finalement obtenu par la séquence habituelle d'hydrogénation, saponification et macrolactamisation réalisée sur la tétrahydroindolizine.

¹⁰⁹ Gualtierotti, J.-B.; Pasche, D.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9926.

Initialement, la construction du corps tétrahydroindolizine à partir d'imine cyclique a été proposé par Magnus en 2001 lors de la synthèse du (\pm)-rhazinilam en 9 étapes avec 8% de rendement global (Schéma 43).¹¹⁰

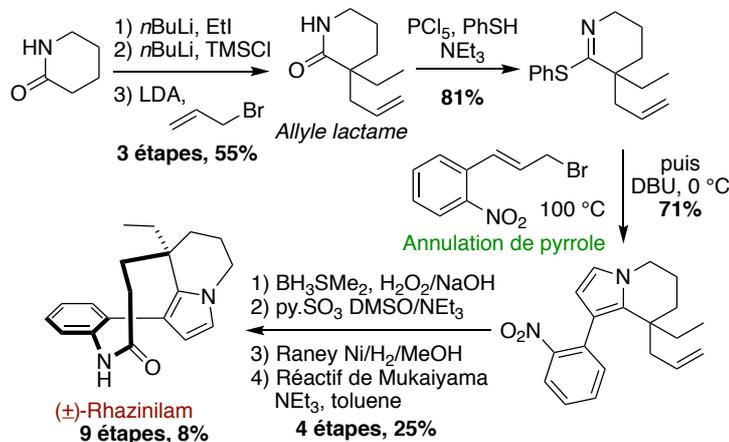


Schéma 43 : Annulation de pyrrole proposé par Magnus lors de la synthèse du (\pm)-rhazinilam

La pipéridinone commerciale est converti en 4 étapes en un thioimide cyclique, puis celui-ci est *N*-alkylé et cyclisé en pyrrole en présence d'un bromure d'allyle et de DBU. Le squelette bicyclique est ainsi obtenu avec 71% de rendement. Ce dernier conduit en 4 étapes au rhazinilam racémique (Schéma 43).

Il est important d'ajouter que le groupe de Stoltz¹¹¹ (Schéma 44) a récemment décrit une réaction d'alkylation allylique décarboxylative de lactame catalysée au palladium qui permet d'accéder de manière énantiosélective au dérivé allyllactame de Magnus (Schéma 43)

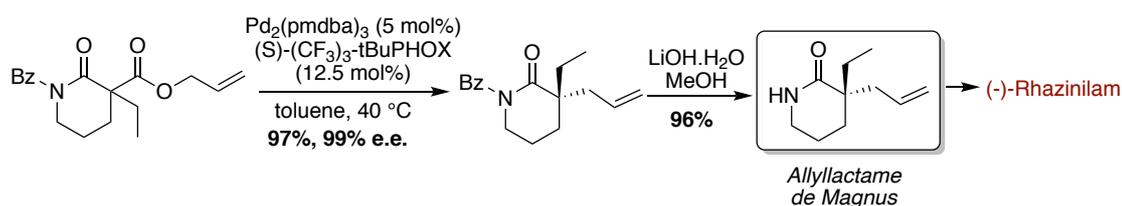


Schéma 44 : Alkylation allylique décarboxylative de lactame catalysé au palladium

Au départ du lactame racémique *N*-benzyle protégé, la réaction d'allylation rendu possible grâce au catalyseur de palladium (0) et au ligand chiral (*S*)-tBuPHOX permet d'obtenir

¹¹⁰ Magnus, P.; Rainey, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8647.

¹¹¹ Behenna, D. C.; Liu, Y.; Yurino, T.; Kim, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2012**, 4, 130.

l'allyllactame avec 97% de rendement et un excellent excès énantiomérique de 99% (Schéma 44). La débenzoylation avec l'hydroxyde de lithium conduit à l'intermédiaire de Magnus avec 96% de rendement.

III.2.9. Par catalyse au cuivre : substitution propargylique

La première synthèse du (-)-rhazinilam avec comme étape clé une catalyse au cuivre a été proposée par Carreira en 2017. Celle-ci est basée sur une substitution propargylique asymétrique utilisant un pyrrole comme nucléophile interne (Schéma 45).¹¹²

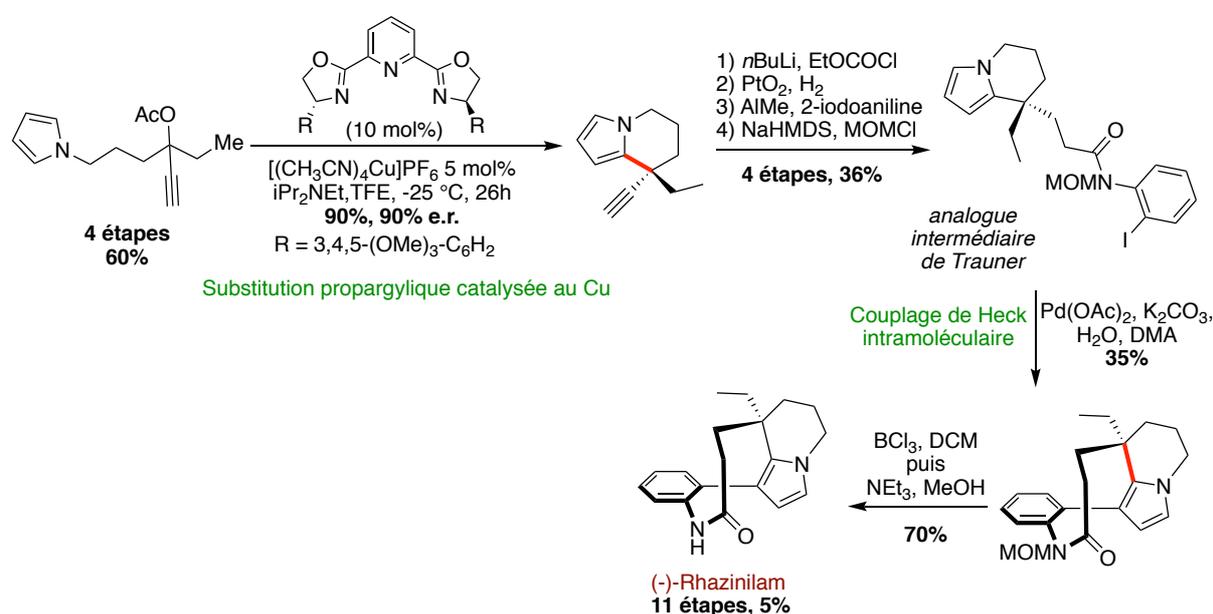


Schéma 45 : Substitution propargylique énantiosélective catalysée au cuivre utilisée pour la synthèse du (-)-rhazinilam

Un acétate pyrrolique préparé en 4 étapes a été soumis aux conditions optimales de substitution propargylique en présence de 10 mol% de ligand chiral de type PyBOX et du $[(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ comme source de cuivre (I), ce qui conduit à la tétrahydroindolizine avec 90% de rendement et une très bonne énantiosélectivité. L'intermédiaire de Trauner est ensuite obtenu en 4 étapes à partir de ce bicyclic par piégeage de l'alcynure de lithium avec le chloroformiate d'éthyle, hydrogénation avec le catalyseur d'Adams, condensation avec la 2-iodoaniline en présence de AlCl_3 et finalement protection de l'amide avec un groupement MOM. La réaction de Heck intramoléculaire catalysée avec l'acétate de palladium et l'addition cruciale de 10 équivalents d'eau suivie de la déprotection permet d'obtenir le (-)-rhazinilam.

¹¹² Shemet, A.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5529.

III.2.10. Approche divergente inspirée de la biosynthèse d'alcaloïdes indolo-monoterpéniques

Le groupe de Dai a développé une stratégie de synthèse divergente appliquée à la synthèse totale de 6 produits naturels incluant la mersicarpine, les leuconodines B et D, la melodinine E, le leuconolam et le rhazinilam (Schéma 46).¹¹³

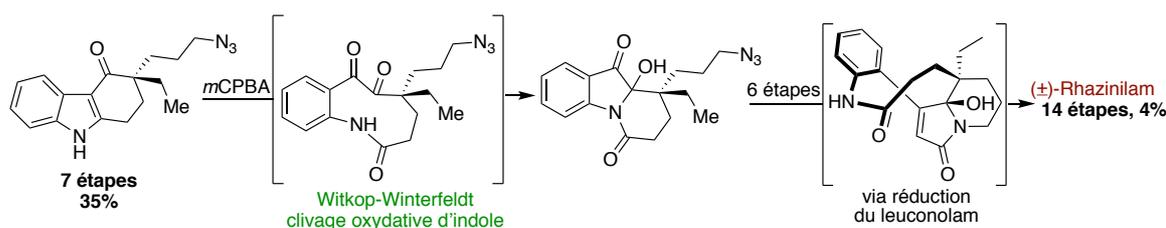


Schéma 46 : Synthèse divergente du (±)-rhazinilam par réaction de Witkop-Winterfeldt

Un intermédiaire indolique est préparé en 7 étapes puis soumis à la réaction de Witkop-Winterfeldt¹¹⁴ qui consiste en un clivage oxydatif de la double liaison C=C de l'indole. Ceci conduit à l'intermédiaire clé par le biais d'une cyclisation trans-annulaire du macrolactame. Le composé ainsi obtenu sert de plateforme pour accéder aux différents produits naturels, notamment au rhazinilam par réduction du leuconolam avec le DIBAL-H.

III.3. Bilan

Dans cette partie, l'ensemble des synthèses totales du rhazinilam et du rhazinal a été résumée selon les stratégies de synthèse existantes. Diverses approches ont été utilisées impliquant une très grande variété de réactions et en exploitant les propriétés catalytiques de différents métaux. Ayant cela à l'esprit, nous allons définir notre stratégie de synthèse des composées de la famille du Rhazinilam et nous détaillerons plus avant les objectifs de la thèse.

¹¹³ Yang, Y.; Bai, Y.; Sun, S.; Dai, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6216.

¹¹⁴ a) Witkop, B.; Patrick, J. P.; Rosenblum, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2641-2647. b) Winterfeldt, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 745.

IV. Objectifs : Développement de nouvelles réactions catalysées à l'or et au palladium pour la synthèse totale de produits naturels de la famille du Rhazinilam

Un des aspects de nos travaux au laboratoire concerne le développement de nouvelles réactions catalysées avec les métaux de la monnaie telles que le cuivre, l'argent et principalement l'or.^{115,116,117,118}

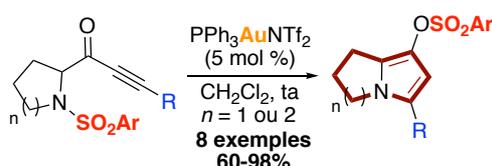


Schéma 47 : Cyclisation-migration 1,5 de groupement sulfonyle

Dans l'optique de la synthèse totale de quelques produits naturels de la famille du Rhazinilam, un des objectifs premiers de cette thèse a été d'optimiser et d'étudier le champ d'application de la réaction de cyclisation-migration intramoléculaire 1,5 de groupements sulfonyles catalysée à l'or (I) (Schéma 47) afin de viabiliser la première étape de notre rétrosynthèse (Chapitre 2).



Schéma 48 : Extension de la migration de sulfonyle à de nouveaux substrats

Lors de cette réaction, le groupement sulfonyle protecteur de l'azote est transformé en groupement sulfonate (OSO_2Ar) (Schéma 48). Les sulfonates étant connus pour être des partenaires dans des réactions de couplage palladocatalysées, on peut ainsi envisager une post-fonctionnalisation par catalyse au palladium.¹¹⁹

¹¹⁵ Hueber, D.; Hoffmann, M.; Louis, B.; Pale, P.; Blanc, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3903.

¹¹⁶ Hoffmann, M.; Blanc, A.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 836.

¹¹⁷ Hoffmann, M.; Weibel, J. M.; de Frémont, P.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 908.

¹¹⁸ Pertschi, R.; Miaskiewicz, S.; Weibel, J. M.; Pale, P.; Blanc, A. *Synthesis*. **2017**, 49, 4151.

¹¹⁹ Exemple de couplage au palladium utilisant des sulfonates : a) Dikova, A.; Cheval, N. P.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 4093. b) Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8765. c) Zhang, H.; Zhou, C.-B.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C.; Hong, R. *Org. Lett.* **2011**,

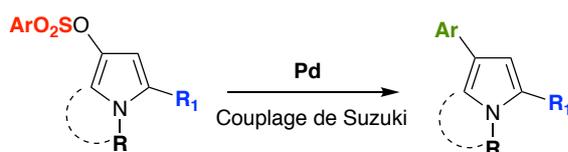


Schéma 49 : Couplage de Suzuki-Miyaura envisagé

Le second objectif a donc été de développer des conditions réactionnelles pour réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura entre ces sulfonates de pyrrolyle et des acides boroniques (Schéma 49). Cette réaction, sans précédent dans la littérature, constitue la deuxième étape clé envisagée pour la synthèse totale et son développement fera l'objet du chapitre 3.

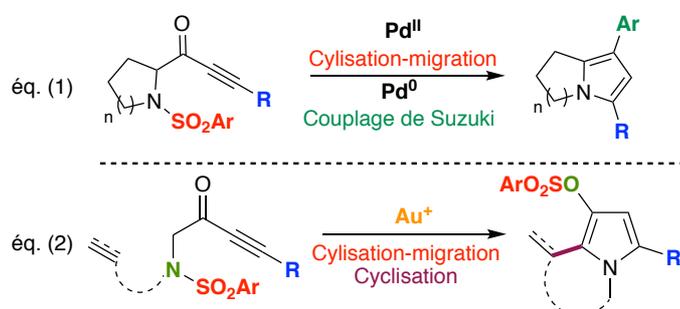


Schéma 50 : Cascades réactionnelles envisagées avec le palladium et l'or

L'acidité de Lewis π du Pd (II), bien que plus modeste que celle de l'or (I), permet d'envisager la réaction de migration avec ce métal et donc la possibilité d'un processus en cascade avec le couplage de Suzuki (Schéma 50). Une autre possibilité de processus en cascade cette fois par catalyse à l'or est la cyclisation entre une insaturation et le pyrrole résultant de la migration de groupement sulfonyle (Schéma 50). Que ce soit au palladium ou à l'or, nous avons cherché à développer des processus en cascade/tandem.

La synthèse totale envisagée pour accéder aux différents membres de la famille du Rhazinilam repose sur un schéma rétrosynthétique unique basé sur trois étapes clés : (1) une réaction de cyclisation-migration de groupement sulfonyle permettant la construction du motif pyrrolique ; (2) le couplage de Suzuki-Miyaura entre l'acide 2-aminophénylboronique et le sulfonate de pyrrol-3-yle issu de la migration, afin de former l'axe de chiralité aryle-pyrrole ; (3) une étape de cyclisation catalysée à l'or ou au palladium pour construire le corps indolizinique, éventuellement en cascade (Schéma 51).

13, 560. d) Anderson, K. W.; Mendez-Perez, M.; Priego, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9563. e) So, C. M.; Kwong, F. Y. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4963.

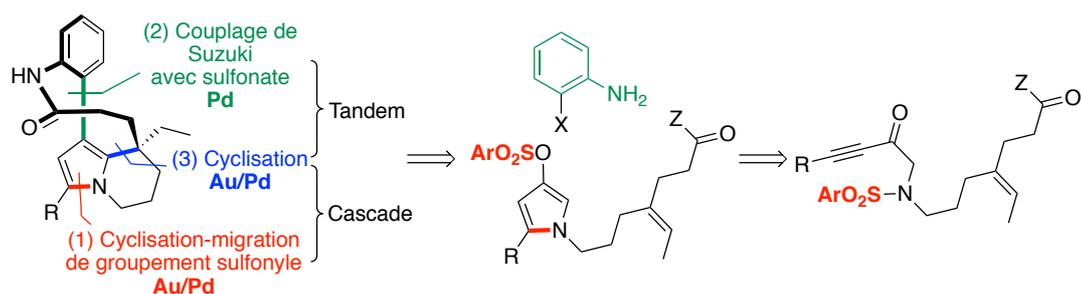


Schéma 51 : Étapes clés envisagées pour la synthèse totale des composés de la famille du Rhazinilam

Parallèlement aux différents projets visant à développer des réactions catalysées à l'or et au palladium, un autre projet collaboratif impliquant les polyoxométallates (POMs) associés à des cations d'or (I) a été réalisé. La synthèse, la caractérisation ainsi que l'utilisation en catalyse hétérogène des complexes carbènes *N*-Hétérocycliques (NHC) Au-POMs fera l'objet d'un chapitre qui clôturera cette thèse.

Chapitre 2 : Réarrangements d'ynones catalysés à l'or (I)

Cyclisation-Migration de groupements sulfonyles et hydrocarbonation en cascade catalysée à l'or (I)

I. Étude la réaction de cyclisation-migration de sulfonyle catalysée à l'or (I)

I.1. Introduction et travaux antérieurs

Les résultats présentés dans cette partie sont issus des travaux de Solène Miaskiewicz dans le cadre de sa thèse effectuée au laboratoire.

Récemment au laboratoire, divers produits hétérocycliques ont pu être obtenu par réarrangements de *N*-sulfonyle ynonés azacycliques catalysés à l'or (I) (Schéma 52).

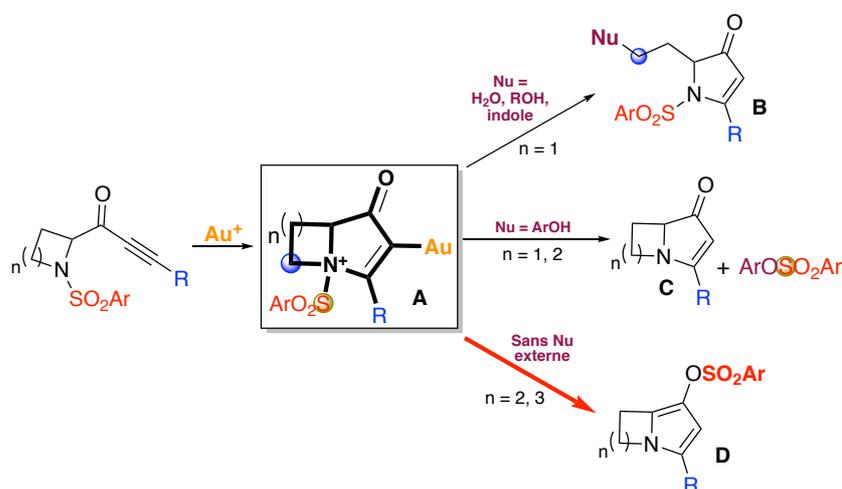


Schéma 52 : Réarrangement de l'intermédiaire vinyle ammonium-or en présence de nucléophile externe ou sans nucléophile

Ces produits sont vraisemblablement issus de l'évolution d'un intermédiaire vinylammonium-or bicyclique **A**, formé par l'activation à l'or (I) de la triple liaison et cyclisation (Schéma 52). Ainsi, en présence d'un nucléophile externe (eau, alcool ou indole), cet intermédiaire conduit à formation de pyrrolin-4-ones polysubstituées **B** par substitution nucléophile régiosélective catalysée par le complexe JohnPhosAuNTf₂.¹²⁰ En présence de dérivés phénoliques, une désulfonation de l'ammonium quaternaire intervient sélectivement, ce qui conduit à des azabicycloenones **C**.⁶¹ En l'absence de nucléophile externe, la migration 1,5 du groupement sulfonyle de l'azote vers l'oxygène a lieu (produit **D**).⁶¹

¹²⁰ Miaskiewicz, S.; Weibel, J. M.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 844.

Pour cette dernière réaction, l'étude mécanistique par réactions croisées a permis de montrer qu'il s'agissait d'une migration intramoléculaire du sulfonyle. De plus, le blocage de la position énolisable par un groupement méthyle résulte uniquement en la formation du produit de désulfonylation en présence de phénol.⁶¹ Ainsi, le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 53) :

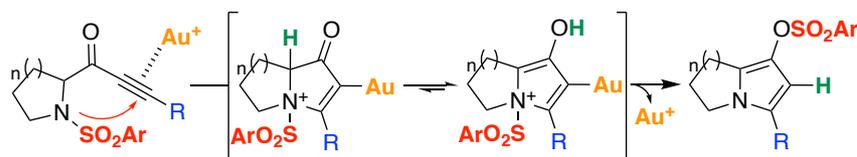


Schéma 53 : Mécanisme proposé pour la migration 1,5 de sulfonyle catalysée à l'or (I)⁶¹

L'activation π de la triple liaison par l'or est suivie de l'addition nucléophile de la sulfonyle par cyclisation 5-*endo-dig*, ce qui conduit à l'intermédiaire vinyllammonium-OR. Ce dernier peut être en équilibre céto-énolique selon sa structure et sa forme énol semble jouer le rôle de nucléophile interne. La migration du groupement sulfonyle de l'ammonium à l'oxygène de la forme énol interviendrait alors par réarrangement sigmatropique 1,5.⁶¹

La migration de divers groupements fonctionnels en présence de métaux de transition est déjà décrite dans la littérature et permet d'accéder à des indoles, benzofuranes et benzothiophènes (Schéma 54).¹²¹ Par contre, la migration a toujours lieu d'un hétéroatome (N, O, S) vers un atome de carbone.

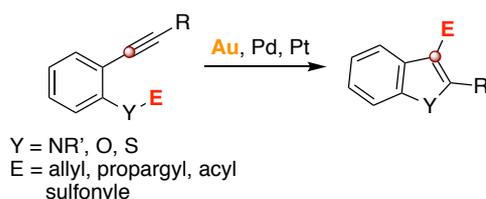


Schéma 54 : Migration de groupement fonctionnels décrite dans la littérature

Dans notre cas, la migration du sulfonyle de l'azote vers l'oxygène est sans précédent et ouvre de nouvelles perspectives. Ainsi, plusieurs produits de type pyrrolizidine et indolizidine ont pu être obtenus par cette réaction catalysée avec le complexe $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ dans des

¹²¹ a) Fürstner, A.; Davies, P.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024. b) Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181. c) Shimada, T.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546. d) Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 4585.

conditions non optimisées (voir Schéma 13). Dans un premier temps, nous avons donc souhaité réaliser une optimisation et étudier le champ d'application de cette migration.

I.2. Synthèse des substrats *N*-sulfonyl ynonnes azacycliques

Pour assurer l'optimisation de la réaction décrite précédemment puis examiner ses possibilités, nous avons préparé divers nouveaux substrats *N*-sulfonyl ynonnes azacycliques. Deux voies de synthèses ont été utilisées pour la préparation de ces substrats.

La première voie permet d'accéder aux substrats en 4 étapes à partir de la proline ou de l'acide pipécolique (Schéma 55).

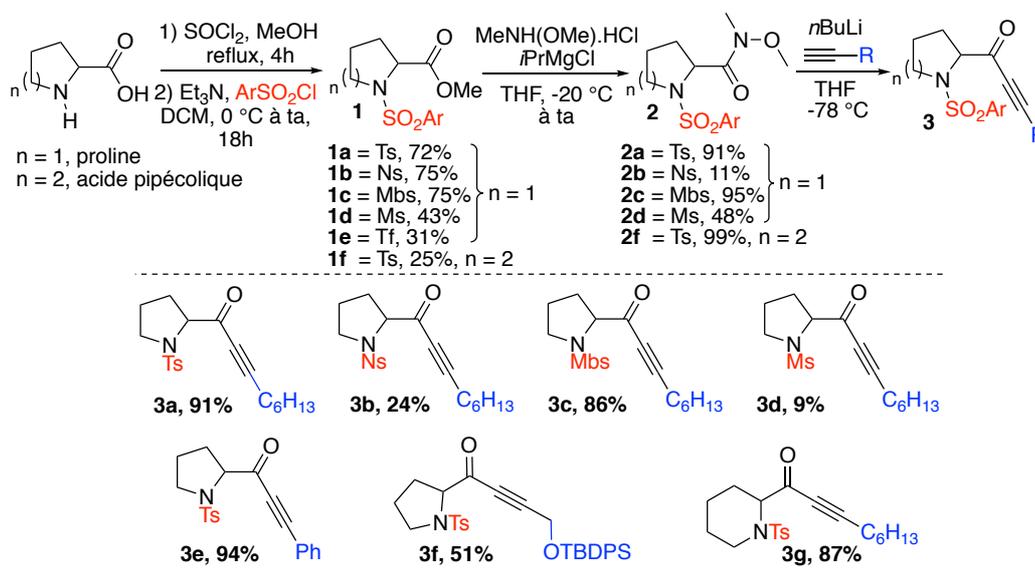


Schéma 55 : Première voie de synthèse des *N*-sulfonyl ynonnes

La synthèse débute par l'estérification de l'acide carboxylique via le chlorure d'acide en présence de chlorure de thionyle ($SOCl_2$) dans du méthanol à reflux. Après 4 heures, le méthanol est évaporé et l'ester engagé dans la réaction de *N*-sulfonylation sans purification. Cette dernière a lieu dans du dichlorométhane en présence de triéthylamine et de chlorure de sulfonyle ($ArSO_2Cl$) comme agent de sulfonylation. Dans le cas du triflate (Tf), l'anhydride triflique est utilisé. Ainsi les dérivés **1** portant des groupements tosyloxy (Ts), nosyloxy (Ns), *para*-méthoxybenzène sulfonyloxy (Mbs), mésyloxy (Ms) et triflate ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 75% (Schéma 55). Ces *N*-sulfonyl esters azacycliques sont ensuite convertis en amides de Weinreb **2** en présence de chlorure d'isopropyle magnésium ($iPrMgCl$)

et du chlorure de methylmethoxyammonium dans du tétrahydrofurane (THF) à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. En règle générale, l'accès aux différents amides de Weinreb au départ des produits commerciaux se fait sans trop de problèmes avec des rendements corrects. La dernière étape est l'addition de l'alcynure de lithium sur ces amides de Weinreb pour conduire aux ynonés **3**. Cependant, cette étape s'est avérée très aléatoire. En effet, l'efficacité de l'alcynylation varie selon la nature du substrat et de l'alcyne avec des rendements pouvant être parfois très faibles et/ou non reproductibles. L'amide de Weinreb **2** est tout de même récupéré dans ces cas. En utilisant cette première voie de synthèse, 7 substrats *N*-sulfonyl pyrrolidinyl et pipéridinyl ynonés ont été obtenus avec des rendements de dernière étape compris entre 9% et 94% (Schéma 55).

La seconde voie de synthèse est utilisée dans les cas où l'alcynylation sur l'amide de Weinreb ne fonctionne pas ou est très peu efficace (Schéma 56).

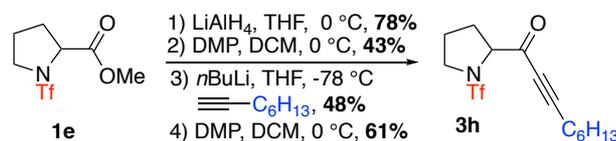
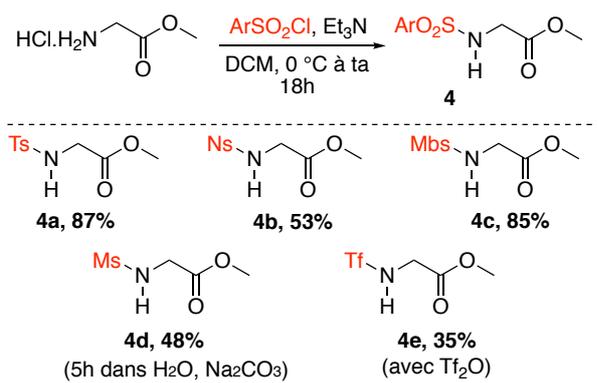


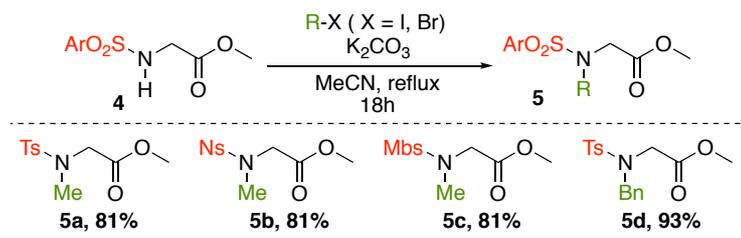
Schéma 56 : Seconde voie de synthèse des *N*-sulfonyl ynonés

Elle consiste en l'addition de l'alcynure de lithium sur l'aldéhyde obtenu au départ de l'ester par une séquence de réduction en alcool avec le tétrahydroaluminat de lithium puis oxydation à l'aide du periodinane de Dess-Martin (DMP) (Schéma 56). L'addition de l'alcynure sur l'aldéhyde ainsi formé fournit un alcool propargylique, qui est oxydé avec le DMP, fournissant ainsi les *N*-sulfonyl ynonés azacycliques désirées. Cette voie est plus longue que la première mais permet tout de même d'accéder aux composés souhaités, inaccessible avec la stratégie initiale. Le substrat **3h** portant un triflate a été synthétisé par cette seconde voie (Schéma 56).

Dans l'optique d'étendre le champ d'application de la réaction de migration de groupement sulfonyle, de nouveaux substrats cette fois-ci linéaires ont été préparés à partir du glycinate de méthyle (Schéma 57).

Schéma 57 : Synthèse des intermédiaires *N*-sulfonyl glycinate de méthyle

La *N*-sulfonylation du glycinate de méthyle a permis d'obtenir les dérivés **4** portant divers groupements sulfonyles (Schéma 57). La *N*-méthylation dans ces conditions s'est avérée problématique, avec des rendements très faibles (6% isolé) et l'obtention majoritaire du produit de diméthylation. Cependant, la réaction dans l'eau avec du carbonate de sodium (Na₂CO₃) a permis d'obtenir le produit méthylyé **4d** avec un rendement moyen de 48% (Schéma 57).¹²²

Schéma 58 : *N*-méthylation et *N*-benzylation des *N*-sulfonyl glycinate de méthyle

La *N*-méthylation et *N*-benzylation en milieu basique des *N*-sulfonyl glycinate de méthyle **4** ont permis d'isoler les composés **5a-d** avec de bons rendements compris en 81% et 93% (Schéma 58).

¹²² Alaoui, S.; Dufies, M.; Driowya, M.; Demange, L.; Bougrin, K.; Robert, G.; Auberger, P.; Pagès, G.; Benhida, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1989.

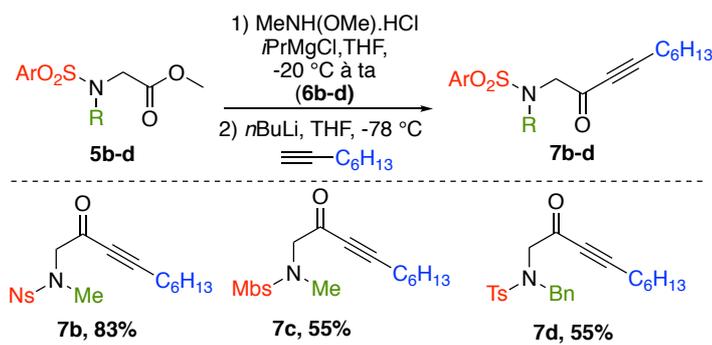


Schéma 59 : Synthèse des substrats *N*-méthyl/benzyl *N*-sulfonyl azaynonnes linéaires via l'amide de Weinreb

Les substrats *N*-méthyl/benzyl *N*-sulfonyl aminobutyronnes **7b-d** ont été obtenus par alcynylation sur l'amide de Weinreb (**6b-d**, voir partie expérimentale) selon les conditions de la première voie de synthèse (Schéma 59).

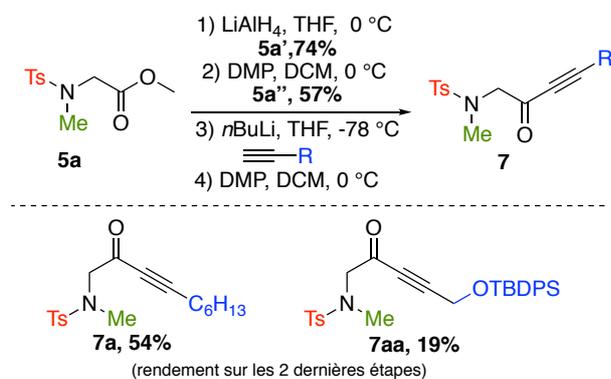


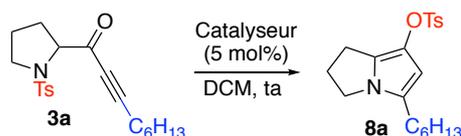
Schéma 60 : Synthèse des substrats *N*-méthyl-*N*-tosyl azaynonnes

Les composées **7a** et **7aa** ont été préparés avec de bons rendements en passant par la seconde voie à partir du *N*-méthyl-*N*-tosylglycinate de méthyle **5a** (Schéma 60).

En passant par deux voies de synthèses différentes, 13 substrats ont pu être préparés, possédant divers groupements sulfonyles ainsi que des substitutions variées. Leur réactivité a ensuite été étudiée en présence des complexes d'or.

I.3. Optimisation et étendue de la migration de groupement sulfonyle catalysée à l'or (I)

L'optimisation de la réaction de migration a été effectuée avec le substrat *N*-tosylé **3a** dans du DCM à température ambiante en faisant varier le complexe d'or (Tableau 1).



Entrée	Catalyseur	Temps (min)	Rendement RMN (%)
1	PPh ₃ AuNTf ₂	10	68
2	[tris(2,4-di- <i>tert</i> butylphenyl)phosphite]Au(MeCN)NTf ₂	5	77
3	CyJohnPhosAuNTf ₂	30	93
4	CyJohnPhosAuSbF ₆ (MeCN)	30	86
5	JohnPhosAuNTf ₂	30	96
6	XPhosAuNTf ₂	150	57
7	IPrAuNTf ₂	150	69

Tableau 1 : Optimisation de la migration de sulfonyle avec divers complexes d'or

Le produit de migration **8a** avait été obtenu en 10 minutes avec 68% de rendement isolé avec le complexe PPh₃AuNTf₂ (Tableau 1-Entrée 1).⁶² L'utilisation du complexe tris(2,4-di-*tert*butylphenyl)phosphite]Au(MeCN)NTf₂ a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 77% (Tableau 1-Entrée 2). Les ligands de types Buchwald se sont avérés bien plus efficaces. Ainsi, l'emploi du ligand CyJohnPhos avec les contre-ions NTf₂⁻ et SbF₆⁻ conduit au produit **8a** en 30 minutes avec des rendements respectifs de 93% et 86% (Tableau 1-Entrée 3-4). La modification de l'encombrement de la phosphine par l'utilisation du ligand JohnPhos (*t*Bu) permet d'augmenter le rendement à 96% (Tableau 1-Entrée 5). L'utilisation du XPhos trop encombré et du carbène IPr comme ligand riche conduit toujours au produit voulu mais avec des rendements plus faibles et des temps plus longs (Tableau 1-Entrée 6-7).

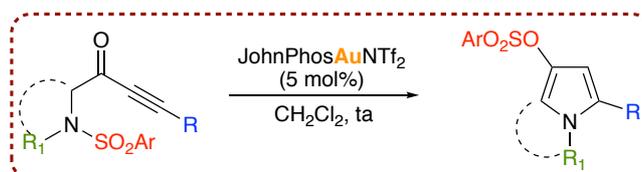


Schéma 61 : Conditions optimisées pour la migration de sulfonyle catalysée à l'or (I)

Les conditions les plus efficaces obtenues après optimisation de la migration de sulfonyle sont donc les suivantes : 5 mol% du complexe JohnPhosAuNTf₂ dans du dichlorométhane

(0.1M) à température ambiante (Schéma 61). Une fois celles-ci en mains, nous avons commencé par les appliquer aux substrats *N*-sulfonyl pyrrolidinyl et pipéridinyl ynonés **3** (Schéma 62).

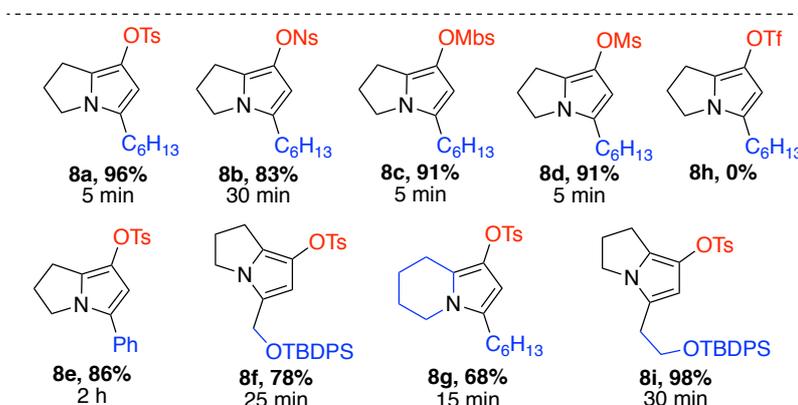


Schéma 62 : Étendue de la réaction de migration avec les substrats *N*-sulfonyl pyrrolidinyl/pipéridinyl ynonés

Dans ces conditions, la migration de divers groupements sulfonyle tels que Ts, Ns, Mbs, Ms est possible avec de très bons rendements (Schéma 62-**8a-d**). En termes de réactivité, aucune différence notable n'a pu être relevée entre la migration des sulfonyles cités plus haut. En revanche, le groupement triflate ne migre pas dans ces conditions. Le produit de départ est récupéré au bout de 30 minutes. Avec un temps réactionnel plus long (48h), on observe uniquement le produit d'hydratation de la triple liaison. L'utilisation d'autres complexes d'or ou l'augmentation de la température de réaction n'ont pas permis de réaliser la migration du triflate. Cela peut vraisemblablement s'expliquer par la trop forte diminution de la nucléophilie de l'azote induit par la présence du groupement triflate très électroattracteur, ce qui rendrait l'addition nucléophile impossible sur l'ynone activée.

Les variations de la chaîne latérale ainsi que l'augmentation de la taille de cycle sont très bien tolérées, permettant d'accéder aux produits **8e-i** avec d'excellents rendements (Schéma 62). Les temps de réactions varient entre 5 et 30 minutes pour l'ensemble des exemples ; seul le produit **8e** substitué par un phényle est obtenue en 2 heures.

Les substrats *N*-méthyl/benzyl *N*-sulfonyl aminobutyronés **7a-d** soumis au complexe JohnPhosAuNTf₂ dans les conditions optimales ont conduit aux pyrroles **9a-d** en 5 minutes avec de bons rendements allant jusqu'à 90% (Schéma 63). Ainsi, la réaction de cyclisation-migration de sulfonyle permet d'accéder à des pyrroles 1,2,4-trisubstitués de manière très efficace.

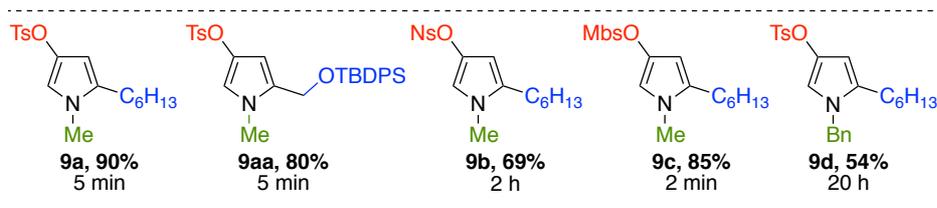


Schéma 63 : Obtention de pyrroles par cyclisation-migration à partir de substrats linéaires

II. Cascade réactionnelle catalysée à l'or (I) : formation de 3 liaisons C-N, O-S et C-C

Une partie du travail présenté dans cette section a été réalisé par Raphaël Lamare dans le cadre de son stage de Master 2.

II.1. Stratégie envisagée

Les pyrroles 1,2,4-trisubstitués obtenus offrent diverses possibilités de fonctionnalisation supplémentaire. Connus pour leur nucléophilie, ces pyrroles¹²³ pourraient réagir sur leurs positions libres dans des conditions appropriées. Cette possibilité nous a amené à explorer une réaction en cascade si l'atome d'azote porte initialement une chaîne insaturée (Schéma 64).

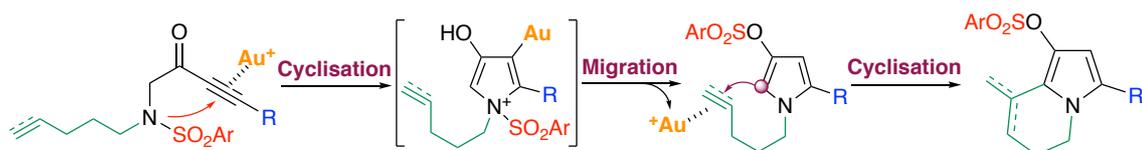


Schéma 64 : Stratégie envisagée pour la cascade réactionnelle à l'or (I)

Au départ d'un substrat *N*-sulfonyl glycinate portant une chaîne latérale insaturée sur l'azote, la cyclisation-migration catalysée à l'or devrait permettre d'accéder aisément au pyrrole comme précédemment. L'activation par l'or de l'insaturation supplémentaire pourrait induire une cyclisation supplémentaire par l'addition nucléophile du pyrrole et aussi conduire à un produit bicyclique (Schéma 64). Par cette séquence en cascade, 3 liaisons C-N, O-S et C-C

¹²³ R. A. Jones, G. P. Bean. *The Chemistry of Pyrroles*. 1977, Vol. 34. pp 1-525.

pourraient être formées en une seule étape. De plus, cela permettrait d'obtenir des hétérocycles bicycliques fonctionnalisés au départ de substrats linéaires assez simples.

Pour tester cette stratégie, la synthèse de nouveaux substrats *N*-sulfonyl glycinate portant une chaîne carbonée insaturée à du être réalisée.

II.2. Synthèse des substrats portant une chaîne insaturée

La préparation de ces substrats a été effectuée par les deux voies de synthèses précédemment décrite, en passant soit par l'amide de Weinreb, soit par l'aldéhyde.

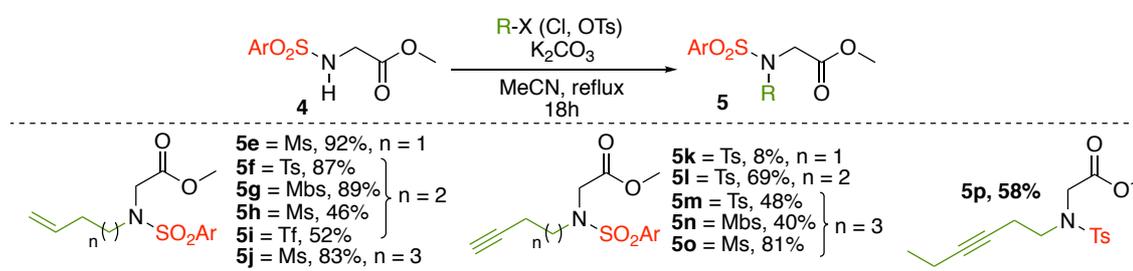


Schéma 65 : Substitution des *N*-sulfonyl glycinates de méthyle par des chaînes portant une insaturation

La substitution des *N*-sulfonyl glycinates de méthyle **4** par des chaînes portant une fonction alcène telles que le *N*-(but-3-en-1-yl), *N*-(pent-4-en-1-yl), *N*-(hex-5-en-1-yl) et alcyne comme le *N*-(but-3-yn-1-yl), *N*-(pent-4-yn-1-yl), *N*-(hex-5-yn-1-yl) et finalement le *N*-1-(hex-3-yn-1-yl) (*N*-hex-3-ynyl) a permis d'accéder aux dérivés **5** avec des rendements corrects (Schéma 65).

Ceux-ci ont été convertis en leurs amides de Weinreb, puis en substrats *N*-ényl *N*-sulfonyl azaynonnes **7e-j** par addition d'alcyne de lithium (**6e-j**, voir partie expérimentale) (Schéma 66).

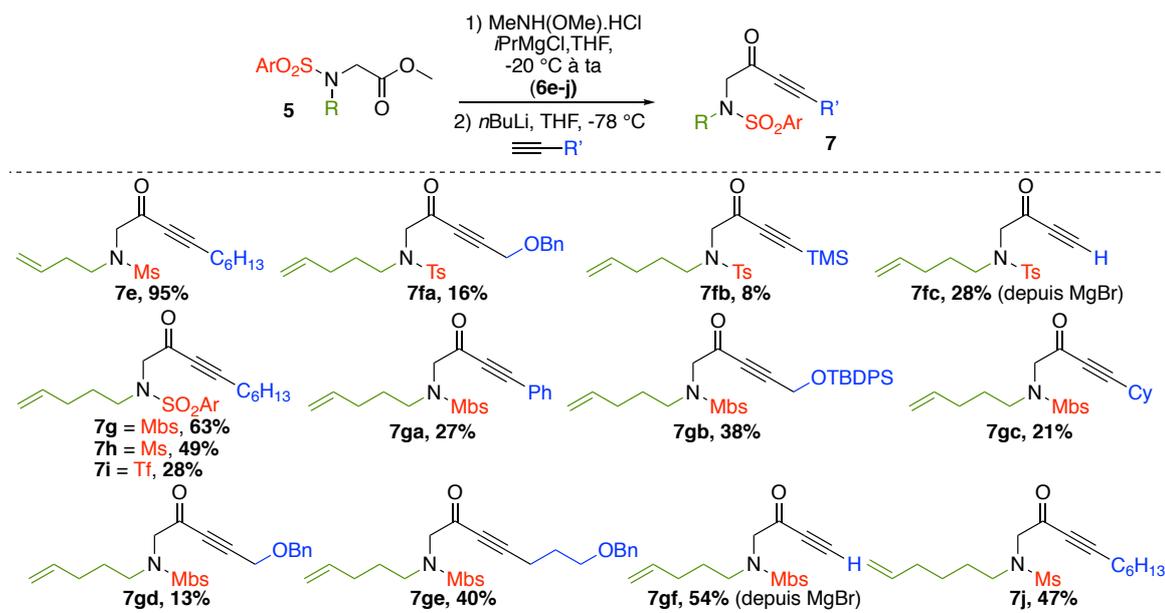


Schéma 66 : Substrats *N*-ényl-*N*-sulfonyl ynonés obtenus via l'amide de Weinreb correspondant (rendement d'alcynylation)

Ayant encore une fois rencontré des problèmes d'addition sur l'amide de Weinreb, les substrats **7fd** et **7fe** ont été préparés en passant par la voie d'oxydation-réduction-addition-oxydation (Schéma 67).

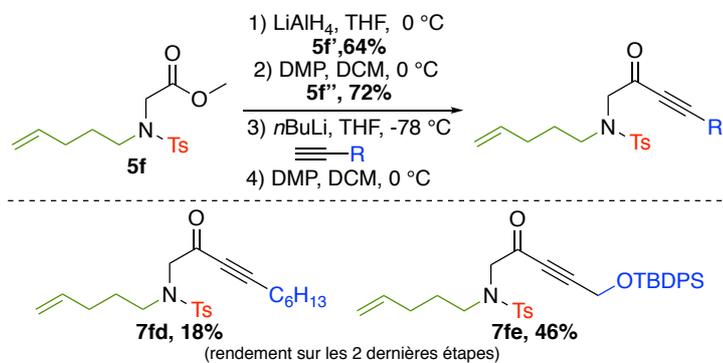


Schéma 67 : Obtention des substrats *N*-ényl-*N*-tosyl ynonés

Finalement, les substrats **7k-p**, portant sur l'atome d'azote une chaîne alcynyle, ont été obtenus par addition des alcynures correspondant sur les amides de Weinreb correspondant (Schéma 68).

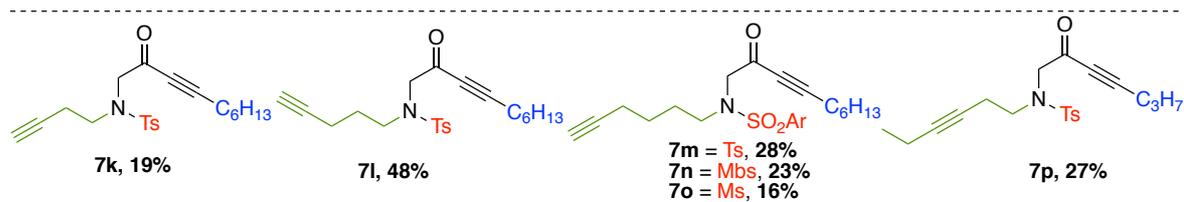
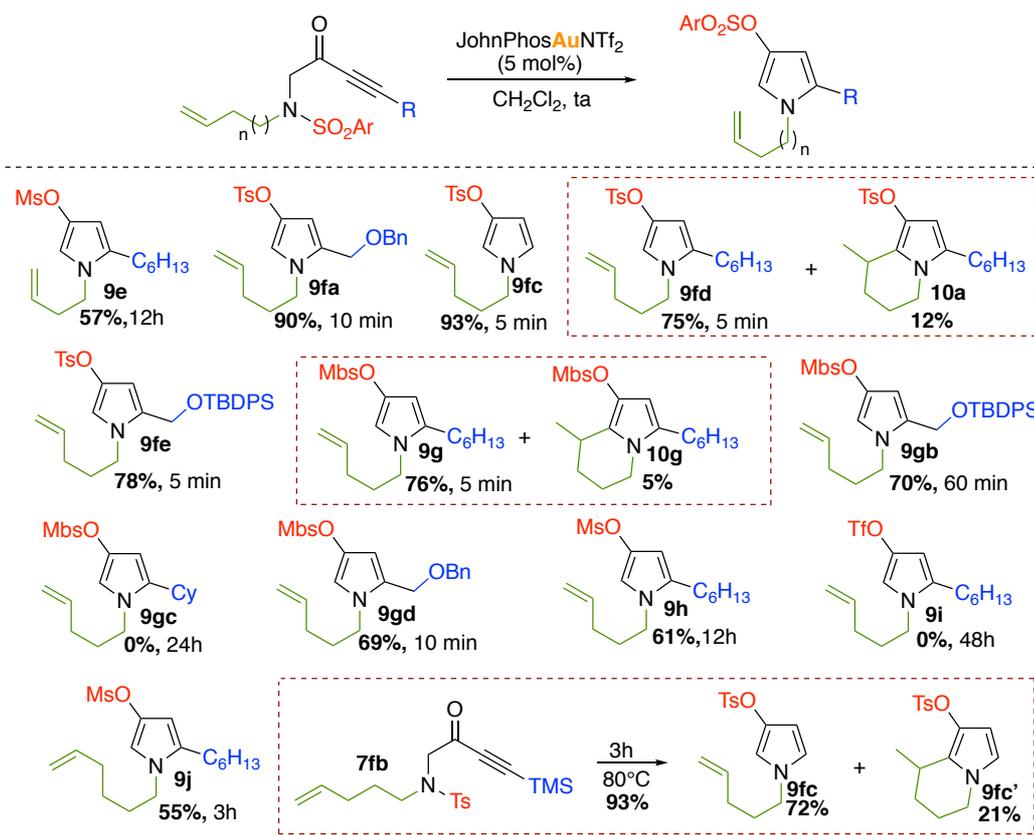


Schéma 68 : Substrats *N*-ényl-*N*-sulfonyl azaynones obtenus via l'amide de Weinreb correspondant

Via ces méthodes, une bibliothèque composée de 20 substrats comportant divers substitutions a pu être obtenue et leurs réactivités étudiées en présence des complexes d'or.

II.3. Cyclisation-migration de sulfonyle catalysé à l'or au départ des substrats *N*-ényl-*N*-sulfonyl ynones

Les substrats *N*-ényl-*N*-sulfonyl ynones **7e-j** ont été soumis au complexe d'or JohnPhosAuNTF₂ dans les conditions optimisées précédemment (Schéma 69). Avec ces substrats, les pyrroles issus de la migration ont été obtenus avec de bons rendements dans des temps généralement plus courts (5 à 10 minutes) comparé aux *N*-sulfonyl pyrrolidinyl ynones **3** (Schéma 62).

Schéma 69 : Étendue de la migration avec les substrats *N*-ényl-*N*-sulfonyl yrones

De manière générale, on n'observe pas de différence notable en termes de réactivité entre la migration d'un groupement tosylo et *para*-méthoxybenzène (**9fa** comparé à **9gd** et **9fe** comparé à **9gb**) (Schéma 69). En revanche, la migration du mésyle, en plus d'être plus lente (3 à 12 heures), est moins efficace et conduit à des rendements compris entre 55% et 61% (**9e**, **9h** et **9j**). A l'inverse, aucune différence de réactivité entre les divers groupements sulfonyles n'avait été observée avec les pyrrolidinylynonnes (Schéma 62).

La nature du substrat semble avoir une influence sur la réactivité des sulfonyles dans la réaction de migration. Aucune réaction n'a lieu à partir du triflate, confirmant la désactivation de la nucléophilie de l'azote dans ce cas (**9i**). Dans le cas du substrat portant un Mbs et une substitution par un groupe cyclohexyle (**7gc**), la migration n'a également pas lieu même après 24 heures (**9gc**). Cela peut s'expliquer par l'encombrement stérique du cyclohexyle adjacent à la triple liaison pouvant faire obstacle à la coordination du complexe d'or ou encore gêner l'addition nucléophile de l'amine tertiaire. Par contre, les substrats portant une chaîne benzyle (Bn) (**7fa**, **7gd**) ou TBDPS (**7fe**, **7gb**) conduisent bien et efficacement aux produits souhaités (**9fa**, **9gd**, **9fe**, **9gb**). Dans ces composés, les groupements volumineux (Ph, TBDPS) sont distant d'un carbone (-CH₂-) de la triple liaison. Ainsi, la comparaison de ces trois familles de

substrats montre bien l'effet de l'encombrement stérique sur la coordination du complexe d'or et l'addition nucléophile.

Les substrats substitués par l'octyne portant un Mbs (Schéma 66-**7g**) ou un Ts (Schéma 67-**7fd**) conduisent aux produits **9g** et **9fd**. Ceux-ci s'accompagnent de produit secondaires avec des rendements respectifs de 5% et 12% (Schéma 69). Il s'agit des produits indoliziniques (**10g** et **10a**) issus de la cascade réactionnelle envisagée par une seconde cyclisation *6-exo-trig* du pyrrole sur l'alcène. Les produits de cyclisation-migration et de cascade se présentent sous la forme de mélange inséparable par chromatographie sur colonne de silice.

Un même type de produit a également été observé dans le cas du substrat **7fb** substitué par le triméthylsilyléthyne (Schéma 69). La cyclisation-migration à température ambiante avec le composé **7fb** n'a pas lieu. En effet, l'hyperconjugaison de l'alcyne avec le silicium le rend moins réactif et nécessite le chauffage.¹²⁴ Ainsi, chauffé à 80 °C pendant 3 heures, le produit **7fb** conduit par déprotection du groupement silylé puis cyclisation et migration au produit **9fc**.¹²⁵ Ce dernier s'accompagne du produit de double cyclisation **9fc'** à hauteur de 21%. La position de cyclisation a été déterminée par analogie avec les constantes de couplages des protons pyrroliques (Figure 5).

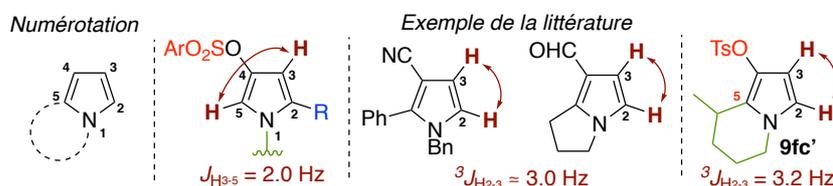


Figure 5 : Constante de couplage des protons pyrroliques

En effet, la constante de couplage des protons H₃ et H₅ de l'ensemble des produits 1,2,4-trisubstitués est de 2.0 Hz (Figure 5). Celle observée par ¹H RMN pour le produit **9fc'** est de 3.2 Hz. Dans la littérature, la constante de couplage des protons pyrroliques adjacents est de l'ordre de 3.0 Hz.¹²⁶ Cela permet de confirmer que le régioisomère obtenu a bien cyclisé en position 5 et non en position 2 (Figure 5). De plus, la modélisation par RegioSQM, qui permet de prédire la nucléophilie des différentes positions des systèmes hétéroaromatiques, montre que

¹²⁴ Alabugin, I. V.; Gilmore, K. M.; Peterson, P. W. *WIREs. Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 109.

¹²⁵ Pour la déprotection de groupement silylé catalysé à l'or et l'argent voir : a) Orsini, A.; Vitérisi, A.; Bodlenner, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2259. b) Zhang, Q.; Kang, X.; Long, L.; Zhu, L.; Chai, Y. *Synthesis* **2014**, *47*, 55.

¹²⁶ Wiest, J. M.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6149.

dans notre système, la position 5 est bien la plus nucléophile.¹²⁷ Il est à noter qu'afin d'éviter toute confusion concernant les positions sur nos pyrroles, nous avons décidé de garder la même numérotation tout au long du manuscrit quel que soit la position des substituants et leur ordre de priorités (Figure 5).

II.4. Réaction de migration-hydrocarbonation catalysée à l'or (I)

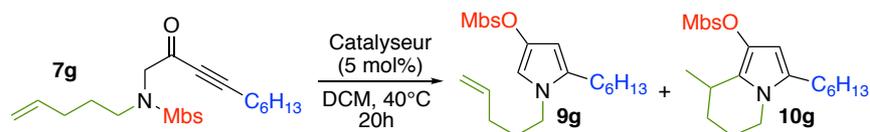
A notre connaissance, la formation de liaison C-C sur des systèmes non activés par hydrocarbonation (addition d'un C(sp²)-H sur la double liaison d'un alcène) intramoléculaire catalysé à l'or (I) n'est pas décrite à ce jour.¹²⁸ Réalisée sur les substrats *N*-ényl-*N*-sulfonyl ynonés, cette réaction devrait engendrer un stéréocentre permettant d'envisager de développer une version asymétrique catalysée à l'or (I). Encouragé par la formation des produits bicycliques (**9fc'**, **10a**, **10g**) issus de la réaction de cyclisation-migration-hydrocarbonation en cascade catalysé avec JohnPhosAuNTf₂, nous avons décidé d'optimiser la réaction.

II.4.1. Optimisation de la cascade cyclisation-migration-hydrocarbonation

L'optimisation de cette cascade a été conduite sur le substrat **7g** portant un groupement Mbs en présence de différents complexes d'or (I) dans du dichlorométhane à 40 °C pendant 20 heures (Tableau 2).

¹²⁷ Kromann, J. C.; Jensen, J. H.; Kruszyk, M.; Jessing, M.; Jørgensen, M. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 660.

¹²⁸ Exemple récent d'hydrocarbonation catalysée à l'iridium : Fernández, D. F.; Gulías, M.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9541.



Entrée	Catalyseur	Rendement Global ^a (%)	Ratio 9g:10g
1	JohnPhosAuNTf ₂	79 ^b	9:91
2	JohnPhosAuCl/AgSbF ₆	24	0:100
3	CyJohnPhosAuNTf ₂	55	86:14
4	PPh ₃ AuNTf ₂	57	100:0
5	XPhosAuNTf ₂	19	0:100
6	IPrAuNTf ₂	44	71:29
7	[tris(2,4-di- <i>tert</i> butylphényl)phosphite]Au(MeCN)NTf ₂	18	100:0
8	(C ₆ F ₅ P) ₃ AuCl/AgNTf ₂	13	100:0
9	[PMo ₁₂ O ₄₀][H ₂ IPrAuMeCN]	27	0:100

^aRendement RMN. ^bRendement isolé

Tableau 2 : Optimisation de la cascade migration-hydrocarbonation catalysée à l'or (I)

Dans ces conditions, le complexe JohnPhosAuNTf₂ permet d'obtenir avec un rendement global de 79% le mélange de produit **9g:10g**, constitué très majoritairement du bicyclic attendu **10g** (Tableau 2-Entrée 1). Le changement du contre-ion par SbF₆⁻ conduit uniquement au produit **10g**, mais avec seulement 24% de rendement (Tableau 2-Entrée 2). La substitution des groupements *tert*-butyle portés par le phosphore du ligand par des cyclohexyles conduit majoritairement au pyrrole **9g** avec un rendement global de 55% (Tableau 2-Entrée 3). L'utilisation d'autres phosphines (PPh₃, XPhos) et d'un carbène (IPr) n'améliore pas le rendement vers le bicyclic (Tableau 2-Entrée 4-6). Seul le pyrrole est obtenu avec de faible rendement (13% et 18%) dans le cas des complexes d'or (I) appauvris par les ligands phosphites (Tableau 2-Entrée 7) et pentafluorophénylène phosphine (Tableau 2-Entrée 8). L'utilisation du POM de structure Keggin associé aux complexe IPrAuMeCN (voir chapitre 5 pour plus de détails à propos du POM), combinant acidité de Brønsted et de Lewis, conduit uniquement au bicyclic, mais avec un faible rendement de 27% (Tableau 2-Entrée 9). Après cette optimisation, le catalyseur idéal pour le processus en cascade reste donc le complexe JohnPhosAuNTf₂ initialement utilisé pour la cyclisation-migration.

II.4.2. Champ d'application de la double cyclisation

Nous avons donc poursuivi l'exploration du champ d'application du processus en cascade avec le complexe JohnPhosAuNTf₂ (5 mol%) (Schéma 70).

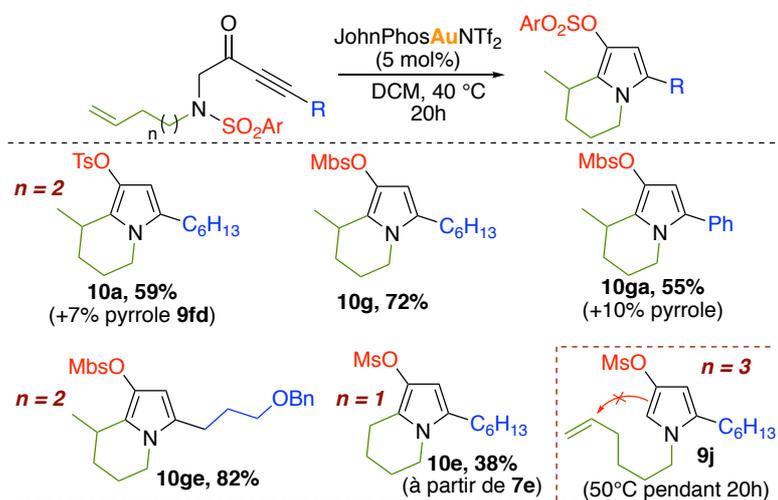


Schéma 70 : Étendue de la double cyclisation catalysée à l'or (I) avec les substrats *N*-ényl *N*-sulfonyl ynonés

La réaction en cascade est compatible avec divers groupements sulfonylés et conduit aux produits attendus tosylé (**10a**) et *para*-méthoxybenzylé (**10g**) avec des rendements corrects (55% à 82%) sauf pour le groupement mésyle (**10e**) (38%) (Schéma 70). La substitution par un phényle, abaissant la nucléophilie du pyrrole, diminue le rendement à 55% (**10ga**). La fonctionnalisation par une chaîne alkyle portant un groupement OBn, permet d'isoler le produit **10ge** avec 82% de rendement. L'introduction d'une chaîne *N*-butényl plus courte conduit au cycle à 6 par cyclisation *endo-trig* (**10e**) avec un rendement modeste de 38%. On favorise donc toujours la formation d'un cycle à 6 par cyclisation *exo-trig* (*N*-pentényl) ou *endo-trig* (*N*-butényl). Pourtant permise par les règles de Baldwin¹²⁹, la cyclisation *7-exo-trig* n'a pas lieu avec une chaîne *N*-hexényl et seul le pyrrole intermédiaire **9j** est observé (55% de rendement) (Schéma 70).

Les tentatives de migration-hydrocarbonation avec les substrats substitués en position propargylique par un groupement éther -CH₂OR (**7fa**, **7bg**, **7db**) ont été infructueuse (Schéma 71).

¹²⁹ Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *WIREs. Comput. Mol. Sci.* **2016**, 6, 487.

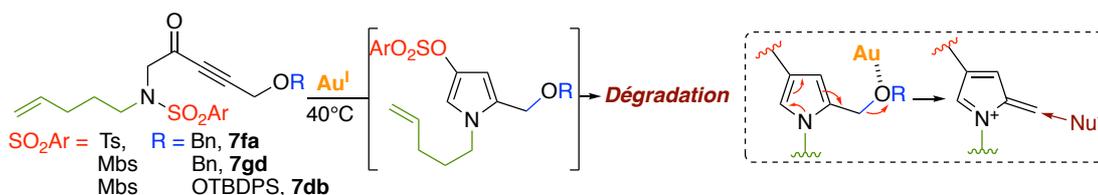


Schéma 71 : Limitation de la migration-hydrocarbonation en cascade avec les alcènes

En effet, à 40 °C, la formation du pyrrole intermédiaire est suivie dans tous les cas par de la dégradation (Schéma 71). Pourtant, à température ambiante, les pyrroles obtenus par cyclisation-migration à partir de ses substrats sont stables (Schéma 69). Cela peut s'expliquer par la formation, à chaud, d'un pyrrolinium instable portant un méthylène *exo*, suite au départ du substrat en position propargylique (Schéma 71).

La cascade réactionnelle a également été effectuée avec les substrats (**7k-o**) substitués d'une chaîne carbonée portant un alcyne vrai (Schéma 72).

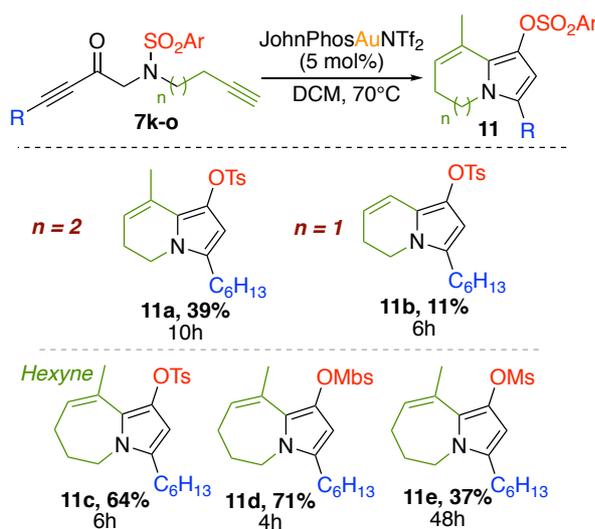


Schéma 72 : Étendue de la cascade avec les alcynes vrais : N-ynyl N-sulfonyl ynonés

De manière générale, la réaction avec les alcynes vrais est moins efficace comparée aux substrats *N*-ényl (Schéma 70) et nécessite un chauffage plus important à 70 °C. Cela peut s'expliquer par la capacité des alcynes vrais à former des espèces diaurées.¹³⁰ Tout de même, par cette réaction en cascade, de nouveaux hétérocycles intéressants (**11c-e**) de types azépines¹³¹ sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 71%.

¹³⁰ Ferrer, S.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2018**, *37*, 781.

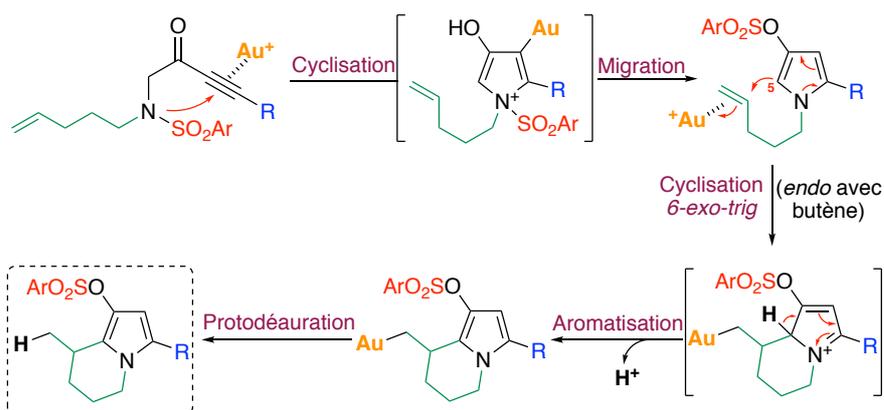
¹³¹ a) Vaquero, J. J.; Cuadro, A. M.; Herradon, B.; Seven-Membered Heterocycles in Modern Heterocyclic Chemistry. Vol. 1; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2011. 1865. b) Singh, S.; Goo, J.; Gajulapati, V.; Chang, T. -S.; Lee, K.; Choi, K. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2016**, *16*, 539.

Schéma 73 : Cascade avec un alcyne interne : *N*-hex-3-ynyl

La cascade effectuée avec le substrat **7p** portant un alcyne interne *N*-hex-3-ynyl conduit au produit bicyclique **11f** avec 50% de rendement par cyclisation *6-endo-dig* (Schéma 73).

II.4.3. Mécanisme proposé

Le mécanisme proposé pour la cascade migration-hydrocarbonation catalysée à l'or (I) impliquant les composés substitués par une chaîne *N*-pentényl et *N*-butényl est vraisemblablement celui présenté sur le Schéma 74.

Schéma 74 : Mécanisme proposé pour la cascade impliquant les substrats *N*-ényl *N*-sulfonyl ynoles

Par analogie avec nos résultats précédents, le pyrrole est obtenu par cyclisation *5-endo-dig* par activation de l'alcyne par l'or (I) puis migration du groupement sulfonyle. Cette migration libère le cation Au^+ , ce qui permet l'activation de l'insaturation de la chaîne portée par l'azote. L'addition nucléophile du carbone pyrrolique en position 5 conduit intermédiairement à un bicyclic ammonium via une cyclisation *6-exo-trig* (*endo* avec *N*-butényl). Ce dernier, par réaromatisation, libère le proton nécessaire à la protodéauration conduisant au produit bicyclique (Schéma 74).

Comme pour les chaînes alcényles, la formation de cycle à 6 par cyclisation *exo-dig* est favorisé avec la chaîne *N*-pentynyl (**11a**) et *endo-dig* avec le *N*-butynyl (**11b**) (Schéma 72). A l'inverse, dans le cas de chaîne hexényle ou hexynyle, la cascade fonctionne par cyclisation 7-*exo-dig* et conduit au produit bicyclique (**11c-e**) après isomérisation de l'alcène exocyclique.

II.4.4. Bilan

A partir de cette nouvelle réaction en cascade mise en place, plusieurs produits bicycliques de type indolizine et pyrroloazépine très intéressants ont été obtenus au départ de produits linéaires simples. De plus, lors de l'utilisation de substrats portant un alcène en bout de chaîne, un centre asymétrique est créé. Nous avons donc décidé de poursuivre l'étude de la cascade dans l'optique de développer une version énantiosélective.

II.5. Résultats préliminaires en catalyse asymétrique

Les tests préliminaires ont été effectués avec des complexes d'or préparés au laboratoire à partir de ligands chiraux commerciaux (Tableau 3).



Entrée	Catalyseur	Température (°C)	Conversion (%)	ee (%) ^a
1		40	pyrrole	-
2		25	100	20
3		25 70	3 26	7 3
4		25	100	15
5		25	pyrrole	-

^aSéparation sur colonne CHIRALPAK® IA, gradient 0.5% à 2% EtOH/Heptane pendant 30 min
temps de rétention = 17.67 min ; 18.80 min

Tableau 3 : Tests en catalyse asymétrique à l'or (I) pour la double cyclisation

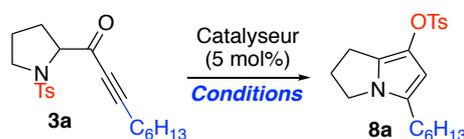
Les différents types de ligands chiraux utilisés ont permis d'obtenir au maximum un excès énantiomérique faible de 20% avec le (R)-DTBM-Segphos (Tableau 3-Entrée 2). Cette version asymétrique reste donc à être optimisée à l'aide de ligand chiraux plus appropriés. Cependant, ces tests préliminaires confirment tout de même que la seconde cyclisation est bien catalysée par l'acidité de Lewis de l'or (I) et qu'une version asymétrique du processus en cascade est envisageable.

II.6. Migration de groupements sulfonyles catalysée par le palladium (II)

Afin d'élargir nos possibilités lors de notre synthèse et dans l'optique de découvrir de nouveaux processus en tandem, l'acidité de Lewis du Pd (II) a été également étudié pour ce type réarrangement.

Au degré d'oxydation +II, le palladium présente un caractère acide de Lewis tout en gardant une certaine carbophilie. Ce comportement pourrait donc être utilisé pour la migration de groupement sulfonyle. De plus, il est bien connu qu'au degré d'oxydation 0, le palladium initie toute une variété de réactions de couplage. Ainsi, l'utilisation de ses deux états d'oxydation pourrait permettre une réaction en tandem impliquant la réaction de migration générant le sulfonate nécessaire à un couplage ultérieur. Nous avons donc décidé d'étudier dans un premier temps la migration avec ce métal.

La réaction de migration de groupement sulfonyle catalysée au Pd (II) a été optimisée sur le substrat **3a** *N*-tosylé en faisant varier divers paramètres (Tableau 4).



Entrée	Catalyseur	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement RMN (%)
1	Pd(OAc) ₂	DCE	70	8	71
2	PdCl ₂ (dppf)	DCE	70	8	75
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE	40	3	87
4	PdCl ₂ (PPh) ₃	DCE	70	8	54
5	PdCl ₂ (MeCN) ₂	THF	70	5	29
6	PdCl ₂ (MeCN) ₂	Toluene	70	4	43
7	PdCl ₂ (MeCN) ₂	MeCN	40	2	95

Tableau 4 : Optimisation de la migration catalysée au Pd (II)

Parmi les divers complexes de palladium (II) testés dans le dichloroéthane (DCE), le complexe dichlorobis(acétonitrile) palladium (II) (PdCl₂(MeCN)₂) s'est avéré le plus efficace et a conduit en 3 heures à 40 °C au produit de migration **8a** avec 87% de rendement (Tableau 4-Entrée 1-4). La modification du solvant a permis d'améliorer le rendement jusqu'à 95% en effectuant la réaction dans l'acétonitrile (Tableau 4-Entrée 5-7). Encouragé par ces résultats, les conditions au palladium ont été appliquées dans le processus en cascade.

Malheureusement, au départ des substrats *N*-ényl-*N*-sulfonyl ynonés, quel que soit le complexe de palladium utilisé, la réaction en cascade ne fonctionne pas (Schéma 75). Même le pyrrole intermédiaire n'est pas observé au départ des substrats linéaires et la réaction entraîne rapidement la dégradation du produit de départ. Le constat est identique pour les tests de cyclisation sur l'alcène (hydrocarbonation) au départ des pyrroles isolés issus de la cyclisation-migration catalysée par l'or (I). Le palladium n'est donc pas toléré dans le cas des substrats linéaires.

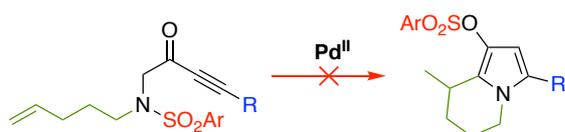


Schéma 75 : Tentative cascade migration-hydrocarbonation au Pd (II)

La carbophilie du palladium (II) a tout de même permis d'effectuer la migration de groupement sulfonyle de manière efficace au départ de *N*-sulfonyl pyrrolidinyl ynonés rendant possible une réaction en tandem avec un couplage de Suzuki.

II.7. Conclusions et perspectives

La réaction de cyclisation-migration de groupements sulfonyles catalysée à l'or (I) a été optimisée et son champ d'application élargi à de nouveaux substrats permettant d'accéder à des hétérocycles pyrroliques trisubstitués de manière très efficace.

Une nouvelle réaction catalysée à l'or impliquant la migration suivie d'une hydrocarbonation intramoléculaire a pu être développée. Par cette réaction, 3 liaisons ainsi qu'un centre asymétrique sont formés en cascade au départ de dérivés simples issus de la glycine. Un travail d'optimisation pour développer une version asymétrique a été amorcé et a montré sa viabilité. Cependant, d'autres travaux sont nécessaires pour atteindre un excès énantiomérique décent.

Ainsi, par catalyse à l'or (I), le réarrangement de *N*-sulfonyl azaynone par cyclisation de la sulfonyleamine et migration de groupement sulfonyle nous fournit une méthodologie fiable pouvant être appliquée dans la synthèse totale de produits naturels, comme par exemple ceux de la famille du Rhazinilam.

De plus, la cascade réactionnel développé à l'or permet d'accéder à des motifs pyrrolo-[1,2-*a*]-azépine à partir des substrats *N*-ynyl-*N*-sulfonyl azaynones. Ce motif est présent dans beaucoup de produits naturels et composés d'intérêts biologiques, comme par exemple les alcaloïdes issus de la plante *Stemona tuberosa* possédant des activités antibactérienne et antiparasitaire. Leurs synthèses totales pourraient donc être envisagées par le biais du processus en cascade catalysée à l'or (Schéma 76).¹³²

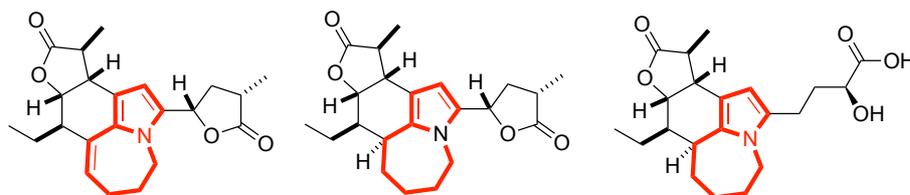


Schéma 76 : Alcaloïdes naturels issus de la plante *Stemona tuberosa*

¹³² a) Lin, L.-G.; Pak-Ho Leung, H.; Zhu, J.-Y.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Rudd, J. A.; Lin, G.; Ye, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10155. b) Jaiash, D. A.; Belal, A.; Abdelgawad M. A.; Abdellatif, K. R. *Acta. Pol. Pharma.* **2016**, *73*, 359.

Chapitre 3 : Couplage palladocatalysé sur des dérivés sulfonates de pyrrole

Développement de nouvelles méthodes de couplage de Suzuki et processus en tandem par catalyse au palladium impliquant les sulfonates de pyrrole

I. Couplage de Suzuki-Miyaura impliquant des sulfonates d'hétéroaryle

Les réactions de couplage catalysées au palladium constituent des transformations chimiques parmi les plus utilisées en synthèse organique. Leur découverte dans les années 1970-1980 a été couronnée par un prix Nobel en 2010 (Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki). Ces couplages permettent la formation de liaison C-C de manière stéréospécifique en présence de quantités catalytiques de palladium. Parmi ceux-ci, le couplage de Suzuki-Miyaura (SM) est le plus représenté et est industrialisé. Ce couplage s'effectue généralement entre un dérivé halogéné de type aryle et un acide boronique. Le développement de la réaction de SM a cependant permis de généraliser cette réaction à d'autres dérivés du bore et à de nouveaux types de partenaires tels que les sulfonates d'aryle ou de vinyle. Toutefois, selon la nature du sulfonate employé (triflate, nosylate, mesylate, tosylate), la réaction peut être plus ou moins difficile en fonction de la force de la liaison C-O impliquée.

I.1. Introduction : mécanisme réactionnelle du couplage de Suzuki

Les trois étapes principales que l'on retrouve lors des réactions de couplage utilisant le palladium sont l'addition oxydante, la transmétallation et l'élimination réductrice.

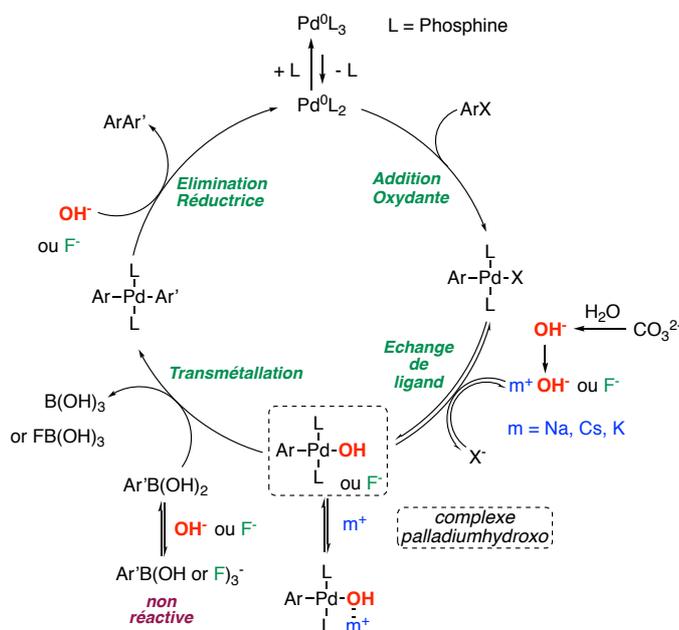


Schéma 77 : Mécanisme générale du couplage de Suzuki-Miyaura proposé par Jutand¹³³

Selon le type de couplage, d'autres étapes viennent compléter le cycle catalytique. En 2013, A. Jutand et son équipe ont élucidé le mécanisme réactionnel du couplage de SM, essentiellement par étude électrochimique (Schéma 77).¹³³ Le cycle catalytique comprend 4 étapes qui sont l'addition oxydante, l'échange de ligand, la transmétallation et l'élimination réductrice (Schéma 77). Nous allons détailler les différentes étapes de ce couplage en tenant compte de la spécificité des sulfonates.

I.1.1. Addition Oxydante

L'addition oxydante (AO) est la première étape de toutes les réactions de couplage. Elle nécessite un complexe de palladium (0) riche en électron. L'AO dans la liaison C-X (X = halogènes, sulfonates, acide carboxylique¹³⁴, diazonium¹³⁵) dépend de la force relative de cette

¹³³ Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082.

¹³⁴ Si, S.; Wang, C.; Zhang, N.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4364.

¹³⁵ Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.

liaison et aussi de la nature du substrat. Typiquement, la réactivité des halogénures d'aryle et des sulfonates vis-à-vis de l'AO suit la tendance suivante : $I > Br \approx OTf \gg ONs > OMs \gg OTs \approx Cl$.^{136,137} L'AO du palladium (0) dans les substrats de type tosylate d'aryle est particulièrement compliquée en raison d'une faible polarisation de la liaison C-O diminuant ainsi leurs réactivités.

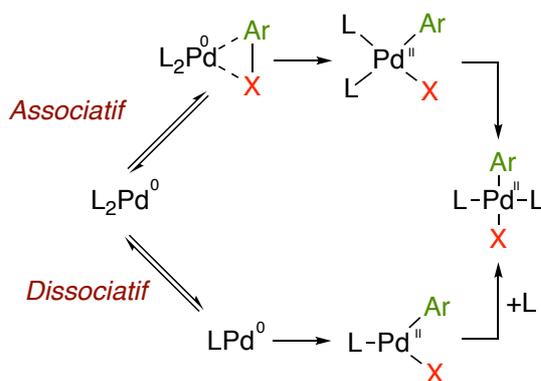


Schéma 78 : Mécanisme d'addition oxydante du palladium (0)

D'un point de vue mécanistique, plusieurs voies sont proposées en fonction de la nature du ligand et surtout groupement sulfonate ou halogène (Schéma 78). L'addition oxydante peut se faire par réaction directe entre l'halogénure ou le triflate d'aryle avec le complexe bis-ligandé du palladium (L_2Pd^0). Ceci conduit à la formation d'un complexe de palladium (II) tétracoordiné de géométrie *cis* qui par isomérisation conduit au complexe *trans*, plus stable. Une autre voie est possible cette fois-ci par dissociation du ligand entraînant la formation d'un complexe de palladium (0) mono-ligandé (souvent rencontré avec les ligands de type Buchwald). Dans ce cas, l'addition oxydante du complexe LPd^0 génère un complexe tricoordiné qui peut évoluer par coordination d'un ligand (Schéma 78). Les étapes d'association, de dissociation et de coordination peuvent être soit réversible, soit irréversible selon les conditions.¹³⁸ Concernant les tosylates, la voie privilégiée pour l'addition oxydante n'est pas très bien définie.

¹³⁶ Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, 1987.

¹³⁷ a) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R.; *Synthesis* **1982**, 2, 85. b) Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3049. c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176. d) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8704. e) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2004**, 23, 194.

¹³⁸ Pour plus de détails sur le mécanisme d'addition oxydante voir : a) Amatore, C.; Pfluger, F. *Organometallics* **1990**, 9, 2276. b) Hartwig, J. F.; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5373. c) Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics* **2004**, 23, 2980. d) Barrios-Landeros, F.; Carrow, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8141.

I.1.2. Échange de ligand

Dans le couplage de SM, suite à l'addition oxydante, une étape d'échange de ligand a lieu sur le complexe tétracoordiné de palladium (II) par échange de l'anion X^- (halogénure, sulfonate) avec un hydroxyde (Schéma 79). Cela génère un équilibre entre la forme Pd-X et hydroxopalladium (Pd-OH).

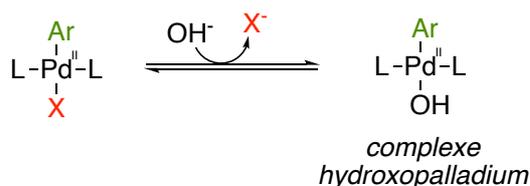


Schéma 79 : Formation du complexe hydroxopalladium par échange de ligand

La formation du complexe Pd-OH est en fait primordiale pour la viabilité du couplage de SM, car la transmétallation avec l'acide boronique se fait uniquement sur ce complexe (détails précisés plus loin). Ainsi, plus l'équilibre est déplacé vers la forme Pd-OH, plus la transmétallation sera favorisée. Dans le cas des chlorures et des tosylates assez coordinants, l'échange avec un hydroxyde est défavorisé par rapport aux autres halogènes et triflate. Cette étape apporte donc une difficulté supplémentaire en plus d'une addition oxydante défavorisée.

I.1.3. Transmétallation

La transmétallation (TM) dans le couplage de SM s'effectue exclusivement entre le complexe hydroxopalladium (Pd-OH) issu de l'échange de ligand et l'acide boronique $\text{Ar}'\text{B}(\text{OH})_2$ (Schéma 80).¹³⁹

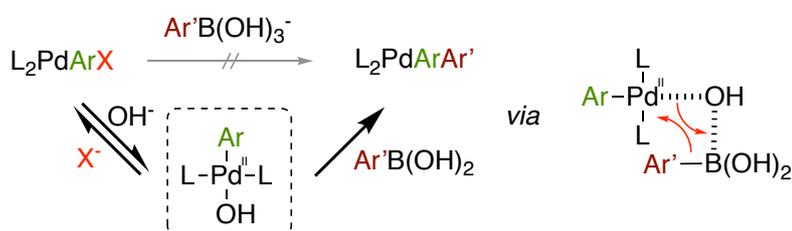


Schéma 80 : Transmétallation dans le couplage de SM

¹³⁹ Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082.

Longtemps postulée, la transmétallation entre l'acide boronique et le complexe Pd-X n'a en fait pas lieu. Ce dernier complexe interagit avec la forme boronate $\text{ArB}(\text{OH})_3^-$, mais avec une cinétique très lente comparé à la voie de transmétallation avec le complexe hydroxopalladium. De ce fait, cette voie n'est plus considérée dans le couplage de SM.¹⁴⁰ Néanmoins, la transmétallation reste l'étape cinétiquement limitante dans le couplage de SM.¹⁴¹ La vitesse de TM est contrôlée par le ratio $\text{OH}^-/\text{B}(\text{OH})_2$ qui doit être inférieur à 1 pour favoriser la forme acide boronique $\text{RB}(\text{OH})_2$ plutôt que la forme boronate $\text{RB}(\text{OH})_3^-$, toutes deux en équilibre.

D'autre part, le complexe Pd-OH, essentiel à la transmétallation, peut être complexé avec le cation de la base employé dans la réaction. Cette complexation réduit la concentration *in situ* du complexe Pd-OH et défavorise la TM. L'effet de coordination du cation diminue dans l'ordre suivant : $n\text{Bu}_4\text{N}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+$ (voir Schéma 77).^{139,142} Enfin, et selon les conditions utilisées, la présence d'eau dans le couplage de SM est souvent essentielle pour générer des ions hydroxydes nécessaires à formation du complexe Pd-OH actif en transmétallation.

I.1.4. Élimination réductrice

L'élimination réductrice est la dernière étape du cycle catalytique, autre étape clé puisqu'elle permet de régénérer le palladium (0) (Schéma 81).

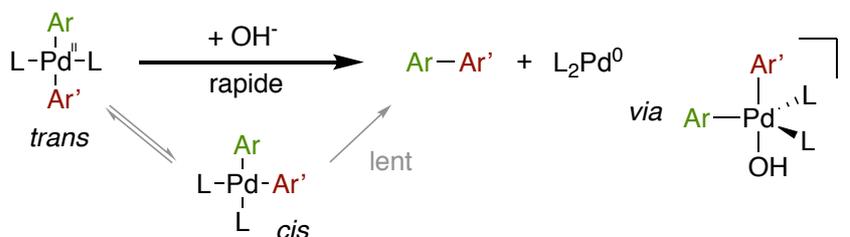


Schéma 81 : Mécanisme de l'élimination réductrice dans la réaction de Suzuki

Cette étape est favorisée par l'encombrement stérique des ligands du palladium. En effet, en présence des ions hydroxydes, ceux-ci forment un complexe de palladium (II) anionique

¹⁴⁰ Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116.

¹⁴¹ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492.

¹⁴² Pour plus de détails sur la transmétallation et le rôle de la base voir : a) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362. b) Thomas, A. A.; Wang, H.; Zahrt, A. F.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3805. c) Schmidt, A. F.; Kurokhtina, A. A.; Larina, E. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573. d) Lima, C. F. R. A. C.; Rodrigues, A. S. M. C.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Santos, L. M. N. B. F. *ChemCatChem.* **2014**, *6*, 1291. d) Röhlich, C.; Wirth, A. S.; Köhler, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15485.

pentacoordiné.¹⁴³ Dans ce dernier, la proximité des deux groupements carbonés induit et favorise l'élimination réductrice. En absence d'hydroxyde, l'élimination réductrice se fait à partir du complexe *cis* après isomérisation. La voie *cis* est donc plus lente que la voie passant par le complexe *trans* en présence d'ions OH⁻.¹³⁹ Quoi qu'il en soit, l'élimination réductrice reste l'étape la moins problématique dans les couplages de SM quels que soient les substrats et les conditions réactionnelles.

D'après les considérations mécanistiques précédentes, l'optimisation d'un couplage de SM nécessite le criblage d'un grand nombre de paramètres, tous essentiels à la continuité du cycle catalytique. De plus, le couplage de SM est généralement substrat dépendant et les conditions optimisées sont souvent limitées à un type de substrat.

Dans notre situation, impliquant un substrat de type pyrrole riche en électron portant un tosylate, l'optimisation des conditions pour un couplage de SM s'annonce difficile. D'une part, compte tenu des connaissances sur le mécanisme, les étapes d'addition oxydante et d'échange de ligands restent peu favorables justifiant donc le fait que ce type de couplage reste un défi majeur en synthèse organique.

D'autre part, aucune des nombreuses réactions de Suzuki décrites dans la littérature ne rapportent l'utilisation de substrats sulfonates de pyrrole. Néanmoins, quelques conditions impliquant des sulfonates ont été rapportés. L'un des premiers exemples est celui de Buchwald en 2003 sur des composés aryliques¹⁴⁴ puis hétéroaryliques en 2009.¹⁴⁵ Kwong a par la suite décrit le couplage de SM impliquant des tosylates et mésylates d'alcényle.¹⁴⁶ Zhou, lui, décrit le couplage de SM uniquement sur des tosylates de pyridine ou thiophène dans des conditions douces.¹⁴⁷

¹⁴³ a) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531. b) Giovannini, R.; Knochel, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186. c) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

¹⁴⁴ Nguyen, H. N.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11819.

¹⁴⁵ Bhayana, B.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3954.

¹⁴⁶ Wong, P. Y.; Chow, W. K.; Chung, K. H.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8328.

¹⁴⁷ Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *31*, 6248.

I.2. Optimisation des conditions réactionnelles pour le couplage entre un sulfonate de pyrrolyle et un dérivé boré.

Dans ce contexte un peu difficile et avec comme objectif la synthèse totale des composés de la famille du Rhazinilam, nous avons donc commencé à rechercher des conditions pour le couplage pallado-catalysé entre l'acide phénylboronique (PhB(OH)_2) et le dérivé pyrrolique **8a** portant un groupement tosylate en position 4 issu de notre réaction de cyclisation-migration (Schéma 82).

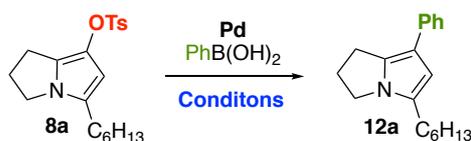
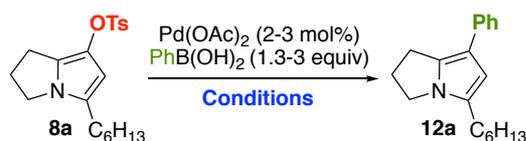


Schéma 82 : Couplage de Suzuki-Miyaura à optimiser

I.2.1. Conditions de la littérature

Le point de départ de notre optimisation du couplage de SM a été de tester les quelques conditions réactionnelles déjà décrites dans la littérature impliquant le couplage des dérivés tosylés. Une première analyse de ces conditions permet de dégager certaines tendances. L'acétate de palladium est la source de palladium la plus communément utilisée dans la littérature. Le phosphate de potassium apparaît comme étant la base de choix, même si des hydroxydes sont utilisés dans certains cas. Le solvant utilisé est très souvent un alcool et ces couplages sont décrits à des températures variables (t.a à 110 °C) avec des temps de réaction allant de 2 à 6 heures. Concernant le choix du ligand, le XPhos revient le plus souvent parmi d'autres ligands de type biarylphosphines. Ainsi, nous avons débuté par cinq conditions issues de la littérature (Tableau 5) que nous avons également réalisées à 110 °C pendant 18h.



Entrée	Ligand (mol%)	Base (eq)	Solvant	T (°C), temps	Rendement ^a (%)
1	BrettPhos (4)	K ₃ PO ₄ (3)	<i>t</i> AmylOH	110, 2h	0
2	BrettPhos (4)	K ₃ PO ₄ (3)	<i>t</i> AmylOH	110, 18h	0
3	XPhos (7)	K ₃ PO ₄ (3)	<i>t</i> BuOH	80, 6h	0
4	XPhos (7)	K ₃ PO ₄ (3)	<i>t</i> BuOH	110, 18h	0
5	CMPhos (8)	K ₃ PO ₄ (3)	<i>t</i> BuOH	50, 6h	0
6	CMPhos (8)	K ₃ PO ₄ (3)	<i>t</i> BuOH	110, 18h	0
7	XPhos (2.4)	NaOH (1.7)	<i>n</i> BuOH/H ₂ O 4:1	t.a, 2h	0
8	XPhos (2.4)	NaOH (1.7)	<i>n</i> BuOH/H ₂ O 4:1	110, 18h	7
9	XPhos (10)	K ₃ PO ₄ (2)	<i>n</i> BuOH/H ₂ O 4:1	t.a, 2h	0
10	XPhos (10)	K ₃ PO ₄ (2)	<i>n</i> BuOH/H ₂ O 4:1	110, 18h	12

^aRendement isolé

Tableau 5 : Conditions de la littérature testées pour le couplage de SM

Les conditions décrites par Buchwald^{144,145} (Tableau 5-Entrée 1-4) et Kwong¹⁴⁶ (Tableau 5-Entrée 5-6) n'ont pas permis d'obtenir le produit de couplage **12a** même après 18 heures de réaction à 110 °C et seul le produit de départ a été récupéré. Zhou¹⁴⁷ décrit différentes conditions de couplage à température ambiante avec Pd(OAc)₂ et XPhos dans un mélange *n*BuOH/H₂O en faisant uniquement varier la base. En appliquant ces conditions, nous avons observé que l'utilisation de l'hydroxyde de sodium permet d'obtenir le produit **12a** avec 7% de rendement, non pas en 2 heures à température ambiante comme décrit (Tableau 5-Entrée 7) mais en 18 heures à 110 °C (Tableau 5-Entrée 8). De façon intéressante, K₃PO₄ s'est montré légèrement plus efficace et a conduit au produit de couplage avec 12% de rendement à 110 °C (Tableau 5-Entrée 10). Les conditions de la littérature s'avèrent donc inefficace vis-à-vis de notre substrat tosylate de pyrrolyle **8a**.

1.2.2. Ligand

Comme on peut le voir dans le Tableau 5, l'un des facteurs cruciaux qui varie généralement en fonction du substrat est le ligand. Ainsi, nous avons décidé de commencer notre optimisation par le criblage de celui-ci dans les conditions du Tableau 5-Entrée 10 avec : 1 équivalent du substrat **8a** dans un mélange *n*BuOH/H₂O (4 :1) à une concentration globale de 0.1M.

En pratique, 5 mol% de Pd(OAc)₂, 10 mol% de ligand, 1.3 équivalent d'acide phénylboronique et 1 équivalent de **8a** sont pré-mélangés 10 minutes sous argon dans le mélange de solvant préalablement dégazé. La réaction est initiée par l'addition sous forme

solide de la base puis le tube scellé est placé dans un bain d'huile à 110 °C pendant 18 heures. Tout au long de l'optimisation, le couplage a été effectué selon ce même mode opératoire de pré-mélange des réactifs suivi de l'addition de la base.

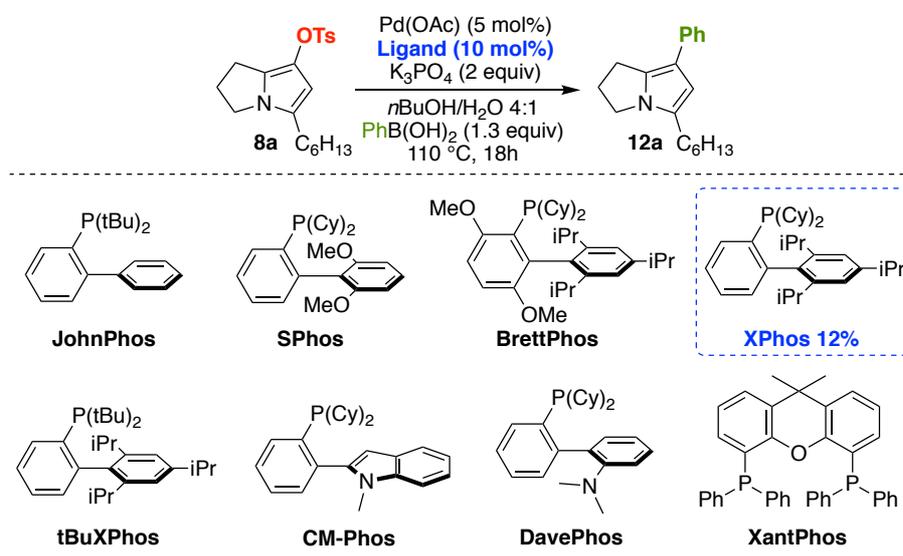


Schéma 83: Ligands criblés pour l'optimisation du couplage de SM

Les ligands utilisés pour ce type de couplage sont principalement de type Buchwald (biarylphosphines).¹⁴⁸ Nous nous sommes concentrés sur ce type de ligand ainsi qu'une diphosphine, la XantPhos pour notre couplage (Schéma 83). Quel que soit le ligand, le résultat est le même : aucun produit de couplage **12a** n'est formé et le produit de départ est récupéré. A notre grande surprise, seul XPhos permet d'obtenir le produit de couplage avec 12% de rendement (Schéma 83).

I.2.3. Catalyseur

Avant de poursuivre notre optimisation par la variation de la source de palladium, nous avons remarqué que l'augmentation du nombre d'équivalent de K_3PO_4 à 3 et de PhB(OH)_2 à 2, stœchiométrie très fréquente dans la littérature (voir Tableau 5), a permis d'augmenter sensiblement le rendement en passant de 12% à 38% avec le système catalytique $\text{Pd(OAc)}_2/\text{XPhos}$ (Tableau 6-Entrée 1). Ainsi, la suite de l'optimisation a été effectuée en conservant ces quantités.

¹⁴⁸ Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.

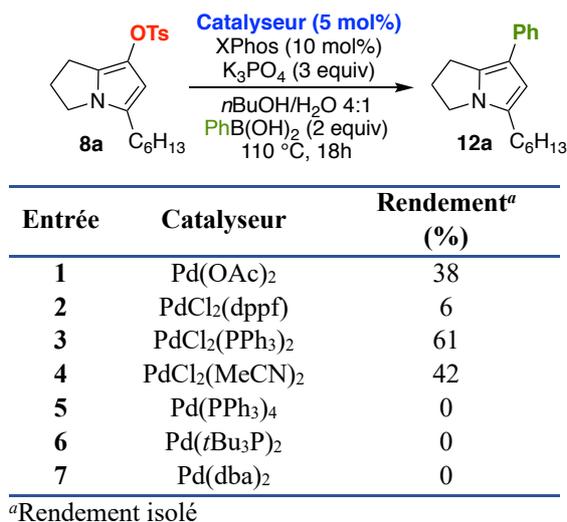


Tableau 6 : Variation de la source de palladium pour l'optimisation

Le complexe dichloro[1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]palladium (II) reste moins efficace que l'acétate de palladium avec 6% de produit de couplage **12a** (Tableau 6-Entrée 2). En revanche, les complexes dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (II) et dichlorobis(acétonitrile)palladium (II) sont plus efficaces et conduisent respectivement à 61% et 42% de produit **12a** (Tableau 6-Entrée 3-4). Les sources de palladium (0), tetrakis(triphénylphosphine)palladium, bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium¹⁴⁹ ou bis(dibenzylidèneacétone)palladium, sont inactifs dans ce couplage (Tableau 6-Entrée 5-7).

Dans l'optique d'un processus de migration de groupement sulfonyle – couplage de SM en tandem catalysé au palladium, nous avons décidé de poursuivre l'optimisation du couplage avec le catalyseur PdCl₂(MeCN)₂, même si PdCl₂(PPh₃)₂ est plus efficace. En effet, PdCl₂(MeCN)₂ est de loin le catalyseur le plus performant pour la réaction de cyclisation-migration (voir Chapitre 2-II.6). Catalyseur commun aux deux réactions, son utilisation permettrait une transformation en tandem.

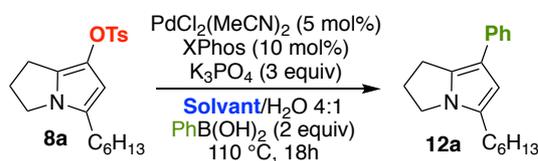
I.2.4. Solvant

Les solvants polaires ont souvent une plus grande basicité et nucléophilie que les solvants apolaires et peuvent donc se coordonner aux différentes espèces du palladium.¹⁵⁰ De ce fait, le choix du solvant est important dans les réactions de couplage catalysées au palladium. Le

¹⁴⁹ a) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. b) Lou, S.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2081.

¹⁵⁰ Proutiere, F.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8192.

criblage du solvant a montré que le *n*-butanol, choix initial, est le solvant le plus efficace pour accéder au produit de couplage **12a** (Tableau 7). De plus, on remarque que le couplage tolère très peu de solvant. Seul le 1,4-dioxane donne des résultats similaires au *n*-butanol (Tableau 7-Entrée 4 vs 1). Le THF et le DMF conduisent à de faibles rendements (Tableau 7-Entrée 2-3).



Entrée	Solvant	Rendement ^a (%)
1	<i>n</i> BuOH	42
2	THF	7
3	DMF	15 ^b
4	Dioxane	40 ^b
5	<i>t</i> BuOH	0
6	MeCN	0
7	Toluene	0
8	H ₂ O	0
9	TFE	0
10	HFIP	0

^aRendement isolé. ^bConversion. TFE = 2,2,2-Trifluoroéthanol, HFIP = hexafluoroisopropanol

Tableau 7 : Optimisation du solvant pour le couplage

Le couplage ne fonctionne pas dans le *tert*-butanol (*t*BuOH) alors que le *n*BuOH est le solvant de choix (Tableau 7-Entrée 5). Ce résultat laisse présager que le *n*BuOH en plus d'être solvant, joue un rôle primordial dans le couplage. L'acétonitrile, solvant idéal pour la réaction de cyclisation-migration (voir Chapitre 2-II.6), n'est pas compatible avec le couplage ; il en est de même pour le toluène et l'eau (Tableau 7-Entrée 6-8).¹⁵¹ Les alcools fluorés protiques et non-nucléophiles, 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) et hexafluoroisopropanol (HFIP) ayant montré des propriétés remarquables dans certaines réactions pallado-catalysées, sont inefficaces dans notre cas (Tableau 7-Entrée 9-10).¹⁵²

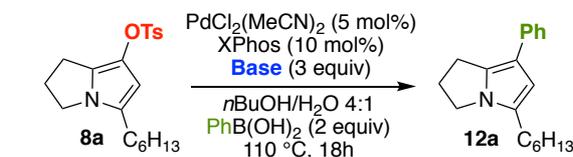
I.2.5. Base

La base joue également un rôle important dans le couplage de SM.¹⁴² Comme on l'a rappelé (cf I.1.3), elle intervient principalement dans l'étape de transmétallation par action directe sur les équilibres suivants : $\text{Pd-X} \rightleftharpoons \text{Pd-OH}$ et $\text{RB(OH)}_2 \rightleftharpoons \text{RB(OH)}_3^-$. Pour le couplage qui nous

¹⁵¹ Röhlich, C.; Wirth, A. S.; Köhler, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15485.

¹⁵² a) Dherbassy, Q.; Schwertz, G.; Chessé, M.; Hazra, C. K.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1735. b) Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 394.

intéresse, le criblage des bases a montré que les hydroxydes sont plus efficaces que les carbonates et phosphates (Tableau 8).



Entrée	Base	Rendement ^a (%)
1	K ₃ PO ₄	42
2	K ₂ CO ₃	0
3	Ag ₂ CO ₃	0
4	CsF	0
5	LiOH	63
6	NaOH	79
7	KOH	61

^aRendement isolé

Tableau 8 : Optimisation de la base

En effet, le carbonate de potassium (K₂CO₃) et le carbonate d'argent (Ag₂CO₃) ne permettent pas d'initier le couplage (Tableau 8-Entrée 2-3). Le fluorure de césium (CsF), ne conduit également pas au produit de couplage **12a**, là où les hydroxydes se révèlent très performants avec des rendements allant jusqu'à 79% avec NaOH (Tableau 8-Entrée 3-7). Ce résultat paraît étonnant car les fluorures sont connus pour jouer le même rôle que les hydroxydes.¹³⁹

I.2.6. Variation du substrat : Problème de conversion et réduction désulfonylative

Après cette optimisation, nous étions tout de même satisfait de pouvoir obtenir le produit **12a** avec un bon rendement de 79% pour ce couplage difficile. Nous avons donc décidé de faire varier le substrat dans nos conditions optimales : 5 mol% PdCl₂(MeCN)₂, 10 mol% XPhos, 3 équivalent de NaOH, 2 équivalent de PhB(OH)₂, *n*BuOH/H₂O 4 :1 (0.1M en substrat), 110 °C pendant 18 heures (Schéma 84).

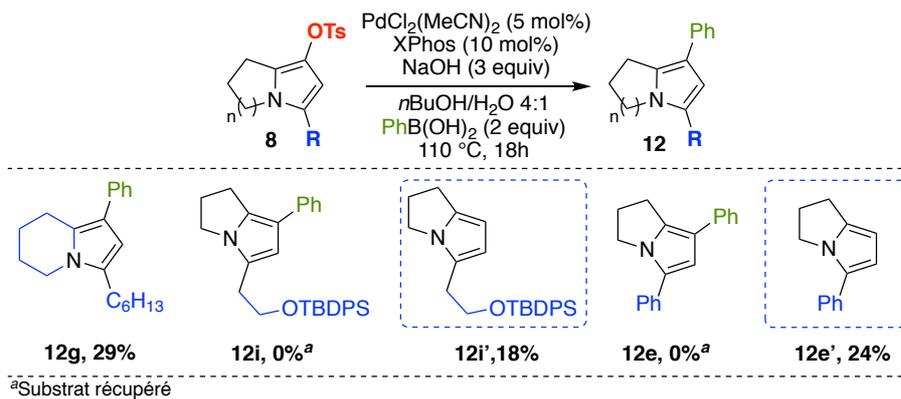


Schéma 84 : Variation du substrat

Les résultats obtenus par variation des pyrroles tosylés montrent que nos conditions sont substrat dépendantes et seulement efficaces pour le composé **8a**. En effet, l'augmentation de la taille de cycle résulte en une chute de la conversion envers le produit de couplage avec seulement 29% de rendement (Schéma 84-**12g**). Le changement de la chaîne latérale par une chaîne fonctionnalisée (OTBDPS) ou par un groupement phényle s'est avéré encore plus problématique avec une absence de produit de couplage pour des conversions de l'ordre de 50% (Schéma 84-**12i-12e**). Dans ces deux cas, un sous-produit issu de la réduction désulfonylative a été isolé respectivement à hauteur de 18% et 24% (Schéma 84-**12i'-12e'**). A noter que, tout au long de l'optimisation, ce sous-produit avait été observé dans quasiment toutes les expériences conduites avec le substrat **8a** mais seulement sous forme de trace (jusqu'à 5% de rendement au maximum). L'apparition en quantité non négligeable du produit de réduction désulfonylative selon le substrat indique que deux processus sont en compétition durant le couplage de SM. La formation du produit de réduction désulfonylative requière l'addition oxydante dans la liaison C-OTs. Cela indique que cette étape normalement difficile a bien lieu dans nos conditions et que le problème limitant le couplage provient des étapes suivantes notamment la transméallation.

La formation du produit de réduction désulfonylative nécessite la génération *in situ* d'une espèce hydruure de palladium Pd-H. L'origine de cette espèce peut s'expliquer par la présence de butanol selon le mécanisme proposé dans le Schéma 85.

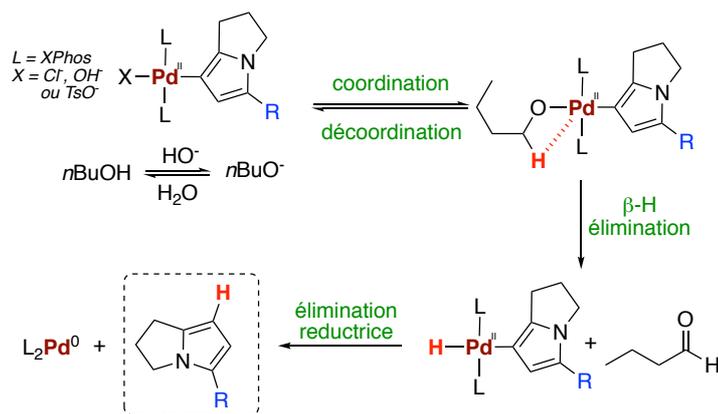


Schéma 85 : Mécanisme proposé pour la réduction désulfonylative

Le butanolate, produit à partir du solvant dans les conditions basiques utilisées, se coordonnerait au complexe de palladium (II) issu de l'addition oxydante. La présence d'hydrogène en α du butanol permet d'effectuer une étape de β -H élimination et donc de générer un complexe hydruropalladium. Cette étape s'accompagnerait de la formation de butanal, or celui-ci est bien observé sous forme de trace sur la RMN des bruts réactionnels (voir plus loin partie I.3). Le complexe hydruropalladium est donc vraisemblablement à l'origine du produit de réduction désulfonylative après élimination réductrice (Schéma 85). Ce processus est donc en compétition avec l'étape de transmétallation qui conduit au produit de couplage souhaité.

Sachant que plusieurs équilibres, contrôlés principalement par la base, entrent en jeu dans l'étape de transmétallation (voir Schéma 77), nous avons décidé d'étudier son influence plus en détails.

1.2.7. Influence de la base : quantité, nature du cation et concentration

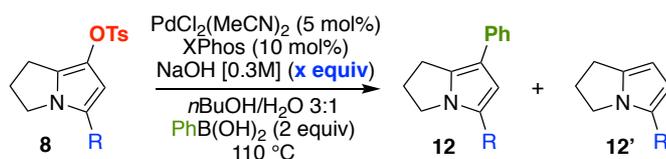
1.2.7.1. Quantité d'hydroxyde de sodium

L'un des équilibres influençant l'étape de transmétallation en présence d'ions hydroxyde (OH^-) concerne l'acide boronique : $\text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{PhB}(\text{OH})_3^-$. En effet, la forme anionique $\text{B}(\text{OH})_3^-$ (boronate) est inactive vis-à-vis de la transmétallation. Seule la forme neutre permet la transmétallation avec le complexe hydroxopalladium Pd-OH. Or, les conditions optimales obtenues pour le couplage de **8a** ont été établies avec 3 équivalents d'hydroxyde de sodium dans le milieu (Tableau 8). Dans ces conditions, l'équilibre acide boronique/boronate devrait être déplacé vers la forme boronate, non réactive.

De plus, dans notre cas, un équilibre additionnel doit être pris en compte, celui du butanol avec le butanolate : $n\text{BuOH} + \text{OH}^- \rightleftharpoons n\text{BuO}^- + \text{H}_2\text{O}$. Une quantité élevée de NaOH favorise une concentration plus importante de butanolate de sodium dans le milieu réactionnel. Or, celui-ci conduit à la réduction du substrat et non au couplage (I.2.6; Schéma 84).

Afin de remédier à ces problèmes, il apparaît donc judicieux d'ajuster le nombre d'équivalents de NaOH, spécialement pour les cas problématiques **8e** et **8i** (Tableau 9).

Dans le but de déplacer les équilibres en faveur du couplage et d'avoir un ratio $\text{OH}^-/\text{B}(\text{OH})_2$ inférieur à 1 comme décrit par Jutand¹³⁹, nous avons décidé d'utiliser 1 équivalent de NaOH plutôt que 3. De plus, afin d'être plus précis sur la quantité de base introduite et de faciliter la mise en œuvre de l'expérience, une solution aqueuse de soude à 0.3M a été préparée. La concentration du composé **8** dans le butanol a été fixée à 0.1M et donc dans ce nouveau cas de figure, le ratio $n\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ est de 3:1 (Tableau 9).



Entrée	R	equiv NaOH	Ratio $n\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$	Temps (h)	Rendement ^a (%)		
					8	12	12'
1	Ph (8e)	1	3:1	4	0	91	trace
2	(CH ₂) ₂ OTBDPS (8i)	1	3:1	4	20	60	trace
3	C ₆ H ₁₃ (8a)	1	3:1	18	23	59	trace
4	Ph (8e)	3	3:1	18	11 ^b	40 ^b	49 ^b
5	Ph (8e)	3 [1.5M]	4:1	18	44	0	24

^aRendement isolé. ^bRatio RMN

Tableau 9 : Variation du nombre d'équivalent de NaOH sur différents substrats

Dans cette nouvelle configuration, l'utilisation d'un équivalent de NaOH à 0.3M a permis d'obtenir les produits de couplage **12e** et **12i** en seulement 4 heures avec des rendements respectifs de 91% et 60% (Tableau 9-Entrée 1-2). Dans les deux cas, le produit de réduction désulfonylative a été observé sous forme de trace (Tableau 9-Entrée 1-2), alors qu'il était le seul produit isolé précédemment (Schéma 84). Concernant notre substrat d'optimisation **8a**, la réaction avec 1 équivalent de NaOH permet d'isoler 59% de produit de couplage **12a** (Tableau 9-Entrée 3). Avec 3 équivalents de NaOH, ce produit de couplage avait été isolé avec 79% de rendement alors que les produits **12e** et **12i** n'avaient pas été observés. Ainsi, dans ces cas, avec

un équivalent d'hydroxyde, la transmétallation semble être favorisée au détriment du processus de réduction désulfonylative.

L'expérience conduite avec 3 équivalents de NaOH à 0.3M en maintenant un ratio $n\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 conduit au produit de couplage **12e** avec 40% de rendement et 49% de produit de réduction désulfonylative **12e'** (Tableau 9-Entrée 4). Or, préalablement, avec 3 équivalents de NaOH à 1.5M, seul le produit **12e'** avait été isolé avec 24% de rendement (Tableau 9-Entrée 5). D'après ces résultats, la concentration de la solution aqueuse de base semble donc avoir une influence sur la transmétallation.

1.2.7.2. Cation ammonium

L'équilibre entre le complexe Pd-OH et la forme complexée avec le cation de la base influence également la transmétallation (Schéma 86).

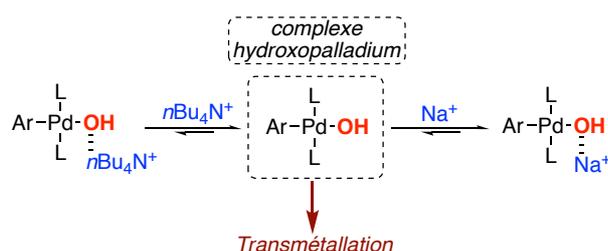
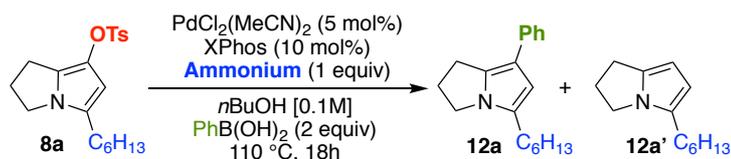


Schéma 86 : Complexation du cation avec le complexe hydroxopalladium

Cette complexation s'accompagne de la diminution *in situ* de la concentration en complexe Pd-OH, actif en transmétallation. Comme la forme complexée est inefficace dans l'étape de transmétallation, cette dernière est ralentie et défavorisée (Schéma 86). La force de complexation dépend de la nature du cation. Jutand a démontré que la complexation est maximale avec le cation Na^+ et minimale avec les ammoniums.¹³⁹ Afin de favoriser la forme Pd-OH et d'avantager la transmétallation au dépend du processus de réduction désulfonylative, nous avons décidé de conduire le couplage en utilisant des cations de type ammonium (Tableau 10).



Entrée	Ammonium	Rendement ^a (%)		
		8a	12a	12a'
1	TBAOH [1.5M]	45 ^b	38 ^b	13 ^b
2	TEAOH [1.4M]	19 ^b	46 ^b	35 ^b
3	TEAOH [0.3M]	54	48	trace
4	TBAOH [0.3M]	0	85	trace

^aRendement isolé. ^bRatio RMN. TBAOH = hydroxyde de tétrabutylammonium, TEAOH = hydroxyde de tétraéthylammonium

Tableau 10 : Test du couplage avec ammonium

L'utilisation d'un équivalent des solutions aqueuses commerciales d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 1.5M (TBAOH) et d'hydroxyde de tétraéthylammonium à 1.4M (TEAOH) a conduit au produit de couplage **12a** à hauteur de 46% de conversion et jusqu'à 35% du produit de réduction désulfonylative **12a'** avec TEAOH (Tableau 10-Entrée 1-2). La dilution à 0.3M de la solution commerciale de TEAOH réduit très fortement la formation de **12a'** mais sans pour autant augmenter la conversion vers le produit de couplage **12a** (Tableau 10-Entrée 3). En revanche, TBAOH à 0.3M conduit à 100% de conversion vers le produit de couplage et a permis d'isoler le produit **12a** avec 85% de rendement (Tableau 10-Entrée 4). A même concentration, TBAOH permet d'obtenir le produit de couplage avec un meilleur rendement que NaOH (Tableau 9-Entrée 4) en supprimant pratiquement toute trace de produit de réduction désulfonylative. Cela fait du TBAOH à 0.3M dans l'eau, la base de choix pour notre couplage.

Ces résultats confirment que le cation de la base influence fortement la transmétallation par complexation au complexe Pd-OH (Tableau 10). De plus, on remarque que la conversion en produit de réduction désulfonylative varie fortement en fonction de la concentration de la solution de base (Tableau 10). Celle-ci semble avoir un impact crucial sur la bonne marche du couplage de SM et devient de ce fait notre prochain paramètre à évaluer.

1.2.7.3. Étude de l'influence de la concentration de la base

Afin d'étudier l'influence de la concentration de la solution de base sur notre couplage de SM, nous avons conduit les réactions en préparant des solutions aqueuses de base à différentes concentrations (Figure 6 et Figure 7). L'étude a été réalisée avec NaOH puis TBAOH dans les conditions suivantes : 1 équivalent d'une solution aqueuse de base à concentration variable et

une concentration fixe en substrat **8a** dans le butanol à 0.1M. Dans ces conditions, le ratio $n\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ varie avec la plus ou moins grande dilution de la base ajoutée.

La variation de la concentration de la solution aqueuse de NaOH de 5M à 0.1M démontre que celle-ci dirige la réaction soit vers le produit de couplage **12a** soit vers le produit de réduction désulfonylative **12a'** (Figure 6).

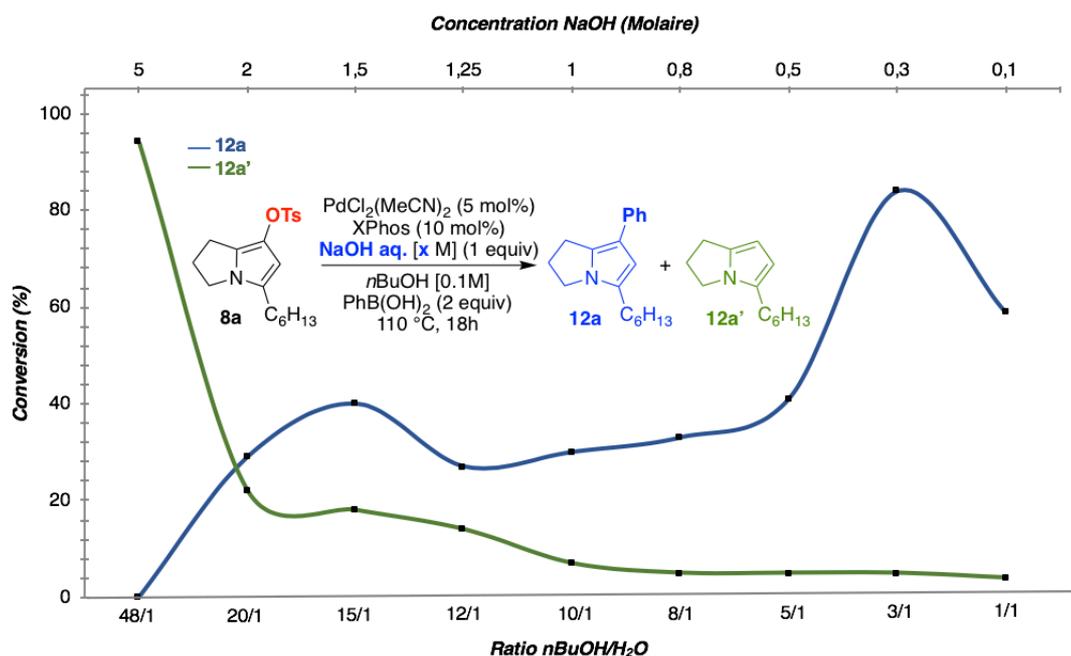


Figure 6 : Variation de la concentration en NaOH

En effet, à une concentration 5M, seul le produit de réduction désulfonylative **12a'** est obtenu. Dans l'intervalle de concentration allant de 2M à 0.5M, la conversion vers le produit de couplage **12a** varie entre 30% et 40%. Or, dans ce même intervalle, la formation du produit **12a'** diminue de 20% à 7% avec la diminution de la concentration. On remarque un maximum de formation du produit souhaité **12a** à 0.3M, là où le produit **12a'** est observé sous forme de trace. La dilution à 0.1M de la concentration diminue globalement la conversion, mais le produit souhaité **12a** reste très majoritaire (Figure 6).

Cette étude a permis de distinguer trois zones de concentration (Figure 7) : une première zone (Zone 1) à 5M où seul le produit de réduction désulfonylative **12a'** est obtenu ; une seconde zone (Zone 2) entre 2M et 0.5M où le produit **12a'** diminue selon la concentration ; une troisième zone (Zone 3) à 0.3M où seul le produit de couplage de **12a** est obtenu.

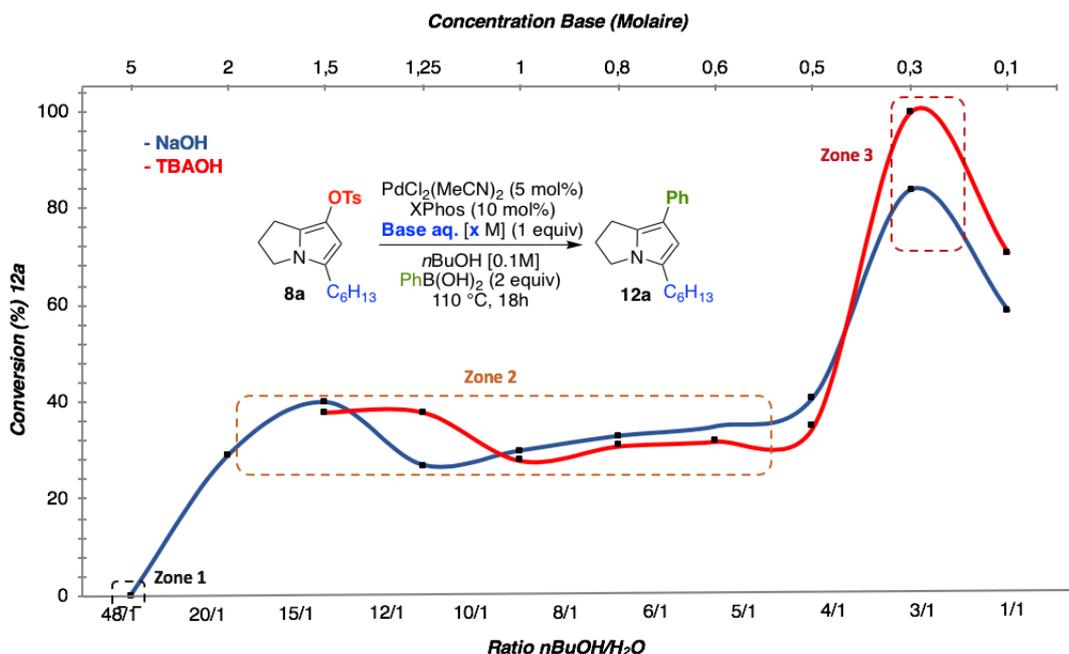


Figure 7 : Influence de la concentration de la base

La même tendance est respectée lorsque l'on fait varier la concentration en TBAOH. On remarque tout de même que la conversion en produit de couplage **12a** est plus grande à 0,3M et 0,1M qu'avec NaOH. Le tétrabutylammonium, en plus d'être non coordonnant (Schéma 86), est aussi un agent de transfert de phase. Il pourrait donc jouer ce rôle en facilitant les transferts entre les phases organiques (*n*BuOH) et aqueuse (H₂O), ce qui pourrait expliquer son efficacité supérieure au sodium. La base optimale pour notre couplage est le TBAOH à une concentration optimale de 0,3M.

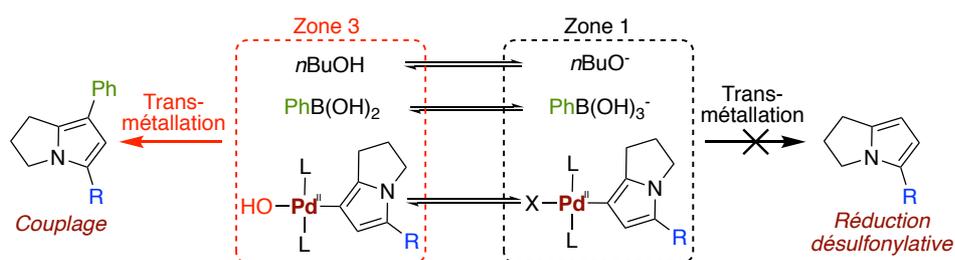


Schéma 87 : Équilibres favorisés selon la zone de concentration en base

A haute concentration (Zone 1), les équilibres seraient déplacés vers les formes anioniques $n\text{BuO}^-$ et $\text{PhB}(\text{OH})_3^-$, inefficace vis-à-vis de la transmétalement. De plus, l'ion hydroxyde est consommé et le complexe hydroxopalladium ne se forme donc pas. La transmétalement est donc inhibée et la réaction conduit uniquement au produit de réduction désulfonylative (Schéma 87). Plus on diminue la concentration, plus les équilibres sont déplacés vers les formes neutres, expliquant la diminution du produit de réduction désulfonylative dans la zone 2. Cependant,

dans cette même zone, la conversion vers le produit de couplage n'augmente pas, mais varie entre 30% et 40%. Dans la zone optimale (Zone 3), la formation du complexe Pd-OH est favorisée, facilitant la transmétallation conduisant au produit de couplage (Schéma 87). A haute dilution (0.1M), la formation du complexe Pd-OH peut être ralentie, expliquant l'abaissement de la conversion vers le produit de couplage (Figure 7).

L'optimisation de l'ensemble des facteurs contrôlés par la base (quantité, nature du cation, concentration) a permis de favoriser la transmétallation en dirigeant la réaction vers le produit de couplage souhaité avec de meilleurs rendements et de façon plus générale.

1.2.7.1. Nature du dérivé boré

A ce stade de l'optimisation, un dernier paramètre pouvant influencer la transmétallation n'a pas été vérifié. Il s'agit de la nature du dérivé boré (Schéma 88). En effet, le choix du réactif boré employé dans le couplage de SM est important.¹⁵³ Nous avons donc aussi examiné ce facteur. La variation du dérivé boré a sans ambiguïté montré que l'acide phénylboronique reste le réactif le plus efficace comparé aux esters de boronates et au trifluoroborate de potassium (Schéma 88).

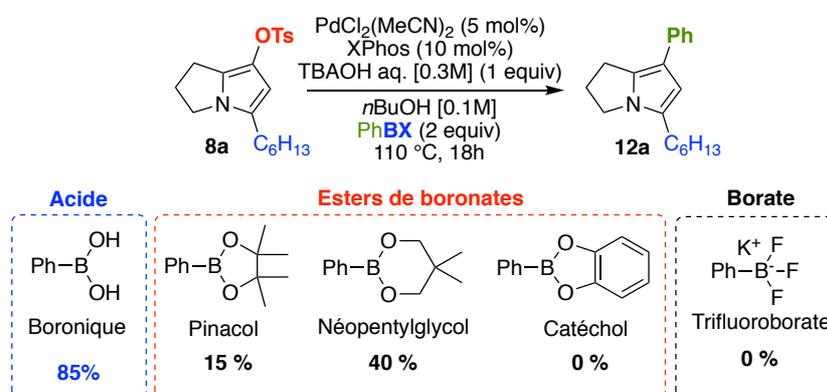


Schéma 88 : Variation du dérivé boré

En effet, parmi les esters de boronates, l'ester de pinacol (15% conversion) et de néopentylglycol (40% conversion) conduisent au produit **12a** avec des conversions faibles alors que l'ester de catécholborane ne réagit pas. Le trifluoroborate de potassium est également inefficace avec 0% de conversion (Schéma 88).

¹⁵³ Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 412.

I.2.8. Problème récurrent : la faible conversion

Après cette longue optimisation, les conditions idéales de couplage obtenues sont les suivantes : 5 mol% PdCl₂(MeCN)₂, 10 mol% XPhos, 1 équivalent de TBAOH à 0.3M dans l'eau, 2 équivalent de PhB(OH)₂, *n*BuOH 0.1M en substrat, 110 °C pendant 18 heures.



Schéma 89 : Faibles conversions observées par variation du substrat de couplage

Malheureusement et encore une fois, lorsque l'on fait varier le substrat dans nos conditions optimisées, le produit de couplage est obtenu avec de faibles conversions variant entre 35% et 50% (Schéma 89). Aux problèmes de faibles conversions, s'ajoutent parfois des soucis de reproductibilité. Les couplages effectués par différents opérateurs n'ont pas permis de surmonter ces problèmes, éliminant le facteur « expérimentateur ». Les différentes techniques de dégazages (azote, argon, à froid, temps variable) du butanol et de la solution aqueuse de TBAOH n'améliorent pas les conversions. La modification de l'ordre d'addition des différents réactifs, l'augmentation de la charge catalytique (jusqu'à 20 mol%), l'utilisation des micro-ondes et des temps de réactions prolongées (48h) ne permettent pas de dépasser les faibles conversions. L'addition un à un d'une nouvelle quantité de réactif (palladium, ligand, acide boronique, base) ou même l'addition du pré-mélange sur une réaction ayant atteint un seuil de conversion, n'améliore pas les choses.

De plus, nos substrats et produits peuvent être de bons ligands pour le palladium et donc limiter les conversions en empoisonnant le catalyseur.¹⁵⁴ Face à ce problème récurrent, nous avons décidé d'étudier la réaction par RMN du phosphore toujours en basant notre réflexion sur le mécanisme proposé par Jutand (Schéma 77).

¹⁵⁴ Strotman, N. A.; Soumeillant, M. C.; Zhu, K.; Markwalter, C. E.; Wei, C. S.; Hsiao, Y.; Eastgate, M. D. *J. Org. Chem.* **2018**. doi: 10.1021/acs.joc.8b02214.

I.2.9. RMN du ^{31}P du pré-mélange

L'étude du pré-mélange (mélange de tous les réactifs excepté la base) a été effectuée à température ambiante et à 40 °C pendant 20 minutes en prélevant 0.3 mL du mélange à différents temps (5 min, 10 min, 20 min) complété par 0.1 mL de solvant deutéré CDCl_3 (Figure 8).

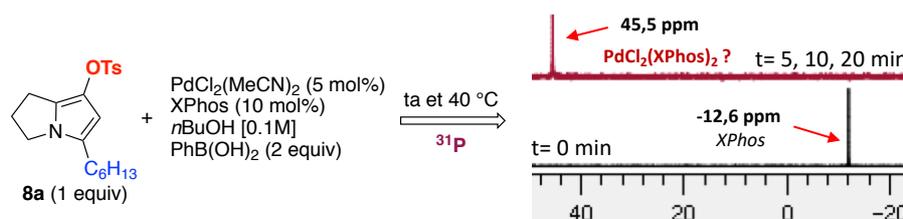


Figure 8 : Suivi par RMN ^{31}P du pré-mélange à température ambiante et 40 °C

Le suivi du pré-mélange a montré l'apparition au bout de 5 minutes à t.a et à 40 °C d'un unique signal à 45.5 ppm et la disparition du signal du XPhos situé à -12.6 ppm. Au bout de 20 minutes, aucune évolution du système n'est observée. Aucun signal pouvant correspondre à l'oxyde de XPhos (CDCl_3 : 44.1 ppm ; $n\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$: 48.2 ppm)¹⁴⁷ n'est présent. Cela indique que la phosphine XPhos n'est pas l'agent réducteur du palladium (II) en palladium (0). Dans ce cas, l'espèce correspondant au signal à 45.5 ppm ne peut qu'être le complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ formé par coordination du XPhos au centre métallique. Afin de confirmer cette hypothèse nous avons décidé d'effectuer la synthèse du complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$.

I.2.10. Complexes dichlorodiphosphine palladium

I.2.10.1. Synthèse des complexes $\text{PdCl}_2(\text{L})_2$

On tient à remercier le Dr. Pierre de Frémont, chargé de recherche dans le laboratoire SRCO, pour avoir résolu les structures RX des cristaux que nous lui avons fournis.

La synthèse du complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ a été réalisée en 30 minutes dans l'acétonitrile à 80 °C par mélange d'un équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ et de deux équivalents de XPhos. Le complexe a été isolé avec 95% de rendement par simple filtration et lavage à l'acétonitrile du précipité jaune résultant.

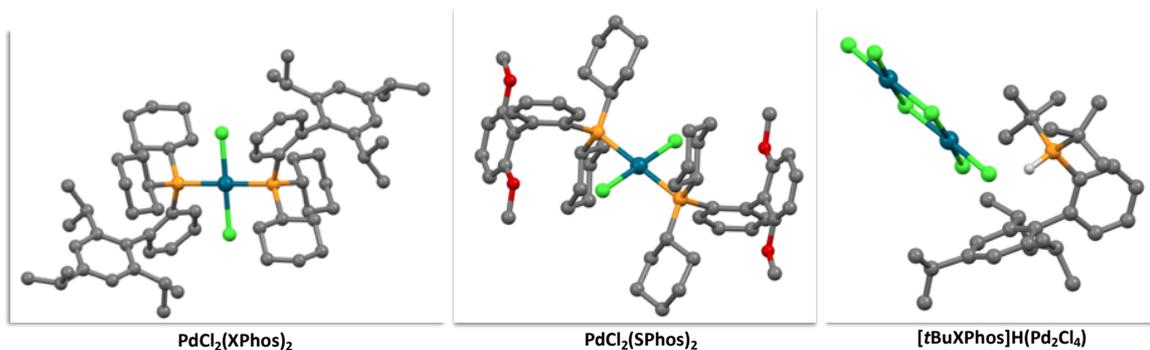
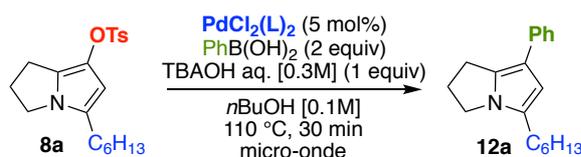


Figure 9 : Structure DRX des complexes $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ et $\text{PdCl}_2(\text{SPhos})_2$

La structure du complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ a été confirmée par diffraction des rayons X (DRX) (Figure 9). La RMN ^{31}P de ce complexe a ainsi permis de confirmer que le signal à 45.5 ppm observé lors de l'étude du pré-mélange (Figure 8) correspond bien au complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$. Par souci de comparaison, le complexe $\text{PdCl}_2(\text{SPhos})_2$ a été préparé selon le même opératoire que $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ (Figure 9). Dans ces mêmes conditions, l'utilisation du ligand *t*BuXPhos, n'a pas permis d'isoler le complexe correspondant et seul le phosphonium a été obtenu (Figure 9).

1.2.10.2. Évaluation de ces complexes en catalyse

Nous avons voulu vérifier la réactivité de ces complexes dans le couplage de SM qui nous intéresse.



Entrée	Complexe	Conversion (%)	Rendement ^a (%)
1	$\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$	100	86 ^b
2	$\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$	100	87
3	$\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$	90	70 ^c
4	$\text{PdCl}_2(\text{SPhos})_2$	55	16
5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	0	0
6	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{XPhos}$ (10 mol%)	100	79

^aRendement isolé. ^bRéaction conduit dans un bain d'huile pendant 18h. ^cTBAOH remplacé par NaOH

Tableau 11 : Couplage avec précatalyseurs de type $\text{PdCl}_2(\text{L})_2$

Le couplage réalisé à partir de notre substrat modèle en utilisant directement le complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ dans les conditions précédemment optimisées et a permis d'isoler le produit de couplage **12a** en 18 heures avec 86% de rendement (Tableau 11-Entrée 1). Afin de réduire le

temps de réaction, la même réaction a été réalisée aux micro-ondes, ce qui a conduit en seulement 30 minutes au produit **12a** avec 87% de rendement (Tableau 11-Entrée 2). La soude s'est encore une fois avérée moins efficace que l'hydroxyde de tétrabutylammonium (Tableau 11-Entrée 3). Les tests de couplage aux micro-ondes avec d'autres substrats en utilisant le précatalyseur PdCl₂(XPhos)₂ ont permis d'obtenir des conversions complètes de manière reproductible.

Le couplage avec le complexe PdCl₂(SPhos)₂ a permis d'isoler le produit **12a** avec un faible rendement de 16% (Tableau 11-Entrée 4). L'utilisation du complexe PdCl₂(PPh₃)₂ disponible au laboratoire s'est avéré inefficace (Tableau 11-Entrée 5), tandis que le même couplage en présence de 10 mol% de XPhos permet d'obtenir le produit **12a** avec 79% de rendement (Tableau 11-Entrée 6). Cela indique encore une fois que le ligand XPhos est nécessaire pour effectuer le couplage de SM de manière efficace (Tableau 11-Entrée 1).

L'utilisation des précatalyseurs, c'est à dire des complexes préformés contenant tous les constituants nécessaires à promouvoir la catalyse, ont déjà démontrés leurs efficacités lors des couplages de Suzuki et Sonogashira difficiles.¹⁵⁵ En effet, comparé aux catalyseurs formés *in situ*, les précatalyseurs sont plus robustes, plus stables et augmente la reproductibilité ainsi que l'efficacité des réactions comme le démontrent nos résultats.¹⁵⁶

Finalement, après ce long travail d'optimisation, des conditions de couplages efficaces ont été mises en place, notamment par l'utilisation du complexe PdCl₂(XPhos)₂. Afin de généraliser ce couplage sans précédent, nous avons décidé d'en étudier le champ d'application.

1.2.11. Champ d'application du couplage de Suzuki

1.2.11.1. Substrats sulfonate de 2,3-dihydropyrrolizine

Les conditions obtenues après une large optimisation du couplage de SM sont dorénavant les suivantes (Schéma 90) : 5 mol% PdCl₂(XPhos)₂, 1 équivalent de TBAOH à 0.3M, 2 équivalent de PhB(OH)₂, *n*BuOH à 0.1M en substrat, 30 minutes à 110 °C au micro-onde. Nous

¹⁵⁵ a) Kinzel, T.; Zhang, Y. Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073. b) Yang, Y.; Lim, J. F. Y.; Chew, X.; Robins, E. G.; Johannes, C. W.; Lim, Y. H.; Jong, H. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3501.

¹⁵⁶ Kashin, A. S.; Ananikov, V. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11117.

avons ensuite vérifié la généralité de ces conditions avec divers substrats de type sulfonate et différents acides boroniques.

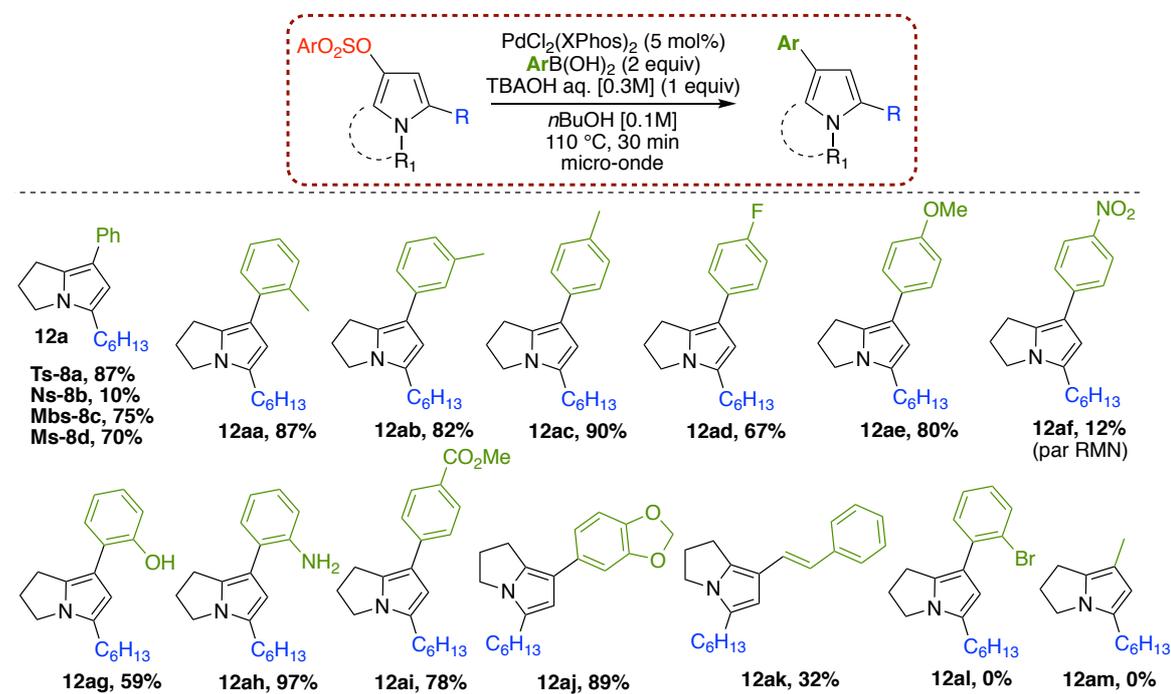


Schéma 90 : Variation de l'acide boronique lors du couplage avec les sulfonates de 2,3-dihydropyrrolizine

De façon intéressante, les conditions optimisées permettent d'effectuer le couplage de l'acide phénylboronique avec divers groupements sulfonates tels que le *para*-méthoxybenzènesulfonyle (Mbs) (75%) et le méthanesulfonyle (Ms) (70%) (Schéma 90). Par contre, le groupement nosylate (Ns) **8b** conduit à seulement 10% de produit **12a** avec récupération du pyrrole dénosylé.

Les réactions effectuées par variation de l'acide boronique sur le substrat **8a** permettent d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements (Schéma 90). Le couplage avec l'acide tolylboronique substitué en position *ortho*, *mé*ta et *para* conduit au produit souhaité avec des rendements allant jusqu'à 90% (**12aa**, **12ab**, **12ac**). Les acides boroniques déficients (**12ad**) et riches (**12ae**) en électrons sont parfaitement compatibles. Cependant, la substitution par un groupement nitro très électroattracteur (**12af**) conduit à un faible rendement de 12%. Les fonctions phénol (**12ag**) et aniline (**12ah**) sont-elles aussi tout à fait compatibles, sans groupe protecteur, et les produits de couplage sont obtenus avec de très bons rendements allant jusqu'à 97%. De plus, le couplage des acides boroniques portant un ester méthylique (**12ai**), un

benzodioxole (**12aj**) ou un styrène (**12ak**), conduit aux produits attendus avec des rendements respectifs de 78%, 89% et 32%.

Ces résultats montrent que les conditions optimisées sont finalement compatibles avec une grande variété de groupements fonctionnels. Par contre, la substitution par un brome en position *ortho* (**12al**) ou l'utilisation d'un acide alkylboronique (**12am**) ne conduisent pas aux produits de couplage attendus.

L'étude des possibilités du couplage de SM a été poursuivie en faisant varier la nature des substrats bicycliques (Schéma 91).

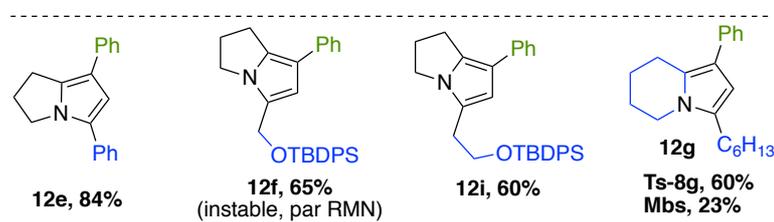


Schéma 91 : Variation de la chaîne latérale et taille de cycle

La modification de la chaîne latérale par un groupement phényle (**12e**) et par des chaînes fonctionnalisées $(-CH_2)_n$ OTBDPS (**12f**, **12i**) est bien tolérée et conduit aux produits de couplage voulus avec des rendements allant à 60% à 84%. De plus, le produit 5,6,7,8-tétrahydroindolizine **12g** issu de la modification de la taille de cycle est obtenue avec 60% de rendement au départ du tosylate **8g** et 23% avec à partir d'un Mbs.

L'augmentation de la taille de cycle semble ainsi conduire au produit de couplage avec des rendements plus faibles comparés à ceux issus de cycle à 5 (Schéma 90-**12a**).

1.2.11.2. Substrats sulfonates de pyrrole

Le couplage a également été testé sur des substrats de type sulfonate de pyrrole et ce, avec notamment des acides boroniques hétéroaromatiques (Schéma 92).

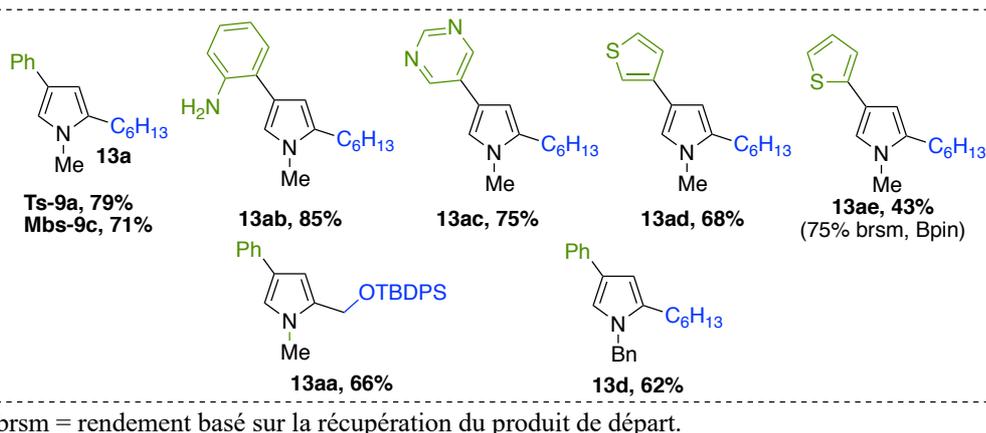
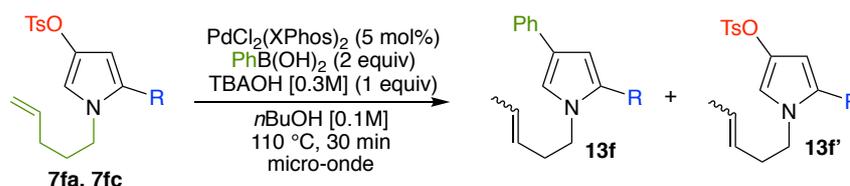


Schéma 92 : Couplage de SM avec des sulfonates de pyrroles

En série *N*-méthyle pyrrole, le couplage de **9a** avec l'acide phénylboronique permet d'obtenir le produit **13a** avec 79% de rendement. Le meilleur rendement de 85% est obtenu encore une fois avec l'ortho-aniline (**13ab**). Il est à noter que l'efficacité du couplage entre les sulfonates de pyrrole et l'acide 2-aminophénylboronique est très encourageant pour la synthèse totale des composés de la famille du Rhazinilam. Le couplage difficile avec les hétérocycles de type pyrimidine (**13ac**) et thiophène (**13ad**, **13ae**) s'avère très efficace avec des rendements allant jusqu'à 75%. La modification de chaîne latérale par un bras fonctionnalisé (**13aa**) ou encore la substitution de l'azote avec un groupement benzyle (**13d**) permettent d'accéder aux produits de couplage correspondants avec des rendements similaires.

Lorsque l'azote est substitué par un alcène en bout de chaîne (4-pentényl), le couplage avec l'acide phénylboronique résulte en l'isomérisation de l'alcène (Tableau 12).



Entrée	R	13f		13f'
		Rendement (%)	E/Z	Rendement (%)
1	CH ₂ OBn	52	1.5/1	40
2	H	40	1.5/1	37

Tableau 12 : Réaction de SM avec tosylate de pyrrolyle portant un alcène terminal

Dans le cas des deux substrats **7fa** et **7fc**, le couplage conduit aux produits attendus à hauteur de 52% de rendement, mais isomérisés avec un ratio E/Z de 1.5 :1. Le produit de départ est également isomérisé et récupéré à hauteur de 40%. Cette isomérisation de l'alcène peut s'expliquer par la formation d'un complexe π -allylpalladium.

L'étude de l'étendue du couplage de SM a démontré que les conditions optimisées permettent le couplage entre des substrats de type sulfonate de pyrroyle hautement fonctionnalisés et des acides boroniques hétéroaromatiques de manière très efficace.

I.2.11.3. Substrats de type aryle/hétéroaryle : synthèse de la Dubamine

Afin de démontrer la polyvalence des conditions de couplage de SM développées, la réaction a été aussi effectuée sur des substrats de type aryle et hétéroaryle, plus facile d'accès.

Premièrement, nous avons vérifié la compatibilité des conditions de couplages avec d'autres partenaires que des sulfonates mais aussi d'autres dérivés borés (Schéma 93).

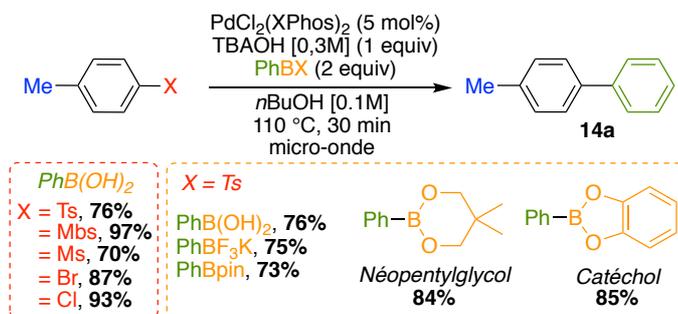


Schéma 93 : Couplage de SM par variation du partenaire et la nature de dérivé boré

Le produit **14a** peut être obtenu de manière très efficace par couplage entre des partenaires sulfonylés ou halogénés avec l'acide phénylboronique. Le couplage impliquant des substrats chlorés sont très souvent difficiles à réaliser. Dans notre cas, le partenaire chloré conduit au produit **14a** avec 93% de rendement. De plus, d'autres réactifs borés peuvent être utilisés dans nos conditions tels que le trifluoroborate de potassium, le pinacol, le néopentylglycol ou encore l'ester de catécholborane. Les conditions optimisées pour le couplage de SM semblent être donc très générales.

La variation de l'acide boronique montre qu'il est également possible d'effectuer le couplage de SM sur des substrats de type aryle tosylate avec des rendements souvent supérieurs à 90% (Schéma 94).

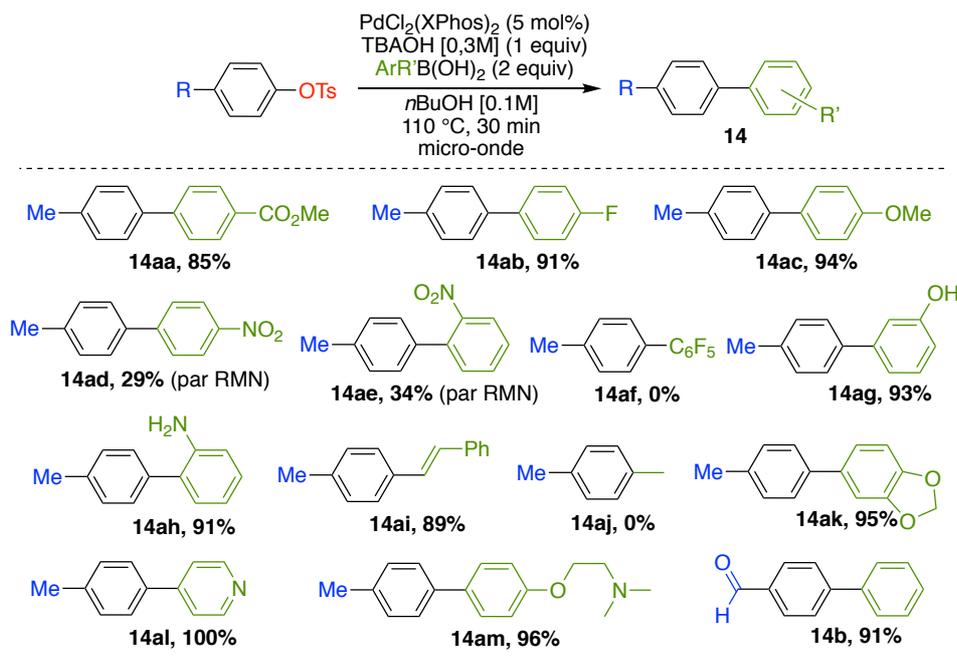


Schéma 94 : Étendue du couplage de SM avec des substrats tosylés de type aryle

Sans trop s'attarder sur l'étendue présenté sur le Schéma 94, il est tout de même important de souligner que le couplage est compatible avec de nombreuses fonctions, tels qu'une pyridine (**14al**), une chaîne portant une amine tertiaire (**14am**) ou encore une fonction aldéhyde (**14b**).

Finalement, nous avons appliqué nos conditions de couplage à la synthèse d'un alcaloïde naturel, la dubamine, agent antiviral efficace contre les rhumes (Schéma 95).¹⁵⁷

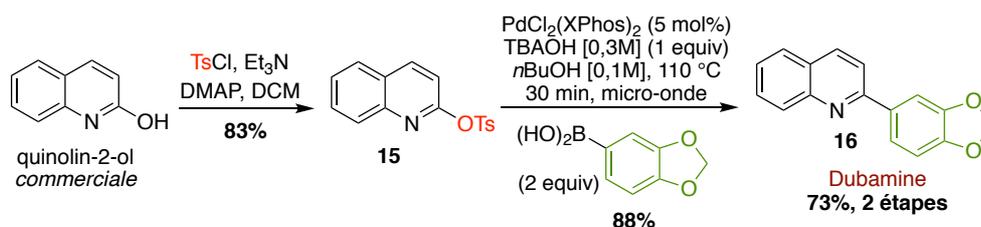


Schéma 95 : Synthèse de la Dubamine par couplage de Suzuki

La dubamine a été obtenue en 2 étapes avec 73% de rendement par tosylation du quinolin-2-ol (**15**), suivie du couplage avec l'acide 5-(1,3-benzodioxolyl)boronique (**16**) (Schéma 95). Cette synthèse est plus efficace que celle effectuée préalablement au laboratoire en version nosylate (59% de rendement global).¹⁵⁸

¹⁵⁷ Brossi Arnold, *The Alkaloids : Chemistry and Pharmacology*, Academic Press, San Diego, 1988.

¹⁵⁸ Dikova, A.; Cheval, N.; Blanc, A.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1960.

I.2.11.4. Bilan

L'étude du champ d'application du couplage de SM sur les substrats sulfonates de 2,3-dihydropyrrolizine, de pyrrolyle ou d'aryle/hétéroaryle montre que les conditions développées sont très générales et compatibles avec divers partenaires. De plus, l'étendue du couplage de SM démontre que les conditions développées sont robustes, efficaces, polyvalentes et reproductibles. Elles permettent d'effectuer le couplage avec des substrats difficiles dont il n'existe aucun exemple dans la littérature jusqu'à présent. Afin de mieux comprendre le déroulement de ce couplage dans nos conditions, une étude mécanistique a été conduite.

I.3. Études Mécanistiques

I.3.1. Mécanisme de réduction du complexe PdCl₂(XPhos)₂

En parallèle des nouveaux essais précédemment résumés, nous avons cherché à mieux comprendre ce qui se passe lors du couplage de tosylates avec des acide boroniques. Pour ce faire, nous avons étudié dans le détail (RMN, spectrométrie de masse) les transformations qui interviennent lors de ce couplage.

Après avoir montré la formation *in situ* du PdCl₂(XPhos)₂ par RMN ³¹P (I.2.9, Figure 8), nous avons suivi par RMN ³¹P l'évolution de ce complexe PdCl₂(XPhos)₂ en présence de base (Figure 10). Ce suivi a été effectué avec une solution aqueuse de TBAOH à 0.3M et avec du NaOH. Les résultats se sont avérés identiques dans les deux cas.

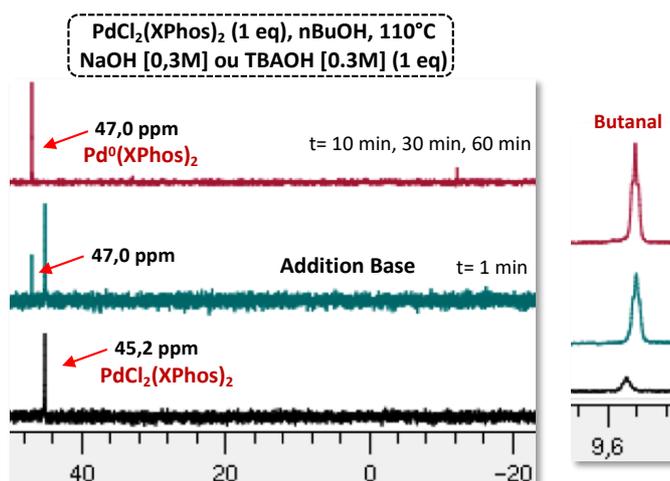


Figure 10 : Suivi par RMN $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ du complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ en présence de base

Un équivalent du complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ a été chauffé sous argon dans du butanol à 0.1M pendant 60 min. La RMN ^{31}P indique un signal unique à 45.2 ppm correspondant au complexe introduit. L'addition d'un équivalent de base (TBAOH ou NaOH) induit la formation d'une nouvelle espèce à 47.0 ppm au bout d'une minute. Le système évolue vers cette nouvelle espèce en 10 minutes avec disparition complète du complexe de départ. Le suivi pendant 60 minutes montre que le système reste figé après 10 minutes. De façon concomitante à l'apparition du signal 47.0 ppm en RMN ^{31}P , on observe l'apparition d'un signal à 9.56 ppm sous forme de triplet en RMN ^1H , correspondant au butanal. Le spectre de masse (ESI-TOF) de l'espèce à 47.0 ppm indique une masse m/z de 1058.6145 pour une formule brute de $\text{C}_{66}\text{H}_{98}\text{P}_2\text{Pd}$, ce qui correspond au complexe de palladium réduit $\text{Pd}^0(\text{XPhos})_2$. Dans le cas du *tert*-butanol, le même suivi effectué avec TBAOH et NaOH ne montre pas d'évolution du signal du $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ à 45.2 ppm pendant au moins une heure.

L'ensemble des données indique que le butanol est l'agent réducteur du complexe de palladium (II) $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ en palladium (0) $\text{Pd}(\text{XPhos})_2$. Le *tert*-butanol ne pouvant pas être oxydé, le couplage ne fonctionne pas dans ce solvant (Tableau 7-Entrée 5). Le mécanisme de réduction proposé du Pd (II) par le butanol est le suivant (Schéma 96): la base déprotone le butanol en butanolate qui se coordine au complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$. L'hydrogène en α du butanol permet d'effectuer une étape de β -H élimination conduisant à la formation du butanal et au complexe de hydruropalladium (II). L'élimination réductrice de ce dernier permet la formation du complexe palladium (0) $\text{Pd}(\text{XPhos})_2$ (Schéma 96).

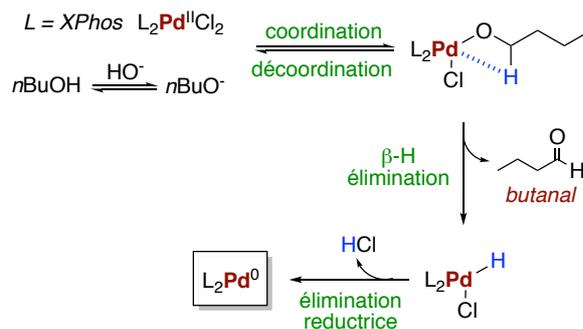


Schéma 96 : Mécanisme proposé pour la réduction du complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$

I.3.2. Déroulement du couplage de SM

L'étude mécanistique a été poursuivie par le suivi du cycle complet du couplage de Suzuki. Malheureusement, les différentes tentatives de suivi par RMN ^{31}P du couplage avec les substrats tosylés se sont avérées infructueuse (Schéma 97).

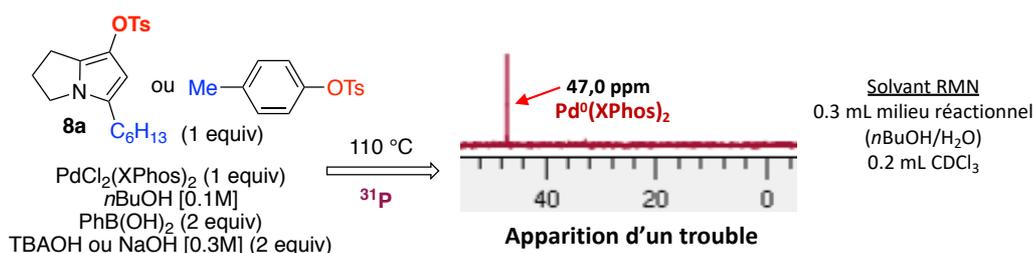


Schéma 97 : Tentative de suivi par RMN ^{31}P avec les substrats tosylés

En effet, dans le cas des substrats tosylés, que ce soit avec TBAOH ou NaOH, ou en changeant l'ordre d'addition des différents réactifs, on observe par RMN ^{31}P , uniquement la formation du complexe réduit $\text{Pd}^0(\text{XPhos})_2$ qui n'évolue pas au cours du temps (60 min) (Schéma 97). Cependant, le suivi s'accompagne par l'apparition d'un trouble au cours du temps qui finit par se déposer au fond du tube. Avec nos substrats sulfonylés, ces espèces insolubles rendent impossible un suivi par RMN. Les tentatives de cristallisation du précipité ainsi que les analyses de masse n'ont pas été fructueuses. Face à cette situation, nous avons décidé d'utiliser l'iodobenzène comme partenaire de couplage.

Le suivi a été effectué par RMN ^{31}P (Figure 11) associée à la RMN ^1H (Figure 12). Afin de faciliter la lecture du spectre RMN ^1H , le TBAOH a été remplacé par du NaOH avec l'acide 5-(1,3-benzodioxolyl)boronique comme partenaire de couplage. Comme précédemment, et dans

la mesure du possible, les espèces intermédiaires observées ont été analysées par spectrométrie de masse à haute résolution (ESI-TOF, HR-MS) (Tableau 13).

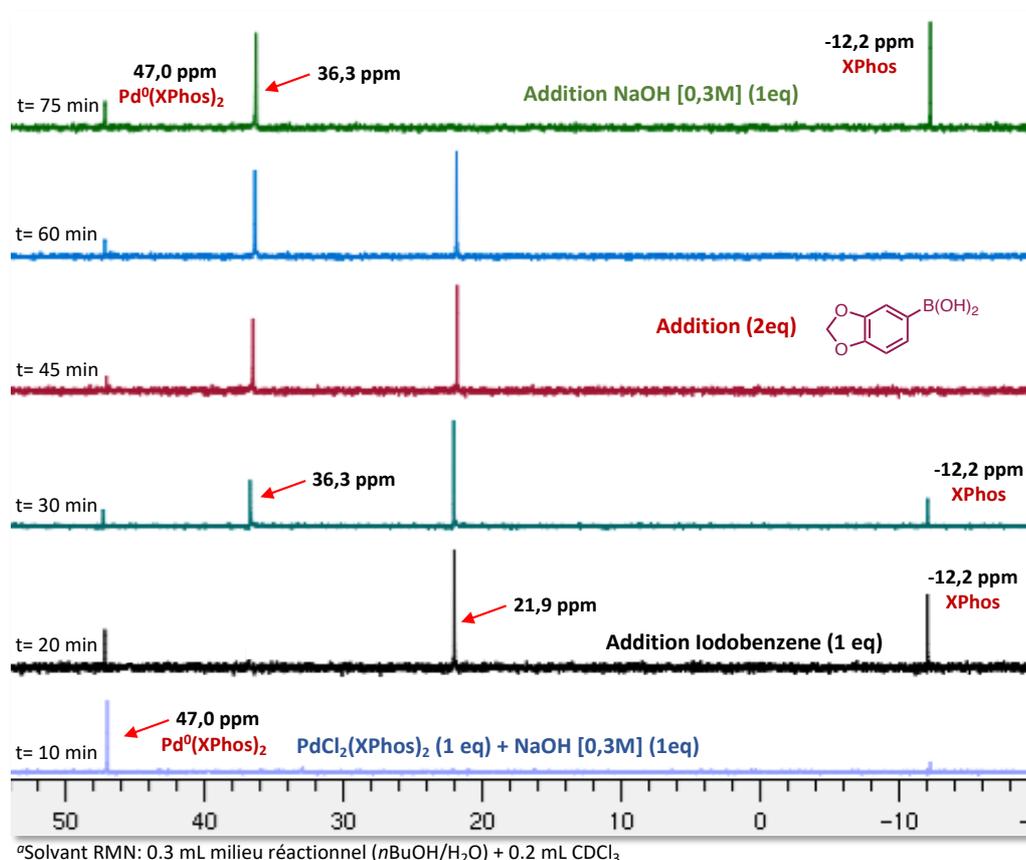


Figure 11 : Suivi par RMN ^{31}P du couplage de SM avec l'iodobenzène^a

Le complexe réduit $\text{Pd}^0(\text{XPhos})_2$ (47.0 ppm) est formé *in situ* en 10 minutes à 110 °C à partir du pré-catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ en présence d'un équivalent de NaOH à 0.3M (Figure 11). L'ajout de 1 équivalent d'iodobenzène conduit en 10 minutes à la formation d'une nouvelle espèce à 21.9 ppm concomitante avec l'apparition du signal du XPhos à -12.2 ppm. Cette nouvelle espèce (21.9 ppm) est donc probablement le complexe d'addition oxydante. Au bout de 30 minutes, un faible signal à 36.3 ppm apparaît et augmente jusqu'à disparition complète du signal du XPhos. L'ajout de 2 équivalents d'acide 5-(1,3-benzodioxolyl)boronique n'entraîne pas de modification du système au bout de 30 minutes. L'ajout d'un second équivalent de NaOH à 0.3M, provoque la disparition de l'espèce à 21.9 ppm. Le signal du XPhos réapparaît en fin de réaction provenant certainement de la libération du ligand par dégradation du catalyseur et formation de nanoparticules de palladium. On retrouve également en fin de réaction le signal à 36.3 ppm qui persiste (Figure 11).

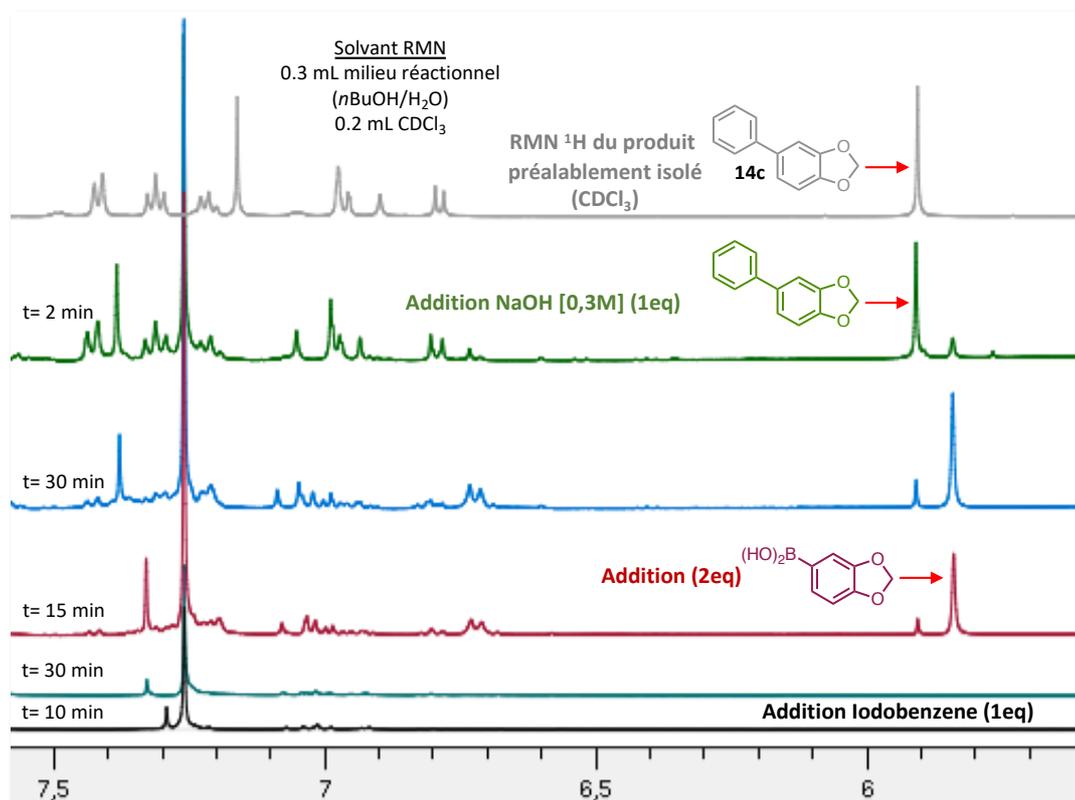


Figure 12 : Suivi par RMN ^1H du couplage de SM avec l'iodobenzene

Le suivi en parallèle par RMN ^1H permet d'observer le signal de l'acide 5-(1,3-benzodioxolyl)boronique à 5.84 ppm (Figure 12) (code couleur identique au spectre ^{31}P). Ce signal persiste pendant 30 minutes jusqu'au moment de l'addition de NaOH à 0.3M. A cet instant, le signal de l'acide boronique disparaît laissant place à un nouveau signal à 5.90 ppm. Ce signal correspond au produit de couplage **14c** déjà caractérisé préalablement (Figure 12). L'apparition sous forme de trace du produit de couplage **14c** avant addition du second équivalent de NaOH (spectre rouge et bleu de la Figure 12) est sans doute dû à l'excès de NaOH lors de la première addition (incertitude de la seringue).

L'analyse des spectres de masses des différentes espèces observées par RMN ^{31}P a permis de mieux comprendre l'évolution des différentes espèces (Tableau 13). Comme montré précédemment, le signal à 47.0 ppm correspond au complexe réduit $\text{Pd}(\text{XPhos})_2$. Le spectre de masse du signal à 21.9 ppm indique une masse de 659.2977, qui comme postulé, correspond au complexe d'addition oxydante $(\text{XPhos})\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5)$ (Tableau 13). Nous pensons que l'espèce correspondant au signal à 36.3 ppm est le phosphonium, qui provient de l'élimination réductrice ayant lieu directement sur le complexe d'addition oxydante à 21.9 ppm. En effet, on observe l'apparition du pic à 36.3 ppm uniquement après avoir formé le pic à 21.9 ppm. De plus, le

spectre HR-MS indique une masse de 553.3921 pour une formule brute $C_{39}P_{54}P$ concordant avec celle du phosphonium (XPhos-benzène) (Tableau 13).

RMN ^{31}P (ppm)	HR-ESI-TOF-MS (m/z)	Formule brute	Espèce	Commentaire
45,2	1094,5833	$C_{66}H_{98}Cl_2P_2Pd-Cl^-$	$PdCl_2(XPhos)_2$	Précatalyseur
47,0	1058,6145	$C_{66}H_{98}P_2Pd$	$Pd^0(XPhos)_2$	Espèce actif réduite Pd^0
21,9	659,2977	$C_{39}H_{54}PPd$	$(XPhos)Pd(C_6H_5)$	Complexe d'addition oxydante
36,3	553.3921	$C_{39}H_{54}P$	$(XPhos)(C_6H_5)$	Arylphosphonium

Tableau 13 : Donnée RMN ^{31}P et HR-MS des différentes espèces

Notre hypothèse est confortée par l'existence dans la littérature de couplages catalysés au palladium entre phosphine et halogénure d'aryle, entraînant la formation de phosphonium.¹⁵⁹

I.3.3. Bilan

L'ensemble des données recueillies pendant le suivi du couplage permettent d'affirmer les points suivants :

- L'espèce à 47.0 ppm formée par réaction avec l'iodobenzène correspond bien au complexe $Pd^0(XPhos)_2$. Ceci et l'apparition de butanal confirment que le butanol est l'agent réducteur du précatalyseur
- Le pic à 21.9 ppm correspond au complexe d'addition oxydante.
- La transmétallation a bien lieu sur le complexe hydroxopalladium et non directement sur le complexe issu de l'addition oxydante. En effet, l'acide boronique réagit seulement après avoir additionné du NaOH sur le complexe d'addition oxydante (Figure 11).
- Le pic à 36.3 ppm correspond au phosphonium issu du couplage entre le ligand et le benzène

¹⁵⁹ a) Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 590. b) Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840. c) Fearnley, A. F.; An, J.; Jackson, M.; Lindovska, P.; Denton, R. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4987.

II. Application des conditions réactionnelles développées : synthèse du Tamoxifene et autres types de couplages

L'optimisation des conditions pour le couplage de SM sur des substrats de type sulfonate de pyrrolyle, leurs extensions de manière efficace à divers partenaires et acides boroniques ainsi que la compréhension du mécanisme réactionnel dans nos conditions nous a entraîné vers d'autres horizons. Les conditions développées pour le couplage de SM ont été testées sur d'autres couplages palladocatalysés et appliquées à la synthèse d'un agent anticancéreux, le Tamoxifene.

II.1. Synthèse du Tamoxifene

Le Tamoxifene est utilisé depuis les années 1970 pour le traitement du cancer du sein chez les femmes et en tant qu'agent anti-oestrogénique.¹⁶⁰ D'utilité thérapeutique, nous avons décidé d'en effectuer la synthèse par couplage de SM en employant nos conditions réactionnelles.

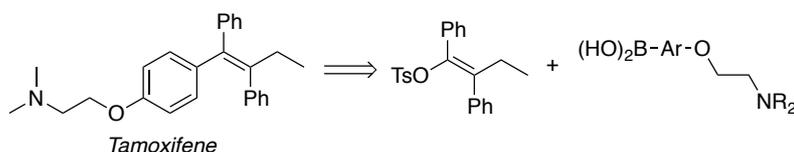


Schéma 98 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse du Tamoxifene

Cette synthèse pourrait ainsi être réalisée en couplant un acide boronique portant une chaîne 2-phenoxyethanamine et le (Z)-1,2-diphénylbut-1-en-1-yl 4-méthylbenzènesulfonate (Schéma 98).

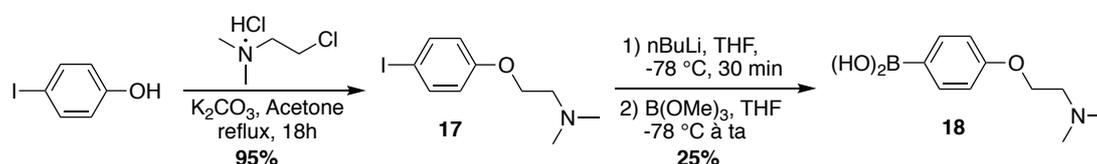


Schéma 99 : Synthèse de l'acide 4-(2-(diméthoxyamino)éthoxy)phénylboronique

¹⁶⁰ Shiina, I.; Sano, Y.; Nakata, K.; Suzuki, M.; Yokoyama, T.; Sasaki, A.; Oriyasa, T.; Miyamoto, T.; Ikekita, M.; Nagahara, Y.; *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7599.

Ainsi, l'acide boronique **18** a été préparé en 2 étapes en partant du 4-iodophénol commercial (Schéma 99). La substitution de ce dernier en milieu basique par la *N,N*-diméthyl-2-chloroéthylamine conduit au produit **17** avec 95% de rendement. Un échange halogène/métal I/Li suivi de l'addition de borate de triméthyle conduit après hydrolyse à l'acide boronique **18** avec 25% de rendement, comparable à la synthèse d'acide boronique dans la littérature.¹⁶¹

Le tosylate de vinyle partenaire de couplage **20a** a été préparé au départ de la butyrophénone selon la procédure décrite par Gosselin (Schéma 100).¹⁶²

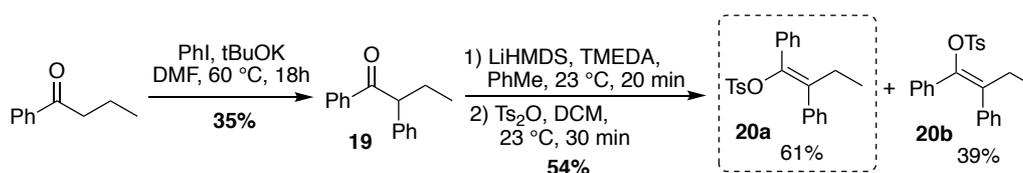


Schéma 100 : Synthèse du partenaire vinyle tosylate

Le mélange d'isomère composé majoritairement de l'isomère Z (61%) a été séparé par chromatographie sur colonne de silice et a permis d'isoler l'isomère d'intérêt Z **20a** avec 33% de rendement (Schéma 100).

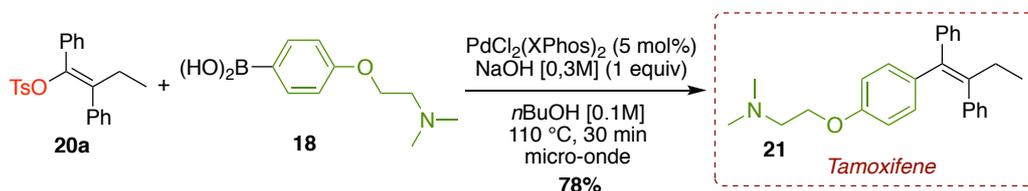


Schéma 101 : Synthèse du Tamoxifene par couplage de Suzuki impliquant un vinyle tosylate

Les deux partenaires **20a** et **18**, soumis au couplage de Suzuki dans nos conditions optimisées, ont permis d'obtenir le Tamoxifene avec 78% de rendement (Schéma 101). Impliquant un tosylate vinylique avec l'acide boronique **18**, la voie employée pour la synthèse du Tamoxifene est unique à ce jour. De plus, ce couplage montre que nos conditions sont compatibles avec des dérivés éther d'énols tosylés.

¹⁶¹ Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765.

¹⁶² Li, B. X.; Le, D. N.; Mack, K. A.; McClory, A.; Lim, N.-K.; Cravillon, T.; Savage, S.; Han, C.; Collum, D. B.; Zhang, H.; *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10777.

II.2. Couplages de Sonogashira et de Buchwald avec les sulfonates d'aryle

Afin d'explorer davantage les possibilités des conditions mises au point pour le couplage, nous avons tenté d'étendre ces conditions à d'autres couplage palladocatalysés.

Les tests préliminaires de couplage de Sonogashira (Schéma 102) et de Buchwald (Schéma 103) ont donnés des résultats encourageants. Avec les conditions identiques au couplage de Suzuki, ces deux derniers couplages se sont avérés possibles.

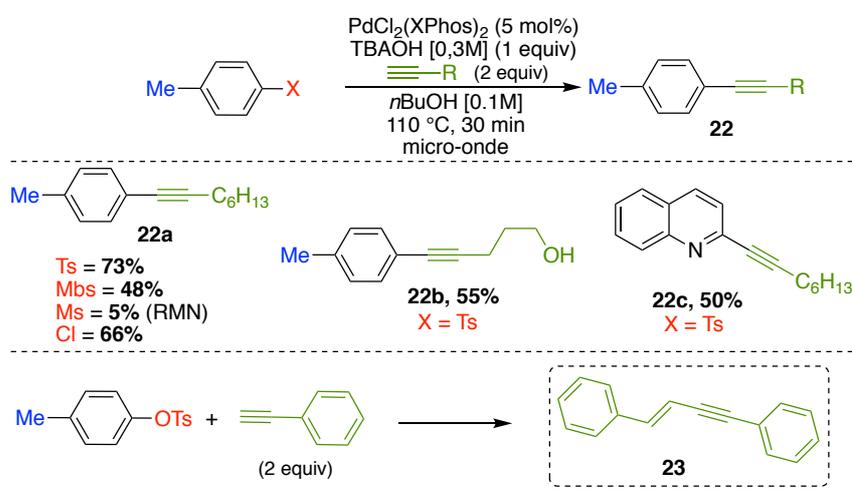


Schéma 102 : Couplage de Sonogashira

Le couplage de Sonogashira entre différents partenaires de type sulfonate/halogénure et l'octyne a conduit au produit **22a** avec des rendements allant jusqu'à 73% (Schéma 102). Le tosylate a donné le meilleur résultat suivi par le chlorure. Par contre, les mésylates et *para*-méthoxybenzène ont conduit à de moins bons rendements, respectivement de 5% et 48%. Le couplage fonctionne également avec une chaîne 5-hexyn-1-ol avec 55% de rendement (**22b**). L'hétérocycle quinoléine peut être couplé avec l'octyne à hauteur de 50% de rendement (**15a**).

Le couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène a conduit uniquement au produit de dimérisation du phénylacétylène, le 1,4-diphénylbut-3-en-1-yne **23**, (Schéma 102).¹⁶³ En fin de réaction, le tosylate de départ n'est pas récupéré, il est sans doute dégradé dans le milieu car seul l'alcyne est impliqué dans la formation du produit **23**.

¹⁶³ Kinoshita, H.; Ishikawa, T.; Miura, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6192.

Ce dernier résultat permet d'envisager l'utilisation de nos conditions dans les réactions de dimérisation catalytique d'alcyne pour la synthèse d'enyne par exemple.¹⁶⁴

Il est à noter que dans nos conditions, ce couplage de Sonogashira a lieu sans cuivre et en présence d'eau. Les rendements modérés peuvent s'expliquer par l'observation en RMN du produit de dimérisation de l'alcyne lors des différents tests de couplage.

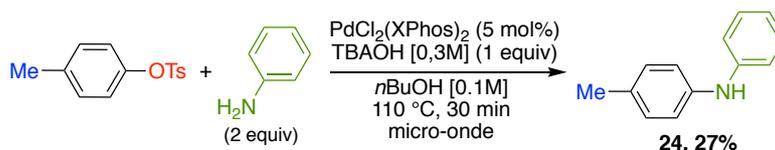


Schéma 103 : Couplage de Buchwald avec l'aniline

L'unique test de couplage de Buchwald a été réalisé avec l'aniline. Le produit **24** attendu a bien été obtenu mais avec un faible rendement de 27% (Schéma 103). D'autres amines pourront être utilisées afin d'améliorer les rendements pour le couplage de Buchwald. Quoiqu'il en soit, l'ensemble des applications montre que les conditions développées permettent d'effectuer différents types de couplages impliquant des dérivés sulfonylés.

II.3. Réduction désulfonylative

Lors de l'optimisation des conditions pour le couplage de Suzuki, nous avons obtenu uniquement le produit de réduction désulfonylative **12a'** avec une solution de NaOH à 5M (Figure 6). Cette réaction pouvant être utile d'un point de vue synthétique, nous avons décidé d'évaluer rapidement le champ d'application de celle-ci dans nos conditions en absence d'acide boronique en utilisant une solution de NaOH à 5M avec notre pré-catalyseur PdCl₂(XPhos)₂ (Schéma 104).

¹⁶⁴ Pour les réactions de dimérisations d'alcyne voir : a) Fabig, S.; Haberhauer, G.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1833. b) Midya, G. C.; Paladhi, S.; Dhara, K.; Dash, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6698. c) Li, J.-H.; Liang, Y.; Xie, Y.-X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8125. d) Bassetti, M.; Pasquini, C.; Raneri, A.; Rosato, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4558.

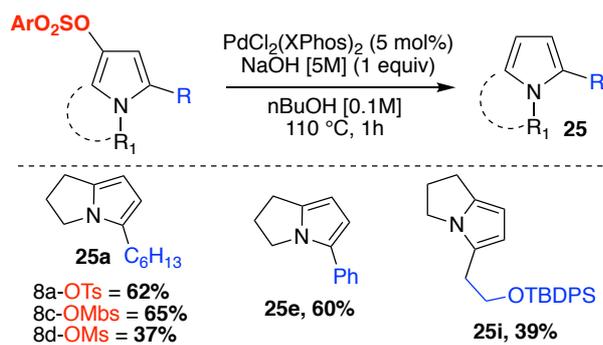


Schéma 104 : Réduction désulfonilative en présence de NaOH à 5M

Les réactions réalisées sous micro-onde ont conduit à la dégradation complète du produit de départ en 5 minutes à 110 °C. Par contre, conduite dans un bain d'huile à 110 °C pendant 1 heure, la réaction conduit bien aux produits de réduction désulfonilative à partir de divers sulfonates (Ts, Mbs, Ms), et ce, avec des rendements allant jusqu'à 62% (Schéma 104). La réaction fonctionne également avec une chaîne fonctionnalisée, mais un rendement modéré est obtenu dans ce cas (**25i**). Dans l'ensemble, les rendements restent tout de même modestes sans doute due à la sensibilité de ce type de pyrrole.

III. Réaction en tandem : Cyclisation-Migration / Couplage de Suzuki

Ayant réussi à diversifier les applications des conditions développées au départ pour le couplage de Suzuki, nous avons poursuivi notre aventure en essayant d'associer la réaction de migration de groupement sulfonyle et de couplage de SM, afin de mettre en place un processus en cascade.

L'acidité de Lewis π du palladium au degré d'oxydation +II ainsi que ses propriétés d'oxydo-réduction aux états +II/0 utilisées dans les couplages permettent d'envisager la mise en place d'un processus en tandem.

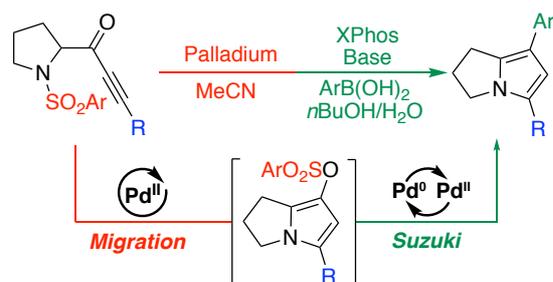


Schéma 105 : Processus palladocatalysé en tandem : Cyclisation-Migration/Couplage de Suzuki

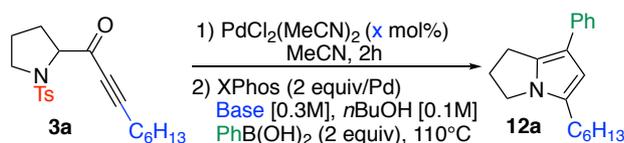
En effet, le palladium (II) pourrait catalyser la réaction de cyclisation-migration de groupement sulfonyle (Schéma 105). Le palladium (II) ayant servi pour ces étapes serait réduit *in situ* en palladium (0), et il permettrait alors de réaliser le couplage de Suzuki à partir du produit de migration (Schéma 105).

Les tests pour la réaction en tandem ont été conduits en parallèle de l'optimisation du couplage de Suzuki. Ce dernier ayant demandé beaucoup d'effort et connu des rebondissements, les tests ont été effectués dans différentes conditions avec le complexe $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ et le précatalyseur $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$.

III.1. Test avec $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$

Les conditions optimales pour la migration de groupement sulfonyle catalysée au palladium sont les suivantes (Chapitre 2-II.6) : $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, MeCN, 2 heures à 40 °C. Le couplage de Suzuki catalysé avec ce même complexe de palladium souffre de problèmes de conversion et de reproductibilité. A ce stade, la synthèse du précatalyseur $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ n'ayant pas été effectuée, les premiers tests de réaction en tandem ont été effectués avec $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (Tableau 14).

En pratique, une fois la cyclisation suivie de la migration du tosylyle effectuée avec $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ dans l'acétonitrile en 2 heures (quantitatif), le solvant est évaporé avant l'addition des réactifs du couplage de Suzuki. La base est additionnée seulement après 10 minutes de pré-mélange dans le butanol, puis le milieu réactionnel est chauffé à 110 °C, soit dans un bain d'huile pendant 18 heures, soit sous irradiation micro-onde pendant 30 minutes (Tableau 14).



Entrée	MIGRATION PdCl ₂ (MeCN) ₂ (mol%)	SUZUKI		12a Rendement (%)
		Base	Temps ^a	
1	5	NaOH	18h	0
2	5	NaOH	30min	25
3	10	NaOH	18h	30
4	10	NaOH	30min	90 (34 ^b)
5	20	NaOH	30min	56
6	5	TBAOH	30min	10
7	10	TBAOH	30min	42
8	20	TBAOH	30min	100 (63 ^b)

^a18h = bain d'huile pendant 18 h, 30min = micro-onde pendant 30 min.

^bRendement isolé.

Tableau 14 : Réaction en tandem avec le PdCl₂(MeCN)₂

La cascade réactionnelle en tandem réalisée en présence de soude, ne fonctionne pas avec 5 mol% de catalyseur dans un bain d'huile, mais conduit sous micro-onde au produit attendu **12a** néanmoins avec seulement 25% de rendement (Tableau 14-Entrée 1-2). L'augmentation de la charge catalytique à 10 mol% permet d'augmenter les conversions jusqu'à 90% sous micro-onde, mais seulement 34% du produit **12a** sont isolé, du fait de la formation de nombreux produits de dégradation (Tableau 14-Entrée 3-4). Bizarrement, avec 20 mol% de palladium, la conversion est plus faible qu'avec 10 mol% (Tableau 14-Entrée 5). Les réactions en tandem réalisées avec TBAOH comme base sous micro-onde souffrent également de faibles conversions (Tableau 14-Entrée 6-7). L'augmentation de la charge catalytique à 20 mol% permet tout de même d'isoler le produit **12a** avec 63% de rendement (Tableau 14-Entrée 8). D'autres tests ont été effectués avec 10 mol% de catalyseur en modifiant le groupement sulfonyle (Mbs), le catalyseur (Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂), l'acide boronique et/ou en ajoutant 5 mol% de palladium avant le couplage. Tous ces tests conduisent à des résultats aléatoires avec souvent de faibles conversions (30% à 50%). Malgré tous ces problèmes, quelques exemples de produits issus de la séquence en tandem ont pu être obtenus avec des rendements modérés (Schéma 106).

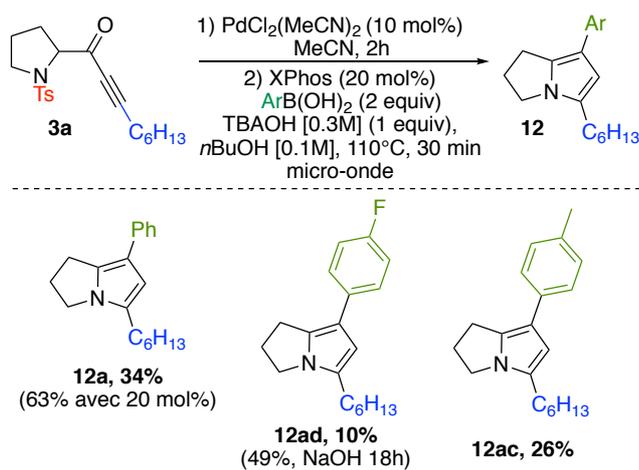


Schéma 106 : Produits obtenus par la réaction en tandem catalysée par le $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$

La migration étant très efficace avec le complexe $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (Chapitre 2-II.6), l'élément limitant du processus en tandem est clairement le couplage de Suzuki. Ayant synthétisé le précatalyseur $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ et démontré sa performance lors du couplage de SM, nous avons souhaité tester la réaction en tandem avec ce dernier.

III.2. Test avec complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$

Complexe de choix pour la réaction de Suzuki, $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ n'avait jusqu'à présent pas été utilisé dans la réaction de cyclisation-migration. Dans l'optique de la séquence en tandem, nous avons commencé par tester ce complexe dans la réaction de migration avec le substrat modèle **3a** (Tableau 15).



Entrée	Sel d'argent (10 mol%)	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement ^a (%)
1	-	MeCN	90	24	20
2	-	DCE	90	24	20
3	-	<i>n</i> BuOH	90	24	0
4	-	MeCN	110	45min, μ W	dégradation
5	-	DCE	110	45min, μ W	0
6	AgSbF ₆	DCE	50	2	43
7	AgOTs	DCE	50	20	60
8	AgBF ₄	DCE	50	20	dégradation
9	AgNTf ₂	DCE	50	20	37
10	AgOTf	DCE	50	20	30
11	AgSbF ₆ (5%)	DCE	50	18	73
12	AgBF ₄ (5%)	DCE	50	24	11

^adéterminé par RMN

Tableau 15 : Optimisation de la migration de sulfonyle avec le pré-catalyseur PdCl₂(XPhos)₂

Le produit de cyclisation-migration **8a** est obtenu avec 20% de rendement en présence du complexe PdCl₂(XPhos)₂ dans l'acétonitrile ou le dichloroéthane au bout de 24 heures à 90 °C (Tableau 15-Entrée 1-2). La réaction ne fonctionne pas dans le butanol ou par chauffage à plus haute température sous micro-onde (Tableau 15-Entrée 3-5).

L'utilisation du complexe PdCl₂(XPhos)₂ dans la migration du tosylé **3a** s'est avéré très peu efficace. En plus d'être riche en électron, le complexe ne possède pas de site de coordination vacant compliquant ainsi la coordination à l'alkyne. Cette coordination est possible seulement après déplacement d'une des phosphines du complexe. Afin de faciliter la coordination, nous avons décidé d'utiliser des sels d'argent bien connus pour l'arrachage de chlorure, ce qui libère ainsi un site de coordination. Effectivement, leur utilisation a permis d'augmenter les rendements de la réaction de migration.

Parmi les différents contre-ions utilisés, SbF₆⁻ permet d'obtenir le meilleur rendement de 73% en 18 heures à 50 °C (Tableau 15-Entrées 6-12).

La réaction de cyclisation-migration reste possible avec le PdCl₂(XPhos)₂, mais de manière moins efficace comparée à celle catalysée par PdCl₂(MeCN)₂ et avec des temps beaucoup plus longs. Dans l'espoir de contrebalancer ce déficit par son efficacité dans le

couplage de Suzuki, nous avons quand même testé la séquence en tandem avec le précatalyseur (Tableau 16).

Entrée	MIGRATION			12a
	Pd (mol%)	Ag (mol%)	Temps (h)	Rendement ^a (%)
1	5	AgSbF ₆ (10)	18	25
2	10	AgSbF ₆ (20)	18	50
3	10	AgNTf ₂ (20)	6	13
4	10	AgOTs (10)	3	dégradation
5	10	AgOTs (20)	3	4

^adéterminé par RMN

Tableau 16 : Réaction en tandem catalysée avec PdCl₂(XPhos)₂

Dans des conditions optimales de cyclisation-migration avec le PdCl₂(XPhos)₂, l'azaynone **3a** a conduit au produit **12a** avec seulement 25% rendement (Tableau 16-Entrée 1). L'augmentation de la charge catalytique et l'utilisation d'autres contre-ions (OTs, NTf₂) n'ont pas permis d'améliorer les rendements (Tableau 16-Entrées 2-5). L'ajout de chlorure de tétraméthylammonium (TMACl) après l'étape de cyclisation-migration avec le contre-ion SbF₆⁻ a été tenté, afin de régénérer le complexe PdCl₂(XPhos)₂ mais n'a pas amélioré la situation (10% rendement RMN).

Il est donc clair que l'utilisation du complexe PdCl₂(XPhos)₂ dans le processus en tandem est beaucoup moins efficace que l'emploi de PdCl₂(MeCN)₂. Le premier est efficace dans le couplage, le second l'est dans la migration ; de ce fait, la mise en place de conditions favorables et reproductibles, avec de faible charge catalytique, n'a pas pu être possible pour le processus en tandem.

Comme la synthèse d'un complexe du palladium nous a permis de résoudre les problèmes rencontrés lors du couplage de Suzuki, nous avons décidé de synthétiser des complexes spécifiques pour la séquence en tandem, possédant un site de coordination vacant.

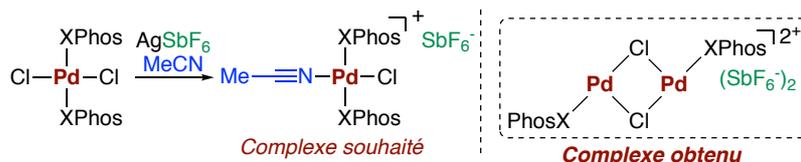


Schéma 107 : Obtention du dimère de palladium $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{XPhos})_2(\text{SbF}_6)_2$

En présence d'un équivalent d' AgSbF_6 dans l'acétonitrile à 60 °C en 30 minutes, le complexe $\text{PdCl}_2(\text{XPhos})_2$ n'a pas conduit au complexe monomérique souhaité, mais au complexe dimérique (Schéma 107). Le même complexe dimérique ponté par deux atomes de chlore est obtenu en présence de deux équivalents d' AgSbF_6 . La structure du complexe a pu être confirmée par DRX ; elle présente une interaction stabilisante des centres métalliques avec le système π des aryles du ligand (Figure 13).

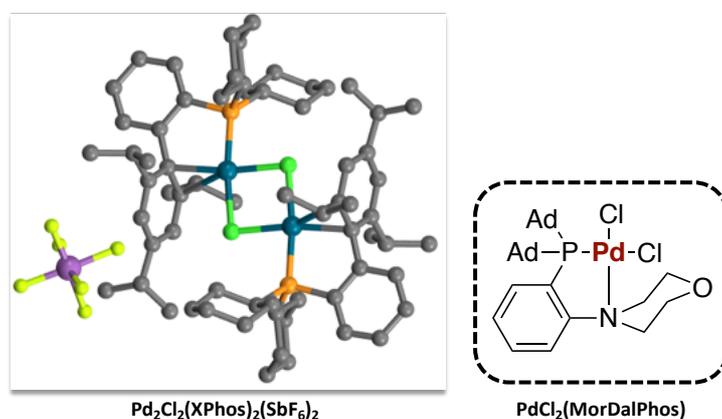


Figure 13 : Structure DRX du complexe $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{XPhos})_2(\text{SbF}_6)_2$ et structure du complexe $\text{PdCl}_2(\text{MorDalPhos})$

De la même manière que pour les complexes dichlorodiphosphine, le complexe $\text{PdCl}_2(\text{MorDalPhos})$ a été synthétisé (Figure 13).

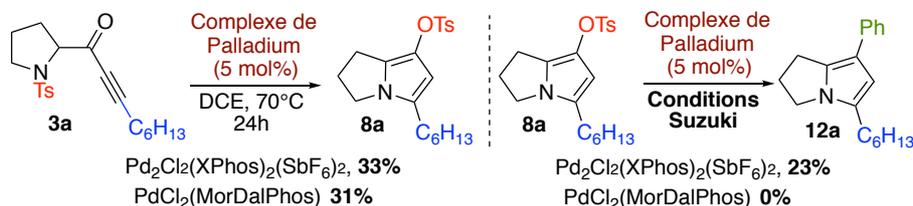


Schéma 108 : Migration et couplage avec les complexes $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{XPhos})_2(\text{SbF}_6)_2$ et $\text{PdCl}_2(\text{MorDalPhos})$

Les deux complexes ont été testés individuellement dans la réaction de cyclisation-migration et le couplage de Suzuki (Schéma 108). Ils permettent la réaction de cyclisation-migration du tosylate à hauteur de 33% de rendement en 24 heures. Le dimère conduit au produit

de couplage dans les conditions optimales avec 23% de rendement. Le complexe avec le ligand MorDalPhos est inerte pour le couplage et confirme encore une fois l'importance du ligand XPhos. Du fait de leur faible productivité dans les deux réactions, les complexes synthétisés n'ont pas été engagés dans le processus en tandem.

Face aux problèmes rencontrés avec le processus en tandem catalysé au palladium, nous avons envisagé de réaliser la séquence en tandem par catalyse bimétallique Au/Pd (Schéma 109). Les premières étapes seraient réalisées par catalyse à l'or et la dernière étape de couplage serait assurée par un catalyseur de palladium.

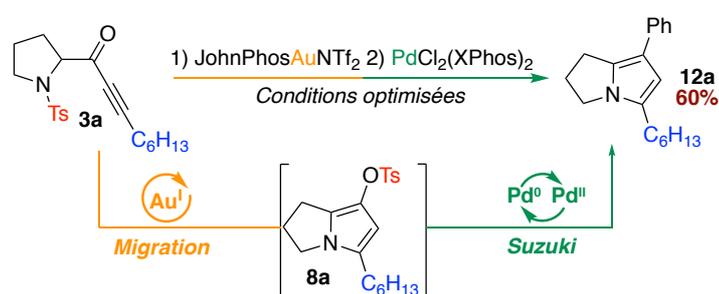


Schéma 109 : Réaction en tandem par catalyse bimétallique Au/Pd

En appliquant successivement les conditions optimisées pour chaque étapes (migration avec JohnPhosAuNTf₂ ; couplage de Suzuki avec PdCl₂(XPhos)₂) mais dans un seul pot, le substrat tosylé **3a** a bien conduit au produit attendu **12a** avec un bon rendement de 60% (Schéma 109).

IV. Conclusions et perspectives : Résultats préliminaires

L'étude du couplage de Suzuki a permis de mettre en place les premières conditions efficaces impliquant des substrats de type sulfonate de pyrrolyle. La base joue un rôle primordial dans le couplage et permet de diriger la réaction. Selon la concentration de la solution aqueuse de base, la réaction peut être orientée soit vers le couplage, soit vers la réduction désulfonylative. La compréhension du mécanisme de réduction du palladium (II) en palladium (0) a permis d'expliciter l'intérêt du solvant. De plus, l'étude mécanistique conduite par RMN ³¹P et RMN ¹H associée à l'analyse des spectres de masse a permis d'identifier les différentes espèces durant le couplage et de définir rôle de chaque réactif.

L'étendue des conditions de couplage de Suzuki est très vaste avec la possibilité de varier le partenaire (sulfonate, halogène) mais aussi d'utiliser divers dérivés borés (acide boronique,

ester de boronate, borate). Les conditions développées ont permis d'effectuer le couplage de Suzuki avec des substrats très difficiles tels que les pyrroles et d'autres hétérocycles. Des produits d'intérêt thérapeutique (Dubamine, Tamoxifene) ont pu être synthétisés de manière très efficace. Au-delà du couplage de Suzuki, les conditions sont compatibles avec le couplage de Sonogashira et celui de Buchwald. Compte tenu de la diversité de couplage possible, d'autres couplages tels que Stille ou Heck peuvent être envisagés. Cependant, aucune sélectivité halogène-sulfonate n'a lieu lors du couplage de Suzuki avec l'acide phénylboronique (Schéma 110).

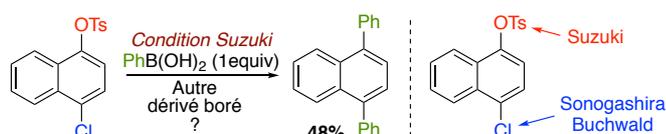


Schéma 110 : Test de sélectivité halogène/sulfonate lors des couplages palladocatalysés

Cependant, on peut envisager d'étudier la sélectivité halogène-sulfonate lors du couplage de Suzuki réalisé avec deux dérivés borés différents ou encore deux types différents de couplage (Schéma 110). L'étude de la sélectivité halogène-sulfonate est intéressante d'un point de vue de la réactivité.

Dans le cadre des réactions palladocatalysées impliquant des sulfonates, la réaction d' α -arylation de la butyrophenone a été conduite avec un certain succès grâce à l'utilisation du complexe $\text{PdCl}_2(\text{MorDalPhos})$ (Schéma 111).

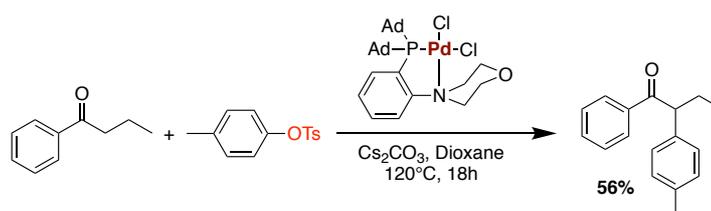


Schéma 111 : α -arylation avec le complexe $\text{PdCl}_2(\text{MorDalPhos})$

Ce résultat encourageant pourrait être optimisé et appliqué à l' α -arylation de cétone impliquant des dérivés sulfonylés.

Un processus en tandem catalysé au palladium combinant cyclisation-migration puis couplage n'est pas reproductible et il semble seulement efficace avec une charge catalytique

élevée. En revanche, une catalyse bimétallique Au/Pd a permis d'obtenir un résultat prometteur pour la séquence cyclisation-migration/couplage de Suzuki en tandem.

Ce travail sur les couplages de SM pallado-catalysés impliquant des sulfonates de pyrrole a tout de même permis de mettre en place des conditions robustes pouvant donc être utilisées lors de la synthèse totale des composées de la famille du Rhazinilam.

Chapitre 4 : Synthèse totale des alcaloïdes de la famille du Rhazinilam

I. Introduction et analyse rétrosynthétique

L'un des objectifs de cette thèse était d'effectuer la synthèse totale des produits naturels de la famille du Rhazinilam par catalyse à l'or et au palladium. L'ensemble du travail d'optimisation, de mise en point des divers réactions effectuées jusqu'à présent, a été réalisé dans cette optique. Les produits naturels initialement ciblés pour la synthèse totale sont le rhazinilam, le rhazinal et le kopsiyunnanine C3 à partir duquel les autres kopsiyunnanines peuvent être aisément obtenus (Schéma 112) (cf Schéma 15, page 28).

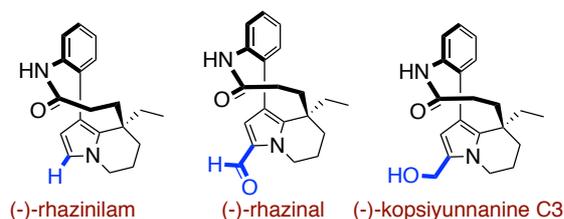


Schéma 112 : Alcaloïdes naturels ciblés pour la synthèse totale

L'idée était de mettre en place une méthode de synthèse unique, qui se distingue de celles déjà existantes et qui intègre dans les étapes clés les réactions développées préalablement. Ainsi, aux vues des différentes stratégies de synthèse employées pour la synthèse des divers composés de la famille du Rhazinilam (Chapitre 1-III) et des méthodes que nous avons mises au point par catalyse à l'or (Chapitre 2) et au palladium (Chapitre 3), nous avons déterminé notre stratégie de synthèse.

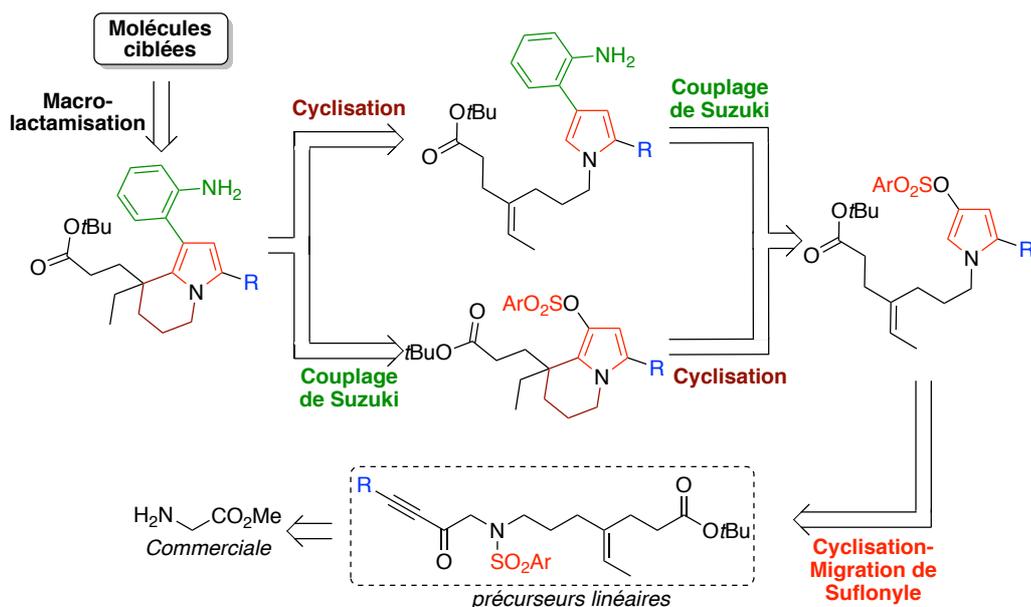


Schéma 113 : Analyse rétrosynthétique des composés de la famille du Rhazinilam

La stratégie envisagée devrait permettre d'accéder rapidement en 4 étapes aux produits naturels à partir de précurseurs linéaires (Schéma 113). La méthode prévoit la construction du squelette tétracyclique des produits naturels après macrolactamisation d'un intermédiaire indolizinyl-aniline (Schéma 113). Ce dernier pourrait être obtenu selon deux séquences réactionnelles différentes. La première impliquerait une cyclisation intramoléculaire entre la pyrrolo-aniline et l'alcène contenu dans un produit issu du couplage de Suzuki avec un sulfonate de pyrrole découlant de la cyclisation-migration catalysée à l'or. La deuxième serait basée sur un couplage de Suzuki sur l'indolizine obtenue après cyclisation sur le pyrrole dérivant de la réaction de cyclisation-migration (Schéma 113). Dans les deux approches, la cyclisation intramoléculaire entre pyrrole et alcènes pourrait être effectuée par hydrocarbonation catalysée à l'or (I) ou comme dans la littérature, par couplage oxydatif de Heck catalysée avec le palladium.

II. Synthèse des précurseurs linéaires

La stratégie envisagée est basée sur des transformations d'un précurseur linéaire de type *N*-sulfonyl 8-aza-4-ethylidényl-10-ozododec-11-ynate de *tert*-butyle. Les dérivés de ce précurseur ont été préparés au départ de sulfonyl glycinates de méthyle **4a**, **4c** (Ts, Mbs) et de l'iodo-oléfine **26** (Schéma 114). Cette dernière a été synthétisée à partir de l'acrylate de *tert*-butyle en 8 étapes avec 22% de rendement global selon la procédure décrite par Zakarian (voir partie expérimentale).⁹⁹

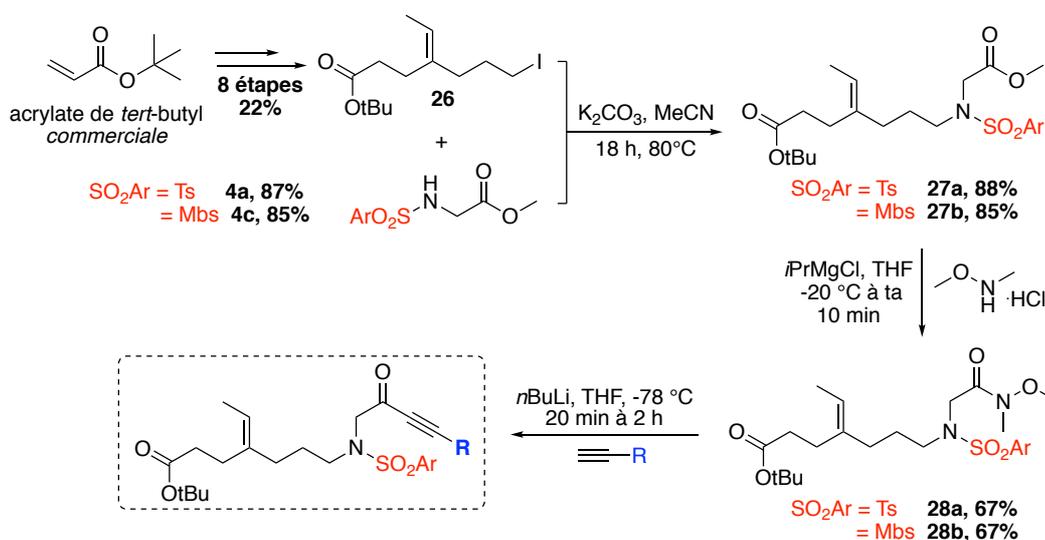


Schéma 114 : Voie de synthèse des précurseurs linéaires

La *N*-alkylation des sulfonyl glycinates **4a** et **4c** par l'iodo-oléfine **26** a été réalisée en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile à chaud. Cette réaction conduit aux composés **27a** et **27b** avec des rendements respectifs de 88% et 85% (Schéma 114). La fonction ester dans ces produits a ensuite été convertie en amide de Weinreb **28a** et **28b** en présence d'*i*PrMgCl et methoxyméthylamine avec un rendement de 67%. L'addition sur l'amide de l'alcynure de lithium formé en présence de *n*BuLi a permis d'obtenir divers précurseurs linéaires portant un groupement Ts ou Mbs. Le choix des groupements sulfonyles s'est porté sur le tosylo et le *para*-méthoxybenzène car le premier est plus efficace dans le couplage de Suzuki (cf Schéma 90, page 113) tandis que le second est plus performant dans la cascade migration-hydrocarbonation (cf Schéma 70, page 79).

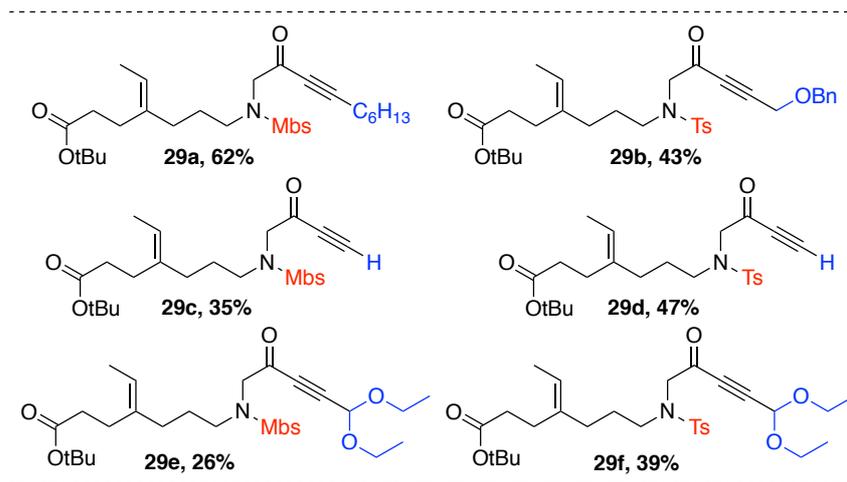


Schéma 115 : Précurseurs linéaires synthétisés

Par la séquence de synthèse décrite plus haut (Schéma 114), 6 substrats linéaires ont été synthétisés (Schéma 115). Le substrat **29a** portant un groupement Mbs et une chaîne hexyle a été synthétisé comme substrat modèle pour tester la cascade migration-hydrocarbonation. Le composé **29b** avec un bras OBn a été préparé dans l'optique d'accéder à la kopsiyunnanine C3. Les produits **29c** et **29d**, substitués par un alcyne terminal, sont les précurseurs du rhazinilam. La déprotection de l'acétal porté par les substrats **29e** et **29f** permettrait d'obtenir le rhazinal substitué par une fonction aldéhyde. Ayant obtenu tous les précurseurs des composés naturels ciblés, nous avons poursuivi notre synthèse totale en soumettant nos substrats aux divers réactions développées par catalyse à l'or et au palladium.

III. Cyclisation-migration de sulfonyle catalysé à l'or (I) et tentative de cascade

La première étape clé de notre synthèse totale est la réaction de cyclisation-migration de groupement sulfonyle catalysée à l'or (I). Cette réaction va nous permettre de construire le corps pyrrolique par cyclisation *5-endo-dig* et en même temps de générer en bonne position le groupement sulfonate nécessaire pour le couplage de Suzuki.

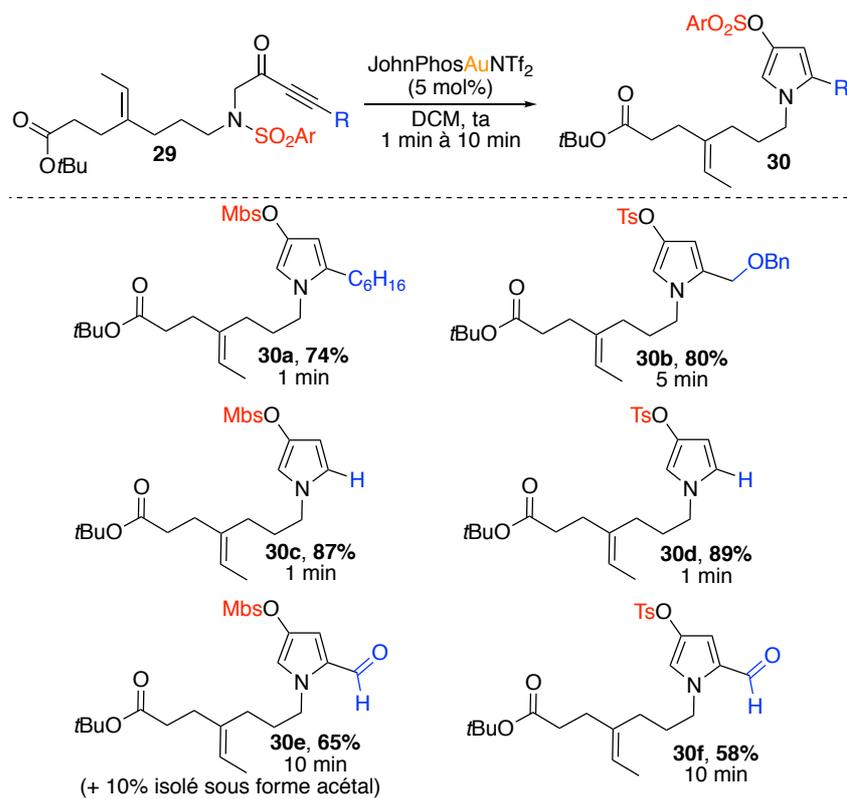


Schéma 116 : Obtention des pyrroles par migration de sulfonyle catalysé à l'or (I)

Six précurseurs linéaires **29a-f** ont été soumis à la réaction de cyclisation-migration dans nos conditions optimisées, c'est-à-dire en présence de 5 mol% du complexe JohnPhosAuNTf₂ (Schéma 116). Les pyrroles **30** ont été obtenus très rapidement (1 min à 10 min) avec des rendements compris entre 58% et 89%. Lors de cette réaction, les précurseurs **29e** et **29f** (Schéma 115) portant un groupement protecteur acétal ont conduit aux 2-formylpyrroles **30e** et **30f** par déprotection *in situ* de l'acétal. La déprotection était prévue comme dernière étape de la synthèse totale du rhazinal, afin de parer aux problèmes possibles avec l'aldéhyde, sensible et réactif. Dans le but d'éviter cette déprotection, nous avons synthétisé un précurseur portant un acétal cyclique (1,3-dioxolane) plus robuste, qui n'a cependant pas réagi par catalyse à l'or (I). En conséquence, nous avons décidé de poursuivre la synthèse avec les dérivés 2-formylpyrroles ainsi obtenus.

Compte tenu de nos résultats sur des modèles, nous avons tenté un processus de cyclisation-migration-hydrocarbonation en cascade catalysée à l'or (I) avec les précurseurs **29**. Malheureusement, dans les conditions optimisées sur des modèles (Chapitre 2-II), aucune formation des produits attendus n'a été observée (Schéma 117).

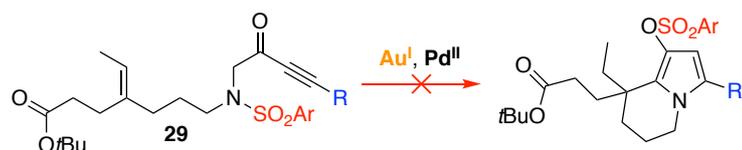


Schéma 117 : Tentative de double cyclisation catalysée à l'or (I) et au Pd (II)

Plus d'une vingtaine d'expériences ont été conduites avec divers complexes d'or (I) et de palladium (II) sur plusieurs précurseurs. Seul le pyrrole est observé en catalyse à l'or (I), alors qu'avec du Pd (II) seule de la dégradation apparaît. N'ayant pas réussi à construire le bicyclic indolizine par hydrocarbonation catalysée à l'or ou au palladium, nous avons décidé d'effectuer une réaction de Heck oxydative pour accéder à l'indolizine souhaitée en se basant sur la littérature.

IV. Heck oxydative et couplage de Suzuki catalysée au palladium : problème de régiosélectivité

La réaction de Heck oxydative intramoléculaire catalysée avec l'acétate de palladium a déjà été utilisée par Trauner⁹⁰ (Chapitre 1-III.2.4.2) et Gaunt⁹³ (Chapitre 1-III.2.4.3) lors de la synthèse totale des composés de la famille du Rhazinilam. Nous avons donc décidé d'employer des conditions similaires à celle de Trauner⁹⁰ dans un mélange de solvant dioxane : AcOH : DMSO (9 : 3 : 1) catalysée avec Pd(OAc)₂ sous atmosphère de dioxygène (Schéma 118).

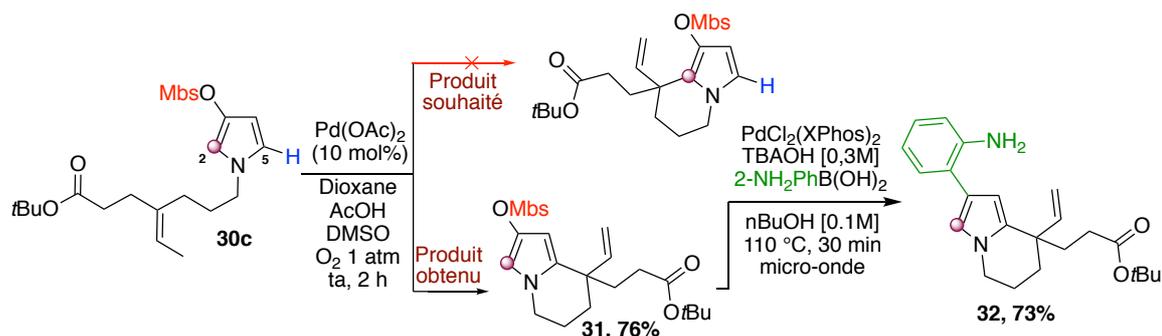


Schéma 118 : Obtention du mauvais régioisomère par réaction de Heck oxydative et couplage de Suzuki

Dans ces conditions, le pyrrole **30c**, sans substituant en position 2 et 5, conduit en 2 heures à température ambiante au bicyclic **31** avec 76% de rendement (Schéma 118). Ce dernier est issu de la cyclisation en position 5 et non en position 2 comme souhaitée. Le même régioisomère est obtenue dans le cas du substrat **30d** portant un groupement tosylate mais avec

un rendement plus faible de 25%. Cette réaction pallado-catalysée a donc conduit au mauvais régioisomère.

Il est à noter que la modélisation par RegioSQM¹²⁷ nous indique que la position 2 est la plus nucléophile, ce qui a pu être confirmé par l'obtention du produit **9fc'** par catalyse à l'or (I) (Schéma 69, page 75 et Figure 5, page 76).¹⁶⁵ Cela indique que d'un point de vue mécanistique, la réaction de Heck oxydative ne se fait pas, dans ce cas, par activation π -acide de l'oléfine (la réaction aurait eu lieu dans la position la plus nucléophile) mais par C-H activation.¹⁶⁶ Lors de la réaction de Heck oxydative par C-H activation, la palladation ne dépend pas de la nucléophilie mais de l'acidité de la liaison C-H, plus elle est importante plus la réaction est favorisée.⁹⁵ La RMN permet de vérifier cet aspect. En effet, le proton en position 5 (6.37 ppm) du produit **30c** est plus déblindé que celui en position 2 (6.32 ppm), ce qui atteste d'une acidité plus importante de la liaison C-H en position 5.¹⁶⁷ Ces observations permettent d'expliquer la régiosélectivité en faveur de cette position 5 lors de la réaction de Heck oxydative réalisée sur le produit **30c**.

Malgré l'obtention du mauvais régioisomère, nous avons souhaité vérifier l'efficacité de notre couplage de SM. Nous avons donc engagé le régioisomère **31**, dans un couplage avec l'acide 2-aminophénylboronique et obtenu le produit **32** avec 73% de rendement (Schéma 118). Ce résultat positif valide aussi cette approche.

Compte tenu des résultats décrits ci-dessus, les formylpyrroles **30e** et **30f** devraient permettre de résoudre ce problème de régiosélectivité. Dans les mêmes conditions que précédemment, nous donc avons soumis les 2-formylpyrroles **30e** et **30f**, précurseurs du rhazinal, à la réaction de Heck oxydative (Schéma 119).

¹⁶⁵ Kruszyk, M.; Jessing, M.; Kristensen, J. L.; Jørgensen, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5128.

¹⁶⁶ Zhang, H.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144.

¹⁶⁷ a) Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, *3*, 299–301. b) Yin, D.-W.; Liu, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3987.

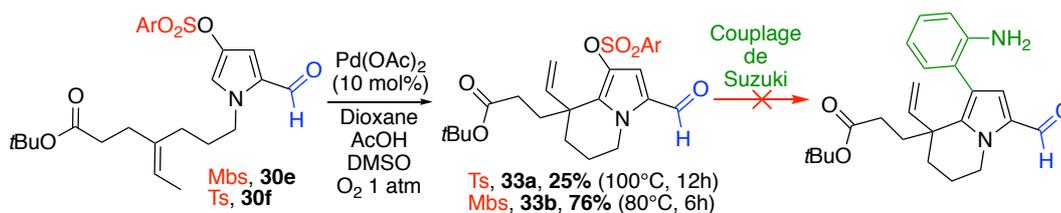


Schéma 119 : Couplage oxydatif intramoléculaire de Heck au départ des formyle-pyrrole **30e et **30f****

La réaction conduit bien à l'obtention des bicyclics indolizines **33a** portant un Ts et **33b** substitué d'un groupement Mbs avec des rendements respectifs de 25% et 76% (Schéma 119). Avec ces composés, la réaction nécessite le chauffage jusqu'à 100 °C et des temps plus long allant jusqu'à 12h. Dans ce cas, le couplage oxydatif de Heck est certainement plus difficile à faire dû à la désactivation du cycle pyrrolique par l'aldéhyde. Certes, la palladation de la liaison C-H ne dépend pas de la nucléophilie du cycle aromatique ; par contre, l'insertion sur l'oléfine de l'espèce organo-palladiée résultante est fortement influencée. Cette dernière étant rendue moins nucléophile par la présence de l'aldéhyde, l'insertion est plus difficile, expliquant le besoin de chauffer et aussi les rendements plus faibles. On distingue également une différence de réactivité entre le groupement Ts (**33a**, 25% à 100 °C pendant 12h) et Mbs (**33b**, 76% à 80 °C pendant 6h) lors de cette réaction, ce qui indique une forte influence des effets électroniques (Schéma 119). Le couplage de Suzuki, sur les bicyclics **33a** et **33b** n'a malheureusement pas fonctionné conduisant à un mélange complexe de produits de dégradation.¹⁶⁸ Ainsi, l'accès au rhazinal n'est pas envisageable par cette voie.

Face aux problèmes rencontrés lors de la réaction de Heck oxydative aboutissant au mauvais régioisomère **31**, et au problème lors du couplage de SM sur des sulfonates formylpyrroliques, nous avons décidé de revoir notre stratégie de synthèse initialement prévue.

¹⁶⁸ Le problème lors du couplage de Suzuki réalisé sur les produits **33a** et **33b** ne provient pas du couplage en lui-même mais de l'acide boronique utilisé. En effet, on s'est aperçu que l'acide 2-aminophénylboronique utilisé dans lors de ces couplages était complètement dégradé. Faute de temps, nous n'avons pas pu réparer les substrats pour tester le couplage avec un nouveau pot d'acide 2-aminophénylboronique.

V. Obtention du Rhazinilam

La nouvelle stratégie prévoit d'effectuer le couplage de Suzuki sur les sulfonates de pyrrole **30** suivie de la macrolactamisation (Schéma 120).

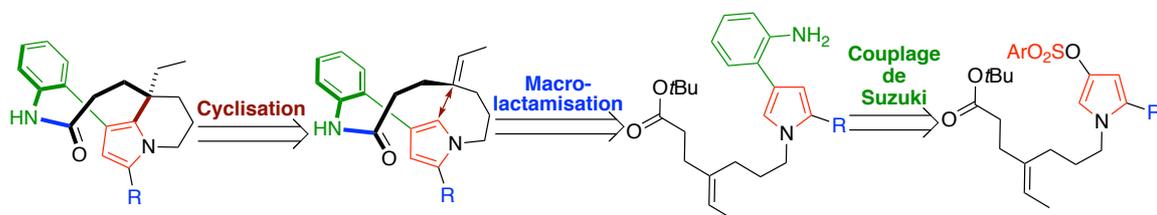


Schéma 120 : Nouvelle stratégie par cyclisation finale

Cela permet de prépositionner la fonction alcène et la position 5 du pyrrole afin d'orienter la réaction de cyclisation en cette position. La dernière étape clé de cette nouvelle stratégie est donc le couplage de Heck oxydatif impliquant le macrolactame conçue pour éviter les problèmes de régiosélectivité rencontrés précédemment (Schéma 120).

Ainsi, nous avons commencé par réaliser le couplage de Suzuki entre les pyrroles **30b**, **30c**, **30d** et l'acide 2-aminophénylboronique dans nos conditions optimisées (Schéma 121).

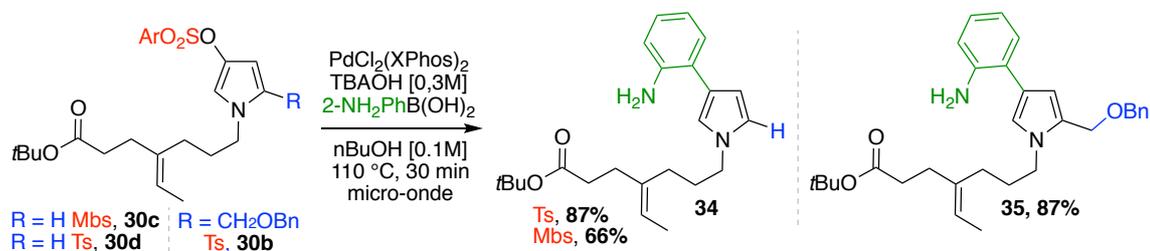
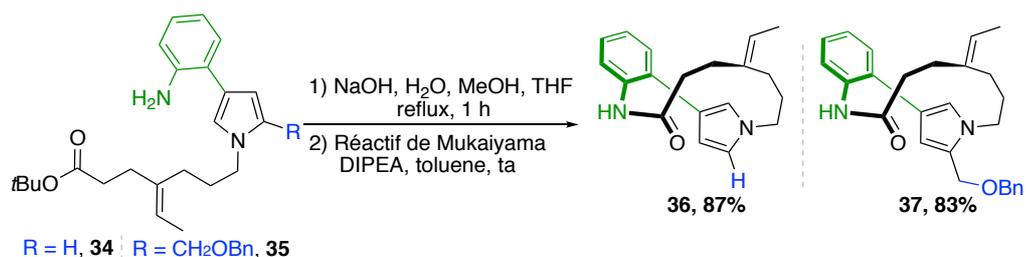


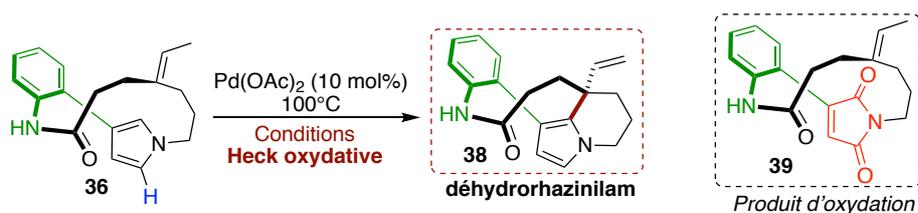
Schéma 121 : Couplage de Suzuki entre l'acide 2-aminophénylboronique et sulfonate de pyrrolyle

Ce couplage a priori difficile a finalement permis d'obtenir les pyrrolo-anilines **34** et **35** avec de très bons rendements atteignant les 87% (Schéma 121). Le produit **34** est le précurseur du rhazinilam et le composé **35** celui de la kopsiyunnanine C3.


Schéma 122 : Macrolactamisation des pyrrolo-anilines 34 et 35

La macrolactamisation a été réalisée selon les conditions décrites par Zakarian⁹⁹, après saponification de l'ester et macrocyclisation à l'aide de l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (réactif de Mukaiyama) (Schéma 122). Ainsi, les macrolactames **36** et **37** ont été isolés avec des rendements respectifs de 87% et 83% sur 2 étapes.

Dans l'optique d'obtenir le rhazinilam, nous avons poursuivi notre synthèse totale avec le macrolactame **36** en réalisant la réaction de Heck oxydative (Tableau 17).



Entrée	Oxydant Additifs	Solvant	Temps (h)	Rendement 38 (%)
1	O ₂	Dioxane :AcOH :DMSO	2	33
2	O ₂ NaOtBu, DMF	PivOH	18	dégradation
3	O ₂ Nicotinate d'éthyle	<i>t</i> AmylOH : AcOH	10	dégradation
4	Cu(OAc) ₂	DMF :DMSO	18	dégradation + trace 39
5	MnO ₂	Dioxane :AcOH :DMSO	1	dégradation + 10% isolé 39

Tableau 17 : Déhydrorhazinilam obtenu par réaction de Heck oxydative sur le macrolactame 36 et produit d'oxydation

La réaction réalisée dans les conditions ayant abouti préalablement au mauvais régioisomère a cette fois-ci permis d'obtenir le régioisomère **38** souhaité en 2 heures avec un modeste rendement de 33% (Tableau 17-Entrée 1). Cette réaction réalisée directement sur le macrolactame nous a permis de surmonter le problème de régiosélectivité. Pour améliorer ce rendement, d'autres conditions existantes dans la littérature ont été testées, mais toutes ont

entraînées la dégradation du produit de départ (Tableau 17-Entrée 2-5).¹⁶⁹ En revanche, un produit d'oxydation **39** du pyrrole **36** de type maléimide a été observé en présence d'acétate de cuivre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) (Tableau 17-Entrée 4) et a pu être isolé à hauteur de 10% lors de l'emploi de dioxyde de manganèse (MnO_2) comme oxydant (Tableau 17-Entrée 5). Il s'avère que ce dérivé **39** peut être très intéressant pour accéder à un autre alcaloïde naturel, le leuconolam.

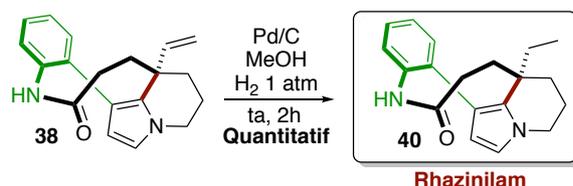


Schéma 123 : Obtention du Rhazinilam par hydrogénation du déhydrorhazinilam

Malgré un rendement modeste, la réaction de Heck oxydative amène au précurseur **38** souhaité, à une étape du rhazinilam. Celui-ci a été obtenu de manière quantitative par hydrogénation de **38** en présence de Pd/C sous atmosphère de dihydrogène (Schéma 123). Ainsi, nous avons réussi à réaliser la synthèse totale d'un des composés de la famille du Rhazinilam grâce à notre stratégie.

Cependant, la réaction de Heck oxydative, effectuée dans plusieurs conditions avec le macrolactame **37**, n'a pas permis pour l'instant d'obtenir le produit de cyclisation souhaité afin de finaliser la synthèse totale de la kopsiyunnanine C3 (Schéma 124). Nous recherchons actuellement d'autres conditions pour accéder à la kopsiyunnanine C3.

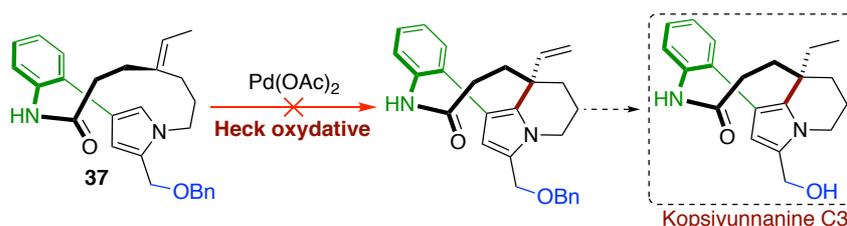


Schéma 124 : Heck oxydative infructueuse vers la synthèse totale du Kopsiyunnanine C3

¹⁶⁹ a) Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578. b) Gao, S.; Yang, C.; Huang, Y.; Zhao, L.; Wu, X.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 840. c) Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528. d) Dethe, D. H.; Dherange, B. D. Total Synthesis of Adunctin B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3392.

VI. Vers la synthèse totale du Leuconolam

Comme mentionné précédemment, le dérivé maléimide **39**, sous-produit issu de l'oxydation du pyrrole lors de la réaction de Heck oxydative en présence de MnO₂, permettrait d'obtenir en une seule étape, par réaction carbonyl-ene¹⁷⁰ ou par cyclisation radicalaire¹⁷¹, le leuconolam (Schéma 125). Ce dernier a été isolé de la plante *Leuconotis griffithii* et *eugenifolia* localisé en Malaisie.¹⁷² Le leuconolam a déjà été synthétisé par le groupe de Dai¹¹³ et aussi par Banwell⁸¹ en oxydant le rhazinilam en présence de PCC (cf Schéma 22). Zhu¹⁷³ propose deux voies d'accès différentes au leuconolam de manière énantiosélective et Liang¹⁷⁴ a réussi à isoler ce dernier par réaction de Staudinger. L'unique synthèse totale du leuconolam impliquant un maléimide, a été proposé par Hoyer grâce à l'addition intramoléculaire d'allylsilane sur le carbonyle.¹⁷⁵

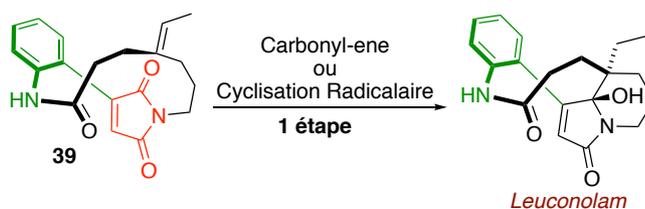


Schéma 125 : Accès possible au leuconolam en une étape via le maléimide 39

La cyclisation entre l'oléfine et le carbonyle du maléimide **39**, par réaction carbonyl-ene ou par cyclisation radicalaire, serait une nouvelle voie d'accès au leuconolam (Schéma 125). Ainsi, nous avons décidé dans un premier temps de tester la réaction de type carbonyl-ene. Cette dernière peut être catalysée par divers métaux acides de Lewis, mais aussi par activation au moyen d'acide de Brønsted (Schéma 126).

¹⁷⁰ Pour des exemples de réactions carbonyl-ene voir : a) Cariou, C. A. M.; Kariuki, B. M.; Snaith, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3337. b) Grachan, M. L.; Tudge, M. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1469. c) Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4771. d) Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M. *Tetrahedron Asymmetry.* **1991**, *12*, 1403. e) Yang, D.; Yang, M.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3749. f) Zhao, Y.-J.; Li, B.; Tan, L.-J. S.; Shen, Z.-L.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10242. g) Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882.

¹⁷¹ Saladrigas, M.; Bosch, C.; Saborit, G. V.; Bonjoch, J.; Bradshaw, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 182.

¹⁷² a) Goh, S. H.; Wei, C.; Ali, A. R. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3483. b) Wei, C.; Ali, A. R. M.; Goh, S. H.; Sinn, E.; Butcher, R. J. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1986**, *42*, 349.

¹⁷³ a) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19127. b) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6712.

¹⁷⁴ Li, Z.; Geng, Q.; Lv, Z.; Pritchett, B. P.; Baba, K.; Numajiri, Y.; Stoltz, B. M.; Liang, G. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 236.

¹⁷⁵ Izgu, E. C.; Hoyer, T. R. *Chemi. Sci.* **2013**, *4*, 2262.

Nous avons décidé de tester la réaction carbonyl-ene au moyen de l'acidité de Lewis du chrome (III) déjà utilisée par Jacobsen pour ce type de réaction¹⁷⁰ (Schéma 126).

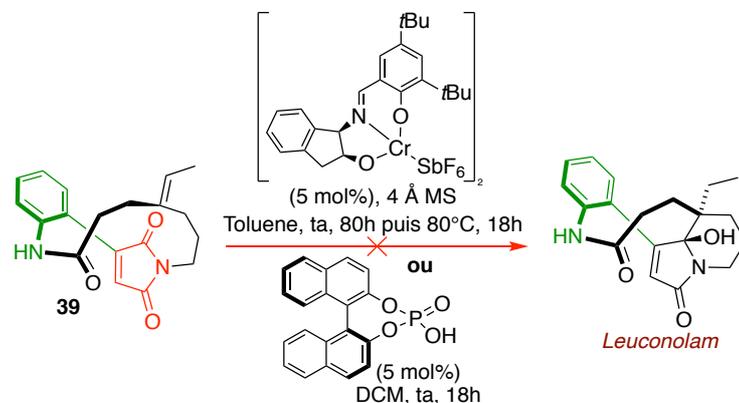


Schéma 126 : Test de réaction carbonyl-ene pour obtenir le leuconolam

Pour ce faire, nous avons synthétisé le complexe chiral de chrome (III) selon le mode opératoire proposé par Jacobsen¹⁷⁶ via la condensation entre l'amine chirale (1*R*,2*S*)-amino-2-indanol et l'aldéhyde. L'utilisation de l'acidité de Lewis de ce complexe de chrome (III) n'a pas permis d'effectuer la cyclisation carbonyl-ene sur le produit **39**, dans les conditions décrites (Schéma 126).¹⁷⁷ Le test de cyclisation énantiosélective par catalyse acide de Brønsted en présence d'hydrogénophosphate de binaphtyle n'a également rien donné (Schéma 126).¹⁷⁸ N'ayant que très peu de produit **39**, d'autres tests de cyclisation carbonyl-ene parmi d'innombrables possibilités n'ont pas pu être effectués. Il est à noter que des cyclisations radicalaires notamment par catalyse au fer sont aussi envisageables.

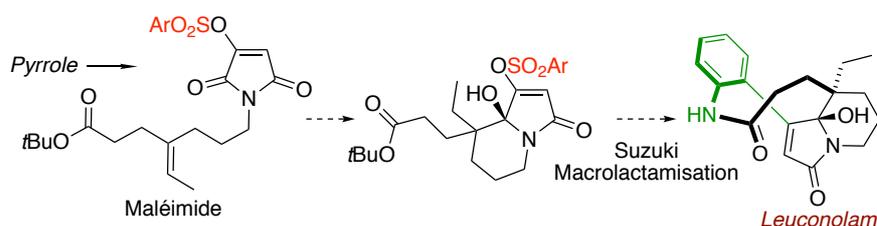


Schéma 127 : Voie d'accès envisageable pour la synthèse du leuconolam

Une autre méthode d'accès possible au leuconolam pourrait être l'oxydation directe en maléimide du pyrrole issu de la réaction de cyclisation-migration, puis cyclisation radicalaire

¹⁷⁶ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 34.

¹⁷⁷ Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398.

¹⁷⁸ Liu, L.; Leutzsch, M.; Zheng, Y.; Alachraf, M. W.; Thiel, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13268.

ou carbonyl-ène suivie des autres réactions développées (Schéma 127). Ces différentes approches pour la synthèse totale du leuconolam restent très prometteuses et nécessitent avant tout, la synthèse en grande quantité des intermédiaires maléimides possible par oxydation de pyrroles.¹⁷⁹

VII. Conclusions et Perspectives

Les réactions de cyclisation-migration de groupement sulfonyle catalysée à l'or (I) et le couplage de Suzuki impliquant les sulfonates de pyrrole, développées au cours de cette thèse, ont permis de réaliser la synthèse totale du rhazinilam avec 6% de rendement global (Schéma 128). Le rendement de synthèse reste modeste mais se positionne correctement par rapport aux synthèses déjà décrites (voir Chapitre 1-III.2). L'accès au précurseur linéaire reste assez long avec un faible rendement global. Par contre, les étapes clés mise en place au cours de cette thèse sont très efficaces. La voie de synthèse mise en place pour la synthèse du rhazinilam reste unique, de part l'utilisation de précurseur linéaire pour la construction du tétracycle mais aussi du fait des réactions (migration, couplage de Suzuki et Heck oxydative) métallocatalysées employées.

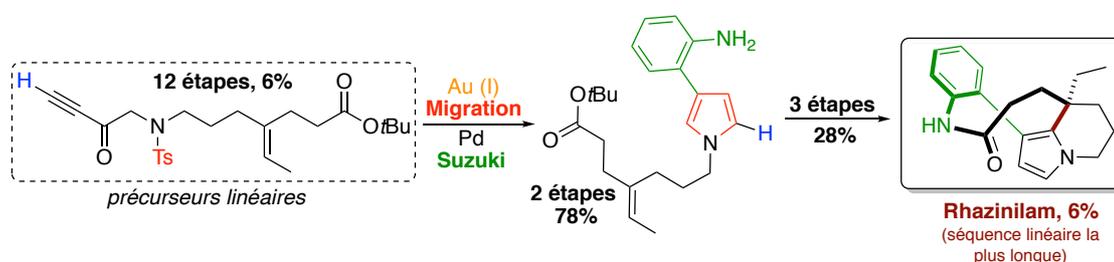


Schéma 128 : Bilan de la synthèse totale du rhazinilam

Les travaux ont permis donc de synthétiser un des composés de la famille du Rhazinilam et de dessiner une voie de synthèse divergente capable de donner accès à d'autres produits naturels de la même famille (Schéma 129). En effet, la voie d'accès au rhazinilam via l'intermédiaire macrocyclique devrait également permettre d'accéder à la kopsiyunnanine C3 ou encore au leuconolam (Schéma 129). Nous recherchons actuellement des conditions de Heck oxydative qui nous permettrait d'obtenir en deux étapes la kopsiyunnanine C3. En ce qui concerne le

¹⁷⁹ Howard, J. K.; Rihak, K. J.; Bissember, A. C.; Smith, J. A. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 155.

leuconolam, la synthèse des intermédiaires de type maléimide est actuellement en cours au laboratoire dans l'objectif d'explorer une cyclisation intramoléculaire par réaction de type carbonyl-ene ou radicalaire.

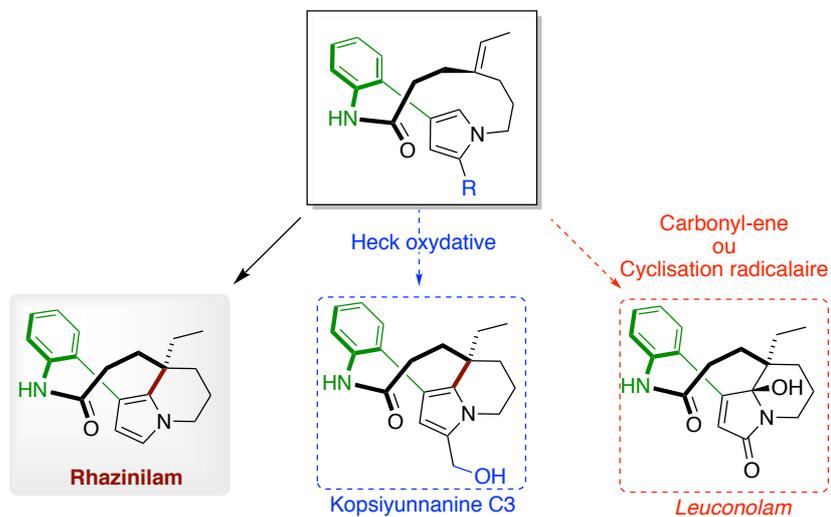


Schéma 129 : Produits naturels accessibles par synthèse divergente

**Chapitre 5 : Catalyse hétérogène à l'or (I) :
Synthèse et étude des complexes
polyoxométallates de (NHC)-Au(I)**

I. Introduction et travaux antérieurs

Le projet sur les polyoxométallates a été réalisé en collaboration avec le Dr. Pierre de Frémont, chargé de recherche dans le laboratoire SRCO, Institut de Chimie de l'Université de Strasbourg.

En parallèle aux divers projets en phase homogène par catalyse à l'or et au palladium s'insérant dans le cadre de synthèses totales, un tout autre projet annexe en collaboration a été mené cette fois-ci en phase hétérogène avec pour objectif de combiner les propriétés des polyoxométallates (POMs) et celles de l'or au sein d'une même entité, mais aussi d'élaborer des catalyseurs d'or hétérogènes et donc a priori recyclables.

Les oxydes des métaux de transitions tels que le molybdène (Mo), le tantale (Ta), le vanadium (V) ou encore la tungstène (W) dans leur état d'oxydation le plus élevé forment des clusters polyanioniques connus sous le nom de polyoxométallates.¹⁸⁰ Lorsque ces derniers contiennent aussi des oxydes d'hétéroatomes (P, Si, As, ...), ceux-ci se retrouvent au centre et les clusters s'organisent autour d'eux, conduisant à différentes structures (Figure 14).

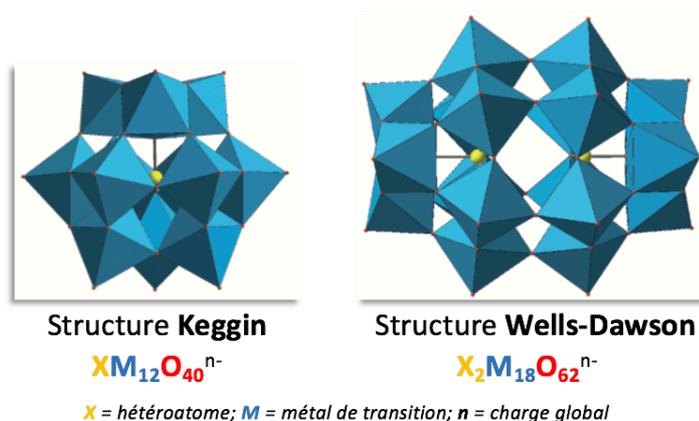


Figure 14 : Exemples de structures (Keggin et Wells-Dawson) de polyoxométallates¹⁸¹

Parmi ces structures, comprenant divers isomères possibles, celles que l'on retrouve le plus fréquemment sont la structure appelée Keggin ($\text{XM}_{12}\text{O}_{40}^{n-}$) et celle appelée Wells-Dawson ($\text{X}_2\text{M}_{18}\text{O}_{62}^{n-}$) (Figure 14).¹⁸² Dans la structure de Keggin, l'hétéroatome X est lié à quatre

¹⁸⁰ Ammam, M. *J. Mater. Chem. A*. **2013**, *1*, 6291.

¹⁸¹ Images issues de la référence : Gumerova, N. I; Rompel, A. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 1.

¹⁸² a) Miras, H. N.; Vila-Nadal, L.; Cronin, L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5679. b) Ivanova, S. *ISRN Chem. Eng.* **2014**, *96*, 3792. c) Du, D.-Y.; Yan, L.-K.; Su, Z.-M.; Li, S.-L.; Lan, Y.-Q.; Wang, E.-B. *Coord. Chem. Rev.* **2013**,

atomes d'oxygène pour former un tétraèdre et chaque atome de métal M est lié à six atomes d'oxygène formant donc des octaèdres.¹⁸⁰ L'association entre deux monomères lacunaires de Keggin entraîne la formation d'une structure dimérique dite Wells-Dawson (Figure 14). La charge globale de ces polyanions inorganiques qui dépend de l'hétéroatome centrale (P, Si), est contrebalancée par des cations qui définissent souvent un réseau supramoléculaire dans lequel l'anion est intégré.¹⁸³

Les acides conjugués des POMs présentent comme cations de simples protons hydratés (H_5O_2^+) ; ils renferment donc dans leurs structures de l'eau. On les nomme des hétéropolyacides (HPAs). Les HPAs (par exemple $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$) sont des acides de Brønsted très forts ($\text{pK}_{\text{a}1}$ $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ = 1,6 en solution dans l'acétone), beaucoup plus fort que les acides liquides minéraux (par exemple $\text{pK}_{\text{a}1}$ HCl = 4.3).¹⁸⁴ A ces HPAs peuvent être associés cations métalliques formant ainsi des systèmes catalytiques combinant les propriétés des POMs et celles du métal.¹⁸⁵ Cette association confère entre autres une propriété d'insolubilité dans les solvants organiques au système POM-Métal et donc permet d'obtenir des catalyseurs hétérogènes. De plus, du fait de la forte acidité des HPAs, la base conjuguée possède une faible coordination et la réactivité en catalyse du cation métallique n'est donc pas inhibée. Ces systèmes combinent ainsi une acidité de Brønsted apportée par les protons du HPA, une acidité de Lewis selon le cation métallique (Ru, Cs, Ce, Fe, ...) ¹⁸⁶ et les propriétés intrinsèques du POMs (taille, charge, structure, redox). Par exemple, la taille et la charge des POMs, ainsi que les groupements oxo nombreux à leurs surfaces servent de ligands pour stabiliser des nanoparticules métalliques.¹⁸³

La grande diversité structurale des POMs conduit à une grande diversité de propriétés physiques et chimiques particulièrement bien adaptées à la conception de nouveaux matériaux hybrides notamment dans le domaine de la catalyse.¹⁸⁷ Ainsi, la synthèse de nouveaux

257, 702. d) Song, Y. - F.; Tsunashima, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7384. e) Miras, H. N.; Yan, J.; Long, D.-L.; Cronin, L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7403. f) Oms, O.; Dolbecq, A.; Mialane, P. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7497.

¹⁸³ Hutin, M.; Rosnes, M. H.; Long, D. -L.; Cronin, L. *Comprehensive Inorganic Chemistry II.* **2013**, 2, 241.

¹⁸⁴ Borrás-Almenar, J. J.; Coronado, E.; Pope, M. T. *Polyoxometalate Molecular Science*, Kluwer Academic Publishers, **2003**.

¹⁸⁵ Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199.

¹⁸⁶ Shimizu, K.; Niimi, K.; Satsuma, A. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 980.

¹⁸⁷ Revues sur la catalyse avec les POMs : a) Wang, S.-S.; Yang, G.-Y. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 4893. b) Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171. c) Long, D.-L.; Burkholder, E.; Cronin, L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 105.

catalyseurs hétérogènes à base de POM et de cation d'or (I) est un sujet auquel notre laboratoire s'intéresse dans un contexte plus vaste de chimie durable.

Les complexes POMs à base d'or préparés à partir de sels inorganiques d'or présentent souvent une stabilité limitée avec généralement une réduction indésirable en nanoparticule d'or.¹¹⁵ Récemment, l'équipe de Nomiya a décrit deux séries de matériaux hybrides stables à l'oxydo-réduction de types (phosphine)Au(I)-POM comportant les fragments cationiques [Au(PPh₃)(MeCN)⁺]¹⁸⁸ et [(Au(PPh₃))₄(μ₄-O)^{[2]⁺}].¹⁸⁹

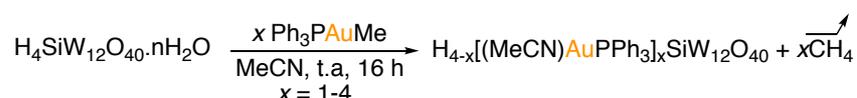


Schéma 130 : Synthèse des complexes Au(I)-PPh₃-POM¹¹⁵

Notre groupe a également décrit la synthèse de complexes (phosphine)Au(I)-POM stables de manière quantitative au départ du complexe PPh₃AuMe en présence HPA (Schéma 130).¹¹⁵ Ces espèces se sont montrées capable de catalyser, en conditions homogènes ou hétérogènes, diverses réactions d'addition nucléophile sur les triples liaisons C-C (hydratation, hydroarylation).

Nous avons souhaité donc étendre le concept de matériaux hybrides organo-or-POM en synthétisant et en caractérisant une série de complexes (NHC)Au(I) POM à base de ligand de types carbène *N*-hétérocyclique (NHC). L'activité catalytique de ces complexes a également été évaluée dans diverses réactions en conditions hétérogènes et homogènes.

II. Synthèse et caractérisation des complexes (NHC)Au(I)-POM

Pour préparer ces complexes, nous avons tenté de tirer parti de leur forte acidité. Ainsi, un complexe hydroxo- ou alkoxy d'or (I) a été « neutralisé » par un HPA, formant le complexe souhaité et de l'eau. Le complexe d'or (I) [Au(IPr)(OH)]¹⁹⁰ (IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène) a été mis dans l'acétonitrile en présence d'un équivalent

¹⁸⁸ Hueber, D.; Hoffmann, M.; de Frémont, P.; Pale, P.; Blanc, A. *Organometallics* **2015**, *34*, 5065

¹⁸⁹ Arai, H.; Yoshida, T.; Nagashima, E.; Hatayama, A.; Horie, S.; Matsunaga, S.; Nomiya, K. *Organometallics* **2016**, *35*, 1658.

¹⁹⁰ Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742.

des HPAs suivants : acide silicotungstique ($\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \cdot x\text{H}_2\text{O}$), acide phosphomolybdique ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \cdot x\text{H}_2\text{O}$), acide 18-tungsto-2-phosphorique ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} \cdot x\text{H}_2\text{O}$) et acide phosphotungstique ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot x\text{H}_2\text{O}$). Dans chaque cas, la réaction acido-basique attendue a bien lieu et conduit à la formation des nouveaux complexes d'or (I) correspondant $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_3[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}^{4-}]$ (**1**), $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_2[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}]$ (**2**), $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_5[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}^{6-}]$ (**3**), $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_2[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}]$ (**4**) (Schéma 131).

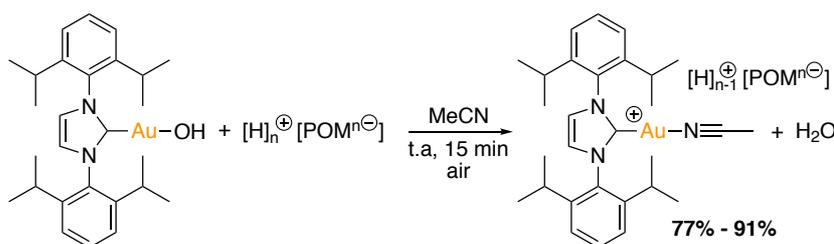


Schéma 131 : Formation des complexes Au(I)-NHC-POM 1-4

La réaction acido-basique est très rapide et permet d'atteindre une conversion complète en 15 minutes à température ambiante avec des rendements compris entre 77% et 91% (Schéma 131). Ainsi par cette réaction, le fragment cationique $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+]$, d'intérêt pour la catalyse, est généré directement sans addition de sels d'argent contrairement aux conditions homogènes, et s'accompagne uniquement d'eau comme sous-produit.

Ces réactions de « neutralisation » ne se limitent pas à la première acidité des HPAs. Ainsi, la réaction conduite avec un équivalent de $[\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ et trois équivalents de $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{OH})]$ fournit le complexe $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+]_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}]$ (**5**) de manière quantitative.

Cette approche synthétique inédite a ensuite été testée avec d'autres ligands NHC. Ainsi, le complexe $[\text{Au}(\text{I}^t\text{Bu})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_2[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}]$ (**6**) (I^tBu = 1,3-di(*tert*-butyl)imidazol-2-ylidène) a pu être obtenu, mais uniquement à partir du complexe $[\text{Au}(\text{I}^t\text{Bu})(\text{OH})]$ et non avec $[\text{Au}(\text{I}^t\text{Bu})(\text{O}^t\text{Bu})]$ pourtant plus stable en solution. Les tentatives de réaction entre les complexes $[\text{Au}(\text{IMes})(\text{OH})]$ (IMes = 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène) et $[\text{Au}(\text{ICy})(\text{O}^t\text{Bu})]$ (ICy = 1,3-di(cyclohexyl)imidazol-2-ylidène) avec $[\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ ont été infructueuses, principalement du fait de la faible solubilité.

Les complexes **1-6** sont solubles dans l'acétonitrile une fois générés dans celui-ci. En revanche, une fois séchés sous vide, ils se présentent sous forme de poudre et leurs solubilités

dans l'acétonitrile diminuent fortement en raison de la réorganisation structurale comme cela a déjà été observé pour les hétéropolyacides hydratés.¹⁹¹ Ces complexes **1-6** sont partiellement solubles dans du THF et l'eau, mais complètement insolubles dans les solvants de types alcane, aromatique et chloré. Il est cependant à noter que la saturation de l'anion POM par 3 fragments (NHC)-Au augmente la solubilité du complexe **5** comparée à celle des autres.

Les complexes **1-6** synthétisés ont été caractérisés par étude des spectres RMN de plusieurs noyaux et par spectrométrie de masse à haute résolution (HR-ESI-MS) (Tableau 18).

Complexe Au(I)-NHC-POM	Déplacement Chimique RMN (CD ₃ CN) [ppm]				ESI-MS (m/z) : mode ^a	
	¹³ C (carbène)	²⁹ Si	³¹ P	¹⁸³ W	positif	négatif
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₃ [SiW ₁₂ O ₄₀ ⁴⁻] (1)	166.3	-85.1	-	-97.6	626.26	718.55
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (2)	166.2	-	-3.8	-	626.26	607.55
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₅ [P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ⁶⁻] (3)	166.0	-	-12.7	-122.8, -159.8	626.26	872.94
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PW ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (4)	166.3	-	-15.1	-89.4	626.26	959.07
[Au(IPr)(MeCN) ⁺] ₃ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (5)	166.2	-	-3.6	-	626.26	607.54
[Au(I'Bu)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (6)	159.2	-	-3.6	-	418.15	607.22

^aPrincipaux signaux correspondant à [Au(NHC)(MeCN)⁺] et [POM]ⁿ⁻

Tableau 18 : Données RMN et ESI-MS des complexes 1-6

Les spectres RMN en proton des complexes **1-6** sont très similaires à ceux de leurs précurseurs hydroxydes ([Au(NHC)(OH)]) avec un très léger déblindage (comprise entre +0.05 et +0.20 ppm) de tous les signaux associées au ligand NHC. Sur chaque spectre, on observe un pic large présentant un déplacement chimique et une intensité variable, qui est associé à de l'eau résiduelle et des protons solvatés [H₅O₂]⁺. Le spectre ¹³C RMN confirme la formation exclusive du fragment [Au(IPr)(MeCN)⁺] avec un signal caractéristique du motif carbénique vers 166.0 ppm (Tableau 18).¹⁹² D'autre part, les spectres RMN ³¹P, ²⁹Si et ¹⁸³W confirment que les POMs conservent bien leur symétrie sphérique, ce qui montre que leur structure reste non affectée par la présence du fragment cationique d'or (Tableau 18). L'analyse des spectres de masse en mode positif a révélée les signaux attendus pour les fragments [Au(IPr)(MeCN)⁺] (*m/z* 626.26) et [Au(I'Bu)(MeCN)⁺] (*m/z* 418.15) (Tableau 18). En mode négatif, on observe une très large prédominance de la forme totalement déprotonée des tous les anions POMs (Tableau 18).

¹⁹¹ Brown, G. M.; Noe-Spirlet, M.-R.; Busing, W. R.; Levy, H. A. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1977**, *33*, 1038.

¹⁹² de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 551.

La structure des complexes Au^I-NHC-POM a pu également être confirmée par DRX suite à l'obtention par diffusion lente (MeCN/THF-octane) de cristaux de suffisamment bonne qualité pour les complexes **2** et **4** (Figure 15). Les tentatives avec les autres complexes ont conduit à l'obtention uniquement de matières amorphes. Similaire à la situation rencontrée avec les complexes (phosphine)Au(I)-POM,¹¹⁵ la redistribution des cations, incluant le fragment Au-NHC et les protons, a lieu en solution durant la cristallisation. Ainsi, dans ces conditions, les complexes **2** et **4** ont été réorganisés en espèces très voisines [Au(IPr)(MeCN)⁺]₂[H⁺][PMo₁₂O₄₀³⁻] (**2b**) et [Au(IPr)(MeCN)⁺]₂[H⁺][PW₁₂O₄₀³⁻](MeCN)₈ (**4b**) confirmé par la résolution des structures RX (Figure 15).

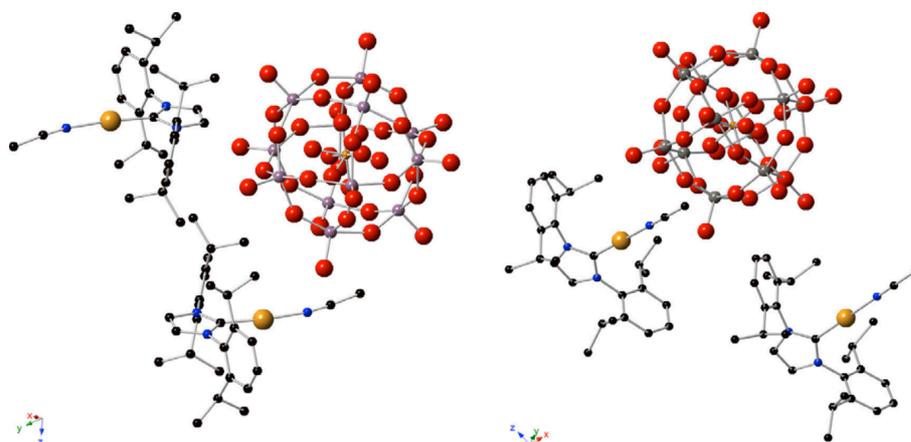


Figure 15 : Structure RX des complexes [Au(IPr)(MeCN)⁺]₂[H⁺][PMo₁₂O₄₀³⁻] (**2b**) (gauche) et [Au(IPr)(MeCN)⁺]₂[H⁺][PW₁₂O₄₀³⁻](MeCN)₈ (**4b**) (droite)

Il est à noter que ces nouveaux complexes **1-6** se sont révélés être indéfiniment stables à la lumière et aux conditions d'air et d'humidité sous forme solide ou en solution dans l'acétonitrile.

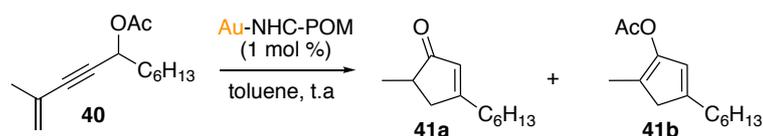
Cette synthèse originale et efficace nous a fourni un panel de complexes parfaitement caractérisés, ce qui nous a motivé à évaluer leurs propriétés en catalyse.

III. Catalyse hétérogène avec les complexes NHC-Au^I-POM

Pour réaliser la catalyse en phase hétérogène, quelques réactions dorénavant classiques en catalyse à l'or ont été sélectionnées. Nous avons choisi le réarrangement de dérivés enyl-

acétate¹⁹³ (Tableau 19) et la réaction de cycloisomérisation de 1,6-enyne¹⁹⁴ (Tableau 20), car elles reposent sur la réactivité classique des cations or (I) vis-à-vis de l'activation d'alcyne et d'alcène.¹⁹⁵

Pour la première transformation, tous les complexes sont actifs, mais affichent des profils de réactivité assez différents (Tableau 19).



Complexe Au(I)-NHC-POM	Temps (h)	Conversion ^a (%)	Ratio 41a:41b	Rendement global ^a (%)
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₃ [SiW ₁₂ O ₄₀ ⁴⁻] (1)	24	75	1:0	68
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (2)	24	100	8:1	88
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₅ [P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ⁶⁻] (3)	24	100	1:0	89
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PW ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (4)	24	100	6:1	94
[Au(IPr)(MeCN) ⁺] ₃ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (5)	24	100	1:2	68
[Au(I'Bu)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (6)	24 48	52 60	1:0	50
[Au(PPh ₃)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (7)	24	81	1:1	66
[Au(IPr)(MeCN) ⁺] [PF ₆ ⁻] (8)	24	100	1:2	46
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	24	0	-	0

^aConversion et rendement ont été calculés par ¹H RMN

Tableau 19 : Activités catalytiques des complexes 1-8 pour le réarrangement enyl-acétate en conditions hétérogènes

À température ambiante dans le toluène, et avec une charge de catalyseur de 1 mol%, les complexes **2**, **3** et **4** permettent la conversion complète de l'acétate **40** dérivé du 2-méthylundéc-1-en-3-yn-5-ol, après 24 heures. La formation du 3-hexyl-5-méthylcyclopent-2-énone **41a** est réalisée avec de bons rendements globaux compris entre 88% et 94% avec ces complexes. Néanmoins, elle s'accompagne de traces ou de faibles quantités de l'intermédiaire réactionnel **41b** non hydrolysé. En revanche, l'anion [PMo₁₂O₄₀³⁻] saturé par trois complexes d'or [Au(IPr)(MeCN)⁺] (complexe **5**) entraîne également une conversion complète en 24 heures

¹⁹³ Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442.

¹⁹⁴ Lee, S. I.; Kim, S. M.; Choi, M. R.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K.; Han, W.-S.; Kang, S. O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9366

¹⁹⁵ a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. b) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884.

mais le produit non hydrolysé **41b** devient majoritaire : un mélange de produit **41a:41b** est obtenu avec un ratio 1:2. Ce résultat peut être attribué à la quantité réduite d'eau apporté par ce catalyseur. L'absence de protons solvatés $[H_5O_2^+]$ dans le catalyseur **5** saturé en carbène d'or (I) limite l'hydrolyse du composé **41b**, comparé aux autres complexes non saturés en NHC-Au.

Les complexes **1** et **6**, variant soit au niveau de l'anion POM ($[SiW_{12}O_{40}^{4-}]$), soit au niveau du ligand NHC (tBu), montrent une efficacité plus modérée avec seulement 75% et 60% de conversion après 24 heures. Dans ce cas, la cyclopentanone **41a** est formée de manière totalement sélective.

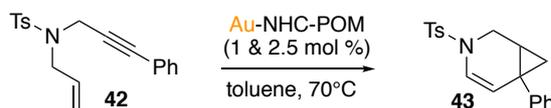
A des fins de comparaison, la catalyse a également été réalisée avec 1 mol% d'hydrate de $[H_3PMo_{12}O_{40}]$ et quelques complexes décrits dans la littérature¹⁹⁶ $[Au(PPh_3)(MeCN)^+][H^+]_2[PMo_{12}O_{40}^{3-}]$ (**7**) et $[Au(IPr)(MeCN)^+][PF_6^-]$ (**8**), ce dernier étant un catalyseur d'or largement utilisé en catalyse homogène.¹⁹⁷ Comme on pouvait s'y attendre, la catalyse nécessite la présence de cations d'or. Fait intéressant, le complexe hybride or-phosphine **7** présente une réactivité similaire à celle de **1-6** dans les mêmes conditions, mais il conduit à un mélange de produits avec un ratio 1:1, avec un rendement global de 66% après 24 heures. Le complexe sans POM **8** ne fournit que 46% du mélange constitué majoritairement du produit **41b** non hydrolysé. Cela montre encore une fois que dans cette réaction, les protons apportés par l'anion POM aide à l'hydrolyse du produit **41b** en **41a**.

Les divers complexes ont par la suite été testés dans la cycloisomérisation du *N*-allyl-4-méthyl-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl) benzenesulfonamide **42** (Tableau 20). La réaction de cycloisomérisation avec nos catalyseurs n'a pas lieu à température ambiante, température à laquelle le réarrangement d'énol acétate est catalysée en version homogène. Cependant, les complexes sont tous actifs à 70 °C, mais là encore, avec des profils de réactivité distincts. Comme prévu, $H_3PMo_{12}O_{40}$ seul n'est pas catalytiquement actif dans cette réaction de cycloisomérisation. Avec 2.5 mol%, les complexes **2-5** permettent des conversions complètes de l'ényne **42** après 24 heures et le produit souhaité 6-phenyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène **43** est obtenu avec de bons rendements compris entre 75% et 88% (Tableau 20). Le

¹⁹⁶ de Frémont, P.; Stevens, E. D.; Fructos, M.R.; Diáz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2006**, 2045.

¹⁹⁷ a) Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91. b) Lin, J.Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S., Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561. c) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331. d) Friend, C. M.; Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 729. e) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448.

complexe **2** présente une période d'induction prononcée supérieure à 5 heures. Le complexe **1** conduit également à la conversion complète de l'ényne **42** conduisant seulement à 59% de produit **43** en 5 heures. Les complexes **6** et **7** présentent une réactivité plus faible, atteignant 51% et 71% de conversion après 48 heures de réaction. Enfin, le complexe **8** sans POM ne fournit que 56% de conversion avec 42% de rendement en produit **43** après 48 heures.



Complexe Au(I)-NHC-POM	Temps (h)	2.5 mol%		1 mol%	
		Conversion ^a (%)	Rendement ^a (%)	Conversion ^a (%)	Rendement ^a (%)
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₃ [SiW ₁₂ O ₄₀ ⁴⁻] (1)	5	trace	-	traces	-
	24	100	59	100	77
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (2)	5	traces	-	traces	-
	24	100	75	100	89
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₅ [P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ⁶⁻] (3)	5	18	16	traces	-
	24	100	69	40	36
[Au(IPr)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PW ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (4)	5	16	-	traces	-
	24	100	77	32	24
[Au(IPr)(MeCN) ⁺] ₃ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (5)	5	100	88	100	74
	24				
[Au(I'Bu)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (6)	24	3	-	-	-
	48	51	44	-	-
[Au(PPh ₃)(MeCN) ⁺][H ⁺] ₂ [PMo ₁₂ O ₄₀ ³⁻] (7)	5	25	-	traces	-
	24	33	-	23	-
	48	71	67	30	28
[Au(IPr)(MeCN) ⁺] [PF ₆ ⁻] (8)	5	21	-	11	-
	24	35	29	11	8
	48	56	42	-	-
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	24	0	0	0	0

^aConversions et rendements ont été calculés par ¹H RMN

Tableau 20 : Activités catalytiques des complexes 1-8 pour la cycloisomérisation d'ényne en conditions hétérogènes

Avec 1% en mole, les complexes **1**, **2** et **5** permettent toujours une conversion complète de **42**, après 24 heures, associée à de bons rendements allant de 77% à 89%. En revanche, la réactivité des complexes **3**, **4** et **7** chute considérablement avec une conversion maximale de **42** égale à 40% après 24 heures obtenue avec le catalyseur **3**. La conversion avec le complexe sans POM **8** tombe à 11%. Il est important de noter que la diminution de la charge catalytique semble augmenter les périodes d'induction, comme en témoignent les conversions enregistrées après 5 heures pour les complexes **1**, **2** et dans une moindre mesure pour les catalyseurs **3** et **4**. Un tel

comportement associé à des réactions plus propres avec 1 mol%, pourrait suggérer un mécanisme de réaction différent de celui anticipé par rapport à la catalyse homogène où la seule espèce active est considérée comme étant le cation $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+]$ quel que soit l'anion associé.

Bien que des mécanismes réactionnels aient déjà été proposés pour le réarrangement de l'ényl-acétate et la cycloisomérisation de l'ényne¹⁹⁸, le rôle précis des anions POMs est difficile à rationaliser. Cependant, ceux-ci sont susceptibles d'aider les cations d'or lors de la catalyse de trois manières : (1) en stabilisant les fragments $[\text{Au}(\text{NHC})(\text{MeCN})^+]$ en empêchant sa décomposition en espèces non réactives telle que $[\text{Au}(\text{NHC})_2^+]$, comme observé avec les complexes de phosphines d'or (I) à base d'acétonitrile et de polyoxométallates ; (2) en assistant les diverses étapes d'hydrolyse et de protodéauration au cours du cycle catalytique (possible par le biais des protons ou par l'interaction avec l'eau de coordination) ; (3) en contrôlant la libération de petites quantités d'espèces d'or actives.

Ayant démontré l'efficacité de nos complexes à base de POMs en phase hétérogène dans des réactions classiques activées à l'or, nous nous sommes par la suite intéressés à leur recyclage dans une réaction d'hydratation alcyne.

IV. Recyclage du catalyseur $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_2[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}]$

Parmi la série de complexes **1-6**, le catalyseur **2** a été choisi pour explorer l'hydratation du diphenylacétylène **44** (Tableau 21) en tant que réaction classique en catalyse à l'or.¹⁹⁹

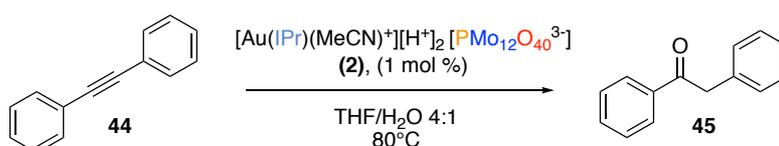
L'échelle et la stœchiométrie de la réaction ont été fixées à 0.1 mmol de **44** et 1 μmol de **2**, soit une charge en catalyseur de 1 mol% (Au^{I}). Une rapide optimisation, notamment du mélange de solvants a été effectuée, préalablement au test de recyclage. Ainsi, après 16 heures à 80 °C dans un mélange THF/H₂O dans un rapport de 4:1, la 1,2-diphényléthan-1-one **45** souhaitée a été obtenue avec un rendement quasi-quantitatif de 98%. Le THF peut être remplacé par du dioxane sans perte de rendement. Cependant, dans un mélange MeCN/H₂O avec un ratio 10:1, le rendement en cétone **45** chute fortement à 10%. Il semble donc que la présence d'un solvant

¹⁹⁸ a) Jacques, B.; Hueber, D.; Hameury, S.; Braunstein, P.; Pale, P.; Blanc, A.; de Frémont, P. *Organometallics* **2014**, *33*, 2326; b) Shi, F.-Q.; Li, X.; Xia, Y.; Zhang, L.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15503.

¹⁹⁹ Goodwin, J. A.; Aponick, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8730.

fortement coordinant inhibe fortement l'efficacité de la catalyse. Le mélange de solvant idéal étant déterminé, nous avons procédé au test de recyclage.

La recyclabilité du complexe **2** a donc été étudiée en effectuant la séquence suivante : hydratation de **44** ; évaporation des solvants (complexe soluble dans le mélange de solvant idéal) ; extraction de la cétone **45** formée avec un mélange 1:1 pentane/Et₂O ; recharge en diphénylacétylène et en solvant (Tableau 21).



Cycle	Temps (h)	Rendements (%)	Masse catalyseur récupérée (mg)	Masse de phénylacétylène (mg)
1	16	98	24.1	100
2	16	95	23.0	99
3	16	96	19.2	79
4	22	90	16.7	69
5	24	30	16.2	66
	48	85		

^aRendements ont été calculés par ¹H RMN

Tableau 21 : Recyclage du catalyseur 2 dans la réaction d'hydratation du phénylacétylène

Par cette séquence, l'activité du catalyseur reste excellente pendant trois de ces cycles avec des rendements en produit d'hydratation **45** supérieurs à 95% avec le même temps de réaction (16 h) (Tableau 21). Cette productivité diminue de manière significative au cours du cinquième cycle et un temps de réaction plus long (48 h) est nécessaire pour atteindre un rendement de réaction de 85%. À ce stade, le catalyseur a changé de couleur du vert au bleu profond, laissant entrevoir la formation possible de bleu de molybdène ou des formes réduites de l'anion de Keggin.²⁰⁰ Le spectre ³¹P RMN, du catalyseur en fin de cycle, montre le signal attendu de l'anion [PMo₁₂O₄₀³⁻] à -3.6 ppm ainsi que deux signaux déblindés à -5.9 ppm et -12.9 ppm suggérant la présence de POM réduit tels que les anions [PMo₁₂O₄₀⁵⁻] et [PMo₁₂O₄₀⁷⁻].²⁰¹ Les spectres RMN proton et carbone confirment la présence de fragments de NHC sans fournir d'informations claires sur l'environnement du cation or, en raison de la faible concentration. Ceci suggère fortement qu'une partie des fragments Au-NHC est lavée lors de l'extraction avec

²⁰⁰ Nagul, E. A.; McKelvie, I. D.; Worsfold, P.; Kolev, S. D. *Anal. Chim. Acta.* **2015**, *890*, 60.

²⁰¹ Maksimovskaya, R. I.; *Polyhedron* **2013**, *65*, 54.

le mélange pentane/Et₂O, ce qui entraîne une désactivation progressive du catalyseur. L'analyse du spectre de masse HR-ESI en mode négatif confirme la présence de l'anion [PMo₁₂O₄₀³⁻] (*m/z* 607.54). L'observation d'autres signaux mineurs représentant des espèces di- ou tri-anioniques (*m/z* 810.23 et *m/z* 923.32) ne peuvent expliquer la présence de POMs sous forme réduite. L'analyse HR-ESI en mode positif suggère la présence de l'espèce [Au(IPr)(OH)] en tant que produit majoritaire (*m/z* 602.28) qui est probablement générée sous des conditions catalytiques en présence d'eau. D'autres espèces minoritaires sont présentes incluant les cations [Au(IPr)(MeCN)⁺] (*m/z* 626.28), [(IPr)Au(IPr)⁺] (*m/z* 973.52) et diverses autres espèces non identifiées.

Bien que des améliorations restent à être apportées, ce test de recyclage démontre bien que les anions POMs sont efficaces pour la récupération du catalyseur d'or même en phase homogène, impossible avec les anions classiques.

Au cours du travail avec les POMs nous avons aperçu un comportement variable du complexe **3** [Au(IPr)(MeCN)⁺][H⁺]₅[P₂W₁₈O₆₂⁶⁻] sous l'effet de la lumière, entrouvrant sa possible utilisation en photocatalyse.

V. Vers la photocatalyse ?

Le complexe **3** [Au(IPr)(MeCN)⁺][H⁺]₅[P₂W₁₈O₆₂⁶⁻] exposé à la lumière du jour passe très rapidement d'une couleur jaune au bleu (Figure 16). Le retour à l'état jaune se fait beaucoup plus lentement lorsque l'on place le complexe à l'abri de la lumière. Il semble donc que le complexe **3**, sous l'action de la lumière passe d'un état jaune (POM_{ox}) vers un autre état bleu (POM_{red}) de manière réversible.

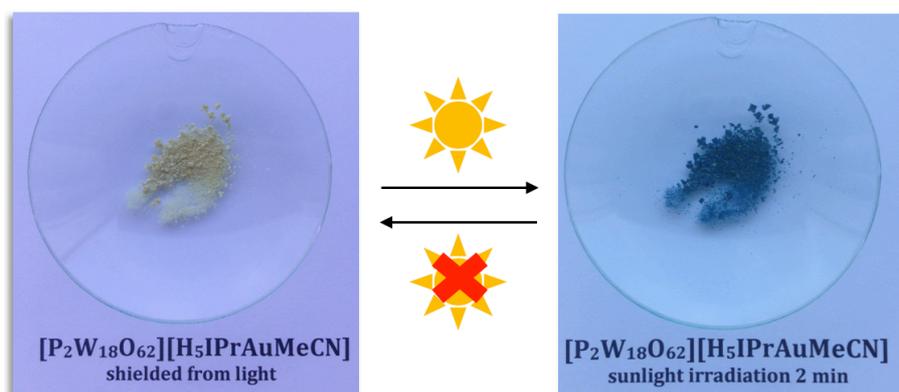


Figure 16 : Effet de la lumière du jour sur le complexe $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_5[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}^{6-}]$

L'irradiation à la lumière du jour du complexe **3** entraîne soit un état photoexcité du POMs, soit un état réduit (couleur bleu) de celui-ci.²⁰² Ce potentiel pourrait être exploité pour la mise en place de plusieurs processus utilisant les propriétés photorédox des POMs²⁰³ associées avec des complexes d'or.

Un premier processus catalytique imaginable pourrait être l'association d'une transformation catalysée à l'or (I) et une réaction d'oxydation (Schéma 132).

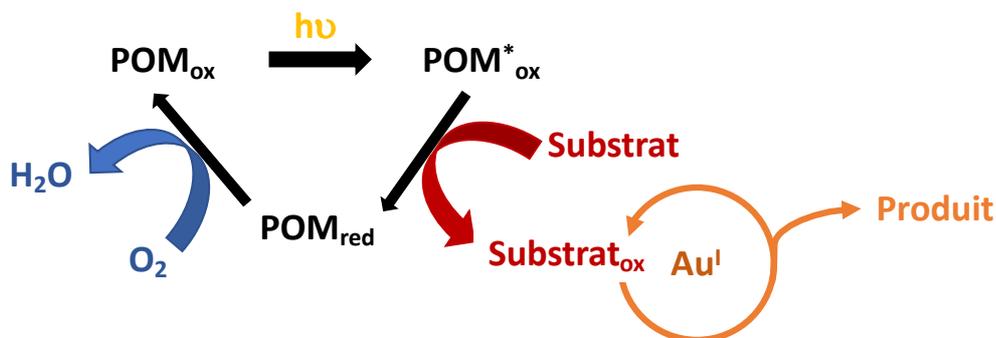


Schéma 132 : Cascade oxydation-catalyse à l'or (I) possible

La photo-activation du POM_{ox} conduirait à un radical POM^*_{ox} capable d'oxyder un substrat ; une réoxydation du POM_{red} réduit permettrait d'envisager un cycle catalytique.²⁰⁴ Le

²⁰² Lechner, M.; Güttel, R.; Streb, C. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 16716.

²⁰³ a) Hill, C. L.; Prosser-McCartha, C. M. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 143, 455. b) Papaconstantinou, E.; Dimotikali, D.; Politou, A. *Inorg. Chim. Acta.* **1980**, 46, 155. c) Papaconstantinou, E. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 1. d) Lopez, X.; Fernandez, J. A.; Poblet, J. M. *Dalton Trans.* **2006**, 1162.

²⁰⁴ Pour des exemples d'oxydation avec des POMs voir : a) Papaconstantinou, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1, 12. b) Hiskia, A.; Papaconstantinou, E. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 163. c) Bernardini, G.; Zhao, C.; Wedd, A. G.; Bond, A. M. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 5909. d) Neumann, R.; Levin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7278. e) Neumann, R. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 3594. f) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2329.

substrat oxydé pourrait ensuite être engagé en catalyse à l'or (I) dans le même pot. Le processus inverse catalyse à l'or (I) puis oxydation est aussi possible.

Un second processus envisageable permettrait d'utiliser des cycles catalytiques exploitant les degrés d'oxydation +I et +III de l'or (Schéma 133).

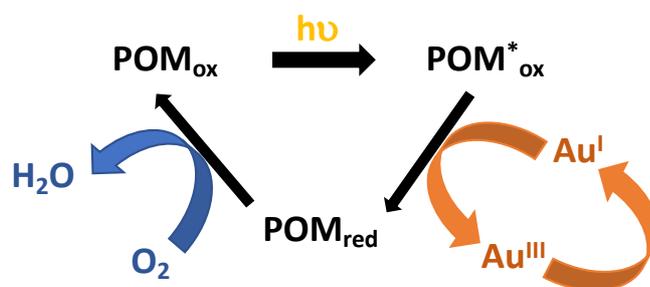


Schéma 133 : Cycle catalytique Au^I/Au^{III} envisageable

En effet, on peut imaginer que le radical POM*_ox permette l'oxydation de l'or (I) en or (III), ce qui autoriserait une catalyse Au^I/Au^{III}, notamment pour des réactions de couplage.

Avant de se lancer dans la mise en place de tels processus avec le complexe $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_5[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}^{6-}]$, un travail est nécessaire pour mieux comprendre ce processus photochimique et sa réversibilité, des études par spectrophotométrie UV/Visible ou mieux encore électrochimiques seraient donc nécessaires.

Nous avons tout de même réalisé un test d'oxydation de l'alcool benzylique en benzaldéhyde catalysé par le complexe $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_5[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}^{6-}]$ sous sa forme jaune (Schéma 134).

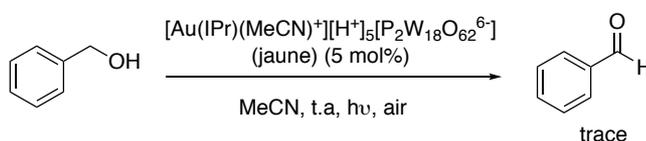


Schéma 134 : Oxydation de l'alcool benzylique par catalyse photorédox

La réaction réalisée avec 5 mol% de complexe **3** sous irradiation par une lumière blanche et sous un flux d'air, entraîne la formation du produit d'oxydation sous forme de trace et le changement de couleur du POM vers le bleu (Schéma 134). A chaque addition d'une nouvelle quantité de complexe **3**, la quantité de benzaldéhyde augmente de même. Il semble que dans ces conditions, la réaction n'est pas catalytique, mais démontre bien que les propriétés

photorédox des POMs peuvent être utilisées dans des réactions d'oxydation. Ce résultat encourageant indique que les processus (oxydation-Au^I ; Au^I/Au^{III}) cités plus haut sont à portée de main. Ce projet très prometteur nécessite un très grand travail qui pourrait faire l'objet d'une thèse et bien sur diverses collaborations. Celles-ci viennent d'être amorcées avec divers spécialistes.

VI. Conclusions

Une série de six nouveaux complexes cationiques hybrides de polyoxométallate (NHC)Au(I) ont été facilement synthétisés par réaction de métathèse d'anions entre des hydroxydes d'or (I) NHC et des hétéropolyacides dans l'acétonitrile. Les réactions se déroulent quantitativement sous atmosphère d'air, ne générant que de l'eau en tant que sous-produit. Les complexes ainsi obtenus sont stables, que ce soit sous forme solide ou en solution et peuvent être directement engagés en catalyse sans activation préalable.

Ces nouveaux complexes sont capables de promouvoir des réactions de réarrangement d'ényl-acétate et de cycloisomérisation de manière très efficace dans des conditions hétérogènes. Les complexes présentent également une bonne activité et une recyclabilité dans la réaction l'hydratation des alcynes dans des conditions homogènes. Plus important encore, les complexes présentent un schéma de réactivité qui semble incompatible avec le fait que [Au(NHC)(MeCN)⁺] soit la seule espèce active. D'autres études sont en cours pour mieux comprendre la véritable nature de l'espèce d'or active et le rôle de l'anion POM lors de la catalyse.

D'autre part, le complexe [Au(IPr)(MeCN)⁺][H⁺]₅[P₂W₁₈O₆₂⁶⁻] a montré des propriétés photochimiques fort intéressantes et son potentiel application en catalyse (oxydation et Au^I/Au^{III}) est en cours d'exploitation au laboratoire.

Conclusion Générale

Les travaux effectués pendant cette thèse ont été centrés autour de la catalyse à l'or en condition homogène (chapitre 2) et hétérogène (chapitre 5) mais aussi autour de l'utilisation de sulfonates de pyrrole en catalyse au palladium, notamment dans les réactions de couplages (Chapitre 3). Dans ce cadre, les travaux ont évolué avec en toile de fond, la synthèse totale de composés de la famille du Rhazinilam (Chapitre 4).

Après une rapide optimisation, la réaction de cyclisation-migration [1,5] intramoléculaire de groupement sulfonyle d'un atome d'azote vers un oxygène, effectuée avec le catalyseur d'or (I) JohnPhosAuNTf₂, a été étendue à de nouveaux substrats et groupements sulfonyles. Ainsi, plus d'une trentaine de composés de types pyrroles, pyrrolizines et indolizines ont été obtenus de manière très efficace (Schéma 135). Chacune de ces structures ouvre de nouvelles possibilités pour la synthèse totale de composés d'intérêt biologique.

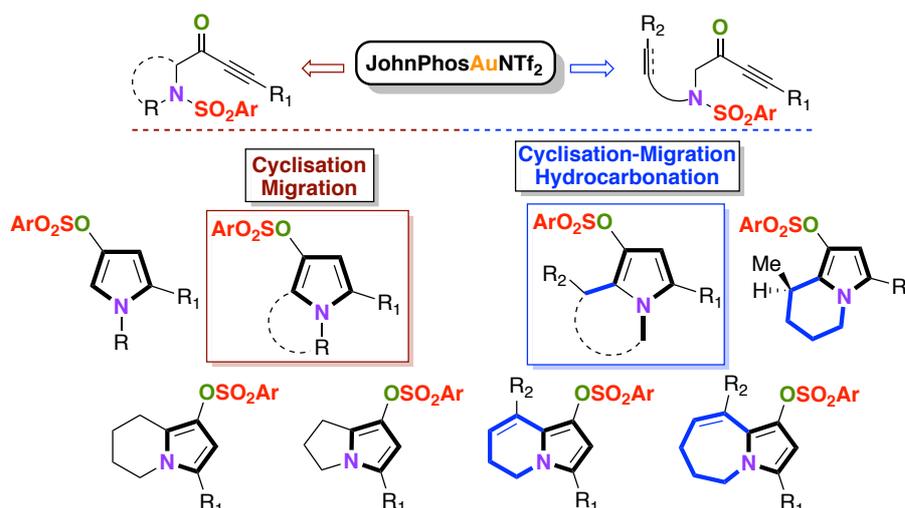


Schéma 135 : Réactions développées par catalyse à l'or (I)

En tirant profit de cette réaction de cyclisation-migration, une cascade réactionnelle catalysée à l'or (I) impliquant la formation de 3 liaisons C-N, O-S et C-C a pu être développée. Celle-ci comprend (1) une réaction de cyclisation de l'azaynone, (2) suivie de la migration de groupement sulfonyle, et finalisée par (3) une seconde cyclisation du pyrrole sur une insaturation portée par une chaîne latérale, résultant de la migration. Au départ de substrats complètement linéaires, cette cascade permet d'obtenir très rapidement des produits bicycliques poly-fonctionnalisés de type dihydroindolizine, pyrroloazépine mais aussi de créer un centre asymétrique (Schéma 135).

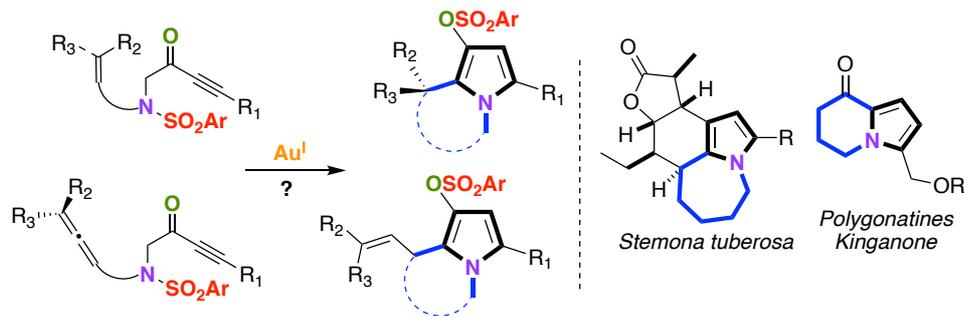


Schéma 136 : Généralisation de la cascade migration-hydrocarbonation et produits naturels pouvant être ciblés

Concernant la catalyse à l'or (I), diverses perspectives s'offrent à nous notamment le développement d'une version asymétrique, qui permettrait de valoriser encore plus le processus en cascade. De plus, il serait intéressant d'étendre le champ d'application de cette cascade avec d'autres substrats et particulièrement d'autres chaînes latérales portant cette fois-ci un alcène di-, trisubstitué ou un allène (Schéma 136). Cette nouvelle méthode en cascade permettrait d'accéder à des motifs hétérocycliques fréquemment rencontrés dans des substances naturelles d'intérêts biologiques et pourrait donc être utilisée pour en réaliser la synthèse totale (Schéma 136).

L'effort fourni pour la mise en place de conditions réactionnelles pour le couplage de Suzuki-Miyaura, avec des dérivés sulfonates de pyrrole par catalyse au palladium a conduit à l'élaboration de conditions très robustes et efficaces, notamment grâce à l'utilisation du précatalyseur PdCl₂(XPhos)₂ (Schéma 137). L'étude du mécanisme réactionnel par analyse des spectres RMN en phosphore et proton, ainsi que par spectrométrie de masse à haute résolution du couplage de Suzuki a permis d'identifier de nombreuses espèces impliquées dans la réaction.

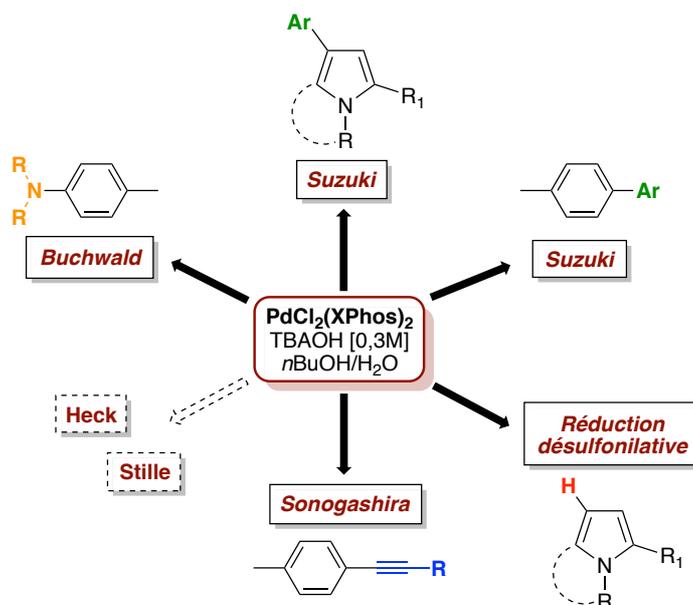


Schéma 137 : Réactions développées par catalyse au palladium

Plus d'une cinquantaine de produits portant divers motifs et fonctionnalisations ont été préparés à partir de substrats sulfonyles par différents couplages palladocatalysés (Suzuki, Buchwald, Sonogashira) dans les conditions développées au cours de cette thèse (Schéma 137). Il serait intéressant de tester ces conditions dans des couplages de Heck et Stille avec des substrats portant des sulfonates. De plus dans ces conditions, une nouvelle réaction de réduction désulfonylative d'utilité synthétique a pu être mise en place et son efficacité démontrée sur divers sulfonates. Ce travail sur les couplages impliquant des partenaires sulfonates a donné lieu au développement d'outils puissants permettant d'accéder rapidement à de la complexité moléculaire et semble très prometteur pour d'autres applications.

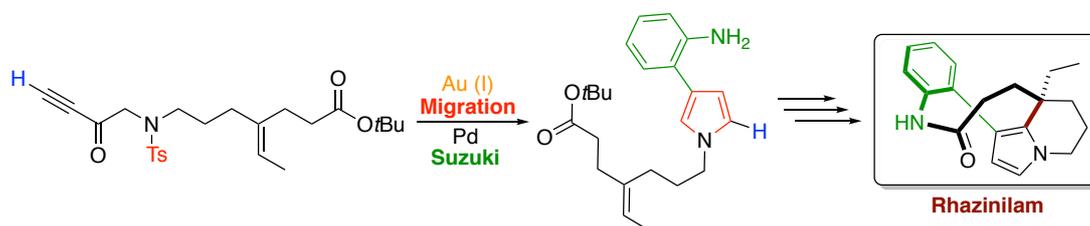


Schéma 138 : Rhazinilam synthétisé à partir d'un substrat linéaire

L'objectif majeur de cette thèse était d'effectuer la synthèse totale des produits naturels de la famille du Rhazinilam par catalyse à l'or et au palladium. Le développement de la réaction de migration de groupement sulfonyle et du couplage de Suzuki nous a permis d'obtenir le rhazinilam rapidement à partir d'un composé entièrement linéaire (Schéma 138). Des

intermédiaires très avancés ont été obtenus et peuvent être utilisés pour accéder à d'autres produits naturels de la famille (kopsiyunnanine, leuconolam), ce qui permettrait d'avoir une méthode de synthèse divergente.

Le projet collaboratif visant la synthèse, la caractérisation ainsi que l'utilisation en catalyse hétérogène des complexes carbènes *N*-Hétérocycliques (NHC) Au-POMs a été mené avec succès. L'efficacité des catalyseurs hétérogènes a été démontré sur différentes transformations chimiques. Durant le travail réalisé sur les POMs, nous avons découvert que le complexe $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_5[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}^{6-}]$ réagissait à la lumière. Les études pour la compréhension du phénomène photochimique et son application en catalyse sont en cours au laboratoire et semble très prometteur.

Finalement, le travail très varié réalisé au cours de cette thèse a été très enrichissant d'un point de vue personnel. Il a permis de développer de nouvelles réactions, dont certaines restent à améliorer et, pourquoi pas, à être appliquées à la synthèse totale de produits naturels.

Experimental Part

I. General Information

Proton (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on 300, 400 or 500 MHz instruments. The chemical shifts are given in part per million (ppm) on the delta scale. The solvent peak was used as reference values. For ^1H NMR: $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm. For ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm. Data are presented as followed; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, b = broad), coupling constants (J in Hz) and integration and carbons with the same chemical shift as follows: chemical shift (x carbons). Infrared spectra were recorded neat. Wavelengths of maximum absorbance (ν_{max}) are quoted in wave numbers (cm^{-1}). High resolution mass spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with an orthogonal electrospray interface (ESI). The parent ions $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{K}]^+$, $[\text{M}+\text{Li}]^+$ or $[\text{M}+\text{Na}]^+$ are quoted. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F_{254} plates with visualization by ultraviolet light, cerium ammonium molybdate or potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using SiO_2 60 (40–63 μm) and the procedures included the subsequent evaporation of solvents in vacuo. Dichloroethane (DCE) was distilled from CaH_2 , triethylamine (Et_3N), diisopropylamine ($i\text{Pr}_2\text{NH}$), diisopropylethylamine ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) and pyridine were distilled from KOH. Dichloromethane (CH_2Cl_2), tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et_2O), acetonitrile (MeCN), methanol (MeOH) and toluene (PhMe) were dried by passing through activated alumina under an argon pressure using GlassTechnology GTS100 devices. Hexamethylphosphoramide (HMPA) was distilled from CaH_2 under reduced pressure. K_3PO_4 and K_2CO_3 were dried in a steam room at 110 $^\circ\text{C}$. All other commercially available reagents were used as received, all extractive procedures were performed using technical grade solvents, and all aqueous solutions were saturated unless details are given. All air- and moisture-sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under an argon atmosphere. AuCl (Premion grade, 99.99%), AuCl₃ (99.9%) and NaAuCl₄·2H₂O (Premion grade, 99.99%) were purchased from Alfa Aesar whereas AgSbF₆ (98%), AgOTf (99%), AgBF₄ (99%), Ag₂CO₃ (99%+) and AgCl (99.9%) were purchased from STREM Chemicals. AgNTf₂ was prepared from commercially available HNTf₂ (Aldrich) and Ag₂CO₃. Triphenylphosphine (PPh₃) was recrystallized from MeOH and dried under vacuum. All other phosphine or phosphite ligands were purchased from STREM Chemicals. All phosphinegold(I) chloride precatalysts were prepared by reduction of NaAuCl₄ with

thiodiethanol followed by subsequent addition of the appropriate phosphine.²⁰⁵ IPrAuCl was prepared following the procedure described by Nolan *et al.*²⁰⁶ Silver-free preactivated catalysts were prepared either from the corresponding phosphine gold chloride and AgSbF₆ in acetonitrile or AgNTf₂ in CH₂Cl₂ followed by filtration over a short pad of Celite®. The precursors [Au(IPr)(OH)] and [Au(I'Bu)Cl] complexes were synthesized following a published route.²⁰⁶ The heteropolyacid [H⁺]₆[P₂W₁₈O₆₂]⁶⁻ hydrate was prepared following a procedure described by Nadjo.²⁰⁷

²⁰⁵ Al'Sady, A. K; McAuliffe, C. A; Parish, R. V.; Sandeank, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, 191.

²⁰⁶ De Fremont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*. **2005**, 24, 2411.

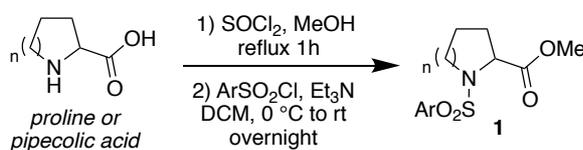
²⁰⁷ Mbomekalle, I.-M.; Lu, Y.-W.; Keita, B.; Nadjo, L. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, 7, 86

II. *N*-Sulfonyl ynones substrate synthesis (cyclic & linear)

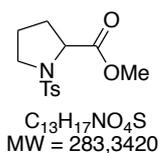
II.1. Proline and pipercolic acid derivatives (cyclic)

Pyrrolidin- and piperidin-2-carboxylates 1

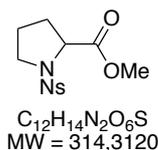
General Procedure 1 for esterification and *N*-Sulfonylation of proline and pipercolic acid (GP1)



To a solution of proline or pipercolic acid (26.05 mmol, 1 equiv) in methanol (20 mL) at 0 °C under argon, thionyl chloride (28.66 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. After 4 h refluxing, the solvent was removed under vacuum to afford an oil which was then dissolved in CH₂Cl₂ (35 mL) and cooled to 0 °C. Triethylamine (54.72 mmol, 2.1 equiv) was then added dropwise and the solution was stirred for 10 min. The appropriate sulfonylchloride (28.66 mmol, 1.1 equiv) was then added dropwise to the stirring mixture. After 18 h stirring at room temperature, the reaction was quenched with satd aqueous NH₄Cl (20 mL), the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (25 mL). The combined organic layers were successively washed with brine and water, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification over silica gel (Cyclohexane/EtOAc) yielded pure carboxylates.



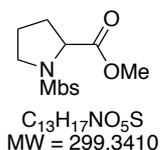
Methyl tosyl-L-prolinate (1a): Prepared following the GP1 in 72% yield (5.35 g) from 3.0 g of L-proline. White solid; **mp** 79 °C; **TLC** *R_f* 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 1.70–1.82 (m, 1H), 1.89–2.08 (m, 3H), 2.42 (s, 3 H), 3.28–3.35 (m, 1H), 3.44–3.50 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.30 (dd, *J* = 4.4, 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 21.7, 24.8, 31.0, 48.6, 52.5, 60.5, 127.7 (x2), 129.8 (x2), 135.4, 143.8, 172.7. Consistent with literature data.²⁰⁸



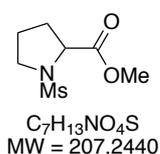
Methyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)prolinate (1b): Prepared following the GP1 in 75% yield (8.54 g) from 4.16 g of L-proline. White solid; **mp** 112 °C; **TLC** *R_f* 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 460, 572, 617, 683, 736, 784, 856, 904, 961, 990, 1010, 1064, 1093, 1134, 1155, 1201, 1278, 1313, 1343, 1429, 1524, 1608, 1746, 2881, 2959, 2989, 3124; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 1.87–2.09 (m, 3H), 2.13–2.22 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 6.2, 7.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.46 (dd, *J* = 3.7, 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H);

²⁰⁸ Confalone, P. N.; Huie, E. M.; Ko, S. S.; Cole, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 482.

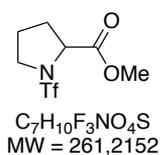
^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 24.9, 31.1, 48.4, 52.7, 60.7, 124.3 (x2), 128.8 (x2), 144.8, 150.2, 172.3; HR-MS 315.0617 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}+\text{H}^+$) calcd 315.0645.



Methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)prolinate (1c): Prepared following the **GP1** in 75 % yield (5.79 g) from 3.00 g of L-proline. White solid; **mp** 99-100 °C; **TLC** R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 412, 482, 558, 592, 671, 756, 804, 830, 1011, 1029, 1068, 1091, 1150, 1200, 1260, 1302, 1311, 1336, 1438, 1465, 1497, 1579, 1595, 1753, 2842, 2880, 2926, 2956; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.29 (dt, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.8, 163.2, 130.1, 129.8 (x2), 114.3 (x2), 60.5, 55.7, 52.6, 48.5, 31.1, 24.8; **HR-MS** 300.0914 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 300.0900.



Methyl (methylsulfonyl)prolinate (1d): Prepared following the **GP1** in 43 % yield (805 mg) from 1 g of L-proline. White solid; **mp** 58-60 °C; **TLC** R_f 0.78 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 385, 516, 556, 748, 831, 967, 1016, 1071, 1095, 1145, 1196, 1323, 1442, 1722, 2876, 2961, 3011; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 4.48 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (dt, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 9.0, 6.9, 5.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.9, 60.5, 52.4, 47.7, 39.1, 30.9, 24.9; **HR-MS** 208.0638 ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 208.0638.



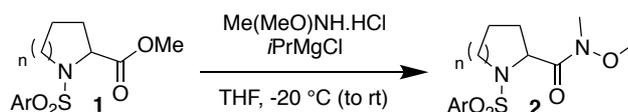
Methyl ((trifluoromethyl)sulfonyl)prolinate (1e): Prepared following the **GP1** in 31% yield (2.10 g) from 2.90 g of L-proline using Tf_2O as sulfonylating agent; Colorless liquid; **TLC** R_f 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 527, 578, 621, 765, 830, 917, 996, 1025, 1070, 1094, 1127, 1163, 1286, 1388, 1439, 1749 2960; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 4.59 – 4.45 (m, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 4H), 3.65 (q, J = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 1.99 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 171.3, 118.9, 61.4, 52.9, 49.6, 31.2, 24.5; **HR-MS** 284.0163 ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{F}_3\text{NS}+\text{Na}^+$) calcd 284.0175.



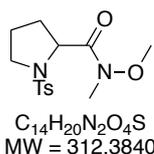
Methyl 1-tosylpiperidine-2-carboxylate (1f): Prepared following the **GP1** in 25 % yield (3.50 g) from 6.05 g of piperidine-2-carboxylic acid. White solid; **mp** 70 °C; **TLC** R_f 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 509, 537, 562, 584, 659, 733, 810, 841, 925, 939, 989, 1057, 1092, 1107, 1127, 1152, 1181, 1218, 1243, 1283, 1336, 1431, 1448, 1493, 1595, 1727, 2857, 2947, 2984, 3036; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (dddd, J = 3.7, 3.7, 12.9, 13.7, 13.7 Hz, 1H), 1.45 (dddd, J = 3.7, 4.7, 13.0, 13.0, 13.5 Hz, 1H), 1.60–1.69 (m, 2H), 1.74 (dddd, J = 3.3, 5.8, 13.3, 13.6 Hz, 1H), 2.11 (dddd, J = 2.5, 2.5, 2.5, 2.5, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.21 (ddd, J = 3.0, 12.5, 12.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.76 (ddd, J = 2.4, 3.0, 12.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 2.3, 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 20.1, 21.6, 24.7, 27.9, 42.7, 52.1, 55.1, 127.3 (x2), 129.5 (x2), 137.0, 143.2, 171.3; **HR-MS** 320.0937 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 320.0927.

Pyrrolidin- and piperidin-2-carboxamides 2

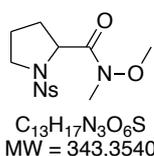
General Procedure 2 for Weinreb amidation (GP2)



Me(MeO)NH.HCl (14.12 mmol, 2 equiv) was dissolved in dry THF (30 mL) under argon and cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of *i*PrMgCl (2.0 M in THF, 4 equiv) was added via syringe to this stirring solution and the temperature was maintained below $-15\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at low temperature until formation of a grey paste (around 20-30 minutes). The appropriate ester (7.06 mmol, 1 equiv), previously dissolved in dry THF (30 mL) was finally added to the reaction mixture at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ via cannula. The mixture was stirred 20 minutes at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (then at room temperature if the starting material was not consumed monitored by TLC), then quenched with satd aqueous NH_4Cl (30 mL) and diluted with EtOAc (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.



***N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxamide (2a):** Prepared following the GP2 in 91% yield (2.02 g) from 2.0 g of methyl tosyl-L-prolinate in 10 minutes at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and used as a crude product in the following step. White solid; **mp** $94\text{ }^\circ\text{C}$; **TLC** R_f 0.10 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 478, 516, 546, 588, 624, 663, 765, 821, 983, 994, 1010, 1064, 1093, 1156, 1194, 1338, 1386, 1427, 1464, 1594, 1670, 2944, 2978, 3030; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.71–1.83 (m, 1H), 1.84–1.94 (m, 1H), 1.95–2.16 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.85 (dd, $J = 4.2, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 21.7, 24.9, 30.9, 32.4, 48.5, 58.0, 61.6, 127.7 (x2), 129.6 (x2), 136.1, 143.5, 172.6; **HR-MS** 313.1213 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}^+$) calcd 313.1217.



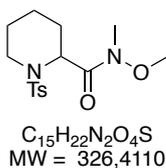
***N*-methoxy-*N*-methyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide (2b):** Prepared following the GP2 in 11 % yield (505 mg) from 3.88 g of methyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)prolinate. The mixture was stirred 1 hour at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ followed by 30 minutes at room temperature without reaching full conversion of the starting material which was recovered after purification. Yellow solid; **mp** $99\text{ }^\circ\text{C}$; **TLC** R_f 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 461, 576, 612, 687, 732, 854, 912, 996, 1096, 1159, 1198, 1346, 1390, 1446, 1462, 1527, 1603, 1671, 2879, 2944, 2975, 3105; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 1.89–1.99 (m, 2H), 2.01–2.10 (m, 1H), 2.22–2.31 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.36 (ddd, $J = 5.1, 7.7, 9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.55 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.98 (dd, $J = 3.5, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.34 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** δ 25.0, 30.9, 32.5, 48.4, 58.8, 61.7, 124.1 (x2), 129.0 (x2), 145.4, 150.1, 172.0; **HR-MS** 382.0457 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + \text{K}^+$) calcd 382.0470.



***N*-Methoxy-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-*N*-methylpyrrolidine-2-carboxamide (2c):** Prepared following the GP2 in 95% yield (2.40 g) from 2.28 g of methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)prolinate. White solid; **mp** 137-140 °C; **TLC** R_f 0.11 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 471, 518, 552, 588, 625, 668, 717, 728, 764, 801, 838, 982, 1016, 1070, 1091, 1111, 1152, 1194, 1262, 1300, 1308, 1340, 1384, 1438, 1458, 1496, 1574, 1592, 1670, 2892, 2938, 2998, 3375; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.86 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (ddt, J = 7.1, 5.7, 2.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.11 (dtd, J = 11.8, 8.3, 7.0 Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 172.7, 163.0, 130.9, 129.9 (x2), 114.2 (x2), 61.6, 58.0, 55.7, 48.4, 32.5, 30.9, 25.0; **HR-MS** 329.1169 ($C_{14}H_{20}N_2O_5S+H^+$) calcd 329.1166.



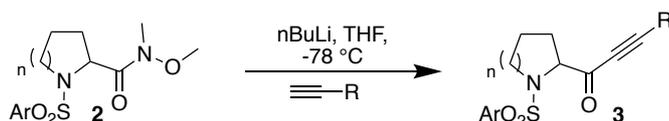
***N*-methoxy-*N*-methyl-1-(methylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide (2d):** Prepared following the GP2 in 48% yield (880 mg) from 2.5 g of methyl (methylsulfonyl)prolinate. White solid; **mp** 67-69 °C; **TLC** R_f 0.63 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 414, 463, 516, 555, 617, 745, 778, 877, 955, 1019, 1139, 1204, 1325, 1391, 1441, 1479, 1667, 2874, 2948, 2981; **1H NMR ($CDCl_3$, 500 Mhz)** δ 4.88 – 4.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.44 (ddd, J = 8.9, 7.5, 5.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.09 – 1.86 (m, 3H); **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 Mhz)** δ 172.4, 61.4, 59.0, 47.8, 39.2, 32.2, 30.7, 24.8; **HR-MS** 275.0486 ($C_8H_{16}N_2O_4S+K^+$) calcd 275.0462.



***N*-Methoxy-*N*-methyl-1-tosylpiperidine-2-carboxamide (2f):** Prepared following the GP2 in 99 % yield (3.78 g) from 3.47 g of methyl 1-tosylpiperidine-2-carboxylate. The mixture was stirred 1 hours. White solid; **mp** 115 °C; **TLC** R_f 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 25 %); **IR (neat)** ν_{max} 554, 580, 658, 734, 812, 833, 920, 951, 1015, 1052, 1071, 1089, 1152, 1178, 1282, 1295, 1338, 1397, 1429, 1449, 1464, 1595, 1656, 2870, 2930, 2946; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.41–1.61 (m, 3H), 1.63–1.73 (m, 1H), 1.73–1.83 (m, 1H), 1.83–1.92 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.66–3.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.04 (dd, J = 2.1, 6.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 18.8, 21.7, 24.9, 27.5, 31.9, 42.9, 50.9, 61.6, 127.3 (x2), 129.4 (x2), 136.7, 143.1, 172.0; **HR-MS** 327.1384 ($C_{15}H_{22}N_2O_4S+H^+$) calcd 327.1373.

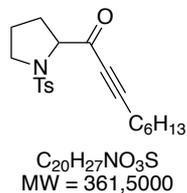
***N*-Sulfonylpyrrolidinyl-/piperidinyl ynone 3**

General Procedure 3 for alkylation of Weinreb amide (GP3)

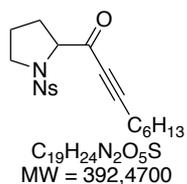


$nBuLi$ (1.6 M in hexane, 5.55 mmol, 1.9 equiv) was added via syringe to a stirring solution of alkyne (5.84 mmol, 2 equiv) in THF (30 mL) under argon at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. A solution of corresponding weinreb amide (2.92 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) under argon at room temperature was introduced via cannula into the previous alkyne solution at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C until completion

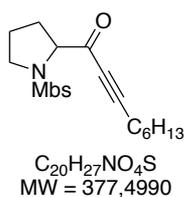
as monitored by TLC (30 min to 2 hour). The mixture was quenched with satd aqueous NH_4Cl (30 mL) and diluted with EtOAc (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.



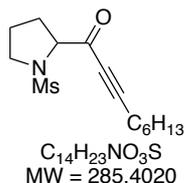
1-(1-Tosylpyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (3a): Prepared following the **GP3** in 91 % yield (955 mg) from 913 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxamide. Colorless oil; **TLC** R_f 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 546, 587, 707, 734, 815, 843, 916, 996, 1067, 1093, 1156, 1197, 1243, 1290, 1305, 1348, 1457, 1494, 1597, 1675, 2860, 2928, 2954; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24–1.36 (m, 4H), 1.38–1.46 (m, 2H), 1.59 (tt, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.65–1.74 (m, 1H), 1.85–2.10 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.32 (ddd, J = 7.2, 7.2, 9.8 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 5.0, 7.2, 9.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 4.5, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.2, 19.4, 21.7, 22.6, 24.7, 27.7, 28.7, 30.4, 31.3, 49.0, 68.2, 79.1, 99.0, 127.7 (x2), 129.8 (x2), 135.2, 143.8, 186.7; **HR-MS** 384.1593 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 384.1604.



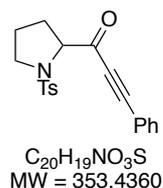
1-(1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (3b): Prepared following the **GP3** in 24 % yield (128 mg) from 459 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide. Yellow oil; **TLC** R_f 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 462, 574, 617, 686, 735, 855, 1010, 1069, 1094, 1160, 1199, 1242, 1311, 1348, 1401, 1459, 1528, 1605, 1676, 2209, 2860, 2930, 3106; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23–1.35 (m, 4H), 1.40 (tt, J = 7.2, 7.5 Hz, 2H), 1.59 (tt, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.82–1.96 (m, 2H), 2.12–2.18 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42–3.48 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 5.9, 6.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H); **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 14.1, 19.3, 22.6, 24.6, 27.7, 28.7, 30.3, 31.3, 48.7, 68.6, 78.8, 99.6, 124.4 (x2), 128.8 (x2), 144.6, 150.2, 185.4; **HR-MS** 431.1028 ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{K}^+$) calcd 431.1038.



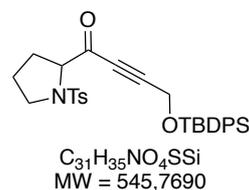
1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (3c): Prepared following the **GP3** in 86% yield (308 mg) from 310 mg of *N*-Methoxy-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-*N*-methylpyrrolidine-2-carboxamide. Colorless oil. **TLC** R_f 0.57 (Cyclohexane/EtOAc 50%); **IR (neat)** ν_{max} 550, 570, 629, 670, 803, 835, 1020, 1066, 1093, 1257, 1306, 1346, 1460, 1497, 1577, 1595, 1674, 2209, 2859, 2929; **^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz)** δ 7.80 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 2H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 4.25 (ddd, J = 8.8, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (ddd, J = 10.0, 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.32 (td, J = 9.3, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.90 (dt, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 1.71 (tddd, J = 12.3, 6.9, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 1.60 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 – 1.23 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz)** δ 186.7, 163.2, 129.9, 129.8 (x2), 114.3 (x2), 98.9, 79.1, 68.2, 55.7, 48.9, 31.4, 30.4, 28.7, 27.8, 24.8, 22.6, 19.4, 14.2; **HR-MS** 400.1546 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{NS}+\text{Na}^+$) calcd 400.1553.



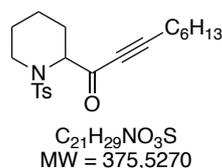
1-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (3d): Prepared following the GP3 in 9% yield (27 mg) from 300 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-1-(methylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide. Yellow oil. TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 517, 557, 756, 1146, 1021, 1242, 1331, 1460, 1676, 1759, 2208, 2858, 2928; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 4.59 (dd, $J = 9.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.54 (dt, $J = 9.1, 7.5$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 9.3, 7.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 (dtd, $J = 13.0, 9.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.16 (ddt, $J = 13.0, 6.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 186.3, 99.0, 78.8, 68.5, 48.0, 39.4, 31.2, 30.0, 28.5, 27.5, 24.5, 22.4, 19.2, 14.0; HR-MS 308.1309 ($C_{14}H_{23}NO_3S+Na^+$) calcd 308.1291.



3-Phenyl-1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)prop-2-yn-1-one (3e): Prepared following the GP3 in 94 % yield (735 mg) from 690 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxamide. White solid; mp 71 °C; TLC R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 489, 512, 535, 546, 588, 666, 686, 761, 808, 848, 1018, 1055, 1073, 1093, 1154, 1288, 1340, 1444, 1489, 1594, 1668, 2200, 2854, 2918, 2987, 3066; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.70–1.79 (m, 1H), 1.91–2.10 (m, 2H), 2.13–2.20 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.37 (ddd, $J = 7.2, 7.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 5.0, 7.2, 9.9$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 4.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 24.9, 30.5, 49.0, 68.3, 86.4, 95.4, 119.9, 127.7 (x2), 128.8 (x2), 129.9 (x2), 131.2, 133.6 (x2), 135.2, 143.9, 187.0; HR-MS 376.0959 ($C_{20}H_{19}NO_3S+Na^+$) calcd 376.0978.



4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)but-2-yn-1-one (3f): Prepared following the GP3 in 51% yield (451 mg) from 515 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylpyrrolidine-2-carboxamide. Yellow oil. TLC R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 424, 486, 502, 546, 587, 610, 633, 663, 701, 738, 820, 842, 914, 938, 1008, 1090, 1156, 1190, 1240, 1290, 1305, 1349, 1391, 1427, 1446, 1462, 1471, 1597, 1681, 2211, 2892, 2956, 3071; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 4H), 7.51 – 7.38 (m, 6H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.22 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J = 9.7, 7.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.31 (dt, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 185.7, 143.8, 135.7 (x2), 135.6 (x2), 135.1, 132.6, 132.5, 130.2 (x2), 129.8 (x2), 128.1 (x4), 127.8 (x2), 94.0, 82.3, 68.0, 52.7, 49.0, 30.2, 26.8 (x3), 24.7, 21.7, 19.3; HR-MS 584.1720 ($C_{31}H_{35}O_4NSSi+K^+$) calcd 584.1688.

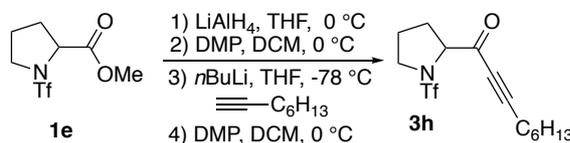


1-(1-Tosylpiperidin-2-yl)non-2-yn-1-one (3g): Prepared following the GP3 in 87 % yield (1.16 g) from 1.15 g of *N*-Methoxy-*N*-methyl-1-tosylpiperidine-2-carboxamide. Colorless oil; TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 544, 577, 655, 726, 814, 909, 928, 948, 1055, 1092, 1105, 1130, 1154, 1183, 1304, 1337, 1454, 1677, 2207, 2859, 2929; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18–1.46 (m, 9H), 1.50–1.76 (m, 5H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.15 (ddd, $J = 3.1, 12.8, 13.5$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 2.0, 3.1, 13.5$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 2.3, 5.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 19.3, 20.2, 21.7, 22.6,

24.5, 26.4, 27.6, 28.7, 31.3, 43.1, 62.9, 79.5, 98.0, 127.3 (x2), 129.6 (x2), 137.6, 143.2, 186.3;
HR-MS 398.1770 (C₂₁H₂₉NO₃S+Na⁺) calcd 398.1760.

***N*-((trifluoromethyl)sulfonyl)pyrrolidinyl ynone 3h**

Procedure for the synthesis of 3h from 1e



1) Reduction using LiAlH₄

The ester **1e** (3.81 mmol, 1.0 g, 1 equiv) was dissolved in dry THF (40 mL, 0.1M) and cooled to 0 °C. LiAlH₄ (3.81 mmol, 1 equiv) was then added as a solid to the stirring mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Then, an additional equivalent of LiAlH₄ was added at 0 °C and stirred at room temperature 2 hours to reach full conversion. Reaction was quenched at 0 °C with H₂O (0.25 mL). After 15 minutes, an aqueous solution of NaOH 1N (0.25 mL) was then added dropwise, followed by 0.75 mL of water. The obtained mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. MgSO₄ was then added to the mixture which was stirred for an additional 30 minutes. Finally, the mixture was filtered through a pad of Celite® with EtOAc to afford the desired alcohol in 78% yield (3.02 mmol, 703 mg), which was used in next step without purification.

2) Oxidation with DMP

The resulting alcohol (3.02 mmol, 703 mg, 1 equiv) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (17 mL, 0.2M) and cooled to 0 °C. Dess Martin periodinane reagent (4.24 mmol, 1.79 g, 1.4 equiv) was then added by portion as a solid to the stirring mixture. The reaction was stirred 2 hours at 0 °C then at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with water (8 mL) and diluted in CH₂Cl₂ (15 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (15 mL). The combined organic layers were washed with satd aqueous NaHCO₃ (15 mL), water (10 mL), brine (10 mL) then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 60%) on silica gel to afford the desired aldehyde in 43% yield (1.30 mmol, 300 mg). The sensitive aldehyde was used without full characterization in the next step.

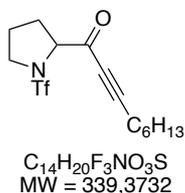
3) Alkynylation

*n*BuLi (1.6 M in hexane, 2.29 mmol, 1.9 equiv) was added via syringe to a stirring solution of octyne (2.42 mmol, 2 equiv) in THF (12 mL) under argon at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. A solution of aldehyde (1.21 mmol, 280 mg, 1 equiv) in THF (12 mL) under argon at room temperature was introduced via cannula into the previous octyne solution at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 5 minutes. The mixture was quenched with satd aqueous NH₄Cl (10 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column

chromatography (Cyclohexane/EtOAc 40%) on silica gel to afford the desired propargylic alcohol in 48% yield (0.58 mmol, 198 mg).

4) Oxidation with DMP

The procedure is similar to the procedure of oxidation with DMP described above.

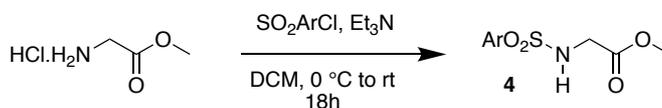


1-(1-((trifluoromethyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one (3h): Prepared in 61% yield (101 mg) from 167 mg of 1-(1-((trifluoromethyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-ol. Colorless liquid. **TLC** R_f 0,21 (Cyclohexane/EtOAc 20%); **IR (neat)** ν_{max} 527, 579, 622, 1019, 1069, 1133, 1180, 1390, 1684, 2210, 2932; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 4.54 (dd, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.78 – 3.60 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.39 – 2.16 (m, 2H), 2.03 (dddd, $J = 9.4, 7.7, 6.5, 4.3$ Hz, 2H), 1.60 (ddt, $J = 8.6, 7.4, 6.4$ Hz, 2H), 1.40 (dddd, $J = 9.0, 7.7, 6.5, 3.3$ Hz, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 4H), 0.93 – 0.84 (m, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 184.0, 120.5 (q), 100.4, 78.3, 69.0, 49.8, 31.3, 30.4, 28.7, 27.6, 24.2, 22.6, 19.3, 14.1; **HR-MS** 378.0744 (C₁₄H₂₀O₃NSF₃+K⁺) calcd 378.0748.

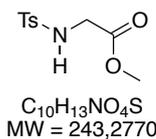
II.2. Glycine Derivatives (linear)

Methyl sulfonylglycinate 4

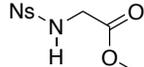
General Procedure 4 for *N*-Sulfonylation of methyl glycinate hydrochloride (GP4)

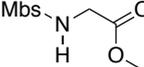


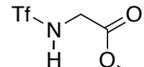
To a solution of methyl glycinate hydrochloride (41 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (41 mL), triethylamine (98 mmol, 2.4 equiv) was added and stirred 15 min at 0 °C. The appropriate sulfonyl chloride (45 mmol, 1.1 equiv) was added by portions to the stirring mixture. After 18h at room temperature, the reaction was quenched with satd aqueous NH₄Cl (30 mL), the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were successively washed with water, brine then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.



Methyl tosylglycinate (4a): Prepared following the GP4 in 87% yield (8.301 g) from 5.154 g of methyl glycinate hydrochloride. White solid; **mp** 91 - 93 °C; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 420, 480, 517, 543, 559, 591, 628, 658, 698, 710, 808, 840, 874, 946, 987, 1020, 1045, 1090, 1107, 1160, 1184, 1226, 1249, 1288, 1302, 1316, 1350, 1420, 1437, 1597, 1727, 2920, 2955, 3272; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.09 – 5.03 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.4, 144.0, 136.2, 129.9 (x2), 127.4 (x2), 52.8, 44.1, 21.7; **HR-MS** 282.0202 (C₁₀H₁₃O₄NS+K⁺) calcd 282.0197.

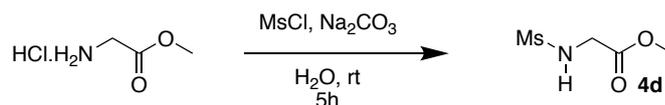

Methyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)glycinate (4b): Prepared following the **GP4** in 53% yield (6.3 g) from 5.486 g of methyl glycinate hydrochloride. Yellow solid; **mp** 138 - 141 °C; **TLC** R_f 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{\max} 418, 463, 537, 584, 633, 684, 703, 734, 745, 825, 856, 897, 981, 1012, 1089, 1111, 1130, 1157, 1179, 1226, 1290, 1310, 1333, 1347, 1373, 1404, 1416, 1434, 1446, 1479, 1527, 1588, 1606, 1726, 2866, 2958, 3004, 3036, 3065, 3106, 3255; **^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 8.42 – 8.31 (m, 2H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 5.21 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.1, 150.4, 145.4, 128.6 (x2), 124.5 (x2), 53.0, 44.1; **HR-MS** 273.0192 (C₉H₁₀O₆N₂S-H⁺) calcd 273.0187.


Methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)glycinate (4c): Prepared following the **GP4** in 85% yield (12.830 g) from 7.342 g of methyl glycinate hydrochloride. Yellow solid; **mp** 66 - 68 °C; **TLC** R_f 0.10 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 410, 506, 547, 590, 627, 709, 803, 832, 864, 934, 987, 1025, 1088, 1105, 1153, 1181, 1213, 1240, 1260, 1307, 1323, 1359 ; 1432, 1444, 1494, 1579, 1596, 1737, 2845, 2914, 2959, 3012, 3067, 3254, 3324; **^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.82 – 7.77 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 5.02 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.5, 163.3, 130.8, 129.6 (x2), 114.4 (x2), 55.8, 52.8, 44.1; **HR-MS** 298.0130 (C₁₀H₁₃O₅NS+K⁺) calcd 298.0146.


Methyl ((trifluoromethyl)sulfonyl)glycinate (4e): Prepared following the **GP4** using Tf₂O in 35% yield (4.13g) from 7 g of methyl glycinate hydrochloride. White solid; **mp** 78 – 81 °C **TLC** R_f : 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{\max} 485, 555, 582, 706, 855, 904, 986, 1007, 1106, 1147, 1182, 1224, 1243, 1371, 1422, 1459, 1730, 2900, 3002, 3212; **^1H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 5.49 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 168.5, 119.4 (q), 53.2, 44.5.

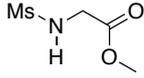
Methyl (methylsulfonyl)glycinate 4d

Procedure for *N*-Mesylation of methyl glycinate hydrochloride²⁰⁹



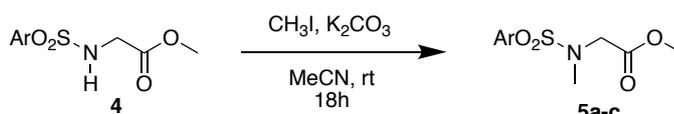
To an aqueous solution (6mL/mmol) of methyl glycinate hydrochloride (88 mmol, 1 equiv) and Na₂CO₃ (97 mmol, 2.1 equiv), mesyl chloride (131 mmol, 1.5 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5h. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (4 x 250 mL). The combined organic layers was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was crystallized from ethanol to provide the desired product.

²⁰⁹ Alaoui, S.; Dufies, M.; Driowya, M.; Demange, L.; Bougrin, K.; Robert, G.; Auburger, P.; Pagès, G.; Benhida, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27*, 1989.

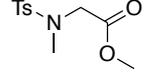

Methyl (methylsulfonyl)glycinate (4d): Prepared in 48% yield (6.977 g) from 11.017 g of methyl glycinate hydrochloride. White solid; TLC R_f 0,23 (Cyclohexane/EtOAc 50); **IR (neat)** ν_{\max} 396, 499, 756, 842, 967, 1118, 1216, 1311, 1414, 1437, 1740, 2941, 2958, 3018, 3291; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 Mhz)** δ 4.89 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 Mhz)** δ 170.2, 52.7, 44.1, 41.4; **HR-MS** 190.0135 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}^+$) calcd 190.0144. Consistent with literature data.²⁰⁹

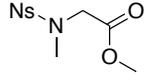
Methyl *N*-methyl-*N*-sulfonylglycinate 5a-c

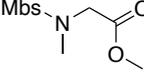
General Procedure 5 for *N*-Methylation of methyl sulfonylglycinate (GP5)



To a solution of the corresponding methyl sulfonylglycinate (1,3 mmol, 1 equiv) in MeCN (12 mL) and K_2CO_3 (2 mmol, 1.5 equiv), MeI (1.6 mmol, 1.2 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18h. The reaction mixture was filtered on celite with MeCN and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.


Methyl *N*-methyl-*N*-tosylglycinate (5a): Prepared following the **GP5** in 81% yield (203 mg) from 238 mg of methyl tosylglycinate. Orange oil; TLC R_f 0.2 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 479, 517, 545, 563, 651, 694, 709, 757, 802, 815, 849, 892, 934, 1022, 1088, 1159, 1184, 1208, 1289, 1306, 1337, 1412, 1437, 1494, 1597, 1751, 2954; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)** δ 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz)** δ 169.1, 143.7, 135.4, 129.8 (x2), 127.6 (x2), 52.3, 51.1, 35.8, 21.7; **HR-MS** 296.0356 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS} + \text{K}^+$) calcd 296.0353.

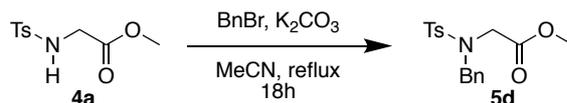

Methyl *N*-methyl-*N*-((4-nitrophenyl)sulfonyl)glycinate (5b): Prepared following the **GP5** in 83% yield (1.012 g) from 1.166 g of methyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)glycinate (1 additional equiv of MeI had to be added to reach full conversion of the starting material). White solid; **mp** 81 - 84 °C; TLC R_f 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 401, 464, 503, 530, 554, 608, 681, 701, 734, 741, 776, 856, 897, 940, 965, 978, 1012, 1025, 1085, 1107, 1125, 1145, 1164, 1187, 1211, 1287, 1311, 1345, 1384, 1401, 1417, 1430, 1443, 1479 ; 1541, 1608, 1703, 1741, 1944, 1990, 2029, 2110, 2166, 2193, 2287, 2963, 2984, 3070 ; 3106; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)** δ 8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz)** δ 168.7, 150.2, 144.7, 128.8 (x2), 124.3 (x2), 52.5, 50.9, 35.8; **HR-MS** 311.0323 ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2\text{S} + \text{Na}^+$) calcd 311.0308.


Methyl *N*-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-*N*-methylglycinate (5c): Prepared following the **GP5** in 86% yield (299 mg) from 333 mg of methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)glycinate (1 additional equiv of MeI had to be added to reach full conversion of the starting material). Yellow solid; **mp** 49-51 °C; TLC R_f 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 416, 479, 496, 519, 555, 568,

628, 656, 700, 719, 764, 803, 825, 893, 933, 978, 1016, 1090, 1113, 1141, 1156, 1182, 1211, 1254, 1301, 1336, 1382, 1408, 1426, 1439, 1457, 1494, 1573, 1592, 1705, 1745, 1907, 2564, 2851, 2927, 2954, 2982, 3009, 3094; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.2, 163.1, 130.0, 129.7 (x2), 114.3 (x2), 55.7, 52.3, 51.1, 35.8; **HR-MS** 312.0301 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{NS}+\text{K}^+$) calcd 312.0303.

Methyl *N*-benzyl-*N*-tosylglycinate **5d**

Procedure for *N*-Benzylation of methyl tosylglycinate



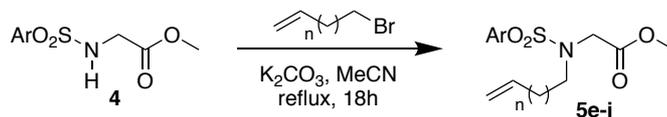
To a solution of methyl tosylglycinate (1.8 mmol, 1 equiv) in MeCN (13 mL) and K_2CO_3 (3.1 mmol, 1.7 equiv), benzyl bromide (2.9 mmol, 1.6 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at reflux for 18 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue diluted with EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (20 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.



Methyl *N*-benzyl-*N*-tosylglycinate (5d**):** Prepared in 93% yield (568 mg) from 445.7 mg of methyl tosylglycinate. Yellow oil; **TLC** R_f 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 544, 620, 655, 696, 742, 771, 814, 890, 931, 992, 1053, 1093, 1153, 1206, 1336, 1428, 1458, 1504, 1597, 1741, 2925, 2952, 3030; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 5H), 7.21 – 7.18 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.3, 143.7, 137.0, 135.1, 129.7 (x2), 128.9 (x2), 128.8 (x2), 128.3, 127.6 (x2), 52.1, 51.4, 46.6, 21.7; **HR-MS** 372.0631 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NS}+\text{K}^+$) calcd 372.0666.

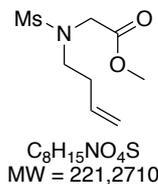
Methyl *N*-enyl-*N*-sulfonylglycinate **5e-j**

General Procedure 6 for *N*-Alkylation of methyl sulfonylglycinate (GP6)

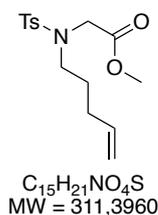


To a solution of the corresponding methyl sulfonylglycinate (1.3 mmol, 1 equiv) in MeCN (9 mL) and K_2CO_3 (1.7 mmol, 1.3 equiv), the corresponding bromide (1.5 mmol, 1.1 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at reflux for 18 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue diluted with EtOAc (15 mL) and water (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (15 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in

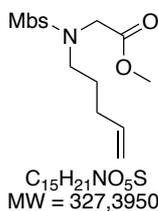
vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.



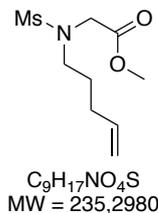
Methyl *N*-(but-3-en-1-yl)-*N*-(methylsulfonyl)glycinate (5e): Prepared following the **GP6** in 92% yield (647mg) from 702 mg of methyl (methylsulfonyl)glycinate. Colorless oil; **TLC** R_f : 0.74 (Cyclohexane/EtOAc 50%); **IR (neat)** ν_{max} 447, 508, 571, 638, 687, 728, 771, 800, 922, 959, 1060, 1133, 1212, 1315, 1410, 1438, 1742, 2951, 2994, 3081; **1H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 5.76 (ddt, J = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (t, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.35 (q, J = 8.4, 6.9 Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 170.2, 134.2, 117.6, 52.3, 47.9, 47.2, 39.8, 32.8; **HR-MS** 244.0609 (C₈H₁₅NO₄S+Na⁺) calcd 244.0614.



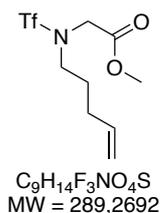
Methyl *N*-(pent-4-en-1-yl)-*N*-tosylglycinate (5f): Prepared following the **GP6** in 87% yield (1.035 g) from 322 mg of methyl tosylglycinate. Yellow oil; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 485, 545, 653, 695, 708, 741, 770, 803, 814, 845, 911, 939, 996, 1016, 1090, 1154, 1206, 1288, 1305, 1337, 1416, 1437, 1494, 1598, 1640, 1753, 2869, 2951, 3075; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.23 (t, J = 7.8 Hz 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.6, 143.5, 137.5, 129.6 (x2), 127.5 (x2), 115.5, 52.3, 48.1, 30.7, 27.2, 21.7; **HR-MS** 350.0817 (C₁₅H₂₁O₄NS+K⁺) calcd 350.0823.



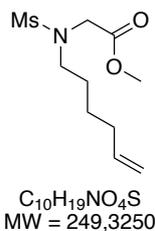
Methyl *N*-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)glycinate (5g): Prepared following the **GP6** in 89% yield (2.376 g) from 2.128 g of methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)glycinate (0.5 additional equiv of 5-bromo-1-pentene had to be added to reach full conversion of the starting material). Yellow oil; **TLC** R_f 0.2 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 553, 628, 659, 697, 742, 771, 805, 834, 911, 939, 1022, 1091, 1112, 1149, 1176, 1207, 1256, 1302, 1336, 1414, 1438, 1460, 1497, 1578, 1595, 1640, 1752, 2149, 2843, 2949, 3077; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.06 – 6.90 (m, 2H), 5.74 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.62 (dq, J = 9.3, 7.5 Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.7, 163.0, 137.5, 131.5, 129.7 (x2), 115.5, 114.2 (x2), 55.7, 52.3, 48.1, 48.0, 30.7, 27.2; **HR-MS** 366.0771 (C₁₅H₂₁O₅NS+K⁺) calcd 366.0772.



Methyl *N*-(methylsulfonyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)glycinate (5h) : Prepared following the **GP6** in 46% yield (820 mg) from 1.3 g of methyl (methylsulfonyl)glycinate. Yellow oil; **TLC** R_f : 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 50%); **IR (neat)** ν_{max} 381, 509, 722, 792, 911, 942, 962, 1141, 1210, 1324, 1438, 1640, 1744, 2952; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 5.77 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.02 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (dq, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.66 (dq, J = 9.0, 7.5 Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 170.2, 137.2, 115.5, 52.3, 47.6, 47.2, 39.7, 30.5, 27.2; **HR-MS** 258.0791 (C₉H₁₇NO₄S+Na⁺) calcd 258.0770.



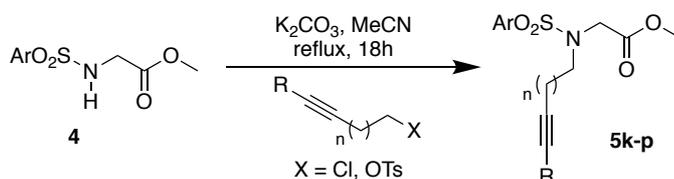
Methyl N-(pent-4-en-1-yl)-N-((trifluoromethyl)sulfonyl)glycinate (5i): Prepared following the **GP6** in 52% yield (679mg) from 1 g of methyl ((trifluoromethyl)sulfonyl)glycinate. Colorless oil; **TLC** R_f : 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 506, 598, 699, 742, 792, 917, 996, 1070, 1141, 1183, 1284, 1388, 1642, 1756, 2852, 2957, 3080; **1H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 5.76 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.71 (p, $J = 7.7$ Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 167.9, 136.6, 119.8 (q), 115.9, 52.7, 49.3, 48.1, 30.3, 26.8; **HR-MS** 312.0493 ($C_9H_{14}F_3NO_4S+Na^+$) calcd 312.0493.



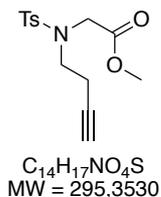
Methyl N-(hex-5-en-1-yl)-N-(methylsulfonyl)glycinate (5j): Prepared following the **GP6** in 83% yield (990 mg) from 1.1 g of methyl (methylsulfonyl)glycinate. Yellow oil; **TLC** R_f : 0.67 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 380, 512, 690, 722, 783, 911, 962, 1045, 1142, 1209, 1325, 1438, 1639, 1745, 2863, 29398, 3075; **1H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 5.77 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.10 – 4.88 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.07 (q, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 2H), 1.57 (p, $J = 8.1, 7.7$ Hz, 2H), 1.41 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 170.2, 138.1, 115.0, 52.3, 47.4, 39.7, 33.2, 27.3, 25.6; **HR-MS** 272.0919 ($C_{10}H_{19}NO_4S+Na^+$) calcd 272.092.

Methyl N-ynyl-N-sulfonylglycinate 5k-p

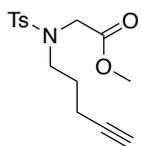
General Procedure 7 for N-Alkynylation of methyl sulfonylglycinate (GP7)



To a solution of the corresponding methyl sulfonylglycinate (4.4 mmol, 1 equiv) in MeCN (22 mL) and K_2CO_3 (8.8 mmol, 2 equiv), the corresponding tosyl- or chloroalkyne (4.8 mmol, 1.1 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at reflux for 18 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue diluted with EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (20 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.

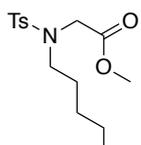


Methyl N-(but-3-yn-1-yl)-N-tosylglycinate (5k): Prepared following the **GP7** in 8% yield (87 mg) from 922 mg of methyl tosylglycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 565, 652, 693, 746, 815, 881, 933, 1011, 1095, 1211, 1289, 1336, 1437, 1495, 1598, 1749, 2953, 3283; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.51 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.4, 143.7, 136.5, 129.6 (x2), 127.4 (x2), 81.0, 70.4, 52.2, 49.0, 47.4, 21.6, 19.3; **HR-MS** 334.0523 ($C_{14}H_{17}O_4NS+K^+$) 334.0510 calcd.



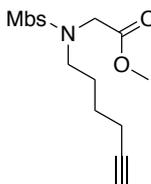
$C_{15}H_{19}NO_4S$
MW = 309,3800

Methyl *N*-(pent-4-yn-1-yl)-*N*-tosylglycinate (5l): Prepared following the **GP7** in 69% yield (1.037 g) from 1.16 g of methyl tosylglycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 516, 653, 694, 742, 770, 815, 845, 921, 939, 1030, 1089, 1105, 1208, 1289, 1337, 1449, 1598, 1742, 2927, 3285; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.77 (p, J = 7.0 Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.4, 143.6, 136.4, 129.6 (x2), 127.4 (x2), 83.1, 69.2, 52.2, 48.6, 47.7, 27.0, 21.6, 15.7; **HR-MS** 348.0665 ($C_{15}H_{19}O_4NS+K^+$) calcd 348.0666.



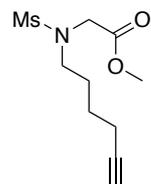
$C_{16}H_{21}NO_4S$
MW = 323,4070

Methyl *N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-tosylglycinate (5m): Prepared following the **GP7** in 48% yield (672 mg) from 1.057 g of methyl tosylglycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 653, 694, 736, 763, 815, 850, 934, 1040, 1089, 1109, 1206, 1305, 1337, 1437, 1494, 1598, 1738, 2950, 3283; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.4, 143.4, 136.6, 129.5 (x2), 127.4 (x2), 83.8, 68.8, 52.2, 47.7, 47.6, 26.7, 25.1, 21.6, 17.9; **HR-MS** 362.0812 ($C_{16}H_{21}O_4NS+K^+$) calcd 362.0823.



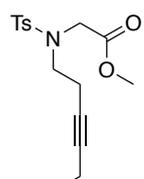
$C_{16}H_{21}NO_5S$
MW = 339,4060

Methyl *N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)glycinate (5n): Prepared following the **GP7** in 40% yield (620 mg) from 1.200 g of methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)glycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 554, 628, 658, 763, 805, 834, 909, 934, 1023, 1090, 1110, 1207, 1257, 1302, 1336, 1415, 1439, 1460, 1497, 1578, 1595, 1751, 2949, 3286; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.19 (td, J = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.64 (tt, J = 8.6, 6.8 Hz, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.6, 163.0, 131.3, 129.7 (x2), 114.2 (x2), 83.9, 68.9, 55.7, 52.3, 47.8, 47.7, 26.8, 25.3, 18.1; **HR-MS** 378.0767 ($C_{16}H_{21}O_5NS+K^+$) calcd 378.0772.



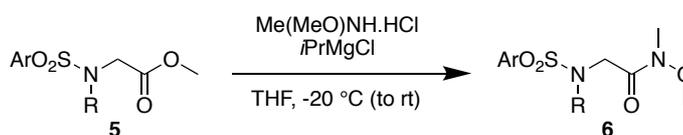
$C_{10}H_{17}NO_4S$
MW = 247,3090

Methyl *N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-(methylsulfonyl)glycinate (5o): Prepared following the **GP7** in 81% yield (2.566 g) from 2.127 g of methyl (methylsulfonyl)glycinate. Yellow oil; **TLC** R_f 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 514, 641, 786, 920, 937, 963, 1043, 1141, 1210, 1324, 1438, 1743, 2951, 3283; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 4.12 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.23 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 170.2, 83.8, 69.0, 52.4, 47.4, 47.0, 39.8, 26.8, 25.1, 18.0; **HR-MS** 270.0748 ($C_{10}H_{17}O_4NS+Na^+$) calcd 270.0770.

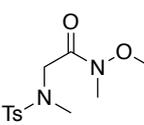

Methyl *N*-(hex-3-yn-1-yl)-*N*-tosylglycinate (5p): Prepared following the **GP7** in 58% yield (840 mg) from 1.038 g of methyl tosylglycinate. Yellow solid; mp 61-63 °C. TLC R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{\max} 550, 564, 653, 706, 733, 790, 810, 938, 1012, 1101, 1175, 1206, 1293, 1335, 1412, 1433, 1451, 1497, 1599, 1743, 2953; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 3.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 5H), 2.10 (qt, $J = 7.6, 2.5$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.6, 143.6, 136.8, 129.7 (x2), 127.5 (x2), 84.0, 76.1, 52.3, 48.9, 47.9, 21.7, 19.5, 14.2, 12.5; HR-MS 362.0838 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S} + \text{K}^+$) calcd 362.0823.

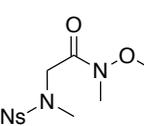
***N*-sulfonamido-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide 6**

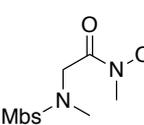
Procedure for Weinreb amidation of Methyl *N*-ynyl/enyl-*N*-sulfonylglycinate



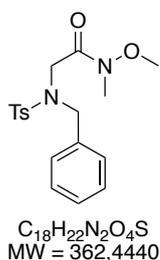
The procedure is similar to **GP2**


2-((*N*,4-dimethylphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (6a): Prepared following the **GP2** in 34% yield (41 mg) from 109.4 mg of methyl *N*-methyl-*N*-tosylglycinate. Orange oil. TLC R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.0, 143.5, 135.5, 129.7 (x2), 127.7 (x2), 61.7, 50.4, 35.9, 32.5, 21.7; HR-MS 309.0899 ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$) calcd 309.0879.

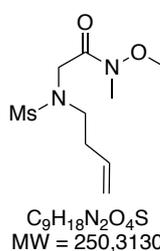

***N*-methoxy-*N*-methyl-2-((*N*-methyl-4-nitrophenyl)sulfonamido)acetamide (6b):** Prepared following the **GP2** in 21% yield (117 mg) from 505 mg of methyl *N*-methyl-*N*-((4-nitrophenyl)sulfonyl)glycinate. Orange oil; TLC R_f 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{\max} 430, 462, 503, 526, 548, 564, 598, 615, 684, 721, 759, 802, 856, 866, 877, 913, 933, 989, 1015, 1087, 1112, 1162, 1240, 1294, 1309, 1341, 1373, 1392, 1403, 1427, 1462, 1525, 1608, 1664, 1733, 2870, 2923, 2983, 3032, 3079, 3103; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.36 – 8.33 (m, 2H), 8.05 – 8.01 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 168.5, 150.1, 145.1, 128.9 (x2), 124.2 (x2), 61.7, 50.6, 36.0, 32.5; HR-MS 340.0562 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + \text{Na}^+$) calcd 340.0574.


***N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide (6c):** Prepared following the **GP2** in 81% yield (430 mg) from 481 mg of methyl *N*-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-*N*-methylglycinate. Colorless oil; TLC R_f 0.1 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{\max} 404, 433, 469, 480, 497, 521, 553, 586, 626, 659, 713, 746, 805, 846, 920, 937,

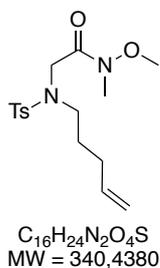
979, 1015, 1090, 1114, 1139, 1159, 1180, 1206, 1253, 1305, 1337, 1389, 1418 1445, 1455, 1496, 1575, 1593, 1668, 1745, 2846, 2946, 2980, 3076; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.1, 163.0, 130.2, 129.9 (x2), 114.2 (x2), 61.7, 55.7, 50.4, 35.9, 32.5; **HR-MS** 341.0564 ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}+\text{K}^+$) calcd 341.0568.



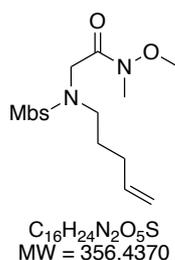
2-((N-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylacetamide (6d): Prepared following the **GP2** in 89% yield (227.2 mg) from 237.2 mg of methyl *N*-benzyl-*N*-tosylglycinate. Yellow oil; **TLC** R_f 0,33 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 468, 544, 601, 657, 699, 737, 807, 934, 996, 1092, 1153, 1334, 1495, 1598, 1677, 2938; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 7H), 4.53 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.1, 143.4, 137.4, 135.6, 129.6 (x2), 128.9 (x2), 128.8 (x2), 128.1, 127.8 (x2), 61.4, 51.1, 45.6, 32.4, 21.8; **HR-MS** 401.0943 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}+\text{K}^+$) calcd 401.0932.



2-(N-(but-3-en-1-yl)methylsulfonamido)-N-methoxy-N-methylacetamide (6e): Prepared following the **GP2** in 29% yield (198 mg) from 600 mg of methyl *N*-(but-3-en-1-yl)-*N*-(methylsulfonyl)glycinate. Yellow oil; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 50%); **IR (neat)** ν_{max} 466, 516, 615, 773, 812, 917, 963, 993, 1059, 1141, 1179, 1324, 1390, 1441, 1459, 1671, 2940, 2976; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.78 (ddtt, $J = 15.0, 10.4, 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (q, $J = 8.1, 6.9$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.7, 134.6, 117.3, 61.5, 47.5, 47.3, 39.7, 32.9, 32.3; **HR-MS** 251.1059 ($\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$) calcd 251.1060.

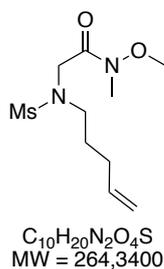


N-methoxy-N-methyl-2-((4-methyl-N-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)acetamide (6f): Prepared following the **GP2** in 80% yield (9 g) from 10.350 g of methyl *N*-(pent-4-en-1-yl)-*N*-tosylglycinate. Orange oil; **TLC** R_f 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 433, 467, 545, 616, 655, 736, 807, 910, 990, 1090, 1153, 1333, 1416, 1444, 1598, 1680, 2938, 2974, 3066; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 169.4, 143.3, 137.6, 137.1, 129.5 (x2), 127.7 (x2), 115.3, 61.6, 47.9, 47.0, 32.5, 30.8, 27.2, 21.7; **HR-MS** 379.1050 ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}+\text{K}^+$) calcd 379.1088.

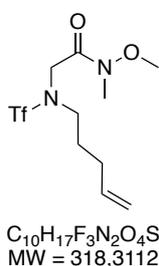


N-methoxy-2-((4-methoxy-N-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-N-methylacetamide (6g): Prepared following the **GP2** in 79% yield (245 mg) from 286 mg of methyl *N*-(methylsulfonyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)glycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.1 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 432, 469, 553, 617, 628, 660, 713, 736, 807, 833, 910, 938, 990, 1022, 1091, 1111, 1148, 1177, 1256, 1302, 1333, 1388, 1413, 1442, 1461, 1497, 1578, 1595, 1640, 1679, 1920, 2048, 2841, 2939, 3075; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.85 – 7.81 (m, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 5.74 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.02 – 4.92 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ

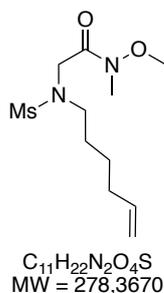
169.6, 162.9, 137.7, 131.9, 129.9 (x2), 115.3, 114.0 (x2), 61.6, 55.7, 47.9, 47.0, 32.5, 30.9, 27.2; **HR-MS** 357.1465 ($C_{16}H_{24}O_5N_2S+H^+$) calcd 357.1479.



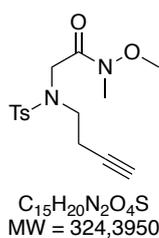
N-methoxy-N-methyl-2-(N-(pent-4-en-1-yl)methylsulfonamido)acetamide (6h): Prepared following the **GP2** in 65% yield (534 mg) from 730 mg of methyl *N*-(methylsulfonyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)glycinate. Colorless oil; **TLC** R_f : 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 433, 466, 515, 617, 711, 780, 804, 854, 911, 963, 989, 1095, 1142, 1176, 1324, 1412, 1462, 1641, 1673, 2851, 2923, 3077; **1H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.04 (dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.99 (dq, $J = 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.09 (q, $J = 7.5, 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.69 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 169.7, 137.5, 115.3, 61.5, 47.3, 47.1, 39.7, 32.3, 30.6, 27.4; **HR-MS** 287.1053 ($C_{10}H_{20}N_2O_4S+Na^+$) calcd 287.1036



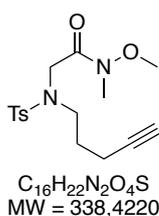
N-methoxy-N-methyl-2-((1,1,1-trifluoro-N-(pent-4-en-1-yl)methyl)sulfonamido)acetamide (6i): Prepared following the **GP2** in 48% yield (209 mg) from 341 mg of methyl *N*-(pent-4-en-1-yl)-*N*-((trifluoromethyl)sulfonyl)glycinate. Colorless oil; **TLC** R_f : 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 417, 469, 508, 624, 741, 778, 809, 860, 917, 939, 993, 1094, 1141, 1184, 1225, 1323, 1384, 1414, 1465, 1643, 1686, 2945, 3083; **1H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 5.77 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.12 – 4.93 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.72 (p, $J = 7.8, 6.9$ Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 167.5, 136.8, 136.7, 119.7 (q), 115.8, 61.5, 49.3, 47.6, 32.4, 30.4, 26.9; **HR-MS** 319.0935 ($C_{10}H_{17}F_3N_2O_4S+H^+$) calcd 319.0934.



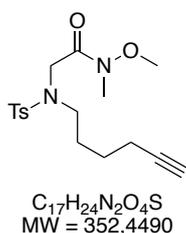
2-(N-(hex-5-en-1-yl)methylsulfonamido)-N-methoxy-N-methylacetamide (6j): Prepared following the **GPX** in 13% yield (134 mg) from 914 mg of methyl *N*-(hex-5-en-1-yl)-*N*-(methylsulfonyl)glycinate. Yellow oil; **TLC** R_f : 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 467, 517, 618, 777, 801, 911, 964, 992, 1144, 1327, 1411, 1462, 1640, 1673, 2860, 2935, 2973; **1H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.59 (p, $J = 8.0, 7.5, 7.4$ Hz, 2H), 1.42 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 169.7, 138.3, 114.91, 61.5, 47.5, 46.9, 39.7, 33.3, 32.3, 27.5, 25.7; **HR-MS** 279.1374 ($C_{11}H_{22}N_2O_4S+H^+$) calcd 279.1373.



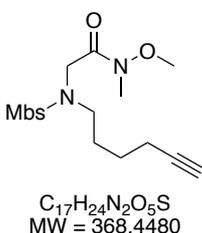
2-((N-(but-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylacetamide (6k): Prepared following the **GP2** in 46% yield (42 mg) from 83 mg of methyl *N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-tosylglycinate. Colorless oil; **TLC** R_f : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 431, 561, 619, 655, 741, 812, 882, 917, 986, 1093, 1243, 1334, 1452, 1598, 1676, 2940, 3279; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (td, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.2, 143.6, 136.9, 129.6 (x2), 127.7 (x2), 81.6, 70.3, 61.6, 48.3, 47.4, 32.6, 21.7, 19.3; **HR-MS** 347.1043 ($C_{15}H_{20}O_4N_2S+Na^+$) calcd 347.1036.



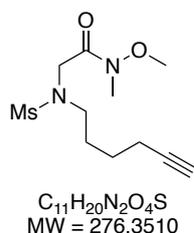
N-methoxy-N-methyl-2-((4-methyl-N-(pent-4-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido)acetamide (6l): Prepared following the GP2 in 90% yield (961 mg) from 981 mg of methyl *N*-(pent-4-yn-1-yl)-*N*-tosylglycinate. Orange oil; TLC R_f 0.26 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 565, 653, 694, 742, 815, 906, 939, 1030, 1089, 1105, 1208, 1289, 1337, 1449, 1598, 1742, 2927, 3285; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.78 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 169.3, 143.4, 136.9, 129.6 (x2), 127.7 (x2), 83.4, 69.1, 61.6, 47.6, 47.6, 32.5, 27.2, 21.7, 15.9; HR-MS 339.1380 ($C_{16}H_{22}O_4N_2S+H^+$) calcd 339.1373.



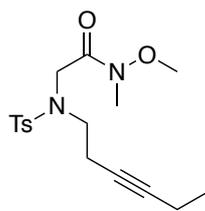
2-((N-(hex-5-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylacetamide (6m): Prepared following the GP2 in 83% yield (604 mg) from 671 mg of methyl *N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-tosylglycinate. Colorless oil; TLC R_f 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 433, 555, 562, 655, 728, 814, 903, 992, 1038, 1089, 1109, 1242, 1333, 1446, 1589, 1679, 1734, 2939, 3277; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 169.3, 143.3, 137.1, 129.5 (x2), 127.7 (x2), 84.1, 68.8, 61.7, 47.7, 46.7, 32.5, 26.9, 25.4, 21.7, 18.1; HR-MS 391.1085 ($C_{17}H_{24}O_4N_2S+K^+$) calcd 391.1088.



2-((N-(hex-5-yn-1-yl)-4-methoxyphenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylacetamide (6n): Prepared following the GP2 in 74% yield (500 mg) from 626 mg of methyl *N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)glycinate. Colorless oil; TLC R_f 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 558, 629, 661, 731, 755, 806, 835, 903, 993, 1025, 1091, 1110, 1257, 1388, 1442, 1497, 1595, 1677, 2939, 3279; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.86 – 7.78 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.17 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 169.4, 162.8, 131.7, 129.9 (x2), 114.0 (x2), 84.1, 68.8, 61.7, 55.7, 47.6, 46.7, 32.5, 26.9, 25.4, 18.1; HR-MS 391.1281 ($C_{17}H_{24}O_5N_2S+Na^+$) calcd 391.1298.



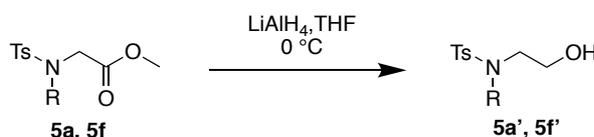
2-(N-(hex-5-yn-1-yl)methylsulfonamido)-N-methoxy-N-methylacetamide (6o): Prepared following the GP2 in 45% yield (1.300 g) from 2.566 g of methyl methyl *N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-(methylsulfonyl)glycinate. Yellow oil; TLC R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 435, 466, 516, 619, 778, 905, 991, 1040, 1110, 1143, 1324, 1671, 1735, 2939, 3278; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 4.31 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.23 (td, J = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 169.7, 84.0, 68.9, 61.6, 47.0, 46.9, 39.8, 32.4, 27.0, 25.2, 18.1; HR-MS 299.1029 ($C_{11}H_{20}O_4N_2S+Na^+$) calcd 299.1036.



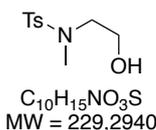
$C_{17}H_{24}N_2O_4S$
MW = 352,4490

2-((*N*-(hex-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (6k): Prepared following the **GP2** in 79% yield (689 mg) from 800 mg of methyl *N*-(hex-3-yn-1-yl)-*N*-tosylglycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 431, 561, 655, 729, 812, 874, 916, 935, 990, 1093, 1243, 1335, 1452, 1679, 2974; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.10 (qt, $J = 7.4, 2.4$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 169.4, 143.4, 137.1, 129.6 (x2), 127.7 (x2), 83.7, 76.4, 61.6, 48.1, 47.8, 32.5, 21.7, 19.4, 14.2, 12.5; **HR-MS** 375.1370 ($C_{17}H_{24}O_4N_2S+Na^+$) calcd 375.1349.

General Procedure 8 for Reduction of methyl *N*-alkyl-*N*-tosylglycinate (GP8)

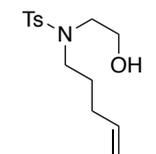


The appropriate ester (0.57 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry THF (6 mL) and cooled to 0 °C. LiAlH₄ (1.13 mmol, 2 equiv) was then added as a solid to the stirring mixture. The reaction mixture was stirred at 0 °C until consumption of the starting material monitored by TLC (20 – 30 minutes). The mixture was quenched with water (0.1 mL). After 15 minutes, an aqueous solution of NaOH 1N (0.1 mL) was then added dropwise, followed by 0.3 mL of water. The obtained mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. MgSO₄ was then added to the mixture which was stirred for an additional 30 minutes. Finally, filtration through a pad of Celite® with EtOAc afforded the desired product.



$C_{10}H_{15}NO_3S$
MW = 229,2940

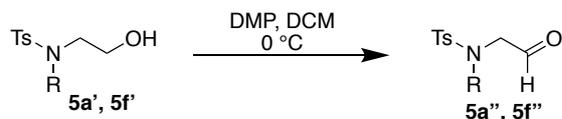
***N*-(2-hydroxyethyl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (5a'):** Prepared following the **GP8** in 74% yield (95 mg) from 145.6 mg of methyl *N*-methyl-*N*-tosylglycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 546, 646, 698, 716, 748, 815, 898, 974, 1088, 1155, 1330, 1597, 1658, 1752, 2924; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 143.8, 134.3, 129.9 (x2), 127.6 (x2), 60.4, 52.7, 36.3, 21.7; **HR-MS** 230.0843 ($C_{10}H_{15}O_3NS+H^+$) calcd 230.0845.



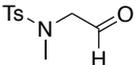
$C_{14}H_{21}NO_3S$
MW = 283,3860

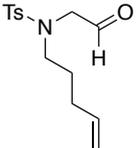
***N*-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (5f'):** Prepared following the **GP8** in 64% yield (564 mg) from 981 mg of methyl *N*-(pent-4-en-1-yl)-*N*-tosylglycinate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 546, 652, 696, 712, 727, 814, 842, 913, 978, 1019, 1047, 1088, 1151, 1254, 1305, 1330, 1400, 1451, 1493, 1597, 1640, 2927, 3517; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.81 – 5.71 (m, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 2H), 3.76 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.19 – 3.13 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 143.6, 137.4, 136.2, 129.9 (x2), 127.4 (x2), 115.6, 61.6, 51.2, 49.8, 30.8, 28.1, 21.7; **HR-MS** 322.0859 ($C_{14}H_{21}O_3NS+K^+$) calcd 322.0874.

General Procedure 9 for Oxidation of *N*-alkyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-tosyl (GP9)

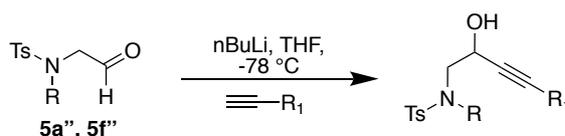


The appropriate alcohol (4.48 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (25 mL, 0.2M) and cooled to 0 °C. Dess Martin periodinane reagent (6.73 mmol, 1.5 equiv) was then added as a solid to the stirring mixture. The reaction was then stirred at room temperature for 3 hours before being quenched with water (10 mL) and diluted in CH₂Cl₂ (25 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (20 mL). The combined organic layers were washed with satd aqueous NaHCO₃ (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL), then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.

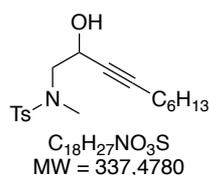

***N*,4-dimethyl-*N*-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide (5a'')**: Prepared following the **GP9** in 57% yield (570 mg) from 1.029 g of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide. Colorless oil; **TLC** *R*_f 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 467, 523, 545, 634, 652, 681, 709, 749, 813, 883, 971, 1017, 1037, 1087, 1154, 1185, 1213, 1290, 1305, 1334, 1400, 1454, 1494, 1597, 1731, 2924, 3031, 3468; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 9.64 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 197.6, 144.3, 133.9, 130.0(x2), 127.7 (x2), 59.5, 36.8, 21.7; **HR-MS** 250.0519 (C₁₀H₁₃O₃NS+Na⁺) calcd 250.0508.


4-methyl-*N*-(2-oxoethyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (5f''): Prepared following the **GP9** in 72% yield (335 mg) from 472 mg of *N*-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide. Colorless oil; **TLC** *R*_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 545, 653, 684, 709, 738, 814, 843, 913, 977, 1018, 1089, 1120, 1154, 1289, 1305, 1335, 1378, 1414, 1450, 1493, 1597, 1640, 1733, 2866, 2926, 3486; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 9.63 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.79 – 5.70 (m, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.64 – 1.58 (m, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 198.7, 144.1, 137.1, 135.7, 130.0 (x2), 127.5 (x2), 115.8, 57.3, 49.5, 30.6, 27.6, 21.7; **HR-MS** 320.0707 (C₁₄H₁₉O₃NS+K⁺) calcd 320.0717.

General Procedure 10 for Alkynylation of *N*-tosyl aldehyde (GP10)

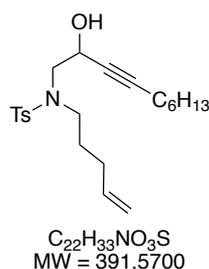


*n*BuLi (1.6 M in hexane, 4.72 mmol, 1.9 equiv) was added via syringe to a stirring solution of alkyne (4.97 mmol, 2 equiv) in THF (25 mL) under argon at -78°C . The resulting mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A solution of corresponding aldehyde (2.48 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL) under argon at room temperature was introduced via cannula into the previous alkyne solution at -78°C . The resulting mixture was stirred at -78°C until completion as monitored by TLC (30 min to 1 hour). The mixture was quenched with satd aqueous NH_4Cl (25 mL) and diluted with EtOAc (25 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 30%) on silica gel to afford the desired product.



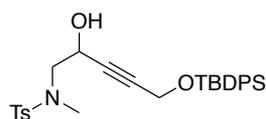
N-(2-hydroxydec-3-yn-1-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide :

Prepared following the GP10 in 65% yield (545 mg) from 565 mg of *N*,4-dimethyl-*N*-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide. Orange oil; TLC R_f 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 547, 652, 703, 734, 752, 814, 957, 1018, 1038, 1067, 1089, 1157, 1184, 1210, 1305, 1335, 1379, 1400, 1456, 1494, 1597, 2858, 2927, 3500; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.71 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.46 (dd, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 143.6, 134.5, 129.8 (x2), 127.4 (x2), 87.3, 78.3, 61.6, 56.5, 37.2, 31.3, 28.5, 28.4, 22.5, 21.5, 18.7, 14.1; HR-MS 376.1329 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NS}+\text{K}^+$) calcd 376.1343.



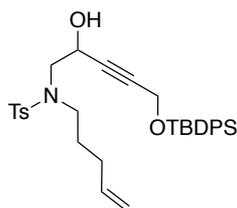
N-(2-hydroxydec-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide :

Prepared following the GP10 in 32% yield (67.3 mg) from 151 mg of 4-methyl-*N*-(2-oxoethyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide. Colorless oil; TLC R_f 0.6 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 422, 547, 653, 704, 735, 813, 850, 912, 971, 1018, 1034, 1065, 1090, 1153, 1305, 1334, 1378, 1401, 1455, 1494, 1598, 1640, 2073, 2164, 2229, 2857, 2928, 3075, 3496; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.69 – 5.60 (m, 1H), 4.93 – 4.85 (m, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 1.96 – 1.89 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.42 – 1.35 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 143.7, 137.5, 136.4, 129.9 (x2), 127.5 (x2), 115.5, 87.4, 78.5, 62.1, 55.1, 50.1, 31.4, 30.9, 28.7, 28.6, 27.8, 22.7, 21.7, 18.9, 14.2; HR-MS 430.1818 ($\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{NS}+\text{K}^+$) calcd 430.1813.



$C_{29}H_{35}NO_4SSi$
MW = 521,7470

***N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-hydroxypent-3-yn-1-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide** : Prepared following the **GP10** in 22% yield (127 mg) from 247 mg of *N*,4-dimethyl-*N*-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide. Colorless oil; **TLC** R_f 0.54 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 502, 547, 612, 652, 700, 736, 820, 969, 996, 1064, 1110, 1158, 1337, 1427, 1597, 2857, 2929, 3047, 3485; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.71 – 7.66 (m, 6H), 7.43 – 7.37 (m, 6H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.35 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 143.8, 135.8 (x4), 134.7, 133.2 (x2), 130.0 (x2), 129.9 (x2), 127.9 (x4), 127.6 (x2), 84.8, 83.5, 61.6, 56.0, 52.7, 37.4, 26.8 (x3), 21.7, 19.3; **HR-MS** 560.1656 ($C_{29}H_{35}O_4N_1SSi+K^+$) calcd 560.1688.

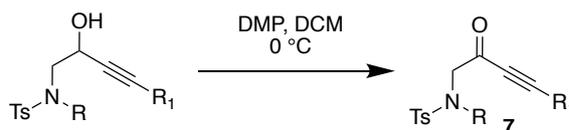


$C_{33}H_{41}NO_4SSi$
MW = 575,8390

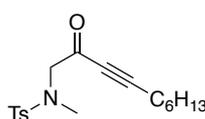
***N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-hydroxypent-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide** : Prepared following the **GP10** in 55% yield (180 mg) from 159 mg of 4-methyl-*N*-(2-oxoethyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide. Colorless oil; **TLC** R_f 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 425, 487, 502, 547, 612, 654, 700, 737, 814, 852, 914, 939, 996, 1065, 1087, 1110, 1153, 1261, 1335, 1427, 1461, 1471, 1493, 1597, 1640, 1894, 2106, 2857, 2930, 3071, 3496; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.72 – 7.67 (m, 6H), 7.45 – 7.35 (m, 6H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.80 – 5.68 (m, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 2H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.35 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.25 – 3.08 (m, 4H), 2.49 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.05 (s, 9H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 143.7, 137.4, 136.3, 135.8 (x4), 133.2 (x2), 130.0 (x2), 129.9 (x2), 127.8 (x4), 127.5 (x2), 115.6, 84.8, 83.5, 61.9, 54.4, 52.7, 50.1, 30.9, 27.7, 26.8 (x3), 21.7, 19.3; **HR-MS** 614.2176 ($C_{33}H_{41}O_4N_1SSi+K^+$) calcd 614.2157.

N-tosyl-N-alkyl ynones

Procedure for Oxidation of *N*-tosyl propargyl alcohol

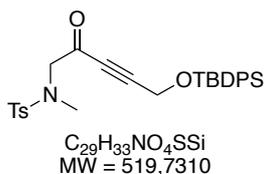


The procedure is similar to **GP9**

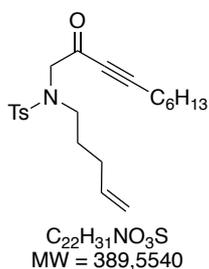


$C_{18}H_{25}NO_3S$
MW = 335,4620

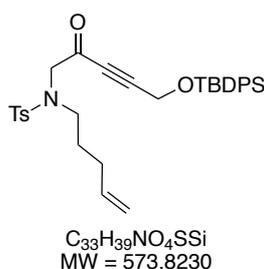
***N*,4-dimethyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7a)**: Prepared following the **GP9** in 82% yield (421 mg) from 518 mg of *N*-(2-hydroxydec-3-yn-1-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide. Brown oil; **TLC** R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 475, 520, 546, 567, 652, 703, 735, 766, 813, 919, 974, 993, 1012, 1089, 1159, 1228, 1305, 1339, 1402, 1456, 1597, 1689, 2210, 2859, 2928; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 4H), 0.80 (t, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 182.3, 143.7, 135.4, 129.8 (x2), 127.6 (x2), 98.5, 79.0, 60.3, 35.8, 31.3, 28.7, 27.6, 22.6, 21.7, 19.2, 14.2; **HR-MS** 358.1420 ($C_{18}H_{25}O_3NS+Na^+$) calcd 358.1447.



***N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (7aa):** Prepared following the GP9 in 85% yield (100 mg) from 119 mg of *N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-hydroxypent-3-yn-1-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide. Colorless oil; TLC R_f 0.46 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 424, 487, 502, 547, 568, 611, 653, 700, 736, 767, 819, 919, 949, 1009, 1087, 1105, 1160, 1214, 1261, 1305, 1340, 1393, 1427, 1462, 1597, 1696, 1905, 1971, 1986, 2003, 2039, 2052, 2144, 2175, 2216, 2238, 2299, 2856, 2925, 2955, 3071; 1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71 – 7.66 (m, 6H), 7.48 – 7.38 (m, 6H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 181.5, 143.8, 135.7 (x4), 135.4, 132.5 (x2), 130.3 (x2), 129.8 (x2), 128.1 (x4), 127.6 (x2), 93.6, 82.2, 60.1, 52.5, 35.8, 26.8 (x3), 21.7, 19.3; HR-MS 558.1540 (C₂₉H₃₃O₄NSSi+K⁺) calcd 558.1531.



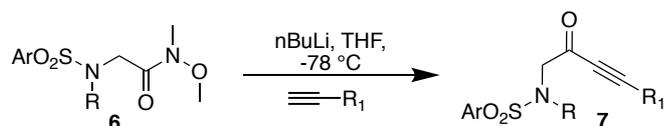
4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7fd): Prepared following the GP9 in 56% yield (36 mg) from 65 mg of *N*-(2-hydroxydec-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide. Colorless oil; TLC R_f 0.65 (Cyclohexane/EtOAc %); IR (neat) ν_{max} 482, 545, 562, 654, 737, 774, 812, 853, 909, 992, 1017, 1045, 1090, 1155, 1223, 1287, 1305, 1339, 1378, 1405, 1456, 1598, 1640, 1673, 1692, 2208, 2859, 2927, 3076; 1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 4H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 183.0, 143.6, 137.4, 136.9, 129.7 (x2), 127.5 (x2), 115.5, 98.7, 79.1, 57.8, 48.4, 31.3, 30.8, 28.7, 27.6, 27.3, 22.6, 21.7, 19.3, 14.2; HR-MS 428.1654 (C₂₂H₃₁O₃NS+K⁺) calcd 428.1656.



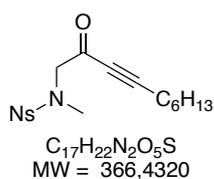
***N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7fe):** Prepared following the GP9 in 84% yield (85 mg) from 103 mg of *N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-hydroxypent-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide. Colorless oil; TLC R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 423, 487, 502, 545, 563, 612, 655, 700, 737, 776, 819, 854, 911, 951, 996, 1088, 1105, 1155, 1214, 1287, 1305, 1340, 1391, 1427, 1446, 1462, 1471, 1493, 1597, 1640, 1697, 1918, 2214, 2857, 2930, 3071; 1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71 – 7.67 (m, 6H), 7.48 – 7.39 (m, 6H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.79 – 5.67 (m, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 182.1, 143.6, 137.4, 136.8, 135.7 (x4), 132.5 (x2), 130.3 (x2), 129.7 (x2), 128.1 (x4), 127.5 (x2), 115.6, 93.7, 82.3, 57.4, 52.5, 48.2, 30.8, 27.3, 26.8 (x3), 21.7, 19.3; HR-MS 612.2056 (C₃₃H₃₉O₄NSSi+K⁺) calcd 612.2001.

N-sulfonyl ynones linear 7

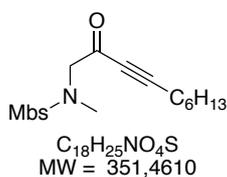
Procedure for Alkynylation of Weinreb Amide 6



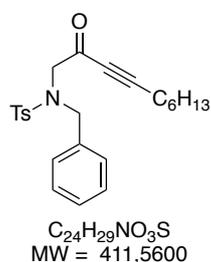
The procedure is similar to **GP3**



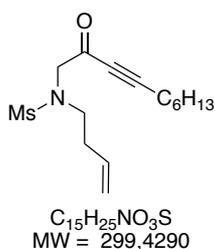
N-methyl-4-nitro-N-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7b): Prepared following the **GP3** in 83% yield (895 mg) from 1.166 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-2-((*N*-methyl-4-nitrophenyl)sulfonamido)acetamide. Orange oil; **TLC** R_f 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 408, 463, 500, 550, 561, 599, 681, 718, 741, 764, 810, 855, 925, 953, 975, 999, 1024, 1087, 1106, 1156, 1177, 1243, 1311, 1342, 1401, 1465, 1530, 1589, 1606, 1684, 2126, 2214, 2351, 2856, 2926, 2958, 3106; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 8.41 – 8.33 (m, 2H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 181.4, 150.2, 144.8, 128.7 (x2), 124.4 (x2), 99.4, 78.6, 60.3, 35.9, 31.3, 28.7, 27.6, 22.6, 19.3, 14.2; **HR-MS** 389.1131 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 389.1142.



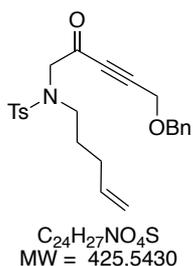
4-methoxy-N-methyl-N-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7c): Prepared following the **GP3** in 55% yield (70 mg) from 110 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Brown oil; **TLC** R_f 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 496, 555, 628, 657, 709, 737, 767, 805, 833, 918, 974, 1019, 1091, 1112, 1155, 1177, 1257, 1303, 1339, 1413, 1459, 1497, 1578, 1595, 1689, 2210, 1858, 2929; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.37 – 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 182.5, 163.1, 130.0, 129.7 (x2), 114.3 (x2), 98.5, 79.0, 60.3, 55.7, 35.8, 31.3, 28.7, 27.7, 22.6, 19.3, 14.2; **HR-MS** 352.1588 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 352.1577.



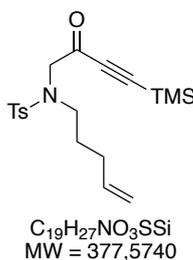
N-benzyl-4-methyl-N-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7d): Prepared following the **GP3** in 55% yield (48 mg) from 76 mg of 2-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Orange oil; **TLC** R_f 0.36 (Pentane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 542, 601, 656, 697, 734, 811, 901, 1055, 1092, 1154, 1336, 1455, 1598, 1687, 2208, 2858, 2928; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.77 – 7.74 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 7.22 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.53 (dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 182.5, 143.7, 137.1, 135.1, 129.8 (x2), 128.9 (x2), 128.8 (x2), 128.3, 127.6 (x2), 98.2, 78.9, 56.1, 51.4, 31.3, 28.7, 27.6, 22.6, 21.7, 19.2, 14.2; **HR-MS** 450.1539 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NS}+\text{K}^+$) calcd 450.1500.



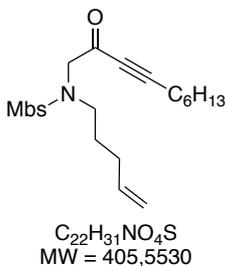
***N*-(but-3-en-1-yl)-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)methanesulfonamide (7e):** Prepared following the GP3 in 95% yield (167 mg) from 148 mg of 2-(*N*-(but-3-en-1-yl)methylsulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Yellow oil; TLC R_f 0.55 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 514, 543, 725, 781, 802, 911, 963, 992, 1145, 1281, 1328, 1460, 1641, 1686, 2209, 2859, 2929; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 5.75 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.17 – 5.02 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.59 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (p, J = 7.6, 7.0, 6.6 Hz, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 183.3, 134.3, 117.6, 99.1, 78.6, 57.7, 47.3, 40.0, 32.9, 31.1, 28.5, 27.4, 22.4, 19.1, 14.0; HR-MS 322.1448 ($C_{15}H_{25}NO_3S+Na^+$) calcd 322.1447.



***N*-(5-(benzyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7fa):** Prepared following the GP3 in 16% yield (102 mg) from 525 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-2-((4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)acetamide. Orange oil; TLC R_f 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 463, 545, 655, 698, 737, 813, 910, 966, 1027, 1089, 1155, 1212, 1288, 1340, 1454, 1597, 1640, 1697, 2214, 2865, 2924, 3031, 3064; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 5H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.77 – 5.67 (m, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 182.5, 143.8, 137.3, 136.8, 136.6, 129.8 (x2), 128.7 (x2), 128.3 (x2), 128.3, 127.5 (x2), 115.7, 91.6, 83.6, 72.4, 57.8, 57.0, 48.6, 30.8, 27.3, 21.7; HR-MS 464.1343 ($C_{24}H_{27}O_4NS+K^+$) calcd 464.1292.

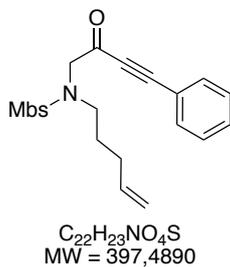


4-methyl-*N*-(2-oxo-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7fb): Prepared following the GP3 in 8% yield (41 mg) from 435 mg of methyl *N*-methoxy-*N*-methyl-2-((4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)acetamide. Brown oil oil; TLC R_f 0.63 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 547, 567, 631, 653, 685, 706, 762, 815, 911, 1090, 1187, 1251, 1340, 1404, 1450, 1598, 1680, 2150, 2924; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.79 – 7.64 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.73 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 1.60 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 0.26 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 182.6, 143.6, 137.4, 136.8, 129.8 (x2), 127.5 (x2), 115.6, 102.5, 100.0, 57.7, 48.3, 30.8, 27.4, 21.7, -0.7 (x3); HR-MS 400.1373 ($C_{19}H_{27}O_3NSSi+Na^+$) calcd 400.1375 .

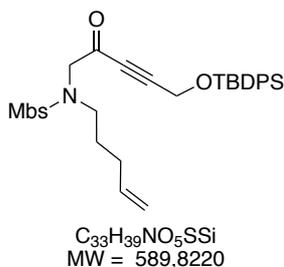


4-methoxy-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7g): Prepared following the GP3 in 63% yield (151 mg) from 212 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Brown oil; TLC R_f 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 401, 416, 553, 628, 738, 775, 806, 833, 910, 992, 1024, 1111, 1151, 1257, 1303, 1338, 1413, 1442, 1460, 1497, 1578, 1595, 1640, 1673, 1691, 1988, 2208, 2859, 2929, 3076; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.78 – 7.74 (m, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 4H), 1.45 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 183.1,

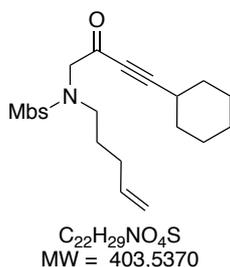
163.0, 137.4, 131.5, 129.7 (x2), 115.5, 114.2 (x2), 98.6, 79.1, 57.8, 55.7, 48.3, 31.3, 30.8, 28.7, 27.7, 27.3, 22.6, 19.3, 14.2; **HR-MS** 444.1580 (C₂₂H₃₁O₄NS+K⁺) calcd 444.1605.



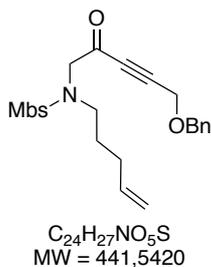
4-methoxy-*N*-(2-oxo-4-phenylbut-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7ga): Prepared following the **GP3** in 27% yield (41 mg) from 136 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Yellowish oil; **TLC** *R_f* 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 440, 508, 539, 553, 628, 665, 688, 757, 781, 805, 833, 911, 995, 1022, 1074, 1090, 1111, 1149, 1179, 1257, 1301, 1336, 1413, 1442, 1460, 1496, 1577, 1594, 1640, 1668, 1903, 2028, 2198, 2570, 2841, 2927, 3074; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 5.80 – 5.65 (m, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 183.3, 162.9, 137.2, 133.4 (x2), 131.3, 131.2, 129.5 (x2), 128.7 (x2), 119.5, 115.5, 114.2 (x2), 94.7, 86.2, 57.8, 55.6, 48.4, 30.7, 27.3; **HR-MS** 420.1257 (C₂₂H₂₃O₄NS+Na⁺) calcd 420.1240.



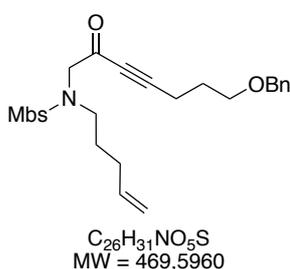
***N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7gb):** Prepared following the **GP3** in 38% yield (66 mg) from 105 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Brown oil; **TLC** *R_f* 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{\max} 502, 554, 611, 700, 734, 805, 909, 1090, 1152, 1258, 1339, 1427, 1497, 1595, 1697, 2213, 2857, 2930, 3072; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (dt, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 4H), 7.50 – 7.39 (m, 6H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 5.80 – 5.67 (m, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.07 (s, 9H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 182.2, 163.0, 137.4 (x2), 135.7 (x4), 132.5 (x2), 131.4, 130.3 (x2), 129.7 (x2), 128.1 (x4), 115.6, 114.2, 93.7, 82.3, 57.3, 55.7, 52.5, 48.2, 30.8, 27.3, 26.8 (x3), 19.3; **HR-MS** 628.1936 (C₃₃H₃₉O₅NSSi+K⁺) calcd 628.1950.



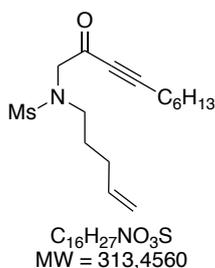
***N*-(4-cyclohexyl-2-oxobut-3-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7gc):** Prepared following the **GP3** in 21% yield (31 mg) from 130 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Yellow oil; **TLC** *R_f* 0.17 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{\max} 555, 628, 661, 710, 806, 910, 1024, 1092, 1152, 1258, 1339, 1448, 1497, 1596, 1671, 1691, 2205, 2853, 2928; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.79 – 7.72 (m, 2H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 5.78 – 5.67 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.21 – 3.15 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 183.4, 163.0, 137.4, 131.5, 129.6 (x2), 115.5, 114.2 (x2), 102.1, 79.0, 57.8, 55.7, 48.3, 31.5, 30.8, 29.4, 27.3 (x2), 25.7 (x2), 24.8; **HR-MS** 426.1692 (C₂₂H₂₉O₄NS+Na⁺) calcd 426.1710.



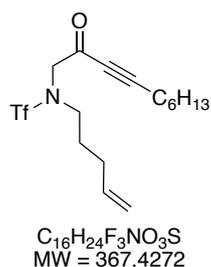
***N*-(5-(benzyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7gd):** Prepared following the GP3 in 13% yield (64.6 mg) from 410 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Brown oil; TLC R_f 0.57 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 565, 661, 698, 738, 806, 834, 910, 1023, 1074, 1091, 1213, 1258, 1304, 1339, 1442, 1455, 1497, 1578, 1595, 1679, 1696, 2213, 2929; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 5H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 5.72 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.60 (p, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 182.6, 163.1, 137.3, 136.8, 131.1, 129.7 (x2), 128.7 (x2), 128.3, 128.3 (x2), 115.7, 114.3 (x2), 91.6, 83.6, 72.4, 57.8, 57.0, 55.7, 48.5, 30.8, 27.3; HR-MS 442.1677 ($C_{24}H_{27}O_5NS+H^+$) calcd 442.1683.



***N*-(7-(benzyloxy)-2-oxohept-3-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7ge):** Prepared following the GP3 in 40% yield (80 mg) from 149 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Yellow oil; TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 557, 662, 699, 738, 807, 834, 911, 1025, 1093, 1258, 1303, 1338, 1442, 1496, 1595, 1673, 1689, 2209, 2928; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.35 (h, J = 5.6 Hz, 4H), 7.29 (td, J = 6.4, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 5.73 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 183.1, 163.0, 138.3, 137.4, 131.4, 129.6 (x2), 128.6 (x2), 127.9, 127.8 (x2), 115.6, 114.2 (x2), 97.8, 79.2, 73.2, 68.3, 57.8, 55.7, 48.3, 30.8, 27.9, 27.3, 16.2; HR-MS 470.1986 ($C_{26}H_{31}O_5NS+H^+$) calcd 470.1996.

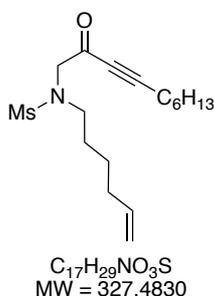


***N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)methanesulfonamide (7h):** Prepared following the GP3 in 49% yield (147 mg) from 240 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-2-((*N*-(pent-4-en-1-yl)methylsulfonamido)acetamide). Brown oil; TLC R_f 0.66 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 514, 543, 725, 781, 802, 911, 963, 992, 1145, 1281, 1328, 1460, 1641, 1686, 2209, 2859, 2929; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 Mhz) δ 5.78 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (q, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 Mhz) δ 183.5, 137.4, 115.7, 99.2, 78.8, 57.6, 47.6, 40.1, 31.3, 30.7, 28.7, 27.6, 27.5, 22.6, 19.3, 14.2; HR-MS 352.1312 ($C_{16}H_{27}NO_3S+K^+$) calcd 352.1343.

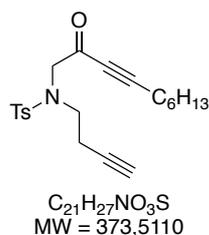


1,1,1-trifluoro-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)methanesulfonamide (7i): Prepared following the GP3 in 28% yield (81 mg) from 250 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-2-((1,1,1-trifluoro-*N*-(pent-4-en-1-yl)methyl)sulfonamido)acetamide. Orange oil; TLC R_f 0.73 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 505, 597, 739, 777, 809, 858, 914, 992, 1051, 1077, 1139, 1185, 1225, 1281, 1351, 1389, 1415, 1463, 1642, 1697, 2211, 2860, 2931; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 Mhz) δ 5.75 (ddt,

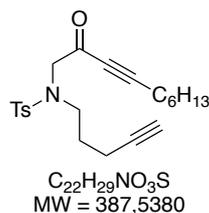
$J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.11 – 4.93 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.68 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.60 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.44 – 1.37 (m, 2H), 1.37 – 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 180.1, 136.5, 119.7 (q), 116.0, 99.8, 78.3, 57.3, 49.4, 31.1, 30.3, 28.6, 27.4, 26.9, 22.4, 19.1, 14.0; **HR-MS** 390.1321 ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 390.1321.



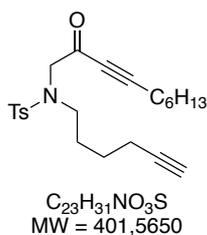
***N*-(hex-5-en-1-yl)-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)methanesulfonamide (7j)**: Prepared following the **GP3** in 47% yield (70 mg) from 128 mg of 2-(*N*-(hex-5-en-1-yl)methylsulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Yellow oil; **TLC** R_f 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR** (neat) ν_{max} 516, 777, 909, 962, 1040, 1145, 1330, 1459, 1687, 2208, 2859, 2929; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.77 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.05 – 4.92 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.57 (tq, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.34 – 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 183.4, 138.1, 115.0, 98.9, 78.6, 57.2, 47.6, 39.9, 33.2, 31.2, 28.5, 27.5, 25.6, 22.4, 19.1, 14.0; **HR-MS** 328.1929 ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}^+$) calcd 328.1941.



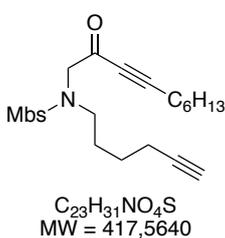
***N*-(but-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7k)**: Prepared following the **GP3** in 19% yield (9.1 mg) from 42 mg of 2-((*N*-(but-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Brown oil; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 546, 563, 654, 747, 813, 879, 919, 976, 1093, 1226, 1339, 1456, 1598, 1688, 2210, 2859, 2929, 3284; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.48 (td, $J = 7.3, 2.7$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.30 (tdd, $J = 9.3, 6.4, 3.6$ Hz, 4H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 182.5, 143.8, 136.7, 129.8 (x2), 127.5 (x2), 98.8, 81.1, 78.9, 70.6, 58.6, 47.6, 31.3, 28.7, 27.6, 22.6, 21.7, 19.4, 19.3, 14.2; **HR-MS** 412.1370 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 412.1343.



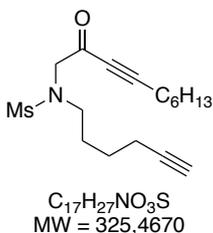
4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7l): Prepared following the **GP3** in 48% yield (86 mg) from 157.3 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-2-((4-methyl-*N*-(pent-4-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido)acetamide. Orange oil; **TLC** R_f 0.59 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR** (neat) ν_{max} 546, 564, 736, 813, 912, 1025, 1101, 122', 1286, 1338, 1458, 1495, 1598, 1691, 2210, 2858; 2929, 3287; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22 (td, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 2H), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.74 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.44 – 1.37 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 182.8, 143.7, 136.6, 129.8 (x2), 127.6 (x2), 98.7, 83.1, 79.0, 69.4, 58.2, 48.0, 31.3, 28.7, 27.6, 27.2, 22.6, 21.7, 19.3, 15.9, 14.2; **HR-MS** 426.1500 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NS}+\text{K}^+$) calcd 426.1500.



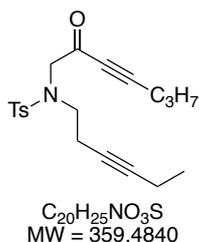
***N*-(hex-5-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7m):** Prepared following the GP3 in 28% yield (34 mg) from 106 mg of 2-((*N*-(hex-5-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Brown oil; TLC R_f 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 564, 654, 729, 814, 902, 1033, 1339, 1457, 1598, 1673, 1691, 2208, 2860, 2928, 3289; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 4H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.39 (dtd, J = 12.8, 7.2, 6.3, 3.7 Hz, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 182.9, 143.6, 136.7, 129.7 (x2), 127.5 (x2), 98.6, 83.9, 79.0, 68.9, 57.5, 48.1, 31.3, 28.7, 27.6, 27.0, 25.3, 22.6, 21.7, 19.2, 18.1, 14.2; HR-MS 424.1923 ($C_{23}H_{31}O_3NS+Na^+$) calcd 424.1917.



***N*-(hex-5-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7n):** Prepared following the GP3 in 23% yield (21 mg) from 82 mg of 2-((*N*-(hex-5-yn-1-yl)-4-methoxyphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Yellow oil; TLC R_f 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 557, 629, 660, 806, 834, 902, 1026, 1092, 1178, 1258, 1303, 1338, 1458, 1497, 1578, 1596, 1673, 2207, 2929; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 4H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 183.0, 163.0, 131.3, 129.6 (x2), 114.2 (x2), 98.6, 83.9, 79.0, 68.9, 57.5, 55.7, 48.1, 31.3, 28.7, 27.6, 27.0, 25.4, 22.6, 19.2, 18.1, 14.2; HR-MS 440.1859 ($C_{23}H_{31}O_4NS+Na^+$) calcd 440.1866.



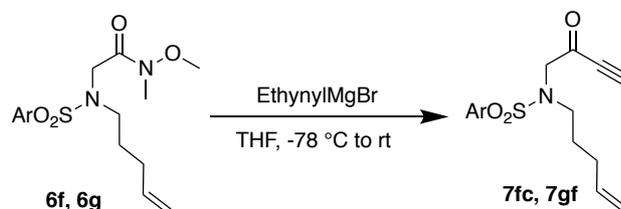
***N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)methanesulfonamide (7o):** Prepared following the GP3 in 16% yield (40 mg) from 208 mg of 2-((*N*-(hex-5-yn-1-yl)methylsulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Colorless oil; TLC R_f 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 517, 630, 778, 904, 963, 1036, 1107, 1144, 1179, 1327, 1461, 1686, 2208, 2860, 2930, 3286; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 4.30 (s, 2H), 3.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 4H), 1.44 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.25 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 183.4, 99.2, 83.9, 78.8, 69.0, 57.3, 47.3, 40.1, 31.3, 28.7, 27.6, 27.1, 25.2, 22.6, 19.2, 18.1, 14.2; HR-MS 348.1615 ($C_{17}H_{27}O_3NS+Na^+$) calcd 348.1604.



***N*-(hex-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-oxohept-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide (7p):** Prepared following the GP3 in 27% yield (24.4 mg) from 87 mg of 2-((*N*-(hex-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide. Brown oil; TLC R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 565, 653, 722, 752, 813, 870, 920, 1018, 1040, 1093, 1221, 1306, 1337, 1454, 1495, 1598, 1691, 2211, 2936, 2968; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 5H), 2.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (qt, J = 7.5, 2.4 Hz, 2H), 1.62 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5

Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 182.7, 143.5, 136.8, 129.6 (x2), 127.4 (x2), 98.2, 84.0, 79.0, 76.0, 58.3, 47.8, 21.6, 21.0, 21.1 19.4, 14.0, 13.5, 12.4; **HR-MS** 398.1186 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NS}+\text{K}^+$) calcd 398.1187.

General Procedure 11 for ethynylmagnesium bromide addition on Weinreb amide (GP11)



A solution of ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 2 equiv) was added via syringe to a stirring solution of weinreb amide (0.82 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) under argon at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 hour then allowed to warm to room temperature and stirred 4 hours. One more equivalent of ethynylmagnesium bromide was added to reach total conversion after 1 hour at room temperature. The mixture was quenched with 1N HCl and diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 30%) on silica gel to afford the desired product.

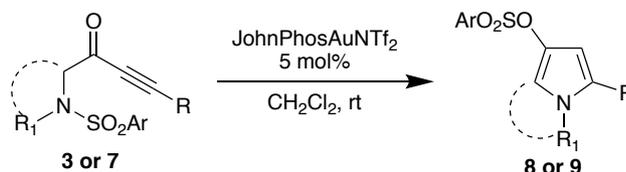
4-methyl-*N*-(2-oxobut-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7fc) : Prepared following the **GP11** in 28% yield (70 mg) from 279 mg of *N*-methoxy-*N*-methyl-2-((4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)acetamide. Brown oil; **TLC** R_f 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 593, 654, 734, 814, 911, 993, 1087, 1306, 1335, 1404, 1450, 1495, 1598, 1641, 1702, 2093, 2923, 3252; **^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz)** δ 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.72 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.35 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H); **^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz)** δ 182.5, 143.8, 137.3, 136.5, 129.8 (x2), 127.5 (x2), 115.6, 82.1, 79.7, 57.9, 48.6, 30.7, 27.3, 21.7; **HR-MS** 328.0988 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}+\text{Na}^+$) calcd 328.0978.

4-methoxy-*N*-(2-oxobut-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (7gf) : Prepared following the **GP11** in 54% yield (57 mg) from 177 mg of *N*-methoxy-2-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)phenyl)sulfonamido)-*N*-methylacetamide. Orange oil; **TLC** R_f 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 558, 662, 739, 834, 912, 1023, 1090, 1181, 1258, 1303, 1335, 1413, 1461, 1497, 1578, 1595, 1686, 1701, 2093, 2923; **^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz)** δ 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 5.73 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.05 – 4.92 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.60 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz)** δ 182.6, 163.2, 137.3, 131.0, 129.7 (x2), 115.7,

114.3 (x2), 82.1, 79.7, 57.8, 55.8, 48.5, 30.7, 27.3; **HR-MS** 322.1110 ($C_{16}H_{19}O_4NS+H^+$) calcd 322.1108.

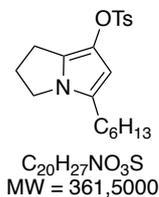
III. Gold Catalyzed Reactions : Migration-Hydrocarbonation (Chapter 2)

General Procedure 12 for the *N*-to-*O* 1,5-Sulfonyl Migration (GP12)

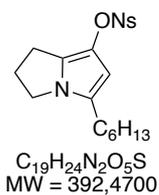


Corresponding ynone substrates (1 equiv) were dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.1 M) at room temperature. The gold catalyst JohnPhosAuNTf₂ (5 mol %), was then added as a solid to the stirring mixture. An immediate coloration of the solution was observed in all cases and the reaction was stirred until completion as monitored by TLC. The solvent was removed under vacuum to obtain a crude residue which was finally purified on silica gel (Cyclohexane/EtOAc) to yield pure compound.

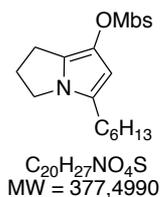
O-sulfonylpyrrolizine/indolizine 8



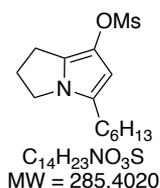
5-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (8a): Prepared following the GP12 in 96 % yield (911 mg) from 949 mg of 1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one. ¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41–2.53 (m, 2H), 2.26–2.41 (m, 4H), 1.46 (tt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 1.20–1.34 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 148.8, 132.9, 129.5 (x2), 128.8 (x2), 126.7, 125.9, 125.1, 102.4, 44.9, 31.7, 29.0, 28.9, 26.8, 23.3, 22.7, 21.8, 14.2. Consistent with literature data.⁶¹



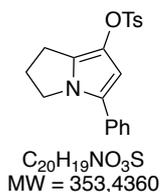
5-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-nitrobenzenesulfonate (8b): Prepared following the GP12 in 83 % yield (108 mg) from 127 mg of 1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one. ¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (tt, J = 6.8, 7.8 Hz, 2H), 1.22–1.30 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 150.8, 141.7, 130.2 (x2), 126.5, 126.3, 125.2, 124.0 (x2), 101.9, 45.1, 31.7, 29.0, 28.9, 27.6, 26.8, 23.5, 22.7, 14.2. Consistent with literature data.⁶¹



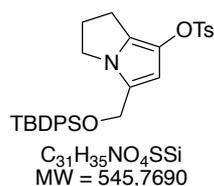
5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-methoxybenzenesulfonate (8c): Prepared following the **GP12** in 91 % yield (66.5 mg) from 73.2 mg of 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one. Colorless oil; **TLC** R_f 0.59 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); **IR (neat)** ν_{max} 556, 610, 665, 690, 808, 833, 907, 1024, 1093, 1191, 1260, 1299, 1414, 1461, 1496, 1579, 1595, 2856, 2926; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 4H), 1.46 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.32 – 1.20 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 163.9, 131.0 (x2), 127.4, 126.8, 126.0, 125.2, 114.1 (x2), 102.5, 55.8, 45.0, 31.7, 29.0, 29.0, 27.6, 26.9, 23.3, 22.7, 14.2; **HR-MS** 378.1717 (C₂₀H₂₇O₄NS+H⁺) calcd 378.1734.



5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl methanesulfonate (8d): Prepared following the **GP12** in 91 % yield (84 mg) from 93 mg of 1-(1-(methanesulfonyl)pyrrolidin-2-yl)non-2-yn-1-one. Yellow oil; **TLC** R_f 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 509, 609, 726, 816, 875, 918, 970, 1017, 1095, 1177, 1244, 1366, 1408, 1455, 1592, 1654, 1719, 2924, 2956; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 5.74 (s, 1H), 3.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 4H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.36 – 1.21 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 126.5 (x2), 125.1, 101.6, 45.0, 36.0, 31.6, 29.0, 28.9, 27.5, 26.8, 23.7, 22.6, 14.1; **HR-MS** 286.1473 (C₁₄H₂₃O₃NS+H⁺) calcd 286.1471.



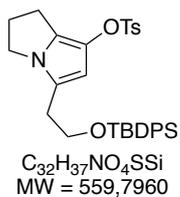
5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (8e): Prepared following the **GP12** in 86 % yield (229 mg) from 265 mg of 3-phenyl-1-(1-(tosylpyrrolidin-2-yl)prop-2-yn-1-one). **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28–7.36 (m, 6H), 7.15–7.24 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (tt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 145.1, 132.9, 132.7, 129.7 (x2), 129.2, 128.8 (x2), 128.7 (x2), 128.2, 126.3, 126.2, 125.8, 104.2, 47.5, 27.8, 23.1, 21.8. Consistent with literature data.⁶¹



5-(((tert-butyl)diphenylsilyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (8f): Prepared following the **GP12** in 78% yield (25.8 mg) from 33.1 mg of 4-(((tert-butyl)diphenylsilyloxy)-1-(1-(tosylpyrrolidin-2-yl)but-2-yn-1-one). Yellow oil; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 493, 556, 610, 666, 702, 737, 755, 782, 815, 1024, 1110, 1173, 1188, 1357, 1426, 1588, 2856, 2954; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.61 (dt, J = 6.7, 1.5 Hz, 4H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 144.8, 135.7 (x4), 134.9, 133.5 (x2), 129.8 (x2), 129.6 (x2), 128.8 (x2), 127.8 (x4), 127.6, 126.6, 104.6, 58.6, 45.7, 27.6, 26.9 (x3), 26.7, 23.3, 21.9, 19.3; **HR-MS** 584.1665 (C₃₁H₃₅O₄NSSi+K⁺) calcd 584.1688.

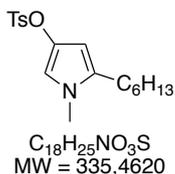


3-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (8g): Prepared following the **GP12** in 68 % yield (21 mg) from 30 mg of 1-(1-tosylpiperidin-2-yl)non-2-yn-1-one. 1H NMR (Acetone- d_6 , 500 MHz) δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.78–1.83 (m, 2H), 1.53–1.59 (m, 2H), 1.47 (qd, J = 6.1, 7.9 Hz, 2H), 1.25–1.36 (m, 6 H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 126 MHz) δ 145.9, 133.8, 130.9, 130.4 (x2), 129.6, 129.3 (x2), 119.3, 99.4, 43.0, 32.4, 29.6, 29.2, 26.3, 24.1, 23.3, 21.5, 21.0, 20.8, 14.4. Consistent with literature data.⁶¹



5-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate (8i): Prepared following the **GP12** in 98 % yield (18.2 mg) from 18.6 mg of 5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)pent-2-yn-1-one. Colorless oil; TLC R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 503, 553, 611, 662, 701, 732, 781, 814, 910, 1035, 1091, 1109, 1177, 1189, 1296, 1357, 1428, 1471, 1597, 2857, 2889, 2929, 2955; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 1.02 (s, 9 H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 7.42 (dd, J = 6.6, 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J = 6.6, 8.1 Hz, 4 H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.58 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.22 (tt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 144.8, 135.7 (x4), 133.7 (x2), 132.9, 129.8 (x2), 129.5 (x2), 128.8 (x2), 127.8 (x2), 126.8, 125.6, 122.4, 103.7, 64.0, 45.0, 30.4, 27.4, 27.0 (x3), 23.4, 21.8, 19.3; HR-MS 560.2309 ($C_{32}H_{37}NO_4SSi+H^+$) calcd 560.2285.

O-sulfonylpyrrole 9

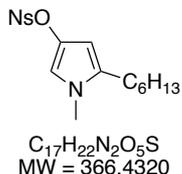


5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (9a): Prepared following the **GP12** in 90% yield (91 mg) from 101 mg of *N*,4-dimethyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide in 5 minutes. Orange soild; mp 47-48 °C; TLC R_f 0.55 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 459, 505, 553, 598, 607, 623, 651, 671, 681, 705, 734, 742, 769, 784, 815, 831, 848, 992, 1016, 1065, 1092, 1126, 1175, 1185, 1210, 1291, 1303, 1350, 1419, 1447, 1468, 1492, 1560, 1596, 2853, 2874, 2924, 2957; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.36 (m, 2H), 1.48 (dq, J = 14.9, 7.5, 7.0 Hz, 2H), 1.30 – 1.24 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 144.9, 134.4, 132.8, 131.8, 129.6 (x2), 128.7 (x2), 111.7, 99.6, 33.7, 31.8, 29.0, 28.6, 26.2, 22.7, 21.8, 14.2; HR-MS 336.1620 ($C_{18}H_{25}O_3NS+H^+$) calcd 336.1628.



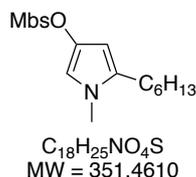
5-(((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (9aa): Prepared following the **GP12** in 80% yield (31.3 mg) from 39.1 mg of *N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide in 5 minutes. Yellow oil; TLC R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 412, 431, 489, 500, 552, 600, 662, 697, 733, 790, 806, 847, 937, 993, 1017, 1052, 1067, 1092, 1109, 1157, 1177, 1188, 1262, 1291, 1305, 1358, 1379, 1426, 1447, 1461, 1491, 1564, 1595, 2856, 2928, 2961, 3069; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 4H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 4H), 7.25 (d, J =

7.3 Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 144.9, 135.7 (x4), 134.9, 134.0, 133.4 (x2), 132.6, 129.9 (x2), 129.6 (x2), 128.8 (x2), 127.8 (x4), 113.9, 102.0, 58.0, 34.3, 26.9 (x3), 21.8, 19.4; **HR-MS** 542.1823 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{NSSi}+\text{Na}^+$) calcd 542.1792.



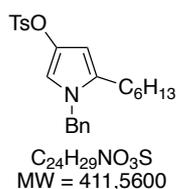
5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-nitrobenzenesulfonate (9b):

Prepared following the **GP12** in 69% yield (6.0 mg) from 8.7 mg of *N*-methyl-4-nitro-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide in 2 hours. Orange oil; **TLC** R_f 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 433, 465, 536, 551, 594, 614, 625, 637, 679, 735, 772, 793, 848, 860, 892, 988, 1010, 1029, 1058, 1188, 1230, 1260, 1288; 1313, 1348, 1371, 1402, 1419, 1459, 1527, 1557, 1607, 1726, 2854, 2870, 2931, 3115; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.38 – 8.32 (m, 2H), 8.09 – 8.02 (m, 2H), 6.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 150.9, 141.3, 134.0, 132.4, 130.1 (x2), 124.1 (x2), 111.7, 99.3, 33.8, 31.7, 29.0, 28.6, 26.2, 22.7, 14.2; **HR-MS** 367.1341 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}+\text{H}^+$) calcd 367.1322.



5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methoxybenzenesulfonate (9c):

Prepared following the **GP12** in 85% yield (35.3 mg) from 41.3 mg of 4-methoxy-*N*-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide in 2 minutes. Orange solid; **mp** 44–47 °C **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 418, 468, 485, 555, 603, 624, 639, 662, 686, 724, 734, 752, 775, 789, 807, 830, 850, 900, 947, 992, 1019, 1059, 1094, 1113, 1165, 1179, 1190, 1264, 1301, 1315, 1354, 1419, 1446, 1462, 1496, 1563, 1579, 1596, 1907, 2859, 2924; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.79 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 2H), 6.95 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 3.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 163.9, 134.4, 131.8, 130.9 (x2), 127.2, 114.1 (x2), 111.8, 99.7, 55.8, 33.7, 31.7, 29.0, 28.6, 26.3, 22.7, 14.2; **HR-MS** 374.1386 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NS}+\text{Na}^+$) calcd 374.1397.



1-benzyl-5-hexyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (9d):

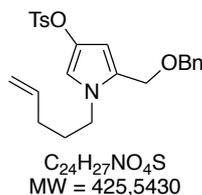
Prepared following the **GP12** in 54% yield (8.2 mg) from 15.3 mg of *N*-benzyl-4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide in 20 hours at 50 °C. Brown oil; **TLC** R_f 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 456, 551, 604, 654, 699, 728, 786, 844, 994, 1093, 1176, 1189, 1210, 1364, 1454, 1564, 1598, 1724, 2855, 2925; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 1.27 – 1.11 (m, 6H), 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 144.9, 137.9, 134.9, 132.4, 132.0, 129.5 (x2), 128.9 (x2), 128.8 (x2), 127.6, 126.3 (x2), 111.5, 100.4, 50.3, 31.7, 28.9, 28.5, 26.1, 22.7, 21.8, 14.2; **HR-MS** 412.1952 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 412.1941.



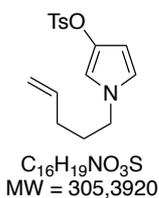
1-(but-3-en-1-yl)-5-hexyl-1H-pyrrol-3-yl methanesulfonate (9e):

Prepared following the **GP12** in 57% yield (9.1 mg) from 18 mg of *N*-(but-3-en-1-yl)-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)methanesulfonamide in 12 hours. Colorless oil; **TLC** R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.77 – 5.64

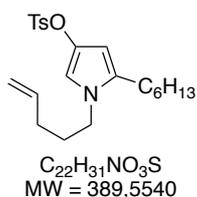
(m, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.43 (p, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 4H), 1.56 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.40 – 1.21 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 2.7$ Hz, 3H).



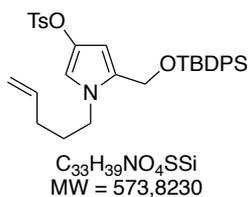
5-((benzyloxy)methyl)-1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (9fa): Prepared following the GP12 in 90% yield (171.4 mg) from 190 mg of *N*-(5-(benzyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 10 minutes. Brown oil; TLC R_f 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 550, 603, 653, 696, 811, 834, 913, 993, 1060, 1092, 1176, 1359, 1432, 1453, 1563, 1597, 1640, 2857, 2925; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 7H), 6.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.71 (ddt, $J = 16.5, 10.9, 6.6$ Hz, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.1, 137.9, 137.3, 134.2, 132.3, 129.6 (x2), 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.2 (x2), 127.9, 126.1, 115.7, 113.4, 104.2, 71.0, 63.0, 46.5, 30.7, 30.3, 21.8; HR-MS 426.1732 ($C_{24}H_{27}O_4NS+H^+$) calcd 426.1734.



1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (9fc): Prepared following the GP12 in 93% yield (24.3 mg) from 26.1 mg of 4-methyl-*N*-(2-oxobut-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 5 minutes. Colorless oil; TLC R_f 0.60 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 550, 603, 655, 684, 768, 809, 828, 915, 981, 1019, 1068, 1094, 1148, 1189, 1331, 1365, 1449, 1507, 1543, 1598, 1641, 2927; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.35 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.33 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.77 – 5.68 (m, 2H), 5.02 – 4.96 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.75 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.0, 137.2, 135.3, 132.4, 129.6 (x2), 128.8 (x2), 118.5, 115.9, 111.7, 101.9, 49.5, 30.4, 30.3, 21.8; HR-MS 306.1149 ($C_{16}H_{19}O_3NS+H^+$) calcd 306.1158.



5-hexyl-1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (9fd): Prepared following the GP12 in 75% yield (23.8 mg) from 27.4 mg of 4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 5 minutes. Yellow oil; TLC R_f 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 411, 437, 551, 603, 654, 688, 783, 811, 838, 913, 1019, 1044, 1094, 1176, 1189, 1306, 1365, 1432, 1494, 1562, 1598, 1640, 2856, 2927; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.73 (dddd, $J = 15.5, 11.2, 7.1, 5.6$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.02 – 4.97 (m, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.69 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.49 (dq, $J = 15.0, 7.5, 6.6$ Hz, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 144.8, 137.3, 134.7, 132.6, 131.3, 129.5 (x2), 128.8 (x2), 115.8, 110.5, 99.7, 45.8, 31.8, 30.6, 30.2, 29.1, 28.7, 26.1, 22.7, 21.8, 14.2; HR-MS 390.2096 ($C_{22}H_{31}O_3NS+H^+$) calcd 390.2097.



5-(((tert-butyl)diphenylsilyloxy)methyl)-1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (9fe): Prepared following the GP12 in 78% yield (30 mg) from 38.7 mg of *N*-(5-(((tert-butyl)diphenylsilyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 5 minutes. Yellow oil; TLC R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); IR (neat) ν_{max} 431, 488, 502, 605, 653, 700, 732, 788, 811, 909, 994, 1042, 1094, 1110, 1189, 1210, 1262, 1292, 1306, 1349, 1369,

1427, 1471, 1509, 1564, 1598, 1641, 1735, 1910, 2856, 2929; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.61 (dt, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 4H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 7.9, 6.6$ Hz, 4H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.80 – 5.67 (m, 1H), 5.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.99 (ddt, $J = 13.5, 3.5, 1.8$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.78 (h, $J = 7.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.00 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 144.9, 137.3, 135.7 (x4), 134.9, 134.3, 133.3 (x2), 132.4, 129.9 (x2), 129.5 (x2), 128.8 (x2), 127.9 (x4), 115.7, 112.6, 102.3, 57.9, 46.5, 30.8, 30.3, 26.9 (x3), 21.8, 19.3; **HR-MS** 574.2444 ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_1\text{SSi}+\text{H}^+$) calcd 574.2442.

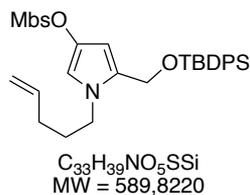


5-hexyl-1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl

4-

methoxybenzenesulfonate (9g): Prepared following the **GP12** in 81% yield (25.1 mg) from 31.0 mg of 4-methoxy-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 5 minutes. Orange oil; **TLC** R_f 0.4 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 557, 603, 627, 658, 730, 785, 806, 830, 910, 994, 1024, 1096, 1111, 1128, 1166, 1190, 1260, 1311,

1362, 1416, 1440, 1461, 1497, 1562, 1579, 1596, 2856, 2928; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.78 – 7.74 (m, 2H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 6.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.69 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.49 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 163.9, 137.3 (x2), 134.7, 131.3, 131.0 (x2), 127.0, 115.8, 114.0, 110.5, 99.7, 55.8, 45.8, 31.8, 30.6, 30.2, 29.1, 28.7, 26.1, 22.7, 14.2; **HR-MS** 406.2057 ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 406.2047.



5-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl-1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl

4-methoxybenzenesulfonate (9gb): Prepared following the **GP12** in 70% yield (17.7 mg) from 25.1 mg of *N*-(5-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 80 minutes. Orange oil; **TLC** R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 503, 558, 608, 700, 739,

822, 912, 995, 1026, 1110, 1168, 1260, 1370, 1427, 1461, 1497, 1595, 2854, 2925; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.73 (ddt, $J = 16.0, 11.0, 6.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.03 – 4.96 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.85 – 3.80 (m, 5H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.00 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 163.9, 137.3 (x2), 135.7 (x4), 134.9, 134.3, 133.3 (x2), 131.0 (x2), 129.9 (x2), 129.0, 127.9 (x4), 115.7, 114.1, 112.7, 102.3, 57.9, 55.7, 46.5, 30.8, 30.3, 26.9 (x3), 19.3; **HR-MS** 590.2378 ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{NSSi}+\text{H}^+$) calcd 590.2391.



5-((benzyloxy)methyl)-1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl

4-

methoxybenzenesulfonate (9gd): Prepared following the **GP12** in 69% yield (10.2 mg) from 14.8 mg of *N*-(5-(benzyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 10 minutes. Colorless oil; **TLC** R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR** (neat) ν_{max} 485, 550, 603, 627, 659, 697, 733, 806, 830, 911, 994, 1025, 1061, 1095,

1112, 1191, 1261, 1312, 1360, 1416, 1441, 1455, 1497, 1579, 1595, 1640, 2852, 2929; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.75 – 5.66 (m, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 164.0,

137.9, 137.3, 134.2, 131.0 (x2), 128.6 (x2), 128.1 (x2), 127.9, 126.6, 126.1, 115.7, 114.1 (x2), 113.4, 104.2, 71.0, 63.0, 55.8, 46.5, 30.7, 30.3; **HR-MS** 442.1690 (C₂₄H₂₇O₅NS+H⁺) calcd 442.1683.



5-hexyl-1-(pent-4-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl methanesulfonate (9h):

Prepared following the **GP12** in 61% yield (10.3 mg) from 17 mg of *N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)methanesulfonamide in 12 hours. Yellow oil; **TLC** R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 523, 606, 804, 846, 967, 997, 1046, 1179, 1325, 1362, 1432, 1461, 1562, 1641, 1728, 2856, 2928; **¹H NMR (CDCl₃, 500 Mhz)** δ 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.10 – 4.99 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.07 (q, 2H), 1.80 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.40 – 1.33 (m, 2H), 1.31 (ddp, *J* = 5.9, 4.6, 2.2 Hz, 4H), 0.89 (t, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 Mhz)** δ 137.1, 134.4, 131.8, 115.7, 110.1, 98.9, 45.8, 35.8, 31.6, 30.6, 30.1, 29.1, 28.5, 26.1, 22.6, 14.1; **HR-MS** 314.1796 (C₁₆H₂₇NO₃S+H⁺) calcd 314.1784.

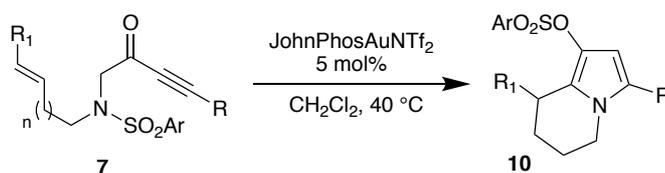


1-(hex-5-en-1-yl)-5-hexyl-1H-pyrrol-3-yl methanesulfonate (9j):

Prepared following the **GP12** in 55% yield (11 mg) from 20 mg of *N*-(hex-5-en-1-yl)-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)methanesulfonamide in 3 hours. Colorless oil; **TLC** R_f 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 522, 603, 803, 848, 911, 968, 996, 1127, 1180, 1362, 1415, 1457, 1561, 1652, 1724, 2857, 2928; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.79 – 5.72 (m, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 2H), 2.07 (q, *J* = 7.5, 7.1, 6.7 Hz, 2H), 1.70 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.58 (p, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.46 – 1.22 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 138.0, 134.4, 131.8, 115.1, 110.0, 98.9, 46.5, 35.9, 33.2, 31.6, 30.5, 29.1, 28.6, 26.1, 25.9, 22.6, 14.1; **HR-MS** 328.1938 (C₁₇H₂₉O₃NS+H⁺) calcd 328.1941.

Indolizine 10

General Procedure 13 for the cascade sulfonyl migration/hydrocarbonation with alkene (GP13)

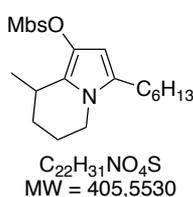


Corresponding ynone substrates (1 equiv) were dissolved in dry CH₂Cl₂ (0.1 M) under air. The gold catalyst JohnPhosAuNTf₂ (5 mol %), was then added as a solid to the stirring mixture and heated at 40 °C. An immediate coloration of the solution was observed in all cases and the reaction was stirred until completion as monitored by TLC (12h-20h). The solvent was removed under vacuum to obtain a crude residue which was finally purified on silica gel (Cyclohexane/EtOAc) to yield pure compound.

**3-hexyl-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl****4-**

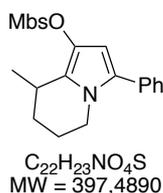
methylbenzenesulfonate (10a) : Prepared following the **GP13** in 59% yield (10.6 mg) from 15.8 mg of 4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 20 hours. Colorless oil; **TLC** R_f 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 550, 618, 667, 715, 774, 813, 845, 870, 995, 1020, 1045, 1064, 1095, 1189, 1212, 1266, 1307, 1323,

1365, 1403, 1494, 1577, 1598, 2857, 2927; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.66 (dq, J = 14.1, 8.0, 6.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 12.2, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 2.64 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (td, J = 9.3, 5.3 Hz, 2H), 1.76 (ddq, J = 16.6, 8.1, 4.4, 3.9 Hz, 2H), 1.47 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 144.7, 133.2, 130.5, 129.4 (x2), 128.6 (x2), 128.4, 123.0, 98.6, 42.5, 31.7, 29.2, 29.0, 28.2, 26.9, 26.0, 22.6, 21.7, 21.5, 20.0, 14.1; **HR-MS** 390.2089 (C₂₂H₃₁O₃NS+H⁺) calcd 390.2097.

**3-hexyl-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl****4-**

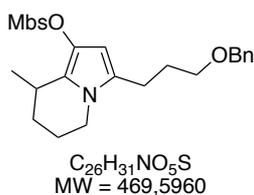
methoxybenzenesulfonate (10g) : Prepared following the **GP13** in 72% yield (8 mg) from 11 mg of 4-methoxy-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 26 hours. Colorless oil; **TLC** R_f 0.26 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.83 – 7.78

(m, 2H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 – 3.54 (m, 2H), 2.66 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 2H), 1.94 (dt, J = 13.0, 6.9 Hz, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.48 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.40 – 1.23 (m, 6H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 163.9, 130.9 (x2), 130.7, 128.5, 127.7, 123.1, 114.1 (x2), 98.8, 55.8, 42.7, 31.8, 29.4, 29.2, 28.3, 27.0, 26.1, 22.8, 21.6, 20.1, 14.3; **HR-MS** 406.2052 (C₂₂H₃₁O₄NS+H⁺) calcd 406.2047.

**8-methyl-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl****4-**

methoxybenzenesulfonate (10ga) : Prepared following the **GP13** in 55% yield (19 mg) from 35 mg of 4-methoxy-*N*-(2-oxo-4-phenylbut-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 20 hours. Brown oil; **TLC** R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 555, 669, 699, 759, 830, 1023, 1050, 1095, 1166, 1190, 1260, 1311, 1364, 1446, 1496, 1594, 2850, 2925;

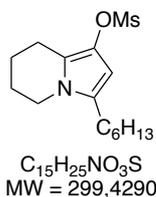
1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.42 – 7.22 (m, 6H), 7.01 – 6.96 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 2.83 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.42 (ddd, J = 12.3, 9.9, 4.7 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 164.0, 135.5, 132.8, 132.0, 131.0 (x2), 129.3, 129.2, 128.8 (x2), 128.4 (x2), 126.9, 114.2 (x2), 101.8, 55.8, 45.1, 29.3, 27.2, 22.0, 20.3; **HR-MS** 398.1444 (C₂₂H₂₃O₄NS+H⁺) calcd 398.1421.

**3-(3-(benzyloxy)propyl)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl**

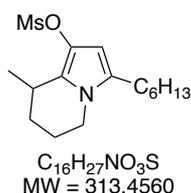
4-methoxybenzenesulfonate (10ge): Prepared following the **GP13** in 82% yield (25.3 mg) from 30.7 mg of *N*-(7-(benzyloxy)-2-oxohept-3-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide in 7 hours. Colorless oil; **TLC** R_f 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 552, 616, 671, 738, 773, 807, 834, 1024, 1045, 1096, 1191,

1260, 1312, 1363, 1454, 1496, 1578, 1595, 2849, 2918; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 5H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (dq, J = 12.6, 7.1, 6.3 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 12.4, 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.50 (td, J = 7.5, 3.5 Hz, 2H), 1.94 (ddt, J = 11.7, 6.1, 3.4 Hz,

1H), 1.81 (ddd, $J = 13.7, 7.6, 6.1$ Hz, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 163.9, 138.5, 130.9 (x2), 130.7, 128.5 (x3), 127.7 (x3), 127.6, 123.4, 114.1 (x2), 99.0, 73.0, 69.6, 55.8, 42.7, 29.3, 28.5, 27.0, 22.7, 21.6, 20.1; HR-MS 470.1993 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 470.1996.



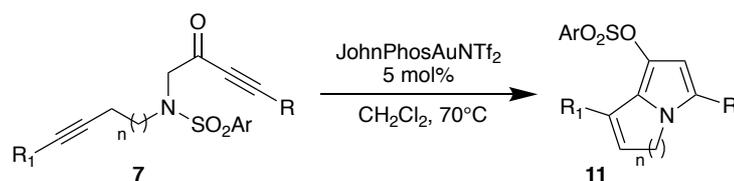
3-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl methanesulfonate (10e): Prepared following the **GP13** in 38% yield (9.8 mg) from 25.9 mg of *N*-(but-3-en-1-yl)-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)methanesulfonamide in 12 hours. Brown oil; TLC R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); IR (neat) ν_{max} 474, 566, 608, 728, 740, 796, 971, 1048, 1095, 1325, 1368, 1430, 1454, 1587, 2853, 2922; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.76 (s, 1H), 3.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 130.0, 129.7, 119.0, 98.2, 42.7, 36.5, 31.8, 29.3, 28.5, 26.2, 23.6, 22.8, 20.9, 20.3, 14.2; HR-MS 300.1616 ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 300.1628.



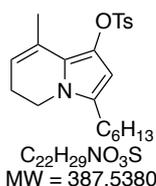
3-hexyl-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl methanesulfonate : Prepared following the **GP12** in 82% yield (33 mg) from 40 mg of *N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)methanesulfonamide in 12 hours. Brown oil; TLC R_f : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 10%); IR (neat) ν_{max} 523, 619, 742, 801, 848, 966, 1047, 1175, 1266, 1361, 1455, 1577, 1717, 2856, 2926; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 Mhz) δ 5.80 (s, 1H), 3.81 – 3.58 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.43 (t, 2H), 2.08 – 1.78 (m, 3H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 6H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 Mhz) δ 137.1, 134.4, 131.8, 115.8, 110.1, 98.9, 45.9, 35.8, 31.6, 30.6, 30.1, 29.1, 28.6, 26.1, 22.6, 14.1; HR-MS 314.1758 ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}^+$) calcd 314.1784.

5,6-dihydroindolizine and pyrrolo-azepine 11

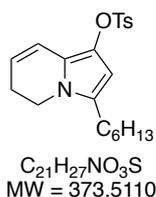
General Procedure 14 for the cascade sulfonyl migration/hydrocarbonation with alkyne (GP14)



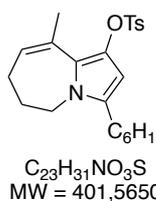
Corresponding ynone substrates (1 equiv) were dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.1 M) under air. The gold catalyst JohnPhosAuNTf₂ (5 mol %), was then added as a solid to the stirring mixture and heated at 70 °C. An immediate coloration of the solution was observed in all cases and the reaction was stirred until completion as monitored by TLC (6h-48h). The solvent was removed under vacuum to obtain a crude residue which was finally purified on silica gel (Cyclohexane/EtOAc) to yield pure compound.



3-hexyl-8-methyl-5,6-dihydroindolizin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (11a): Prepared following the **GP14** in 39% yield (8.7 mg) from 22.4 mg of 4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)-*N*-(pent-4-yn-1-yl)benzenesulfonamide. Brown oil; **TLC** R_f 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 550, 617, 671, 770, 813, 847, 1059, 1077, 1095, 1189, 1310, 1368, 1408, 1441, 1507, 1567, 1598, 1638, 1729, 2855, 2924; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.30 (tq, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.33 (dt, J = 6.9, 4.6, 1.9 Hz, 2H), 1.94 (q, J = 1.7 Hz, 3H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 145.0, 133.1, 131.4, 130.8, 129.6 (x2), 128.7 (x2), 127.0, 120.3, 115.6, 99.6, 40.4, 31.8, 29.1, 28.6, 26.1, 24.1, 22.8, 21.9, 19.0, 14.3; **HR-MS** 388.1944 ($C_{22}H_{29}O_3NS+H^+$) calcd 388.1941.



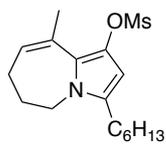
3-hexyl-5,6-dihydroindolizin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (11b): Prepared following the **GP14** in 11% NMR yield (dimethyl terephthalate as internal standard) from 8.6 mg of *N*-(but-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide in 6 hours. Lot of degradation observed in the NMR of the crude.



3-hexyl-9-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (11c): Prepared following the **GP14** in 64% yield (7.7 mg) from 12.1 mg of *N*-(hex-5-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide. Colorless oil; **TLC** R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); **IR (neat)** ν_{max} 444, 550, 618, 6713, 732, 787, 803, 866, 911, 995, 1053, 1062, 1094, 1119, 1189, 1211, 1309, 1369, 1455, 1562, 1599, 1633, 2856, 2925; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.38 (td, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.89 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.75 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.55 – 1.49 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 144.8, 132.4, 131.6, 130.5, 129.5, 129.4 (x2), 128.8 (x2), 124.2, 123.6, 99.8, 42.6, 31.8, 31.6, 29.1, 28.6, 26.7, 24.9, 22.8, 21.8, 21.6, 14.3; **HR-MS** 402.2091 ($C_{23}H_{31}O_3NS+H^+$) calcd 402.2097.



3-hexyl-9-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-1-yl 4-methoxybenzenesulfonate (11d): Prepared following the **GP14** in 71% yield (15.7 mg) from 22.1 mg of *N*-(hex-5-yn-1-yl)-4-methoxy-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide. Colorless oil. **TLC** R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 557, 675, 788, 807, 832, 866, 1024, 1053, 1096, 1191, 1260, 1309, 1367, 1441, 1459, 1497, 1579, 1596, 2855, 2925; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.76 – 7.66 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.40 (td, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 8.0, 7.4 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.77 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 164.0, 131.7, 130.9 (x2), 130.5, 129.5, 126.8, 124.2, 123.6, 114.0 (x2), 99.9, 55.8, 42.6, 31.8, 31.6, 29.1, 28.6, 26.7, 25.0, 22.8, 21.6, 14.2; **HR-MS** 418.2041 ($C_{23}H_{31}O_4NS+H^+$) calcd 418.2047.

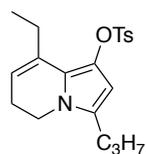


$C_{17}H_{27}NO_3S$
MW = 325,4670

3-hexyl-9-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-1-yl

methanesulfonate (11e): Prepared following the **GP14** in 37% yield (6 mg) from 16.5 mg of *N*-(hex-5-yn-1-yl)-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)methanesulfonamide. Yellow oil. **TLC** R_f 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 508, 524, 777, 808, 868, 967, 1063, 1179, 1310, 1364, 1413, 1457, 1562, 1729, 2853, 2923; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 5.91

(d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.73 (td, $J = 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.49 (t, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 5H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 4H), 1.43 – 1.25 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 131.7, 131.3, 129.6, 125.2, 123.3, 99.4, 42.9, 36.3, 31.8, 31.5, 29.2, 28.6, 26.9, 25.2, 22.7, 21.7, 14.2; **HR-MS** 326.1789 ($C_{17}H_{27}O_3NS+H^+$) calcd 326.1784.



$C_{20}H_{25}NO_3S$
MW = 359,4840

8-ethyl-3-propyl-5,6-dihydroindolizin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate

(11f): Prepared following the **GP14** in 50% yield (8.1 mg) from 16.1 mg of *N*-(hex-3-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-oxohept-3-yn-1-yl)benzenesulfonamide in 16 hours at room temperature. White solid; **mp** 76-78 °C; **TLC** R_f 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 531, 605, 616, 638, 659, 684, 706, 754, 765, 803, 815, 840, 861, 896, 923, 991, 1016, 1039, 1061, 1092, 1186, 1211, 1237, 1265, 1295, 1327, 1441, 1461, 1561, 1596, 1633, 2875,

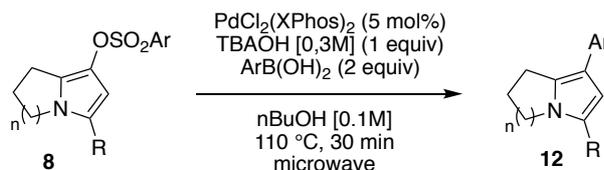
2963; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.35 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 4H), 1.51 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 145.0, 133.3, 133.1, 131.0, 130.5, 129.6 (x2), 128.7 (x2), 119.7, 113.7, 99.6, 40.4, 28.2, 24.8, 24.1, 21.9, 21.9, 14.0, 12.9; **HR-MS** 360.1630 ($C_{20}H_{25}O_3NS+H^+$) calcd 360.1628.

IV. Palladium catalyzed coupling reactions (Chapter 3)

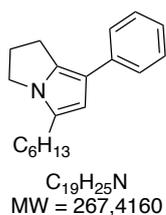
IV.1. Suzuki-Miyaura coupling with pyrrole sulfonate

7-aryl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine/indolizine **12**

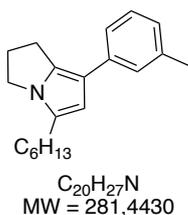
General Procedure 15 for Suzuki-Miyaura cross-coupling (GP15)



A microwave tube (10 mL) was successively loaded with the corresponding sulfonate (0.055 mmol, 1 equiv), PdCl₂(XPhos)₂ (5 mol%) and arylboronic acid (0.11 mmol, 2 equiv). The tube was flushed with argon for 3 times. Then, argon degassed *n*-BuOH (*c* = 0.1 M) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. An argon degassed aqueous solution of TBAOH (*c* = 0.3 M) (1 equiv) was then added. The tube was placed into the microwave and the reaction mixture was stirred at 110 °C for 30 min. The reaction was quenched with water (2 mL) and diluted with EtOAc (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc or Pentane/Ether) on silica gel to afford the desired product.

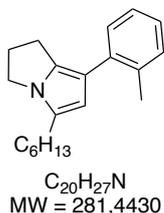


5-hexyl-7-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine (12a**):** Prepared following the GP15 in 87% yield (10.5 mg) from 15.5 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Colorless oil; TLC *R_f* 0.61 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); IR (neat) ν_{\max} 508, 561, 601, 691, 759, 794, 884, 1000, 1068, 1130, 1181, 1211, 1298, 1420, 1451, 1519, 1558, 1602, 2855, 2923, 2949; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.88 (dd, *J* = 6.8, 7.7 Hz, 2H), 3.06 (dd, *J* = 7.0, 7.7 Hz, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.46 – 1.23 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 137.0, 132.3, 129.2, 128.6 (x2), 125.0 (x2), 124.2, 114.4, 106.4, 44.3, 31.8, 29.9, 29.3, 27.8, 26.9, 25.6, 22.8, 14.3; HR-MS 290.1874 (C₁₉H₂₅N+Na⁺) calcd 290.1879.

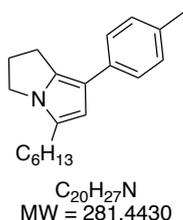


5-hexyl-7-(*m*-tolyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine (12aa**):** Prepared following the GP15 in 82% yield (13.0 mg) from 18.4 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Colorless oil; TLC *R_f* 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{\max} 438, 694, 728, 773, 884, 996, 1120, 1168, 1235, 1297, 1370, 1427, 1516, 1561, 1604, 2852, 2922, 2953, 3029; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 2H),

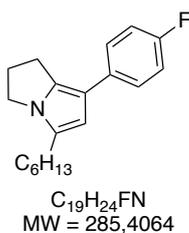
1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.29 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 137.9, 137.0, 132.3, 129.1, 128.4, 125.8, 125.0, 122.2, 114.5, 106.5, 44.3, 31.9, 29.4, 29.3, 27.8, 26.9, 25.6, 22.8, 21.8, 14.3; HR-MS 281.2134 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}$) calcd 281.2138.



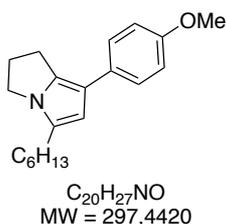
5-hexyl-7-(*o*-tolyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine (12ab): Prepared following the GP15 in 87% yield (15.0 mg) from 22.0 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Colorless oil; TLC R_f 0.64 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 450, 648, 725, 758, 789, 865, 965, 1015, 1033, 1077, 1111, 1144, 1207, 1297, 1375, 1422, 1456, 1512, 1601, 1682, 2154, 2176, 2855, 2925, 2952, 3057, 3378; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.53 (dt, $J = 24.0, 7.5$ Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.43 – 1.28 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 136.9, 135.4, 132.8, 130.5, 129.6, 127.9, 125.6, 125.4, 114.6, 109.7, 44.5, 31.8, 29.3, 29.2, 28.0, 27.0, 25.1, 22.8, 21.3, 14.3.; HR-MS 282.2222 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}+\text{H}^+$) calcd 282.2216.



5-hexyl-7-(*p*-tolyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine (12ac): Prepared following the GP15 in 90% yield (12.1 mg) from 17.3 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Colorless oil; TLC R_f 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 508, 612, 728, 771, 797, 816, 998, 1037, 1100, 1144, 1279, 1370, 1427, 1456, 1523, 1577, 1613, 1880, 2855, 2935, 3021; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.60 – 2.48 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.46 – 1.28 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 134.2, 133.6, 131.9, 129.3 (x2), 129.1, 125.0 (x2), 114.4, 106.4, 44.3, 31.9, 29.4, 29.3, 27.8, 27.0, 25.5, 22.8, 21.2, 14.3; HR-MS 281.2133 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}$) calcd 281.2138.

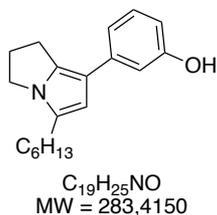


7-(4-fluorophenyl)-5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine (12ad): Prepared following the GP15 in 67% yield (7.4 mg) from 14.1 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Yellow solid; mp 42-45 °C; TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 418, 475, 515, 531, 559, 581, 597, 618, 652, 693, 742, 764, 776, 788, 802, 831, 912, 927, 951, 1019, 1072, 1087, 1129, 1154, 1171, 2851, 2952, 3047, 3345; ^1H NMR (500 Mhz, CDCl_3) δ 7.38 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.54 (q, $J = 8.5, 8.0$ Hz, 4H), 1.62 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 Mhz, CDCl_3) δ 160.4 ($J = 242.3$ Hz), 133.1, 131.9, 129.3, 126.3, 126.2, 115.4, 115.2, 113.5, 106.3, 44.4, 31.8, 29.4, 29.3, 27.8, 26.9, 25.5, 22.8, 14.3; HR-MS 286.1938 ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}+\text{H}^+$) calcd 286.1966.

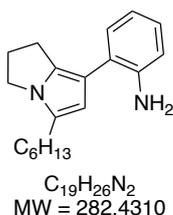


5-hexyl-7-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine (12ae): Prepared following the GP15 in 80% yield (15.1 mg) from 19.4 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. White solid; mp 66-69 °C; TLC R_f 0.44 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 412, 446, 484, 524, 590, 612, 639, 692, 733, 774, 798, 834, 894, 912, 997, 1010, 1032, 1043, 1099, 1147, 1173, 1243, 1287, 2858, 2935, 2948, 3006, 3042, 3401; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ

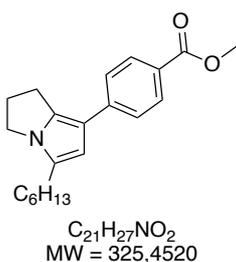
7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 4H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.28 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 156.8, 131.3, 129.9, 129.0, 126.1 (x2), 114.1, 114.0 (x2), 106.2, 55.4, 44.3, 31.9, 29.4, 29.3, 27.9, 26.9, 25.4, 22.8, 14.3; **HR-MS** 298.2162 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ON}+\text{H}^+$) calcd 298.2165.



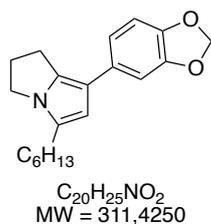
3-(5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl)phenol (12ag): Prepared following the **GP15** in 59% yield (9.0 mg) from 19.4 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil; **TLC** R_f 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 455, 531, 577, 618, 656, 690, 727, 777, 851, 889, 908, 1039, 1082, 1166, 1297, 1372, 1422, 1457, 1521, 1605, 2854, 2922, 2950, 3423; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 155.8, 138.8, 132.6, 129.7, 129.3, 117.8, 114.0, 111.7, 111.1, 106.4, 44.4, 31.8, 29.3, 29.3, 27.7, 26.9, 25.7, 22.8, 14.3; **HR-MS** 284.2001 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ON}+\text{H}^+$) calcd 284.2009.



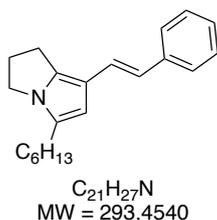
2-(5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl)aniline (12ah): Prepared following the **GP15** in 97% yield (16.2 mg) from 21.4 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil; **TLC** R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 448, 529, 647, 743, 929, 1011, 1155, 1293, 1456, 1513, 1610, 2853, 2924, 2952; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.17 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.59 – 2.48 (m, 4H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.28 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 143.9, 132.9, 129.9, 128.8, 126.6, 123.3, 118.4, 115.4, 111.7, 108.6, 44.6, 31.8, 29.4, 29.3, 27.9, 27.0, 25.0, 22.8, 14.3; **HR-MS** 283.2164 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2+\text{H}^+$) calcd 283.2169.



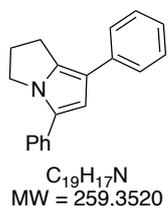
Methyl 4-(5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl)benzoate (12ai): Prepared following the **GP15** in 78% yield (14.8 mg) from 21.0 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. White solid; **mp** 63–66 °C; **TLC** R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 497, 576, 610, 700, 727, 772, 810, 852, 964, 998, 1095, 1145, 1175, 1216, 1271, 1404, 1431, 1525, 1570, 1598, 1702, 1921, 2850, 2920, 2956; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.62 – 2.50 (m, 4H), 1.63 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 167.5, 141.8, 134.1, 130.1 (x2), 129.9, 125.4, 124.3 (x2), 113.6, 106.6, 52.0, 44.5, 31.8, 29.3, 29.2, 27.7, 26.9, 26.0, 22.8, 14.3; **HR-MS** 326.2103 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}+\text{H}^+$) calcd 326.2115.



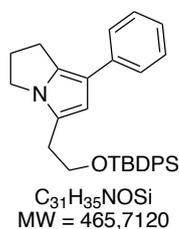
7-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine (12aj): Prepared following the **GP15** in 89% yield (17.2 mg) from 22.4 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. White solid; **mp** 78-80 °C; **TLC** R_f 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 444, 570, 601, 729, 773, 808, 849, 933, 1033, 1096, 1202, 1234, 1259, 1330, 1404, 1461, 1487, 1522, 1568, 1604, 1627; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.53 (td, J = 7.9, 7.5, 3.0 Hz, 4H), 1.62 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.47 – 1.25 (m, 6H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 147.6, 144.3, 131.4, 131.3, 128.9, 117.8, 114.1, 108.4, 106.1, 105.8, 100.5, 44.1, 31.6, 29.2, 29.1, 27.6, 26.7, 25.3, 22.6, 14.1; **HR-MS** 311.1874 (C₂₀H₂₅O₂N) calcd 311.1880.



(*E*)-5-hexyl-7-styryl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine (12ak): Prepared following the **GP15** in 32% yield (5.4 mg) from 20.8 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Yellow oil; **TLC** R_f 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 504, 649, 691, 747, 953, 1072, 1155, 1177, 1261, 1295, 1429, 1493, 1566, 1598, 1633, 2852, 2924, 3021, 3056; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.95 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.56 – 2.48 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.45 – 1.17 (m, 6H), 0.93 – 0.87 (m, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 139.2, 134.9, 129.7, 128.6 (x2), 125.9 (x2), 125.6, 122.9, 122.4, 112.9, 105.9, 44.6, 31.8, 29.3, 29.2, 27.6, 26.9, 24.2, 22.8, 14.3; **HR-MS** 293.2128 (C₂₁H₂₇N) calcd 293.2138.

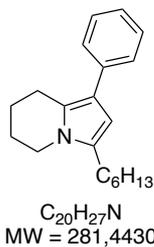


5,7-diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine (12e): Prepared following the **GP15** in 84% yield (12.0 mg) from 19.4 mg of 5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. White solid; **mp** 143-145 °C; **TLC** R_f 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 401, 493, 513, 596, 634, 693, 747, 796, 848, 864, 907, 921, 972, 1020, 1071, 1143, 1156, 1180, 1228, 1260, 1278, 1295, 2849, 2918, 2958, 3029; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.54 – 7.50 (m, 4H), 7.37 (dt, J = 14.4, 7.8 Hz, 4H), 7.23 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.18 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (p, J = 7.2 Hz, 2H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 136.4, 136.0, 133.4, 129.4, 128.8 (x2), 128.7 (x2), 126.1, 125.9 (x2), 125.3 (x2), 124.8, 116.2, 108.7, 46.8, 28.1, 25.5; **HR-MS** 259.1340 (C₁₉H₁₇N) calcd 259.1356.



5-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-7-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine (12i): Prepared following the **GP15** in 60% yield (12.9 mg) from 25.9 mg of 5-(((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil; **TLC** R_f 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 426, 488, 502, 560, 611, 698, 737, 758, 822, 862, 917, 996, 1044, 1084, 1214, 1298, 1361, 1390, 2856, 2928, 3046, 3069; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.62 (dt, J = 6.8, 1.4 Hz, 4H), 7.40 (dtd, J = 6.3, 3.2, 1.5 Hz, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.08 (tt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (q, 2H), 1.05 (s, 9H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 136.9, 135.7 (x4), 133.8 (x2), 132.7, 129.7 (x2), 128.6 (x2), 127.8 (x4), 125.3, 125.0 (x2),

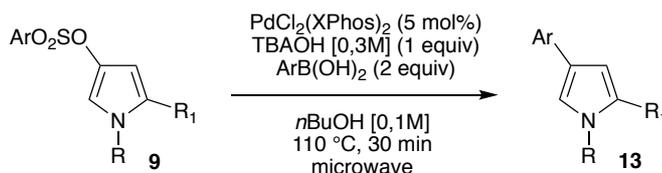
124.2, 114.7, 107.8, 64.3, 44.4, 30.5, 27.7, 27.0 (x3), 25.7, 19.3; **HR-MS** 504.2050 ($C_{31}H_{35}ONSi+K^+$) calcd 504.2119.



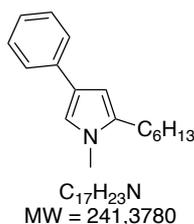
3-hexyl-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine (12g): Prepared following the **GP15** in 60% yield (10.1 mg) from 22.5 mg of 3-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); **IR (neat)** ν_{max} 496, 567, 648, 696, 730, 760, 799, 1026, 1069, 1094, 1164, 1209, 1260, 1328, 1377, 1400, 1425, 1490, 1518, 1601, 1661, 2854, 2925, 2954; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.13 (tt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.31 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 137.4, 132.4, 128.3 (x2), 127.2 (x2), 125.1, 124.6, 118.7, 104.4, 43.1, 31.9, 29.5, 28.6, 26.3, 24.2, 23.6, 22.8, 21.2, 14.3; **HR-MS** 282.2221 ($C_{20}H_{27}N+H^+$) calcd 282.2216.

4-aryl-1H-pyrrole 13

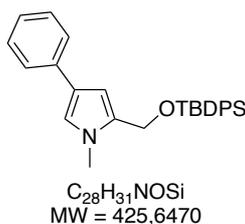
Procedure for Suzuki-Miyaura cross-coupling of pyrrole sulfonate 9



The procedure is similar to the **GP15**

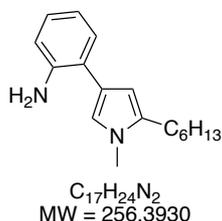


2-hexyl-1-methyl-4-phenyl-1H-pyrrole (13a): Prepared following the **GP15** in 79 % yield (12 mg) from 20.4 mg of 5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil; **TLC** R_f 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 525, 647, 726, 757, 790, 931, 965, 1068, 1210, 1278, 1369, 1455, 1491, 1523, 1604, 1697, 2855, 2925; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.10 (tt, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.19 – 6.16 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.56 – 2.50 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); **^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 136.3, 135.1, 128.6 (x2), 125.1, 125.0 (x2), 123.3, 117.9, 103.8, 33.8, 31.9, 29.3, 28.9, 26.5, 22.8, 14.3; **HR-MS** 241.1822 ($C_{17}H_{23}N$) calcd 241.1825.

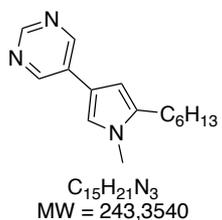


2-(((tert-butyl)diphenylsilyloxy)methyl)-1-methyl-4-phenyl-1H-pyrrole (13aa): Prepared following the **GP15** in 66 % yield (9 mg) from 16.7 mg of 5-(((tert-butyl)diphenylsilyloxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. Colorless oil; **TLC** R_f 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR (neat)** ν_{max} 439, 487, 610, 738, 760, 797, 822, 931, 1037, 1106, 1171, 1216, 1377, 1404, 1427, 1460, 1524, 1567, 1604, 2855, 2927, 3070; **1H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.73 – 7.67 (m, 4H), 7.46 – 7.42 (m, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.13 (td, $J =$

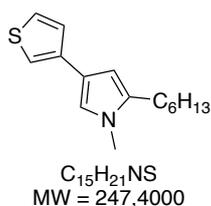
7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 136.1, 135.8 (x4), 133.6 (x2), 132.7, 129.9 (x2), 128.7 (x2), 127.8 (x4), 125.3, 125.0 (x2), 123.2, 119.8, 106.6, 58.4, 34.3, 27.0 (x3), 19.4; HR-MS 426.2256 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ONSi}+\text{H}^+$) calcd 426.2248.



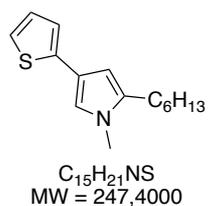
2-(5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)aniline (13ab): Prepared following the GP15 in 85 % yield (10 mg) from 15.4 mg of 5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil; TLC R_f 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 468, 558, 649, 795, 933, 1057, 1156, 1202, 1252, 1292, 1362, 1406, 1456, 1489, 1519, 1612, 2853, 2924; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.22 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 143.7, 134.6, 129.6, 126.8, 122.8, 120.5, 119.4, 118.7, 115.6, 105.8, 33.7, 31.8, 29.4, 28.9, 26.5, 22.8, 14.2; HR-MS 257.1942 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2+\text{H}^+$) calcd 257.1947.



5-(5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)pyrimidine (13ac): Prepared following the GP15 in 75 % yield (11.5 mg) from 21.0 mg of 5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. White solid. mp 63–67 °C; TLC R_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 551, 629, 657, 769, 809, 897, 931, 1070, 1118, 1175, 1218, 1235, 1328, 1369, 1434, 1523, 1585, 1704, 2853, 2926; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.33 (dq, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 4H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 155.4, 152.6 (x2), 136.3, 130.0, 118.7, 115.9, 103.4, 34.0, 31.8, 29.2, 28.8, 26.4, 22.7, 14.2; HR-MS 244.1829 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3+\text{H}^+$) calcd 244.1808.

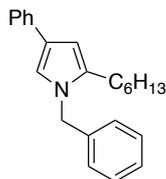


2-hexyl-1-methyl-4-(thiophen-3-yl)-1H-pyrrole (13ad): Prepared following the GP15 in 68 % yield (9 mg) from 18 mg of 5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. Yellow oil. TLC R_f 0.65 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); IR (neat) ν_{max} 544, 610, 729, 769, 804, 851, 1064, 1175, 1340, 1411, 1445, 1537, 1688, 1704, 2854, 2925, 2953; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.26 (q, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 137.5, 134.8, 126.2, 125.3, 118.8, 117.9, 116.1, 104.2, 33.7, 31.8, 29.3, 28.9, 26.4, 22.8, 14.3; HR-MS 248.1443 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 248.1467.



2-hexyl-1-methyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrrole (13ae): Prepared following the GP15 in 43 % yield (9.6 mg) from 22 mg of 5-hexyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil. TLC R_f 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 647, 723, 782, 815, 841, 1024, 1079, 1173, 1313, 1330, 1359, 1408, 1456, 1502, 1535, 1696, 2853, 2953; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.03 (dt, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.96 (q, $J = 2.8, 2.3$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.58 – 2.44 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 7.2$

Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 140.0, 135.0, 127.5, 121.3, 120.5, 117.9, 117.3, 104.4, 33.7, 31.8, 29.3, 28.8, 26.4, 22.8, 14.3; HR-MS 248.1473 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 248.1467.



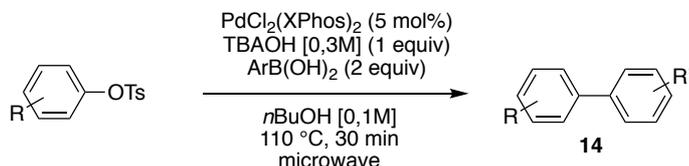
$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}$
MW = 317,4760

1-benzyl-2-hexyl-4-phenyl-1H-pyrrole (13d): Prepared following the GP15 in 62 % yield (2.4 mg) from 5.0 mg of 1-benzyl-5-hexyl-1H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. Yellowish oil; TLC R_f 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 457, 507, 573, 727, 758, 796, 901, 931, 1029, 1073, 1182, 1213, 1298, 1354, 1377, 1453, 1496, 1521, 1604, 1731, 2853, 2924, 3031; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 7.12 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 138.4, 136.1, 135.1, 128.9 (x2), 128.7 (x2), 127.5, 126.5 (x2), 125.2, 124.9 (x2), 123.7, 117.6, 104.3, 50.5, 31.8, 29.2, 28.9, 26.4, 22.7, 14.2; HR-MS 318.2210 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}+\text{H}^+$) calcd 318.2216.

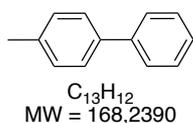
IV.2. Suzuki-Miyaura coupling with aryl sulfonate and Dubamine synthesis

Biaryls 14

Procedure for Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl sulfonate

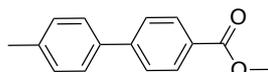


The procedure is similar to the GP15



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}$
MW = 168,2390

4-methyl-1,1'-biphenyl (14a): Prepared following the GP15 in 76 % yield (9.0 mg) from 18.3 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 141.3, 138.5, 137.2, 129.6 (x2), 128.8 (x2), 127.1 (x2), 127.1 (x2), 127.1, 21.3. Consistent with literature data.²¹⁰

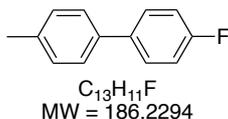


$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$
MW = 226,2750

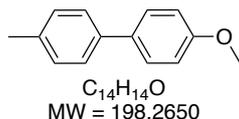
Methyl 4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (14aa): Prepared following the GP15 in 85 % yield (17.6 mg) from 24.0 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.65 (dq, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 167.2, 145.7,

²¹⁰ Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X.; Huang, D.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *10*, 416.

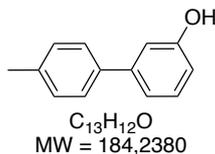
138.3, 137.2, 130.2 (x2), 129.8 (x2), 128.7, 127.2 (x2), 126.9 (x2), 52.3, 21.3. Consistent with literature data.²¹¹



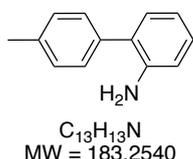
4-fluoro-4'-methyl-1,1'-biphenyl (14ab) : Prepared following the **GP15** in 91 % yield (12.8 mg) from 19.8 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.53 (ddd, $J = 8.8, 5.4, 2.7$ Hz, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 163.4, 161.4, 137.5, 137.2, 129.7 (x2), 128.6, 128.5, 127.0 (x2), 115.8, 115.6, 21.2. Consistent with literature data.²¹²



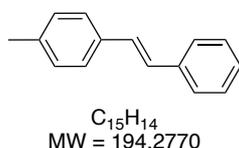
4-methoxy-4'-methyl-1,1'-biphenyl (14ac) : Prepared following the **GP15** in 94 % yield (15.8 mg) from 22.2 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 159.0, 138.1, 136.5, 133.8, 129.6 (x2), 128.1 (x2), 126.7 (x2), 114.3 (x2), 55.5, 21.2. Consistent with literature data.²¹³



4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-ol (14ag) : Prepared following the **GP15** in 93 % yield (12.2 mg) from 18.6 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 8.1, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.9, 143.1, 137.9, 137.5, 130.1, 129.6 (x2), 127.1 (x2), 119.8, 114.0, (x2) 21.3. Consistent with literature data.²¹⁴



4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine (14ah) : Prepared following the **GP15** in 91 % yield (12.7 mg) from 20.0 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.82 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 143.6, 137.0, 136.6, 130.6, 129.6 (x2), 129.1 (x2), 128.4, 127.8, 118.8, 115.7, 21.3. Consistent with literature data.²¹⁵



(E)-1-methyl-4-styrylbenzene (14ai) : Prepared following the **GP15** in 89 % yield (14.8 mg) from 22.4 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 137.7, 134.6, 129.6, 129.5 (x2), 128.8 (x2), 128.7 (x2), 127.8, 127.5 (x2), 126.5 (x2), 21.4. Consistent with literature data.²¹⁶

²¹¹ Guan, B.-T.; Wang, Y.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468.

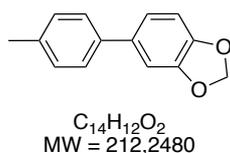
²¹²Döbele, M.; Vanderheiden, S.; Jung, N.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5986.

²¹³Lü, B.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1284.

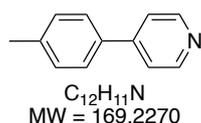
²¹⁴Ishikawa, S.; Manabe, K. *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 2589.

²¹⁵Stokes, B. J.; Jovanović, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3225.

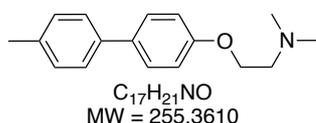
²¹⁶Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 5656.



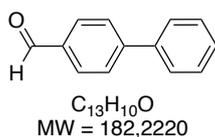
5-(*p*-tolyl)benzo[*d*][1,3]dioxole (14ak) : Prepared following the GP15 in 95 % yield (15.3 mg) from 19.3 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 148.2, 146.9, 138.2, 136.8, 135.7, 129.6 (x2), 126.9 (x2), 120.5, 108.7, 107.7, 101.2, 21.2. Consistent with literature data.²¹⁷



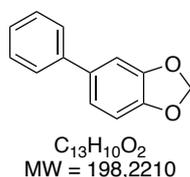
4-(*p*-tolyl)pyridine (14al) : Prepared following the GP15 in quantitative yield (18.2 mg) from 28.0 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.66 – 8.61 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 150.3 (x2), 148.3, 139.3, 135.3, 130.0 (x2), 127.0 (x2), 121.5 (x2), 21.4. Consistent with literature data.²¹⁸



***N,N*-dimethyl-2-((4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)ethan-1-amine (14am)** : Prepared following the GP15 in 96 % yield (15.7 mg) from 16.8 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate. White solid. mp 83–86 °C, TLC R_f 0.24 (DCM/EtOH 10 %); IR (neat) ν_{max} 498, 576, 630, 678, 787, 843, 920, 1035, 1094, 1117, 1159, 1180, 1195, 1216, 1236, 1268, 1314, 1374, 1401, 1452, 1498, 1531, 1581, 1606, 2758, 2815, 2853, 2921; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 4.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 158.2, 137.9, 136.4, 133.8, 129.4 (x2), 127.9 (x2), 126.6 (x2), 114.8 (x2), 66.0, 58.3, 45.9 (x2), 21.1; HR-MS 256.1694 ($C_{17}H_{21}NO+H^+$) calcd 256.1696.



[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde (14b) : Prepared following the GP15 in 91 % yield (20.8 mg) from 34.7 mg of 4-formylphenyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (dt, J = 6.6, 1.3 Hz, 2H), 7.49 (td, J = 7.2, 6.3, 1.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 192.1, 147.3, 139.8, 135.3, 130.4 (x2), 129.2 (x2), 128.6, 127.8 (x2), 127.5 (x2). Consistent with literature data.²¹⁹



5-phenylbenzo[*d*][1,3]dioxole (14c) : Prepared following the GP15 in quantitative yield (49.0 mg) from 50.6 mg of iodobenzene; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 148.2, 147.2, 141.1, 135.7, 128.9 (x2), 127.1, 127.0 (x2), 120.8, 108.7, 107.8, 101.3. Consistent with literature data.²²⁰

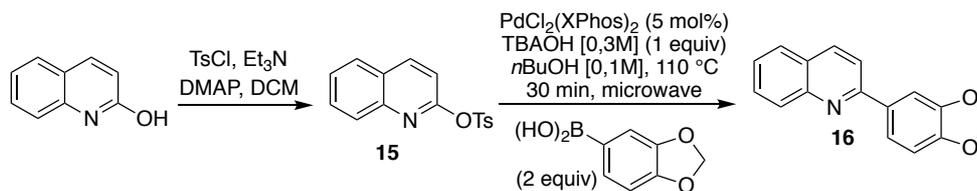
²¹⁷ Chow, W. K.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5109.

²¹⁸ Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4267.

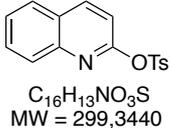
²¹⁹ Lü, B.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1284.

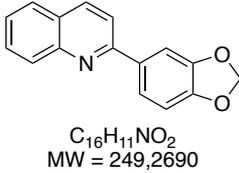
²²⁰ Su, W.; Urgaonkar, S.; McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433.

Procedure for the synthesis of Dubamine 16



quinolin-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (**15**) was synthesized in 83% (569 mg) yield following the procedure described by Zhang.²²¹


quinolin-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (15) : ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 155.4, 146.1, 145.4, 140.8, 134.1, 130.5, 129.7 (x2), 129.2 (x2), 128.7, 127.6, 127.2, 126.9, 114.4, 21.9. Consistent with literature data.²²¹


2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)quinoline (dubamine) (16) : Prepared following the GP15 in 88% yield (32.6 mg) from 44.6 mg of quinolin-2-yl 4-methylbenzenesulfonate; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.18 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 8.13 (dq, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 156.8, 149.0, 148.5, 148.3, 136.8, 134.3, 129.8, 129.7, 127.6, 127.1, 126.2, 121.9, 118.8, 108.6, 108.1, 101.5; HR-MS 250.0851 (C₁₃H₁₁NO₂+H⁺) calcd 250.0863. Consistent with literature data.²²²

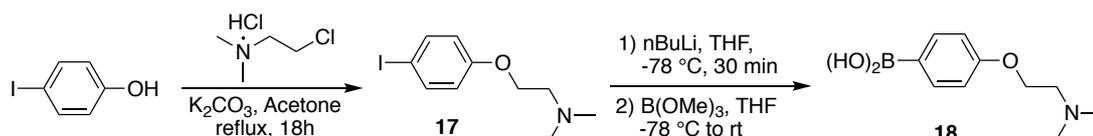
²²¹ Fan, S.; Yang, J.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4374.

²²² Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478.

IV.3. Tamoxifene, Sonogashira & Buchwald coupling, desulfonylative reduction

Procedure for the synthesis of Tamoxifene

Preparation of (4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)boronic acid **18**



To a solution of iodophenol (918 mg, 4.17 mmol, 1 equiv) in acetone (140 mL), 1-Chloro-2-dimethylaminoethane hydrochloride (1.8 g, 12.5 mmol, 3 equiv) and K_2CO_3 (3.1 g, 22.4 mmol, 5.4 equiv) was added and the mixture was stirred at reflux for 18 hours. Acetone was removed and the crude was diluted in DCM (60 mL) and water (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM (40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo to give 1.150 g of the pure compound in 95% yield.

2-(4-iodophenoxy)-N,N-dimethylethan-1-amine (17) : Brown oil; **IR (neat)** ν_{max} 504, 588, 639, 799, 817, 961, 998, 1029, 1174, 1281, 1484, 1585, 2769, 2864, 2941; **1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** δ 7.57 – 7.51 (m, 2H), 6.72 – 6.68 (m, 2H), 4.01 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 6H); **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz)** δ 158.8, 138.3 (x2), 117.1 (x2), 82.9, 66.2, 58.3, 46.1 (x2); **HR-MS** 292.0192 ($C_{10}H_{14}INO+H^+$) calcd 292.0193.

$C_{10}H_{14}INO$
MW = 291,1325

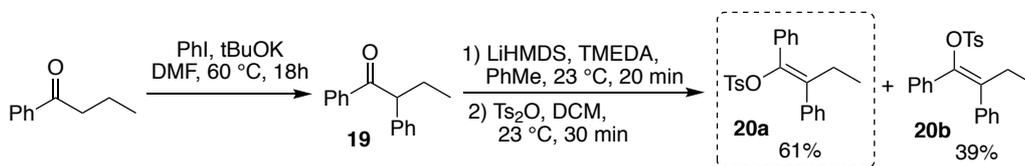
To a solution of 2-(4-iodophenoxy)-N,N-dimethylethan-1-amine (634 mg, 2.2 mmol, 1 equiv) in THF (0.3 M, 8 mL), nBuLi (1.6 M in hexane, 1.6 mL, 1.15 equiv) was added at -78 °C and stirred 30 minutes. Then, a solution of trimethyl borate (1.1 mL, 2.2 equiv) in THF (3 mL) was added dropwise and stirred 30 minutes at -78 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred 5 hours. HCl 10 % (5 mL) was added and stirred 1h. After the mixture was diluted with EtOAc (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. Acetone was added to the crude, and the precipitate was filtered and washed with acetone to give 114 g of the pure compound in 25% yield.

(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)boronic acid (18) : white solid; **mp** 234-239 °C; **IR (neat)** ν_{max} 509, 593, 632, 678, 732, 748, 817, 909, 984, 1038, 1105, 1196, 1287, 1329, 1387, 1415, 1430, 1600, 2769, 2817, 2940; **1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** δ 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 6H); **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz)** δ 160.1, 136.2 (x2), 117.4 (x2),

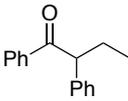
$C_{10}H_{16}BNO_3$
MW = 209,0520

113.8, 65.0, 57.8, 45.6 (x2); ^{11}B NMR (CDCl_3 , 96 MHz) δ 0.4 (bs); HR-MS 210.1308 ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BON}_3+\text{H}^+$) calcd 210.1298.

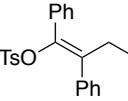
Preparation of (Z)-1,2-diphenylbut-1-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate 20a



A Schlenk tube was under argon was loaded with tBuOK (4.2 g, 36.7 mmol, 5 equiv) and DMF (0.3 M, 25 mL). Iodobenzene (405 μL , 7.3 mmol, 1 equiv) and butyrophenone (3.2 mL, 22 mmol, 3 equiv) was successively added to the solution and stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 18 hours. The reaction was quenched with HCl 1N (20 mL). Et₂O (30 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with Et₂O (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified by bulb-to-bulb distillation to give a yellow solid in 35 % yield.

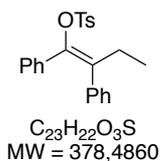
 **1,2-diphenylbutan-1-one (19)**: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 4H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 200.2, 139.8, 137.1, 132.9, 129.0 (x2), 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.4 (x2), 127.1, 55.6, 27.3, 12.5. Consistent with literature data.²²³

The tosylation was carried out following a procedure described in literature.²²⁴ A mixture of Z/E isomers was obtained in 54 % global yield and a ratio Z:E 3:1. Isomers were separated by flash column chromatography on silica (Cyclohexane/EtOAc 2.5 % to 5 %).

 **(Z)-1,2-diphenylbut-1-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (20a)**: White solid; mp 134-137 $^{\circ}\text{C}$; TLC R_f 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 449, 492, 520, 590, 656, 697, 706, 751, 780, 801, 811, 839, 943, 992, 1051, 1153, 1173, 1291, 1362, 1442, 1597, 2852, 2923, 2961; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 8H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.39 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 143.9, 141.6, 137.5, 135.5, 134.4, 133.9, 129.9 (x2), 129.1 (x2), 128.8 (x2), 128.8, 128.1 (x2), 128.1 (x2), 127.7 (x2), 127.2, 26.7, 21.7, 13.0; HR-MS 401.1193 ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}+\text{Na}^+$) calcd 401.1182.

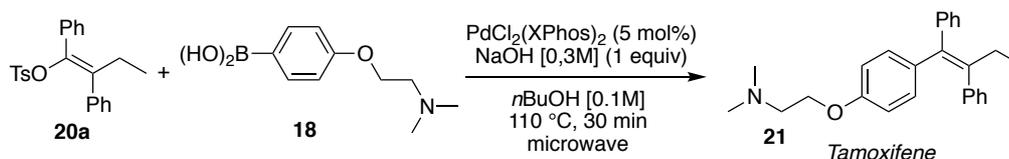
²²³ Cheon, C. H.; Kanno, O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13248.

²²⁴ Li, B. X.; Le, D. N.; Mack, K. A.; McClory, A.; Lim, N.-K.; Cravillon, T.; Savage, S.; Han, C.; Collum, D. B.; Zhang, H.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10777.



(E)-1,2-diphenylbut-1-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (20b): White solid; mp 87-89 °C TLC R_f 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 511, 582, 606, 622, 655, 679, 712, 775, 857, 929, 986, 1042, 1085, 1121, 1143, 1192, 1217, 1297, 1347, 1445, 1597, 2922, 3057; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 – 7.01 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 4H), 2.69 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 144.4, 142.6, 138.3, 137.0, 134.4, 133.9, 129.9 (x2), 129.5 (x2), 129.3 (x2), 128.2 (x2), 128.1 (x2), 127.7, 127.4 (x2), 127.1, 26.2, 21.7, 12.1; HR-MS 401.1193 ($C_{23}H_{22}O_3S+Na^+$) calcd 401.1182.

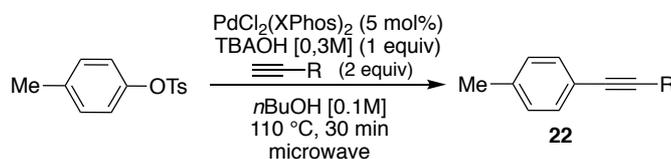
Tamoxifene synthesis with Suzuki-Miyaura coupling



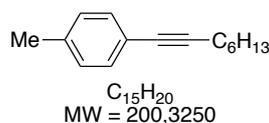
The procedure is similar to GP15

(Z)-Tamoxifene, (Z)-2-(4-(1,2-diphenylbut-1-en-1-yl)phenoxy)-N,N-dimethylethan-1-amine (21): white solid; TLC R_f 0.28 (CH_2Cl_2 /EtOH 5 % to 20 %); IR (neat) ν_{max} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.20 – 7.05 (m, 6H), 6.76 (d, J = 9.1, 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, 2H), 3.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 156.8, 143.9, 142.5, 141.5, 138.3, 135.7, 132.0 (x2), 129.8 (x2), 129.6 (x2), 128.2 (x2), 128.0 (x2), 126.6, 126.1, 113.5 (x2), 65.5, 58.3, 45.9, 29.2 (x2), 13.8; HR-MS 372.2297 ($C_{26}H_{29}ON+H^+$) calcd 372.2322. Consistent with literature data.²²⁵

Procedure for Sonogashira coupling



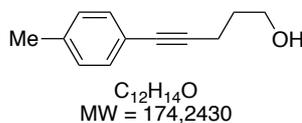
The procedure is similar to GP15



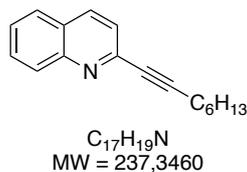
1-methyl-4-(oct-1-yn-1-yl)benzene (22a): Prepared following the GP15 in 73 % yield (11.8 mg) from 21.3 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33

²²⁵ Zhou, C.; Larock, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765.

(s, 3H), 1.59 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 137.5, 131.5 (x2), 129.1 (x2), 121.1, 89.8, 80.7, 31.5, 28.9, 28.8, 22.7, 21.6, 19.6, 14.2. Consistent with literature data.²²⁶

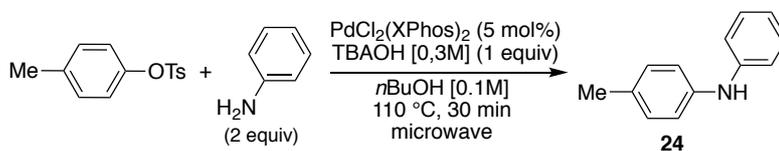


5-(*p*-tolyl)pent-4-yn-1-ol (22b) : Prepared following the GP15 in 55 % yield (8.2 mg) from 22.5 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.86 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.43 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 137.8, 131.5 (x2), 129.1 (x2), 120.7, 88.6, 81.3, 62.1, 31.5, 21.6, 16.2. Consistent with literature data.²²⁷

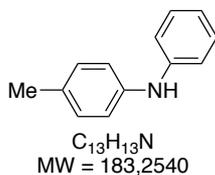


2-(oct-1-yn-1-yl)quinoline (22c) : Prepared following the GP15 in 50 % yield (13.4 mg) from 33.7 mg of quinolin-2-yl 4-methylbenzenesulfonate; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.08 (dd, $J = 8.4$, 4.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.1$, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 8.5$, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.1$, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.67 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 148.2, 144.3, 136.1, 130.0, 129.3, 127.6, 127.1, 126.9, 124.4, 92.3, 81.2, 31.5, 28.9, 28.5, 22.7, 19.7, 14.2. Consistent with literature data.²²⁸

Procedure for Buchwald coupling



The procedure is similar to GP15



4-methyl-*N*-phenylaniline (24) : Prepared following the GP15 in 27 % yield (6.0 mg) from 30.7 mg of *p*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 4H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 144.0, 140.4, 131.1, 130.0 (x2), 129.4 (x2), 120.4, 119.0 (x2), 116.9 (x2), 20.8. Consistent with literature data.²²⁹

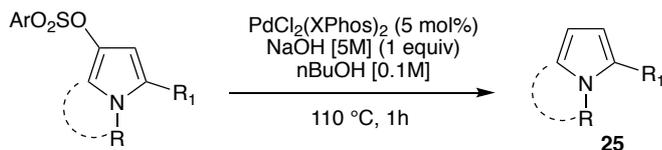
²²⁶ Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1527.

²²⁷ Gericke, K. M.; Chai, D. I.; Lautens, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6002.

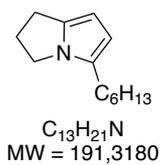
²²⁸ Reddy, E. A.; Barange, D. K.; Islam, A.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7143.

²²⁹ Park, S.-E.; Kang, S.; Jung, K.-J.; Won, J.-E.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J. *Synthesis* **2009**, *2009*, 815.

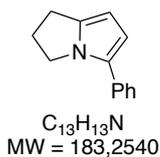
General Procedure 16 for palladium catalyzed desulfonylative reduction (GP16)



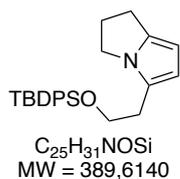
A microwave tube (10 mL) was successively loaded with the corresponding sulfonate (1 equiv), PdCl₂(XPhos)₂ (5 mol%). The tube was flushed with argon for 3 times. Then, argon degassed *n*-BuOH (c = 0.1 M) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. An argon degassed aqueous solution of NaOH (c = 5 M) (1 equiv) was then added. The tube was placed into an oil bath and the reaction mixture was stirred at 110 °C for 1 hour. The reaction was quenched with water (2 mL) and diluted with EtOAc (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (Pentane/Ether 10%) on silica gel to afford the desired product.



5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine (25a) : Prepared following the GP16 in 62 % yield (10 mg) from 29.9 mg of 5-hexyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil; TLC *R_f* 0.61 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 744, 1011, 1080, 1159, 1289, 1377, 1427, 1459, 1505, 1712, 2853, 2922, 2954; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 4H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 135.1, 128.2, 108.1, 97.8, 44.3, 31.7, 29.3, 29.1, 27.9, 26.9, 24.3, 22.7, 14.2; HR-MS 192.18 (C₁₃H₂₁N+H⁺) calcd 192.17.

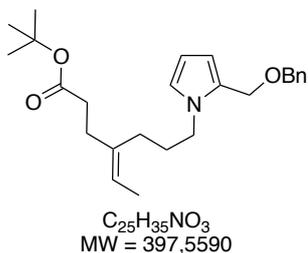


5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine (25e) : Prepared following the GP16 in 60 % yield (3.3 mg) from 10.5 mg of 5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown solid; mp 50-52 °C; TLC *R_f* 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 402, 476, 597, 618, 651, 693, 740, 801, 912, 1019, 1073, 1104, 1170, 1289, 1384, 1417, 1449, 1481, 1507, 1551, 1599, 1649, 1755, 2849, 2952; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 139.1, 133.8, 128.7 (x2), 128.7, 125.7, 125.7 (x2), 110.9, 100.1, 46.9, 28.3, 24.4; HR-MS 183.1019 (C₁₃H₁₃N) calcd 183.1043.



5-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine (25i) : Prepared following the GP16 in 39 % yield (4.3 mg) from 15.7 mg of 5-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-yl 4-methylbenzenesulfonate. Brown oil; TLC *R_f* 0.46 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 401, 435, 487, 502, 611, 699, 738, 821, 916, 937, 1008, 1045, 1085, 1105, 1186, 1260, 1289, 1360, 1389, 1427, 1471, 1503, 1566, 1588, 1660, 2855, 2929, 3048, 3069; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.65 – 7.60 (m, 4H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 5.87 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 4H), 2.37 (p, *J* = 7.2 Hz,

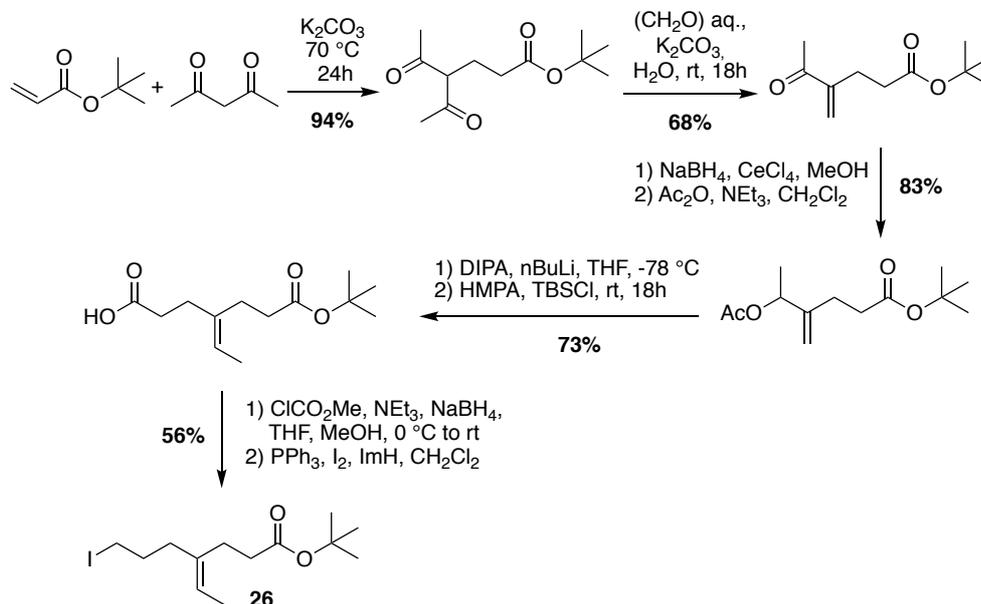
2H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 135.7 (x4), 135.6, 133.9 (x2), 129.7 (x2), 127.8 (x4), 124.2, 109.7, 98.3, 64.3, 44.4, 30.6, 27.9, 27.0 (x3), 24.5, 19.3; **HR-MS** 390.2265($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NOSi}+\text{H}^+$) calcd 390.2248.



tert-butyl (E)-7-(2-((benzyloxy)methyl)-1H-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate : Brown oil; **TLC** R_f 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); **IR** (neat) ν_{max} 466, 617, 712, 790, 847, 1028, 1059, 1175, 1256, 1298, 1366, 1454, 1489, 1727 2856, 2925; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.36 – 7.26 (m, 5H), 6.69 (dd, $J = 2.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.19 (m, 2H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.8, 138.4, 137.3, 128.5 (x2), 128.3, 128.1 (x2), 127.7, 122.3, 120.7, 110.6, 106.9, 80.4, 71.1, 63.5, 46.7, 34.2, 33.7, 29.9, 28.3 (x3), 25.3, 13.4; **HR-MS** 421.2515 ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3+\text{Na}^+$) calcd 421.2542.

V. Total synthesis of Rhazinilam (Chapter 4)

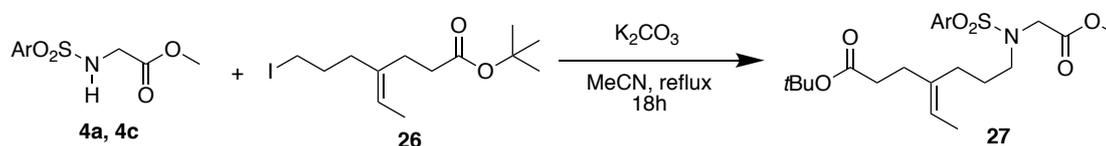
Procedure for the synthesis of iodoolefin **26**²³⁰



Iodoolefin (**26**) was synthesized in 8 steps in 22% global yield following the procedure described by Zakarian.²³⁰

tert-butyl (E)-4-ethylidene-7-iodoheptanoate (26): Colorless oil; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.90 (dq, J = 8.7, 6.9 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 172.8, 136.4, 121.5, 80.4, 37.1, 34.2, 31.9, 28.3 (x3), 25.2, 13.4, 6.8. Consistent with literature data.²³⁰

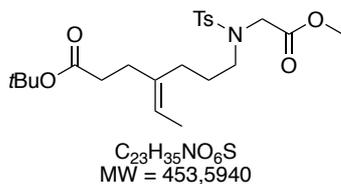
Procedure for *N*-Alkylation of methyl sulfonylglycinate **4a** & **4c**



To a solution of the corresponding methyl sulfonylglycinate (2.7 mmol, 1 equiv) in MeCN (20 mL, 0.15M) and K₂CO₃ (3.5 mmol, 1.3 equiv), iodoolefin (**26**) (3 mmol, 1.1 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at reflux for 18h. The reaction mixture was filtered

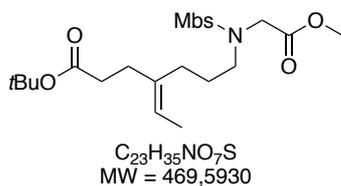
²³⁰ Gu, Z.; Zakarian, A. *Org. Lett* **2010**, *12*, 4224.

on Celite® with MeCN and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.



tert-butyl (E)-4-ethylidene-7-((N-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)heptanoate (27a): Prepared in 88% yield (2.170 g) from 1.327 g of methyl tosylglycinate. Colorless oil; TLC R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 546, 654, 695, 758, 814, 845, 934, 1017, 1037, 1151, 1256, 1340, 1437, 1454, 1598, 1724, 1755, 2871, 2930;

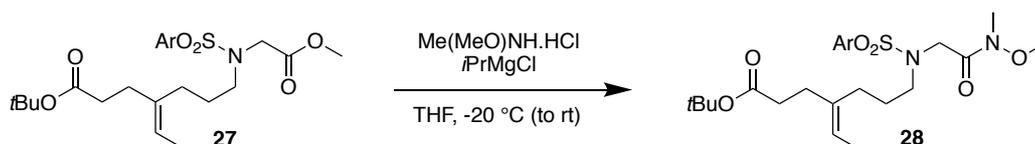
1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.19 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 – 2.15 (m, 4H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 5H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 172.8, 169.6, 143.5, 137.1, 136.8, 129.6 (x2), 127.6 (x2), 120.7, 80.4, 52.3, 48.3, 48.1, 34.2, 33.4, 28.2 (x3), 26.3, 25.2, 21.7, 13.4; HR-MS 476.2070 (C₂₃H₃₅O₆NS+Na⁺) calcd 476.2077.



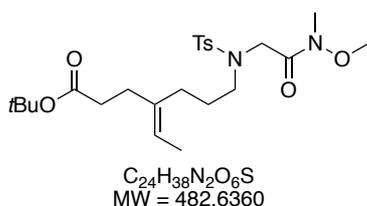
tert-butyl (E)-4-ethylidene-7-((4-methoxy-N-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)sulfonamido)heptanoate (27b): Prepared in 85% yield (1.270 g) from 829 mg of methyl ((4-methoxyphenyl)sulfonyl)glycinate. Colorless oil; TLC R_f 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); IR (neat) ν_{max} 556, 660, 698, 759, 806, 835, 934, 1025, 1206, 1257, 1302, 1339, 1366, 1457,

1498, 1579, 1596, 1724, 2929; 1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.79 – 7.76 (m, 2H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 5.20 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.20 – 3.14 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 4H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 5H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 172.8, 169.7, 163.0, 137.1, 131.4, 129.7 (x2), 120.8, 114.1 (x2), 80.4, 55.7, 52.3, 48.2, 48.0, 34.1, 33.4, 28.2 (x3), 27.1, 26.3, 13.4; HR-MS 508.1735 (C₂₃H₃₅O₇NS+K⁺) calcd 508.1766.

Procedure for Weinreb amidation of ester 27



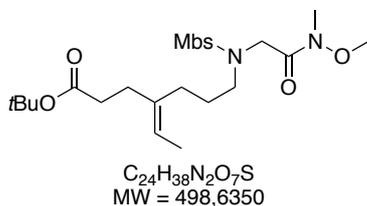
The procedure is similar to GP2



tert-butyl 4-ethylidene-7-((N-(2-methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)heptanoate (28a): Prepared following the GP2 in 67% yield (620 g) from 881 mg of tert-butyl (E)-4-ethylidene-7-((N-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)heptanoate. Colorless oil; TLC

R_f 0.47 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 431, 467, 546, 561, 617, 656, 734, 813, 846, 935, 992, 1035, 1089, 1152, 1255, 1336, 1455, 1598, 1682, 1724, 2933, 2975; 1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.19 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 4H),

1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.53 (m, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.8 (x2), 169.5, 143.3, 137.2, 129.5 (x2), 127.7 (x2), 120.6, 80.3, 61.6, 48.1, 47.0, 34.2, 33.5, 32.5, 28.2 (x3), 26.3, 25.2, 21.7, 13.4; HR-MS 505.2342 ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_2+\text{Na}^+$) calcd 505.2343.



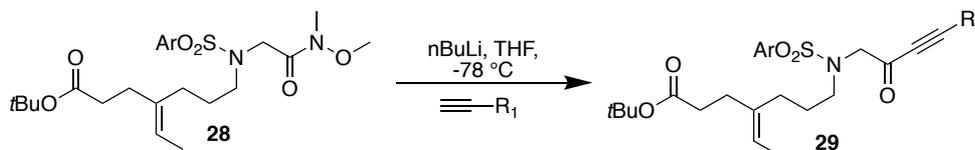
tert-butyl

4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-methoxy(methyl)amino)-2-

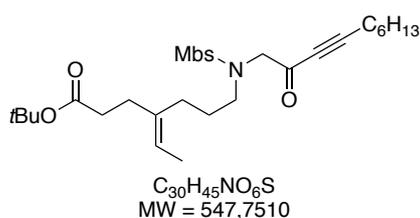
oxoethyl)phenyl)sulfonamido)heptanoate (28b): Prepared following the GP2 in 67% yield (840 mg) from 1.188 mg of *tert*-butyl (*E*)-4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)sulfonamido)heptanoate. Colorless oil;

TLC R_f 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 433, 470, 556, 661, 735, 807, 834, 935, 993, 993, 1025, 1092, 1256, 1303, 1336, 1367, 1460, 1498, 1596, 1682, 1725, 2935; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.85 – 7.80 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.23 – 3.16 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 4H), 1.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.9 (x2), 162.8, 137.2 (x2), 129.9 (x2), 120.6, 114.0 (x2), 80.3, 61.6, 55.7, 48.1, 46.9, 34.2, 33.5, 32.5, 28.2 (x3), 26.3, 25.2, 13.4; HR-MS 521.2287 ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_2+\text{Na}^+$) calcd 521.2292.

Procedure for Alkynylation of Weinreb amide 28



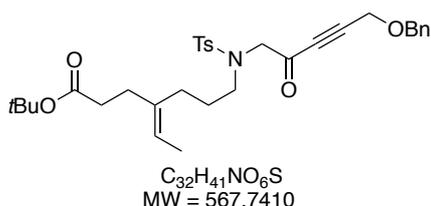
The procedure is similar to GP3.



tert-butyl 4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido)heptanoate (29a):

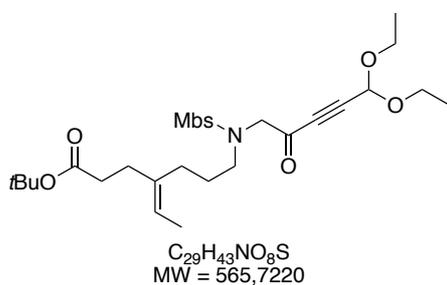
Prepared following the GP3 in 62% yield (73 mg) from 106 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)phenyl)sulfonamido)heptanoate. Yellow oil;

TLC R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 555, 629, 661, 734, 806, 834, 918, 1026, 1093, 1257, 1303, 1342, 1459, 1497, 1596, 1675, 1725, 2210, 2860, 2930; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.78 – 7.72 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 5.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 4H), 1.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.42 – 1.37 (m, 4H), 1.35 – 1.23 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 183.1, 172.8, 163.0, 137.0, 131.5, 129.7 (x2), 120.8, 114.2 (x2), 98.6, 80.4, 79.1, 57.6, 55.7, 48.5, 34.1, 33.5, 31.3, 28.7, 28.2 (x3), 27.6, 26.4, 25.2, 22.6, 19.3, 14.2, 13.4; HR-MS 570.2879 ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_6\text{NS}+\text{Na}^+$) calcd 570.2860.



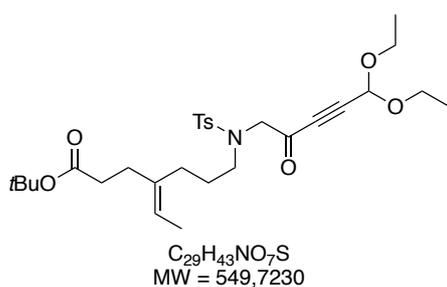
tert-butyl 7-((N-(5-(benzyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-4-ethylideneheptanoate (29b): Prepared following the GP3 in 43% yield (285 mg) from 567 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((N-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)heptanoate.

Yellow oil; TLC R_f 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 20%); IR (neat) ν_{max} 470, 546, 565, 656, 698, 738, 814, 845, 918, 1028, 1089, 1210, 1255, 1343, 1455, 1495, 1598, 1699, 1723, 2214, 2929; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 – 2.17 (m, 4H), 1.94 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 5H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 182.5, 172.8, 143.7, 136.9, 136.8, 136.6, 129.8 (x2), 128.7 (x2), 128.3 (x3), 127.5 (x2), 120.9, 91.6, 83.6, 80.4, 72.4, 57.7, 57.0, 48.8, 34.1, 33.4, 28.2 (x3), 26.4, 25.2, 21.7, 13.4; HR-MS 590.2560 ($C_{32}H_{41}O_6NS+Na^+$) calcd 590.2547.



tert-butyl 7-((N-(5,5-diethoxy-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methoxyphenyl)sulfonamido)-4-ethylideneheptanoate (29e): Prepared following the GP3 in 26% yield (87 mg) from 296 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)phenyl)sulfonamido)heptanoate. Yellow oil; TLC R_f 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat)

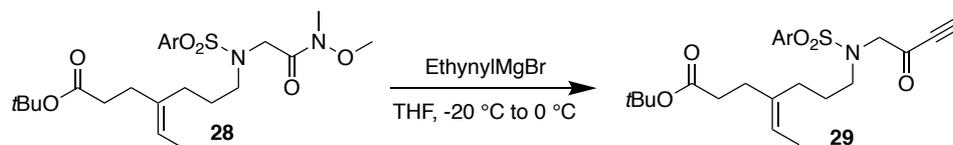
ν_{max} 556, 662, 756, 806, 834, 921, 1023, 1052, 1092, 1258, 1341, 1392, 1458, 1498, 1596, 1702, 1724, 2219, 2932, 2977; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.19 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (dq, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H), 3.63 (dq, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 4H), 1.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 182.2, 172.8, 163.1, 136.9, 131.2, 129.7 (x2), 120.8, 114.3 (x2), 91.1, 88.6, 80.8, 80.4, 61.8 (x2), 57.7, 55.7, 48.6, 34.1, 33.4, 28.2 (x3), 26.4, 25.2, 15.1 (x2), 13.4; HR-MS 588.2573 ($C_{29}H_{43}O_8NS+Na^+$) calcd 588.2602.



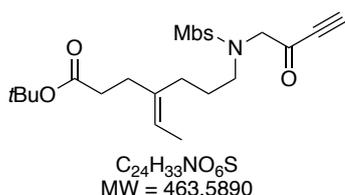
tert-butyl 7-((N-(5,5-diethoxy-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-4-ethylideneheptanoate (29f): Prepared following the GP3 in 26% yield (72 g) from 255 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((N-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)heptanoate. Yellow oil; TLC R_f 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 546, 656, 756, 815, 1016, 1090, 1207, 1339, 1454, 1598, 1702, 1724, 2221, 2929, 2977; 1H

NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.19 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 2H), 3.63 (dq, J = 9.0, 7.1 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (tt, J = 11.5, 5.7 Hz, 4H), 1.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 182.1, 172.8, 143.7, 136.9, 136.6, 129.8 (x2), 127.6 (x2), 120.8, 91.1, 88.6, 80.7, 80.4, 61.8 (x2), 57.7, 48.6, 34.1, 33.4, 28.2 (x2), 27.1, 26.4, 25.2, 21.7, 15.1 (x2), 13.4; HR-MS 572.2687 ($C_{29}H_{43}O_7NS+Na^+$) calcd 572.2652.

Procedure for ethynylmagnesium bromide addition of Weinreb amide 28

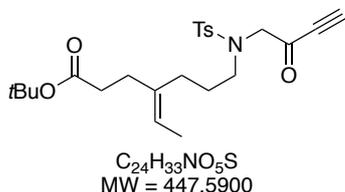


The procedure is similar to **GP11**.



tert-butyl 4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-oxobut-3-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido)heptanoate (29c): Prepared following the **GP11** in 35% yield (170 mg) from 513 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)phenyl)sulfonamido)heptanoate. Yellow oil; **TLC** R_f

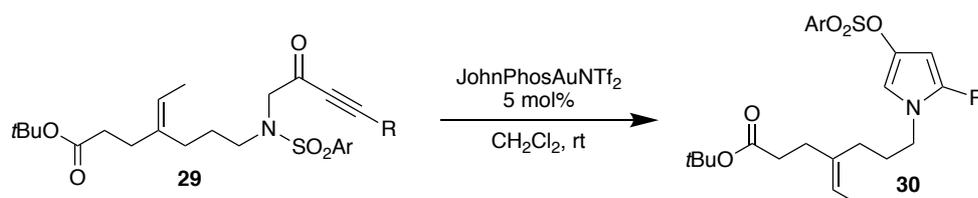
0.47 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 556, 661, 736, 757, 806, 834, 922, 1024, 1090, 1258, 1303, 1338, 1459, 1498, 1596, 1721, 2093, 2929, 3246; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 5.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.13 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 4H), 1.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 5H), 1.44 (s, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 126 MHz)** δ 182.7, 172.8, 163.2, 136.9, 131.0, 129.7 (x2), 120.9, 114.3 (x2), 82.1, 80.4, 79.7, 57.8, 55.7, 48.7, 34.2, 33.4, 28.2 (x3), 26.4, 25.2, 13.4; **HR-MS** 486.1926 (C₂₄H₃₃O₆NS+Na⁺) calcd 486.1921.



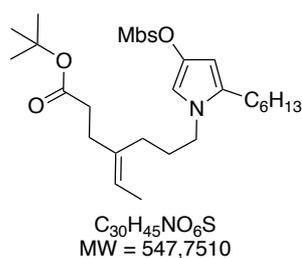
tert-butyl 4-ethylidene-7-((4-methyl-*N*-(2-oxobut-3-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido)heptanoate (29d): Prepared following the **GP11** in 47% yield (243 mg) from 560 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((*N*-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)heptanoate. Yellow oil; **TLC** R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max}

547, 656, 734, 814, 921, 1018, 1255, 1333, 1336, 1455, 1598, 1722, 2093, 2928, 2976, 3248; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 – 2.17 (m, 4H), 1.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 5H), 1.44 (s, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 126 MHz)** δ 182.6, 172.8, 143.8, 136.9, 136.5, 129.8 (x2), 127.6 (x2), 120.9, 82.2, 80.4, 79.7, 57.8, 48.8, 34.2, 33.4, 28.2 (x3), 26.5, 25.2, 21.7, 13.4; **HR-MS** 470.1965 (C₂₄H₃₃O₅NS+Na⁺) calcd 470.1972.

Procedure for the gold catalyzed *N*-to-*O* 1,5-sulfonyl migration of linear precursors 29



The procedure is similar to **GP12**.

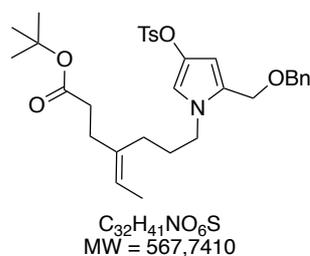


tert-butyl

4-ethylidene-7-(2-hexyl-4-(((4-methoxyphenyl)sulfonyloxy)-1*H*-pyrrol-1-yl)heptanoate

(30a): Prepared following the **GP12** in 74% yield (17.4 mg) from 23.5 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-oxodec-3-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido)heptanoate. Brown oil; **TLC** R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR (neat)** ν_{max} 409, 428, 488, 605, 628, 660, 691, 786, 808, 832, 995, 1025, 1097, 1145, 1191, 1260, 1309, 1365, 1441, 1459, 1441, 1459, 1497, 1563, 1579, 1596,

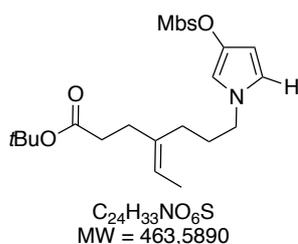
1726, 1857, 2929; **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ 7.79 – 7.72 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 2H), 2.22 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.9 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.68 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33 – 1.21 (m, 6H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 172.7, 163.9, 136.9, 134.6, 131.3, 131.0 (x2), 127.0, 121.0, 114.0 (x2), 110.4, 99.6, 80.5, 55.8, 46.1, 34.1, 33.4, 31.8, 29.4, 29.1, 28.7, 28.2 (x3), 26.1, 25.1, 22.7, 14.2, 13.4; **HR-MS** 548.3044 ($C_{30}H_{45}O_6NS+H^+$) calcd 548.3040.



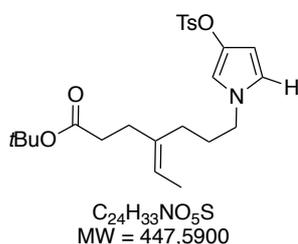
tert-butyl

(*E*)-7-(2-((benzyloxy)methyl)-4-(tosyloxy)-1*H*-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate (30b): Prepared following the **GP12** in 80% yield (38.3 mg) from 47.8 mg of *tert*-butyl (*Z*)-7-((*N*-(5-(benzyloxy)-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-4-ethylideneheptanoate in 5 minutes. Yellow oil; **TLC** R_f 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 20%); **IR (neat)** ν_{max} 552, 604, 656, 697, 812, 841, 994, 1062, 1092, 1177, 1189, 1255, 1363, 1454, 1598, 1724, 2860, 2928, 2976; **¹H**

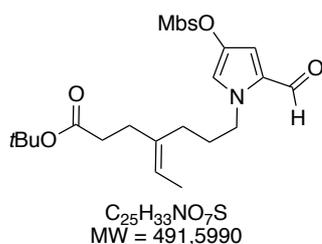
NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 7H), 6.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (ddd, J = 9.3, 5.4, 1.9 Hz, 2H), 2.20 (ddd, J = 11.1, 6.1, 2.1 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); **¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)** δ 172.7, 145.0, 137.9, 137.0, 134.2, 132.4, 129.6 (x2), 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.1 (x2), 127.9, 126.1, 121.0, 113.3, 104.1, 80.4, 71.0, 63.0, 46.8, 34.1, 33.4, 29.6, 28.3 (x3), 25.2, 21.8, 13.4; **HR-MS** 590.2530 ($C_{32}H_{41}O_6NS+Na^+$) calcd 590.2547.



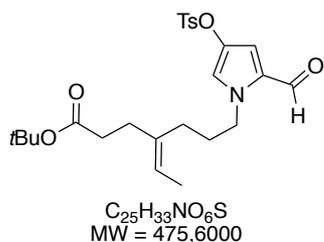
tert-butyl 4-ethylidene-7-(3-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrrol-1-yl)heptanoate (30c): Prepared following the GP12 in 87% yield (41 mg) from 47 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((4-methoxy-*N*-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)phenyl)sulfonamido)heptanoate. Colorless oil; TLC R_f 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 556, 605, 685, 768, 817, 982, 1024, 1096, 1146, 1191, 1260, 1334, 1365, 1458, 1497, 1596, 1722, 2932, 2975; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.37 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76 (dt, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 172.8, 163.9, 136.8, 135.2, 131.0 (x2), 126.8, 121.3, 118.4, 114.1 (x2), 111.8, 101.9, 80.5, 55.8, 49.8, 34.1, 33.3, 29.4, 28.2 (x3), 25.1, 13.4; HR-MS 486.1938 ($C_{24}H_{33}O_6NS+Na^+$) calcd 486.1921.



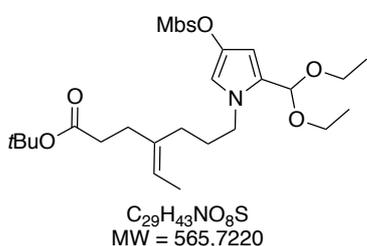
tert-butyl 4-ethylidene-7-(3-(tosyloxy)-1H-pyrrol-1-yl)heptanoate (30d): Prepared following the GP12 in 89% yield (19 mg) from 21 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-((4-methyl-*N*-(2-oxobut-3-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido)heptanoate. Colorless oil; TLC R_f 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 554, 605, 657, 684, 768, 816, 828, 983, 1094, 1146, 1212, 1257, 1332, 1366, 1455, 1507, 1543, 1628, 1723, 2930, 2976; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.36 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (ddd, $J = 9.0, 6.8, 1.9$ Hz, 2H), 2.21 (ddd, $J = 8.9, 6.7, 2.0$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 172.8, 145.0, 136.8, 135.2, 132.4, 129.6 (x2), 128.8 (x2), 121.2, 118.4, 111.7, 101.9, 80.5, 49.8, 34.1, 33.2, 29.4, 28.2 (x3), 25.0, 21.8, 13.4; HR-MS 470.1942 ($C_{24}H_{33}O_5NS+Na^+$) calcd 470.1972.



tert-butyl 4-ethylidene-7-(2-formyl-4-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrrol-1-yl)heptanoate (30e): Prepared following the GP12 in 65% yield (12 mg) from 19.8 mg of *tert*-butyl 7-((*N*-(5,5-diethoxy-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methoxyphenyl)sulfonamido)-4-ethylideneheptanoate. Colorless oil; TLC R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 560, 606, 729, 768, 832, 914, 997, 1024, 1095, 1149, 1193, 1262, 1359, 1046, 1458, 1497, 1579, 1596, 1670, 1723, 2929, 2974; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.36 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.20 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30 – 2.26 (m, 2H), 2.22 (ddd, $J = 8.7, 7.0, 2.2$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.78 (dt, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 179.3, 172.7, 164.4, 136.8, 135.1, 131.0 (x2), 128.3, 126.0, 123.0, 121.2, 115.6, 114.5 (x2), 80.4, 55.9, 49.2, 34.1, 33.2, 29.4, 28.2 (x3), 25.1, 13.4; HR-MS 514.1868 ($C_{25}H_{33}O_7NS+Na^+$) calcd 514.1870.

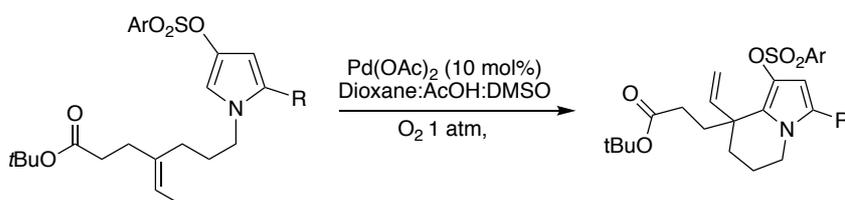


tert-butyl 4-ethylidene-7-(2-formyl-4-(tosyloxy)-1H-pyrrol-1-yl)heptanoate (30f): Prepared following the GP12 in 58% yield (56 mg) from 109 mg of *tert*-butyl 7-((*N*-(5,5-diethoxy-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-4-ethylideneheptanoate. Yellow oil; TLC R_f 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 552, 606, 658, 768, 813, 836, 997, 1093, 1149, 1178, 1191, 1255, 1359, 1406, 1455, 1485, 1598, 1667, 1723, 2924, 2975; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 – 5.16 (m, 1H), 4.16 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (dt, J = 6.9, 5.0 Hz, 2H), 2.21 (ddd, J = 8.7, 7.1, 2.2 Hz, 2H), 1.90 (ddd, J = 9.6, 4.7, 3.2 Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.61 – 1.57 (m, 3H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 179.3, 172.7, 145.7, 136.8, 135.1, 131.8, 129.9 (x2), 128.7 (x2), 128.3, 122.8, 121.2, 115.5, 80.4, 49.1, 34.1, 33.2, 29.4, 28.2 (x3), 25.1, 21.9, 13.4; HR-MS 498.1943 ($C_{25}H_{33}O_6NS+Na^+$) calcd 498.1921.

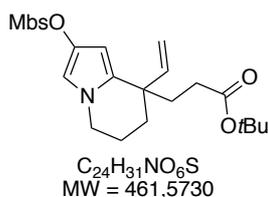


tert-butyl 7-(2-(diethoxymethyl)-4-((4-methoxyphenyl)sulfonyloxy)-1H-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate: Prepared following the GP12 in 10% yield (2.1 mg) from 19.8 mg of *tert*-butyl 7-((*N*-(5,5-diethoxy-2-oxopent-3-yn-1-yl)-4-methoxyphenyl)sulfonamido)-4-ethylideneheptanoate. Colorless oil; TLC R_f 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 560, 609, 831, 993, 1048, 1094, 1192, 1261, 1365, 1443, 1498, 1596, 1672, 1724, 2923, 2974; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.79 – 7.72 (m, 2H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.21 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.48 (dq, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H), 3.40 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 1.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 172.8, 163.9, 137.1, 134.3, 131.0 (x2), 127.2, 126.7, 120.9, 114.1 (x2), 113.2, 102.6, 96.8, 80.4, 61.4 (x2), 55.8, 47.2, 34.2, 33.5, 29.6, 28.2 (x3), 25.2, 15.2 (x2), 13.4; HR-MS 588.2586 ($C_{29}H_{43}O_8NS+Na^+$) calcd 588.2602.

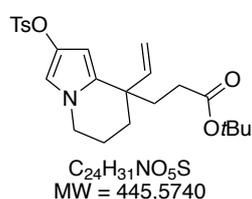
General Procedure 17 for oxidative Heck coupling (GP17)



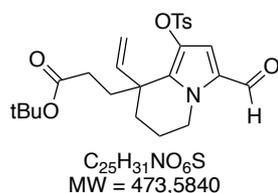
To a tube containing the corresponding pyrrole (28.5 mg, 1 equiv) and $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 10 mol%), an oxygen degassed mixture of Dioxane: AcOH: DMSO 9:3:1 (0.970 mL, 0.1M) was added. The tube was sealed and put under oxygen via a balloon. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 2 hours (longer reaction time and heating lead to degradation of both compounds). The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) on silica gel to afford the desired product.



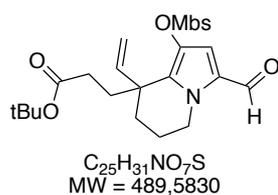
tert-butyl 3-(2-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoate (31): Prepared following the GP17 at room temperature for 2h in 76% yield (13 mg) from 17 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-(3-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)-1*H*-pyrrol-1-yl)heptanoate. Colorless oil; TLC R_f 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 548, 616, 721, 800, 820, 994, 1024, 1096, 1149, 1191, 1260, 1311, 1362, 1497, 1596, 1723, 2930; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.69 (ddd, J = 12.0, 10.2, 5.0 Hz, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 3H), 1.65 (tdd, J = 14.4, 12.4, 6.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 173.1, 164.0, 145.1, 135.5, 131.0 (x2), 130.4, 126.8, 114.4, 114.1 (x2), 110.4, 99.3, 80.4, 55.8, 45.5, 41.9, 35.6, 31.0, 30.7, 28.2 (x3), 19.6; HR-MS 484.1774 ($C_{24}H_{31}O_6NS+Na^+$) calcd 484.1764.



tert-butyl 3-(2-(tosyloxy)-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoate : Prepared following the GP17 at rt for 2h in 20% yield (1 mg) from 4.8 mg of *tert*-butyl (*E*)-4-ethylidene-7-(3-(tosyloxy)-1*H*-pyrrol-1-yl)heptanoate. Too low was obtained quantity to do all characterization. Colorless oil; TLC R_f 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 30%); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 9.2, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 173.1, 145.0, 135.4, 132.4, 130.4, 129.6 (x2), 128.8 (x2), 114.4, 110.4, 99.3, 96.3, 80.4, 45.5, 41.9, 35.6, 32.1, 29.5, 28.2 (x3), 19.6, 14.3.



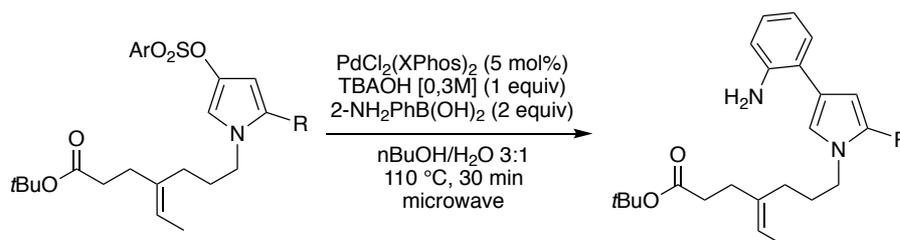
tert-butyl 3-(3-formyl-1-(tosyloxy)-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoate (33a): Prepared following the GP17 at 100 °C for 12h in 25% yield (5.1 mg) from 20.3 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-(2-formyl-4-(tosyloxy)-1*H*-pyrrol-1-yl)heptanoate. Colorless oil; TLC R_f 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat) ν_{max} 549, 563, 661, 708, 732, 813, 852, 917, 1056, 1093, 1192, 1321, 1366, 1407, 1454, 1598, 1724, 2929; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 17.4, 10.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.59 – 4.53 (m, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 2.01 (ddd, J = 11.5, 9.0, 5.1 Hz, 1H), 1.86 (tq, J = 9.4, 4.7 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 178.9, 172.7, 145.7, 141.4, 133.5, 132.9, 132.4, 130.0 (x2), 128.7 (x2), 127.4, 114.7, 114.0, 80.6, 46.0, 42.3, 32.8, 30.6, 29.3, 28.2 (x3), 21.9, 19.0; HR-MS 496.1749 ($C_{25}H_{31}O_6NS+Na^+$) calcd 496.1764.



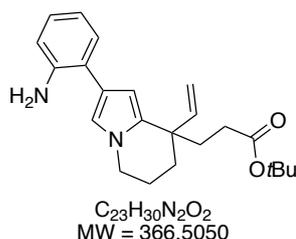
tert-butyl 3-(3-formyl-1-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoate (33b): Prepared following the GP17 at 80 °C for 6h in 76% yield (6.1 mg) from 8 mg of *tert*-butyl 4-ethylidene-7-(2-formyl-4-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)-1*H*-pyrrol-1-yl)heptanoate. Colorless oil; TLC R_f 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 30%); IR (neat)

ν_{\max} 559, 737, 776, 806, 836, 851, 1023, 1096, 1150, 1194, 1263, 1367, 1408, 1498, 1595, 1662, 1724, 2853, 2926; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.71 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.57 (dt, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 178.9, 172.7, 164.4, 141.4, 133.6, 132.5, 131.0 (x2) 127.4, 127.1, 114.7, 114.6 (x2), 114.1, 80.6, 55.9, 46.0, 42.3, 32.8, 30.6, 29.3, 28.2 (x3), 19.0; **HR-MS** 490.1917 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{NS}+\text{H}^+$) calcd 490.1894.

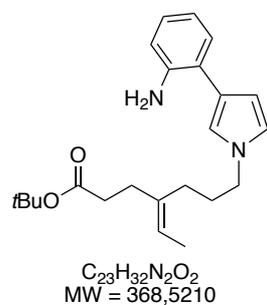
Procedure for Suzuki-Miyaura cross-coupling with 2-aminophenylboronic acid



The procedure is similar to **GP15**.

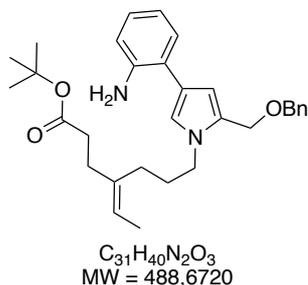


tert-butyl 3-(2-(2-aminophenyl)-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoate (32): Prepared following the **GP15** in 73% yield (5.5 mg) from 9.2 mg of *tert*-butyl 3-(2-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoate. Brown oil; **TLC** R_f 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR** (*neat*) ν_{\max} 468, 560, 686, 746, 798, 847, 920, 997, 1033, 1051, 1191, 1255, 1293, 1454, 1502, 1578, 1614, 1723, 2855, 2926; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 4H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 2.29 (ddd, $J = 10.1, 6.2, 1.8$ Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 173.2, 145.1, 143.5, 133.4, 129.4, 126.8, 122.6, 121.2, 118.6, 117.4, 115.5, 113.9, 105.4, 80.2, 45.4, 41.8, 35.7, 31.2, 31.0, 28.1 (x3), 19.8; **HR-MS** 367.2379 ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2+\text{H}^+$) calcd 367.2380.



tert-butyl 7-(3-(2-aminophenyl)-1H-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate (34): Prepared following the **GP15** in 87% yield (135 mg) from 187 mg of *tert*-butyl 7-(2-((benzyloxy)methyl)-4-(tosyloxy)-1H-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate. Brown oil; **TLC** R_f 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR** (*neat*) ν_{\max} 468, 554, 615, 703, 784, 846, 924, 1053, 1083, 1197, 1255, 1296, 1352, 1366, 1451, 1489, 1551, 1614, 1722, 2929, 2975; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.23 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.34 (p, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.28 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (dd, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 2H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 1.0$ Hz, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.8,

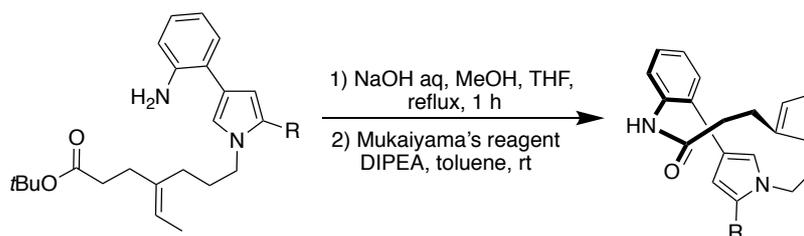
143.7, 137.0, 129.7, 127.0, 122.6, 121.8, 121.2, 121.1, 119.0, 118.7, 115.6, 108.3, 80.4, 49.4, 34.2, 33.5, 29.8, 28.2 (x3), 25.1, 13.4; **HR-MS** 369.2545 (C₂₃H₃₂O₂N₂+H⁺) calcd 369.2537.



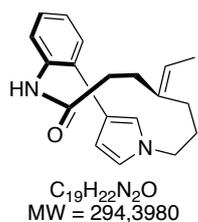
tert-butyl 7-(4-(2-aminophenyl)-2-((benzyloxy)methyl)-1H-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate (35): Prepared following the **GP15** in 88 % yield (29 mg) from 38 mg of *tert*-butyl 7-(2-((benzyloxy)methyl)-4-(tosyloxy)-1H-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate. Brown oil; TLC *R_f* 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); IR (neat) ν_{max} 468, 553, 602, 663, 697, 810, 845, 932, 996, 1028, 1059, 1084, 1204, 1255, 1295, 1365, 1454, 1488, 1518, 1614, 1724, 2854, 2924; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.36 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H),

7.21 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.24 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 2H), 2.24 – 2.20 (m, 2H), 2.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), aniline proton not seen; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 172.8, 143.6, 138.2, 137.2, 129.7, 129.0, 128.6 (x2), 128.2 (x2), 127.8, 127.1, 122.5, 120.8, 120.7, 120.6, 118.9, 115.7, 110.6, 80.4, 71.5, 63.5, 46.8, 34.2, 33.7, 29.9, 28.3 (x3), 25.3, 13.4; **HR-MS** 489.3086 (C₃₁H₄₀O₃N₂+H⁺) calcd 489.3112.

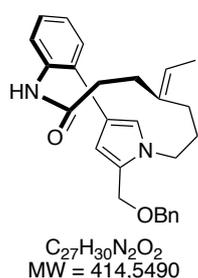
General Procedure for the macrolactamisation (GP18)



A degassed solution of the corresponding *tert*-butyl ester (113 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), NaOH (308 mg, 7.7 mmol, 25 equiv), THF (3.9 mL), MeOH (3.9 mL) and H₂O (3.9 mL) was heated at 90 °C for 1 hour. Then, the reaction mixture pH was carefully adjusted to pH 7 by 1*N* HCl and then extracted twice with EtOAc (10 mL). The combined organic layer was washed with brine (15 mL) and dried over MgSO₄. After concentration, 6 mL of dry toluene was added to the residue then removed by evaporation; this was repeated three times. The amino acid was stored in 29 mL of toluene and used in the next step without purification. The resulting solution was added via a syringe pump (0.90 mL/h) at room temperature to a suspension of Mukaiyama's reagent (99 mg, 0.39 mmol, 1.25 equiv) and DIPEA (0.540 mL, 10 equiv) in dry toluene (87 mL). Additional Mukaiyama's reagent (99 mg, 1.25 equiv) was added to the reaction mixture after 20 mL of the amino acid solution were added (total addition time was 35h). After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, the mixture was filtered through a pad of celite with EtOAc then concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 30%) on silica gel to afford the desired product.

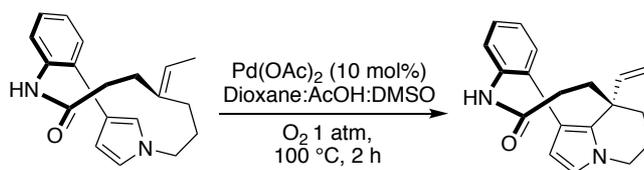


(¹²E)-7-ethylidene-1¹H-3-aza-1(3,1)-pyrrolo-2(1,2)-benzenacyclodecaphan-4-one (36): Prepared following the GP18 in 87% yield (78 mg) from 113 mg of *tert*-butyl 7-(3-(2-aminophenyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate. White solid; mp 160-163 °C; TLC R_f 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 475, 534, 589, 626, 694, 751, 795, 824, 923, 1051, 1081, 1110, 1192, 1346, 1440, 1501, 1517, 1555, 1650, 2854, 2916, 3261; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.93 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 2.43 – 2.38 (m, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 4H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 171.2, 136.3, 135.6, 129.2, 128.7, 127.2, 124.5, 122.1, 122.0, 120.4, 120.1, 119.8, 109.4, 49.5, 35.7, 31.4, 27.5, 26.2, 13.6; HR-MS 295.1811 (C₁₉H₂₂ON₂+H⁺) calcd 295.1805.



(¹²E)-1⁵-((benzyloxy)methyl)-7-ethylidene-1¹H-3-aza-1(3,1)-pyrrolo-2(1,2)-benzenacyclodecaphan-4-one (37): Prepared following the GP18 in 83% yield (67 mg) from 95 mg. of *tert*-butyl 7-(2-((benzyloxy)methyl)-4-(tosyloxy)-1*H*-pyrrol-1-yl)-4-ethylideneheptanoate. White solid; mp 67-71 °C; TLC R_f 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 50%); IR (neat) ν_{max} 474, 529, 602, 656, 736, 751, 813, 908, 933, 1027, 1051, 1144, 1189, 1259, 1359, 1388, 1452, 1579, 1602, 1651, 2856, 2922, 3256; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.93 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 2.39 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 4H), 1.47 – 1.44 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 171.3, 138.1, 136.2, 135.3, 129.5, 129.1, 128.6 (x2), 128.3, 128.0 (x2), 127.9, 127.1, 124.7, 122.4, 122.3, 119.9, 118.3, 111.4, 71.7, 63.3, 46.9, 35.3, 31.4, 26.3, 26.2, 13.7; HR-MS 437.2187 (C₂₇H₃₀O₂N₂+Na⁺) calcd 437.2199.

Procedure for Oxidative Heck coupling of macrolactam 36



The procedure is similar to GP17



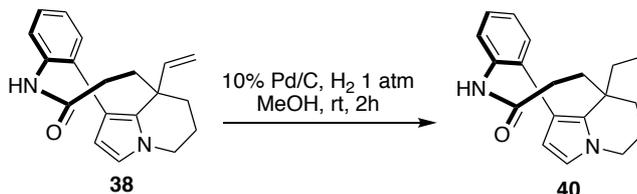
3a-vinyl-2,3,3a,4,5,7-hexahydrobenzo[2,3]azonino[6,5,4-*hi*]indolizin-6(1*H*)-one (38): Prepared following the GP17 in 33% yield (9.5 mg) from 28.5 mg of (¹²E)-7-ethylidene-1¹H-3-aza-1(3,1)-pyrrolo-2(1,2)-benzenacyclodecaphan-4-one. Yellow oil; TLC R_f 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 50%); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.39 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.86 (dd, J = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.8 Hz,

1H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.03 (ddd, $J = 12.1, 5.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.84 (td, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 12.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 177.3, 145.1, 139.5, 138.3, 132.6, 130.1, 128.1, 127.3, 126.9, 119.7, 118.7, 112.3, 109.6, 45.9, 42.1, 36.0, 35.0, 29.4, 19.7; **HR-MS** 315.1436 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ON}_2 + \text{Na}^+$) calcd 315.1468. Consistent with literature data⁹⁹.



7-ethylidene-1²,1⁵-dihydro-1^H-3-aza-1(3,1)-pyrrolo-2(1,2)-benzenacyclodecaphane-1²,1⁵,4-trione (39): Obtained when reaction run with MnO_2 following **GP17** as a byproduct in 10% yield (2.1 mg) from 20.1 mg of (1²E)-7-ethylidene-1^H-3-aza-1(3,1)-pyrrolo-2(1,2)-benzenacyclodecaphan-4-one. Yellow oil; **TLC** R_f 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 30%); **IR** (neat) ν_{max} 511, 636, 707, 760, 786, 852, 953, 1039, 1141, 1252, 1308, 1352, 1402, 1444, 1481, 1520, 1577, 1765, 2851, 2921; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.31 (ddt, $J = 9.0, 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 2.98 (td, $J = 13.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 13.6, 5.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.78 (tdd, $J = 14.8, 7.1, 4.0$ Hz, 2H), 1.41 – 1.37 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.9, 171.7, 170.1, 147.5, 135.3, 134.9, 132.2, 129.9, 128.9, 128.3, 127.2, 125.5, 119.4, 38.6, 35.2, 32.3, 28.2, 23.0, 13.8; **HR-MS** 347.1349 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{Na}^+$) calcd 347.1366.

Procedure for the hydrogenation of 38 to give Rhazinilam



A mixture of dehydrorhazinilam (8 mg, 1 equiv), 10% Pd/C (2 mg) was stirred in MeOH (2 mL, 0.01M) under dihydrogen atmosphere at room temperature for 2 hours. Then, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® with EtOAc. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 50%) on silica gel to afford the desired product.

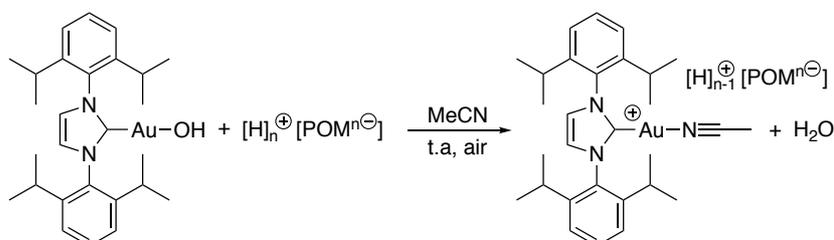


(±) Rhazinilam (40): Prepared in quantitative yield (8 mg) from dehydrorhazinilam. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.43 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (dt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.79 (td, $J = 12.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 13.1, 7.6$ Hz, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.72 (td, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.47 (ddd, $J = 14.2, 7.8, 3.4$ Hz, 2H), 1.33 – 1.18 (m, 1H), 0.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 177.5, 140.5, 138.1, 131.6, 130.7, 128.2, 127.4, 127.0, 119.3, 117.4, 109.6, 46.2, 39.0, 36.7, 33.2, 30.2, 28.2, 19.6, 8.3; **HR-MS** 295.1782 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2 + \text{H}^+$) calcd 295.1805.

VI. Complexe Au(I)-NHC-POM (Chapter 5)

VI.1. Synthesis of gold POM complexes

General procedure 19 for the synthesis of Au-NHC-POM complexe 1-6 (GP19)



In a flask, solid hydrate $[H]_n^+[POM]^{n-}$ ($127.9 \mu\text{mol}$, 1.0 equiv) was dissolved in deuterated acetonitrile, and $[(IPr)AuOH]$ ($127.9 \mu\text{mol}$, 1.0 equiv) was added. The resulting homogeneous solution was stirred for 3 hours to reach quantitative formation of **1-6** as evidenced by NMR analysis of the crude reaction mixture. All solvents were removed under vacuum at 40°C overnight to afford desired complexe.

$[Au(IPr)(MeCN)^+][H^+]_3[SiW_{12}O_{40}^{4-}]$ (1): Prepared following the GP19 in 85% yield (385 mg) with hydrate $[H_4SiW_{12}O_{40}]$ (428 mg, $127.9 \mu\text{mol}$, 1.0 equiv) and $[(IPr)AuOH]$ (77 mg, $127.9 \mu\text{mol}$, 1.0 equiv) as a off white solid, 1H NMR (CD_3CN , 500.1 MHz) δ 7.64 (s, 2H, $CH^{imidazol}$), 7.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH^{p-Ar}), 7.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H, CH^{m-Ar}), 5.83 (b s, 30H, residual water and POM acidity), 2.48 (septet, $J = 7.0$ Hz, 4H, CH^{iPr}), 1.94 (quint, $J = 2.5$ Hz, 2H, residual CD_2HCN), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H, CH_3^{iPr}), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H, CH_3^{iPr}). ^{13}C NMR (CD_3CN , 125.8 MHz) δ 166.3 ($C^{carbene}$), 146.7 (C^{Ar}), 134.1 (C^{Ar}), 132.1 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 125.3 ($CH^{imidazole}$), 118.3 (CD_3CN), 29.6 (CH^{iPr}), 24.6 (CH_3^{iPr}), 24.0 (CH_3^{iPr}), 1.2 (sept, $J = 82$ Hz, CD_3CN). ^{29}Si NMR (CD_3CN , 119.2 MHz) δ -85.1 ($[H^+]_3[SiW_{12}O_{40}^{4-}]$). ^{183}W NMR (CD_3CN , 25.0 MHz) δ -97.6 ($[H^+]_3[SiW_{12}O_{40}^{4-}]$). ESI-MS (positive ion mode) m/z 626.28 ($[(IPr)Au(MeCN)^+]$). ESI-MS (negative ion mode) m/z 718.55* ($[SiW_{12}O_{40}^{4-}]$), 959.07 ($[H^+][SiW_{12}O_{40}^{4-}]$), 1153.47 ($[(IPr)Au^+][SiW_{12}O_{40}^{4-}]$).

$[Au(IPr)(MeCN)^+][H^+]_2[PMo_{12}O_{40}^{3-}]$ (2): Prepared following the GP19 in 78% yield (630 mg) with hydrate $[H_3PMo_{12}O_{40}]$ (605 mg, $331.9 \mu\text{mol}$, 1.0 equiv) and $[Au(IPr)(OH)]$ (200 mg, $331.9 \mu\text{mol}$, 1.0 equiv) as a dark green solid ; 1H NMR (CD_3CN , 500.1 MHz) δ 7.65 (s, 2H, $CH^{imidazol}$), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH^{p-Ar}), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, CH^{m-Ar}), 4.01 (b s, 50H, residual water and POM acidity), 2.47 (septet, $J = 7.0$ Hz, 4H, CH^{iPr}), 1.94 (quint, $J = 2.5$ Hz, 1H, residual CD_2HCN), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H, CH_3^{iPr}), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H, CH_3^{iPr}). ^{13}C NMR (CD_3CN , 125.8 MHz) δ 166.2 ($C^{carbene}$), 146.7 (C^{Ar}), 134.0 (C^{Ar}), 132.0 (CH^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 125.3 ($CH^{imidazol}$), 118.3 (CD_3CN), 29.5 (CH^{iPr}), 24.6 (CH_3^{iPr}), 23.9 (CH_3^{iPr}), 1.2 (sept, $J = 83$ Hz, CD_3CN). ^{31}P NMR (CD_3CN , 121.5 MHz) δ -3.8 ($[[H^+]_2[PMo_{12}O_{40}^{3-}]$). ESI-MS (positive ion mode) m/z 626.28* ($[Au(IPr)(MeCN)^+]$), 1205.46 ($[\{Au(IPr)\}_2(\mu-Cl)^+]$). ESI-MS (negative ion mode) m/z 607.55* ($[PMo_{12}O_{40}^{3-}]$), 815.62.

[Au(IPr)(MeCN)⁺][H⁺]₅[P₂W₁₈O₆₂⁶⁻] (3): Prepared following the **GP19** in 88% yield (364 mg) with hydrate [H₆P₂W₁₈O₆₂] (363 mg, 82.9 μmol, 1.0 equiv) and [(IPr)AuOH] (50 mg, 82.9 μmol, 1.0 equiv) as a pale yellow solid. ¹H NMR (CD₃CN, 500.1 MHz) δ 7.65 (s, 2H, CH^{imidazol}), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH^{*p*-Ar}), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH^{*m*-Ar}), 5.20 (b s, 70H, residual water and POM acidity), 2.46 (septet, *J* = 6.0 Hz, 4H, CH^{iPr}), 1.94 (quint, *J* = 2.5 Hz, 1H, residual CD₂H₂CN), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H, CH₃^{iPr}), 1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H, CH₃^{iPr}). ¹³C NMR (CD₃CN, 125.8 MHz) δ 166.0 (C^{carbene}), 146.6 (C^{Ar}), 133.9 (C^{Ar}), 132.0 (CH^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 125.2 (CH^{imidazol}), 118.3 (CD₃CN), 29.4 (CH^{iPr}), 24.5 (CH₃^{iPr}), 23.9 (CH₃^{iPr}), 1.1 (sept, *J* = 83 Hz, CD₃CN). ³¹P NMR (CD₃CN, 121.5 MHz) δ -12.7 ([H⁺]₅[P₂W₁₈O₆₂⁶⁻]). ¹⁸³W NMR (CD₃CN, 25.0 MHz) δ -122.8, -159.8 ([H⁺]₅[P₂W₁₈O₆₂⁶⁻]). **ESI-MS (positive ion mode) *m/z*** 626.28 ([Au(IPr)(MeCN)]⁺). **ESI-MS (negative ion mode) *m/z*** 872.94* ([H⁺][P₂W₁₈O₆₂⁶⁻]), 1237.49 ([H⁺][(IPr)Au⁺][P₂W₁₈O₆₂⁶⁻]), 1091.18 ([H⁺]₂[P₂W₁₈O₆₂⁶⁻]), 1482.22, 1649.65 ([H⁺]₂[Au(IPr)⁺][P₂W₁₈O₆₂⁶⁻]).

Au(IPr)(MeCN)⁺][H⁺]₂[PW₁₂O₄₀³⁻] (4): Prepared following the **GP19** in 77% yield (219 mg) with hydrate [H₃PW₁₂O₄₀] (239 mg, 82.9 μmol, 1.0 equiv) and [Au(IPr)(OH)] (50 mg, 82.9 μmol, 1.0 equiv) as a white solid. ¹H NMR (CD₃CN, 500.1 MHz) δ 7.64 (s, 2H, CH^{imidazol}), 7.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH^{*p*-Ar}), 7.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H, CH^{*m*-Ar}), 4.16 (b s, 48H, residual water and POM acidity), 2.48 (septet, *J* = 6.0 Hz, 4H, CH^{iPr}), 1.94 (quint, *J* = 2.5 Hz, 1H, residual CD₂H₂CN), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H, CH₃^{iPr}), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H, CH₃^{iPr}). ¹³C NMR (CD₃CN, 125.8 MHz) δ 166.3 (C^{carbene}), 146.7 (C^{Ar}), 134.1 (C^{Ar}), 132.1 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 125.3 (CH^{imidazol}), 118.3 (CD₃CN), 29.5 (CH^{iPr}), 24.6 (CH₃^{iPr}), 24.0 (CH₃^{iPr}), 1.1 (sept, *J* = 76 Hz, CD₃CN). ³¹P NMR (CD₃CN, 121.5 MHz) δ -15.1 (m, ²*J*(³¹P-¹⁸³W) = 1.1 Hz, [H⁺]₂[PW₁₂O₄₀³⁻]). ¹⁸³W NMR (CD₃CN, 25.0 MHz) δ -89.4 (d, ²*J*(¹⁸³W-³¹P) = 1.1 Hz [H⁺]₂[PW₁₂O₄₀³⁻]). **ESI-MS (positive ion mode) *m/z*** 626.28 ([Au(IPr)(MeCN)]⁺). **ESI-MS (negative ion mode) *m/z*** 959.07* ([PW₁₂O₄₀³⁻]), 1731.15 ([Au(IPr)⁺][PW₁₂O₄₀³⁻]).

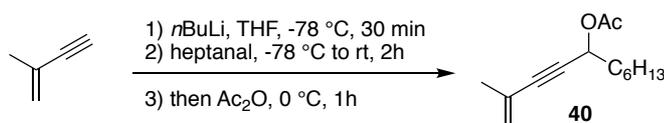
[Au(IPr)(MeCN)⁺]₃[PMo₁₂O₄₀³⁻] (5): Prepared following the **GP19** in 91% yield (44 mg) with hydrate [H₃PMo₁₂O₄₀] (24 mg, 13.3 μmol, 1 equiv) and [Au(IPr)(OH)] (24 mg, 39.8 μmol, 3.0 equiv) as a pale green solid. ¹H NMR (CD₃CN, 500.1 MHz) δ 7.66 (s, 2H, CH^{imidazol}), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH^{*p*-Ar}), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH^{*m*-Ar}), 2.61 (b s, 18H, residual water), 2.48 (septet, *J* = 6.0 Hz, 4H, CH^{iPr}), 1.94 (quint, *J* = 2.5 Hz, 1H, residual CD₂H₂CN), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H, CH₃^{iPr}), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H, CH₃^{iPr}). ¹³C {¹H} NMR (CD₃CN, 125.8 MHz) δ 166.2 (C^{carbene}), 146.7 (C^{Ar}), 134.1 (C^{Ar}), 132.1 (CH^{Ar}), 126.2 (CH^{Ar}), 125.3 (CH^{imidazol}), 118.3 (CD₃CN), 29.5 (CH^{iPr}), 24.6 (CH₃^{iPr}), 24.0 (CH₃^{iPr}), 1.2 (sept, *J* = 83 Hz, CD₃CN). ²⁹Si NMR (CD₃CN, 119.2 MHz) δ -85.2 ([SiW₁₂O₄₀⁴⁻]). **ESI-MS (positive ion mode) *m/z*** 626.28* ([Au(IPr)(MeCN)]⁺), 1205.46 ([IPr)Au-μ(Cl)-Au(IPr)]⁺). **ESI-MS (negative ion mode) *m/z*** 607.54* ([PMo₁₂O₄₀⁴⁻]), 810.96.

[Au(^{*i*}Bu)(MeCN)⁺][H⁺]₂[PMo₁₂O₄₀³⁻] (6): In a flask, [Au(^{*i*}Bu)Cl] (50 mg, 121.2 μmol, 1.0 equiv) and LiOH (30 mg, 1.21 mmol, 10.0 equiv) were stirred overnight in benzene. The resulting heterogeneous mixture was filtered over a plug of celite and directly added to a solution of hydrate [H₃PMo₁₂O₄₀] (221 mg, 121.2 μmol, 1.0 equiv) in acetonitrile, prepared in advance. The resulting homogeneous solution was stirred for 3 hours. The quantitative formation of **(5)** was evidenced by NMR analysis of the crude reaction mixture. All solvents were removed under vacuum at 40 °C overnight to afford a dark green powder (253 mg) in 85 % yield. ¹H NMR (CD₃CN, 500.1 MHz) δ 7.39 (s, 2H, CH^{imidazol}), 6.98 (b s, 50H, residual water and POM acidity), 1.94 (quint, *J* = 2.5 Hz, 20H, residual CD₂H₂CN), 1.84 (s, 18H, C(CH₃)₃). Traces of acetamide, arising from acetonitrile hydration, are visible (δ 2.39 (s)). ¹³C

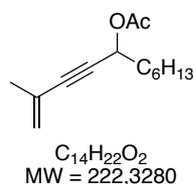
NMR (CD₃CN, 125.8 MHz): δ 159.2 (C^{carbene}), 119.3 (CH^{imidazol}), 118.3 (CD₃CN), 60.0 (C(CH₃)₃), 32.2 (C(CH₃)₃), 1.2 (sept, $J = 83$ Hz, CD₃CN). Traces of acetamide are visible (δ 181.8 (s), 20.0 (s)). **³¹P NMR (CD₃CN, 121.5 MHz)** δ -3.6 ([[H⁺]₂[PMO₁₂O₄₀³⁻]). **ESI-MS (positive ion mode)** m/z 418.15 ([Au(^tBu)(MeCN)⁺]). **ESI-MS (negative ion mode)** m/z 511.62, 607.22* ([PMO₁₂O₄₀³⁻]), 654.52, 798.41, 912.33 ([H⁺][PMO₁₂O₄₀³⁻]), 1826.65 ([H⁺]₂[PMO₁₂O₄₀³⁻]).

VI.2. Heterogenous gold catalysis

Procedure for the synthesis of 2-methylundec-1-en-3-yn-5-yl acetate **40**



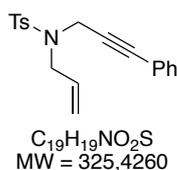
To a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 4 mL, 5.78 mmol) in THF (17.5 mL) was added 2-methyl-1-buten-3-yne (0.5 mL, 5.26 mmol) at -78 °C under argon. The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min and was then allowed to warm at -20 °C for 5 minutes. Heptanal (0.7 mL, 5.26 mmol) was then added at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 2 hours at -78 °C. The mixture was finally quenched with Ac₂O (1.25 mL, 13.1 mmol) and stirred at 0 °C for 1 hour. Saturated aqueous NH₄Cl was then added and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Mg₂SO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc 5%) gave the desired product **40** as a colorless oil (1.038 g) in 89% yield.



2-methylundec-1-en-3-yn-5-yl acetate (40): ¹H NMR (CDCl₃, 300.1 MHz) δ 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.28–1.42 (m, 8H), 1.72–1.80 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 5.23 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75.0 MHz) δ 14.0, 21.1, 22.5, 23.3, 24.9, 28.8, 31.6, 34.8, 64.5, 85.6, 86.3, 122.6, 126.1, 167.0. Consistent with literature data.²³¹

Procedure for the synthesis of *N*-allyl-4-methyl-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide **42**

The compound was prepared following a described procedure.²³²

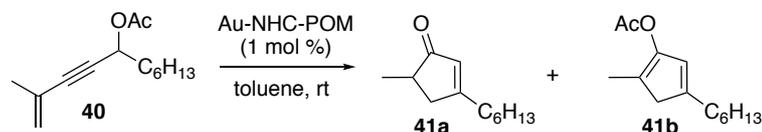


***N*-allyl-4-methyl-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (42):** ¹H NMR (CDCl₃, 300.1 MHz) δ 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26–7.24 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.87–5.74 (m, 1H), 5.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (75.0 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 135.8, 132.0, 131.4, 131.4, 129.5,

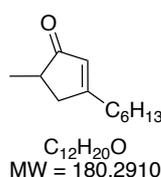
²³¹ Cordonnier, M.-C.; Blanc, A.; Pale, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1569.

129.5, 128.3, 128.3, 128.0, 128.0, 127.7, 122.1, 119.9, 85.6, 81.5, 49.2, 36.6, 21.3. Consistent with literature data.²³²

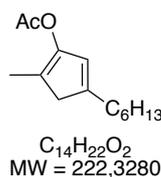
General Procedure 20 for enynl acetate 40 rearrangement (GP20)



To a solution of 2-methylundec-1-en-3-yn-5-yl acetate (26.3 mg, 0.118 mmol) (**40**) and dimethyl terephthalate (3.8 mg, 19 μ mol) (internal standard) in toluene (1 mL), Au-NHC-POM complex (1 mol %) was added and stirred at room temperature until the consumption of the starting material (5 h, 24 h or 48 h). The formation of 3-hexyl-5-methylcyclopent-2-enone (**41a**) and 4-hexyl-2-methylcyclopenta-1,4-dien-1-yl acetate (**41b**) was monitored by NMR spectroscopy. An aliquot (200 μ L) of the reaction mixture was introduced into an NMR tube and the solvent was removed under vacuum. CDCl_3 (0.5 mL) was introduced into the tube and the mixture was analyzed by ^1H NMR spectroscopy.

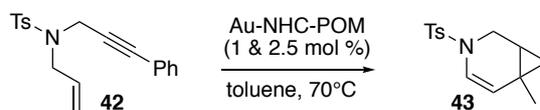


3-Hexyl-5-methylcyclopent-2-enone (41a): ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ 5.88–5.92 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 18.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.32–2.48 (m, 3H), 2.16 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 1.50–1.63 (m, 2H), 1.24–1.40 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.0 MHz) δ 212.7, 181.4, 128.2, 40.7, 40.4, 33.5, 31.6, 29.0, 27.0, 22.5, 16.5, 14.0.



4-Hexyl-2-methylcyclopenta-1,4-dien-1-yl acetate (41b): ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.21–1.36 (m, 6H), 1.41–1.53 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 5.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.0 MHz) δ 11.4, 14.1, 20.8, 22.7, 29.2 (x2), 31.0, 31.8, 43.6, 121.5, 123.3, 145.6, 146.4, 169.1.

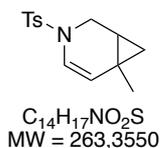
General Procedure 21 for cycloisomerization of *N*-tosyl 1,6-enyne 42 (GP21)



To a solution of *N*-allyl-4-methyl-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (29.6 mg, 91 μ mol) (**42**) and dimethyl terephthalate (7.9 mg, 40 μ mol) (internal standard) in toluene (1 mL), the catalyst **1-7** (2.5 mol% or 1.0 mol%) was added and stirred at 70 $^\circ\text{C}$ until complete disappearance of the starting material (5 h, 24 h or 48 h). The formation of 6-phenyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (**43**) was monitored by NMR spectroscopy. An aliquot (200 μ L) of the reaction mixture was introduced into an NMR tube and the solvent was removed under

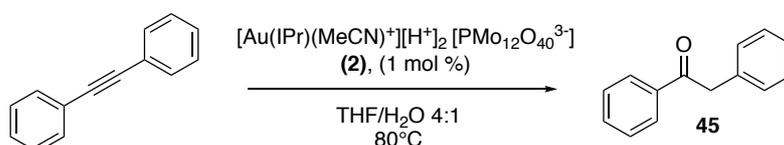
²³² Tang, Y.; Deng, L.; Zhang, Y.; Dong, G.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1657.

vacuum. Then, CDCl_3 (0.5 mL) was introduced into the tube and the mixture was analyzed by ^1H NMR spectroscopy.

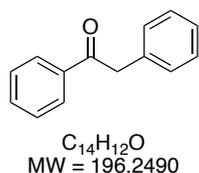


6-Phenyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (43): ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ 7.68 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 6.45 (dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 11.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.36 (ddd, $J = 9.1, 5.0, 0.5$ Hz, 1H), 0.86 (dd, $J = 5.8, 5.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.0 MHz) δ 144.5, 144.1, 135.1, 130.2, 128.7, 127.4, 127.1, 126.5, 121.3, 115.1, 41.0, 29.0, 22.0, 21.6, 21.2. Consistent with literature data.²³³

General Procedure 22 for catalyst recycling during diphenylacetylene hydration (GP22)



To a solution of diphenylacetylene (175.2 mg, 0.983 mmol) in a solvent mixture of THF/ H_2O 4:1 [0.25 M] (4 mL) into a sealed tube, complex $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{MeCN})^+][\text{H}^+]_2[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}]$ (**2**) (24.1 mg, 0.983 μmol) was added. The resulting mixture was stirred at 80 °C until the disappearance of the starting material. The solvent was removed under reduced pressure. Then, a mixture of pentane/ Et_2O 1:1 (2 mL) was added and after decantation, the supernatant was taken out. This operation was repeated three times. To the combined organic layers, dimethyl terephthalate (3.7 mg, 19 μmol) as internal standard was added. An aliquot (200 μL) of this mixture was introduced into an NMR tube and the solvent was removed under vacuum. CDCl_3 (0.5 mL) was introduced into the tube and the formation of 1,2-diphenylethan-1-one (**45**) was monitored by NMR spectroscopy. The decanted catalyst was dried under reduced pressure and directly engaged for the next cycle. This procedure was repeated up to five consecutive times.



1,2-Diphenylethan-1-one (45): ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ 8.04–8.01 (m, 2H), 7.67 (tt, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 5H), 4.30 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.0 MHz) δ 197.5, 136.4, 134.4, 133.1, 129.4, 129.4, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 126.8, 45.3. Consistent with literature data.²³⁴

²³³ Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863.

²³⁴ Zhao, B.; Lu, X. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5987.

Développement de réactions catalysées à l'or et au palladium : synthèse totale d'alcaloïdes de la famille du Rhazinilam

Résumé

Ce travail de thèse s'articule autour de la synthèse totale des alcaloïdes de la famille Rhazinilam, potentiels agents anticancéreux. Dans ce contexte, deux méthodologies clés ont été développées.

Premièrement, une réaction de cyclisation-migration de groupements sulfonyles catalysée à l'or (I) conduisant à des sulfonates de pyrroles a été optimisée et le champ d'application a été largement étendu. En tirant profit de la carbophilie des catalyseurs d'or (I), une réaction en cascade comprenant une séquence de cyclisation-migration-hydrocarbonation a été mise en place, permettant la synthèse d'indolizines ou de pyrroloazépines dans un procédé en un seul pot.

Deuxièmement, des conditions réactionnelles sans précédent par catalyse au palladium ont été développées pour le couplage de Suzuki-Miyaura impliquant des substrats de types sulfonates de pyrroles. Ces conditions ont été appliquées de façon efficace sur divers types de partenaires (aryle, hétéroaryle, vinyle sulfonates ou analogues halogénés) mais également utilisées dans différents types de couplages (Sonogashira, Buchwald).

Ces méthodologies ont ensuite été appliquées à la synthèse totale du Rhazinilam et permis d'ouvrir la voie à la synthèse des Kopsiyunnanines et du Leuconolam.

En parallèle, de nouveaux complexes associant des polyoxométallates et des carbènes d'or (I) ont été synthétisés, caractérisés et utilisés en catalyse hétérogène.

Mots-clés : catalyse homogène, catalyse hétérogène, cascade, or, palladium, migration de sulfonyle, couplage de Suzuki, sulfonate de pyrrole, synthèse totale, famille du Rhazinilam, polyoxométallate

Résumé en anglais

This PhD work was articulated around the total synthesis of the Rhazinilam family alkaloids, potential anticancer agents. In this context, two key methodologies have been developed.

Firstly, a gold(I)-catalyzed cyclization-sulfonyl migration reaction leading to pyrrole sulfonates has been optimized and the scope was largely extended. By taking advantage of the carbophilicity of gold(I) catalysts, a cascade reaction including a sequence of cyclization-migration-hydrocarbonation has been implemented, allowing the synthesis of indolizidines or pyrroloazepines in a one pot process.

Secondly, unprecedented reaction conditions were developed for palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling using pyrrole sulfonates as substrates. These conditions have been applied efficiently on various types of partners (aryl, heteroaryl, vinyl sulfonates or halogenated analogues) but also used in different types of cross-coupling (Sonogashira, Buchwald).

These methodologies were then applied to the total synthesis of Rhazinilam and to open the way to the synthesis of Kopsiyunnanines and Leuconolam natural products.

In parallel, new complexes combining polyoxometalates and gold(I) carbenes have been synthesized, characterized and used in heterogeneous catalysis.

Keywords: homogeneous catalysis, heterogeneous catalysis, cascade, gold, palladium, sulfonyl migration, Suzuki coupling, pyrrole-sulfonate, total synthesis, Rhazinilam family, polyoxometalate