



HAL
open science

Spirocyclisation de céto-sulfonylramides : vers la synthèse d'azacycles fonctionnalisés

Frédéric Beltran

► **To cite this version:**

Frédéric Beltran. Spirocyclisation de céto-sulfonylramides : vers la synthèse d'azacycles fonctionnalisés. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAF014 . tel-04743373

HAL Id: tel-04743373

<https://theses.hal.science/tel-04743373v1>

Submitted on 18 Oct 2024

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

UMR 7177

THÈSE présentée par :

Frédéric BELTRAN

soutenue le : 28 septembre 2018

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Spirocyclisation de céto-
sulfonyllynamides : vers la synthèse
d'azacycles fonctionnalisés**

THÈSE dirigée par :

Madame MIESCH Laurence

Docteur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Monsieur MEYER Christophe

Docteur, ESPCI ParisTech

Monsieur PEREZ-LUNA Alejandro

Docteur, Sorbonne Université

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Monsieur BLANCHARD Nicolas

Docteur, Université de Haute-Alsace

« *Le meilleur moyen d'avoir une bonne idée est d'en avoir beaucoup.* » – Linus Pauling

« *Dans le champ de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés* » – Louis Pasteur

A mes parents,

A ma famille,

A tous mes amis.

Merci à mes parents et à mes amis qui m'ont soutenu tout au long de ces longues années d'études. Merci à tous pour votre soutien indéfectible, vous étiez toujours là quand j'avais besoin de vous, vous avez su être à mon écoute et me conseillez dans les moments difficiles.

Je vous remercie tous très chaleureusement.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Synthétique (LCOS), à l'Institut de Chimie de Strasbourg, sous la direction du Dr. Laurence Miesch, Chargée de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique. Je tiens tout particulièrement à remercier le Dr. Michel Miesch, ancien directeur de l'équipe LCOS, et le Dr. Laurence Miesch de m'avoir accueilli chaleureusement au sein de leur équipe, et de m'avoir guidé tout au long de ces trois années de thèse, en me faisant profiter de leur expérience et de leurs conseils. Nouvellement nommée Synthèse Organique et Phytochimie (SOPhy), l'équipe est aujourd'hui dirigée par le Dr. Laurence Miesch, après le départ à la retraite du Dr. Michel Miesch. Je tiens ainsi à lui souhaiter de profiter pleinement de cette liberté qu'offre la retraite. Par ailleurs, je tiens à remercier le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour m'avoir fourni un financement de thèse.

Je remercie les membres du jury, les docteurs Alejandro Perez-Luna de l'Université Pierre et Marie Curie, Christophe Meyer de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris et Nicolas Blanchard de l'Université de Haute-Alsace de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Mes remerciements vont également aux docteurs Ilaria Ciofini et Indra Fabre de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris pour avoir réalisé les calculs théoriques qui figurent dans ce manuscrit.

Je remercie le Dr. Marie-Pierre Krafft et Andrea Vela-Gonzales de l'Institut Charles Sadron de Strasbourg pour leur collaboration dans notre projet commun d'études physico-chimiques.

Je tiens à remercier chaleureusement le Dr. Philippe Geoffroy pour ses précieux conseils, tant dans le domaine chimique que viticole.

Je remercie également les autres membres de l'équipe :

- Le docteur Clément Heinrich, pour m'avoir montré la voie de la catalyse à l'argent ;
- Le docteur Clovis Peter, pour sa grande sympathie et sa bonne humeur ;
- Florian Lauvoisard, pour m'avoir montré le fonctionnement au sein de l'équipe ;
- Lucile Andna, pour sa joie de vivre communicative et toutes les soirées passées au laboratoire et en dehors ;
- Chheng Ngov pour sa bonne humeur et ses très bons gâteaux ;
- Tous les stagiaires qui se sont succédé au sein de l'équipe : Polina, Marine, Sarah, Déborah, Pauline, Tatiana, Nicolas et tant d'autres ...

C'est un plaisir pour moi de remercier l'ensemble du personnel des Services Communs de l'Université de Strasbourg, et plus particulièrement :

- Maurice Coppe, Bruno Vincent et Lionel Allouche pour leur constante disponibilité et leurs conseils en matière de RMN ;
- Stéphanie Coutin et Hélène Nierengarten pour la spectrométrie de masse ;
- Elisabeth Vaccaro pour la gestion administrative de l'équipe ;
- Tout le personnel du magasin de Chimie, en particulier Lydia, Georges et Antoine.

J'adresse également un grand merci à mes amis, particulièrement :

- Elisa et Kevin pour être venu me voir en Alsace, et m'avoir soutenu pendant cette période et notamment la rédaction ;
- Julien, Luc, Sophie, Nicolas, Jérémy, pour leurs amitiés depuis déjà de nombreuses années et leur soutien sans faille ;

Mes derniers remerciements iront à ma famille : Merci à mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes études, et lors de ces trois années de thèse, et qui ont gentiment participé à la correction de ce manuscrit. Et je remercierai également ma grand-mère, qui a toujours été là pour moi, au cours de ces longues années.

Sommaire

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION GENERALE	15
CHAPITRE 1 – DEVELOPPEMENT D'UNE REACTION DE SPIROCYCLISATION VIA DES CETO-YNAMIDES ACTIVES	17
PARTIE A : REACTION DE SPIROCYCLISATION VIA DES CETO-YNAMIDES ACTIVES	17
I. Introduction bibliographique	17
I.1. Généralités – Les ynamides	17
I.2. Synthèse d'ynamides	21
I.2.1. Par réaction d'isomérisation d'amide propargylique	21
I.2.2. Par réaction d'élimination d'énamide	23
I.2.2.1. Élimination d' α -chloroénamide	23
I.2.2.2. Élimination d' α -chloroénamide formé <i>in situ</i>	23
I.2.2.3. Élimination de β -bromoénamide	24
I.2.2.4. Élimination de β,β -dichloroénamide	25
I.2.2.5. Élimination d' α,β -dichloroénamide	29
I.2.3. Avec des sels d'iodonium	30
I.2.4. Par couplage croisé au cuivre	32
I.2.4.1. <i>En conditions non oxydantes</i>	32
I.2.4.1.a) À partir de bromoalcyne	32
I.2.4.1.b) À partir de gem-dibromoalcène	37
I.2.4.1.c) À partir d'alcyne bismuthonium	39
I.2.4.2. <i>En conditions oxydantes</i>	39
I.2.4.2.a) À partir d'alcyne terminal	39
I.2.4.2.b) À partir d'acide propiolique	42
I.2.4.2.c) À partir d'alcyne trifluoroborate	43
I.2.4.2.d) À partir d'acétylure de cuivre	44
I.3. Conclusion et récapitulatif	45
II. Travaux antérieurs de l'équipe	49
II.1. Contexte	49
II.2. Travaux antérieurs réalisés par le Dr. C. Schäfer	49
II.3. Travaux antérieurs réalisés par le Dr. C. Heinrich	51
III. Réactivité d'éthers d'énol silylés issus de céto-sulfonynylamides	54
III.1. Objectifs	54
III.2. Synthèse de l'énoxysilane dérivant du céto-sulfonamide	54
III.2.1. Plan rétro-synthétique	54
III.2.2. Synthèse des céto-sulfonamides	55
III.2.2.1. Synthèse de la <i>N</i> -tosylaziridine	56
III.2.2.2. Synthèse du <i>N</i> -tosylsulfamidate	56
III.2.2.3. Synthèse des céto-sulfonamides	57
III.2.3. Obtention des céto-ynamides	57
III.2.3.1. Synthèse des bromoalcynes	58
III.2.3.2. <i>N</i> -alcynylation catalysée au cuivre : obtention du céto-ynamide	58

III.2.3.2.a) Avec un bras espaceur à deux unités méthyléniques	58
III.2.3.2.b) Avec un bras espaceur à trois unités méthyléniques	59
III.2.4. Synthèse des énoxysilanes	60
III.2.4.1. Avec un bras espaceur à deux unités méthyléniques	60
III.2.4.2. Avec un bras espaceur à trois unités méthyléniques	60
III.3. Réactivité des énoxysilanes dérivant de céto-ynamides en présence de triflimidate d'argent	61
III.3.1. Avec un bras espaceur à deux unités méthyléniques	61
III.3.2. Avec un bras espaceur à trois unités méthyléniques	61
III.4. Conclusion	63
IV. Réactivité de céto-sulfonylaminés activés	65
IV.1. Objectifs	65
IV.2. Synthèse du céto-ynamide de départ	65
IV.2.1. Couplage croisé au cuivre	65
IV.2.1.1. Synthèse du bromoalcyne	65
IV.2.1.2. N-alcynylation catalysée au cuivre	66
IV.2.2. Optimisation de l'étape du couplage croisé	66
IV.3. Spirocyclisation directe catalysée au cuivre au départ du céto-sulfonamide	68
IV.4. Étude des limites de la réaction	68
IV.4.1. Variation de la cycloalcanone	68
IV.4.1.1. Synthèse des céto-sulfonamides dérivants de cycloalcanones	68
IV.4.1.2. Synthèse des céto-sulfonamides dérivants d'indolone	70
IV.4.1.3. Spirocyclisation catalysée au cuivre au départ des céto-sulfonamides	71
IV.4.2. Variation de la longueur du bras espaceur	73
IV.4.2.1. Synthèse du céto-sulfonamide à une unité méthylénique	73
IV.4.2.2. Synthèse du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques	77
IV.4.2.3. Spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques	77
IV.4.2.4. Synthèse du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 4 unités méthyléniques	78
IV.4.3. Variation du substituant du bromoalcyne	79
IV.4.3.1. Synthèse des dérivés d'alcyne	80
IV.4.3.1.a) Synthèse des alcynes-esters ou -amides	80
IV.4.3.1.b) Synthèse des céto-alcynes	80
IV.4.3.1.c) Synthèse des aryls-alcynes	82
IV.4.3.2. Bromation des alcynes	82
IV.4.3.3. Spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide avec les bromoalcynes substitués	84
V. Etude du mécanisme - calculs théoriques (DFT)	89
V.1. Mécanisme supposé de la spirocyclisation par catalyse au cuivre	89
V.2. Mécanisme supposé de la spirocyclisation sans intervention du cuivre	91
V.3. Mécanisme probable déterminé par calculs DFT	93
VI. Tentative de spirocyclisation directe sans catalyse au cuivre	94
VI.1. Objectif pour la spirocyclisation sans cuivre	94
VI.2. Spirocyclisation en conditions basiques depuis le céto-sulfonamide	95
VI.2.1. Premières tentatives de spirocyclisation	95
VI.2.2. Etendue de la réaction de spirocyclisation en conditions basiques	96
VI.2.2.1. Variation de la cycloalcanone	96
VI.2.2.2. Variation de la nature du substituant	97
VI.3. Mécanisme probable postulé d'après les résultats expérimentaux et DFT	98
VII. Etude de la stéréosélectivité de l'énamide au cours de la spirocyclisation	100
VII.1. Objectif	100
VII.2. Découverte fortuite	100
VII.3. Isomérisation du spiro-énamide en conditions acides	101
VII.4. Etude de la stéréosélectivité lors de la spirocyclisation	101
VII.4.1. Considérations stériques	101
VII.4.2. Calculs théoriques DFT	102
VII.5. Mécanisme supposé d'isomérisation du spiro-énamide	103

PARTIE B : SYNTHÈSE D'UNE SOUS-STRUCTURE DE L'ÉLACOMINE	104
I. Introduction et contexte.....	104
II. Plan rétro-synthétique	105
III. Synthèse de la sous-structure de l'Élacomine	105
III.1. Spirocyclisation à partir du céto-sulfonamide	105
III.2. Réduction de l'énamide	106
III.3. Transformation de la fonction ester	107
III.3.1. Saponification de l'ester	107
III.3.2. Transformation de l'acide carboxylique en méthyl cétone	107
III.3.3. Synthèse de l'amide de Weinreb.....	108
<i>III.3.3.1. Au départ de l'acide carboxylique</i>	<i>108</i>
<i>III.3.3.2. Au départ de l'ester.....</i>	<i>109</i>
III.3.3.2.a) Avec du n-butyllithium	109
III.3.3.2.b) Avec du bromure de méthylmagnésium	109
III.3.4. Transformation de l'amide de Weinreb en méthyl cétone	110
III.4. Transformation de la chaîne latérale méthyl cétone en groupement isobutyle	111
III.4.1. Introduction de la chaîne latérale carbonée par réaction de Wittig	111
III.4.2. Obtention de la chaîne latérale isobutyle par hydrogénation.....	111
IV. Conclusion et récapitulatif	112
CONCLUSION	113
PERSPECTIVES.....	115
CHAPITRE 2 – ETUDE DE LA SPIROCYCLISATION DE CETO-YNAMIDES	119
PARTIE A : SPIROCYCLISATION DE CETO-YNAMIDES EN MILIEU BASIQUE.....	119
I. Introduction.....	119
II. Travaux antérieur de l'équipe.....	120
II.1. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques en présence de TBAF	120
II.2. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques en présence de tBuOK	121
II.3. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques en présence de Triton B.....	122
III. Réactivité de céto-sulfonylnamides en conditions basiques	123
III.1. Objectifs.....	123
III.2. Synthèse des céto-ynamides de départ	123
III.3. Spirocyclisation en conditions basiques au départ des céto-ynamides	125
III.3.1. Premières tentatives de spirocyclisation	125
III.3.2. Criblage de bases	125
III.3.3. Conditions optimales de spirocyclisation de céto-ynamides en milieu basique.....	127
III.4. Etude des limites de la réaction	128
III.4.1. Variation de la cycloalcanone.....	128
<i>III.4.1.1. Synthèse des céto-sulfonamides issus de cycloalcanones.....</i>	<i>128</i>
<i>III.4.1.2. Synthèse des céto-sulfonylnamides par couplage catalysé au cuivre.....</i>	<i>130</i>
<i>III.4.1.3. Spirocyclisation en présence de Triton B au départ des céto-sulfonamides.....</i>	<i>132</i>
III.4.2. Variation de la longueur du bras espaceur.....	135
<i>III.4.2.1. Synthèse du céto-sulfonamide.....</i>	<i>135</i>
<i>III.4.2.2. Synthèse du céto-sulfonylnamide</i>	<i>136</i>
<i>III.4.2.3. Spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques.....</i>	<i>136</i>
III.4.3. Variation du substituant de l'ynamide.....	137
<i>III.4.3.1. Synthèse des précurseurs alcynes</i>	<i>137</i>

III.4.3.2. Bromation des alcynes vrais	139
III.4.3.3. Synthèse des céto-ynamides par couplage cuprocatalysé	141
III.4.3.4. Spirocyclisation des céto-ynamides substitués avec le Triton B	143
III.5. Etude du mécanisme de la spirocyclisation	146
III.5.1. Mécanisme probable de la spirocyclisation de céto-ynamides	146
III.5.2. Spirocyclisation dans le cas des ynamides substitués par des groupements électroattracteurs	146
III.5.3. Spirocyclisation dans le cas des ynamides non substitués	148
III.5.4. Spirocyclisation dans le cas des ynamides substitués par des groupements électroniquement enrichis et encombrés	150
III.5.5. Calculs théoriques DFT	151
PARTIE B : SPIROCYCLISATION DE CETO-YNAMIDES EN MILIEU DISPERSE AQUEUX	153
I. Introduction	153
II. Travaux de Bruce H. Lipshutz	155
III. Développement d'une méthode de spirocyclisation en milieu micellaire aqueux	156
III.1. Objectifs	156
III.2. Criblage de tensioactifs	157
III.3. Optimisation de la réaction de spirocyclisation en conditions micellaires	159
III.4. Conditions optimales pour la réaction de spirocyclisation en milieu micellaire aqueux	161
IV. Saponification du spiro-énamide ester	162
IV.1. Objectif	162
IV.2. Premières tentatives de saponification en conditions organiques classiques	162
IV.3. Tentative de saponification de l'ester en milieu micellaire aqueux	163
IV.4. Conclusion	164
V. Etudes physico-chimiques du milieu micellaire aqueux	164
V.1. Diffusion dynamique de lumière	165
V.1.1. Principe de l'analyse de diffusion dynamique de lumière	165
V.1.2. Analyses de diffusion dynamique de lumière	166
V.2. Cryo-microscopie électronique en transmission	169
V.3. Conclusion	171
CONCLUSION	172
PERSPECTIVES	173
CHAPITRE 3 – REACTIONS EN CASCADE ASSISTEES PAR DES ENAMIDES TERTIAIRES	175
I. Introduction bibliographique	175
I.1. Généralités – Les énamides	175
I.2. Réactivité des énamides tertiaires	177
I.2.1. Réactions d'addition nucléophile de l'énamide	177
I.2.1.1. Sur un époxyde	177
I.2.1.2. Sur un composé carbonylé	179
I.2.1.3. Sur une imine	183
I.2.1.4. Sur un N-acyl-iminium	184
I.2.1.5. Sur un oxycarbénium	186
I.2.1.6. Sur un nitrilium	187
I.2.2. Réactions de cycloisomérisation	189
I.2.3. Réactions péricycliques	191
I.2.3.1. Réaction de Povarov – Cycloaddition [4+2]	191
I.2.3.2. Cycloaddition [2+2]	193

I.2.3.3. réarrangement de Wittig [2,3]	196
I.2.3.4. Réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3]	198
I.2.3.5. Transformation électrocyclique 6 π	199
II. Réactivité énamidique par activation avec un acide de Lewis	200
II.1. Objectifs	200
II.2. Premières tentatives de fonctionnalisation de l'énamide	200
II.2.1. Fonctionnalisation du carbone β de l'énamide	200
II.2.1.1. Objectif	200
II.2.1.2. Avec un chlorure d'acyle	201
II.2.1.3. Avec un N-acyl-iminium	201
II.2.2. Fonctionnalisation du carbone α de l'énamide	202
II.2.2.1. Objectif	202
II.2.2.2. Avec un allylsilane	202
III. Développement d'une cascade réactionnelle par réactivité énamidique	203
III.1. Optimisation de la réaction	203
III.1.1. Criblage d'acides	203
III.1.2. Optimisation de la formation de l'adduit tétracyclique avec ZrCl ₄	205
III.1.3. Optimisation de la formation de l'adduit pentacyclique avec TiCl ₄	206
III.2. Etude des limites de la réaction	208
III.2.1. Variation de la cycloalcanone	208
III.2.2. Variation du substituant de l'énamide	210
III.2.2.1. Synthèse des spiro-énamides substitués	210
III.2.2.2. Cyclisation des spiro-énamides	212
IV. Etude du mécanisme de la cyclisation	215
IV.1. Étude mécanistique de formation de l'adduit tétracyclique	215
IV.1.1. Travaux de la littérature	215
IV.1.2. Mécanisme supposé de cyclisation	215
IV.2. Étude mécanistique de formation de l'adduit pentacyclique	217
IV.2.1. Travaux de la littérature	217
IV.2.2. Mécanisme supposé de polycyclisation	218
IV.3. Détermination de la stéréochimie des centres asymétriques de l'adduit pentacyclique	219
CONCLUSION	224
PERSPECTIVES	224
CONCLUSION GENERALE	227
COMMUNICATIONS ET PRESENTATIONS	233
EXPERIMENTAL PART	235
General remarks	235
Synthesis of N,N-dimethylhydrazone	237
General procedure:	237
Synthesis of N-tosylaziridine 120	241
Synthesis of sulfamidate 121	242
Synthesis of keto-sulfonamide	244
General procedure for alkylation of hydrazone:	244
Procedure for the higher homologue of the sulfonamide:	249
Procedure for alkylation of amide:	250

Preparation of acetylenic precursors	253
Procedure for alcohol coupling reaction:	253
General procedure for amine coupling reaction:	253
General procedure for alkynylation of aldehyde:	254
General procedure for Sonogashira coupling:	256
General procedure for deprotection with TBAF:	258
General procedure for oxidation with MnO ₂ :	263
General procedure for the conversion of aldehyde to alkyne:	265
Bromination of acetylenic compound catalyzed with AgNO₃	267
General procedure:	267
Synthesis of keto-sulfonylamine catalyzed by CuSO₄·5H₂O	277
General procedure:	277
Synthesis of spiro-enamide	296
General procedure for sulfonylamine deprotection using TBAF (procedure A):	296
General procedure for one-pot spiro-cyclization (Procedures B-E):	296
General procedure for one-pot spiro-cyclization without copper (Procedure F):	297
General procedure for spirocyclisation in basic media (Procedures G-I)	297
Isomerization of spiro-enamide	327
General procedure:	327
Products resulting from 5-membered-ring opening	329
Reduction of spiro-enamide	331
General procedure:	331
Synthesis of spiro-enamide in aqueous media	332
General procedure for spirocyclisation of keto-sulfonylamine:	332
General procedure for saponification of spiro-enamide:	332
Synthesis of Elacomine core	334
Procedure for enamide reduction	334
Procedure for the synthesis of Weinreb Amide	334
Procedure for synthesis of methyl ketone	335
Synthesis of polycyclic structures from keto-spiro-enamide	337
General procedure for the synthesis of tetracyclic fused ring systems	337
General procedure for the synthesis of pentacyclic fused ring systems	344
INDEX OF COMPOUNDS	353

Abréviations

% mol : pourcentage molaire
°C : degrés Celsius
4-PPy : 4-pyrrolidinopyridine
Å : Ångström
Ac : acétyle
AL : acide de Lewis
aq : aqueux
atm : atmosphere
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bt : benzotriazole
BTAC : chlorure de benzyltriméthylammonium
cat. : catalyseur
CBz : carboxybenzoyle
c-Hex : cyclohexyle
CMC : concentration micellaire critique
conc. : concentration
cryo-MET : cryo-microscopie électronique en transmission
CTAB : bromure de cetyltriméthylammonium
CTAOH : hydroxyde de cetyltriméthylammonium
dba : dibenzylidèneacétone
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DCE : 1,2-dichloroéthane
DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT : Density Functional Theory
dig: digonal
DLS : Diffusion dynamique de lumière (de l'anglais *Dynamic Light Scattering*)
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMEDA : *N,N'*-diméthyléthylènediamine)
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMI : 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
DMSO : diméthylsulfoxyde
dr : rapport diastéréoisomérique
E⁺ : électrophile
EDC.HCl : chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide
ee : excès énantiomérique
éq. : équivalent(s)
et coll. : et collaborateurs
Et : éthyle
GEA : groupement(s) électroattracteur(s)
GED : groupement(s) électrodonneur(s)
GP : groupement(s) protecteur(s)
h : heure(s)
HMPA : hexaméthylphosphoramide

HS : hydrogénosulfate
iPr : isopropyle
kcal.mol⁻¹ : kilocalories par moles
KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium, hexaméthylidisilazane de potassium
LDA : diisopropylamidure de lithium
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium, hexaméthylidisilazane de lithium
M : molaire
Me : méthyle
min : minute(s)
mM : millimolaire
Ms : mésyle, méthane sulfonyle
NBS : *N*-bromosuccinimide
nBu : *n*-butyle
NIS : *N*-iodosuccinimide
nm : nanomètre(s)
NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
nPr : *n*-propyl
Ns : nosyle, nitrobenzène sulfonyle
Nu : nucléophile
Pd/C : palladium sur charbon
PEG : polyéthylène glycol
Ph : phényle
PMB : paraméthoxybenzyle
PMP : para-méthoxyphényle
PTS : sébacate de polyoxéthanol α -tocophéryl
pTsOH : acide paratoluène sulfonique
RMN : résonance magnétique nucléaire
RMN 2D : RMN en deux dimensions
RX : rayons X
SDS : dodécylsulfate de sodium
T.M. : tamis moléculaire
ta : température ambiante
TBA : tétrabutylammonium
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBATB : tribromure de tétrabutylammonium
TBDPS : tert-butylidiphénylsilyle
TBS : TBDMS, *tert*-butyldiméthylsilyle
tBu : *tert*-butyle
Tf : triflate, trifluorométhane sulfonate
TFA : acide trifluoroacétique
thermo. : thermodynamique
THF : tétrahydrofurane
TIPS : triisopropylsilyle
TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
TMG : 1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMS : triméthylsilyle
TPGS-750-M : succinate de méthoxypolyéthylène glycol α -tocophéryl
trig: trigonal
Triton B : hydroxyde de tétrabutylammonium
Ts : tosyl, toluène sulfonyle
 ΔH : variation d'enthalpie

Introduction générale

L'exploration de l'environnement terrestre et marin a permis aux scientifiques de découvrir de nombreuses substances bioactives. De sources animales, végétales ou fongiques, ces composés sont d'un grand intérêt dans le domaine de la chimie médicinale.

Ces composés bioactifs présentent des architectures moléculaires complexes d'une grande diversité. Cependant, l'exploitation des ressources naturelles terrestres et marines ne permet pas toujours aux scientifiques d'avoir suffisamment de matière pour étudier les profits pharmacologiques des composés d'intérêt. C'est pourquoi la synthèse de produits naturels concentre l'attention et les efforts de nombreux chimistes depuis plusieurs dizaines d'années.

En effet, ces molécules complexes représentent un défi lancé par la nature aux chimistes synthétiques. Leur tâche principale est de développer de nouvelles stratégies de synthèse et de les appliquer à la synthèse de ces substances naturelles à une plus grande échelle.¹

Au sein des composés naturels bioactifs, le motif polycyclique spiranique comportant au moins un atome d'azote est largement représenté. Effectivement, les composés aza-spirocycliques sont considérablement employés en tant qu'agent thérapeutiques ou pour la conception de nouveaux médicaments du fait de leur structure tridimensionnelle inhérente.²

Le centre quaternaire qui relie les deux cycles confère à ces molécules une conformation tridimensionnelle rigide et restreinte qui améliore notablement ses propriétés par comparaison avec une structure plane.³ En particulier, les interactions avec la protéine cible sont largement modifiés.

Parmi les différentes méthodes de synthèse recensées, les réactions de cycloisomérisations sont un moyen efficace pour la formation du centre spiranique tout en conjuguant une économie d'atomes notable.

C'est pourquoi, au sein de notre groupe, nous nous intéressons particulièrement à la réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques vis-à-vis d'acides, de bases ou de métaux dans le but de concevoir de nouvelles méthodologies de synthèse donnant accès à ses structures moléculaires d'intérêt thérapeutique.

Plus récemment, notre groupe s'est intéressé à la réactivité de céto-ynamides afin d'accéder aux motifs aza-spirocycliques.

Dans ce contexte, nous nous sommes appliqués à développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour l'obtention du squelette aza-spiranique.

¹ Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *475*, 183-188.

² Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673-3682.

³ Smith, L. K.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9907-9933.

Dans la première partie de ces travaux, nous nous sommes concentrés sur le développement d'une méthodologie permettant d'accéder directement à des composés spirocycliques au départ de céto-sulfonamides *via* des ynamides activés.

Nous avons, par cette occasion, mis à profit cette réaction de spirocyclisation pour la synthèse d'une sous structure de produit naturel.

Nous avons ensuite porté nos recherches sur le développement d'une méthode de spirocyclisation plus versatile au départ de céto-sulfonynylamides ne portant pas de groupements activés. La cyclisation du céto-ynamide par une base de type ammonium nous a permis d'obtenir les aza-spirocycles désirés.

Cette réaction de spirocyclisation a également été étudiée en milieu dispersé aqueux. Pour ce faire, un nano-réacteur (assemblage de micelles) a été mis au point pour réaliser la spirocyclisation dans l'eau dans le cœur hydrophobe de ces micelles.

Enfin, dans la dernière partie, nous avons focalisé nos efforts sur l'étude de la réactivité de spiro-énamides tertiaires vis-à-vis d'acides de Lewis. La réactivité particulière de nos composés a conduit à la formation de dérivés polycycliques originaux de manière fortement régio- et diastéréosélective.

Les résultats sont présentés en trois chapitres, divisés en plusieurs parties :

- **Chapitre 1** : Développement d'une réaction de spirocyclisation *via* des céto-ynamides activés
 - o **Partie A** : Réaction de spirocyclisation *via* des céto-ynamides activés
 - o **Partie B** : Synthèse d'une sous-structure de l'Élacomine
- **Chapitre 2** : Etude de la spirocyclisation de céto-ynamides
 - o **Partie A** : Spirocyclisation de céto-ynamides en milieu basique
 - o **Partie B** : Spirocyclisation de céto-ynamides en milieu dispersé aqueux
- **Chapitre 3** : Réactions en cascade assistées par des énammes tertiaires

Chapitre 1 – Développement d'une réaction de spirocyclisation *via* des céto-ynamides activés

Partie A : Réaction de spirocyclisation *via* des céto-ynamides activés

I. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. GENERALITES – LES YNAMIDES

Les ynamines sont caractérisées par une liaison entre un atome d'azote et un atome de carbone hybridé *sp*, ce sont ainsi des alcynes substitués par des amines. Les ynamines représentent une classe de composé présentant une haute réactivité du fait de la polarisation de la triple liaison due à la délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote.

La première tentative de synthèse de ces composés a été réalisée par Bode⁴ il y a plus de 125 ans, cependant la première caractérisation de ces ynamines n'a été réalisée que 66 ans après leur découverte, par Zaugg en 1958.⁵ Cette découverte fortuite résulte d'une tentative d'alkylation de phénothiazine **1** par du bromure de propargyle en présence d'une base forte : l'hydrure de sodium. La réaction censée conduire au dérivé *N*-propargyl **3** s'avère en fait mener à un second composé non attendu **2**, une ynamine, avec un rendement de 70% (**Schéma 1**). Cette ynamine a pu être caractérisée par infrarouge dans un premier temps puis par hydrogénation et hydrolyse dans un second temps.

⁴ Bode, J. J. *Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 267, 268-299.

⁵ Zaugg, H. E.; Swett, L. R.; Stone, G. R. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1389-1390.

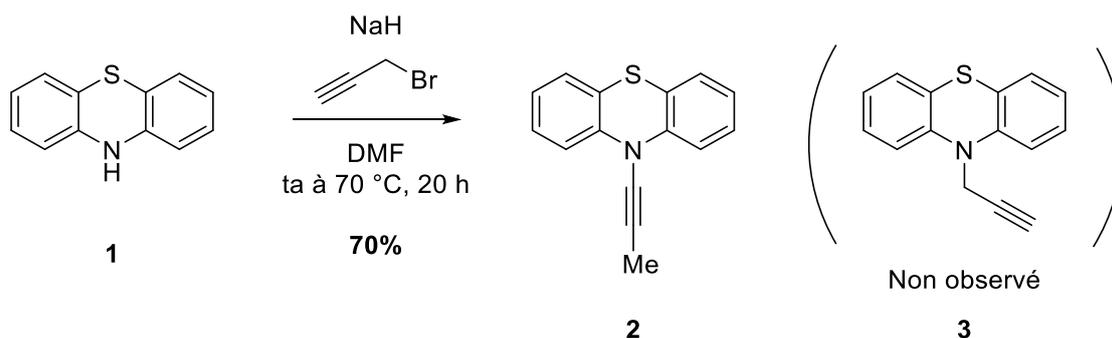


Schéma 1. Première tentative de synthèse d'ynamine par Bode

Ce ne fut que plus tard en 1963, que Viehe développa une synthèse efficace d'ynamine⁶ par traitement de 2-chloro-2-fluorovinylbenzène **4** par du diéthylamidure de lithium afin de former l'ynamine **5** avec un bon rendement de 86% (**Schéma 2**).

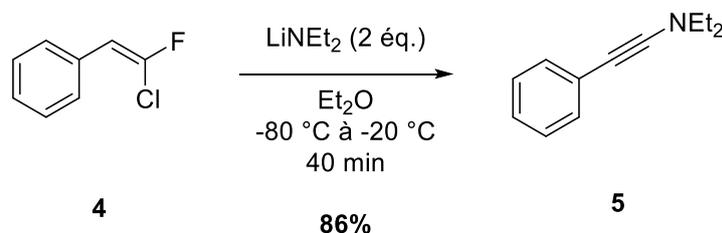


Schéma 2. Synthèse efficace d'ynamine par Viehe

Pendant l'instabilité des ynamines due à la forte polarisation de la triple liaison explique le peu d'intérêt porté à ces composés pendant les années suivant leur découverte. De ce fait, la délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote dans la triple liaison permet d'écrire une forme mésomère entre l'ynamine et le cétène iminium (**Schéma 3**).

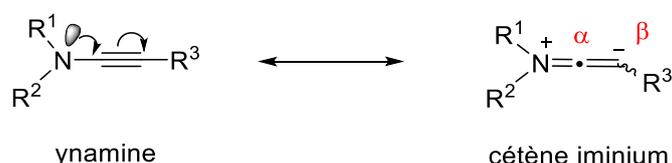


Schéma 3. Forme mésomère ynamine – cétène iminium

L'existence de cette forme mésomère permet de mettre en évidence un carbone nucléophile (en position β) et un carbone électrophile (en position α) expliquant ainsi pourquoi les ynamines sont très sensibles vis-à-vis de l'hydrolyse, conduisant à la formation d'un amide (**Schéma 4**).

⁶ Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 477.

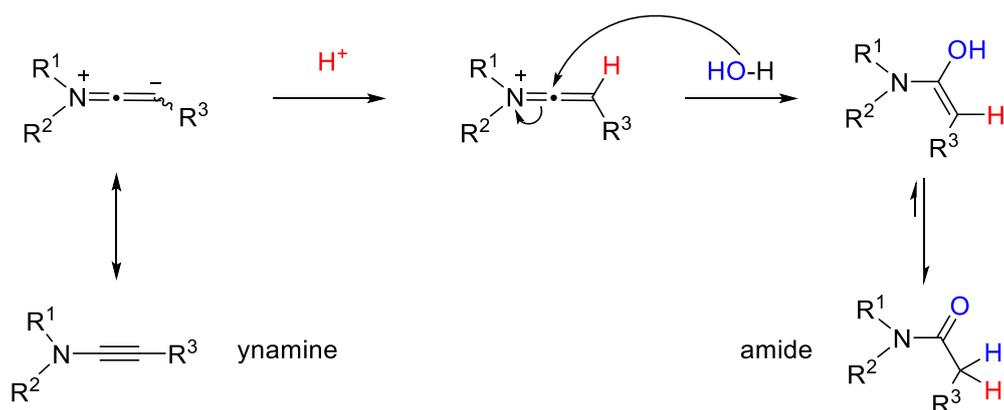


Schéma 4. Mécanisme d'hydrolyse d'une ynamine conduisant à un amide

Malgré les travaux pionniers de Viehe⁷ et Ficini⁸ dans ce domaine, la forte propension des ynamines à s'hydrolyser, et la difficulté à isoler ces composés rendent l'utilisation des ynamines très difficile en synthèse organique et ce malgré le fort potentiel qu'offrent ces molécules.

La solution apportée pour améliorer la stabilité des ynamines fut de diminuer la densité électronique de la triple liaison en substituant l'atome d'azote par un groupement électroattracteur. Ces ynamines substituées par un groupement électroattracteur furent alors appelées « ynamines électro-déficientes » ou plus communément « ynamides ». Ainsi, la paire non liante de l'atome d'azote se trouve délocalisée non seulement dans la triple liaison mais aussi dans le groupement électroattracteur ; conférant davantage de stabilité à l'espèce tout en maintenant sa réactivité.

En 1996, Feldman *et coll.* ont introduit pour la première fois un groupement électroattracteur, à savoir un groupement tosyle, sur l'atome d'azote.⁹ Bien que leur but initial n'était pas d'obtenir des ynamides, les auteurs ont ainsi démontré qu'il était possible d'isoler et de caractériser ces composés ynamides **7** et **9** avec des rendements modestes à partir des sulfonamides respectifs **6** et **8** par réaction en présence d'une base forte et d'un réactif à l'iode hypervalent (**Schéma 5**).

⁷ Viehe, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 767-778.

⁸ Ficini, J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1449-1486.

⁹ Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknecht, K.; Bohnstedt, A. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440-5452.

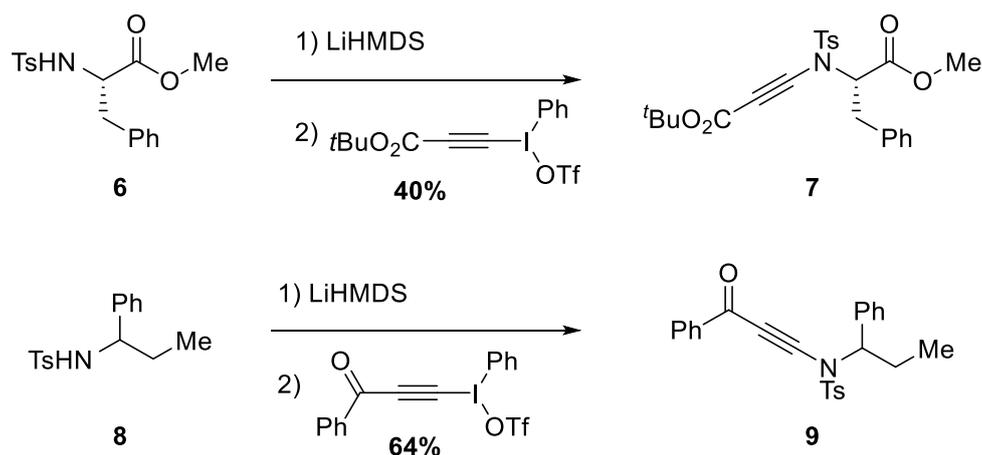


Schéma 5. Synthèse d'ynamide réalisée par Feldman *et coll.*

Il fallut tout de même attendre les années 90 pour observer un regain d'intérêt pour cette classe de composés. De nombreuses synthèses ont ainsi vu le jour au cours de ces dernières années utilisant des stratégies diverses et variées.

Les ynamides sont une classe de composés intéressante en raison de leur réactivité unique et particulière. Grâce à la large gamme de méthodes de synthèse développées pour accéder à ces motifs structuraux, les ynamides sont devenus un outil très utile en synthèse organique permettant l'accès à des structures moléculaires de plus en plus complexes.^{10, 11, 12, 13}

Différentes voies de synthèses d'ynamides ont été développées, celles-ci peuvent être classées en quatre catégories (**Schéma 6**) :

- des réactions d'isomérisations ;
- des réactions d'éliminations ;
- des réactions faisant intervenir l'iode hypervalent ;
- des réactions de couplage croisé avec des métaux.

¹⁰ DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064-5106.

¹¹ Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560-578.

¹² Evano, G.; Blanchard, N.; Compain, G.; Coste, A.; Demmer, C. S.; Gati, W.; Guissart, C.; Heimburger, J.; Henry, N.; Jouvin, K.; Karthikeyan, G.; Laouiti, A.; Lecomte, M.; Martin-Mingot, A.; Métayer, B.; Michelet, B.; Nitelet, A.; Theunissen, C.; Thibaudeau, S.; Wang, J.; Zarca, M.; Zhang, C. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 574-585.

¹³ Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840-2859.

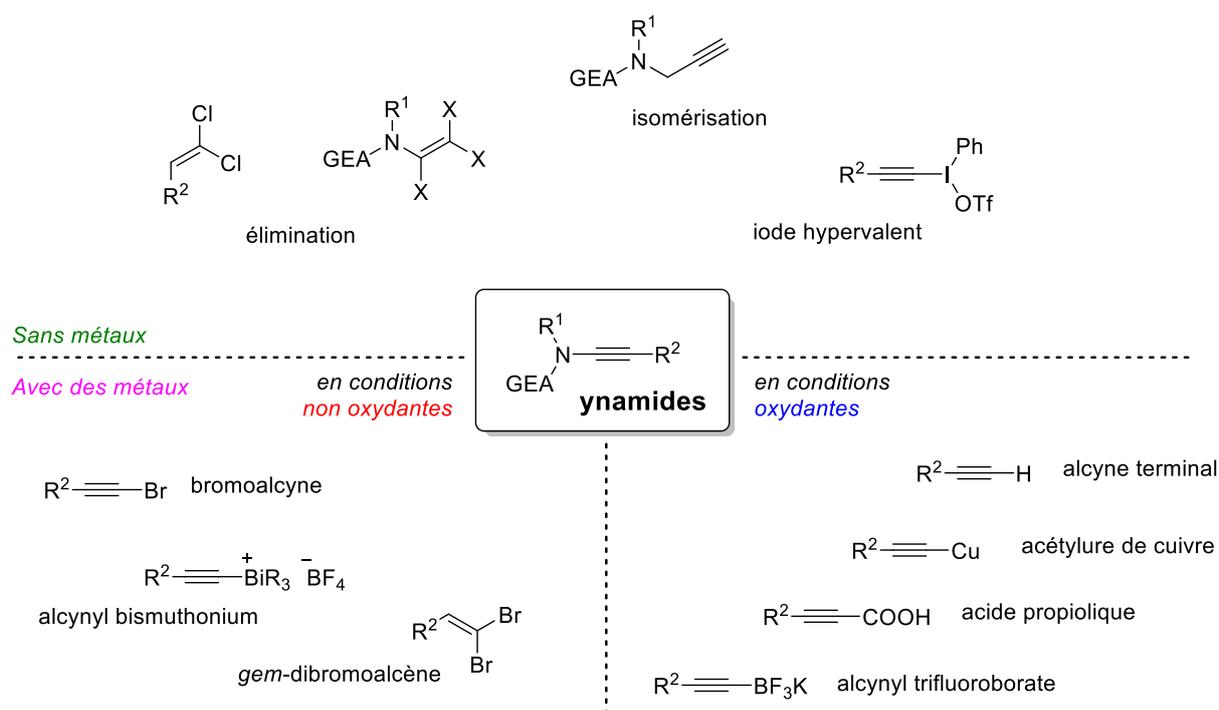


Schéma 6. Méthodes de synthèse d'ynamides

Ces différentes voies de synthèses seront détaillées dans la partie suivante.

I.2. SYNTHÈSE D'YNAMIDES

I.2.1. Par réaction d'isomérisation d'amide propargylique

La première stratégie développée en 1958 par Zaugg *et coll.*⁵ fut reprise par Majumdar *et coll.* en 1994.¹⁴ Une acridone *N*-propargylique **10** est traitée en milieu basique et sous conditions de transfert de phase pour conduire à l'ynamide **11** (**Schéma 7**). En conditions basiques, on peut observer l'élimination du groupement propargylique phényloxy, favorisée par la formation d'un système conjugué entre la double liaison et la triple liaison. L'isomérisation subséquente de ce triène conduit ensuite à l'ynamide.

¹⁴ Majumdar, K. C.; Ghosh, S. K. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 217-231.

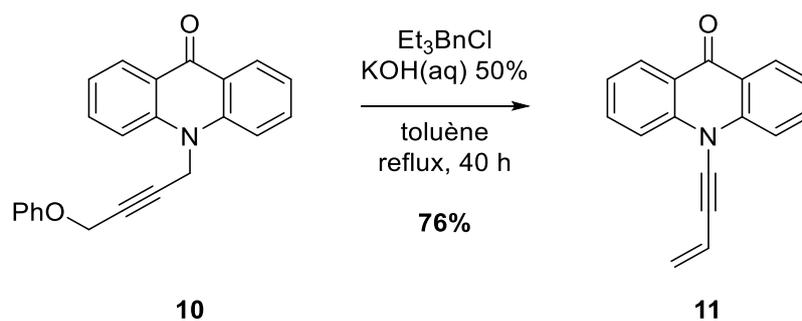


Schéma 7. Synthèse par réaction d'isomérisation d'amide propargylique

Cette stratégie fut ensuite réexaminée en 2002 par Hsung *et coll.*¹⁵ Cependant, au départ d'oxazolidinones *N*-propargyliques **12**, l'isomérisation conduit seulement aux allénamides **13** et non aux ynamides **14** initialement désirés (**Schéma 8**). Dans le cas d'imidazolidinones ou de carbamates, l'ynamide n'est jamais observé, seuls les allénamides correspondants sont obtenus.

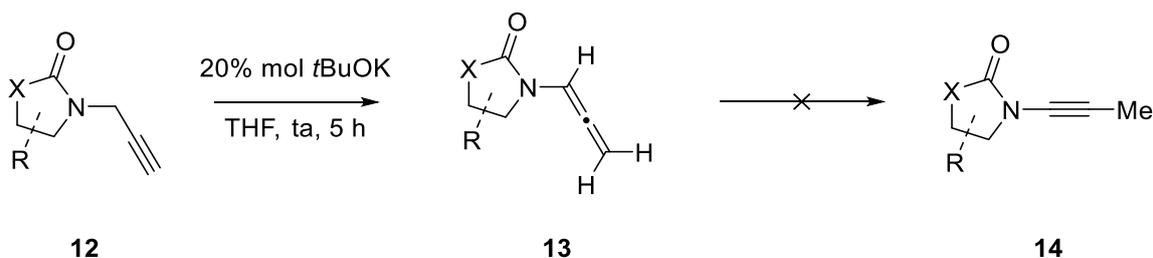


Schéma 8. Isomérisation d'oxazolidinones propargyliques en allénamides

Cependant avec les amides **15**, la réaction d'isomérisation a pu se poursuivre jusqu'à l'ynamide **17**, *via* l'intermédiaire allénamide **16** (**Schéma 9**).

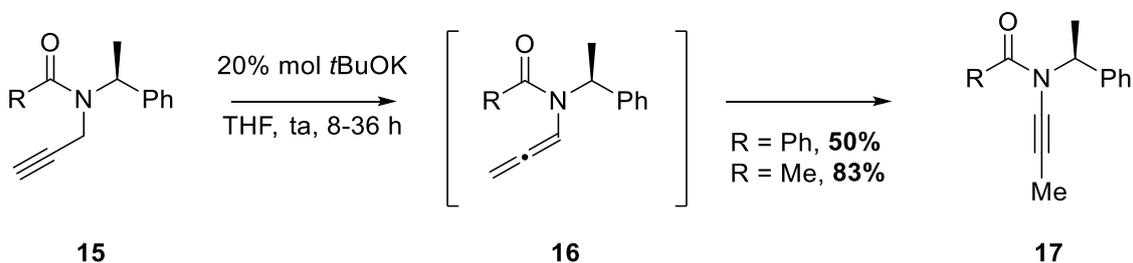


Schéma 9. Isomérisation d'amides en ynamide

¹⁵ Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417-2420.

Une des limitations de cette synthèse d'ynamide provient du fait que cette stratégie est très substrat dépendante en ce qui concerne les rendements obtenus.

I.2.2. Par réaction d'élimination d'énamide

De nombreuses méthodes reposant sur l'élimination d'énamides poly-halogénés sont recensées dans la littérature. Ces stratégies diffèrent cependant par le type d'énamide employé, c'est-à-dire le nombre, la position et la nature des atomes d'halogènes sur la fonction énamide.

I.2.2.1. Élimination d' α -chloroénamide

Les travaux de Viehe¹⁶ en 1972 ont montré qu'il était possible d'obtenir l' α -chloroénamide **19** par réaction du benzacétamide **18** avec un phosgène iminium (**Schéma 10**). Puis un traitement par du *tert*-butylate de potassium conduit à l'yne-urée **20** avec un rendement de 64%.

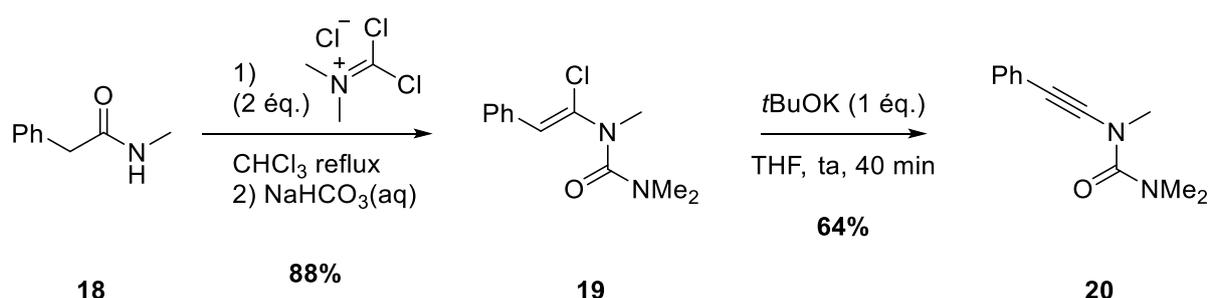


Schéma 10. Élimination d' α -chloroénamide par Viehe *et coll.*

I.2.2.2. Élimination d' α -chloroénamide formé *in situ*

Récemment Zhao *et coll.*¹⁷ ont mis au point une méthode de synthèse d'ynamide par réaction entre un amide **25** (de type sulfonamide ou oxazolidinone) et un *gem*-dichlorure de vinyle **26**, qui est un composé peu onéreux et facilement accessible depuis l'aldéhyde correspondant (**Schéma 11**). La *N*-alcynylation d'azacycles aromatiques tels que les indoles ou les carbazoles peut également être accomplie afin d'obtenir les ynamines correspondantes et cela avec de bons rendements.

¹⁶ Janousek, Z.; Collard, J.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 917-918.

¹⁷ Tu, Y.; Zeng, X.; Wang, H.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 280-283.

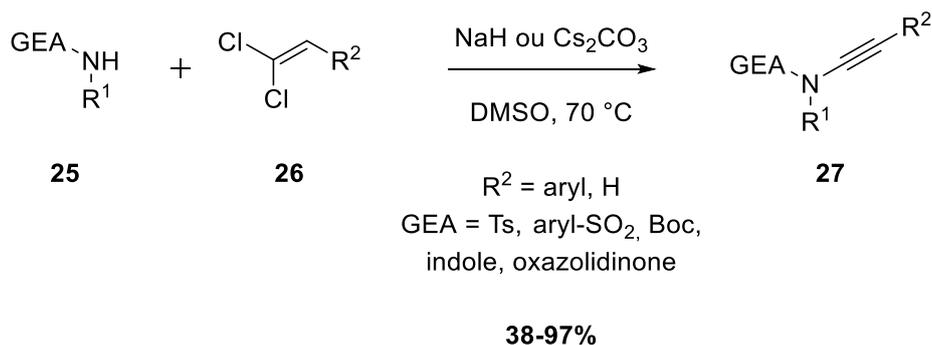


Schéma 11. Élimination d' α -chloroénamide formé *in situ*

1.2.2.3. Élimination de β -bromoénamide

Face aux échecs rencontrés pour la synthèse d'une yne-oxazolidinone par isomérisation, Hsung *et coll.* proposent alors une nouvelle stratégie permettant l'accès à ces composés par bromation d'énamide puis élimination du β -bromoénamide formé.¹⁸

Ainsi, l'énamide **21** est dans un premier temps bromé par l'action du *N*-bromosuccinimide ou du dibrome (**Schéma 12**). Les énamides *E* **22** et *Z* **23** sont alors obtenus en un mélange séparable. En présence de *tert*-butylate de potassium seul l'énamide **23** de géométrie *Z* subit l'élimination pour conduire à l'yné-oxazolidinone **24**.

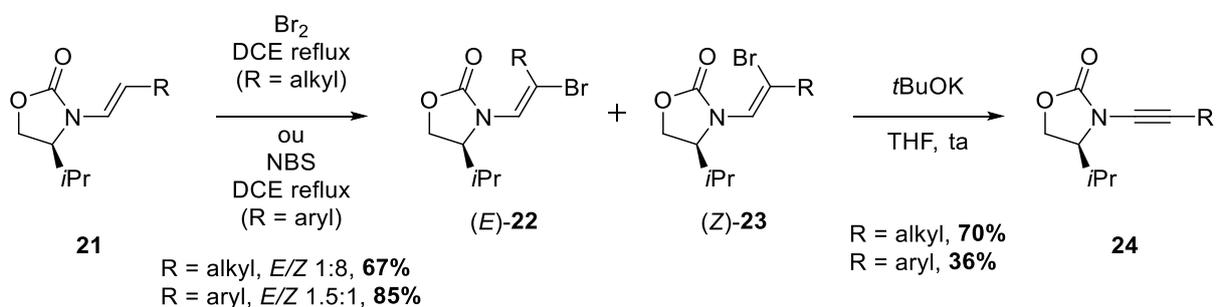


Schéma 12. Élimination de β -bromoénamide

Cette méthode est également valable pour accéder aux yne-urées et ynelactames. Un point négatif de cette stratégie vient de l'étape de bromation. En effet, celle-ci donne accès à un mélange de bromoénamides de configurations *E* et *Z*. Cependant, l'élimination de bromure d'hydrogène ne peut avoir lieu que sur le composé de géométrie *Z*, induisant de ce fait une diminution du rendement.

¹⁸ Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, **57**, 459-466.

1.2.2.4. Élimination de β,β -dichloroénamide

Les ynamides peuvent également être obtenus à partir de β,β -dichloroénamides, eux-mêmes étant obtenus à partir de formamide par diverses méthodes décrites par Ramirez *et coll.*¹⁹ ou Katritzky *et coll.*²⁰

L'accès aux formamides peut se faire selon trois méthodes différentes (**Schéma 13**) :

- alkylation du tosyl formamide ;
- formylation par le formylbenzotriazole ;
- couplage entre le sulfonamide et l'acide formique.

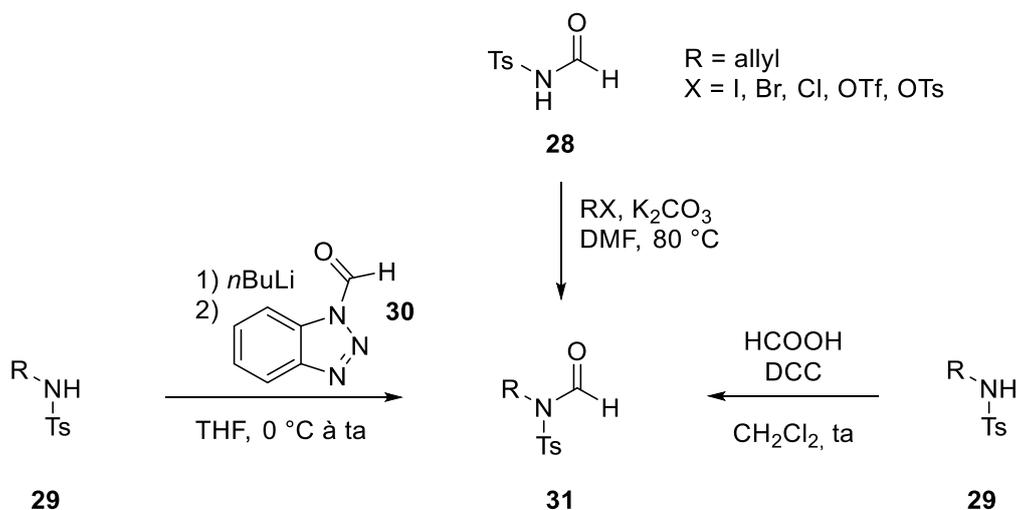


Schéma 13. Méthodes de préparation des formamides

En faisant réagir le formamide **31** en présence de triphénylphosphine et de tétrachlorométhane, Brückner a été en mesure d'obtenir le composé énamide *gem*-dichloré **32** (**Schéma 14**).^{21,22} Puis un traitement avec du *n*-butyllithium permet l'accès aux ynamides **33** correspondants par un mécanisme de déhalogénéation.

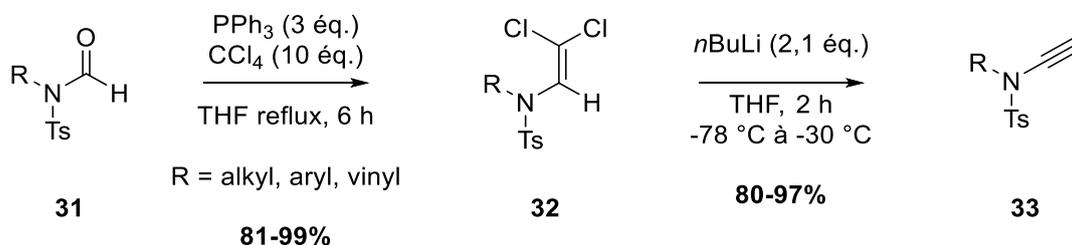


Schéma 14. Élimination de β,β -dichloroénamide par Brückner

¹⁹ Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745-1747.

²⁰ Katritzky, A. R.; Chang, H.-X.; Yang, B. *Synthesis* **1995**, 503-505.

²¹ Brückner, D. *Synlett* **2000**, *10*, 1402-1404.

²² Brückner, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809-3814.

En s'inspirant des travaux bien connus de Corey et Fuchs,²³ Brückner a également tenté de synthétiser un ynamide **36** à partir d'un *gem*-dibromoénamide **35**. Cependant, les rendements de l'étape de déhalogénéation sont faibles et la formation d'un produit secondaire : le sulfonamide **37** est observée (**Schéma 15**).

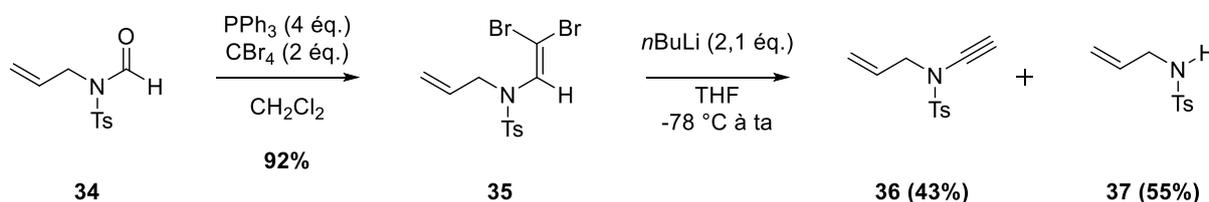


Schéma 15. Élimination de β,β -dibromoénamide par Brückner

Une possible explication de ces résultats peut être donnée par la différence de réactivité entre l'énamide *gem*-dichloré **38** et l'énamide *gem*-dibromé **35** (**Schéma 16**) :

- l'énamide *gem*-dichloré **38** est plus susceptible que l'énamide *gem*-dibromé **35** de subir une déprotonation (l'échange halogène-métal dans le cas du chlore est moins probable) puis une élimination de chlorure de lithium conduit à la formation de la triple liaison **39**. Puis un échange halogène-métal (*i.e.* chlore-lithium) permet alors de générer l'ynamide **36** après hydrolyse ;
- l'énamide *gem*-dibromé **35** est quant à lui plus propice à un échange halogène-métal (*i.e.* lithium-brome) conduisant alors à un dérivé lithié pouvant subir deux éliminations de bromure de lithium compétitives ;
 - o la première élimination envisageable conduit à la rupture de la liaison carbone-azote et il en résulte ainsi la formation du sulfonamide **37** et du bromoacétylène.
 - o la seconde élimination possible génère un carbène qui se réarrange par une migration 1,2 pour conduire à la formation de l'ynamide **36** désiré.

²³ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772.

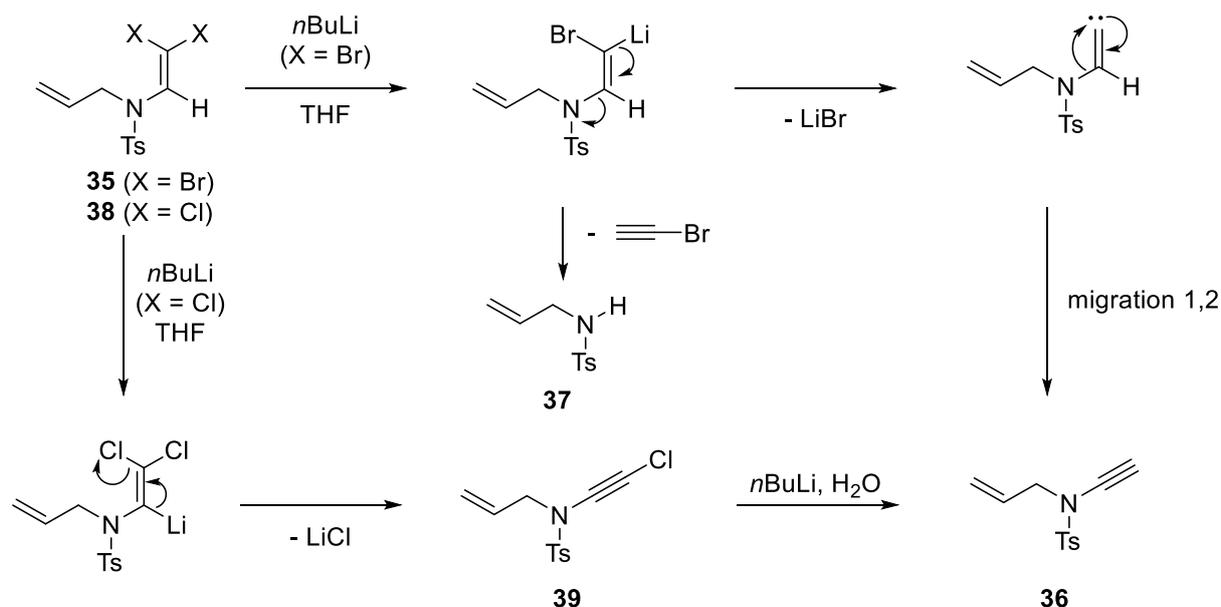


Schéma 16. Réactivité d'énamides *gem*-dihalogénés vis-à-vis de *n*-butyllithium

Ces travaux ont par la suite inspiré d'autres équipes. La possibilité de piéger l'alcynure de lithium généré au cours de la réaction par une espèce électrophile ou la possibilité de procéder à des réactions de couplage croisé ont notamment suscité un grand intérêt pour cette méthodologie.

En 2006, Katritzky *et coll.* proposent ainsi de piéger l'alcynure de lithium avec une espèce électrophile²⁴ afin d'obtenir les ynamides avec des substituants variés alkyl, alcool ou silyl (**Schéma 17**).

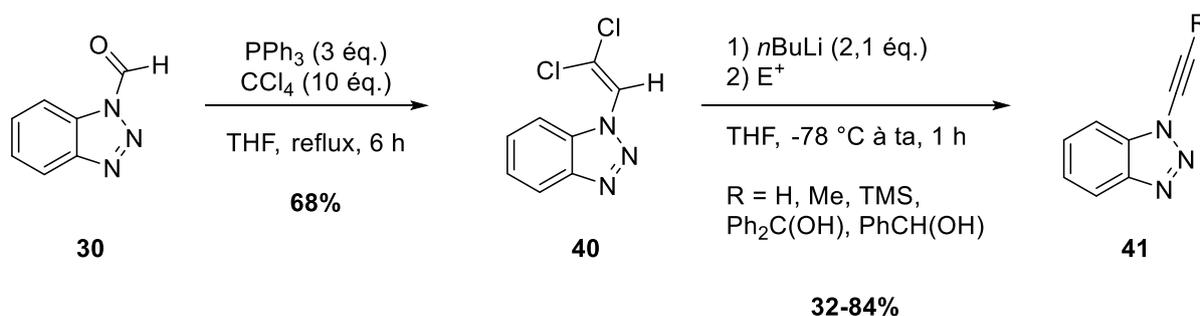
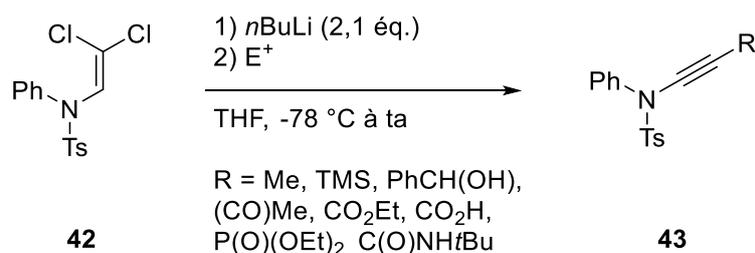


Schéma 17. Piégeage des alcynure de lithium avec un électrophile

En 2007 dans la continuité des travaux précédents, Saá *et coll.* reprennent ainsi l'idée de piéger l'alcynure de lithium avec des espèces électrophiles²⁵ toutefois avec une méthodologie applicable à une plus large gamme de substrats (**Schéma 18**).

²⁴ Katritzky, A. R.; Singh, S. K.; Jiang, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3794-3797.

²⁵ Rodríguez, D; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 12, 1963-1965.



53-96%

Schéma 18. Piégeage des alcynure de lithium avec un électrophile

D'autres travaux également réalisés par l'équipe de Saá en 2004 proposent cette fois-ci d'utiliser du dibromure de zinc²⁶ afin de générer un organozincique **44** pour produire des ynamides substitué **45** par couplage de Negishi (**Schéma 19**).

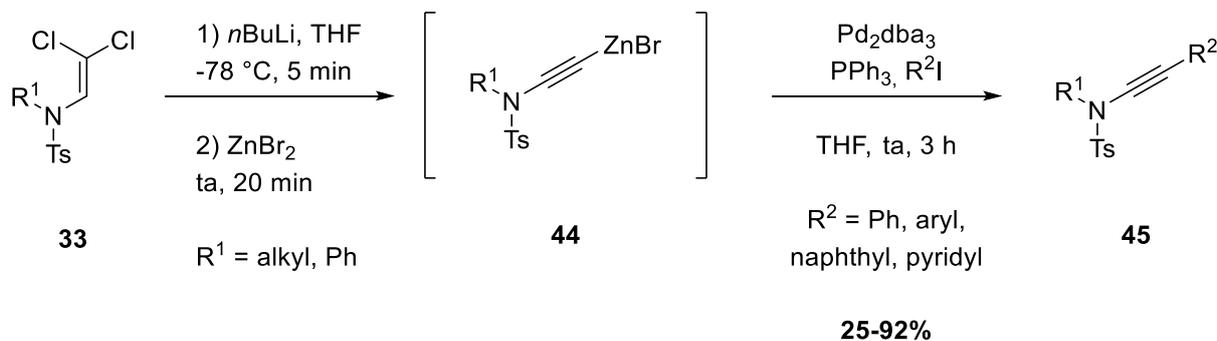


Schéma 19. Piégeage des alcynure de lithium avec du dibromure de zinc

Ils ont ainsi pu obtenir divers ynamides substitués par des groupements aryles ou hétéroaryles avec des rendements modérés pour les groupements électroniquement enrichis et de très bons rendements pour les groupements hétéroaryles appauvris en électrons.

Les travaux de Cossy *et coll.* en 2005 ont également porté sur la fonctionnalisation de l'ynamide²⁷ non pas en piégeant un alcynure de lithium mais en engageant l'énamide *gem*-dichloré dans un couplage de Suzuki-Miyaura, puis en éliminant le dernier atome de chlore restant afin de générer la triple liaison (**Schéma 20**). Le couplage de Suzuki-Miyaura à partir de l'énamide *gem*-dichloré **46** donne ainsi accès à un β -chloroénamide **47** fonctionnalisé par un groupement aryle. Dû à la relation stéréochimique *anti* entre l'atome de chlore et d'hydrogène, l'énamide **47** peut alors subir une élimination E₂ par traitement avec une base en conditions de transfert de phase pour conduire aux ynamides **48** correspondants avec de bons rendements.

²⁶ Rodríguez, D; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2004**, 4, 783-786.

²⁷ Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 6, 905-910.

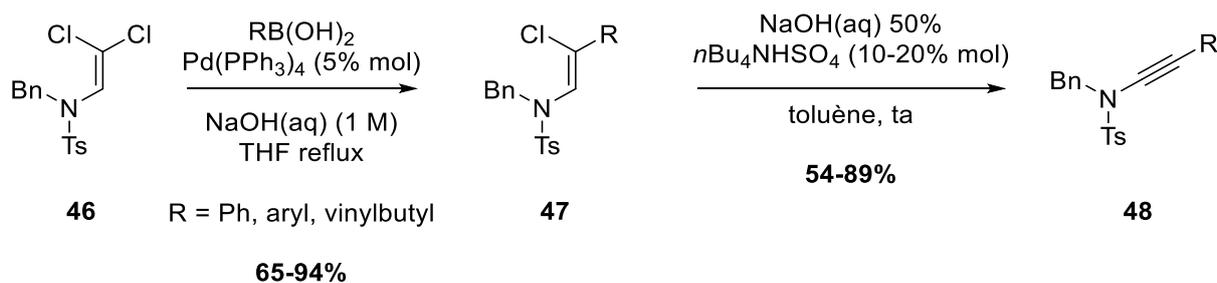


Schéma 20. Fonctionnalisation de l'énamide par couplage de Suzuki-Miyaura

En 2004, Hsung *et coll.* proposent également une stratégie alternative²⁸ pour fonctionnaliser des ynamides terminaux par des groupements aryles au moyen d'un couplage de Sonogashira (**Schéma 21**). Cette méthode permet ainsi l'obtention d'une large gamme d'ynamides **48** substitués avec de bons rendements au départ d'ynesulfonamides ou d'ynexozolidinones.

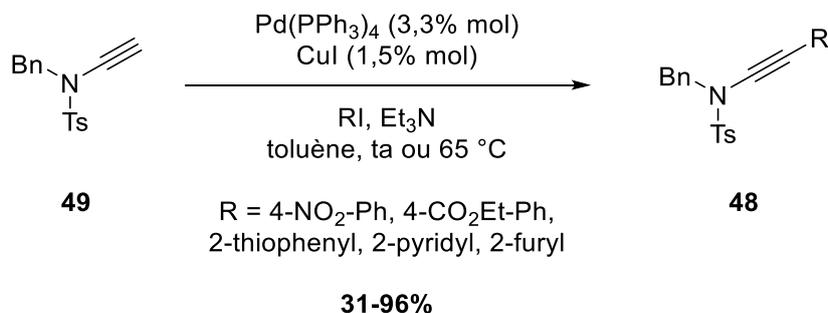


Schéma 21. Fonctionnalisation d'ynamide terminaux par couplage de Sonogashira

1.2.2.5. Élimination d' α,β -dichloroénamide

En 2015, Anderson *et coll.* proposent une nouvelle voie de synthèse d'ynamides à partir de dichloroacétylène²⁹ généré à partir d'un composé peu coûteux, le trichloroéthylène, en conditions basiques (**Schéma 22**).

La première étape consiste à synthétiser l' α,β -dichloroénamide **50** par réaction entre l'amide **25** et le trichloroéthylène en conditions basiques. L'énamide **50** peut ainsi être obtenu à l'échelle du gramme démontrant ainsi la robustesse et la viabilité de cette méthode. Puis un traitement en milieu basique, utilisant le phényllithium ou le *n*-butyllithium permet alors une réaction d'élimination afin de générer un alcynure de lithium pouvant par la suite être fonctionnalisé en présence d'une espèce électrophile et donner accès aux ynamides **27**.

²⁸ Tracey, M. R.; Zhang, Y.; Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2209-2212.

²⁹ Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones, M. W.; Anderson, E. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316-3319.

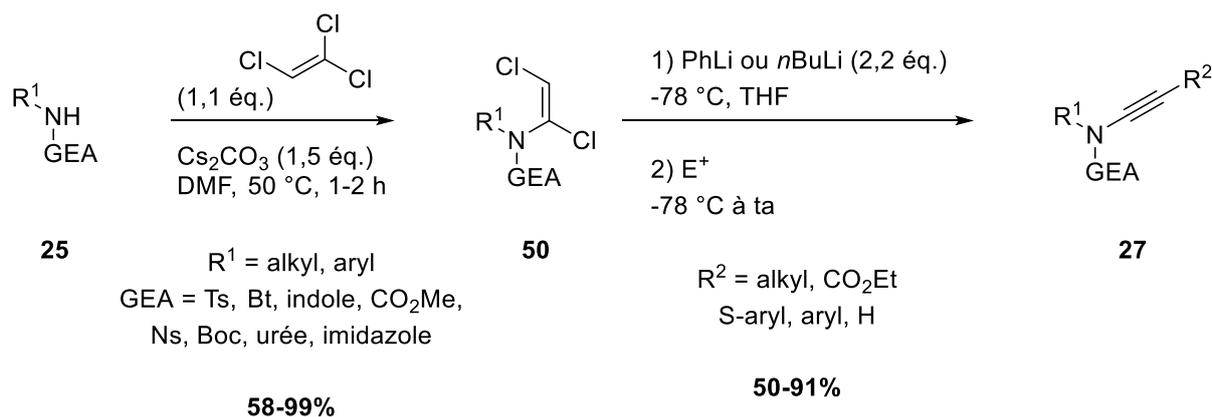


Schéma 22. Élimination d' α,β -dichloroénamide par Anderson *et coll.*

Cette méthode permet ainsi la synthèse d'ynamides avec une grande variété de substrats et de groupements fonctionnels avec de bons rendements. Cependant, l'utilisation de bases comme le phényllithium ou le *n*-butyllithium peut parfois s'avérer incompatible avec certains groupements fonctionnels présents sur le substrat de départ.

I.2.3. Avec des sels d'iodonium

En 1994, Stang *et coll.* décrivent pour la première fois une synthèse d'ynamines en utilisant des composés à l'iode hypervalent³⁰, avec cependant des rendements modérés. Ce n'est toutefois que plus tard, en 1998, que Witulski *et coll.* utilisent cette méthodologie pour la synthèse d'ynamides³¹ (**Schéma 23**).

En traitant un sulfonamide **51** par du *n*-butyllithium ou du KHMDS, un amidure de lithium **52** ou de potassium est alors formé, pouvant s'additionner sur la triple liaison du sel d'iodonium conduisant à la formation d'un carbène **53** qui peut évoluer par migration 1,2 du groupement triméthylsilyl (TMS) vers la formation de l'ynamide **54** protégé par le groupement TMS. Les auteurs montrent également qu'il est possible de déprotéger cet ynamide silylé **54** en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) afin d'obtenir l'ynamide terminal **55** avec de bons rendements.

³⁰ Murch, P.; Williamson, B. L.; Stang, P. J. *Synthesis* **1994**, 1255-1256.

³¹ (a) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489-492. (b) Witulski, B.; Gößmann, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1879-1880. (c) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426-2430. (d) Witulski, B.; Gößmann, M. *Synlett* **2000**, 1793-1797. (e) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández-Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965-1966. (f) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281-3284. (g) Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bergsträßer, U. *Synlett* **2003**, *5*, 708-710.

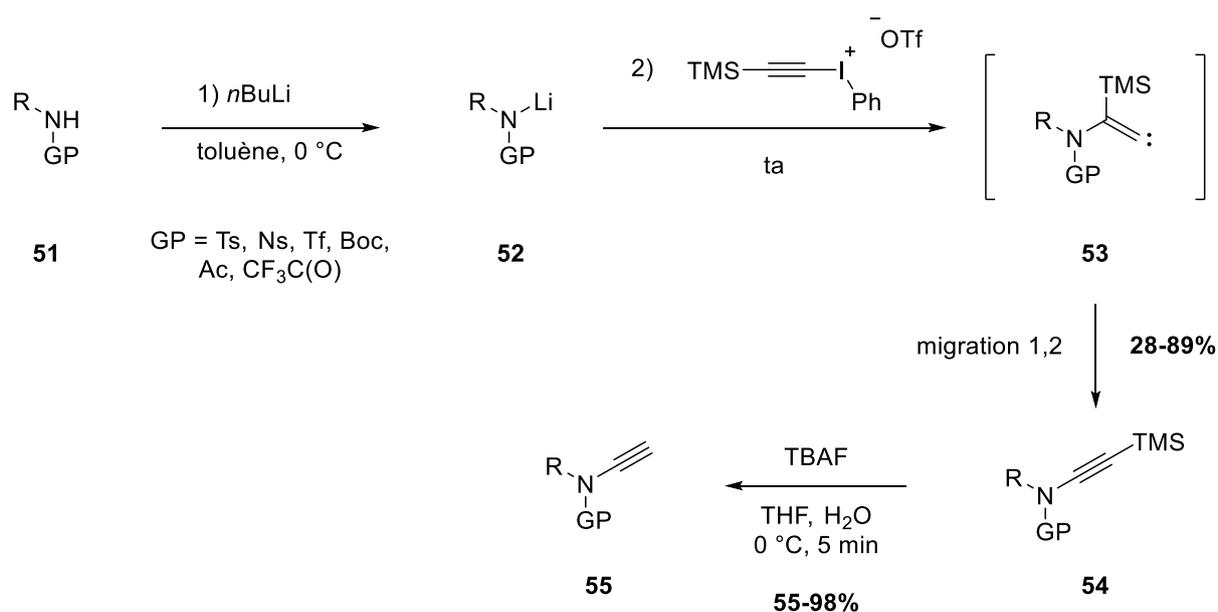


Schéma 23. Synthèse d'ynamides avec des sels d'iodonium par Witulski *et coll.*

Plus tard en 2009, Cossy *et coll.* prouvent que l'emploi d'une base forte tel que le KHMDS n'est pas nécessaire³² et que la simple utilisation de carbonate de césium (Cs₂CO₃) permet de déprotoner le sulfonamide **56** (Schéma 24).

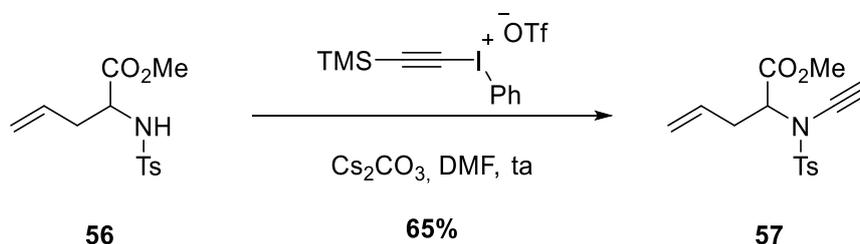


Schéma 24. Synthèse d'ynamide avec des sels d'iodonium

Il pourra toutefois être noté que cette stratégie de synthèse souffre de quelques limitations, notamment de la faible variété de sels d'iodonium disponibles (substitués par un proton, un groupement silylé ou un groupement aryle). La préparation de ces composés à l'iode hypervalent s'avère fastidieuse à grande échelle et constitue un frein à l'emploi de cette méthodologie.

³² Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1809-1832.

I.2.4. Par couplage croisé au cuivre

Au cours de ces dernières années, de nombreuses méthodes de synthèse d'ynamides par couplage croisé au cuivre ont vu le jour. Certaines de ces réactions nécessitent une quantité stœchiométrique de cuivre tandis que pour d'autres une quantité catalytique est suffisante. Elles peuvent s'effectuer en conditions non oxydantes ou en conditions oxydantes, sous atmosphère d'oxygène ou même d'air.

Une des premières équipes à avoir utilisé le cuivre en conditions oxydantes pour obtenir des ynamides fut Balsamo et Domiano en 1985.³³ Les auteurs cherchaient initialement à faire réagir un iodure d'alkyle **58** avec un alcynure de cuivre dérivant du propiolate de *tert*-butyle **59** en conditions oxydantes pour obtenir l'ester propiolique **60** par substitution du dérivé iodé (**Schéma 25**).

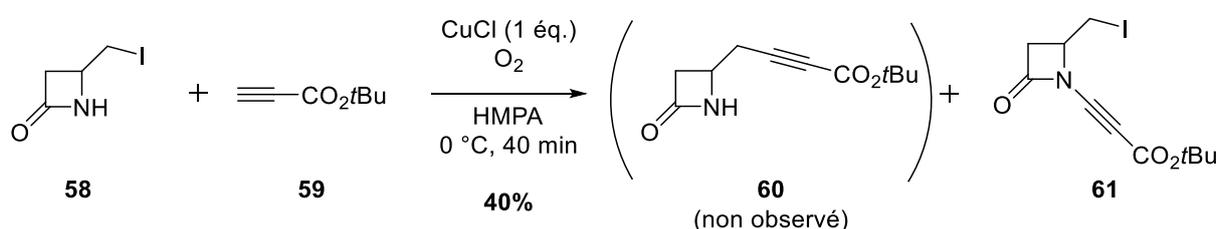


Schéma 25. Tentative de substitution d'un dérivé iodé par un acétylure de cuivre

Cependant l'unique produit de la réaction ne fut pas l'ester propiolique **60** résultant de la substitution de l'iode mais plutôt l'ynamide **61**, résultant du couplage entre le β -lactame **58** et l'acétylure de cuivre.

I.2.4.1. En conditions non oxydantes

I.2.4.1.a) À partir de bromoalcyne

En 2003, inspiré par les *N*-arylations d'amines et amides de Buchwald et Hartwig,³⁴ Hsung *et coll.* publient une nouvelle méthodologie donnant accès aux ynamides par un couplage catalysé au cuivre³⁵ entre un amide **62** et un dérivé d'alcyne **63**. Cette réaction fait ainsi intervenir un catalyseur d'iodure de cuivre(I) ou de cyanure de cuivre(I), un ligand bidentate *N,N'*-diméthyléthylènediamine (DMEDA) et le phosphate de potassium (K_3PO_4) comme base (**Schéma 26**).

³³ Balsamo, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Rossello, A.; P. Domiano *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4141-4144.

³⁴ Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421-7428.

³⁵ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368-2369.

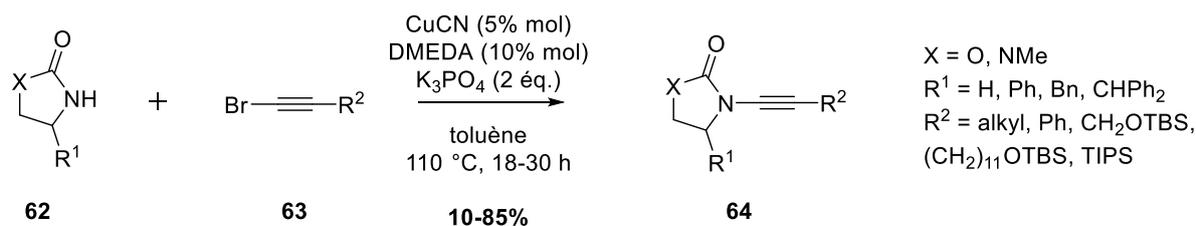


Schéma 26. Synthèse d'ynamide par Hsung *et coll.*

Cette méthode permet l'obtention d'ynamides avec de bons rendements au départ d'oxazolidinones ou de lactames. Nous pouvons toutefois souligner le fait qu'au départ d'urées, de carbamates ou d'imidazolidinones la réaction donne de bien plus faibles rendements. Une explication donnée à ces résultats vient de la différence de pKa des carbamates, lactames et urées. En effet, les urées et carbamates étant moins acides, sont de mauvais partenaires de couplage. Il est également à noter que les carbamates acycliques donnent des rendements plus faibles que leurs homologues cycliques en raison d'une cinétique de réaction plus lente. Toutefois, il est possible d'obtenir l'ynamide correspondant avec un rendement moyen en stoppant la réaction avant totale conversion pour éviter la dégradation de l'ynamide formé.

Les auteurs ont également tenté d'utiliser des bases appropriées au pKa de l'amide, cependant l'utilisation de bases plus fortes telles que le *tert*-butylate de potassium ou de sodium n'a pas permis d'augmenter les rendements.

Un mécanisme similaire à celui postulé par Buchwald pour la *N*-arylation d'amide est également proposé par les auteurs.³⁴ Tout d'abord la coordination de l'azote au cuivre(I) **65** ligandé par la DMEDA aurait lieu, entraînant ainsi une diminution du pKa de l'amide **66**. Cet amide pourrait alors être déprotoné par une base faible telle que le K_3PO_4 et former l'amidure de cuivre(I) **67**. Une addition oxydante du bromoalcyne **68**, faisant passer le complexe de cuivre **69** du degré d'oxydation (I) à (III) a ensuite lieu, puis l'élimination réductrice subséquente conduit au produit de couplage ynamide **70** et régénère le catalyseur de cuivre(I) **65** (**Schéma 27**).

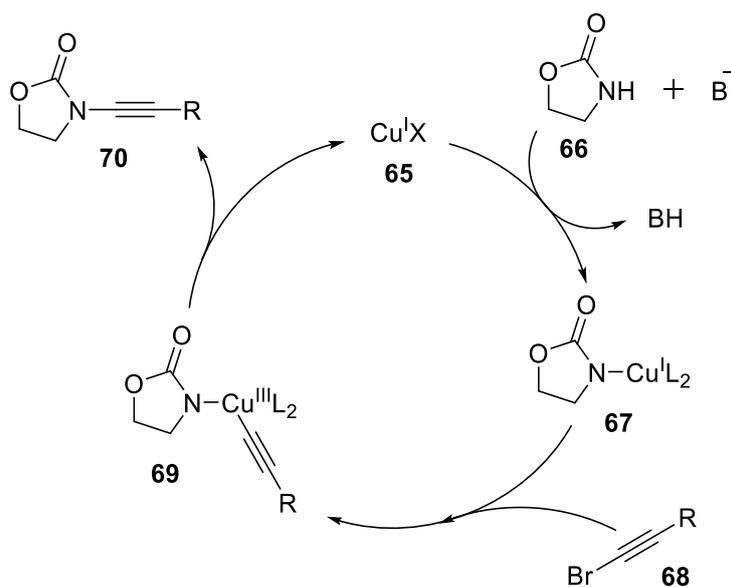


Schéma 27. Mécanisme postulé pour le couplage croisé de Hsung *et coll.*

L'emploi de base comme le K_2CO_3 ou K_3PO_4 permet une déprotonation optimale de l'amide du fait de leur forte basicité dans les solvants aprotiques et malgré leur faible solubilité.

Si l'emploi d'une base forte telle que le KHMDS peut entraîner une déprotonation plus rapide de l'amide **66**, cela entrave la réaction de couplage *via* la formation d'un complexe de cuivre **71** non réactif (**Schéma 28**).

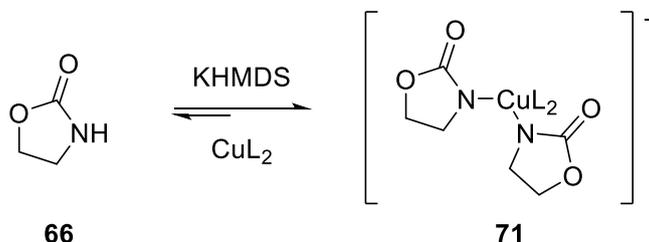


Schéma 28. Formation d'un complexe de cuivre non réactif

La même année, Danheiser *et coll.* publie une stratégie³⁶ permettant l'accès à une vaste gamme d'ynamides (ynea-sulfonamides, ynea-oxazolidinones, ynea-imidazolidinones, yne-carbamates).

Toutefois, comparée aux travaux de Hsung, la méthode de Danheiser nécessite l'emploi d'une quantité stœchiométrique de cuivre(I) et requiert une pré-activation de l'amide **25** par la base pour former l'amidure de cuivre(I) (l'espèce réactive). L'addition du bromoalcyne **63** conduit ensuite à la formation de l'ynamide **27** (**Schéma 29**).

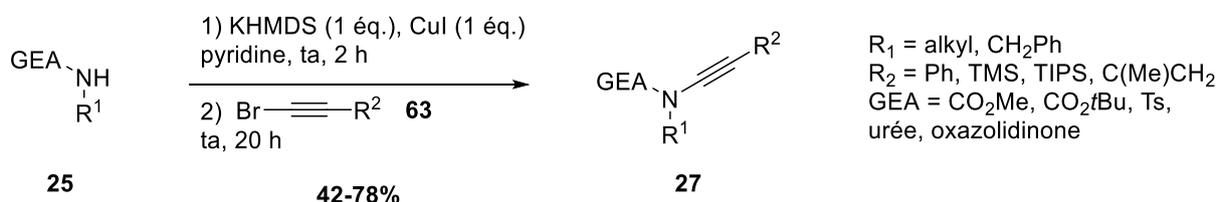


Schéma 29. Synthèse d'ynamide par Danheiser *et coll.*

Bien que l'emploi d'une quantité stœchiométrique de cuivre soit un léger inconvénient à cette méthode, cela permet toutefois d'éviter une réaction secondaire de dimérisation du bromoalcyne. L'utilisation de deux équivalents du bromoalcyne permet également de compenser les pertes en réactifs dû à cette dimérisation.

De plus l'emploi d'un solvant comme la pyridine se révèle plus efficace pour cette réaction d'alcynylation plutôt que le système toluène-ligand diamine employé par Buchwald ou Hsung. L'activation par la température, nécessaire dans le cas d'une quantité catalytique de cuivre s'avère ici inutile puisque qu'avec une quantité stœchiométrique de cuivre, la réaction procède à température ambiante.

³⁶ Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4011-4014.

Ainsi cette méthode donne accès à un large panel d'ynamides avec divers substituants et avec des rendements corrects compris entre 42 et 78%. De plus, la préparation d'ynamides à grande échelle par cette méthode est possible avec de bons rendements également.

Peu après en 2004, Hsung *et coll.* reportent une méthode utilisant des conditions plus douces et moins polluantes.^{37,38,39} En effet, Hsung propose de remplacer le CuCN par du sulfate de cuivre pentahydraté (CuSO₄.5H₂O) et la DMEDA par de la 1,10-phénanthroline. Le chauffage est également réduit de 110 °C à 65 °C (**Schéma 30**).

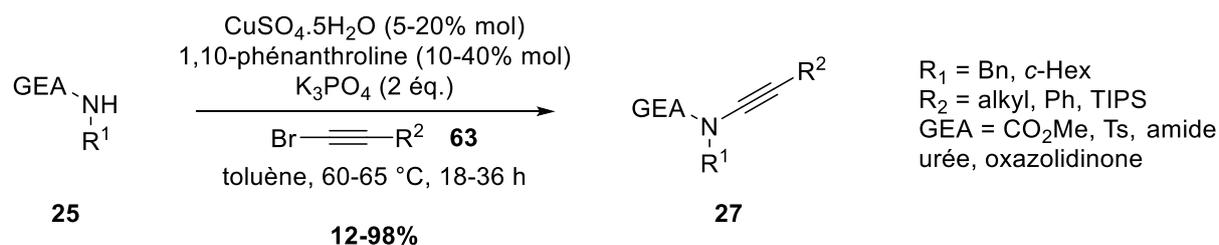


Schéma 30. Synthèse d'ynamide par Hsung *et coll.* avec du CuSO₄.5H₂O

Ces conditions permettent la synthèse d'ynamides sur grande échelle (35 grammes), de façon inter ou intramoléculaire au départ d'oxazolidinones, d'urées ou de carbamates avec de bons rendements.

Toutefois, une grande majorité des carbamates et imidazolidinones se révèlent être de mauvais partenaires de couplage dans les conditions de cette réaction.

En 2008, Skrydstrup *et coll.* étudient la qualité de la base employée dans le protocole de Hsung précédemment décrit.⁴⁰ Leur étude montre que les rendements de la synthèse d'ynamide sont très dépendants de la pureté de la base employée. L'utilisation de K₃PO₄ pur et anhydre conduit ainsi à de meilleurs rendements.

Urabe *et coll.* reprennent en 2008 le protocole décrit par Hsung^{41,42} en remplaçant le CuSO₄.5H₂O par du CuI et avec le ligand DMEDA (**Schéma 31**).

³⁷ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151-1154.

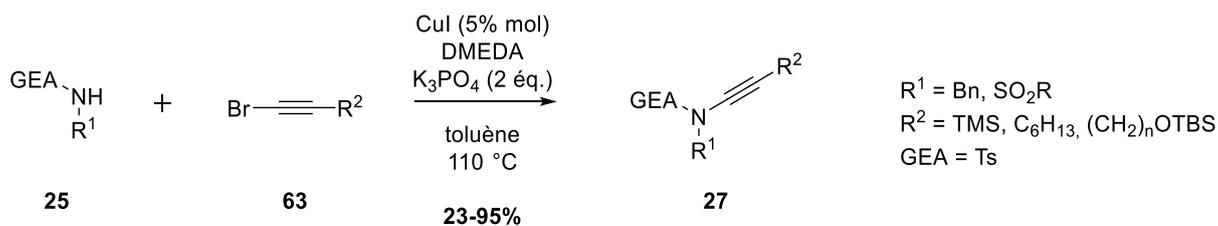
³⁸ Kurtz, K. C. M.; Frederick, M. O.; Lambeth, R. H.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3928-3938.

³⁹ Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170-4177.

⁴⁰ Dooleweerd, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447-9450.

⁴¹ Hirano, S.; Fukudome, Y.; Tanaka, R.; Sato, F.; Urabe, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896-3916.

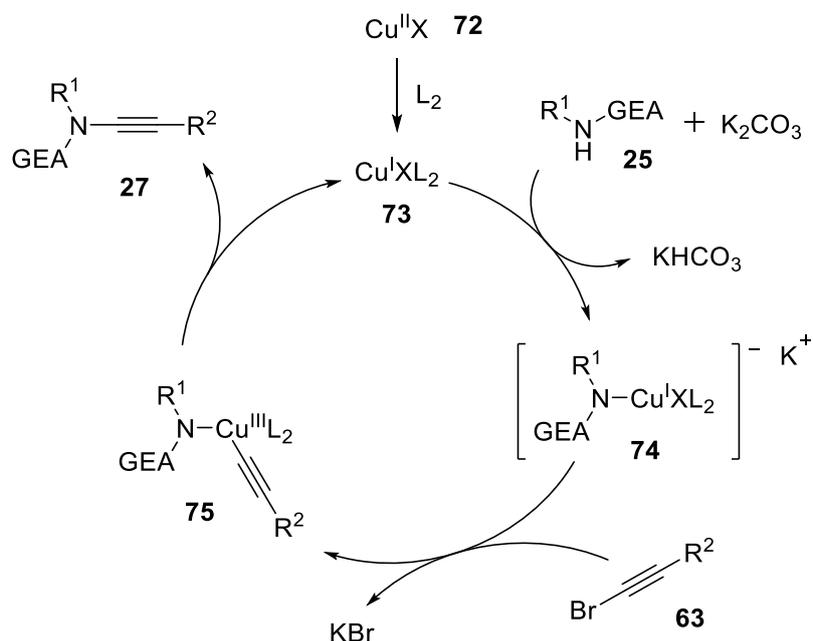
⁴² Fukudome, Y.; Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1820-1821.



Sch\u00e9ma 31. Synth\u00e8se d'ynamide par Urabe *et coll.*

Les auteurs d\u00e9montrent ainsi que dans les conditions employ\u00e9es par Hsung, le sulfate de cuivre devait \u00eatre r\u00e9duit en cuivre(I). Bien que ces m\u00e9canismes impliquant un catalyseur de cuivre n'aient pas encore \u00e9t\u00e9 d\u00e9montr\u00e9s, il est toutefois admis que le cuivre(I) est l'esp\u00e8ce catalytique active.⁴³ Il est en effet connu que le cuivre(I) est en \u00e9quilibre avec les esp\u00e8ces Cu(0) et Cu(II) en solution aqueuse. Cependant la stabilit\u00e9 relative des esp\u00e8ces Cu(I) et Cu(II) en solution est fortement d\u00e9pendante de la nature de leur anion, des ligands et peut varier consid\u00e9rablement avec la nature du solvant et les effets de coordination.

Consid\u00e9rant une esp\u00e8ce catalytique Cu(I), nous pouvons alors proposer un m\u00e9canisme pour cette *N*-alcynylation (**Sch\u00e9ma 32**).



Sch\u00e9ma 32. M\u00e9canisme catalytique postul\u00e9 pour la *N*-alcynylation

En se coordonnant au cuivre(I) **73**, l'amide **25** peut ainsi \u00eatre d\u00e9proton\u00e9 par une base faible comme le K_2CO_3 , conduisant \u00e0 l'amidure de cuivre(I) **74**. Une \u00e9tape d'addition oxydante

⁴³ Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10338-10351.

du bromoalcyne **63** conduit à un complexe de cuivre(III) **75** puis l'étape subséquente d'élimination réductrice conduit à l'ynamide **27** tout en régénérant le catalyseur de cuivre(I) **73**.

En 2009, Zhang *et coll.* revisitent la méthodologie de Hsung⁴⁴ en remplaçant le catalyseur sulfate de cuivre par du chlorure de fer(III) (FeCl₃.6H₂O) et toujours en conservant le ligand DMEDA (**Schéma 33**).

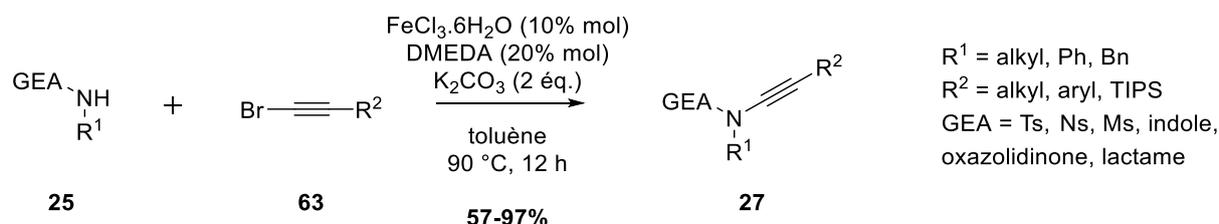


Schéma 33. Synthèse d'ynamide par Zhang *et coll.*

Cette méthode alternative utilisant le FeCl₃.6H₂O présente l'avantage d'utiliser un catalyseur peu toxique et peu onéreux. Cette réaction permet l'accès à une large gamme d'ynamides avec des substituants variés et avec de bons rendements.

Nous pouvons également noter que le système catalytique démontre une haute efficacité et cela même après plusieurs utilisations. Les auteurs ont ainsi montré que le catalyseur peut être réutilisé jusqu'à neuf fois sans diminution notable du rendement.

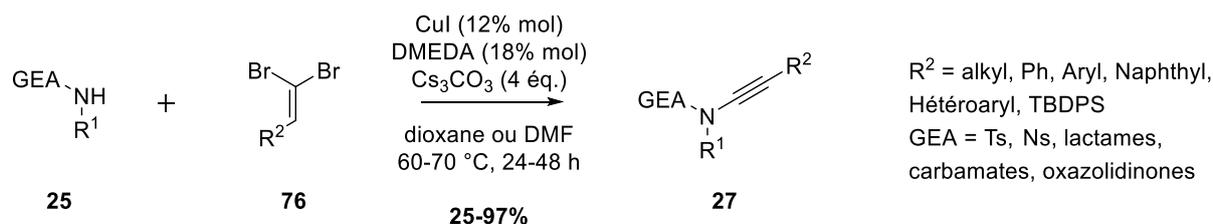
1.2.4.1.b) À partir de *gem*-dibromoalcène

En 2009, Evano *et coll.*⁴⁵ présentent une nouvelle voie d'accès aux ynamides à partir de composés *gem*-dibromés facilement obtenus à partir des aldéhydes correspondants. Les conditions réactionnelles s'approchent fortement du premier système catalytique décrit auparavant par Hsung³⁵ ou Urabe.⁴²

Ils utilisent également un catalyseur d'iodure de cuivre et un ligand DMEDA. Après plusieurs essais d'optimisation, l'utilisation d'une base telle que le carbonate de césium (Cs₂CO₃) s'avère fournir les meilleurs résultats. De plus le choix du solvant permet aussi dans certains cas d'améliorer les rendements. En effet, pour des questions de solubilité le DMF peut augmenter le rendement dans certains cas par rapport à l'utilisation de dioxane (**Schéma 34**).

⁴⁴ Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630-4633.

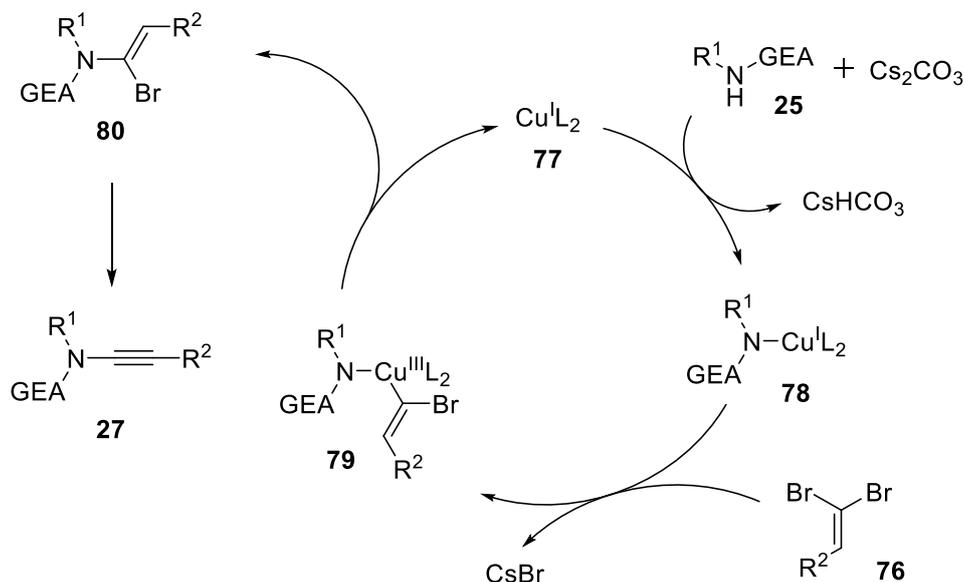
⁴⁵ Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381-4385.



Sch\u00e9ma 34. Synth\u00e8se d'ynamide par Evano *et coll.* \u00e0 partir de *gem*-dibromoalc\u00e8nes

Cette nouvelle m\u00e9thodologie permet l'acc\u00e8s \u00e0 une tr\u00e8s large vari\u00e9t\u00e9 d'ynamides au d\u00e9part d'oxazolidinones, carbamates ou lactames avec de tr\u00e8s bons rendements. De nombreux groupements sont tol\u00e9r\u00e9s sur la partie ynamide tels que des groupements aryles (substitu\u00e9s par des groupes donneurs ou attracteurs), h\u00e9t\u00e9roaryles (furyl, thioph\u00e9nyl, pyridyl), vinyle aryles ou alkyles.

Un m\u00e9canisme propos\u00e9 par les auteurs impliquerait la forte r\u00e9activit\u00e9 de la liaison C-Br de g\u00e9om\u00e9trie *trans* vis-\u00e0-vis de l'insertion oxydante de m\u00e9taux.^{46,47} Ainsi en pr\u00e9sence de cuivre et de Cs₂CO₃, l'amidure de cuivre(I) **78** est form\u00e9, puis une addition oxydante du *gem*-dibromoalc\u00e8ne **76** conduit de fa\u00e7on r\u00e9gios\u00e9lective \u00e0 la formation de l'esp\u00e8ce cuivre(III) **79** qui apr\u00e8s une \u00e9limination r\u00e9ductrice conduit au (*Z*)- α -bromo\u00e9namide **80**. Puis une d\u00e9hydrobromation effectu\u00e9e gr\u00e2ce au Cs₂CO₃ conduit \u00e0 l'ynamide **27** (**Sch\u00e9ma 35**).



Sch\u00e9ma 35. M\u00e9canisme postul\u00e9 pour le couplage d\u00e9crit par Evano *et coll.*

Des preuves ont \u00e9galement pu \u00eatre donn\u00e9es en faveur de ce m\u00e9canisme. En effet, les auteurs ont r\u00e9ussi \u00e0 isoler l'interm\u00e9diaire \u00e9namide **80** en diminuant la temp\u00e9rature de la

⁴⁶ Shen, W.; Thomas, S. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2857-2860.

⁴⁷ Shen, W.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873-8879.

réaction, puis en faisant réagir ce composé en présence de Cs_2CO_3 dans le DMF à 70 °C. Ils ont ainsi obtenu l'ynamide **27** confirmant ainsi le mécanisme postulé.

1.2.4.1.c) À partir d'alcynyl bismuthonium

Sueda *et coll.* publient en 2011 une nouvelle méthode d'accès aux ynimides⁴⁸ avec l'utilisation d'alcynyl bismuthonium, d'un catalyseur de bromure de cuivre (CuBr) et une base, la triéthylamine (**Schéma 36**).

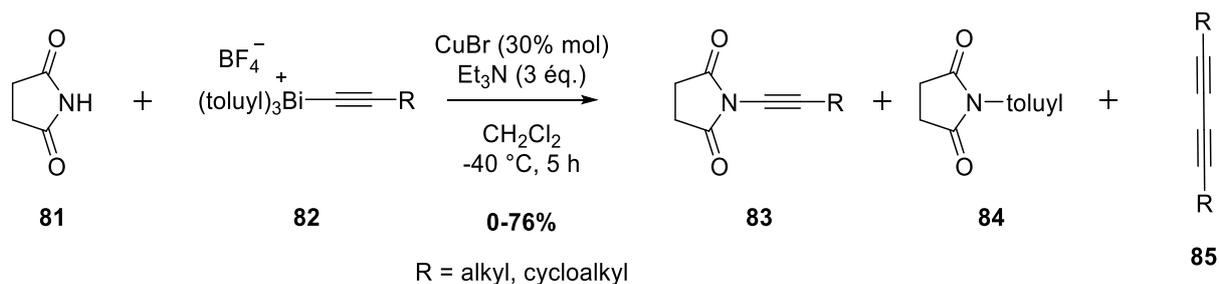


Schéma 36. Synthèse d'ynimides par Sueda *et coll.*

Cette méthode propose d'utiliser des composés à base bismuth **82**, présentant une faible toxicité. Ces composés sont isolables mais sont sensibles à l'hydrolyse. Ils restent toutefois relativement stables et facile à manipuler.

Cependant au cours de la réaction, les ynimides **83** formés sont également accompagnés de produits secondaires, des *N*-arylimides **84** et des diyne symétriques **85**, toutefois en plus faibles proportions. L'obtention de ces produits secondaires peut s'expliquer par le clivage non sélectif de la liaison C(alcynyl)-Bi et C(aryl)-Bi par le CuBr. Cependant, diminuer la température du milieu réactionnel permet une meilleure sélectivité pour le clivage de la liaison C(alcynyl)-Bi. De plus, l'utilisation d'un solvant non polaire (*i.e.* toluène) favorise la formation des *N*-arylimides tandis qu'un solvant polaire (*i.e.* DMF) favorise la formation du diyne, d'où le choix d'un solvant intermédiaire comme le dichlorométhane. Un excès d'imide et une addition lente permettent également d'éviter la dimérisation.

Par ailleurs, l'inconvénient majeur de cette méthode réside dans la faible variété de sels d'alcynyl bismuthonium existants.

1.2.4.2. En conditions oxydantes

1.2.4.2.a) À partir d'alcyne terminal

En 2008, Stahl *et coll.* développent une méthode de couplage croisé en conditions oxydantes à partir d'alcynes terminaux.⁴⁹ En faisant réagir l'alcyne terminal en présence d'un amide (oxazolidinone, imidazolidinone, sulfonamides, lactames, indoles), d'une quantité

⁴⁸ Sueda, T.; Oshima, A.; Teno, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3996-3999.

⁴⁹ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833-835.

catalytique de chlorure de cuivre(II) (CuCl_2) et sous atmosphère d'oxygène, les auteurs ont pu obtenir les ynamides correspondants avec de bons rendements (**Schéma 37**).

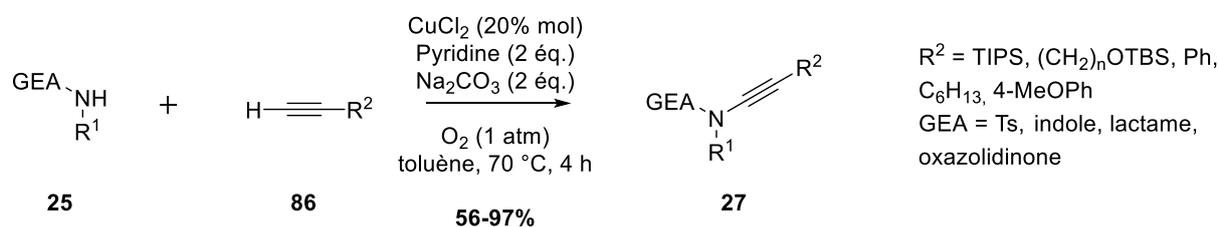


Schéma 37. Synthèse d'ynamide par couplage croisé oxydant par Stahl *et coll.*

Cependant, une majeure limitation à cette méthodologie vient de la formation d'un composé secondaire diyne, résultant d'un mécanisme de dimérisation oxydante de l'alcyne décrit par Glaser⁵⁰ et Hay.⁵¹

Afin de remédier à ce problème, les auteurs proposent alors d'employer un excès du nucléophile azoté (5 équivalents) et d'effectuer une addition lente de l'alcyne dans le milieu réactionnel (addition sur 4 heures au pousse-seringue d'une solution diluée de l'alcyne).

Bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé, Stahl propose d'abord la formation d'un acétylure de cuivre(II) **88** puis la coordination au cuivre du nucléophile azoté **25** permet sa déprotonation en abaissant le pKa pour former le complexe de cuivre(II) **89** (**Schéma 38**).

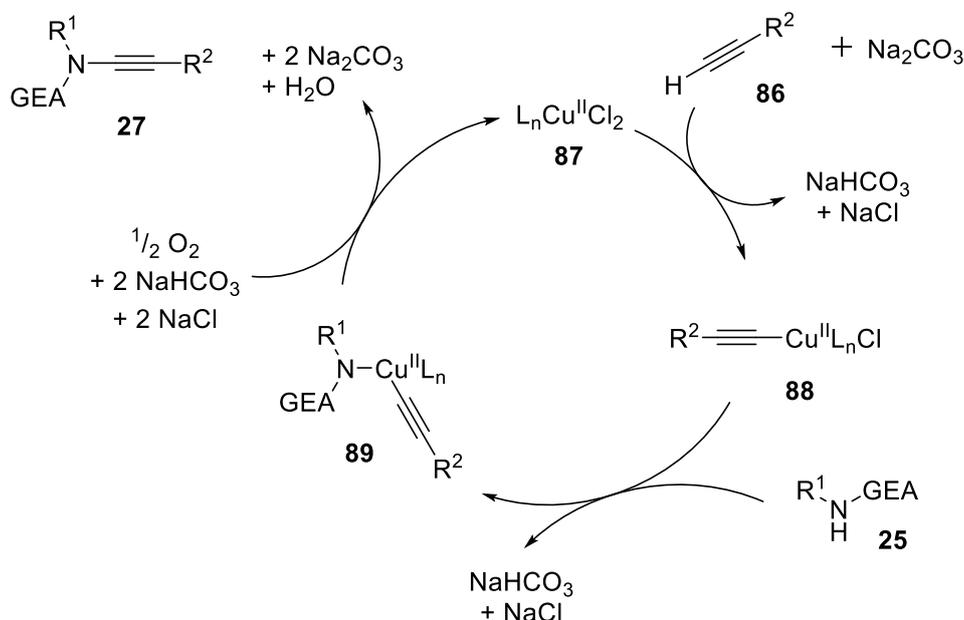


Schéma 38. Mécanisme postulé par Stahl *et coll.* pour le couplage croisé oxydant

⁵⁰ Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422-424.

⁵¹ Hay, S. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320-3321.

Une oxydation du complexe de cuivre(II) **89** en complexe de cuivre(III) permet une élimination réductrice conduisant à l'ynamide **27** et génère simultanément une espèce de cuivre(I) qui se réoxyde en cuivre(II) **87**, l'espèce catalytique.

La formation du diyne s'explique par la formation d'une espèce bis-alcynyl cuivre(II) qui conduit par un mécanisme, non élucidé à ce jour,⁵² à une élimination réductrice menant à une homodimérisation de l'alcyne.

En 2012, Xia *et coll.* proposent d'utiliser une quantité stœchiométrique d'un oxyde de cuivre⁵³ et un additif, le chlorure de potassium, afin de limiter la formation indésirable du diyne sous le seuil de 10% et favoriser la formation de l'ynamide avec des rendements acceptables (**Schéma 39**).

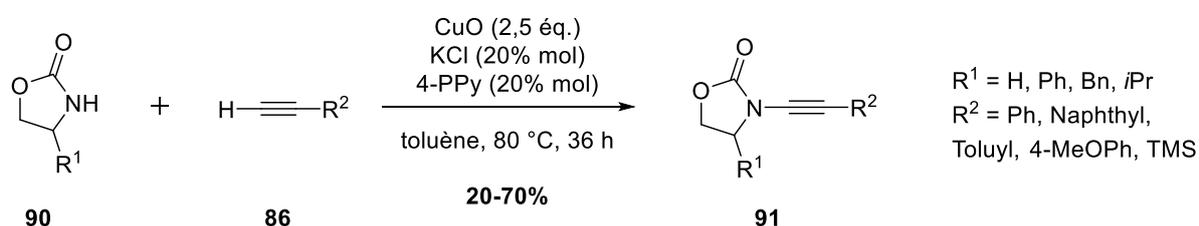


Schéma 39. Synthèse d'ynamide par Xia *et coll.*

A la même période, Mizuno *et coll.* reportent l'usage d'hydroxyde de cuivre(II)⁵⁴ afin de s'affranchir du problème de dimérisation oxydante (**Schéma 40**).

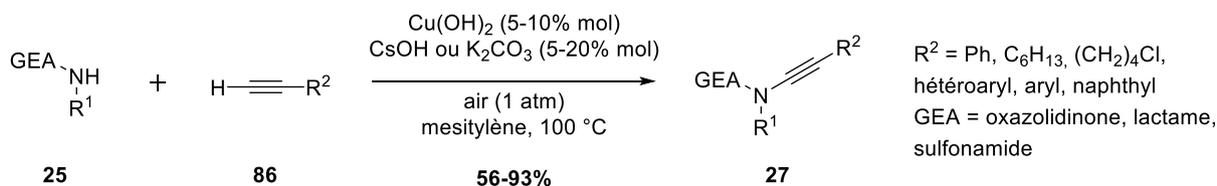


Schéma 40. Synthèse d'ynamide par Mizuno *et coll.*

Avec cette variation, l'addition lente de l'alcyne n'est plus nécessaire, il est également possible de diminuer la quantité du partenaire nucléophile azoté de 5 à 3 équivalents. Il est à noter que le cuivre n'est pas accompagné de ligand dans ces conditions, et une atmosphère sous air convient à la bonne faisabilité de la réaction.

Cependant cette stratégie est assez limitée par les conditions proposées. En effet, les paramètres de la réaction, c'est-à-dire le type et la quantité de base, la température et le ratio amide/alcyne sont très dépendants des substrats.

⁵² Jover, J.; Spuhler, P.; Zhao, L.; McArdle, C.; Maseras, F. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4200-4209.

⁵³ Tong, X.; Ni, G.; Deng, X.; Xia, C. *Synlett* **2012**, *23*, 2497-2500.

⁵⁴ Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2012**, *0*, 4974-4976.

1.2.4.2.b) À partir d'acide propiolique

En 2010 Jiao *et coll.* proposent une stratégie par couplage décarboxylatif⁵⁵ en conditions oxydantes, à partir d'acide propiolique **92** (**Schéma 41**).

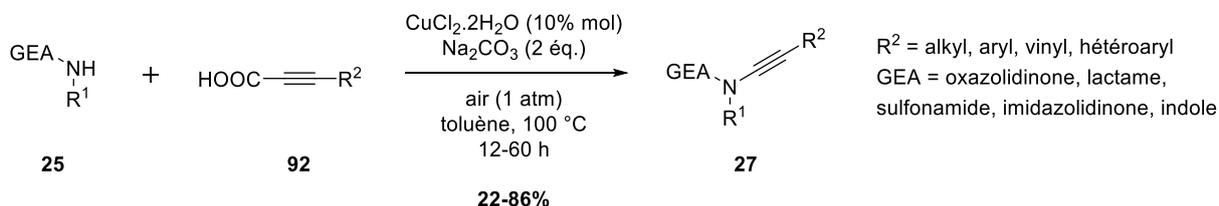


Schéma 41. Synthèse d'ynamide par Jiao *et coll.*

Les conditions proposées par Jiao utilisant un catalyseur de CuCl_2 et une atmosphère sous air limitent également la réaction secondaire de dimérisation de l'alcyne à moins de 9%. Les yne-oxazolidinones, yne-imidazolidinones, ynesulfonamides, ynelactames **27** peuvent ainsi être obtenus avec de bons rendements.

Les auteurs proposent également un mécanisme probable pour ce couplage (**Schéma 42**).

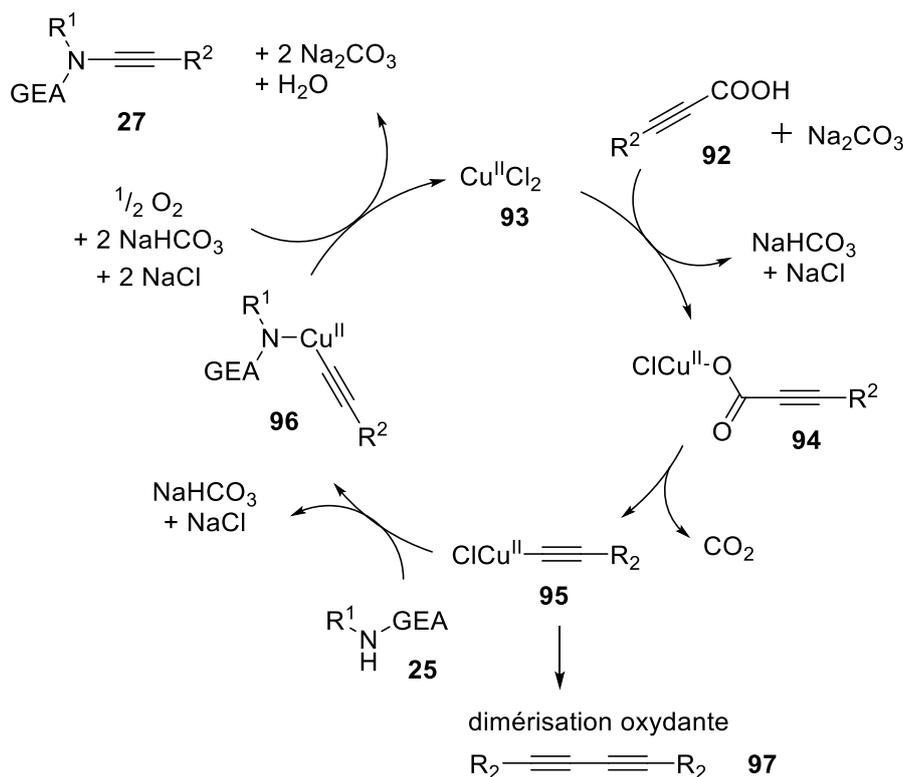


Schéma 42. Mécanisme proposé par Jiao *et coll.* pour le couplage oxydant

Le cycle catalytique débute par la formation d'un complexe de carboxylate de cuivre(II) **94** qui subit une décarboxylation afin de produire l'intermédiaire alcynyl cuivre(II) **95**. L'amide

⁵⁵ Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000-2003.

25 se coordonne au cuivre favorisant ainsi sa déprotonation par un abaissement du pKa, puis une oxydation du complexe de cuivre(II) **96** en cuivre (III) permet alors une élimination réductrice afin de donner l'ynamide **27** et générer une espèce de cuivre(I) qui se réoxyde en cuivre(II) en présence de l'oxygène contenu dans l'air.

1.2.4.2.c) À partir d'alcyne trifluoroborate

A la même période, Evano *et coll.* décrivent une méthode de couplage croisé à partir d'alcyne trifluoroborates⁵⁶ en conditions oxydantes.

Bien que ces composés nécessitent une préparation plus longue que celle des autres partenaires de couplages (alcyne, bromoalcyne ou acide propiolique) (**Schéma 43**), ces sels de trifluoroborates s'avèrent être stables à l'air et dans le temps et non hygroscopiques, ce qui en fait des partenaires de choix pour cette méthodologie.^{57,58} Certains de ces sels **98** sont également disponibles commercialement.

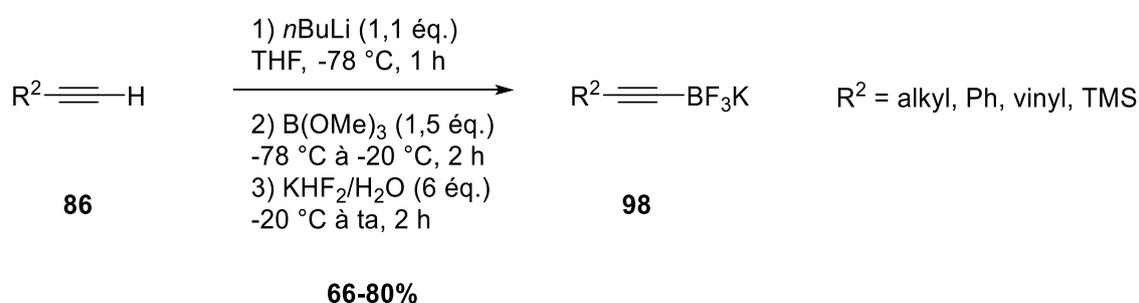


Schéma 43. Synthèse des alcyne trifluoroborates de potassium

De plus, les conditions réactionnelles avec ces alcyne trifluoroborates ne nécessitent pas de base et peuvent s'effectuer à température ambiante. L'utilisation d'un catalyseur de cuivre $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, d'un ligand diméthylimidazole (DMI), de tamis moléculaire 4 Å (T.M.) et sous atmosphère d'oxygène s'avèrent être les conditions optimales pour obtenir les ynamides avec de très bons rendements tout en diminuant la formation du diyne non désiré sous les 10% (**Schéma 44**).

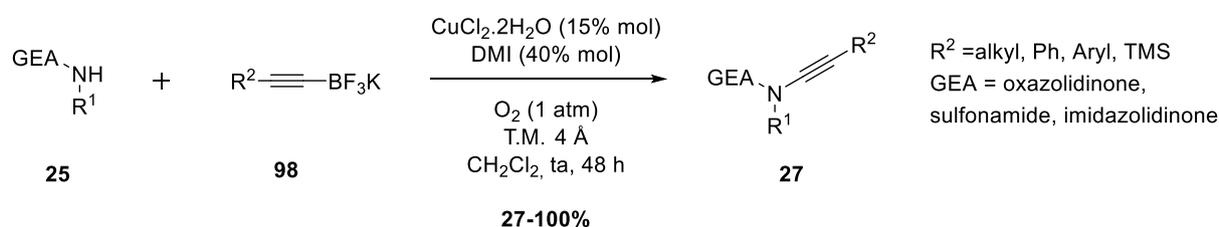


Schéma 44. Synthèse d'ynamide à partir d'alcyne trifluoroborates par Evano *et coll.*

⁵⁶ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275.

⁵⁷ Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423.

⁵⁸ Bertolini, F.; Woodward, S. *Synlett* **2009**, *1*, 51-54.

I.2.4.2.d) À partir d'acétylure de cuivre

Deux ans après, en 2012 Evano *et coll.* présentent une nouvelle stratégie de synthèse pour obtenir des ynamides par couplage avec des acétylures de cuivre⁵⁹ en conditions oxydantes. Ces acétylures de cuivre(I) sont rapidement et facilement préparés depuis l'alcyne correspondant par réaction avec du CuI dans un mélange d'ammoniaque aqueux/éthanol ou de DMF en présence de K₂CO₃ (**Schéma 45**).

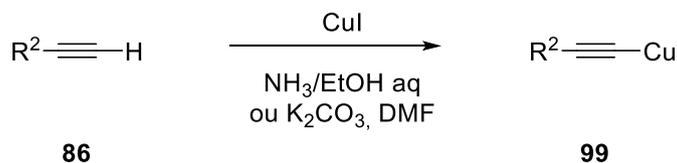


Schéma 45. Synthèse des acétylures de cuivre

Une simple filtration du brut réactionnel permet d'isoler le réactif organocuvré. Ces acétylures de cuivre sont décrits comme des composés polymériques hautement cristallins et sont parfaitement stable à l'air, à l'eau, aux acides ou bases et tolèrent des températures élevées. Ils peuvent être stockés pendant des mois à l'air libre sans dégradation notable tout en conservant une bonne réactivité en réaction de couplage.

La réaction procède en présence de l'acétylure de cuivre **99**, de l'amide **25**, d'oxygène et de TMEDA à température ambiante (**Schéma 46**).

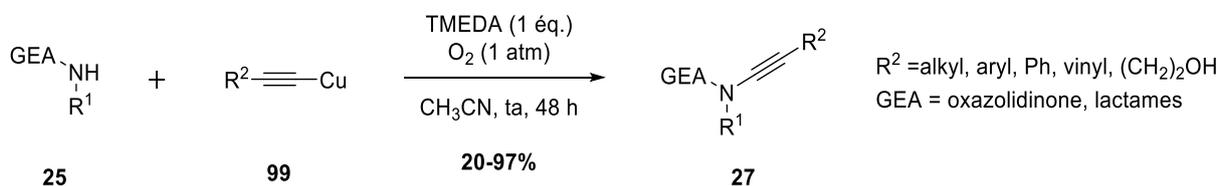


Schéma 46. Synthèse d'ynamide à partir d'acétylure de cuivre par Evano *et coll.*

D'un point de vue pratique, la fin de la réaction est facilement observable par changement de couleur du milieu réactionnel : la suspension hétérogène jaune devient une solution homogène et prend une couleur bleue profond.

Cette réaction peut également être menée à l'échelle de plusieurs grammes avec de très bons rendements. La formation du diyne par dimérisation oxydante est également observée mais cependant dans de faibles proportions.

⁵⁹ Jouvin, K.; Heimburger, J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756-760.

I.3. CONCLUSION ET RECAPITULATIF

Bien que connu depuis déjà plus de 125 ans, les ynamines n'ont été que peu employées en synthèse organique. Ce n'est cependant qu'au cours de ces deux dernières décennies que des méthodes de synthèse d'ynamides efficaces et reproductibles se sont développées. Nous avons ainsi recensé quatorze méthodes donnant accès aux ynamides.

- *Méthode n°1 : isomérisation*

Cette méthode est fortement limitée en termes de diversité structurale. En effet, seul un amide *N*-propargylé peut être isomérisé en ynamide substitué par un groupement méthyle.

- *Méthode n°2 : élimination d' α -chloroénamide*

Cette stratégie donne seulement accès à des yne-urées substituées par un groupement phényle, limitant ainsi fortement son application.

- *Méthode n°3 : élimination d' α -chloroénamide formé in situ*

Obtenus à partir des aldéhydes correspondants, les composés *gem*-dibromés sont peu onéreux et permettent l'accès à de nombreux ynamides substitués par des groupements aryles ou non substitués.

- *Méthode n°4 : élimination de β -bromoénamide*

Cette méthodologie est valable pour obtenir des yne-urées et ynelactames mais cependant la formation de β -bromoénamide en mélange *E/Z* diminue fortement les rendements en ynamides.

- *Méthode n°5 : élimination de β,β -dichloroénamide*

Les composés β,β -dichloroénamides sont facilement obtenus au départ de formamides bien que les étapes de synthèse puissent être plus longues que pour d'autres méthodes. De plus la fonctionnalisation ultérieure des acétylures de lithium obtenus permet l'obtention d'une large variété d'ynesulfonamides substitués.

- *Méthode n°6 : élimination d' α,β -dichloroénamide*

Cette méthode donne accès à de nombreux ynamides avec une grande variété de substituants. L'emploi de réactifs peu coûteux et la robustesse de la synthèse à l'échelle du gramme en font les points forts de cette méthodologie. Cependant l'emploi d'une base forte n'est pas toujours compatible avec la présence de certains groupements fonctionnels.

- *Méthode n°7 : sels d'iodonium*

L'utilisation de sels d'iodonium permet l'accès à des ynamides notamment substitués par des groupements silylés ou aromatiques. Cependant cette méthode souffre d'un inconvénient majeur lié à la faible fonctionnalisation des ynamides synthétisables.

- *Méthode n°8 : couplage croisé avec des bromoalcynes*

Plusieurs variations sont proposées pour cette stratégie de synthèse mais toutes présentent le même système cuivre-ligand avec une base. Différents catalyseurs de cuivres sont tolérés plus ou moins polluants et toxiques. Un point faible de cette méthode réside dans les faibles rendements obtenus pour l'obtention d'ynecarbamates et yne-imidazolidinones.

- *Méthode n°9 : couplage croisé avec des gem-dibromoalcènes*

Les substrats utilisés pour ce couplage sont facilement obtenus à partir des aldéhydes correspondants et sont peu coûteux. De plus, une large variété d'ynamides avec un grand choix de substituants peut être obtenue.

- *Méthode n°10 : couplage croisé avec des alcynyl bismuthonium*

Les sels de bismuthonium sont des composés à faible toxicité mais cependant sensibles à l'hydrolyse. Néanmoins cette méthode permet l'accès à des ynamides autrement inaccessibles. La réaction présente également une mauvaise sélectivité, conduisant à la formation de produits secondaires et diminuant ainsi le rendement. La faible variété des sels de bismuthonium disponibles est également un point négatif.

- *Méthode n°11 : couplage croisé oxydant avec des alcynes terminaux*

L'inconvénient majeur de cette méthode réside dans l'obtention du produit secondaire de dimérisation oxydante de Glaser-Hay. Bien que des solutions soient proposées pour pallier ce problème, elles restent contraignantes ou limitent les rendements.

- *Méthode n°12 : couplage croisé oxydant avec des acides propioliques*

De bons rendements sont obtenus par cette méthode, ainsi qu'une large variété d'ynamides. Cependant la dimérisation oxydante de l'alcyne diminue parfois les rendements.

- *Méthode n°13 : couplage croisé oxydant avec des alcynyl trifluoroborates*

Les alcynyl trifluoroborates sont des composés stables dans le temps et certains sont également commerciaux. Cette synthèse peut s'effectuer à température ambiante avec de bons rendements. Le point négatif reste à nouveau la faible dimérisation oxydante observée.

- *Méthode n°14 : couplage croisé oxydant avec des acétylures de cuivre*

Les acétylures de cuivre sont facilement accessibles, stables thermiquement et au cours du temps. Cette méthode permet la synthèse d'ynamides à grande échelle malgré la faible proportion de diyne formé par dimérisation.

Un récapitulatif des méthodes de synthèse d'ynamides précédemment décrites est donné ci-dessous sous forme de tableau (**Tableau 1**).

Tableau 1. Récapitulatif des méthodes de synthèse d'ynamides

Méthodes	Auteurs (et coll.)	Type de synthèse/Réactifs	Type de partenaire	Substituants de l'ynamide	Types d'ynamide
n°1	Zaugg ⁵ Majumdar ¹⁴ Hsung ¹⁵	Isomérisation tBuOK ou KOH	-	Méthyl	Oxazolidinone Acridone Amide
n°2	Viehe ¹⁶	Élimination d' α - chloroénamide tBuOK	-	Phényl	Urée
n°3	Zhao ¹⁷	Élimination d' α - chloroénamide formé in situ NaH ou Cs ₂ CO ₃	<i>gem</i> - dichloroalcène	H Aryl	Sulfonamide Carbamate Oxazolidinone
n°4	Hsung ¹⁸	Élimination de β - bromoénamide tBuOK	-	Alkyl Aryl	Urée Lactame Oxazolidinone
n°5	Brückner ^{21,22} Katritzky ²⁴ Saá ^{25,26} Cossy ²⁷ Hsung ²⁸	Élimination de β,β - dichloroénamide nBuLi	-	H, Me, TMS, Alcool, Cétone, Ester, Amide, Aryl, Hétéroaryl	Sulfonamide Benzotriazole
n°6	Anderson ²⁹	Élimination d' α,β - dichloroénamide PhLi ou nBuLi	trichloroéthylène	H, Alkyl, Ester, Aryl	Sulfonamide Carbamate Imidazolidinone Urée
n°7	Stang ³⁰ Witulski ³¹ Cossy ³²	Iode hypervalent nBuLi ou Cs ₂ CO ₃	Alcynyl iodonium	H, TMS, Aryl	Sulfonamide Carbamate Amide
n°8	Hsung ³⁵ Danheiser ³⁶ Hsung ^{37,38,39} Urabe ^{41,42} Zhang ⁴⁴	CuCN/DMEDA/K ₃ PO ₄ CuI/KHMDS/Py CuSO ₄ .5H ₂ O/1,10- phen/K ₃ PO ₄ CuI/DMEDA/K ₃ PO ₄ FeCl ₃ .6H ₂ O/DMEDA/ K ₂ CO ₃	Bromoalcyne	Alkyl, Aryl, TIPS, TMS, Ester	Sulfonamide Oxazolidinone Imidazolidinone
n°9	Evano ⁴⁵	CuI/DMEDA/ Cs ₂ CO ₃	<i>gem</i> - dibromoalcène	Alkyl, Aryl, Hétéroaryl, TBDPS	Sulfonamide Lactame Carbamate Oxazolidinone
n°10	Sueda ⁴⁸	CuBr/Et ₃ N	Alcynyl bismuthonium	Alkyl, Cycloalkyl	Ynime
n°11	Stahl ⁴⁹ Xia ⁵³ Mizuno ⁵⁴	CuCl ₂ /Py/Na ₂ CO ₃ /O ₂ CuO/KCl/4-PhPy Cu(OH) ₂ /CsOH ou K ₂ CO ₃ /air	Alcyne terminal	Alkyl, Aryl, Hétéroaryl, TMS, TIPS	Sulfonamide Oxazolidinone Imidazolidinone Lactame
n°12	Jiao ⁵⁵	CuCl ₂ .2H ₂ O/ Na ₂ CO ₃ /air	Acide propiolique	Alkyl, Aryl, Hétéroaryl	Sulfonamide Oxazolidinone Imidazolidinone Lactame
n°13	Evano ⁵⁶	CuCl ₂ .2H ₂ O/DMI/O ₂	Alcynyl trifluoroborate	Alkyl, Aryl, TMS	Sulfonamide Oxazolidinone Imidazolidinone
n°14	Evano ⁵⁹	TMEDA/O ₂	Acétylure de cuivre	Alkyl, Aryl	Lactame Oxazolidinone

II. TRAVAUX ANTERIEURS DE L'EQUIPE

II.1. CONTEXTE

Le principal objectif des travaux effectués au sein de l'équipe au cours de ces dernières années a été le développement de méthodologies de synthèse en vue d'obtenir des composés spirocycliques.

Un des moyens employés afin de pouvoir parvenir à ce but, a été l'étude de la réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques. Ces composés sont caractérisés par une fonction cétone reliée à un alcyne substitué par un groupement ester. Ces deux fonctions sont reliées par un bras espaceur constitué d'une chaîne alkyle de longueur variable, *i.e.* comportant une ou plusieurs unités méthyléniques (**Figure 1**).

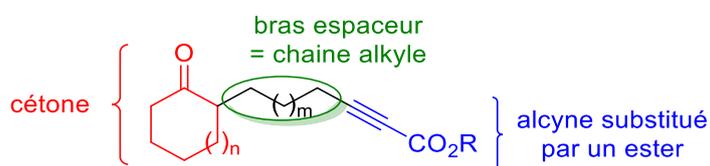


Figure 1. ω -céto-ester acétylénique

Plusieurs réactions de cyclisation^{60,61} ont été développées au départ de ces composés, notamment par traitement avec des métaux.

II.2. TRAVAUX ANTERIEURS REALISES PAR LE DR. C. SCHÄFER

Le Dr. Christian Schäfer décrit l'utilisation d'un catalyseur d'argent⁶⁰ au départ d'éthers d'énol silylés **100** dérivant d'alcyne cétones afin de former des composés spirocycliques **101** par réaction de Conia-Ene. Cette réaction régiosélective 5-*exo-dig* de cycloisomérisation permet ainsi l'obtention de dérivés spiraniques exclusivement (**Schéma 47**).

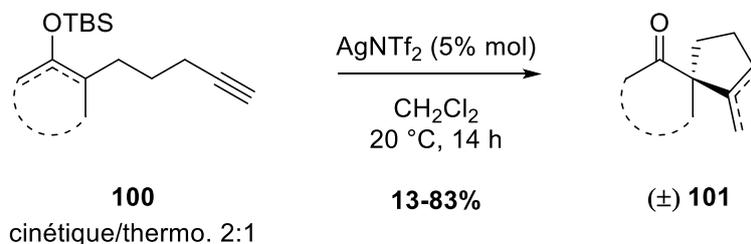


Schéma 47. Spirocyclisation catalysée à l'argent

⁶⁰ Schäfer, C.; Miesch, M.; Miesch, L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8028-8031.

⁶¹ Heinrich, C. F.; Fabre, I.; Miesch, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5170-5174.

Il est également possible de piéger l'intermédiaire vinyl argent par l'ajout d'une source électropositive d'iode, conduisant alors à un composé spirocyclique vinyl iodé **103** (Schéma 48).

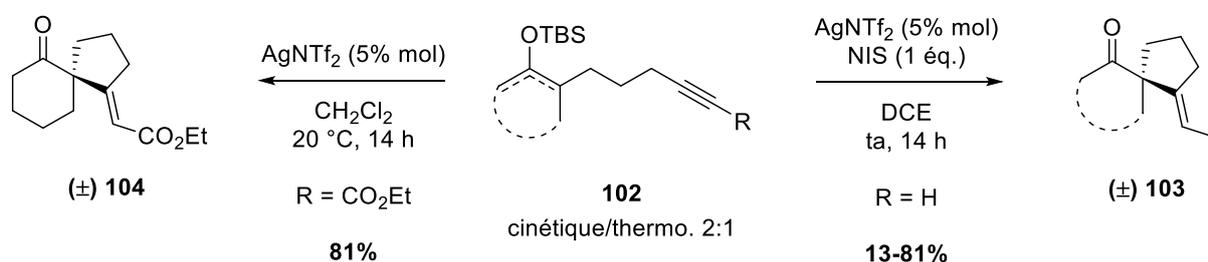


Schéma 48. Travaux réalisés par le Dr. C. Schäfer

Cette réaction s'applique également aux ω -céto-esters acétyléniques **102** formant dans ce cas des composés spirocycliques esters **104**.

Nous pouvons souligner que, dans ces réactions de catalyse à l'argent, une isomérisation de l'éther d'énol silylé cinétique en éther d'énol silylé thermodynamique a lieu, grâce au triflimdate d'argent. Ceci explique ainsi la régiosélectivité de cette réaction pour la formation exclusive du composé spirocyclique.

Les ω -céto-esters acétyléniques montrent ici un fort potentiel pour l'obtention de spirocycles. Afin d'étendre cette réaction de Conia-Ene à l'obtention de composés hétérocycliques, notre équipe s'est récemment intéressée à la réactivité de céto-ynamides.

Les céto-ynamides sont caractérisés par une fonction cétone reliée à un ynamide par un bras espaceur, chimiquement représenté par une chaîne alkyle de longueur variable (**Figure 2**).

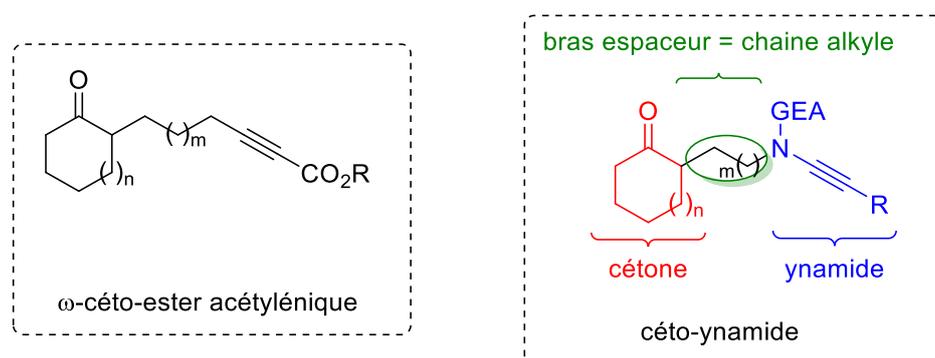


Figure 2. Comparaison entre ω -céto-esters acétyléniques et céto-ynamide

L'intérêt majeur d'utiliser les céto-ynamides est de pouvoir introduire un atome d'azote dans le squelette carboné de la molécule spirocyclique.

II.3. TRAVAUX ANTERIEURS REALISES PAR LE DR. C. HEINRICH

Par la suite, le Dr. Clément Heinrich souhaitait donc étendre la réaction de Conia-Ene aux céto-ynamides afin de pouvoir former les dérivés aza-spirocycliques, sous structures de produits naturels.

En effet, un large panel d'alcaloïdes naturels possède une sous-structure aza-spirocyclique, partie intégrante d'une architecture moléculaire plus complexe. En particulier, nous pouvons citer les oxindoles spirocycliques possédant des activités biologiques variées comme par exemple : l'Élacomine⁶² un agent anti-inflammatoire, la Rhyncophylline⁶³ ayant une activité hypotensive ou encore la Jérantinine E⁶⁴ possédant des propriétés antitumorales (**Figure 3**).

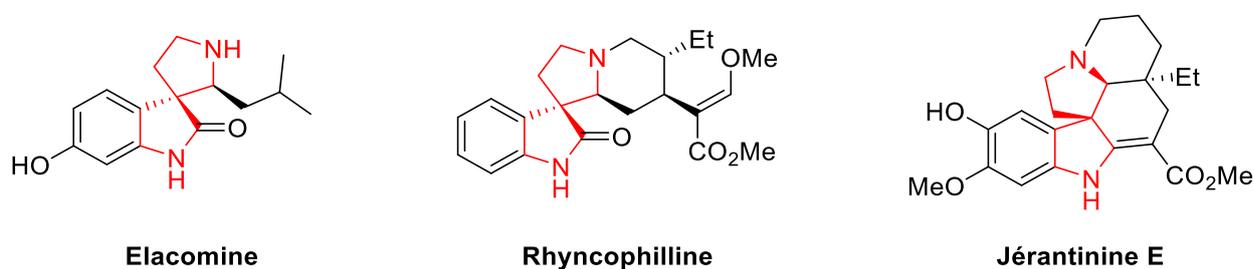


Figure 3. Produits naturels présentant une sous-structure aza-spiranique

Le Dr. Clément Heinrich a mis au point une réaction de cyclisation au départ d'éthers d'énol silylés⁶¹ dérivant des céto-sulfonynylamides correspondants **105**.

Cependant, au lieu de former les dérivés spiraniques désirés, la réaction de cycloisomérisation donne accès à des structures bicycliques pontées **106**, **107** (**Schéma 49**).

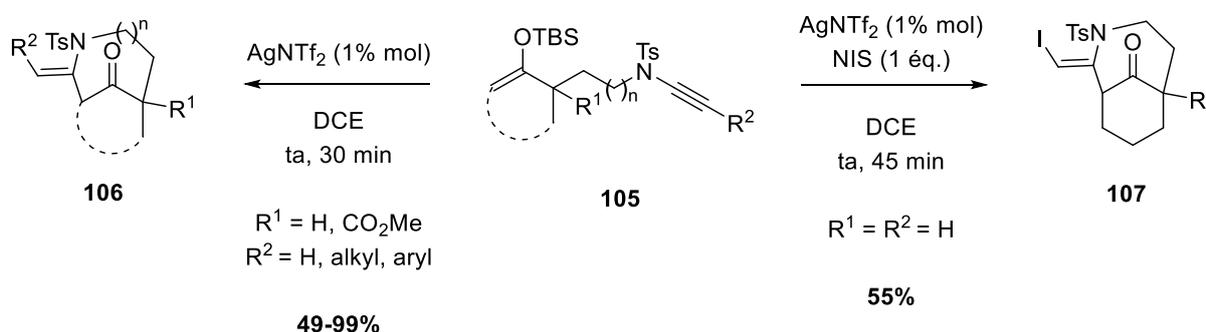


Schéma 49. Travaux antérieurs réalisés par le Dr. C. Heinrich

⁶² Kamisaki, H.; Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 626-633.

⁶³ Zhang, H.; Ma, X.; Kang H.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 542-545.

⁶⁴ Frei, R.; Staedler, D.; Raja, A.; Franke, R.; Sasse, F.; Gerber-Lemaire, S.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13373-13376.

La formation exclusive d'un éther d'énol silylé cinétique conduit de manière inattendue à la formation unique du composé ponté par réaction 7-*endo-dig*. Nous pouvons observer que seul l'énamide de géométrie *Z* est observé lors de la réaction. De plus, l'ajout d'une source électropositive d'iode permet également de piéger l'intermédiaire vinyl argent et ainsi d'obtenir l'énamide iodé **107**, également de géométrie *Z*.

Par ailleurs, une tentative de cyclisation à partir d'un énoxysilane moins encombré de triméthylsilyle (TMS) a été réalisée. Au départ d'un mélange d'éther d'énol silylé cinétique et thermodynamique **108** (1,2:1), la réaction avec le triflimidate d'argent ne conduit qu'à la formation du composé ponté **109** uniquement avec un rendement de 49%. Le produit spirocyclique n'est pas observé (**Schéma 50**).

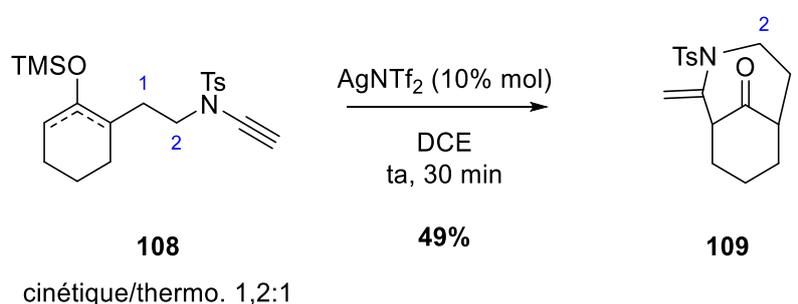


Schéma 50. Cyclisation au départ d'un éther d'énol silylé de TMS

Nous remarquons ainsi que l'énoxysilane thermodynamique ne réagit pas et se dégrade au cours de la réaction.

D'autres essais ont ensuite été réalisés au départ d'énoxysilane issus de céto-sulfonylamide avec un bras espaceur plus long, à 3 ou 4 unités méthyléniques.

Dans le cas d'un composé avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques **110**, la réaction de cycloisomérisation conduit à la formation du composé ponté **111** mais également au composé spiranique **112** (**Schéma 51**).

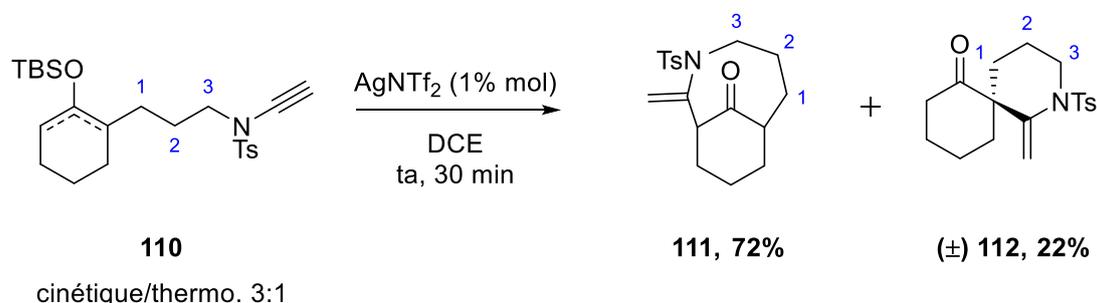


Schéma 51. Cyclisation avec le substrat possédant un bras espaceur à 3 unités méthyléniques

Dans le cas où le substrat possède un bras espaceur à 4 unités méthyléniques **113**, la réaction de cyclisation ne mène qu'à la formation exclusive du spiro-énamide **115** cependant avec un faible rendement de 24% (**Schéma 52**).

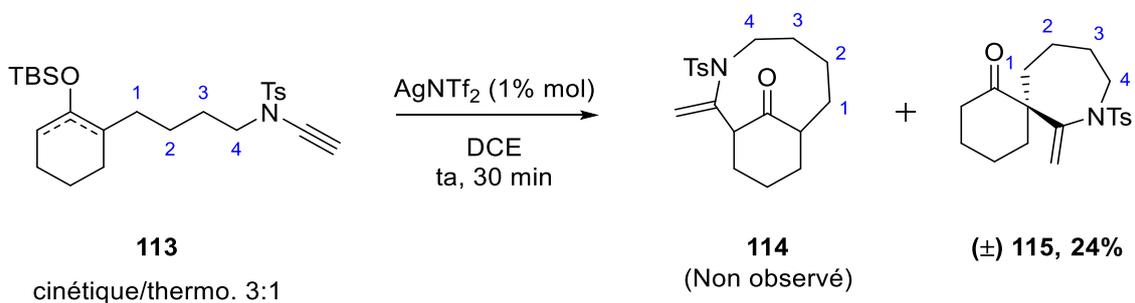


Schéma 52. Cyclisation avec le substrat possédant un bras espaceur à 4 unités méthyléniques

Ces résultats montrent ainsi qu'avec un bras espaceur trop court (deux unités méthyléniques) la formation du dérivé spiranique est impossible. De plus, malgré l'utilisation d'un groupement peu encombré (*i.e.* TMS), l'énoxysilane thermodynamique ne réagit pas et seul l'énoxysilane cinétique conduit à la formation du dérivé ponté.

Tandis qu'avec un bras espaceur plus long à trois méthyléniques, les deux énoxysilanes thermodynamique et cinétique sont formés. Le composé cinétique mène à la formation du dérivé ponté et le composé thermodynamique réagit également dans ce cas pour conduire au dérivé spirocyclique.

Avec le bras espaceur à quatre unités méthylénique, seul l'énoxysilane thermodynamique réagit pour former le dérivé spiranique. Le composé ponté n'est pas formé au cours de la réaction.

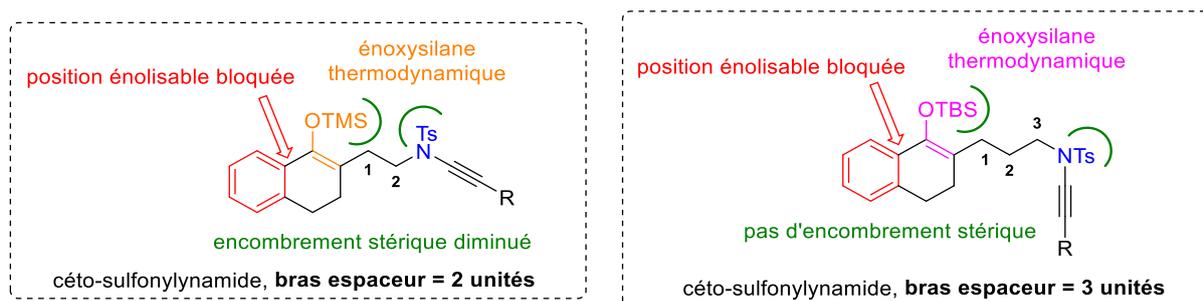
Nous pouvons également remarquer que l'isomérisation de l'énoxysilane cinétique en thermodynamique par le triflimidate d'argent est plus lente que la réaction de cyclisation de céto-ynamides et n'a donc pas lieu ici. Cette observation permet ainsi d'expliquer la formation des composés pontés au lieu des dérivés spirocycliques initialement désirés.

III. REACTIVITE D'ETHERS D'ENOL SILYLES ISSUS DE CETO-SULFONYLYNAMIDES

III.1. OBJECTIFS

En nous basant sur les résultats précédemment obtenus dans l'équipe,^{60,61} nous nous sommes alors intéressés à la réactivité d'éthers d'énol silylés issus de céto-sulfonylaminés dans le but d'obtenir des composés spiraniques azotés au lieu des composés pontés précédemment obtenus.

Nous avons dans un premier temps décidé de bloquer une des positions énolisables de la cycloalcanone en choisissant une cycloalcanone condensée à un système aromatique du type tétralone (**Figure 4**). Puis nous avons également choisi d'utiliser un groupement silylé TMS, moins encombré que le TBS, afin de favoriser la formation de l'éther d'énol silylé thermodynamique indispensable à la formation des composés spirocycliques. De plus, avec un bras espaceur plus long, l'emploi du groupement TBS s'avère possible (**Figure 4**).



III.2. SYNTHÈSE DE L'ÉNOXYSILANE DÉRIVANT DU CÉTO-SULFONAMIDE

Afin d'étudier la réactivité d'éthers d'énol silylés issus de céto-sulfonylaminés condensés à des systèmes aromatiques, nous avons tout d'abord préparé les substrats de départ selon une méthode employée au sein de l'équipe sur des substrats similaires.

III.2.1. Plan rétro-synthétique

L'éther d'énol silylé **116** serait obtenu au départ du céto-sulfonylaminé **117**. Le céto-sulfonylaminé **117** pourrait être obtenu par une *N*-alcynylation catalysée au cuivre au départ du céto-sulfonylaminé **118**. Ce dernier résulterait de l'alkylation de la tétralone **119** avec la *N*-

tosylaziridine **120** ou le *N*-tosylsulfamidate **121** selon la longueur du bras espaceur souhaité (**Schéma 53**)

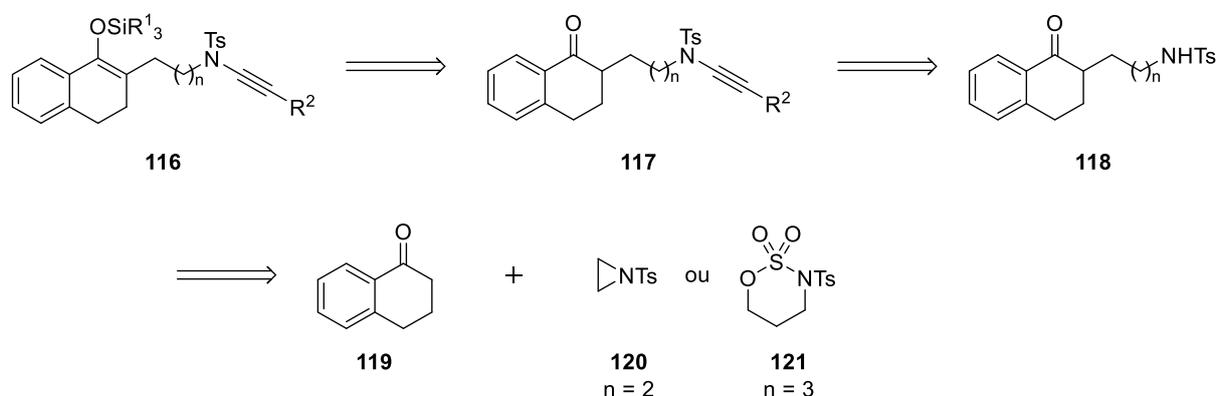


Schéma 53. Plan rétro-synthétique pour l'obtention d'énoxysilane **116**

III.2.2. Synthèse des céto-sulfonamides

En se basant sur les travaux de Hu *et coll.*⁶⁵ et Enders *et coll.*,⁶⁶ nous avons envisagé de synthétiser le céto-sulfonamide **118** par alkylation d'une hydrazone en présence de *N*-tosylaziridine **120** ou de *N*-tosylsulfamidate **121**.

L'hydrazone **122** dérivant de la tétralone **119** est obtenu par traitement de la tétralone avec de la *N,N*-diméthylhydrazine et une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le benzène à reflux pendant 16 heures (**Schéma 54**).

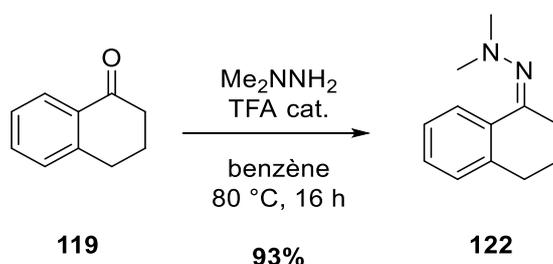


Schéma 54. Synthèse de l'hydrazone **122** dérivant de la tétralone

Avant de procéder à l'alkylation de cette hydrazone **122**, nous avons préalablement synthétisé la *N*-tosylaziridine **120** et le *N*-tosylsulfamidate **121** permettant l'introduction du bras espaceur à 2 ou 3 unités méthyléniques.

⁶⁵ Hu, E. X. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743.

⁶⁶ Enders, S.; Voith, M.; Ince, S. J. *Synthesis* **2002**, *12*, 1775-1779.

III.2.2.1. Synthèse de la *N*-tosylaziridine

La préparation de la *N*-tosylaziridine a été effectuée selon les protocoles décrits par Hashmi *et coll.*⁶⁷ et Dell'Acqua *et coll.*⁶⁸ Cette méthode consiste à protéger les fonctions alcool et amine de l'éthanolamine **123** en faisant réagir cette dernière en présence de chlorure de tosyloxy dans la pyridine à -40 °C. Le dérivé *N,O*-ditosylé **124** est ensuite soumis à un traitement en milieu basique afin d'obtenir l'aziridine *N*-tosylée **120** avec un très bon rendement global de 93% (**Schéma 55**).

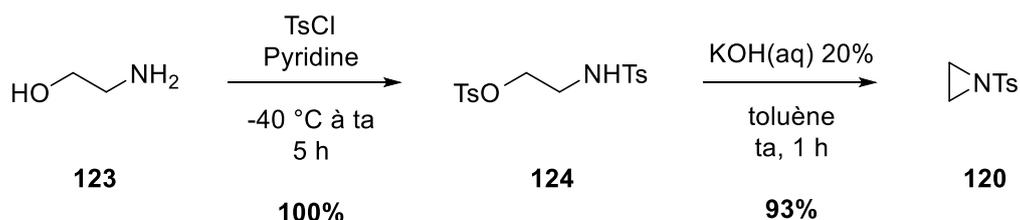


Schéma 55. Synthèse de la *N*-tosylaziridine **120**

III.2.2.2. Synthèse du *N*-tosylsulfamidate

Le sulfamidate **121** est préparé selon la méthode décrite par Gallagher *et coll.*⁶⁹ L'aminopropanol **125** est tout d'abord mono-protégé par un groupement tosyloxy sur la fonction amine par réaction avec le chlorure de tosyloxy et la triéthylamine à température ambiante pendant 1 heure. Puis le composé *N*-tosylé **126** est cyclisé en faisant réagir la fonction alcool avec du chlorure de thionyle (SOCl₂), de la pyridine dans le THF à froid pendant 5 heures. Le sulfamidite **127** obtenu est ensuite directement oxydé en sulfamidate **121** par réaction avec du tétraoxyde de ruthénium généré *in situ* à partir de trichlorure de ruthénium et de périodate de sodium dans un mélange acétonitrile/eau à 0 °C pendant 2 heures. Le sulfamidate **121** est ainsi obtenu avec un rendement de 68% sur 3 étapes (**Schéma 56**).

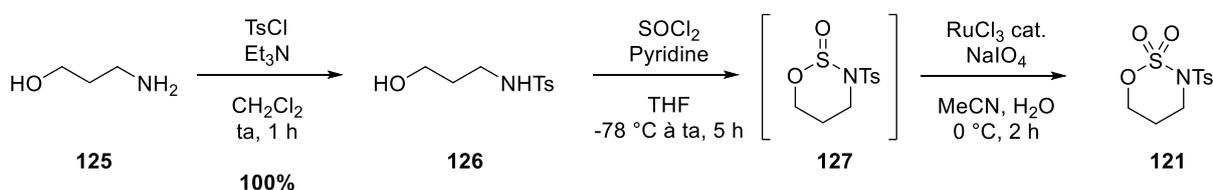


Schéma 56. Synthèse du *N*-tosylsulfamidate **121**

⁶⁷ Hashmi, A. S. K.; Ata, F.; Kurpejovic, E.; Huck, J.; Rudolph, M. *Topics in Catalysis* **2007**, *44*, 245-251.

⁶⁸ Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3494-3505.

⁶⁹ Rujirawanich, J.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5494-5496.

III.2.2.3. Synthèse des céto-sulfonamides

Afin d'obtenir le céto-sulfonamide avec le bras espaceur à 2 unités méthylénique, nous avons fait réagir l'hydrazone **122** dérivant de la tétralone en présence de *n*BuLi et de *N*-tosylaziridine. Le céto-sulfonamide **128** a été obtenu avec un bon rendement de 92% (**Schéma 57**).

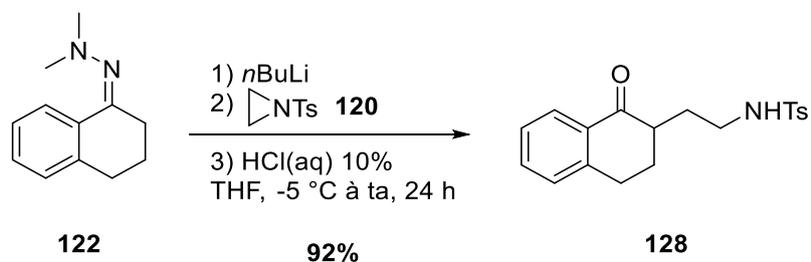


Schéma 57. Synthèse du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 2 unités méthyléniques

Afin de synthétiser le céto-sulfonamide avec un bras espaceur plus long (3 unités méthyléniques), nous avons procédé à l'alkylation de l'hydrazone **122** par traitement avec du *n*BuLi et ajout du sulfamidate **121**. Le céto-sulfonamide **129** avec un bras espaceur comportant 3 unités méthyléniques a été obtenu après une hydrolyse acide avec un bon rendement de 72% (**Schéma 58**).

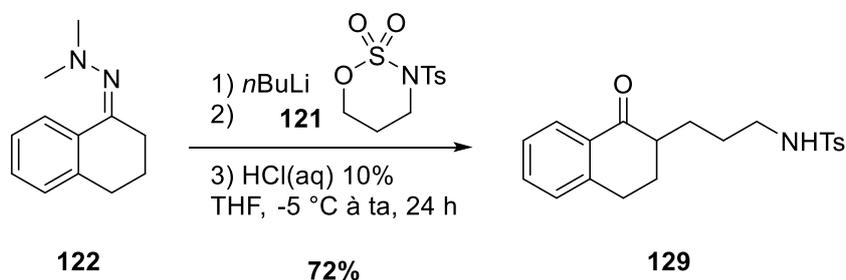


Schéma 58. Synthèse du céto-sulfonamide **129** avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques

III.2.3. Obtention des céto-ynamides

Nous avons ensuite synthétisé les céto-ynamides par un couplage croisé au cuivre selon la méthode décrite par Hsung *et coll.*³⁷ Pour procéder à cette *N*-alcynylation, il a tout d'abord fallu synthétiser les bromoalcynes nécessaires à cette réaction.

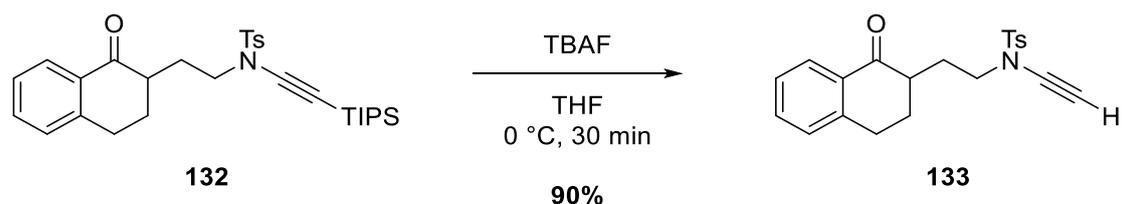


Schéma 61. Déprotection de l'ynamide **132**

III.2.3.2.b) Avec un bras espaceur à trois unités méthyléniques

Nous avons effectué la réaction de couplage croisé entre le céto-sulfonamide **129** et les bromoalcynes **131a, b** suivant le protocole décrit par Hsung *et coll.* pour obtenir les céto-ynamides **134, 135** possédant un bras espaceur à 3 unités méthyléniques (**Schéma 62**).

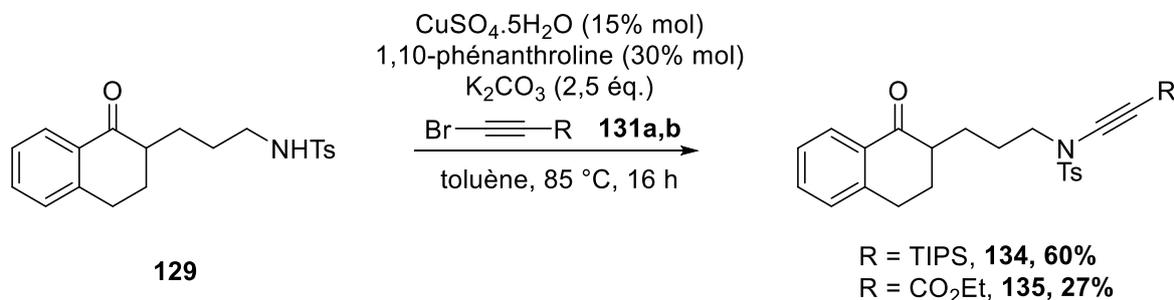


Schéma 62. N-alcynylation catalysée au cuivre

Avant de procéder à la formation de l'éther d'énol silylé sur ces composés, nous avons d'abord déprotégé le céto-sulfonylynamide **134** substitué par le groupement TIPS à l'aide de TBAF (**Schéma 63**).

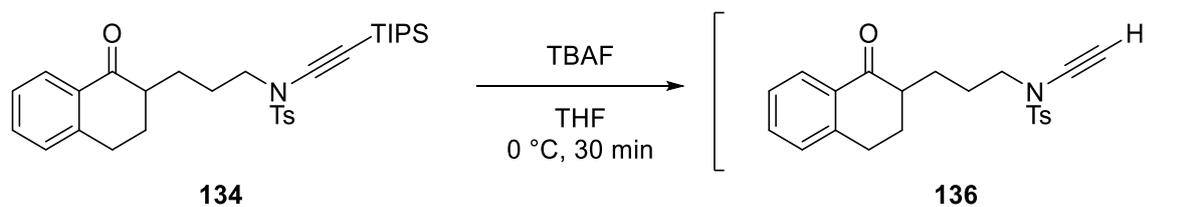


Schéma 63. Déprotection du céto-sulfonylynamide **134** à l'aide de TBAF

Compte tenu de l'instabilité du produit **136** formé, celui-ci n'a pas été purifié sur gel de silice mais directement engagé dans l'étape suivante de formation de l'énoxysilane.

III.2.4. Synthèse des énoxysilanes

III.2.4.1. Avec un bras espaceur à deux unités méthyléniques

Le céto-sulfonylamine non substitué **133** est traité avec du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) et de la triéthylamine pour conduire au dérivé silylé **137** correspondant (**Schéma 64**).

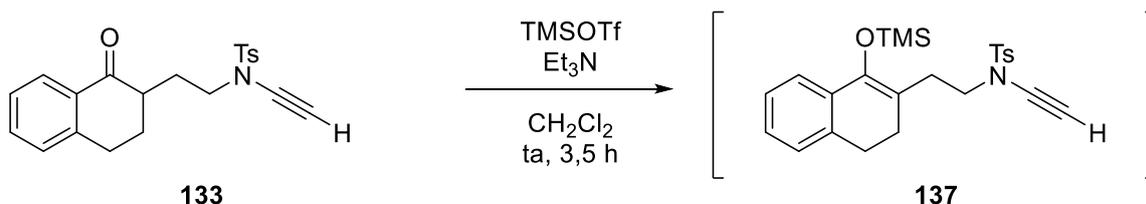


Schéma 64. Synthèse de l'éther d'énol silylé de TMS **137**

Nous pouvons toutefois souligner que cet énoxysilane n'est pas stable, et qu'il est directement engagé dans l'étape suivante sans purification préalable.

Bien que l'éther d'énol silylé formé avec le TMS soit moins stable que celui avec le TBS, l'utilisation du TMS permet en effet d'obtenir l'éther d'énol silylé thermodynamique. En effet la formation d'un énoxysilane thermodynamique n'est pas possible avec le TBS car l'encombrement stérique avec le groupement tosyle empêche sa formation pour le céto-ynamide avec un bras espaceur à 2 unités méthyléniques.

III.2.4.2. Avec un bras espaceur à trois unités méthyléniques

Cette fois pour les substrats **135**, **136**, le bras espaceur entre le carbonyle et le sulfonylamine étant suffisamment long, il a été possible d'utiliser un groupement TBS plus stable au lieu d'un groupement TMS. La synthèse est ainsi réalisée par réaction des céto-sulfonylaminides **135**, **136** avec du triflate de *tert*-butylsilyle (TBSOTf) en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante (**Schéma 65**). Les énoxysilanes **138**, **139** sont ainsi obtenus avec de bons rendements respectivement de 62% et 76%.

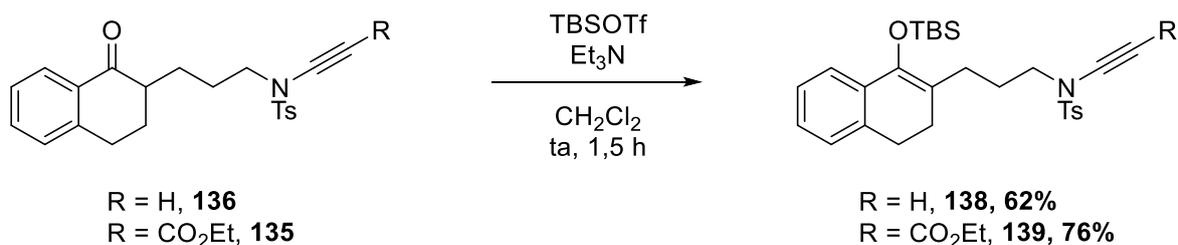


Schéma 65. Synthèse des éthers d'énol silylés de TBS

Avec ces éthers d'énol silylés en main, nous avons tenté de former les composés spirocycliques en les faisant réagir en présence de triflimidate d'argent.

III.3. REACTIVITE DES ENOXYLANES DERIVANT DE CETO-YNAMIDES EN PRESENCE DE TRIFLIMIDATE D'ARGENT

III.3.1. Avec un bras espaceur à deux unités méthyliques

L'éther d'énol silylé **137** a été placé dans le DCE en présence d'une quantité catalytique de triflimidate d'argent (10% mol) à température ambiante pendant 20 heures. La réaction de spirocyclisation conduit bien à la formation du composé spiranique **140** avec un rendement de 60% (**Schéma 66**).

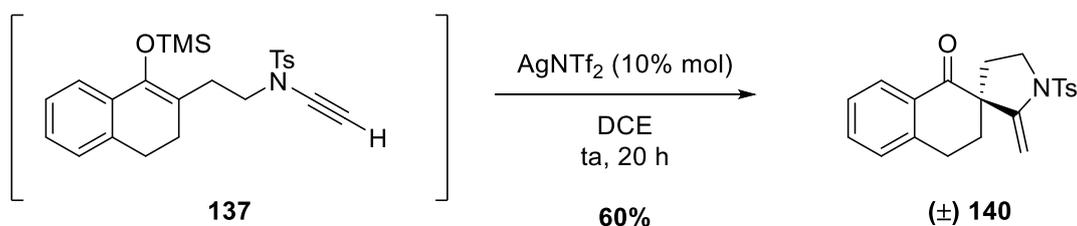


Schéma 66. Spirocyclisation en présence de triflimidate d'argent

III.3.2. Avec un bras espaceur à trois unités méthyliques

Nous avons également fait réagir le céto-ynamide **138** avec le bras espaceur plus long dans les conditions précédemment décrites de cyclisation, à savoir 10% mol de triflimidate d'argent dans le DCE à température ambiante. Après 45 minutes, nous observons la formation du composé spirocyclique **141** avec un excellent rendement de 96% (**Schéma 67**).

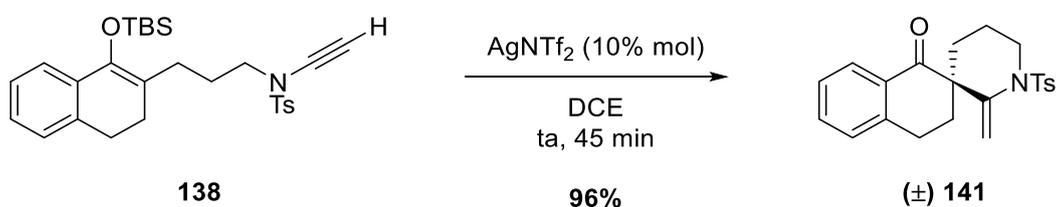


Schéma 67. Spirocyclisation catalysée à l'argent

De plus, la structure du composé spirocyclique **141** a pu être confirmée par une analyse de diffractométrie de rayons X (**Figure 5**).

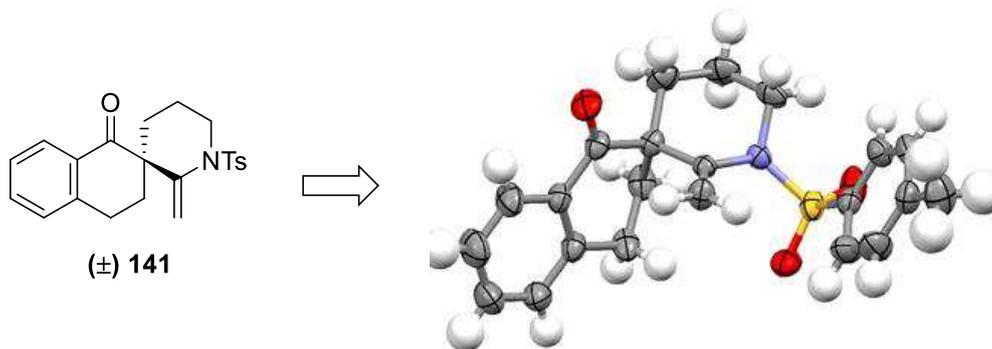


Figure 5. Structure RX du composé **141**

Il a également été possible de piéger l'intermédiaire vinyl argent par addition de *N*-iodosuccinimide (NIS) dans le milieu réactionnel (**Schéma 68**).

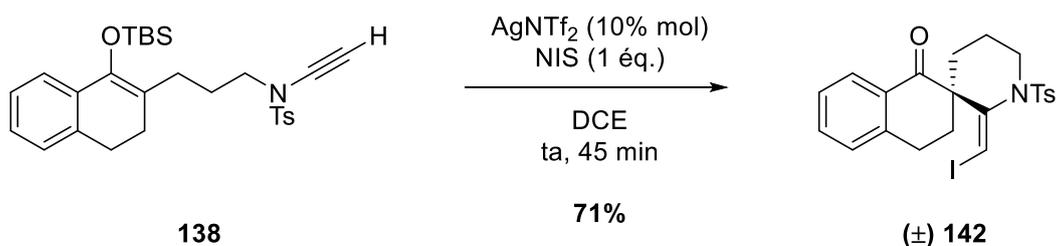


Schéma 68. Piégeage de l'intermédiaire vinyl argent

Nous avons alors obtenu le composé énamide iodé **142** avec un rendement de 71% de géométrie *E* exclusive pour la double liaison.

Fort de ces résultats, nous avons ensuite procédé à la réaction de cycloisomérisation au départ de l'éther d'énol silylé **139** dérivant du céto-ynamide substitué par un groupement ester (**Schéma 69**).

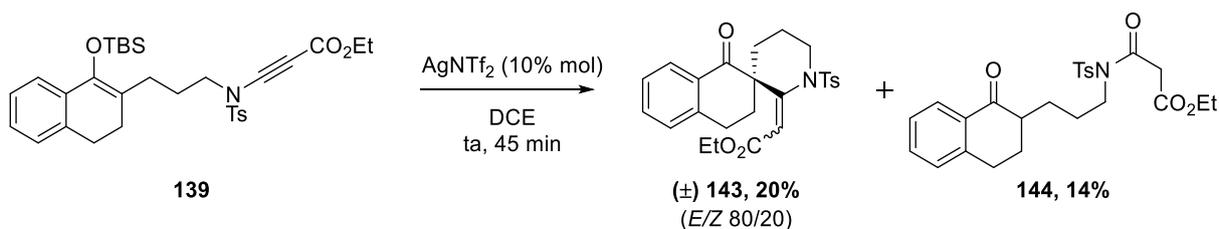


Schéma 69. Réaction de cycloisomérisation au départ de l'énosylane **139**

Cependant, la réaction ne conduit pas uniquement à la formation du composé spiranique **143**. Ce dernier est obtenu à hauteur de 20% sous la forme d'un mélange de spiro-énamide *E/Z* (ratio 80/20), le composé de géométrie *E* étant majoritaire d'après les analyses RMN. La formation du dérivé spiranique s'accompagne également d'un second composé **144**, résultant d'une hydratation de l'ynamide avec un rendement de 14% et d'une grande partie de dégradation du produit de départ.

III.4. CONCLUSION

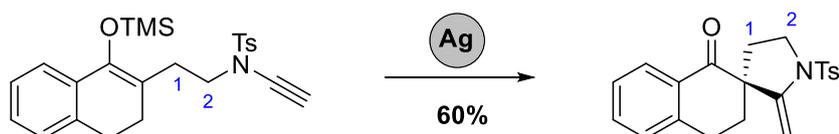
Dans cette première partie de mes travaux de thèse, nous avons ainsi étudié la réactivité de céto-sulfonylynamides dérivatisés en éthers d'énol silylés vis-à-vis de sels d'argent.

Dans le cas d'un bras espaceur à 2 unités méthyléniques entre le carbonyle et l'ynamide, nous observons la formation exclusive du dérivé spiro-énamide avec un bon rendement (**Schéma 70 A**).

Dans le cas d'un bras espaceur à 3 unités méthyléniques, la réaction de 6-*endo-dig* conduit également à la formation du spirocycle lorsque celui-ci n'est pas substitué (**Schéma 70 B**). Une fonctionnalisation du spiro-énamide avec de l'iode est également possible et ouvre l'accès à des réactions de couplage croisé.

Cependant lorsque le céto-ynamide est substitué par un groupement ester, la réaction de spirocyclisation est hautement impactée, avec une diminution très forte du rendement en dérivé spirocyclique (**Schéma 70 B**).

A) bras espaceur à 2 unités méthyléniques :



B) bras espaceur à 3 unités méthyléniques :

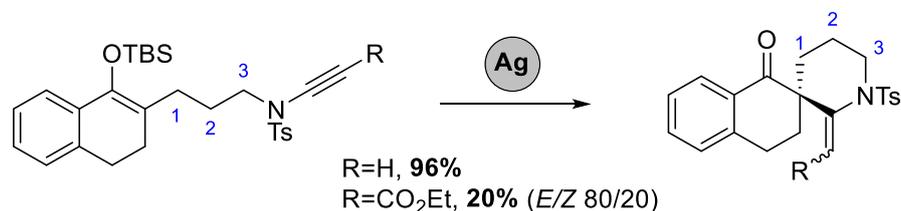


Schéma 70. Schéma récapitulatif sur le cycloisomérisation catalysée à l'argent

Nous avons alors dans la suite de ces travaux, décidé de poursuivre nos recherches sur la réactivité de céto-sulfonylynamides substitués par des groupements électroattracteurs. Ces ynamides sont ainsi appelés "ynamides push-pull" (**Figure 6**). La délocalisation du doublet libre de l'azote peut en effet s'étendre dans la triple liaison en formant un hétérocumulène

grâce à la présence de la fonction carbonyle directement conjuguée à la triple liaison de l'ynamide.

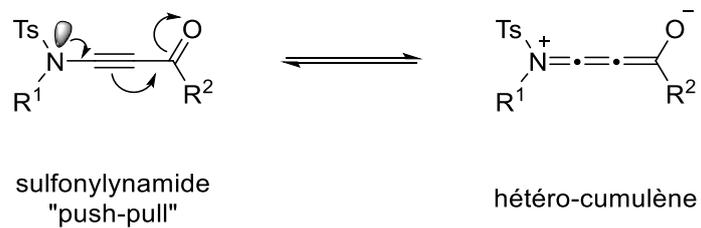


Figure 6. Equilibre entre céto-ynamide "push-pull" et hétérocumulène

IV. REACTIVITE DE CETO-SULFONYLYNAMIDES ACTIVES

IV.1. OBJECTIFS

Nous avons supposé qu'il était possible d'accéder à des composés aza-spirocycliques au départ de céto-ynamides activés par un groupement électroattracteur en milieu basique, sans activation supplémentaire de l'ynamide par un métal (**Schéma 71**).

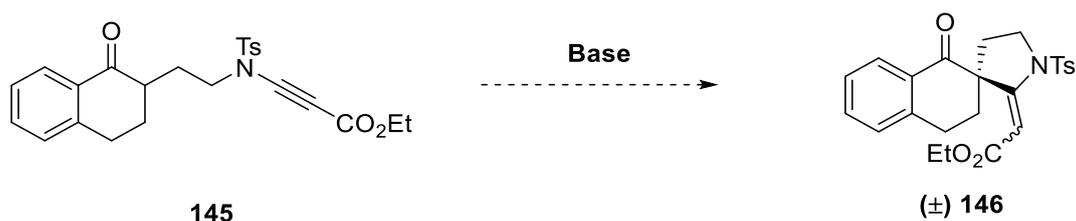


Schéma 71. Objectif de spirocyclisation au départ de céto-ynamide activé

IV.2. SYNTHÈSE DU CETO-YNAMIDE DE DÉPART

Nous avons choisi comme substrat modèle la tétralone possédant une chaîne ynamide substituée par un ester éthyle, ce composé étant d'accès aisé à grande échelle pour réaliser notre étude.

IV.2.1. Couplage croisé au cuivre

Le céto-ynamide **145** substitué par le groupement ester a été synthétisé en employant la méthode de *N*-alcynylation catalysée au cuivre, décrite par Hsung *et coll.*³⁷ La synthèse nécessite l'emploi de CuSO₄·5H₂O, la 1,10-phénanthroline, le carbonate de potassium et le bromopropiolate d'éthyle.

IV.2.1.1. Synthèse du bromoalcyne

Le bromoalcyne nécessaire à ce couplage croisé au cuivre est facilement synthétisé par une étape de bromation catalysée l'argent selon la méthode de Hofmeister *et coll.*⁷⁰ à partir de l'alcyne terminal (**Schéma 72**).

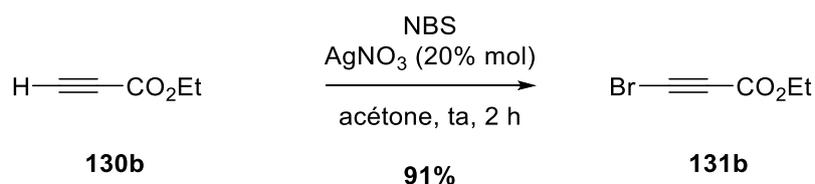


Schéma 72. Synthèse du bromopropiolate d'éthyle **131b**

IV.2.1.2. *N*-alcynylation catalysée au cuivre

Le céto-sulfonamide **128** a ensuite été traité dans les conditions décrites par Hsung *et coll.* et nous avons ainsi pu obtenir le céto-sulfonylynamide **145** avec cependant un rendement peu satisfaisant de 52%.

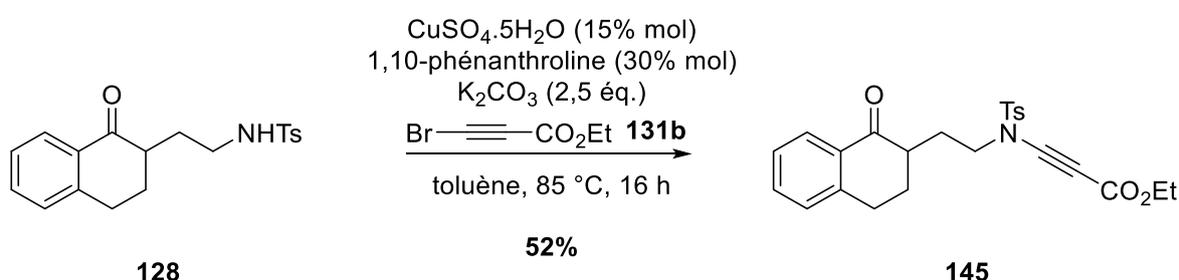


Schéma 73. Synthèse du céto-sulfonylynamide **145** substitué par un ester

Cependant, au regard du rendement peu satisfaisant obtenu pour l'étape de *N*-alcynylation (52%), nous avons décidé d'optimiser cette étape de la synthèse avant de poursuivre avec la cyclisation.

IV.2.2. Optimisation de l'étape du couplage croisée

Afin d'optimiser la formation du composé **145**, nous avons modifié les conditions réactionnelles décrites par Hsung *et coll.*

Dans un premier temps nous avons modifié la quantité de base, en augmentant la quantité de base de 2,5 à 4 équivalents. A notre plus grande surprise, nous n'avons plus observé la formation du céto-ynamide **145** désiré mais directement la formation du composé spirocyclique **146** avec toutefois un faible rendement de 29% (**Tableau 2, entrées 1,2**).

Fort de ce résultat, nous avons cherché à orienter la réaction vers la formation exclusive du dérivé spiranique **146**. Une modification de la nature de la base (Cs_2CO_3 au lieu de K_2CO_3), nous a permis d'augmenter le rendement en dérivé spiranique de 29% à 38% (**Tableau 2, entrée 3**). Plusieurs essais de modifications de la température, de la quantité de base, ou du temps de réaction (**Tableau 2, entrées 4-8**) ont permis de démontrer qu'un chauffage à 85 °C pendant 16 heures avec 4 équivalents de Cs_2CO_3 permettait d'atteindre un rendement de 50% en spirocycle (**Tableau 2, entrée 8**).

L'emploi de K_3PO_4 ou de *t*BuOK ne permet pas d'augmenter le rendement en dérivé spirocyclique (**Tableau 2, entrées 9-11**). L'utilisation d'autres systèmes catalytiques tels que CuI/DMEDA ou $FeCl_3$ /DMEDA n'est pas bénéfique pour cette réaction de cyclisation (**Tableau 2, entrées 12,13**). Nous pouvons toutefois noter qu'avec l'emploi de 2 équivalents de K_3PO_4 et un chauffage à 70 °C pendant 1 heure (**Tableau 2, entrée 10**), il est possible d'obtenir le céto-ynamide **145** avec un rendement satisfaisant de 74%.

Tableau 2. Optimisation de la *N*-alcynylation

$\text{128} \xrightarrow[\text{toluène}]{\text{Catalyseur/Ligand, Base, Br-C}\equiv\text{C-CO}_2\text{Et (131b)}} \text{145} + (\pm) \text{146}$

Entrée	Catalyseur/Ligand	Base (éq.)	Temp. [°C]	Temps [h]	Rendements [%]	
					145	146 (ratio <i>E/Z</i>)
1	CuSO ₄ ·5H ₂ O (15% mol) / 1,10-phénanthroline (30% mol)	K ₂ CO ₃ (2,5 éq.)	85	16	52	traces
2	"	K ₂ CO ₃ (4 éq.)	85	16	-	29 (59/41)
3	"	Cs ₂ CO ₃ (2,5 éq.)	85	16	-	38 (59/41)
4	"	Cs ₂ CO ₃ (2,5 éq.)	85	4	-	38 (59/41)
5	"	Cs ₂ CO ₃ (2,5 éq.)	60	4	-	30 (59/41)
6	"	Cs ₂ CO ₃ (4 éq.)	60	4	-	45 (59/41)
7	"	Cs ₂ CO ₃ (4 éq.)	60	8	-	48 (59/41)
8	"	Cs₂CO₃ (4 éq.)	85	16	-	50 (59/41)
9	"	K ₃ PO ₄ (4 éq.)	85	16	-	39 (59/41)
10	CuSO ₄ ·5H ₂ O 10% mol) / 1,10-phénanthroline (20% mol)	K₃PO₄ (2 éq.)	70	1	74	traces
11	CuSO ₄ ·5H ₂ O (15% mol) / 1,10-phénanthroline (30% mol)	<i>t</i> BuOK (4 éq.)	85	1	Dégradation	
12	CuI (5% mol) / DMEDA (18% mol)	Cs ₂ CO ₃ (4 éq.)	85	16	Produit de départ	
13	FeCl ₃ (10% mol) / DMEDA (20% mol)	Cs ₂ CO ₃ (4 éq.)	90	4	Dégradation	

IV.3. SPIROCYCLISATION DIRECTE CATALYSEE AU CUIVRE AU DEPART DU CETO-SULFONAMIDE

Aux vues de ces résultats, nous avons alors décidé de tirer profit de cette spirocyclisation plutôt que de tenter d'obtenir le céto-ynamide et de le cycliser par la suite.

Nous avons ainsi défini les conditions optimales pour cette réaction de spirocyclisation directe⁷¹ à partir du céto-sulfonamide **128**. Elle nécessite ainsi du $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (15% molaire), de la 1,10-phénanthroline (30% molaire), 4 équivalents de Cs_2CO_3 , du bromopropiolate d'éthyle **131b** et un chauffage à 85 °C pendant 16 heures dans le toluène afin de conduire au dérivé spiranique **146** avec un rendement modéré de 50%.

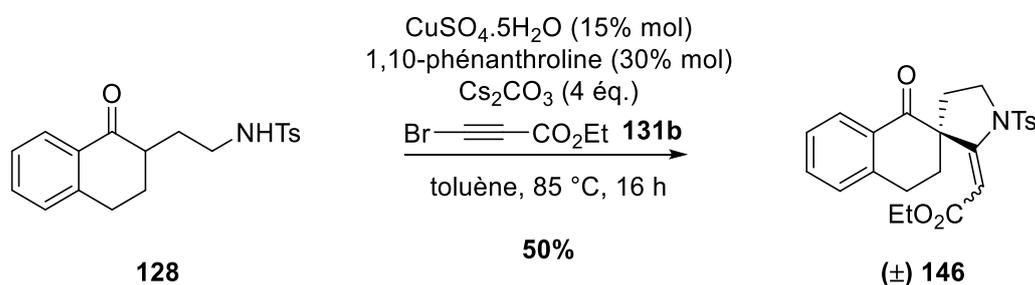


Schéma 74. Réaction optimisée de spirocyclisation directe depuis le céto-sulfonamide

IV.4. ÉTUDE DES LIMITES DE LA REACTION

IV.4.1. Variation de la cycloalcanone

Afin d'étudier les limites de cette réaction de spirocyclisation directe à partir du céto-sulfonamide, nous avons tout d'abord fait varier la nature de la cycloalcanone. Pour cela, nous avons préparé les céto-sulfonamides selon la méthode précédemment utilisée (cf. III.2.2.3. Synthèse des céto-sulfonamides, page 57).

IV.4.1.1. Synthèse des céto-sulfonamides dérivants de cycloalcanones

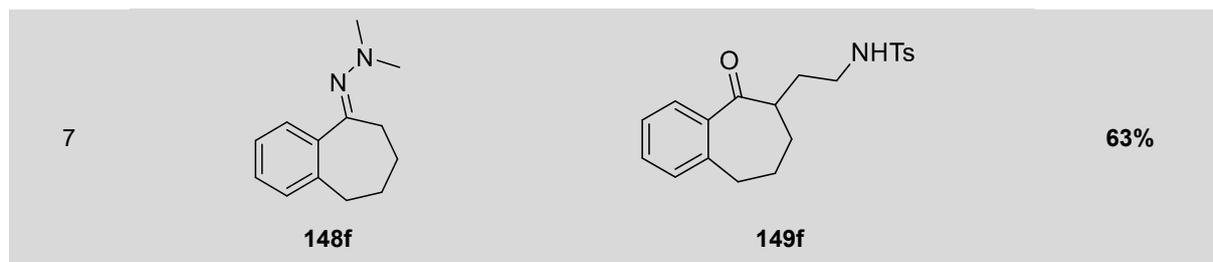
Les céto-sulfonamides ont été synthétisés à partir des hydrazones dérivant des cycloalcanones correspondantes, par alkylation avec le $n\text{BuLi}$ et l'ajout de *N*-tosylaziridine suivi d'une hydrolyse acide (**Tableau 3**).

Le protocole employé nous donne ainsi accès à divers céto-sulfonamides avec des cycloalcanones de taille variées, condensées ou non à des cycles aromatiques et avec de bons rendements compris entre 61% et 92%.

⁷¹ Beltran, F.; Fabre, I.; Ciofini, I.; Miesch, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5042-5045.

Tableau 3. Synthèse des céto-sulfonamides

Entrée	Hydrazone	Céto-sulfonamide	Rendement
	<p>119,147a-g 122,148a-e 128,149a-e</p>		
1	<p>148a</p>	<p>149a</p>	86%
2	<p>148b</p>	<p>149b</p>	90%
3	<p>148c</p>	<p>149c</p>	66%
4	<p>148d</p>	<p>149d</p>	61%
5	<p>122</p>	<p>128</p>	92%
6	<p>148e</p>	<p>149e</p>	63%



IV.4.1.2. Synthèse des céto-sulfonamides dérivants d'indolone

Dans le but de s'approcher davantage de la structure des produits naturels, nous avons voulu tenter notre réaction de spirocyclisation à partir de céto-sulfonamide dérivant d'indolone.

La préparation des céto-sulfonamides oxindoliques a été réalisée de la manière suivante.^{72,73} L'isatine **150** est tout d'abord protégée par un groupement benzyle (Bn) **151** ou paraméthoxybenzyle (PMB) **152** puis une réduction de Wolff-Kishner permet d'obtenir les indolones protégées **153**, **154**. Une étape d'alkylation par un traitement avec l'hydruire de sodium (NaH) et ajout de N-tosylaziridine **120** nous donne accès aux céto-sulfonamides **155**, **156** désirés avec de bons rendements (**Schéma 75**).

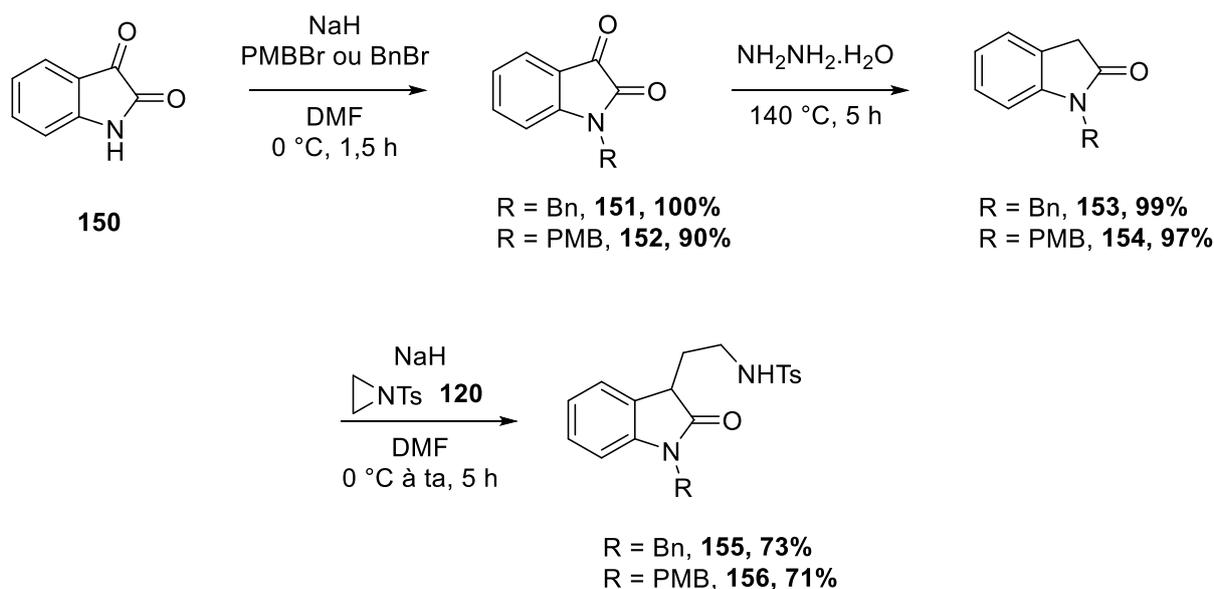


Schéma 75. Synthèse des céto-sulfonamides issus d'indolones

⁷² Guo, S.; Wang, R.; Li, J.; Li, C.; Deng, H. Jia, X. *Synlett* **2011**, 15, 2256-2258.

⁷³ Ellis, J. M.; Overman, L. E.; Tanner, H. R.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9151-9154.

IV.4.1.3. Spirocyclisation catalysée au cuivre au départ des céto-sulfonamides

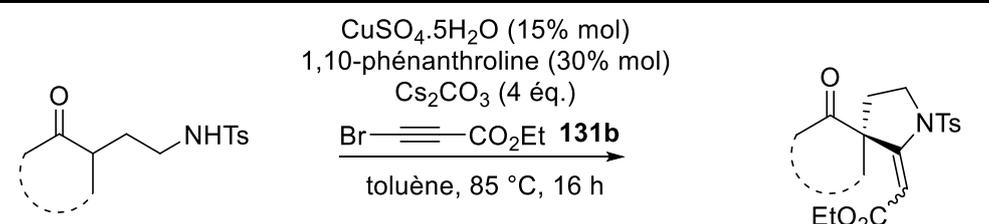
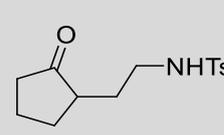
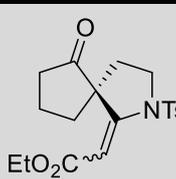
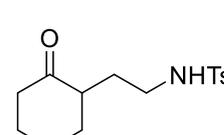
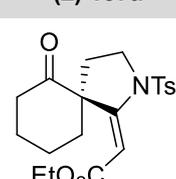
Une fois les céto-sulfonamides synthétisés, nous avons alors engagé ces composés dans notre réaction de spirocyclisation catalysée au cuivre.

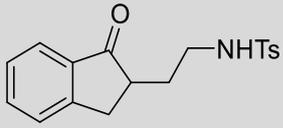
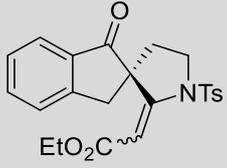
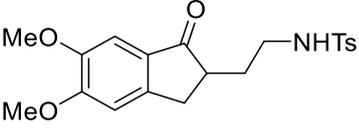
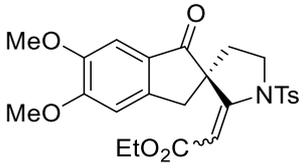
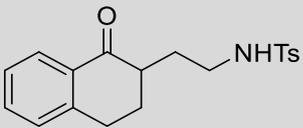
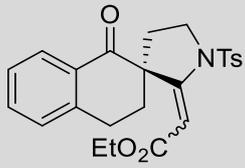
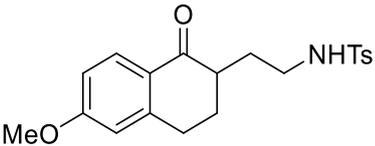
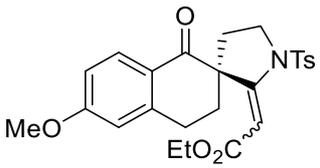
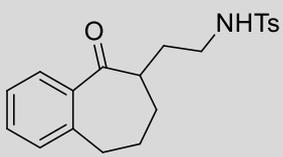
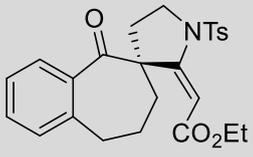
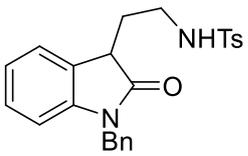
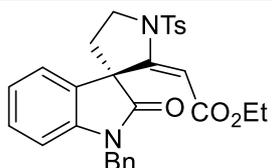
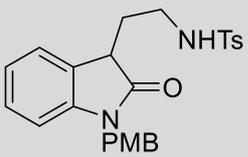
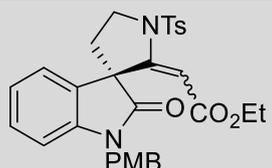
Les dérivés spiro-énamides issus de cycloalcanones monocycliques sont obtenus avec des rendements faibles de 35% et 33% pour les cycles dérivés de la cyclopentanone et de la cyclohexanone respectivement (**Tableau 4, entrées 1,2**). Ces faibles rendements s'expliquent par une forte dégradation observée, probablement due à la présence de plusieurs positions énolisables sur le céto-sulfonamide de départ.

Tandis que pour des cycloalcanones condensées à un cycle aromatique, les dérivés spirocycliques dérivants de la tétralone, de l'indanone ou de la benzosubérone présentent quant à eux des rendements bien supérieurs en dérivés spiraniques compris entre 50% et 83% (**Tableau 4, entrées 3-7**). Nous constatons tout de même que la spirocyclisation est plus efficace pour les dérivés de l'indanone (**Tableau 4, entrée 3,4**) ou de la benzosubérone (**Tableau 4, entrée 7**) avec des rendements entre 65% et 83% que pour les dérivés de la tétralone (**Tableau 4, entrées 5,6**) avec des rendements proches de 50%.

Les céto-sulfonamides issus d'indolone cyclisent également avec des rendements modérés de 57% et 47% selon le groupement protecteur de l'atome d'azote du noyau oxindolique (**Tableau 4, entrées 8,9**).

Tableau 4. Synthèse des spiro-énamides par spirocyclisation

Entrée	Céto-sulfonamide	Spiro-énamide	Rendement (ratio E/Z)
	 <p style="text-align: center;">CuSO₄·5H₂O (15% mol) 1,10-phénanthroline (30% mol) Cs₂CO₃ (4 éq.) Br—C≡C—CO₂Et 131b toluène, 85 °C, 16 h</p>		
	128,149a-f,155,156	(±) 146,157a-f,158a,b	
1	 149a	 (±) 157a	35% (71/29)
2	 149b	 (±) 157b	33% (100/0)

3	 <p>149c</p>	 <p>(±) 157c</p>	83% (70/30)
4	 <p>149d</p>	 <p>(±) 157d</p>	58% (81/19)
5	 <p>128</p>	 <p>(±) 146</p>	50% (59/41)
6	 <p>149e</p>	 <p>(±) 157e</p>	54% (68/32)
7	 <p>149f</p>	 <p>(±) 157f</p>	65% (65/35)
8	 <p>155</p>	 <p>(±) 158a</p>	57% (100/0)
9	 <p>156</p>	 <p>(±) 158b</p>	47% (80/20)

Dans la plupart des cas, un mélange de spiro-énamide *E/Z* au niveau de la double liaison est observé, avec l'isomère de géométrie *E* majoritaire. Cette géométrie a pu être déterminée par

des analyses RMN mais également grâce à l'analyse par diffraction des rayons X du composé spirocyclique **158a**⁷⁴ (**Figure 7**).

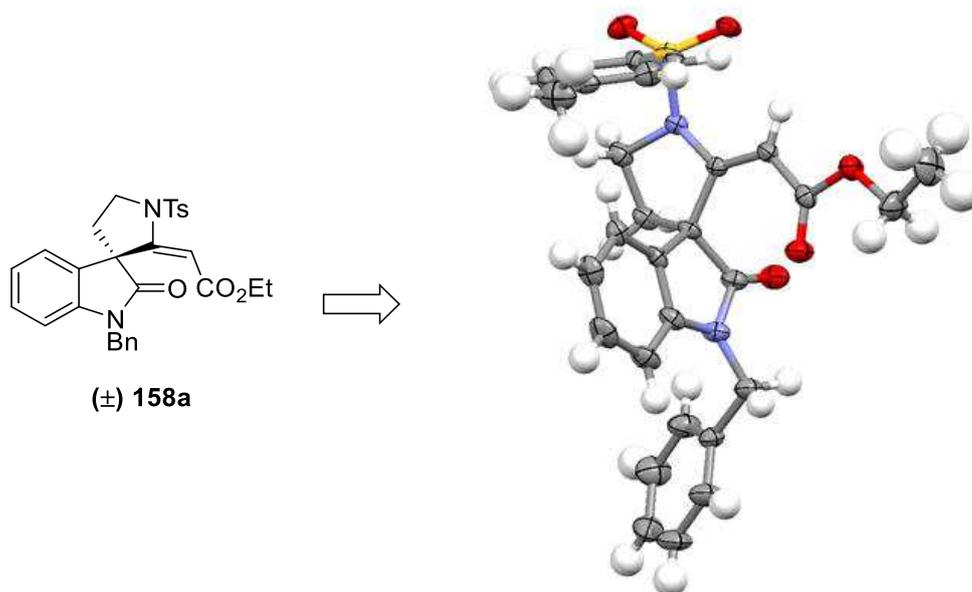


Figure 7. Structure aux rayons X du dérivé spiranique **158a**

La stéréosélectivité de la réaction concernant la géométrie de la double liaison sera discutée dans la partie (cf. **VII**. Etude de la stéréosélectivité de l'énamide au cours de la spirocyclisation, page 100).

IV.4.2. Variation de la longueur du bras espaceur

Afin d'accéder à différentes tailles de cycles, nous avons fait varier la longueur de la chaîne alkyle entre la fonction carbonyle et l'ynamide.

IV.4.2.1. Synthèse du céto-sulfonamide à une unité méthylénique

Nous avons d'abord tenté de synthétiser l'homologue inférieur du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à une unité méthylénique.

Nous nous sommes appuyés sur la méthode de Kinoshita *et coll.*⁷⁵ qui consiste à faire réagir une énamine sur une imine générée *in situ* en présence de DBU.

⁷⁴ CCDC : 1555872

⁷⁵ Kinoshita, H.; Inomata, K.; Hayashi, M.; Kondoh, T.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1033-1036.

Cependant quand nous avons fait réagir l'indanone **147c** en présence de pyrrolidine et d'acide para-toluène sulfonique dans le benzène à reflux, nous n'avons observé qu'une dégradation du milieu réactionnel (**Schéma 76**).

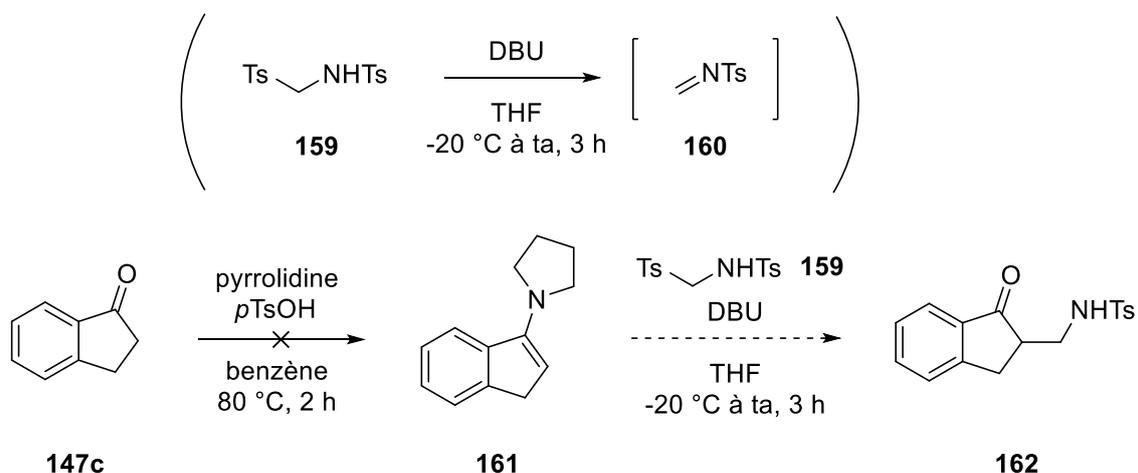


Schéma 76. Synthèse du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à une unité méthylénique

Une seconde méthode a alors été envisagée selon la même idée mais au départ d'hydrazone lithiée (**Schéma 77**). Pour ce faire, nous avons placé l'hydrazone **148c** dérivant de l'indanone en présence de *n*BuLi et par ajout d'une solution de l'imine **160** dans le THF, nous souhaitions observer la formation du céto-sulfonamide **162** après hydrolyse acide.

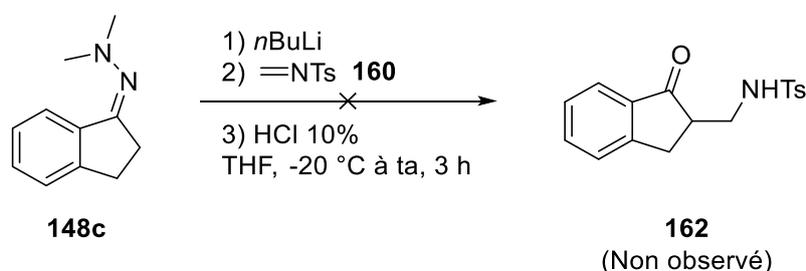


Schéma 77. Synthèse du céto-sulfonamide **162** au départ d'hydrazone

A nouveau, cette réaction n'a conduit qu'à des produits de dégradation.

Nous nous sommes alors dirigés vers une approche différente.⁷⁶ L'idée était d'introduire une fonction ester en α de la fonction carbonyle pour ensuite la transformer en amine tosylée (**Schéma 78**). L'amine tosylée **162** serait obtenue par réduction de la fonction amide **163**. L'amide serait introduit par trans-amidification d'un ester **164** qui lui-même serait formé par alkylation de l'indanone **147c**.

⁷⁶ Van Emelen, K.; De Wit, T.; Hoornaert, G. J.; Compennolle, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4225-4236.

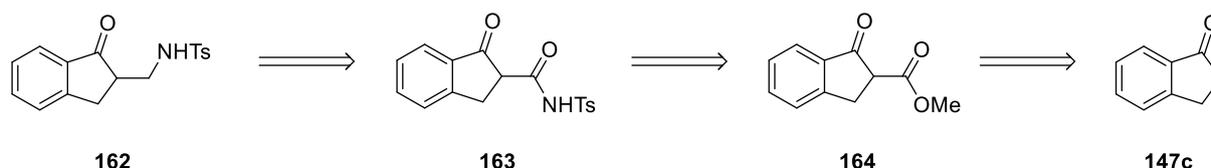


Schéma 78. Schéma rétro-synthétique pour la formation du céto-sulfonamide **162**

Bien que la formation du β -céto-ester **164** ait été réalisée avec un bon rendement de 86%, la fonction amide **163** n'a pu être mise en place avec succès (**Schéma 79**).

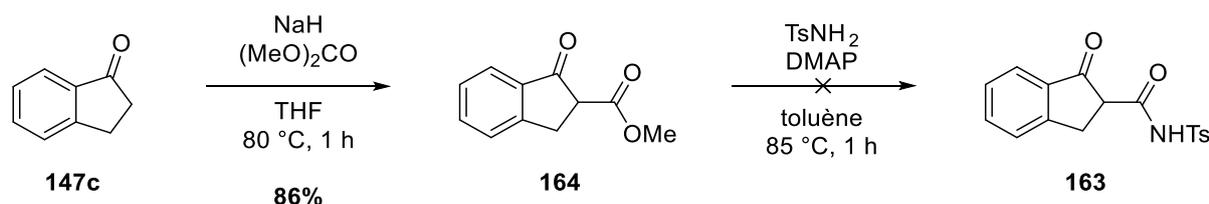


Schéma 79. Tentative de synthèse de l'homologue inférieur *via* un β -céto-ester

Face à ces problèmes, l'idée était alors de tirer profit du groupement ester en α de la cétone afin de générer un proton énolisable plus acide et d'alkyler plus facilement le substrat **164**. Nous avons alors placé le β -céto-ester **164** en présence de tétraméthylguanidine (TMG) et du composé **159** afin de former le dérivé β -céto-ester-sulfonamide **165** de manière quantitative (**Schéma 80**).⁷⁷

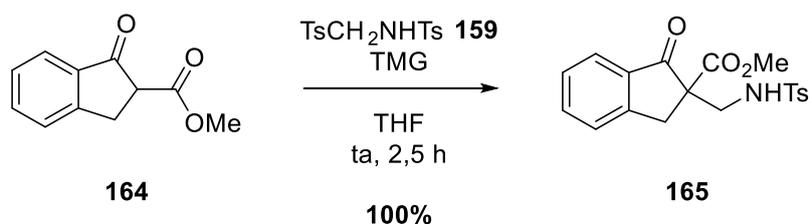


Schéma 80. Alkylation du β -céto-ester **164**

Une élimination du groupement ester permettrait ensuite d'obtenir le céto-sulfonylamine **162** désiré. Nous avons ainsi opté pour une élimination en milieu acide,⁷⁸ par traitement avec de l'acide trifluoroacétique (TFA) ou en milieu basique⁷⁹ par réaction avec l'hydroxyde de lithium.

Ainsi, en traitant le composé **165** en présence de TFA, nous observons après 8 heures de réaction une dégradation du milieu réactionnel. Tandis que lors du traitement de ce même

⁷⁷ Lozano, O.; Blessley, G.; Martinez del Campo, T.; Thompson, A. L.; Giuffredi, G. T.; Bettati, M.; Walker, M.; Borman, R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105-8109.

⁷⁸ Moss, T. A.; Barber, D. M.; Kyle, A. F.; Dixon, D. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3071-3081.

⁷⁹ Hamlin, A. M.; Lapointe, D.; Owens, K.; Sarpong, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6783-6800.

composé **165** en milieu basique avec l'hydroxyde de lithium, nous obtenons le β -céto-ester **164** par élimination de la chaîne alkyle sulfonamide avec un rendement de 22% accompagné d'une forte dégradation du composé de départ (**Schéma 81**).

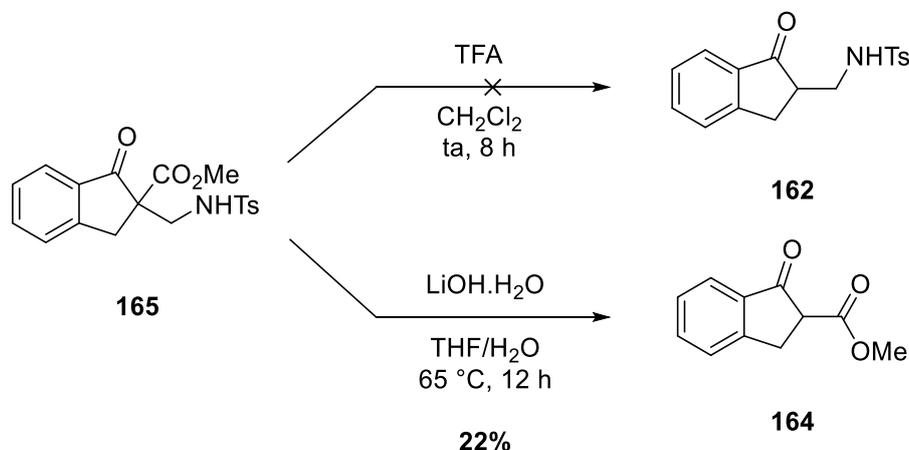


Schéma 81. Tentatives d'élimination du groupement ester

Nous avons également tenté une approche différente au départ du β -céto-ester **164**. Le but était de transformer la fonction ester en sulfonamide selon le schéma réactionnel suivant (**Schéma 82**) :

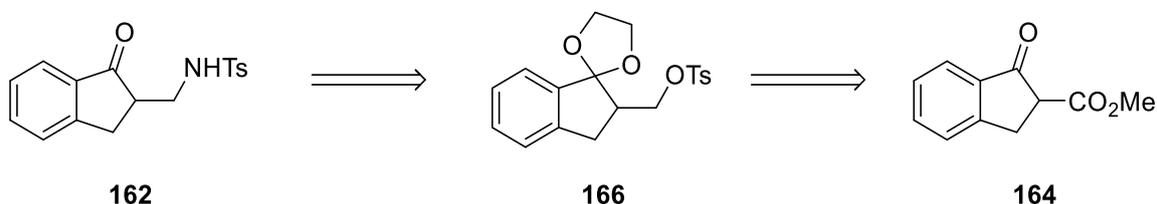


Schéma 82. Schéma rétro-synthétique pour l'obtention du composé **162**

Le céto-sulfonamide **162** serait obtenu par substitution d'un alcool tosylé **166** et déprotection de l'acétal. L'alcool tosylé **166** serait préparé par réduction de l'ester suivie de la protection de des fonctions alcool et carbonyle.

Cependant la protection de la fonction carbonyle en présence d'éthylène glycol et d'acide para-toluène sulfonique s'est révélée inefficace et seul le composé de départ **164** a été récupéré (**Schéma 83**).

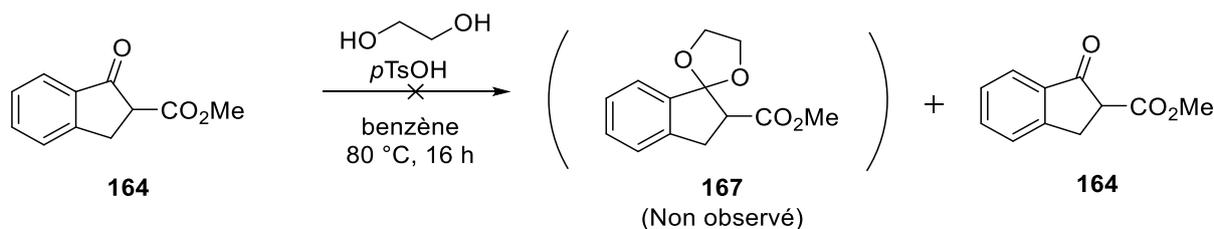


Schéma 83. Protection de la fonction carbonyle

Confrontés à ces nombreuses tentatives infructueuses, nous avons alors décidé de nous concentrer sur la préparation des homologues supérieurs du céto-sulfonamide.

IV.4.2.2. Synthèse du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques

Selon une méthode précédemment décrite (cf. III.2.2.3. Synthèse des céto-sulfonamides, page 57), nous avons préparé le céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques à partir de l'hydrazone **148c** dérivant de l'indanone et par addition du sulfamidate **121** (**Schéma 84**). Le céto-sulfonamide **168** est ainsi obtenu avec un rendement de 37% après hydrolyse acide.

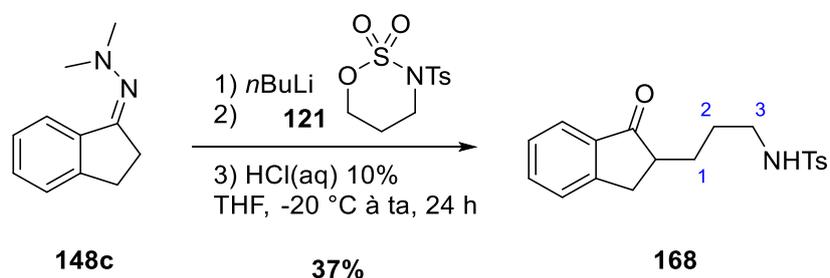


Schéma 84. Synthèse de l'homologue supérieur du céto-sulfonamide

IV.4.2.3. Spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques

Le céto-sulfonamide **168** avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques a été engagé dans la réaction de spirocyclisation mise au point précédemment et a conduit à la formation du dérivé spirocyclique **169** avec un rendement de 69%, sous forme d'un mélange de spiro-énamide *E/Z* 67/33.

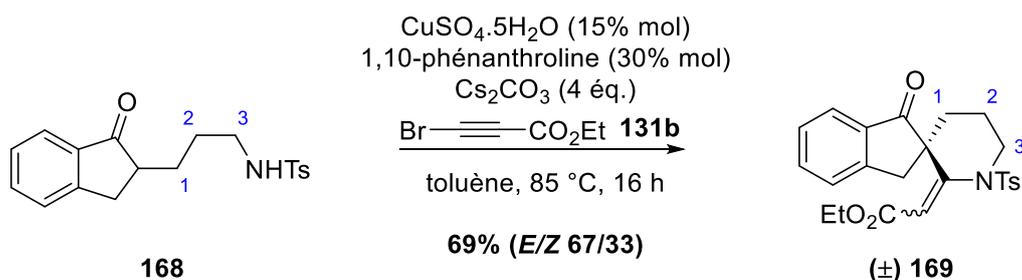


Schéma 85. Spirocyclisation du céto-sulfonamide avec le bras espaceur à 3 unités méthyléniques

IV.4.2.4. Synthèse du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 4 unités méthyléniques

Afin de préparer le substrat avec un bras espaceur plus long, comportant 4 unités méthyléniques, nous avons envisagé une stratégie de synthèse au départ de l'hydrazone selon le plan rétro-synthétique suivant (**Schéma 86**) :

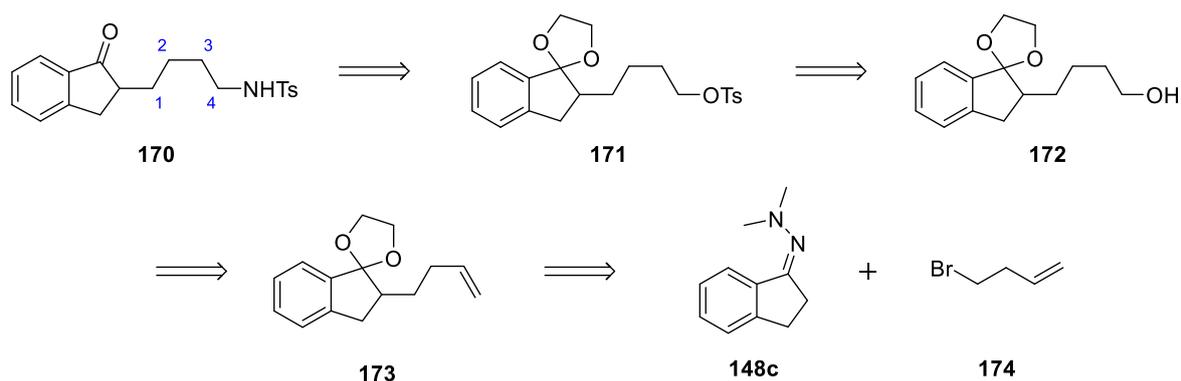


Schéma 86. Plan rétro-synthétique pour la formation du composé **170**

Le céto-sulfonamide **170** serait obtenu par déprotection de l'acétal et substitution du tosylate **171** par le tosylsulfonamide. L'alcool tosylé **171** serait le résultat de la tosylation de l'alcool primaire **172**, lui-même généré par hydroboration de l'alcène **173**. Ce dernier serait obtenu par alkylation de l'hydrazone **148c** à l'aide de 4-bromobutène **174**, suivie d'une protection de la fonction carbonyle.

Nous avons ainsi procédé à l'étape d'alkylation au départ de l'hydrazone **148c** dans les conditions jusqu'alors utilisées, à savoir en présence de $n\text{BuLi}$ et addition du 4-bromobutène **174** à -20 °C puis hydrolyse acide afin d'obtenir le céto-alcène **175** avec un rendement de 66% (**Schéma 87**).

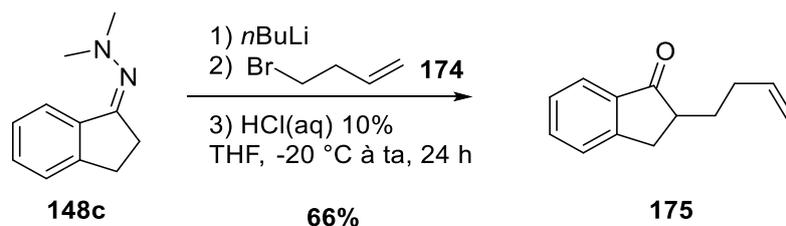


Schéma 87. Alkylation de l'hydrazone avec le 4-bromobutène

Dans la partie précédente, nous avons pu observer que la protection de la cétone dans les conditions classiques, à savoir éthylène glycol et acide para-toluène sulfonique, n'étaient pas suffisantes pour obtenir l'acétal.

Nous avons ainsi opté pour une méthode alternative, utilisant du tribromure de tétrabutylammonium (TBATB) et de l'orthoformiate d'éthyle (**Schéma 88**).⁸⁰

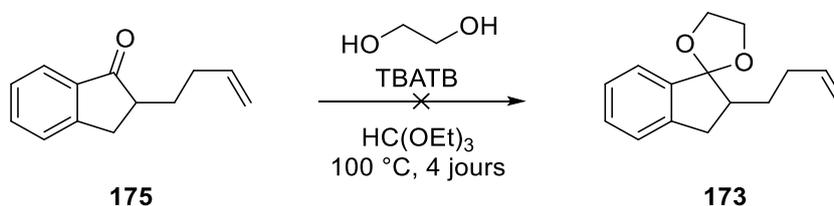


Schéma 88. Protection de la fonction carbonyle avec le TBATB

Cependant, ces conditions ne nous ont pas permis d'obtenir l'acétal **173** désiré. La synthèse de cet homologue supérieur du céto-sulfonamide a alors été abandonnée.

IV.4.3. Variation du substituant du bromoalcyne

Nous avons par la suite étudié les limites de la réaction de spirocyclisation en faisant varier le substituant sur le bromoalcyne. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé les bromoalcynes permettant d'introduire les substituants sur les composés spirocycliques. Les dérivés alcynes n'étant pas tous commerciaux, nous avons en premier lieu envisagé plusieurs voies de synthèse selon la nature de la fonction souhaitée : des cétones, des esters, des amides ou des dérivés aromatiques.

⁸⁰ Gopinath, R.; Haque, Sk. J.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5842-5845.

IV.4.3.1. Synthèse des dérivés d'alcyne

IV.4.3.1.a) Synthèse des alcynes-esters ou -amides

Afin d'obtenir les dérivés alcynes-ester ou -amides, nous avons procédé à un couplage entre l'acide propiolique et l'alcool ou l'amine correspondante pour générer le composé désiré (**Schéma 89**).

Le propiolate de benzyle **177** est ainsi obtenu par couplage de Steglich entre l'acide propiolique **176** et l'alcool benzylique avec un rendement de 85%. Pour la préparation des dérivés alcynes-amides, l'acide propiolique **178** protégé avec un groupement TMS a été utilisé afin d'éviter une addition 1,4 de l'amine sur le substrat de départ. Selon cette méthode, les dérivés amides propioliques **181**, **182** sont obtenus après une étape supplémentaire de déprotection de la triple liaison à l'aide de TBAF.

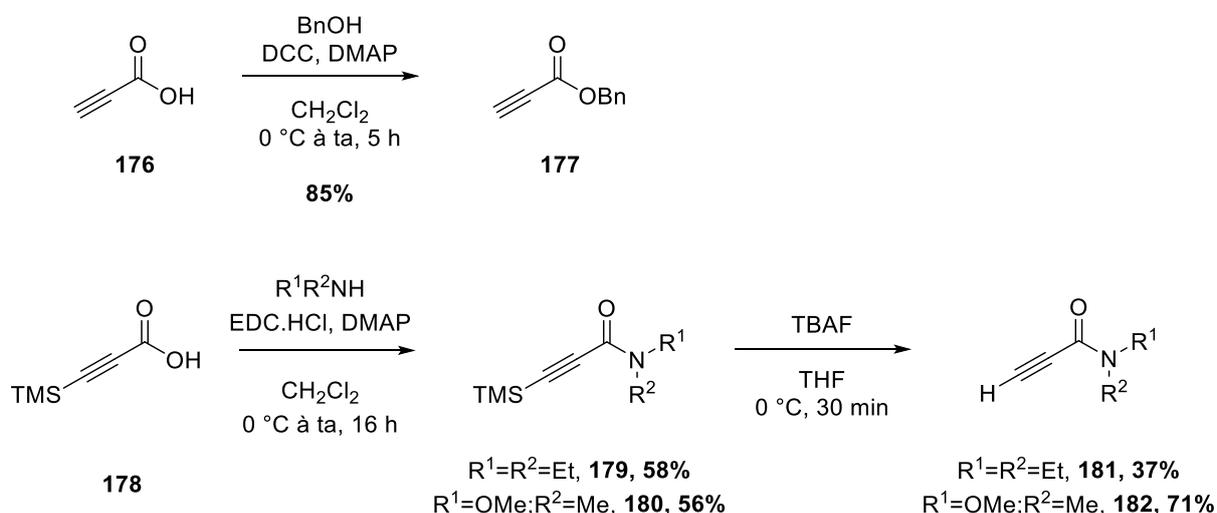
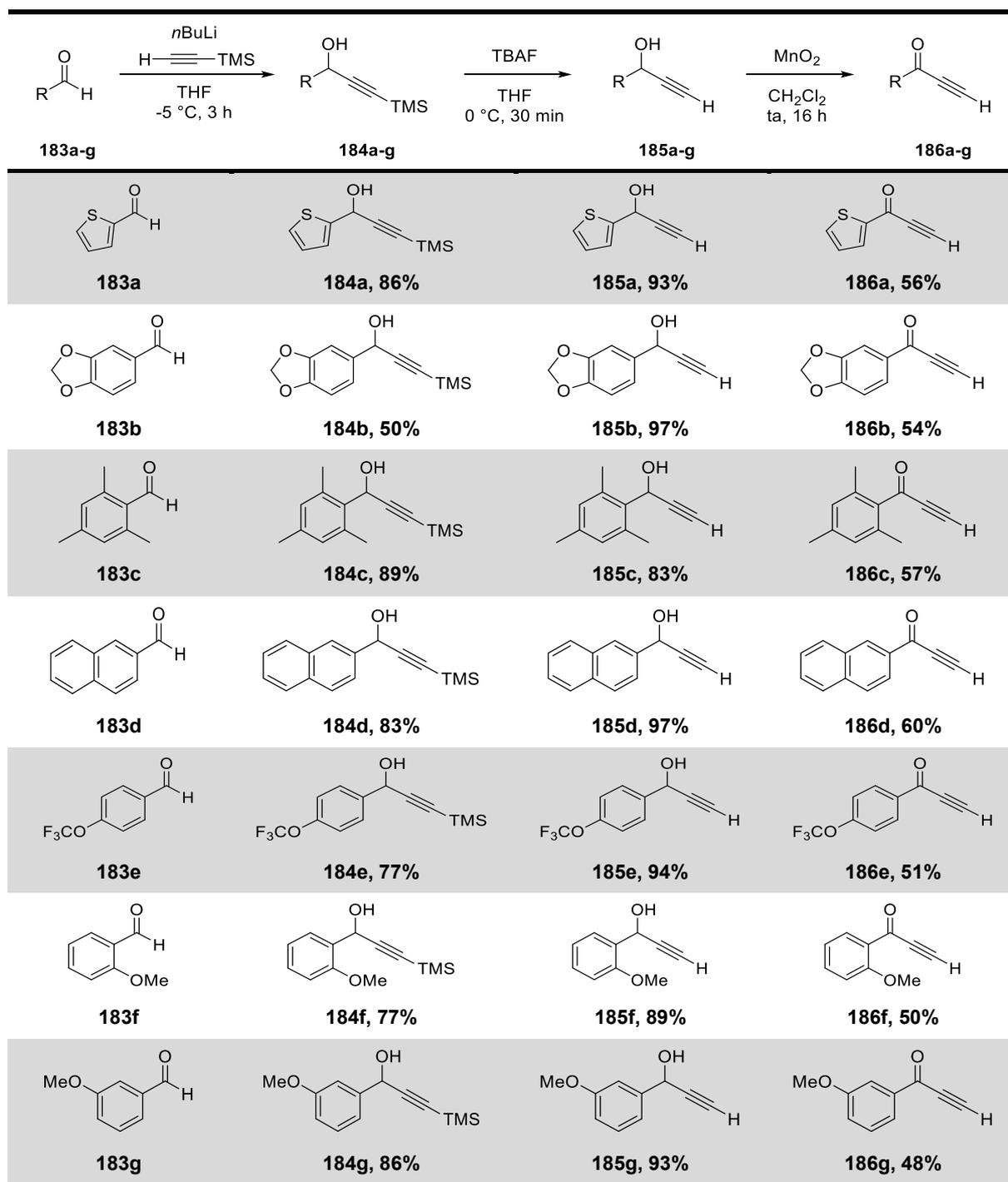


Schéma 89. Synthèse des précurseurs ester et amides

IV.4.3.1.b) Synthèse des céto-alcynes

En vue d'obtenir les α -céto-alcynes nous avons développé une synthèse au départ des aldéhydes correspondants (**Tableau 5**). Une première étape d'alkylation de l'aldéhyde **183** avec le triméthylsilylacétylure de lithium permet d'obtenir l'alcool propargylique protégé **184**. Puis une seconde étape de déprotection de la triple liaison silylé au moyen de TBAF nous conduit à alcyne vrai **185**. Enfin une dernière étape d'oxydation avec du dioxyde de manganèse (MnO_2) nous permet d'obtenir l' α -céto-alcyne **186** désiré.

Tableau 5. Synthèse des précurseurs cétones

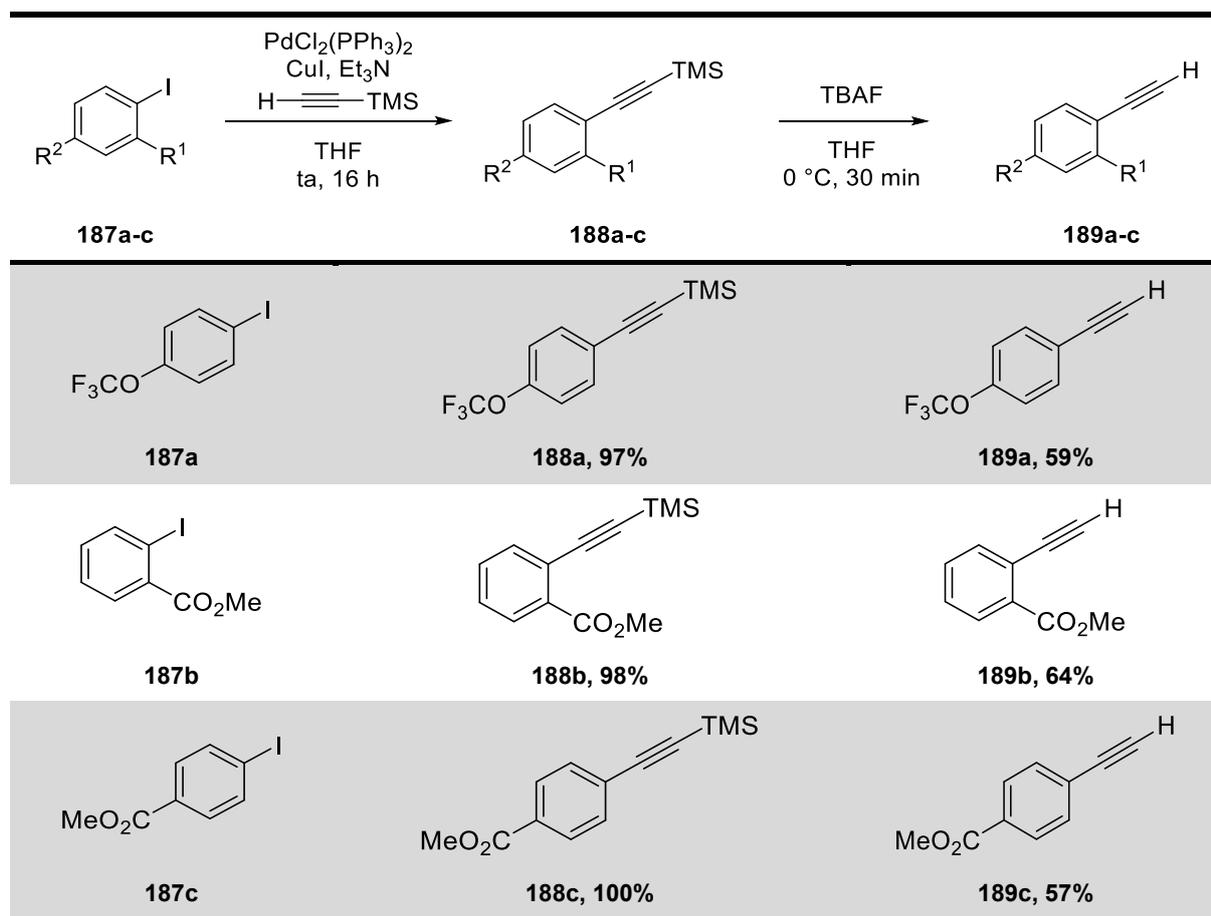


Par cette stratégie, plusieurs α -céto-alcynes ont été obtenus avec divers substituants tels qu'un thiophène **186a**, un benzodioxole **186b**, un mésityle **186c**, un naphyle **186d**, ou des groupements phényles substitués en diverses positions **186e-g**.

IV.4.3.1.c) Synthèse des aryls-alcynes

L'obtention des aryls-alcynes a été réalisée par couplage palladocatalysé de Sonogashira au départ des iodoaryles correspondant **187** et avec du triméthylsilylacétylène. Puis une étape de déprotection de l'alcyne silylé **188** à l'aide de TBAF fournit l'alcyne vrai **189** (Tableau 6).

Tableau 6. Synthèse des précurseurs aromatiques

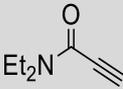
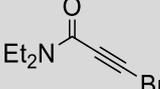
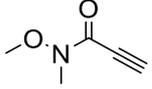
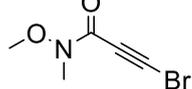
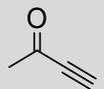
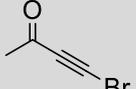
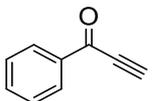
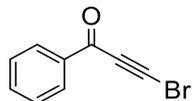
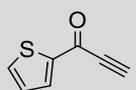
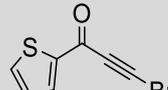
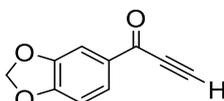
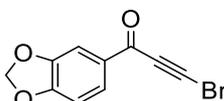
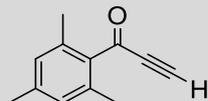
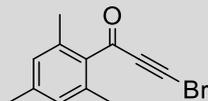


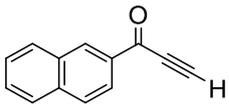
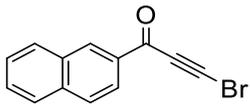
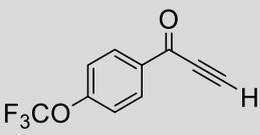
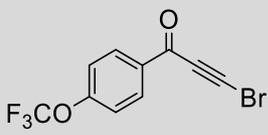
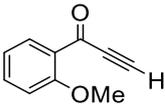
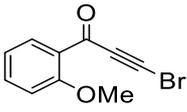
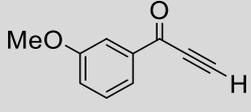
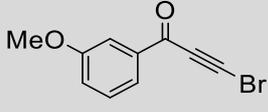
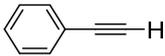
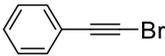
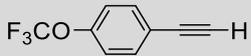
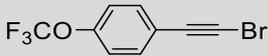
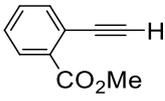
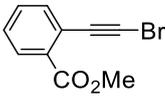
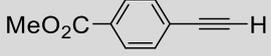
Par cette voie de synthèse, divers aryls-alcynes ont pu être obtenus. Toutefois nous constatons de faibles rendements pour l'étape de déprotection de la triple liaison au moyen de TBAF. Ce phénomène peut s'expliquer par la volatilité des produits formés.

IV.4.3.2. Bromation des alcynes

Disposant des alcynes vrais, nous avons procédé à l'étape de bromation afin d'obtenir les bromoalcynes **131b**, **191a-p** nécessaires à la réaction de spirocyclisation. Cette bromation a été réalisée selon la méthode de Hofmeister *et coll.*⁷⁰ par réaction avec le NBS et une quantité catalytique de nitrate d'argent au départ des alcynes terminaux **130b**, **190a-p** (Tableau 7).

Tableau 7. Bromation des alcynes

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{acétone, ta, 2 h}]{\text{NBS, AgNO}_3 (20\% \text{ mol})} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$			
130b,190a-p		131b,191a-p	
Entrée	Alcynes vrai	Bromoalcyne	Rendement
1	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 130b	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ 131b	91%
2	$\text{BnO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 190a	$\text{BnO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ 191a	83%
3	 190b	 191b	90%
4	 190c	 191c	98%
5	 190d	 191d	32%
6	 190e	 191e	78%
7	 190f	 191f	88%
8	 190g	 191g	71%
9	 190h	 191h	100%

10			99%
	190i	191i	
11			98%
	190j	191j	
12			97%
	190k	191k	
13			100%
	190l	191l	
14			98%
	190m	191m	
15			89%
	190n	191n	
16			98%
	190o	191o	
17			83%
	190p	191p	

Les bromoalcynes ont ainsi été obtenus avec de très bons rendements. Nous avons pu obtenir des dérivés esters (**Tableau 7, entrées 1,2**), amides (**Tableau 7, entrées 3,4**), cétones (**Tableau 7, entrées 5-13**) ou aryles (**Tableau 7, entrées 14-17**) avec divers substituants. Ces composés ont ensuite été engagés dans l'étape de spirocyclisation.

IV.4.3.3. Spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide avec les bromoalcynes substitués

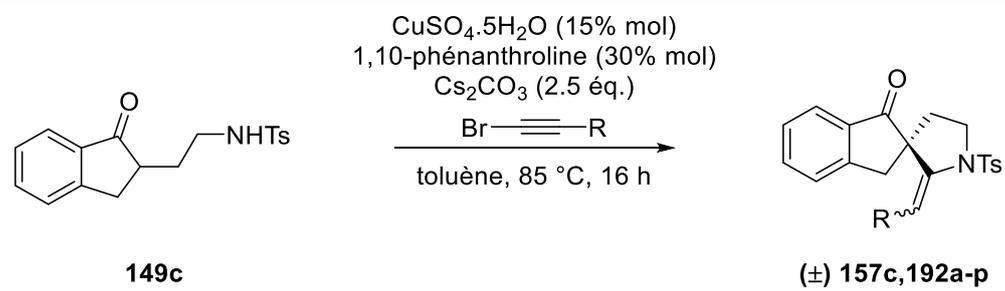
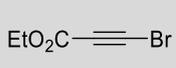
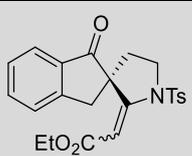
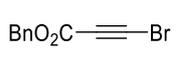
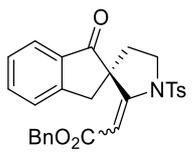
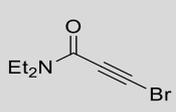
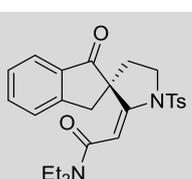
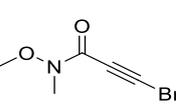
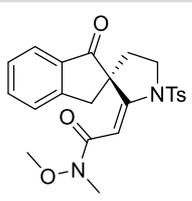
Afin de réaliser la réaction de spirocyclisation avec les différents bromoalcynes substitués précédemment synthétisés, nous avons choisi le céto-sulfonamide **149c** issu de l'indanone comme partenaire de couplage. En effet, ce céto-sulfonamide **149c** conduit à la formation du dérivé spiranique **157c** avec le meilleur rendement (83%) dans les conditions

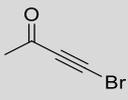
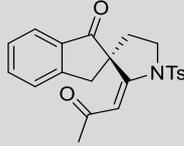
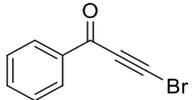
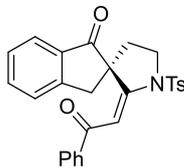
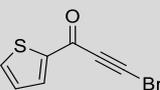
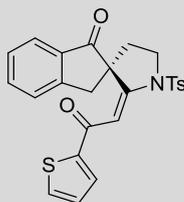
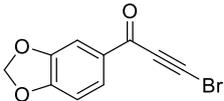
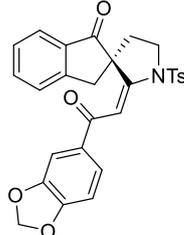
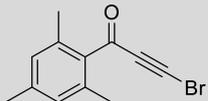
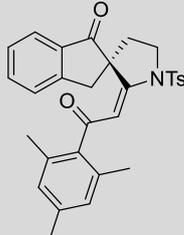
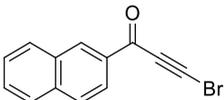
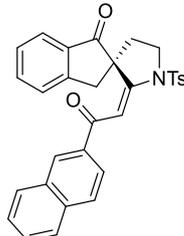
optimisées de spirocyclisation (cf. **IV.3**. Spirocyclisation directe catalysée au cuivre au départ du céto-sulfonamide, page 68).

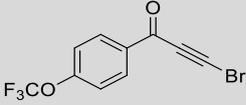
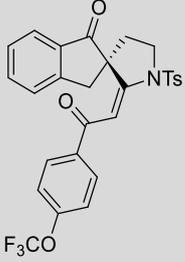
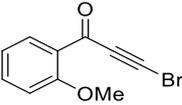
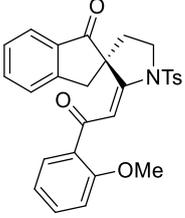
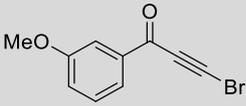
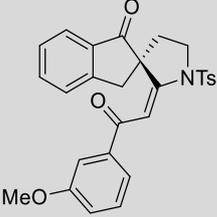
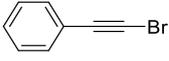
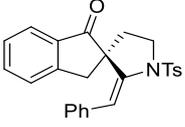
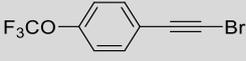
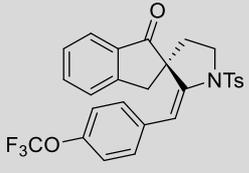
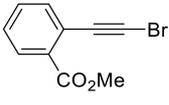
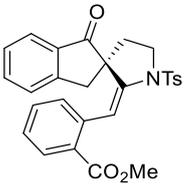
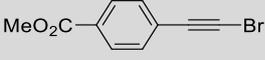
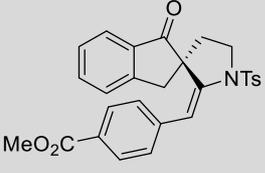
De plus, compte tenu de la forte réactivité du céto-sulfonamide **149c**, nous avons été en mesure de réduire la quantité de Cs_2CO_3 de 4 à 2,5 équivalents sans perte notable du rendement.

Nous avons ainsi procédé à la réaction de spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide **149c** par réaction avec le système catalytique usuel (à savoir le $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 15% molaire et la 1,10-phénanthroline 30% molaire), avec seulement 2,5 équivalents de carbonate de césium et le bromoalcyne substitué correspondant dans le toluène à reflux pendant 16 heures afin de mener aux spiro-énamides substitués **158c**, **192a-p** (**Tableau 8**).

Tableau 8. Spirocyclisation avec les bromoalcynes substitués

			
Entrée	Bromoalcyne	Spiro-énamide	Rendement Ratio (E/Z)
1	 131b	 (±) 157c	83% (70/30)
2	 191a	 (±) 192a	71% (56/44)
3	 191b	 (±) 192b	24% (100/0) + 14% 149c
4	 191c	 (±) 192c	47% (100/0)

5	 <p>191d</p>	 <p>(±) 192d</p>	9% (100/0)
6	 <p>191e</p>	 <p>(±) 192e</p>	58% (100/0)
7	 <p>191f</p>	 <p>(±) 192f</p>	82% (100/0)
8	 <p>191g</p>	 <p>(±) 192g</p>	74% (100/0)
9	 <p>191h</p>	 <p>(±) 192h</p>	75% (100/0)
10	 <p>191i</p>	 <p>(±) 192i</p>	83% (100/0)

11			78% (100/0)
	191j	(±) 192j	
12			47% (100/0) + 15% 149c
	191k	(±) 192k	
13			85% (100/0)
	191l	(±) 192l	
14			Dégradation
	191m	(±) 192m	
15			Dégradation
	191n	(±) 192n	
16			Dégradation
	191o	(±) 192o	
17			37% (100/0)
	191p	(±) 192p	

Dans le cas de bromoalcynes substitués par un groupement ester, la réaction de spirocyclisation conduit à la formation d'un mélange *E/Z* de spiro-énamides (**Tableau 8, entrées 1,2**) avec de bons rendements de 81% et 71%, le composé de géométrie *E* étant majoritaire.

Dans le cas où le bromoalcyne est substitué par un groupement amide, la réaction ne mène qu'aux spiro-énamides de géométrie *E* (**Tableau 8, entrées 3,4**) avec toutefois de plus faibles rendements de 24% et 47%.

Les dérivés spiraniques substitués par une fonction cétone sont obtenus avec de bons rendements compris entre 47% et 85% (**Tableau 8, entrées 6-13**), sauf dans le cas de la méthyl cétone (**Tableau 8, entrée 5**), le spirocycle est obtenu avec un faible rendement de 9%. Dans le cas des spiro-énamides munis d'une fonction carbonyle, la géométrie de l'énamide est exclusivement *E*, cela a pu être confirmé par l'analyse de diffraction des rayons X du composé **192f** (**Figure 8**).

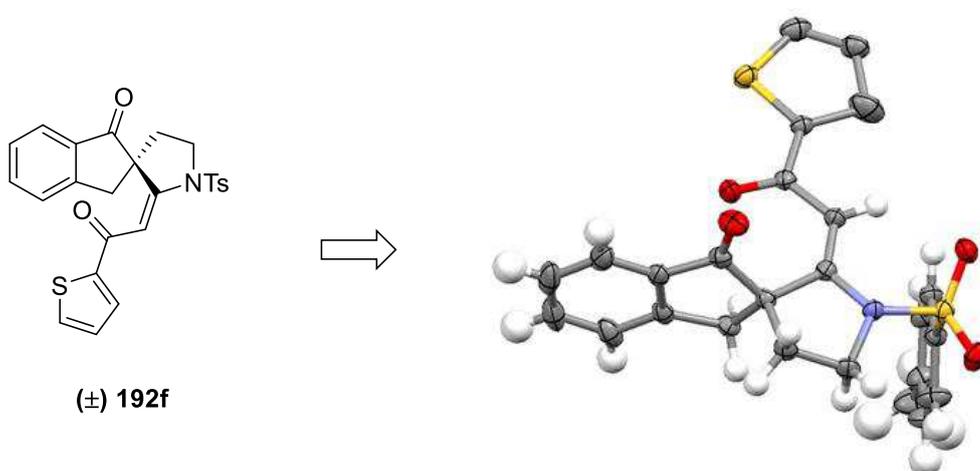


Figure 8. Structure aux rayons X du dérivé spirocyclique **192f**

En revanche, lors de l'utilisation de bromoalcynes substitués par des groupements aromatiques, une dégradation du milieu réactionnel est observée lors de cette réaction de spirocyclisation (**Tableau 8, entrées 14-16**) sauf lorsque le phényle est substitué par un groupement ester en position para, le composé spiranique de géométrie *E* seulement est alors observé avec un rendement modeste de 37% (**Tableau 8, entrée 17**).

Nous avons ainsi montré que cette réaction de spirocyclisation tolère de nombreux substituants électroattracteurs (*i.e.* des esters, des amides, des cétones) mais qu'une limitation survient avec des substituants non électroattracteurs (*i.e.* des groupements aromatiques).

V. ETUDE DU MECANISME - CALCULS THEORIQUES (DFT)

Compte tenu du fait que cette réaction de spirocyclisation n'est observée qu'avec des dérivés bromoalcynes substitués par un groupement attracteur, nous nous sommes alors demandé quel était le rôle du catalyseur de cuivre dans la voie mécanistique impliquée.

Afin d'élucider le mécanisme de cette réaction de spirocyclisation, des calculs théoriques (DFT) ont été effectués⁷¹ par les docteurs Indira Fabre et Ilaria Ciofini de l'équipe Chimie Théorique et Modélisation (UMR 8247 Institut de Recherche de Chimie Paris) à l'ENSCP - Chimie ParisTech.

Deux mécanismes ont été postulés, un premier mécanisme faisant intervenir une catalyse au cuivre, et un second mécanisme sans intervention de cuivre pour l'étape de cyclisation.

V.1. MECANISME SUPPOSE DE LA SPIROCYCLISATION PAR CATALYSE AU CUIVRE

Tout d'abord, un mécanisme envisagé avec une catalyse au cuivre, impliquerait probablement une déprotonation du sulfonamide, et en position α de la cétone dû à l'excès de carbonate de césium. Le bromopropiolate d'éthyle suivrait un mécanisme d'addition oxydante sur le complexe de cuivre (I) ligandé par la 1,10-phénanthroline et le composé doublement déprotoné pourrait ensuite se coordonner au cuivre et former un premier intermédiaire **I-A** ou **I-B** (identiques chimiquement mais de conformation spatiale différentes). A partir de cet intermédiaire **I-A** ou **I-B** nous envisageons deux voies réactionnelles distinctes (voie A et voie B) (**Schéma 90**).

Une première voie réactionnelle (voie A), envisagerait une *N*-alcynylation cuprocatalysée décrite par Hsung *et coll.*³⁷ afin de conduire à un céto-ynamide intermédiaire **II-A**. Puis une addition 1,4 de l'énolate de cuivre conduirait à un autre intermédiaire cyclisé vinyl-cuivre **II** qui après protonation mènerait au dérivé spirocyclique **157c**.

La seconde voie réactionnelle (voie B) envisagée, impliquerait une *C*-alcynylation menant à l'intermédiaire **II-B** possédant un centre quaternaire en α de la cétone. Puis une addition 1,4 du sulfonamidure de cuivre sur le fragment alcynoate permettrait d'obtenir le dérivé spirocyclique **158c** après protodécupration de l'intermédiaire vinyl-cuivre **II**.

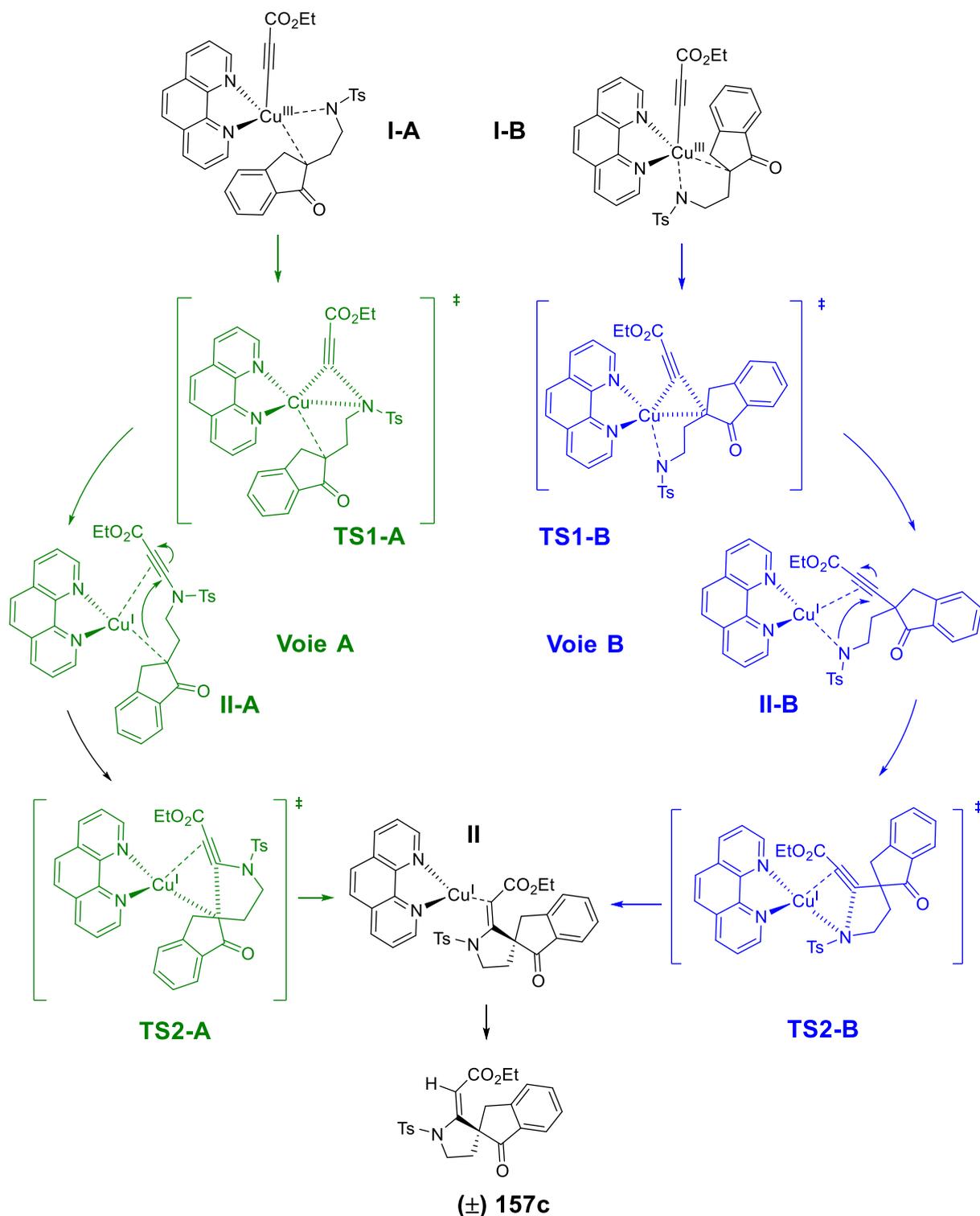


Schéma 90. Schémas réactionnels envisagés pour la spirocyclisation catalysée au cuivre

L'étude de ces deux voies réactionnelles a alors été réalisée au moyen de calculs théoriques (DFT), afin de déterminer le mécanisme probable de cette réaction de spirocyclisation (**Figure 9**).

Les calculs théoriques DFT montrent ainsi que l'étape de cyclisation au départ du céto-sulfonylamine **II-A** nécessite une énergie d'activation de 12,8 kcal.mol⁻¹ tandis que la

cyclisation au départ de l' α -alcynylcétosulfonamide **II-B** requiert une énergie d'activation plus élevée de 15,6 kcal.mol⁻¹.

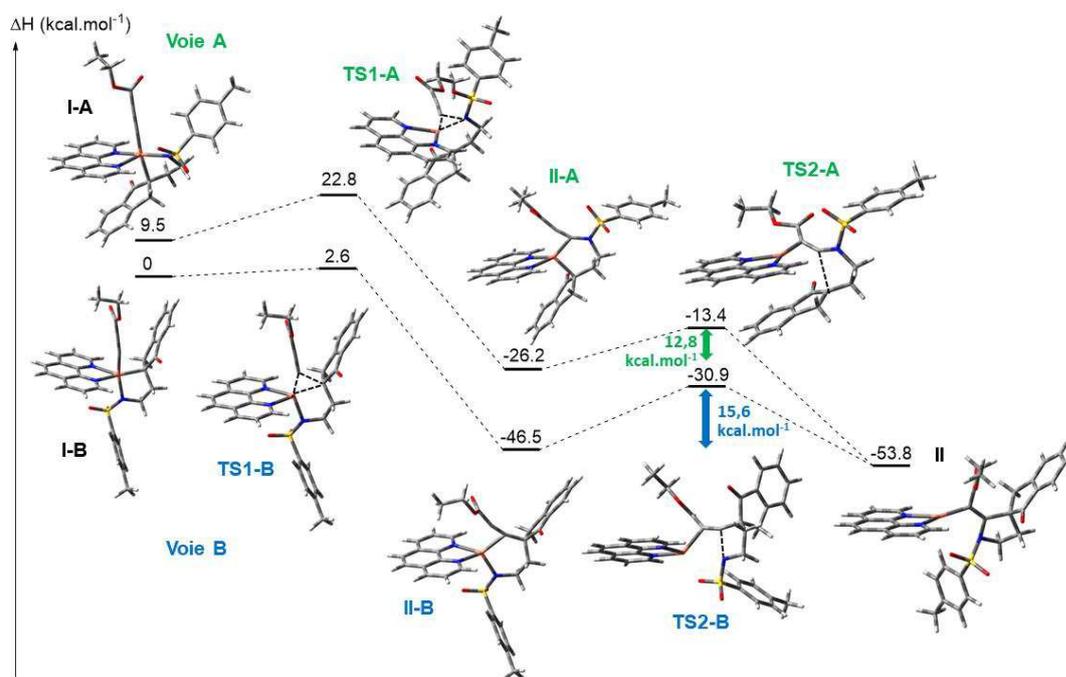


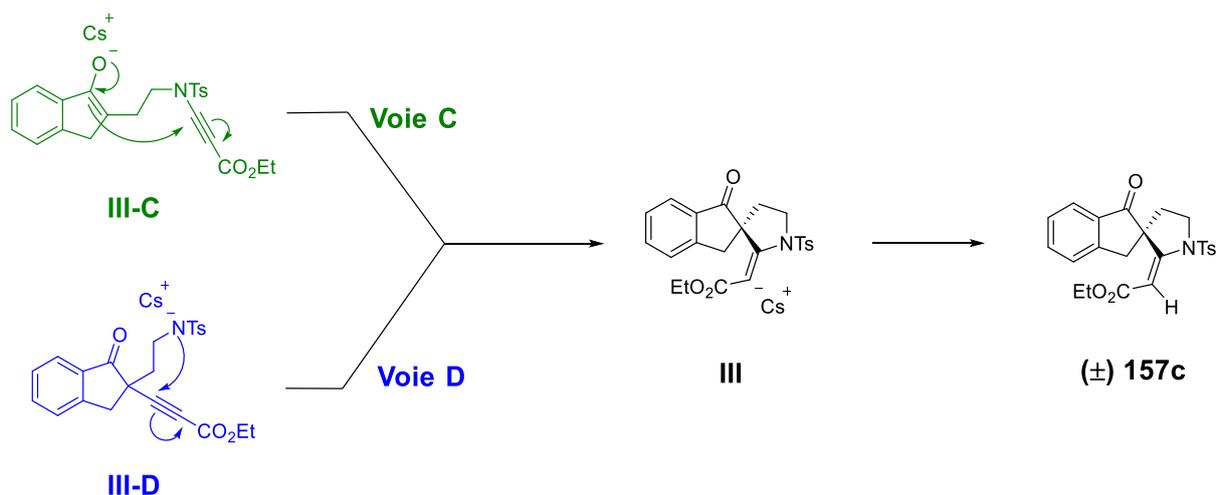
Figure 9. Profils énergétiques pour les voies réactionnelles A et B

V.2. MECANISME SUPPOSE DE LA SPIROCYCLISATION SANS INTERVENTION DU CUIVRE

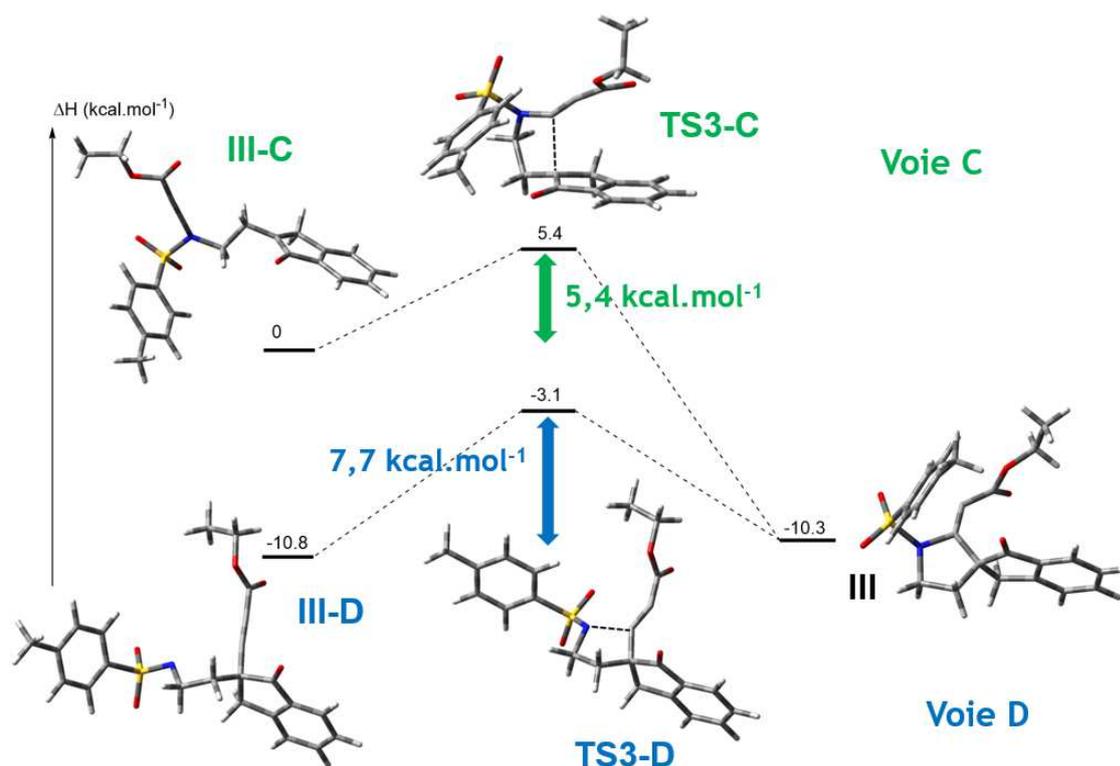
Pour ce second mécanisme envisagé, en tenant compte de la présence d'un groupement électroattracteur sur le composé bromoalcyne, nous avons à nouveau considéré deux voies réactionnelles C et D (**Schéma 91**). Bien que la formation des intermédiaires céto-ynamides **III-C** ou α -alcynylcétosulfonamide **III-D** nécessite l'intervention de catalyse au cuivre, l'étape ultérieure de cyclisation ne ferait pas intervenir le catalyseur de cuivre.

Ainsi, par la voie réactionnelle C, l'énolate **III-C** serait en mesure de procéder à une addition 1,4 sur l'ynamide activé par la présence du groupement ester conjugué, conduisant au dérivé spirocyclique **157c** après protonation de l'intermédiaire vinylique **III**.

Pour la voie réactionnelle D, une addition 1,4 du sulfonamide **III-D** permettrait de former le dérivé spiranique **157c** après protonation du composé vinylique **III**.



Les calculs théoriques effectués montrent ainsi que l'étape de cyclisation au départ du cétonamide **III-C** nécessite une énergie d'activation de $5,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ tandis que la cyclisation à partir de l' α -alcynylcétosulfonamide **III-D** requiert une plus grande énergie d'activation de $7,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (**Figure 10**).



V.3. MECANISME PROBABLE DETERMINE PAR CALCULS DFT

Après comparaison des deux mécanismes étudiés, nous pouvons en conclure que pour le mécanisme impliquant le cuivre, la voie réactionnelle A faisant intervenir une cyclisation de l'énolate de cuivre **II-A** sur l'ynamide est favorisée avec une énergie d'activation de 12,8 kcal.mol⁻¹ par rapport à la voie B impliquant la cyclisation du sulfonamidure de cuivre **II-B** sur l'alcynoate et nécessitant une énergie d'activation de 15,6 kcal.mol⁻¹.

Pour le mécanisme ne faisant pas intervenir le cuivre, la voie réactionnelle C décrivant l'addition de l'énolate **III-C** sur l'ynamide est favorisée avec une énergie d'activation de 5,4 kcal.mol⁻¹ en comparaison de la voie réactionnelle D impliquant une cyclisation du sulfonamidure **III-D** sur l'alcynoate et demandant une énergie d'activation de 7,7 kcal.mol⁻¹.

Ainsi, au vu des résultats théoriques effectués, si nous comparons les deux mécanismes postulés, avec implication du cuivre ou sans son intervention lors de la l'étape de cyclisation, nous pouvons alors en conclure qu'une cyclisation sans implication du cuivre est plus probable. En effet l'étape de cyclisation avec le cuivre demande une énergie plus élevée (12,8 kcal.mol⁻¹) tandis que la cyclisation sans le cuivre ne requiert que 5,4 kcal.mol⁻¹.

Un mécanisme plausible d'après les profils énergétiques suggère ainsi une réaction de cyclisation 5-*endo-dig* de l'énolate sur l'ynamide intermédiaire **193** formé *in situ* afin de générer le composé spirocyclique après protonation (**Schéma 92**).

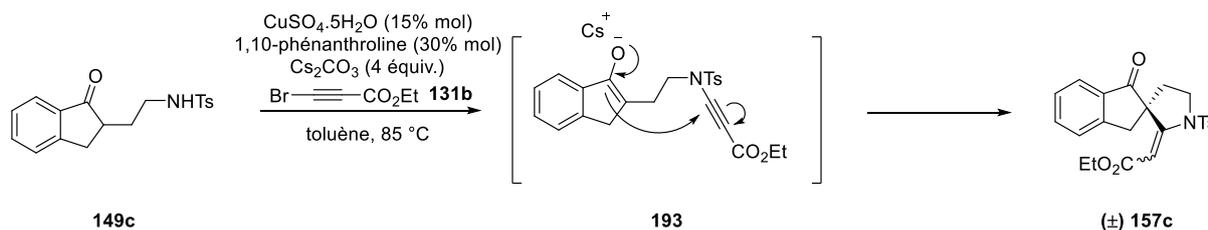


Schéma 92. Mécanisme postulé d'après les calculs théoriques

Un mécanisme probable pour cette formation d'ynesulfonamide **198** serait le suivant : tout d'abord le *n*BuLi pourrait déprotoner le sulfonamide **197**, puis l'addition du bromopropiolate d'éthyle **131b** activé par la présence de AlCl₃ permettrait au sulfonamidure de lithium **199** de s'additionner sur la triple liaison via un mécanisme de type Michaël. Une élimination de bromure de lithium sur le composé intermédiaire **200** conduirait alors à la formation de l'ynesulfonamide **198** (**Schéma 94**).

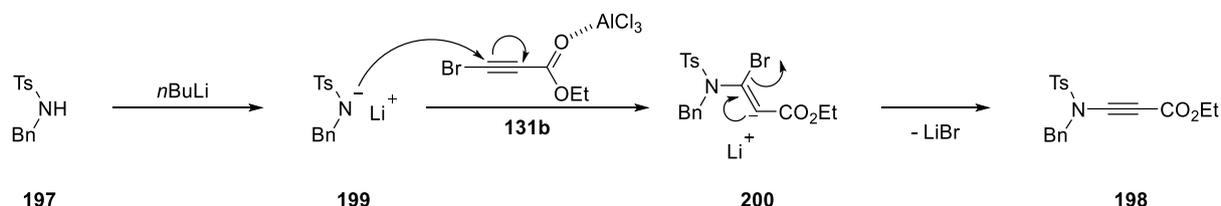


Schéma 94. Proposition de mécanisme pour la formation de l'ynamide **198**

Notre objectif a donc été de réaliser la spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide **149c** via la formation d'un céto-ynamide intermédiaire **201** en conditions basiques seulement et par cyclisation ultérieure toujours en milieu basique (**Schéma 95**).

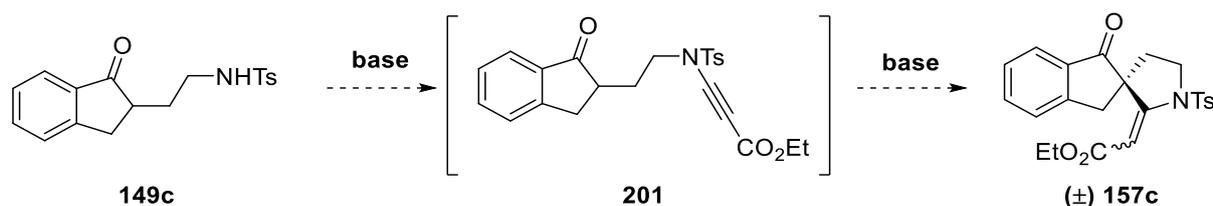


Schéma 95. Objectif de spirocyclisation en conditions basiques uniquement

VI.2. SPIROCYCLISATION EN CONDITIONS BASIQUES DEPUIS LE CÉTO-SULFONAMIDE

VI.2.1. Premières tentatives de spirocyclisation

Nous avons procédé à la réaction de spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide **149c** par réaction avec le bromopropiolate d'éthyle **131b** en présence uniquement de 4 équivalents de carbonate de césium dans le toluène à 85 °C pendant 16 heures (**Schéma 96**).

De manière surprenante, la réaction de spirocyclisation sans cuivre conduit directement à la formation du dérivé spiranique **157c** avec un excellent rendement quantitatif et une très bonne sélectivité pour la géométrie de l'énamide, celui-ci étant obtenu sous forme d'un mélange *E/Z* (ratio 96/4).

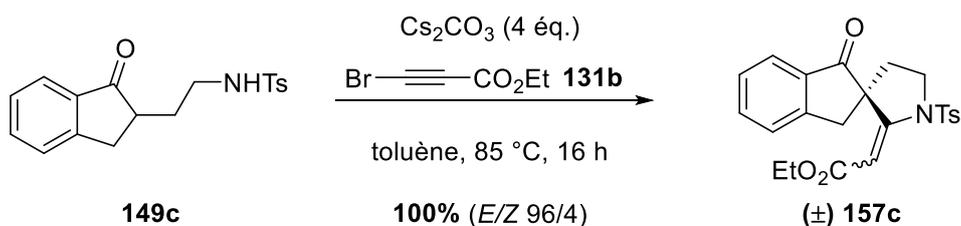


Schéma 96. Première tentative de spirocyclisation sans cuivre

Il est également intéressant de remarquer que la réaction de spirocyclisation sans cuivre peut s'effectuer avec seulement 2 équivalents de Cs_2CO_3 sans perte notable du rendement en dérivé spiranique. Cependant, une diminution très forte de la stéréosélectivité vis-à-vis de l'énamide est observée, le ratio *E/Z* diminuant de 96/4 à 70/30 (**Schéma 97**).

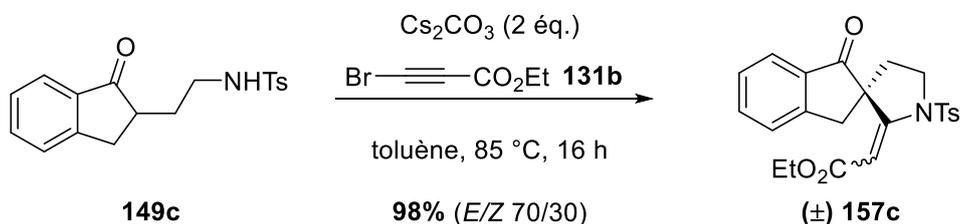


Schéma 97. Spirocyclisation sans cuivre

Nous avons ainsi démontré la faisabilité de la réaction de spirocyclisation sans intervention d'un système catalytique de cuivre.

Afin de vérifier l'étendue de la réaction, nous avons ensuite fait varier la taille de la cycloalcanone et la nature du substituant du bromoalcyne.

VI.2.2. Etendue de la réaction de spirocyclisation en conditions basiques

VI.2.2.1. Variation de la cycloalcanone

Nous avons procédé à la variation de la cycloalcanone en choisissant la tétralone, pour laquelle la première réaction de spirocyclisation cuprocatalysée nous fournissait un rendement en dérivé spiranique peu satisfaisant de 50% ainsi qu'un ratio *E/Z* en spiro-énamide peu sélectif de 59/41.

En conditions basiques (4 équivalents de Cs_2CO_3) et sans cuivre, au départ du cétosulfonamide **128** dérivant de la tétralone, la réaction de spirocyclisation conduit à la formation du dérivé spirocyclique **146** avec un excellent rendement de 92% (ratio *E/Z* 64/36) (**Schéma 98**).

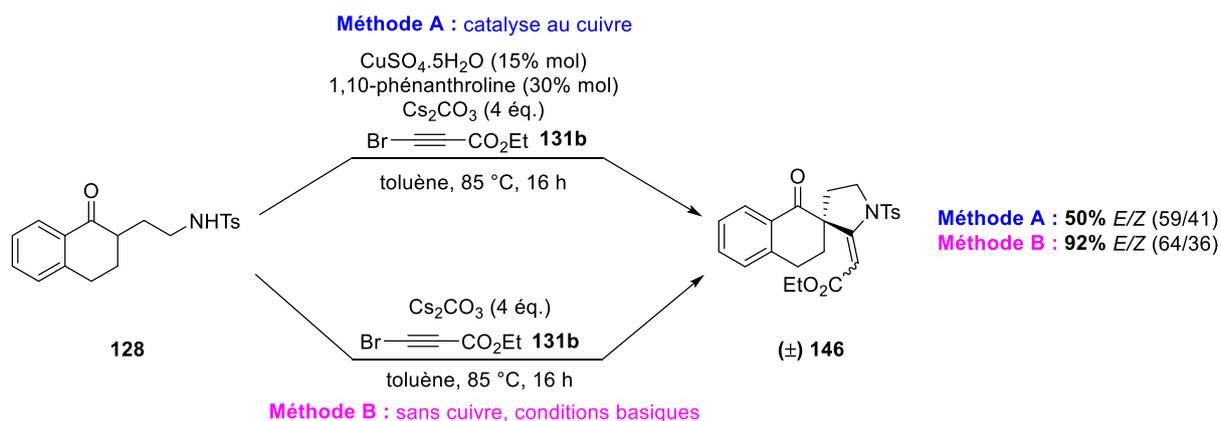


Schéma 98. Comparatif des méthodes de spirocyclisation avec la tétralone

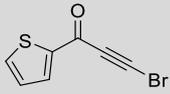
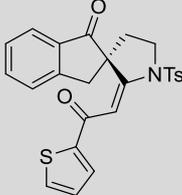
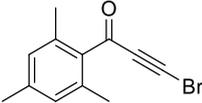
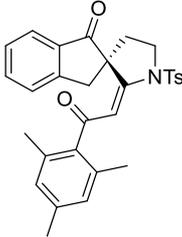
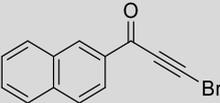
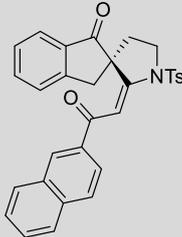
Alors qu'avec le système catalytique au cuivre on observe un rendement en dérivé spiranique **146** de 50% et un ratio *E/Z* de 59/41.

VI.2.2.2. Variation de la nature du substituant

Nous avons ensuite varié le substituant dans cette réaction de spirocyclisation sans cuivre (**Tableau 9**).

Tableau 9. Variation du substituant du bromoalcyne

Entrée	Bromoalcyne	Spiro-énamide	Rendements (ratio <i>E/Z</i>)	
			Méthode A (avec Cuivre)	Méthode B (sans Cuivre)
1	 191m	 (±) 192m	Dégradation	Dégradation
2	 191e	 (±) 192e	58% (100/0)	100% (100/0)

3	 <p>191f</p>	 <p>(±) 192f</p>	82% (100/0)	87% (100/0)
4	 <p>191h</p>	 <p>(±) 192h</p>	75% (100/0)	88% (100/0)
5	 <p>191i</p>	 <p>(±) 192i</p>	83% (100/0)	100% (100/0)

De manière attendue, la spirocyclisation en conditions basiques avec le bromophénylacétylène **191m** (*i.e.* groupement non électroattracteur) ne conduit qu'à une dégradation du milieu réactionnel (**Tableau 9, entrée 1**).

Tandis qu'avec les autres bromoalcynes substitués par des groupements attracteurs de type cétone, la réaction de spirocyclisation donne accès aux dérivés spirocycliques avec d'excellents rendements compris entre 87% et 100% (**Tableau 9, entrées 2-5**) et une totale stéréosélectivité pour la géométrie de l'énamide en faveur d'une double liaison *E*.

En comparaison avec la première méthode de spirocyclisation employant le catalyseur de cuivre, cette nouvelle méthode en conditions basiques et sans cuivre conduit aux dérivés spirocycliques avec de bien meilleurs rendements, une sélectivité totale pour les substituants carbonylés et une sélectivité accrue pour la configuration *E* de l'énamide dans le cas d'un substituant ester.

VI.3. MECANISME PROBABLE POSTULE D'APRES LES RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DFT

Nous pouvons ainsi postuler un mécanisme probable au vu des résultats fournis à la fois par les calculs théoriques et par l'expérimentation (**Schéma 99**).

La présence du groupement électroattracteur sur le bromoalcyne **131b** ainsi que celle de l'atome de brome sur la triple liaison nous permet d'envisager une addition 1,4 du céto-sulfonamidure **202** sur le bromoalcyne **131b**. L'intermédiaire **203** subirait alors une élimination de bromure de césium afin de former le céto-ynamide **201** non isolé au cours de la réaction. Puis, l'excès de carbonate de césium permettrait la formation de l'énol **193** qui pourrait alors d'additionner sur l'ynamide activé, conduisant ainsi à la formation de dérivé spiranique **157c** après protonation de l'intermédiaire **204**.

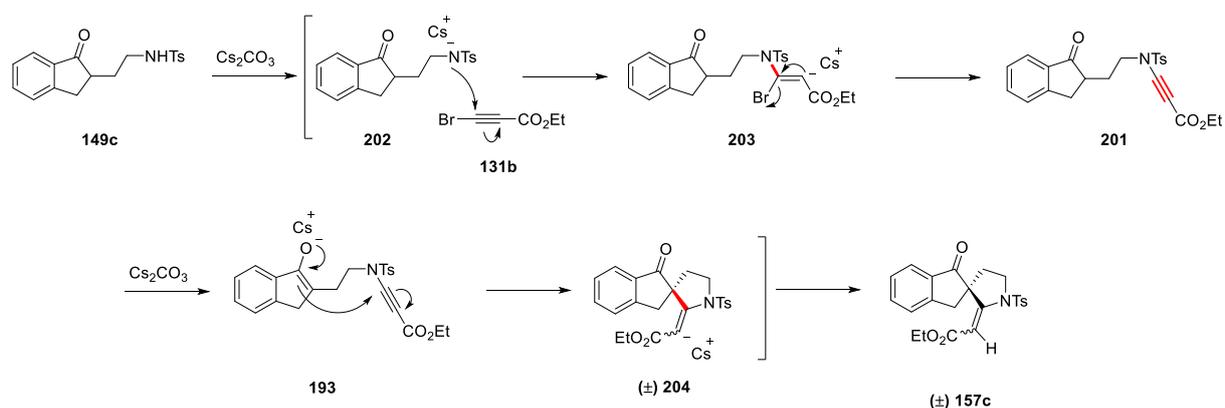


Schéma 99. Mécanisme probable postulé de la spirocyclisation sans cuivre

En conclusion, nous pouvons suggérer un mécanisme de spirocyclisation en milieu basique au départ de céto-sulfonamide *via* la formation intermédiaire *in situ* d'un céto-ynamide "push-pull" non isolable par un processus d'addition de Michaël/élimination suivi d'une cyclisation en milieu basique de ce céto-ynamide intermédiaire.

VII. ETUDE DE LA STEREOSELECTIVITE DE L'ENAMIDE AU COURS DE LA SPIROCYCLISATION

VII.1. OBJECTIF

Lors de la spirocyclisation avec un dérivé bromoalcyne substitué par un groupement électroattracteur ester, nous obtenons le composé spirocyclique sous forme d'un mélange inséparable de spiro-énamide *E/Z*, le dérivé de géométrie *E* pour la double liaison étant majoritaire.

Nous nous sommes alors demandé s'il était possible d'obtenir l'énamide *E* ou *Z* de manière exclusive (**Schéma 100**).

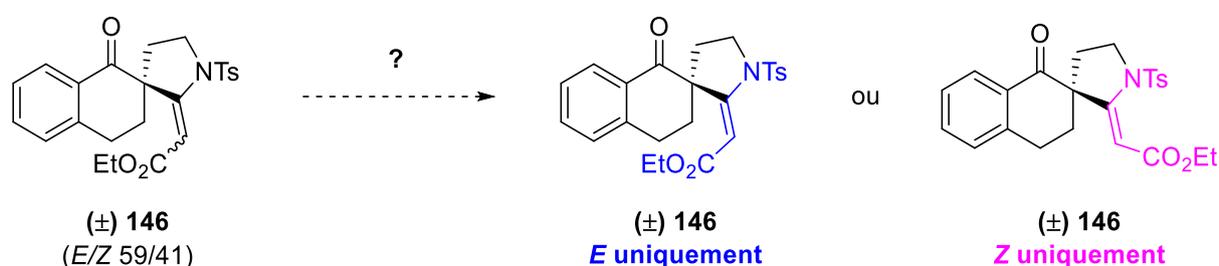


Schéma 100. Transformation du mélange d'isomères *E/Z* en un seul isomère

VII.2. DECOUVERTE FORTUITE

De manière totalement fortuite, en voulant protéger la fonction cétone du composé **146**, en vues de modifications ultérieures du spiro-énamide, dans les conditions classiques – c'est-à-dire en présence d'éthylène glycol, d'acide para toluène sulfonique et d'orthoformiate d'éthyle dans le dichlorométhane à reflux – nous avons observé non pas la formation de l'acétal désiré, mais une isomérisation totale de la double liaison *Z* de l'énamide en double liaison *E* avec un rendement de 82% (**Schéma 101**).

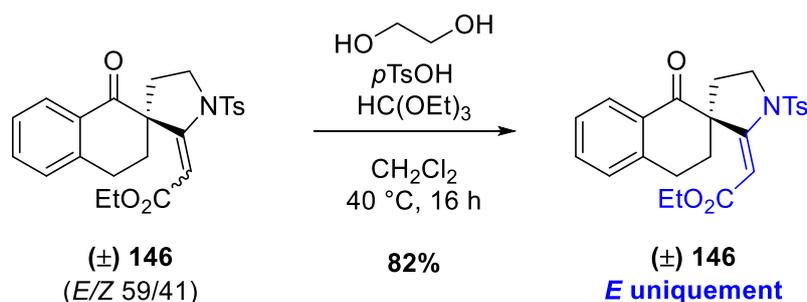


Schéma 101. Isomérisation fortuite du spiro-énamide **146**

VII.3. ISOMERISATION DU SPIRO-ENAMIDE EN CONDITIONS ACIDES

Les mélanges de spiro-énamides *E/Z* **146** et **157c** dérivants de la tétralone et de l'indanone ont alors été soumis à un traitement en milieu acide en présence d'une quantité catalytique d'acide para toluène sulfonique dans le dichlorométhane à reflux (**Schéma 102**). Après 16 heures de réaction, seul l'énamide de géométrie *E* a alors été observé, l'isomère de géométrie *Z* s'étant totalement transformé, et cela de manière quantitative, en isomère de géométrie *E*.

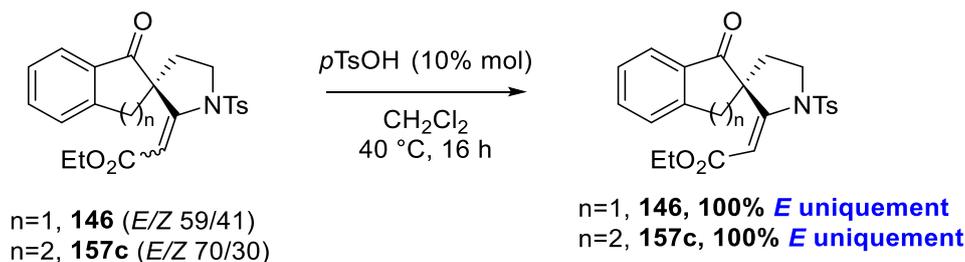


Schéma 102. Isomérisation du spiro-énamide en conditions acides

Nous avons ainsi démontré qu'une quantité catalytique d'acide para toluène sulfonique était suffisante pour convertir le composé spiro-énamide de géométrie *Z* en composé de géométrie *E* de manière quantitative.

VII.4. ETUDE DE LA STEREOSELECTIVITE LORS DE LA SPIROCYCLISATION

VII.4.1. Considérations stériques

Une explication quant à l'obtention du composé spiro-énamide de configuration *E* peut être donnée par des considérations stériques. En effet la formation d'un énamide de géométrie *E* semble plus favorisée si l'on tient compte de l'encombrement stérique des groupements de la double liaison.

Ainsi, lors de la spirocyclisation, les deux groupements volumineux présent sur l'énamide, à savoir le groupement *N*-tosyl et le groupement ester se placeront le plus éloigné l'un de l'autre pour minimiser la gêne stérique engendrée. De ce fait, l'énamide de configuration *E* est majoritairement observé, avec toutefois une faible minorité d'énamide possédant une double liaison de géométrie *Z* (**Schéma 103**).

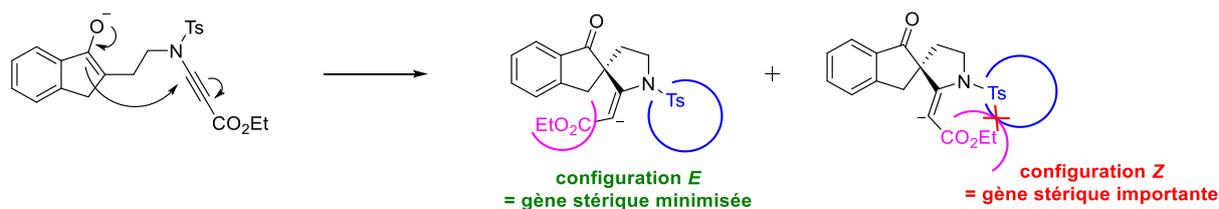


Schéma 103. Considérations stériques

C'est pourquoi, des calculs théoriques DFT ont été réalisés afin d'étudier plus attentivement la stéréosélectivité observée au cours de la réaction de spirocyclisation.

VII.4.2. Calculs théoriques DFT

Les calculs théoriques ont été effectués par les Docteurs I. Fabre et I. Ciofini de l'équipe Chimie Théorique et Modélisation de Chimie ParisTech afin de mieux comprendre, d'un point de vue énergétique, la formation du spiro-énamide de géométrie *E* au cours de la réaction de spirocyclisation.

Les résultats obtenus, donnés sous la forme d'un diagramme énergétique (**Figure 12**) nous permettent ainsi d'observer que les intermédiaires spiro-énamides **204** déprotonés de configurations *E* ou *Z* ont des énergies enthalpiques très proches. De plus, la barrière énergétique pour transformer le composé de géométrie *Z* en composé de géométrie *E* (ou inversement) est très faible avec une énergie d'activation de 2,6 kcal.mol⁻¹.

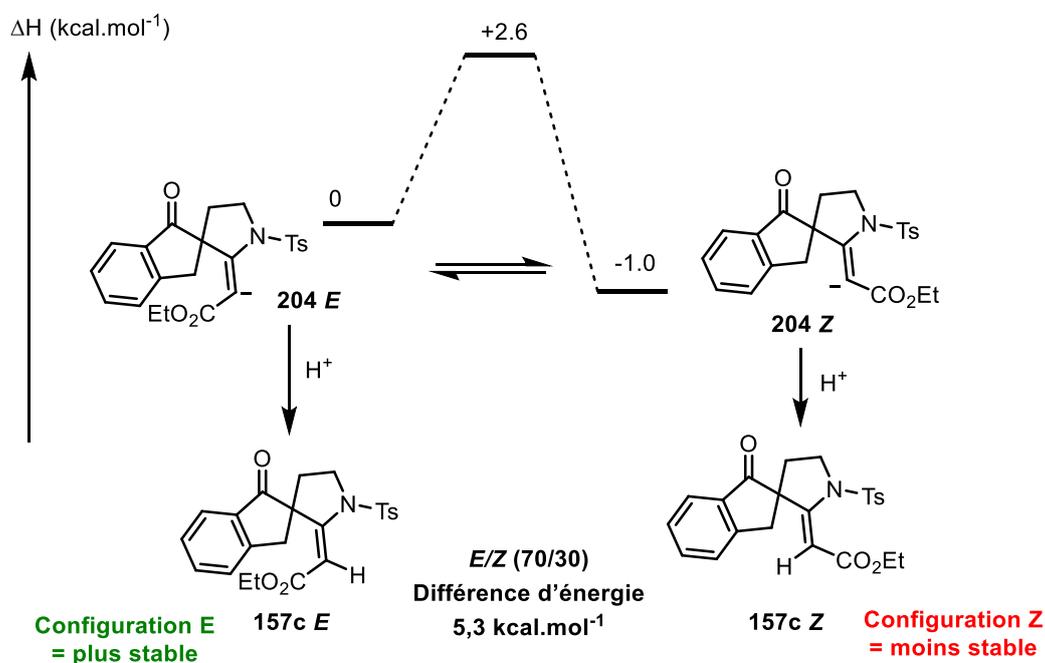


Figure 12. Différences énergétiques entre les isomères *E* et *Z* de l'énamide

Cette étude théorique permet également de mettre en évidence, qu'après protonation des espèces intermédiaires **204**, le composé spiro-énamide **157c** de géométrie *E* est relativement plus stable que celui de configuration *Z* avec une différence énergétique de 5,3 kcal.mol⁻¹.

Les résultats obtenus expliquent alors, qu'au cours de la réaction de spirocyclisation, le spiro-énamide de géométrie *E* se forme majoritairement accompagné du spiro-énamide de géométrie *Z* minoritaire.

VII.5. MECANISME SUPPOSE D'ISOMERISATION DU SPIRO-ENAMIDE

Grâce aux précédentes considérations et aux calculs théoriques effectués, nous pouvons alors proposer un mécanisme d'isomérisation du dérivé spiro-énamide substitué par le groupement ester éthylique en milieu acide (**Schéma 104**).

La présence d'une quantité catalytique d'acide para toluène sulfonique permet l'activation de la fonction carbonyle de l'ester. En effet, nous pouvons délocaliser le doublet libre de l'atome d'azote au sein de l'énamide et générer un intermédiaire *N*-tosylimidium-énol d'ester conjugué **205 cis**. Sur cet intermédiaire **205 cis**, la liaison entre le *N*-tosylimidium et l'énol d'ester peut alors être libre d'effectuer une rotation afin de minimiser la gêne stérique entre les deux groupements volumineux (tosyle et énol d'ester) et de ce fait après élimination du proton sur le composé **205 trans**, nous formons le spiro-énamide **157c** de configuration exclusive *E*.

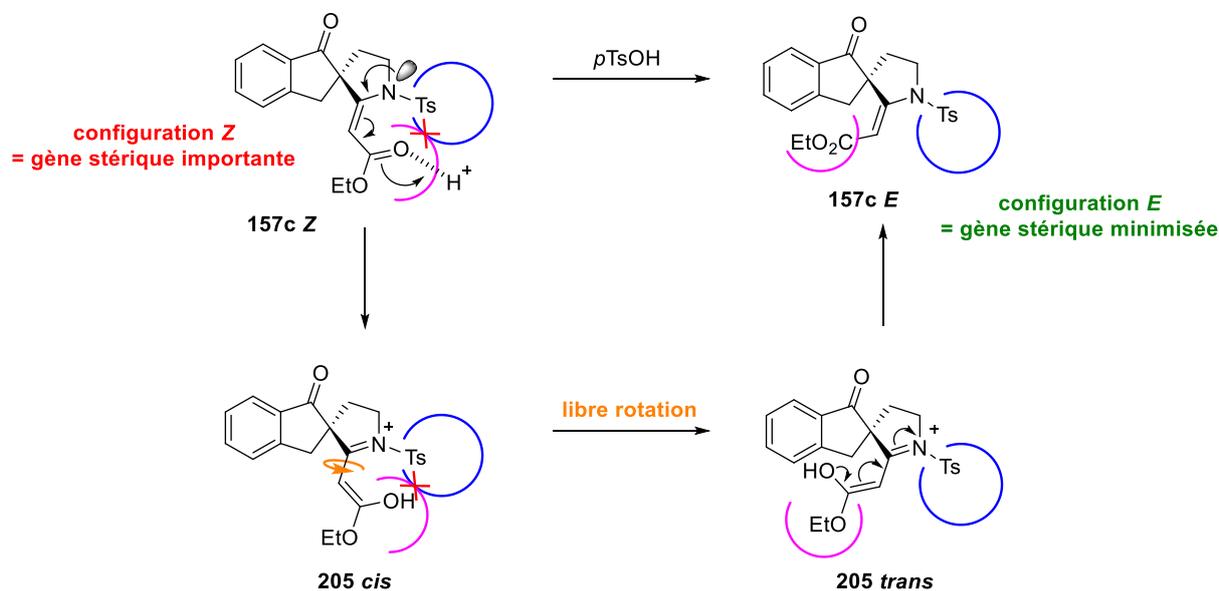


Schéma 104. Mécanisme suggéré pour l'isomérisation du spiro-énamide

II. PLAN RETRO-SYNTHETIQUE

Afin de synthétiser une sous-structure de l'Élacomine, nous avons envisagé le plan rétro-synthétique suivant : la sous-structure du produit naturel **206** serait obtenue par élimination des groupements protecteurs benzyle et tosyle du composé **207**. La chaîne latérale isobutyle serait introduite par transformation de l'ester **208**, et ce dernier pourrait être généré par réduction du spiro-énamide **158a**. Le spiro-énamide **158a** a été obtenu par notre réaction de spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide **155** et du bromopropiolate d'éthyle **131b**.

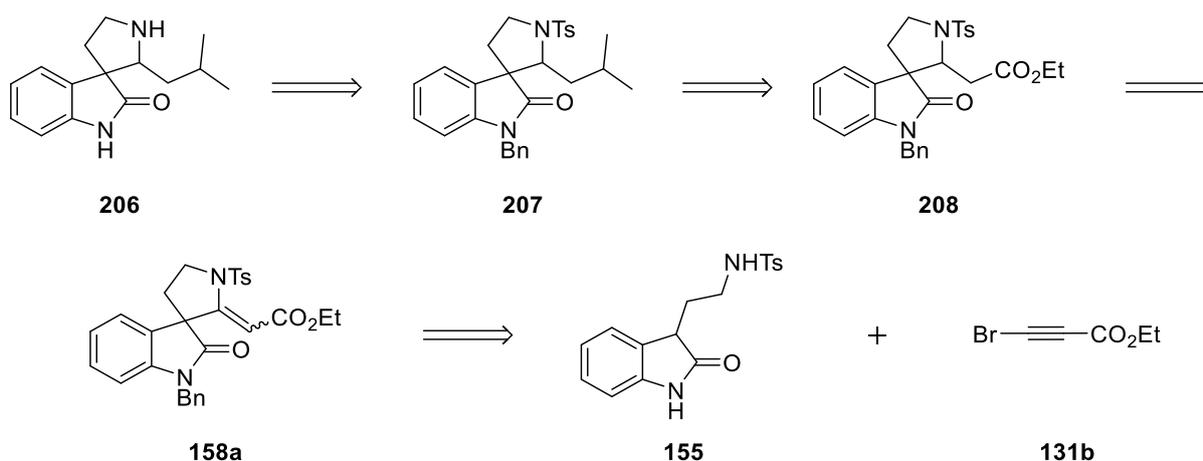


Schéma 105. Plan rétro-synthétique pour l'obtention de la sous-structure de l'Élacomine **206**

III. SYNTHÈSE DE LA SOUS-STRUCTURE DE L'ÉLACOMINE

III.1. SPIROCYCLISATION A PARTIR DU CETO-SULFONAMIDE

Rappelons que selon la méthode de spirocyclisation précédemment développée (cf. IV.4.1.3. Spirocyclisation catalysée au cuivre au départ des céto-sulfonamides, page 71) nous avons été en mesure d'obtenir le spiro-énamide **158a** (Schéma 106).

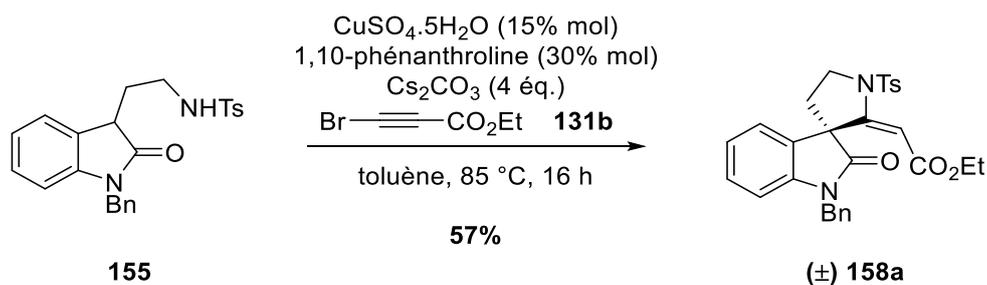


Schéma 106. Spirocyclisation à partir du céto-sulfonamide issu d'indolone

Il serait toutefois intéressant de procéder à cette réaction de spirocyclisation en utilisant notre méthode de cyclisation sans cuivre donnant de meilleurs résultats.

III.2. REDUCTION DE L'ENAMIDE

Il existe de nombreuses méthodes de réduction d'énamides par hydrogénation stéréosélective avec des métaux^{85,86} (Rhodium et Ruthénium) mais également par l'emploi d'hydrure.⁸⁷

Nous avons ainsi opté pour la méthodologie décrite par Liu, Chen *et coll.* utilisant un hydrure.⁸⁷ Cette réaction de réduction de l'énamide nécessite l'emploi de triéthylsilane comme source d'hydrure et de l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures pour conduire à l'énamide réduit **208** désiré avec un bon rendement de 89% (**Schéma 107**).

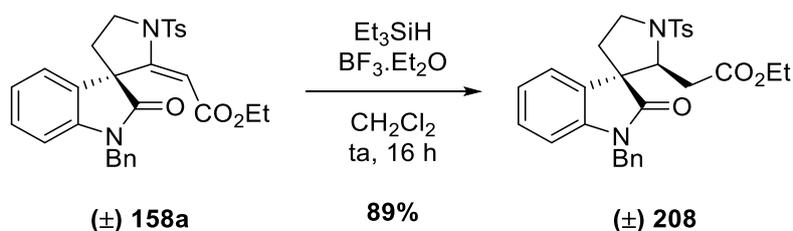


Schéma 107. Réduction stéréosélective de l'énamide

Nous pouvons remarquer que cette réduction est stéréosélective, en effet, nous obtenons un seul couple d'énantiomères de l'énamide réduit **208** à partir d'un mélange racémique du spiro-énamide **158a**.

⁸⁵ Hu, X.; Zheng, Z. (2010) Chapter 9: Bidentate Ligands for Enantioselective Enamide Reduction. In *Chiral Amine Synthesis*. Edited by Thomas C. Nugent.

⁸⁶ Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753-819.

⁸⁷ Zheng, P. F.; Ouyang, Q.; Niu, S. L.; Shuai, L.; Yuan, Y.; Jiang, K.; Liu, T. Y.; Chen, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9390-9399.

III.3. TRANSFORMATION DE LA FONCTION ESTER

Par la suite, nous avons tenté de transformer la fonction ester en vue d'introduire la chaîne latérale isobutyle retrouvée dans la structure de l'Élacomine.

III.3.1. Saponification de l'ester

Dans un premier temps, la saponification de l'ester **208** a été envisagée en présence d'une solution de soude dans le méthanol à reflux (**Schéma 108**).

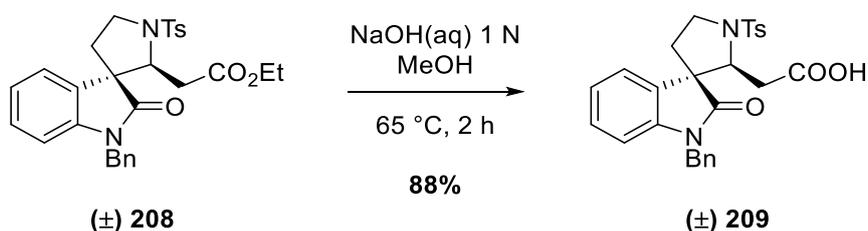


Schéma 108. Saponification de l'ester

Bien que le composé **209** ait été obtenu avec une pureté jugée non satisfaisante, nous avons décidé de poursuivre la synthèse, en estimant un rendement par RMN de 88%.

III.3.2. Transformation de l'acide carboxylique en méthyl cétone

La méthode décrite par Rubottom et Kim permettant la préparation de méthyl cétone à partir d'acide carboxylique⁸⁸ par réaction séquentielle avec du méthyllithium et du chlorotriméthylsilane (TMSCl) a été employée sur notre substrat acide carboxylique **209**.

Le dérivé acide carboxylique **209** a été soumis à un traitement avec le méthyllithium dans le THF à 0 °C, puis l'ajout de TMSCl suivi d'une hydrolyse acide censée théoriquement mener au composé méthyl cétone **210**, a finalement conduit à une dégradation du milieu réactionnel.

⁸⁸ Rubottom, G. M.; Kim, C.-w. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1550-1552.

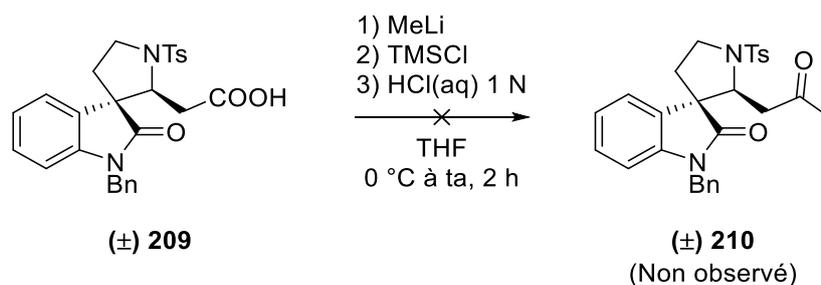


Schéma 109. Transformation de l'acide carboxylique en méthyl cétone

Une autre stratégie de transformation de l'ester **209** en méthyl cétone **210** a alors été envisagée *via* la synthèse d'un amide de Weinreb.⁸⁹

III.3.3. Synthèse de l'amide de Weinreb

III.3.3.1. Au départ de l'acide carboxylique

L'acide carboxylique **209** a été placé en présence de chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxyamine (appelée par la suite "amine de Weinreb"), du chlorhydrate de l'éthyl-(diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC.HCl) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures afin de procéder au couplage (**Schéma 110**). Le produit de couplage **211** a été obtenu selon cette méthode avec un faible rendement de 19%.

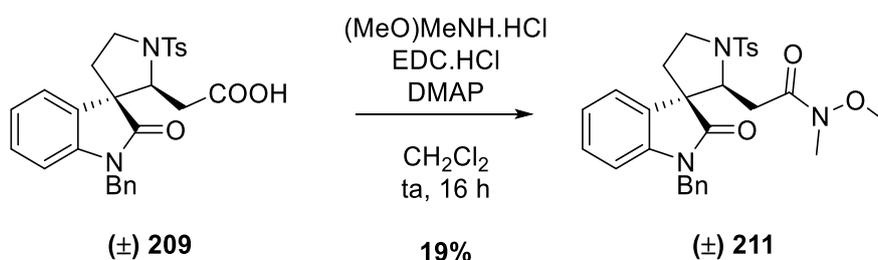


Schéma 110. Synthèse de l'amide de Weinreb **211** à partir de l'acide carboxylique **209**

Ce résultat peu encourageant peut s'expliquer par la mauvaise pureté de l'acide carboxylique **209** de départ. Nous avons alors opté pour une autre méthode de préparation de l'amide de Weinreb à partir de l'ester **208**.

⁸⁹ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 3815-3818.

III.3.3.2. Au départ de l'ester

III.3.3.2.a) Avec du *n*-butyllithium

L'ester **208** a été placé dans le THF à -78 °C en présence du chlorhydrate de l'amine de Weinreb, puis l'ajout de *n*BuLi conduit à la formation de l'amide de Weinreb **211** désiré avec un rendement de 74% (**Schéma 111**).

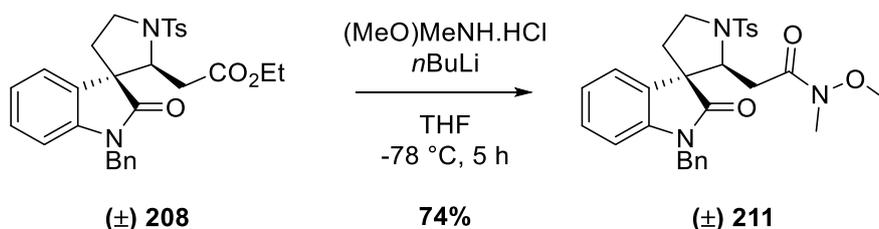


Schéma 111. Synthèse de l'amide de Weinreb **211** à partir de l'ester **206**

Cependant, la pureté peu satisfaisante du produit formé **211**, ainsi que la mauvaise reproductibilité de la réaction nous ont conduit à trouver une alternative de synthèse afin de former l'amide de Weinreb **211**.

III.3.3.2.b) Avec du bromure de méthylmagnésium

Une méthode alternative utilisant un magnésien à la place du *n*BuLi a alors été choisie.⁹⁰ L'ester **208** a été placé dans le THF à -20 °C avec le chlorhydrate de l'amine de Weinreb, puis l'ajout de bromure de méthylmagnésium (MeMgBr) a permis d'obtenir le dérivé amide de Weinreb **211** avec un rendement de 56% accompagné de la méthyl cétone **210** à hauteur de 32%.

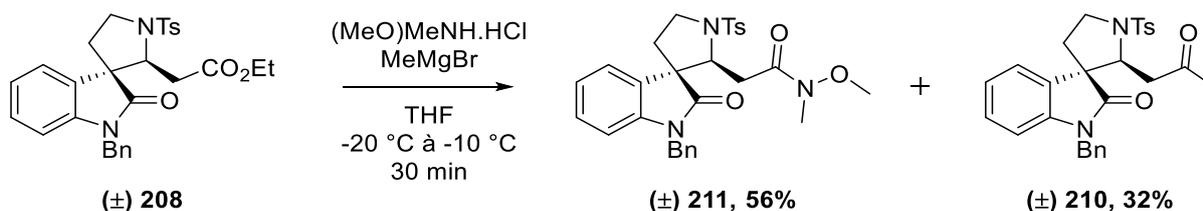


Schéma 112. Seconde synthèse de l'amide de Weinreb **211** à partir de l'ester **206**

Considérant ces résultats, il semble alors possible de synthétiser directement la méthyl cétone **210** au départ de l'ester **208** sans préalablement former l'amide de Weinreb **211**. Cependant l'utilisation d'un excès de magnésien au départ de l'ester **208** pourrait conduire à la formation non désirée de l'alcool tertiaire **212** (**Schéma 113**). Nous avons par conséquent préféré réaliser la synthèse de la méthyl cétone **210** *via* l'amide de Weinreb **211**.

⁹⁰ Yu, L. F.; Hu, N.; Nan, F. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1448-1451.

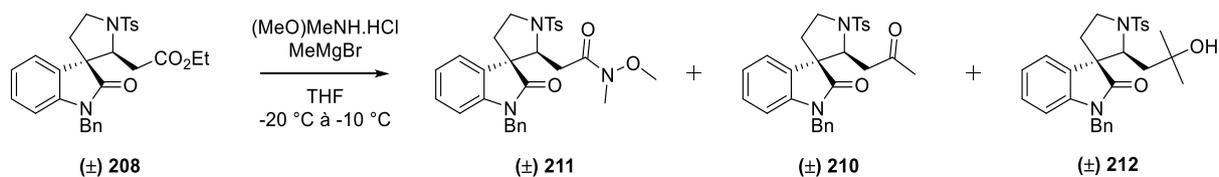


Schéma 113. Formation du produit secondaire **212** non désiré

Ainsi, après optimisation de la réaction d'addition du magnésien, nous avons été en mesure d'obtenir l'aide de Weinreb **211** avec un excellent rendement de 98% (**Schéma 114**).

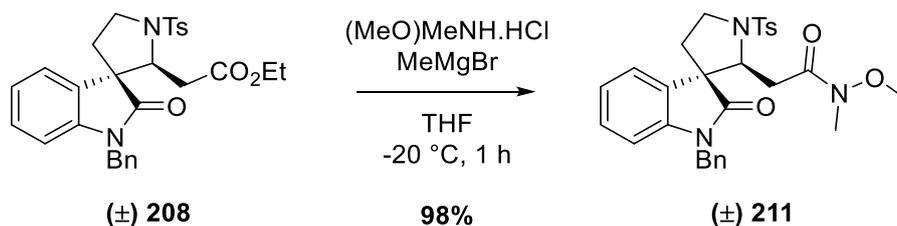


Schéma 114. Synthèse optimisée de l'amide de Weinreb **211**

La transformation ultérieure de l'amide de Weinreb **211** a ensuite été réalisée.

III.3.4. Transformation de l'amide de Weinreb en méthyl cétone

La transformation de l'amide de Weinreb **211** en méthyl cétone **210** a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, à savoir par réaction de l'amide **211** en présence du MeMgBr dans le THF à -20 °C. Après 1 heure de réaction, nous avons isolé le composé méthyl cétone **210** avec un excellent rendement de 97% (**Schéma 115**).

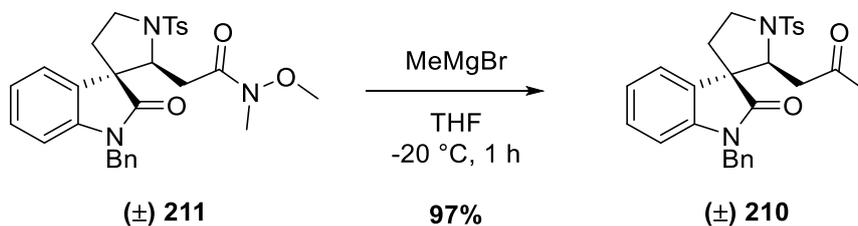


Schéma 115. Synthèse de la méthyl cétone **210** à partir de l'amide de Weinreb **211**

Nous avons ensuite envisagé la transformation de la chaîne latérale méthyl cétone en groupement isobutyle.

III.4. TRANSFORMATION DE LA CHAÎNE LATÉRALE METHYL CETONE EN GROUPEMENT ISOBUTYLE

La transformation de la chaîne latérale méthyl cétone en groupement isobutyle a été envisagée en deux étapes successives, une réaction de Wittig suivi d'une hydrogénation.

III.4.1. Introduction de la chaîne latérale carbonée par réaction de Wittig

Afin de transformer la méthyl cétone et d'introduire le bon nombre de carbone dans la chaîne latérale, nous avons procédé à une réaction de Wittig au départ du composé méthyl cétone **210**. Cette réaction de Wittig nécessite l'emploi d'un ylure de phosphore généré *in situ* par la déprotonation du bromure de méthyltriphenylphosphonium par le *n*BuLi dans le THF à -50 °C pendant 5 heures (**Schéma 116**).⁹¹

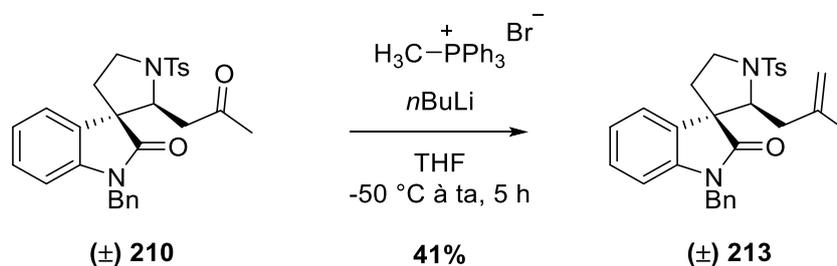


Schéma 116. Réaction de Wittig à partir de la méthyl cétone **208**

L'alcène **213** est obtenu avec un rendement de 41%. Cette étape nécessite encore une optimisation.

L'hydrogénation de cet alcène **213** a ensuite été réalisée.

III.4.2. Obtention de la chaîne latérale isobutyle par hydrogénation

L'alcène **213** a été placé dans le méthanol à température ambiante pendant 24 heures dans des conditions d'hydrogénation classiques, c'est-à-dire en présence d'un catalyseur de Palladium sur charbon et d'une atmosphère d'hydrogène (**Schéma 117**). Le produit hydrogéné **207** est obtenu avec un rendement de 60%.

⁹¹ Winne, J. M.; Catak, S.; Waroquier, M.; Van Spreybroeck, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11990-11993.

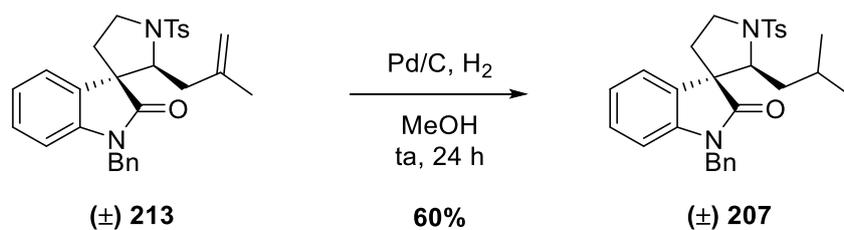


Schéma 117. Hydrogénation de l'alcène **213**

A nouveau, cette étape de la synthèse n'a pas été optimisée, mais l'obtention du composé **207**, sous-structure de l'Élacomine nous permet au moins de valider la méthodologie de synthèse envisagée.

Il reste toutefois à éliminer les groupements protecteurs benzyle et tosylé sur la molécule **207**. Ces étapes n'ont pu être réalisées par manque de temps.

IV. CONCLUSION ET RECAPITULATIF

Nous avons ainsi développé une synthèse d'une sous-structure de l'Élacomine au départ d'isatine via une étape clé de spirocyclisation de céto-sulfonamide permettant la création du squelette spiranique principal de la molécule ciblée (**Schéma 118**).

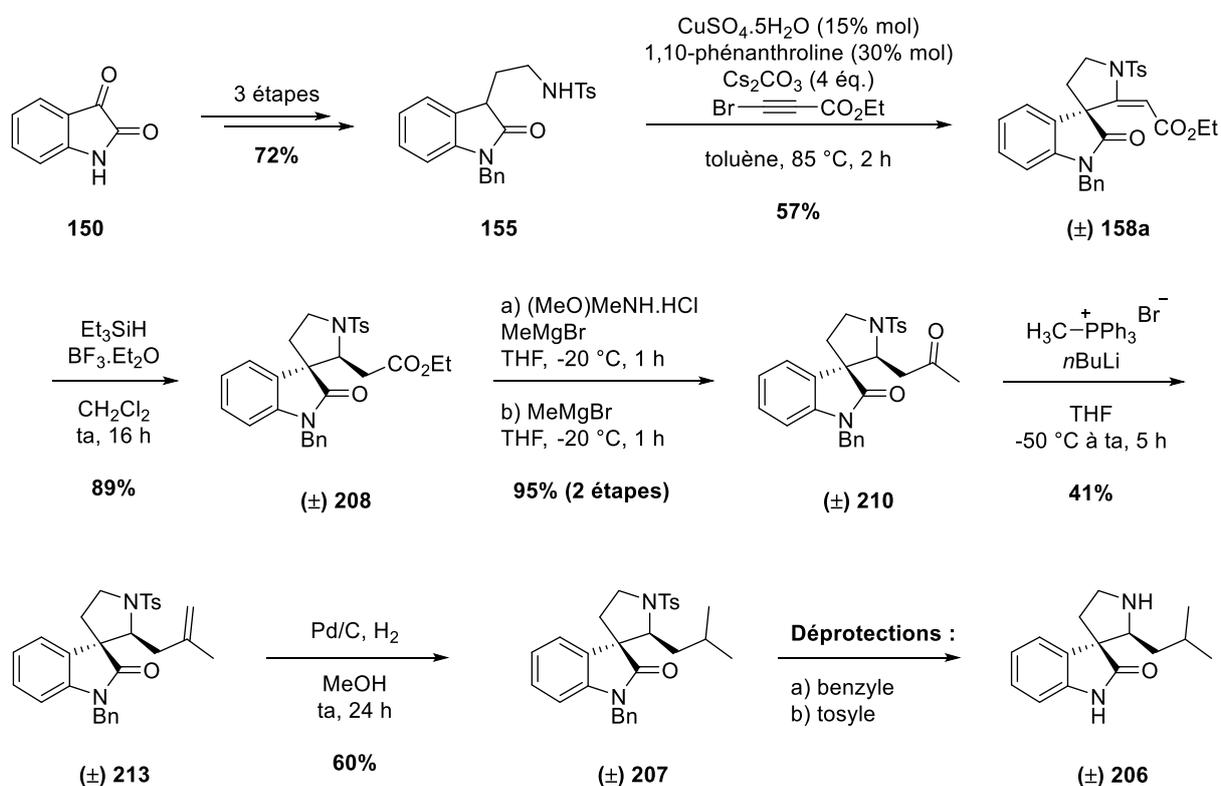


Schéma 118. Récapitulatif de la voie de synthèse de la sous-structure **206** de l'Élacomine

Conclusion

■ Réactivité d'éthers d'énol silylés issus de céto-sulfonylammides

L'étude de la réactivité d'énoxysilanes **116** générés au départ de céto-sulfonylammides en présence de triflimidate d'argent a permis de développer une réaction de cycloisomérisation (**Schéma 119**). Toutefois, l'efficacité de cette réaction de cyclisation n'a pu être prouvée qu'avec des substrats céto-ynamides non substitués. La présence d'un groupement ester sur la fonction ynamide diminue fortement le rendement en spirocycle **214**.

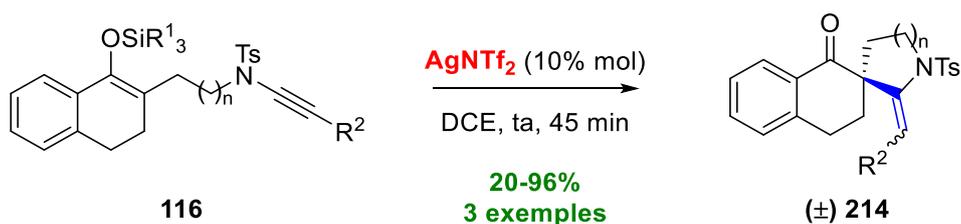


Schéma 119. Cycloisomérisation catalysée à l'argent

■ Réactivité de céto-sulfonylammides activés

La réactivité de céto-sulfonylammides porteur d'un groupe électroattracteur a ensuite été explorée en conditions basiques.

La découverte fortuite de la réaction de spirocyclisation au départ de céto-sulfonylammides *via* des céto-ynamides activés a orienté nos efforts vers le développement de cette réaction "one-pot" (**Schéma 120**).

La spirocyclisation s'est révélée être performante uniquement avec des bromoalcynes substitués par des groupements électroattracteurs (i.e. des esters, des cétones, des amides), les autres substituants (i.e. des groupements aromatiques) ne conduisent qu'à des produits de dégradation.

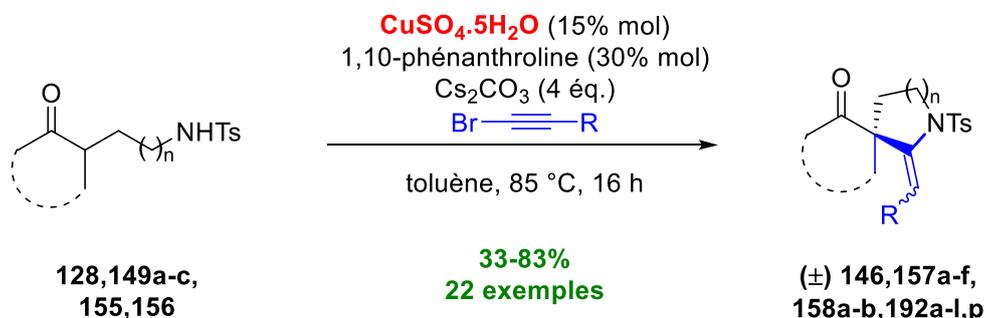


Schéma 120. Spirocyclisation "one-pot"

Avec des bromoalcynes substitués par un groupement ester, la spirocyclisation mène à un mélange spiro-énamide de configurations *E/Z*, le composé de géométrie *E* étant majoritaire. Avec des bromoalcynes substitués par des groupements cétones ou amides, seul l'énamide de configuration *E* est obtenu par spirocyclisation.

De plus, la réaction de spirocyclisation tolère de nombreuses cycloalcanones condensées à un système aromatique ainsi que des indolones. La longueur du bras espaceur peut être variée pour obtenir des cycles de type pyrrolidine ou pipéridine.

■ Etude théorique du mécanisme de spirocyclisation

Les calculs théoriques effectués afin d'élucider le rôle du cuivre dans le mécanisme de cette réaction de spirocyclisation ont permis de conclure que le catalyseur de cuivre n'était pas nécessaire à l'étape de cyclisation au départ du céto-ynamide activé intermédiaire.

■ Spirocyclisation en conditions basiques sans catalyse au cuivre

Au vu des résultats théoriques nous avons réalisé une spirocyclisation sans cuivre et seulement en conditions basiques (**Schéma 121**). De manière surprenante, cette réaction conduit à la formation des spirocycles **157**, **192e, f, h, i** avec de bien meilleurs rendements qu'avec la méthode précédente utilisant un catalyseur de cuivre.

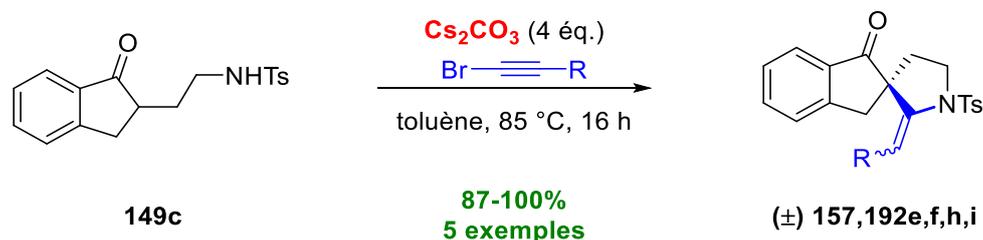


Schéma 121. Spirocyclisation en conditions basiques

De plus, la sélectivité de la réaction pour la géométrie de l'énamide est nettement accrue lors de cette seconde méthode de spirocyclisation sans le cuivre pour les dérivés substitués avec un groupement ester.

■ Stéréosélectivité au cours de la spirocyclisation

Des études théoriques ont à nouveau été effectuées et ont démontré une stabilisation plus grande du dérivé spiro-énamide de configuration *E*.

De plus, nous avons été en mesure d'isomériser le mélange de spiro-énamides **146**, **157c** de configurations *E/Z* substitués par le groupement ester, en spiro-énamide uniquement de géométrie *E*, en présence d'une quantité catalytique d'acide para toluène sulfonique et cela de manière quantitative.

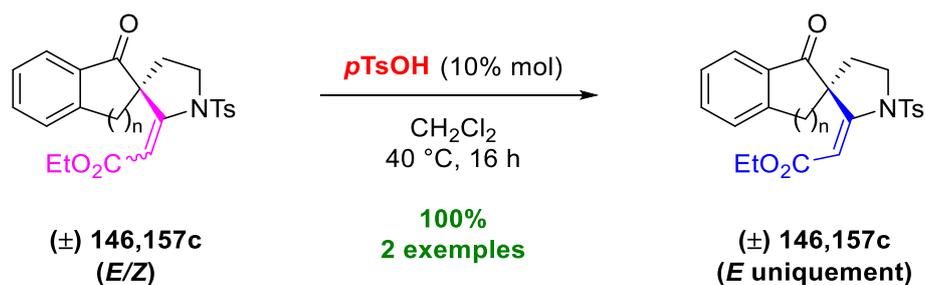


Schéma 122. Isomérisation du spiro-énamide en conditions acides

■ Synthèse d'une sous-structure de l'Élacomine

Afin de tirer profit de cette réaction de spirocyclisation, nous l'avons appliquée à la synthèse d'une sous-structure **207** de l'Élacomine.

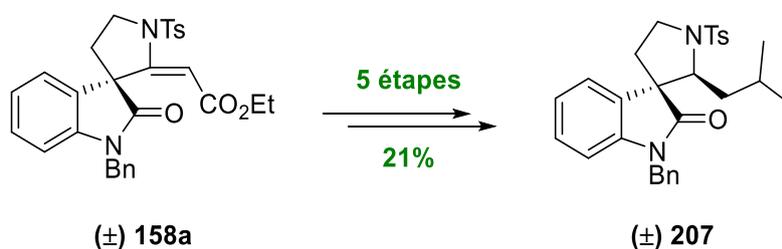


Schéma 123. Synthèse d'une sous-structure de l'Élacomine

Bien que cette synthèse reste inachevée, et que toutes les étapes ne soient pas optimisées, nous avons pu valider la voie de synthèse envisagée avec l'obtention du squelette aza-carboné de l'Élacomine.

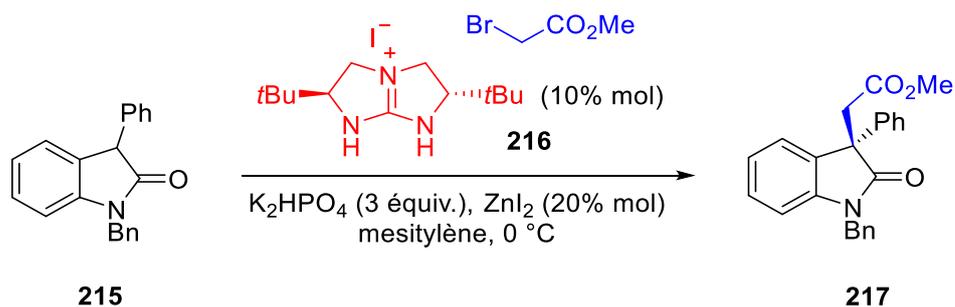
Perspectives

■ Synthèse de spiro-énamides énantio-enrichis

L'utilisation de l'organocatalyse asymétrique serait un moyen d'obtenir des spiro-énamides énantio-enrichis. L'emploi d'un catalyseur chiral **216** ou **218** de type guanidinium⁹² décrit dans les travaux de Jiang *et coll.* pourrait permettre la création du centre quaternaire spiranique de façon stéréosélective (**Schéma 124**).

⁹² Chen, W.; Yang, W.; Yan, L.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9854-9856.

a) Travaux de Jiang *et coll.*



b) Perspectives envisagées

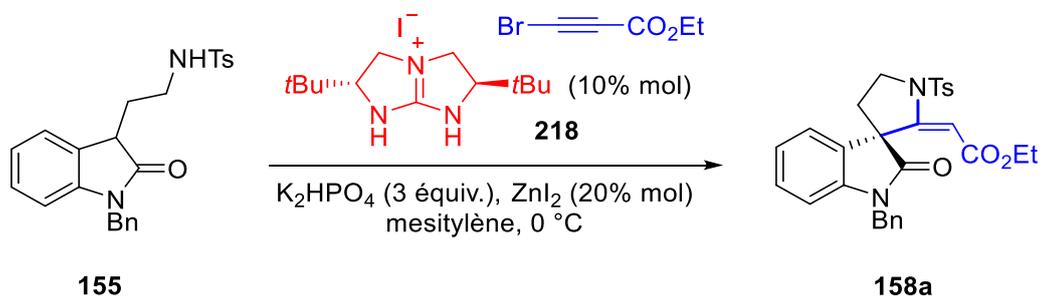


Schéma 124. Synthèse de centres quaternaires énatio-enrichis

■ Synthèse totale de la Jérantinine E

La Jérantinine E extraite des feuilles d'une plante Malaisienne⁹³ (*Tabernaemontana corymbosa*) fait partie des alcaloïdes oxindoliques de type *Aspidosperma* qui sont d'un grand intérêt en raison de leurs propriétés pharmacologiques. En effet, la Jérantinine E montre une activité cytotoxique importante contre la ligne cellulaire KB responsable du carcinome épidermoïde de la bouche.⁶⁴

La Jérantinine E possède une structure complexe incorporant le motif aza-spirocyclique. Ainsi, nous pourrions envisager une stratégie de synthèse donnant accès à ce composé en utilisant la méthodologie précédemment développée (Schéma 125).

La réaction de spirocyclisation précédemment décrite permettrait de créer le motif aza-spiranique au départ d'un céto-sulfonamide **219**. Le spiro-énamide **220** obtenu pourrait ensuite être réduit en composé **221** de façon stéréospécifique⁸⁷ et ce dernier pourrait être transformé en méthyl cétone **222** *via* un amide de Weinreb et l'addition de magnésien.⁹⁰ Une séquence de déprotection/protection^{94,95} du noyau oxindolique afin d'intégrer un groupement acétyle **223** nous permettrait ensuite d'envisager une aldolisation/crotonisation de la méthyl cétone sur le carbonyle du noyau indolone afin de générer le tétracycle **224**.

⁹³ Lim, K.-H.; Hiraku, O.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1591-1594.

⁹⁴ Jones, K.; Storey J. M. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 769-774.

⁹⁵ Kamisaki, H.; Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 626-633.

Une alkylation de la cétone via la formation d'un éther d'énol silylé⁹⁶ pourrait permettre l'introduction d'une chaîne latérale munie d'une fonction alcool **225** à son extrémité. L'activation de l'alcool primaire par un groupement tosyle suivi de la déprotection du cycle pyrrolidinique tosylé^{97,98,99} pourrait conduire de façon monotope à la création d'un cycle supplémentaire **226**.¹⁰⁰ Une étape d'alkylation supplémentaire par organocatalyse asymétrique avec un dérivé de proline¹⁰¹ permettrait d'introduire le groupement éthyle sur le composé **227** en jonction des deux cycles.

Par réactivité énamidique, il serait envisageable de substituer l'énamide en position β par un groupement ester.¹⁰² Puis la réduction complète de la cétone conduirait au composé réduit **228** qui nous fournirait la Jérantinine E après les déprotections des groupements énamide et alcool phénolique.

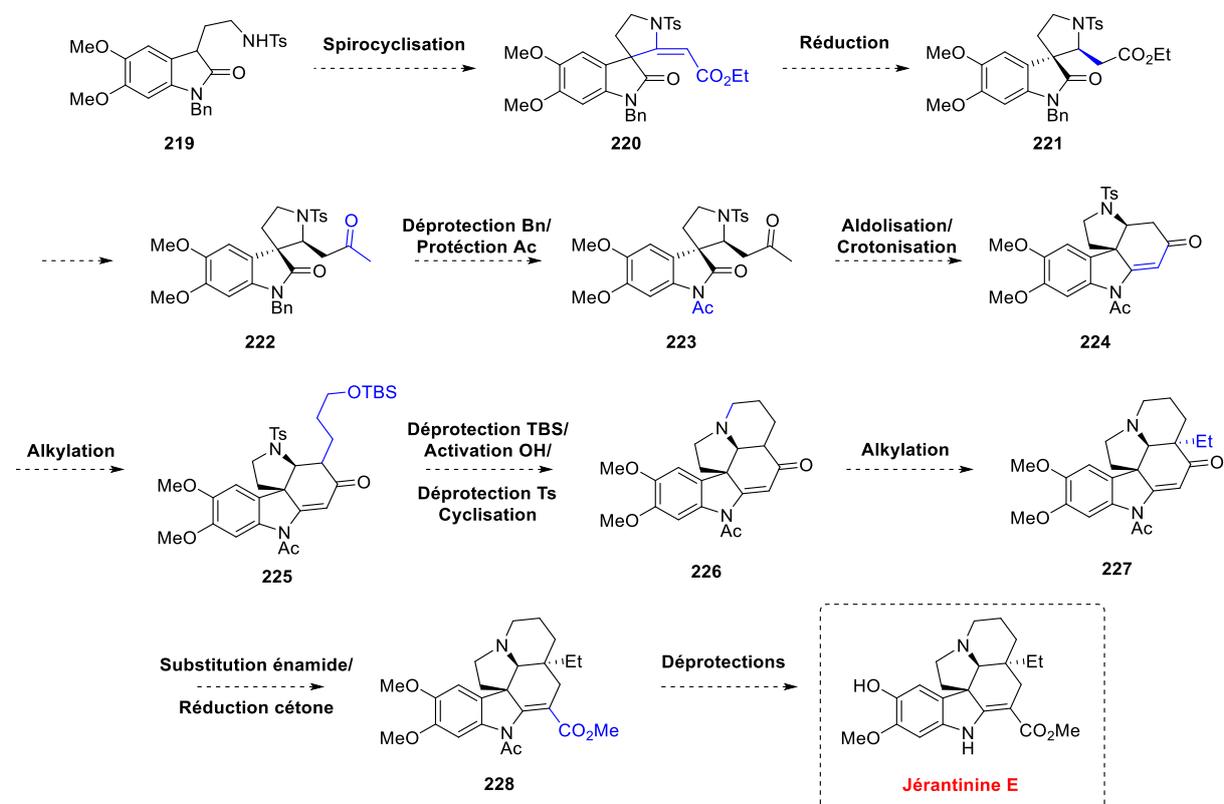


Schéma 125. Schéma synthétique prévisionnel pour l'obtention de la Jérantinine E

⁹⁶ Angers, P.; Canonne, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 367-370.

⁹⁷ Chakor, N. S.; Dallavalle, S.; Scagliani, L.; Merlini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6217-6223.

⁹⁸ Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455-9461.

⁹⁹ Yoshida, S.; Igawa, K.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358-19361.

¹⁰⁰ Inamoto, Y.; Kaga, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3452-3455.

¹⁰¹ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215.

¹⁰² Yang, L.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10390-10391.

Chapitre 2 – Etude de la spirocyclisation de céto-ynamides

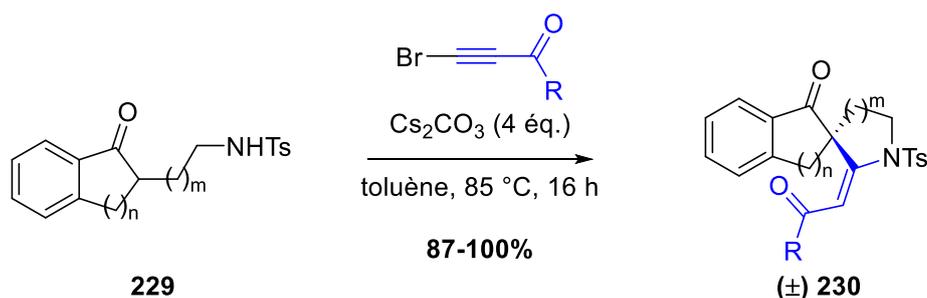
Partie A : Spirocyclisation de céto-ynamides en milieu basique

I. INTRODUCTION

Notre première méthode de spirocyclisation à partir de céto-sulfonamides **229**, via la formation d'intermédiaire céto-ynamides activés, donne accès à des composés énamides spirocycliques **230** substitués par des groupements électroattracteurs. Cependant, les substituants aryles ne sont pas tolérés pour cette réaction de spirocyclisation et seuls des produits de dégradations sont observés au cours de la réaction.

Nous avons ainsi voulu, dans la suite de ces travaux, développer une méthode de spirocyclisation plus versatile au départ de céto-sulfonylynamides **231** afin d'accéder à des structures spirocycliques **232** dont l'énamide serait substitué par un groupement aryle ou alkyle (**Schéma 126**).

Travaux précédents : spirocyclisation au départ céto-sulfonamides



Objectifs : spirocyclisation au départ de céto-ynamides

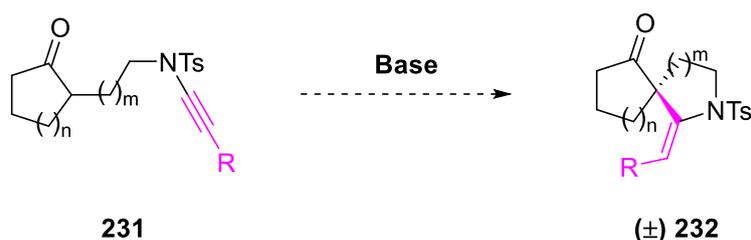


Schéma 126. Travaux précédents et objectifs de spirocyclisation

Avant d'entamer ces travaux, nous nous sommes appuyés sur les résultats antérieurs obtenus au sein du groupe.

II. TRAVAUX ANTERIEUR DE L'EQUIPE

Un des thèmes largement étudié au sein de notre groupe est la cyclisation d' ω -céto-esters acétyléniques (cf. **Chapitre 1 – II. Travaux antérieurs de l'équipe**, page 49). Nombre de ces cyclisations ont été effectuées en milieu basique au moyen de diverses bases (TBAF, *t*BuOK, Triton B), mais chacune conduisant à une chémosélectivité particulière.^{103,104,105}

II.1. REACTIVITE D' ω -CETO-ESTERS ACETYLENIQUES EN PRESENCE DE TBAF

Les ω -céto-esters acétyléniques réagissent avec le TBAF pour conduire à la formation de dérivés spiraniques accompagnés d'allénoates bicycliques.^{104,105}

Dans le cas de la cyclopentanone avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques **233a**, la formation exclusive du dérivé spiranique **234a** a été observée, avec la double liaison endo- ou exocyclique, avec un rendement de 45% (**Schéma 127**).

Avec un bras espaceur à 4 unités méthyléniques, cette fois la formation du dérivé spiro-ester **234b** à hauteur de 55% s'accompagne de la formation de l'allénoate bicyclique **235b** avec un rendement de 43% (**Schéma 127**).

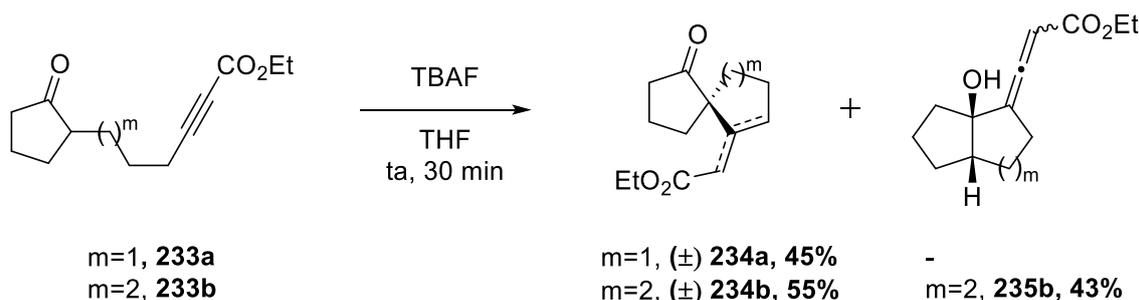


Schéma 127. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques issus de cyclopentanone avec le TBAF

¹⁰³ Wendling, F.; Miesch, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2689-2691.

¹⁰⁴ Klein, A.; Miesch, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4483-4485.

¹⁰⁵ Mota, A. J.; Klein, A.; Dedieu, A.; Miesch, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4346-4358.

A partir de l' ω -céto-ester acétylénique dérivant de la cyclohexanone, par réaction avec le TBAF, de faibles proportions en dérivés spiraniques ont été obtenus alors que de meilleurs rendements en allénoates sont observés.

Avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques, la réaction avec le TBAF au départ de l' ω -céto-ester acétylénique **236a** conduit à la formation du dérivé spiro-ester **237a** avec un rendement de 15% accompagné de l'allénoate bicyclique **238a** avec la jonction de cycle uniquement *cis* à hauteur de 59% (**Schéma 128**).

Alors qu'avec un bras espaceur à 4 unités méthyléniques, le composé **236b** réagit en présence de TBAF pour conduire de manière exclusive à l'allénoate bicyclique **239b** avec une jonction de cycle *trans* et avec un bon rendement de 70% (**Schéma 128**).

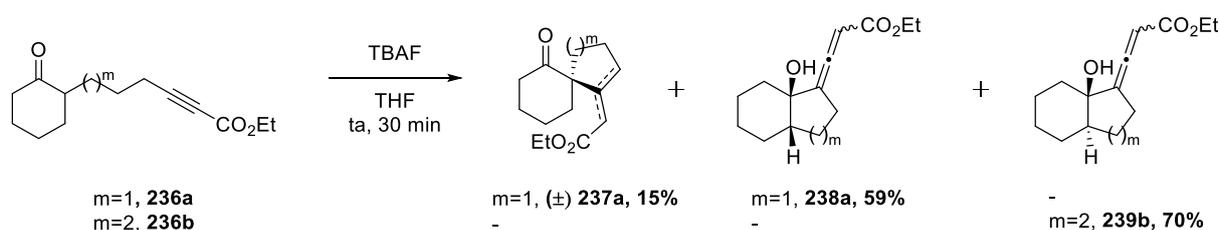


Schéma 128. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques issus de cyclohexanone avec le TBAF

Dans le cas d'un ω -céto-ester acétylénique **240** issu de cycloheptanone avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques, la réaction avec le TBAF conduit à la formation du dérivé spirocyclique **241** avec un faible rendement de 4% ainsi qu'à la formation de l'allénoate bicyclique **242** avec un rendement de 65% et un total stéréocontrôle *cis* vis-à-vis de la jonction de cycle (**Schéma 129**).

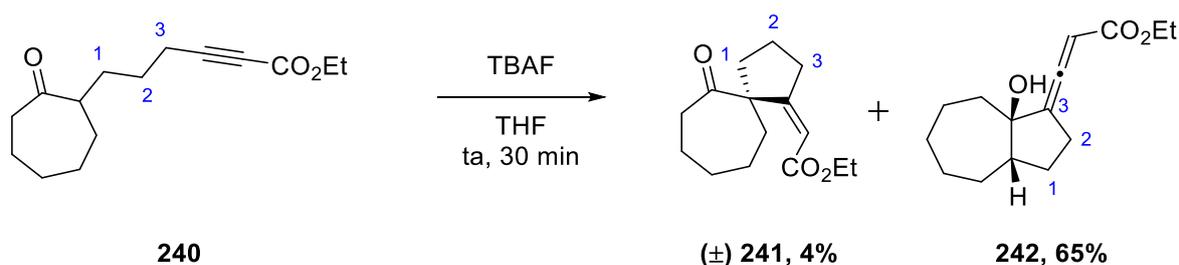


Schéma 129. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques issus de cycloheptanone avec le TBAF

II.2. REACTIVITE D' ω -CETO-ESTERS ACETYLENIQUES EN PRESENCE DE *t*BuOK

Les ω -céto-esters acétyléniques réagissent en présence de *t*BuOK pour conduire à la formation d'oxétanes accompagnés de composés tricycliques.¹⁰³

Dans le cas d' ω -céto-esters acétyléniques **243a,b** avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques, la réaction avec le *t*BuOK conduit à la formation des composés tricycliques **244a,b** avec des rendements similaires de 45% pour les dérivés de la cyclohexanone ou de la cycloheptanone (**Schéma 130**).

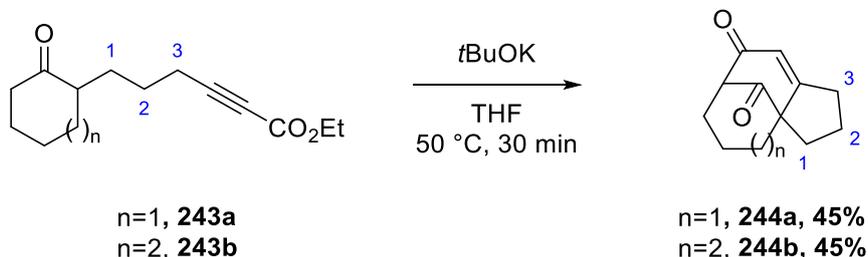


Schéma 130. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques avec le *t*BuOK

Lors de la réaction d' ω -céto-esters acétyléniques **245a,b** issus de la cyclopentanone ou de la cyclohexanone avec un bras espaceur à 4 unités méthyléniques, en présence de *t*BuOK, nous observons la formation exclusive d'oxétanes **246a, 247b** avec un stéréocontrôle total au niveau de la jonction de cycle (**Schéma 131**).

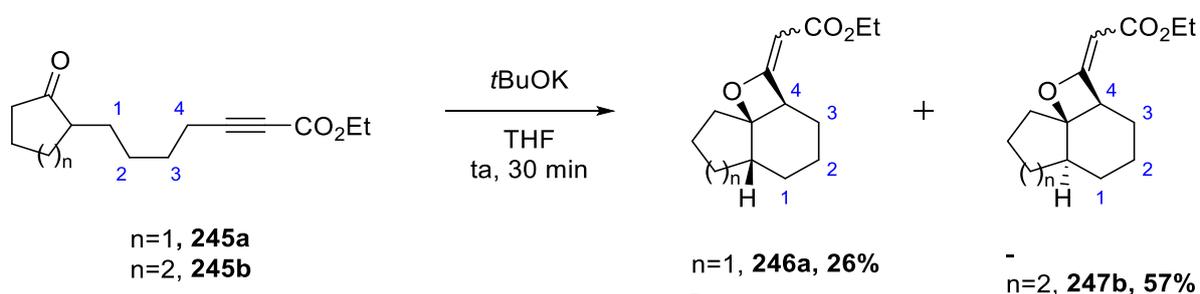


Schéma 131. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques avec un bras espaceur à 4 unités méthyléniques avec le *t*BuOK

II.3. REACTIVITE D' ω -CETO-ESTERS ACETYLENIQUES EN PRESENCE DE TRITON B

La réaction au départ de l' ω -céto-ester acétylénique dérivant de la cyclopentanone avec un bras espaceur à 4 unités méthylénique a été traitée avec du Triton B (hydroxyde de benzyltriméthylammonium) dans le THF à température ambiante pendant 40 minutes. La formation du dérivé spirocyclique **234b** est observée avec un faible rendement de 17% accompagné de l'allénoate bicyclique **235b** à hauteur de 33% avec une jonction de cycle *cis* uniquement (**Schéma 132**).

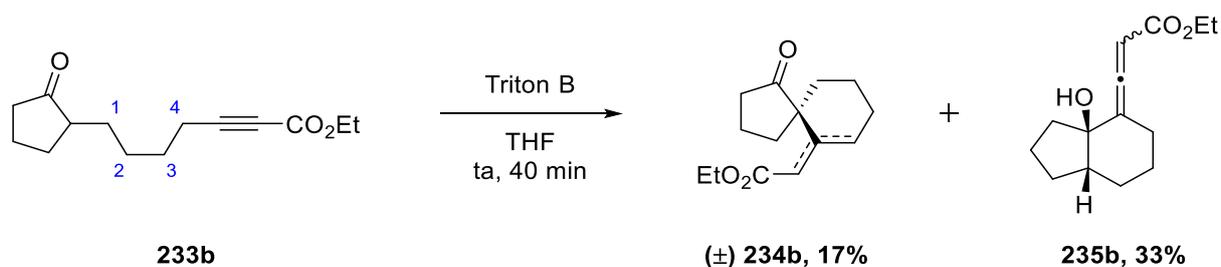


Schéma 132. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques avec le Triton B

En conclusion, l'issue de la réaction de cyclisation des ω -céto-esters acétyléniques dépend fortement de la nature de la base mise en jeu ainsi que de la taille de la cycloalcanone et de la longueur du bras espaceur.

III. REACTIVITE DE CETO-SULFONYLYNAMIDES EN CONDITIONS BASIQUES

III.1. OBJECTIFS

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier la réactivité de céto-sulfonylynamides **248** en milieu basique. Basé sur les résultats précédents obtenus au sein de notre groupe,^{103,104,105} nous nous sommes orientés sur l'emploi de bases afin de réaliser la spirocyclisation de céto-ynamides afin de générer les aza-spirocycles **249** correspondants (**Schéma 133**).

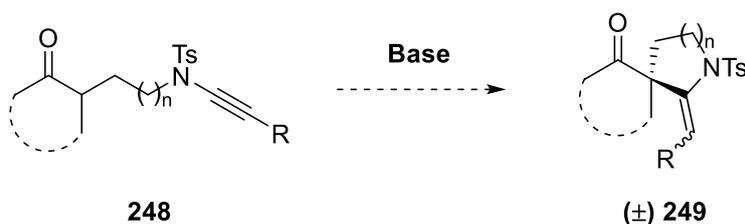


Schéma 133. Objectif de spirocyclisation de céto-ynamides

III.2. SYNTHÈSE DES CETO-YNAMIDES DE DEPART

La tétralone a été choisie comme substrat modèle avec une chaîne ynamide substituée par un groupement phényle, ce composé étant facilement accessible en grande quantité.

Les céto-ynamides ont été préparés selon la méthode développée par Hsung *et coll.* par un couplage catalysé au cuivre.³⁷

Dans un premier temps, le céto-sulfonamide **128** a été traité dans les conditions décrites par Hsung *et coll.* afin d'obtenir le céto-ynamide **250** substitué par le groupement phényle avec un rendement de 75% (**Schéma 134**).

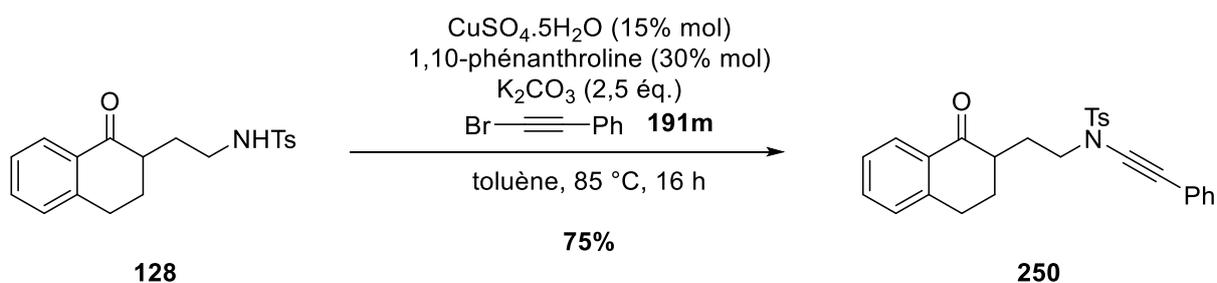


Schéma 134. Synthèse du céto-ynamide **250** substitué par le groupement phényle

Afin d'étudier la réaction de spirocyclisation que nous nous proposons de développer, nous avons décidé de comparer la réactivité du céto-ynamide modèle **250** substitué par le groupement phényle avec la réactivité du céto-ynamide **145** substitué par le groupement ester, servant ainsi de référence pour la suite des études de réactivité.

Le céto-sulfonamide **145** substitué par le groupement ester a été préparé selon une variante du protocole précédemment utilisé, pour laquelle le carbonate de potassium a été remplacé par du phosphate de potassium (K₃PO₄), et le temps de réaction réduit à 1 heure de chauffage à 70 °C (cf. **Chapitre 1 – IV.2.2.** Optimisation de l'étape du couplage croisée, page 66). Le céto-ynamide a ainsi été obtenu avec un rendement de 74% (**Schéma 135**).

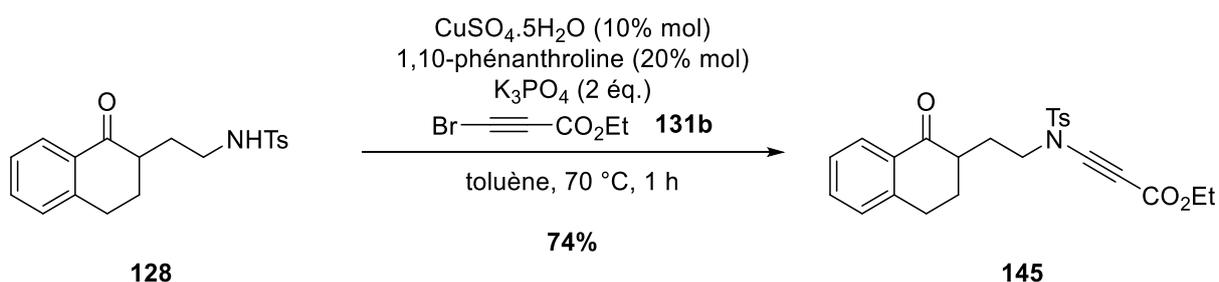


Schéma 135. Synthèse du céto-ynamide **145** substitué par le groupement ester

III.3. SPIROCYCLISATION EN CONDITIONS BASIQUES AU DEPART DES CETO-YNAMIDES

III.3.1. Premières tentatives de spirocyclisation

Tenant compte de la réactivité précédemment observée pour la spirocyclisation de céto-sulfonamides via un intermédiaire céto-ynamide activé, nous savons qu'une base telle que le carbonate de césium permet de générer un énolate et donc de réaliser la cyclisation par addition de cet énolate sur l'ynamide (cf. **Chapitre 1 – IV.3.** Spirocyclisation directe catalysée au cuivre au départ du céto-sulfonamide, page 68).

Nous avons ainsi tout d'abord tenté de réaliser la spirocyclisation en utilisant le carbonate de césium au départ de nos deux substrats modèles. De manière attendue, le céto-ynamide **145** substitué par le groupement ester réagit et donne accès au composé spirocyclique **146** avec un bon rendement de 82% sous forme d'un mélange d'énamide *E/Z* 59/41 (**Schéma 136**). Alors que le céto-ynamide **250** substitué avec le groupement phényle ne réagit pas dans ces conditions, seul le produit de départ est entièrement récupéré (**Schéma 136**).

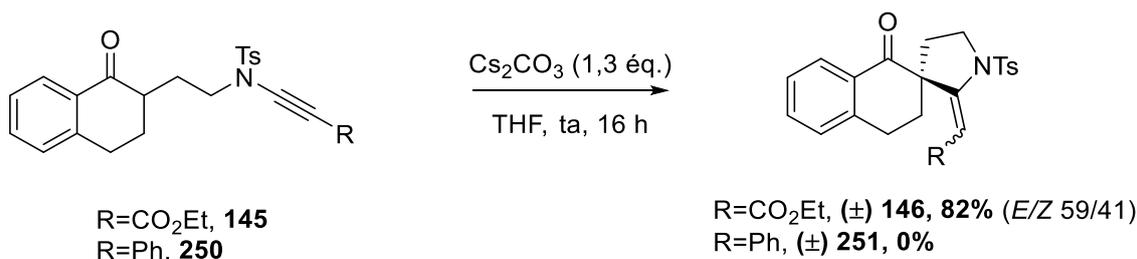


Schéma 136. Spirocyclisation de céto-ynamides avec le Cs₂CO₃

Une hypothèse pouvant être émise quant à l'absence de réaction avec le substrat ynamide phényle **250** serait que l'ynamide n'est pas assez activé contrairement à l'ynamide ester **145** dit "ynamide push-pull".

III.3.2. Criblage de bases

Nous savons, en tant que résultat préliminaire, que le carbonate de césium ne permet pas de réaliser la spirocyclisation du céto-ynamide **250** (**Tableau 10, entrée 1**).

Toutefois, l'utilisation de carbonate de césium à 85 °C dans le toluène a permis l'obtention du dérivé spiranique **251** avec un faible rendement de 29% accompagné du dérivé α-alcynyl-céto-sulfonamide **252** avec un rendement similaire de 29% résultant d'une ouverture du cycle nouvellement formé par rupture de la liaison C-N (**Tableau 10, entrée 2**).

L'utilisation d'une base plus forte que le carbonate de césium, telle que le *tert*-butylate de potassium a également conduit à la formation du spirocycle **251** avec un meilleur rendement de 55% mais toutefois accompagné du produit non désiré **252** à hauteur de 25% (**Tableau 10, entrée 3**).

Considérant la potentielle habileté des ions fluorure à agir en tant que base,¹⁰⁶ et basé sur la réactivité observée avec les ω -céto-esters acétyléniques (cf. II.1. Réactivité d' ω -céto-esters acétyléniques en présence de TBAF, page 120), nous avons orienté notre choix sur le TBAF comme potentielle base pour réaliser la réaction de spirocyclisation.

En effet, la présence de traces d'eau dans la solution commercialement disponible de TBAF due à son hygroscopicité (solution 1 M dans le THF contenant de 3 à 5 % d'eau) permet d'envisager que la basicité du TBAF pourrait déprotoner le proton en α de la cétone et générer un énolate.

De plus, la formation de liaison hydrogène entre un anion fluorure et un composé organique résulte en un transfert de densité électronique depuis l'anion fluorure vers le composé organique, permettant ainsi d'augmenter la nucléophilie de ce dernier (**Schéma 137**).



Schéma 137. Liaison hydrogène avec l'ion fluorure

Sur la base de ces considérations et observations, nous avons alors effectué un criblage d'ammoniums avec différents contre-ions tels que des fluorures, des bromures, des iodures, des chlorures, des hydrogénosulfates ou des hydroxydes.

Tableau 10. Criblage de bases pour la spirocyclisation au départ du céto-ynamide **250**

Entrée	Base (1,3 éq.)	Rendements		
		250	251	252
1	Cs ₂ CO ₃	100%	-	-
2	Cs ₂ CO ₃ , toluène, 85 °C, 16 h	-	29%	29%
3	<i>t</i> BuOK, MeCN, ta, 16 h	-	55%	25%
4	TBAF	-	83%	7%
5	Triton B ^a	-	95%	-
6	BTAC	100%	-	-
7	TBAI	100%	-	-
8	TBAB	100%	-	-
9	TBAHS	100%	-	-

^aTriton B : hydroxyde de benzyltriméthylammonium

¹⁰⁶ Clark, J. H. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429-452.

De manière attendue, le TBAF conduit bien à la formation du spirocycle **251** avec un bon rendement de 83% mais accompagné d'un sous-produit de réaction **252** à hauteur de 7 % (**Tableau 10, entrée 4**). Basé sur les résultats précédemment obtenus au sein du groupe, un autre type d'ammonium quaternaire avec un contre-ion hydroxyde a été testé : le Triton B. Ce réactif conduit à la formation exclusive du produit spiranique **251** avec un excellent rendement de 95% (**Tableau 10, entrée 5**). Tandis que les autres ammoniums envisagés ne sont pas en mesure de mener à la formation du dérivé spiranique **251** et seul le produit de départ peut être entièrement récupéré après réaction (**Tableau 10, entrées 6-9**). Ces résultats peuvent s'expliquer par le caractère non basique du contre-ion de l'ammonium utilisé.

Nous pouvons également remarquer un parfait stéréocontrôle pour la formation du spiro-énamide de configuration *E*. Une analyse par diffraction des rayons X a permis de déterminer avec exactitude la stéréochimie de la double liaison de l'énamide **251** obtenue (**Figure 14**).

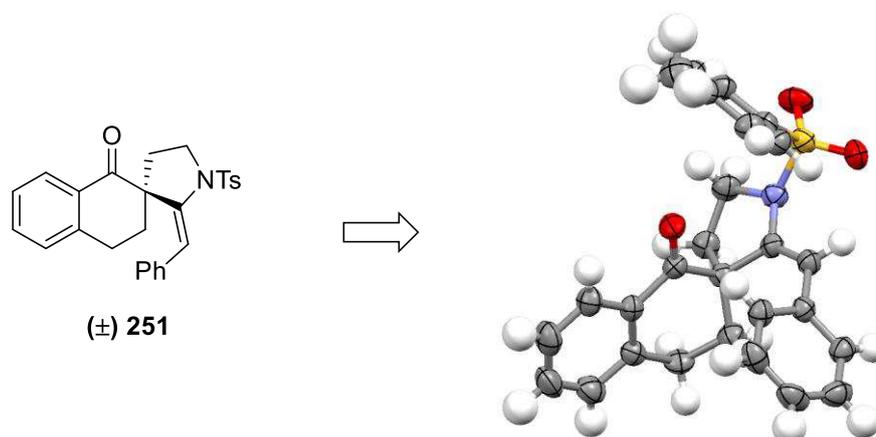


Figure 14. Structure RX du composé spirocyclique **251**

III.3.3. Conditions optimales de spirocyclisation de céto-ynamides en milieu basique

Nous avons ainsi défini les conditions optimales pour cette réaction de spirocyclisation de céto-sulfonylynamides en conditions basiques. Celle-ci requiert l'utilisation de 1,3 équivalents de Triton B en solution aqueuse (40% massique dans l'eau) dans le THF à température ambiante pendant 16 heures afin de conduire au dérivé spirocyclique **251** (**Schéma 138**). Comme la base utilisée est en solution dans l'eau, cette réaction ne nécessite aucune conditions particulières.

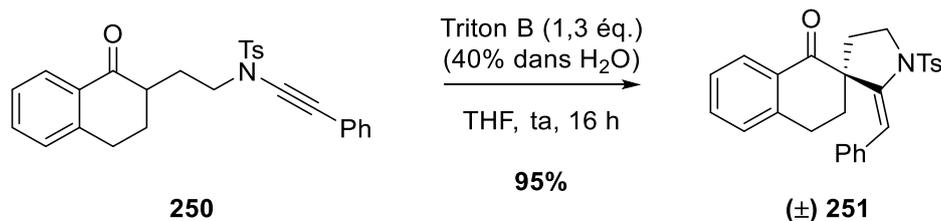


Schéma 138. Conditions optimales de spirocyclisation au départ de céto-sulfonamides

III.4. ETUDE DES LIMITES DE LA REACTION

III.4.1. Variation de la cycloalcanone

Nous avons ensuite étudié les limites de cette réaction de spirocyclisation en faisant tout d'abord varier la nature de la cycloalcanone de départ. Plusieurs céto-ynamides ont alors été synthétisés selon la voie de synthèse suivante (**Schéma 139**) :

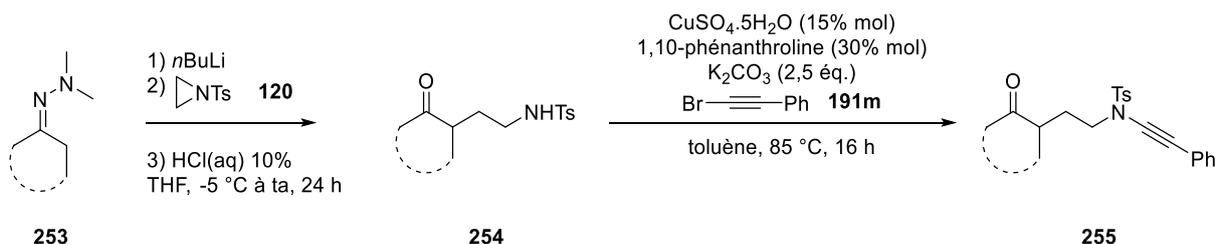


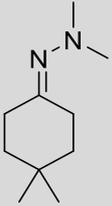
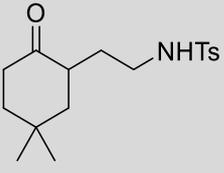
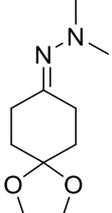
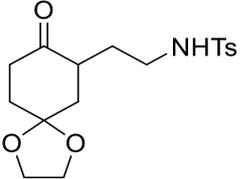
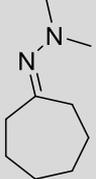
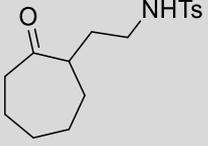
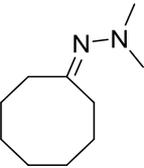
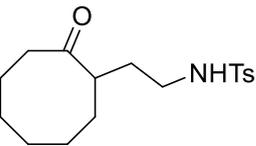
Schéma 139. Voie des synthèses des différents céto-ynamides

III.4.1.1. Synthèse des céto-sulfonamides issus de cycloalcanones

Les différents céto-sulfonamides envisagés ont été préparés selon la voie de synthèse précédemment décrite (cf. **Chapitre 1 – IV.4.1.1. Synthèse des céto-sulfonamides dérivants de cycloalcanones**, page 68). Ce protocole nous donne accès aux céto-sulfonamides avec des cycloalcanones de taille variées, condensées ou non à des systèmes aromatiques, avec de bons rendements de 52% à 95% (**Tableau 11**).

Tableau 11. Synthèse des céto-sulfonamides

Entrée	Hydrazone	Céto-sulfonamide	Rendement
	<p>119,147a-c,e,f 256a-d</p> <p>122,148a-c,e,f 253a-d</p> <p>128,149a-c,e,f 254a-d</p>		
1	<p>122</p>	<p>128</p>	92%
2	<p>148e</p>	<p>149e</p>	63%
3	<p>148c</p>	<p>149c</p>	66%
4	<p>148f</p>	<p>149f</p>	63%
5	<p>148a</p>	<p>149a</p>	86%
6	<p>148b</p>	<p>149b</p>	90%

7	 253a	 254a	78%
8	 253b	 254b	95%
9	 253c	 254c	90%
10	 253d	 254d	67%

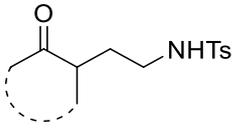
III.4.1.2. Synthèse des céto-sulfonylammides par couplage catalysé au cuivre

La préparation des céto-ynamides à partir des céto-sulfonamides précédemment obtenus a été réalisée par une réaction de couplage croisé au cuivre selon la méthode de Hsung *et coll.* précédemment employée (cf. III.2. Synthèse des céto-ynamides de départ, page 123) avec le bromophénylacétylène.

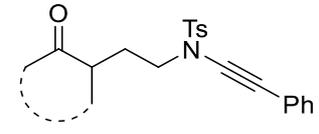
Les dérivés céto-ynamides sont ainsi obtenus avec de très bons rendements compris de 75% à 100% (**Tableau 12, entrées 1, 2, 4-10**).

Tableau 12. Synthèse des céto-sulfonylaminides

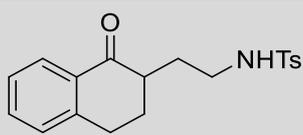
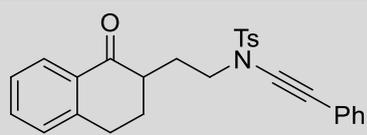
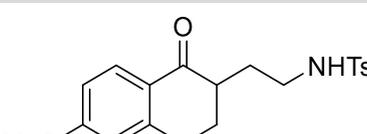
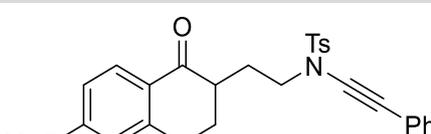
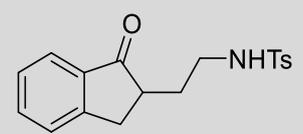
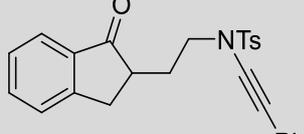
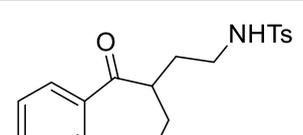
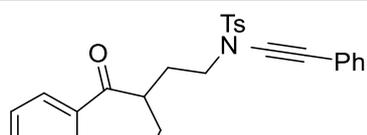
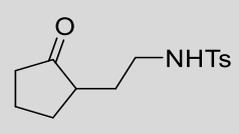
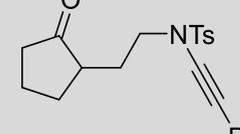
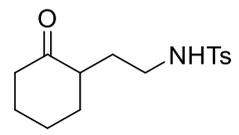
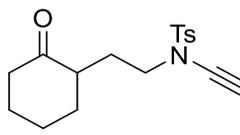
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (15% mol)
 $1,10\text{-phénanthroline}$ (30% mol)
 K_2CO_3 (2,5 éq.)
 $\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ **191m**
 toluène, 85 °C, 16 h

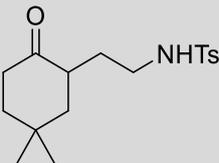
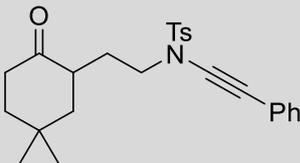
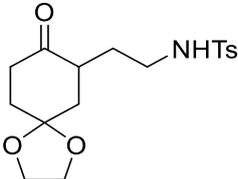
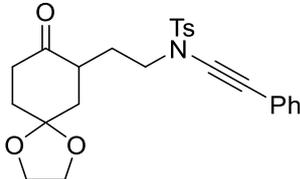
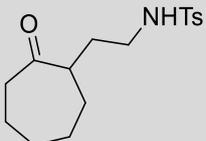
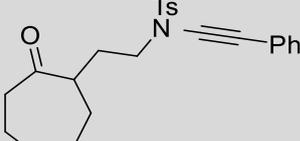
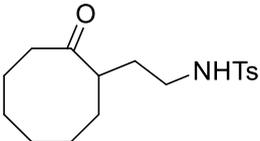
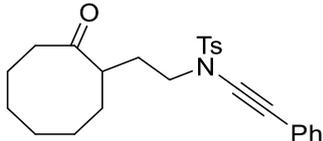


128, 149a-c, e, f
254a-d



250, 257a-c, e, f
255a-d

Entrée	Céto-sulfonamide	Céto-sulfonylaminide	Rendement
1	 149a	 250	75%
2	 149e	 257e	100%
3	 149c	 257c	Dégradation
4	 149f	 257f	100%
5	 149a	 257a	82%
6	 149b	 257b	95%

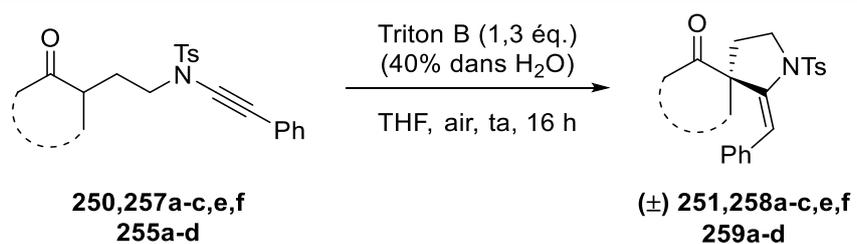
7	 254a	 255a	84%
8	 254b	 255b	96%
9	 254c	 255c	99%
10	 254d	 255d	100%

Toutefois, à partir du céto-sulfonamide **149c** issu de l'indanone (**Tableau 11, entrée 3**), le céto-sulfonamide **257c** n'a pu être obtenu et des produits de dégradation sont observés au cours de la réaction.

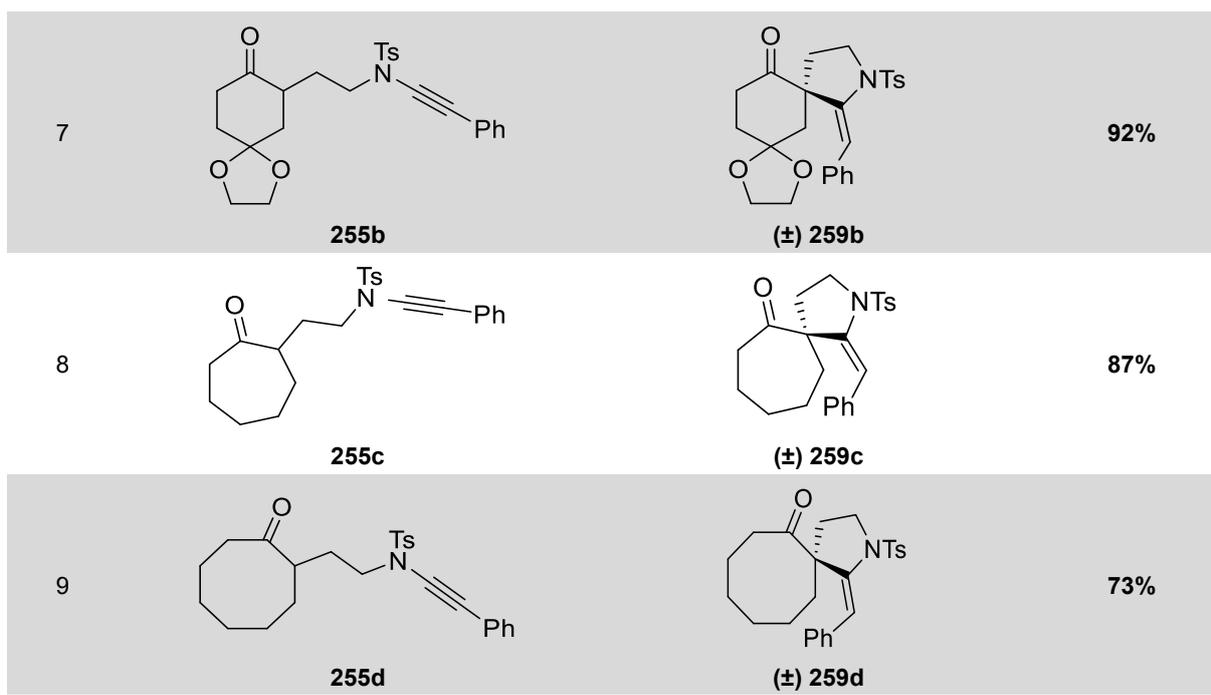
III.4.1.3. Spirocyclisation en présence de Triton B au départ des céto-sulfonamides

Avec ces céto-nyamides en main, nous avons ensuite procédé à la réaction de spirocyclisation en conditions basiques, à l'aide de Triton B, dans le THF à température ambiante pendant 16 heures (**Tableau 13**).

Tableau 13. Spirocyclisation des céto-ynamides



Entrée	Céto-ynamide	Spiro-énamide	Rendement
1			95%
	250	(±) 251	
2			79%
	257e	(±) 258e	
3			83%
	257f	(±) 258f	
4			85%
	257a	(±) 258a	
5			90%
	257b	(±) 258b	
6			84%
	255a	(±) 259a	



Les spiro-énamides résultant de la spirocyclisation de céto-ynamides dont la cycloalcanone est condensée à un système aromatique sont obtenus avec de bons rendements compris de 79% à 95% (**Tableau 13, entrées 1-3**).

De manière surprenante, les céto-ynamides issus de cycloalcanones monocycliques conduisent à la formation de dérivés spirocycliques de façon régiospécifique avec de très bons rendements compris de 73% à 92% (**Tableau 13, entrées 4-9**). Malgré la seconde position énolisable présente sur le substrat céto-ynamide de départ, aucun composé ponté n'est observé à ce stade.

De plus, la réaction de spirocyclisation décrite ici s'opère avec un stéréocontrôle total en faveur de la formation de l'énamide de configuration *E* comme nous le prouve les analyses de diffraction des rayons X effectuées pour les composés **259a** et **258f** (**Figure 15**).

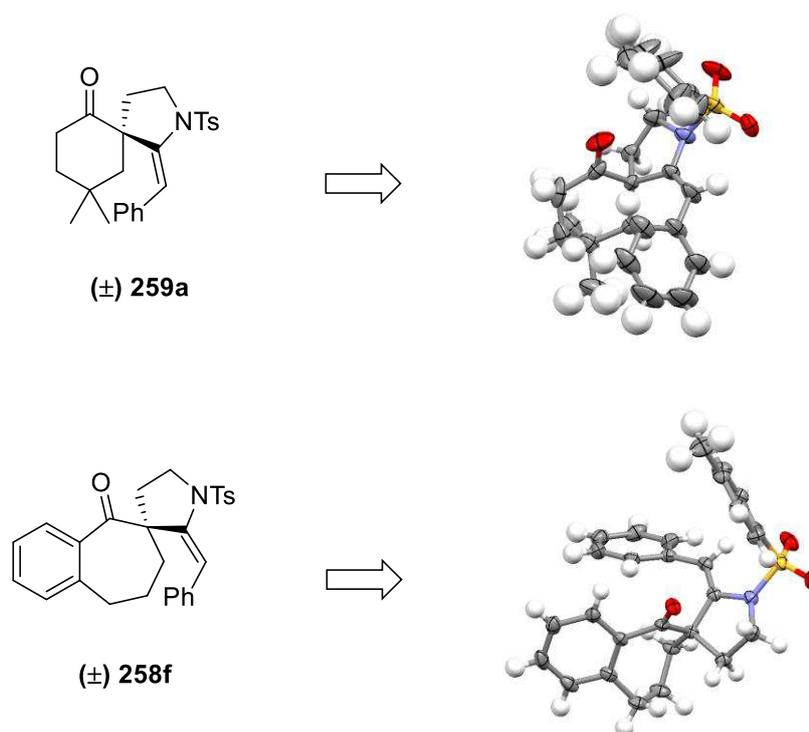


Figure 15. Structure RX des composés **259a** et **258f**

III.4.2. Variation de la longueur du bras espaceur

Dans le but d'accéder à des tailles de cycle plus grandes, nous avons varié la longueur du bras espaceur entre la fonction carbonyle et l'ynamide.

Nous avons alors préparé le céto-ynamide substitué par le groupement phényle avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques.

III.4.2.1. Synthèse du céto-sulfonamide

Suivant la méthodologie précédemment décrite (cf. **Chapitre 1 – III.2.2.3.** Synthèse des céto-sulfonamides, page 57). Nous avons été en mesure de synthétiser le céto-sulfonamide **260** avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques au départ de l'hydrazone de la cyclohexanone (**Schéma 140**).

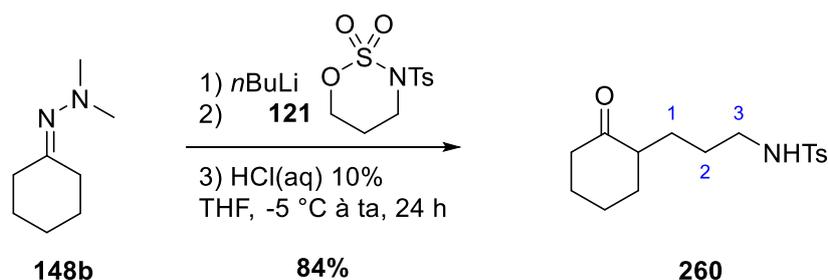


Schéma 140. Synthèse du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques

Le céto-sulfonamide **260** désiré avec le bras espaceur à 3 unités méthyléniques a pu être obtenu avec un bon rendement de 84%.

III.4.2.2. Synthèse du céto-sulfonylynamide

Le couplage croisé au cuivre selon la méthode développée par Hsung *et coll.* (cf. III.2. Synthèse des céto-ynamides de départ, page 123) a permis d'obtenir le céto-ynamide **261** substitué par le groupement phényle avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques avec un bon rendement de 88% (**Schéma 141**).

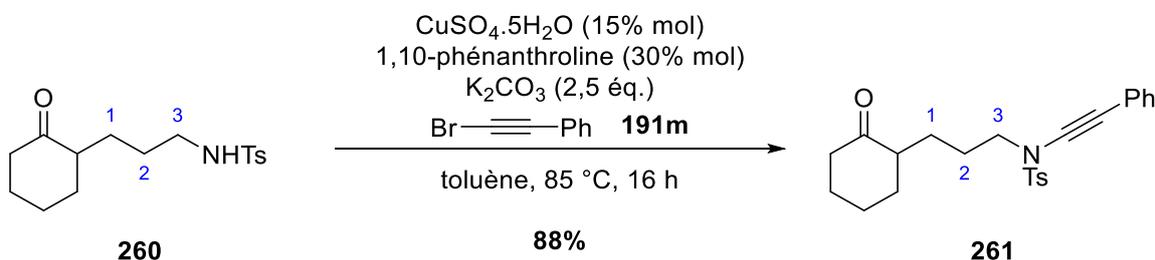


Schéma 141. Synthèse du céto-ynamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques

III.4.2.3. Spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques

Le céto-sulfonylynamide **261** avec le bras espaceur à 3 unités méthyléniques a été engagé dans notre réaction de spirocyclisation avec le Triton B et n'a malheureusement pu conduire au dérivé spirocyclique **262** désiré (**Schéma 142**). Seul le céto-ynamide de départ **261** est récupéré après 16 heures de réaction. Nous pouvons alors supposer que le bras espaceur est trop long, c'est-à-dire que l'énolate est trop éloigné de l'ynamide et ne peut ainsi pas d'additionner dessus.

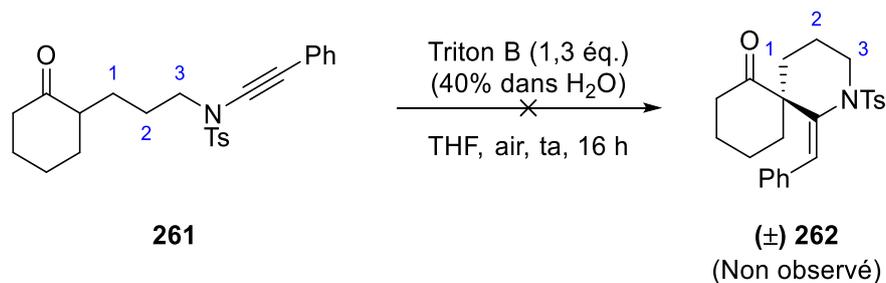


Schéma 142. Tentative de spirocyclisation du céto-ynamide **261**

Un bras espaceur à 3 unités méthyléniques constitue ainsi les limites de cette réaction de spirocyclisation avec le Triton B.

III.4.3. Variation du substituant de l'ynamide

Par la suite, nous avons continué d'étudier les limites de la réaction de spirocyclisation en variant le substituant sur la partie ynamide.

A cette fin, nous avons en premier lieu synthétisé les dérivés bromés impliqués dans la réaction de *N*-alcynylation catalysée au cuivre ainsi que les précurseurs alcynes n'étant pas commerciaux.

III.4.3.1. Synthèse des précurseurs alcynes

Une méthode simple d'accès aux dérivés alcynes à partir d'aldéhyde repose sur l'utilisation de triméthylsilyldiazométhane en présence de LDA.^{107,108,109}

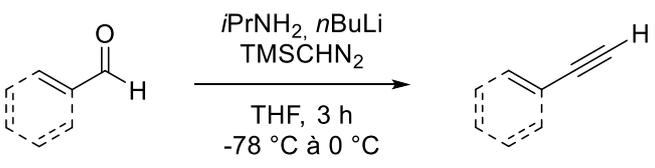
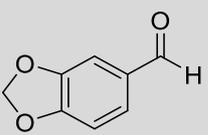
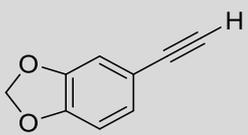
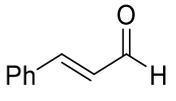
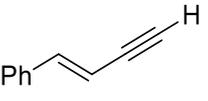
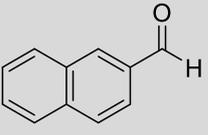
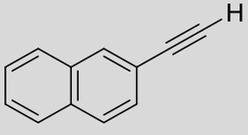
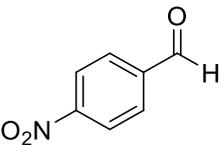
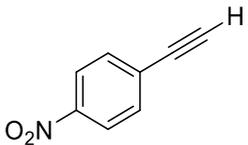
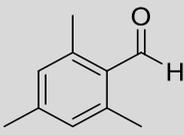
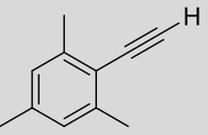
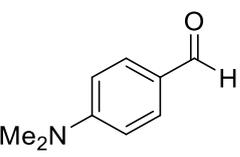
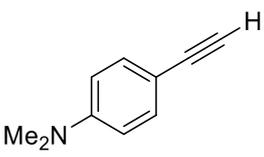
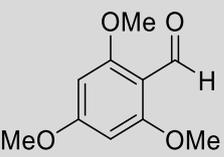
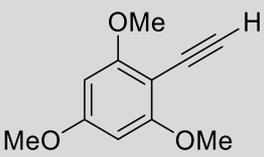
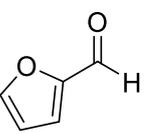
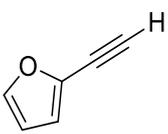
Nous avons ainsi traité divers aldéhydes **263a-h** en présence de triméthylsilyldiazométhane et de LDA (générée à partir de diisopropylamine et de *n*-butyllithium) afin d'obtenir les alcynes vrais correspondants (**Tableau 14**).

¹⁰⁷ Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721-722.

¹⁰⁸ Ohira, S.; Moritani, M.; Ida, T.; Yamato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1299-1300.

¹⁰⁹ Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107-108.

Tableau 14. Synthèse des précurseurs alcyne

			
263a-h		264a-h	
Entrée	Aldéhyde	Alcyne terminal	Rendement
1	 263a	 264a	66%
2	 263b	 264b	80%
3	 263c	 264c	53%
4	 263d	 264d	36%
5	 263e	 264e	68%
6	 263f	 264f	74%
7	 263g	 264g	Dégradation
8	 263h	 264h	Dégradation

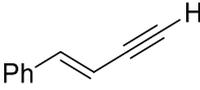
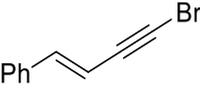
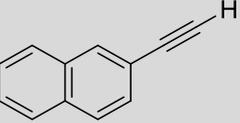
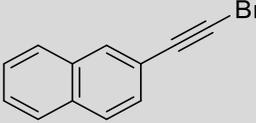
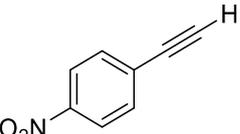
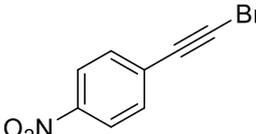
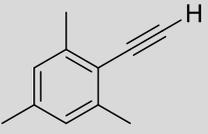
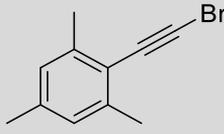
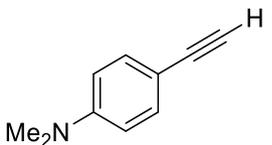
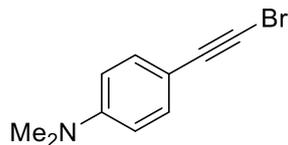
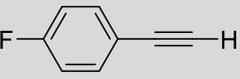
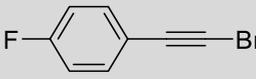
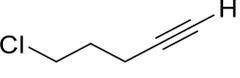
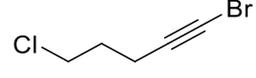
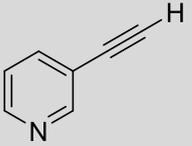
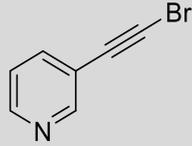
Les alcynes vrais correspondants **264a-f** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements, cependant la réaction décrite ici ne permet pas l'obtention des dérivés alcynes **264g** et **264h**.

III.4.3.2. Bromation des alcynes vrais

Ayant les alcynes terminaux à notre disposition, nous avons procédé à l'étape de bromation selon la méthode de Hofmeister déjà employée (cf. **Chapitre 1 – IV.4.3.2. Bromation des alcynes**, page 82) afin d'obtenir les bromoalcynes requis comme partenaires de couplage lors de la *N*-alcynylation catalysée au cuivre (**Tableau 15**).

Tableau 15. Bromation des alcynes terminaux

Entrée	Alcyne terminal	Bromoalcyne	Rendement
	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>130a,b 190e,m,n,p 264a-e,i-l</p>	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>131a,b 191e,m,n,p 265a-e,i-k</p>	
	$\xrightarrow[\text{acétone, ta, 2 h}]{\text{NBS, AgNO}_3 (20\% \text{ mol})}$		
1	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>130b</p>	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>131b</p>	91%
2	$\text{TIPS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>130a</p>	$\text{TIPS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>131a</p>	99%
3	$\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>190e</p>	$\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>191e</p>	78%
4	$\text{F}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>190n</p>	$\text{F}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>191n</p>	89%
5	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>190p</p>	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>191p</p>	83%
6	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>190m</p>	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>191m</p>	98%
7	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>264a</p>	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>265a</p>	93%

8	 264b	 265b	92%
9	 264c	 265c	100%
10	 264d	 265d	79%
11	 264e	 265e	68%
12	 264f	 265f	Dégradation
13	 264i	 265i	96%
14	 264j	 265j	91%
15	 264k	 265k	Dégradation

Les bromés correspondants **131a,b**, **191e,m,n,p**, **265a-e,i,j** ont pu être obtenus avec de bons rendements compris entre 68% et 100% exceptés pour quelques substrats : les dérivés comportant un atome d'azote (de type aniline ou pyridine) n'ont pu être convertis en bromoalcyne et seuls des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 15, entrées 12,15**).

Nous avons ensuite engagé ces bromoalcynes dans l'étape de formation du céto-nyamide par couplage croisé au cuivre.

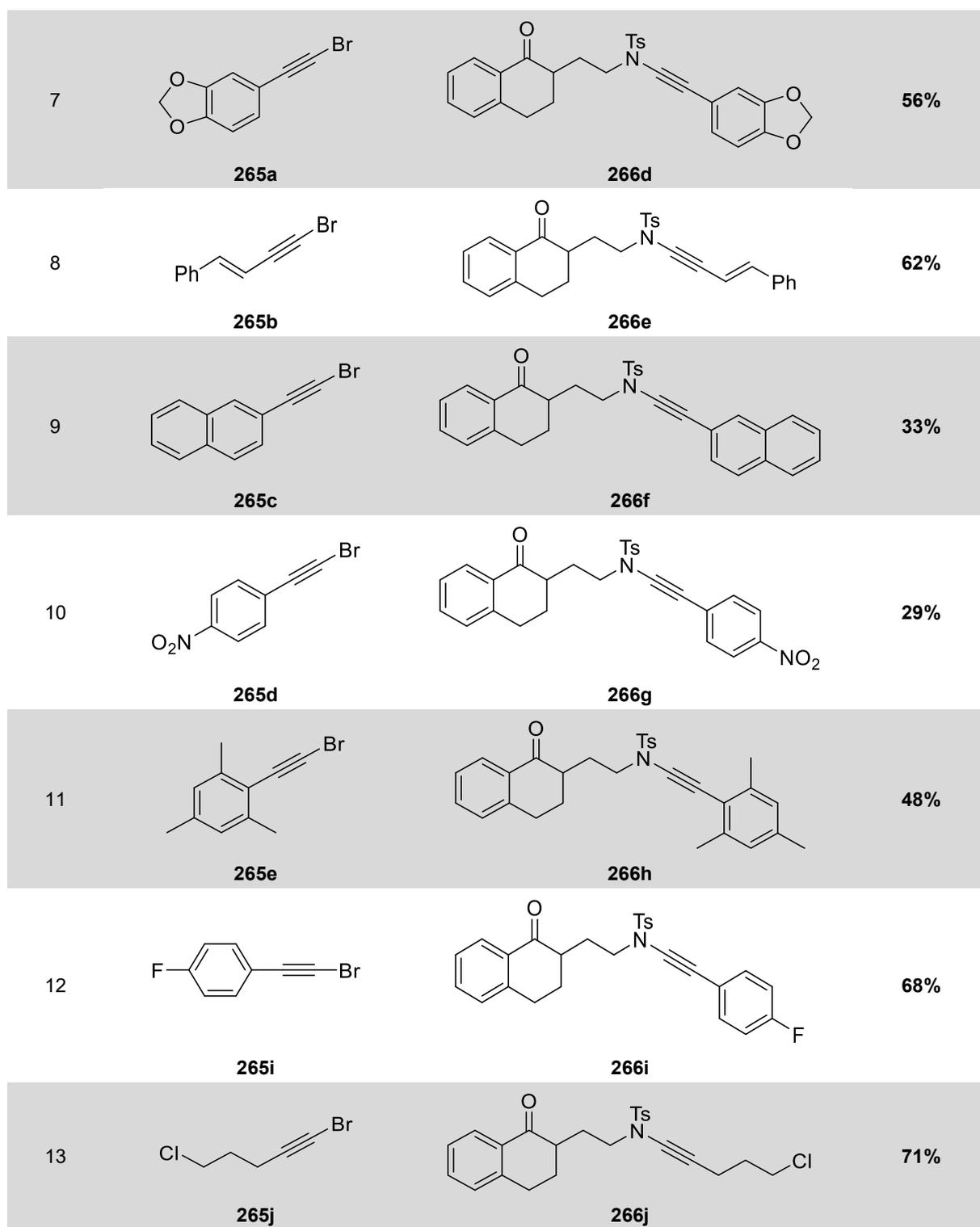
III.4.3.3. Synthèse des céto-ynamides par couplage cuprocatalysé

Tableau 16. Synthèse des céto-sulfonylynamides

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (15% mol)
 $1,10\text{-phénanthroline}$ (30% mol)
 K_2CO_3 (2,5 éq.)
 $\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ **131a,b,191e,m,n,p**
265a-e,i-k
 toluène, 85 °C, 16 h

128 **145,132,250**
 266a-i

Entrée	Bromoalcyne	Céto-ynamide	Rendement
1	 131b	 145	74%
2	 131a	 132	82%
3	 191e	 266a	58%
4	 191m	 250	75%
5	 191n	 266b	70%
6	 191p	 266c	54%



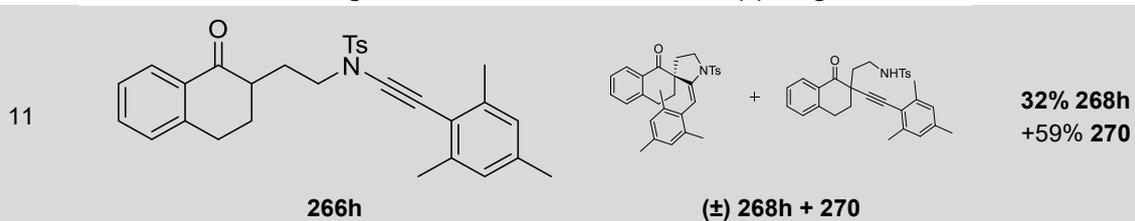
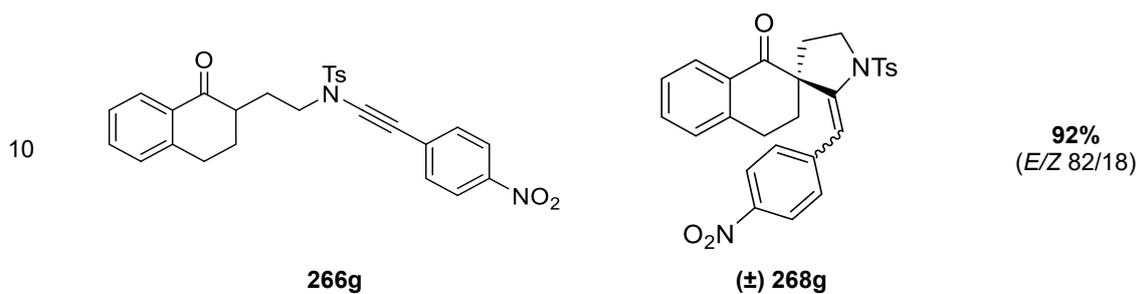
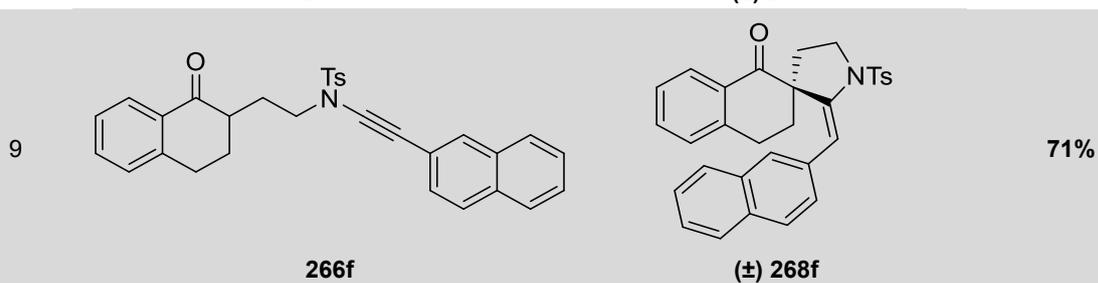
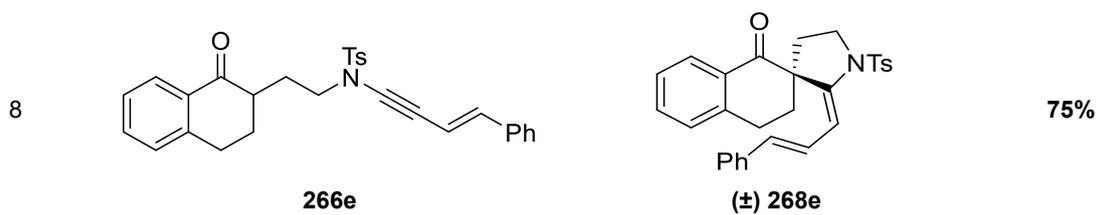
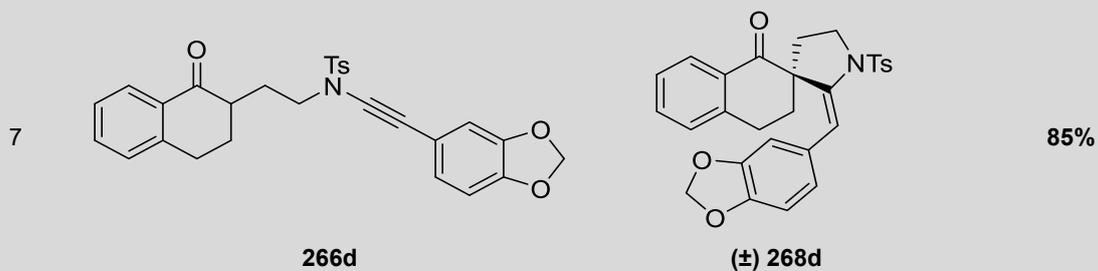
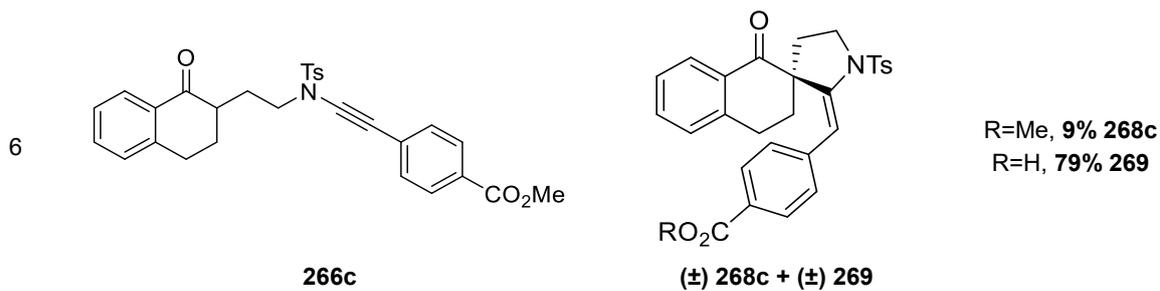
Une fois les céto-sulfonylammides synthétisés, nous les avons engagés dans l'étape de spirocyclisation avec le Triton B.

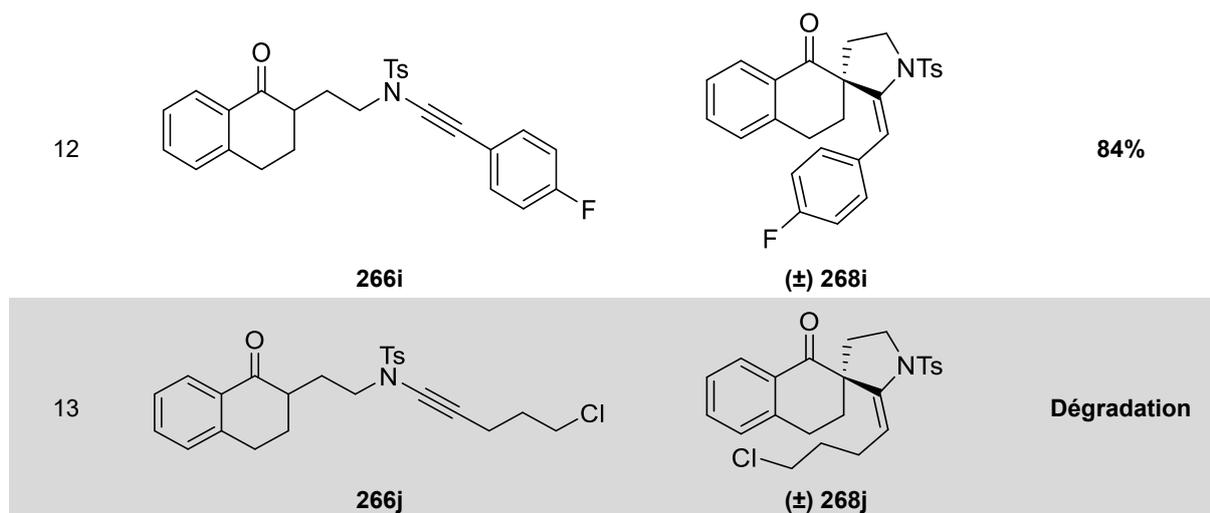
III.4.3.4. Spirocyclisation des céto-ynamides substitués avec le Triton B

Les divers céto-sulfonynylamides substitués obtenus ont été placés dans le THF en présence de Triton B à température ambiante pendant 16 heures afin de conduire aux dérivés spirocycliques correspondants souhaités (**Tableau 17**).

Tableau 17. Spirocyclisation des céto-ynamides au moyen du Triton B

Entrée	Céto-ynamide	Spiro-énamide	Rendement
	<p>145,132,250 266a-j</p>	<p>(±) 146,267,251 268a-j</p>	
1	<p>145</p>	<p>(±) 146</p>	90% (E/Z 77/23)
2	<p>132</p>	<p>(±) 267</p>	22% 267 + 29% 132 + Dégradation
3	<p>266a</p>	<p>(±) 268a</p>	82%
4	<p>250</p>	<p>(±) 251</p>	95%
5	<p>266b</p>	<p>(±) 268b</p>	93%





On observe ainsi que cette réaction de spirocyclisation avec le Triton B tolère de nombreux substituants sur la partie ynamide, qu'ils soient électroattracteurs ou aromatiques.

La réaction de spirocyclisation au départ de céto-ynamides substitués par des groupements électroattracteurs (ester ou aromatique appauvri en électrons) conduit à des mélanges en spiro-énamides de configurations *E* et *Z* avec de bons rendements de 90% et 92% (**Tableau 17, entrées 1, 10**). Dans le cas d'un substituant électroattracteur cétone, seul l'énamide de géométrie *E* est observé avec un bon rendement de 82% (**Tableau 17, entrée 3**).

Pour les substituants aromatiques, la réaction de spirocyclisation donne accès aux dérivés spirocycliques avec de bons rendements compris de 32% à 95% (**Tableau 17, entrées 4-12**). Nous observons toutefois qu'avec un groupement électroniquement enrichi et encombré (le mésityle), la spirocyclisation du céto-ynamide à hauteur de 32 % s'accompagne de la formation d'un adduit α -alcyanyl-céto-sulfonamide résultant d'une ouverture du cycle nouvellement formé par rupture de la liaison C-N avec un rendement de 59% (**Tableau 17, entrée 11**) (une explication possible quant à ce phénomène d'ouverture de cycle sera donnée dans la partie suivante, cf. **III.5.4. Spirocyclisation dans le cas des ynamides substitués par des groupements électroniquement enrichis et encombrés**, page 150).

Dans le cas du céto-sulfonamide substitué par le groupement TIPS **132**, la réaction de spirocyclisation conduit à la formation d'un dérivé spirocyclique **267** présentant un cycle tétrahydropyridine au lieu d'un cycle pyrrolidine attendu, avec un rendement de 22%. La spirocyclisation s'accompagne également de 29% de céto-ynamide de départ **132** n'ayant pas réagi et de produits de dégradation (**Tableau 17, entrée 2**).

Avec un substituant alkyle, la réaction de spirocyclisation conduit à des produits de dégradations qui n'ont pu être identifiés (**Tableau 17, entrée 13**). Il semblerait donc que la réaction de spirocyclisation ne soit pas envisageable avec des céto-ynamides substitués par des groupements alkyles.

Il est également remarquable que cette réaction de spirocyclisation à l'aide du Triton B au départ de céto-ynamides substitués par des groupements aryles est stéréospécifique pour la création exclusive du spiro-énamide de configuration *E*. Cette géométrie de l'énamide a été plusieurs fois confirmée par l'analyse des produits spiraniques obtenus au moyen de la diffraction des rayons X.

III.5. ETUDE DU MECANISME DE LA SPIROCYCLISATION

Plusieurs points concernant les résultats obtenus au cours de cette spirocyclisation de céto-ynamide ont retenu notre attention et ont été sujets à des études plus approfondies.

III.5.1. Mécanisme probable de la spirocyclisation de céto-ynamides

Tout d'abord, il convient d'expliciter le mécanisme probable de cette spirocyclisation. L'ajout de Triton B sur le céto-ynamide **250** conduirait à une abstraction du proton en α de la cétone formant ainsi un énolate **271**. Puis, l'addition de l'énolate **271** sur le carbone en α de l'ynamide par un mécanisme de cyclisation anionique 5-*exo-dig* conduirait à l'intermédiaire anion énamidure **272** qui par protonation donnerait accès au dérivé spiro-énamide **251** désiré (Schéma 143).

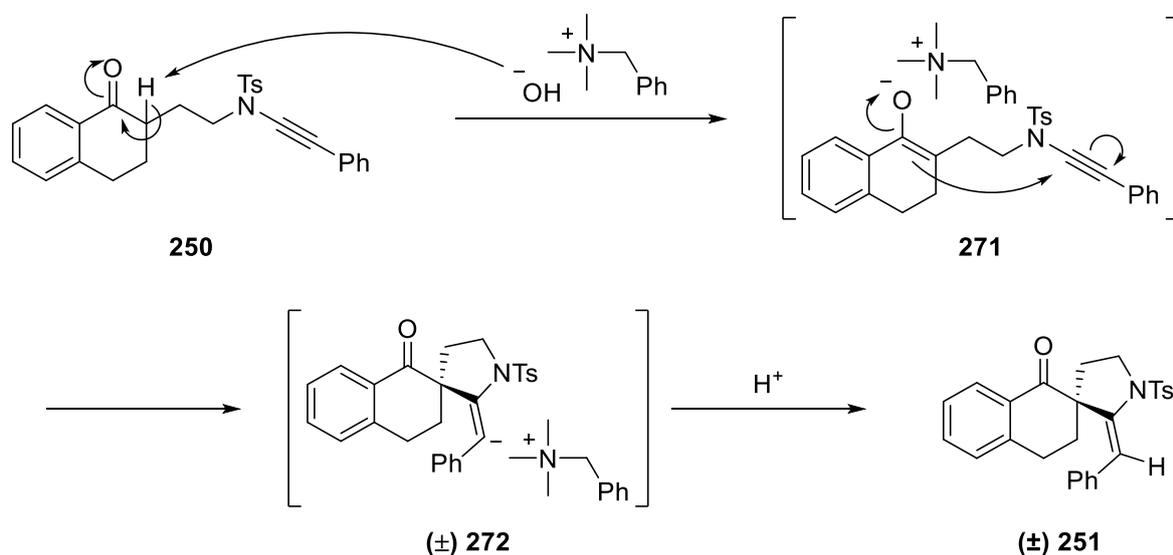


Schéma 143. Mécanisme plausible de la spirocyclisation avec le Triton B

III.5.2. Spirocyclisation dans le cas des ynamides substitués par des groupements électroattracteurs

Lorsque le céto-ynamide **266g** est substitué par un groupement aromatique lui-même porteur d'un substituant nitro (NO_2) en position para, la réaction de spirocyclisation conduit à la formation du spiro-énamide **268g** sous la forme d'un mélange *E/Z*, l'énamide de configuration *E* étant majoritaire (Schéma 144).

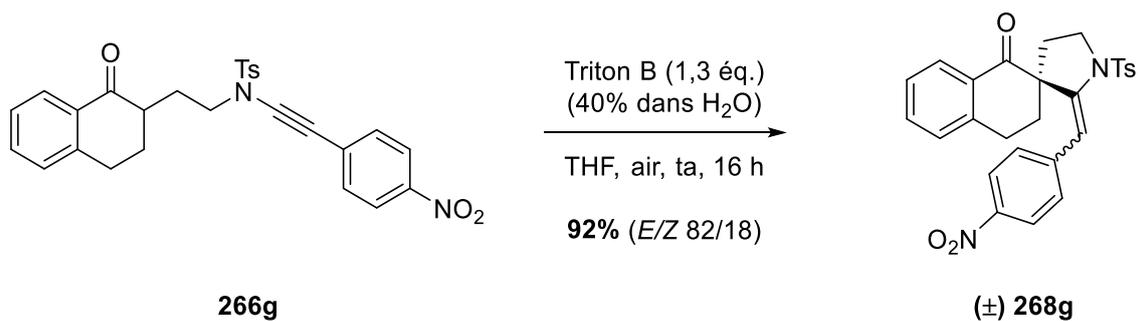


Schéma 144. Spirocyclisation au départ du céto-ynamide **266g**

Ce même mélange d'isomère *E/Z* pour le spiro-énamide a été observé auparavant avec un substituant ester (cf. **Chapitre 1 – VII.5.** Mécanisme supposé d'isomérisation du spiro-énamide, page 103).

Une explication plausible de la formation du mélange d'énamide *E/Z* peut provenir de la formation d'un hétérocumulène, cela étant rendu possible par la présence d'un groupement fortement électro attracteur conjugué à la triple liaison de l'énamide (**Schéma 145**).

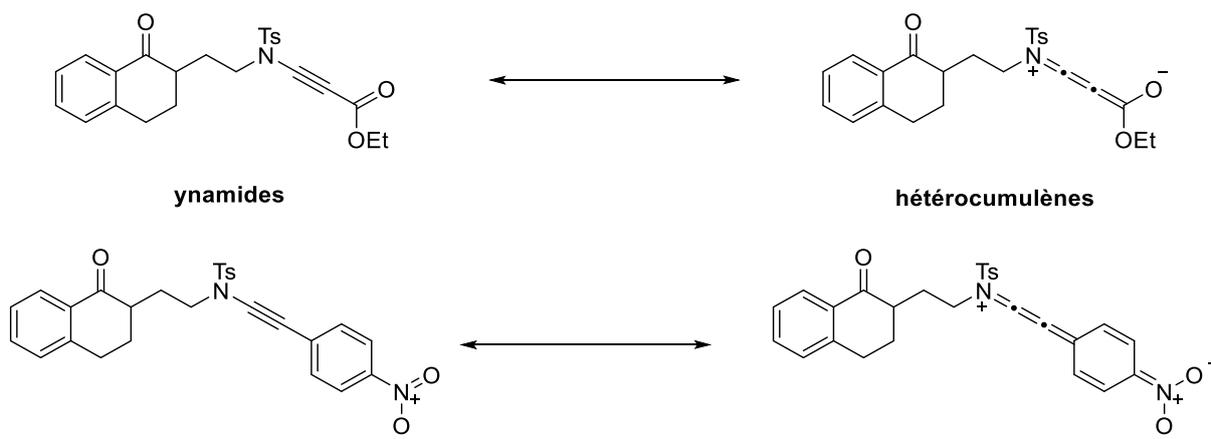


Schéma 145. Formes mésomères hétérocumulènes pour les ynamides activés

Considérant l'existence de cet hétérocumulène, il est alors possible d'avoir le mécanisme suivant : l'énolate **273** s'additionnerait sur l'ynamide, mais la délocalisation du doublet électronique pourrait se poursuivre jusque dans le groupement électro attracteur et ainsi, nous observerions une perte du stéréocontrôle de la réaction de spirocyclisation lors de la reprotonation de l'intermédiaire réactionnel cyclisé **274** conduisant ainsi à un mélange de spiro-énamide **268g** de configurations *E* et *Z* (**Schéma 146**).

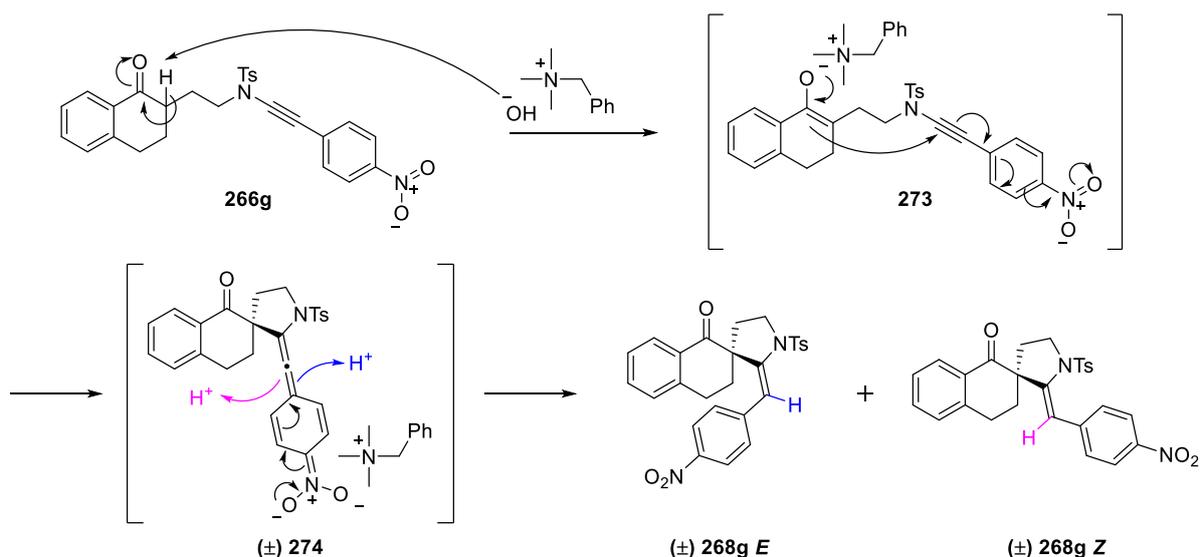


Schéma 146. Mécanisme de spirocyclisation pour le céto-ynamide substitué par un groupement fortement électro attracteur

III.5.3. Spirocyclisation dans le cas des ynamides non substitués

Pour accéder au céto-ynamide non substitué **133** nous avons déprotégé l'ynamide **132** à l'aide de TBAF (**Schéma 147**) (cf. **Chapitre 1 – III.2.3.2.a**) Avec un bras espaceur à deux unités méthyléniques, page 58).

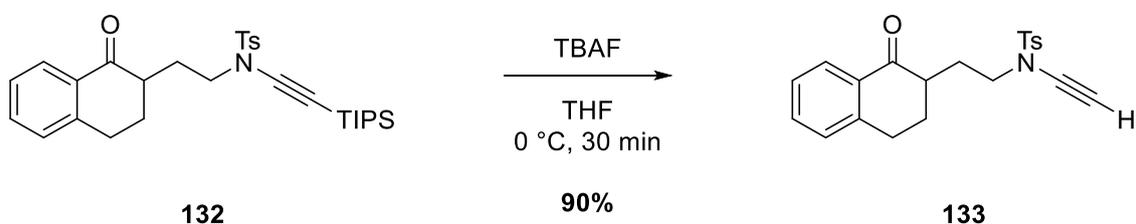


Schéma 147. Elimination du groupement TIPS

Le céto-ynamide non substitué **133** a ensuite été placé dans les conditions requises pour la spirocyclisation avec le Triton B (**Schéma 148**). De façon surprenante, la réaction de spirocyclisation conduit à la formation de deux produits : le composé **267** déjà observé, résultant d'une cyclisation 6-*endo-dig* est obtenu majoritairement avec un rendement de 75%, et le composé **275** provenant d'un mécanisme d'addition 5-*exo-dig*, couramment observé avec les autres exemples, est obtenu minoritairement avec un rendement de 13%.

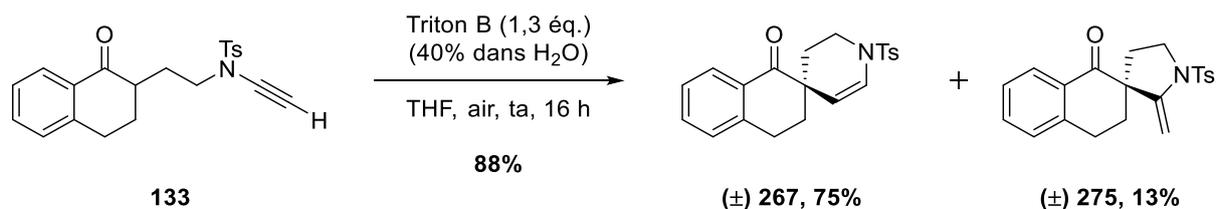


Schéma 148. Spirocyclisation au départ du céto-ynamide non substitué **133**

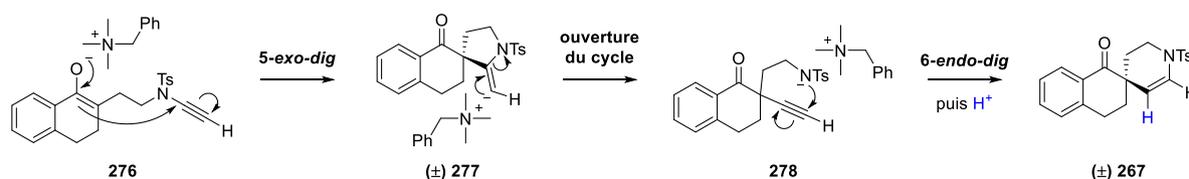
Plusieurs hypothèses peuvent alors être formulées pour expliquer la formation des deux dérivés spirocycliques **267** et **275**.

La formation du dérivé spirocyclique **275** peut être expliquée par un mécanisme d'addition anionique 5-*exo-dig* de l'énolate sur l'ynamide comme précédemment décrit (cf. III.5.1. Mécanisme probable de la spirocyclisation de céto-ynamides, page 146).

Concernant la formation du dérivé spirocyclique **267**, deux hypothèses peuvent être émises :

- une première hypothèse possible serait que le céto-ynamide **133** suivrait un mécanisme de cyclisation 5-*exo-dig* de l'énolate **276** sur l'ynamide. Cet intermédiaire énamidure **277** pourrait se rouvrir conduisant à un α -alcynyl-céto-sulfonamide **278** qui cycliserait par un mécanisme de type 6-*endo-dig* afin de donner accès au dérivé spiranique **267** après protonation (**Schéma 149a**) ;
- la seconde hypothèse serait la suivante : l'énolate **276** pourrait s'ajouter sur le carbone en β de l'ynamide par un mécanisme de cyclisation 6-*endo-dig* et conduire directement au dérivé cyclisé **267** après protonation de l'intermédiaire **279** (**Schéma 149b**).

a) première hypothèse



b) seconde hypothèse

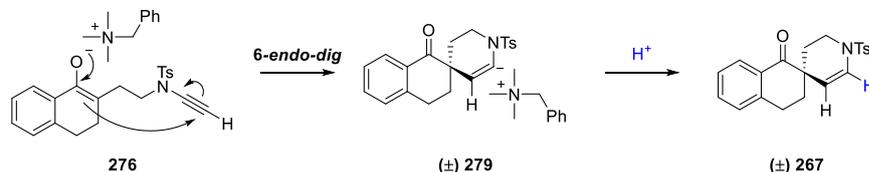


Schéma 149. Hypothèses plausibles pour la spirocyclisation de céto-ynamides non substitués

Toutefois, l'attaque de l'énolate **276** sur la position terminale de l'ynamide est plus improbable étant donné que la position β de l'ynamide possède une densité électronique négative due à la délocalisation possible du double électronique de l'azote en cétène iminium. Il semble alors plus cohérent d'envisager la première hypothèse, c'est-à-dire un mécanisme en trois étapes de cyclisation 5-*exo-dig*, réouverture du cycle et cyclisation 6-*endo-dig*.

III.5.4. Spirocyclisation dans le cas des ynamides substitués par des groupements électriquement enrichis et encombrés

Un autre point sur lequel il est possible de s'interroger est lorsque le céto-ynamide est substitué par un groupement encombré et électriquement enrichi de type mésityle **266h**. Dans ce cas, la réaction de spirocyclisation avec un tel substrat conduit à la formation du spiro-énamide **268h** mais celle-ci s'accompagne d'une plus grande proportion d'un composé secondaire **270** pour lequel le cycle pyrrolidine formé s'ouvre par rupture de la liaison C-N (**Schéma 150**).

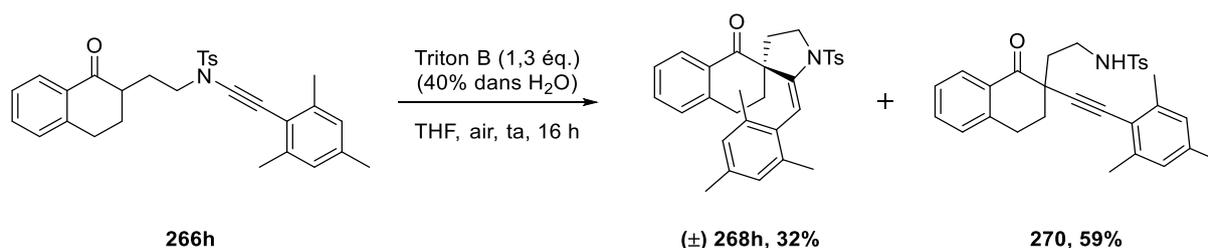


Schéma 150. Spirocyclisation au d\u00e9part du céto-ynamide **266h**

Une hypoth\u00e8se qui peut \u00eatre \u00e9mise en faveur de la formation du compos\u00e9 **270** serait la suivante : lors de la spirocyclisation, quand l'anion \u00e9namidure **281** est form\u00e9 il peut se protoner et la r\u00e9action m\u00e8ne ainsi au spiro-\u00e9namide **268h** ; soit cet interm\u00e9diaire \u00e9namidure **281** peut \u00e9voluer diff\u00e9remment. La charge n\u00e9gative peut se d\u00e9localiser vers la double liaison de l'\u00e9namide, reformant ainsi une triple liaison **282** et rompant la liaison C-N de plus faible \u00e9nergie que la liaison C-C. Puis une protonation du sulfonamidure **282** g\u00e9n\u00e9r\u00e9 conduirait au produit α -alcynyl-c\u00e9to-sulfonamide **270** (**Schéma 151**).

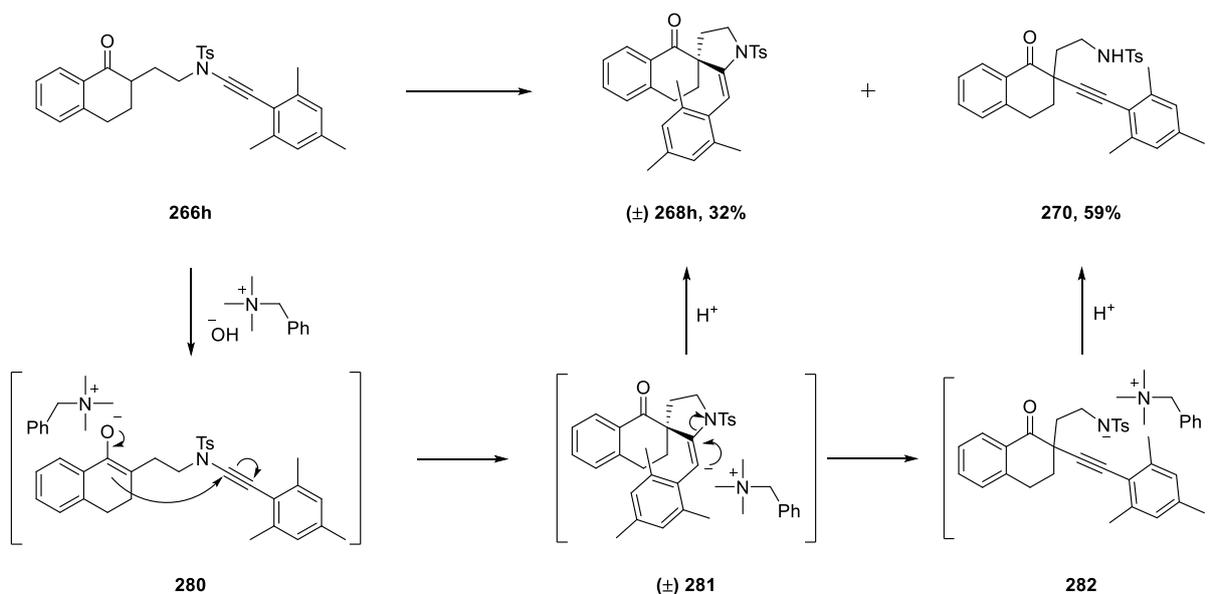


Schéma 151. M\u00e9canisme de spirocyclisation pour le céto-ynamide substit\u00e9 par un groupement encombr\u00e9 \u00e9lectrodonneur

De plus, la cyclisation du composé α -alcynyl-céto-sulfonamide **270** donnant accès au dérivé **268h** ne semble pas favorable. En effet, le composé **270** dont la triple liaison est substituée par le groupement méstyle serait trop encombrée pour subir l'addition du sulfonamide **282**. Il est donc fort probable que l' α -alcynyl-céto-sulfonamide **270** ne cyclise pas contrairement à l'ynamide non substitué pour lequel cette addition du sulfonamide semble s'effectuer de manière spontanée.

Ces résultats corroborent ainsi l'hypothèse émise pour le mécanisme de spirocyclisation postulé au départ de céto-ynamides non substitués, selon laquelle il y aurait une première cyclisation 5-*exo-dig* puis ouverture du cycle formé et cyclisation 6-*endo-dig* (cf. III.5.3. Spirocyclisation dans le cas des ynamides non substitués, page 148).

III.5.5. Calculs théoriques DFT

Afin de mieux comprendre ce phénomène d'ouverture de cycle, des calculs théoriques DFT ont été effectués par les Docteurs I. Ciofini et I. Fabre de l'équipe de Chimie Théorique et Modélisation de Chimie ParisTech.

Les cyclisations de plusieurs composés céto-ynamides en spiro-énamides ainsi que les potentielles ouvertures de cycle pyrrolidinique ont été étudiées pour trois composés : les céto-ynamides substitués par un ester dérivant de l'indanone **2-1** ou de la tétralone **4-1** et le céto-ynamide substitué par un groupement phényle dérivant de la tétralone **3-1** (**Figure 16**).

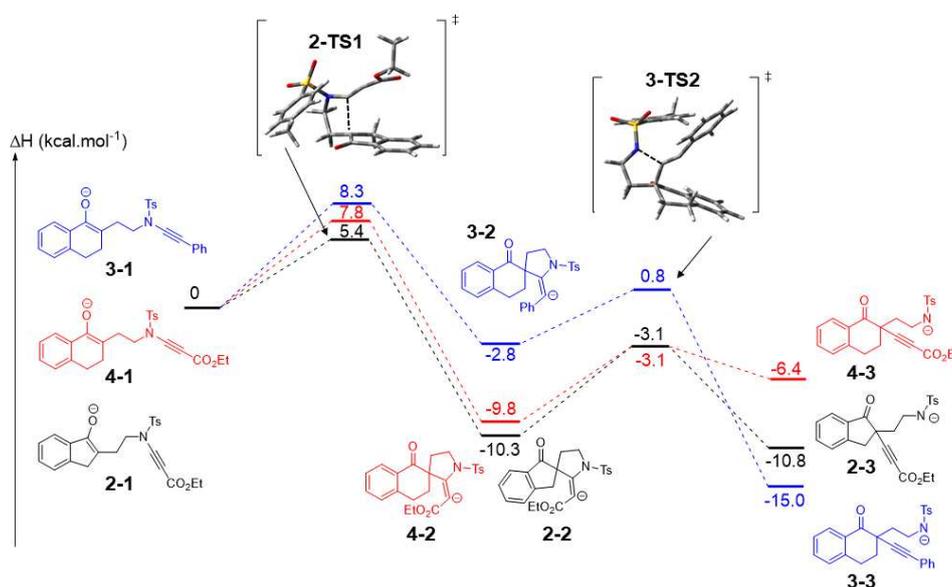


Figure 16. Diagramme énergétique comparatif

Nous observons ainsi qu'au départ des céto-ynamides, qu'ils soient substitués par un groupement ester **2-1**, **4-1** ou phényle **3-1**, la réaction de spirocyclisation est favorable avec la

formation des dérivés spirocycliques **2-2**, **4-2** ou **3-2** présentant des énergies relatives plus faibles que celles des produits de départ.

Toutefois, le composé spirocyclique **3-2** phényle est susceptible d'évoluer vers la formation du dérivé α -alcynyl-céto-sulfonamide **3-3** par une étape réactionnelle ne nécessitant qu'une très faible énergie d'activation de $0.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et possédant une énergie relative bien plus faible que les autres intermédiaires. Tandis que pour les dérivés spirocycliques **2-2** ou **4-2** l'énergie d'activation requise pour l'ouverture du cycle est plus élevée ($3,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et conduit à des composés de plus faible stabilité relative.

Nous pouvons ainsi conclure que dans le cas des céto-sulfonamides substitués par un groupement attracteur **2-1**, **4-1**, la spirocyclisation conduit à la formation des dérivés spiro-énamides stables **2-2**, **4-2** tandis qu'au départ des céto-sulfonamides substitués par un groupement aromatique **3-1** la spirocyclisation mène à la formation des dérivés spiro-énamides **3-2** et peut éventuellement se poursuivre par l'ouverture du cycle alors formé créant un dérivé α -alcynyl-céto-sulfonamide **3-3** plus stable que le dérivé spiranique.

Selon les résultats fournis par ce diagramme énergétique, il est alors peu probable que le composé α -alcynyl-céto-sulfonamide **3-3** cyclise à nouveau car la réaction de cyclisation nécessiterait une énergie d'activation élevée de $14.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et conduirait à un composé spirocyclique **3-2** relativement moins stable.

Des travaux portant sur cet intéressant phénomène d'ouverture de cycle pyrrolidine sont encore à l'étude au sein du groupe et n'ont à cet instant pu être encore aboutis.

Partie B : Spirocyclisation de céto-ynamides en milieu dispersé aqueux

I. INTRODUCTION

Dans le but de développer une chimie plus verte et en accord avec les principes fondamentaux de la chimie verte, nous avons mené une collaboration avec le docteur Marie-Pierre Krafft de l'équipe Synthèse et Auto-assemblage Moléculaire et Supramoléculaire de L'institut Charles Sadron à Strasbourg (UPR 22).

Notre but était de développer une méthode de spirocyclisation utilisant l'eau comme solvant de réaction. L'usage de l'eau en tant que solvant dans les réactions peut être souvent bénéfique mais dans certains cas, les composés organiques peuvent ne pas être solubles dans l'eau et empêchent ainsi la réaction de procéder. Cependant, il est possible de contourner ce problème en utilisant des surfactants.

Les surfactants (ou tensioactifs) sont des composés amphiphiles qui présentent une partie lipophile apolaire et une partie hydrophile polaire : ces molécules sont alors capables de former des micelles dans l'eau (**Figure 17**).

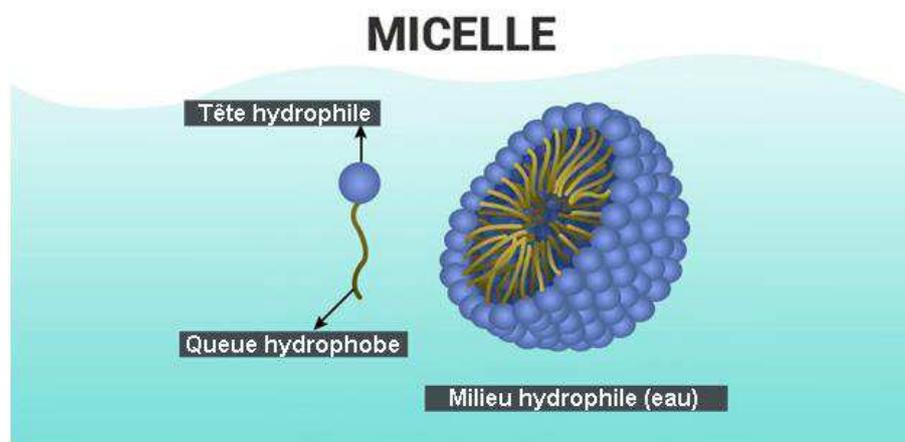


Figure 17. Micelles dans l'eau

En général, une faible concentration de surfactant dans l'eau pure permet de former des micelles. Cette concentration à partir de laquelle il est possible d'observer la formation de micelles est alors appelée Concentration Micellaire Critique (CMC). Typiquement, nous retrouvons des valeurs de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-4} M pour la CMC.

Notre idée était donc de procéder à cette réaction de spirocyclisation dans l'eau en milieu dispersé aqueux, c'est-à-dire en employant des surfactants pouvant encapsuler notre

réactif dans le cœur hydrophobe de la micelle. La réaction de spirocyclisation aurait alors lieu dans ce "nano-réacteur" (**Schéma 152**).

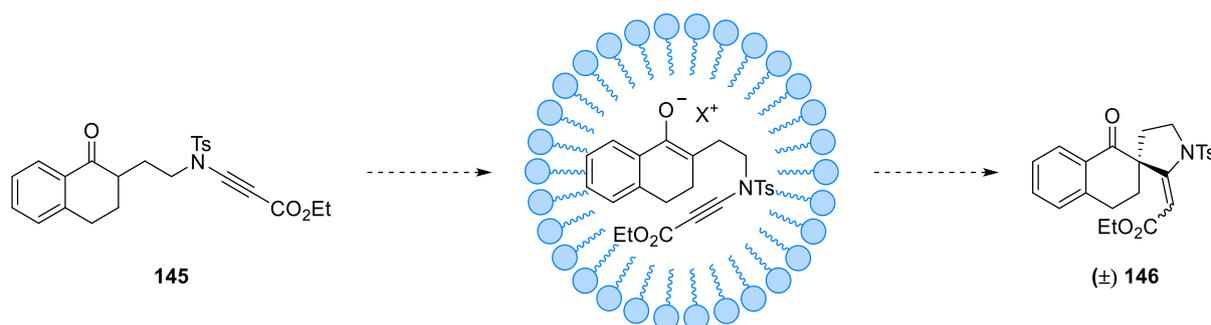


Schéma 152. Spirocyclisation en milieu dispersé aqueux dans les "nano-réacteurs"

De plus, à notre connaissance, il existe dans la littérature un unique exemple¹¹⁰ pour lequel les auteurs décrivent l'utilisation d'un milieu micellaire aqueux pour la formation d'un dérivé spiranique (**Schéma 153**). La basicité du surfactant dodécylsulfate de sodium (SDS)¹¹¹ permet la formation du dérivé spiro-oxindole **285** par une réaction monotope tri-composants en milieu micellaire aqueux au départ d'indolone **150**, de malonitrile **283** et de dimédone **284** avec un bon rendement de 95%.

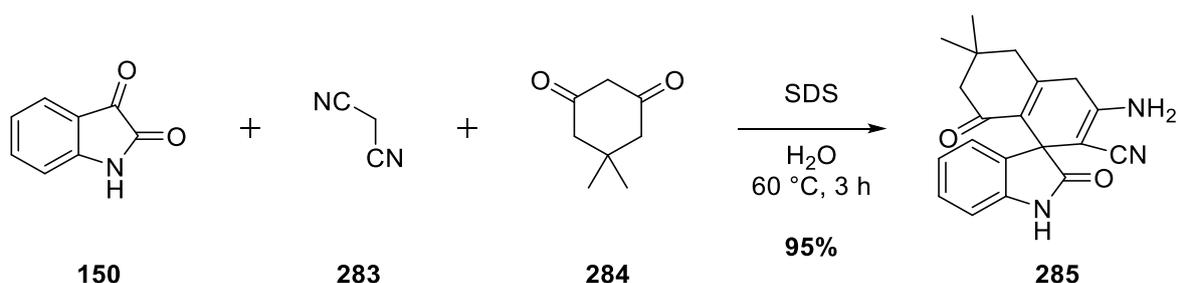


Schéma 153. Synthèse du spiro-oxindole **285** en milieu micellaire aqueux

¹¹⁰ Wang, L.-M.; Jiao, N.; Qiu, J.; Yu, J.-J.; Liu, J.-Q.; Guo, F.-L.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 339-343.

¹¹¹ Le SDS est un composé toxique pouvant causer des affections de la peau (dermatite) ou des ulcères aphteux ("rongeur de plaie"). Voir les références suivantes : a) Marrakchi, S.; Maibach, H. I. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2006**, *19*, 177-180. b) Chahine, L.; Sempson, N.; Wagoner, C. *Compend. Contin. Educ. Dent.* **1997**, *18*, 1238-1240.

II. TRAVAUX DE BRUCE H. LIPSHUTZ

Le professeur Bruce H. Lipshutz et son groupe peuvent être considérés comme des pionniers dans l'utilisation de milieux micellaires aqueux pour réaliser des réactions de synthèse organique métallo-catalysées.^{112,113,114}

Depuis 2008 et jusqu'à aujourd'hui, le groupe de Lipshutz n'a cessé de développer des réactions en milieu micellaire et notamment des réactions de couplage catalysées par des métaux. Grand nombre de réactions pallado-catalysées ont été étudiées par ce groupe, telles que les réactions de Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Buchwald-Hartwig mais également les réactions de métathèses d'oléfines catalysées au ruthénium.

A cette fin, Lipshutz *et coll.* ont tout d'abord utilisé le PTS (Sébacate de Polyoxyéthanyl α -Tocophéryl). Ce surfactant est constitué de trois parties (**Figure 18**) :

- une partie lipophile : α -tocophérol (vitamine E) ;
- une partie hydrophile : polyéthylène glycol (PEG-600) ;
- un bras espaceur reliant ces deux parties : l'acide sébacique.

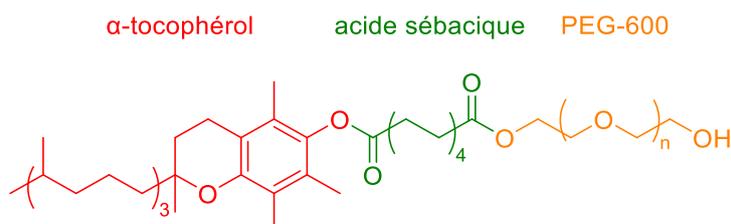


Figure 18. Structure du PTS

Le PTS montrant cependant des limitations, Lipshutz *et coll.* ont alors développé un nouveau surfactant, le TPGS-750-M. Basé sur les concepts de la chimie verte, un surfactant doit être idéalement bénin pour l'environnement et être recyclable. C'est en suivant cette idée que Lipshutz et son groupe ont conçu le TPGS-750-M.

D'une structure proche du PTS, le TPGS-750-M (dit amphiphile de second génération), est composé d' α -tocophérol, d'une partie polymérique polyéthylène glycol méthoxylé (PEG-750-M) et d'un bras espaceur acide succinique (**Figure 19**).

¹¹² Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59-72.

¹¹³ Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy A.; Gaston R. D.; Gadwood, R. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379-4391.

¹¹⁴ Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3-16.

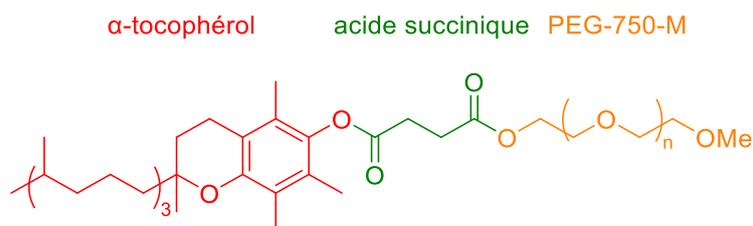


Figure 19. Structure du TPGS-750-M

Ce surfactant a ainsi été employé afin de réaliser de nombreuses réactions métallo-catalysées (**Schéma 154**).^{112,113,114}

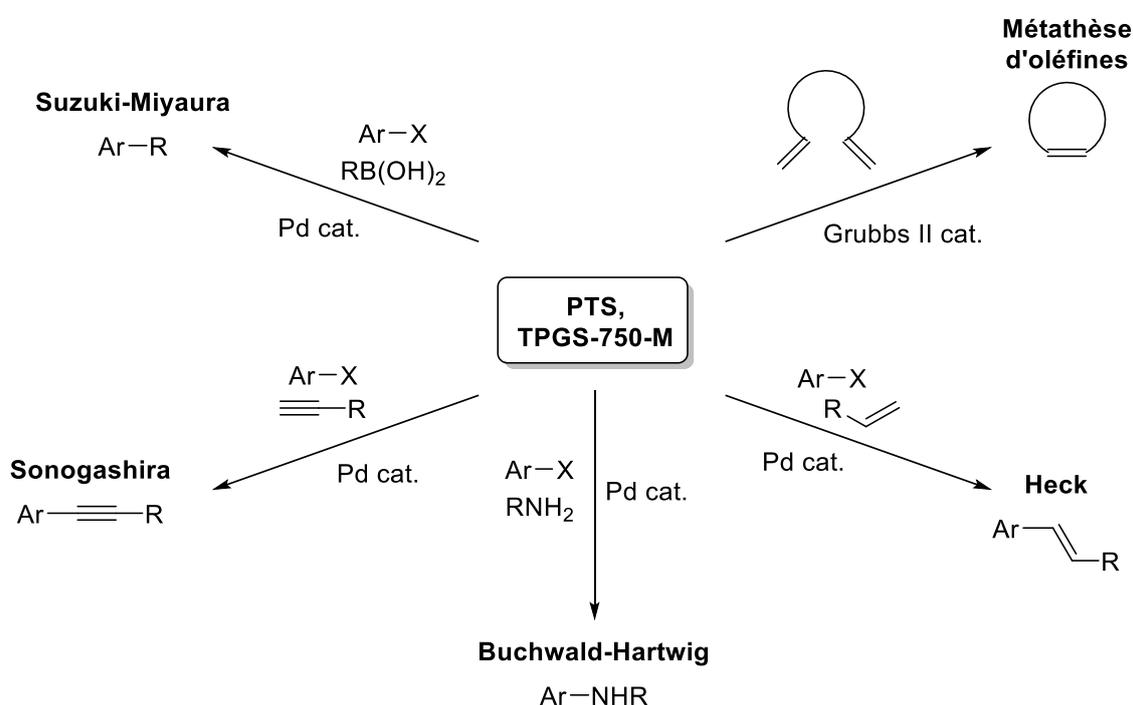


Schéma 154. Réactions catalysées par les métaux décrites par Lipshutz *et coll.*

III. DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SPIROCYCLISATION EN MILIEU MICELLAIRE AQUEUX

III.1. OBJECTIFS

Le but de cette collaboration était de développer une méthode de synthèse efficace de dérivés spirocycliques en milieu dispersé aqueux par l'utilisation de nano-réacteurs micellaires générés par l'assemblage dynamique de monomères tensioactifs (**Schéma 155**).

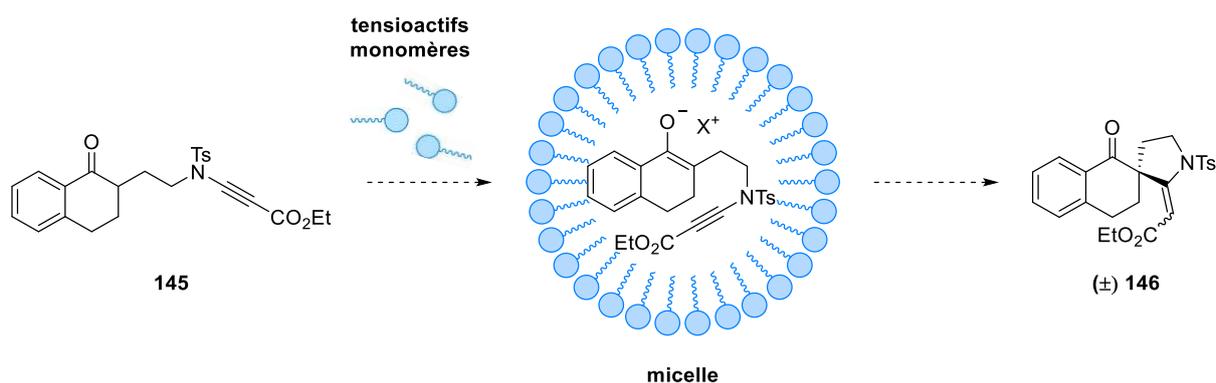


Schéma 155. Objectif de spirocyclisation en milieu micellaire aqueux

Nous avons dans un premier temps tenté de déterminer le surfactant le plus adapté à nos substrats de départ céto-ynamides.

III.2. CRIBLAGE DE TENSIOACTIFS

Des surfactants ioniques et non-ioniques ont alors été considérés pour cette réaction de spirocyclisation. Parmi les tensioactifs non-ioniques, nous pouvons citer le TPGS-750-M développé par Lipshutz *et coll.*, le Tween-40 (un sorbitane polyéthoxylé et estérifié par un acide gras), le Pluronic F-68 (un poloxamère constitué de trois blocs : un bloc hydrophobe, un bloc hydrophile et du PEG). Et parmi les surfactant ioniques (anioniques ou cationiques), nous avons envisagé le dodécyl sulfate de sodium (SDS),¹¹¹ le bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB) et son équivalent hydroxylé : l'hydroxyde de cetyltriméthylammonium (CTAOH) (**Figure 20**).

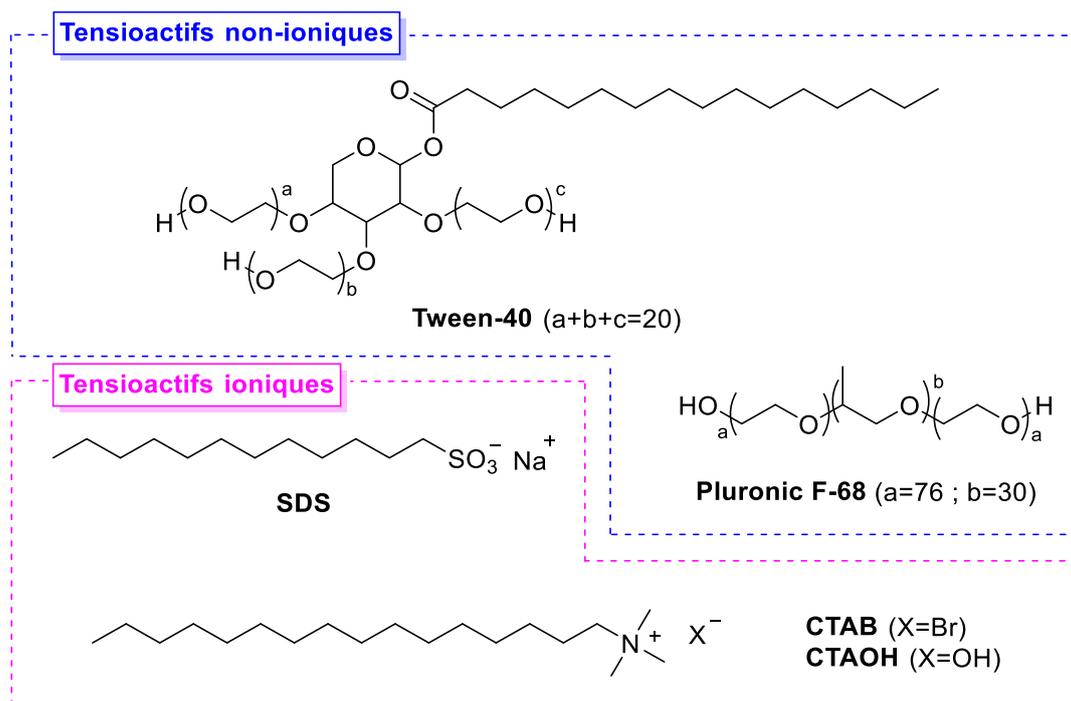


Figure 20. Structure des tensioactifs ioniques et non-ioniques

La réaction de spirocyclisation au départ du céto-sulfonamide **145** substitué par un groupement ester a été testée avec les différents tensioactifs et diverses bases afin d'obtenir le spiro-énamide désiré **146** (Tableau 18).

Tableau 18. Criblage de tensioactifs et de bases pour la spirocyclisation

Entrée	Tensioactif (1,3 éq.)	Base (1,3 éq.)	Rendements	
			145	146 (ratio E/Z)
1	SDS	-	- ^a	-
2	SDS	NaOH	- ^b	20% (77/23)
3	Tween-40	Cs ₂ CO ₃	- ^a	-
4	Pluronic F-68	Cs ₂ CO ₃	- ^a	-
5	TPGS-750-M	<i>t</i> BuONa	- ^a	-
6	CTAB	NaOH	34%	50% (88/12)
7	CTAOH	-	68%	28% (88/12)
8	CTAOH	NaOH	42%	46% (88/12)
9	CTAB	KOH	43%	37% (88/12)
10	CTAB	K ₂ CO ₃	59%	27% (88/12)
11	CTAB	-	- ^a	-

12	-	NaOH	100%	-
13	-	-	100%	-

^aAbsence de réaction observée, récupération partielle du produit de départ. ^bProduits de dégradations observés

Les tensioactifs non-ioniques tels que le Tween-40, le Pluronic F-68 ou le TPGS-750-M ne sont pas bénéfiques à la réaction de spirocyclisation et seul le produit de départ **145** est partiellement récupéré (en raison des émulsions lors de l'extraction du milieu micellaire aqueux) après les 16 heures de réaction (**Tableau 18, entrées 3-5**).

L'emploi d'un tensioactif anionique, comme le SDS, ne permet pas d'obtenir le spiro-énamide **146** désiré (**Tableau 18, entrée 1**). Toutefois, son emploi combiné à l'utilisation d'hydroxyde de sodium (NaOH) permet néanmoins d'avoir accès au dérivé spiranique à hauteur de 20% sous forme d'un mélange d'énamide (*E/Z* 77/23) accompagné de produits de dégradations (**Tableau 18, entrée 2**).

Ce n'est qu'avec des surfactants cationiques de type CTAB ou CTAOH que nous avons été en mesure d'observer une réaction de spirocyclisation plus efficace et sans produits secondaires et sans produits de dégradations. Ainsi l'emploi de CTAB combiné au NaOH permet d'accéder au spiro-énamide **146** avec un rendement de 50% (*E/Z* 88/12) mais toujours accompagné du céto-sulfonamide **145** de départ à hauteur de 34% (**Tableau 18, entrée 6**).

Avec le CTAOH présentant déjà une partie basique grâce au contre-ion hydroxyde, le rendement en dérivé spiranique **146** est bien plus faible à 28 % (*E/Z* 88/12) et nous retrouvons à nouveau du produit de départ **145** avec un rendement de 68% (**Tableau 18, entrée 7**). Avec un mélange CTAOH/NaOH, le rendement en dérivé spirocyclique **146** n'est que peu amélioré à 46% (*E/Z* 88/12) et nous retrouvons aussi 42% de céto-ynamide **145** n'ayant pas réagi (**Tableau 18, entrée 8**).

D'autres bases combinées au CTAB ont également été envisagées, telles que l'hydroxyde de potassium ou le carbonate de potassium, mais celles-ci n'ont pas été en mesure de fournir de meilleurs rendements en dérivé spiranique (**Tableau 18, entrées 9, 10**).

Les réactions de contrôle (CTAB seul, NaOH seul et eau seule) ont également été réalisées et n'ont pas conduit au produit spiranique (**Tableau 18, entrée 11-13**), seul le produit de départ **145** étant récupéré. Cela confirme donc que cette réaction de spirocyclisation nécessite l'emploi de surfactant combiné à une base pour avoir lieu.

Par la suite, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur l'emploi de CTAB et de NaOH.

III.3. OPTIMISATION DE LA REACTION DE SPIROCYCLISATION EN CONDITIONS MICELLAIRES

Le CTAB combiné au NaOH nous fournissant les meilleurs résultats, nous avons alors décidé d'optimiser la réaction de spirocyclisation en milieu micellaire aqueux en modifiant les conditions réactionnelles (**Tableau 19**).

La concentration micellaire critique du CTAB est comprise entre 0,92 mM et 1 mM,¹¹⁵ cela signifie donc qu'en dessous de cette valeur aucune micelle ne sera formée et seul le monomère tensioactif du CTAB sera présent en solution. Cependant, à une trop grande concentration, nous n'observons plus de micelles mais des agrégats de surfactant, non bénéfiques à la réaction de spirocyclisation. Nous avons alors choisi une concentration de 30 mM afin de bénéficier de la formation de micelles sans avoir une trop grande quantité d'eau due à la dilution.

Tableau 19. Optimisation de la spirocyclisation en milieu micellaire

Entrée	CTAB (éq., 30 mM)	NaOH (éq.)	Température	Temps	Rendements		
					145	146 (ratio E/Z)	286
1	1,3	1,3	25 °C	16 h	34%	50% (88/12)	-
2	10	10	25 °C	16 h	6%	39% (88/12)	9%
3	25	25	25 °C	16 h	6%	42% (90/10)	10%
4 ^a	25	25	30 °C	16 h	29%	56% (90/10)	13%
5 ^a	25	25	50 °C	16 h	2%	52% (91/1)	43%
6 ^a	25	25	30 °C	48 h	-	79% (95/5)	18%

^aExtraction de la phase aqueuse effectuée par centrifugation à froid.

Le premier essai dans ces conditions préalablement déterminées (solution aqueuse à 30 mM en CTAB et NaOH) nous a mené à un rendement de 50% en dérivé spirocyclique **146** sous forme d'un mélange de spiro-énamide *E/Z* 88/12 accompagné de 34% de produit de départ **145** (**Tableau 19, entrée 1**).

Nous avons par la suite utilisé de plus grandes quantités de CTAB et NaOH tout en conservant la concentration en CTAB à 30 mM, mais diluant ainsi le milieu réactionnel. Avec 10 équivalents de CTAB/NaOH, nous observons toujours la formation du dérivé spiranique **146** à hauteur de 39% (*E/Z* 88/12) mais toujours accompagné du produit de départ **145** avec un rendement de 6%. Cependant, cette fois la réaction de spirocyclisation conduit aussi à la formation du produit spirocyclique saponifié **286** avec une faible proportion de 9% (*E/Z* 100/0) (**Tableau 19, entrée 2**). Avec 25 équivalents de CTAB/NaOH, des résultats très similaires sont observés (**Tableau 19, entrée 3**).

Nous pouvons également constater qu'avec l'emploi de telles quantités de surfactants (10 ou 25 équivalents), nécessitant une plus grande quantité d'eau comme solvant, il devient difficile de récupérer les produits de réaction avec un bon rendement global après extraction du milieu micellaire aqueux. Cela est dû au phénomène d'émulsion qui résulte de la grande quantité de tensioactif employée, nous avons alors envisagé d'utiliser une étape préalable de centrifugation à froid avant de procéder à la séparation des phases. En effet, la centrifugation

¹¹⁵ Coppola, L.; Gianferri, R.; Nicotera, I.; Oliviero, C.; Ranieri, G. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 2364-2372.

à froid permet de briser l'émulsion générée par le tensioactif et d'avoir une parfaite séparation des deux phases aqueuse et organique.

De plus, nous avons également augmenté la température de réaction à 30 °C afin de se placer au-dessus de la température de Krafft du CTAB. La température de Krafft (ou température critique de formation des micelles) est la température minimum pour laquelle les tensioactifs sont en mesure de s'auto-assembler sous forme de micelles, en dessous de la température de Krafft la CMC n'existe pas. Pour le CTAB, la température de Krafft est définie à 25 °C,¹¹⁶ en chauffant notre milieu réactionnel à 30 °C nous sommes donc sûr d'observer la formation de micelles.

Ainsi, nous avons réalisé un essai de spirocyclisation avec 25 équivalents de CTAB/NaOH à une concentration de 30 mM à 30 °C. En procédant à une extraction du milieu réactionnel après centrifugation à froid, nous avons été en mesure d'obtenir un bien meilleur rendement global (98%) pour cette réaction. Nous obtenons ainsi 56% de dérivé spiranique ester **146** sous forme d'un mélange d'énamide *E/Z* (90/10), 13% de dérivé spirocyclique acide **286** mais toujours 29% de céto-ynamide de départ **145** n'ayant pas réagi (**Tableau 19, entrée 4**).

Une augmentation de la température du milieu réactionnel à 50 °C conduit à une plus grande proportion en dérivé spiranique acide **286** avec un rendement de 43%, le produit spirocyclique ester **146** est également observé à hauteur de 52% et seulement 2% de céto-ynamide **145** est récupéré (**Tableau 19, entrée 5**).

Un autre essai de spirocyclisation a alors été effectué en conservant un chauffage à 30 °C mais en augmentant la durée de réaction à 48 heures. Cette fois, nous ne récupérons plus de produit de départ **145** mais seulement les dérivés spirocycliques ester **146** avec un rendement de 79% sous forme d'énamide *E/Z* 95/5 et acide **286** à hauteur de 18% (*E/Z* 100/0). Nous pouvons ainsi observer une très bonne sélectivité en faveur de l'énamide **145** de géométrie *E* tandis que seul l'énamide acide **286** de configuration *E* est obtenu (**Tableau 19, entrée 6**).

III.4. CONDITIONS OPTIMALES POUR LA REACTION DE SPIROCYCLISATION EN MILIEU MICELLAIRE AQUEUX

Les conditions optimales pour cette réaction de spirocyclisation en milieu dispersé aqueux au départ du céto-sulfonylynamide **145** ont pu être déterminées. Celle-ci nécessite l'emploi de 25 équivalents de CTAB et NaOH en solution aqueuse à 30 mM et un chauffage à 30 °C pendant 48 heures afin de fournir les dérivés spirocycliques ester **146** et acide **286** avec un très bon rendement global de 97% (**Schéma 156**).

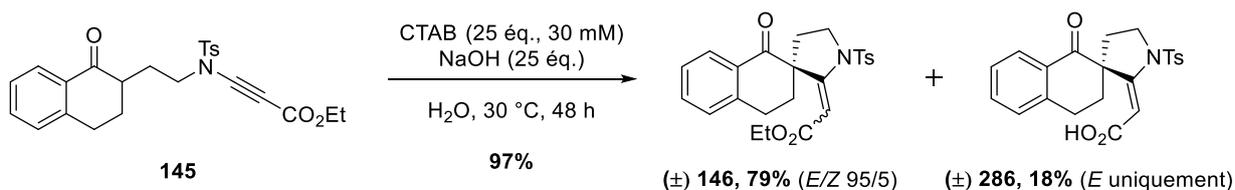
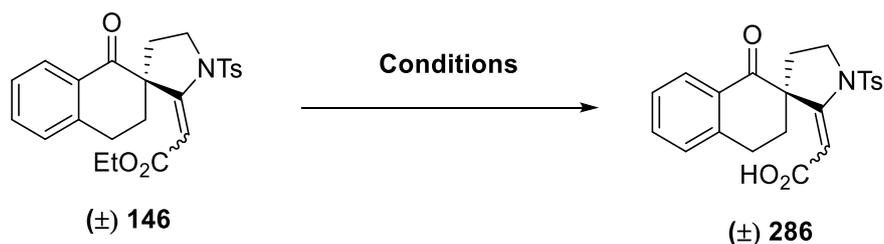


Schéma 156. Conditions optimales de spirocyclisation en milieu micellaire aqueux

¹¹⁶ Davey, T. W.; Ducker, W. A.; Hayman, A. R.; Simpson, J. *Langmuir* **1998**, *14*, 3210-3213.

Tableau 20. Tentatives de saponification en conditions classiques



Entrée	Conditions	Rendement
1	NaOH, MeOH, 65 °C, 24 h	0%
2	LiOH.H ₂ O, THF/H ₂ O, 70 °C, 12 h	0%
3	KOH, DMSO, ta, 16 h	0%

Quelle que soit la méthode employée, NaOH dans le MeOH,¹¹⁷ LiOH dans un mélange THF/H₂O¹¹⁸ ou KOH dans le DMSO,¹¹⁹ le produit saponifié **286** n'est jamais obtenu. Soit le produit de départ est récupéré, soit des produits de dégradations sont observés.

Nous avons alors opté pour une autre approche de saponification de l'ester en utilisant des conditions en milieu micellaire aqueux.

IV.3. TENTATIVE DE SAPONIFICATION DE L'ESTER EN MILIEU MICELLAIRE AQUEUX

La réaction de saponification de l'ester **146** a alors été réalisée dans l'eau en présence de 25 équivalents de CTAB et de NaOH à une concentration de 30 mM et un chauffage à 50 °C pendant 72 heures a permis d'obtenir le dérivé spirocyclique acide **286** avec un bon rendement de 75% et avec l'unique stéréochimie *E* vis-à-vis de la double liaison de l'énamide (**Schéma 158**). Ce résultat inattendu pourrait être expliqué par la faible proportion de spiro-énamide ester **146** de configuration *Z* et par la sensibilité de l'analyse RMN, ne permettant pas de distinguer la présence d'un potentiel spiro-énamide acide **286** de géométrie *Z* en très faible proportion.

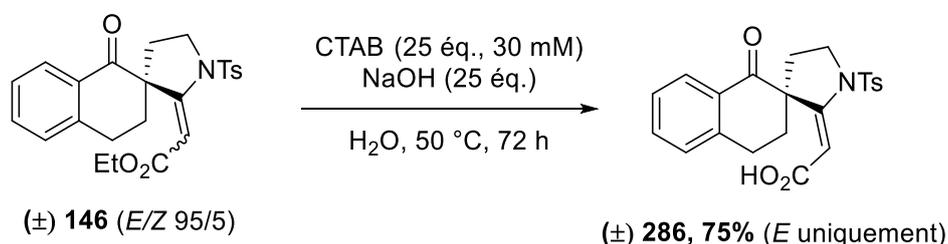


Schéma 158. Saponification de l'ester **146** en milieu dispersé aqueux

Compte tenu des conditions nécessaires à la réalisation de la saponification de l'ester **146**, il serait possible d'envisager de procéder à la réaction de saponification directement à partir du céto-sulfonylamine **145** dans des conditions similaires.

Toutefois, l'augmentation de la température du milieu réactionnel a conduit à davantage de dégradation et un temps plus long de réaction à une température de 30 °C a toujours conduit à la formation d'un mélange de produit spirocyclique ester **146** et acide **286**.

IV.4. CONCLUSION

Nous avons ainsi été en mesure de développer une réaction de spirocyclisation d'un céto-ynamide **145** en conditions micellaires dans l'eau. Les dérivés spirocycliques **146** et **286** sont obtenus avec un très bon rendement global de 97%. De plus, il a également été possible de réaliser la saponification du dérivé ester **146** dans des conditions similaires et toujours en milieu micellaire aqueux avec un bon rendement de 75%. Toutefois, cette dernière étape de saponification n'a pas encore été optimisée (**Schéma 159**).

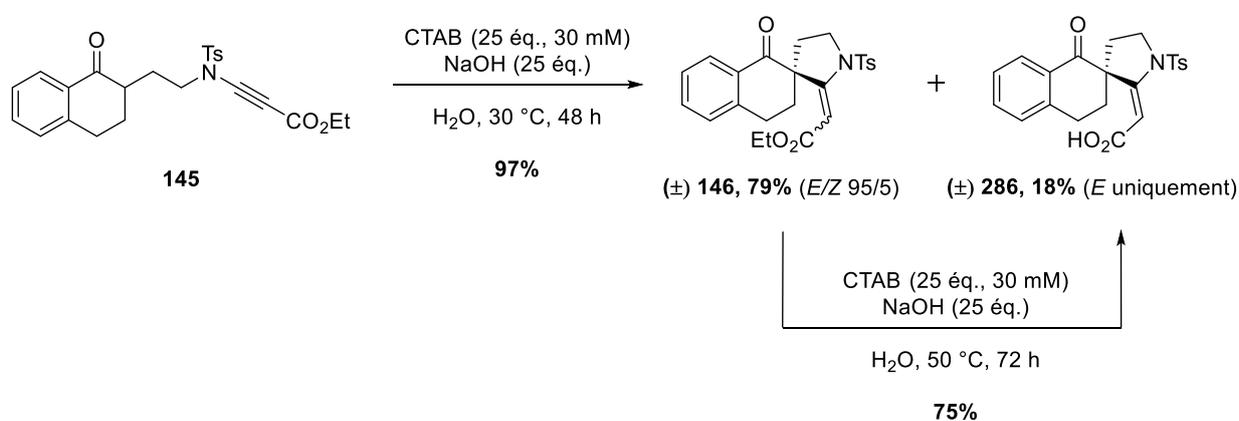


Schéma 159. Récapitulatif des réactions développées en milieu dispersé aqueux

V. ETUDES PHYSICO-CHIMIQUES DU MILIEU MICELLAIRE AQUEUX

Une fois les conditions réactionnelles établies pour cette réaction de spirocyclisation, l'étude du milieu réactionnel micellaire au moyen d'outils physico-chimiques a été réalisée. En effet, les interactions entre le substrat et la micelle sont largement sous-investiguées dans les réactions en milieu micellaire.

Ainsi, des analyses par diffusion dynamique et lumière et par cryo-microscopie électronique en transmission nous permettraient de confirmer la présence de micelles, leurs tailles ainsi que leurs morphologies. Ces analyses seraient également un moyen de mieux étudier la façon dont le substrat ynamide interagit vis-à-vis de la micelle au cours de la réaction de spirocyclisation.

V.1. DIFFUSION DYNAMIQUE DE LUMIERE

L'emploi de la diffusion dynamique de lumière (DLS) nous permet de mesurer la taille et la distribution des particules en suspension.

V.1.1. Principe de l'analyse de diffusion dynamique de lumière

Une source monochromatique de lumière (généralement un laser) est envoyée à travers l'échantillon, la lumière est alors diffusée dans toutes les directions. Ce phénomène, étant décrit comme étant la diffusion de Rayleigh, a lieu lorsque la longueur d'onde employée par le laser est beaucoup plus grande que la taille des particules diffusantes. De plus, cette diffusion est qualifiée d'élastique et se produit ainsi sans variation d'énergie (**Figure 21**).

L'intensité de la lumière diffusée par les particules est mesurée à un angle donné (typiquement 90°) au cours du temps. En effet, la diffusion de la lumière fluctue au cours du temps car les particules dans un liquide sont soumises au mouvement Brownien causé par l'agitation thermique. Par ailleurs, une mesure à différents angles permet de confirmer une structure sphérique des particules en suspension.

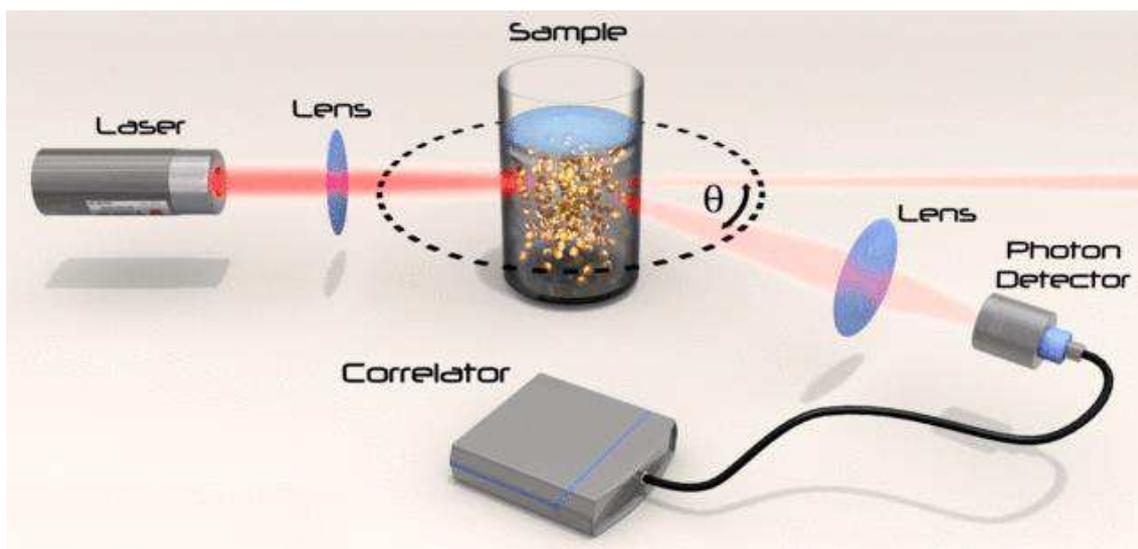


Figure 21. Principe de fonctionnement de l'appareillage DLS

Puis, une série de traitements mathématiques permettent de déterminer le coefficient de diffusion D des particules. La relation de Stokes-Einstein permet alors d'obtenir le rayon hydrodynamique R_H des particules selon la relation suivante (**Équation 1**) :

Équation 1. Stokes-Einstein

$$R_H = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot D}$$

k : constante de Boltzmann
 T : température
 η : viscosité du fluide
 D : coefficient de diffusion

V.1.2. Analyses de diffusion dynamique de lumière

Tout d'abord la solution {CTAB/NaOH} dans l'eau et sans l'ynamide **145** a été étudiée par DLS afin d'établir un système de référence. Puis, l'analyse de la solution {CTAB/NaOH/ynamide **145**} dans l'eau a également été effectuée par DLS.

Les mesures nous permettent d'obtenir des graphes de fluctuations d'intensité de la lumière diffusée en fonction du temps (**Figure 22**). Cependant, ces graphes ne permettent pas de déterminer la taille des micelles, plusieurs traitements mathématiques ultérieurs sont nécessaires à cette fin.

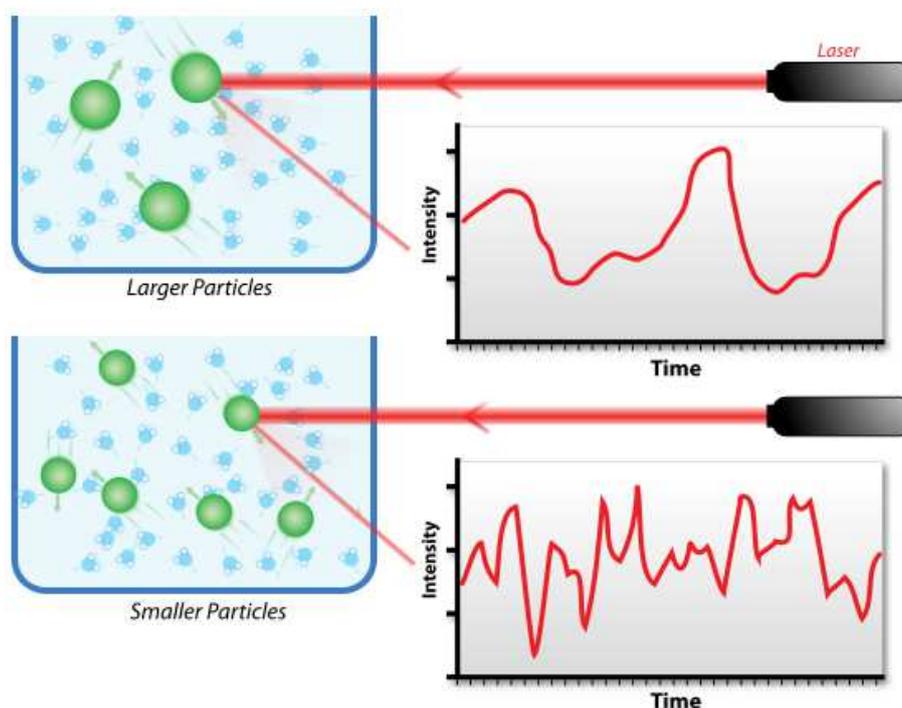


Figure 22. Diffusion de lumière selon la taille des particules et fluctuation du signal

Un premier traitement mathématique permet d'obtenir des courbes d'autocorrélation en fonction du temps à partir des graphes de fluctuation. Ces courbes nous permettront par la suite de déterminer le rayon hydrodynamique des particules, après un second traitement mathématique.

L'autocorrélation est une fonction mathématique permettant de comparer le signal mesuré (*i.e.* intensité de la lumière diffusée au cours du temps) par rapport à lui-même mais avec un petit décalage temporel δt (**Figure 23**).

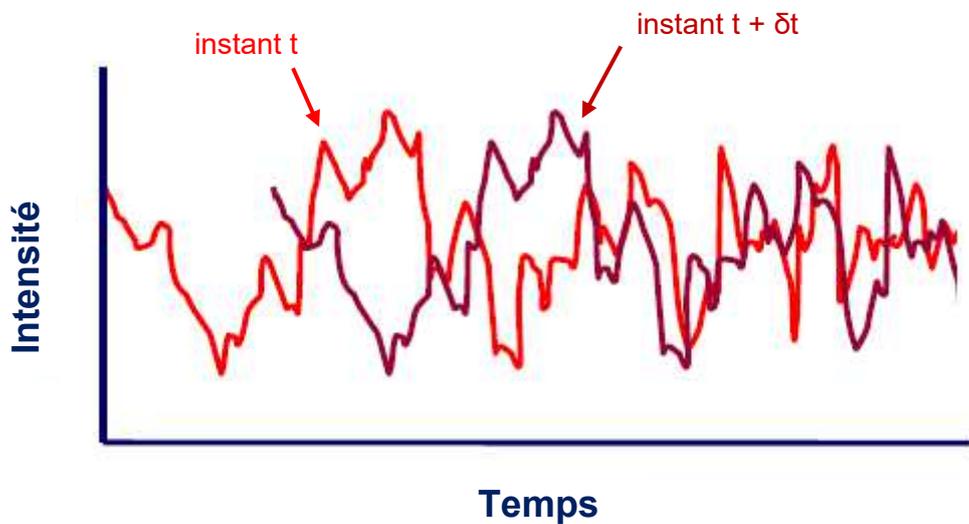


Figure 23. Fonction d'autocorrélation du signal mesuré

Si l'on considère des petites particules, celles-ci bougent rapidement en solution, ainsi il y aura beaucoup de fluctuations du signal entre l'instant t et l'instant $t + \delta t$ conduisant à une mauvaise corrélation des signaux (**Figure 22**, **Figure 23**). De ce fait, le coefficient de corrélation diminue rapidement.

Tandis que pour de plus grosses particules, se déplaçant plus lentement, le signal fluctue peu entre l'instant t et l'instant $t + \delta t$ induisant ainsi à une bonne corrélation des signaux. Le coefficient de corrélation diminue ainsi moins vite (**Figure 22**).

Les courbes d'autocorrélation ont ainsi été calculées pour le système {CTAB/NaOH} et le système {CTAB/NaOH/ynamide **145**}. Ainsi pour le système {CTAB/NaOH}, la diminution rapide du coefficient de corrélation implique la présence de petites particules micellaires (**Figure 24**). Pour le système {CTAB/NaOH/ynamide **145**}, nous observons une diminution plus lente du coefficient de corrélation impliquant ainsi la présence de plus grandes particules (**Figure 24**). De ce fait, nous pouvons envisager que ces plus grosses particules sont représentatives de l'encapsulation de l'ynamide **145** dans le cœur hydrophobe de la micelle.

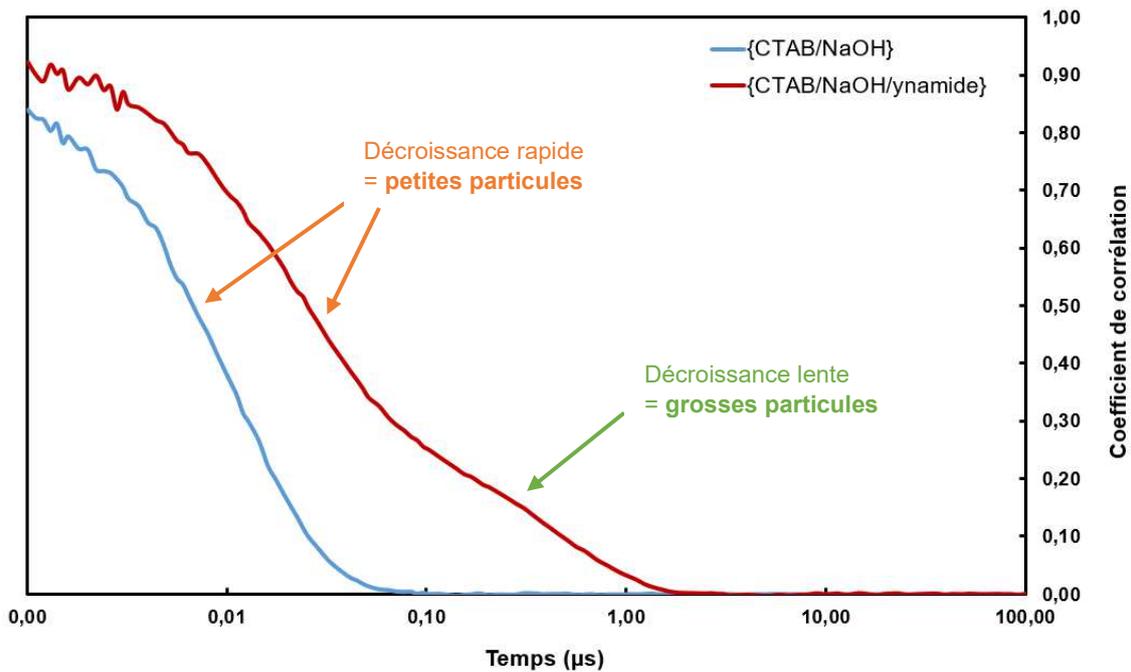


Figure 24. Courbes d'autocorrélation des systèmes {CTAB/NaOH} et {CTAB/NaOH/ynamide **145**}

Ces courbes d'autocorrélation peuvent ensuite être traitées par un algorithme mathématique afin d'obtenir des courbes de distribution de populations de particules dans le milieu. Celles-ci sont représentées graphiquement par une intensité fonction d'un temps caractéristique (**Figure 25**). La détermination d'un temps caractéristique pour chaque population de particules peut être effectuée graphiquement sur ces courbes, celui-ci étant le temps pour lequel la courbe atteint un maximum. L'inverse du temps caractéristique est appelé temps de relaxation τ et celui-ci est défini par la relation suivante (**Équation 2**) :

Équation 2. Relation entre le temps de relaxation τ et le coefficient de diffusion D

$$\frac{1}{\tau} = 2.D.q^2 \quad \left\{ \begin{array}{l} D: \text{coefficient de diffusion} \\ q: \text{vecteur d'onde} \end{array} \right.$$

Il est donc possible de calculer le coefficient de diffusion D à partir du temps de relaxation τ par cette équation. Puis, la relation de Stokes-Einstein permet de remonter au rayon hydrodynamique (ou diamètre hydrodynamique) de la particule selon la relation précédemment décrite (**Équation 1**).

Nous avons alors traité mathématiquement nos courbes d'autocorrélation afin d'obtenir les courbes de distribution de populations suivantes (**Figure 25**).

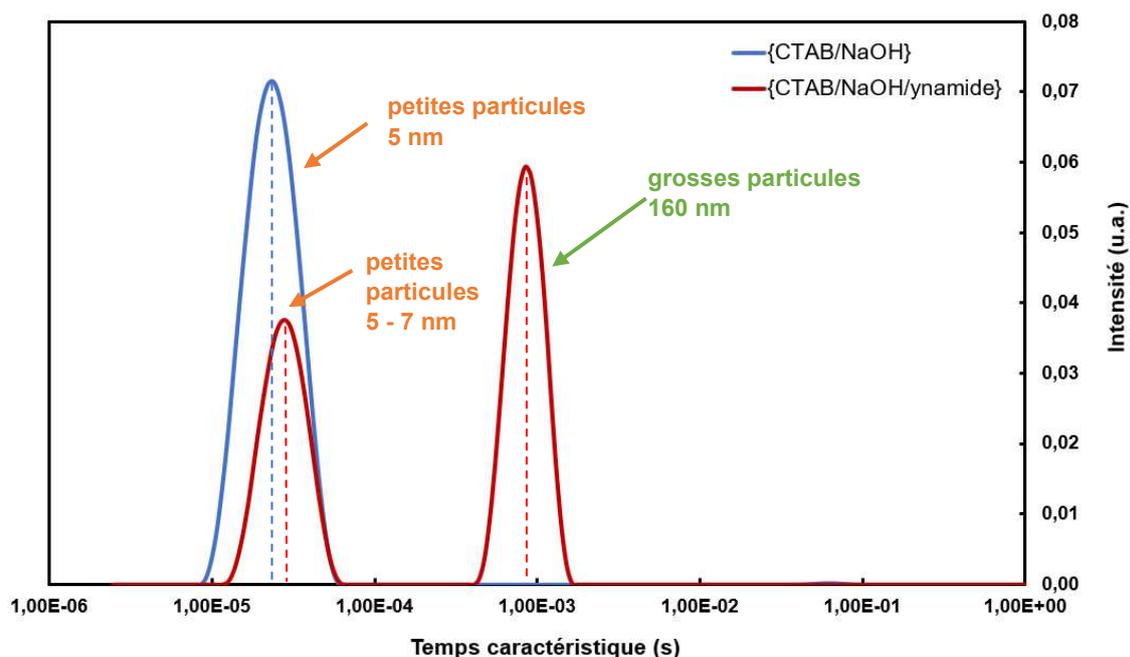


Figure 25. Courbes de distribution de population de particules

Nous avons ainsi pu déterminer que le système {CTAB/NaOH} formait des micelles sphériques de taille d'environ 5 nm de diamètre. Ce résultat est ainsi en accord avec les données de la littérature.¹²⁰ Tandis que pour le système {CTAB/NaOH/ynamide **145**}, nous retrouvons des micelles sphériques de diamètre compris entre 5 et 7 nm mais également de plus grosses particules ayant un diamètre d'environ 160 nm.

Les petites particules de 5 à 7 nm de diamètre seraient ainsi des micelles de CTAB n'ayant pas encapsulé l'ynamide **145** tandis que les plus grosses particules de 160 nm de diamètre pourraient être des micelles ayant incorporé l'ynamide **145**.

V.2. CRYO-MICROSCOPIE ELECTRONIQUE EN TRANSMISSION

La seconde technique d'analyse envisagée afin d'étudier la morphologie des micelles ainsi que leur taille est l'utilisation de la cryo-microscopie électronique en transmission (cryo-MET).¹²¹

La formation d'une image en cryo-MET résulte du signal transmis par la diffusion élastique des électrons au travers de l'échantillon. En effet, un faisceau d'électrons à haute tension est envoyé au travers d'un fin échantillon instantanément cryogénisé.

Le système {CTAB/NaOH} dans l'eau a tout d'abord été analysé par cryo-MET afin de confirmer la taille et le caractère sphérique des micelles de CTAB (**Figure 26**).

¹²⁰ Vinson, P. K.; Bellare, J. R.; Davis, H. T.; Miller, W. G.; Scriven, L. E. *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, *142*, 74-91.

¹²¹ Kuntsche, J.; Horst, J. C.; Bunjes H. *Int. J. Pharm.* **2011**, *417*, 120-137.

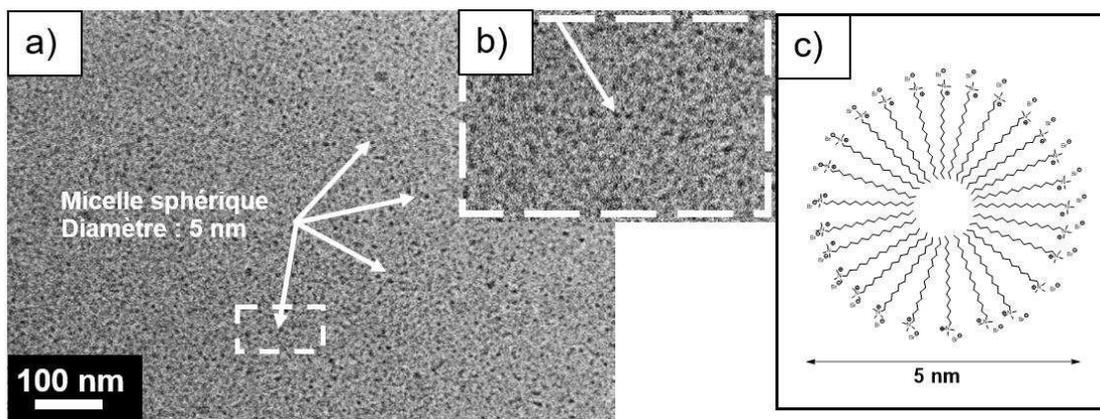


Figure 26. Images par cryo-MET du système {CTAB/NaOH}

Les images obtenues nous montrent ainsi une seule population de micelles sphériques (visible sous la forme de points sombres) de diamètre d'environ 5 nm (**Figure 26a,b**). Ces résultats corroborent ainsi les résultats obtenus par DLS et ceux donnés dans la littérature (**Figure 26c**).¹²⁰

Nous avons ensuite analysé par cryo-MET notre milieu réactionnel micellaire aqueux {CTAB/NaOH/ynamide **145**}, les images obtenus montrent trois populations distinctes de particules :

- des micelles sphériques de diamètre compris entre 5 et 7 nm sont présentes en grande proportion de façon uniforme (**Figure 27a,b**) ;
- des particules sphériques de 20 nm de diamètre environ sont aussi présentes dans l'échantillon (**Figure 27a,b**) ;
- des cristaux de longueur variable allant de 200 à 400 nm peuvent être observés en faible proportion (**Figure 27b**).

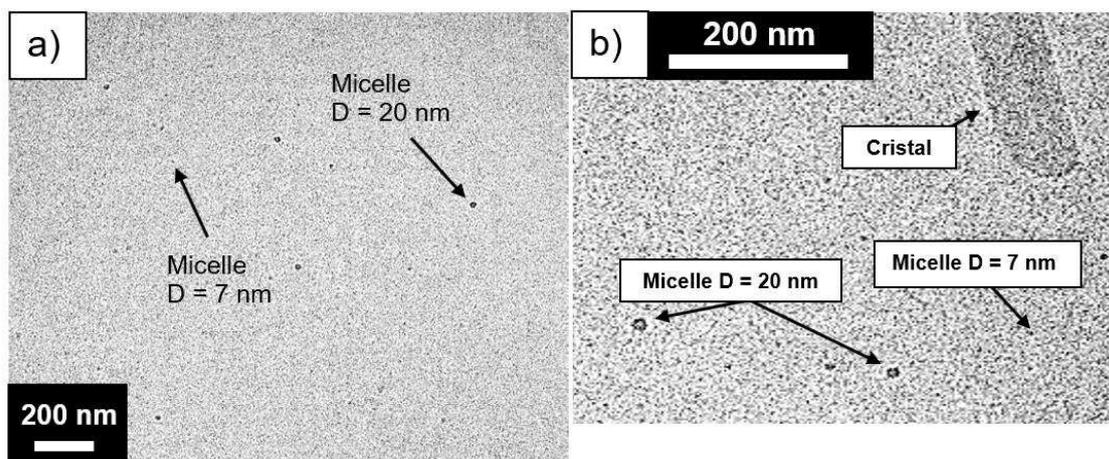


Figure 27. Images par cryo-MET du système {CTAB/NaOH/ynamide **145**}

Les micelles dont le diamètre est compris entre 5 et 7 nm correspondent ainsi aux micelles de CTAB n'ayant pas encapsulé l'ynamide **145**.

Nous pouvons supposer que les particules de 20 nm de diamètres sont des micelles de CTAB ayant encapsulé l'ynamide **145**. Ces particules étant faiblement présentes en nombre, cela explique pourquoi cette population de particules n'a pas été détectée en DLS.

Les cristaux de grande taille observés, pouvant correspondre à la population de particules également retrouvée en DLS avec un diamètre d'environ 160 nm pourraient en fait être l'ynamide ayant cristallisé dans l'eau lors de la cryogénéisation de l'échantillon et non pas les micelles ayant encapsulé le céto-ynamide **145** comme nous l'avions supposé lors des mesures de DLS.

V.3. CONCLUSION

Ces résultats préliminaires nous suggèrent ainsi la présence de micelles dans le milieu réactionnel au cours de la spirocyclisation dans l'eau. De plus, la présence de particules de plus grandes tailles (20 nm) pourrait correspondre à l'encapsulation du substrat dans le cœur hydrophobe de la micelle. Cependant, la formation d'une micelle étant un phénomène très dynamique, cela pourrait expliquer le faible nombre visible de ces particules. En effet, en solution aqueuse les monomères de tensioactifs sont en équilibre constant avec la forme micellaire ; cet équilibre dynamique est très rapide, de l'ordre de quelques millisecondes.

D'autres expériences sont actuellement en cours au sein de deux groupes impliqués dans cette collaboration afin de mieux étudier la formation de micelles, l'encapsulation du céto-ynamide dans ces micelles et les interactions substrat-micelles en particulier au cours de la réaction de spirocyclisation.

Conclusion

■ Réactivité de céto-sulfonyl amidés en conditions basiques

Notre volonté d'obtenir une réaction de spirocyclisation plus versatile nous a conduit à étudier la réactivité de céto-ynamides substitués par divers groupements non nécessairement électroattracteurs en milieu basique.

Nous avons ainsi pu développer une réaction de spirocyclisation au départ de céto-ynamides **287**, qu'ils soient substitués par des groupements esters, cétones ou aryles, à l'aide de Triton B et donnant accès à aux spiro-énamides **288** correspondants avec de bons rendements (**Schéma 160**).

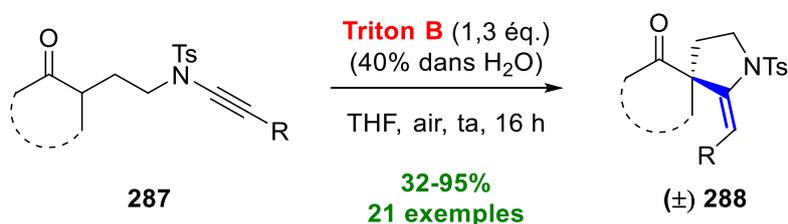


Schéma 160. Spirocyclisation de céto-ynamides avec le Triton B

Cette méthodologie permet ainsi l'accès à des spiro-énamides **288** avec une très bonne stéréosélectivité *E* pour la double liaison de l'énamide. Cette réaction de spirocyclisation au départ de céto-ynamides issus de cycloalcanones monocycliques donne également de bons rendements en dérivés spiraniques et ce malgré la présence d'une seconde position énolisable sur le substrat de départ.

■ Réactivité de céto-sulfonyl amidés en milieu dispersé aqueux

Dans une approche de chimie verte, une nouvelle méthode de spirocyclisation en milieu micellaire aqueux au départ du céto-ynamide **145** a été développée grâce à une collaboration entre notre groupe et l'équipe dont fait partie le Dr. M.-P. Krafft. Cette méthodologie nécessitant l'emploi de surfactant combiné à une base permet l'obtention des dérivés spirocycliques ester **146** ou acide **286** avec de bons rendements et un excellent stéréocontrôle de la géométrie de l'énamide (**Schéma 161**).

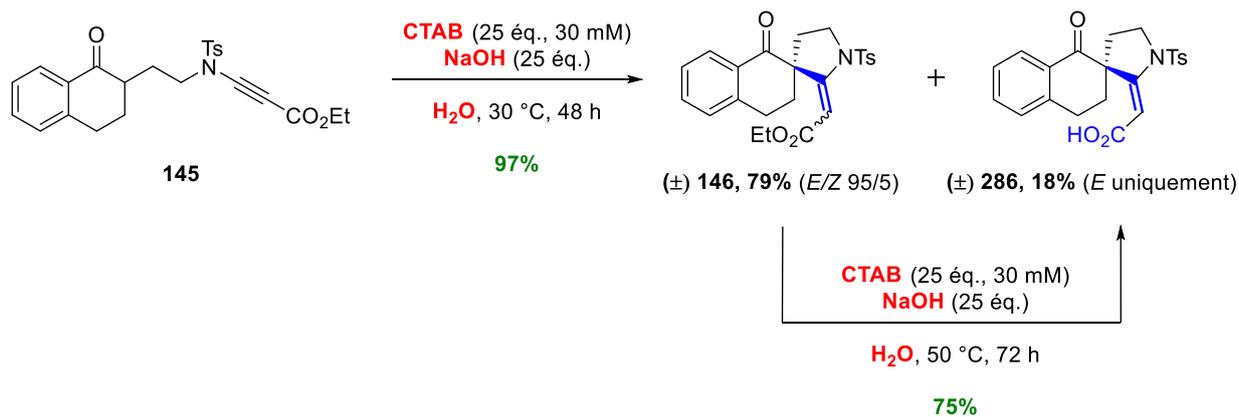


Schéma 161. Spirocyclisation de céto-ynamide en milieu dispersé aqueux et saponification

De plus, des analyses physico-chimiques par DLS et cryo-MET ont permis de démontrer la présence de micelles sphériques ayant probablement encapsulé le substrat de départ et permettant la réaction de spirocyclisation.

Perspectives

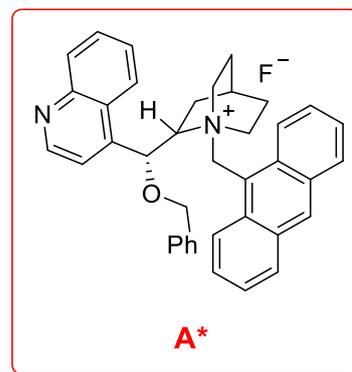
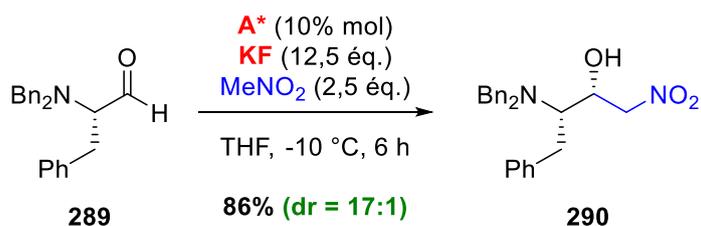
■ Synthèse de spiro-énamides énantio-enrichis

La réaction de spirocyclisation en milieu basique étant réalisable au moyens de fluorures basiques (*i.e.* TBAF), il serait alors envisageable d'employer des fluorures d'ammonium quaternaires chiraux afin de générer le centre spiranique de façon stéréosélective.¹²²

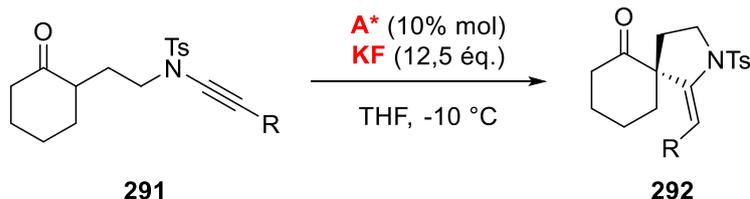
Les travaux de Corey et Zhang montrent ainsi qu'il est possible de créer un centre stéréogénique lors d'une réaction d'Henry avec l'utilisation d'un fluorure d'ammonium chiral **A*** (**Schéma 162**).

¹²² Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.

a) Travaux de Corey et Zhang



b) Perspectives envisag\u00e9es



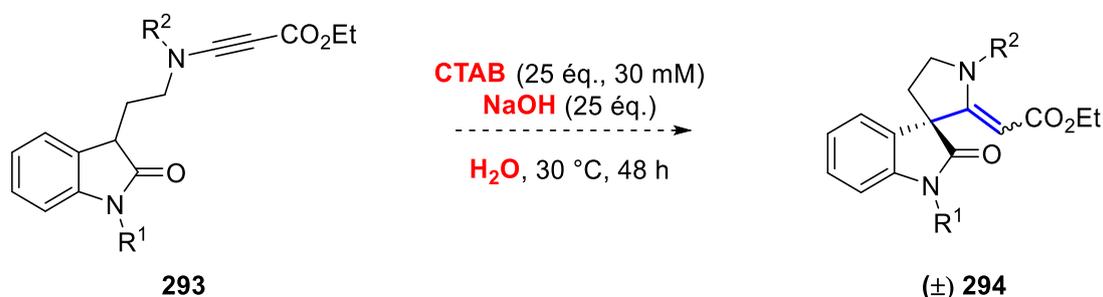
Sch\u00e9ma 162. Synth\u00e8se de spiro-\u00e9namides \u00e9nantio-enrichis

L'emploi de ce fluorure d'ammonium chiral **A*** pourrait conduire \u00e0 la formation du d\u00e9riv\u00e9 spirocyclique **292** poss\u00e9dant un centre spiranique st\u00e9rog\u00e9nique au d\u00e9part du c\u00e9to-ynamide **291**.

■ Spirocyclisation en milieu dispers\u00e9 aqueux au d\u00e9part de c\u00e9to-ynamides issus d'indolone

Il serait envisageable de proc\u00e9der \u00e0 la r\u00e9action de spirocyclisation en milieu dispers\u00e9 aqueux au d\u00e9part d'autres c\u00e9to-ynamides davantage fonctionnalis\u00e9s afin d'obtenir les spiro-\u00e9namides correspondants.

Notamment, les c\u00e9to-ynamides issus d'indolone **293** seraient tr\u00e8s int\u00e9ressants \u00e0 consid\u00e9rer comme substrats de d\u00e9part afin d'acc\u00e9der \u00e0 des motifs aza-spiraniques **294**, (Sch\u00e9ma 163) sous-structure de produits naturels spiro-oxindoles poss\u00e9dant des activit\u00e9s biologiques tels que la J\u00e9rantinine E.⁶⁴



Sch\u00e9ma 163. Spirocyclisation en milieu micellaire aqueux au d\u00e9part de c\u00e9to-ynamide issus d'indolone

Chapitre 3 – Réactions en cascade assistées par des énamides tertiaires

I. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. GENERALITES – LES ENAMIDES

Les énamines sont connues depuis plus de 55 ans depuis leur première description par Stork en 1963.¹²³ Ce sont des intermédiaires réactionnels très utiles en synthèse organique. Le caractère π donneur du doublet libre de l'atome d'azote rend ainsi les énamines plus riches en électrons que de simples énols, éther d'énols ou alcènes.¹²⁴

Cependant les énamines sont hautement sensibles à l'hydrolyse, rendant aussi difficile leur manipulation (**Schéma 164**).

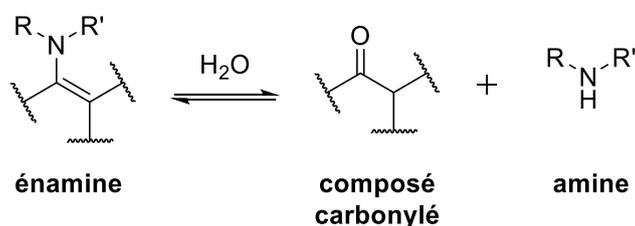


Schéma 164. Hydrolyse d'une énamine

De nombreux efforts ont été réalisés en vue d'obtenir des composés plus stables. De ce fait, les énamides, portant un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote, se sont révélés être des candidats idéaux. La délocalisation du doublet libre de l'atome d'azote dans la liaison C-C mais aussi dans le groupement électroattracteur diminue la réactivité énamidique mais augmente en conséquence la stabilité relative des énamides vis-à-vis de l'hydrolyse (**Figure 28**).¹²⁵

¹²³ Stork, G.; Dow, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178-2180.

¹²⁴ Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209-2218.

¹²⁵ Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455-3460.

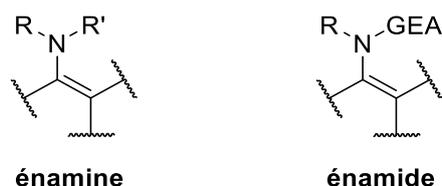


Figure 28. Structure générale d'une énamine et d'un énamide

Les énamides représentent une sous-classe d'énamines stables possédant un grand potentiel synthétique en raison de la présence de cette double liaison dont le carbone α est électrophile et le carbone β susceptible de réaliser une addition nucléophile (**Schéma 165**).

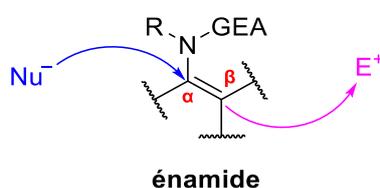


Schéma 165. Possibilité de réactivité des énamides

Les énamides secondaires sont des énamides pour lesquels l'atome d'azote présente deux substituants (le groupement électroattracteur et la double liaison) tandis que les énamides tertiaires sont ceux qui présentent un atome d'azote tri-substitué (**Figure 29**).

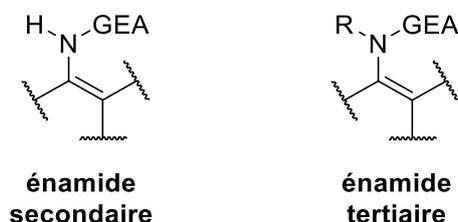


Figure 29. Différentes classes d'énamides

Dans cette introduction bibliographique, seule la réactivité des énamides tertiaires sera traitée. Bien que les énamides tertiaires aient été longtemps considérés comme des équivalents stables d'énamines et peu réactifs en synthèse organique, ce paradigme a été cependant remis en question ces dernières années. En effet, de nombreuses méthodes de réduction asymétriques de ces énamides ont été développées et sont aujourd'hui recensées dans la littérature.¹²⁶ De nombreux groupes ont également participé au développement de

¹²⁶ Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657.

nouvelles méthodologies de synthèse au départ de ces énammides tertiaires.^{125,127,128,129,130,131,132,86}

Cette introduction traitera ainsi de façon non exhaustive, des différentes réactivités observées au départ d'énammides tertiaires, classées selon le type de réaction ayant lieu.

I.2. REACTIVITE DES ENAMIDES TERTIAIRES

I.2.1. Réactions d'addition nucléophile de l'énamide

I.2.1.1. Sur un époxyde

Wang *et coll.* décrivent en 2008 une réaction de cyclisation 6-*endo-tet* à partir d'un énamide tertiaire.^{133,134} En présence de TFA dans le *tert*-butanol (*t*BuOH) à reflux, la réaction de cyclisation conduit à l'addition nucléophile de l'énamide **295** sur l'époxyde de façon intramoléculaire donnant accès à l'homoclausénamide **298** avec un rendement de 62% (**Schéma 166**).

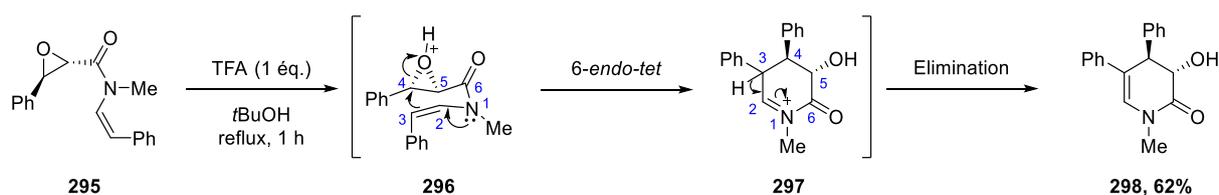


Schéma 166. Synthèse de l'homoclausénamide **298**

Cette réaction a pu être généralisée à d'autres énammides **299** portant une fonction époxyde et permet l'obtention de dihydropyridinones **300** avec des rendements compris de 50 à 86% (**Schéma 167**).

¹²⁷ Kobayashi, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292-301.

¹²⁸ Dake, G. R. *Synlett* **2012**, 814-824.

¹²⁹ Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564.

¹³⁰ Bernadat, G.; Masson, G. *Synlett* **2014**, *25*, 2842-2867.

¹³¹ Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799-1856.

¹³² Wang, M.-X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6039-6049.

¹³³ Yang, L.; Zheng, Q.-Y.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2461-2464.

¹³⁴ Yang, L.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2628-2634.

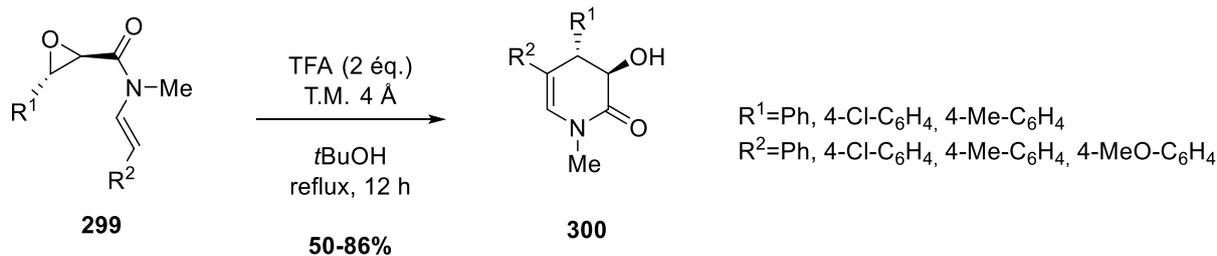


Schéma 167. Synthèse de dihydropyridinones

A température ambiante dans l'acétonitrile, la réactivité de l'énamide **295** est cependant différente. En conditions acides, par l'emploi d'acide *para*-toluène sulfonique, une réaction de cyclisation *8-endo-tet* a alors lieu par addition du groupement aryle **301** conjugué à l'énamide sur l'époxyde. Le dérivé ζ -clausénamide **303** est obtenu avec un rendement de 86% (**Schéma 168**).

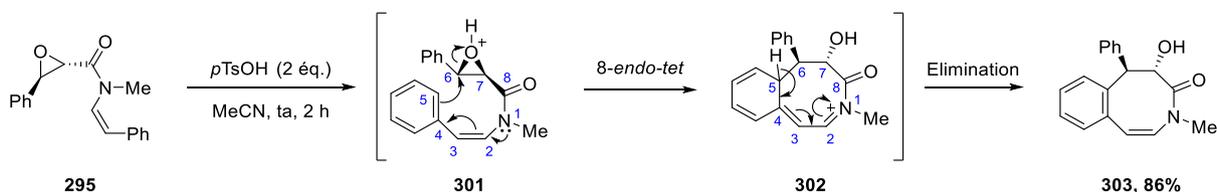


Schéma 168. Synthèse du ζ -clausénamide **303**

La conjugaison de l'énamide étendue avec le substituant phényle, formant un tel système pseudo-diénamide **301**, est permise grâce à la parfaite prédisposition conformationnelle du substrat **295** dans l'acétonitrile.

Cette réaction a également été réalisée au départ d'un énamide conjugué à un système indolique **304**. La réaction conduit ainsi à la formation du balasubramide **305** avec un rendement de 62% (**Schéma 169**).

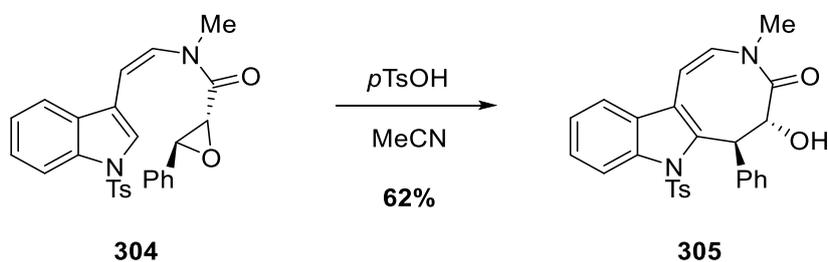


Schéma 169. Synthèse du balasubramide **305**

Toutefois, cette réactivité particulière n'a pas été davantage étudiée par les auteurs sur d'autres substrats.

Par ailleurs, en plaçant le substrat énamide-époxyde **295** dans une solution aqueuse de Na₂CO₃ à reflux, une réaction de cyclisation *5-endo-tet* est observée par addition de la double liaison sur l'époxyde **295**, et ce de manière totalement inattendue. Le néoclausénamide **307** est obtenu sous forme d'un mélange d'épimères dans un ratio (3:7) avec un rendement de 75% (**Schéma 170**).

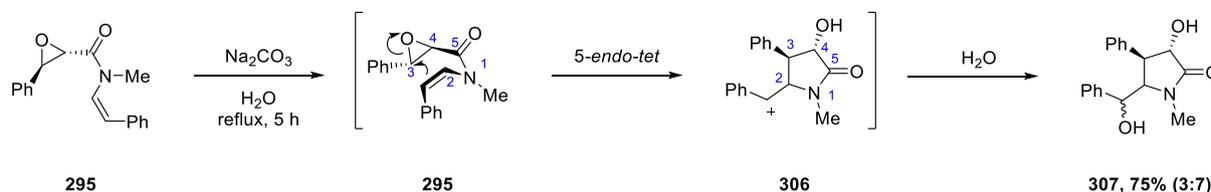


Schéma 170. Synthèse du néoclausénamide

Cependant, cette réaction va à l'encontre de la réactivité énamidique couramment observée. Dans ce cas, la double liaison **295** réagit de manière indépendante vis-à-vis de l'atome d'azote. Une hypothèse possible donnée par les auteurs pour expliquer cette réactivité particulière serait la suivante : dans l'eau, la molécule **295** adopterait une conformation pour laquelle l'amide plan serait perpendiculaire à la double liaison de l'énamide. Dans une telle situation, la délocalisation du doublet libre de l'azote dans la double liaison de l'énamide étant impossible, cette double liaison réagit de façon indépendante. Ainsi, la formation d'un cation benzylique **306** intermédiaire favoriserait une cyclisation *5-endo-tet*.

Dans les cas précédemment cités, la réactivité de l'énamide est fortement dépendante de la nature et de la polarité du solvant de réaction employé.

1.2.1.2. Sur un composé carbonylé

Le groupe de Wang a également étudié la réactivité des énamides tertiaires vis-à-vis de composé carbonylés en présence d'acide de Lewis.^{135,136,137,138}

Dans une première publication en 2009, ils décrivent ainsi l'addition intramoléculaire d'un énamide tertiaire sur une cétone en présence d'une quantité catalytique d'un complexe métallique salen-Cr(III).¹³⁵

La réaction procède selon un mécanisme d'addition *5-exo-dig* de l'énamide **308** sur la cétone activée par le complexe métallique **B*** afin de fournir les dérivés dihydropyrrolones **309** correspondantes avec de très bons rendements compris de 93 à 99% et de très bon excès énantiomériques entre 88 et 99% (**Schéma 171**).

¹³⁵ Yang, L.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10390-10391.

¹³⁶ Yang, L.; Lei, C.-H.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3918-3921.

¹³⁷ Tong, S.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Zhu, J.; Wang, M.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4417-4420.

¹³⁸ He, L.; Zhao, L.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5972-5975.

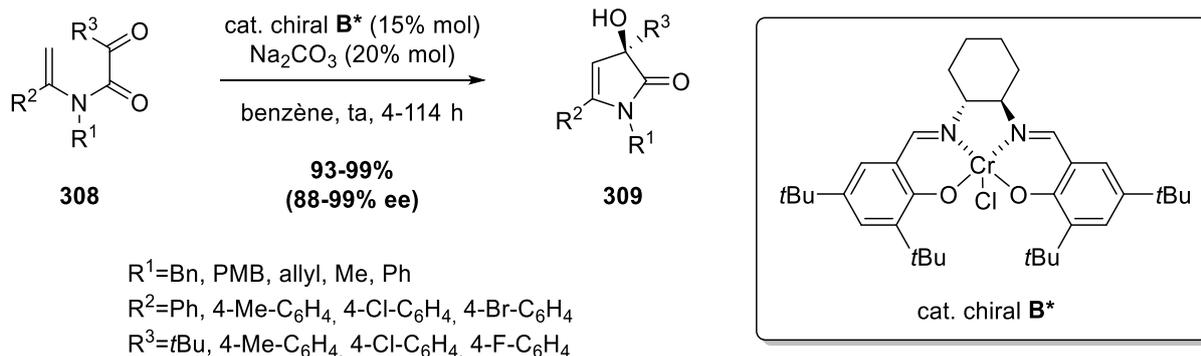


Schéma 171. Synthèse de dihydropyrrolones

De plus, la présence de groupements aryles R^2 ou R^3 substitués par des atomes électronégatifs (*i.e.* Br, F, Cl) impacte considérablement la cinétique de la réaction et rallonge ainsi le temps de réaction à plusieurs jours afin d'avoir tout de même une conversion presque quantitative.

Un mécanisme plausible est donné par les auteurs pour cette réaction de cyclisation (**Schéma 172**). La réactivité énamidique par addition nucléophile sur la cétone **310** activée par le complexe métallique [M] conduirait à la formation du cycle à 5 chaînons **311**, puis une déshydrogénation permettrait de retrouver l'énamide **309**. Puis, en libérant de ce fait un proton dans le milieu réaction, l'alcool en position 3 se retrouverait activé puis à nouveau par réactivité énamidique **312**, nous pourrions alors considérer l'élimination d'eau puis ré-addition subséquente de cette molécule d'eau en position 5 afin de piéger l'iminium formé **313** et ainsi obtenir un nouveau cycle dihydropyrrolones **314**.

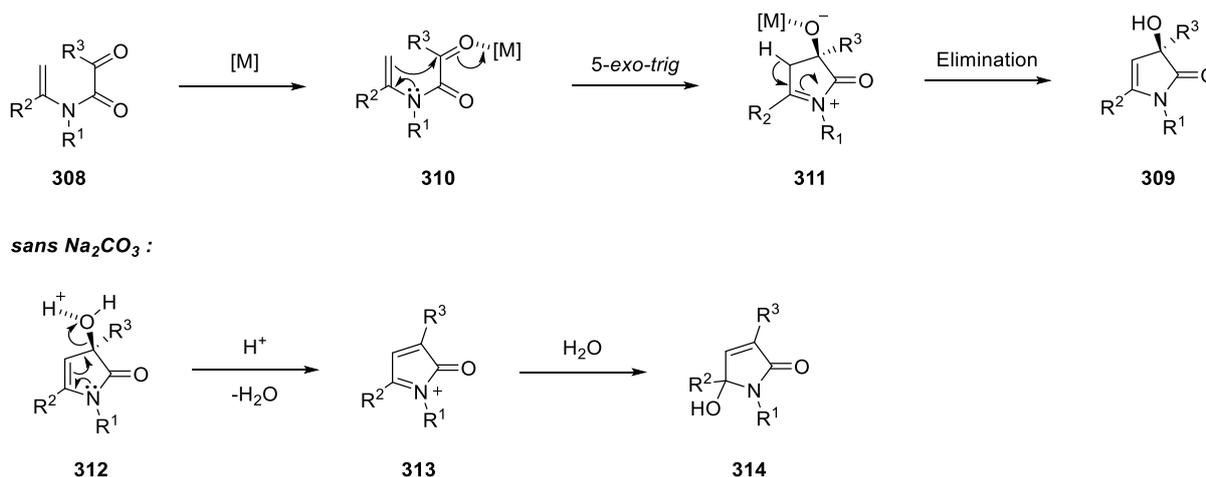


Schéma 172. Mécanisme probable de cyclisation et du réarrangement subséquent

Au cours de la réaction, l'emploi de Na_2CO_3 aide à inhiber le réarrangement de l'hydroxyde de la position 3 à la position 5 du cycle, en neutralisant le proton acide généré.

L'année suivante, Wang *et coll.* décrivent une méthode similaire donnant accès à des dihydropyrrolones.¹³⁶ La réaction de cyclisation procède par addition nucléophile de l'énamide **308** sur la cétone activée par du chlorure de fer (FeCl₃) utilisé en quantité catalytique. La réaction conduit à la formation de dihydropyrrolones **314** avec de très bons rendements compris entre 94 et 99% en un temps relativement plus court (**Schéma 173**).

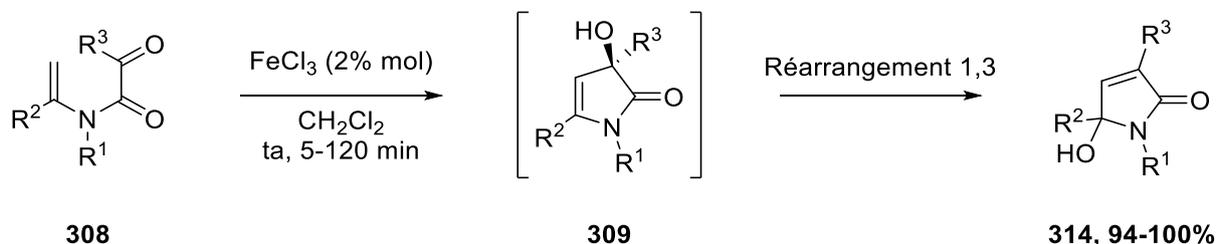


Schéma 173. Synthèse de dihydropyrrolones et réarrangement subséquent

Lors de la réaction, après cyclisation, la présence d'un proton acide dans le milieu réactionnel permet d'effectuer un réarrangement spontané du groupement hydroxyle **309** de la position 3 à la position 5 selon le mécanisme précédemment décrit (cf. **Schéma 172**), induisant de ce fait une perte de la chiralité pour la dihydropyrrolone **314**.

Dans la continuité de ces travaux, Wang *et coll.* ont poursuivi leurs recherches et ont pu développer une réaction similaire de cyclisation intramoléculaire *6-exo-trig* par addition de l'énamide tertiaire **315** sur un aldéhyde activé par un mélange en quantité catalytique de (*R*)-BINOL et d'isopropoxyde de titane (Ti(O*i*Pr)₄) de ratio 2:1.

La réaction permet ainsi la formation de dihydropyridin-2-ones **316** avec de bons rendements compris de 69 à 99% et de très bons excès énantiomériques de 88 à 99% (**Schéma 174**).

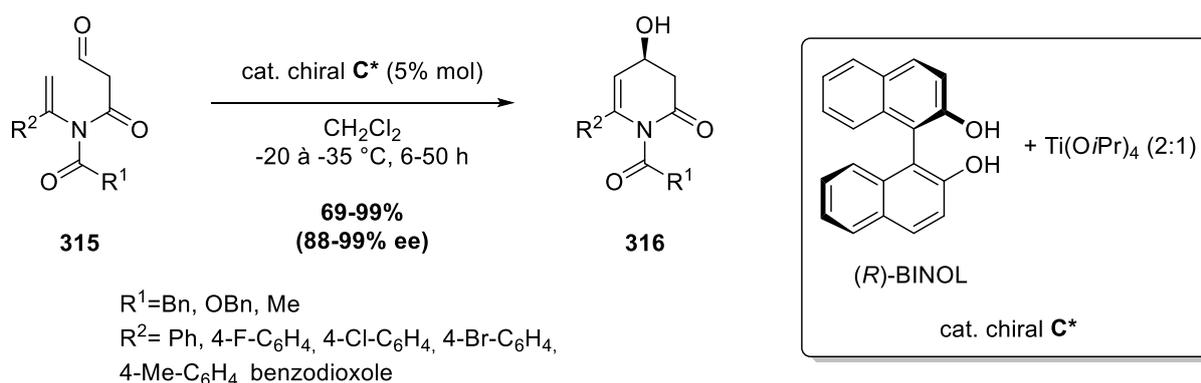


Schéma 174. Synthèse de dihydropyridin-2-ones

La cinétique de la réaction s'avère à nouveau être influencée par la nature du substituant électroattracteur présente sur l'atome d'azote de l'énamide cette fois. Toutefois, une température plus élevée permet tout de même l'obtention des dérivés cyclisés avec des rendements corrects.

Le mécanisme de cette réaction a également été l'objet d'études ultérieures par spectroscopie RMN et par simulations informatiques.¹³⁹ Ces travaux effectués sur le système catalytique (*R*)-BINOL/Ti(O*i*Pr)₄ révèlent que l'espèce catalytique la plus probable serait un complexe [(*R*)-BINOL-Ti(O*i*Pr)₂]₃.

En 2014, Wang *et coll.* reprennent cette dernière réaction de cyclisation entre un énamide tertiaire et un aldéhyde mais de manière intermoléculaire cette fois.¹³⁷

Ainsi, la réaction, procédant toujours par addition de l'énamide **317** sur un salicylaldéhyde **318** activé par un complexe (*R*)-BINOL/Ti(O*i*Pr)₄ donne accès à des chromanols **319** avec de bons rendements compris entre 39 et 99%. La formation des composés désirés se fait avec un excellent diastérocontrôle (dr compris de 9:1 à 20:1) et une bonne énantiosélectivité (43 à 99% ee) (**Schéma 175**).

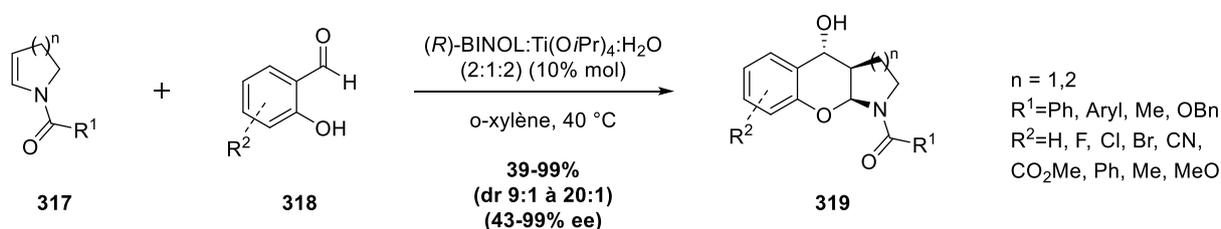


Schéma 175. Synthèse de chromanols

D'un point de vue mécanistique, l'addition de l'énamide tertiaire **321** sur le salicylaldéhyde **320** conduit à un intermédiaire iminium **322** hautement électrophile, ce dernier est alors instantanément piégé par la fonction alcool, spatialement proche, du salicylaldéhyde, conduisant à la formation du chromanol **324** après protonation (**Schéma 176**).

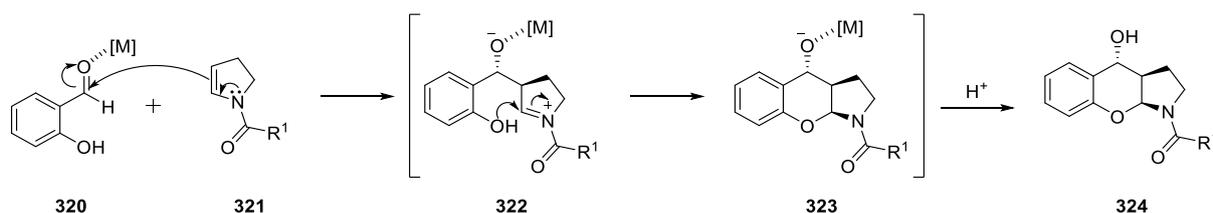


Schéma 176. Mécanisme plausible de cyclisation et de formation du chromanol

A travers ces travaux, le groupe de Wang, a permis de démontrer que l'utilisation de catalyseur chiraux, à base d'acide de Lewis, permettait l'obtention de diverses structures azacycliques avec de bons rendements et une bonne diastéro- et énantiosélectivité dans la plupart des cas.

¹³⁹ Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336-10348.

1.2.1.3. Sur une imine

La réactivité des énamides tertiaire vis-à-vis d'imine a également été un des axes de recherches du groupe de Wang.¹⁴⁰

Lorsque l'énamide tertiaire, ayant une fonctionnalité aldéhyde **325**, est placé dans le dichlorométhane à température ambiante en présence d'aniline (R^3NH_2), la réaction conduit à la formation de tétrahydropyridine **327** via un intermédiaire imine **326**.

La réaction donne ainsi accès à des dérivés dihydropyridines **327** avec de bons rendements compris entre 81 et 100% (**Schéma 177**). Cependant, le taux de conversion varie en fonction du substituant R^3 de l'aniline. Pour des anilines enrichies en électrons, la réaction procède en quelques minutes tandis qu'avec des anilines substituées par des atomes d'halogènes, celle-ci nécessite plusieurs heures voire plusieurs jours afin d'être complétée.



Schéma 177. Synthèse de dihydropyridines

Cependant, l'imine **326** n'ayant pu être détectée au cours de la réaction, les auteurs ont supposé que la vitesse d'addition nucléophile de l'énamide tertiaire sur l'imine **326** était bien plus rapide que la vitesse de condensation de l'aniline sur l'aldéhyde **325**.

Nous observons également, qu'avec des amines aliphatiques (R^3NH_2) au lieu des anilines, la réaction ne forme plus les dihydropyridines attendues. Cette fois, la réaction conduit aux imines intermédiaires **326** avec d'excellents rendements quantitatifs, et aucune cyclisation ultérieure n'a lieu dans ces conditions (**Schéma 178**).

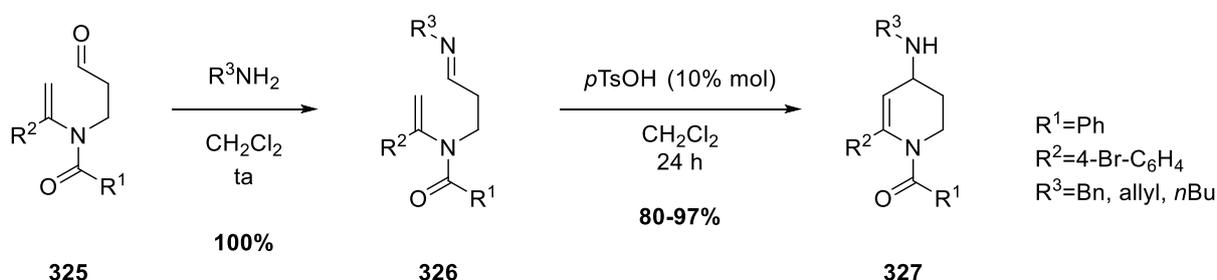


Schéma 178. Synthèse d'imines et cyclisation subséquente en dihydropyridines

¹⁴⁰ Tong, S.; Yang, X.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Zhu, J.; Wang, M.-X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6492-6497.

Toutefois, ces imines **326** s'avèrent réactives en conditions acides. En effet, l'emploi d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique permet une addition nucléophile intramoléculaire de l'énamide sur l'imine afin de produire les dihydropyridines **327** précédemment observées, avec de bons rendements compris de 80 à 97%.

1.2.1.4. Sur un *N*-acyl-iminium

Suga, Yoshida *et coll.* décrivent en 2004, la réactivité d'énamide tertiaire vis-à-vis de *N*-acyl-iminium.¹⁴¹ Leur approche se base sur une méthode dite "cation pool".¹⁴² Dans cette méthode "cation pool", des carbocations sont générés à basse température par une oxydation électrochimique irréversible. Puis dans une seconde étape, les *N*-acyl-iminiums produits sont placés en présence de nucléophiles, comme les énamides, donnant ainsi lieu à une réaction d'addition.

Cette réaction monotope intermoléculaire 3-composants au départ d'énamide **328** et de précurseur de *N*-acyl-iminium **329** conduit à la formation de pyrrolidines **331** avec des rendements de 42 à 76% après piégeage par un nucléophile **330** (Schéma 179).

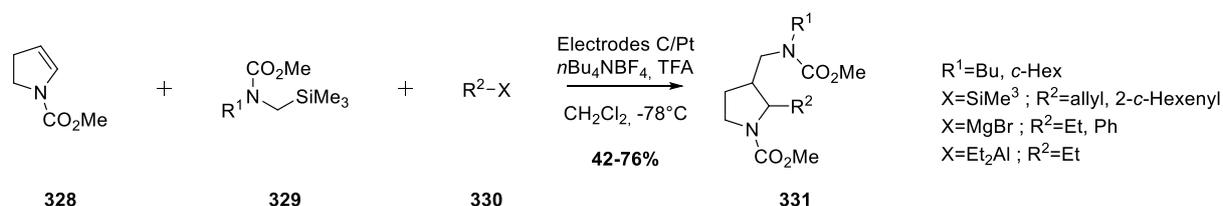


Schéma 179. Synthèse de pyrrolidines

Les auteurs proposent ainsi le mécanisme suivant : les ions *N*-acyl-iminium **332** sont générés à partir du "cation pool" à -78 °C. Puis, un énamide tertiaire **328** ajouté dans le milieu réactionnel peut s'additionner sur le *N*-acyl-iminium et générer un nouvel intermédiaire *N*-acyl-iminium **333** qui est piégé par l'ajout de nucléophiles tels que des allylsilane, des magnésiens, des éther d'énols silylés afin de former la pyrrolidone **334** (Schéma 180).

¹⁴¹ Suga, S.; Nishida, T.; Yamada, D.; Nagaki, A.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14338-14339.

¹⁴² Yoshida, J.-i.; Suga, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2650-2658.

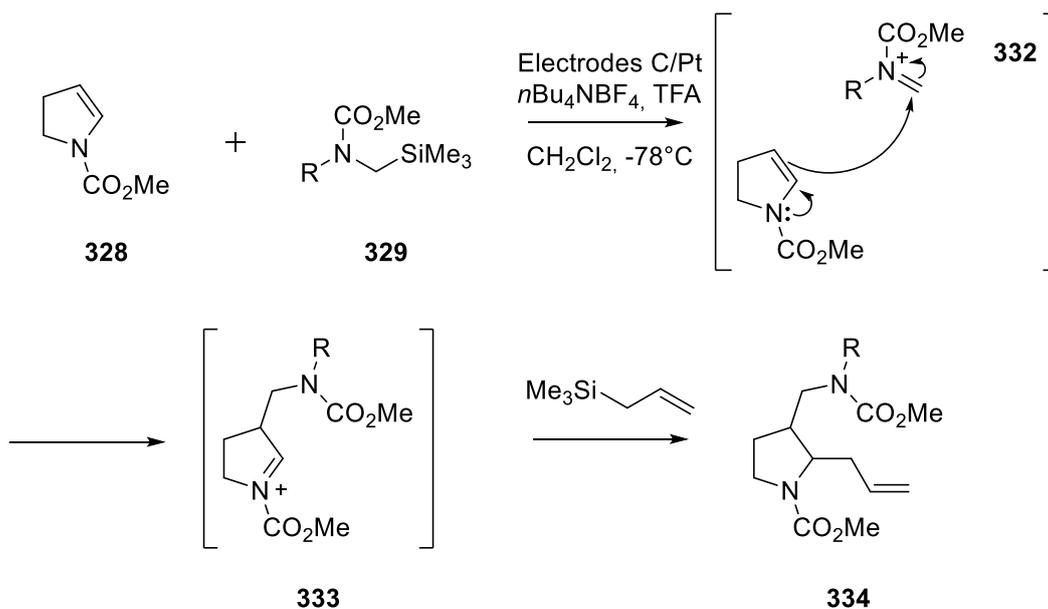


Schéma 180. Mécanisme suggéré par les auteurs

Plus récemment, notre groupe a également étudié la réactivité de *N*-acyl-iminium lié à des énamides tertiaires *via* un bras espaceur carboné.¹⁴³

La réaction au départ de ces précurseurs de *N*-acyl-iminiums **335** portant un énamide tertiaire en présence de TMSOTf conduit à la formation de diazépans **336**, sous structures de benzodiazépines, avec des rendements compris entre 51 et 94% (**Schéma 181**).

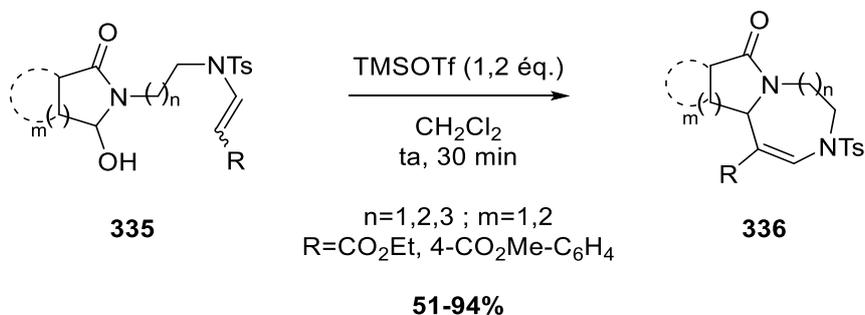


Schéma 181. Synthèse de 1,5-diazépans

Pour cette méthode, Miesch *et coll.* montrent qu'il est possible de créer des cycles diazépans, diazocanes et diazonanes en faisant varier la longueur du bras espaceur carboné. Cependant, pour une chaîne carbonée à 4 unités méthyléniques **337**, la réaction de cyclisation conduit à la formation du dérivé 1,5-diazonane **338** avec un rendement de 25% mais accompagné du composé 1,3-diazépans **339** à hauteur de 25%, qui résulte de l'attaque directe de l'azote sur le *N*-acyl-iminium intermédiaire (**Schéma 182**).

¹⁴³ Andna, L.; Miesch, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3430-3433.

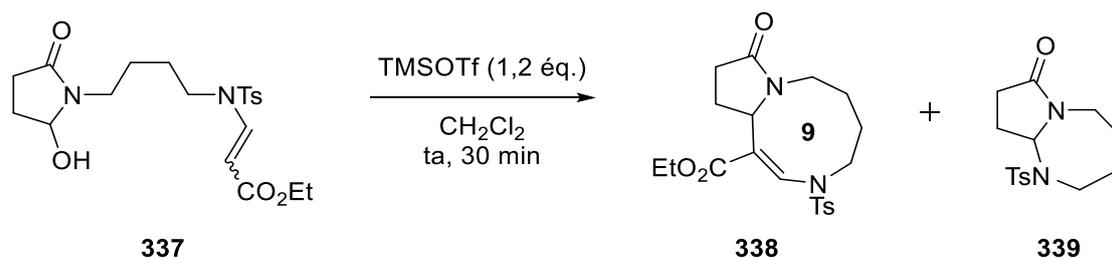


Schéma 182. Synthèse de 1,5-diazonane et 1,3-diazépine

Un mécanisme probable a alors été envisagé. En conditions acides, un *N*-acyl-iminium hautement électrophile **341** est généré puis l'énamide tertiaire peut s'additionner sur celui-ci et ainsi former le cycle 1,5 diazépiane **343** (**Schéma 183**).

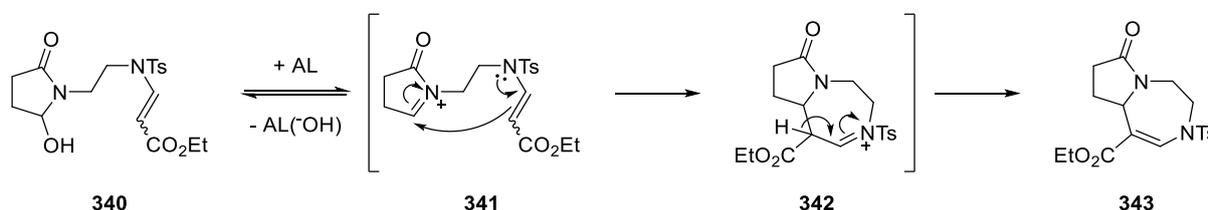


Schéma 183. Mécanisme probable de la cyclisation

1.2.1.5. Sur un oxycarbénium

En 2004, Funk *et coll.* décrivent l'utilisation d'énamide tertiaire afin de créer des cycles tétrahydropyranone.¹⁴⁴

La réaction d'un énamide tertiaire **344** portant un groupement hydroxyle avec un aldéhyde en présence d'acide de Lewis doux (*i.e.* InCl₃) conduit à l'obtention de tétrahydropyranone **346** avec des rendements de 70 à 92% et avec un excellent stéréocontrôle par une réaction de Prins (**Schéma 184**).

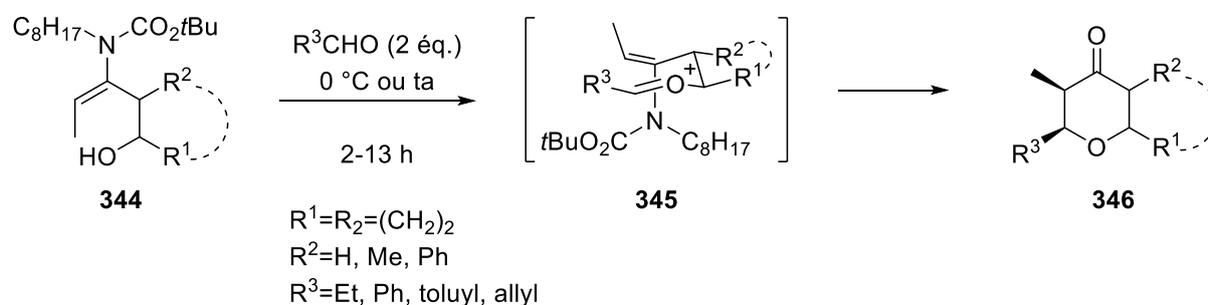


Schéma 184. Synthèse de chromanols

¹⁴⁴ Cossey, K. N.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12216-12217.

Cette transformation procède par la formation d'un oxycarbénium **348** par condensation de la fonction alcool **347** sur l'aldéhyde. Puis, l'addition de l'énamide tertiaire **348** permet de générer le cycle tétrahydropyranique **349** selon un intermédiaire de conformation chaise permettant d'expliquer le parfait stéréocontrôle observé. Puis, la molécule d'eau générée lors de la formation de l'oxycarbénium peut alors hydrolyser l'iminium **349** formant ainsi la cétone et de ce fait la tétrahydropyranone **350** (Schéma 185).

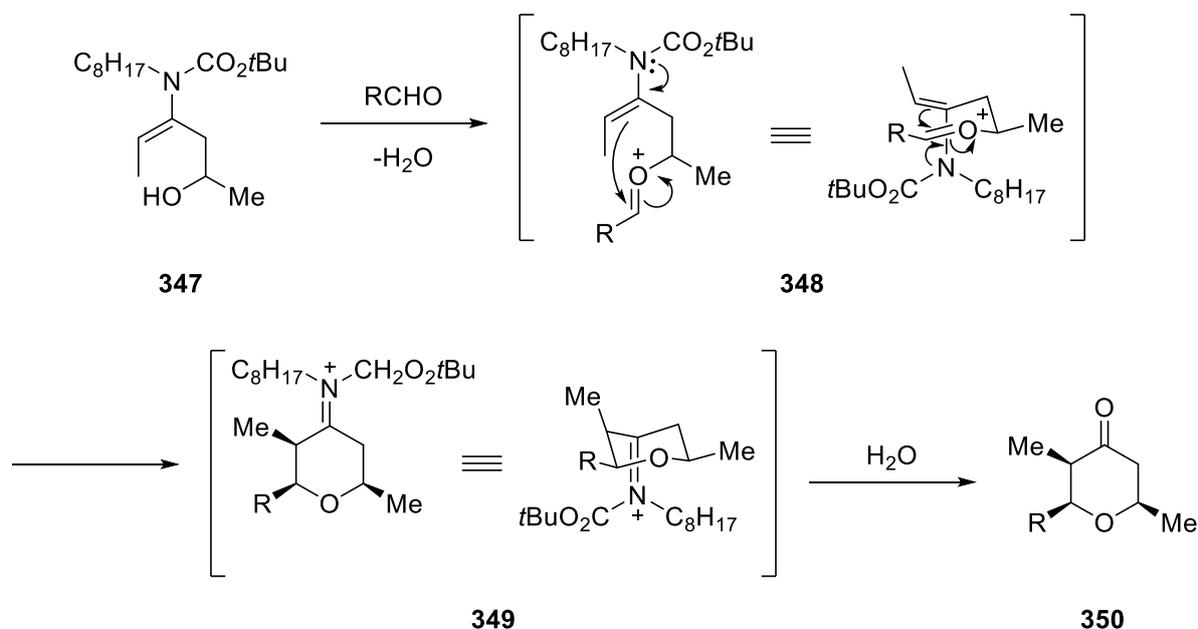


Schéma 185. Mécanisme de cyclisation par réaction de Prins

1.2.1.6. Sur un nitrilium

Les isonitriles sont des espèces divalentes qui présentent un carbone α à la fois électrophile et nucléophile. Les réactions de Ugi et Passerini utilisant ce composé ont été basées sur cette réactivité unique.^{145,146}

La réaction procède initialement par l'addition nucléophile de l'isonitrile sur un composé carbonylé formant ainsi le nitrilium qui peut alors être piégé par un nucléophile.

Selon cette observation, Wang et coll. ont développé une réaction d'addition d'énamide tertiaire sur des isonitriles afin de former des cycles pyridines ou tétrahydropyridines.^{147,148}

En traitant l'isonitrile **352** par un énamide tertiaire **351** portant un groupement aldéhyde en présence de Zn(OTf)₂ à température ambiante, en conditions aérobies, la pyridine substituée

¹⁴⁵ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.

¹⁴⁶ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. **2005** Elsevier Academic Press.

¹⁴⁷ Lei, C.-H.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Zhu, J.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4708-4711.

¹⁴⁸ Lei, C.-H.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Zhu, J.; Wang, M.-X. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16981-16987.

355 est obtenue après une dernière étape d'acylation, avec des rendements de 60 à 91% (**Schéma 186**).¹⁴⁷

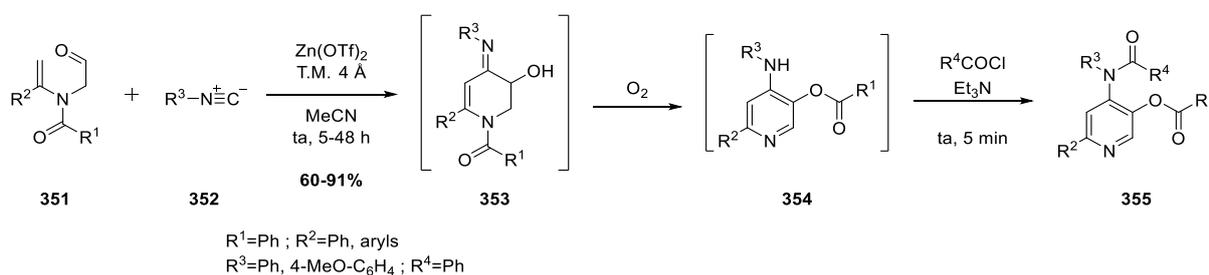


Schéma 186. Synthèse de pyridines polysubstituées

Un mécanisme plausible est donné par les auteurs. Cette cascade réactionnelle implique tout d'abord l'addition de l'isonitrile **352** sur l'aldéhyde **351**, formant le nitrilium **356** hautement électrophile. L'addition de l'énamide **356** sur le nitrilium donne ensuite accès à l'intermédiaire **353** après élimination. La tétrahydropyridine **353** s'oxyde en conditions aérobie afin de fournir le cycle pyridine **354** après déplacement du groupement carbonyle ($\text{C}(\text{O})\text{R}^1$) de l'atome d'azote **358** vers le groupement hydroxyle. Le groupement amine exocyclique est acylé ultérieurement afin de fournir la pyridine polysubstituée **355** (**Schéma 187**).

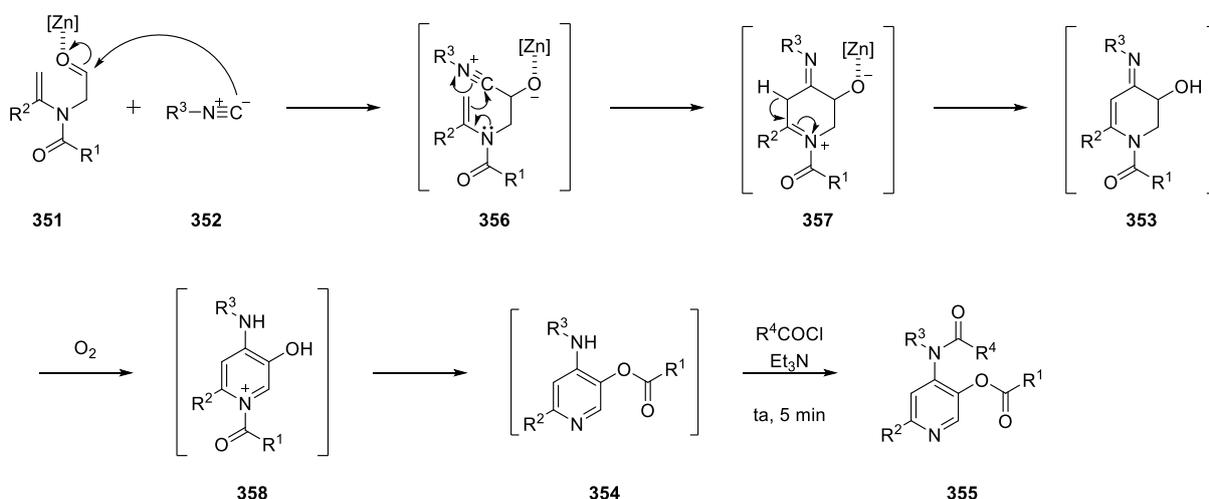


Schéma 187. Mécanisme probable de la cyclisation

Les auteurs ont également montré qu'il était possible de modifier la séquence réactionnelle par une étape d'hydrolyse ou de réduction en conditions anaérobie afin d'obtenir les tétrahydropyridines **360** ou dihydropyridones **359** correspondantes.¹⁴⁸

Ainsi, la réaction au départ de l'énamide **351** et de l'isonitrile **352** procède de façon similaire, excepté que l'intermédiaire tétrahydropyridine **353** présentant l'imine exocyclique peut être soit hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique concentré après acylation de l'alcool pour fournir la dihydropyridone **359**, soit réduit de façon stéréospécifique en amine par l'action de

triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium ($\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$) décrit par Saksena¹⁴⁹ et Evans¹⁵⁰ afin de mener à la tétrahydropyridine **360**.

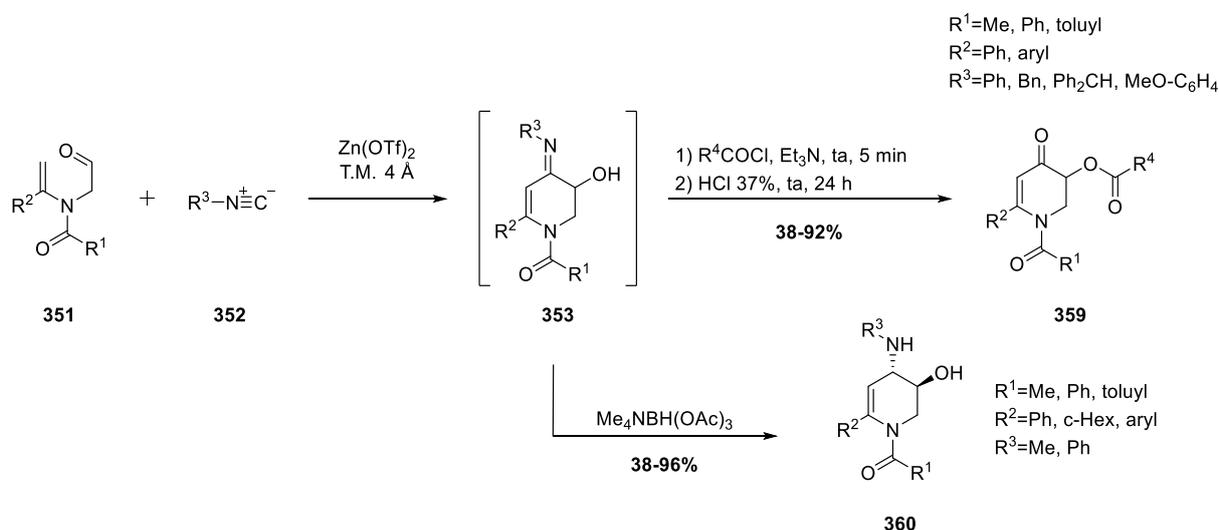


Schéma 188. Synthèse des tétrahydropyridines et dihydropyridones

I.2.2. Réactions de cycloisomérisation

Le groupe de Dake décrit, en 2007, une réaction de cycloisomérisation au départ d'alcynyl-énamide.¹⁵¹

L'utilisation d'une quantité catalytique de chlorure de platine (PtCl_2) au départ de l'alcynyl-énamide **361** conduit à la formation de spiro-pipéridine **362** après une étape de réduction avec le triéthylsilane (Et_3SiH) et le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, avec des rendements de 50 à 80% (**Schéma 189**).

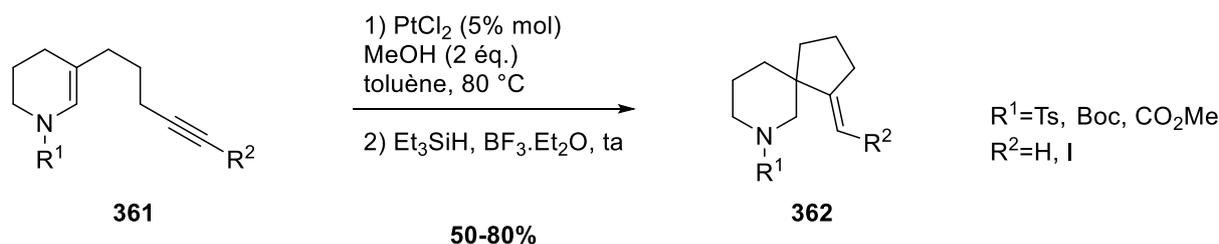


Schéma 189. Cycloisomérisation catalysée au platine

L'emploi de PtCl_2 et de triflate d'argent (AgOTf) dans un ratio 1:1 résulte en la formation d'un isomère spiranique **364** pour lequel la double liaison est endocyclique, avec un rendement de 80% (**Schéma 190**).

¹⁴⁹ Saksena, A.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273-276.

¹⁵⁰ Evans, D.; Chapman, K.; Carreira, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

¹⁵¹ Harrison, T. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367-370.

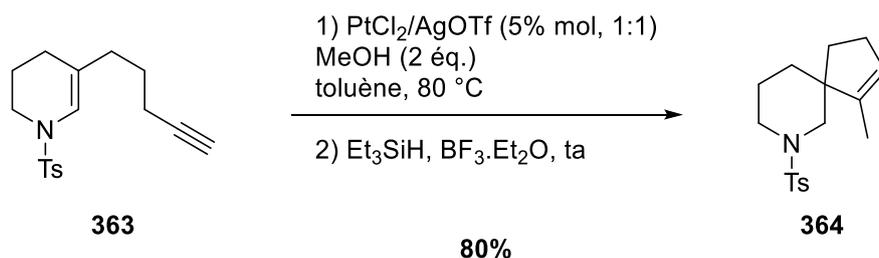


Schéma 190. Cycloisomérisation catalysée au platine et à l'argent

Bien que l'emploi d'argent ne soit pas davantage expliqué par les auteurs, nous pouvons suggérer que dans ce cas, l'argent intervient dans un processus d'isomérisation de la double liaison exocyclique en double liaison endocyclique.

D'un point de vue mécanistique, la réaction procède par une activation de la triple liaison **365** par le métal électrophile, puis une addition nucléophile de l'énamide permet la cycloisomérisation, l'iminium formé **366** est ensuite piégé par le méthanol présent dans le milieu réactionnel donnant accès à un hémiaminal **367**. Cependant, cet intermédiaire hémiaminal **367** n'étant pas stable, une étape subséquente de réduction à l'aide de Et_3SiH et $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permet l'obtention de la spiro-pipéridine **368** stable (**Schéma 191**).

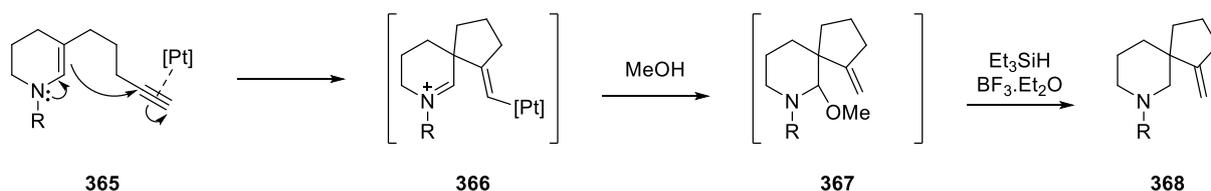


Schéma 191. Mécanisme de la cycloisomérisation catalysée au platine

Les auteurs ont également montré qu'il était possible de piéger l'intermédiaire iminium par un nucléophile interne selon un processus de type Friedel-Craft/Pictet-Spengler afin d'obtenir des systèmes polycycliques plus complexes **370** et **371** avec un excellent stéréocontrôle (**Schéma 192**).

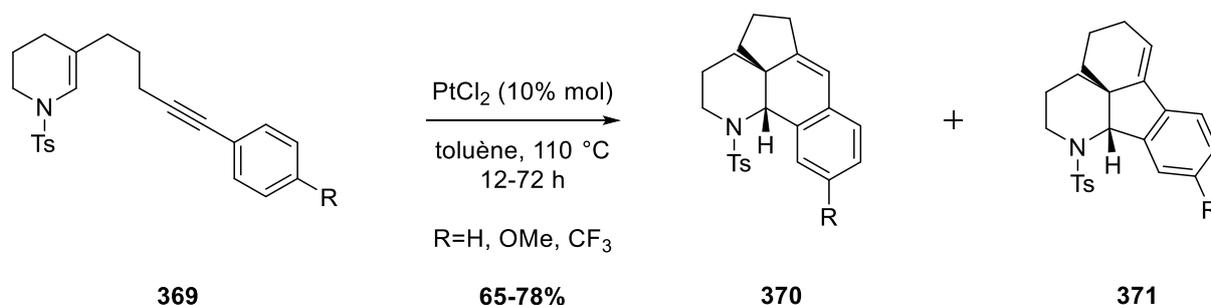


Schéma 192. Piégeage de l'intermédiaire par un nucléophile interne

Plus tard en 2013, Toste *et coll.* développent une méthode de cycloisomérisation similaire au départ d'énamides substitués par un alcynes.¹⁵² Par l'utilisation de catalyseur chiraux à base de palladium, ils ont été capables d'obtenir des hétérocycles azotés énantio-enrichis.

L'emploi d'une quantité catalytique de ((*R*)-binaphane)Pd(OTf)₂ (1% mol) dans un mélange de solvant Et₂O/AcOH/MeOH au départ d'alcynyl-énamide **372** conduit à la formation du dérivé spiro-azacyclique **373** après une étape monotope de réduction de l'hémiaminal à l'aide du couple Et₃SiH/BF₃.Et₂O, avec des rendements compris de 59 à 73% et de bons excès énantiomériques de 84 à 99% (**Schéma 193**).

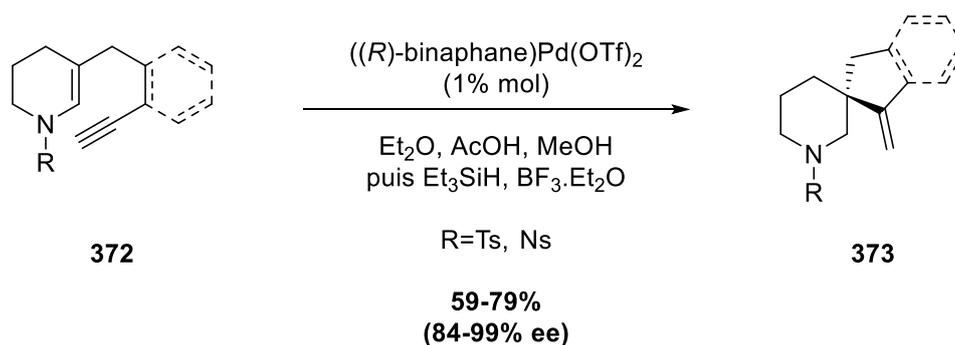


Schéma 193. Cycloisomérisation avec un catalyseur chiral au palladium

I.2.3. Réactions péricycliques

I.2.3.1. Réaction de Povarov – Cycloaddition [4+2]

Grâce à l'effet mésomère donneur de l'atome de d'azote, les énamides peuvent être considérés comme des alcènes électroniquement enrichis. De ce fait, ils sont en mesure de participer à des cycloadditions [4+2] avec des diènes pauvres en électrons.

Stevenson et Hadden décrivent en 1999 une réaction de aza-Diels-Alder entre une imine aromatique **374** et un énamide **375**.¹⁵³ La réaction de Povarov, aussi appelée réaction de aza-Diels-Alder à demande inverse d'électron, procède à température ambiante dans l'acétonitrile en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'indium (InCl₃) afin de fournir les adduits pyrroloquinolines **376** *endo* et *exo* avec des rendements modérés de 41 à 50% (**Schéma 194**).

¹⁵² Corkey, B. K.; Heller, S. T.; Wang, Y.-M.; Toste, F. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5640-5646.

¹⁵³ Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215-1218.

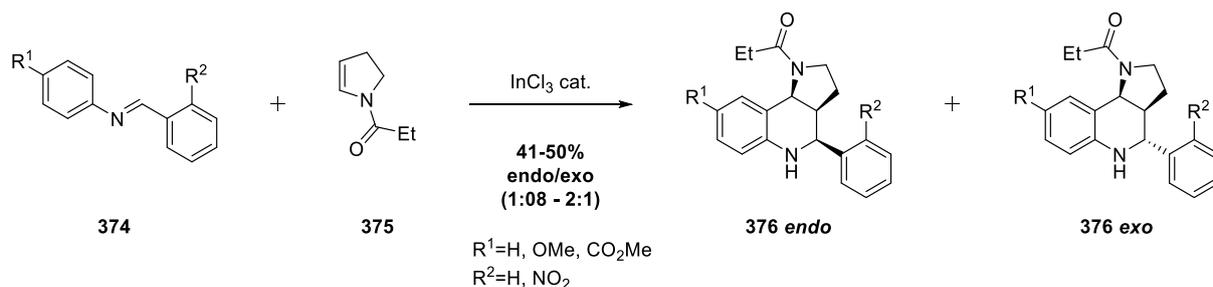


Schéma 194. Réaction de Povarov

Cette réaction de Povarov a également été étudiée par le groupe de Batey la même année.¹⁵⁴ Ces auteurs décrivent une réaction de Povarov 3-composants entre un énamide **379**, un aldéhyde **378** et une aniline **377** en présence d'un acide de Lewis en quantité catalytique, 7% mol de triflate de dysprosium (Dy(OTf)₃), dans l'acétonitrile à 4 °C, permettant la construction d'hexahydropyrroloquinolines **380** avec des rendements compris de 47 à 96% (**Schéma 195**).

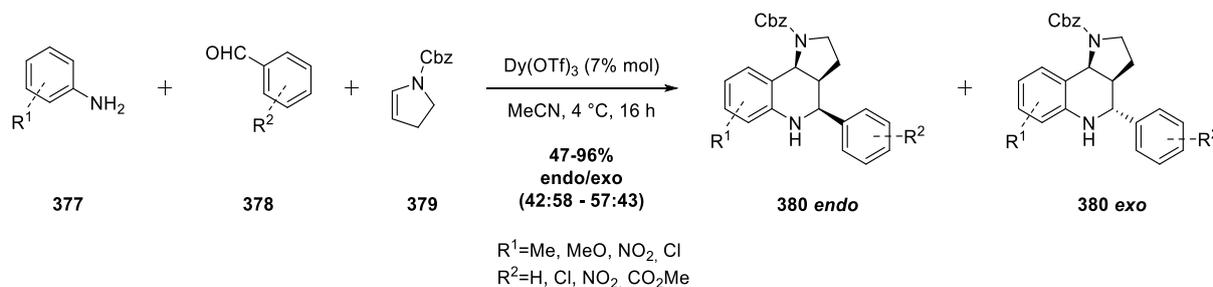


Schéma 195. Réaction de Povarov 3-composants

L'utilisation d'un catalyseur de dysprosium non sensible à l'eau ou à l'air permet d'effectuer la réaction sans précautions particulières.

Le mécanisme de cette réaction de Povarov 3-composants a été étudié par Batey *et coll.* Celle-ci implique la complexation du catalyseur lanthanide à l'imine **381** formée *in situ* entre l'aldéhyde et l'aniline, permettant l'addition nucléophile de l'énamide **379** suivi du piégeage par l'aniline du *N*-acyl-iminium généré **383** (**Schéma 196**).

¹⁵⁴ Batey, R. A.; Simoncic, P. D.; Lin, D.; Smyj, R. P.; Lough, A. J. *Chem. Commun.* **1999**, 651-652.

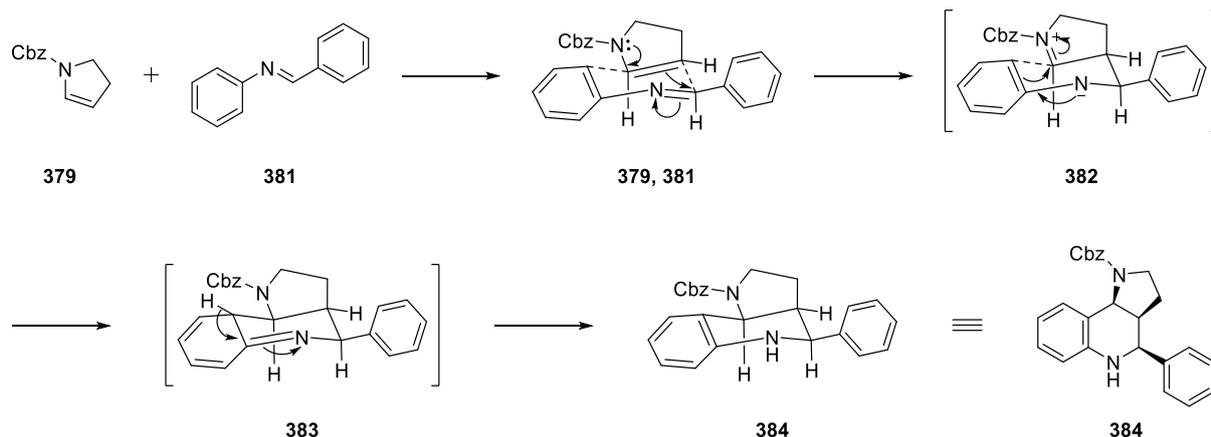


Schéma 196. Mécanisme de la réaction de Povarov

De plus, la nature du solvant est fortement corrélée à la diastéréosélectivité de cette réaction. Ainsi, l'emploi d'un mélange THF/H₂O dans un ratio 4:1 permet un excellent contrôle de la stéréosélectivité en faveur de l'adduit endo observé avec cependant un plus faible rendement de 47%. Cette amélioration de la sélectivité proviendrait des effets hydrophobes dus à la présence d'eau dans le milieu réactionnel.¹⁵⁵

1.2.3.2. Cycloaddition [2+2]

Le groupe de Correia s'est notamment intéressé à la réactivité des énamides tertiaires vis-à-vis de cycloaddition [2+2] avec des cétènes générés in situ à partir de chlorures d'acyle.¹⁵⁶

La réaction que ces auteurs ont développée au départ d'énamide **385** et de cétène **386** procède dans l'hexane, à froid ou avec un chauffage selon le substrat cétène employé, afin de fournir les azacyclobutanones **387** correspondantes (**Schéma 197**).

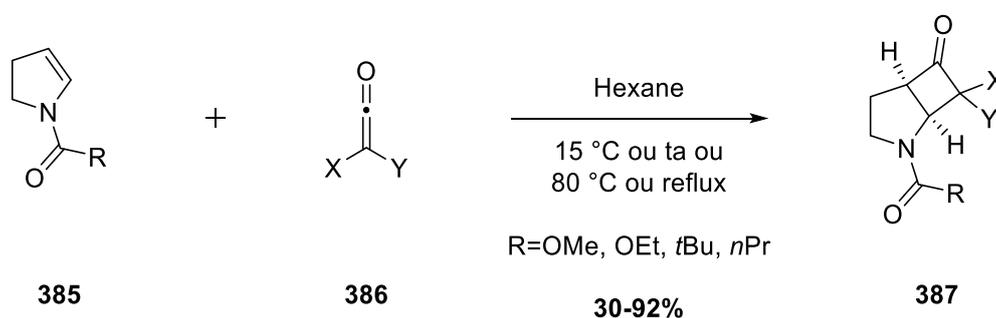


Schéma 197. Cycloaddition [2+2] avec des cétènes

¹⁵⁵ Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Organic Reactions in Aqueous Media*, **1997**, Wiley, New-York.

¹⁵⁶ de Faria, A.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27-30.

La réaction tolère de nombreux cétones **386** comme partenaires, toutefois les conditions réactionnelles varient selon le cétène impliqué.

Ainsi, à partir de dichlorocétène ($X=Y=Cl$), la réaction de cycloaddition fournit l'azabicyclobutane bicyclique **386** avec de bons rendements entre 50 et 92% dans des conditions douces (*i.e.* hexane à température ambiante). Tandis qu'avec des méthylbromocétènes ($X=Me$, $Y=Br$), la réaction procède à froid afin de donner accès aux azabicyclobutanones **386** avec des rendements de 70 à 85%. Toutefois, l'emploi d'éthylcétène ($X=Et$, $Y=H$) requiert un chauffage du milieu réactionnel à reflux de l'hexane afin de mener aux composés bicycliques **386** avec de bons rendements compris de 30 à 77%.

Avec l'utilisation d'alkoxycétène **389**, la réaction de cycloaddition [2+2] procède dans l'hexane à 80 °C afin de fournir non pas les azabicyclobutanes **387** mais des azabicyclobutènes **390** (Schéma 198).

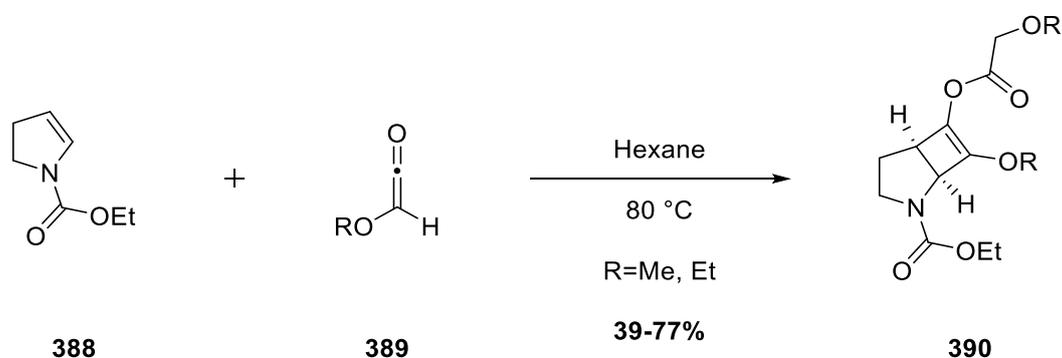


Schéma 198. Cycloaddition [2+2] et O-acylation

Dans ce cas, une explication donnée par les auteurs serait que l'aza-alkoxycyclobutanone **391** initialement formée évoluerait vers l'énol correspondant **392**, puis une O-acylation avec l'alkoxycétène **389** conduirait au dérivé azabicyclobutène **390**.

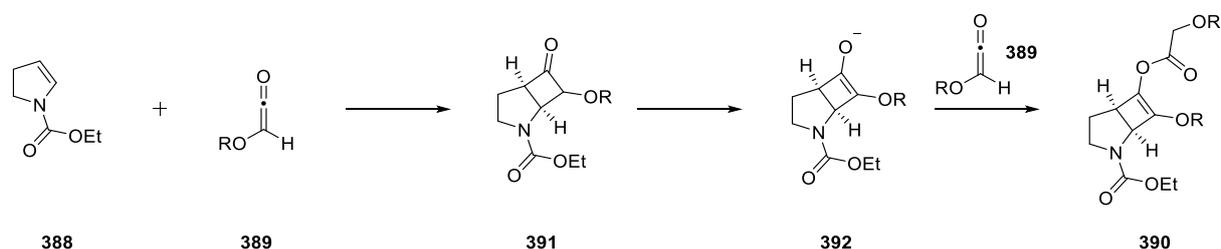


Schéma 199. Mécanisme de formation des azabicyclobutènes

En 2009, Hsung *et coll.* reportent une réaction de cycloaddition [2+2] au départ d'énamide tertiaire et de benzyne.¹⁵⁷

¹⁵⁷ Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666-3669.

Le traitement de triflate de 2-triméthylsilylphényle par la fluorure de césium dans l'acétonitrile à température ambiante conduit à la formation du dérivé benzyne correspondant,¹⁵⁸ qui est un excellent partenaire pour les réactions de cycloaddition [2+2].

En effet, Hsung *et coll.* décrivent l'utilisation de benzyne **394** pour former des amidobenzocyclobutanes par cycloaddition [2+2] avec un énamide **395**. La réaction de cycloaddition au départ d'énamide nécessite la présence de benzyne **394** formé *in situ* par réaction du fluorure de césium (4 éq.) avec du triflate de 2-triméthylsilylphényle **393**. Un chauffage à 110 °C permet ensuite d'obtenir l'amidobenzocyclobutane **396** correspondant avec de bons rendements de 62 à 95% (**Schéma 200**).

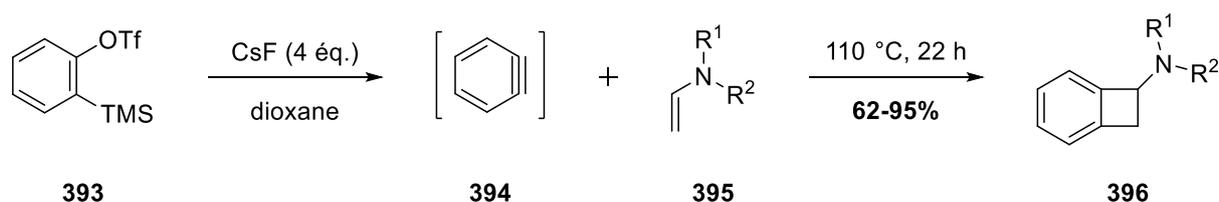


Schéma 200. Cycloaddition [2+2] avec des benzynes

De plus, ces amidobenzocyclobutanes sont d'excellents précurseurs d'amido-diènes.

Hsung *et coll.* ont ainsi réussi à développer une réaction tandem [2+2]-[4+2] afin d'obtenir des systèmes polycycliques azotés (**Schéma 201**).

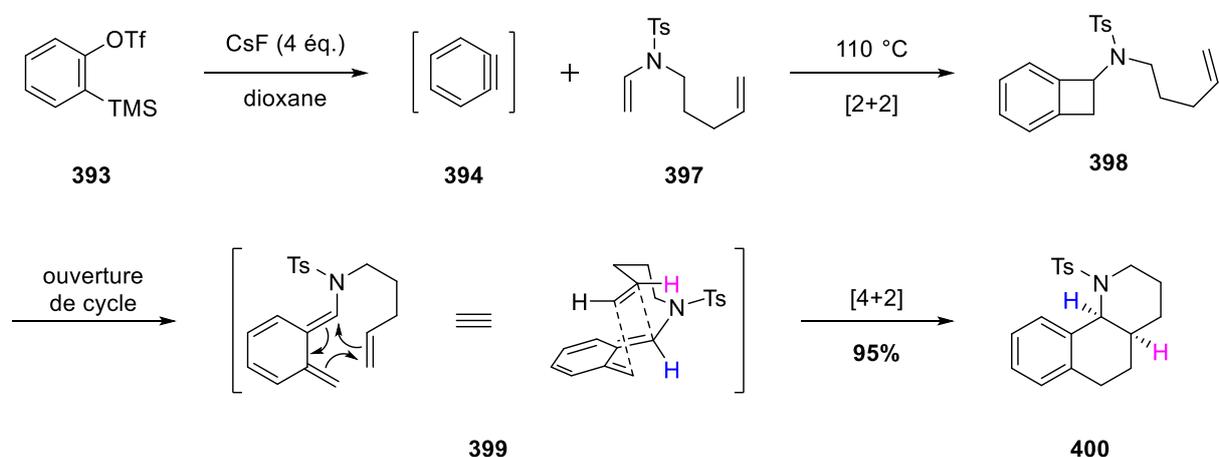


Schéma 201. Séquence de cycloadditions [2+2]-[4+2]

La première étape de la réaction consiste en une cycloaddition [2+2] entre l'énamide **397** et le benzyne **394**. L'ouverture de l'amidobenzocyclobutane **398** ainsi formé génère alors l'amido-diène **399** qui peut réagir par cycloaddition [4+2] intramoléculaire avec l'alcène pour former l'aza-tricycle **400** correspondant.

¹⁵⁸ Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H *Chem. Lett.* **1983**, 1211.

Le groupe de Hsung a alors étudié cette réaction en variant le substituant de l'alcène **401** et **405** et sa géométrie *cis* ou *trans* (**Schéma 202**).

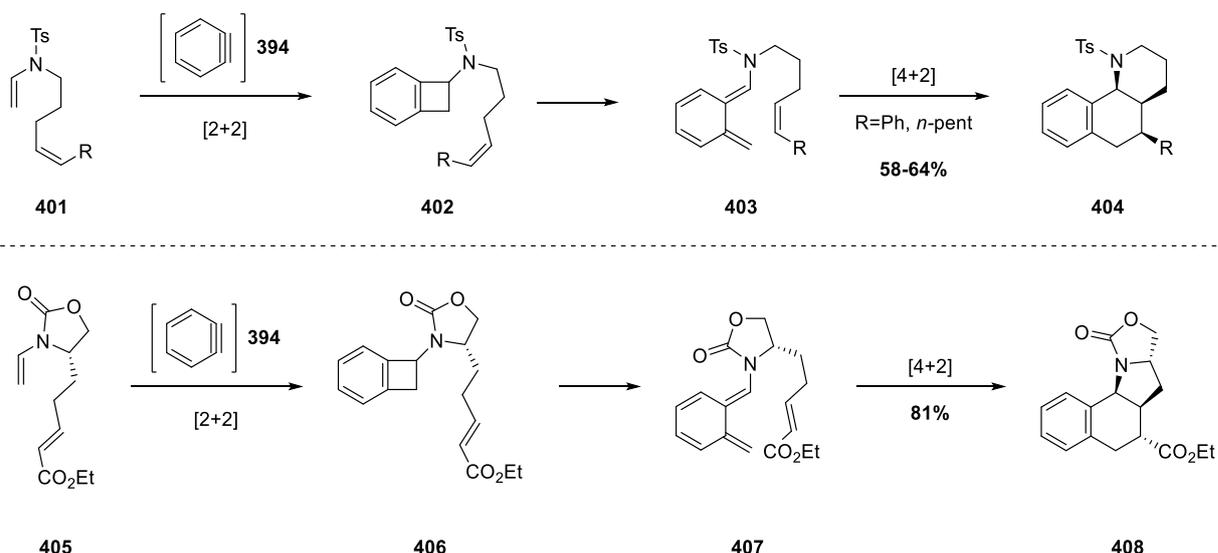


Schéma 202. Cycloadditions [2+2]-[4+2] au départ d'énamides variés **401**, **405**

Nous remarquons ainsi que ces cycloadditions [2+2]-[4+2] procèdent avec une très forte stéréosélectivité et ce quels que soient les substrats employés, afin d'obtenir des systèmes polycycliques azotés **404** et **408**.

1.2.3.3. réarrangement de Wittig [2,3]

En 2007, Meyer *et coll.* reportent l'emploi d'alcool 3-aza-allylique afin d'obtenir des dérivés 1,2-aminoalcool par un réarrangement de Wittig [2,3].¹⁵⁹

Les auteurs décrivent ainsi un réarrangement de Wittig [2,3] au départ d'alcool 3-aza-allylique **409** par l'emploi de base. Cette réaction s'effectue dans le THF à froid en présence de LiHMDS et donne accès à des 1,2-aminoalcools **410** avec des rendements de 55 à 73% et de façon diastéréosélective (*syn/anti* 2:1 - 10:1) (**Schéma 203**).

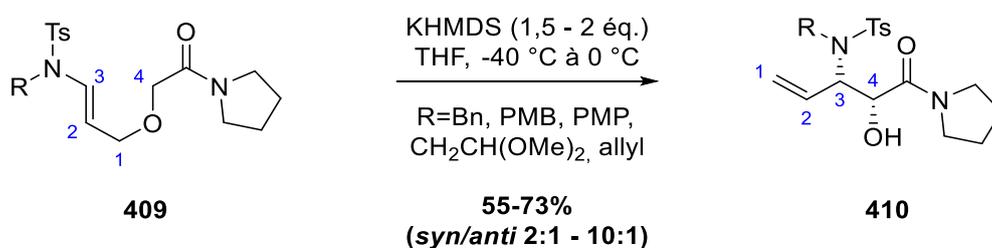


Schéma 203. Réarrangement de Wittig [2,3]

¹⁵⁹ Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3245-3248.

En ajoutant dans le milieu réactionnel un co-solvant polaire tel que le HMPA et en procédant à la réaction à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, Meyer et coll. ont pu augmenter de manière significative la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du composé *syn* avec des ratio *syn/anti* de 9:1 à 24:1, tout en conservant des rendements similaires compris de 52 à 77%.

Dans le but d'obtenir ensuite les 1,2-aminoalcools anti, les auteurs ont décidé de remplacer le groupement amide π -accepteur par un groupement alcyne π -donneur.

A partir de ces substrats alcool 3-aza-allyliques **411**, la réaction de réarrangement de Wittig procède en présence de LDA dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ afin de fournir les 1,2-aminoalcools **412** avec des rendements de 74 à 93% et avec un bon stéréocontrôle en faveur du composé *anti* (ratio *anti/syn* 11:1 à 24:1) (**Schéma 204**).

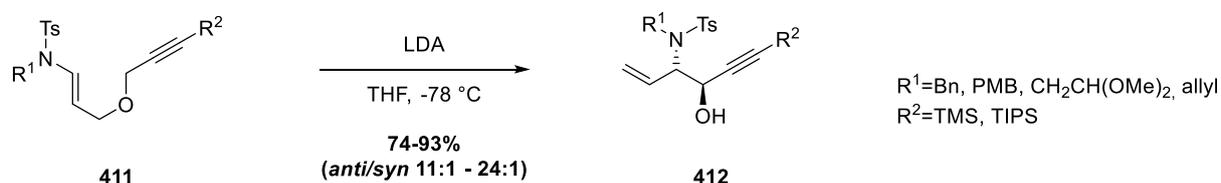


Schéma 204. Inversion de la stéréosélectivité de la réaction de réarrangement de Wittig

Une explication quant à la sélectivité *syn/anti* observée avec les groupements amides ou alcynes provient de la nature du substituant, de ses effets stériques et électroniques.

Si l'on considère un état de transition à 5 chaînons, adoptant une conformation enveloppe, alors le groupement amide s'orientera en position *endo* (**Schéma 205a**) en raison de son encombrement et des interactions électrostatiques tandis qu'avec un groupement moins volumineux alcyne, celui-ci pourra s'orienter en position *exo* (**Schéma 205b**).

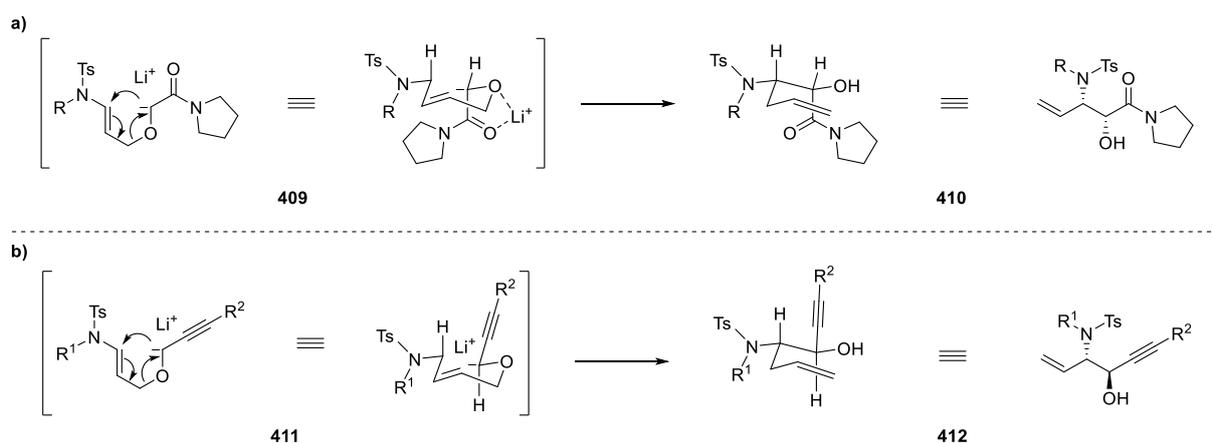


Schéma 205. Modèle d'état de transition et stéréosélectivité

1.2.3.4. Réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3]

En 2008, le groupe de Carbery décrit une réaction de réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland-Claisen au départ d'énamides fonctionnalisés.¹⁶⁰

La réaction au départ d'énamide **413** s'effectue avec l'emploi de LiHMDS et de TMSCl dans le THF afin de conduire aux β -aminoacides correspondants. Bien que les amino-acides puissent être obtenus par cette méthode, les auteurs ont décidé de procéder à une étape ultérieure d'estérification à l'aide de TMSCHN₂ afin d'obtenir les amino-esters **414** avec de bons rendements de 48 à 79% et un stéréocontrôle en faveur de l'adduit *anti* (ratio *anti/syn* 2:1 à 95:5) (**Schéma 206**).

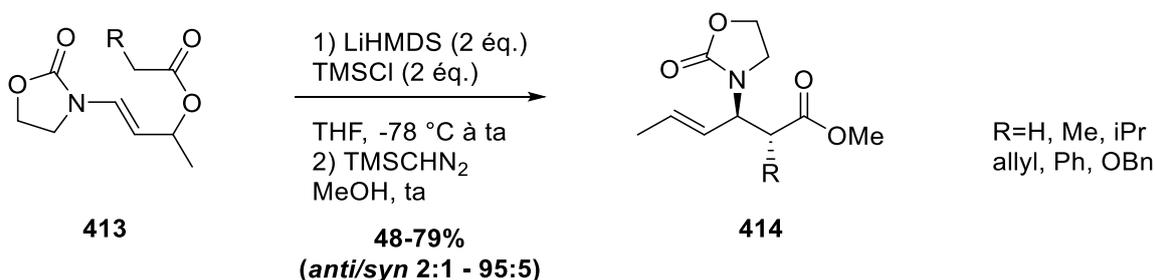


Schéma 206. Réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3]

La diastéréosélectivité observée peut être expliquée par l'état de transition chaise **415** adopté par le substrat et par la géométrie *E* ou *Z* de l'énolate formée. Cependant, le mauvais contrôle de ces facteurs est néfaste à l'obtention d'un bon stéréocontrôle (**Schéma 207**).

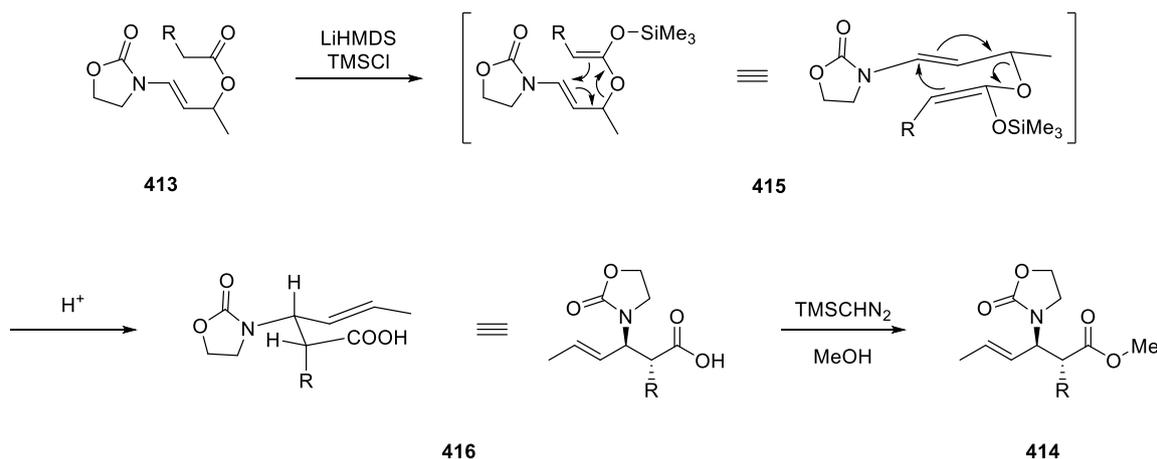


Schéma 207. Mécanisme du réarrangement d'Ireland-Claisen

¹⁶⁰ Ylioja, P. M.; Mosley, A. D.; Charlot, C. E.; Carbery, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1111-1114.

Ainsi, lorsque l'énoxysilane est substitué par un groupement R encombré tel que le phényle, comparé à un groupement alkyle, le stéréocontrôle de la réaction est nettement amélioré (*anti/syn* 95:5).

1.2.3.5. Transformation électrocyclique 6 π

Le groupe de Funk a également étudié la réactivité des énamides vis-à-vis de réactions péricycliques.¹⁶¹ La réaction au départ d'un triène-carbamate **417** par un simple chauffage dans le xylène permet l'obtention d'un diène tricyclique **418** par un mécanisme électrocyclique 6 π . Le composé intermédiaire diène **418** peut être oxydé en présence de DDQ de façon monotope afin de générer un noyau indoline **419** avec un rendement de 61%. Une réaction concomitante de désilylation oxydante de l'éther silylé en aldéhyde est observée (**Schéma 208**).

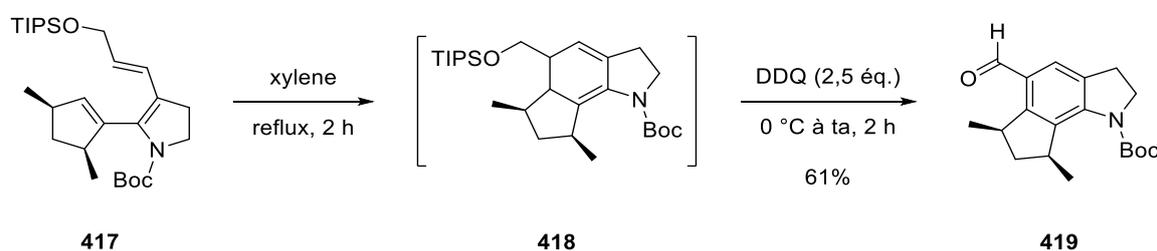


Schéma 208. Transformation électrocyclique 6 π

Cette méthodologie donne ainsi accès à des noyaux indolines pouvant être ultérieurement transformés en indoles par oxydation.

¹⁶¹ Huntley, R. J.; Funk, R. L *Org Lett.* **2006**, *8*, 3403-3406.

II. REACTIVITE ENAMIDIQUE PAR ACTIVATION AVEC UN ACIDE DE LEWIS

II.1. OBJECTIFS

Ayant accès à de nombreux dérivés spirocycliques grâce à notre méthode de spirocyclisation au départ de céto-ynamides avec le Triton B (cf. **Chapitre 2 – III.3.3.** Conditions optimales de spirocyclisation de céto-ynamides en milieu basique, page 127), nous avons décidé de nous consacrer dans ce chapitre à l'étude de la réactivité des spiro-énamides tertiaires **420** vis-à-vis de nucléophiles Nu⁻ et d'électrophiles E⁺ (**Schéma 209**).

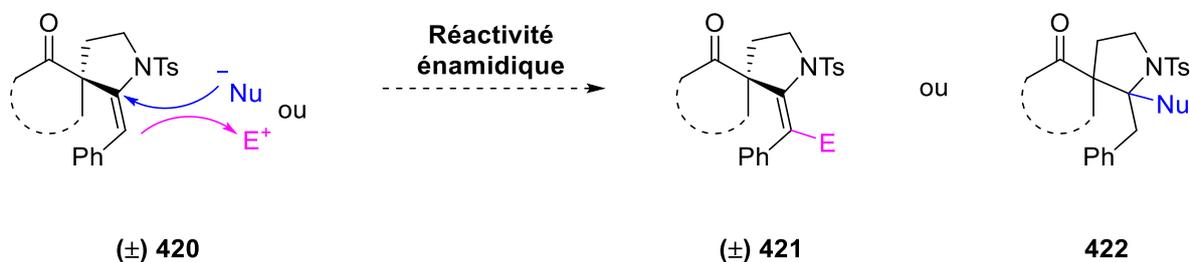


Schéma 209. Réactivité de l'énamide vis-à-vis de nucléophiles et d'électrophiles

II.2. PREMIERES TENTATIVES DE FONCTIONNALISATION DE L'ENAMIDE

II.2.1. Fonctionnalisation du carbone β de l'énamide

II.2.1.1. Objectif

Dans un premier temps, nous avons essayé de fonctionnaliser le carbone β de l'énamide **420** en présence d'un acide de Lewis et d'un bon électrophile E⁺. (**Schéma 210**).

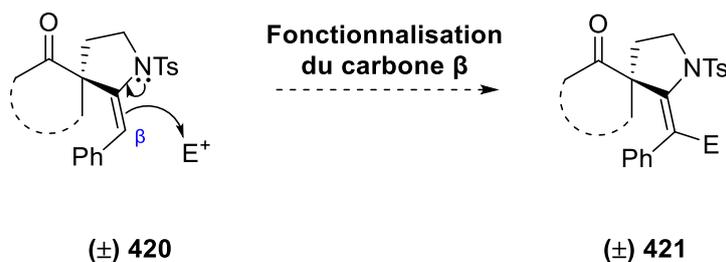


Schéma 210. Réactivité de l'énamide vis-à-vis d'un électrophile

II.2.1.2. Avec un chlorure d'acyle

Ainsi, la réaction à partir du dérivé spiranique **146** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et de chloroformiate d'éthyle ne conduit pas au diester attendu **423** mais uniquement à des produits de dégradation (**Schéma 211**).

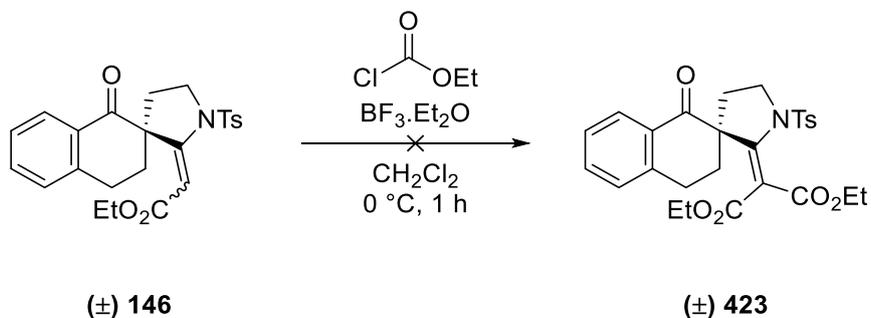


Schéma 211. Tentative de fonctionnalisation avec le chloroformiate d'éthyle

II.2.1.3. Avec un *N*-acyl-iminium

Nous avons alors opté par la suite pour un bon électrophile, tel qu'un *N*-acyl-iminium. Cette fois la réaction au départ du spirocycle **251** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et du précurseur de *N*-acyl-iminium **424** dans le dichlorométhane à température ambiante nous mène à un mélange complexe de produits n'ayant pu être identifiés (**Schéma 212**).

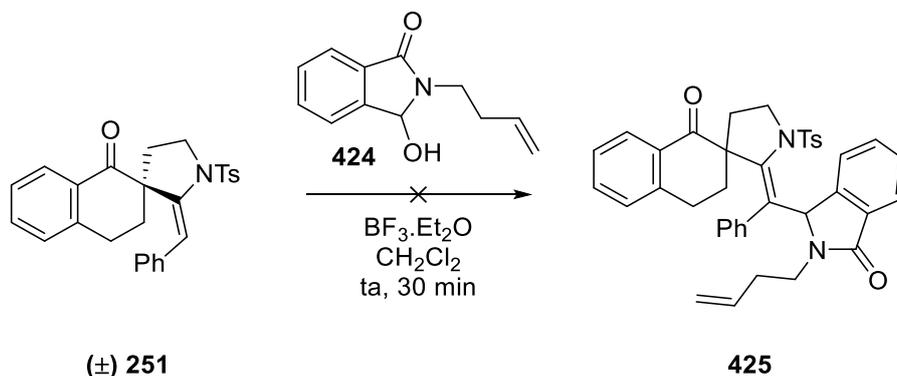


Schéma 212. Tentative de fonctionnalisation avec un *N*-acyl-iminium

Nous travaillons à partir d'un mélange racémique de spiro-énamide **258a**, cependant pour des questions de clarté, un seul énantiomère des adduits tétracycliques **428** et pentacycliques **429** sera représenté bien que les deux énantiomères soient obtenus lors de la réaction de cyclisation.

Ainsi, cette réaction de cyclisation hautement régio- et diastéréospécifique conduit à l'obtention de deux composés **428**, **429** de structures moléculaires complexes et avec un contrôle total concernant la création d'un à quatre centres asymétriques. Une explication plausible du mécanisme et de la détermination de la stéréochimie des centres stéréogéniques sera donnée dans la partie **IV**. Etude du mécanisme de la cyclisation, page 215.

III. DEVELOPPEMENT D'UNE CASCADE REACTIONNELLE PAR REACTIVITE ENAMIDIQUE

L'essai de cyclisation au départ du spiro-énamide **258a** précédemment décrite conduit ainsi à la formation de deux adduits **428** et **429**, nous avons ainsi envisagé d'étudier cette réaction domino afin de favoriser la formation exclusive de l'un ou l'autre de ces adduits en variant les conditions réactionnelles.

III.1. OPTIMISATION DE LA REACTION

III.1.1. Criblage d'acides

Dans un premier temps, le criblage de différents acides de Lewis et de Brønsted a été réalisé à partir du spiro-énamide **258a** en présence d'une quantité moins importante d'équivalents d'allyltriméthylsilane (*i.e.* 2 équivalents au lieu de 5) afin de favoriser une mono-addition d'allylsilane. Dans ces conditions, nous obtenons des résultats bien différents selon la nature de l'acide employé (**Tableau 21**).

Tableau 21. Criblage d'acides

(±) **258a** **428** **429**

Entrée	Acide	Température	Temps	Rendements	
				428	429
1	BF ₃ .Et ₂ O	40 °C	7 h	73%	14%
2	AlCl ₃	ta	10 min	Dégradation	
3	Me ₃ Al	40 °C	2 h	- ^a	- ^a
4	InCl ₃	40 °C	4 h	33%	6%
5	SnCl ₂	40 °C	2 h	- ^a	- ^a
6	ZnCl ₂	40 °C	4 h	- ^a	- ^a
7	FeCl ₃	40 °C	1 h	Dégradation	
8	Y(OTf) ₃	40 °C	5 h	- ^a	- ^a
9	TiCl ₄	ta	15 min	32%	51%
10	ZrCl ₄	40 °C	1 h	81%	7%
11	HfCl ₄	40 °C	2 h	- ^a	- ^a
12	<i>p</i> TsOH.H ₂ O	40 °C	4 h	Dégradation	
13	TFA	40 °C	4 h	Dégradation	

^aRécupération partielle du produit de départ.

Ainsi avec 2 équivalents seulement de BF₃.Et₂O, la réaction de cyclisation conduit, après 7 heures de reflux dans le dichlorométhane, à l'adduit **428** de façon majoritaire avec un rendement de 73% accompagné de l'adduit **429** à hauteur de 14% (**Tableau 21, entrée 1**). La diminution du nombre d'équivalent de BF₃.Et₂O conduit ainsi à une meilleure sélectivité pour la formation l'adduit tétracyclique **428**.

Avec le chlorure d'indium (InCl₃),¹⁶² bien que l'adduit **428** soit obtenu à 33%, l'adduit **429** est obtenu avec seulement 6% de rendements (**Tableau 21, entrée 4**). Une dégradation du milieu réactionnel conduit en effet à un mauvais rendement global.

Avec le chlorure de zirconium (ZrCl₄) dans le dichlorométhane à reflux, la réaction conduit à la formation majoritaire de l'adduit **428** avec un bon rendement de 81% après 1 heure et toujours accompagné de l'adduit **429** avec un faible rendement de 7% (**Tableau 21, entrée 10**). En effet, le ZrCl₄ est connu pour être un acide de Lewis comparable au TiCl₄, notamment utilisé dans de nombreuses réactions de cycloaddition.^{163,164}

¹⁶² Araki, S.; Hirashita, T.; Lévesque, E; Sikervar, V *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2017**, doi: 10.1002/047084289X.rn00091.pub3

¹⁶³ Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Gross, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5027.

¹⁶⁴ Gundersen, L.-L.; Rise, F.; Undheim, K.; Le Huérou, Y. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**, doi: 10.1002/047084289X.rz025.pub2

Toutefois, l'emploi de chlorure de titane (TiCl_4) conduit à une chimiosélectivité différente et l'adduit **428** est observé de manière minoritaire cette fois avec un rendement de 32% accompagné de l'adduit **429** avec un rendement de 51% (**Tableau 21, entrée 9**).

D'autres acides de Lewis tels que le chlorure d'aluminium (AlCl_3), le triméthylaluminium (Me_3Al), le chlorure d'étain (SnCl_2), le chlorure de zinc (ZnCl_2), le chlorure de fer (FeCl_3), le triflate d'yttrium ($\text{Y}(\text{OTf})_3$) ou le chlorure d'Hafnium (HfCl_4) ont été envisagés mais conduisent soit à une absence de réaction soit à des produits de dégradation non identifiables (**Tableau 21, entrées 2, 3, 5-8, 11**).

Avec des acides de Brønsted, comme l'acide *para*-toluène sulfonique (*p*TsOH) ou l'acide trifluoroacétique (TFA), la réaction de cyclisation ne conduit qu'à des produits de dégradation (**Tableau 21, entrées 12, 13**).

Ayant ainsi dégagé deux tendances distinctes, la formation majoritaire de l'adduit **428** avec le ZrCl_4 et la formation majoritaire de l'adduit **429** avec le TiCl_4 , nous avons ensuite optimisé ces réactions afin d'orienter cette réaction vers l'un ou l'autre de ces composés polycycliques de façon exclusive.

III.1.2. Optimisation de la formation de l'adduit tétracyclique avec ZrCl_4

Dans un premier temps, nous avons tenté d'optimiser la réaction utilisant le ZrCl_4 en tant qu'acide de Lewis afin de favoriser l'adduit tétracyclique **428**.

Nous avons alors décidé de diluer le milieu réactionnel afin de favoriser la mono-addition d'allyltriméthylsilane sur l'énamide **258a** (**Tableau 22**).

Tableau 22. Optimisation de la réaction de cyclisation avec ZrCl_4

Entrée	Concentration en substrat 258a	Rendements	
		428	429
1	70 mM	81%	7%
2	35 mM	84%	5%

En diluant ainsi le milieu réactionnel (concentration du substrat spiro-énamide **258a** dans le dichlorométhane) de 70 mM à 35 mM, nous observons une légère augmentation du rendement

de l'adduit **428** obtenu avec un rendement de 84% accompagné de seulement 5% de l'adduit **429** (Tableau 22, entrée 2).

D'autres modifications de la quantité d'équivalents d'allylsilane n'ont pas permis d'orienter la réaction vers la formation exclusive du tétracycle **428**.

Nous avons ainsi établi les conditions réactionnelles optimales pour la réaction de cyclisation donnant accès à l'adduit **428** de manière majoritaire. La réaction au départ du spiro-énamide **258a** nécessite 5 équivalents de $ZrCl_4$, 2 équivalent d'allyltriméthylsilane et un chauffage à reflux dans le dichlorométhane en milieu dilué pendant 1 heure afin de conduire à l'adduit tétracyclique **428** avec un bon rendement de 84% et avec un stéréocontrôle total pour le nouveau centre quaternaire formé (Schéma 215).

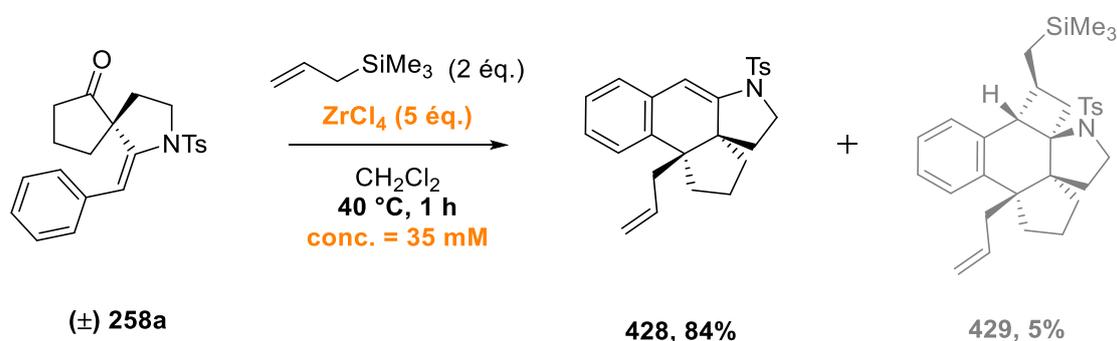


Schéma 215. Conditions optimales pour la formation de l'adduit **428**

III.1.3. Optimisation de la formation de l'adduit pentacyclique avec $TiCl_4$

Dans un second temps, nous avons tenté d'optimiser la formation de l'adduit pentacyclique **429** en utilisant $TiCl_4$ en tant qu'acide de Lewis.

Tout d'abord, une seconde addition d'allylsilane ayant lieu dans cette réaction, nous avons augmenté le nombre d'équivalents d'allylsilane afin de favoriser l'obtention du pentacycle **429**. Puis, nous avons supposé qu'un milieu réactionnel plus concentré permettrait une meilleure probabilité que les deux espèces (*i.e.* spiro-énamide **258a** et allyltriméthylsilane) se rencontrent et réagissent ensemble (Tableau 23).

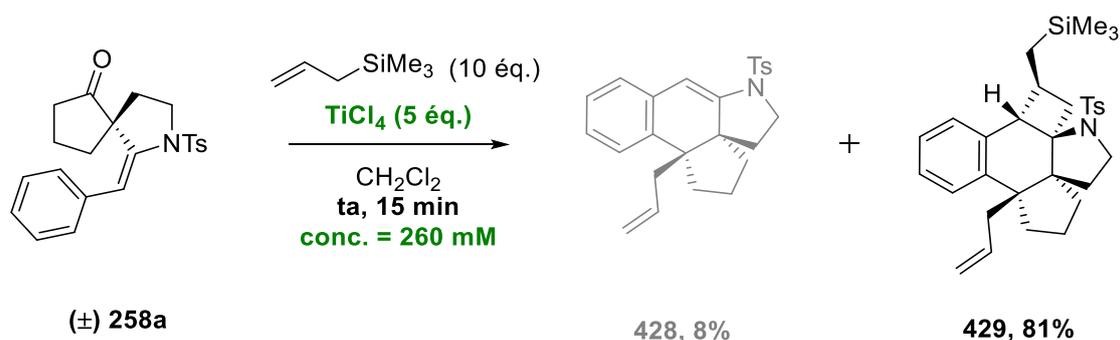


Schéma 216. Conditions optimales pour la formation de l'adduit 429

III.2. ETUDE DES LIMITES DE LA REACTION

Une fois les conditions réactionnelles optimisées pour la formation majoritaire de chaque adduit **428** et **429**, nous avons étudié les limites de la réaction en variant la taille de la cycloalcanone et la nature du substituant de l'énamide tertiaire.

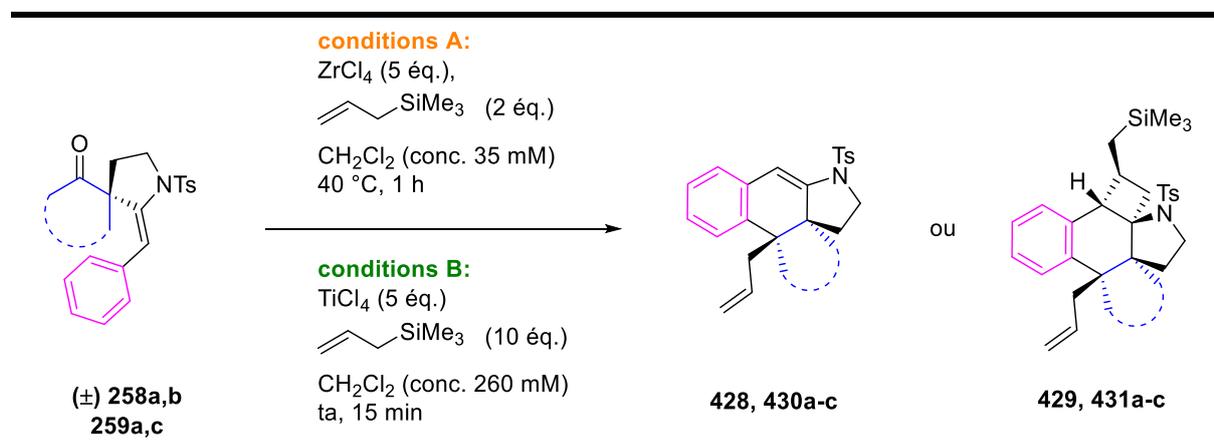
Considérant la faible proportion d'adduit non désiré observée au cours de chacune de ces réactions (seulement des traces), seuls les rendements en adduit d'intérêt seront précisés.

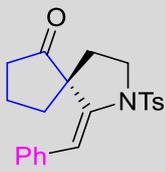
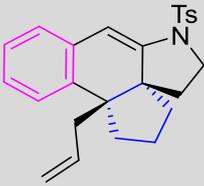
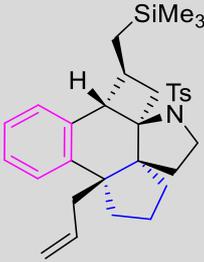
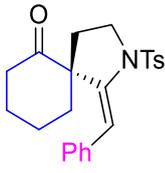
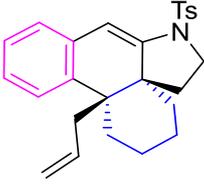
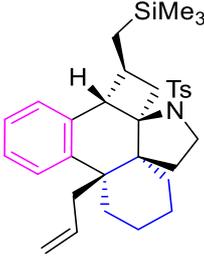
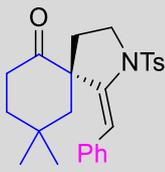
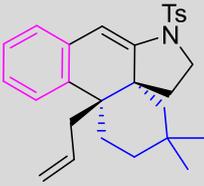
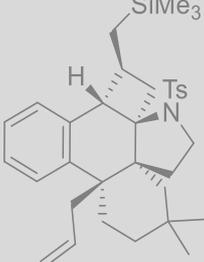
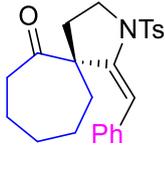
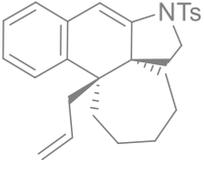
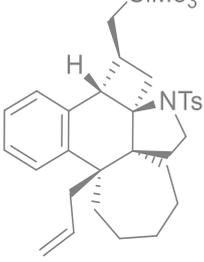
III.2.1. Variation de la cycloalcanone

Nous avons tout d'abord varié la taille de la cycloalcanone. Pour ce faire, les spiro-énamides auparavant synthétisés selon la méthode précédemment décrite, au départ de céto-ynamides et en présence de Triton B (cf. **Chapitre 2 – III.4.1.3**. Spirocyclisation en présence de Triton B au départ des céto-sulfonamides, page 132) ont été utilisés.

La réaction de cyclisation a alors été réalisée dans les conditions optimisées pour la formation de l'adduit tétracyclique (conditions A) et pour la formation de l'adduit pentacyclique (conditions B) (**Tableau 24**).

Tableau 24. Variation de la cycloalcanone



Entrée	Spiro-énamide	Rendements	
		Conditions A - Tétracycle	Conditions B - Pentacycle
1	 (±) 258a	 428, 83%	 429, 81%
2	 (±) 258b	 430a, 73%	 431a, 55%
3	 (±) 259a	 430b, 70%	 431b 0% + 430b, 43%
4	 (±) 259c	 430c, 0%	 431c, 0%

Ainsi, avec le spiro-énamide **258a** issu de cyclopentanone, nous rappelons que de bons rendements en adduit **428** ou **429** sont observés selon les conditions réactionnelles employées A ou B avec des rendements de 83% et 81% respectivement (**Tableau 24, entrée 1**).

Dans le cas de la cyclohexanone **258b**, la réaction de cyclisation conduit à la formation de l'adduit **430a** avec un rendement de 73% (conditions A) et à celle de l'adduit **431a** avec un rendement modéré de 55% (conditions B) (**Tableau 24, entrée 2**).

A partir du spiro-énamide **259a** issu de la 4,4-diméthylcyclohexanone, la réaction de cyclisation fournit uniquement le tétracycle **430b** quelles que soient les conditions

réactionnelles utilisées ($ZrCl_4$ ou $TiCl_4$) avec un rendement de 70% dans les conditions A et de 43% dans les conditions B (**Tableau 24, entrée 3**).

Pour le spiro-énamide **259c** dérivant de cycloheptanone, seuls des produits de dégradation sont obtenus après réaction dans les conditions A ou B (**Tableau 24, entrée 4**).

Nous pouvons ainsi remarquer que la réaction de cyclisation développée tolère seulement des spiro-énamides issus de cyclopentanone ou de cyclohexanone. De plus, cette réaction procède avec un stéréocontrôle total de la création des nouveaux centres asymétriques.

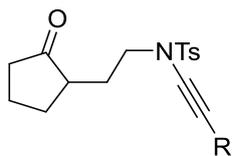
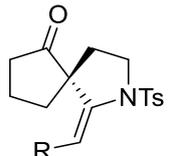
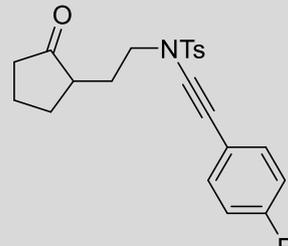
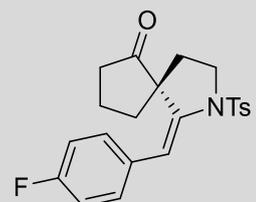
III.2.2. Variation du substituant de l'énamide

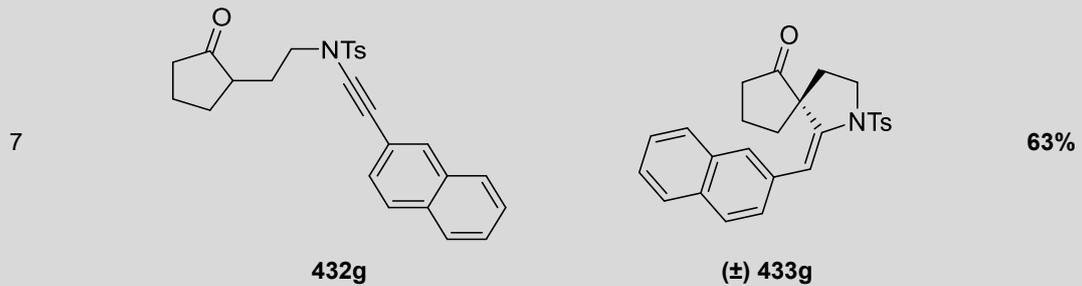
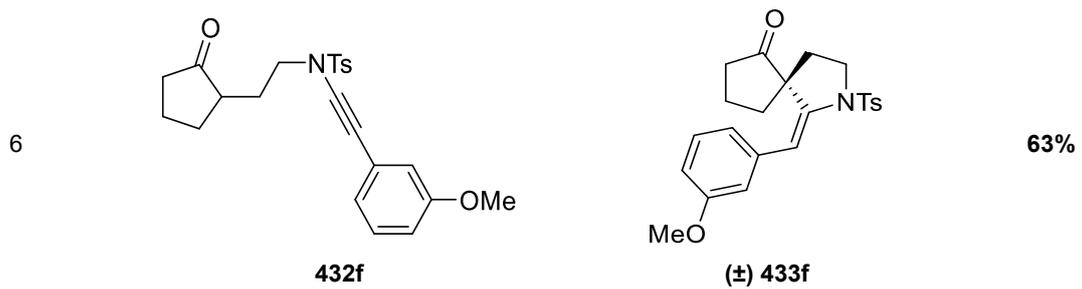
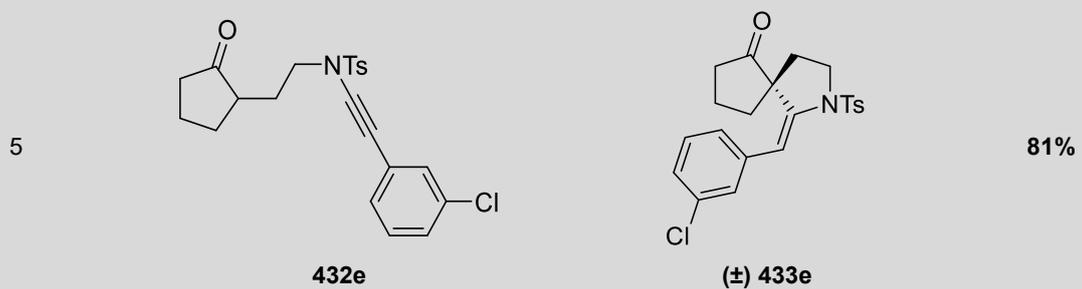
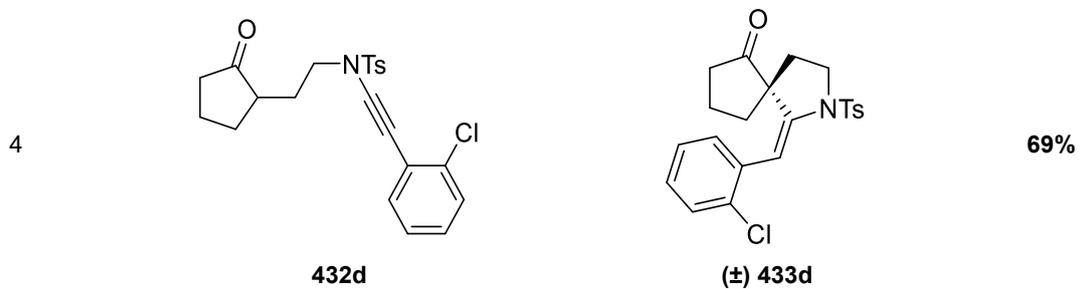
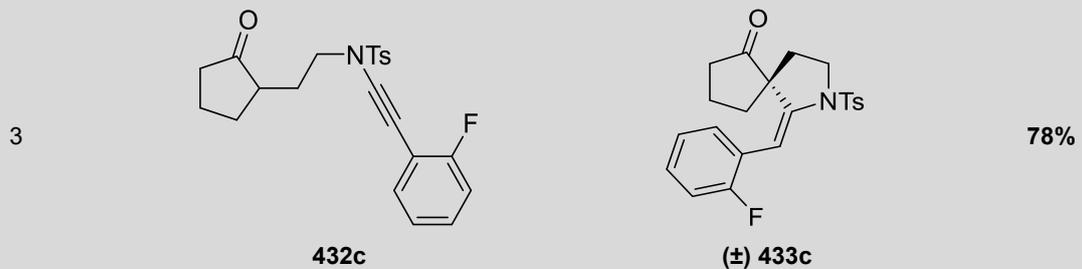
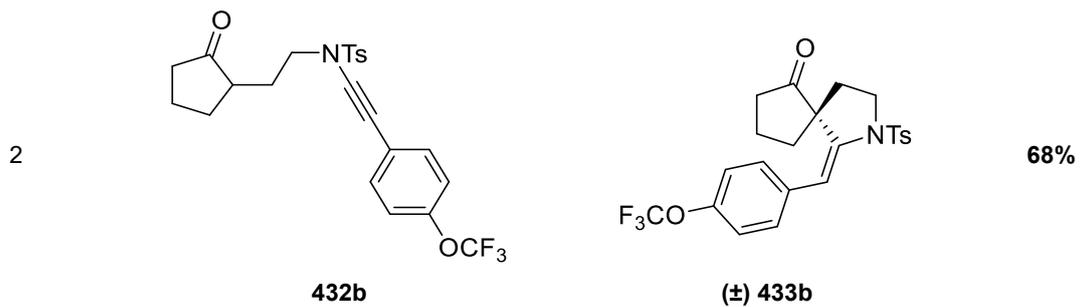
Nous avons ensuite procédé à la variation du substituant aromatique de l'énamide. Pour ce faire, de nouveaux spiro-énamides dérivant de cyclopentanone ont été préparés selon la méthode de spirocyclisation avec le Triton B précédemment décrite (cf. **Chapitre 2 – III.3.3. Conditions optimales de spirocyclisation de céto-ynamides en milieu basique**, page 127).

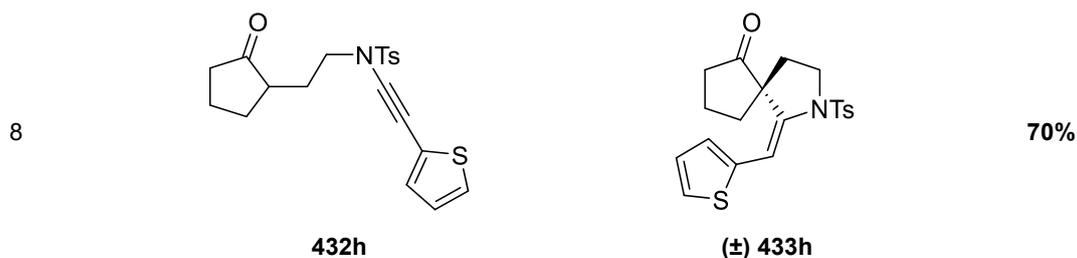
III.2.2.1. Synthèse des spiro-énamides substitués

Les nouveaux spiro-énamides substitués **433a-h** sont préparés au départ des céto-ynamides **432a-h** par spirocyclisation dans le THF en présence de Triton B à température ambiante. (**Tableau 25**).

Tableau 25. Synthèses des spiro-énamides issus de cyclopentanone

Entrée	Céto-ynamide	Spiro-énamide	Rendement
	 432a-h	 (±) 433a-h	
1	 432a	 (±) 433a	55%



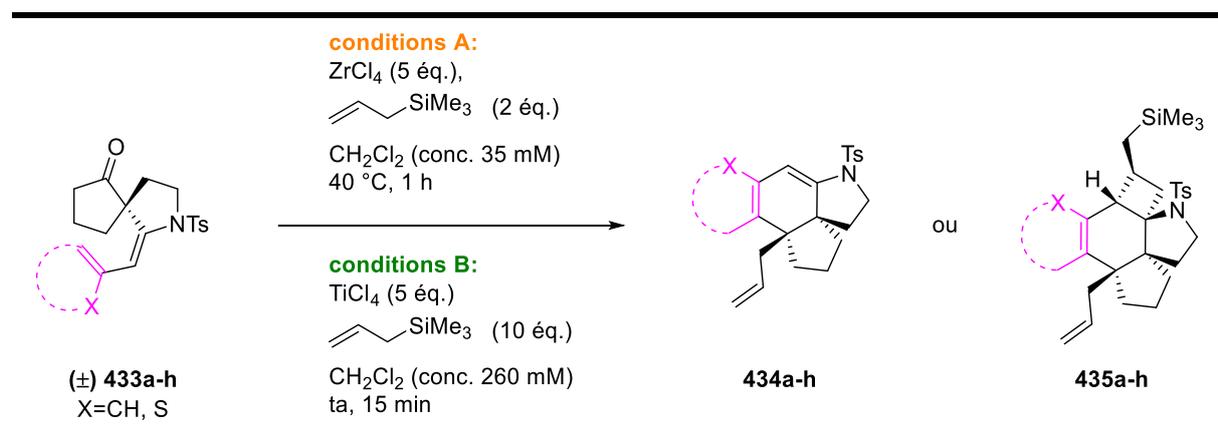


De manière générale, les adduits spirocycliques **433a-h** sont obtenus avec de bons rendements compris de 55 à 81% et comme précédemment avec une stéréochimie exclusivement *E* pour la double liaison de l'énamide tertiaire.

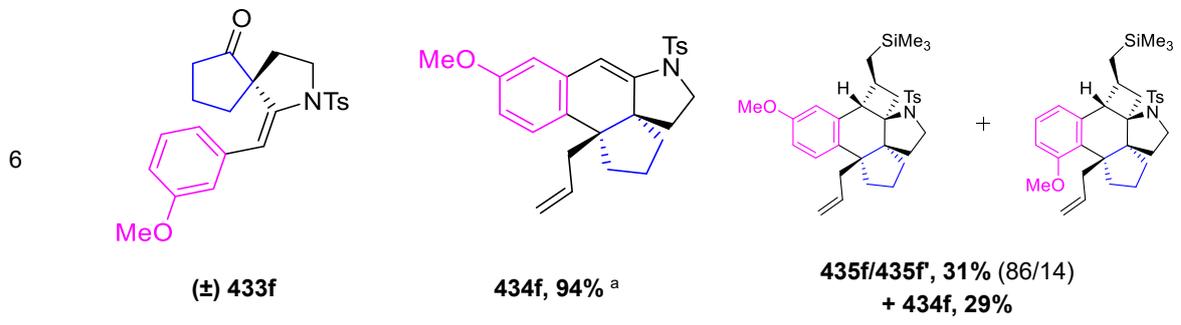
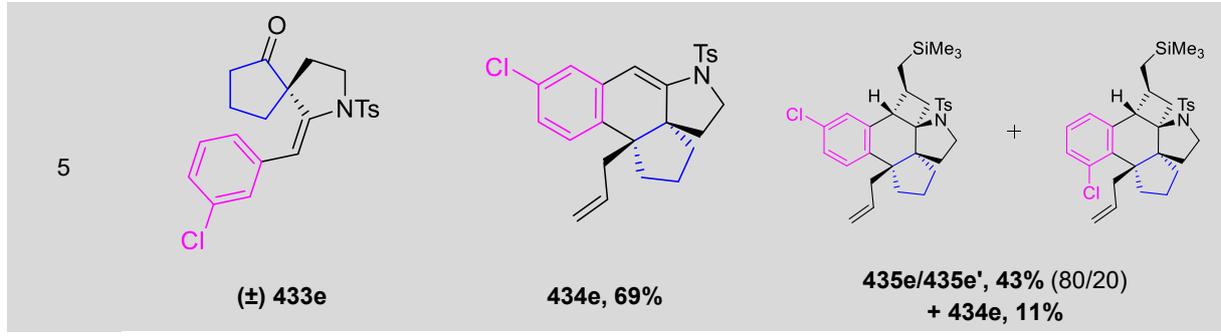
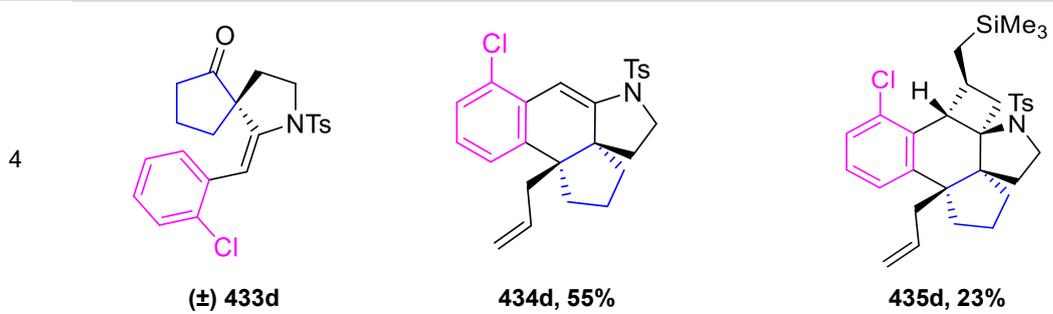
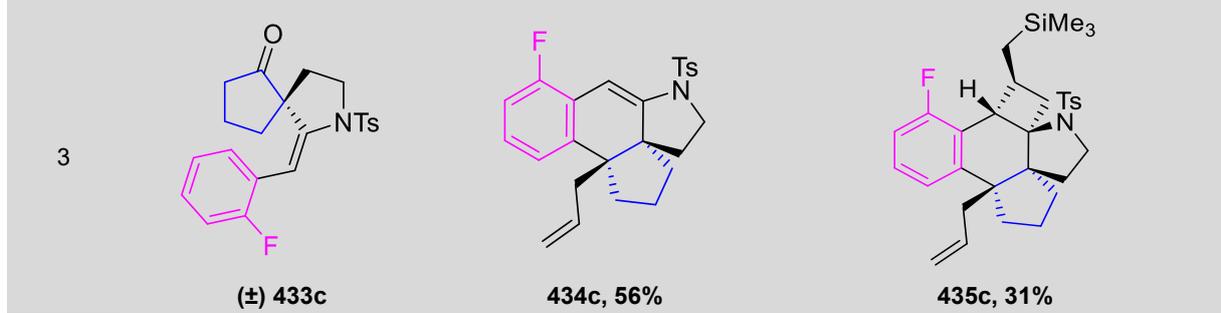
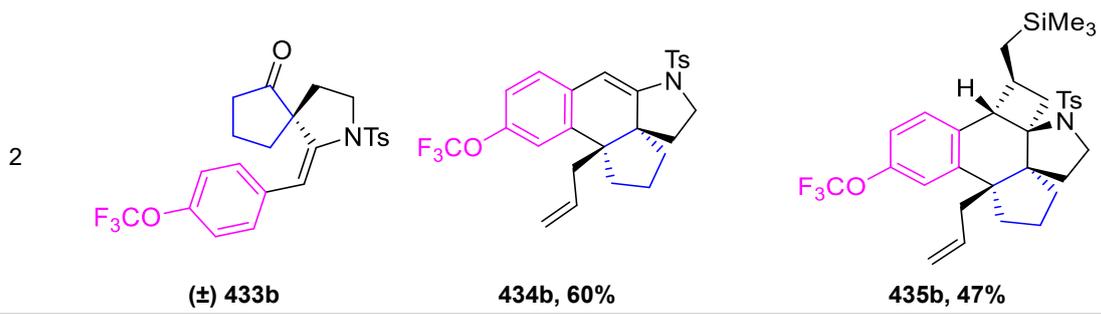
III.2.2.2. Cyclisation des spiro-énamides

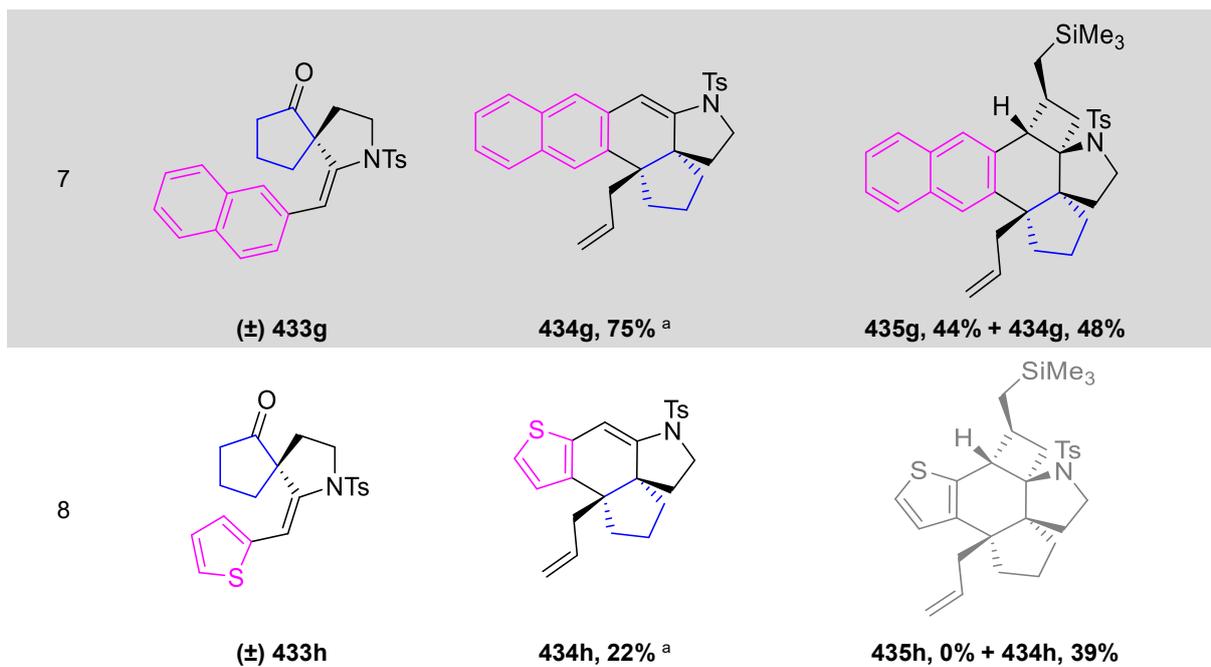
La réaction de cyclisation au départ de ces spiro-énamides substitués **433a-h** a ensuite été réalisée dans les conditions A (avec le $ZrCl_4$) et dans les conditions B (avec le $TiCl_4$) afin d'obtenir les tétracycles ou les pentacycles correspondants.

Tableau 26. Cyclisation des spiro-énamides avec $ZrCl_4$ et $TiCl_4$



Entrée	Spiro-énamide	Rendements	
		Conditions A - Tétracycle	Conditions B - Pentacycle
1			
	(±) 433a	434a, 51%	435a, 45%





^aLa réaction est réalisée à température ambiante en 15 minutes.

Pour des phényles substitués en position *para* ou *ortho*, la réaction de cyclisation dans les conditions A ou B conduit aux adduits tétracycliques **434a-d** avec des rendements modérés de 51 à 60% ou aux adduits pentacycliques **435a-d** avec des rendements plus faibles de 23 à 47% (**Tableau 26, entrées 1-4**).

Dans le cas où le substituant du phényle est en position *mé*ta, la réaction de cyclisation dans les conditions A mène à l'unique formation des adduits tétracycliques **434e,f** avec un parfait régio- et stéréocontrôle. Tandis qu'avec les conditions B, la réaction donne accès à un mélange d'adduits pentacycliques majoritaires **435e,f** et les régioisomères minoritaires **435e',f'** avec des rendements de 31 à 43% et accompagné des adduits tétracycliques **434e,f** dans des proportions de 11 à 29% (**Tableau 26, entrées 5, 6**).

Cette régiosélectivité observée peut être expliquée par l'encombrement stérique du substituant sur le groupement phényle, orientant ainsi majoritairement la réaction vers l'adduit tétracyclique **434e,f** le moins encombré stériquement. Cependant, dans le cas où la réaction de cyclisation est réalisée dans les conditions B, celle-ci ayant une cinétique rapide, le régiocontrôle ne peut s'effectuer de manière totale, et nous observons donc un mélange de régioisomères **435e,f** et **435e',f'**.

Pour le substituant 2-naphtyle, la cyclisation dans les conditions A conduit à un seul régioisomère possible **434g** avec un rendement de 75% et avec la création d'un nouveau centre stéréogénique de manière stéréospécifique. Avec les conditions B, un seul régioisomère **435g** est obtenu cette fois avec un rendement de 44% accompagné de l'adduit tétracyclique **434g** avec une plus grande proportion de 48% (**Tableau 26, entrée 7**).

Lorsque le groupement aromatique est le 2-thiophényle, la réaction mène à la formation de l'adduit tétracyclique **434h** et ce quelles que soient les conditions A (ZrCl₄) ou B (TiCl₄) employées avec de faibles rendements de 22 ou 39% respectivement (**Tableau 26, entrée 8**).

Dans le cas de substituants phényles halogénés (**433a-e**), les rendements globaux sont moins élevés que dans le cas du phényle non substitué, nous pouvons supposer que cela est dû au groupement électroattracteur halogéné présent sur le substituant aromatique. Tandis

qu'avec des groupements électrodonneurs (**433f,g**), de meilleurs rendements globaux sont observés pour cette réaction de cyclisation. Une explication quant à ce phénomène sera donnée dans la partie suivante (cf. **IV.1.2. Mécanisme supposé de cyclisation**, page 215).

De plus, dans le cas de substituants considérés comme électroniquement enrichis, la réaction de cyclisation dans les conditions A s'effectue à température ambiante en moins de 15 minutes, le chauffage n'étant pas nécessaire dans ce cas.

IV. ETUDE DU MECANISME DE LA CYCLISATION

La réaction de cyclisation développée dans ce chapitre, qu'elle conduise à l'adduit tétracyclique ou à l'adduit pentacyclique selon les conditions réactionnelles employées, s'effectue de façon totalement diastéréospécifique vis-à-vis du spiro-énamide **258a** de départ. Nous avons alors décidé de nous intéresser aux mécanismes réactionnels conduisant à l'adduit tétracyclique **428** et à l'adduit pentacyclique **429**.

IV.1. ÉTUDE MECANISTIQUE DE FORMATION DE L'ADDUIT TETRACYCLIQUE

IV.1.1. Travaux de la littérature

Les travaux de Wang *et coll.* ont démontré qu'il était possible de délocaliser la réactivité énamide **295** dans un groupement aryl conjugué à l'énamide.¹³⁴ L'énamide conjugué **301** à un groupement phényle est alors capable de s'ajouter sur un époxyde par une réaction d'arylation nucléophile assisté par l'énamide, puis une réaromatisation de l'intermédiaire **302** permet de régénérer l'énamide **303** (**Schéma 217**).

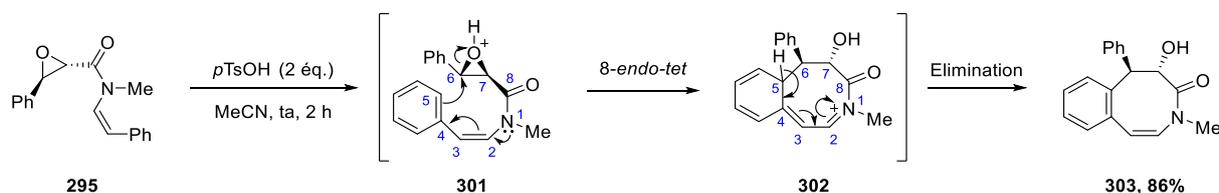


Schéma 217. Arylation nucléophile sur un époxyde assisté par l'énamide

IV.1.2. Mécanisme supposé de cyclisation

Basé sur les précédentes observations, nous pouvons alors envisager le mécanisme suivant pour la formation du tétracycle : l'activation de la cétone **436** en présence de l'acide de Lewis ($ZrCl_4$) permettrait l'addition de l'allyltriméthylsilane selon une réaction d'allylation de

Hosomi-Sakurai afin de générer un alcool homoallylique **437**.^{165,166} L'excès d'acide de Lewis permettrait ensuite d'activer l'alcool tertiaire **437** et de former le carbocation tertiaire **438** qui serait ensuite piégé par un nucléophile – *i.e.* l'aromatique spatialement proche effectuerait une arylation nucléophile assistée par l'énamide, sur le carbocation – afin de créer le nouveau cycle à six chaînons **439**. Puis, une réaromatisation du cycle aryle permettrait de reformer l'énamide et ainsi de générer l'adduit tétracyclique **426** (**Schéma 218**)

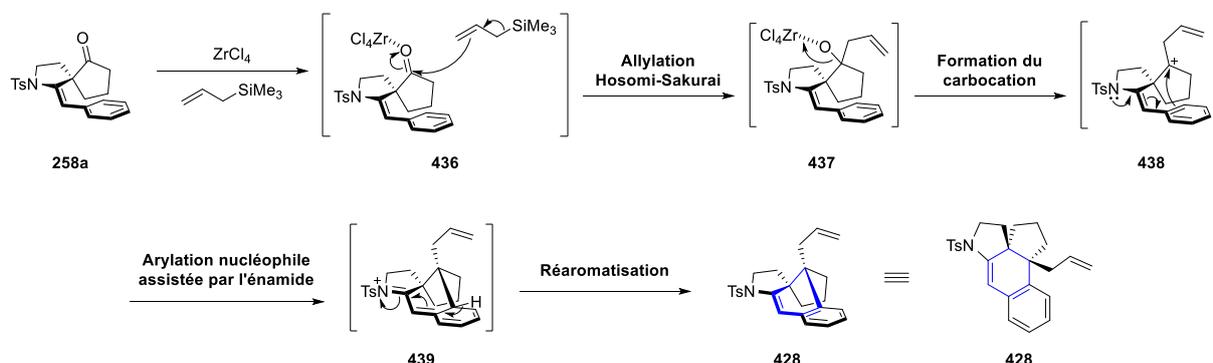


Schéma 218. Mécanisme supposé de la formation de l'adduit tétracyclique **428**

De plus, l'analyse par diffraction des rayons X du dérivé **428** nous a permis d'identifier de manière certaine la configuration relative des centres asymétriques de la molécule (**Figure 30**).

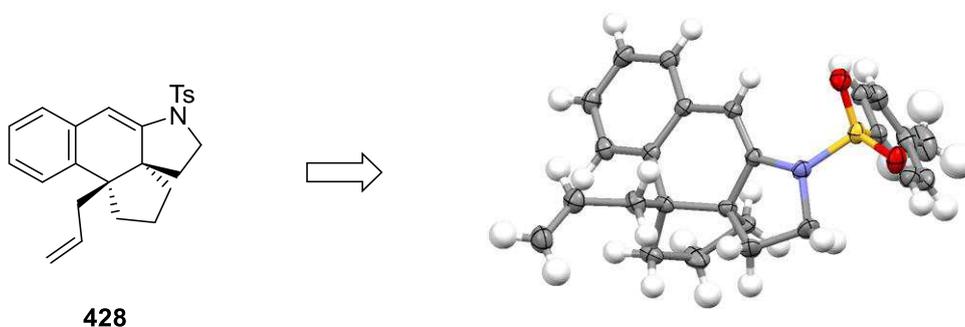


Figure 30. Structure RX de l'adduit tétracyclique **428**

La conformation spatiale du dérivé spiranique **438** permet ainsi d'expliquer la diastéréosélectivité observée au cours de la réaction de cyclisation. En effet, les deux cycles à 5 chaînons du composé spirocyclique étant dans des plans perpendiculaires l'un à l'autre, et l'énamide étant plan, l'addition nucléophile du groupement aryle ne peut avoir lieu que sur une seule face du carbocation conduisant ainsi à la création du centre quaternaire spécifiquement en fonction du centre spiranique (cf. **Schéma 218**, intermédiaire **438**).

¹⁶⁵ Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295.

¹⁶⁶ Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673.

Selon ce mécanisme plausible, nous pouvons alors donner une explication quant aux rendements observés selon les substituants du groupement phényle : les substituants électroattracteurs (GEA) conduisent à de plus faibles rendements tandis que des substituants électrodonneurs (GED) donnent de meilleurs rendements. En effet, si l'on considère l'étape d'arylation nucléophile sur le carbocation, plus le groupement aryle sera enrichi en électrons plus la réaction d'addition sera favorisée tandis que si le groupement aryle est appauvri en électrons cela ne pourra être que défavorable à une addition nucléophile sur le carbocation (**Figure 31**).

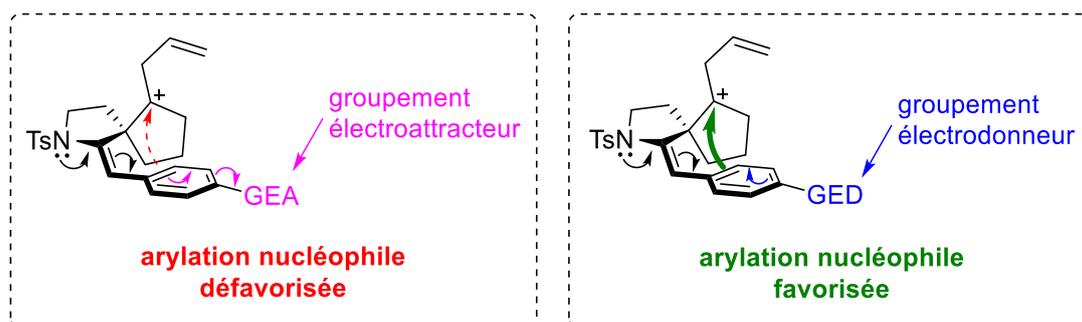


Figure 31. Arylation nucléophile vis-à-vis de groupements électroattracteurs ou -donneurs

De plus, la réaction de cyclisation réalisée au départ du dérivé spiranique **440** dont la fonction énamide a été réduite (cf. **Chapitre 1 – III.2. Réduction de l'énamide**, page 106), ne permet pas d'obtenir l'adduit **441** (**Schéma 219**). L'énamide étant nécessaire à l'obtention du pentacycle, il est normal dans ce cas de ne pas l'observer. Ces résultats prouvent ainsi que l'énamide est bien nécessaire afin de réaliser l'étape d'arylation nucléophile.

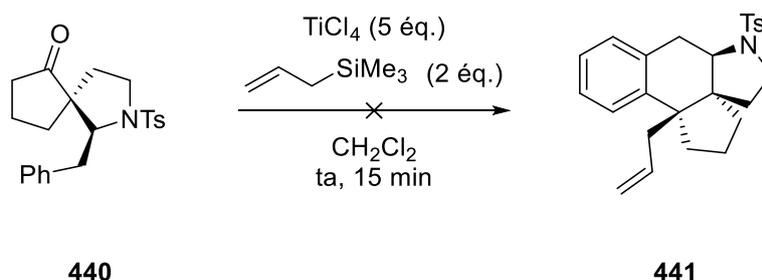


Schéma 219. Tentative de cyclisation à partir du dérivé spiranique **440**

IV.2. ÉTUDE MECANISTIQUE DE FORMATION DE L'ADDUIT PENTACYCLIQUE

IV.2.1. Travaux de la littérature

Les travaux de Vincent *et coll.* montrent qu'un énamide **442** de type indole peut réagir avec l'allyltriméthylsilane en présence d'une acide de Lewis (FeCl_3) et donner le composé de

bis-allylation **443** avec un faible rendement de 18% mais accompagné d'un composé **444** avec un meilleur rendement de 34% présentant un cyclobutane probablement formé par réaction de l'énamide sur l'allylsilane (**Schéma 220**).¹⁶⁷

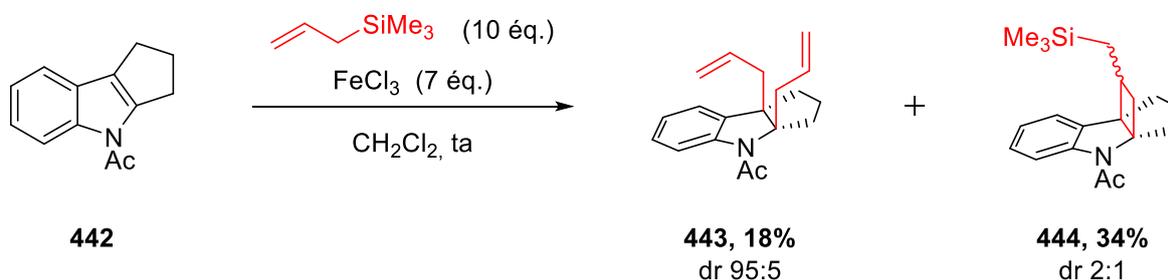


Schéma 220. Alkylation de *N*-acylindoles et formation de cyclobutane

IV.2.2. Mécanisme supposé de polycyclisation

La formation de l'adduit pentacyclique **429** s'effectue avec la création de quatre nouveaux centres asymétriques de façon totalement diastéréosélective à partir du dérivé spirocyclique **258a**.

De plus, lorsque l'adduit tétracyclique **428** est placé dans les conditions réactionnelles B (*i.e.* en présence de 5 équivalents de TiCl_4 et 10 équivalents d'allyltriméthylsilane), celui-ci ne réagit pas pour conduire à l'adduit pentacyclique **429** (**Schéma 221**), nous pouvons donc en déduire que le mécanisme réactionnel de formation du cyclobutane **429** n'a pas lieu par réaction de l'énamide tertiaire **428** avec l'allylsilane, mais suit plutôt une autre voie mécanistique.

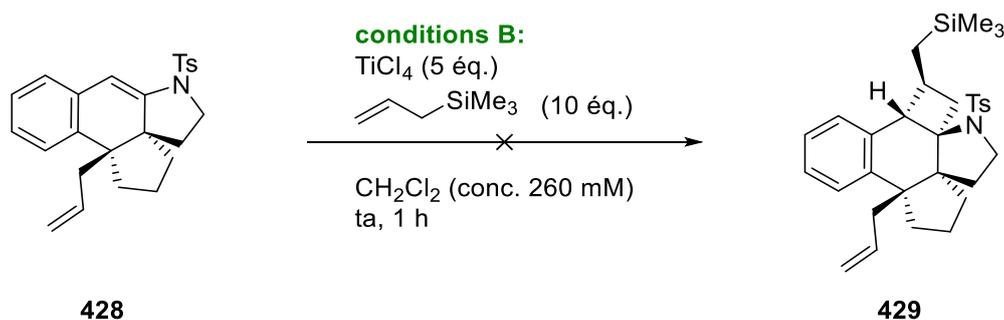


Schéma 221. Tentative de formation du pentacycle **428** à partir du tétracycle **429**

Nous nous sommes alors interrogés sur le mécanisme réactionnel conduisant à la formation régio- et diastéréosélective de cet adduit pentacyclique **429**.

¹⁶⁷ Wu, J.; Nandi, R. K.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1845-1848.

Il est ainsi raisonnable de penser que le mécanisme s'initie suivant la même séquence réactionnelle que pour la formation de l'adduit tétracyclique **428**. C'est-à-dire, une activation de la cétone **258a** par l'acide de Lewis (TiCl_4) permettrait la réaction d'allylation de Hosomi-Sakurai, puis l'arylation nucléophile assistée par l'énamide **438** conduirait à un intermédiaire iminium **439** qui évoluerait de manière différente cette fois afin de conduire au cyclobutane **429**.

Basé sur la réactivité observée dans les travaux de Vincent *et coll.*,¹⁶⁷ l'iminium **439** pourrait être piégé par l'allyltriméthylsilane présent en excès dans le milieu réactionnel formant un carbocation **445** stabilisé par l'effet β du silicium. Nous pourrions également considérer la chélation du silicium à un des atomes d'oxygène du groupement tosylé afin d'expliquer la stéréochimie du composé final **429**. Puis, la réaromatisation du cycle aryle conduirait à une addition sur ce carbocation, formant ainsi un cyclobutane et conduisant de ce fait au dérivé pentacyclique **429** (Schéma 222).

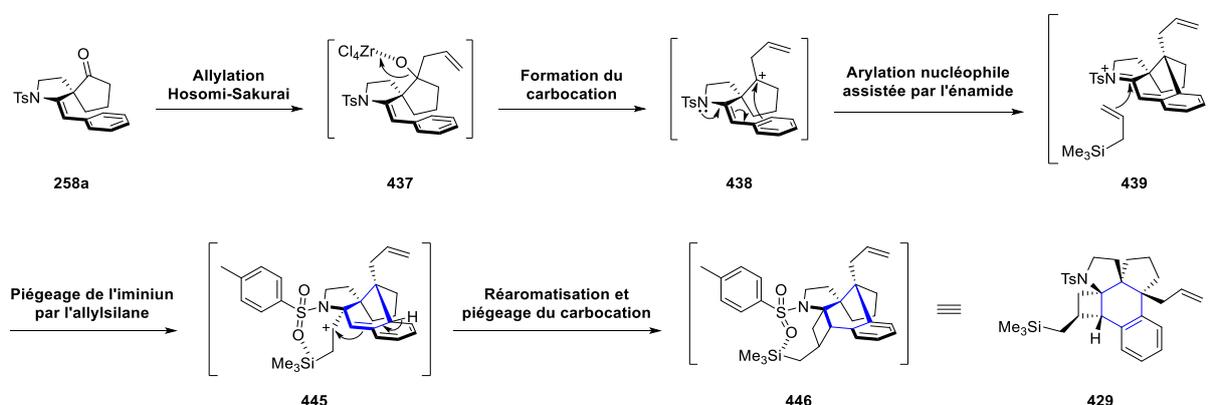


Schéma 222. Mécanisme supposé de la formation de l'adduit pentacyclique **429**

IV.3. DETERMINATION DE LA STEREOCHIMIE DES CENTRES ASYMETRIQUES DE L'ADDUIT PENTACYCLIQUE

Des analyses RMN en deux dimensions de type NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) nous ont permis d'étudier la proximité spatiale des protons de notre molécule **429**. Il nous a alors été possible de déterminer pas à pas la stéréochimie des centres asymétriques.

Le signal RMN du proton H_a est donné à un déplacement chimique de 3,37 ppm, dans une région du spectre RMN suffisamment dégagé, nous permettant ainsi une bonne interprétation de l'analyse NOESY (Figure 32).

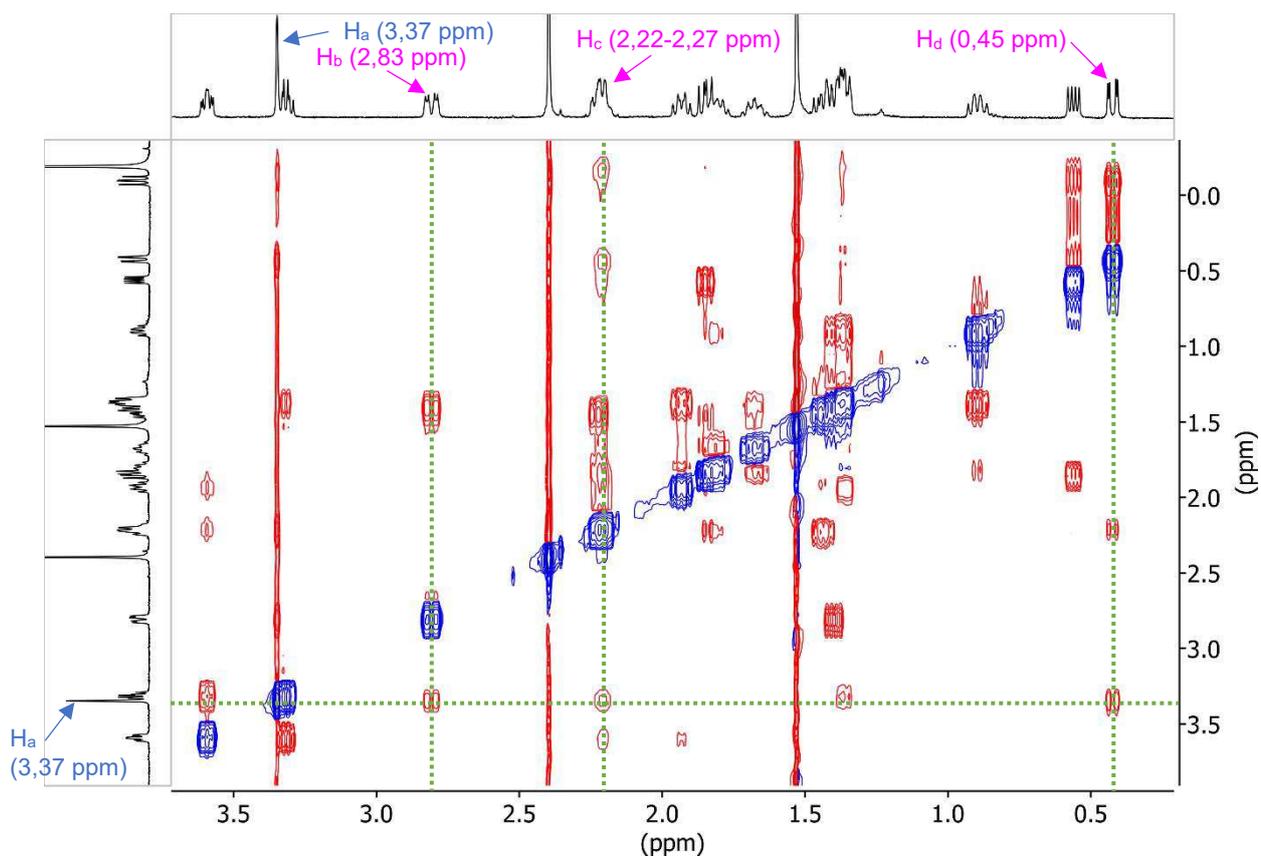


Figure 32. Spectre partiel RMN 2D NOESY du composé **429**

D'après les analyses NOESY, nous obtenons ainsi plusieurs corrélations du proton H_a avec les protons H_b , H_c et H_d . D'autres corrélations existent aussi entre le proton H_a et des protons aromatiques mais ne sont pas ici utiles à la détermination des centres stéréogéniques. Ainsi, la corrélation entre H_a et H_b nous indique que ces deux protons sont du même côté du plan défini par le cycle à 6 membres auquel ils sont liés (**Figure 33**). Par conséquent, le proton H_a et le groupement allyle sont en relation *cis*.

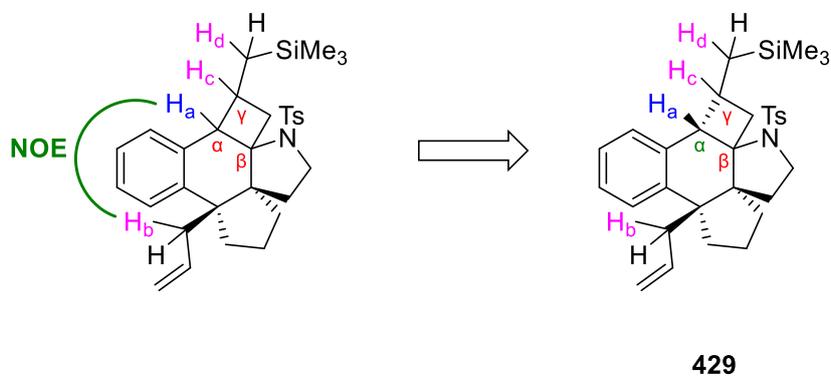


Figure 33. Détermination de la stéréochimie du carbone α

De plus, la jonction de cycle entre le cyclohexane et le cyclobutane ne peut être que *cis* pour des raisons de torsion de cycle. Une jonction de cycle *trans* entrainerait en effet une trop grande distorsion du cycle. Nous avons de ce fait pu déterminer la stéréochimie du carbone β (**Figure 34**).

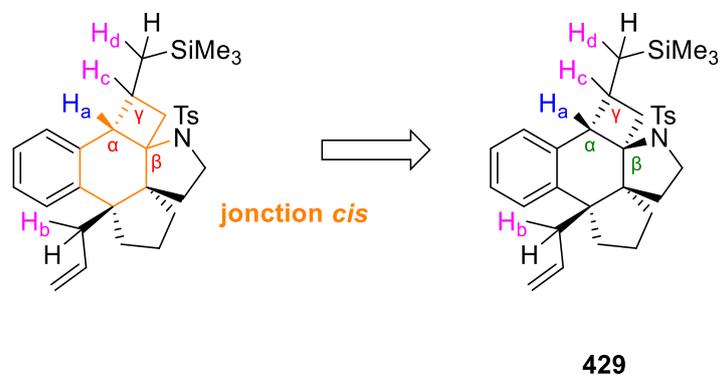


Figure 34. Détermination de la stéréochimie du carbone β

Par ailleurs, les analyses NOESY nous indiquent qu'il y a des corrélations spatiales entre les protons H_a et H_c et H_a et H_d . Cependant, cela ne nous permet pas de confirmer avec exactitude la géométrie du carbone γ (**Figure 35**).

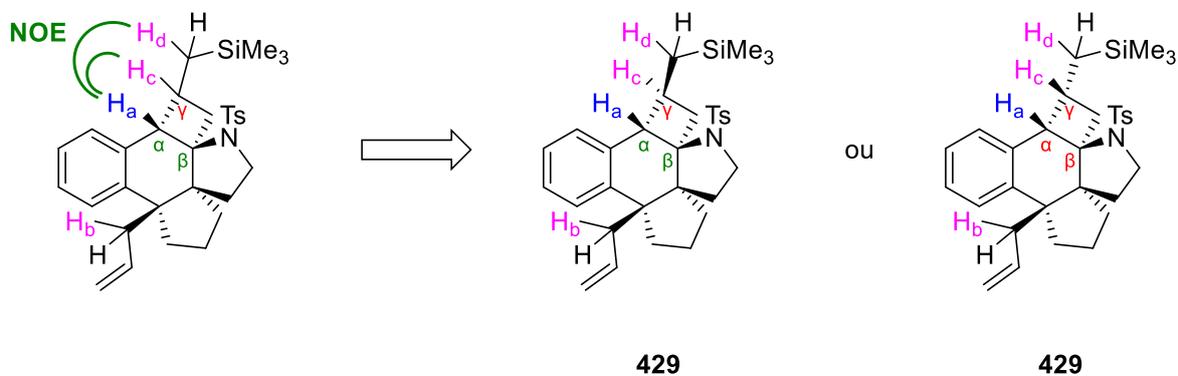


Figure 35. Corrélations spatiales entre H_a et H_c , H_a et H_d

Toutefois, le signal du proton H_a observé en RMN 1D est donné sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage de 1,2 Hz (**Figure 36**).

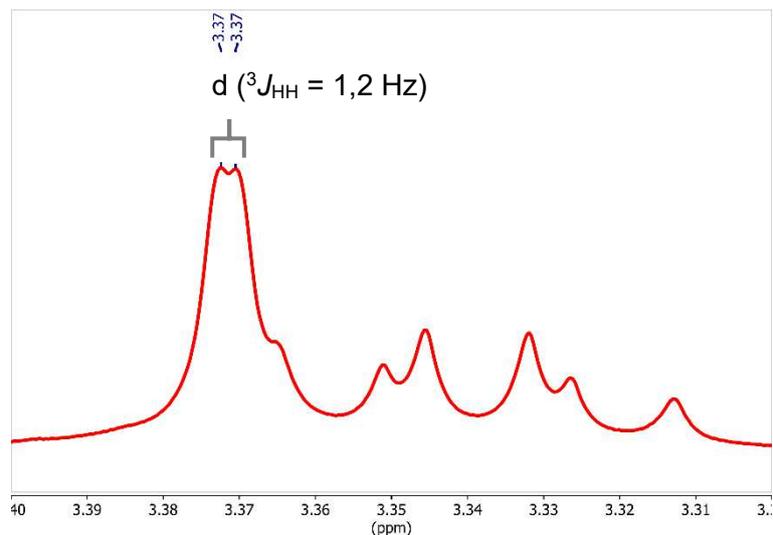


Figure 36. Signal RMN du proton H_a du composé **429**

L'équation de Karplus décrivant la corrélation entre une constante de couplage ${}^3J_{HH}$ et l'angle dièdre Φ entre les deux protons vicinaux est définie de la manière suivante (**Équation 3**), avec A, B, C étant des paramètres empiriques dont la valeur dépend des atomes et des substituants impliqués :

Équation 3. Relation de Karplus

$${}^3J_{HH} = C \cdot \cos\phi + B \cdot \cos 2\phi + A$$

Selon cette équation, si l'angle dièdre Φ entre les deux protons vicinaux est proche de 90° alors la constante de couplage ${}^3J_{HH}$ sera très faible tandis que si l'angle dièdre est proche de 0° (ou 180°), la constante de couplage sera bien plus grande (**Figure 37**).

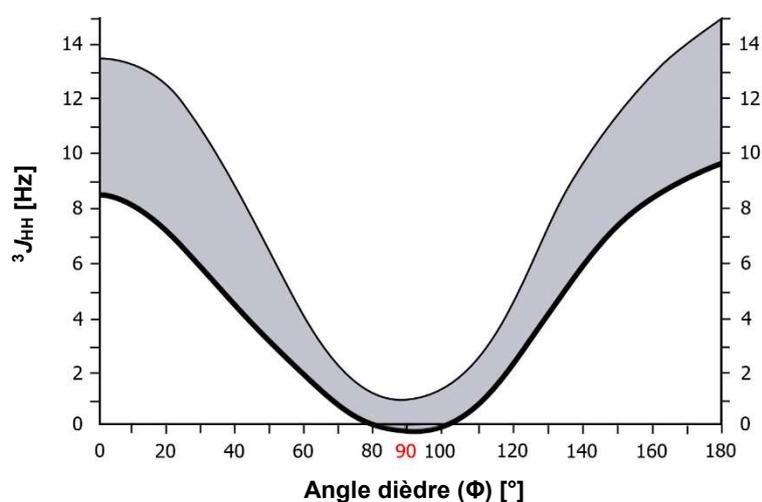


Figure 37. Représentation graphique de l'équation de Karplus

Ainsi, pour notre molécule, la constante de couplage du signal H_a étant très faible, avec une valeur de 1,2 Hz, nous pouvons ainsi supposer que l'angle dièdre entre H_a et H_c est proche de 90° et cela implique donc qu'il serait dans une relation *trans* (**Figure 38**).

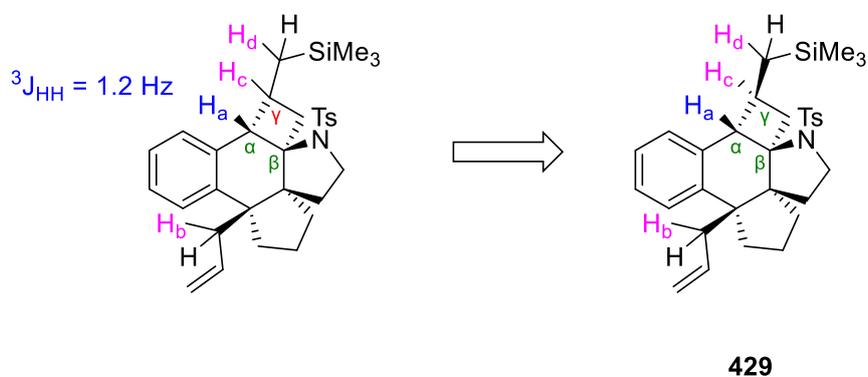


Figure 38. Détermination de la stéréochimie du carbone γ

Nous avons ainsi pu déterminer la stéréochimie de carbone γ et de ce fait, nous connaissons toutes les configurations relatives des carbones asymétriques de l'adduit pentacyclique **427** (**Figure 39**).

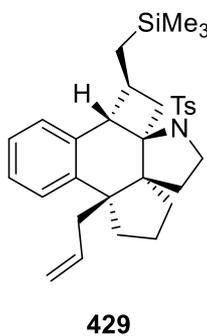


Figure 39. Configurations relatives de l'adduit pentacyclique **429**

Conclusion

■ Réactions en cascades assistées par un énamide tertiaire

L'étude de la réactivité de céto-spiro-énamides en présence d'acide de Lewis et d'un nucléophile, nous a permis de développer deux nouvelles réactions en cascade pour l'obtention de polycycles azotés.

Cette réaction domino assistée par l'énamide tertiaire conduit à la formation de tétracycles ou pentacycles azotés selon les conditions réactionnelles. Ainsi en présence de $ZrCl_4$ en milieu dilué, la réaction domino permet d'obtenir un tétracycle de façon diastéréosélective. Tandis qu'avec le $TiCl_4$ en milieu concentré, le pentacycle est obtenu à partir du spiro-énamide avec un excellent régio- et diastérocontrôle (**Schéma 223**).

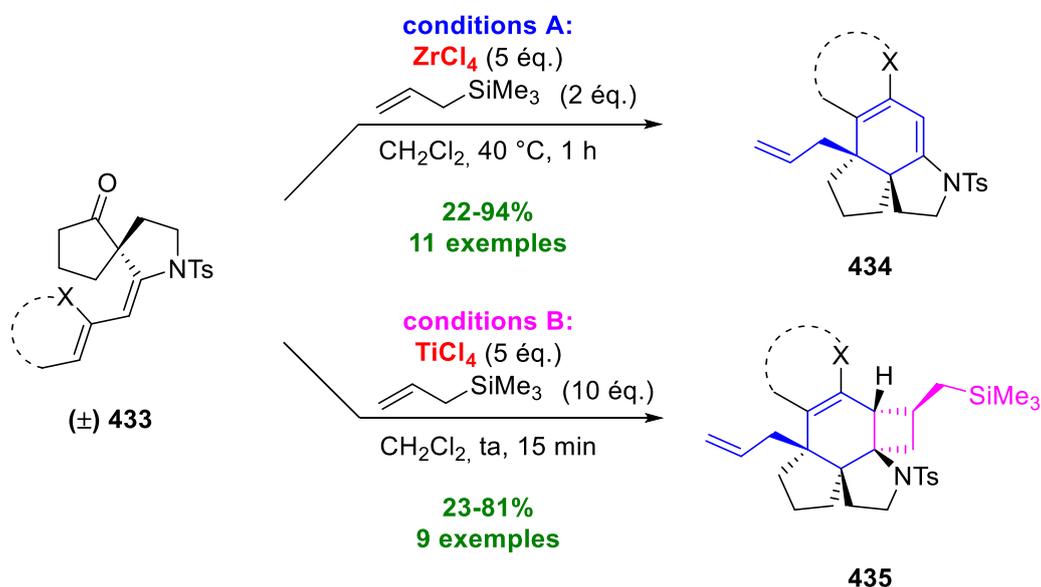


Schéma 223. Réactions domino à partir du spiro-énamide

Perspectives

■ Réactivité de spiro-énamide conjugués

La réaction domino précédemment développée dans ce chapitre pourrait être appliquée au départ de céto-spiro-énamides conjugués à un fragment vinyl-aryle afin de conduire à la formation de cycles plus grand, à 8 membres (**Schéma 224**).

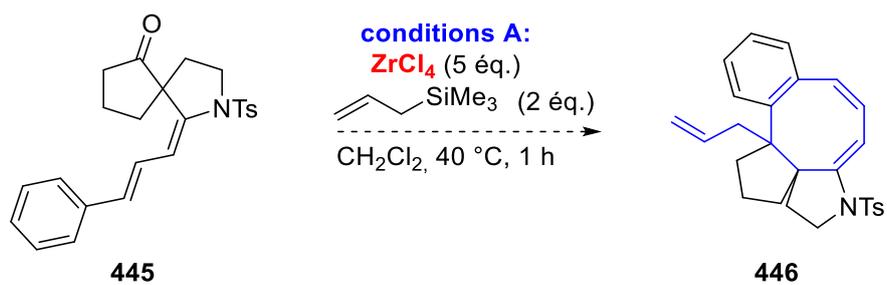


Schéma 224. Réaction domino au départ d'énamide conjugué

Conclusion générale

Ce travail de thèse porte sur trois chapitres au cours desquels nous avons étudié différentes méthodes de spirocyclisation et réactivité ultérieure de ces dérivés spirocycliques.

■ Développement d'une réaction de spirocyclisation *via* des céto-ynamides activés

Dans ce premier chapitre, nous avons initialement étudié la réactivité d'énoxysilanes **116** issus de céto-sulfonylynamides vis-à-vis d'une catalyse à l'argent. Il a alors été possible d'obtenir des dérivés spiraniques **214** lorsque le fragment ynamide n'était pas substitué. Mais dès lors que nous introduisons un substituant sur l'ynamide, les rendements en dérivés spirocycliques diminuent fortement (**Schéma 225**).

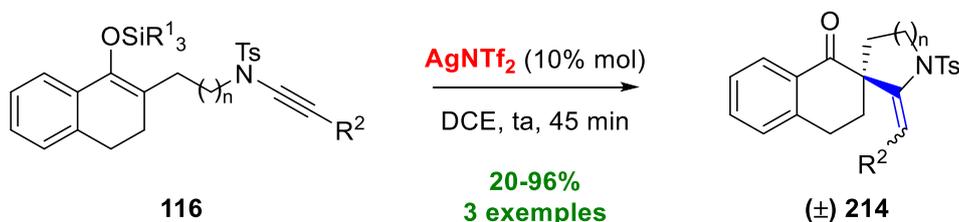


Schéma 225. Cycloisomérisation catalysée à l'argent

Nos efforts pour obtenir des dérivés spiraniques fonctionnalisés au départ des énoxysilanes ayant échoués, nous nous sommes alors orientés vers une autre approche au départ des céto-sulfonylynamides.

L'étude de la réactivité de céto-sulfonylynamides activés (aussi appelés "ynamides push-pull") a alors été réalisée. La découverte fortuite de la réaction de spirocyclisation directe au départ de céto-sulfonamide et de bromoalcyne *via* des céto-ynamides activés nous a permis de développer une première méthode d'accès aux dérivés spirocycliques.

La taille de la cycloalcanone et sa nature ont été variées et divers substituants électroattracteurs sur le fragment ynamides ont été envisagés. La réaction de spirocyclisation monotope au départ des céto-sulfonamides **433** conduit à l'obtention des dérivés spirocycliques **434** avec de bons rendements et une bonne sélectivité *E* vis-à-vis de la géométrie de l'énamide. (**Schéma 226**)

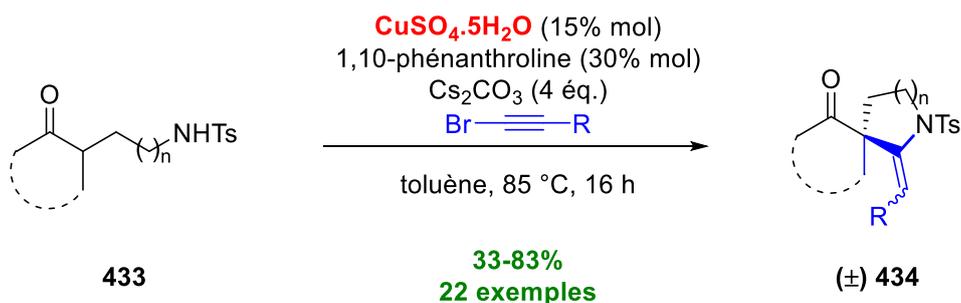


Schéma 226. Spirocyclisation monotope cuprocatalysée

Dans le cas de substituants électroattracteur R=ester, les spiro-énamides **434** sont obtenus sous la forme d'un mélange d'énamide de configurations *E* et *Z*, l'isomère *E* étant majoritaire.

Toutefois, nous avons été en mesure de convertir le mélange *E/Z* de spiro-énamides **146**, **157c** en isomère *E* exclusivement par un traitement en présence d'une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique et cela de manière quantitative (**Schéma 227**).

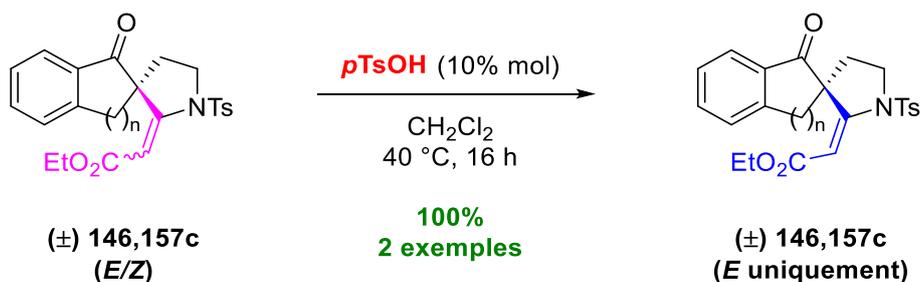


Schéma 227. Isomérisation du spiro-énamide en conditions acides

Des calculs théoriques DFT nous ont ensuite mené à considérer la faisabilité de la réaction de spirocyclisation sans catalyse au cuivre mais seulement en milieu basique. En effet, la réaction de spirocyclisation peut être réalisée par le seul emploi de carbonate de césium au départ du céto-sulfonamide **149c** et du bromoalcyne et conduit à des dérivés spirocycliques **435** avec de meilleurs rendements (**Schéma 228**).

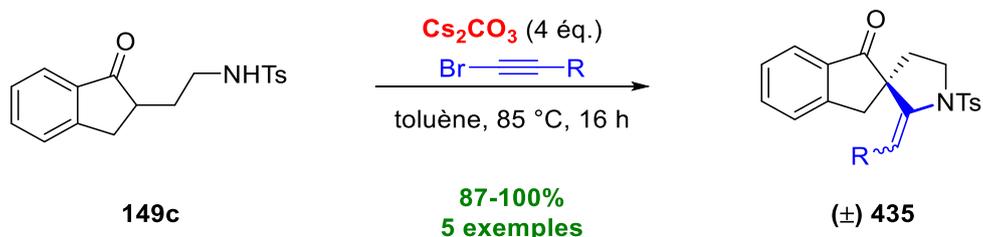


Schéma 228. Spirocyclisation en conditions basiques

Nous avons également tiré avantage du fait que cette réaction de spirocyclisation puisse être effectuée au départ de structures indolones pour l'appliquer à la synthèse d'une sous-structure **207** de l'Élacomine, produit naturel d'intérêt biologique (**Schéma 229**).

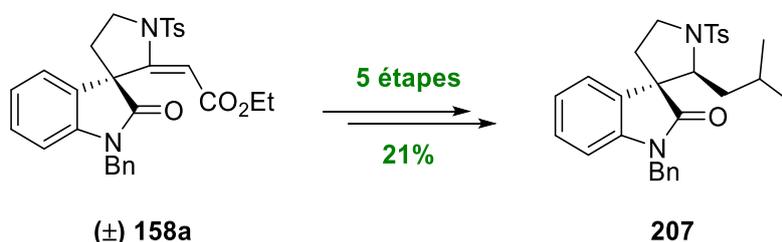


Schéma 229. Synthèse d'une sous-structure de l'Élacomine

■ Etude de la spirocyclisation de céto-ynamides

Dans le but de développer une méthode de spirocyclisation plus versatile, étendue à d'autres substrats, nous avons étudié la réactivité de céto-ynamides en milieu basique au cours de ce second chapitre.

Une seconde méthode de spirocyclisation a ainsi pu être développée par réaction du céto-sulfonylynamide **287** en présence de Triton B. Cette spirocyclisation a l'avantage de pouvoir s'effectuer sans précautions particulières et tolère de nombreux substituants aryles R sur le fragment ynamide ainsi que diverses mono-cycloalcanones afin de générer les spirocycles **288** (**Schéma 230**).

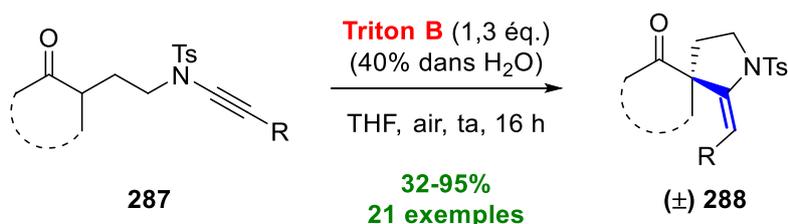


Schéma 230. Spirocyclisation de céto-ynamides avec le Triton B

La réaction de spirocyclisation s'effectue avec un très bon stéréocontrôle au niveau de la géométrie de l'énamide et avec de bons rendements.

Dans un second temps, nous avons également étudiée cette réaction de spirocyclisation au départ de céto-ynamides activés **145** en milieu dispersé aqueux. L'utilisation d'un surfactant ionique CTAB et de soude nous a permis de réaliser la spirocyclisation du céto-ynamide **145** ainsi que la saponification du dérivé spiro-ester **286** en milieu micellaires aqueux (**Schéma 231**).

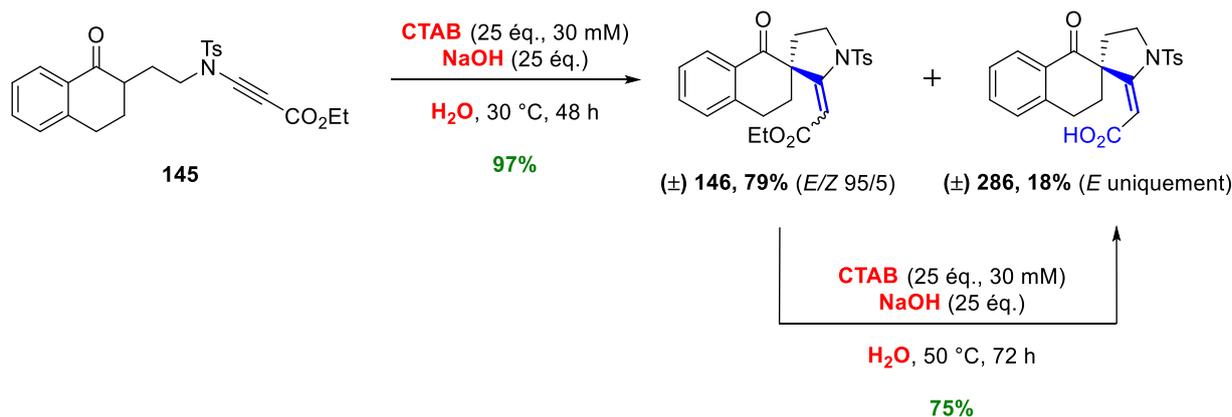


Schéma 231. Spirocyclisation de céto-ynamide en milieu dispersé aqueux et saponification

L'étude physico-chimique préliminaire du milieu micellaire avec le céto-ynamide par DLS et cryo-MET a également été réalisée, mais ne nous permet pas pour l'instant de comprendre pleinement la dynamique réactionnelle du céto-ynamide avec le milieu micellaire aqueux. Toutefois, nous sommes en présence de deux populations de micelles, l'une de 5 nm de diamètre sans le substrat, et l'autre de 20 nm de diamètre qui reflète l'encapsulation du substrat.

■ Réactions en cascade assistées par des énamides tertiaires

Ce troisième chapitre a été consacré à l'étude de la réactivité des spiro-énamides tertiaires précédemment obtenus par spirocyclisation, dans le but d'obtenir des systèmes moléculaires plus complexes et fonctionnalisés.

En présence d'acides de Lewis et d'allyltriméthylsilane, les spiro-énamides substitués **428** par un groupement aryle sont capables d'évoluer vers des systèmes moléculaires polycycliques **429**, **430** soit par des réactions domino d'allylation de Hosomi-Sakurai / arylation nucléophile soit par des réactions domino d'allylation de Hosomi-Sakurai / arylation nucléophile suivi d'une cycloaddition [2+2] formelle (**Schéma 232**).

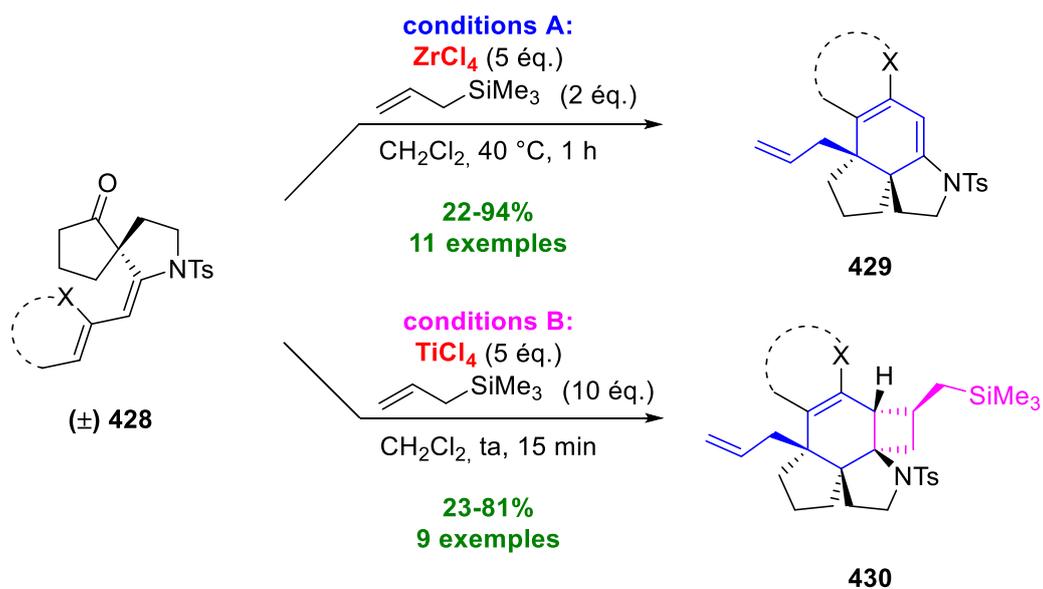


Schéma 232. Réactions domino à partir du spiro-énamide

Cette réactivité d'énamides tertiaires au départ des spiro-énamides **428** se révèle chimiosélective pour la formation de l'adduit tétracyclique **429** avec l'utilisation de ZrCl₄ tandis qu'avec le TiCl₄, la réaction s'oriente vers la formation de l'adduit pentacyclique **430** et cela avec un très fort diastéréocontrôle.

Communications et présentations

COMMUNICATIONS ORALES

Spirocyclisation de céto-ynamides : vers la synthèse d'azacycles

Frédéric BELTRAN, Indira FABRE, Ilaria CIOFINI, Laurence MIESCH

Journées Scientifiques 2017 de l'UMR – 2-3 November 2017 – Strasbourg, France

Spirocyclization from keto-ynamides: toward the synthesis of azacycles

Frédéric BELTRAN, Indira FABRE, Ilaria CIOFINI, Laurence MIESCH

Journée Des Doctorants en Chimie 2017 – 10 November 2017 – Strasbourg, France

PRÉSENTATIONS DE POSTERS

Silver Catalyzed 7-exo-dig cyclization of Silylenoether-ynesulfonamide

Clément F. HEINRICH, Frédéric BELTRAN, Indira FABRE, Laurence MIESCH

36th REGIO-Symposium on Organic and Bioorganic Chemistry – 29-31 August 2016 – Mittelwihr, Alsace, France

Direct Spirocyclization from Keto-Sulfonamides: An Approach to Azaspiro Compounds

Frédéric BELTRAN, Indira FABRE, Ilaria CIOFINI, Laurence MIESCH

Journées Scientifiques 2017 de l'UMR – 2-3 November 2017 – Strasbourg, France

Direct Spirocyclization from Keto-Sulfonamides: An Approach to Azaspiro Compounds

Frédéric BELTRAN, Indira FABRE, Ilaria CIOFINI, Laurence MIESCH

54th International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 2018) – 4-6 July 2018 – Strasbourg, France

PUBLICATIONS

Direct Spirocyclization from Keto-sulfonamides: An Approach to Azaspiro Compounds

Frédéric Beltran, Indira Fabre, Ilaria Ciofini, Laurence Miesch – *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5042-5045.

A 2',2'-disulfide-bridged dinucleotide conformationally locks RNA hairpins

Florian Gauthier, Frédéric Beltran, Annabelle Biscans, Françoise Debart, Christelle Dupouy, Jean-Jacques Vasseur. – *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3181-3188.

Experimental part

GENERAL REMARKS

Reagents and solvents

When dry reaction conditions were needed the reactions were performed in flamed glassware under an Argon atmosphere.

Commercial reagents and solvents were distilled, wherever possible, prior to use:

- dichloromethane, tetrahydrofuran and diethyl ether were purified using a Dry Solvent Station GT S100.
- toluene was distilled at atmospheric pressure and stored on molecular sieve (4 Å).
- *N,N*-dimethylformamide was dried with Na₂SO₄ overnight and then distilled under reduced pressure (63 °C, 40 mbar) and stored on molecular sieves (4 Å) away from light.
- acetonitrile, acetone, ethanol and methanol were used on its own (solvents available from *Sigma Aldrich*, purity ≥ 99.9%).
- triethylamine was distilled and stored on KOH pellets.

Commercially available *n*-butyllithium was indicated to be 1.6 M solution in hexanes and dosed with before use with diphenylacetic acid in dried tetrahydrofuran. Commercially available TBAF (1 M in THF) and Triton B (40 wt. % in H₂O) were purchased from Sigma-Aldrich and used as received.

Chromatography

Thin layer chromatography (TLC) was performed using TLC Silica gel 60 F₂₅₄ aluminum plates. These ones were read under UV light and revealed either by sulfuric vanillin, or by a KMnO₄ solution, or by a mixture of phosphomolybdic acid-cerium sulfate; followed by a heating using a heat gun.

Merck Geduran® 40-63 µm silica gel was used for column chromatography. The deactivation of silica by triethylamine was performed as follows: silica was first conditioned with 1% of triethylamine in petroleum ether and the column was conditioned as usually. Five drops of triethylamine were added for 100 mL of eluent.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

NMR spectra were recorded by the "Service Commun de RMN" of the "Institut de Chimie de Strasbourg" using a Bruker AV-300 or AV-400 or AV-500 spectrometer with the solvent

residual peak as internal standard.¹⁶⁸ Splitting patterns were reported as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qu, quintet; sex, sextet; m, multiplet and br, broad singlet.

Infrared spectroscopy

Infrared spectra were recorded on a Bruker Alpha spectrophotometer and reported in frequency of absorption.

Melting Point

Melting points were recorded with a SMP3 Stuart Scientific microscope in open capillary tubes and are uncorrected.

High resolution mass spectrometry (HRMS)

High resolution mass spectrometry (HRMS) data were recorded by the "Service Commun de Spectrométrie de Masse" of the "Institut de Chimie de Strasbourg" on a microTOF spectrometer equipped with an orthogonal electrospray (ESI) interface.

X-Ray Diffraction measurement

X-ray structures were recorded by the "Service Commun de rayons X" of the "Institut de Chimie de Strasbourg" using a KappaCCD diffractometer. The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package.

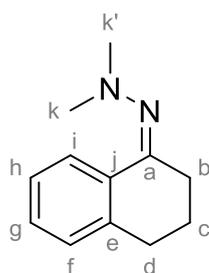
¹⁶⁸ Gottlieb H. E., Kotlyar V., Nudelman A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

SYNTHESIS OF *N,N*-DIMETHYLHYDRAZONE

General procedure:

The cycloalkanone (1 equiv) was dissolved in benzene (conc = 0.45 M). *N,N*-dimethylhydrazine (1.5 equiv) and trifluoroacetic acid (6 drops) were then added. The resulting mixture was heated to reflux overnight using a Dean-Stark apparatus. After completion, nearly all the benzene was removed from the reaction mixture using the Dean-Stark equipment. The mixture was then diluted with Et₂O (30 mL) and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (25 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by distillation under reduced pressure or by recrystallization according to the case to afford the title compounds.

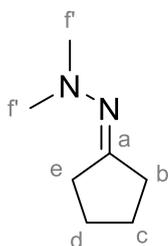
Compound 122: (Z)-2-(3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-ylidene)-1,1-dimethylhydrazine



C₁₂H₁₆N₂
MW: 188.27 g.mol⁻¹
Yellow liquid
Φ_b = 79 °C ; 2.1×10⁻¹ torr
93%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.15 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.1 Hz, H_i), 7.18-7.29 (m, 2H, H_f, H_h), 7.12 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, H_g), 2.78-2.85 (m, 4H, H_c, H_d), 2.60 (s, 6H, H_k, H_{k'}), 1.92 (m, 2H, H_b) ppm

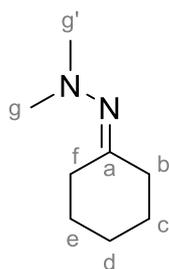
Compound 148a: 2-cyclopentylidene-1,1-dimethylhydrazine



C₇H₁₄N₂
MW: 126.20 g.mol⁻¹
Colorless liquid
Φ_b = 55 °C ; 15 mbar
91%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.49 (s, 6H, H_f, H_{f'}), 2.34-2.43 (m, 4H, H_b, H_e), 1.70-1.81 (m, 4H, H_c, H_d) ppm

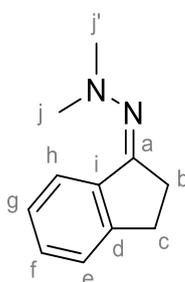
Compound 148b: 2-cyclohexylidene-1,1-dimethylhydrazine



$C_8H_{16}N_2$
MW: 140.23 g.mol⁻¹
Colorless liquid
 $\Phi_b = 65\text{ }^\circ\text{C}$; 15 mbar
86%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.50$ (t, 2H, $J = 6.13$ Hz, H_b), 2.43 (s, 6H, H_g, H_{g'}), 2.24 (t, 2H, $J = 6.18$ Hz, H_f), 1.61-1.73 (m, 6H, H_c, H_d, H_e) ppm

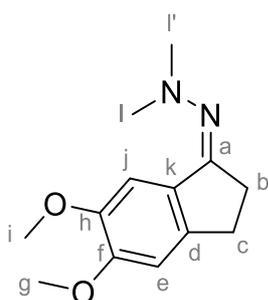
Compound 148c: 2-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-1,1-dimethylhydrazine



$C_{11}H_{14}N_2$
MW: 174.25 g.mol⁻¹
Yellow liquid
 $\Phi_b = 68\text{ }^\circ\text{C}$; 6.0×10^{-2} torr
95%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 7.71$ (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_h), 7.16-7.31 (m, 3H, H_e, H_f, H_g), 2.96-3.02 (m, 2H, H_c), 2.82-2.86 (m, 2H, H_b), 2.59 (s, 6H, H_j, H_{j'}) ppm

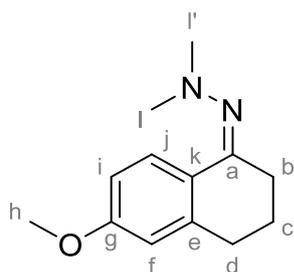
Compound 148d: 2-(5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-1,1-dimethylhydrazine



$C_{13}H_{18}N_2O_2$
MW: 234.30 g.mol⁻¹
Brown solid
mp = 113 °C
95%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.22$ (s, 1H, H_j), 6.78 (s, 1H, H_e), 3.92 (s, 3H, H_i), 3.89 (s, 3H, H_g), 2.90-2.92 (m, 2H, H_b, H_c), 2.95-2.98 (m, 2H, H_b, H_c), 2.61 (s, 6H, H_l, H_{l'}) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 170.7$ (C_a), 152.2 (C_f), 149.0 (C_k), 142.3 (C_h), 130.7 (C_d), 107.3 (C_e), 103.6 (C_j), 56.3 (C_i), 56.1 (C_g), 47.4 (C_i, C_{i'}), 29.2 (C_c), 28.6 (C_b) ppm
IR (ATR): $\nu = 1497$ (C=N), 1051 (C=C-O-C) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 235.1441; found: 235.1451

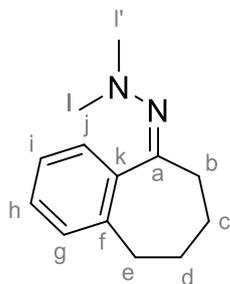
Compound 148e: 2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-ylidene)-1,1-dimethylhydrazine



$C_{13}H_{18}N_2O$
MW: 218.30 g.mol⁻¹
Yellow liquid
 $\Phi_b = 124\text{ }^\circ\text{C}$; 6.5×10^{-2} torr
91%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 8.10$ (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H_j), 6.75 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.7$ Hz, H_i), 6.62 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_f), 3.80 (s, 3H, H_h), 2.77-2.81 (m, 4H, H_b, H_d), 2.56 (s, 6H, H_l, H_{l'}), 1.90 (qu, 2H, H_c) ppm

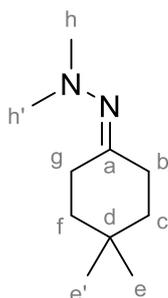
Compound 148f: 1,1-dimethyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-ylidene)hydrazine



$C_{13}H_{18}N_2$
MW: 202.30 g.mol⁻¹
Yellow liquid
 $\Phi_b = 125\text{ }^\circ\text{C}$; 8.0×10^{-2} torr
80%

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz): $\delta = 7.87$ -7.94 (m, 1H, H_j), 7.08-7.13 (m, 2H, H_g, H_i), 6.87-6.93 (m, 1H, H_h), 2.65-2.72 (m, 2H, H_b), 2.55 (s, 6H, H_l, H_{l'}), 2.47-2.54 (m, 2H, H_e), 1.40-1.54 (m, 4H, H_c, H_d) ppm

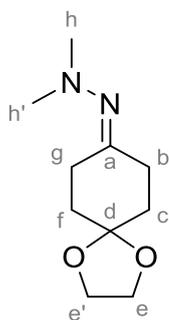
Compound 253a: 2-(4,4-dimethylcyclohexylidene)-1,1-dimethylhydrazine



$C_{10}H_{20}N_2$
MW: 168.28 g.mol⁻¹
Colorless liquid
 $\Phi_b = 52\text{ }^\circ\text{C}$; 1.6×10^{-1} torr
94%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.52$ (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_b), 2.44 (s, 6H, H_h, H_{h'}), 2.27 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_g), 1.50 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz, H_c), 1.44 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz, H_f), 1.00 (s, 6H, H_e, H_{e'}) ppm

Compound 253b: 1,1-dimethyl-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)hydrazine

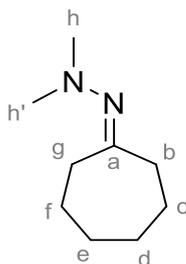


$C_{10}H_{18}N_2O_2$
MW: 198.27 g.mol⁻¹
Colorless liquid
 $\Phi_b = 123\text{ }^\circ\text{C}$; 10 mbar
87%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 3.95\text{-}3.97$ (m, 4H, H_e, H_{e'}), 2.66 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_b, H_g), 2.40-2.43 (m, 8H, H_b, H_g, H_h, H_{h'}), 1.82 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_c, H_f), 1.77 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_c, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 168.0$ (C_a), 108.3 (C_d), 64.8 (C_e, C_{e'}), 47.8 (C_h, C_{h'}), 35.0 (C_c), 34.2 (C_f), 32.8 (C_b), 25.1 (C_g) ppm

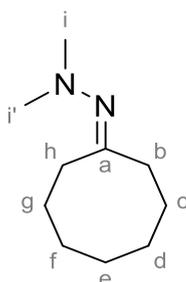
Compound 253c: 2-cycloheptylidene-1,1-dimethylhydrazine



$C_9H_{18}N_2$
MW: 154.26 g.mol⁻¹
Colorless liquid
 $\Phi_b = 78\text{ }^\circ\text{C}$; 9 mbar
90%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.61$ (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, H_b), 2.37-2.41 (m, 8H, H_g, H_h, H_{h'}), 1.55-1.66 (m, 8H, H_c, H_d, H_e, H_f) ppm

Compound 253d: 2-cyclooctylidene-1,1-dimethylhydrazine

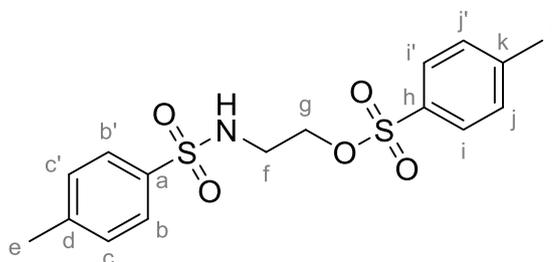


$C_{10}H_{20}N_2$
MW: 168.28 g.mol⁻¹
Colorless liquid
 $\Phi_b = 96\text{ }^\circ\text{C}$; 15 mbar
84%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.49$ (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H_h), 2.40 (s, 6H, H_i, H_{i'}), 2.32 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H_b), 1.71-1.83 (m, 4H, H_c, H_g), 1.38-1.55 (m, 6H, H_d, H_e, H_f) ppm

SYNTHESIS OF *N*-TOSYLAZIRIDINE 120

Compound 124: 2-((4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl 4-methylbenzenesulfonate

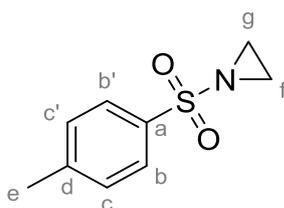


$C_{16}H_{19}NO_5S_2$
MW: 369.45 g.mol⁻¹
White solid
100%

Tosyl chloride (42.8 g, 224 mmol, 2.2 equiv) was dissolved in pyridine (130 mL). The reaction mixture was then cooled at -40 °C and a solution of ethanolamine (6.23 g, 102 mmol, 1 equiv) in pyridine (30 mL) was added dropwise at -40 °C. The resulting mixture was allowed to warm up to -10 °C for 2 h then room temperature for 2 h. A mixture of water/ice was added into the mixture. The residue was filtered off and kept aside. The filtrate was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 40 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was precipitate (CH₂Cl₂/petroleum ether) and the residue was filtered off and added to the previous one to afford the desire compound as a white solid (37.7 g, 102 mmol, 100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.74 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_b, H_{b'}), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_c, H_{c'}), 5.05 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz, NH), 4.04 (t, 2H, *J* = 5.2 Hz, H_g), 3.21 (dt, 2H, *J* = 6.5, 5.2 Hz, H_f), 2.45 (s, 3H, H_l), 2.42 (s, 3H, H_e) ppm
R_f: 0.59 (Et₂O)

Compound 120: *N*-tosylaziridine



$C_9H_{11}NO_2S$
MW: 197.25 g.mol⁻¹
White solid
93%

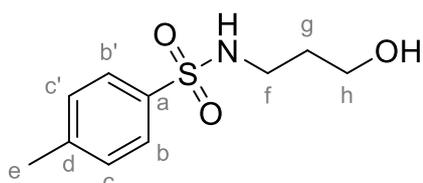
The di-tosylated ethanolamine **124** (26.2 g, 71.4 mmol, 1 equiv) was dissolved in toluene (300 mL). A 20 wt. % solution of KOH (13.5 g in 68 mL of water, 241 mmol, 3.4 equiv) was added dropwise. After 1 h, the resulting mixture was diluted with toluene (75 mL) and water (275 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (40 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using an isocratic elution of petroleum ether/ EtOAc (7:3 v/v) to afford the desire compound as a white solid (12.9 g, 65.9 mmol, 93%).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_b, H_{b'}), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_c, H_{c'}), 2.44 (s, 3H, H_e), 2.36 (br, 4H, H_g, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 145.0 (C_a), 135.1 (C_d), 130.0 (C_b, C_{b'}), 128.3 (C_c, C_{c'}), 27.7 (C_g, C_f), 22.0 (C_e) ppm
R_f: 0.43 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

SYNTHESIS OF SULFAMIDATE 121

Compound 126: *N*-(3-hydroxypropyl)-4-methylbenzenesulfonamide



C₁₀H₁₅NO₃S
MW: 229.29 g.mol⁻¹
White solid
100%

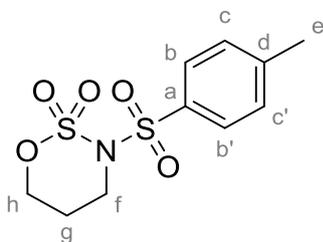
Tosyl chloride (4.62 g, 24.2 mmol, 1 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (110 mL). The reaction mixture was then cooled at 0 °C and triethylamine (5.05 mL, 36.3 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise, followed by the addition dropwise of a solution of 3-aminopropanol (2.00 g, 26.63 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting mixture was then warm up to room temperature and stirred for 1 h. The resulting mixture was hydrolyzed with a 1 N aqueous solution of HCl and the organic layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) and Et₂O (1 x 40 mL). The organic layers were separately washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (60 mL) then with brine (60 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C) to afford the desire compound as a white solid (5.55 g, 24.2 mmol, 100%). The crude product was pure enough to be used in the next step.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.74 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_b, H_{b'}), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_c, H_{c'}), 5.23-5.27 (m, 1H, NH), 3.71 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz, H_h), 3.08 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, H_f), 2.42 (s, 3H, H_e), 2.15 (br, 1H, OH), 1.69 (qu, 2H, *J* = 5.9 Hz, H_g) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143.5 (C_d), 137.0 (C_a), 129.9 (C_c, C_{c'}), 127.2 (C_b, C_{b'}), 60.7 (C_h), 41.1 (C_f), 31.6 (C_g), 21.6 (C_e) ppm

R_f: 0.14 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 121: 3-tosyl-1,2,3-oxathiazinane 2,2-dioxide



C₁₀H₁₃NO₅S₂
MW: 291.34 g.mol⁻¹
White solid
68%

The tosylated 3-aminopropanol **126** (4.00 g, 17.4 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (150 mL) and the mixture was cooled to -78 °C. SOCl₂ (1.43 mL, 19.5 mmol, 1.12 equiv) was then added dropwise in one portion, followed by a slow addition over 30 minutes of a solution of pyridine (3.53 mL, 43.6 mmol, 2.5 equiv) in THF (35 mL). The resulting mixture was then stirred at -78 °C for 1 h, then -30 °C for 1 h and then the mixture was allowed to warm up to room temperature for 1 h. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL) was then

added dropwise and the organic layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C) to afford the desire sulfamidite.

The crude material of sulfamidite was then dissolved in MeCN (130 mL), and the mixture was cooled to 0 °C. RuCl₃ (90 mg, 0.44 mmol, 0.25 equiv), NaIO₄ (5.95 g, 26.2 mmol, 1.5 equiv) and water (110 mL) were then added. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The mixture was then diluted with water (200 mL) and the organic layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using an isocratic elution of petroleum ether/EtOAc (7:3 v/v) to afford the desire sulfamidate as a white solid (3.44g, 11.8 mmol, 68%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.84 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_b, H_{b'}), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_c, H_{c'}), 4.69 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz, H_h), 4.24 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz, H_f), 2.44 (s, 3H, H_e), 2.01 (qu, 2H, *J* = 5.6 Hz, H_g) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 145.7 (C_d), 135.7 (C_a), 139.9 (C_c, C_{c'}), 128.5 (C_b, C_{b'}), 75.0 (C_h), 48.5 (C_f), 24.1 (C_g), 21.8 (C_e) ppm

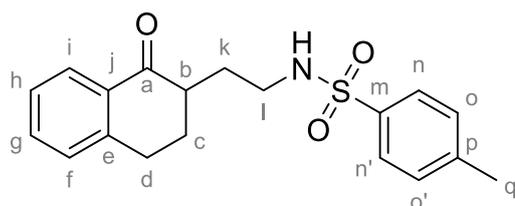
R_f: 0.48 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

SYNTHESIS OF KETO-SULFONAMIDE

General procedure for alkylation of hydrazone:

The corresponding hydrazone (1 equiv) was dissolved in dry THF (conc = 0.15 M) and the resulting mixture was cooled to -5 °C, then *n*-BuLi (1.34 M in hexanes, 1.1 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 1 h at -5 °C and a solution of *N*-tosylaziridine (1.1 equiv) in dry THF (5 mL) was added. After 1 h, the reaction mixture was warmed up and stirred at room temperature for 6 h and hydrolyzed with a 10% aqueous solution of HCl (30 mL) and stirred overnight. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 50 mL). The organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL) and brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

Compound 128: 4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzene sulfonamide



C₁₉H₂₁NO₃S
MW: 343.44 g.mol⁻¹
White solid
mp = 129 °C
92%

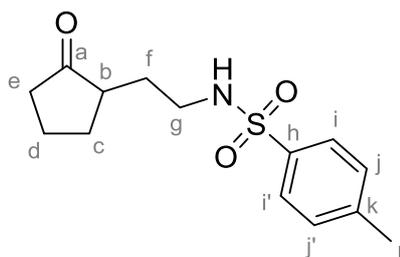
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.4 Hz, H_i), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.47 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H_g), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_n), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_f), 5.17 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 3.11 (qd, 2H, *J* = 6.3, 2.7 Hz, H_i), 2.90-3.01 (m, 2H, H_c), 2.49-2.53 (m, 1H, H_b), 2.38 (s, 3H, H_q), 2.05-2.17 (m, 2H, H_k), 1.79-1.84 (m, 1H, H_d), 1.62-1.69 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 200.7 (C_a), 144.3 (C_e), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 133.8 (C_i), 132.5 (C_p), 130.0 (C_n, C_{n'}), 129.0 (C_g), 127.7 (C_f), 127.4 (C_o, C_{o'}), 129.9 (C_h), 45.6 (C_b), 41.7 (C_l), 30.0 (C_k), 29.3 (C_c), 29.1 (C_d), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 3277 (NHTs), 1677 (CO), 1325 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.40 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 149a: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



C₁₄H₁₉NO₃S
MW: 281.37 g.mol⁻¹
White solid
mp = 75 °C
86%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.72 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 5.19 (br, 1H, NH), 2.92-3.07 (m, 2H, H_g), 2.40 (s, 3H, H_k), 2.28 (dd, 1H, *J* = 18.7, 8.8 Hz,

H_b), 2.15-2.20 (m, 1H, H_e), 2.04-2.12 (m, 2H, H_f), 1.94-2.00 (m, 1H, H_e), 1.81 (sex, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_c), 1.69-1.77 (m, 1H, H_c), 1.41-1.51 (m, 2H, H_d) ppm

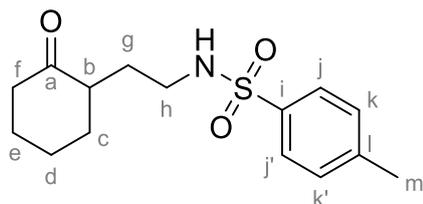
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 221.7 (C_a), 143.6 (C_h), 137.1 (C_k), 130.0 (C_i, C_{i'}), 127.3 (C_j, C_{j'}), 47.3 (C_b), 41.9 (C_g), 38.2 (C_e), 29.9 (C_f), 29.5 (C_c), 21.8 (C_i), 21.0 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 3278 (NHTs), 1728 (CO), 1325 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 304.0978; found: 304.0974

R_f: 0.57 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 149b: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



C₁₅H₂₁NO₃S
MW: 295.40 g.mol⁻¹
White solid
mp = 65 °C
90%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 5.37 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, NH), 2.93 (qd, 2H, H_h), 2.36-2.42 (m, 4H, H_b, H_m), 2.20-2.30 (m, 2H, H_f), 1.94-2.03 (m, 2H, H_c), 1.90 (sex, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_g), 1.76-1.81 (m, 1H, H_g), 1.54-1.63 (m, 2H, H_d), 1.24-1.33 (m, 2H, H_e) ppm

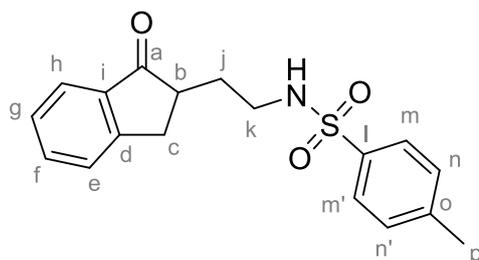
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 213.4 (C_a), 143.3 (C_i), 137.1 (C_i), 129.8 (C_j, C_{j'}), 127.2 (C_k, C_{k'}), 47.9 (C_b), 42.2 (C_f), 41.3 (C_h), 34.3 (C_c), 29.5 (C_g), 28.1 (C_d), 25.2 (C_e), 21.6 (C_m) ppm

IR (ATR): ν = 3279 (NHTs), 1703 (CO), 1325 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 318.1134; found: 318.1115

R_f: 0.48 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 149c: 4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethyl)benzene sulfonamide



C₁₈H₁₉NO₃S
MW: 329.41 g.mol⁻¹
White solid
mp = 113 °C
66%

N.B.: The reaction was performed at -20 °C instead of -5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.72 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.59 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H_f), 7.43 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_e), 7.37 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H_g), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 5.17 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz, NH), 3.33-3.39 (m, 1H, H_b), 3.11-3.21 (m, 2H, H_k), 2.71-2.78 (m, 2H, H_j), 2.41 (s, 3H, H_p), 1.96-2.03 (m, 1H, H_c), 1.67-1.79 (m, 1H, H_c) ppm

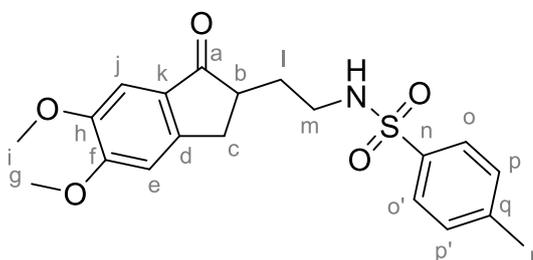
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 208.7 (C_a), 153.6 (C_d), 143.5 (C_o), 137.1 (C_i), 136.4 (C_i), 135.2 (C_f), 129.9 (C_n, C_{n'}), 127.7 (C_e), 127.2 (C_m, C_{m'}), 126.7 (C_h), 124.2 (C_g), 45.2 (C_b), 41.8 (C_k), 33.3 (C_c), 31.3 (C_j), 21.7 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 3268 (NHTs), 1696 (CO), 1324 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 330.1158; found: 330.1120

R_f: 0.25 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 149d: *N*-(2-(5,6-dimethoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{20}H_{23}NO_5S$
MW: 389.47 g.mol⁻¹
White solid
mp = 145 °C
61%

N.B.: The reaction was performed at -20 °C instead of -5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.13 (s, 1H, H_j), 6.84 (s, 1H, H_e), 5.37 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz, NH), 3.95 (s, 3H, H_i), 3.89 (s, 3H, H_g), 3.26 (dd, 1H, *J* = 7.2, 6.5 Hz, H_b), 3.07-3.21 (m, 2H, H_m), 2.64-2.73 (m, 2H, H_c), 2.41 (s, 3H, H_r), 1.93-2.00 (m, 1H, H_l), 1.73-1.77 (m, 1H, H_l) ppm

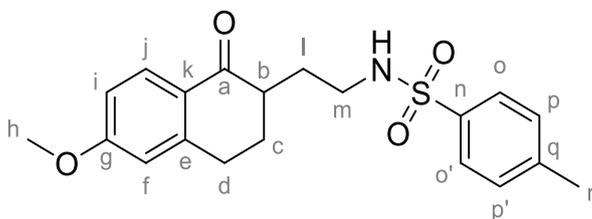
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 207.3 (C_a), 155.9 (C_f), 149.7 (C_h), 149.0 (C_n), 143.4 (C_q), 137.1 (C_k), 129.8 (C_p, C_{p'}), 129.0 (C_d), 127.1 (C_o, C_{o'}), 107.4 (C_e), 104.4 (C_j), 56.4 (C_i), 56.2 (C_g), 45.5 (C_b), 41.9 (C_m), 33.1 (C_c), 31.6 (C_l), 21.6 (C_r) ppm

IR (ATR): ν = 3268 (NHTs), 1682 (CO), 1315 (SO₂N), 1157(SO₂), 1093 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 390.1370; found: 390.1327

R_f: 0.38 (PE/EtOAc 2:3 v/v)

Compound 149e: *N*-(2-(6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{20}H_{23}NO_4S$
MW: 373.47 g.mol⁻¹
White solid
mp = 112 °C
63%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.95 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H_j), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 6.81 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.5 Hz, H_i), 6.65 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_i), 5.19 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, NH), 3.85 (s, 3H, H_h), 3.03-3.13 (m, 2H, H_m), 2.85-2.96 (m, 2H, H_d), 2.42-2.48 (m, 1H, H_b), 2.39 (s, 3H, H_r), 2.01-2.13 (m, 2H, H_l, H_c), 1.96-1.84 (m, 1H, H_l), 1.62-1.68 (m, 1H, H_c) ppm

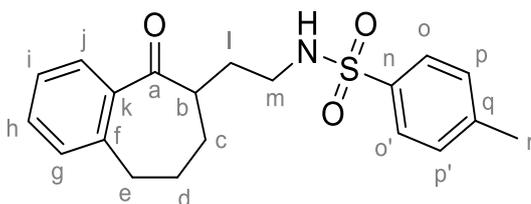
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.3 (C_a), 163.8 (C_g), 146.6 (C_k), 143.3 (C_q), 137.1 (C_n), 130.1 (C_j), 129.8 (C_p, C_{p'}), 127.2 (C_o, C_{o'}), 125.9 (C_e), 113.4 (C_f), 112.5 (C_i), 55.6 (C_h), 45.2 (C_b), 41.7 (C_m), 29.9 (C_d), 29.3 (C_c), 29.3 (C_l), 21.6 (C_r) ppm

IR (ATR): ν = 1598 (CO), 1328 (SO₂N), 1157(SO₂), 1093 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 374.1421; found: 374.1411

R_f: 0.27 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 149f: 4-methyl-*N*-(2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{20}H_{23}NO_3S$
MW: 357.47 g.mol⁻¹
Colorless oil
63%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.68 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.60 (dd, 1H, J = 7.7, 1.2 Hz, H_j), 7.36 (td, 1H, J = 7.4, 1.5 Hz, H_h), 7.25 (t, 1H, J = 7.1 Hz, H_i), 7.23 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H_g), 4.97 (t, 1H, J = 6.2 Hz, NH), 2.88-2.96 (m, 5H, H_m, H_b, H_e), 2.38 (s, 3H, H_r), 2.01-2.13 (m, 2H, H_d, H_i), 1.81-1.88 (m, 1H, H_l), 1.56-1.66 (m, 2H, H_d, H_c), 1.46-1.54 (m, 1H, H_c) ppm

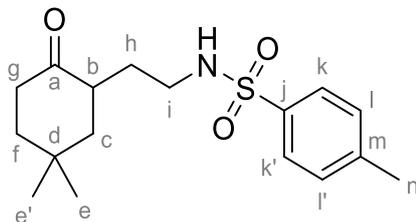
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 206.8 (C_a), 143.3 (C_f), 142.5 (C_k), 139.5 (C_n), 136.8 (C_q), 131.6 (C_h), 130.0 (C_g), 129.7 (C_o, C_{o'}), 128.6 (C_j), 127.1 (C_p, C_{p'}), 126.4 (C_i), 46.9 (C_b), 41.4 (C_m), 33.5 (C_e), 30.8 (C_c), 30.3 (C_l), 25.5 (C_d), 21.6 (C_r) ppm

IR (ATR): ν = 3276 (NHTs), 1672 (CO), 1323 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 358.1471; found: 358.1466

R_f: 0.30 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 254a: *N*-(2-(5,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{17}H_{25}NO_3S$
MW: 323.45 g.mol⁻¹
Colorless oil
78%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.72 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.29 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 7.46 (d, 1H, J = 5.2 Hz, NH), 2.91-3.02 (m, 2H, H_i), 2.50-2.42 (m, 5H, H_g, H_n), 2.21 (ddd, 1H, J = 14.1, 4.6, 2.7 Hz, H_b), 1.87 (dq, 1H, J = 14.2, 7.0 Hz, H_c), 1.62-1.71 (m, 2H, H_f), 1.57 (td, 1H, J = 13.9, 5.2 Hz, H_c), 1.25-1.30 (m, 2H, H_h), 1.16 (s, 3H, H_e), 0.97 (s, 3H, H_{e'}) ppm

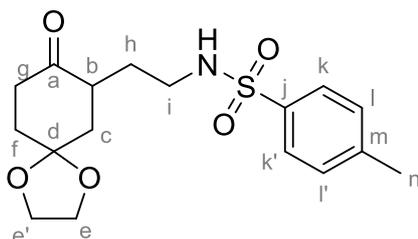
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 214.2 (C_a), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 127.4 (C_l, C_{l'}), 47.3 (C_i), 44.0 (C_b), 41.8 (C_g), 40.3 (C_c), 38.7 (C_h), 31.6 (C_e), 31.2 (C_d), 29.5 (C_f), 24.7 (C_{e'}), 21.9 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 3288 (NHTs), 1706 (CO), 1325 (SO₂N), 1157 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 346.1447; found: 346.1440

R_f: 0.58 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 254b: 4-methyl-*N*-(2-(8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl)ethyl)benzene sulfonamide



$C_{17}H_{23}NO_5S$
MW: 353.43 g.mol⁻¹
Colorless oil
95%

N.B.: A saturated aqueous solution of oxalic acid was used for 30 minutes instead of a 10% hydrochloric acid solution overnight to deprotect the hydrazone.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.71 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 4.82 (t, 1H, J = 6.2 Hz, NH), 3.96-4.05 (m, 4H, H_e, H_{e'}), 2.95 (qd, 2H, J = 6.5, 1.8 Hz, H_i), 2.72 (ddt, 1H, J = 13.3, 7.9, 5.1 Hz, H_b), 2.60 (dt, 1H, J = 14.2, 6.6 Hz, H_g), 2.40 (s, 3H, H_n), 2.32 (ddd, 1H, J = 14.1, 5.1, 3.0 Hz, H_g), 1.97-2.03 (m, 2H, H_c), 1.86-1.95 (m, 2H, H_f), 1.65 (t, 1H, J = 13.2 Hz, H_h), 1.31-1.39 (m, 1H, H_n) ppm

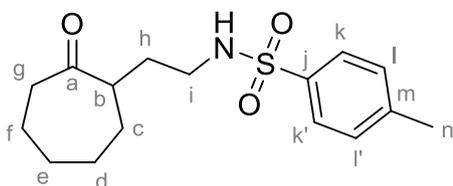
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = δ = 211.9 (C_a), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 127.4 (C_l, C_{l'}), 107.4 (C_d), 65.1 (C_e), 64.9 (C_{e'}), 44.2 (C_b), 41.5 (C_i), 40.9 (C_g), 38.5 (C_f), 35.0 (C_c), 29.3 (C_h), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 3277 (NHTs), 1711 (CO), 1327 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 376.1189; found: 376.1178

R_f: 0.50 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 254c: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocycloheptyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{16}H_{23}NO_3S$
MW: 309.42 g.mol⁻¹
White solid
mp = 63 °C
90%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.70 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 4.81-4.97 (m, 1H, NH), 2.84-2.89 (m, 2H, H_i), 2.62-2.66 (m, 1H, H_b), 2.38-2.49 (m, 5H, H_g, H_n), 1.79-1.89 (m, 4H, H_c, H_h), 1.58-1.72 (m, 2H, H_d, H_f), 1.35-1.53 (m, 2H, H_e, H_f), 1.23-1.28 (m, 2H, H_d, H_e) ppm

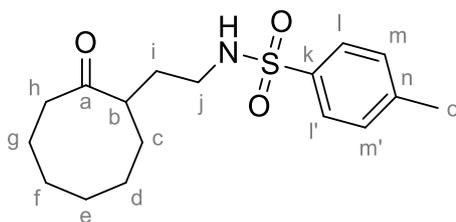
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 216.5 (C_a), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 127.3 (C_l, C_{l'}), 49.1 (C_b), 43.4 (C_g), 41.5 (C_i), 32.2 (C_d), 31.9 (C_h), 29.4 (C_c), 29.0 (C_e), 24.2 (C_f), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 3279 (NHTs), 1694 (CO), 1325 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 332.1291; found: 332.1272

R_f: 0.53 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 254d: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclooctyl)ethyl)benzenesulfonamide



C₁₇H₂₅NO₃S
MW: 323.45 g.mol⁻¹
Colorless oil
67%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.70 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 4.98 (br, 1H, NH), 2.77-2.89 (m, 2H, H_j), 2.69-2.75 (m, 1H, H_b), 2.38-2.43 (m, 5H, H_h, H_o), 2.27-2.33 (m, 1H, H_c), 1.93-2.01 (m, 1H, H_c), 1.83-1.88 (m, 2H, H_i), 1.71-1.78 (m, 2H, H_g), 1.45-1.57 (m, 4H, H_d, H_f), 1.32-1.39 (m, 1H, H_e), 1.09-1.14 (m, 1H, H_e) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.6 (C_a), 143.7 (C_k), 137.0 (C_n), 130.0 (C_l, C_{l'}), 127.3 (C_m, C_{m'}), 47.4 (C_b), 42.8 (C_h), 41.8 (C_j), 33.5 (C_c), 32.2 (C_i), 27.8 (C_g), 25.6 (C_e), 25.3 (C_f), 24.9 (C_d), 21.8 (C_o) ppm

IR (ATR): ν = 3276 (NHTs), 1693 (CO), 1326 (SO₂N), 1157 (SO₂) cm⁻¹

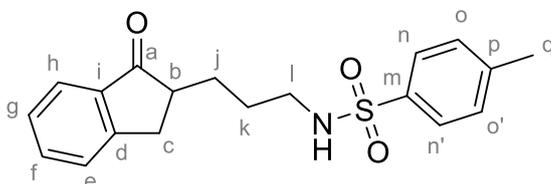
ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 346.1447; found: 346.1463

R_f: 0.50 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Procedure for the higher homologue of the sulfonamide:

The corresponding hydrazone (1 equiv) was dissolved in dry THF (conc = 0.15 M) and the resulting mixture was cooled to -20 °C, then *n*-BuLi (1.34 M in hexanes, 1.1 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 1 h at -20 °C and a solution of sulfamidate (1.1 equiv) in dry THF (5 mL) was added. After 1 h, the reaction mixture was warmed up and stirred at room temperature for 6 h and hydrolyzed with a 10% aqueous solution of HCl (30 mL) and stirred overnight. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 50 mL). The organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL) and brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

Compound 168: 4-methyl-*N*-(3-(1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)propyl)benzenesulfonamide



C₁₉H₂₁NO₃S
MW: 343.44 g.mol⁻¹
White solid
mp = 105 °C
37%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.74 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.71 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_h), 7.58 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.1 Hz, H_f), 7.43 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_e), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_g), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 4.81 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, NH), 3.29 (dd, 1H, *J* = 17.2, 7.8 Hz, H_c), 2.93-3.00 (m, 2H, H_i), 2.72 (dd, 1H, *J* = 17.2, 4.0 Hz, H_c), 2.58-2.63 (m, 1H, H_b), 2.41 (s, 3H, H_q), 1.83-1.90 (m, 1H, H_k), 1.59-1.66 (m, 2H, H_k, H_j), 1.46-1.54 (m, 1H, H_j) ppm

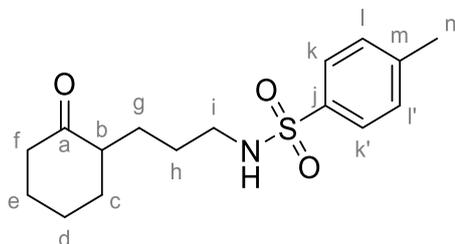
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 208.7 (C_a), 153.7 (C_d), 143.5 (C_p), 136.9 (C_i), 136.5 (C_m), 135.0 (C_f), 129.8 (C_o, C_{o'}), 127.6 (C_e), 127.2 (C_n, C_{n'}), 126.7 (C_h), 124.0 (C_g), 46.7 (C_b), 43.2 (C_l), 32.9 (C_c), 28.4 (C_k), 27.4 (C_j), 21.7 (C_q) ppm

IR (ATR): $\nu = 3271$ (NHTs), 1696 (CO), 1324 (SO₂N), 1152 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 344.1315; found: 344.1295

R_f: 0.51 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 260: 4-methyl-*N*-(3-(2-oxocyclohexyl)propyl)benzenesulfonamide



C₁₆H₂₃NO₃S

MW: 309.42 g.mol⁻¹

Colorless oil

84%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.73$ (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.30 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_l, H_{l'}), 4.80-4.72 (m, 1H, NH), 2.83-2.95 (m, 2H, H_i), 2.42 (s, 3H, H_n), 2.33-2.36 (m, 1H, H_b), 2.18-2.28 (m, 2H, H_f), 1.99-2.04 (m, 2H, H_c), 1.67-1.74 (m, 2H, H_g), 1.60-1.64 (m, 2H, H_d), 1.45 (qu, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_h), 1.27-1.35 (m, 1H, H_e), 1.13-1.20 (m, 1H, H_e) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 213.6$ (C_a), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 127.4 (C_l, C_{l'}), 50.5 (C_b), 43.5 (C_f), 42.4 (C_i), 34.5 (C_c), 28.3 (C_d), 27.5 (C_h), 26.6 (C_g), 25.3 (C_e), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR): $\nu = 3275$ (NHTs), 1700 (CO), 1326 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

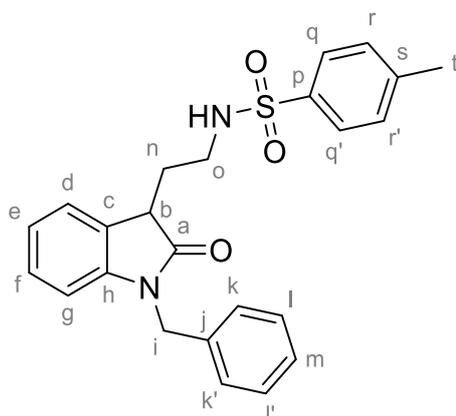
ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 332.1291; found: 376.1333

R_f: 0.44 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Procedure for alkylation of amide:

The corresponding amide (1 equiv) was dissolved in anhydrous DMF (conc = 0.22 M) and the resulting mixture was cooled to 0 °C, then NaH (1.1 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C and a solution of *N*-tosylaziridine (1.1 equiv) in anhydrous DMF (5 mL) was added. After 1 h, the reaction mixture was warmed up and stirred at room temperature for 3 h. The mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and then hydrolyzed with water (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 20 mL). The organic layers were washed with brine (5 x 20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

Compound 155: *N*-(2-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{24}H_{24}N_2O_3S$
MW: 420.53 g.mol⁻¹
White solid
mp = 118 °C
73%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 7.25-7.31 (m, 7H, H_g, H_k, H_{k'}, H_l, H_{l'}, H_r, H_{r'}), 7.15-7.19 (m, 2H, H_f, H_m), 7.02 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.0 Hz, H_d), 6.68-6.76 (m, 1H, H_e), 5.50 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, NH), δ_A = 4.92 δ_B = 4.85 (ΣAB, *J*_{AB} = 15.7 Hz, H_i), 3.55 (dd, 1H, *J* = 8.9, 5.2 Hz, H_b), 3.14-3.32 (m, 2H, H_o), 2.42 (s, 3H, H_t), 2.19-2.30 (m, 1H, H_n), 1.89-2.01 (m, 1H, H_n) ppm

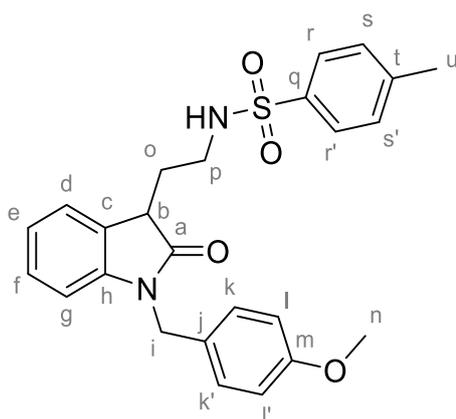
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.8 (C_a), 143.0 (C_h), 142.9 (C_s), 137.1 (C_p), 135.6 (C_j), 129.5 (C_r, C_{r'}), 128.6 (C_l, C_{l'}), 128.1 (C_c), 128.0 (C_m), 127.5 (C_f), 127.1 (C_q, C_{q'}), 126.9 (C_k, C_{k'}), 123.8 (C_e), 122.6 (C_d), 109.1 (C_g), 43.6 (C_i), 43.2 (C_b), 40.6 (C_o), 30.5 (C_n), 21.3 (C_t) ppm

IR (ATR): ν = 3254 (NHTs), 1688 (CO), 1612 (N-C=O), 1353 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 421.1580; found: 421.1574

R_f: 0.36 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 156: *N*-(2-(1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoindolin-3-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{25}H_{26}N_2O_4S$
MW: 450.55 g.mol⁻¹
Light yellow solid
mp = 52 °C
71%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_r, H_{r'}), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_s, H_{s'}), 7.23-7.28 (m, 4H, H_k, H_{k'}, H_f, H_g), 7.08 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_d), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_l, H_{l'}), 6.82 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_e), 5.86 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, NH), δ_A = 4.90 δ_B = 4.86 (ΣAB, *J*_{AB} = 15.4 Hz, H_i), 3.83 (s, 3H, H_n), 3.61 (dd, 1H, *J* = 8.3, 5.3 Hz, H_b), 3.31-3.34 (m, 1H, H_p), 3.24-3.27 (m, 1H, H_p), 2.47 (s, 3H, H_u), 2.24-2.30 (m, 1H, H_o), 2.01-2.08 (m, 1H, H_o) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 178 (C_a), 159.2 (C_m), 143.3 (C_h), 143.1 (C_t), 137.2 (C_q), 129.8 (C_k, C_{k'}), 128.8 (C_s, C_{s'}), 128.3 (C_c), 128.2 (C_f), 127.8 (C_j), 127.2 (C_r, C_{r'}), 123.9 (C_e),

122.8 (C_d), 114.3 (C_l, C_i), 109.4 (C_g), 55.4 (C_n), 43.6 (C_b), 43.4 (C_i), 41.0 (C_p), 30.6 (C_o), 21.6 (C_u) ppm

IR (ATR): ν = 3259 (NHTs), 1687 (CO), 1512 (N-C=O), 1327 (SO₂N), 1246 (C=C-O-C), 1155 (SO₂), 1093 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 473.1505; found: 473.1533

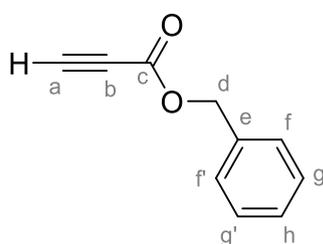
R_f: 0.39 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

PREPARATION OF ACETYLENIC PRECURSORS

Procedure for alcohol coupling reaction:

To a mixture of propiolic acid (1 equiv) and alcohol (1.1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (conc = 0.24 M) was added dropwise over a period of 30 minutes at 0 °C a solution of DCC (1 equiv) and DMAP (1 mol %) in dry CH_2Cl_2 (conc = 0.24 M). The resulting mixture was then stirred for 2 h at room temperature or until completion of the starting material. The mixture was filtrated on a pad of silica and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was then concentrated under vacuum (25 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 20%) to afford the title compound.

Compound 177: benzyl propiolate



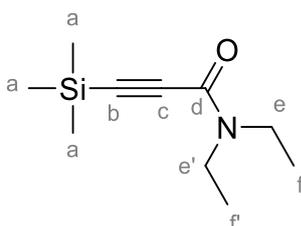
$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$
MW: 160.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colorless liquid
85%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.36-7.39 (m, 5H, H_f , $\text{H}_{f'}$, H_g , $\text{H}_{g'}$, H_h), 5.23 (s, 2H, H_d), 2.89 (s, 1H, H_a) ppm

General procedure for amine coupling reaction:

To a mixture of 3-(trimethylsilyl)prop-2-ynoic acid (1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (conc = 0.14 M) was added EDC·HCl (1.2 equiv) and DMAP (3 equiv) and the mixture was stirred for 5 minutes at room temperature. The corresponding amine (1.2 equiv) was then added dropwise and the mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 and washed with a 2 N aqueous solution of HCl (20 mL), the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) and the organics layers were washed with brine (40 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compounds.

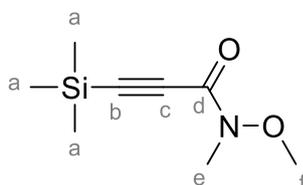
Compound 179: *N,N*-diethyl-3-(trimethylsilyl)propiolamide



$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOSi}$
MW: 197.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colorless oil
58%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.59 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H_e), 3.42 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H_e), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_f), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_f), 0.25 (s, 9H, H_a) ppm

Compound 180: *N*-methoxy-*N*-methyl-3-(trimethylsilyl)propiolamide



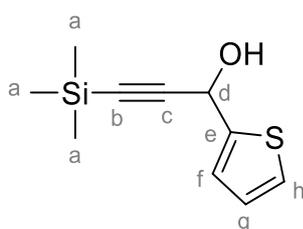
C₈H₁₅NO₂Si
MW: 185.30 g.mol⁻¹
Colorless oil
56%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.78 (s, 3H, H_f), 3.23 (br, 3H, H_e), 0.25 (s, 9H, H_a) ppm

General procedure for alkynylation of aldehyde:

To a stirred solution of trimethylacetylene (1.35 equiv) in dry THF (conc = 0.17 M) was added dropwise at -20 °C *n*-BuLi (1.34 M in hexanes, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at -20 °C. Then a solution of the correspond aldehyde (1 equiv) in dry THF (0.06 M) was added dropwise and the mixture was stirred for 3 h at -20 °C or until completion of starting material. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (40 mL) and the mixture was then allowed to warm up. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL), the organic layers were washed with brine (60 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compounds.

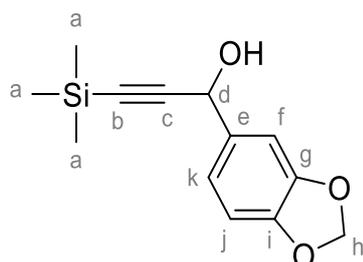
Compound 184a: 1-(thiophen-2-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol



C₁₀H₁₄OSSI
MW: 210.37 g.mol⁻¹
Colorless liquid
86%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30 (dd, 1H, *J* = 5.1, 1.3 Hz, H_h), 7.18 (td, 1H, *J* = 3.5, 1.0 Hz, H_f), 6.98 (dd, 1H, *J* = 5.1, 3.5 Hz, H_g), 5.64 (dd, 1H, *J* = 7.2, 0.8 Hz, H_d), 2.35 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, OH), 0.22 (s, 9H, H_a) ppm

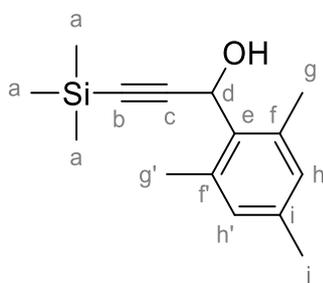
Compound 184b: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol



C₁₃H₁₆O₃Si
MW: 248.35 g.mol⁻¹
Colorless liquid
50%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.05 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H_f), 7.01 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.7 Hz, H_k), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_j), 5.97 (s, 2H, H_h), 5.36 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, H_d), 2.11 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, OH), 0.20 (s, 9H, H_a) ppm

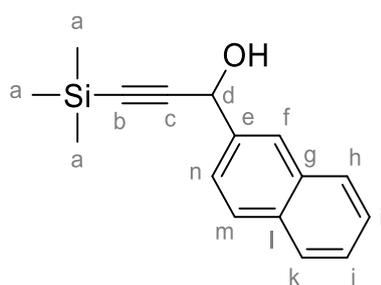
Compound 184c: 1-mesityl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol



C₁₅H₂₂O₂Si
MW: 246.42 g.mol⁻¹
Yellow liquid
89%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.85 (s, 2H, H_h, H_{h'}), 5.87 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H_d), 2.50 (s, 6H, H_g, H_{g'}), 2.26 (s, 3H, H_j), 1.96 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, OH), 0.16 (s, 9H, H_a) ppm

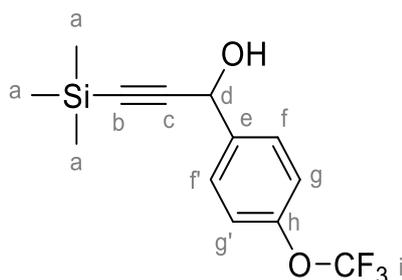
Compound 184d: 1-(naphthalen-2-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol



C₁₆H₁₈O₂Si
MW: 254.40 g.mol⁻¹
Colorless liquid
83%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.99 (br, 1H, H_f), 7.83-7.89 (m, 3H, H_h, H_k, H_n), 7.66 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.8 Hz, H_m), 7.48-7.51 (m, 2H, H_i, H_j), 5.62 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, H_d), 2.24 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, OH), 0.23 (s, 9H, H_a) ppm

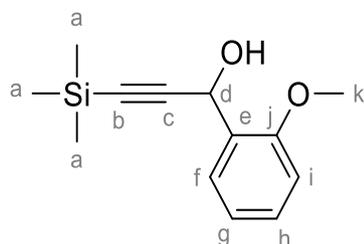
Compound 184e: 1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol



C₁₃H₁₅F₃O₂Si
MW: 288.34 g.mol⁻¹
Yellow liquid
77%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.57-7.60 (m, 2H, H_f, H_f), 7.21-7.24 (m, 2H, H_g, H_g), 5.47 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H_d), 2.19 (d, 1H, J = 6.1 Hz, OH), 0.21 (s, 9H, H_a) ppm

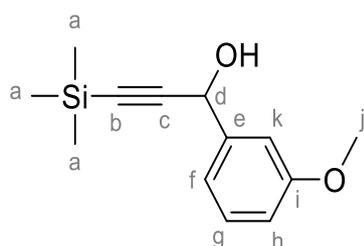
Compound 184f: 1-(2-methoxyphenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol



C₁₃H₁₈O₂Si
MW: 234.37 g.mol⁻¹
Colorless oil
77%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30 (t, 1H, J = 8.2 Hz, H_g), 7.11-7.14 (m, 2H, H_f, H_i), 6.88 (ddd, 1H, J = 8.2, 2.5, 1.2 Hz, H_h), 5.43 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H_d), 3.83 (s, 3H, H_k), 2.15 (d, 1H, J = 6.4 Hz, OH), 0.21 (s, 9H, H_a) ppm

Compound 184g: 1-(3-methoxyphenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol



C₁₃H₁₈O₂Si
MW: 234.37 g.mol⁻¹
Colorless oil
86%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.59 (dd, 1H, J = 7.5, 1.8 Hz, H_f), 7.32 (td, 1H, J = 7.9, 1.8 Hz, H_h), 6.99 (td, 1H, J = 7.5, 1.0 Hz, H_g), 6.91 (dd, 1H, J = 8.2, 1.0 Hz, H_k), 5.71 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H_d), 2.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz, OH), 0.20 (s, 9H, H_a) ppm

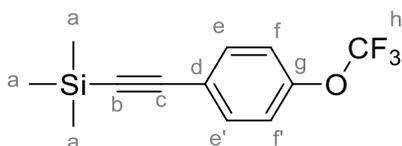
General procedure for Sonogashira coupling:

In a Schlenk tube was introduced the corresponding iodoaryl compound (1 equiv), trimethylsilylpropargyl alcohol (1.2 equiv) in a mixture of dry THF and distilled triethylamine (THF/Et₃N ratio 3.5:1, conc = 0.42 M). Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (3 mol %) and copper iodide (6 mol %) were added and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtrated on a pad of Celite® and profusely washed with

Et₂O. The filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL), then brine (30 mL). The organic layers were then concentrated under vacuum (25 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 5%) to afford the title compounds.

N.B.: this reaction is carried out away from light.

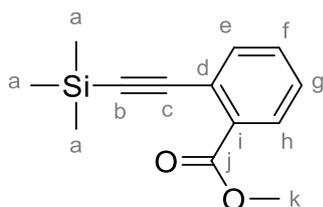
Compound 188a: trimethyl((4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethynyl)silane



C₁₂H₁₃F₃OSi
 MW: 258.32 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 97%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.47-7.50 (m, 2H, H_e, H_{e'}), 7.12-7.16 (m, 2H, H_f, H_{f'}), 0.25 (s, 9H, H_a) ppm

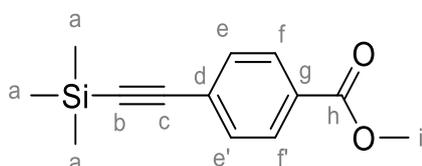
Compound 188b: methyl 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate



C₁₃H₁₆O₂Si
 MW: 232.35 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 98%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.90 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H_h), 7.58 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H_e), 7.44 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_f), 7.36 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_g), 3.92 (s, 3H, H_k), 0.27 (s, 9H, H_a) ppm

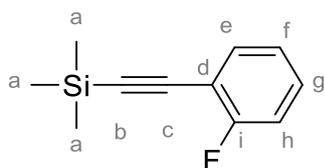
Compound 188c: methyl 4-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate



C₁₃H₁₆O₂Si
 MW: 232.35 g.mol⁻¹
 White solid
 100%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_f, H_{f'}), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_e, H_{e'}), 3.91 (s, 3H, H_i), 0.25 (s, 9H, H_a) ppm

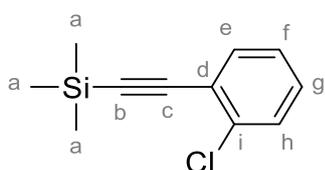
Compound: ((2-fluorophenyl)ethynyl)trimethylsilane



C₁₁H₁₃FSi
MW: 192.31 g.mol⁻¹
Yellow liquid
100%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.45 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.8 Hz, H_e), 7.29 (dddd, 1H, *J* = 8.6, 7.5, 5.1, 1.7 Hz, H_g), 7.02-7.10 (m, 2H, H_f, H_h), 0.27 (s, 9H, H_a) ppm

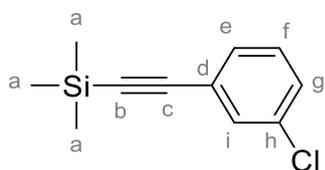
Compound: ((2-chlorophenyl)ethynyl)trimethylsilane



C₁₁H₁₃ClSi
MW: 208.76 g.mol⁻¹
Light yellow liquid
92%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.49 (ddd, 1H, *J* = 7.3, 2.1, 0.6 Hz, H_e), 7.38 (ddd, 1H, *J* = 7.7, 1.6, 0.6 Hz, H_h), 7.24 (ddd, 1H, *J* = 7.7, 7.6, 2.1 Hz, H_g), 7.18 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 7.3, 1.6 Hz, H_f), 0.28 (s, 9H, H_a) ppm

Compound: ((3-chlorophenyl)ethynyl)trimethylsilane



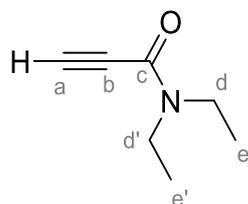
C₁₁H₁₃ClSi
MW: 208.76 g.mol⁻¹
Yellow liquid
100%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.45 (dd, 1H, *J* = 2.0, 1.5 Hz, H_i), 7.34 (dt, 1H, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H_e), 7.29 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.0, 1.5 Hz, H_g), 7.22 (dd, 1H, *J* = 8.2, 7.4 Hz, H_f), 0.25 (s, 9H, H_a) ppm

General procedure for deprotection with TBAF:

To a stirred solution of silylated compound (1 equiv) in dry THF (conc = 0.21 M) at -40 °C was added dropwise a solution of TBAF (1 M in THF) (1.1 equiv). The resulting mixture was maintained at 0 °C for 30 min or until completion of the starting material and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (60 mL), dried (Na₂SO₄), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 25 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 20%) to afford the title compounds.

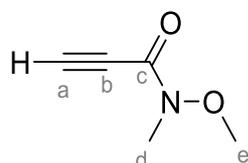
Compound 181: *N,N*-diethylpropiolamide



$C_7H_{11}NO$
MW: 125.17 g.mol⁻¹
Colorless liquid
37%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.60 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H_d), 3.43 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H_{d'}), 3.04 (s, 1H, H_a), 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H_e), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H_{e'}) ppm

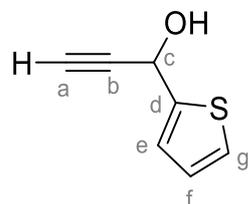
Compound 182: *N*-methoxy-*N*-methylpropiolamide



$C_5H_7NO_2$
MW: 113.12 g.mol⁻¹
Colorless oil
71%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.79 (s, 3H, H_e), 3.24 (br, 3H, H_d), 3.12 (s, 1H, H_a) ppm

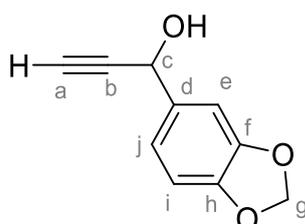
Compound 185a: 1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-ol



C_7H_6OS
MW: 138.18 g.mol⁻¹
Yellow liquid
93%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.32 (dd, 1H, J = 5.1, 1.3 Hz, H_g), 7.21 (dt, 1H, J = 3.6, 1.0 Hz, H_e), 6.99 (dd, 1H, J = 5.1, 3.6 Hz, H_f), 5.67 (ddd, 1H, J = 7.1, 2.3, 0.9 Hz, H_c), 2.69 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H_a), 2.37 (d, 1H, J = 7.1 Hz, OH) ppm

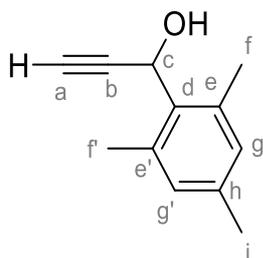
Compound 185b: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-yn-1-ol



$C_{10}H_8O_3$
MW: 176.17 g.mol⁻¹
Yellow oil
97%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.06 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H_e), 7.02 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Hz, H_j), 6.80 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_i), 5.98 (s, 2H, H_g), 5.38 (dd, 1H, J = 5.8, 2.4 Hz, H_c), 2.67 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H_a), 2.14 (d, 1H, J = 5.9 Hz, OH) ppm

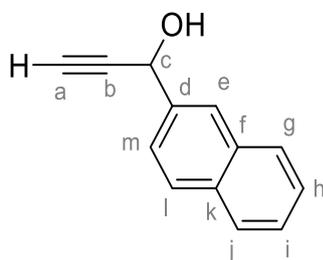
Compound 185c: 1-mesitylprop-2-yn-1-ol



$C_{12}H_{14}O$
MW: 174.24 g.mol⁻¹
Brown oil
83%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.86 (s, 2H, H_g, H_{g'}), 5.91 (dd, 1H, J = 3.8, 2.6 Hz, H_c), 2.56 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H_a), 2.50 (s, 6H, H_f, H_{f'}), 2.26 (s, 3H, H_i), 1.97 (d, 1H, J = 3.8 Hz, OH) ppm

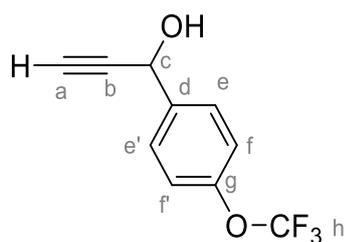
Compound 185d: 1-(naphthalen-2-yl)prop-2-yn-1-ol



$C_{13}H_{10}O$
MW: 182.22 g.mol⁻¹
Colorless oil
97%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.00 (br, 1H, H_e), 7.83-7.89 (m, 3H, H_g, H_j, H_m), 7.66 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz, H_l), 7.48-7.53 (m, 2H, H_h, H_i), 5.64 (dd, 1H, J = 6.3, 2.4 Hz, H_c), 2.73 (d, 1H, J = 2.3 Hz, OH), 2.41 (d, 1H, J = 6.3 Hz, H_a) ppm

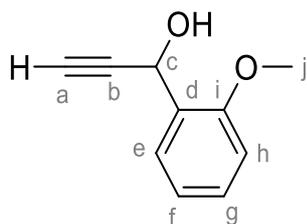
Compound 185e: 1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol



$C_{10}H_7F_3O_2$
MW: 216.16 g.mol⁻¹
Yellow liquid
94%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.57-7.62 (m, 2H, H_e, H_{e'}), 7.22-7.25 (m, 2H, H_f, H_{f'}), 5.49 (dd, 1H, J = 5.9, 2.7 Hz, H_c), 2.70 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H_a), 2.27 (d, 1H, J = 5.9 Hz, OH) ppm

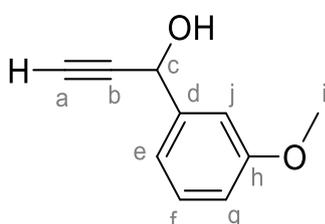
Compound 185f: 1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol



$C_{10}H_{10}O_2$
MW: 162.19 g.mol⁻¹
Colorless oil
89%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.31 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_f), 7.12-7.15 (m, 2H, H_e, H_h), 6.88 (ddd, 1H, J = 8.3, 2.5, 1.1 Hz, H_g), 5.45 (dd, 1H, J = 6.3, 2.4 Hz, H_c), 3.83 (s, 3H, H_j), 2.67 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H_a), 2.23 (d, 1H, J = 6.3 Hz, OH) ppm

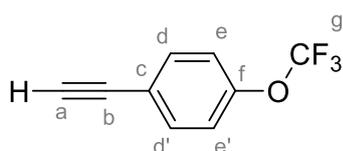
Compound 185g: 1-(3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol



$C_{10}H_{10}O_2$
MW: 162.19 g.mol⁻¹
Colorless oil
93%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.57 (dd, 1H, J = 7.5, 1.8 Hz, H_e), 7.33 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, H_g), 6.99 (td, 1H, J = 7.5, 1.1 Hz, H_f), 6.92 (dd, 1H, J = 8.3, 1.1 Hz, H_i), 5.70 (dd, 1H, J = 6.4, 2.3 Hz, H_c), 3.91 (s, 3H, H_i), 3.01 (d, 1H, J = 6.4 Hz, OH), 2.62 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H_a) ppm

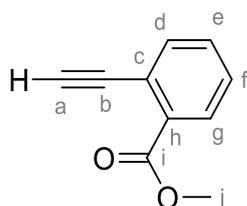
Compound 189a: 1-ethynyl-4-(trifluoromethoxy)benzene



$C_9H_5F_3O$
MW: 186.13 g.mol⁻¹
Yellow liquid
59%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.50-7.54 (m, 2H, H_d, H_{d'}), 7.16-7.19 (m, 2H, H_e, H_{e'}), 3.10 (s, 1H, H_a) ppm

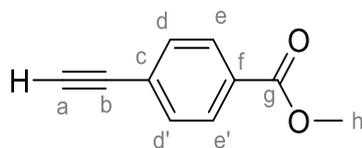
Compound 189b: methyl 2-ethynylbenzoate



$C_{10}H_8O_2$
MW: 160.17 g.mol⁻¹
Orange liquid
64%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.94 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H_g), 7.63 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H_d), 7.48 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.6 Hz, H_e), 7.40 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.6 Hz, H_f), 3.93 (s, 3H, H_i), 3.39 (s, 1H, H_a) ppm

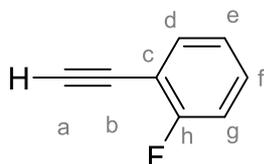
Compound 189c: methyl 4-ethynylbenzoate



C₁₀H₈O₂
MW: 160.17 g.mol⁻¹
White solid
57%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.99 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_e, H_{e'}), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_d, H_{d'}), 3.92 (s, 3H, H_h), 3.23 (s, 1H, H_a) ppm

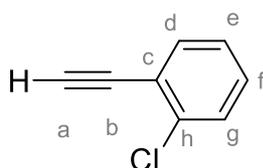
Compound: 1-ethynyl-2-fluorobenzene



C₈H₅F
MW: 120.13 g.mol⁻¹
Light yellow liquid
34%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.49 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.9 Hz, H_d), 7.34 (dddd, 1H, *J* = 8.2, 7.5, 5.3, 1.9 Hz, H_f), 7.05-7.13 (m, 2H, H_g, H_e), 3.30 (s, 1H, H_a) ppm

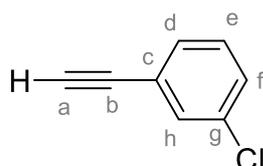
Compound: 1-chloro-2-ethynylbenzene



C₈H₅Cl
MW: 136.58 g.mol⁻¹
Colorless liquid
82%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.53 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.9 Hz, H_d), 7.41 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.5 Hz, H_g), 7.29 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 7.4, 1.9 Hz, H_f), 7.22 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H_e), 3.37 (s, 1H, H_a) ppm

Compound: 1-chloro-3-ethynylbenzene



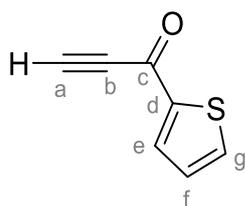
C₈H₅Cl
MW: 136.58 g.mol⁻¹
Light yellow liquid
79%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.48 (dd, 1H, *J* = 2.0, 1.5 Hz, H_h), 7.37 (dt, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_d), 7.33 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.0, 1.5 Hz, H_f), 7.25 (dd, 1H, *J* = 8.2, 7.5 Hz, H_e), 3.11 (s, 1H, H_a) ppm

General procedure for oxidation with MnO₂:

In a two-neck round-bottom flask was introduced MnO₂ (10 equiv), then a solution of the corresponding propargylic alcohol (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (conc = 0.30 M) was added dropwise and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtrated on a pad of Celite® and profusely washed with CH₂Cl₂ and the filtrate was then concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 20%) to afford the title compounds.

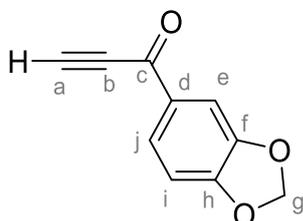
Compound 186a: 1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-one



C₇H₄OS
MW: 136.17 g.mol⁻¹
Yellow liquid
56%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.97 (dd, 1H, *J* = 3.9, 1.1 Hz, H_g), 7.74 (dd, 1H, *J* = 4.9, 1.1 Hz, H_e), 7.18 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.9 Hz, H_f), 3.35 (s, 1H, H_a) ppm

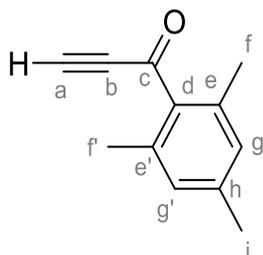
Compound 186b: 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-yn-1-one



C₁₀H₆O₃
MW: 174.16 g.mol⁻¹
Brown solid
54%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.84 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.7 Hz, H_j), 7.56 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H_e), 6.89 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_i), 6.08 (s, 2H, H_g), 3.67 (s, 1H, H_a) ppm

Compound 186c: 1-mesitylprop-2-yn-1-one



C₁₂H₁₂O
MW: 172.23 g.mol⁻¹
Yellow oil
57%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.87 (s, 2H, H_g, H_{g'}), 3.45 (s, 1H, H_a), 2.36 (s, 6H, H_f, H_{f'}), 2.29 (s, 3H, H_i) ppm

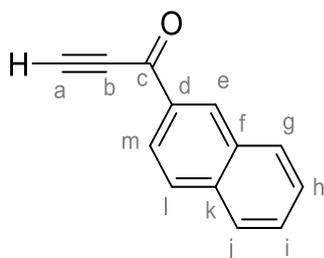
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 183.9 (C_c), 140.5 (C_h), 136.8 (C_d), 135.5 (C_e, C_{e'}), 129.3 (C_g), 83.1 (C_a), 81.2 (C_b), 21.4 (C_i), 19.9 (C_f, C_{f'}) ppm

IR (ATR): ν = 3262 (C≡C-H), 2088 (C≡C-C=O), 1651 (CO) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 173.0961; found: 173.0975

R_f: 0.63 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

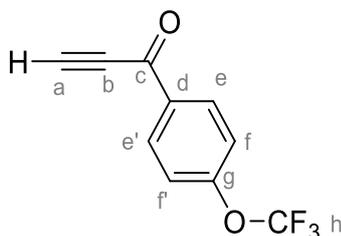
Compound 186d: 1-(naphthalen-2-yl)prop-2-yn-1-one



C₁₃H₈O
MW: 180.21 g.mol⁻¹
White solid
60%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.76 (br, 1H, H_e), 8.14 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz, H_l), 8.01-8.04 (m, 1H, H_g), 7.89-7.93 (m, 2H, H_j, H_m), 7.56-7.68 (m, 2H, H_h, H_i), 3.50 (s, 1H, H_a) ppm

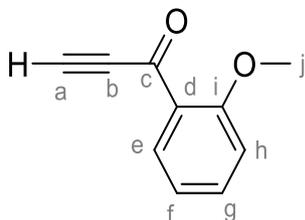
Compound 186e: 1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-yn-1-one



C₁₀H₅F₃O₂
MW: 214.14 g.mol⁻¹
Yellow oil
51%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.19-8.24 (m, 2H, H_e, H_{e'}), 7.31-7.34 (m, 2H, H_f, H_{f'}), 3.48 (s, 1H, H_a) ppm

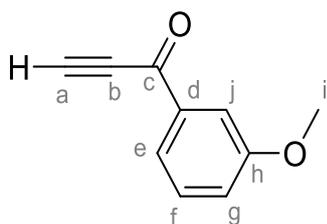
Compound 186f: 1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one



C₁₀H₈O₂
MW: 160.17 g.mol⁻¹
Yellow liquid
50%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.06 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz, H_e), 7.55 (ddd, 1H, J = 8.5, 7.4, 1.9 Hz, H_g), 6.99-7.06 (m, 2H, H_f, H_h), 3.93 (s, 3H, H_j), 3.36 (s, 1H, H_a) ppm

Compound 186g: 1-(3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one



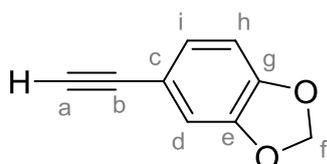
C₁₀H₈O₂
MW: 160.17 g.mol⁻¹
Yellow liquid
48%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.80 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 1.6, 0.9 Hz, H_e), 7.64 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.6 Hz, H_j), 7.41 (dd, 1H, *J* = 8.2, 7.7 Hz, H_f), 7.18 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.8, 0.9 Hz, H_g), 3.87 (s, 3H, H_i), 3.42 (s, 1H, H_a) ppm

General procedure for the conversion of aldehyde to alkyne:

Diisopropylamine (1.2 equiv) was dissolved in dry THF (conc = 0.18 M) and *n*-BuLi was added dropwise at -78 °C (1.2 equiv, 1.29 M in hexanes). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. Trimethylsilyldiazomethane (1.2 equiv, 2 M Et₂O) was added dropwise at -78 °C and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. Then, a solution of the corresponding aldehyde (1 equiv) in THF (conc = 0.44 M) was added dropwise at -78 °C and the mixture was stirred at -78 °C for 1.5h then at 0 °C for 30 minutes or until total consumption of starting material. The mixture was quenched with an addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (40 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 40 mL). The organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 25 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compound.

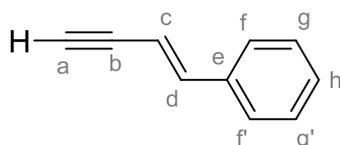
Compound 264a: 5-ethynylbenzo[d][1,3]dioxole



C₉H₆O₂
MW: 146.15 g.mol⁻¹
Colorless liquid
66%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.03 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H_i), 6.93 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_d), 6.75 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_h), 5.98 (s, 2H, H_f), 2.97 (s, 1H, H_a) ppm

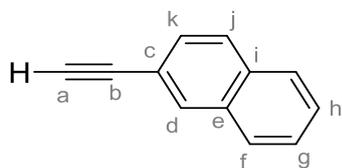
Compound 264b: (*E*)-but-1-en-3-yn-1-ylbenzene



C₁₀H₈
MW: 128.17 g.mol⁻¹
Yellow liquid
80%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.27-7.41 (m, 5H, H_f, H_f, H_g, H_{g'}, H_h), 7.05 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H_d), 6.14 (dd, 1H, *J* = 16.4, 2.4 Hz, H_c), 3.05 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_a) ppm

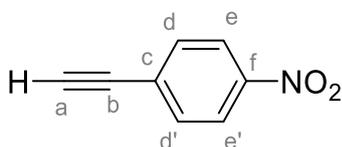
Compound 264c: 2-ethynynaphthalene



$C_{12}H_8$
MW: 152.20 g.mol⁻¹
White solid
53%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.03 (br, 1H, H_d), 7.78-7.84 (m, 3H, H_f, H_i, H_j), 7.47-7.55 (m, 3H, H_g, H_h, H_k), 3.15 (s, 1H, H_a) ppm

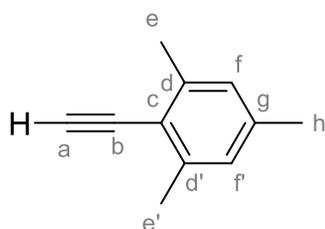
Compound 264d: 1-ethynyl-4-nitrobenzene



$C_8H_5NO_2$
MW: 147.13 g.mol⁻¹
Pale yellow solid
36%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_e, H_{e'}), 7.64 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_d, H_{d'}), 3.36 (s, 1H, H_a) ppm

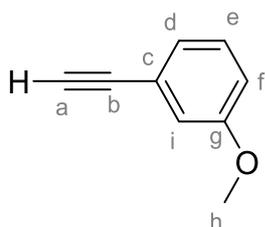
Compound 264e: 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene



$C_{11}H_{12}$
MW: 144.22 g.mol⁻¹
Colorless liquid
68%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.87 (br, 2H, H_f, H_{f'}), 3.46 (s, 1H, H_a), 2.42 (s, 6H, H_e, H_{e'}), 2.28 (s, 3H, H_h) ppm

Compound: 1-ethynyl-3-methoxybenzene



C_9H_8O
MW: 132.16 g.mol⁻¹
Colorless liquid
44%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.22 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H_e), 7.09 (dt, 1H, J = 7.9, 1.2 Hz, H_f), 7.02 (dd, 1H, J = 2.6, 1.2 Hz, H_i), 6.91 (ddd, 1H, J = 7.9, 2.6, 1.2 Hz, H_d), 3.80 (s, 3H, H_h), 3.06 (s, 1H, H_a) ppm

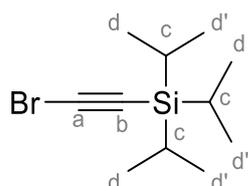
BROMINATION OF ACETYLENIC COMPOUND CATALYZED WITH AgNO_3

General procedure:

To a solution of the acetylenic (1 equiv) in anhydrous acetone (conc = 0.30 M) were added *N*-bromosuccinimide (1.2 equiv) and AgNO_3 (10 mol %). After 1 h at room temperature, the same quantity of AgNO_3 (10 mol %) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was then filtrated, the filtrate was extracted with hexane or CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a 10% aqueous solution of HCl (2 x 40 mL), brine (30 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum (20°C, 15 mbar) to afford the title compounds.

N.B.: this reaction is carried out away from light.

Compound 131a: (bromoethynyl)triisopropylsilane

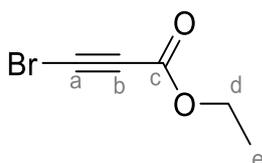


$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrSi}$
MW: 261.28 g.mol⁻¹
Colorless liquid
99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.08$ (s, 21H, H_d) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 83.8$ (C_a), 62.1 (C_b), 18.9 (C_d , $\text{C}_{d'}$), 11.7 (C_c) ppm

Compound 131b: ethyl 3-bromopropiolate

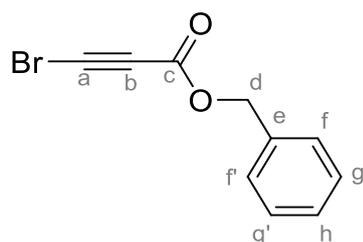


$\text{C}_5\text{H}_5\text{BrO}_2$
MW: 177.00 g.mol⁻¹
Colorless crystalline solid
91%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 4.24$ (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_d), 1.31 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_e) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 152.8$ (C_c), 73.1 (C_a), 62.8 (C_d), 52.8 (C_b), 14.3 (C_e) ppm

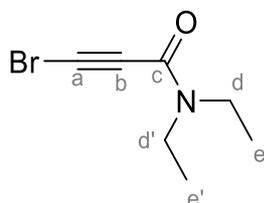
Compound 191a: benzyl 3-bromopropiolate



$C_{10}H_7BrO_2$
MW: 239.07 g.mol⁻¹
Colorless oil
83%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.34-7.40 (m, 5H, H_f, H_{f'}, H_g, H_{g'}, H_h), 5.21 (s, 2H, H_d) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 152.4 (C_c), 134.6 (C_e), 128.9 (C_h), 128.8 (C_g, C_{g'}), 128.7 (C_f, C_{f'}), 72.7 (C_a), 68.2 (C_d), 53.4 (C_b) ppm

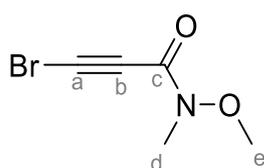
Compound 191b: 3-bromo-*N,N*-diethylpropiolamide



$C_7H_{10}BrNO$
MW: 204.07 g.mol⁻¹
White solid
90%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.57 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_e), 3.41 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_{e'}), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_f), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{f'}) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 152.7 (C_c), 74.1 (C_a), 54.2 (C_b), 43.6 (C_d), 39.5 (C_{d'}), 14.6 (C_e), 12.8 (C_{e'}) ppm

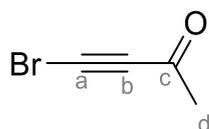
Compound 191c: 3-bromo-*N*-methoxy-*N*-methylpropiolamide



$C_5H_6BrNO_2$
MW: 190.01 g.mol⁻¹
Colorless oil
98%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.78 (s, 3H, H_e), 3.23 (br, 3H, H_d) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 152.9 (C_c), 78.9 (C_a), 74.7 (C_b), 62.1 (C_e), 32.1 (C_d) ppm

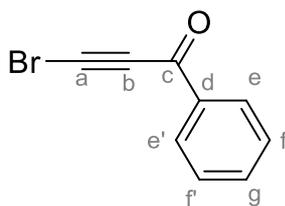
Compound 191d: 4-bromobut-3-yn-2-one



C_4H_3BrO
MW: 146.97 g.mol⁻¹
Light yellow liquid
32%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.33 (s, 3H, H_d) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 183.0 (C_c), 80.4 (C_a), 57.1 (C_b), 32.6 (C_d) ppm

Compound 191e: 3-bromo-1-phenylprop-2-yn-1-one

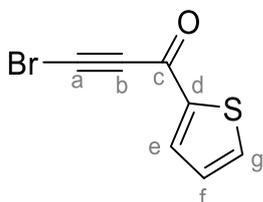


C₉H₅BrO
MW: 209.04 g.mol⁻¹
White solid
78%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.12 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, H_e, H_{e'}), 7.63 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_g), 7.49 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_f, H_{f'}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 176.5 (C_c), 136.1 (C_d), 134.5 (C_g), 129.7 (C_e, C_{e'}), 128.7 (C_f, C_{f'}), 78.9 (C_a), 58.9 (C_b) ppm

Compound 191f: 3-bromo-1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-one

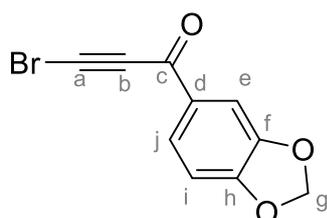


C₇H₃BrOS
MW: 215.06 g.mol⁻¹
Orange solid
88%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.94 (dd, 1H, *J* = 3.8, 0.8 Hz, H_g), 7.74 (dd, 1H, *J* = 4.9, 0.8 Hz, H_e), 7.17 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.8 Hz, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 168.4 (C_c), 144.3 (C_d), 136.1 (C_e), 136.0 (C_g), 128.6 (C_f), 78.6 (C_a), 57.9 (C_b) ppm

Compound 191g: 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3-bromoprop-2-yn-1-one

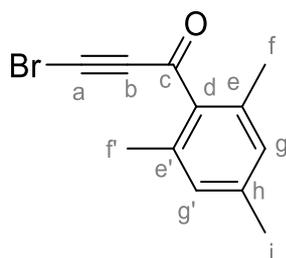


C₁₀H₅BrO₂
MW: 253.05 g.mol⁻¹
Light pink solid
97%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.79 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.7 Hz, H_j), 7.53 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H_e), 6.89 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_i), 6.08 (s, 2H, H_g) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.8 (C_c), 153.4 (C_h), 148.5 (C_f), 131.5 (C_d), 127.9 (C_j), 108.4 (C_e), 108.3 (C_i), 102.4 (C_g), 79.0 (C_a), 58.2 (C_b) ppm

Compound 191h: 3-bromo-1-mesitylprop-2-yn-1-one



C₁₂H₁₁BrO
MW: 251.12 g.mol⁻¹
Orange solid
mp = 70 °C
100%

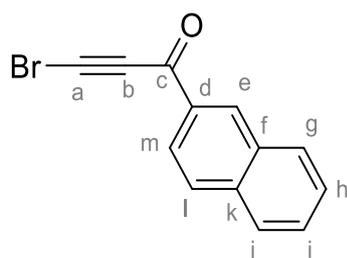
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.87 (s, 2H, H_g, H_{g'}), 2.35 (s, 6H, H_f, H_{f'}), 2.29 (s, 3H, H_i) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 182.7 (C_c), 140.5 (C_h), 136.6 (C_d), 135.4 (C_e, C_{e'}), 129.3 (C_g), 81.5 (C_a), 60.1 (C_b), 21.3 (C_i), 19.9 (C_f, C_{f'}) ppm

IR (ATR): ν = 2169 (C≡C-Br), 1652 (CO) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 251.0066; found: 251.0045

Compound 191i: 3-bromo-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-yn-1-one



C₁₃H₇BrO
MW: 259.10 g.mol⁻¹
Light brown solid
mp = 108 °C
99%

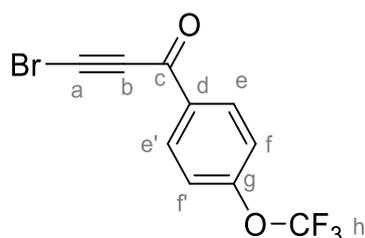
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.69 (s, 1H, H_e), 8.11 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz, H_l), 8.03 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_j), 7.90 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H_m), 7.89 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_g), 7.65 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, H_h), 7.59 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, H_i) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.5 (C_c), 136.4 (C_f), 133.9 (C_d), 133.3 (C_g), 132.5 (C_k), 130.1 (C_e), 129.4 (C_i), 128.8 (C_l), 128.1 (C_j), 127.2 (C_n), 123.9 (C_m), 79.3 (C_a), 58.9 (C_b) ppm

IR (ATR): ν = 2176 (C≡C-Br), 1623 (CO) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 258.9753; found: 258.9748

Compound 191j: 3-bromo-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-yn-1-one



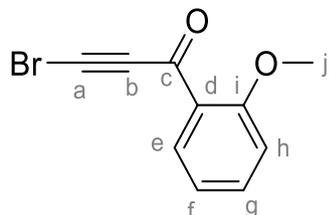
C₁₀H₄BrF₃O₂
MW: 293.04 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 51 °C
98%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.16-8.19 (m, 2H, H_e, H_{e'}), 7.31-7.33 (m, 2H, H_f, H_{f'}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.9 (C_c), 153.8 (C_g), 134.5 (C_d), 131.9 (C_e, C_{e'}), 120.5 (C_f, C_{f'}), 120.3 (q, J = 259.4 Hz, C_h), 78.8 (C_a), 60.0 (C_b) ppm

IR (ATR): $\nu = 2179$ (C \equiv C-Br), 1644 (CO), 1250 (C-F), 1210 (C=C-O-C), 1154 (C-O-C) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 292.9420; found: 292.9404

Compound 191k: 3-bromo-1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one



C₁₀H₇BrO₂
MW: 239.07 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 68 °C
100%

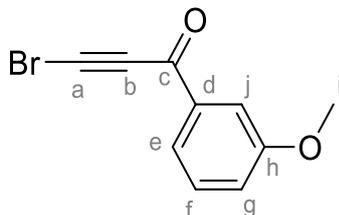
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.99$ (dd, 1H, $J = 7.8, 1.9$ Hz, H_e), 7.54 (ddd, 1H, $J = 8.5, 7.4, 1.8$ Hz, H_g), 7.02 (td, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H_f), 6.99 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_h), 3.93 (s, 3H, H_j) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 175.1$ (C_c), 160.2 (C_i), 135.6 (C_g), 133.0 (C_e), 125.9 (C_d), 120.5 (C_f), 112.3 (C_h), 81.0 (C_a), 57.6 (C_b), 56.1 (C_j) ppm

IR (ATR): $\nu = 2173$ (C \equiv C-Br), 1715 (CO), 1228 (C=C-O-C), 1014 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 238.9702; found: 238.9684

Compound 191l: 3-bromo-1-(3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one



C₁₀H₇BrO₂
MW: 239.07 g.mol⁻¹
Orange solid
mp = 81 °C
97%

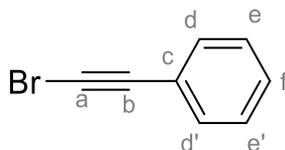
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.75$ (ddd, 1H, $J = 7.6, 1.1, 1.0$ Hz, H_e), 7.59 (dd, 1H, $J = 2.7, 1.5$ Hz, H_j), 7.40 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_f), 7.17 (ddd, 1H, $J = 8.2, 2.7, 1.0$ Hz, H_g), 3.86 (s, 3H, H_i) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 176.4$ (C_c), 159.9 (C_h), 137.7 (C_d), 129.9 (C_f), 123.2 (C_e), 121.5 (C_g), 113.0 (C_j), 79.1 (C_a), 58.9 (C_b), 55.6 (C_i) ppm

IR (ATR): $\nu = 2181$ (C \equiv C-Br), 1623 (CO), 1287 (C=C-O-C), 1083 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 238.9702; found: 238.9686

Compound 191m: (bromoethynyl)benzene

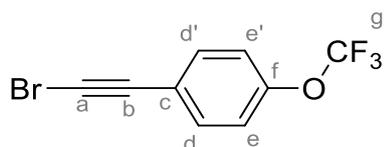


C₈H₅Br
MW: 181.03 g.mol⁻¹
Yellowish liquid
98%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 7.37$ -7.40 (m, 2H, H_e, H_{e'}), 7.21-7.30 (m, 3H, H_d, H_{d'}, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 132.3$ (C_d, C_{d'}), 129.0 (C_f), 128.7 (C_e, C_{e'}), 123.0 (C_c), 80.4 (C_a), 50.1 (C_b) ppm

Compound 191n: 1-(bromoethynyl)-4-(trifluoromethoxy)benzene

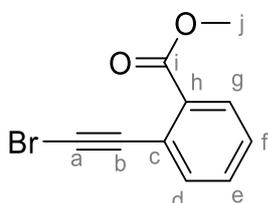


C₉H₄BrF₃O
MW: 265.03 g.mol⁻¹
Yellow liquid
89%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_d, H_{d'}), 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_e, H_{e'}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 149.3 (C_f), 133.7 (C_d, C_{d'}), 121.6 (C_c), 121.0 (C_e, C_{e'}), 120.5 (q, J_{C-F} = 256 Hz, C_g), 78.8 (C_a), 51.2 (C_b) ppm

Compound 191o: methyl 2-(bromoethynyl)benzoate

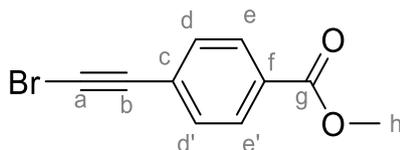


C₁₀H₇BrO₂
MW: 239.07 g.mol⁻¹
Orange liquid
98%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.95 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz, H_g), 7.57 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz, H_d), 7.46 (td, 1H, J = 7.6, 1.2 Hz, H_e), 7.39 (td, 1H, J = 7.6, 1.2 Hz, H_f), 3.94 (s, 3H, H_j) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.5 (C_i), 134.9 (C_d), 132.5 (C_c), 131.9 (C_e), 130.6 (C_g), 128.4 (C_f), 123.4 (C_h), 78.7 (C_a), 55.1 (C_j), 52.5 (C_b) ppm

Compound 191p: methyl 4-(bromoethynyl)benzoate

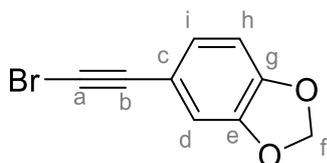


C₁₀H₇BrO₂
MW: 239.07 g.mol⁻¹
White solid
83%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_e), 7.50 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_d), 3.92 (s, 3H, H_h) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.5 (C_g), 132.1 (C_d, C_{d'}), 130.1 (C_f), 129.6 (C_e, C_{e'}), 127.4 (C_c), 79.5 (C_a), 53.5 (C_b), 52.4 (C_h) ppm

Compound 265a: 5-(bromoethynyl)benzo[d][1,3]dioxole



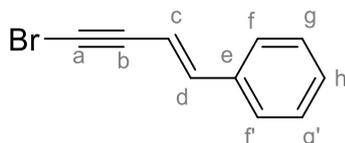
C₉H₅BrO₂
MW: 225.04 g.mol⁻¹
Yellow solid
93%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.98 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H_i), 6.88 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_d), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_h), 5.97 (s, 2H, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148.6 (C_g), 147.7 (C_e), 127.1 (C_i), 116.2 (C_c), 112.2 (C_d), 108.7

(C_h), 101.7 (C_f), 80.2 (C_a), 48.2 (C_b) ppm

Compound 265b: (*E*)-(4-bromobut-1-en-3-yn-1-yl)benzene

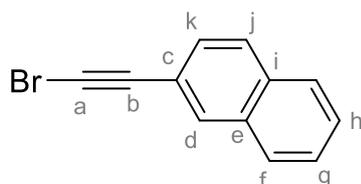


C₁₀H₇Br
MW: 207,07 g.mol⁻¹
Orange liquid
92%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30-7.40 (m, 5H, H_f, H_{f'}, H_g, H_{g'}, H_h), 7.01 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, H_d), 6.13 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, H_c) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.8 (C_d), 135.7 (C_e), 128.8 (C_h), 128.7 (C_g, C_{g'}), 126.2 (C_f, C_{f'}), 107.4 (C_c), 79.3 (C_a), 51.2 (C_b) ppm

Compound 265c: 2-(bromoethynyl)naphthalene

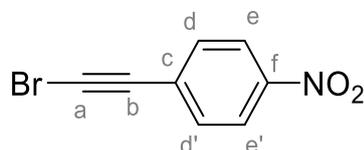


C₁₂H₇Br
MW: 231.09 g.mol⁻¹
Orange liquid
100%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.98 (br, 1H, H_d), 7.77-7.82 (m, 3H, H_f, H_i, H_k), 7.47-7.51 (m, 3H, H_g, H_h, H_l) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 133.1 (C_e), 133.0 (C_j), 132.3 (C_d), 128.5 (C_i), 128.2 (C_f), 127.9 (C_l), 127.9 (C_k), 127.1 (C_g), 126.8 (C_h), 120.1 (C_c), 80.6 (C_a), 50.1 (C_b) ppm

Compound 265d: 1-(bromoethynyl)-4-nitrobenzene

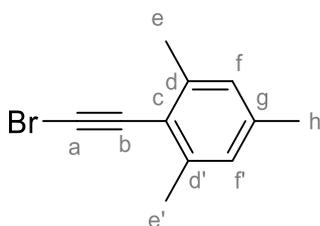


C₈H₄BrNO₂
MW: 226.03 g.mol⁻¹
Light yellow solid
79%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_e, H_{e'}), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_d, H_{d'}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 147.5 (C_f), 133.0 (C_d, C_{d'}), 129.6 (C_c), 123.8 (C_e, C_{e'}), 78.6 (C_a), 56.5 (C_b) ppm

Compound 265e: 2-(bromoethynyl)-1,3,5-trimethylbenzene

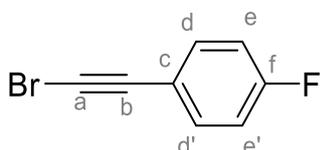


$C_{11}H_{11}Br$
MW: 223.11 g.mol⁻¹
Orange solid
68%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.85 (br, 2H, H_f, H_{f'}), 2.39 (s, 6H, H_e, H_{e'}), 2.28 (s, 3H, H_h) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 141.1 (C_d, C_{d'}), 138.2 (C_g), 127.7 (C_f, C_{f'}), 119.7 (C_c), 78.3 (C_a), 55.5 (C_b), 21.5 (C_h), 21.0 (C_e, C_{e'}) ppm

Compound 265i: 1-(bromoethynyl)-4-fluorobenzene

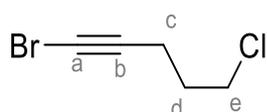


C_8H_4BrF
MW: 199.02 g.mol⁻¹
Yellow solid
96%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.40-7.46 (m, 2H, H_e, H_{e'}), 6.97-7.04 (m, 2H, H_d, H_{d'}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 162.7 (d, J_{C-F} = 250 Hz, C_f), 134.0 (d, J_{C-F} = 8 Hz, C_d, C_{d'}), 118.9 (d, J_{C-F} = 3 Hz, C_c), 115.7 (d, J_{C-F} = 22 Hz, C_e, C_{e'}), 79.1 (C_a), 49.6 (C_b) ppm

Compound 265j: 1-bromo-5-chloropent-1-yne

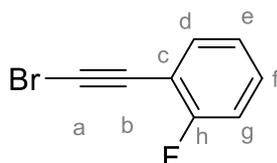


C_5H_6BrCl
MW: 181.46 g.mol⁻¹
Colorless liquid
91%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.64 (t, 2H, J = 6.3 Hz, H_e), 2.41 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H_c), 1.97 (qu, 2H, J = 6.5 Hz, H_d) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 78.7 (C_a), 43.8 (C_e), 39.4 (C_b), 31.3 (C_d), 17.5 (C_c) ppm

Compound: 1-(bromoethynyl)-2-fluorobenzene

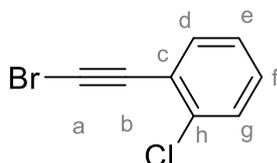


C_8H_4FCI
MW: 199.02 g.mol⁻¹
Yellow liquid
50%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.44 (ddd, 1H, J = 7.7, 7.1, 1.7 Hz, H_d), 7.30-7.35 (dddd, J = 8.2, 7.5, 5.4, 1.8 Hz, 1H, H_f), 7.05-7.11 (m, 2H, H_e, H_g) ppm

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 163.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 253 Hz, C_h), 134.0 (C_e), 130.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8 Hz, C_f), 124.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz, C_d), 115.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21 Hz, C_g), 111.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 15 Hz, C_c), 73.7 (C_a), 55.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3 Hz, C_b) ppm

Compound: 1-(bromoethynyl)-2-chlorobenzene

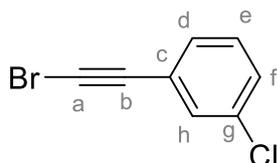


C₈H₄BrCl
MW: 215.47 g.mol⁻¹
Yellow liquid
91%

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.48 (dd, 1H, J = 7.5, 1.7 Hz, H_d), 7.39 (dd, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz, H_g), 7.27 (ddd, 1H, J = 7.9, 7.5, 1.7 Hz, H_f), 7.21 (td, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz, H_e) ppm

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 136.5 (C_h), 134.0 (C_d), 129.8 (C_f), 129.4 (C_e), 126.6 (C_g), 122.7 (C_c), 77.1 (C_a), 55.4 (C_b) ppm

Compound: 1-(bromoethynyl)-3-chlorobenzene

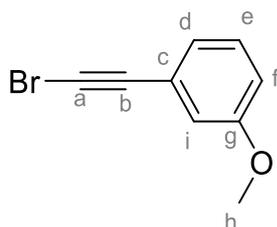


C₈H₄BrCl
MW: 215.47 g.mol⁻¹
Yellow liquid
93%

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.43 (dd, 1H, J = 2.0, 1.5 Hz, H_h), 7.31-7.34 (m, 2H, H_d, H_f), 7.24 (dd, 1H, J = 8.2, 7.5 Hz, H_e) ppm

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 134.3 (C_g), 132.0 (C_h), 130.3 (C_e), 129.7 (C_d), 129.2 (C_f), 124.5 (C_c), 78.8 (C_a), 51.7 (C_b) ppm

Compound: 1-(bromoethynyl)-3-methoxybenzene

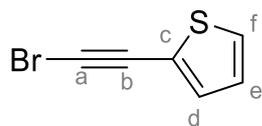


C₉H₇BrO
MW: 211.06 g.mol⁻¹
Yellow liquid
94%

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.22 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H_e), 7.05 (dt, 1H, J = 7.9, 1.2 Hz, H_f), 6.98 (dd, 1H, J = 2.6, 1.2 Hz, H_i), 6.90 (ddd, 1H, J = 7.9, 2.6, 1.2 Hz, H_d), 3.80 (s, 3H, H_h) ppm

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 159.4 (C_g), 129.5 (C_e), 124.7 (C_d), 123.8 (C_c), 116.9 (C_i), 115.5 (C_f), 80.1 (C_a), 55.4 (C_h), 49.8 (C_b) ppm

Compound: 2-(bromoethynyl)thiophene



C_6H_3BrS
MW: 187.05 g.mol⁻¹
Orange liquid
87%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.26-7.28 (m, 2H, H_d, H_e), 6.98 (dd, 1H, J = 5.1, 3.8 Hz, H_f) ppm

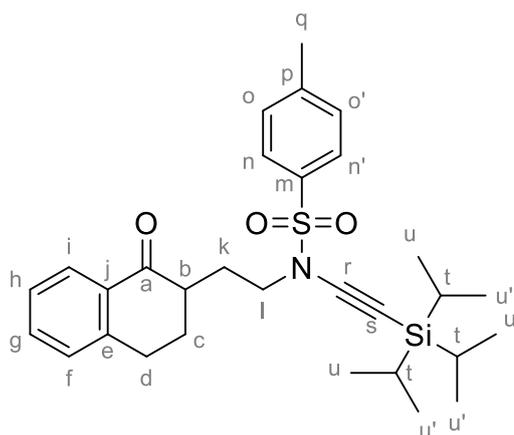
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 133.2 (C_d), 127.7 (C_f), 127.1 (C_e), 123.1 (C_c), 73.8 (C_a), 54.4 (C_b) ppm

SYNTHESIS OF KETO-SULFONYLYNAMIDE CATALYZED BY $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

General procedure:

In a Schlenk tube was introduced $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (15 mol %), 1,10-phenanthroline (30 mol %), K_2CO_3 (2.5 equiv), the sulfonamide (1 equiv), anhydrous toluene (conc = 0.2 M) and the bromo-acetylenic (1.15 equiv). The reaction mixture was heated to 85 °C for 16 h and then cooled down to room temperature, filtrated on a pad of silica and profusely washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 25%) to afford the title compounds.

Compound 132: 4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{SSi}$
MW: 523.81 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
mp = 72 °C
82%

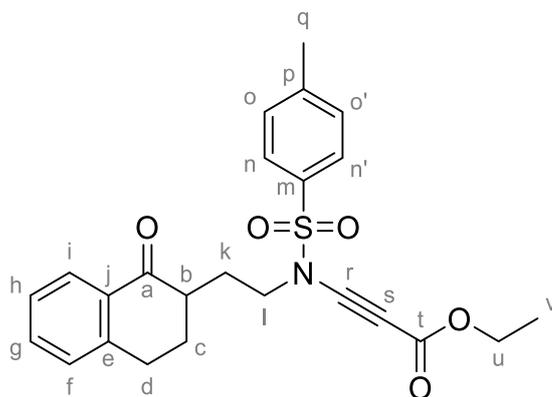
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.99 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz, H_i), 7.79 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n , $\text{H}_{n'}$), 7.45 (td, 1H, J = 7.4, 1.5 Hz, H_g), 7.26-7.30 (m, 3H, H_f , H_o , $\text{H}_{o'}$), 7.22 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_h), 3.52-3.62 (m, 2H, H_l), 2.92-3.04 (m, 2H, H_k), 2.50-2.56 (m, 1H, H_b), 2.39 (s, 3H, H_q), 2.32-2.36 (m, 1H, H_c), 2.18-2.23 (m, 1H, H_c), 1.82-1.90 (m, 1H, H_d), 1.70-1.77 (m, 1H, H_d), 1.03 (s, 21H, H_t , H_u , $\text{H}_{u'}$) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 199.5 (C_a), 144.7 (C_e), 143.9 (C_j), 134.6 (C_m), 133.4 (C_i), 132.5 (C_p), 129.8 (C_n , $\text{C}_{n'}$), 128.8 (C_g), 127.8 (C_o , $\text{C}_{o'}$), 127.4 (C_f), 126.7 (C_h), 96.3 (C_s), 69.7 (C_r), 49.9 (C_l), 44.5 (C_b), 29.4 (C_k), 29.1 (C_c), 28.5 (C_d), 21.7 (C_q), 18.7 (C_u , $\text{C}_{u'}$), 11.5 (C_t) ppm

IR (ATR): ν = 2159 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1683 (CO), 1366 (SO_2N), 1168 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.69 (PE/EtOAc 4:1 v/v)

Compound 145: ethyl 3-((4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)phenyl)sulfonamido)propiolate



$C_{24}H_{25}NO_5S$
MW: 439.53 g.mol⁻¹
Yellow oil
74%

N.B.: the reaction was performed using K_3PO_4 was used instead of K_2CO_3 , and the heating was reduced to 70 °C or 1 hour.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.99 (dd, 1H, J = 7.5, 1.2 Hz, H_i), 7.83 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.47 (td, 1H, J = 7.5, 1.2 Hz, H_g), 7.33 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.30 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_h), 7.22 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H_f), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_u), 3.69 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H_i), 2.93-3.05 (m, 2H, H_d), 2.42-2.48 (m, 1H, H_b), 2.40 (s, 3H, H_q), 2.31 (sex, 1H, J = 7.1 Hz, H_k), 2.17-2.22 (m, 1H, H_c), 1.83-1.92 (m, 1H, H_c), 1.72-1.79 (m, 1H, H_k), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_v) ppm

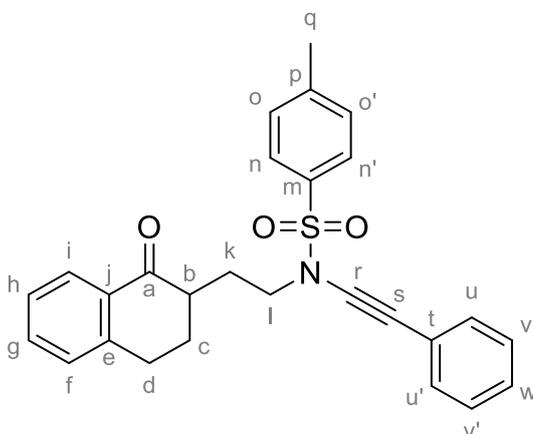
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.3 (C_a), 154.3 (C_i), 145.7 (C_e), 143.9 (C_p), 134.2 (C_m), 133.5 (C_g), 132.4 (C_j), 130.2 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_f), 127.9 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 82.4 (C_r), 68.0 (C_s), 61.7 (C_u), 50.0 (C_l), 44.6 (C_b), 29.5 (C_c), 29.2 (C_d), 28.9 (C_k), 21.8 (C_q), 14.3 (C_v) ppm

IR (ATR): ν = 2213 (N-C≡C), 1700 (CO), 1682 (O-CO), 1369 (SO₂N), 1188 (SO₂), 1144 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 478.1085; found: 478.1072

R_f: 0.55 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 250: 4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{25}NO_3S$
MW: 443.56 g.mol⁻¹
Yellow oil
75%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (dd, 1H, J = 7.8, 0.9 Hz, H_i), 7.85 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.46 (td, 1H, J = 7.7, 1.0 Hz, H_g), 7.28-7.38 (m, 8H, H_h, H_o, H_{o'}, H_u, H_{u'}, H_v, H_{v'}, H_w), 7.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_f), 3.64 (td, 2H, J = 6.7, 1.8 Hz, H_i), 2.95-3.08 (m, 2H, H_d), 2.57-

2.63 (m, 1H, H_k), 2.43-2.47 (m, 1H, H_b), 2.41 (s, 3H, H_q), 2.25-2.30 (m, 1H, H_k), 1.85-1.94 (m, 1H, H_c), 1.75-1.81 (m, 1H, H_c) ppm

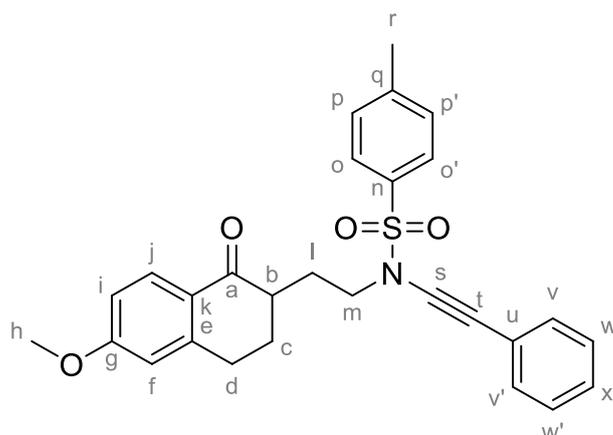
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.6 (C_a), 144.8 (C_e), 144.0 (C_p), 134.5 (C_j), 133.4 (C_g), 132.5 (C_m), 131.5 (C_u, C_v), 129.9 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_f), 128.4 (C_v, C_{v'}), 127.9 (C_w), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.7 (C_h), 122.9 (C_t), 82.3 (C_r), 71.1 (C_s), 50.0 (C_i), 44.7 (C_b), 29.3 (C_c), 29.1 (C_d), 28.5 (C_k), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 2234 (N-C≡C), 1682 (CO), 1365 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 482.1187; found: 482.1182

R_f: 0.58 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 257e: *N*-(2-(6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide



C₂₈H₂₇NO₄S
MW: 473.59 g.mol⁻¹
Light yellow oil
100%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H_j), 7.85 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.36-7.38 (m, 2H, H_v, H_{v'}), 7.33 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.26-7.32 (m, 3H, H_w, H_{w'}, H_x), 6.81 (dd, 1H, J = 8.7, 2.5 Hz, H_i), 6.67 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_f), 3.84 (s, 3H, H_q), 3.61-3.65 (m, 2H, H_m), 2.89-3.02 (m, 2H, H_d), 2.54 (dtd, 1H, J = 12.4, 6.0, 4.2 Hz, H_b), 2.41-2.47 (m, 4H, H_b, H_i), 2.24 (ddt, 1H, J = 13.1, 4.8, 3.9 Hz, H_i), 1.86 (tdd, 1H, J = 12.4, 12.1, 4.1 Hz, H_c), 1.76 (dtd, 1H, J = 12.9, 7.1, 6.1 Hz, H_c) ppm

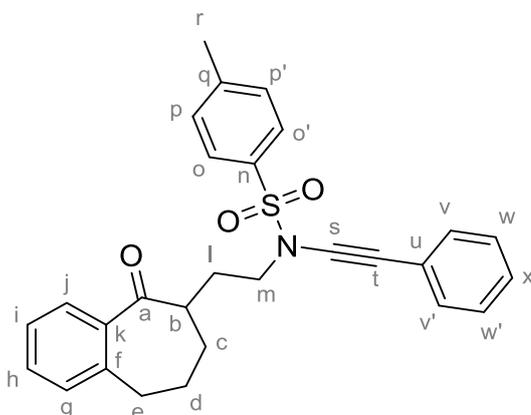
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 198.2 (C_a), 163.5 (C_g), 146.4 (C_k), 144.8 (C_q), 134.4 (C_m), 131.4 (C_v, C_{v'}), 129.9 (C_p, C_{p'}), 129.9 (C_j), 128.3 (C_w, C_{w'}), 127.8 (C_x), 127.7 (C_o, C_{o'}), 126.1 (C_e), 122.9 (C_u), 113.3 (C_f), 112.5 (C_i), 82.3 (C_s), 71.0 (C_t), 55.5 (C_h), 50.0 (C_m), 44.3 (C_b), 29.4 (C_d), 29.2 (C_c), 28.5 (C_i), 21.7 (C_r) ppm

IR (ATR): ν = 2235 (N-C≡C), 1597 (CO), 1362 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1089 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 474.1734; found: 474.1717

R_f: 0.43 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 257f: 4-methyl-*N*-(2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)ethyl)-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide



$C_{28}H_{27}NO_3S$
MW: 457.59 g.mol⁻¹
Light yellow oil
100%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.79 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.70 (dd, 1H, J = 7.7, 1.6 Hz, H_j), 7.36 (td, 1H, J = 7.4, 1.6 Hz, H_h), 7.31 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_v, H_{v'}), 7.20-7.24 (m, 7H, H_i, H_g, H_p, H_{p'}, H_w, H_{w'}, H_x), 3.42-3.51 (m, 2H, H_m), 2.91-3.14 (m, 3H, H_b, H_e), 2.43 (s, 3H, H_r), 2.33-2.40 (m, 1H, H_d), 2.10-2.16 (m, 1H, H_d), 1.96-2.03 (m, 1H, H_i), 1.84-1.90 (m, 1H, H_i), 1.56-1.69 (m, 2H, H_c) ppm

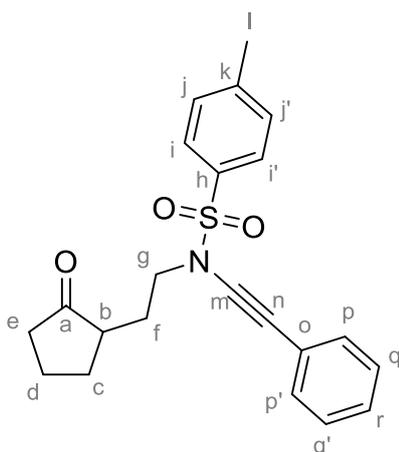
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 205.8 (C_a), 144.7 (C_q), 142.7 (C_f), 139.6 (C_k), 134.5 (C_n), 131.5 (C_h), 131.4 (C_v, C_{v'}), 130.1 (C_g), 129.9 (C_p, C_{p'}), 128.7 (C_j), 128.3 (C_w, C_{w'}), 127.9 (C_x), 127.7 (C_o, C_{o'}), 126.5 (C_i), 122.8 (C_u), 82.5 (C_s), 70.7 (C_t), 50.0 (C_m), 46.2 (C_b), 33.8 (C_e), 30.8 (C_c), 29.7 (C_d), 25.7 (C_i), 21.8 (C_r) ppm

IR (ATR): ν = 2234 (N-C≡C), 1676 (CO), 1597 (C=C-CO), 1363 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 458.1784; found: 458.1788

R_f: 0.46 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 257a: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide

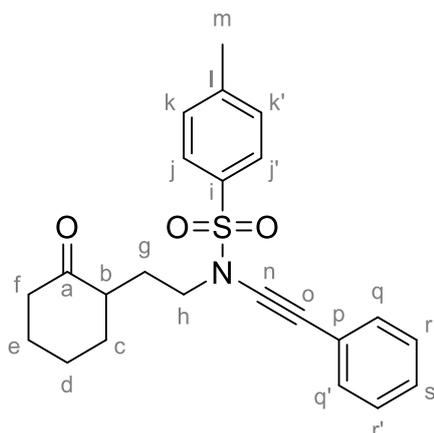


$C_{22}H_{23}NO_3S$
MW: 381.49 g.mol⁻¹
Light yellow oil
82%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.24-7.27 (m, 4H, H_j, H_{j'}, H_p, H_{p'}), 7.16-7.19 (m, 3H, H_q, H_{q'}, H_r), 3.37-3.44 (m, 2H, H_g), 2.34 (s, 3H, H_l), 2.19-2.29 (m, 2H, H_b, H_e), 1.89-2.15 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.63-1.73 (m, 1H, H_c), 1.38-1.53 (m, 2H, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.1 (C_a), 144.9 (C_k), 134.4 (C_h), 131.5 (C_p, C_{p'}), 129.9 (C_j, C_{j'}), 128.4 (C_q, C_{q'}), 127.9 (C_r), 127.8 (C_i, C_{i'}), 122.8 (C_o), 82.1 (C_m), 71.1 (C_n), 50.1 (C_g), 46.5 (C_b), 37.8 (C_e), 29.9 (C_c), 28.1 (C_f), 21.8 (C_l), 20.8 (C_d) ppm
IR (ATR): ν = 2234 (N-C≡C), 1734 (CO), 1364 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 420.1030; found: 420.1018
R_f: 0.38 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

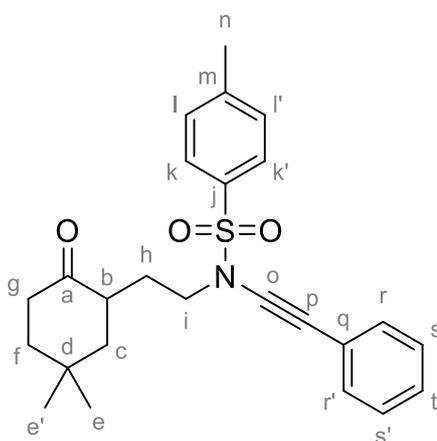
Compound 257b: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)-*N*-(phenylethynyl)benzene sulfonamide



C₂₃H₂₅NO₃S
 MW: 395.52 g.mol⁻¹
 White solid
 95%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.32-7.34 (m, 4H, H_q, H_{q'}, H_r, H_{r'}), 7.25-7.29 (m, 3H, H_k, H_{k'}, H_s), 3.37-3.49 (m, 2H, H_h), 2.50-2.56 (m, 1H, H_f), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.26-2.37 (m, 2H, H_b, H_i), 2.11-2.17 (m, 2H, H_c), 2.04-2.09 (m, 1H, H_g), 1.82-1.86 (m, 1H, H_g), 1.59-1.73 (m, 2H, H_d), 1.51-1.56 (m, 1H, H_e), 1.35 (qd, 1H, *J* = 12.5, 3.8 Hz, H_e) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 212.8 (C_a), 145.0 (C_i), 134.7 (C_l), 131.6 (C_q, C_{q'}), 130.2 (C_j, C_{j'}), 128.6 (C_r, C_{r'}), 128.1 (C_s), 128.0 (C_k, C_{k'}), 123.1 (C_p), 82.7 (C_n), 71.0 (C_o), 50.2 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.9 (C_c), 28.5 (C_g), 28.3 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m) ppm
IR (ATR): ν = 2235 (N-C≡C), 1708 (CO), 1365 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 418.1447; found: 418.1442
R_f: 0.34 (PE/EtOAc 4:1 v/v)

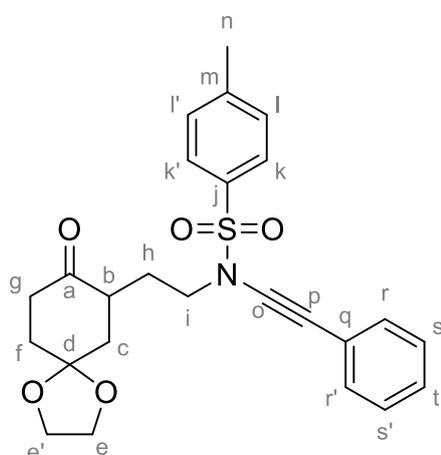
Compound 255a: *N*-(2-(5,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)ethyl)-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide



C₂₅H₂₉NO₃S
 MW: 423.57 g.mol⁻¹
 Light yellow oil
 84%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.25-7.27 (m, 4H, H_l, H_{l'}, H_r, H_{r'}), 7.17-7.20 (m, 3H, H_s, H_{s'}, H_t), 3.38 (td, 2H, *J* = 6.7, 1.4 Hz, H_i), 2.56 (ddt, 1H, *J* = 13.5, 7.3, 5.3 Hz, H_g), 2.33-2.40 (m, 4H, H_g, H_n), 2.03-2.15 (m, 2H, H_b, H_f), 1.69 (dt, 1H, *J* = 13.1, 4.5 Hz, H_c), 1.59-1.65 (m, 1H, H_n), 1.51 (td, 1H, *J* = 13.8, 4.5 Hz, H_f), 1.37 (dtd, 1H, *J* = 14.4, 6.8, 5.2 Hz, H_h), 1.25 (t, 1H, *J* = 13.3 Hz, H_c), 1.11 (s, 3H, H_e), 0.90 (s, 3H, H_{e'}) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 213.1 (C_a), 144.7 (C_m), 134.6 (C_j), 131.4 (C_r, C_{r'}), 129.9 (C_l, C_{l'}), 128.4 (C_s, C_{s'}), 127.9 (C_t), 127.8 (C_k, C_{k'}), 122.9 (C_q), 82.5 (C_o), 70.7 (C_p), 50.0 (C_i), 47.2 (C_c), 42.6 (C_b), 40.4 (C_f), 38.6 (C_g), 31.5 (C_e), 31.0 (C_d), 28.0 (C_n), 24.5 (C_{e'}), 21.8 (C_n) ppm
IR (ATR): ν = 2234 (N-C≡C), 1708 (CO), 1598 (C=C-CO), 1363 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 462.1500; found: 462.1501
R_f: 0.51 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

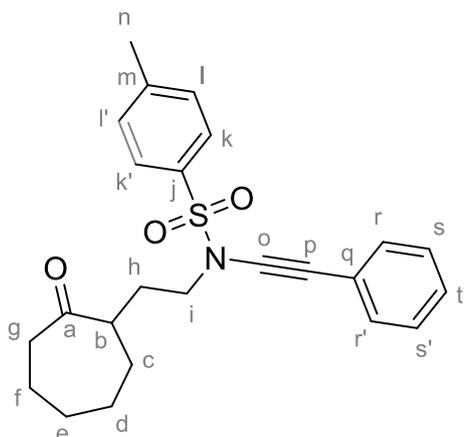
Compound 255b: 4-methyl-*N*-(2-(8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl)ethyl)-*N*-(phenyl ethynyl)benzenesulfonamide



C₂₅H₂₇NO₅S
 MW: 453.55 g.mol⁻¹
 Light yellow oil
 96%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.32-7.36 (m, 4H, H_l, H_{l'}, H_r, H_{r'}), 7.25-7.28 (m, 3H, H_s, H_{s'}, H_t), 3.96-4.05 (m, 4H, H_e, H_{e'}), 3.43 (ddd, 2H, *J* = 6.7, 6.5, 3.4 Hz, H_i), 2.88 (dtd, 1H, *J* = 13.4, 6.7, 5.1 Hz, H_b), 2.65 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 13.4, 6.5 Hz, H_g), 2.42 (s, 3H, H_n), 2.33 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 5.1, 2.7 Hz, H_g), 2.12-2.20 (m, 2H, H_f), 2.00-2.05 (m, 1H, H_c), 1.94 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 13.4, 5.1 Hz, H_n), 1.68 (t, 1H, *J* = 13.4 Hz, H_c), 1.52 (dtd, 1H, *J* = 14.1, 6.7, 6.5 Hz, H_h) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 211.0 (C_a), 144.8 (C_m), 134.4 (C_j), 131.4 (C_r, C_{r'}), 129.9 (C_l, C_{l'}), 128.3 (C_s, C_{s'}), 127.9 (C_t), 127.7 (C_k, C_{k'}), 122.8 (C_q), 107.1 (C_d), 82.3 (C_o), 70.7 (C_p), 64.9 (C_e), 64.7 (C_{e'}), 49.6 (C_i), 43.0 (C_b), 40.7 (C_c), 38.4 (C_f), 35.0 (C_g), 27.7 (C_n), 21.8 (C_n) ppm
IR (ATR): ν = 2234 (N-C≡C), 1712 (CO), 1362 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1120 (C-O-C) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 476.1502; found: 476.1513
R_f: 0.35 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 255c: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocycloheptyl)ethyl)-*N*-(phenylethynyl)benzene sulfonamide



$C_{24}H_{27}NO_3S$
MW: 409.54 g.mol⁻¹
Light yellow oil
99%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.34-7.37 (m, 4H, H_l, H_{l'}, H_r, H_{r'}), 7.27-7.30 (m, 3H, H_s, H_{s'}, H_t), 3.41 (ddd, 1H, J = 13.0, 8.4, 5.6 Hz, H_i), 3.33 (ddd, 1H, J = 13.0, 5.9, 5.7 Hz, H_j), 2.83-2.89 (m, 1H, H_g), 2.57 (ddd, 1H, J = 16.1, 5.1, 4.4 Hz, H_g), 2.38-2.44 (m, 4H, H_b, H_n), 2.12 (ddt, 1H, J = 14.2, 8.9, 5.6 Hz, H_h), 1.65-1.91 (m, 6H, H_c, H_d, H_e, H_f, H_h), 1.47-1.55 (m, 1H, H_d), 1.20-1.35 (m, 2H, H_e) ppm

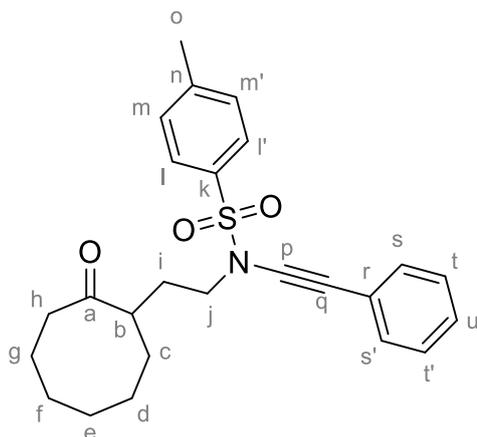
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 215.3 (C_a), 144.8 (C_m), 134.5 (C_j), 131.4 (C_r, C_{r'}), 129.9 (C_l, C_{l'}), 128.4 (C_s, C_{s'}), 127.9 (C_t), 127.7 (C_k, C_{k'}), 122.8 (C_q), 82.0 (C_o), 70.6 (C_p), 50.2 (C_i), 47.7 (C_b), 43.6 (C_g), 32.2 (C_d), 30.4 (C_c), 29.2 (C_e), 29.0 (C_h), 23.6 (C_f), 21.6 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 2233 (N-C≡C), 1697 (CO), 1362 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 410.1784; found: 410.1776

R_f: 0.48 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 255d: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclooctyl)ethyl)-*N*-(phenylethynyl)benzene sulfonamide



$C_{25}H_{29}NO_3S$
MW: 423.57 g.mol⁻¹
Light yellow oil
100%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.34-7.37 (m, 4H, H_m, H_{m'}, H_s, H_{s'}), 7.28-7.30 (m, 3H, H_t, H_r, H_u), 3.34 (ddd, 1H, J = 13.0, 8.7, 5.4 Hz, H_j), 3.27 (ddd, 1H, J = 13.0, 5.9, 5.3 Hz, H_j), 2.93 (ddt, 1H, J = 10.4, 9.1, 4.4 Hz, H_b), 2.56 (ddd, 1H, J = 14.5, 7.9, 3.1 Hz, H_h), 2.45 (s, 3H, H_o), 2.33 (ddd, 1H, J = 14.4, 11.1, 3.2 Hz, H_h), 2.03-2.14 (m, 2H, H_c), 1.90 (ddt, 1H, J = 13.7, 6.8, 3.3 Hz, H_g), 1.70-1.79 (m, 2H, H_i), 1.50-1.67 (m, 5H, H_d, H_f, H_g), 1.39-1.45 (m, 1H, H_e), 1.07-1.14 (m, 1H, H_e) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 219.5 (C_a), 144.9 (C_n), 134.4 (C_k), 131.5 (C_s, C_{s'}), 130.0 (C_m, C_{m'}), 128.5 (C_t, C_r), 128.0 (C_u), 127.8 (C_l, C_{l'}), 122.9 (C_r), 82.4 (C_p), 70.9 (C_q), 50.2 (C_j),

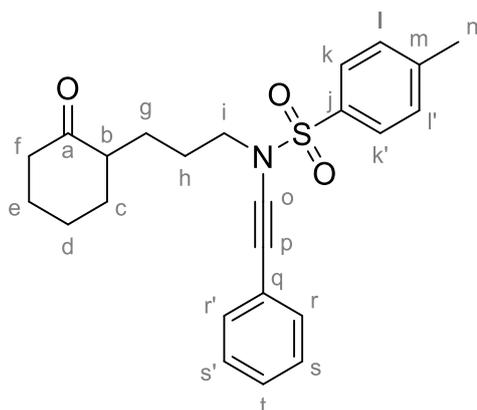
46.0 (C_b), 43.4 (C_h), 34.0 (C_c), 30.5 (C_g), 28.0 (C_e), 25.2 (C_f), 24.9 (C_i), 24.6 (C_d), 21.8 (C_o) ppm

IR (ATR): $\nu = 2234$ (N-C≡C), 1696 (CO), 1364 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 424.1941; found: 424.1947

R_f: 0.62 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 261: 4-methyl-*N*-(3-(2-oxocyclohexyl)propyl)-*N*-(phenylethynyl) Benzene sulfonamide



C₂₄H₂₇NO₃S

MW: 409.54 g.mol⁻¹

Light yellow oil

88%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.83$ (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.34-7.37 (m, 4H, H_l, H_{l'}, H_r, H_{r'}), 7.26-7.31 (m, 3H, H_s, H_{s'}, H_t), 3.38 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_i), 2.44 (s, 3H, H_n), 2.34-2.39 (m, 1H, H_f), 2.24-2.32 (m, 2H, H_b, H_f), 2.01-2.09 (m, 2H, H_c, H_e), 1.62-1.85 (m, 6H, H_c, H_d, H_e, H_g), 1.24-1.41 (m, 2H, H_h) ppm

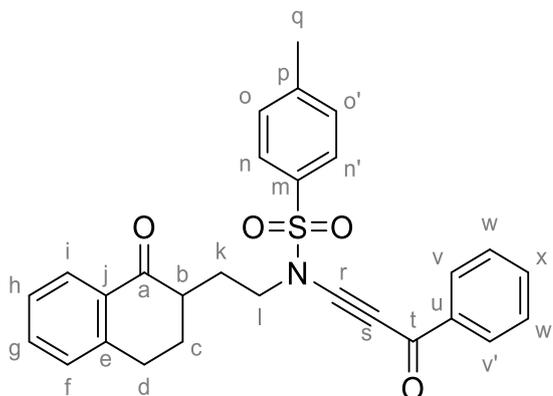
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 212.9$ (C_a), 144.7 (C_m), 134.5 (C_j), 131.4 (C_r, C_{r'}), 129.9 (C_l, C_{l'}), 128.4 (C_s, C_{s'}), 127.9 (C_t), 127.8 (C_k, C_{k'}), 122.9 (C_q), 82.3 (C_o), 70.8 (C_p), 51.7 (C_i), 50.2 (C_b), 42.1 (C_f), 34.2 (C_c), 28.1 (C_e), 26.4 (C_g), 25.7 (C_d), 25.0 (C_h), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR): $\nu = 2234$ (N-C≡C), 1705 (CO), 1362 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 448.1343; found: 448.1341

R_f: 0.48 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 266a: 4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-*N*-(3-oxo-3-phenylprop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide



C₂₈H₂₅NO₄S

MW : 471.57 g.mol⁻¹

Light yellow oil

58%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.18$ (dd, 2H, $J = 7.7, 1.5$ Hz, H_v, H_{v'}), 7.99 (dt, 1H, $J = 7.7, 1.5$ Hz, H_i), 7.84 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_n, H_{n'}), 7.60 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_x), 7.52 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_w, H_{w'}), 7.46 (td, 1H, $J = 7.5, 1.4$ Hz, H_g), 7.29-7.32 (m, 3H, H_h, H_o, H_{o'}), 7.22 (dd, 1H, J

= 7.7, 1.6 Hz, H_f), 3.76-3.79 (m, 2H, H_l), 2.93-3.05 (m, 2H, H_d), 2.44-2.50 (m, 1H, H_c), 2.31-2.37 (m, 4H, H_b, H_q), 2.18-2.24 (m, 1H, H_c), 1.83-1.94 (m, 2H, H_k) ppm

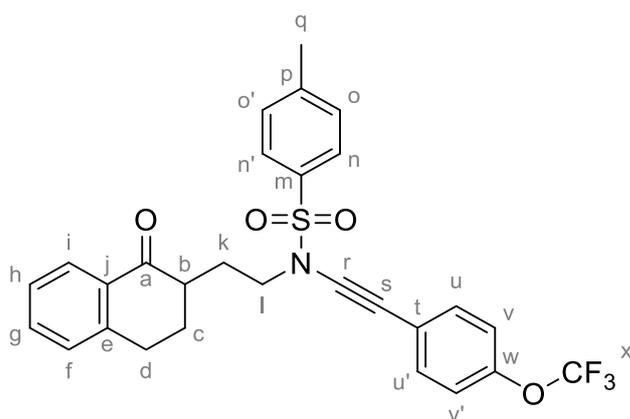
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.4 (C_a), 177.0 (C_t), 145.9 (C_e), 143.9 (C_p), 137.0 (C_u), 134.2 (C_m), 133.8 (C_x), 133.6 (C_g), 132.4 (C_j), 130.4 (C_o, C_{o'}), 129.3 (C_w, C_{w'}), 128.9 (C_f), 128.8 (C_v, C_{v'}), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 90.5 (C_r), 76.8 (C_s), 50.1 (C_l), 44.6 (C_b), 29.7 (C_c), 29.2 (C_d), 29.2 (C_k), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 2188 (N≡C), 1634 (CO), 1597 (C=C-CO), 1372 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 494.1396; found: 494.1381

R_f: 0.40 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 266b: 4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-*N*-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethynyl)benzenesulfonamide



C₂₈H₂₄F₃NO₄S
MW: 527.56 g.mol⁻¹
Light yellow oil
70%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (dd, 1H, J = 7.8, 1.3 Hz, H_i), 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.44 (td, 1H, J = 7.5, 1.3 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_u, H_{u'}), 7.32 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.28 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_h), 7.21 (dd, 1H, J = 7.6, 1.2 Hz, H_f), 7.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_v, H_{v'}), 3.59-3.69 (m, 2H, H_l), 2.95-3.07 (m, 2H, H_d), 2.55-2.61 (m, 1H, H_b), 2.41-2.48 (m, 4H, H_c, H_q), 2.24 (ddt, 1H, J = 13.2, 4.5, 3.9 Hz, H_c), 1.87 (tdd, 1H, J = 12.6, 11.8, 4.8 Hz, H_k), 1.74-1.81 (m, 1H, H_k) ppm

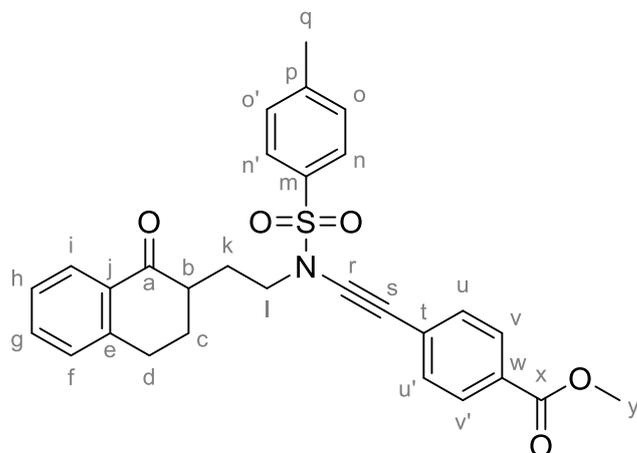
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.5 (C_a), 148.6 (C_w), 145.0 (C_e), 143.9 (C_p), 134.5 (C_j), 133.5 (C_g), 132.9 (C_u, C_{u'}), 132.5 (C_m), 138.0 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_f), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 121.8 (C_t), 121.0 (C_v, C_{v'}), 120.5 (q, J_{C-F} = 256 Hz, C_x), 83.1 (C_r), 69.9 (C_s), 49.9 (C_l), 44.7 (C_b), 29.3 (C_k), 29.1 (C_c), 28.6 (C_d), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 2236 (N≡C), 1681 (CO), 1598 (C=C-CO), 1365 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 550.1270; found: 550.1255

R_f: 0.59 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 266c: methyl 4-(((4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)phenyl)sulfonamido)ethynyl)benzoate



$C_{29}H_{27}NO_5S$
MW: 501.60 g.mol⁻¹
Light yellow oil
54%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (dd, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz, H_i), 7.95 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_v, H_{v'}), 7.84 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.46 (td, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz, H_g), 7.40 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.33 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_u, H_{u'}), 7.30 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_n), 7.22 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H_f), 3.91 (s, 3H, H_y), 3.62-3.71 (m, 2H, H_i), 2.94-3.07 (m, 2H, H_d), 2.58 (dtd, 1H, J = 12.6 Hz, 6.2, 4.1 Hz, H_b), 2.41-2.48 (m, 4H, H_c, H_q), 2.26 (ddt, 1H, J = 13.3, 4.8, 3.7 Hz, H_k), 1.90 (tdd, 1H, J = 12.9, 11.6, 4.8 Hz, H_c), 1.79 (ddt, 1H, J = 14.2, 6.9, 6.2 Hz, H_k) ppm

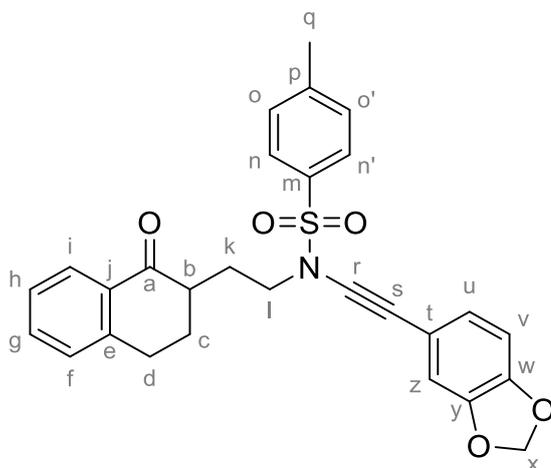
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.4 (C_a), 166.7 (C_x), 145.1 (C_e), 143.9 (C_p), 134.5 (C_j), 133.5 (C_g), 132.5 (C_m), 130.7 (C_u, C_{u'}), 130.0 (C_v, C_{v'}), 129.6 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f, C_t), 127.9 (C_w), 127.7 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 85.6 (C_r), 71.2 (C_s), 52.3 (C_y), 49.9 (C_l), 44.6 (C_b), 29.3 (C_k), 29.1 (C_c), 28.6 (C_d), 21.7 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 2229 (N-C \equiv C), 1717 (CO), 1680 (O-CO), 1603 (C=C-CO), 1365 (SO₂N), 1272 (O-CO), 1168 (SO₂), 1108 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 524.1502; found: 524.1486

R_f: 0.34 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 266d: *N*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{28}H_{25}NO_5S$
MW: 487.57 g.mol⁻¹
Yellow oil
56%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (dd, 1H, J = 7.8, 0.9 Hz, H_i), 7.83 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.46 (td, 1H, J = 7.7, 1.0 Hz, H_g), 7.33 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.30 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_n), 7.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_f), 6.90 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz, H_u), 6.82 (d, 1H, J =

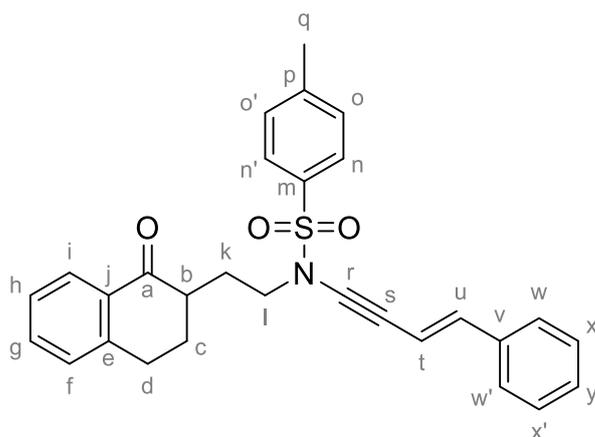
1.6 Hz, H_z), 6.73 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_v), 5.96 (s, 2H, H_x), 3.61 (td, 2H, *J* = 6.8, 3.5 Hz, H_i), 2.95-3.07 (m, 2H, H_d), 2.56-2.62 (m, 1H, H_k), 2.39-2.46 (m, 1H, H_b), 2.42 (s, 3H, H_q), 2.24-2.29 (m, 1H, H_k), 1.85-1.93 (m, 1H, H_c), 1.72-1.79 (m, 1H, H_c) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.6 (C_a), 147.8 (C_w), 147.5 (C_y), 144.8 (C_e), 144.0 (C_p), 134.5 (C_j), 133.5 (C_g), 132.5 (C_m), 129.9 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_f), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.7 (C_h), 126.6 (C_u), 116.0 (C_t), 112.0 (C_z), 108.5 (C_v), 101.4 (C_x), 80.5 (C_r), 70.8 (C_s), 50.0 (C_l), 44.7 (C_b), 29.3 (C_c), 29.1 (C_d), 28.5 (C_k), 21.8 (C_q) ppm

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 510.1346; found: 510.1336

R_f: 0.43 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 266e: (*E*)-4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-*N*-(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide



C₂₉H₂₇NO₃S
MW: 469.60 g.mol⁻¹
Yellow oil
62%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.95 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H_i), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.41 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H_g), 7.17-7.31 (m, 9H, H_f, H_r, H_o, H_{o'}, H_w, H_{w'}, H_x, H_{x'}, H_y), 6.78 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H_u), 6.19 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H_v), 3.53-3.57 (m, 2H, H_i), 2.89-3.02 (m, 2H, H_d), 2.49-2.55 (m, 1H, H_b), 2.32-2.39 (m, 1H, H_c), 2.36 (s, 3H, H_q), 2.18-2.23 (m, 1H, H_c), 1.79-1.87 (m, 1H, H_k), 1.67-1.73 (m, 1H, H_k) ppm

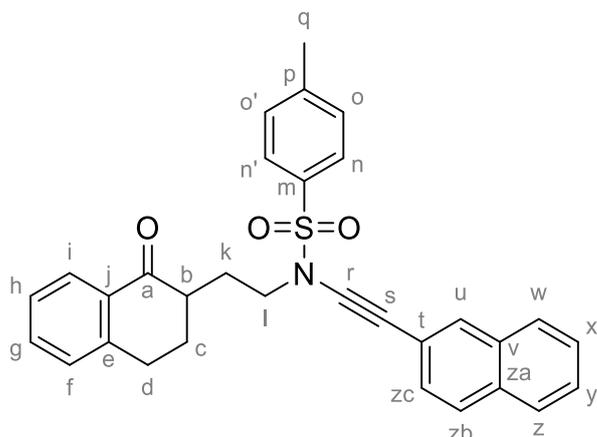
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.5 (C_a), 144.8 (C_e), 143.9 (C_p), 139.6 (C_u), 136.5 (C_j), 134.6 (C_m), 133.4 (C_g), 132.5 (C_v), 129.9 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 128.8 (C_x, C_{x'}), 128.4 (C_y), 127.7 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.7 (C_h), 126.1 (C_w, C_{w'}), 107.6 (C_t), 84.3 (C_r), 70.6 (C_s), 50.0 (C_l), 44.7 (C_b), 29.2 (C_c), 29.1 (C_d), 28.5 (C_k), 21.7 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 2217 (N-C≡C), 1679 (CO), 1598 (C=C-CO), 1361 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 470.1784; found: 470.1785

R_f: 0.70 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 266f: 4-methyl-*N*-(naphthalen-2-ylethynyl)-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{31}H_{27}NO_3S$
MW: 493.62 g.mol⁻¹
Yellow oil
33%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.03 (dd, 1H, J = 7.8, 1.3 Hz, H_i), 7.89-7.90 (m, 3H, H_n, H_{n'}, H_u), 7.75-7.81 (m, 3H, H_w, H_z, H_{zb}), 7.42-7.49 (m, 4H, H_g, H_x, H_y, H_{zc}), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.31 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_h), 7.23 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H_f), 3.70 (td, 2H, J = 6.9, 2.3 Hz, H_l), 2.95-3.08 (m, 2H, H_d), 2.63 (dtd, 1H, J = 12.6, 6.3, 4.4 Hz, H_b), 2.50 (dq, 1H, J = 14.1, 6.8 Hz, H_c), 2.42 (s, 3H, H_q), 2.30 (dq, 1H, J = 13.3, 4.3 Hz, H_c), 1.81-1.96 (m, 2H, H_k) ppm

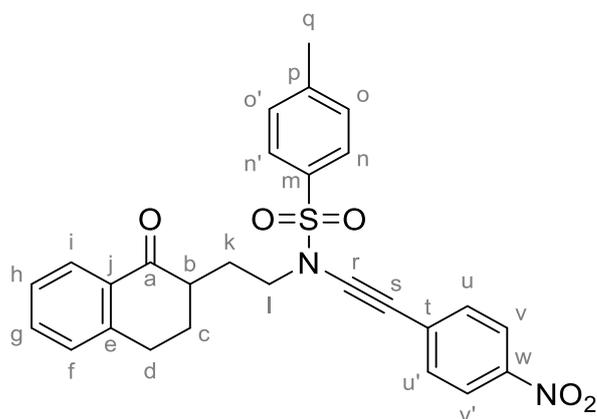
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.5 (C_a), 144.8 (C_e), 143.9 (C_p), 134.6 (C_j), 133.4 (C_g), 133.1 (C_m), 132.6 (C_v), 132.5 (C_{za}), 130.9 (C_u), 129.9 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_{zc}), 128.4 (C_w), 128.0 (C_z), 127.8 (C_f), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.7 (C_{zb}), 127.5 (C_x), 126.7 (C_y), 126.6 (C_i), 126.5 (C_h), 120.2 (C_t), 82.6 (C_r), 71.6 (C_s), 50.0 (C_l), 44.7 (C_b), 29.3 (C_c), 29.1 (C_d), 28.6 (C_k), 21.7 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 2232 (N-C≡C), 1680 (CO), 1598 (C=C-CO), 1363 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 516.1604; found: 516.1593

R_f: 0.49 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 266g: 4-methyl-*N*-((4-nitrophenyl)ethynyl)-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{24}N_2O_5S$
MW: 488.56 g.mol⁻¹
Yellow oil
29%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_v, H_{v'}), 8.00 (dd, 1H, J = 7.9, 1.4 Hz, H_i), 7.84 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.45-7.49 (m, 3H, H_g, H_u, H_{u'}), 7.35 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.31 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_h), 7.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_f), 3.63-3.74 (m, 2H, H_l), 2.95-3.07 (m, 2H, H_d), 2.57 (dtd, 1H, J = 12.7, 6.3, 4.6 Hz, H_b), 2.42-2.48 (m, 4H, H_c, H_q),

2.25 (dq, 1H, $J = 13.2, 4.2$ Hz, H_c), 1.90 (tdd, 1H, $J = 12.9, 11.4, 4.8$ Hz, H_k), 1.80 (dq, 1H, $J = 14.1, 6.7$ Hz, H_k) ppm

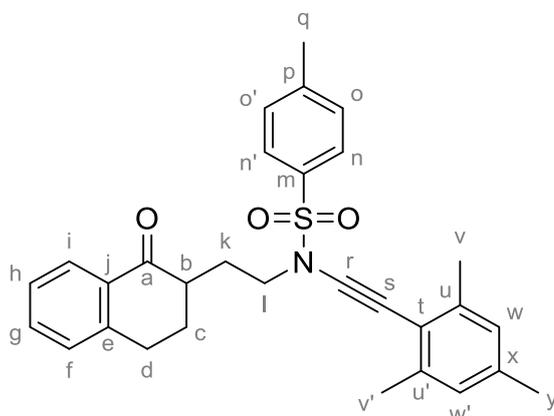
^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 199.4$ (C_a), 146.4 (C_w), 145.3 (C_e), 143.9 (C_p), 134.5 (C_j), 133.6 (C_g), 132.4 (C_m), 131.0 ($C_u, C_{u'}$), 130.4 (C_t), 130.2 ($C_o, C_{o'}$), 128.9 (C_f), 127.8 ($C_n, C_{n'}$), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 123.8 ($C_v, C_{v'}$), 88.3 (C_r), 71.0 (C_s), 49.9 (C_l), 44.6 (C_b), 29.3 (C_c), 29.1 (C_d), 28.8 (C_k), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): $\nu = 2227$ (N-C \equiv C), 1681 (CO), 1595 (C=C-CO), 1516 (NO₂), 1368 (SO₂N), 1340 (NO₂), 1187 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 511.1298; found: 511.1306

R_f: 0.51 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 266h: *N*-(mesitylethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$
MW: 485.64 g.mol⁻¹
Yellow oil
48%

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.00$ (dd, 1H, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H_i), 7.86 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, $H_n, H_{n'}$), 7.46 (td, 1H, $J = 7.4, 1.3$ Hz, H_g), 7.29-7.31 (m, 3H, $H_h, H_o, H_{o'}$), 7.23 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_f), 6.84 (br, 2H, $H_w, H_{w'}$), 3.67 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_l), 2.95-3.08 (m, 2H, H_d), 2.58-2.64 (m, 1H, H_b), 2.45-2.52 (m, 1H, H_c), 2.41 (s, 3H, H_q), 2.34 (s, 6H, $H_v, H_{v'}$), 2.27-2.31 (m, 2H, H_c, H_y), 1.79-1.94 (m, 2H, H_k) ppm

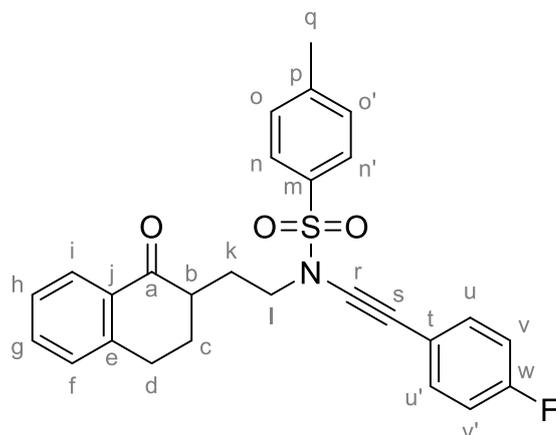
^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 199.5$ (C_a), 144.7 (C_e), 143.9 (C_p), 139.6 ($C_u, C_{u'}$), 137.2 (C_x), 134.8 (C_j), 133.4 (C_g), 132.5 (C_m), 129.9 ($C_o, C_{o'}$), 128.8 (C_f), 127.7 ($C_n, C_{n'}$), 127.6 ($C_w, C_{w'}$), 127.5 (C_i), 126.7 (C_h), 119.7 (C_t), 89.4 (C_r), 69.0 (C_s), 50.2 (C_l), 44.6 (C_b), 29.3 (C_c), 29.1 (C_d), 28.5 (C_k), 21.7 (C_q), 21.4 (C_y), 21.2 ($C_v, C_{v'}$) ppm

IR (ATR): $\nu = 2231$ (N-C \equiv C), 1680 (CO), 1598 (C=C-CO), 1361 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 508.1928; found: 508.1917

R_f: 0.53 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 266i: *N*-((4-fluorophenyl)ethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{24}FNO_3S$
MW: 461.55 g.mol⁻¹
Yellow oil
68%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00, dd, 1H, J = 7.7, 0.9 Hz, H_i), 7.83 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.47 (td, 1H, J = 7.6, 1.0 Hz, H_g), 7.33-7.36 (m, 4H, H_o, H_{o'}, H_u, H_{u'}), 7.30 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_h), 7.23 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H_f), 6.98 (t, 2H, J = 8.7 Hz, H_v, H_{v'}), 3.57-3.67 (m, 2H, H_l), 2.95-3.06 (m, 2H, H_d), 2.56-2.62 (m, 1H, H_c), 2.42 (s, 3H, H_q), 2.30-2.42 (m, 1H, H_c), 1.85-1.93 (m, 1H, H_k), 1.73-1.80 (m, 1H, H_k) ppm

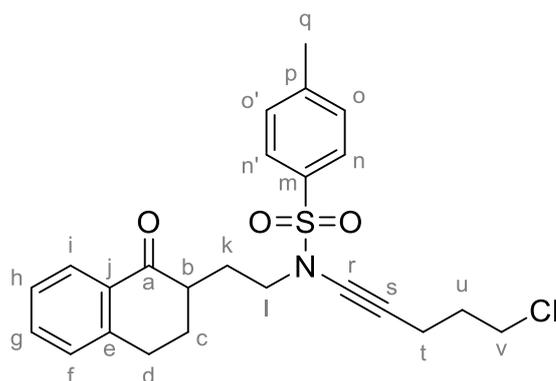
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.6 (C_a), 162.4 (d, J_{C-F} = 250 Hz, C_w), 144.9 (C_e), 144.0 (C_p), 134.5 (C_j), 133.6 (d, J_{C-F} = 8 Hz, C_u, C_{u'}), 133.5 (C_g), 132.5 (C_m), 130.0 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_f), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 118.9 (d, J_{C-F} = 3 Hz, C_t), 115.7 (d, J_{C-F} = 22 Hz, C_v, C_{v'}), 81.8 (C_r), 70.0 (C_s), 49.9 (C_l), 44.7 (C_b), 29.2 (C_c), 29.1 (C_d), 28.5 (C_k), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 2236 (N-C \equiv C), 1680 (CO), 1362 (SO₂N), 1186 (SO₂), 1090 (C-F) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 500.1193; found: 500.1053

R_f: 0.60 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 266j: *N*-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{24}H_{26}ClNO_3S$
MW: 443.99 g.mol⁻¹
Colorless oil
71%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz, H_i), 7.77 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.44 (td, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz, H_g), 7.31 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.28 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_h), 7.21 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_f), 3.59 (t, 2H, J = 6.4 Hz, H_v), 3.43-3.54 (m, 2H, H_l), 2.92-3.04 (m, 2H, H_d), 2.49-2.55 (m, 1H, H_b), 2.46 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H_t), 2.40 (s, 3H, H_q), 2.31-2.38 (m, 1H, H_c), 2.20-2.25 (m, 1H, H_k), 1.91 (qu, 2H, J = 6.5 Hz, H_u), 1.80-1.87 (m, 1H, H_k), 1.64-1.70 (m, 1H, H_c) ppm

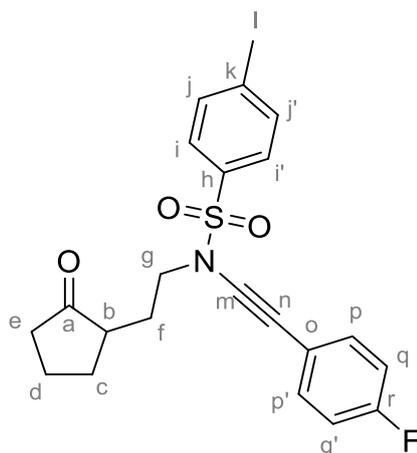
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.34 (C_a), 144.6 (C_e), 143.9 (C_p), 134.4 (C_j), 133.3 (C_g), 132.4 (C_m), 129.8 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 127.6 (C_n, C_{n'}), 127.3 (C_i), 126.6 (C_h), 74.0 (C_r), 68.6 (C_s), 49.6 (C_l), 44.5 (C_b), 43.7 (C_v), 31.5 (C_u), 29.0 (C_d), 29.0 (C_c), 28.2 (C_k), 21.6 (C_q), 16.0 (C_t) ppm

IR (ATR): ν = 2251 (N-C≡C), 1680 (CO), 1598 (C=C-CO), 1360 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 466.1214; found: 466.1227

R_f: 0.49 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 432a: *N*-((4-fluorophenyl)ethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



C₂₂H₂₂FNO₃S
MW: 399.48 g.mol⁻¹
Light yellow oil
77%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.33-7.37 (m, 4H, H_j, H_{j'}, H_p, H_{p'}), 6.98 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_q, H_{q'}), 3.43-3.54 (m, 2H, H_g), 2.45 (s, 3H, H_l), 2.30-2.39 (m, 2H, H_b, H_e), 1.99-2.25 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.74-1.83 (m, 1H, H_c), 1.47-1.61 (m, 2H, H_r) ppm

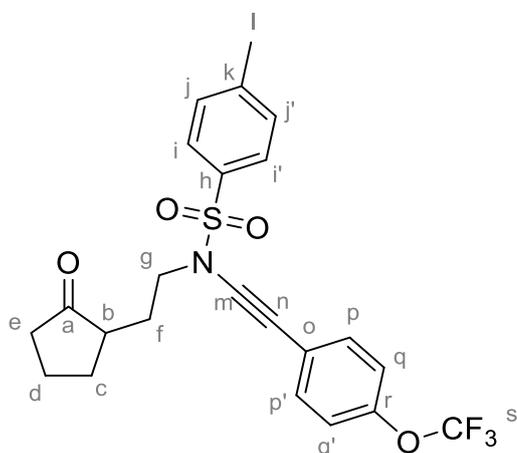
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.2 (C_a), 162.4 (d, *J*_{C-F} = 250 Hz, C_r), 144.9 (C_k), 134.3 (C_h), 133.6 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, C_p, C_{p'}), 130.0 (C_j, C_{j'}), 127.7 (C_i, C_{i'}), 118.8 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz, C_o), 115.7 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, C_q, C_{q'}), 81.6 (C_m), 70.0 (C_n), 50.1 (C_g), 46.5 (C_b), 37.9 (C_e), 29.8 (C_c), 28.1 (C_f), 21.8 (C_l), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2237 (N-C≡C), 1733 (CO), 1362 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 438.0936; found: 438.0940

R_f: 0.37 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 432b: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)-*N*-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethynyl)benzenesulfonamide



C₂₃H₂₂F₃NO₄S
MW: 465.49 g.mol⁻¹
Light yellow oil
79%

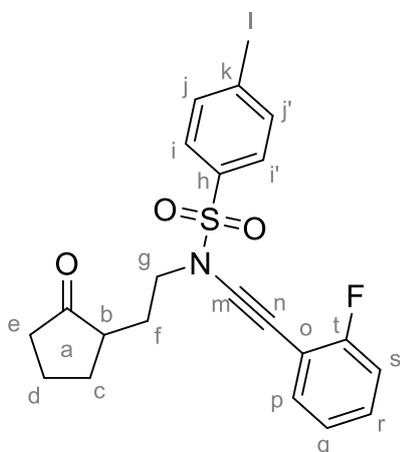
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.35-7.39 (m, 4H, H_j, H_{j'}, H_p, H_{p'}), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H_q, H_{q'}), 3.45-3.55 (m, 2H, H_g), 2.45 (s, 3H, H_l), 2.30-2.38 (m, 2H, H_b, H_e), 2.00-2.25 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.74-1.84 (m, 1H, H_d), 1.47-1.62 (m, 2H, H_f) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.2 (C_a), 148.6 (C_r), 145.0 (C_k), 134.3 (C_h), 132.9 (C_p, C_{p'}), 130.0 (C_j, C_{j'}), 127.7 (C_i, C_{i'}), 121.7 (C_o), 121.0 (C_q, C_{q'}), 120.5 (q, *J*_{C-F} = 257 Hz, C_s), 82.8 (C_m), 69.9 (C_n), 50.0 (C_g), 46.5 (C_b), 37.9 (C_e), 29.8 (C_c), 28.1 (C_d), 21.8 (C_i), 20.8 (C_f) ppm

IR (ATR): ν = 2237 (N-C≡C), 1736 (CO), 1366 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 466.1294; found: 466.1323

R_f: 0.47 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 432c: *N*-((2-fluorophenyl)ethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



C₂₂H₂₂FNO₃S
MW: 399.48 g.mol⁻¹
Light yellow oil
75%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.86 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.35-7.39 (m, 3H, H_j, H_{j'}, H_r), 7.23-7.27 (m, 1H, H_p), 7.02-7.09 (m, 2H, H_q, H_s), 3.51-3.54 (m, 2H, H_g), 2.45 (s, 3H, H_l), 2.29-2.39 (m, 2H, H_b, H_e), 1.99-2.25 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.73-1.83 (m, 1H, H_c), 1.60-1.65 (m, 1H, H_f), 1.48-1.56 (m, 1H, H_f) ppm

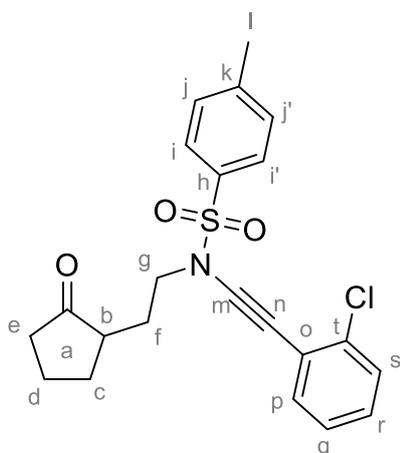
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.1 (C_a), 162.5 (d, *J*_{C-F} = 251 Hz, C_t), 145.0 (C_k), 134.4 (C_h), 133.2 (C_p), 130.0 (C_j, C_{j'}), 129.5 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, C_r), 127.8 (C_i, C_{i'}), 124.0 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz, C_q), 115.5 (d, *J*_{C-F} = 21 Hz, C_s), 111.5 (d, *J*_{C-F} = 16 Hz, C_o), 86.9 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, C_m), 64.9 (C_n), 50.2 (C_g), 46.5 (C_b), 37.9 (C_e), 29.9 (C_c), 28.1 (C_f), 21.8 (C_i), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2239 (N-C≡C), 1735 (CO), 1366 (SO₂N), 1170 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 400.1377; found: 400.1393

R_f: 0.34 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 432d: *N*-((2-chlorophenyl)ethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{22}H_{22}ClNO_3S$
MW: 415.93 g.mol⁻¹
Light yellow oil
72%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.88 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.39-7.41 (m, 1H, H_p), 7.35-7.37 (m, 3H, H_j, H_{j'}, H_s), 7.18-7.20 (m, 2H, H_q, H_r), 3.50-3.58 (m, 2H, H_g), 2.44 (s, 3H, H_i), 1.99-2.40 (m, 6H, H_b, H_c, H_d, H_e), 1.74-1.86 (m, 1H, H_c), 1.61-1.68 (m, 1H, H_f), 1.48-1.56 (m, 1H, H_f) ppm

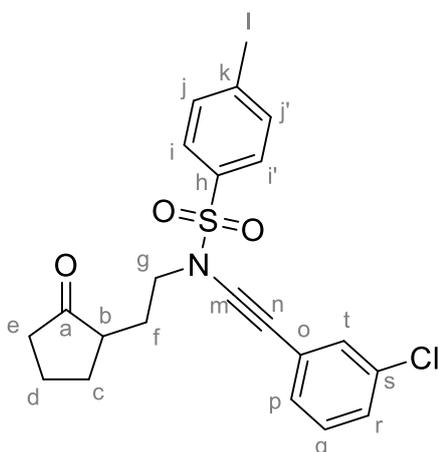
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.3 (C_a), 145.0 (C_k), 135.2 (C_t), 134.3 (C_h), 132.7 (C_p), 130.0 (C_j, C_{j'}), 129.2 (C_r), 128.7 (C_q), 127.8 (C_i, C_{i'}), 126.5 (C_s), 122.9 (C_o), 87.1 (C_m), 68.6 (C_n), 50.2 (C_g), 46.5 (C_b), 37.9 (C_e), 29.9 (C_c), 28.0 (C_f), 21.8 (C_i), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2235 (N-C \equiv C), 1734 (CO), 1365 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 438.0901; found: 438.0894

R_f: 0.33 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 432e: *N*-((3-chlorophenyl)ethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{22}H_{22}ClNO_3S$
MW: 415.93 g.mol⁻¹
Light yellow oil
66%

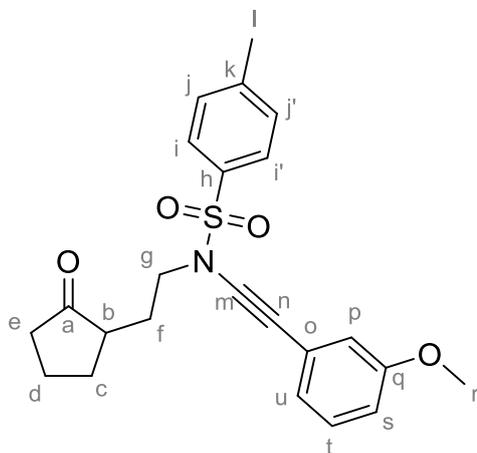
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.36 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.32-7.33 (m, 1H, H_t), 7.19-7.25 (m, 3H, H_p, H_q, H_r), 3.45-3.55 (m, 2H, H_g), 2.45 (s, 3H, H_i), 2.30-2.37 (m, 2H, H_b, H_e), 1.99-2.13 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.73-1.83 (m, 1H, H_c), 1.47-1.62 (m, 2H, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.1 (C_a), 145.1 (C_k), 134.3 (C_s), 134.1 (C_h), 131.0 (C_t), 130.0 (C_j, C_{j'}), 129.6 (C_q), 129.4 (C_p), 128.1 (C_r), 127.7 (C_i, C_{i'}), 124.6 (C_o), 83.3 (C_m), 70.1 (C_n), 50.0 (C_g), 46.5 (C_b), 37.8 (C_e), 29.8 (C_c), 28.1 (C_f), 21.8 (C_i), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2233 (N-C \equiv C), 1734 (CO), 1364 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[M+K]^+$ calc: 454.0641; found: 454.0640
R_f: 0.39 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 432f: *N*-((3-methoxyphenyl)ethynyl)-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{23}H_{25}NO_4S$
MW: 411.52 g.mol⁻¹
Light yellow oil
57%

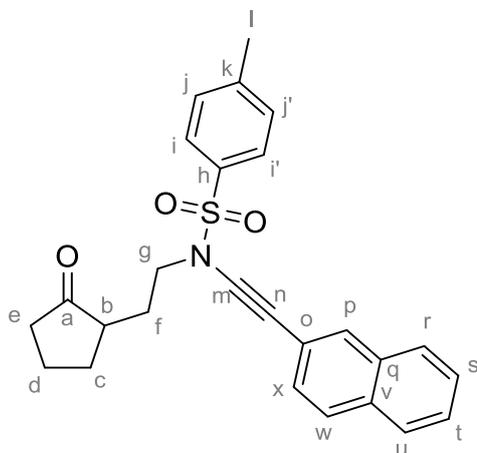
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.83 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.36 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.20 (dd, 1H, J = 8.4, 7.6 Hz, H_t), 6.96 (dt, 1H, J = 7.6, 1.3 Hz, H_s), 6.90 (dd, 1H, J = 2.6, 1.3 Hz, H_p), 6.84 (ddd, 1H, J = 8.4, 2.6, 1.3 Hz, H_u), 3.80 (s, 3H, H_r), 3.45-3.55 (m, 2H, H_g), 2.45 (s, 3H, H_i), 2.30-2.40 (m, 2H, H_b, H_e), 1.99-2.26 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.74-1.84 (m, 1H, H_c), 1.48-1.63 (m, 2H, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.3 (C_a), 159.4 (C_q), 144.9 (C_k), 134.4 (C_h), 130.0 (C_j, C_{j'}), 129.5 (C_t), 127.8 (C_i, C_{i'}), 124.0 (C_u), 123.8 (C_o), 116.3 (C_p), 114.5 (C_s), 81.9 (C_m), 71.1 (C_n), 55.4 (C_r), 50.1 (C_g), 46.6 (C_b), 37.9 (C_e), 29.9 (C_c), 28.1 (C_f), 21.8 (C_i), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2236 (N-C≡C), 1734 (CO), 1363 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[M+K]^+$ calc: 450.1136; found: 450.1132
R_f: 0.31 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 432g: 4-methyl-*N*-(naphthalen-2-ylethynyl)-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{26}H_{25}NO_3S$
MW: 431.55 g.mol⁻¹
Light yellow oil
76%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.86-7.88 (m, 3H, H_i, H_{i'}, H_p), 7.75-7.81 (m, 3H, H_r, H_u, H_w), 7.45-7.50 (m, 2H, H_s, H_t), 7.42 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz, H_x), 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 3.50-3.60 (m, 2H, H_g), 2.45 (s, 3H, H_i), 2.18-2.42 (m, 4H, H_b, H_d, H_e), 2.12 (ddd, 1H, J = 18.6,

10.6, 9.0 Hz, H_c), 2.00-2.06 (m, 1H, H_d), 1.75-1.85 (m, 1H, H_c), 1.61-1.67 (m, 1H, H_f), 1.54 (dtd, 1H, *J* = 12.4, 11.4, 6.5 Hz, H_f) ppm

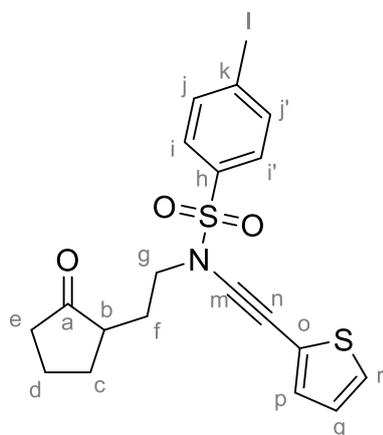
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.3 (C_a), 114.9 (C_k), 134.4 (C_h), 133.1 (C_v), 132.6 (C_q), 131.0 (C_p), 130.0 (C_j, j'), 128.4 (C_x), 128.0 (C_r), 127.8 (C_u), 127.8 (C_i, C_{i'}), 127.7 (C_w), 126.6 (C_s), 126.6 (C_t), 120.1 (C_o), 82.4 (C_m), 71.6 (C_n), 50.2 (C_g), 46.6 (C_b), 37.9 (C_e), 29.9 (C_c), 28.2 (C_f), 21.8 (C_l), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2234 (N-C≡C), 1734 (CO), 1364 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 454.1447; found: 454.1451

R_f: 0.31 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 432h: 4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)-*N*-(thiophen-2-ylethynyl)benzenesulfonamide



C₂₀H₂₁NO₃S₂
MW: 387.51 g.mol⁻¹
Orange oil
58%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.26 (dd, 1H, *J* = 5.2, 1.1 Hz, H_r), 7.17 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.1 Hz, H_p), 6.96 (dd, 1H, *J* = 5.2, 3.6 Hz, H_q), 3.46-3.55 (m, 2H, H_g), 2.46 (s, 3H, H_l), 2.30-2.40 (m, 2H, H_b, H_e), 1.99-2.22 (m, 4H, H_c, H_e, H_d), 1.74-1.84 (m, 1H, H_d), 1.47-1.61 (m, 2H, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 220.2 (C_a), 145.0 (C_k), 134.4 (C_h), 133.2 (C_p), 130.0 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_r), 127.8 (C_i, C_{i'}), 127.1 (C_q), 122.8 (C_o), 85.6 (C_m), 64.4 (C_n), 50.3 (C_g), 46.6 (C_b), 37.9 (C_e), 29.9 (C_c), 28.2 (C_f), 21.8 (C_l), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2227 (N-C≡C), 1733 (CO), 1365 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 388.1036; found: 388.1043

R_f: 0.41 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

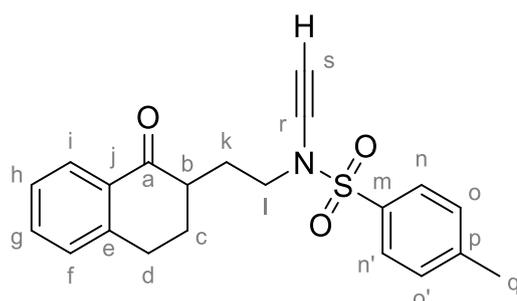
SYNTHESIS OF SPIRO-ENAMIDE

General procedure for sulfonylamine deprotection using TBAF (procedure A):

N.B.: This procedure was employed for keto-sulfonylamine substituted with a TIPS group.

To a stirred solution of sulfonylamine (1 equiv) in dry THF (conc = 0.15 M) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise a solution of TBAF (1 M in THF) (1.1 equiv). The resulting mixture was maintained at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min and warmed up at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$). The crude product was immediately engaged for the next reaction step.

Compound 133: *N*-ethynyl-4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
MW: $367.46\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
mp = $99\text{ }^{\circ}\text{C}$
90%

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz, H_i), 7.80 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.45 (td, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz, H_g), 7.31 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.29 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_h), 7.22 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_f), 3.51-3.57 (m, 2H, H_l), 2.92-3.05 (m, 2H, H_d), 2.76 (s, 1H, H_s), 2.52 (dtd, 1H, J = 12.6, 6.4, 4.6 Hz, H_b), 2.32-2.40 (m, 4H, H_c, H_q), 2.22 (ddt, 1H, J = 13.1, 4.7, 3.9 Hz, H_k), 1.85 (tdd, 1H, J = 13.1, 11.5, 4.7 Hz, H_k), 1.72 (dq, 1H, J = 14.2, 6.5 Hz, H_c) ppm

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.5 (C_a), 144.9 (C_e), 143.9 (C_p), 134.4 (C_m), 133.4 (C_g), 132.4 (C_j), 129.9 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 127.7 (C_n, C_{n'}), 127.4 (C_i), 126.7 (C_h), 75.9 (C_r), 59.5 (C_s), 49.5 (C_l), 44.5 (C_b), 29.2 (C_c), 29.1 (C_d), 28.2 (C_k), 21.7 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 3288 (C \equiv CH), 2132 (N-C \equiv C), 1679 (CO), 1361 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 368.1315; found: 368.1308

R_f: 0.43 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

General procedure for one-pot spiro-cyclization (Procedures B-E):

In a Schlenk tube was introduced $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (15 mol %), 1,10-phenanthroline (30 mol %), the corresponding base (see procedures below), the sulfonamide (1 equiv), anhydrous toluene (conc = 0.2 M) and the bromo-acetylenic (1.15 equiv). The reaction mixture was heated to $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h and then cooled down to room temperature, filtrated on a pad of silica and profusely washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated under vacuum ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 mbar). The

crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

Procedure B: K_2CO_3 (2.5 equiv).

Procedure C: K_2CO_3 (4 equiv).

Procedure D: Cs_2CO_3 (2.5 equiv).

Procedure E: Cs_2CO_3 (4 equiv).

General procedure for one-pot spiro-cyclization without copper (Procedure F):

In a Schlenk tube was introduced Cs_2CO_3 (4 equiv.), the sulfonamide (1 equiv), anhydrous toluene (conc = 0.2 M) and the bromo-acetylenic (1.15 equiv). The reaction mixture was heated to 85 °C for 16 h and then cooled down to room temperature, filtrated on a pad of silica and profusely washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

General procedure for spirocyclisation in basic media (Procedures G-I)

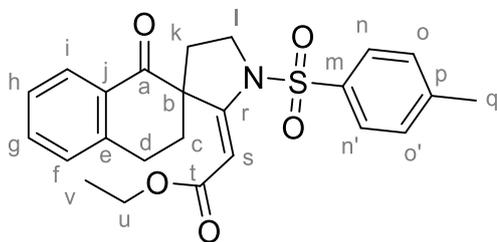
To a stirred solution of sulfonylamine (1 equiv) in dry THF (conc = 0.15 M) was added the corresponding reactant (see procedures below). The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of starting material (monitored by TLC) and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

Procedure G: addition of Cs_2CO_3 (1.3 equiv).

Procedure H: addition dropwise of a solution of TBAF (1 M in THF) (1.3 equiv).

Procedure I: addition dropwise of a solution of Triton B (40 wt. % in H_2O) (1.3 equiv).

Compound 146: ethyl (*E*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



$C_{24}H_{25}NO_5S$

MW: 439.53 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 189 °C

Proc. C: 29% (*E/Z* 59/41)

Proc. D: 38% (*E/Z* 59/41)

Proc. E: 50% (*E/Z* 59/41)

Proc. F: 92% (*E/Z* 64/36)

Proc. G: 82% (*E/Z* 59/41)

N.B.: The *Z* isomer hasn't been successfully isolated.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_i), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.44 (td, 1H, *J* = 7.4, 0.9 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_f), 6.22 (s, 1H, H_s), 3.94-4.00 (m, 2H, H_u), 3.87-3.91 (m, 1H, H_i), 3.78-3.83 (m, 1H, H_i), 2.95-3.02 (m, 1H, H_d), 2.82-2.86 (m, 1H, H_d), 2.64 (td, 1H, *J* =

13.5, 5.1 Hz, H_k), 2.46 (s, 3H, H_q), 2.23-2.28 (m, 1H, H_c), 1.97-2.04 (m, 1H, H_k), 1.51-1.55 (m, 1H, H_c), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_v) ppm

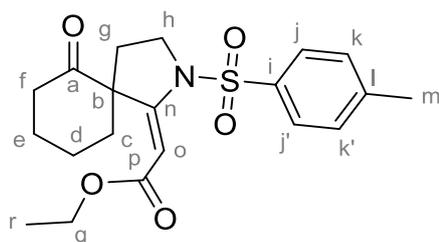
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 194.8 (C_a), 166.5 (C_t), 158.3 (C_r), 145.2 (C_e), 141.0 (C_p), 134.0 (C_m), 133.4 (C_g), 132.3 (C_j), 130.0 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 127.9 (C_i), 127.6 (C_n, C_{n'}), 127.2 (C_h), 96.5 (C_s), 60.0 (C_u), 58.4 (C_b), 48.9 (C_i), 30.4 (C_k), 28.5 (C_c), 25.7 (C_d), 21.9 (C_q), 14.3 (C_v) ppm

IR (ATR): ν = 1684 (CO), 1619 (C=C-CO), 1343 (SO₂N), 1166 (SO₂), 1143 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 478.1085; found: 478.1087

R_f: 0.38 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 157b: ethyl (*E*)-2-(6-oxo-2-tosyl-2-azaspiro[4.5]decan-1-ylidene)acetate



C₂₀H₂₅NO₅S
MW: 391.48 g.mol⁻¹
White solid
mp = 146 °C
Proc. E: 33%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.77 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 6.15 (s, 1H, H_o), 4.02-4.08 (m, 2H, H_q), 3.93-3.97 (m, 1H, H_h), 3.63 (td, 1H, *J* = 10.2, 6.7 Hz, H_h), 2.59-2.62 (m, 1H, H_f), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.05-2.12 (m, 3H, H_e, H_f, H_g), 1.82-1.89 (m, 2H, H_c, H_e), 1.72-1.80 (m, 2H, H_d), 1.35-1.48 (m, 2H, H_c, H_g), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_r) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 206.7 (C_a), 167.0 (C_p), 159.6 (C_n), 145.1 (C_i), 134.0 (C_i), 129.9 (C_k, C_{k'}), 127.6 (C_j, C_{j'}), 95.1 (C_o), 60.4 (C_b), 60.0 (C_q), 48.7 (C_h), 39.8 (C_f), 33.1 (C_g), 32.2 (C_c), 23.2 (C_e), 21.8 (C_m), 21.5 (C_d), 14.4 (C_r) ppm

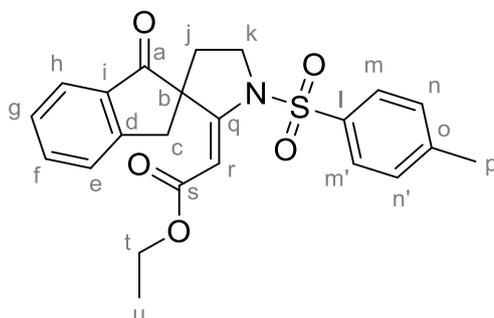
IR (ATR): ν = 1699 (CO), 1619 (C=C-CO), 1342 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1147 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 392.1526; found: 392.1515

R_f: 0.22 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 157c:

- **Compound 157c E:** ethyl (*E*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



C₂₃H₂₃NO₅S
MW: 425.50 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 132 °C
Proc. B: 54%
Proc. C: 56%
Proc. D: 56%
Proc. E: 57%
Proc. F: 96%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 7.77 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.56 (td, 1H, *J* = 7.6, 0.9 Hz, H_f), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_g), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.3 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_e), 6.25 (s, 1H, H_r), 4.09 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 8.3, 1.0 Hz, H_k), 3.92 (dq, 1H, *J* = 10.9, 7.2 Hz, H_i), 3.83 (dq, 1H, *J* = 10.9, 7.2 Hz, H_t), 3.68 (ddd, 1H, *J* = 11.3,

9.8, 5.9 Hz, H_k), δA = 3.04 δB = 2.82 (ΣAB, J_{AB} = 16.2 Hz, H_c), 2.47 (s, 3H, H_p), 2.15 (ddd, 1H, J = 12.4, 11.3, 8.1 Hz, H_j), 1.73 (ddd, 1H, J = 12.4, 5.9, 1.0 Hz, H_i), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H_u) ppm

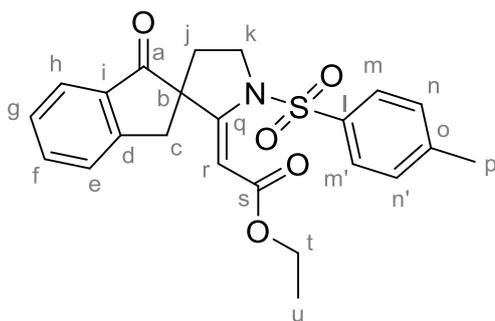
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.8 (C_a), 166.7 (C_s), 155.6 (C_q), 149.5 (C_d), 145.2 (C_o), 136.5 (C_i), 134.7 (C_f), 134.2 (C_l), 130.1 (C_n, C_{n'}), 127.9 (C_e), 127.6 (C_m, C_{m'}), 126.3 (C_h), 124.5 (C_g), 97.4 (C_r), 60.2 (C_b), 60.1 (C_t), 49.2 (C_k), 39.8 (C_j), 36.1 (C_c), 21.9 (C_p), 14.3 (C_u) ppm

IR (ATR): ν = 1721 (CO), 1622 (C=C-CO), 1344 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1148 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 426.1370; found: 436.1364

R_f: 0.64 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

■ **Compound 157c Z:** ethyl (Z)-2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



C₂₃H₂₃NO₅S

MW: 425.50 g.mol⁻¹

Yellow oil

Proc. B: 25%

Proc. C: 25%

Proc. D: 25%

Proc. E: 26%

Proc. F: 4%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.87 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 7.72 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_h), 7.63 (td, 1H, J = 7.6, 0.9 Hz, H_f), 7.42 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_e), 7.41 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_g), 7.38 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 4.94 (s, 1H, H_r), 4.16-4.22 (m, 2H, H_t), 3.74-3.83 (m, 2H, H_k), δA = 3.28 δB = 3.08 (ΣAB, J_{AB} = 17.4 Hz, H_c), 2.47 (s, 3H, H_p), 2.16-2.21 (m, 1H, H_j), 1.80-1.86 (m, 1H, H_i), 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H_u) ppm

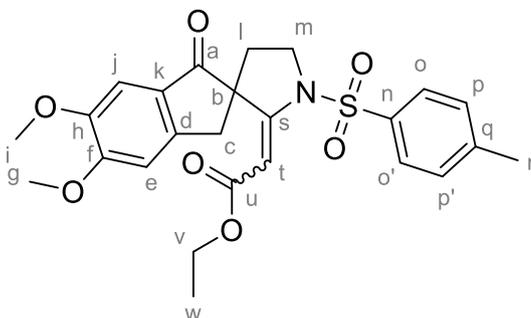
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 203.5 (C_a), 166.7 (C_s), 151.6 (C_q), 150.9 (C_d), 144.7 (C_o), 135.8 (C_f), 135.2 (C_i), 135.0 (C_l), 129.7 (C_n, C_{n'}), 128.7 (C_m, C_{m'}), 128.4 (C_e), 126.5 (C_h), 125.1 (C_g), 102.9 (C_r), 60.7 (C_t), 59.6 (C_b), 49.5 (C_k), 41.3 (C_j), 32.6 (C_c), 21.8 (C_p), 14.2 (C_u) ppm

IR (ATR): ν = 1708 (CO), 1605 (C=C-CO), 1359 (SO₂N), 1161 (SO₂), 1145 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 426.1370 found; 426.1348

R_f: 0.55 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 157d: ethyl 2-(5,6-dimethoxy-1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



C₂₅H₂₇NO₇S

MW: 485.55 g.mol⁻¹

White solid

Proc. E: 58% (E/Z 81/19)

N.B.: the compound was obtained as an inseparable mixture of E/Z isomers. For a better understanding, the two isomers are described separately.

▪ **E Isomer (major product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_p, H_{p'}), 7.19 (s, 1H, H_j), 6.76 (s, 1H, H_e), 6.25 (s, 1H, H_t), 4.08-4.05 (m, 1H, H_m), 3.92-3.96 (m, 1H, H_v), 3.91 (s, 3H, H_i), 3.89 (s, 3H, H_g), 3.88-3.94 (m, 1H, H_v), 3.64-3.69 (m, 1H, H_m), δA = 2.98 δB = 2.73 (ΣAB, *J*_{AB} = 15.9 Hz, H_c), 2.47 (s, 3H, H_r), 2.14-2.21 (m, 1H, H_l), 1.72 (dd, 1H, *J* = 12.5, 5.5 Hz, H_l), 1.11 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_w) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 200.8 (C_a), 166.6 (C_u), 155.5 (C_s), 155.3 (C_f), 149.6 (C_d), 145.1 (C_h), 144.4 (C_q), 134.3 (C_n), 130.0 (C_p, C_{p'}), 128.7 (C_k), 127.6 (C_q, C_{q'}), 107.4 (C_e), 105.0 (C_j), 97.6 (C_t), 60.6 (C_b), 60.0 (C_v), 56.3 (C_i), 56.2 (C_g), 49.2 (C_m), 39.5 (C_l), 36.2 (C_c), 21.8 (C_r), 14.3 (C_w) ppm

▪ **Z isomer (minor product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.89 (d, 0.4H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.37 (d, 0.4H, *J* = 8.3 Hz, H_p, H_{p'}), 7.13 (s, 0.2H, H_j), 6.83 (s, 0.2H, H_e), 4.97 (s, 0.2H, H_t), 4.18 (q, 0.4H, *J* = 7.2 Hz, H_v), 3.97 (s, 0.6H, H_i), 3.91 (s, 0.6H, H_g), 3.75-3.78 (m, 0.4H, H_m), δA = 3.22 δB = 3.00 (ΣAB, *J*_{AB} = 17.1 Hz, H_c), 2.46 (s, 0.6H, H_r), 2.14-2.21 (m, 0.2H, H_l), 1.76-1.81 (m, 0.2H, H_l), 1.28 (t, 0.6H, *J* = 7.2 Hz, H_w) ppm

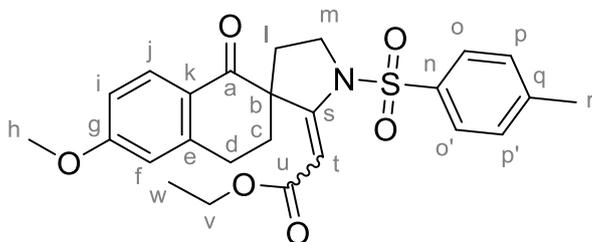
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 202.0 (C_a), 166.7 (C_u), 156.4 (C_s), 151.7 (C_f), 150.2 (C_d), 147.2 (C_h), 144.6 (C_q), 135.2 (C_n), 129.7 (C_p, C_{p'}), 129.0 (C_q, C_{q'}), 128.8 (C_k), 107.4 (C_e), 105.2 (C_j), 102.6 (C_t), 60.6 (C_v), 60.1 (C_b), 56.5 (C_i), 56.3 (C_g), 49.6 (C_m), 41.6 (C_l), 32.7 (C_c), 21.8 (C_r), 14.2 (C_w) ppm

IR (ATR): ν = 1704 (CO), 1593 (C=C-CO), 1344 (SO₂N), 1166 (SO₂), 1090 (C=C-O-C), 1033 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 486.1581; found; 486.1581

R_f: 0.40 (PE/EtOAc 2:3 v/v)

Compound 157e: ethyl 2-(6-methoxy-1-oxo-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



C₂₅H₂₇NO₆S
 MW: 469.55 g.mol⁻¹
 White solid
 Proc. E: 54% (E/Z 68/32)

N.B.: the compound was obtained as an inseparable mixture of E/Z isomers. For a better understanding, the two isomers are described separately.

▪ **E Isomer (major product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.97 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_j), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_p, H_{p'}), 6.82 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.4 Hz, H_i), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_f), 6.21 (s, 1H, H_t), 3.88-3.99 (m, 3H, H_m, H_v), 3.82 (s, 3H, H_h), 3.77-3.81 (m, 1H, H_m), 2.92-3.07 (m, 1H, H_d), 2.75-2.81 (m, 1H, H_d), 2.60-2.69 (m, 1H, H_l), 2.45 (s, 3H, H_r), 2.21-2.25 (m, 1H, H_c), 1.97-2.03 (m, 1H, H_i), 1.50-1.54 (m, 1H, H_c), 1.12 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_w) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 193.8 (C_a), 166.4 (C_u), 163.6 (C_s), 158.3 (C_g), 145.1 (C_e), 143.6 (C_q), 134.1 (C_n), 130.4 (C_j), 130.0 (C_p, C_{p'}), 127.6 (C_o, C_{o'}), 125.7 (C_k), 113.7 (C_f), 112.7 (C_i), 96.5 (C_r), 59.9 (C_v), 58.3 (C_b), 55.5 (C_h), 48.9 (C_m), 30.5 (C_l), 28.8 (C_c), 26.1 (C_d), 21.8 (C_r), 14.3 (C_w) ppm

▪ **Z isomer (minor product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (d, 0.5H, *J* = 8.8 Hz, H_j), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.36 (m, 1H, H_p, H_{p'}), 6.84 (dd, 0.5H, *J* = 8.8, 2.4 Hz, H_i), 6.68 (d, 0.5H, *J* = 2.4 Hz, H_i), 5.03 (s, 0.5H, H_t), 4.13-4.21 (m, 1.5H, H_m, H_v), 3.87 (s, 1.5H, H_n), 3.60-3.67 (m, 1H, H_d, H_m), 2.92-3.07 (m, 0.5H, H_d), 2.74-2.81 (m, 0.5H, H_c), 2.60-2.69 (m, 0.5H, H_i), 2.46 (s, 1.5H, H_r), 1.82-1.85 (m, 0.5H, H_l), 1.64-1.69 (m, 0.5H, H_c), 1.27 (t, 1.5H, *J* = 7.2 Hz, H_w) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 194.0 (C_a), 166.4 (C_u), 164.2 (C_s), 149.5 (C_g), 146.1 (C_e), 144.6 (C_q), 135.2 (C_n), 131.1 (C_j), 129.7 (C_p, C_{p'}), 128.4 (C_o, C_{o'}), 125.2 (C_k), 114.0 (C_f), 112.7 (C_i), 105.3 (C_r), 60.5 (C_v), 56.9 (C_b), 55.7 (C_h), 48.0 (C_m), 31.9 (C_l), 31.1 (C_c), 26.4 (C_d), 21.8 (C_r), 14.3 (C_w) ppm

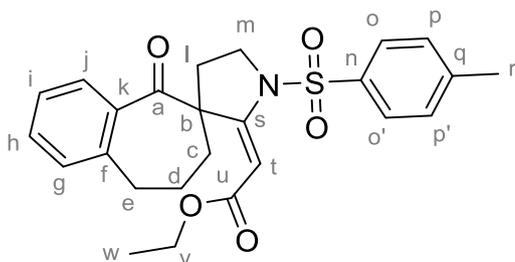
IR (ATR): ν = 1703 (CO), 1598 (C=C-CO), 1350 (SO₂N), 1165 (SO₂), 1091 (C=C-O-C), 1035 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 470.1632; found: 470.1627

R_f: 0.31 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 157f:

- **Compound 157f E:** ethyl (*E*)-2-(5-oxo-1'-tosyl-5,7,8,9-tetrahydrospiro[benzo[7]annulene-6,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



C₂₅H₂₇NO₅S

MW: 453.55 g.mol⁻¹

White solid

mp = 145 °C

Proc. D: 35%

Proc. E: 47%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.55 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_j), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_n), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_i), 7.07 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_g), 6.13 (s, 1H, H_t), 3.91-4.06 (m, 3H, H_m, H_v), 3.74 (td, 1H, *J* = 9.7, 6.7 Hz, H_m), 2.83-2.90 (m, 1H, H_e), 2.76-2.80 (m, 1H, H_e), 2.43-2.50 (m, 1H, H_d), 2.44 (s, 3H, H_r), 2.35-2.39 (m, 1H, H_d), 2.20-2.26 (m, 1H, H_i), 1.82-1.90 (m, 2H, H_c, H_l), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_w), 1.12-1.15 (m, 1H, H_c) ppm

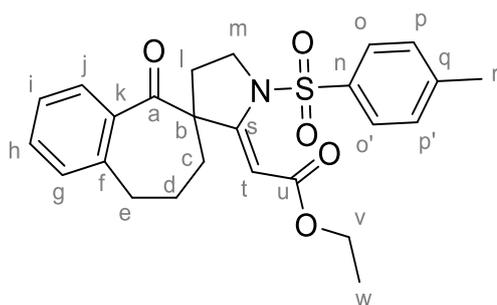
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 205.4 (C_a), 166.3 (C_u), 159.6 (C_s), 145.1 (C_f), 140.1 (C_q), 137.7 (C_k), 133.9 (C_n), 131.9 (C_h), 131.7 (C_g), 129.9 (C_p, C_{p'}), 128.9 (C_j), 127.7 (C_o, C_{o'}), 126.7 (C_i), 96.0 (C_t), 61.2 (C_b), 59.9 (C_v), 49.0 (C_m), 32.5 (C_c), 30.5 (C_l), 26.3 (C_e), 23.1 (C_d), 21.8 (C_r), 14.4 (C_w) ppm

IR (ATR): ν = 1705 (CO), 1619 (C=C-CO), 1342 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1136 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 476.1502; found: 476.1526

R_f: 0.62 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

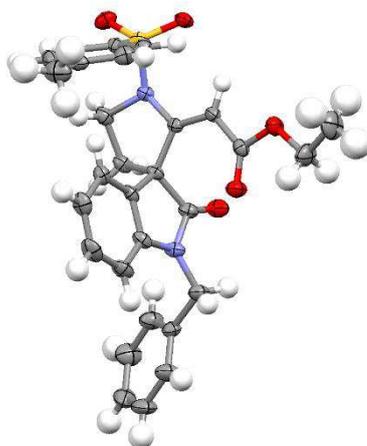
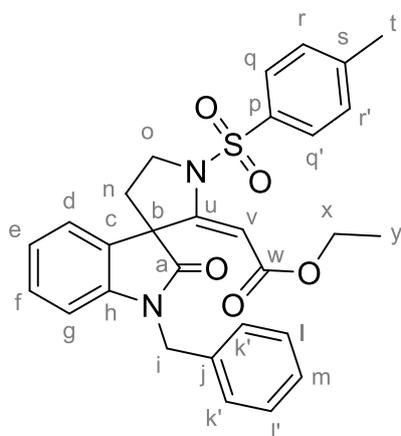
- **Compound 157f Z:** ethyl (*Z*)-2-(5-oxo-1'-tosyl-5,7,8,9-tetrahydrospiro[benzo[7]annulene-6,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



$C_{25}H_{27}NO_5S$
 MW: 453.55 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 Proc. D: 19%
 Proc. E: 18%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.90 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_i), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_h), 7.16 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_i), 7.11 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_g), 5.12 (s, 1H, H_t), 4.22 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H_v), 3.62-3.72 (m, 2H, H_m), 2.75-2.79 (m, 1H, H_e), 2.64-2.70 (m, 1H, H_e), 2.45 (s, 3H, H_r), 2.40-2.45 (m, 1H, H_d), 2.13-2.18 (m, 1H, H_d), 1.71-1.90 (m, 4H, H_c, H_i), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_w) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 209.2 (C_a), 166.8 (C_u), 152.1 (C_s), 144.5 (C_f), 140.0 (C_q), 136.8 (C_k), 135.2 (C_n), 131.8 (C_h), 129.6 (C_p, C_{p'}), 128.8 (C_o, C_{o'}), 128.7 (C_g), 127.4 (C_j), 127.2 (C_i), 105.3 (C_t), 60.6 (C_b, C_v), 49.2 (C_m), 33.5 (C_c), 32.0 (C_l), 30.8 (C_e), 22.4 (C_d), 21.8 (C_r), 14.3 (C_w) ppm
IR (ATR): ν = 1715 (CO), 1597 (C=C-CO), 1360 (SO₂N), 1163 (SO₂), 1087 (C-O-C) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 454.1683; found: 454.1640
R_f: 0.45 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 158a: ethyl (*E*)-2-(1-benzyl-2-oxo-1'-tosylspiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



$C_{29}H_{28}N_2O_5S$
 MW: 516.61 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 166 °C
 Proc. C: 36%
 Proc. D: 57%
 Proc. E: 57%
 CCDC: 1555872

N.B.: the reaction time for this compound is reduced at 2 hours instead of 16 hours.

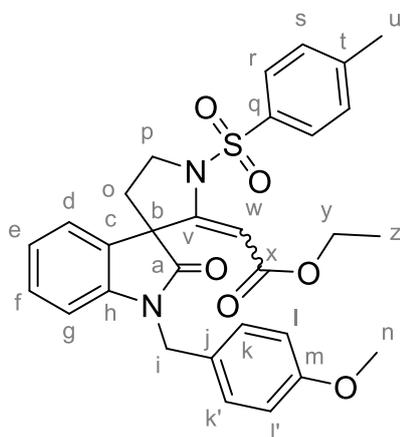
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.89 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_q, H_{q'}), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_r, H_{r'}), 7.23-7.36 (m, 5H, H_k, H_{k'}, H_l, H_{l'}, H_m), 7.07 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_f), 6.67 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_g), 6.65-6.68 (m, 1H, H_e), 6.39 (s, 1H, H_v), 6.03 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_d), δA = 5.18 δB = 4.66 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.0 Hz, H_i), 4.16-4.20 (m, 1H, H_o), 3.86-3.95 (m, 2H, H_x), 3.80-3.85 (m, 1H, H_o), 2.49 (s, 3H, H_t), 2.47-2.55 (m, 1H, H_n), 1.97-2.02 (m, 1H, H_n), 1.1 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_y) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.5 (C_a), 165.6 (C_w), 152.9 (C_u), 145.4 (C_h), 143.2 (C_s), 136.2 (C_j), 134.0 (C_p), 130.8 (C_c), 130.2 (C_r, C_{r'}), 128.7 (C_q, C_{q'}), 128.3 (C_d), 127.7 (C_l, C_{l'}), 127.6 (C_m), 127.4 (C_k, C_{k'}), 122.1 (C_f), 121.0 (C_e), 109.3 (C_g), 98.9 (C_v), 60.0 (C_x), 58.1 (C_b), 48.7 (C_i), 44.5 (C_o), 36.3 (C_n), 21.8 (C_t), 14.2 (C_y) ppm

IR (ATR): $\nu = 1712$ (CO), 1628 (N-C=O), 1610 (C=C-CO), 1341 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1143 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 517.1792; found: 517.1750

R_f: 0.64 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 158b: ethyl (*E*)-2-(1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-1'-tosylspiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



C₃₀H₃₀N₂O₆S

MW: 546.64 g.mol⁻¹

White solid

Proc. E: 47% (*E/Z* 80/20)

N. B.: the reaction time for this compound is reduced at 2 hours instead of 16 hours.

N. B.: the compound was obtained as an inseparable mixture of *E/Z* isomers. For a better understanding, the two isomers are described separately.

▪ ***E* Isomer (major product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.88$ (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_r, H_{r'}), 7.41 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_s, H_{s'}), 7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.07 (td, 1H, $J = 7.6, 0.9$ Hz, H_e), 6.82 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_l, H_{l'}), 6.69 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_d), 6.66 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_f), 6.38 (s, 1H, H_w), 6.02 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_g), $\delta A = 5.09$ $\delta B = 4.62$ (ΣAB , $J_{AB} = 15.9$ Hz, H_i), 4.15 - 4.20 (m, 1H, H_p), 3.79 - 3.92 (m, 3H, H_p, H_y), 3.77 (s, 3H, H_n), 2.49 - 2.51 (m, 1H, H_o), 2.48 (s, 3H, H_u), 1.95 - 1.99 (m, 1H, H_o), 1.10 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_z) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 175.4$ (C_a), 165.6 (C_x), 159.0 (C_v), 152.9 (C_m), 145.4 (C_h), 143.2 (C_i), 134.1 (C_j), 130.9 (C_q), 130.2 (C_s, C_{s'}), 129.6 (C_c), 128.9 (C_r, C_{r'}), 128.2 (C_d), 127.7 (C_k, C_{k'}), 122.0 (C_f), 121.0 (C_e), 114.1 (C_l, C_{l'}), 109.3 (C_g), 98.9 (C_w), 59.9 (C_y), 58.1 (C_b), 55.4 (C_n), 48.7 (C_i), 43.9 (C_p), 36.3 (C_o), 21.8 (C_u), 14.2 (C_z) ppm

▪ ***Z* isomer (minor product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.98$ - 8.00 (m, 0.6H, H_r, H_{r'}), 7.36 (t, 0.6H, $J = 7.5$ Hz, H_e), 7.26 - 7.32 (m, 1.2H, H_k, H_{k'}, H_s, H_{s'}), 7.16 (t, 0.3H, $J = 7.5$ Hz, H_f), 7.00 (d, 0.3H, $J = 7.5$ Hz, H_d), 6.80 - 6.86 (m, 1.2H, H_l, H_{l'}), 6.74 (d, 0.3H, $J = 7.6$ Hz, H_g), $\delta A = 5.11$ $\delta B = 4.63$ (ΣAB , $J_{AB} = 15.9$ Hz, H_i), 4.83 (s, 0.3H, H_w), 4.15 - 4.20 (m, 0.3H, H_p), 3.79 - 3.92 (m, 0.9H, H_p, H_y), 3.78 (s, 0.9H, H_n), 2.47 (s, 0.9H, H_u), 2.31 - 2.35 (m, 0.3H, H_o), 1.84 - 1.91 (m, 0.3H, H_o), 1.01 (t, 0.9H, $J = 7.2$ Hz, H_z) ppm

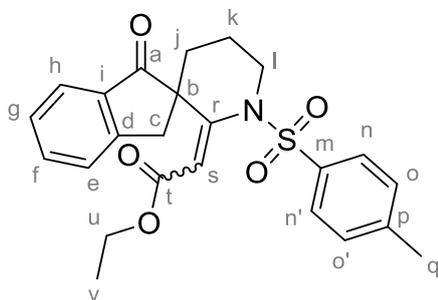
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 176.3$ (C_a), 163.0 (C_x), 159.1 (C_v), 150.7 (C_m), 144.5 (C_h), 143.0 (C_i), 137.3 (C_j), 131.3 (C_q), 130.0 (C_s, C_{s'}), 129.5 (C_c), 128.9 (C_r, C_{r'}), 128.4 (C_d), 127.8 (C_k, C_{k'}), 123.1 (C_f), 122.5 (C_e), 114.2 (C_l, C_{l'}), 109.1 (C_g), 105.1 (C_w), 62.3 (C_y), 59.1 (C_b), 55.4 (C_n), 49.2 (C_i), 44.1 (C_p), 39.8 (C_o), 21.8 (C_u), 13.8 (C_z) ppm

IR (ATR): $\nu = 1711$ (CO), 1627 (N-C=O), 1610 (C=C-CO), 1342 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1143 (C-O-C), 1089 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 585.1456; found: 585.1468

R_f: 0.50 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 169: ethyl 2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-piperidin]-2'-ylidene)acetate



C₂₄H₂₅NO₅S
MW: 439.53 g.mol⁻¹
Light yellow solid
Proc. D: 69% (*E/Z* 67/33)

N.B.: the compound was obtained as an inseparable mixture of *E/Z* isomers. For a better understanding, the two isomers are described separately.

▪ ***E* Isomer (major product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.78-7.80 (m, 1H, H_h), 7.73 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_e), 7.56 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.0 Hz, H_f), 7.41-7.44 (m, 1H, H_g), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 6.15 (s, 1H, H_s), 3.95 (dq, 1H, *J* = 10.9, 7.1 Hz, H_u), 3.72 (dq, 1H, *J* = 10.9, 7.1 Hz, H_u), δA = 3.84 δB = 2.89 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.4 Hz, H_c), 3.21-3.26 (m, 2H, H_i), 2.45 (s, 3H, H_q), 2.07-2.12 (m, 2H, H_k), 1.84-1.90 (m, 1H, H_j), 1.65-1.70 (m, 1H, H_j), 0.98 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_v) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 203.6 (C_a), 165.7 (C_t), 150.2 (C_r), 149.6 (C_d), 144.3 (C_p), 143.4 (C_i), 137.1 (C_m), 135.6 (C_f), 130.0 (C_o, C_{o'}), 128.4 (C_e), 127.6 (C_n, C_{n'}), 126.4 (C_h), 124.5 (C_g), 115.3 (C_s), 60.4 (C_u), 54.9 (C_b), 46.7 (C_i), 41.5 (C_c), 32.9 (C_j), 21.7 (C_q), 20.0 (C_k), 13.9 (C_v) ppm

▪ ***Z* isomer (minor product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.93 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.64 (d, 0.5H, *J* = 7.4 Hz, H_h), 7.61 (d, 0.5H, *J* = 7.4 Hz, H_e), 7.41-7.44 (m, 0.5H, H_f), 7.39 (d, 0.5H, *J* = 7.4 Hz, H_g), 7.31 d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 5.54 (s, 0.5H, H_s), 4.09-4.13 (m, 0.5H, H_u), 4.02-4.05 (m, 0.5H, H_u), δA = 3.51 δB = 3.05 (ΣAB, *J*_{AB} = 17.5 Hz, H_c), 3.48-3.51 (m, 1H, H_i), 2.42 (s, 1.5H, H_q), 2.07-2.12 (m, 0.5H, H_k), 1.84-1.90 (m, 1H, H_j, H_k), 1.55-1.59 (m, 0.5H, H_j), 1.21 (t, 1.5H, *J* = 7.1 Hz, H_v) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 204.4 (C_a), 165.2 (C_t), 151.9 (C_r), 150.6 (C_d), 146.9 (C_p), 144.0 (C_i), 136.9 (C_m), 135.9 (C_f), 129.5 (C_o, C_{o'}), 128.1 (C_e), 128.0 (C_n, C_{n'}), 126.6 (C_h), 124.6 (C_g), 115.3 (C_s), 60.6 (C_u), 55.6 (C_b), 48.5 (C_i), 42.6 (C_c), 40.8 (C_j), 24.8 (C_q), 21.7 (C_k), 14.2 (C_v) ppm

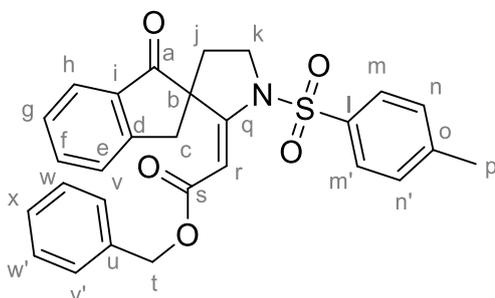
IR (ATR): ν = 1710 (CO), 1608 (C=C-CO), 1346 (SO₂N), 1185 (SO₂), 1154 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 478.1085; found: 478.1082

R_f: 0.48 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192a:

- **Compound 192a E:** benzyl (*E*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



$C_{28}H_{25}N_5S$
MW: 487.57 g.mol⁻¹
White solid
mp = 180 °C
Proc. D: 40%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 d, 2H, J = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.79 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H_h), 7.57 (td, 1H, J = 7.5, 0.9 Hz, H_f), 7.41 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.29-7.34 (m, 4H, H_v, H_{v'}, H_w, H_{w'}), 7.20-7.22 (m, 2H, H_e, H_x), 6.31 (s, 1H, H_r), δA = 4.92 δB = 4.83 (ΣAB , J_{AB} = 12.6 Hz, H_t), 4.10 (ddd, 1H, J = 10.4, 8.2, 1.2 Hz, H_k), 3.70 (td, 1H, J = 10.4, 6.0 Hz, H_k), δA = 3.06 δB = 2.84 (ΣAB , J_{AB} = 16.0 Hz, H_c), 2.47 (s, 3H, H_p), 2.18 (ddd, 1H, J = 12.7, 10.4, 8.2 Hz, H_j), 1.75 (ddd, 1H, J = 12.7, 6.0, 1.2 Hz, H_j) ppm

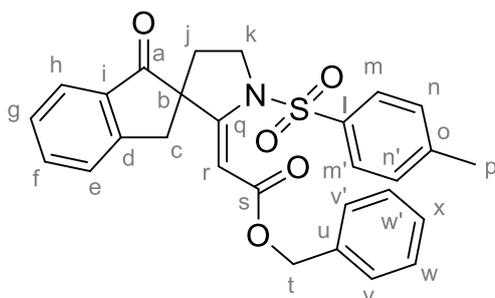
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.8 (C_a), 166.5 (C_s), 156.4 (C_q), 149.5 (C_d), 145.3 (C_o), 136.5 (C_i), 136.2 (C_u), 134.7 (C_f), 134.1 (C_i), 130.1 (C_n, C_{n'}), 128.5 (C_m, C_{m'}), 128.1 (C_w, C_{w'}), 127.9 (C_e), 127.6 (C_v, C_{v'}), 126.3 (C_h), 124.5 (C_g), 96.7 (C_r), 65.9 (C_t), 60.4 (C_b), 49.3 (C_k), 39.8 (C_j), 36.0 (C_c), 21.9 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1705 (CO), 1619 (C=C-CO), 1345 (SO₂N), 1144 (SO₂), 1088 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 488.1526; found: 488.1505

R_f: 0.44 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

- **Compound 192a Z:** benzyl (*Z*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



$C_{28}H_{25}N_5S$
MW: 487.57 g.mol⁻¹
White solid
mp = 146 °C
Proc. D: 31%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.87 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 7.71 (dd, 1H, J = 7.7, 0.9 Hz, H_h), 7.62 (td, 1H, J = 7.7, 0.9 Hz, H_f), 7.28-7.42 (m, 9H, H_e, H_g, H_n, H_{n'}, H_v, H_{v'}, H_w, H_{w'}, H_x), δA = 5.19 δB = 5.14 (ΣAB , J_{AB} = 12.3 Hz, H_t), 4.98 (s, 1H, H_r), 3.77-3.86 (m, 2H, H_k), δA = 3.27 δB = 3.07 (ΣAB , J_{AB} = 17.3 Hz, H_c), 2.40 (s, 3H, H_p), 2.17-2.22 (m, 1H, H_j), 1.82-1.87 (m, 1H, H_j) ppm

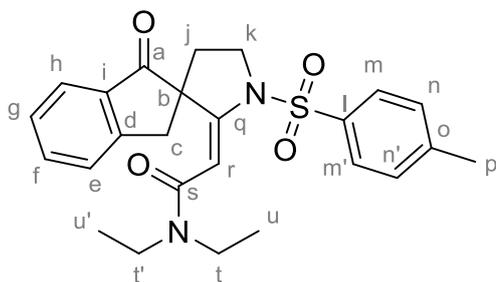
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 203.4 (C_a), 166.5 (C_s), 151.6 (C_q), 151.3 (C_d), 144.7 (C_o), 136.2 (C_u), 135.8 (C_f), 135.2 (C_i), 135.1 (C_i), 129.7 (C_n, C_{n'}), 128.9 (C_w, C_{w'}), 128.7 (C_m, C_{m'}), 128.6 (C_v, C_{v'}), 128.4 (C_e), 128.2 (C_x), 126.5 (C_h), 125.1 (C_g), 102.4 (C_r), 66.6 (C_t), 59.7 (C_b), 49.6 (C_k), 41.3 (C_j), 32.6 (C_c), 21.9 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1714 (CO), 1606 (C=C-CO), 1360 (SO₂N), 1166 (SO₂), 1089 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 510.1346; found: 510.1349

R_f: 0.35 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

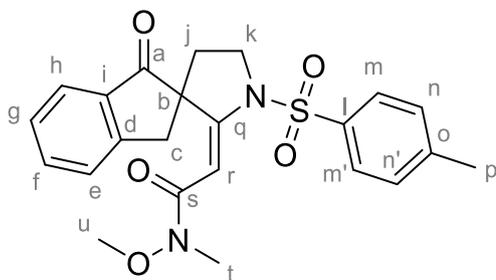
Compound 192b: (*E*)-*N,N*-diethyl-2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetamide



$C_{25}H_{28}N_2O_4S$
MW: 452.57 g.mol⁻¹
Light yellow oil
Proc. D: 24%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.79 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.68 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_h), 7.51 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.2 Hz, H_f), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_g), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_e), 6.54 (s, 1H, H_r), 4.03 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 8.1, 1.1 Hz, H_k), 3.58 (ddd, 1H, *J* = 11.3, 10.0, 5.9 Hz, H_k), 3.36 (q, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_t), 3.27 (q, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_t), 3.24 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_r), $\delta A = 3.10$ $\delta B = 2.58$ (ΣAB , *J*_{AB} = 15.8 Hz, H_c), 3.00 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_r), 2.45 (s, 3H, H_p), 2.10 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 11.3, 8.1 Hz, H_j), 1.66 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 5.9 Hz, 1.1 Hz, H_j), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_u), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_u) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 201.7 (C_a), 166.0 (C_s), 151.2 (C_q), 149.6 (C_d), 144.9 (C_o), 137.1 (C_i), 134.4 (C_f), 134.3 (C_i), 130.0 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_m, C_{m'}), 127.4 (C_e), 126.5 (C_h), 123.9 (C_g), 100.8 (C_r), 59.4 (C_b), 48.8 (C_k), 42.7 (C_t), 40.1 (C_r), 39.8 (C_j), 35.7 (C_c), 21.8 (C_p), 14.7 (C_u), 13.4 (C_u) ppm
IR (ATR): ν = 1715 (CO), 1643 (N-C=O), 1598 (C=C-CO), 1343 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 475.1622; found; 475.1678
R_f: 0.32 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

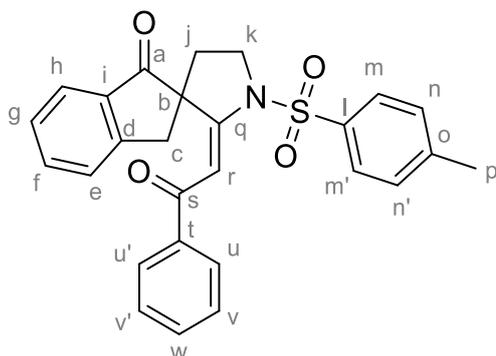
Compound 192c: (*E*)-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetamide



$C_{23}H_{24}N_2O_5S$
MW: 440.51 g.mol⁻¹
White solid
Proc. D: 47%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.53 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, H_f), 7.34-7.37 (m, 3H, H_n, H_{n'}, H_g), 7.30 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_e), 6.79 (s, 1H, H_r), 4.08-4.12 (m, 1H, H_k), 3.62-3.71 (m, 1H, H_k), 3.69 (s, 3H, H_u), 3.01 (s, 3H, H_t), $\delta A = 3.03$ $\delta B = 2.71$ (ΣAB , *J*_{AB} = 15.9 Hz, H_c), 2.46 (s, 3H, H_p), 2.14 (td, 1H, *J* = 12.0, 8.1 Hz, H_j), 1.70 (dd, 1H, *J* = 12.1, 5.6 Hz, H_j) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.6 (C_a), 166.8 (C_q), 153.8 (C_s), 149.3 (C_d), 145.1 (C_o), 136.9 (C_i), 134.4 (C_f), 134.2 (C_i), 130.0 (C_n, C_{n'}), 129.9 (C_e), 127.6 (C_m, C_{m'}), 126.4 (C_h), 124.2 (C_g), 96.0 (C_r), 61.9 (C_u), 59.9 (C_b), 49.0 (C_k), 39.8 (C_j), 35.9 (C_c), 21.8 (C_p), 21.7 (C_t) ppm
IR (ATR): ν = 1715 (CO), 1648 (N-C=O), 1606 (C=C-CO), 1348 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 441.1479; found; 441.1458
R_f: 0.17 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192e: (*E*)-2'-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1'-tosylspiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-1(3*H*)-one



C₂₇H₂₃NO₄S
MW: 457.54 g.mol⁻¹
Light yellow solid
mp = 206 °C
Proc. D: 58%
Proc. F: 100%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.83 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.80-7.84 (m, 3H, H_h, H_u, H_{u'}), 7.59 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.0 Hz, H_f), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_g), 7.44 (s, 1H, H_r), 7.35-7.42 (m, 6H, H_e, H_n, H_{n'}, H_v, H_{v'}, H_w), 4.15-4.19 (m, 1H, H_k), 3.75 (td, 1H, *J* = 10.5, 6.2 Hz, H_k), δA = 3.07 δB = 2.83 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.1 Hz, H_c), 2.46 (s, 3H, H_p), 2.21-2.27 (m, 1H, H_j), 1.80-1.83 (m, 1H, H_j) ppm

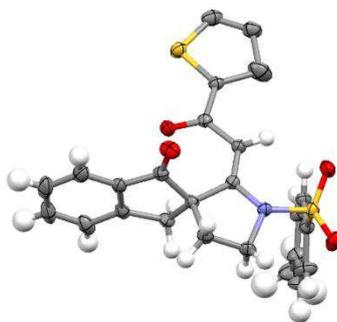
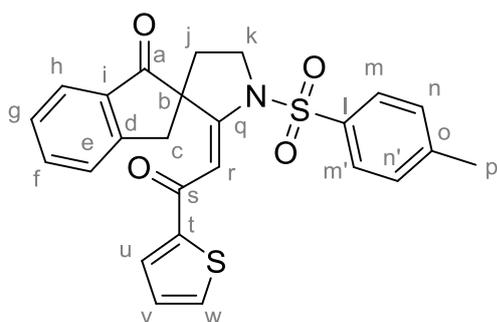
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.1 (C_a), 188.7 (C_s), 156.8 (C_q), 149.3 (C_d), 145.5 (C_t), 139.0 (C_o), 136.9 (C_i), 134.6 (C_w), 134.1 (C_i), 132.5 (C_f), 130.2 (C_n, C_{n'}), 128.5 (C_v, C_{v'}), 128.3 (C_u, C_{u'}), 127.9 (C_e), 127.6 (C_m, C_{m'}), 126.3 (C_h), 124.5 (C_g), 101.1 (C_r), 60.6 (C_b), 49.3 (C_k), 39.2 (C_j), 35.7 (C_c), 21.9 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1717 (CO), 1650 (C=C-CO), 1353 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 458.1421; found: 458.1478

R_f: 0.40 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192f: (*E*)-2'-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)ethylidene)-1'-tosylspiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-1(3*H*)-one



C₂₅H₂₁NO₄S₂
MW: 463.57 g.mol⁻¹
Light yellow solid
mp = 196 °C
Proc. D: 82%
Proc. F: 87%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.84 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.68 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H_w), 7.57 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_f), 7.53 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H_u), 7.41 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_e), 7.32 (s, 1H, H_r), 7.08 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.8 Hz, H_v), 4.14-4.18 (m, 1H, H_k), 3.70-3.75 (m, 1H, H_k), δA = 3.07 δB = 2.80 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.1 Hz, H_c), 2.45 (s, 3H, H_p), 2.19-2.25 (m, 1H, H_j), 1.77-1.81 (m, 1H, H_j) ppm

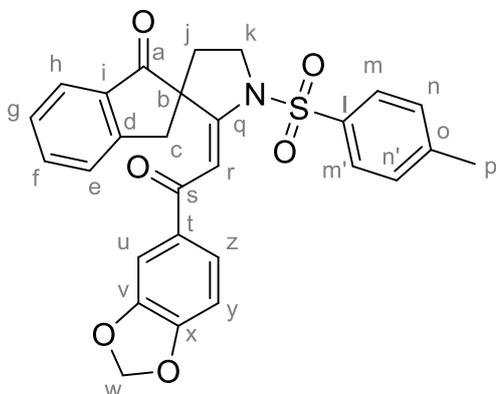
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 200.9 (C_a), 180.8 (C_s), 156.3 (C_q), 149.3 (C_d), 146.3 (C_t), 145.5 (C_o), 136.8 (C_i), 134.6 (C_f), 134.0 (C_i), 133.0 (C_w), 131.3 (C_u), 130.2 (C_n, C_{n'}), 128.2 (C_v), 127.9 (C_e), 127.6 (C_m, C_{m'}), 126.3 (C_h), 124.6 (C_g), 101.0 (C_r), 60.7 (C_b), 49.3 (C_k), 39.2 (C_j), 35.8 (C_c), 21.9 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1717 (CO), 1569 (C=C-CO), 1352 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 464.0985; found: 464.1000

R_f: 0.25 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192g: (*E*)-2'-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-oxoethylidene)-1'-tosylspiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-1(3*H*)-one



C₂₈H₂₃NO₆S
MW: 501.55 g.mol⁻¹
Light yellow solid
mp = 200 °C
Proc. D: 74%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.58 (td, 1H, *J* = 7.6, 0.9 Hz, H_i), 7.45 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.6 Hz, H_z), 7.41 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_g), 7.34-7.37 (m, 4H, H_e, H_n, H_{n'}, H_r), 7.24 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_u), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_y), 5.99 (s, 2H, H_w), 4.15 (ddd, 1H, *J* = 10.4, 7.8, 1.6 Hz, H_k), 3.73 (td, 1H, *J* = 10.4, 6.0 Hz, H_k), δA = 3.05 δB = 2.79 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.1 Hz, H_c), 2.45 (s, 3H, H_p), 2.18-2.25 (m, 1H, H_j), 1.79 (m, 1H, H_j) ppm

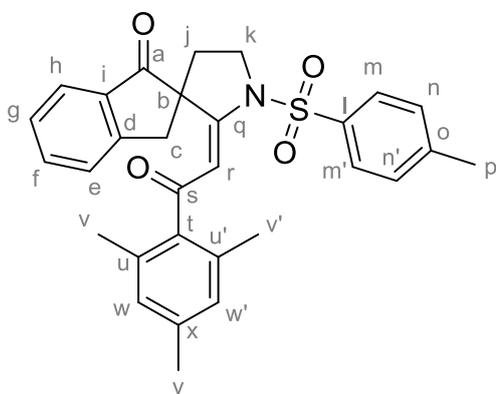
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.2 (C_a), 186.9 (C_s), 156.2 (C_q), 151.4 (C_x), 149.3 (C_d), 148.1 (C_v), 145.4 (C_o), 137.0 (C_i), 134.6 (C_f), 134.1 (C_l), 133.6 (C_t), 130.1 (C_n, C_{n'}), 127.8 (C_e), 127.6 (C_m, C_{m'}), 126.3 (C_h), 124.5 (C_g), 124.4 (C_z), 108.4 (C_y), 107.9 (C_u), 101.8 (C_w), 101.2 (C_r), 60.4 (C_b), 49.2 (C_k), 39.3 (C_j), 35.6 (C_c), 21.9 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1718 (CO), 1569 (C=C-CO), 1352 (SO₂N), 1164 (SO₂), 1087 (C=C-O-C), 1037 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 502.1319; found: 498.1367

R_f: 0.53 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192h: (*E*)-2'-(2-mesityl-2-oxoethylidene)-1'-tosylspiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-1(3*H*)-one



C₃₀H₂₉NO₄S
MW: 499.62 g.mol⁻¹
White solid
mp = 95 °C
Proc. D: 75%
Proc. F: 88%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.77-7.80 (m, 3H, H_h, H_m, H_{m'}), 7.56 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, H_f), 7.35-7.40 (m, 4H, H_e, H_g, H_n, H_{n'}), 6.73 (s, 2H, H_w), 6.72 (s, 1H, H_r), 4.19 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 8.4, 1.1 Hz, H_k), 3.77 (ddd, 1H, *J* = 11.4, 10.0, 6.0 Hz, H_k), δA = 3.08 δB = 2.88 (ΣAB,

$J_{AB} = 16.0$ Hz, H_c), 2.48 (s, 3H, H_p), 2.23 (s, 3H, H_y), 2.19-2.29 (m, 1H, H_j), 2.06 (s, 6H, H_v , H_v'), 1.83 (ddd, 1H, $J = 12.5, 6.0, 1.1$ Hz, H_j) ppm

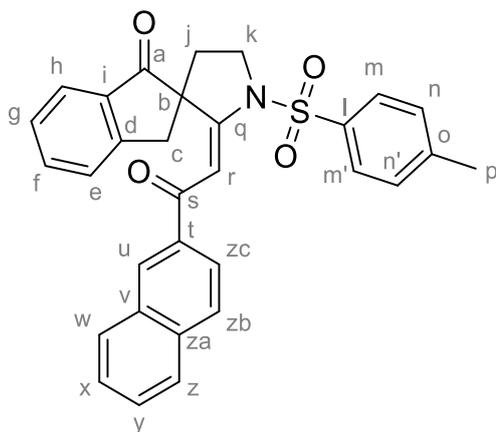
^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 200.6$ (C_a), 197.0 (C_s), 156.2 (C_q), 149.2 (C_d), 145.5 (C_o), 140.0 (C_i), 138.0 (C_x), 137.2 (C_l), 134.4 (C_f), 134.1 (C_t), 133.4 (C_u , $C_{u'}$), 128.3 (C_w , $C_{w'}$), 127.9 (C_e), 127.6 (C_m , $C_{m'}$), 126.2 (C_h), 124.4 (C_g), 105.1 (C_r), 60.8 (C_b), 49.5 (C_k), 39.1 (C_j), 35.7 (C_c), 21.8 (C_y), 21.2 (C_p), 19.0 (C_v , $C_{v'}$) ppm

IR (ATR): $\nu = 1717$ (CO), 1558 (C=C-CO), 1351 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[M+H]^+$ calc: 500.1890; found: 500.1899

R_f: 0.39 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192i: (*E*)-2'-(2-(naphthalen-2-yl)-2-oxoethylidene)-1'-tosylspiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-1(3*H*)-one



C₃₁H₂₅NO₄S
MW: 507.60 g.mol⁻¹
Light yellow solid
mp = 98 °C
Proc. D: 83%
Proc. F: 100%

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.35$ (s, 1H, H_u), 7.92 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{zc}), 7.80-7.85 (m, 6H, H_h , H_m , $H_{m'}$, H_w , H_z , H_{zb}), 7.59-7.62 (m, 1H, H_f), 7.59 (s, 1H, H_r), 7.50-7.57 (m, 2H, H_x , H_y), 7.44 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_g), 7.36-7.38 (m, 3H, H_e , H_n , $H_{n'}$), 4.19 (ddd, 1H, $J = 10.0, 8.4, 1.3$ Hz, H_k), 3.78 (ddd, 1H, $J = 10.8, 10.0, 6.1$ Hz, H_k), $\delta A = 3.14$ $\delta B = 2.85$ (ΣAB , $J_{AB} = 16.1$ Hz, H_c), 2.45 (s, 3H, H_p), 2.27 (ddd, 1H, $J = 12.4, 10.6, 8.4$ Hz, H_j), 1.84 (ddd, 1H, $J = 12.5, 6.0, 1.1$ Hz, H_j) ppm

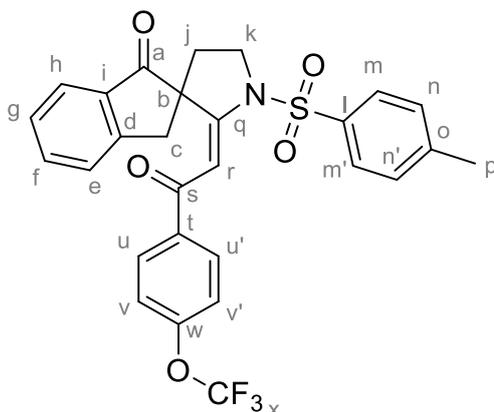
^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 201.1$ (C_a), 188.6 (C_s), 156.8 (C_q), 149.4 (C_d), 145.5 (C_o), 137.0 (C_l), 136.4 (C_i), 135.4 (C_t), 134.6 (C_f), 134.2 (C_{za}), 132.6 (C_v), 130.2 (C_n , $C_{n'}$), 129.7 (C_u), 129.5 (C_w), 128.2 (C_y), 128.2 (C_{zb}), 127.9 (C_e), 127.8 (C_z), 127.6 (C_m , $C_{m'}$), 126.7 (C_x), 126.6 (C_h), 124.5 (C_{zc}), 124.4 (C_g), 101.3 (C_r), 60.6 (C_b), 49.3 (C_k), 39.3 (C_j), 35.7 (C_c), 21.8 (C_p) ppm

IR (ATR): $\nu = 1717$ (CO), 1567 (C=C-CO), 1355 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[M+H]^+$ calc: 508.1577; found: 508.1621

R_f: 0.40 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192j: (*E*)-2'-(2-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethylidene)-1'-tosylspiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-1(3*H*)-one



$C_{28}H_{22}F_3NO_5S$
MW: 541.54 g.mol⁻¹
White solid
mp = 100 °C
Proc. D: 78%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82-7.85 (m, 4H, H_m, H_{m'}, H_u, H_{u'}), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_h), 7.60 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H_f), 7.43 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_g), 7.39 (s, 1H, H_r), 7.36-7.39 (m, 3H, H_e, H_n, H_{n'}), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_v, H_{v'}), 4.17 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 8.2, 1.4 Hz, H_k), 3.76 (ddd, 1H, *J* = 10.8, 10.2, 6.0 Hz, H_k), δA = 3.09 δB = 2.84 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.1 Hz, H_c), 2.46 (s, 3H, H_p), 2.24 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 10.4, 8.3 Hz, H_j), 1.82 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 6.0, 1.4 Hz, H_j) ppm

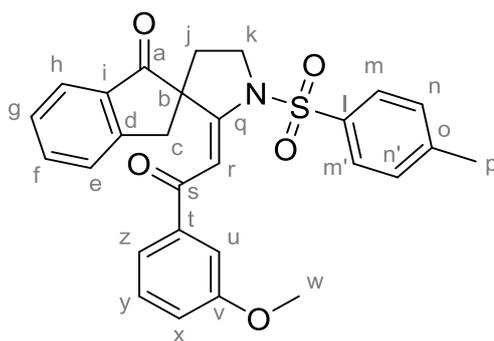
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.1 (C_a), 187.2 (C_s), 157.6 (C_q), 152.2 (C_w), 149.3 (C_d), 145.6 (C_o), 137.3 (C_i), 136.9 (C_i), 134.7 (C_f), 134.2 (C_t), 130.2 (C_n, C_{n'}, C_u, C_{u'}), 127.9 (C_e), 127.5 (C_m, C_{m'}), 126.3 (C_h), 124.5 (C_g), 120.4 (C_v, C_{v'}), 120.4 (q, *J* = 250.4 Hz, C_x), 100.6 (C_r), 60.7 (C_b), 49.3 (C_k), 39.2 (C_j), 35.6 (C_c), 21.9 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1719 (CO), 1593 (C=C-CO), 1325 (SO₂N), 1255 (C-F), 1212 (C-O-C), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 542.1244; found: 542.1257

R_f: 0.50 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192l: (*E*)-2'-(2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethylidene)-1'-tosylspiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-1(3*H*)-one



$C_{28}H_{25}NO_5S$
MW: 487.57 g.mol⁻¹
White solid
mp = 80 °C
Proc. D: 85%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.84 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.81 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_h), 7.59 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H_f), 7.40-7.44 (m, 3H, H_r, H_y, H_z), 7.35-7.36 (m, 3H, H_n, H_{n'}, H_u), 7.27-7.32 (m, 2H, H_e, H_g), 7.02 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.5, 0.7 Hz, H_x), 4.16 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 8.2, 1.7 Hz, H_k), 3.73-3.79 (m, 1H, H_k), 3.78 (s, 3H, H_w), δA = 3.08 δB = 2.83 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.1 Hz, H_c), 2.45 (s, 3H, H_p), 2.24 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 10.6, 8.2 Hz, H_j), 1.82 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 5.7, 1.8 Hz, H_j) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.0 (C_a), 188.4 (C_s), 159.8 (C_v), 156.8 (C_q), 149.4 (C_d), 145.5 (C_o), 140.5 (C_i), 136.9 (C_i), 134.6 (C_f), 134.2 (C_t), 130.2 (C_n, C_{n'}), 129.4 (C_z), 127.8

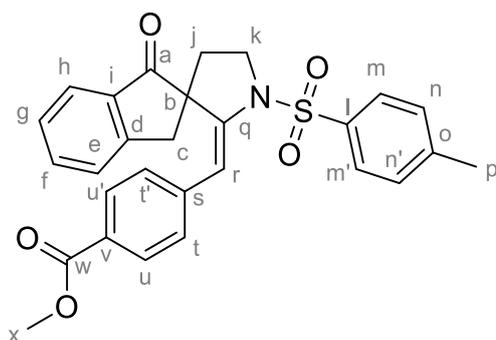
(C_e), 127.6 (C_m, C_{m'}), 126.3 (C_h), 124.5 (C_g), 120.9 (C_x), 119.3 (C_y), 112.4 (C_u), 101.1 (C_r), 60.6 (C_b), 55.5 (C_w), 49.3 (C_k), 39.3 (C_j), 35.7 (C_c), 21.8 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1719 (CO), 1567 (C=C-CO), 1353 (SO₂N), 1239 (C-O-C), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 488.1526; found: 488.1562

R_f: 0.46 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 192p: methyl (*E*)-4-((1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)methyl)benzoate



C₂₈H₂₅NO₅S
MW: 487.57 g.mol⁻¹
Light yellow solid
mp = 184 °C
Proc. D: 37%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.85 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_m, H_{m'}), 7.51 (td, 1H, *J* = 7.4, 0.8 Hz, H_f), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_u, H_{u'}), 7.45 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_h), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_n, H_{n'}), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_g), 7.11 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_e), 7.05 (s, 1H, H_r), 6.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_t, H_{t'}), 4.00-4.04 (m, 1H, H_k), 3.81-3.84 (m, 1H, H_k), 3.82 (s, 3H, H_x), 2.68 (s, 2H, H_c), 2.50 (s, 3H, H_p), 2.16-2.21 (m, 1H, H_j), 1.82-1.87 (m, 1H, H_j) ppm

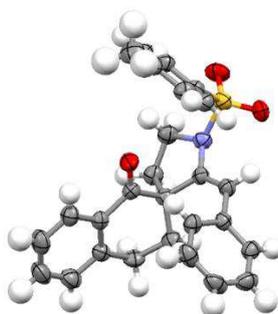
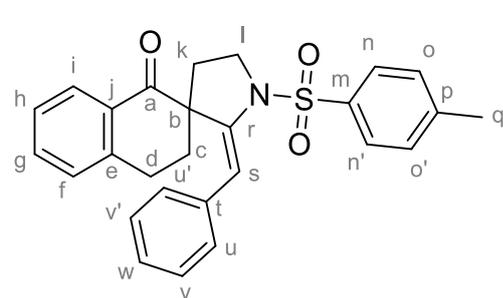
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 204.0 (C_a), 166.8 (C_w), 150.2 (C_d), 144.7 (C_q), 142.5 (C_s), 140.8 (C_o), 135.6 (C_i), 135.5 (C_f), 134.1 (C_l), 129.7 (C_u, C_{u'}), 129.1 (C_m, C_{m'}), 128.5 (C_t, C_{t'}), 128.2 (C_v), 128.1 (C_n, C_{n'}, C_e), 126.3 (C_h), 124.3 (C_g), 110.7 (C_r), 57.8 (C_b), 52.1 (C_x), 48.5 (C_k), 39.5 (C_j), 36.2 (C_c), 21.9 (C_p) ppm

IR (ATR): ν = 1712 (CO), 1605 (O-CO), 1344 (SO₂N), 1277 (SO₂), 1159 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 488.1526; found: 488.1543

R_f: 0.42 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 251: (*E*)-2'-benzylidene-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₂₇H₂₅NO₃S
MW: 443.56 g.mol⁻¹
White solid
mp = 190 °C
Proc. H: 83%
Proc. I: 95%
CCDC: 1555873

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.89 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.83 (dd, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H_i), 7.39 (td, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.24 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_h), 7.09 (s, 1H, H_s), 7.06 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_r), 7.00-7.02 (m, 3H, H_u, H_{u'}, H_w), 6.89-6.91 (m, 2H, H_v, H_{v'}), 3.99 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 7.3, 2.9 Hz, H_l), 3.63 (td, 1H, *J* = 9.8, 6.5 Hz, H_l), 2.76-2.85 (m, 1H, H_d), 2.55-2.60 (m, 1H, H_d), 2.48 (s, 3H, H_q), 2.12-2.16 (m, 1H, H_c), 2.01-2.07 (m, 1H, H_k), 1.97 (td, 1H, *J* = 13.5, 4.6 Hz, H_c), 1.46-1.50 (m, 1H, H_k) ppm

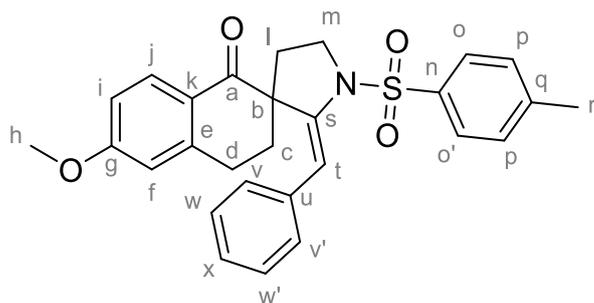
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ = 197.2 (C_a), 144.2 (C_r), 142.5 (C_e), 142.5 (C_p), 136.7 (C_t), 134.5 (C_m), 133.6 (C_g), 130.5 (C_j), 129.6 (C_o, C_{o'}), 129.2 (C_v, C_{v'}), 128.5 (C_f), 128.4 (C_w), 128.3 (C_u, C_{u'}), 128.1 (C_n, C_{n'}), 126.9 (C_i), 126.5 (C_h), 110.5 (C_s), 57.4 (C_b), 47.7 (C_l), 32.7 (C_k), 32.1 (C_c), 26.3 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 1679 (CO), 1342 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 444.1628; found: 444.1615

R_f: 0.56 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 258e: (*E*)-2'-benzylidene-6-methoxy-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro [naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₂₈H₂₇NO₄S
MW: 473.59 g.mol⁻¹
White solid
mp = 165 °C
Proc. I: 79%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.89 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_i), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_v, H_{v'}), 7.07 (s, 1H, H_t), 7.01-7.03 (m, 3H, H_q, H_{q'}, H_x), 6.90-6.92 (m, 2H, H_w, H_{w'}), 6.76 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.6 Hz, H_i), 6.50 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H_f), 4.00 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 7.3, 2.8 Hz, H_m), 3.81 (s, 3H, H_h), 3.64 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 9.6, 6.5 Hz, H_m), 2.80 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 13.4, 4.0 Hz, H_d), 2.53 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 4.5, 3.1 Hz, H_d), 2.47 (s, 3H, H_r), 2.13 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 6.5, 2.8 Hz, H_i), 2.02 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 9.6, 7.3 Hz, H_i), 1.98 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 13.4, 4.5 Hz, H_c), 1.46 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 4.0, 3.1 Hz, H_c) ppm

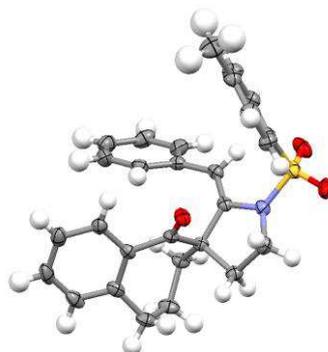
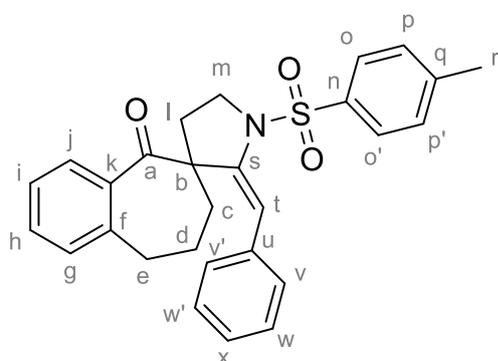
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 196.2 (C_a), 163.7 (C_g), 145.0 (C_s), 144.2 (C_q), 142.6 (C_k), 136.8 (C_u), 134.5 (C_n), 131.0 (C_j), 129.5 (C_q, C_{q'}), 129.2 (C_w, C_{w'}), 128.2 (C_v, C_{v'}), 128.1 (C_o, C_{o'}), 126.4 (C_x), 123.9 (C_e), 113.5 (C_f), 112.3 (C_i), 110.2 (C_t), 57.2 (C_b), 55.5 (C_h), 47.8 (C_m), 32.9 (C_l), 32.2 (C_c), 26.7 (C_d), 21.9 (C_r) ppm

IR (ATR): ν = 1598 (CO), 1339 (SO₂N), 1162 (SO₂), 1057 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 496.1553; found: 496.1525

R_f: 0.60 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 258f: (*E*)-2'-benzylidene-1'-tosyl-8,9-dihydrospiro[benzo[7]annulene-6,3'-pyrrolidin]-5(7*H*)-one



C₂₈H₂₇NO₃S
MW: 457.59 g.mol⁻¹
White solid
mp = 158 °C
Proc. I: 83%
CCDC: 1844757

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.84 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_v, H_{v'}), 7.26 (td, 1H, *J* = 7.3, 1.3 Hz, H_h), 7.04-7.12 (m, 5H, H_i, H_j, H_p, H_{p'}, H_t), 6.91-6.95 (m, 3H,

H_w, H_w, H_x), 6.54 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_g), 3.75-3.84 (m, 2H, H_m), 2.53-2.65 (m, 2H, H_e), 2.47 (s, 3H, H_r), 2.25 (dt, 1H, *J* = 12.6 Hz, 6.4 Hz, H_d), 2.07 (dt, 1H, *J* = 12.6, 7.2 Hz, H_d), 1.65-1.74 (m, 1H, H_i), 1.54-1.62 (m, 2H, H_c, H_i), 1.03-1.07 (m, 1H, H_c) ppm

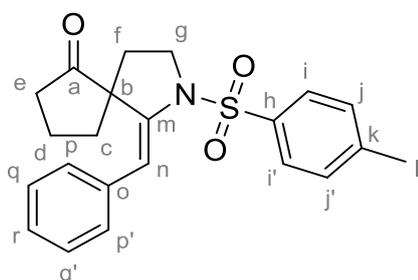
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 208.4 (C_a), 114.3 (C_q), 144.2 (C_f), 139.5 (C_k), 137.1 (C_s), 136.5 (C_u), 133.8 (C_n), 131.6 (C_h), 129.4 (C_w, C_w'), 129.4 (C_p, C_p'), 129.2 (C_g), 128.6 (C_x), 128.2 (C_v, C_v'), 128.2 (C_o, C_o'), 126.7 (C_j), 126.4 (C_i), 117.7 (C_t), 59.3 (C_b), 48.1 (C_m), 32.3 (C_c), 31.3 (C_i), 30.4 (C_e), 22.5 (C_d), 21.8 (C_r) ppm

IR (ATR): ν = 1679 (CO), 1346 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 458.1784; found: 458.1755

R_f: 0.73 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 258a: (*E*)-1-benzylidene-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



C₂₂H₂₃NO₃S
MW: 381.49 g.mol⁻¹
White solid
mp = 111 °C
Proc. I: 85%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_i'), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_p, H_p'), 7.19-7.25 (m, 3H, H_j, H_j', H_r), 7.05 (s, 1H, H_n), 6.93 (m, 2H, H_q, H_q'), 3.78 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 7.2, 5.9 Hz, H_g), 3.69 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 7.3, 6.7 Hz, H_g), 2.47 (s, 3H, H_i), 2.00-2.05 (m, 1H, H_e), 1.90 (dt, 1H, *J* = 12.4, 7.2 Hz, H_e), 1.59-1.70 (m, 4H, H_c, H_d), 1.46-1.53 (m, 1H, H_f), 1.36-1.40 (m, 1H, H_f) ppm

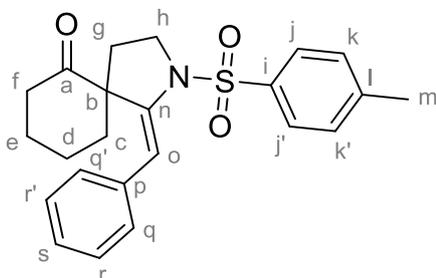
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 217.4 (C_a), 144.4 (C_k), 141.9 (C_m), 136.5 (C_o), 134.1 (C_h), 129.7 (C_j, C_j'), 129.5 (C_q, C_q'), 128.2 (C_p, C_p'), 128.1 (C_i, C_i'), 127.0 (C_r), 111.9 (C_n), 58.5 (C_b), 48.2 (C_g), 37.3 (C_f), 34.6 (C_e), 34.4 (C_d), 21.8 (C_i), 19.5 (C_c) ppm

IR (ATR): ν = 1735 (CO), 1343 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 382.1471; found: 382.1478

R_f: 0.52 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 258b: (*E*)-1-benzylidene-2-tosyl-2-azaspiro[4.5]decan-6-one



C₂₃H₂₅NO₃S
MW: 395.52 g.mol⁻¹
White solid
mp = 66 °C
Proc. I: 90%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_j'), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_q, H_q'), 7.15-7.23 (m, 3H, H_k, H_k', H_s), 7.10 (s, 1H, H_o), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_r, H_r'), 3.92 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 7.4, 2.2 Hz, H_h), 3.37 (ddd, 1H, *J* = 10.8, 9.9, 6.3 Hz, H_h), 2.45 (s, 3H, H_m), 2.25-2.39 (m, 3H, H_e, H_f), 2.14 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 6.3, 2.2 Hz, H_g), 1.86 (ddd, 1H, *J* = 12.8,

10.8, 7.4 Hz, H_g), 1.77-1.80 (m, 1H, H_e), 1.61-1.66 (m, 1H, H_c), 1.48-1.51 (m, 1H, H_d), 1.26-1.40 (m, 2H, H_c, H_d) ppm

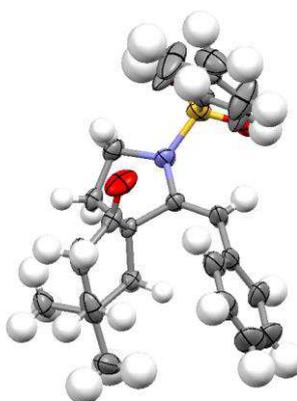
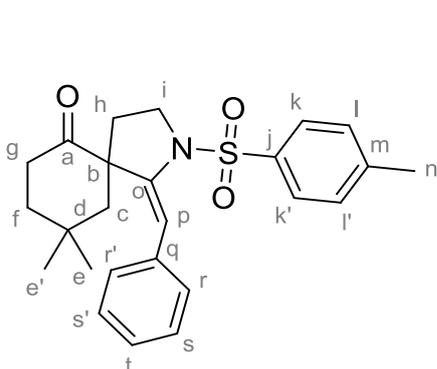
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 209.9 (C_a), 144.2 (C_n), 142.2 (C_l), 137.1 (C_p), 134.3 (C_i), 129.4 (C_k, C_{k'}), 129.2 (C_r, C_{r'}), 128.3 (C_q, C_{q'}), 128.2 (C_j, C_{j'}), 126.6 (C_s), 110.5 (C_o), 60.7 (C_b), 47.7 (C_h), 38.3 (C_f), 35.6 (C_g), 35.5 (C_c), 24.7 (C_e), 21.9 (C_m), 21.7 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1704 (CO), 1336 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 418.1447; found: 418.1454

R_f: 0.24 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 259a: (*E*)-1-benzylidene-9,9-dimethyl-2-tosyl-2-azaspiro[4.5]decan-6-one



C₂₅H₂₉NO₃S
MW: 423.57 g.mol⁻¹
White solid
mp = 141 °C
Proc. I: 84%
CCDC: 1844758

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_r, H_{r'}), 7.22-7.25 (m, 2H, H_i, H_{i'}), 7.17-7.19 (m, 1H, H_t), 7.03 (s, 1H, H_p), 6.91 (m, 2H, H_s, H_{s'}), 3.92 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 7.5, 2.8 Hz, H_i), 3.47 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 9.9, 6.6 Hz, H_i), 2.45 (s, 3H, H_n), 2.35-2.42 (m, 1H, H_g), 2.06-2.15 (m, 2H, H_g, H_h), 1.88 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 10.1, 7.7 Hz, H_h), 1.63 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, H_c), 1.33-1.38 (m, 1H, H_f), 1.19-1.25 (m, 1H, H_c), 1.05 (dd, 1H, *J* = 14.5, 3.0 Hz, H_f), 0.94 (s, 3H, H_e), 0.55 (s, 3H, H_{e'}) ppm

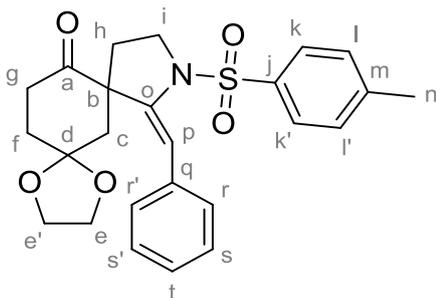
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 211.1 (C_a), 144.3 (C_m), 143.9 (C_o), 137.1 (C_q), 134.1 (C_j), 129.4 (C_l, C_{l'}), 129.3 (C_s, C_{s'}), 128.3 (C_r, C_{r'}), 128.3 (C_k, C_{k'}), 126.8 (C_t), 110.0 (C_p), 58.5 (C_b), 48.4 (C_c), 47.0 (C_i), 37.5 (C_h), 36.1 (C_f), 35.2 (C_g), 32.6 (C_e), 29.9 (C_d), 26.2 (C_e), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 1700 (CO), 1340 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 446.1760; found: 446.1776

R_f: 0.7 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 259b: (*E*)-8-benzylidene-9-tosyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.1.4⁷.3⁵]tetradecan-12-one



C₂₅H₂₇NO₅S
MW: 453.55 g.mol⁻¹
White solid
mp = 150 °C
Proc. I: 92%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.22-7.35 (m, 2H, H_r, H_{r'}), 7.17-7.20 (m, 1H, H_t), 7.10 (s, 1H, H_p), 6.93 (dd, 2H, *J* = 7.1, 1.4 Hz, H_s, H_{s'}), 3.84-3.92 (m, 3H, H_e, H_i), 3.77-3.79 (m, 2H, H_{e'}), 3.38 (ddd, 1H, *J* = 10.4, 9.9, 6.3 Hz, H_i), 2.64 (ddd, 1H, *J* = 16.8, 13.8, 6.1 Hz, H_g), 2.45 (s, 3H, H_n), 2.20-2.27 (m, 2H, H_g, H_h), 2.01 (ddd, 1H, *J* = 13.8, 10.4, 7.5 Hz, H_h), 1.93 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H_c), 1.72 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 6.1, 3.4 Hz, H_f), 1.59 (td, 1H, *J* = 13.8, 5.1 Hz, H_f), 1.38 (dd, 1H, *J* = 14.4, 3.2 Hz, H_c) ppm

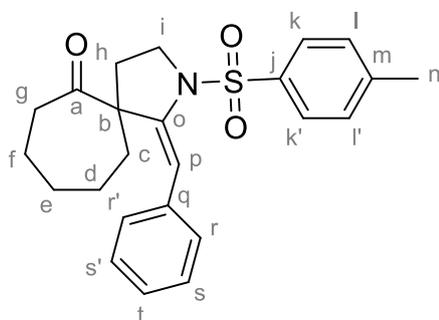
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 208.8 (C_a), 144.3 (C_m), 142.0 (C_o), 136.8 (C_q), 134.0 (C_j), 129.4 (C_l, C_r), 129.0 (C_s, C_{s'}), 128.4 (C_r, C_{r'}), 128.3 (C_k, C_{k'}), 127.0 (C_t), 110.4 (C_p), 107.0 (C_d), 64.7 (C_e), 64.3 (C_{e'}), 59.0 (C_b), 48.1 (C_i), 41.6 (C_f), 37.0 (C_h), 35.6 (C_c), 32.4 (C_g), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 1703 (CO), 1340 (SO₂N), 1161 (SO₂), 1119 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 454.1683; found: 454.1694

R_f: 0.51 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 259c: (*E*)-1-benzylidene-2-tosyl-2-azaspiro[4.6]undecan-6-one



C₂₄H₂₇NO₃S
 MW: 409.54 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 132 °C
 Proc. I: 87%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_r, H_{r'}), 7.22-7.26 (m, 3H, H_s, H_{s'}, H_t), 6.94 (s, 1H, H_p), 6.90-6.91 (m, 2H, H_l, H_{l'}), 3.80 (dd, 2H, *J* = 7.7, 5.9 Hz, H_i), 2.46 (s, 3H, H_n), 2.15 (dt, 1H, *J* = 12.7, 6.0 Hz, H_g), 2.07 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.0 Hz, H_g), 1.78-1.91 (m, 2H, H_h), 1.54-1.69 (m, 3H, H_d, H_f), 1.41-1.46 (m, 1H, H_e), 0.97-1.25 (m, 4H, H_c, H_d, H_e) ppm

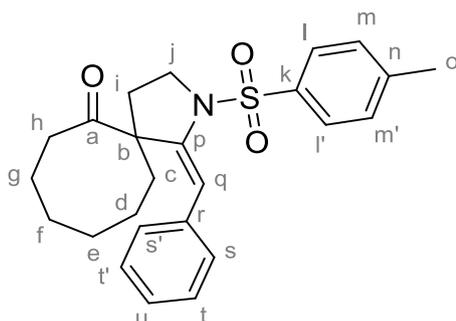
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 214.6 (C_a), 145.6 (C_m), 144.2 (C_o), 136.8 (C_q), 134.1 (C_j), 130.0 (C_l, C_r), 129.4 (C_s, C_{s'}), 128.2 (C_k, C_{k'}, C_r, C_{r'}), 127.0 (C_t), 109.8 (C_p), 61.0 (C_b), 48.7 (C_i), 44.1 (C_g), 33.8 (C_c, C_h), 30.6 (C_e), 25.2 (C_d), 24.7 (C_f), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 1689 (CO), 1306 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 432.1604; found: 432.1597

R_f: 0.74 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 259d: (*E*)-1-benzylidene-2-tosyl-2-azaspiro[4.7]dodecan-6-one



C₂₅H₂₉NO₃S
 MW: 423.57 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 143 °C
 Proc. I: 73%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_i, H_r), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_s, H_s), 7.25-7.29 (m, 3H, H_m, H_{m'}, H_u), 7.13 (s, 1H, H_q), 7.01-7.03 (m, 2H, H_t, H_t), 3.99 (ddd, 1H, *J* = 9.4, 8.8, 7.9 Hz, H_j), 3.80 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 9.0, 2.4 Hz, H_j), 2.46 (s, 3H, H_o), 2.28-2.34 (m, 2H, H_h), 1.82 (ddd, 1H, *J* = 14.6, 12.8, 3.6 Hz, H_c), 1.68 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 9.6, 9.2 Hz, H_c), 1.18-1.50 (m, 8H, H_e, H_f, H_g, H_i), 0.64-0.83 (m, 2H, H_d) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 214.6 (C_a), 144.1 (C_n), 140.5 (C_p), 135.7 (C_r), 134.5 (C_k), 130.1 (C_m, C_{m'}), 129.2 (C_t, C_{t'}), 128.3 (C_s, C_{s'}), 127.9 (C_l, C_{l'}), 127.2 (C_u), 114.8 (C_q), 61.9 (C_b), 49.2 (C_j), 37.7 (C_i), 32.5 (C_h), 30.6 (C_g), 30.2 (C_e), 25.6 (C_f), 25.3 (C_d), 24.3 (C_c), 21.8 (C_o) ppm

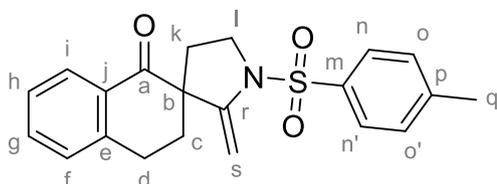
IR (ATR): ν = 1696 (CO), 1343 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 424.1941; found: 424.1926

R_f: 0.74 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 267/275:

- **Compound 275:** 2'-methylene-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₂₁H₂₁NO₃S
 MW: 367.46 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 mp = 134 °C
 Proc. A then I: 13%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.94 (dd, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H_i), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.46 (td, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H_g), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_h), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_f), 5.20 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H_s), 4.10 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H_s), 3.69-3.74 (m, 1H, H_i), 3.76-3.80 (m, 1H, H_i), 2.77-2.83 (m, 1H, H_d), 2.87-2.92 (m, 1H, H_d), 2.44-2.49 (m, 1H, H_c), 2.47 (s, 3H, H_q), 1.84-1.88 (m, 2H, H_k), 1.75-1.80 (m, 1H, H_c) ppm

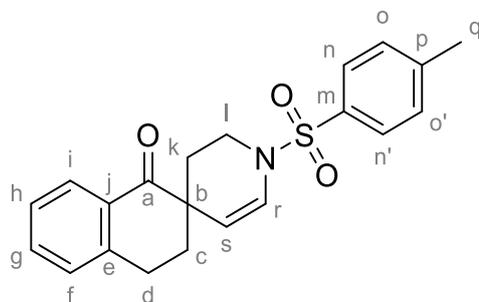
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 196.4 (C_a), 146.6 (C_r), 144.3 (C_e), 143.4 (C_p), 134.6 (C_j), 133.9 (C_g), 131.3 (C_m), 129.6 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 128.5 (C_i), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.1 (C_h), 91.6 (C_s), 56.6 (C_b), 47.8 (C_l), 32.4 (C_k), 31.1 (C_c), 25.8 (C_d), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 1681 (CO), 1342 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 406.0874; found: 406.0867

R_f: 0.46 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

- **Compound 267:** 1'-tosyl-2',3,3',4-tetrahydro-1*H*,1'*H*-spiro[naphthalene-2,4'-pyridin]-1-one



C₂₁H₂₁NO₃S
 MW: 367.46 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 Proc. I: 22%
 Proc. A then I: 75%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.91 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_i), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_g), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_h), 7.22 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_f), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_r), 4.90 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_s), 3.59-3.63

(m, 1H, H_l), 3.42-3.47 (m, 1H, H_l), 3.06-3.12 (m, 1H, H_d), 2.92-2.97 (m, 1H, H_d), 2.44 (s, 3H, H_q), 2.16-2.20 (m, 1H, H_c), 1.97-2.00 (m, 2H, H_c, H_k), 1.50-1.55 (m, 1H, H_k) ppm

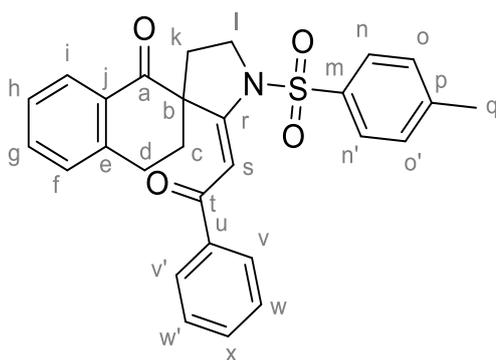
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.2 (C_a), 144.0 (C_e), 142.8 (C_p), 135.1 (C_j), 133.6 (C_g), 131.5 (C_m), 130.0 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_r), 128.4 (C_f), 127.1 (C_n, C_{n'}), 127.0 (C_i), 126.9 (C_h), 107.2 (C_s), 43.4 (C_b), 40.9 (C_l), 35.6 (C_k), 29.5 (C_c), 25.3 (C_d), 21.7 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 1682 (CO), 1353 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 390.1134; found: 390.1125

R_f: 0.60 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 268a: (*E*)-2'-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₂₈H₂₅NO₄S
MW: 471.57 g.mol⁻¹
White solid
mp = 202 °C
Proc. I: 82%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.05 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_i), 7.82-7.85 (m, 4H, H_n, H_{n'}, H_v, H_{v'}), 7.45-7.50 (m, 2H, H_g, H_x), 7.38-7.40 (m, 3H, H_s, H_w, H_{w'}), 7.32-7.35 (m, 3H, H_h, H_o, H_{o'}), 7.21 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.8 Hz, H_f), 4.07 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 8.4, 3.8 Hz, H_l), 3.90 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 8.9, 6.9 Hz, H_l), 3.02 (ddd, 1H, *J* = 17.7, 13.1, 3.9 Hz, H_d), 2.86 (ddd, 1H, *J* = 17.7, 4.8, 2.1 Hz, H_d), 2.65 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 13.1, 4.8 Hz, H_c), 2.43 (s, 3H, H_q), 2.32 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 6.9, 3.8 Hz, H_k), 2.11 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 8.9, 8.4 Hz, H_k), 1.53 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 4.8, 2.1 Hz, H_c) ppm

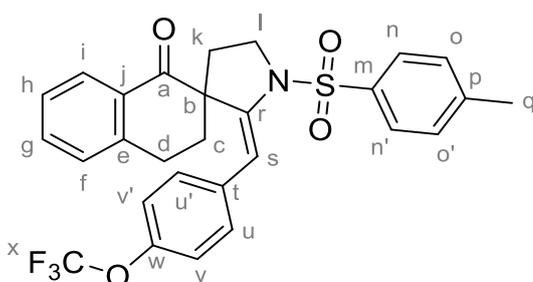
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 193.9 (C_a), 188.0 (C_t), 159.7 (C_r), 145.4 (C_e), 140.9 (C_p), 139.4 (C_u), 134.0 (C_m), 133.3 (C_x), 132.6 (C_j), 132.3 (C_g), 130.1 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 128.5 (C_w, C_{w'}), 128.2 (C_v, C_{v'}), 128.0 (C_i), 127.6 (C_n, C_{n'}), 127.2 (C_h), 99.7 (C_s), 58.8 (C_b), 48.9 (C_l), 30.4 (C_k), 28.1 (C_c), 25.7 (C_d), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 1680 (CO), 1582 (C=C-CO), 1352 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 494.1396; found: 494.1385

R_f: 0.41 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 268b: (*E*)-1'-tosyl-2'-(4-(trifluoromethoxy)benzylidene)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₂₈H₂₄F₃NO₄S
MW: 527.56 g.mol⁻¹
White solid
mp = 61 °C
Proc. I: 93%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.87 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.76 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, 1.3 Hz, H_i), 7.37-7.42 (m, 3H, H_g, H_u, H_{u'}), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_n), 7.07 (d, 1H, *J* = 7.7

Hz, H_f), 7.02 (s, 1H, H_s), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_v, H_{v'}), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 3.95 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 7.2, 4.1 Hz, H_l), 3.67 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 8.9, 6.5 Hz, H_l), 2.81 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 13.0, 4.7 Hz, H_d), 2.60 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 3.9, 3.2 Hz, H_d), 2.49 (s, 3H, H_q), 2.17 (ddd, 1H, *J* = 12.7, 6.5, 4.1 Hz, H_k), 2.05 (ddd, 1H, *J* = 12.7, 8.9, 7.2 Hz, H_k), 1.90 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 13.0, 3.9 Hz, H_c), 1.50 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 4.7, 3.2 Hz, H_c) ppm

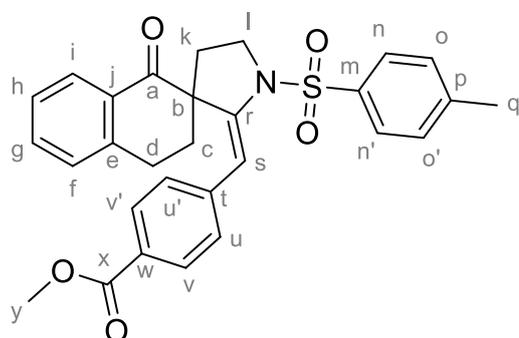
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 197.1 (C_a), 147.7 (C_w), 144.4 (C_e), 143.5 (C_p), 142.4 (C_r), 135.4 (C_j), 134.4 (C_m), 133.8 (C_g), 130.7 (C_t), 130.6 (C_u, C_{u'}), 129.6 (C_o, C_{o'}), 128.5 (C_f), 128.3 (C_i), 128.1 (C_n, C_{n'}), 127.0 (C_h), 120.5 (C_v, C_{v'}), 120.4 (q, *J*_{C-F} = 257 Hz, C_x), 109.1 (C_s), 57.1 (C_b), 47.8 (C_l), 32.5 (C_k), 32.1 (C_c), 26.1 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 1679 (CO), 1599 (C=C-CO), 1365 (SO₂N), 1254 (C-F), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 528.1451; found: 528.1454

R_f: 0.56 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 268c: methyl (*E*)-4-((1-oxo-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)methyl)benzoate



C₂₉H₂₇NO₅S
MW: 501.60 g.mol⁻¹
White solid
mp = 164 °C
Proc. I: 9%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.84-7.88 (m, 3H, H_i, H_v, H_{v'}), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.42 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.24-7.27 (m, 1H, H_h), 7.07-7.08 (m, 2H, H_f, H_s), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_u, H_{u'}), 4.01 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 7.3, 2.5 Hz, H_l), 3.83 (s, 3H, H_y), 3.62 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 9.8, 6.5 Hz, H_l), 2.85 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 13.2, 4.4 Hz, H_d), 2.60 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 4.6, 2.3 Hz, H_d), 2.48 (s, 3H, H_q), 2.16 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 6.5, 2.5 Hz, H_k), 2.07 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 10.1, 7.3 Hz, H_k), 2.00 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 13.2, 4.6 Hz, H_c), 1.52 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 4.3, 2.3 Hz, H_c) ppm

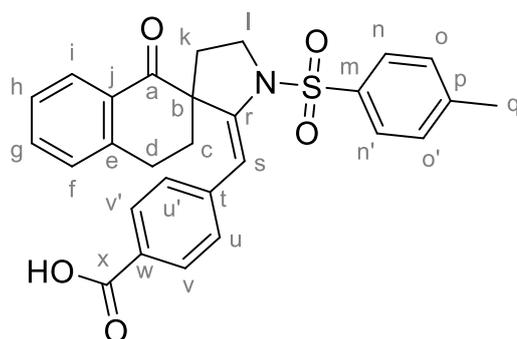
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 197.0 (C_a), 167.0 (C_x), 144.4 (C_e), 143.8 (C_p), 142.5 (C_r), 141.8 (C_t), 134.4 (C_j), 133.9 (C_g), 130.2 (C_m), 129.6 (C_v, C_{v'}), 129.4 (C_o, C_{o'}), 129.1 (C_u, C_{u'}), 128.7 (C_f), 128.5 (C_i), 128.2 (C_n, C_{n'}), 128.0 (C_w), 127.1 (C_h), 109.2 (C_s), 57.7 (C_b), 52.1 (C_y), 47.8 (C_l), 32.6 (C_k), 32.1 (C_c), 26.2 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 1718 (CO), 1679 (O-CO), 1600 (C=C-CO), 1343 (SO₂N), 1278 (O-CO), 1161 (SO₂), 1099 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 502.1683; found: 502.1679

R_f: 0.40 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 269: (*E*)-4-(((1-oxo-1'-tosyl-3,4-dihydro-1H-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)methyl)benzoic acid



$C_{28}H_{25}NO_5S$
MW: 487.57 g.mol⁻¹
White solid
mp = 216 °C
Proc. I: 79%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.87 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_v, H_{v'}), 7.84 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H_i), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.42 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.4 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.24-7.27 (m, 1H, H_h), 7.07-7.08 (m, 2H, H_f, H_s), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_u, H_{u'}), 4.01 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 7.4, 2.6 Hz, H_l), 3.64 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 9.7, 6.5 Hz, H_l), 2.85 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 13.2, 4.0 Hz, H_d), 2.61 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 4.5, 2.8 Hz, H_d), 2.48 (s, 3H, H_q), 2.17 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 6.5, 2.6 Hz, H_k), 2.08 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 9.7, 7.4 Hz, H_k), 2.00 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 13.2, 4.5 Hz, H_c), 1.53 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 4.0, 2.8 Hz, H_c) ppm

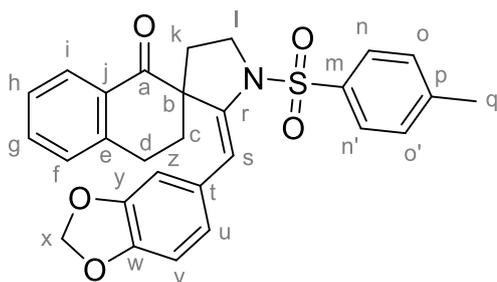
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 197.0 (C_a), 171.6 (C_x), 144.5 (C_e), 144.2 (C_p), 142.7 (C_r), 142.4 (C_t), 134.4 (C_j), 134.0 (C_g), 130.2 (C_m), 130.0 (C_v, C_{v'}), 129.6 (C_o, C_{o'}), 129.1 (C_u, C_{u'}), 128.7 (C_f), 128.5 (C_i), 128.2 (C_n, C_{n'}), 127.1 (C_h), 127.1 (C_w), 109.1 (C_s), 57.7 (C_b), 47.8 (C_i), 32.6 (C_k), 32.0 (C_c), 26.2 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 1719 (CO), 1682 (O-CO), 1601 (C=C-CO), 1342 (SO₂N), 1265 (O-CO), 1159 (SO₂), 1094 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 488.1526; found: 488.1537

R_f: 0.09 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 268d: (*E*)-2'-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethylene)-1'-tosyl-3,4-dihydro-1H-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



$C_{28}H_{25}NO_5S$
MW: 487.57 g.mol⁻¹
White solid
mp = 167 °C
Proc. I: 85%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.87 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.81 (dd, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H_i), 7.36-7.41 (m, 3H, H_g, H_o, H_{o'}), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_h), 7.07 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_f), 6.98 (s, 1H, H_z), 6.43 (s, 1H, H_s), 6.40 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_u), 6.28 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_v), 5.80 (s, 2H, H_x), 3.94 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 7.6, 3.4 Hz, H_l), 3.62 (td, 1H, *J* = 9.7, 6.6 Hz, H_l), 2.78-2.84 (m, 1H, H_d), 2.58-2.63 (m, 1H, H_d), 2.48 (s, 3H, H_q), 2.12-2.17 (m, 1H, H_c), 1.96-2.05 (m, 2H, H_c, H_k), 1.47-1.51 (m, 1H, H_k) ppm

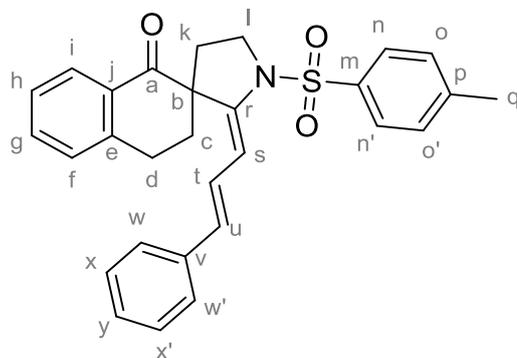
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 197.2 (C_a), 147.3 (C_r), 146.2 (C_y), 144.2 (C_w), 142.5 (C_e), 142.4 (C_p), 134.4 (C_j), 133.6 (C_g), 130.7 (C_m), 130.5 (C_t), 129.5 (C_o, C_{o'}), 128.5 (C_f), 128.4 (C_i), 128.2 (C_n, C_{n'}), 126.9 (C_h), 122.6 (C_u), 110.3 (C_z), 109.6 (C_v), 107.9 (C_s), 100.9 (C_x), 57.3 (C_b), 47.7 (C_i), 32.6 (C_k), 32.1 (C_c), 26.3 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

IR (ATR): $\nu = 1667$ (CO), 1341 (SO₂N), 1183 (SO₂), 1092 (C=C-O-C), 1035 (C=C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 510.1346; found: 510.1324

R_f: 0.35 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 268e: (*E*)-2'-((*E*)-3-phenylallylidene)-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₂₉H₂₇NO₃S
MW: 469.60 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 147 °C
Proc. I: 75%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.11$ (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz, H_i), 7.81 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_n, H_{n'}), 7.56 (td, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H_g), 7.42 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_h), 7.34 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_o, H_{o'}), 7.24 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_f), 7.06 - 7.08 (m, 3H, H_w, H_{w'}, H_y), 6.79 - 6.81 (m, 2H, H_x, H_{x'}), 6.75 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, H_s), 6.41 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, H_u), 6.23 (dd, 1H, $J = 15.2, 11.6$ Hz, H_t), 3.95 (ddd, 1H, $J = 10.3, 8.3, 2.5$ Hz, H_l), 3.62 (ddd, 1H, $J = 10.3, 9.9, 6.5$ Hz, H_l), 2.69 - 2.80 (m, 2H, H_d), 2.45 (s, 3H, H_q), 2.29 (ddd, 1H, $J = 12.6, 9.9, 8.2$ Hz, H_k), 1.96 (ddd, 1H, $J = 12.6, 6.5, 2.5$ Hz, H_k), 1.81 (ddd, 1H, $J = 13.7, 10.0, 5.1$ Hz, H_c), 1.57 - 1.62 (m, 1H, H_c) ppm

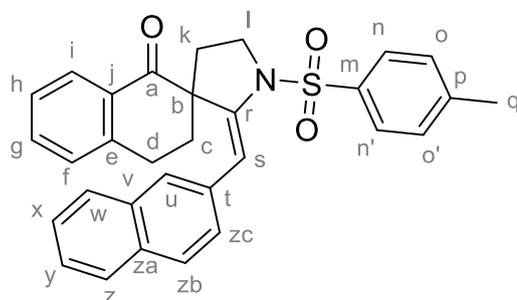
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 197.2$ (C_a), 144.4 (C_r), 143.6 (C_e), 143.3 (C_p), 137.6 (C_j), 134.3 (C_v), 134.1 (C_g), 132.5 (C_m), 131.3 (C_u), 129.7 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_f), 128.6 (C_i), 128.5 (C_n, C_{n'}), 127.7 (C_x, C_{x'}), 127.5 (C_y), 127.1 (C_h), 126.0 (C_w, C_{w'}), 124.4 (C_t), 111.0 (C_s), 57.1 (C_b), 48.4 (C_i), 32.6 (C_k), 32.2 (C_c), 26.0 (C_d), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR): $\nu = 1676$ (CO), 1596 (C=C-CO), 1341 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 470.1784; found: 470.1797

R_f: 0.46 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 268f: (*E*)-2'-(naphthalen-2-ylmethylene)-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₃₁H₂₇NO₃S
MW: 493.62 g.mol⁻¹
White solid
mp = 171 °C
Proc. I: 71%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.92$ (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_n, H_{n'}), 7.84 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.3$ Hz, H_i), 7.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{zb}), 7.54 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{zc}), 7.37 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_o, H_{o'}), 7.24 - 7.37 (m, 5H, H_g, H_u, H_x, H_y, H_z), 7.16 - 7.20 (m, 2H, H_h, H_s), 7.11 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.7$ Hz, H_w), 7.00 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_f), 4.03 (ddd, 1H, $J = 9.9, 7.5, 3.0$ Hz, H_l), 3.71 (ddd,

1H, $J = 9.9, 9.4, 6.5$ Hz, H_i), 2.80 (ddd, 1H, $J = 17.1, 13.0, 4.1$ Hz, H_d), 2.50-2.55 (m, 1H, H_d), 2.48 (s, 3H, H_q), 2.19 (ddd, 1H, $J = 12.9, 6.5, 3.0$ Hz, H_k), 2.03-2.10 (m, 2H, H_c, H_k), 1.50 (ddd, 1H, $J = 13.9, 4.1, 3.0$ Hz, H_c) ppm

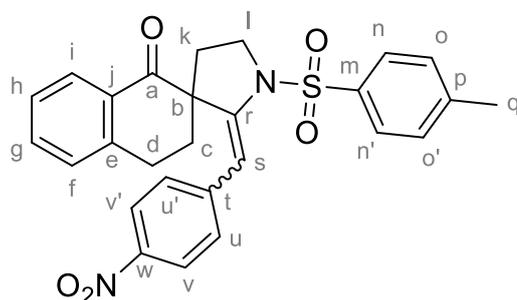
^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 197.3$ (C_a), 144.3 (C_r), 143.0 (C_e), 142.5 (C_p), 134.6 (C_m), 134.2 (C_v), 133.7 (C_g), 133.1 (C_j), 132.0 (C_t), 130.7 (C_{za}), 129.6 (C_o, C_o'), 128.5 (C_f), 128.2 (C_u, C_w, C_{zb}), 127.7 (C_n, C_n', C_z), 127.6 (C_x), 127.5 (C_i), 127.0 (C_h), 126.0 (C_y), 125.7 (C_{zc}), 110.3 (C_s), 57.5 (C_b), 47.9 (C_l), 32.9 (C_k), 32.1 (C_c), 26.2 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

IR (ATR): $\nu = 1679$ (CO), 1598 (C=C-CO), 1343 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 516.1604; found: 516.1601

R_f: 0.41 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 268g: 2'-(4-nitrobenzylidene)-1'-tosyl-3,4-dihydro-1H-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₂₇H₂₄N₂O₅S

MW: 488.56 g.mol⁻¹

Yellow solid

Proc. I: 92% (E/Z 82/18)

N.B.: the compound was obtained as an inseparable mixture of E/Z isomers. For a better understanding, the two isomers are described separately. Du to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signals superposition.

▪ **E Isomer (major product)**

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.86$ (m, 4H, H_n, H_n', H_v, H_v'), 7.83 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.3$ Hz, H_i), 7.42-7.46 (m, 1H, H_g), 7.38 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_o, H_o'), 7.24-7.27 (m, 1H, H_h), 7.10 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_f), 7.06 (s, 1H, H_s), 7.04 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_u, H_u'), 4.01 (ddd, 1H, $J = 9.8, 7.4, 3.2$ Hz, H_l), 3.65 (ddd, 1H, $J = 9.8, 9.6, 6.4$ Hz, H_l), 2.88 (ddd, 1H, $J = 17.0, 13.1, 4.6$ Hz, H_d), 2.64 (ddd, 1H, $J = 17.0, 4.7, 2.8$ Hz, H_d), 2.49 (s, 3H, H_q), 2.19 (ddd, 1H, $J = 12.5, 6.4, 3.2$ Hz, H_k), 2.11 (ddd, 1H, $J = 12.5, 9.6, 7.4$ Hz, H_k), 1.96 (ddd, 1H, $J = 13.5, 13.1, 4.7$ Hz, H_c), 1.57 (ddd, 1H, $J = 13.5, 4.6, 2.8$ Hz, H_c) ppm

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 196.8$ (C_a), 146.1 (C_r), 145.3 (C_w), 144.7 (C_e), 144.0 (C_t), 142.4 (C_p), 134.3 (C_j), 130.1 (C_m), 129.7 (C_o, C_o'), 129.7 (C_u, C_u'), 129.5 (C_g), 128.1 (C_n, C_n'), 127.6 (C_f), 127.3 (C_i), 123.2 (C_h), 123.4 (C_v, C_v'), 107.8 (C_s), 57.9 (C_b), 47.8 (C_l), 32.5 (C_k), 32.1 (C_c), 26.1 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

▪ **Z isomer (minor product)**

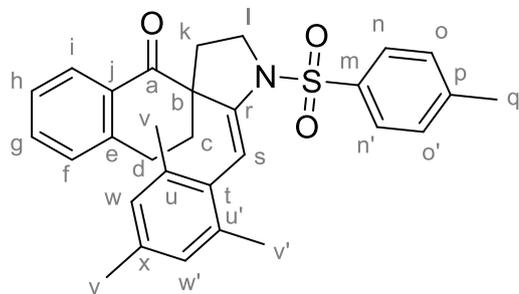
^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.05$ (d, 0.2H, $J = 7.9, 1.3$ Hz, H_i), 7.98 (d, 0.4H, $J = 8.7$ Hz, H_v, H_v'), 7.51-7.55 (m, 0.6H, H_g, H_n, H_n'), 7.42-7.46 (m, 0.4H, H_o, H_o'), 7.35 (t, 0.2H, $J = 7.5$ Hz, H_h), 7.24-7.27 (m, 0.6H, H_f, H_u, H_u'), 5.74 (s, 0.2H, H_s), 3.94-3.97 (m, 0.2H, H_l), 3.70-3.75 (m, 0.2H, H_l), 3.08-3.14 (m, 0.2H, H_d), 2.44-2.46 (m, 0.2H, H_d), 2.44 (s, 0.6H, H_q), 1.89-1.92 (m, 0.2H, H_c), 1.66-1.71 (m, 0.2H, H_c) ppm

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 196.9$ (C_a), 146.0 (C_r), 144.6 (C_w), 144.3 (C_e), 144.1 (C_t), 143.6 (C_p), 135.9 (C_j), 134.2 (C_o, C_o'), 131.6 (C_m), 129.1 (C_g), 128.8 (C_u, C_u'), 128.5 (C_n, C_n'), 128.5 (C_f), 127.3 (C_i), 127.3 (C_v, C_v'), 116.0 (C_s), 57.6 (C_b), 48.6 (C_l), 32.9 (C_k), 29.8 (C_c), 26.3 (C_d), 21.7 (C_q) ppm

IR (ATR): $\nu = 1679$ (CO), 1594 (C=C-CO), 1513 (NO₂), 1338 (SO₂N), 1294 (NO₂), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 489.1479; found: 489.1461
R_f: 0.34 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 268h: (*E*)-1'-tosyl-2'-(2,4,6-trimethylbenzylidene)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



C₃₀H₃₁NO₃S
MW: 485.64 g.mol⁻¹
White solid
mp = 166 °C
Proc. I: 32%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.96 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.80 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.4 Hz, H_i), 7.35-7.37 (m, 3H, H_g, H_o, H_{o'}), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_h), 7.04 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_f), 6.64 (s, 1H, H_s), 6.53 (s, 1H, H_w), 6.51 (s, 1H, H_{w'}), 4.08 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 7.7, 1.8 Hz, H_i), 3.70 (ddd, 1H, *J* = 10.6, 9.8, 5.6 Hz, H_i), 2.78 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 12.7, 4.1 Hz, H_d), 2.57 (ddd, 1H, *J* = 16.9, 4.5, 3.2 Hz, H_d), 2.47 (s, 3H, H_q), 2.16-2.19 (m, 4H, H_k, H_v), 2.11 (s, 3H, H_{v'}), 2.02 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 10.6, 7.7 Hz, H_k), 1.78 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 12.7, 4.5 Hz, H_c), 1.65 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 4.1, 3.2 Hz, H_c), 1.58 (s, 3H, H_y) ppm

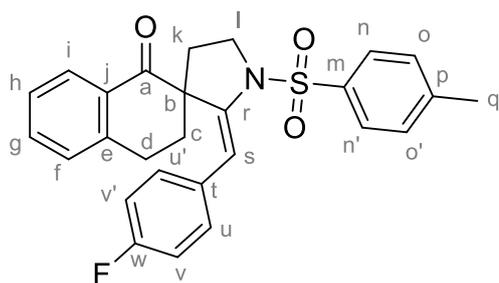
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 195.4 (C_a), 144.0 (C_r), 142.7 (C_e), 140.2 (C_p), 137.0 (C_x), 136.8 (C_m), 136.2 (C_t), 135.5 (C_u), 133.4 (C_g), 131.9 (C_{u'}), 130.8 (C_j), 129.4 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_n, C_{n'}), 128.4 (C_f), 128.2 (C_w), 128.1 (C_{w'}), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 108.3 (C_s), 57.5 (C_b), 47.4 (C_l), 32.6 (C_k), 31.2 (C_c), 26.4 (C_d), 21.8 (C_q), 21.3 (C_y), 21.0 (C_v), 20.1 (C_{v'}) ppm

IR (ATR): ν = 1681 (CO), 1599 (C=C-CO), 1340 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 508.1917; found: 508.1896

R_f: 0.56 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 268i: (*E*)-2'-(4-fluorobenzylidene)-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



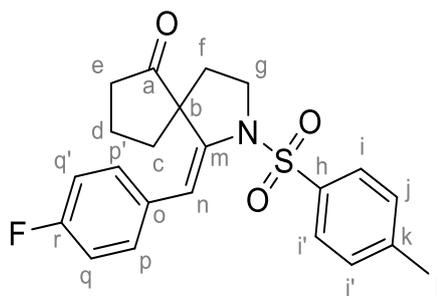
C₂₇H₂₄FNO₃S
MW: 461.55 g.mol⁻¹
White solid
mp = 180 °C
Proc. B: 79%
Proc. C: 84%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.88 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.80 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, H_i), 7.40 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.2 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.24 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_f), 7.07 (s, 1H, H_s), 6.84-6.86 (m, 2H, H_u, H_{u'}), 6.68-6.71 (m, 2H, H_v, H_{v'}), 3.96 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 7.5, 3.4 Hz, H_i), 3.63 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 9.4, 6.6 Hz, H_i), 2.81 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 13.1, 4.5 Hz, H_d), 2.59 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 4.7, 3.1 Hz, H_d), 2.15 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 6.5, 3.4 Hz, H_k), 2.03 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 9.4, 7.6 Hz, H_k), 1.90 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 13.1, 4.9 Hz, H_c), 1.49 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 4.4, 3.0 Hz, H_c) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 197.2 (C_a), 161.5 (d, *J*_{C-F} = 245 Hz, C_w), 144.3 (C_e), 142.9 (C_r), 142.5 (C_p), 134.5 (C_j), 133.7 (C_g), 132.6 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz, C_t), 130.8 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, C_u),

130.5 (C_m), 129.6 (C_o, C_{o'}), 128.6 (C_r), 128.3 (C_i), 128.2 (C_n, C_{n'}), 127.0 (C_h), 115.0 (d, J_{C-F} = 21 Hz, C_v), 109.4 (C_s), 57.4 (C_b), 47.7 (C_l), 32.6 (C_k), 32.1 (C_c), 26.2 (C_d), 21.9 (C_q) ppm
IR (ATR): ν = 1680 (CO), 1343 (SO₂N), 1163 (SO₂), 1071 (C-F) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 462.1534; found: 462.1551
R_f: 0.49 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

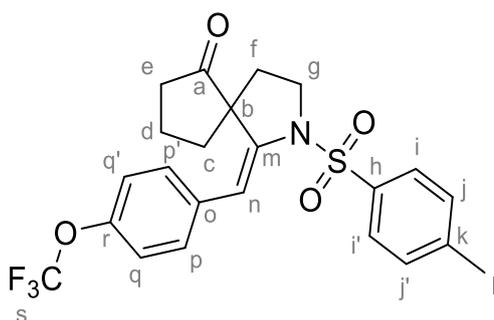
Compound 433a: (*E*)-1-(4-fluorobenzylidene)-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



C₂₂H₂₂FNO₃S
 MW: 399.48 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 106 °C
 Proc. I: 55%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.35 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 6.96 (s, 1H, H_n), 6.86-6.94 (m, 4H, H_p, H_{p'}, H_q, H_{q'}), 3.77 (ddd, 1H, J = 10.1, 7.3, 5.6 Hz, H_g), 3.67 (ddd, 1H, J = 10.1, 7.2, 7.0 Hz, H_g), 2.46 (s, 3H, H_l), 2.02-2.07 (m, 1H, H_e), 1.88 (ddd, 1H, J = 12.5, 7.3, 7.0 Hz, H_f), 1.46-1.69 (m, 5H, H_c, H_d, H_e), 1.38-1.43 (m, 1H, H_f) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 217.3 (C_a), 161.7 (d, J_{C-F} = 247 Hz, C_r), 144.5 (C_k), 142.3 (C_m), 134.1 (C_h), 132.4 (d, J_{C-F} = 3 Hz, C_o), 131.3 (d, J_{C-F} = 8 Hz, C_p, C_{p'}), 129.5 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 115.1 d, J_{C-F} = 21 Hz, C_q, C_{q'}), 110.7 (C_n), 58.6 (C_b), 48.2 (C_g), 37.4 (C_e), 34.6 (C_f), 34.3 (C_d), 21.8 (C_l), 19.5 (C_c) ppm
IR (ATR): ν = 1737 (CO), 1343 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 422.1197; found: 422.1186
R_f: 0.47 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 433b: (*E*)-2-tosyl-1-(4-(trifluoromethoxy)benzylidene)-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one

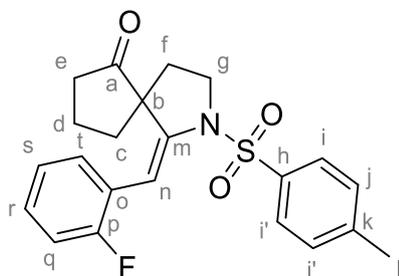


C₂₃H₂₂F₃NO₄S
 MW: 465.49 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 137 °C
 Proc. I: 68%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.36 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H_p, H_{p'}), 7.08 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 6.97 (s, 1H, H_n), 6.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H_q, H_{q'}), 3.79 (ddd, 1H, J = 10.1, 7.3, 5.7 Hz, H_g), 3.69 (ddd, 1H, J = 10.1, 7.2, 6.7 Hz, H_g), 2.47 (s, 3H, H_l), 2.03-2.08 (m, 1H, H_e), 1.90 (ddd, 1H, J = 12.4, 7.3, 6.7 Hz, H_f), 1.41-1.70 (m, 6H, H_c, H_d, H_e, H_f) ppm
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 217.2 (C_a), 148.1 (C_r), 144.6 (C_k), 142.7 (C_m), 135.3 (C_o), 134.1 (C_h), 131.2 (C_p, C_{p'}), 129.6 (C_j, C_{j'}), 128.1 (C_i, C_{i'}), 120.7 (C_q, C_{q'}), 120.4 (q, J_{C-F} = 257 Hz, H_s), 110.2 (C_n), 58.7 (C_b), 48.2 (C_g), 37.3 (C_e), 34.6 (C_f), 34.3 (C_d), 21.9 (C_l), 19.5 (C_c) ppm

IR (ATR): $\nu = 1736$ (CO), 1348 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹
ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 488.1114; found: 488.1116
R_f: 0.49 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 433c: (*E*)-1-(2-fluorobenzylidene)-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



C₂₂H₂₂FNO₃S
MW: 399.48 g.mol⁻¹
White solid
mp = 79 °C
Proc. I: 78%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.83$ (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.35 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.18 - 7.23 (m, 1H, H_r), 6.97 - 7.01 (m, 2H, H_q, H_s), 6.83 - 6.86 (m, 2H, H_n, H_t), 3.80 (ddd, 1H, $J = 10.1, 7.4, 5.1$ Hz, H_g), 3.63 (ddd, 1H, $J = 10.1, 7.6, 6.8$ Hz, H_g), 2.46 (s, 3H, H_i), 1.96 - 2.04 (m, 1H, H_e), 1.92 (ddd, 1H, $J = 12.5, 7.8, 7.2$ Hz, H_e), 1.58 - 1.65 (m, 3H, H_c, H_d), 1.43 - 1.53 (m, 2H, H_c, H_f), 1.36 - 1.39 (m, 1H, H_f) ppm

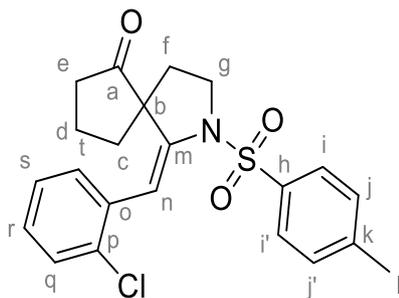
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 217.0$ (C_a), 160.1 (d, $J_{C-F} = 246$ Hz, C_p), 144.4 (C_k), 143.6 (C_m), 134.1 (C_h), 132.4 (d, $J_{C-F} = 2$ Hz, C_t), 129.5 (C_j, C_{j'}), 129.3 (d, $J_{C-F} = 8$ Hz, C_r), 128.1 (C_i, C_{i'}), 124.1 (d, $J_{C-F} = 16$ Hz, C_o), 123.7 (d, $J_{C-F} = 3$ Hz, H_s), 115.3 (d, $J_{C-F} = 22$ Hz, C_q), 104.7 (C_n), 58.6 (C_b), 48.2 (C_g), 37.5 (C_e), 34.2 (C_f), 34.1 (C_d), 21.8 (C_i), 19.4 (C_c) ppm

IR (ATR): $\nu = 1738$ (CO), 1346 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 400.1377; found: 400.1361

R_f: 0.40 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 433d: (*E*)-1-(2-chlorobenzylidene)-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



C₂₂H₂₂ClNO₃S
MW: 415.93 g.mol⁻¹
White solid
mp = 126 °C
Proc. I: 69%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.85$ (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.34 - 7.35 (m, 3H, H_j, H_{j'}, H_q), 7.17 (td, 1H, $J = 7.8, 1.6$ Hz, H_t), 7.08 (td, 1H, $J = 7.7, 1.0$ Hz, H_r), 6.88 (s, 1H, H_n), 6.79 (ddd, 1H, $J = 7.6, 1.6, 1.0$ Hz, H_q), 3.72 - 3.81 (m, 2H, H_g), 2.46 (s, 3H, H_i), 2.01 - 2.06 (m, 1H, H_e), 1.93 (ddd, 1H, $J = 12.5, 6.8, 6.5$ Hz, H_e), 1.55 - 1.68 (m, 4H, H_c, H_d, H_f), 1.47 - 1.53 (m, 2H, H_d, H_f) ppm

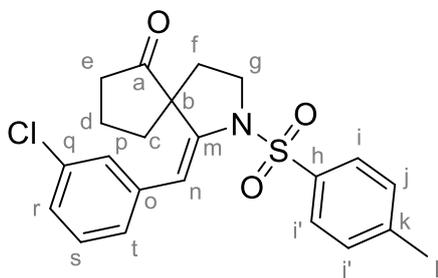
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 217.3$ (C_a), 144.4 (C_k), 142.6 (C_m), 135.4 (C_p), 134.8 (C_h), 134.5 (C_o), 132.0 (C_q), 129.6 (C_j, C_{j'}), 129.4 (C_r), 128.8 (C_t), 128.2 (C_i, C_{i'}), 126.3 (C_s), 109.0 (C_n), 58.9 (C_b), 48.3 (C_g), 37.3 (C_e), 34.5 (C_f), 34.4 (C_d), 21.9 (C_i), 19.5 (C_c) ppm

IR (ATR): $\nu = 1737$ (CO), 1346 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 438.0901; found: 438.0895

R_f: 0.37 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 433e: (E)-1-(3-chlorobenzylidene)-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



$C_{22}H_{22}ClNO_3S$
MW: 415.93 g.mol⁻¹
White solid
mp = 115 °C
Proc. I: 81%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.16-7.18 (m, 2H, H_s, H_t), 6.96 (s, 1H, H_n), 6.84-6.88 (m, 2H, H_p, H_r), 3.67-3.81 (m, 2H, H_g), 2.47 (s, 3H, H_l), 2.08-2.17 (m, 1H, H_e), 1.39-1.96 (m, 7H, H_c, H_d, H_e, H_f) ppm

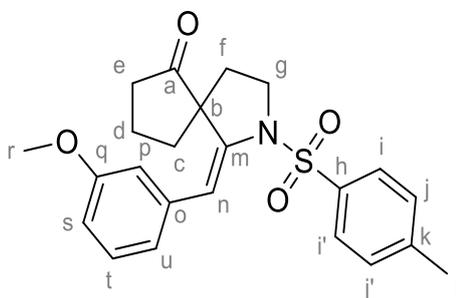
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 217.0 (C_a), 144.6 (C_k), 142.5 (C_m), 138.6 (C_o), 134.1 (C_h), 134.0 (C_q), 129.6 (C_j, C_{j'}, C_s), 129.2 (C_r), 128.0 (C_i, C_{i'}), 127.8 (C_t), 127.0 (C_p), 110.3 (C_n), 58.7 (C_b), 48.1 (C_g), 37.2 (C_e), 34.5 (C_f), 34.3 (C_d), 21.9 (C_l), 19.5 (C_c) ppm

IR (ATR): ν = 1737 (CO), 1346 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 438.0901; found: 438.0897

R_f: 0.44 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 433f: (E)-1-(3-methoxybenzylidene)-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



$C_{23}H_{25}NO_4S$
MW: 411.52 g.mol⁻¹
White solid
mp = 128 °C
Proc. I: 63%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.13 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_t), 7.02 (s, 1H, H_n), 6.73 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.6 Hz, H_u), 6.49-6.50 (m, 2H, H_p, H_s), 3.77 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 7.2, 5.9 Hz, H_g), 3.75 (s, 3H, H_l), 3.68 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 7.0, 6.9 Hz, H_g), 2.46 (s, 3H, H_l), 2.03-2.08 (m, 1H, H_e), 1.90 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 7.2, 6.9 Hz, H_f), 1.62-1.81 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.46-1.55 (m, 1H, H_c), 1.36-1.40 (m, 1H, H_f) ppm

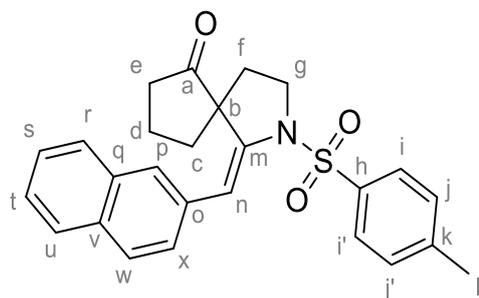
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 217.3 (C_a), 159.3 (C_q), 144.4 (C_k), 141.8 (C_m), 138.0 (C_o), 134.1 (C_h), 129.5 (C_j, C_{j'}), 129.2 (C_t), 128.1 (C_i, C_{i'}), 121.9 (C_u), 115.1 (C_s), 112.5 (C_p), 111.8 (C_n), 58.6 (C_b), 55.3 (C_r), 48.1 (C_g), 37.3 (C_e), 34.5 (C_f), 34.4 (C_d), 21.8 (C_l), 19.5 (C_c) ppm

IR (ATR): ν = 1737 (CO), 1345 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 412.1577; found: 412.1569

R_f: 0.41 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

Compound 433g: (*E*)-1-(naphthalen-2-ylmethylene)-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



$C_{26}H_{25}NO_3S$
MW: 431.55 g.mol⁻¹
White solid
mp = 155 °C
Proc. I: 63%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.86 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_r), 7.78-7.80 (m, 1H, H_r), 7.73 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_w), 7.68-7.70 (m, 1H, H_u), 7.44-7.46 (m, 2H, H_s, H_t), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.27 (s, 1H, H_p), 7.18 (s, 1H, H_n), 7.14 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.6 Hz, H_x), 3.73-3.82 (m, 2H, H_g), 2.46 (s, 3H, H_l), 2.03 (ddt, 1H, *J* = 18.4, 7.8, 1.7 Hz, H_d), 1.94 (dt, 1H, *J* = 12.4, 6.6 Hz, H_e), 1.65-1.73 (m, 3H, H_c, H_d, H_e), 1.56-1.62 (m, 1H, H_f), 1.45-1.54 (m, 1H, H_c), 1.39-1.43 (m, 1H, H_f) ppm

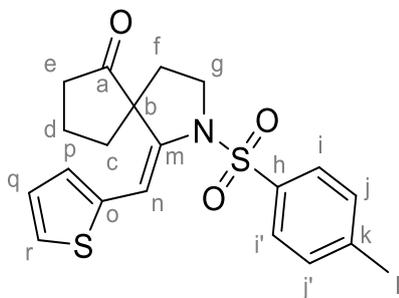
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 217.2 (C_a), 144.4 (C_k), 142.0 (C_m), 134.4 (C_h), 134.2 (C_q), 133.0 (C_o), 132.2 (C_v), 129.6 (C_j, C_{j'}), 128.2 (C_i, C_{i'}), 128.0 (C_w), 127.9 (C_r), 127.8 (C_p), 127.7 (C_u), 127.6 (C_s), 126.5 (C_t), 126.1 (C_x), 111.8 (C_n), 58.8 (C_b), 48.2 (C_g), 37.2 (C_f), 34.6 (C_e), 34.5 (C_d), 21.9 (C_l), 19.5 (C_c) ppm

IR (ATR): ν = 1744 (CO), 1342 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 454.1447; found: 454.1456

R_f: 0.28 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 433h: (*E*)-1-(thiophen-2-ylmethylene)-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



$C_{20}H_{21}NO_3S_2$
MW: 387.51 g.mol⁻¹
Orange oil
Proc. I: 70%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.79 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_r), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.19 (dd, 1H, *J* = 5.2, 1.0 Hz, H_r), 6.94 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, H_n), 6.89 (dd, 1H, *J* = 5.2, 3.4 Hz, H_q), 6.57 (ddd, 1H, *J* = 3.4, 1.1, 1.0 Hz, H_p), 3.80 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 7.4, 4.7 Hz, H_g), 3.63 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 8.1, 6.7 Hz, H_g), 2.46 (s, 3H, H_l), 2.08-2.13 (m, 1H, H_e), 1.86-1.95 (m, 2H, H_d, H_e), 1.74-1.81 (m, 2H, H_c, H_d), 1.68 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 6.7, 4.7 Hz, H_f), 1.52-1.61 (m, 1H, H_c), 1.39-1.43 (m, 1H, H_f) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 216.8 (C_a), 144.5 (C_k), 144.0 (C_m), 138.4 (C_o), 134.0 (C_h), 129.6 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_r), 128.0 (C_i, C_{i'}), 127.0 (C_p), 125.8 (C_q), 104.0 (C_n), 58.9 (C_b), 48.4 (C_g), 37.2 (C_e), 34.3 (C_f), 34.1 (C_d), 21.8 (C_l), 19.4 (C_c) ppm

IR (ATR): ν = 1734 (CO), 1346 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 388.1036; found: 388.1029

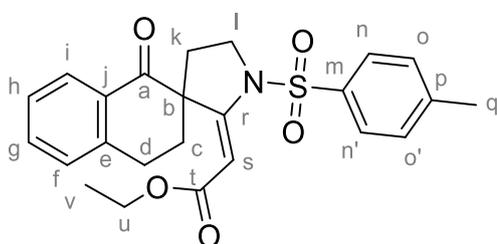
R_f: 0.47 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

ISOMERIZATION OF SPIRO-ENAMIDE

General procedure:

To a stirred solution of spiro-enamide (1 equiv, *E/Z* mixture) in dry CH_2Cl_2 (conc = 0.05 M) was added APTS (0.1 equiv) and the mixture was heated to reflux overnight. The mixture was then hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

Compound 146: ethyl (*E*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$
MW: 439.53 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yellow solid
mp = 189 °C
100%

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.01 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H_i), 7.83 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n , $\text{H}_{n'}$), 7.44 (td, 1H, J = 7.4, 0.9 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_o , $\text{H}_{o'}$), 7.30 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_h), 7.18 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_f), 6.22 (s, 1H, H_s), 3.94-4.00 (m, 2H, H_u), 3.87-3.91 (m, 1H, H_i), 3.78-3.83 (m, 1H, H_i), 2.95-3.02 (m, 1H, H_d), 2.82-2.86 (m, 1H, H_d), 2.64 (td, 1H, J = 13.5, 5.1 Hz, H_k), 2.46 (s, 3H, H_q), 2.23-2.28 (m, 1H, H_c), 1.97-2.04 (m, 1H, H_k), 1.51-1.55 (m, 1H, H_c), 1.13 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H_v) ppm

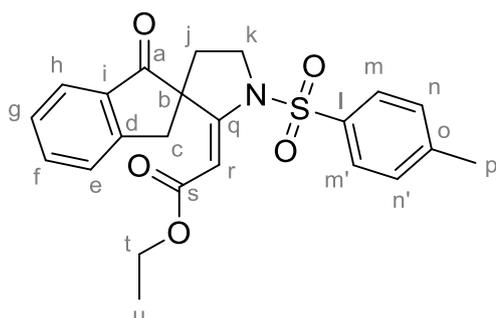
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 194.8 (C_a), 166.5 (C_t), 158.3 (C_r), 145.2 (C_e), 141.0 (C_p), 134.0 (C_m), 133.4 (C_g), 132.3 (C_j), 130.0 (C_o , $\text{C}_{o'}$), 128.8 (C_f), 127.9 (C_i), 127.6 (C_n , $\text{C}_{n'}$), 127.2 (C_h), 96.5 (C_s), 60.0 (C_u), 58.4 (C_b), 48.9 (C_l), 30.4 (C_k), 28.5 (C_c), 25.7 (C_d), 21.9 (C_q), 14.3 (C_v) ppm

IR (ATR): ν = 1684 (CO), 1619 (C=C-CO), 1343 (SO_2N), 1166 (SO_2), 1143 (C-O-C) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{K}]^+$ calc: 478.1085; found: 478.1087

R_f: 0.38 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 157c: ethyl (*E*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$
MW: 425.50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yellow solid
mp = 132 °C
100%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 7.77 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.56 (td, 1H, *J* = 7.6, 0.9 Hz, H_f), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_g), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.3 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_e), 6.25 (s, 1H, H_r), 4.07-4.11 (m, 1H, H_k), 3.79-3.95 (m, 2H, H_t), 3.65-3.70 (m, 1H, H_k), δA = 3.04 δB = 2.82 (ΣAB, *J*_{AB} = 16.2 Hz, H_c), 2.47 (s, 3H, H_p), 2.12-2.19 (m, 1H, H_j), 1.73 (dd, 1H, *J* = 12.4, 5.6 Hz, H_i), 1.09 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_u) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.8 (C_a), 166.7 (C_s), 155.6 (C_q), 149.5 (C_d), 145.2 (C_o), 136.5 (C_i), 134.7 (C_f), 134.2 (C_l), 130.1 (C_n, C_{n'}), 127.9 (C_e), 127.6 (C_m, C_{m'}), 126.3 (C_h), 124.5 (C_g), 97.4 (C_r), 60.2 (C_b), 60.1 (C_t), 49.2 (C_k), 39.8 (C_j), 36.1 (C_c), 21.9 (C_p), 14.3 (C_u) ppm

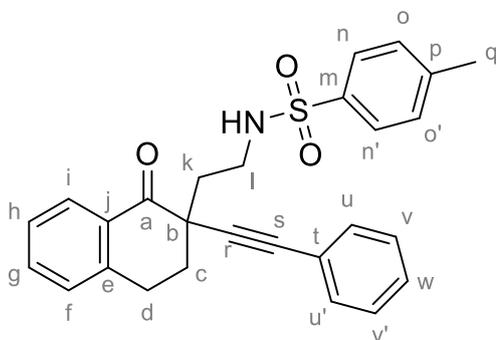
IR (ATR): ν = 1721 (CO), 1622 (C=C-CO), 1344 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1148 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 426.1370; found: 436.1364

R_f: 0.64 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

PRODUCTS RESULTING FROM 5-MEMBERED-RING OPENING

Compound 252: 4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-2-(phenylethynyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{25}NO_3S$
MW: 443.56 g.mol⁻¹
Yellow oil
7-29%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.04 (dd, 1H, J = 7.6, 1.1 Hz, H_i), 7.74 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.49 (td, 1H, J = 7.5, 1.1 Hz, H_g), 7.32 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_h), 7.23-7.30 (m, 8H, H_f, H_o, H_{o'}, H_u, H_{u'}, H_v, H_{v'}, H_w), 5.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH), 3.31-3.45 (m, 3H, H_d, H_l), 2.93 (dt, 1H, J = 17.1, 4.0 Hz, H_d), 2.38 (s, 3H, H_q), 2.24-2.31 (m, 2H, H_c), 2.13-2.17 (m, 1H, H_k), 1.99-1.93 (m, 1H, H_k) ppm

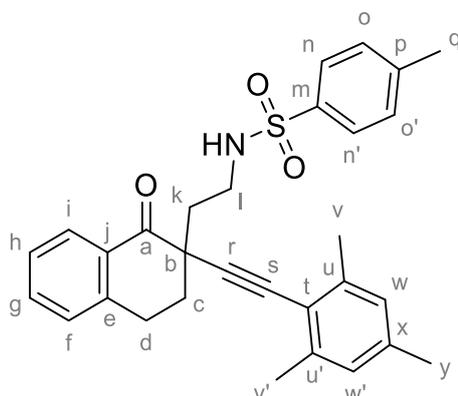
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 195.1 (C_a), 143.6 (C_e), 143.3 (C_p), 137.0 (C_m), 134.0 (C_g), 131.8 (C_o, C_{o'}), 130.9 (C_j), 129.8 (C_u, C_{u'}), 128.9 (C_w), 128.3 (C_r), 128.6 (C_i), 128.3 (C_v, C_{v'}), 127.3 (C_n, C_{n'}), 127.0 (C_n), 122.3 (C_t), 86.6 (C_r), 86.1 (C_s), 46.2 (C_b), 40.3 (C_l), 36.1 (C_k), 35.1 (C_c), 26.6 (C_d), 21.6 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 3274 (NHTs), 1685 (CO), 1326 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 444.1628; found: 444.1593

R_f: 0.55 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Compound 270: *N*-(2-(2-(mesitylethynyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{30}H_{31}NO_3S$
MW: 485.64 g.mol⁻¹
White solid
mp = 55 °C
59%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.02 (dd, 1H, J = 7.8, 1.3 Hz, H_i), 7.72 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.48 (td, 1H, J = 7.6, 1.5 Hz, H_g), 7.31 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_h), 7.23 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H_f), 7.19 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 6.76 (s, 2H, H_w, H_{w'}), 5.24 (dd, 1H, J = 7.2, 4.7 Hz, NH), 3.48 (ddd, 1H, J = 17.0, 11.8, 4.7 Hz, H_l), 3.31-3.44 (m, 2H, H_d, H_l), 2.93 (dt, 1H, J =

17.2, 3.9 Hz, H_d), 2.34 (s, 3H, H_q), 2.22-2.30 (m, 5H, H_c, H_y), 2.07-2.13 (m, 7H, H_k, H_v, H_{v'}), 1.95 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 7.3, 6.9 Hz, H_k) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 195.4 (C_a), 143.4 (C_e), 143.3 (C_x), 140.4 (C_u, C_{u'}), 138.1 (C_p), 137.1 (C_m), 133.8 (C_g), 131.2 (C_j), 129.7 (C_o, C_{o'}), 128.7 (C_f), 128.7 (C_i), 127.6 (C_n, C_{n'}), 127.2 (C_w, C_{w'}), 126.9 (C_h), 119.2 (C_t), 93.8 (C_r), 84.5 (C_s), 46.6 (C_b), 40.5 (C_l), 36.0 (C_k), 35.0 (C_c), 26.8 (C_d), 21.6 (C_q), 21.4 (C_y), 20.8 (C_v, C_{v'}) ppm

IR (ATR): ν = 3280 (NHTs), 1687 (CO), 1600 (C=C-CO), 1327 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 508.1917; found: 508.1889

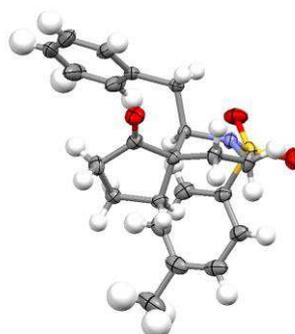
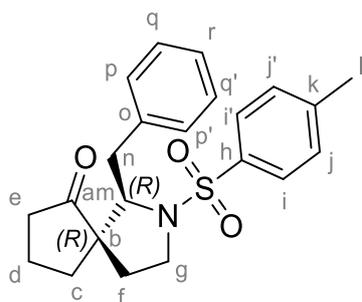
R_f: 0.43 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

REDUCTION OF SPIRO-ENAMIDE

General procedure:

To a stirred solution of acid (1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (conc = 0.05 M) was added Et_3SiH (10 equiv), then was added dropwise $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10 equiv) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 25 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 30%) to afford the title compound.

Compound 440: (1*R*,5*R*)-1-benzyl-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
MW: 383.51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
mp = 143 °C
57%

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.79 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i , H_r), 7.36 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j , H_j), 7.25-7.28 (m, 2H, H_q , H_q), 7.17-7.19 (m, 3H, H_p , H_p , H_r), 3.87 (dd, 1H, J = 10.9, 2.9 Hz, H_m), 3.57 (ddd, 1H, J = 9.6, 7.8, 2.9 Hz, H_g), 3.24 (dd, 1H, J = 14.0, 2.9 Hz, H_n), 3.14 (ddd, 1H, J = 10.3, 9.6, 6.5 Hz, H_g), 2.87 (dd, 1H, J = 14.0, 10.9 Hz, H_n), 2.45 (s, 3H, H_l), 2.40 (ddd, 1H, J = 13.2, 10.3, 7.8 Hz, H_f), 1.76-1.84 (m, 1H, H_e), 1.50-1.56 (m, 1H, H_e), 1.37 (ddd, 1H, J = 13.2, 6.5, 2.9 Hz, H_f), 1.21-1.33 (m, 2H, H_d), 1.10-1.61 (m, 1H, H_c), 0.98-1.02 (m, 1H, H_c) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 217.3 (C_a), 143.9 (C_h), 137.4 (C_k), 134.6 (C_o), 130.4 (C_q , C_q), 129.9 (C_j , C_j), 128.5 (C_p , C_p), 127.7 (C_i , C_i), 126.6 (C_r), 68.3 (C_m), 58.2 (C_b), 46.8 (C_g), 39.8 (C_e), 37.6 (C_n), 36.1 (C_f), 33.3 (C_c), 21.8 (C_l), 18.5 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1729 (CO), 1342 (SO_2N), 1158 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc: 384.1628; found: 384.1625

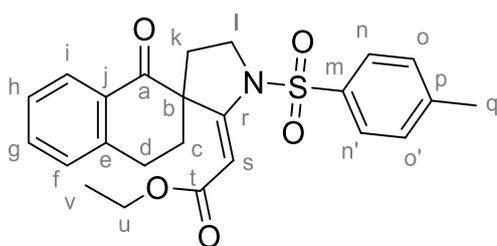
R_f : 0.64 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

SYNTHESIS OF SPIRO-ENAMIDE IN AQUEOUS MEDIA

General procedure for spirocyclisation of keto-sulfonylamine:

Keto-ynamide (1 equiv) was dissolved in 2 mL of Et₂O in a round bottomed flask. The solution was evaporated to dryness to spread evenly the starting material on the wall of the flask. A freshly prepared 30 mM solution of CTAB (25 equiv) and NaOH (25 equiv) in pure water was added into the flask. The reaction mixture was stirred at 30 °C for 48 h. A 1N aqueous solution of HCl was added until reach pH 1. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) after centrifugation (2000 rpm at 4 °C for 2 min). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of acetone in dichloromethane (0 to 30%) to afford the title compound.

Compound 146: ethyl (*E*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetate



C₂₄H₂₅NO₅S
MW: 439.53 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 189 °C
79% (*E/Z* 95/5)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_i), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.44 (td, 1H, *J* = 7.4, 0.9 Hz, H_g), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_h), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_f), 6.22 (s, 1H, H_s), 3.94-4.00 (m, 2H, H_u), 3.87-3.91 (m, 1H, H_i), 3.78-3.83 (m, 1H, H_i), 2.95-3.02 (m, 1H, H_d), 2.82-2.86 (m, 1H, H_d), 2.64 (td, 1H, *J* = 13.5, 5.1 Hz, H_k), 2.46 (s, 3H, H_q), 2.23-2.28 (m, 1H, H_c), 1.97-2.04 (m, 1H, H_k), 1.51-1.55 (m, 1H, H_c), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_v) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 194.8 (C_a), 166.5 (C_t), 158.3 (C_r), 145.2 (C_e), 141.0 (C_p), 134.0 (C_m), 133.4 (C_g), 132.3 (C_j), 130.0 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 127.9 (C_i), 127.6 (C_n, C_{n'}), 127.2 (C_h), 96.5 (C_s), 60.0 (C_u), 58.4 (C_b), 48.9 (C_i), 30.4 (C_k), 28.5 (C_c), 25.7 (C_d), 21.9 (C_q), 14.3 (C_v) ppm

IR (ATR): ν = 1684 (CO), 1619 (C=C-CO), 1343 (SO₂N), 1166 (SO₂), 1143 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 478.1085; found: 478.1087

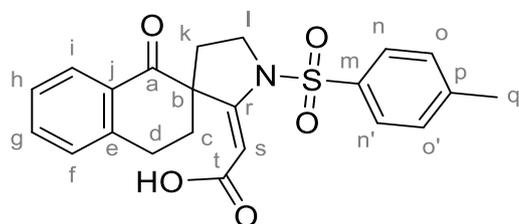
R_f: 0.38 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

General procedure for saponification of spiro-enamide:

Keto-ynamide (1 equiv) was dissolved in 2 mL of Et₂O in a round bottomed flask. The solution was evaporated to dryness to spread evenly the starting material on the wall of the flask. A freshly prepared 30 mM solution of CTAB (25 equiv) and NaOH (25 equiv) in pure water was added into the flask. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 72 h. A 1N aqueous solution of HCl was added until reach pH 1. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) after centrifugation (2000 rpm at 4 °C for 2 min). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified

by column chromatography using a step gradient of methanol in dichloromethane (0 to 10%) to afford the title compound.

Compound 286: (*E*)-2-(1-oxo-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-2'-ylidene)acetic acid



$C_{22}H_{21}NO_5S$
MW: 411.47 g.mol⁻¹
White solid
mp = 138 °C
75%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.95 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_i), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz H_n, H_{n'}), 7.46 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_g), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.32 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_h), 7.16 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_f), 6.11 (s, 1H, H_s), 4.03 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 8.5, 2.5 Hz, H_i), 3.76 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 9.7, 6.9 Hz, H_i), 2.94 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 13.0, 4.5 Hz, H_d), 2.78 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 3.9, 2.0 Hz, H_d), 2.46 (s, 3H, H_q), 2.42 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 13.0, 3.9 Hz, H_c), 2.25 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 6.9, 2.5 Hz, H_k), 2.02 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 9.7, 8.5 Hz, H_k), 1.45 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 4.5, 2.0 Hz, H_c) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 194.6 (C_a), 170.3 (C_t), 161.2 (C_r), 145.4 (C_p), 140.5 (C_e), 133.7 (C_j), 133.4 (C_g), 132.5 (C_m), 130.1 (C_o, C_{o'}), 126.6 (C_f), 127.7 (C_i), 127.6 (C_n, C_{n'}), 127.3 (C_h), 94.2 (C_s), 58.7 (C_b), 49.1 (C_i), 30.1 (C_k), 28.2 (C_c), 25.6 (C_d), 21.9 (C_q) ppm

IR (ATR): ν = 3582 (COOH), 1689 (CO), 1596 (C=C-CO), 1344 (SO₂N), 1152 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 412.1213; found: 412.1225

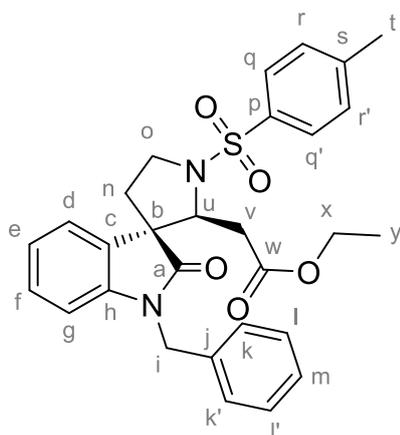
R_f: 0.24 (PE/EtOAc 3:2 v/v)

SYNTHESIS OF ELACOMINE CORE

Procedure for enamide reduction

The spiro compound (1 equiv) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (conc = 0.05 M). Then Et₃SiH (10 equiv) was added dropwise followed by the dropwise addition of BF₃·Et₂O (10 equiv) and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After total completion of the starting material, the mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 30%) to afford the title compound.

Compound 208: ethyl 2-(1-benzyl-2-oxo-1'-tosylspiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2'-yl)acetate



C₂₉H₃₀N₂O₅S
MW: 518.63 g.mol⁻¹
White solid
mp = 57 °C
89%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.89 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_q, H_{q'}), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_r, H_{r'}), 7.23-7.36 (m, 5H, H_k, H_{k'}, H_l, H_{l'}, H_m), 7.07 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_f), 6.67 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_g), 6.65-6.68 (m, 1H, H_e), 6.39 (s, 1H, H_v), 6.03 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_d), 4.65-5.20 (ΣAB, 2H, *J*_{AB} = 16.0 Hz, H_i), 4.16-4.20 (m, 1H, H_o), 3.86-3.95 (m, 2H, H_x), 3.80-3.85 (m, 1H, H_o), 2.49 (s, 3H, H_t), 2.47-2.55 (m, 1H, H_n), 1.97-2.02 (m, 1H, H_n), 1.1 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_y) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.5 (C_a), 165.6 (C_w), 152.9 (C_u), 145.4 (C_h), 143.2 (C_s), 136.2 (C_j), 134.0 (C_p), 130.8 (C_c), 130.2 (C_r, C_{r'}), 128.7 (C_q, C_{q'}), 128.3 (C_d), 127.7 (C_l, C_{l'}), 127.6 (C_m), 127.4 (C_k, C_{k'}), 122.1 (C_f), 121.0 (C_e), 109.3 (C_g), 98.9 (C_v), 60.0 (C_x), 58.1 (C_b), 48.7 (C_i), 44.5 (C_o), 36.3 (C_n), 21.8 (C_t), 14.2 (C_y) ppm

IR (ATR): ν = 1715 (CO), 1611 (N-C=O), 1348 (SO₂N), 1160 (SO₂), 1160 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 541.1768; found: 541.1779

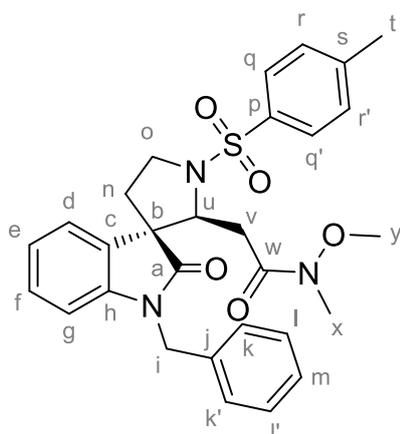
R_f: 0.58 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Procedure for the synthesis of Weinreb Amide

The spiro ester compound (1 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.8 equiv) were dissolved in dry THF (conc = 0.07 M) and MeMgBr (2 equiv, 2 M in THF) was added dropwise at -20 °C. The resulting mixture was stirred at -20 °C for 15 minutes. Then, MeMgBr (4 equiv, 2 M in THF) was added dropwise and the mixture is stirred at -20 °C for an additional

30 minutes. Then, MeMgBr (2 equiv, 2 M in THF) was added dropwise at -20 °C and the resulting mixture was stirred for an additional 15 minutes or until total consumption of starting material. The mixture was quenched with an addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL), then diluted with H₂O (5 mL) and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 60%) to afford the title compound.

Compound 211: 2-(1-benzyl-2-oxo-1'-tosylspiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2'-yl)-N-methoxy-N-methylacetamide



C₂₉H₃₁N₃O₅S
 MW: 533.64 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 98%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.90 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_r, H_{r'}), 7.22-7.31 (m, 6H, H_d, H_e, H_k, H_{k'}, H_l, H_{l'}), 7.13 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_m), 7.00 (td, 1H, *J* = 7.6, 0.9 Hz, H_f), 6.62 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_g), δA = 4.86 δB = 4.80 (ΣAB, *J*_{AB} = 15.7 Hz, H_i), 4.51 (dd, 1H, *J* = 10.4, 4.1 Hz, H_u), 3.80 (ddd, 1H, *J* = 11.5, 10.4, 5.8 Hz, H_o), 3.71 (ddd, 1H, *J* = 11.5, 8.1, 3.3 Hz, H_o), 3.43 (s, 3H, H_y), 3.38-3.43 (m, 1H, H_v), 2.81-2.90 (m, 1H, H_v), 2.81 (s, 3H, H_x), 2.45 (s, 3H, H_t), 1.84 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 10.4, 8.1 Hz, H_n), 1.75 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 5.8, 3.2 Hz, H_n) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.4 (C_a), 171.2 (C_w), 144.2 (C_n), 143.3 (C_p), 135.9 (C_s), 133.3 (C_j), 130.1 (C_r, C_{r'}), 129.2 (C_c), 128.7 (C_q, C_{q'}), 128.6 (C_m), 128.3 (C_i, C_{i'}), 127.6 (C_f), 127.5 (C_k, C_{k'}), 124.4 (C_e), 122.1 (C_d), 109.6 (C_g), 62.5 (C_y), 61.3 (C_u), 57.1 (C_b), 48.6 (C_i), 44.4 (C_o), 36.8 (C_n), 36.6 (C_v), 31.9 (C_x), 30.4 (C_x), 21.8 (C_t) ppm

IR (ATR): ν = 1717 (CO), 1658 (N-C=O), 1611 (N-CO), 1347 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 534.2057; found: 534.2044

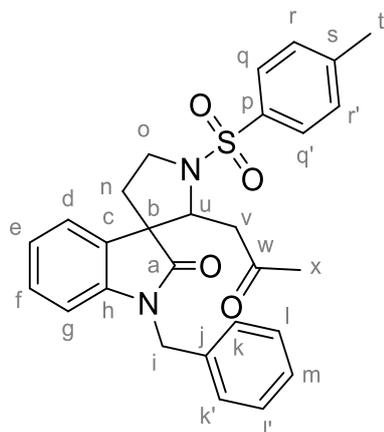
R_f: 0.26 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

Procedure for synthesis of methyl ketone

The Weinreb amide compound (1 equiv) was dissolved in dry THF (conc = 0.07 M) and MeMgBr (2 equiv, 2 M in THF) was added dropwise at -20 °C. The resulting mixture was stirred at -20 °C for 15 minutes. Then, MeMgBr (4 equiv, 2 M in THF) was added dropwise and the mixture is stirred at -20 °C for an additional 30 minutes. Then, MeMgBr (2 equiv, 2 M in THF) was added dropwise at -20 °C and the resulting mixture was stirred for an additional 15 minutes or until total consumption of starting material. The mixture was quenched with an addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL), then diluted with H₂O (5 mL) and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15

mL). The organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 40%) to afford the title compound.

Compound 210: 1-benzyl-2'-(2-oxopropyl)-1'-tosylspiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2-one



C₂₈H₂₈N₂O₄S
MW: 488.60 g.mol⁻¹
White solid
mp = 58 °C
97%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.86 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_q, H_{q'}), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_r, H_{r'}), 7.23-7.30 (m, 6H, H_d, H_e, H_k, H_{k'}, H_l, H_{l'}), 7.18 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.0 Hz, H_m), 7.05 (td, 1H, *J* = 7.6, 0.9 Hz, H_f), 6.68 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_g), δA = 5.00 δB = 4.79 (ΣAB, *J*_{AB} = 15.8 Hz, H_i), 4.43 (dd, 1H, *J* = 8.7, 4.7 Hz, H_u), 3.80 (ddd, 1H, *J* = 11.4, 10.4, 6.2 Hz, H_o), 3.67 (ddd, 1H, *J* = 11.4, 8.4, 3.1 Hz, H_o), δA = 3.34 δB = 2.64 (ΣABX, *J*_{AB} = 18.3 Hz, *J*_{AX} = 4.8 Hz, *J*_{BX} = 8.8 Hz, H_v), 2.47 (s, 3H, H_t), 1.91 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 10.4, 8.4 Hz, H_n), 1.78 (ddd, 1H, *J* = 12.3, 6.2, 3.1 Hz, H_n), 1.72 (s, 3H, H_x) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 205.5 (C_w), 177.1 (C_a), 144.3 (C_k), 143.1 (C_p), 135.9 (C_s), 133.1 (C_j), 130.1 (C_r, C_{r'}), 129.2 (C_c), 129.0 (C_m), 128.8 (C_l, C_{l'}), 128.2 (C_q, C_{q'}), 127.7 (C_f), 127.4 (C_k, C_{k'}), 124.4 (C_e), 122.5 (C_d), 109.8 (C_g), 62.1 (C_u), 56.9 (C_b), 48.6 (C_i), 47.5 (C_o), 44.4 (C_v), 36.1 (C_n), 29.8 (C_x), 21.8 (C_t) ppm

IR (ATR): ν = 1714 (CO), 1610 (N-C=O), 1347 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 489.1843 found; 489.1834

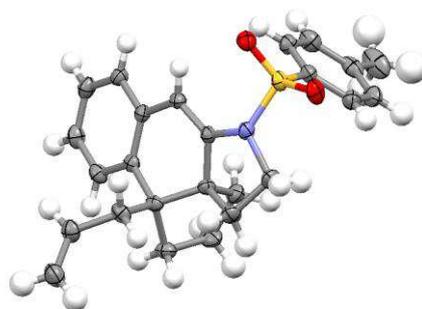
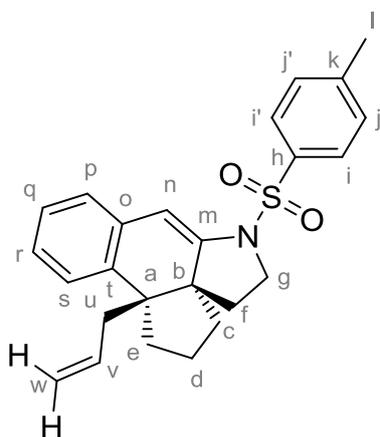
R_f: 0.49 (PE/EtOAc 1:1 v/v)

SYNTHESIS OF POLYCYCLIC STRUCTURES FROM KETO-SPIRO-ENAMIDE

General procedure for the synthesis of tetracyclic fused ring systems

To a stirred solution of spiro-enamide (1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (conc = 35 mM) was added allyltrimethylsilane (2 equiv) and ZrCl_4 (5 equiv). The resulting mixture was stirred at reflux for 1 h and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 25 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 12%) to afford the title compounds.

Compound 428: 11b-allyl-6-tosyl-2,3,4,5,6,11b-hexahydro-1*H*-benzo[*f*]cyclopenta[*d*]indole



$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$
MW : 405.56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
mp = 161 °C
83%
CCDC: 1866279

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_i , H_i'), 7.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j , H_j'), 7.17 (dd, 1H, J = 7.4, 1.2 Hz, H_s), 7.14 (td, 1H, J = 7.4, 1.2 Hz, H_q), 7.09 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz, H_p), 7.07 (td, 1H, J = 7.4, 1.6 Hz, H_r), 6.50 (s, 1H, H_n), 5.34 (ddt, 1H, J = 16.9, 10.2, 7.3 Hz, H_v), 4.72 (dd, 1H, J = 10.2, 1.9 Hz, $\text{H}_{w\text{-cis}}$), 4.69 (dd, 1H, J = 16.9, 1.9 Hz, $\text{H}_{w\text{-trans}}$), 3.96 (dd, 1H, J = 10.0, 8.1 Hz, H_g), 3.41 (ddd, 1H, J = 11.7, 10.0, 5.8 Hz, H_g), 2.48 (ddd, 1H, J = 13.1, 8.5, 2.1 Hz, H_e), 2.37 (s, 3H, H_l), 2.06-2.13 (m, 2H, H_u), 2.02 (ddd, 1H, J = 11.9, 11.7, 8.1 Hz, H_f), 1.64 (ddd, 1H, J = 13.1, 10.1, 9.7 Hz, H_e), 1.54 (ddd, J = 12.8, 9.2, 6.9 Hz, H_d), 1.48 (dd, 1H, J = 11.9, 5.8 Hz, H_f), 1.31 (ddd, 1H, J = 12.8, 10.8, 3.7 Hz, H_d), 1.11 (ddd, 1H, J = 13.5, 9.2, 3.7 Hz, H_c), 1.00 (ddd, 1H, J = 13.5, 10.8, 6.9 Hz, H_c) ppm

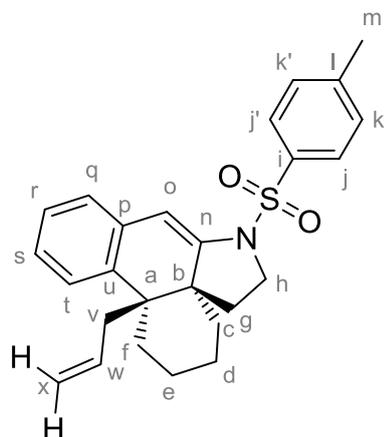
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 144.8 (C_m), 143.3 (C_k), 135.5 (C_t), 135.0 (C_v), 134.6 (C_o), 134.1 (C_h), 129.6 (C_j , C_j'), 127.4 (C_i , C_i'), 126.7 (C_p), 126.7 (C_q), 126.1 (C_s), 125.5 (C_r), 116.5 (C_w), 102.7 (C_n), 55.2 (C_b), 52.3 (C_a), 48.8 (C_g), 41.7 (C_u), 36.1 (C_e), 35.3 (C_c), 28.3 (C_f), 21.7 (C_l), 20.2 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1652 (C=C-N), 1347 (SO_2N), 1161 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc: 406.1835; found: 406.1851

R_f: 0.38 (PE/EtOAc 4:1 v/v)

Compound 430a: (4a*S*,12b*S*)-12b-allyl-7-tosyl-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahydrodibenzo[*d,f*]indole



$C_{26}H_{29}NO_2S$
MW : 419.58 g.mol⁻¹
White solid
73%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.77 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.13 (td, 1H, J = 7.3, 1.3 Hz, H_r), 7.09 (dd, 1H, J = 7.4, 1.3 Hz, H_q), 7.06 (td, 1H, J = 7.3, 1.5 Hz, H_s), 6.99 (dd, 1H, J = 7.3, 1.5 Hz, H_t), 6.51 (s, 1H, H_o), 5.13 (dddd, 1H, J = 16.9, 10.1, 8.4, 6.2 Hz, H_w), 4.76 (dd, 1H, J = 10.1, 2.0 Hz, H_{x-cis}), 4.69 (dd, 1H, J = 16.9, 2.0 Hz, H_{x-trans}), 3.95 (dd, 1H, J = 9.8, 8.8 Hz, H_h), 3.43 (ddd, 1H, J = 11.3, 9.9, 6.6 Hz, H_h), 2.37 (s, 3H, H_m), 2.26-2.30 (m, 2H, H_d, H_v), 2.06 (dddd, 1H, J = 12.3, 11.1, 8.8, 1.7 Hz, H_g), 1.88 (dd, 1H, J = 12.4, 6.5 Hz, H_g), 1.77 (dd, 1H, J = 13.2, 8.3 Hz, H_v), 1.39-1.49 (m, 2H, H_e, H_f), 1.14-1.31 (m, 3H, H_d, H_e, H_f), 0.92 (tdd, 1H, J = 13.9, 5.0, 1.7 Hz, H_c), 0.60 (ddd, 1H, J = 14.0, 3.8, 2.6 Hz, H_c) ppm

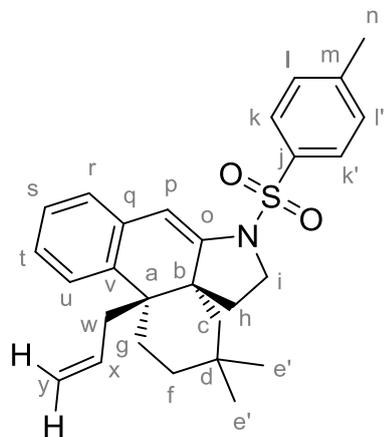
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 145.5 (C_n), 144.3 (C_i), 135.1 (C_w), 135.1 (C_u), 134.5 (C_i), 134.0 (C_p), 129.6 (C_k, C_{k'}), 127.5 (C_j, C=), 127.2 (C_t), 126.9 (C_q), 126.4 (C_r), 125.1 (C_s), 116.9 (C_x), 102.5 (C_o), 50.5 (C_b), 48.9 (C_h), 44.4 (C_a), 40.3 (C_v), 29.1 (C_d), 27.5 (C_c), 24.3 (C_g), 21.7 (C_m), 21.6 (C_e), 21.1 (C_f) ppm

IR (ATR): ν = 1651 (C=C-N), 1349 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 420.1992; found: 420.1965

R_f: 0.47 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 430b: (4a*S*,12b*S*)-12b-allyl-3,3-dimethyl-7-tosyl-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahydrodibenzo[*d,f*]indole



$C_{28}H_{33}NO_2S$
MW : 447.64 g.mol⁻¹
Colorless oil
70%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.13 (dd, 1H, *J* = 7.7, 6.8 Hz, H_s), 7.05-7.08 (m, 2H, H_r, H_t), 7.01 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_u), 6.48 (s, 1H, H_p), 5.09-5.18 (m, 1H, H_x), 4.75 (dd, 1H, *J* = 9.9, 1.5 Hz, H_{y-cis}), 4.70 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.5 Hz, H_{y-trans}), 3.92 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H_i), 3.45 (ddd, 1H, *J* = 11.4, 9.3, 6.2 Hz, H_i), 2.37 (s, 3H, H_n), 2.17-2.25 (m, 2H, H_g, H_w), 1.99-2.11 (m, 2H, H_h), 1.79 (dd, 1H, *J* = 13.0, 8.6 Hz, H_w), 1.33-1.45 (m, 2H, H_f, H_g), 1.14-1.16 (m, 1H, H_f), 0.90 (s, 3H, H_e), δA = 0.57 δB = 0.34 (ΣAB, *J*_{AB} = 14.1 Hz, H_c), 0.47 (s, 3H, H_{e'}) ppm

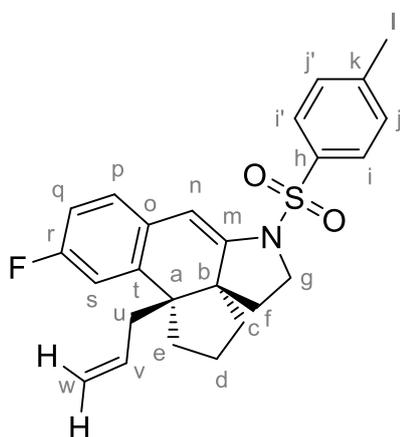
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 145.6 (C_o), 144.3 (C_m), 135.2 (C_x), 134.5 (C_v), 134.3 (C_j), 133.8 (C_q), 129.5 (C_i, C_{i'}), 127.5 (C_k, C_{k'}), 127.2 (C_u), 126.8 (C_t), 126.4 (C_s), 125.2 (C_r), 116.9 (C_y), 103.1 (C_p), 50.5 (C_b), 48.9 (C_i), 44.2 (C_a), 41.2 (C_w), 40.1 (C_c), 34.6 (C_e), 33.9 (C_f), 30.4 (C_d), 27.8 (C_{e'}), 26.6 (C_g), 25.6 (C_h), 21.6 (C_n) ppm

IR (ATR): ν = 1654 (C=C-N), 1349 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 448.2305; found: 448.2297

R_f: 0.57 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 434a: (3a*S*,11*bS*)-11*b*-allyl-10-fluoro-6-tosyl-2,3,4,5,6,11*b*-hexahydro-1*H*-benzo[*f*]cyclopenta[*d*]indole



C₂₅H₂₅FNO₂S
MW : 423.55 g.mol⁻¹
White solid
mp = 148 °C
51%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.04 (dd, 1H, *J* = 8.3, 5.9 Hz, H_p), 6.87 (dd, 1H, *J* = 10.6, 2.5 Hz, H_s), 6.83 (td, 1H, *J* = 8.3, 2.5 Hz, H_q), 6.47 (s, 1H, H_n), 5.33 (dddd, 1H, *J* = 16.9, 10.1, 7.5, 7.0 Hz, H_v), 4.74 (dd, 1H, *J* = 10.1, 2.0 Hz, H_{w-cis}), 4.68 (dd, 1H, *J* = 16.9, 2.0 Hz, H_{w-trans}), 3.96 (dd, 1H, *J* = 9.8, 8.1 Hz, H_g), 3.41 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 9.8, 5.7 Hz, H_g), 2.34-2.39 (m, 4H, H_e, H_i), 1.96-2.10 (m, 3H, H_f, H_u), 1.65 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 10.2, 9.6 Hz, H_e), 1.53-1.59 (m, 1H, H_d), 1.47 (dd, 1H, *J* = 11.8, 5.5 Hz, H_f), 1.27-1.37 (m, 1H, H_d), 1.11 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 9.1, 3.7 Hz, H_c), 0.94-1.01 (m, 1H, H_c) ppm

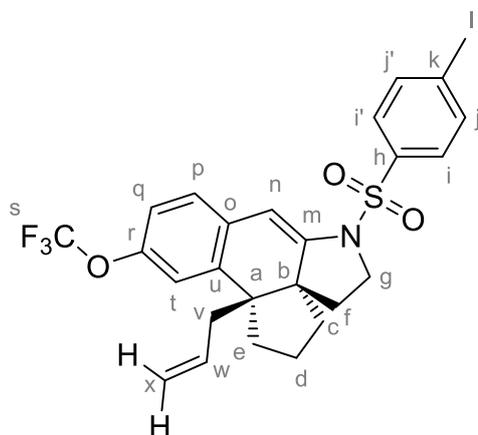
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 161.1 (d, *J*_{C-F} = 244 Hz, C_r), 144.3 (C_k), 144.3 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, C_m), 138.1 (d, *J*_{C-F} = 6 Hz, C_t), 134.4 (C_v), 134.0 (C_h), 130.7 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, C_o), 129.6 (C_j, C_{j'}), 127.6 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, C_p), 127.4 (C_i, C_{i'}), 117.0 (C_w), 113.4 (d, *J*_{C-F} = 21 Hz, C_q), 113.3 (d, *J*_{C-F} = 23 Hz, C_s), 101.7 (C_n), 54.9 (C_b), 52.7 (d, *J*_{C-F} = 1 Hz, C_a), 48.8 (C_h), 41.4 (C_u), 36.1 (C_e), 35.1 (C_c), 28.4 (C_f), 21.7 (C_i), 20.1 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1656, 1488 (C=C-N), 1349 (SO₂N), 1245 (C-F), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 424.1741; found: 424.1750

R_f: 0.44 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 434b: (3aS,11bS)-11b-allyl-6-tosyl-10-(trifluoromethoxy)-2,3,4,5,6,11b-hexahydro-1H-benzo[*f*]cyclopenta[*d*]indole



C₂₆H₂₆F₃NO₃S
MW : 489.55 g.mol⁻¹
Colorless oil
60%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.07-7.09 (m, 1H, H_p), 6.98-6.99 (m, 2H, H_q, H_t), 6.48 (s, 1H, H_n), 5.32 (dddd, 1H, *J* = 17.0, 10.1, 8.0, 7.1 Hz, H_w), 4.75 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.8 Hz, H_{x-cis}), 4.65 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.8 Hz, H_{x-trans}), 3.97 (dd, 1H, *J* = 9.9, 8.4 Hz, H_g), 3.42 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 9.9, 5.8 Hz, H_g), 2.37-2.41 (m, 4H, H_e, H_l), 1.97-2.09 (m, 3H, H_f, H_v), 1.67 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 10.4, 9.6 Hz, H_e), 1.53-1.61 (m, 1H, H_d), 1.49 (dd, 1H, *J* = 12.1, 5.8 Hz, H_f), 1.27-1.36 (m, 1H, H_d), 1.15 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 9.2, 3.6 Hz, H_c), 0.99 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 11.4, 7.7 Hz, H_c) ppm

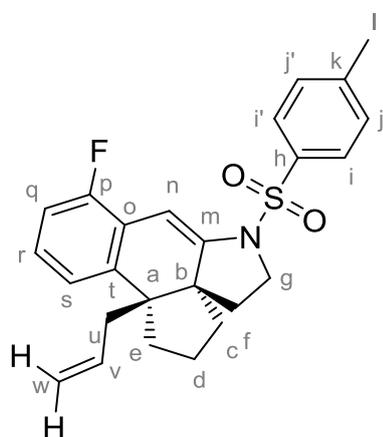
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 146.8 (C_r), 145.5 (C_m), 144.5 (C_u), 137.5 (C_k), 134.1 (C_w), 134.0 (C_h), 133.4 (C_o), 129.7 (C_j, C_{j'}), 127.4 (C_i, C_{i'}), 127.3 (C_p), 120.6 (q, *J*_{C-F} = 257 Hz, C_s), 119.5 (C_q), 119.4 (C_t), 117.3 (C_x), 101.3 (C_n), 55.1 (C_b), 52.7 (C_a), 48.9 (C_g), 41.2 (C_v), 35.9 (C_c), 35.2 (C_e), 28.4 (C_f), 21.7 (C_l), 20.2 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1655 (C=C-N), 1351 (SO₂N), 1249 (C-F), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 490.1658; found: 490.1646

R_f: 0.59 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 434c: (3aS,11bS)-11b-allyl-8-fluoro-6-tosyl-2,3,4,5,6,11b-hexahydro-1H-benzo[*f*]cyclopenta[*d*]indole



C₂₅H₂₆FNO₂S
MW : 423.55 g.mol⁻¹
White solid
mp = 186 °C
56%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.79 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.00 (td, 1H, *J* = 7.7, 5.5 Hz, H_r), 6.95 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H_s), 6.87 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 8.0, 1.3 Hz, H_q), 6.70 (s, 1H, H_n), 5.33 (dddd, 1H, *J* = 17.0, 10.1, 7.7, 7.2 Hz, H_v), 4.72

(dd, 1H, $J = 10.1, 1.6$ Hz, H_{w-cis}), 4.69 (dd, 1H, $J = 17.1, 1.6$ Hz, $H_{w-trans}$), 4.00 (dd, 1H, $J = 9.7, 8.0$ Hz, H_g), 3.45 (ddd, 1H, $J = 11.7, 9.7, 5.8$ Hz, H_g), 2.45 (ddd, 1H, $J = 13.6, 8.8, 1.5$ Hz, H_e), 2.38 (s, 3H, H_i), 2.00-2.14 (m, 3H, H_u, H_f), 1.65 (ddd, 1H, $J = 13.3, 10.4, 9.8$ Hz, H_e), 1.53-1.59 (m, 1H, H_d), 1.49 (dd, 1H, $J = 11.8, 5.8$ Hz, H_f), 1.27-1.34 (m, 1H, H_d), 1.14 (ddd, 1H, $J = 13.3, 9.2, 3.8$ Hz, H_c), 0.97 (dddd, 1H, $J = 13.3, 11.5, 7.2, 1.8$ Hz, H_c) ppm

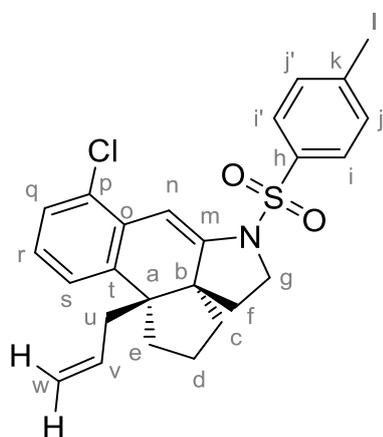
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 158.6$ (d, $J_{\text{C-F}} = 247$ Hz, C_p), 145.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 1$ Hz, C_m), 144.4 (C_k), 137.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C_t), 134.5 (C_v), 133.9 (C_h), 129.6 (C_j, C_j'), 127.5 (C_i, C_i'), 125.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, C_r), 122.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 14$ Hz, C_o), 121.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C_s), 116.8 (C_w), 113.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, C_q), 94.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, C_n), 55.1 (C_b), 52.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 1$ Hz, C_a), 48.9 (C_g), 41.5 (C_u), 36.2 (C_e), 35.2 (C_c), 28.3 (C_f), 21.7 (C_i), 20.2 (C_d) ppm

IR (ATR): $\nu = 1653, 1460$ (C=C-N), 1351 (SO_2N), 1164 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 446.1560; found: 446.1532

R_f: 0.36 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 434d: (3aS,11bS)-11b-allyl-8-chloro-6-tosyl-2,3,4,5,6,11b-hexahydro-1H-benzof[f]cyclopenta[d]indole



$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2\text{S}$
MW : 440.00 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
mp = 188 °C
55%

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.82$ (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_i, H_i'), 7.27 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_j, H_j'), 7.19 (dd, 1H, $J = 7.9, 0.9$ Hz, H_q), 7.06 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_s), 6.97 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_r), 6.91 (s, 1H, H_n), 5.35 (dddd, 1H, $J = 17.0, 10.1, 7.5, 7.0$ Hz, H_v), 4.76 (dd, 1H, $J = 10.1, 1.5$ Hz, H_{w-cis}), 4.71 (dd, 1H, $J = 17.0, 1.5$ Hz, $H_{w-trans}$), 4.02 (dd, 1H, $J = 9.6, 8.1$ Hz, H_g), 3.45 (ddd, 1H, $J = 11.7, 9.7, 5.7$ Hz, H_g), 2.44 (ddd, 1H, $J = 13.2, 8.2, 1.5$ Hz, H_e), 2.38 (s, 3H, H_i), 2.14 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.3$ Hz, H_u), 2.02-2.09 (m, 2H, H_u, H_f), 1.64 (ddd, 1H, $J = 13.4, 10.5, 9.4$ Hz, H_e), 1.52-1.58 (m, 1H, H_d), 1.49 (dd, 1H, $J = 11.8, 5.6$ Hz, H_f), 1.22-1.31 (m, 1H, H_d), 1.11 (ddd, 1H, $J = 13.3, 9.3, 3.8$ Hz, H_c), 0.85-0.91 (m, 1H, H_c) ppm

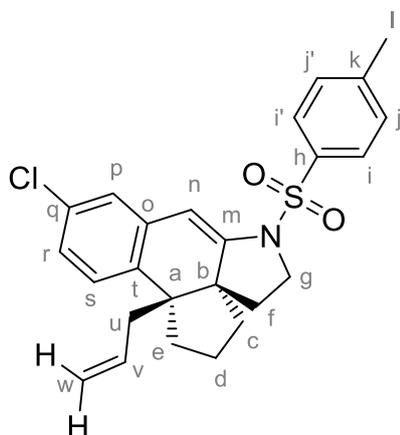
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 146.3$ (C_m), 144.4 (C_k), 137.6 (C_t), 134.5 (C_v), 113.6 (C_h), 132.3 (C_o), 131.2 (C_p), 129.6 (C_j, C_j'), 127.7 (C_q), 127.6 (C_i, C_i'), 125.6 (C_r), 124.7 (C_s), 117.0 (C_w), 98.4 (C_n), 55.0 (C_b), 53.1 (C_a), 49.0 (C_g), 41.1 (C_u), 36.1 (C_e), 35.0 (C_c), 28.3 (C_f), 21.7 (C_i), 20.2 (C_d) ppm

IR (ATR): $\nu = 1652, 1440$ (C=C-N), 1347 (SO_2N), 1163 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 462.1265; found: 462.1279

R_f: 0.32 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 434e: (3a*S*,11*bS*)-11*b*-allyl-9-chloro-6-tosyl-2,3,4,5,6,11*b*-hexahydro-1*H*-benzo[*f*]cyclopenta[*d*]indole



C₂₅H₂₆ClNO₂S
MW : 440.00 g.mol⁻¹
White solid
mp = 131 °C
69%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.07 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_s), 7.06 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_p), 7.01 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.2 Hz, H_r), 6.41 (s, 1H, H_n), 5.31 (dddd, 1H, *J* = 17.0, 9.9, 7.6, 7.0 Hz, H_v), 4.72 (dd, 1H, *J* = 9.9, 1.5 Hz, H_{w-cis}), 4.68 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.5 Hz, H_{w-trans}), 3.97 (dd, 1H, *J* = 9.8, 8.1 Hz, H_g), 3.42 (ddd, 1H, *J* = 11.7, 9.8, 5.8 Hz, H_g), 2.42 (s, 3H, H_l), 1.98-2.11 (m, 3H, H_u, H_f), 1.64 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 10.3, 9.6 Hz, H_e), 1.52-1.57 (m, 1H, H_d), 1.48 (dd, 1H, *J* = 11.9, 5.9 Hz, H_f), 1.26-1.34 (m, 1H, H_d), 1.14 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 9.1, 3.6 Hz, H_c), 0.94-1.00 (m, 1H, H_c) ppm

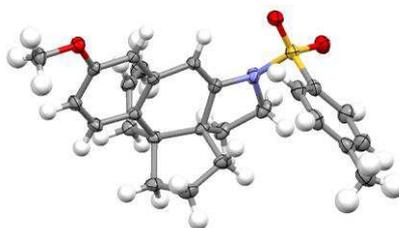
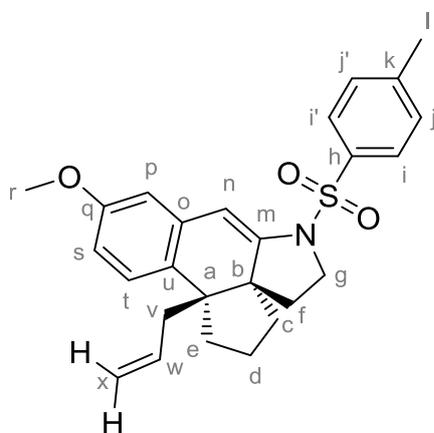
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 146.3 (C_m), 144.5 (C_k), 136.5 (C_i), 134.4 (C_v), 134.0 (C_n), 133.8 (C_o), 132.3 (C_q), 129.7 (C_j, C_{j'}), 127.5 (C_s), 127.4 (C_i, C_{i'}), 126.1 (C_p), 125.0 (C_r), 117.0 (C_w), 101.3 (C_n), 55.4 (C_b), 52.1 (C_a), 48.9 (C_g), 41.5 (C_u), 36.0 (C_e), 35.3 (C_c), 28.3 (C_f), 21.7 (C_i), 20.2 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1653 (C=C-N), 1351 (SO₂N), 1165 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 440.1446; found: 440.1436

R_f: 0.39 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 434f: (3a*S*,11*bS*)-11*b*-allyl-9-methoxy-6-tosyl-2,3,4,5,6,11*b*-hexahydro-1*H*-benzo[*f*]cyclopenta[*d*]indole



C₂₆H₂₉NO₃S
MW : 435.58 g.mol⁻¹
White solid
mp = 151 °C
94%
CCDC: 1866280

N.B.: the reaction time for this compound is reduced at 15 minutes instead of 1 hour and the heating isn't necessary, the reaction proceeds at room temperature.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.07 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_t), 6.65 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_p), 6.62 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.7 Hz, H_s), 6.45 (s, 1H, H_n), 5.35 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.0, 7.3 Hz, H_w), 4.72 (dd, 1H, *J* = 10.0, 1.9 Hz, H_{x-cis}), 4.70 (dd, 1H, *J* = 16.9, 1.9 Hz, H_{x-trans}), 3.95 (dd, 1H, *J* = 9.7, 8.2 Hz, H_g), 3.81 (s, 3H, H_r), 3.41 (ddd, 1H, *J* = 11.8, 9.7, 5.8 Hz, H_g), 2.42 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 8.3, 2.0 Hz, H_e), 2.38 (s, 3H, H_i), 1.97-2.11 (m, 3H, H_f, H_v), 1.50-1.65 (m, 2H, H_d, H_e), 1.46 (dd, 1H, *J* = 11.8, 5.8 Hz, H_f), 1.25-1.36 (m, 1H, H_d), 1.11 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 9.1, 3.9 Hz, H_c), 1.01 (dddd, 1H, *J* = 13.2, 11.6, 6.7, 1.7 Hz, H_c) ppm

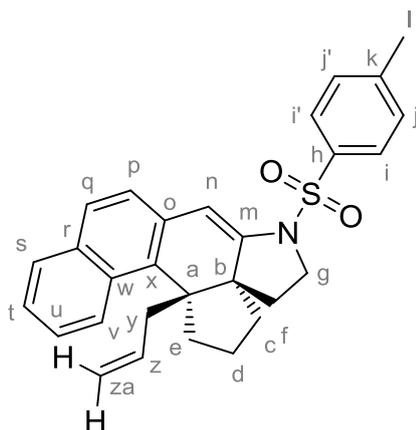
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 158.3 (C_q), 145.6 (C_m), 144.3 (C_k), 135.9 (C_u), 135.1 (C_w), 134.1 (C_h), 129.6 (C_j, C_{j'}), 127.7 (C_o), 127.4 (C_i, C_{i'}), 127.1 (C_t), 116.5 (C_x), 111.7 (C_p), 110.8 (C_s), 102.7 (C_n), 55.5 (C_b), 55.3 (C_r), 51.8 (C_a), 48.9 (C_g), 41.9 (C_v), 36.2 (C_e), 35.5 (C_c), 28.3 (C_f), 21.7 (C_i), 20.3 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1661 (C=C-N), 1342 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 458.1760; found: 458.1752

R_f: 0.36 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 434g: (3a*S*,13*cS*)-13*c*-allyl-6-tosyl-2,3,4,5,6,13*c*-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*d*]naphtho[1,2-*f*]indole



C₂₉H₂₉NO₂S
 MW : 455.62 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 185 °C
 75%

N.B.: the reaction time for this compound is reduced at 15 minutes instead of 1 hour and the heating isn't necessary, the reaction proceeds at room temperature.

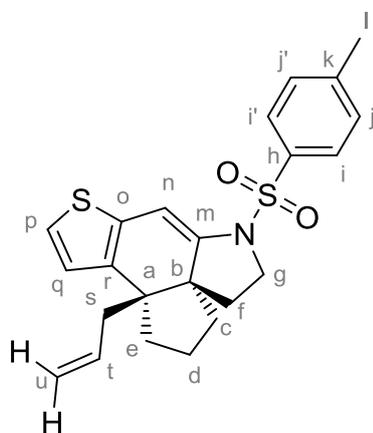
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.14 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_v), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.77 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H_s), 7.64 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_p), 7.39 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, H_u), 7.32 (dd, 1H, *J* = 8.1, 6.9 Hz, H_t), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.25 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_q), 6.50 (s, 1H, H_n), 5.27 (dddd, 1H, *J* = 17.0, 10.2, 8.3, 5.6 Hz, H_z), 4.65 (dt, 1H, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H_{za-trans}), 4.53 (dt, 1H, *J* = 10.1, 1.6 Hz, H_{za-cis}), 3.95 (dd, 1H, *J* = 9.6, 8.5 Hz, H_g), 3.50 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 9.6, 5.9 Hz, H_g), 3.20 (ddt, 1H, *J* = 15.6, 5.6, 1.7 Hz, H_y), 3.11 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 9.2, 6.8 Hz, H_e), 2.38 (s, 3H, H_i), 2.32 (dd, 1H, *J* = 15.1, 8.4 Hz, H_y), 2.16-2.25 (m, 2H, H_e, H_f), 1.61 (dd, 1H, *J* = 11.8, 6.1 Hz, H_f), 1.49-1.58 (m, 1H, H_d), 1.24-1.31 (m, 1H, H_d), 1.11-1.21 (m, 2H, H_c) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 145.5 (C_m), 144.3 (C_k), 135.0 (C_z), 134.2 (C_h), 134.2 (C_x), 133.2 (C_r), 131.3 (C_w), 131.0 (C_o), 129.8 (C_s), 129.6 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_p), 127.4 (C_i, C_{i'}), 126.6 (C_q), 125.9 (C_v), 124.9 (C_u), 123.7 (C_t), 116.3 (C_{za}), 102.6 (C_n), 56.7 (C_b), 52.7 (C_a), 48.6 (C_g), 43.2 (C_y), 41.3 (C_e), 37.0 (C_c), 27.7 (C_f), 21.9 (C_d), 21.7 (C_i) ppm

IR (ATR): ν = 1669, 1597 (C=C-N), 1351 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[M+Na]^+$ calc: 478.1811; found: 478.1807
R_f: 0.40 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 434h: (3a*S*,10b*R*)-10b-allyl-6-tosyl-2,3,4,5,6,10b-hexahydro-1*H*-cyclopenta [*d*]thieno[3,2-*f*]indole



$C_{23}H_{25}NO_2S_2$
MW : 411.58 g.mol⁻¹
Yellow oil
22%

N.B.: the reaction time for this compound is reduced at 15 minutes instead of 1 hour and the heating isn't necessary, the reaction proceeds at room temperature.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 6.95 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H_q), 6.80 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H_p), 6.51 (s, 1H, H_n), 5.36-5.44 (m, 1H, H_t), 4.74-4.77 (m, 2H, H_u), 3.96 (dd, 1H, *J* = 9.8, 8.5 Hz, H_g), 3.44 (ddd, 1H, 11.8, 9.8, 5.8 Hz, H_g), 2.39 (s, 3H, H_l), 2.31 (ddd, 1H, *J* = 13.1, 8.7, 2.6 Hz, H_e), 2.07 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_s), 1.99 (td, 1H, *J* = 11.8, 8.5 Hz, H_f), 1.70 (td, 1H, *J* = 13.1, 9.8 Hz, H_e), 1.50-1.59 (m, 1H, H_d), 1.44 (dd, 1H, *J* = 11.8, 5.8 Hz, H_f), 1.29-1.35 (m, 1H, H_d), 1.16 (dd, 2H, *J* = 8.4, 7.1 Hz, H_c) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 144.7 (C_m), 144.3 (C_k), 135.4 (C_r), 135.3 (C_h), 135.0 (C_t), 133.9 (C_o), 129.6 (C_j, C_{j'}), 127.4 (C_i, C_{i'}), 125.9 (C_p), 120.4 (C_q), 116.7 (C_u), 96.3 (C_n), 56.6 (C_b), 50.9 (C_a), 49.5 (C_g), 41.8 (C_s), 37.9 (C_e), 36.1 (C_c), 28.0 (C_f), 21.7 (C_i), 20.8 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 1630 (C=C), 1348 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

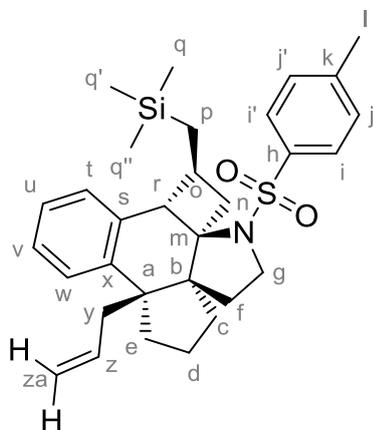
ESI-HRMS: $[M+H]^+$ calc: 412.1399; found: 412.1380

R_f: 0.55 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

General procedure for the synthesis of pentacyclic fused ring systems

To a stirred solution of spiro-enamide (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (conc = 260 mM) was added allyltrimethylsilane (10 equiv) and TiCl₄ (5 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 25 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 6%) to afford the title compounds.

Compound 429: (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aS*,12*bS*)-8*a*-allyl-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole



C₃₁H₄₁NO₂SSi
MW : 519.82 g.mol⁻¹
White solid
mp = 151 °C
81%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.20-7.25 (m, 3H, H_u, H_v, H_t), 7.12 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.0 Hz, H_w), 5.67 (dddd, 1H, *J* = 17.1, 10.4, 7.8, 5.5 Hz, H_z), 4.85 (dd, 1H, *J* = 10.4, 1.9 Hz, H_{za-cis}), 4.82 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.9 Hz, H_{za-trans}), 3.62 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 8.1, 3.5 Hz, H_g), 3.37 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, H_r), 3.34 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 9.1, 6.6 Hz, H_g), 2.83 (ddt, 1H, *J* = 15.8, 5.5, 1.9 Hz, H_y), 2.41 (s, 3H, H_i), 2.22-2.27 (m, 2H, H_e, H_o), 1.95 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 9.1, 8.1 Hz, H_r), 1.81-1.89 (m, 2H, H_d, H_n), 1.68-1.74 (m, 1H, H_d), 1.36-1.49 (m, 4H, H_c, H_e, H_r, H_y), 0.88-0.95 (m, 1H, H_c), 0.58 (dd, 1H, *J* = 13.1, 6.6 Hz, H_n), 0.45 (dd, 1H, *J* = 14.3, 3.4 Hz, H_p), -0.07 (dd, 1H, *J* = 14.3, 12.5 Hz, H_p), -0.17 (s, 9H, H_q, H_{q'}, H_{q''}) ppm

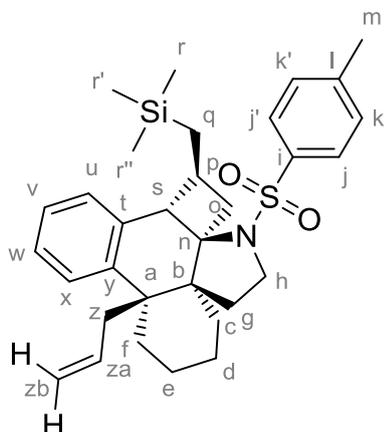
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.7 (C_x), 142.9 (C_k), 138.9 (C_h), 138.7 (C_s), 135.5 (C_z), 129.7 (C_j, C_{j'}), 127.9 (C_u), 127.3 (C_i, C_{i'}), 126.5 (C_v), 126.0 (C_t), 120.8 (C_w), 117.5 (C_{za}), 76.6 (C_m), 59.1 (C_b), 56.3 (C_r), 51.3 (C_a), 48.8 (C_g), 43.2 (C_y), 37.7 (C_n), 34.7 (C_c), 32.2 (C_f), 27.7 (C_o), 27.5 (C_e), 24.4 (C_p), 21.6 (C_i), 20.4 (C_d), -0.4 (C_q, C_{q'}, C_{q''}) ppm

IR (ATR): ν = 1335 (SO₂N), 1154 (SO₂), 1094 (N-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 520.2700; found: 520.2708

R_f: 0.61 (PE/EtOAc 4:1 v/v)

Compound 431a: (1*S*,2*aR*,5*aS*,9*aS*,13*bS*)-9*a*-allyl-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,2,4,5,6,7,8,9,9*a*,13*b*-decahydro-3*H*-dibenzo[*d*,*f*]cyclobuta[*h*]indole



C₃₂H₄₃NO₂SSi
MW : 533.85 g.mol⁻¹
Colorless oil
55%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.24-7.29 (m, 4H, H_k, H_{k'}, H_w, H_x), 7.16-7.21 (m, 2H, H_u, H_v), 5.81 (dddd, 1H, *J* = 17.1, 10.6, 7.7, 4.6 Hz, H_{za}), 4.81 (dd, 1H, *J* = 10.6, 2.0 Hz, H_{zb-cis}), 4.80 (dd, 1H, *J* = 17.1, 2.0 Hz, H_{zb-trans}), 3.53 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 7.8, 6.6 Hz, H_h), 3.40 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 7.8, 6.6 Hz, H_h), 3.32 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_s), 2.91 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 4.5, 2.4 Hz, H_z), 2.41 (s, 3H, H_m), 2.16-2.23 (m, 1H, H_p), 2.03-2.10 (m, 2H, H_f, H_g), 1.83-1.93 (m, 1H, H_e), 1.67-1.80 (m, 3H, H_g, H_o, H_z), 1.58-1.62 (m, 1H, H_d), 1.48-1.55 (m, 2H, H_c, H_f), 1.23-1.40 (m, 2H, H_d, H_e), 0.73 (td, 1H, *J* = 13.3, 3.6 Hz, H_c), 0.33 (dd, 1H, *J* = 13.3, 6.2 Hz, H_o), 0.29 (dd, 1H, *J* = 14.0, 3.3 Hz, H_q), -0.17 (s, 9H, H_r, H_{r'}, H_{r''}), -0.31 (dd, 1H, *J* = 14.0, 11.7 Hz, H_q) ppm

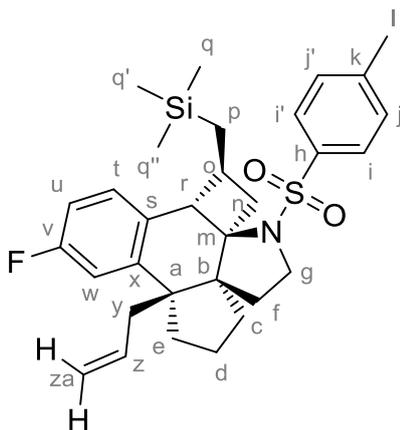
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.4 (C_y), 142.9 (C_i), 139.3 (C_i), 138.5 (C_t), 137.5 (C_{za}), 129.6 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_v), 127.6 (C_j, C_{j'}), 126.3 (C_x), 125.6 (C_w), 123.7 (C_u), 115.4 (C_{zb}), 77.5 (C_n), 56.4 (C_s), 52.9 (C_b), 48.9 (C_h), 42.8 (C_a), 42.3 (C_z), 42.0 (C_o), 33.6 (C_c), 30.9 (C_g), 30.8 (C_f), 27.9 (C_p), 24.7 (C_q), 23.0 (C_d), 21.8 (C_e), 21.6 (C_m), -0.4 (C_r, C_{r'}, C_{r''}) ppm

IR (ATR): ν = 1335 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 534.2857; found: 534.2828

R_f: 0.63 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 435a: (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aS*,12*bS*)-8*a*-allyl-10-fluoro-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole



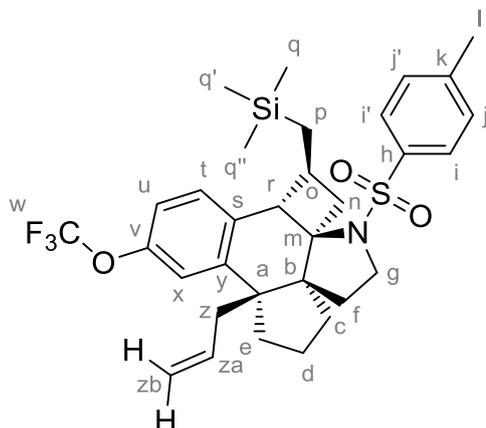
C₃₁H₄₀FNO₂SSi
 MW : 537.81 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 97 °C
 45%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.14 (dd, 1H, *J* = 8.4, 5.6 Hz, H_i), 6.90 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 8.1, 2.5 Hz, H_u), 6.85 (dd, 1H, *J* = 9.6, 2.5 Hz, H_w), 5.65 (dddd, 1H, *J* = 17.1, 10.3, 8.0, 5.3 Hz, H_z), 4.86 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.4 Hz, H_{za-cis}), 4.82 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.4 Hz, H_{za-trans}), 3.61 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 8.1, 3.5 Hz, H_g), 3.37 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H_r), 3.33 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 9.4, 7.0 Hz, H_g), 2.81 (ddt, 1H, *J* = 15.8, 5.4, 2.0 Hz, H_y), 2.41 (s, 3H, H_i), 2.24 (dddd, 1H, *J* = 12.1, 9.2, 6.5, 3.3, 0.9 Hz, H_o), 2.14 (ddd, 1H, *J* = 13.8, 9.2, 2.5 Hz, H_e), 1.94 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 9.4, 8.1 Hz, H_f), 1.87 (dd, 1H, *J* = 13.2, 9.2 Hz, H_n), 1.78-1.83 (m, 1H, H_d), 1.70 (dddd, 1H, *J* = 13.8, 11.4, 9.2, 8.5, 3.0 Hz, H_d), 1.35-1.51 (m, 4H, H_c, H_e, H_f, H_y), 0.88-0.95 (m, 1H, H_c), 0.56 (dd, 1H, *J* = 13.2, 6.5 Hz, H_n), 0.43 (dd, 1H, *J* = 14.3, 3.3 Hz, H_p), -0.10 (dd, 1H, *J* = 14.3, 12.1 Hz, H_p), -0.16 (s, 9H, H_q, H_{q'}, H_{q''}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 162.3 (d, *J*_{C-F} = 243 Hz, C_v), 146.0 (d, *J*_{C-F} = 7 Hz, C_x), 143.0 (C_k), 138.8 (C_h), 135.3 (C_z), 134.2 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, C_s), 129.7 (C_j, C_{j'}), 128.9 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, C_t), 127.3 (C_i, C_{i'}), 117.7 (C_{za}), 112.6 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, C_u), 108.7 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, C_w), 76.5 (C_m), 59.0 (C_b), 55.7 (C_r), 51.7 (d, *J*_{C-F} = 1 Hz, C_a), 48.8 (C_g), 43.1 (C_y), 37.4 (C_n), 34.6 (C_c), 32.2 (C_f), 27.7 (C_o), 27.6 (C_e), 24.4 (C_d), 21.6 (C_i), 20.3 (C_d), -0.4 (C_q, C_{q'}, C_{q''}) ppm

IR (ATR): $\nu = 1335$ (SO₂N), 1247 (C-F), 1153 (SO₂), 1094 (N-C)
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 538.2606; found: 538.2583
R_f: 0.64 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 435b: (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aS*,12*bS*)-8*a*-allyl-3-tosyl-10-(trifluoromethoxy)-1-((tri methylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*] indole



C₃₂H₄₀F₃NO₃SSi
MW : 603.82 g.mol⁻¹
Colorless oil
47%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.80$ (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_i, H_r), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.20 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_t), 7.07 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.9$ Hz, H_u), 6.97 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_x), 5.62 (dddd, 1H, $J = 17.1, 10.4, 7.8, 5.4$ Hz, H_{za}), 4.86 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H_{zb-cis}), 4.83 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H_{zb-trans}), 3.62 (ddd, 1H, $J = 9.7, 8.1, 3.5$ Hz, H_g), 3.42 (s, 1H, H_r), 3.33 (ddd, 1H, $J = 9.6, 9.1, 6.9$ Hz, H_g), 2.82 (dddd, 1H, $J = 15.8, 5.6, 2.7, 1.9$ Hz, H_z), 2.42 (s, 3H, H_l), 2.25-2.31 (m, 1H, H_o), 2.16 (ddd, 1H, $J = 13.8, 9.1, 2.6$ Hz, H_e), 1.87-1.98 (m, 2H, H_f, H_n), 1.78-1.84 (m, 1H, H_d), 1.67-1.76 (m, 1H, H_d), 1.49 (ddd, 1H, $J = 13.8, 11.4, 7.8$ Hz, H_e), 1.36-1.43 (m, 3H, H_c, H_f, H_z), 0.85-0.91 (m, 1H, H_c), 0.57 (dd, 1H, $J = 13.2, 6.6$ Hz, H_n), 0.44 (dd, 1H, $J = 14.3, 3.4$ Hz, H_p), -0.10 (dd, 1H, $J = 14.3, 12.2$ Hz, H_p), -0.15 (s, 9H, H_q, H_{q'}) ppm

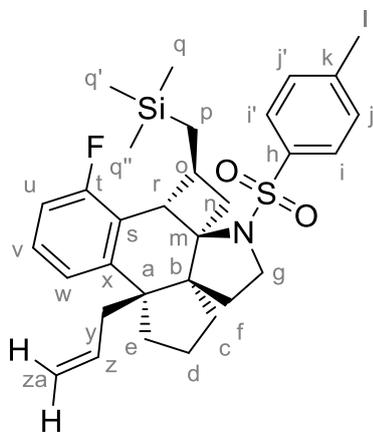
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 148.3$ (C_v), 145.8 (C_y), 143.0 (C_k), 138.7 (C_h), 137.4 (C_s), 135.1 (C_{za}), 129.7 (C_j, C_{j'}), 128.8 (C_t), 127.3 (C_i, C_r), 120.7 (q, $J_{C-F} = 257$ Hz, H_w), 118.4 (C_u), 117.8 (C_{zb}), 114.2 (C_x), 76.3 (C_m), 59.0 (C_b), 55.8 (C_r), 51.7 (C_a), 48.8 (C_g), 43.1 (C_z), 37.4 (C_n), 34.7 (C_c), 32.2 (C_f), 27.6 (C_o), 27.5 (C_e), 24.5 (C_p), 21.6 (C_l), 20.2 (C_d), -0.4 (C_q, C_{q'}, C_{q''}) ppm

IR (ATR): $\nu = 1335$ (SO₂N), 1249 (C-F), 1154 (SO₂), 1094 (N-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 604.2523; found: 604.2507

R_f: 0.74 (PE/EtOAc 7:3 v/v)

Compound 435c: (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aS*,12*bS*)-8*a*-allyl-12-fluoro-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole



C₃₁H₄₀FNO₂SSi
MW : 537.81 g.mol⁻¹
White solid
Colorless oil
31%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.83 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.18 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.4, 5.5 Hz, H_v), 6.92-6.97 (m, 2H, H_u, H_w), 5.64 (dddd, 1H, *J* = 17.0, 10.5, 7.9, 5.5 Hz, H_z), 4.85 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.5 Hz, H_{za-cis}), 4.83 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.5 Hz, H_{za-trans}), 3.87 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H_r), 3.62 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 8.0, 3.4 Hz, H_g), 3.35 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 9.2, 6.8 Hz, H_g), 2.93 (ddt, 1H, *J* = 15.8, 5.5, 1.6 Hz, H_y), 2.41 (s, 3H, H_i), 2.20-2.25 (m, 2H, H_e, H_o), 1.94 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 9.3, 8.3 Hz, H_f), 1.78-1.89 (m, 2H, H_d, H_n), 1.65-1.75 (m, 1H, H_d), 1.51 (dd, 1H, *J* = 16.1, 8.3 Hz, H_y), 1.36-1.48 (m, 3H, H_c, H_e, H_f), 0.88-0.95 (m, 1H, H_c), 0.59 (dd, 1H, *J* = 13.1, 6.5 Hz, H_n), 0.51 (dd, 1H, *J* = 14.3, 3.3 Hz, H_p), -0.07 (dd, 1H, *J* = 14.3, 12.0 Hz, H_p), -0.17 (s, 9H, H_q, H_{q'}, H_{q''}) ppm

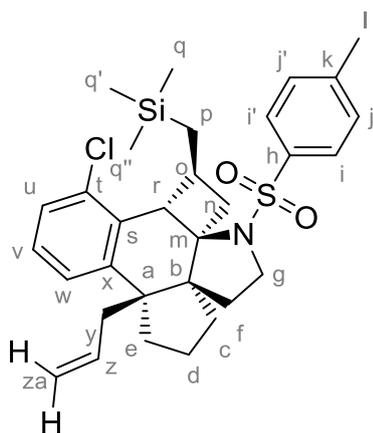
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 160.4 (d, *J*_{C-F} = 246 Hz, C_t), 146.8 (d, *J*_{C-F} = 5 Hz, C_x), 142.9 (C_k), 138.8 (C_h), 135.1 (C_z), 129.7 (C_j, C_{j'}), 127.3 (C_i, C_{i'}), 127.2 (d, *J*_{C-F} = 7 Hz, C_v), 125.2 (d, *J*_{C-F} = 18 Hz, C_s), 117.7 (C_{za}), 116.7 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, C_w), 112.9 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, C_u), 76.3 (C_m), 59.0 (C_b), 51.7 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, C_a), 48.8 (C_g), 48.7 (C_r), 42.3 (C_y), 37.5 (C_n), 34.7 (C_c), 32.2 (C_f), 27.8 (C_e), 27.6 (C_o), 24.2 (C_p), 21.6 (C_l), 20.4 (C_d), -0.4 (C_q, C_{q'}, C_{q''}) ppm

IR (ATR): ν = 1335 (SO₂N), 1247 (C-F), 1155 (SO₂), 1094 (N-C)

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 538.2606; found: 538.2624

R_f: 0.57 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 435d: (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aS*,12*bS*)-8*a*-allyl-12-chloro-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole



$C_{31}H_{40}ClNO_2SSi$
 MW : 554.26 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 23%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.84 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_r), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.28 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_u), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_v), 7.04 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_w), 5.67 (dddd, 1H, *J* = 17.0, 10.5, 7.9, 5.4 Hz, H_z), 4.87 (dd, 1H, *J* = 10.5 Hz, 1.3 Hz, H_{za-cis}), 4.85 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.3 Hz, H_{za-trans}), 4.03 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H_r), 3.61 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 8.1, 3.6 Hz, H_g), 3.37 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 9.4, 6.9 Hz, H_g), 3.00 (ddt, 1H, *J* = 15.8, 5.4, 2.0 Hz, H_y), 2.42 (s, 3H, H_l), 2.17-2.24 (m, 2H, H_e, H_o), 1.93 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 9.3, 8.0 Hz, H_f), 1.85 (dd, 1H, *J* = 13.2, 9.5 Hz, H_n), 1.77-1.83 (m, 1H, H_d), 1.66-1.74 (m, 1H, H_d), 1.36-1.51 (m, 4H, H_c, H_e, H_f, H_y), 0.86-0.95 (m, 1H, H_c), 0.58 (dd, 1H, *J* = 13.0, 6.6 Hz, H_n), 0.54 (dd, 1H, *J* = 14.3, 3.0 Hz, H_p), -0.13 (dd, 1H, *J* = 14.2, 12.7 Hz, H_p), -0.18 (s, 9H, H_q, H_{q'}, H_{q''}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 146.0 (C_x), 142.9 (C_k), 138.9 (C_h), 136.8 (C_s), 135.2 (C_z), 133.4 (C_i), 129.7 (C_j, C_{j'}), 127.3 (C_i, C_r), 127.1 (C_v), 126.7 (C_u), 119.5 (C_w), 117.8 (C_{za}), 76.6 (C_m), 58.9 (C_b), 52.3 (C_r), 52.0 (C_a), 48.8 (C_g), 42.0 (C_y), 37.3 (C_n), 34.8 (C_c), 32.2 (C_f), 27.9 (C_o), 27.7 (C_e), 23.8 (C_p), 21.6 (C_i), 20.3 (C_d), -0.4 (C_q, C_{q'}, C_{q''}) ppm

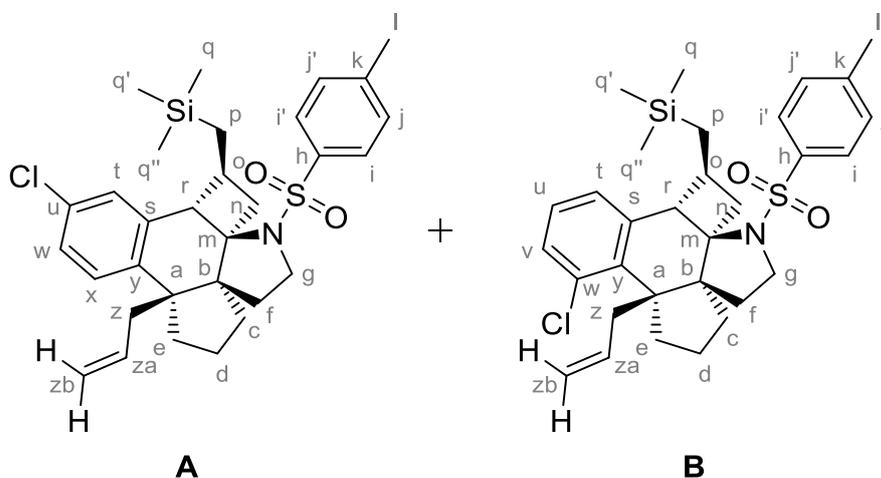
IR (ATR): ν = 1343 (SO₂N), 1156 (SO₂), 1094 (N-C)

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 576.2130; found: 576.2124

R_f: 0.59 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 435e: (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aS*,12*bS*)-8*a*-allyl-11-chloro-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole

Compound 435e': (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aR*,12*bS*)-8*a*-allyl-9-chloro-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole



$C_{31}H_{40}ClNO_2SSi$
 MW : 554.26 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 43%
 A/B ratio (80:20)

N.B.: Du to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signals superposition. For a better understanding, the major compound A is fully described and only the characteristic signals for the minor compound B are given.

▪ **Compound A (major product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.19-7.22 (m, 2H, H_t, H_v), 7.04 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_w), 5.63 (dddd, 1H, *J* = 17.0, 10.6, 8.0, 5.4 Hz, H_z), 4.86 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.1 Hz, H_{za-cis}), 4.84 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.1 Hz, H_{za-trans}), 3.61 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 9.1, 6.6 Hz, H_g), 3.35 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H_r), 3.33 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 9.1, 6.6 Hz, H_g), 2.84 (dd, 1H, *J* = 15.8, 5.4 Hz, H_y), 2.41 (s, 3H, H_l), 2.16-2.27 (m, 2H, H_e, H_o), 1.65-1.96 (m, 4H, H_d, H_f, H_n), 1.35-1.50 (m, 4H, H_c, H_e, H_f, H_y), 0.86-0.93 (m, 1H, H_c), 0.55 (dd, 1H, *J* = 13.1, 6.6 Hz, H_n), 0.44 (dd, 1H, *J* = 14.4, 3.2 Hz, H_p), -0.08 (dd, 1H, *J* = 14.4, 12.3 Hz, H_p), -0.16 (s, 9H, H_q, H_{q'}, H_{q''}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.0 (C_x), 142.3 (C_k), 140.7 (C_s), 138.7 (C_h), 135.1 (C_z), 131.7 (C_u), 129.7 (C_j, C_{j'}), 127.7 (C_t), 127.2 (C_i, C_{i'}), 126.5 (C_v), 122.3 (C_w), 117.8 (C_{za}), 76.2 (C_m), 59.0 (C_b), 56.3 (C_r), 51.2 (C_a), 48.8 (C_g), 43.1 (C_y), 37.5 (C_n), 34.7 (C_c), 32.2 (C_f), 27.7 (C_o), 27.5 (C_e), 24.4 (C_p), 21.6 (C_i), 20.3 (C_d), -0.4 (C_q, C_{q'}, C_{q''}) ppm

▪ **Compound B (minor product)**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 5.68 (m, 1H, H_z), 2.70-2.74 (m, 1H, H_y), 0.73-0.77 (m, 1H, H_n), -0.17 (s, 3H, H_q, H_{q'}, H_{q''}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 142.9 (C_x), 142.1 (C_k), 139.4 (C_s), 139.0 (C_h), 135.0 (C_z), 129.8 (C_j, C_{j'}), 127.0 (C_i, C_{i'}), 118.0 (C_{za}), 75.3 (C_m), 60.0 (C_b), 57.0 (C_r), 54.3 (C_a), 48.5 (C_g), 43.5 (C_y), 39.0 (C_n), 34.2 (C_c), 32.3 (C_f), 26.8 (C_o), 24.2 (C_p) ppm

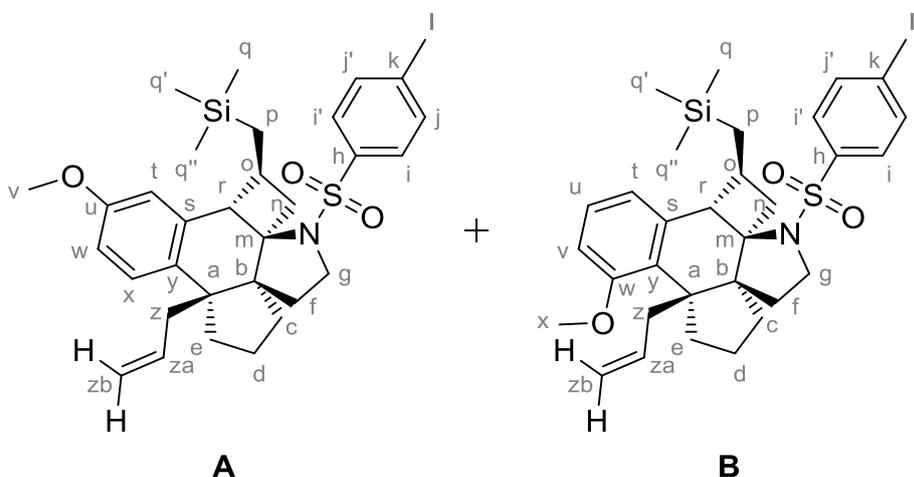
IR (ATR): ν = 1339 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 592.1869; found: 592.1853

R_f: 0.63 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Compound 435f: (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aS*,12*bS*)-8*a*-allyl-11-methoxy-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole

Compound 435f': (1*S*,2*aR*,5*aS*,8*aR*,12*bS*)-8*a*-allyl-9-methoxy-3-tosyl-1-((trimethylsilyl)methyl)-1,4,5,6,7,8,8*a*,12*b*-octahydro-2*H*,3*H*-benzo[*f*]cyclobuta[*h*]cyclopenta[*d*]indole



C₃₂H₄₃NO₃SSi
 MW : 549.84 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 31%
 A/B ratio (86:14)

Hz, H_{ze-cis}), 4.74 (dt, 1H, *J* = 16.9, 1.6 Hz, H_{ze-trans}), 3.72 (dd, 1H, *J* = 9.8, 7.9 Hz, H_g), 3.51 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz, H_r), 3.34 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 9.8, 5.8 Hz, H_g), 3.07 (ddd, 1H, *J* = 14.6, 8.5, 1.4 Hz, H_e), 2.76 (ddt, 1H, *J* = 15.6, 5.5, 2.0 Hz, H_{zc}), 2.42 (s, 3H, H_i), 2.21-2.27 (m, 1H, H_o), 2.11-2.19 (m, 1H, H_d), 1.95 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.2 Hz, H_n), 1.85-1.92 (m, 2H, H_d, H_f), 1.73 (ddd, 1H, *J* = 14.9, 11.1, 9.1 Hz, H_e), 1.54 (dd, 1H, *J* = 12.8, 9.1 Hz, H_c), 1.44 (dd, 1H, *J* = 12.3, 5.8 Hz, H_f), 1.36 (dd, 1H, *J* = 15.6, 8.2 Hz, H_{zc}), 1.02-1.09 (m, 1H, H_c), 0.78 (dd, 1H, *J* = 13.1, 7.2 Hz, H_n), 0.57 (dd, 1H, *J* = 14.2, 3.1 Hz, H_p), -0.04 (dd, 1H, *J* = 14.2, 12.4 Hz, H_p), -0.20 (s, 9H, H_q, H_{q'}, H_{q''}) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 142.9 (C_k), 139.3 (C_{zb}), 138.2 (C_n), 138.2 (C_{za}), 135.1 (C_{zd}), 134.1 (C_v), 130.8 (C_s), 129.9 (C_j, C_{j'}), 127.8 (C_u), 127.3 (C_t), 127.1 (C_i, C_{i'}), 125.9 (C_y), 124.0 (C_x), 123.9 (C_z), 117.9 (C_{ze}), 76.4 (C_m), 60.8 (C_b), 57.9 (C_r), 55.4 (C_a), 48.8 (C_g), 43.6 (C_{zc}), 39.9 (C_n), 34.1 (C_c), 32.5 (C_f), 32.2 (C_e), 27.5 (C_o), 24.5 (C_p), 21.9 (C_d), 21.6 (C_i), -0.4 (C_q, C_{q'}, C_{q''}) ppm

IR (ATR): ν = 1338 (SO₂N), 1154 (SO₂), 1095 (N-C)

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 592.2676; found: 592.2670

R_f: 0.55 (PE/EtOAc 8:2 v/v)

Index of compounds

Compound 120.....	241	Compound 185b.....	259
Compound 121.....	242	Compound 185c.....	260
Compound 122.....	237	Compound 185d.....	260
Compound 124.....	241	Compound 185e.....	260
Compound 126.....	242	Compound 185f.....	261
Compound 128.....	244	Compound 185g.....	261
Compound 131a.....	267	Compound 186a.....	263
Compound 131b.....	267	Compound 186b.....	263
Compound 132.....	277	Compound 186c.....	263
Compound 133.....	296	Compound 186d.....	264
Compound 145.....	278	Compound 186e.....	264
Compound 146.....	297, 327, 332	Compound 186f.....	264
Compound 148a.....	237	Compound 186g.....	265
Compound 148b.....	238	Compound 188a.....	257
Compound 148c.....	238	Compound 188b.....	257
Compound 148d.....	238	Compound 188c.....	257
Compound 148e.....	239	Compound 189a.....	261
Compound 148f.....	239	Compound 189b.....	261
Compound 149a.....	244	Compound 189c.....	262
Compound 149b.....	245	Compound 191a.....	268
Compound 149c.....	245	Compound 191b.....	268
Compound 149d.....	246	Compound 191c.....	268
Compound 149e.....	246	Compound 191d.....	268
Compound 149f.....	247	Compound 191e.....	269
Compound 155.....	251	Compound 191f.....	269
Compound 156.....	251	Compound 191g.....	269
Compound 157b.....	298	Compound 191h.....	270
Compound 157c.....	298, 327	Compound 191i.....	270
Compound 157d.....	299	Compound 191j.....	270
Compound 157e.....	300	Compound 191k.....	271
Compound 157f.....	301	Compound 191l.....	271
Compound 158a.....	302	Compound 191m.....	271
Compound 158b.....	303	Compound 191n.....	272
Compound 168.....	249	Compound 191o.....	272
Compound 169.....	304	Compound 191p.....	272
Compound 177.....	253	Compound 192a.....	305
Compound 179.....	253	Compound 192b.....	306
Compound 180.....	254	Compound 192c.....	306
Compound 181.....	259	Compound 192e.....	307
Compound 182.....	259	Compound 192f.....	307
Compound 184a.....	254	Compound 192g.....	308
Compound 184b.....	255	Compound 192h.....	308
Compound 184c.....	255	Compound 192i.....	309
Compound 184d.....	255	Compound 192j.....	310
Compound 184e.....	256	Compound 192l.....	310
Compound 184f.....	256	Compound 192p.....	311
Compound 184g.....	256	Compound 208.....	334
Compound 185a.....	259	Compound 210.....	336

Compound 211.....	335	Compound 267/275.....	316
Compound 250.....	278	Compound 268a.....	317
Compound 251.....	311	Compound 268b.....	317
Compound 252.....	329	Compound 268c.....	318
Compound 253a.....	239	Compound 268d.....	319
Compound 253b.....	240	Compound 268e.....	320
Compound 253c.....	240	Compound 268f.....	320
Compound 253d.....	240	Compound 268g.....	321
Compound 254a.....	247	Compound 268h.....	322
Compound 254b.....	248	Compound 268i.....	322
Compound 254c.....	248	Compound 269.....	319
Compound 254d.....	249	Compound 270.....	329
Compound 255a.....	281	Compound 286.....	333
Compound 255b.....	282	Compound 428.....	337
Compound 255c.....	283	Compound 429.....	345
Compound 255d.....	283	Compound 430a.....	338
Compound 257a.....	280	Compound 430b.....	338
Compound 257b.....	281	Compound 431a.....	345
Compound 257e.....	279	Compound 432a.....	291
Compound 257f.....	280	Compound 432b.....	291
Compound 258a.....	313	Compound 432c.....	292
Compound 258b.....	313	Compound 432d.....	293
Compound 258e.....	312	Compound 432e.....	293
Compound 258f.....	312	Compound 432f.....	294
Compound 259a.....	314	Compound 432g.....	294
Compound 259b.....	314	Compound 432h.....	295
Compound 259c.....	315	Compound 433a.....	323
Compound 259d.....	315	Compound 433b.....	323
Compound 260.....	250	Compound 433c.....	324
Compound 261.....	284	Compound 433d.....	324
Compound 264a.....	265	Compound 433e.....	325
Compound 264b.....	265	Compound 433f.....	325
Compound 264c.....	266	Compound 433g.....	326
Compound 264d.....	266	Compound 433h.....	326
Compound 264e.....	266	Compound 434a.....	339
Compound 265a.....	272	Compound 434b.....	340
Compound 265b.....	273	Compound 434c.....	340
Compound 265c.....	273	Compound 434d.....	341
Compound 265d.....	273	Compound 434e.....	342
Compound 265e.....	274	Compound 434f.....	342
Compound 265i.....	274	Compound 434g.....	343
Compound 265j.....	274	Compound 434h.....	344
Compound 266a.....	284	Compound 435a.....	346
Compound 266b.....	285	Compound 435b.....	347
Compound 266c.....	286	Compound 435c.....	348
Compound 266d.....	286	Compound 435d.....	348
Compound 266e.....	287	Compound 435e.....	349
Compound 266f.....	288	Compound 435e'.....	349
Compound 266g.....	288	Compound 435f.....	350
Compound 266h.....	289	Compound 435f'.....	350
Compound 266i.....	290	Compound 435g.....	351
Compound 266j.....	290	Compound 440.....	331

Spirocyclisation de céto-sulfonylynamides : vers la synthèse d'azacycles fonctionnalisés

Résumé

Les travaux décrits dans ce manuscrit de thèse ont porté d'une part sur le développement de nouvelles méthodes de spirocyclisation de céto-ynamides et d'autre part sur la réactivité de spiro-énamides tertiaires.

Les céto-sulfonamides en présence de bromoalcynes et de carbonate de césium conduisent à la formation de spiro-énamides par réaction de spirocyclisation *via* un intermédiaire céto-ynamide activé. Une grande variété de cycloalcanones et de bromoalcynes électroattracteurs sont tolérés.

Les céto-ynamides conduisent à la formation de dérivés spiro-énamides par traitement avec du Triton B. La spirocyclisation tolère de nombreuses cycloalcanones et différents substituants aryles sur l'ynamide, et opère avec un bon stéréocontrôle de l'énamide. Une version en milieu micellaire aqueux de cette spirocyclisation a également été développée.

Deux réactions dominos assistées par l'énamide tertiaire spirocyclique ont ensuite été développées. En présence de tétrachlorure de zirconium, la réaction domino permet d'obtenir des tétracycles de façon diastéréosélective tandis qu'avec le tétrachlorure de titane des pentacycles sont obtenus à partir du spiro-énamide avec un excellent régio- et diastéréocontrôle.

Mots-clés : spirocyclisation, céto-sulfonamides, céto-ynamides, spiro-énamides, milieu micellaire aqueux, énamide tertiaires, réactions dominos

Résumé en anglais

The work described in this manuscript involved the development of new spirocyclization methods starting from keto-ynamides, and the reactivity of tertiary spiro-enamides.

Keto-sulfonamides led to spiro-enamides in the presence of cesium carbonate by spirocyclization reaction *via* an activated keto-ynamide intermediate. A wide range of cycloalkanones and electron-withdrawing bromoalkynes are tolerated.

The spirocyclization reaction starting from keto-ynamides afforded spiro-enamide by treatment with Triton B. Various cycloalkanones, as well as a wide range of aryl substituents on the ynamide moiety, were suitable and provided good stereocontrol of the enamide formed. The spirocyclization reaction was also studied in aqueous micellar media.

Two domino reactions assisted by the spirocyclic tertiary enamide were next developed. In the presence of zirconium tetrachloride, the domino reaction provided tetracyclic fused ring systems in a diastereoselective manner, whereas in the case of titanium tetrachloride, pentacyclic systems were obtained starting from the spiro-enamide with excellent regio- and diastereocontrol.

Keywords: spirocyclization, keto-sulfonamides, keto-ynamides, spiro-enamides, aqueous micellar media, tertiary enamides, dominos reactions