

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie, UMR 7177

THÈSE

présentée par

Nicolas KERN

soutenue le : **13 juin 2014**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Réactivité d'azacycles en catalyse à l'or

THÈSE dirigée par :

M. PALE Patrick

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. DAUBAN Philippe

M. GANDON Vincent

Directeur de recherche CNRS, ICSN, Gif-sur-Yvette

Professeur, ICMMO, Orsay, Université Paris-Sud XI

MEMBRES DU JURY :

M. BLANC Aurélien

M. BLANCHARD Nicolas

M. FÜRSTNER Alois

M. PALE Patrick

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Professeur, Université de Strasbourg

Professeur, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung,
Mülheim/Ruhr, Allemagne

Professeur, Université de Strasbourg

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques et de Catalyse, au sein de l'UMR 7177 de l'Institut de Chimie de Strasbourg. Ces (presque) quatre années m'ont permis de rencontrer nombre de personnes (et personnalités) sans qui l'aboutissement de cette thèse n'aurait pas été imaginable.

Je tiens en premier lieu à adresser mes remerciements les plus sincères au Pr Patrick Pale pour m'avoir donné la chance de travailler au sein de son laboratoire et pour avoir supervisé ces travaux. Je lui suis également reconnaissant pour bien d'autres raisons, que ce soit pour sa sympathie au quotidien, son esprit critique (que j'essaie continuellement d'intégrer !) ou pour m'avoir fait profiter de sa culture (pas seulement scientifique). J'ai été très heureux de la confiance qu'il m'a accordée tout au long de cette aventure et dans le cadre de l'enseignement de la chimie organique, et j'espère que ce travail est finalement à la hauteur de ses espérances.

Je souhaite également remercier le Dr Philippe Dauban, le Pr Vincent Gandon, le Pr Alois Fürstner et le Pr Nicolas Blanchard, membres de ce jury de thèse. Je suis très honoré de leur présence dans ce jury et de l'intérêt qu'ils ont porté à l'évaluation de ces travaux.

Ensuite, vient le temps de remercier mon encadrant le Dr Aurélien Blanc... Sans passer par les détails comme mon apprentissage de l'organisation ou celui des bases de la RMN sur les molécules à plus de cinq carbones (j'exagère à peine), tu m'as apporté bien plus que je n'attendrais de n'importe quel « chef » (appellation d'origine contrôlée)... J'ai toujours pu travailler dans les meilleures conditions, avec une grande liberté d'action mais aussi une disponibilité permanente de ta part, deux aspects pourtant difficiles à concilier. Avec un peu de recul, je ne sais même pas comment tu as trouvé la patience de gérer tout ça. Merci pour ton soutien indéfectible, et pour tous ces bons moments passés au labo ou en dehors.

J'ai évidemment une pensée pour tous mes collègues du laboratoire, au présent comme au passé, qui ont contribué chacun à leur façon à rendre ces années inoubliables.

Marie. Finalement, c'est avec toi que j'aurai passé le plus de temps au labo ! La rencontre entre deux énergumènes de nos catégories respectives a logiquement fait des étincelles par moments, mais nous en sortons tous les deux entiers ! C'est encore plus remarquable en considérant le partage quotidien de notre espace vital... Allez, je dois avouer une chose. Tu as toujours eu raison, le style vestimentaire, ce n'est pas ma tasse de thé, il a fallu que ça empire encore pendant la rédaction pour que je me fasse à cette évidence. Plus sérieusement, pouvoir compter sur toi au quotidien à des heures tardives a toujours été très appréciable, et tu sais que je râle toujours « à titre préventif » ! On a pu établir une collaboration fructueuse, et j'ai admiré comment tu t'es accrochée à faire marcher ta fiche

Nazarov contre vents et marées. Je te souhaite beaucoup de chance (méritée) et de courage pour la suite.

Damien. Tu es probablement le premier type à m'avoir fait autant rire en prononçant si peu de mots. C'est une qualité certaine dans cette société ultra-libérale qui prône la productivité au détriment de l'humain. Merci pour ta gentillesse infinie, ta générosité et ta tolérance à la musique de bourrin pendant ces deux ans comme voisin de paillasse.

Solène alias Kiki. Le fait que tu ne sois pas partie en courant du laboratoire après un premier stage sous mes ordres est assez gratifiant. C'est plutôt une bonne chose vu ta capacité à faire marcher les nouvelles manips du 1^{er} coup, surtout sur les mitosènes. Le temps que nous avons passé ensemble au labo a été très agréable, et je suis sûr que tu pourras faire de grandes choses dans les années à venir.

Tom. Véritable viking de la chimie organique (et de la gastronomie à base de lard), tu m'as mis sur la voie de la vérité : pour un rendement maximum, il faut augmenter non pas l'agitation mais le volume (de la radio). Travailler avec toi a également été très productif, notamment en termes de déprotections d'alcools. Je ne risque pas d'oublier ton agréable compagnie à l'époque du 9^e !

Paco. Tu es le plus incroyable animal que j'aie jamais rencontré dans un labo de chimie. Merci pour tous ces moments (souvent comiques) passés au boulot comme en dehors. Ces TP d'initiation à la chimie expérimentale resteront un grand moment pour nous deux, mais aussi pour les 40 étudiants de 1^{ère} année qui n'ont pas dû comprendre ce qui leur arrivait certains jours. Un petit coup bas pour lequel tu m'excuseras : finis ta thèse !

Nico C. Un autre élément très particulier arrivé comme moi un matin pluvieux du mois d'octobre... Terreur des bouteilles de BuLi et cauchemar des rotavaps ! Je suis très heureux de t'avoir eu pour collègue, et encore plus d'avoir bossé dans un autre labo ! Cependant, c'est aussi avec toi que j'ai eu certaines des discussions scientifiques les plus constructives ! A ce sujet, j'attends toujours ma bière pour le coup du N₂O. Bonne chance en Angleterre, il paraît que là-bas ils ne mettent pas de cheval dans les lasagnes.

Flo. Le plus puissant (ex) post-doc du monde, maître sucrier et spécialiste en films de pirates. Ta sympathie, ton savoir et ta générosité m'ont énormément aidé lors de mes débuts en thèse. Je ne parlerai même pas de nos relations extra-professionnelles, ce qui te laissera le plaisir de te remémorer le résultat de notre première soirée strasbourgeoise. Je suis très heureux que tu sois arrivé là où tu en es.

Anso. Une autre collaboratrice de choc avec qui il fait bon râler ! C'est toujours agréable et en plus il paraît que ça conserve. Merci à toi et à Armen pour les moments très sympathiques que nous avons pu passer. Je ne cache pas non plus mon plaisir de t'avoir légué quelques azétidines, car entre

tes sucreries antivirales, l'HPLC et la chromatographie. Garce tu sembles ne pas savoir quoi faire de ton temps libre. Accroche-toi (encore un peu), je suis sûr que tu trouveras bientôt un « bon plan »...

Sophie. Pas facile de t'approcher au début, barricadée dans ton bureau de ministre et manipulant dans ta chambre froide ! Mais notre déménagement mutuel dans le poul... bureau du 7^e a réchauffé l'ambiance et j'ai passé d'excellents moments en ta compagnie. Bonne chance dans ton nouveau projet et dans ceux qui suivront.

Julie. Ta réputation n'était pas surfaite avant ton arrivée au labo, ça semble être confirmé. J'espère que tu me raconteras encore de nombreuses histoires incroyables sur fond d'oenologie. Courage, je sens que tu finiras par percer les mystères des sucres avec des amines qui collent.

Ani. Je ne comprendrai jamais cet art de vivre qui consiste à manger quasi-exclusivement des crudités d'un côté, et siroter de la gnôle bulgare à 40° de l'autre. Par ailleurs, je t'avoue que j'ai inventé une danse basée sur ton frottement de pieds si caractéristique. Je te montrerai ça en temps et en heure. Hardie sois-tu dans ta quête chevaleresque du saint couplage nosylé !

Andrea. Ca fait déjà plus de deux ans que tes compétences ont été récompensées, te ramenant (presque) à la maison, mais c'est comme si c'était hier. Ta sympathie et ton énergie m'ont beaucoup manqué, comme celles de Fernando. *Gracias*.

Laura. Encore une stagiaire de caractère ! J'ai bien apprécié les quelques semaines passées avec toi à essayer de faire réagir ces β -lactames, mais même à deux ce fut difficile ! Merci pour ton attention et ton application dans ce contexte, et bon courage pour boucler ce M2 !

Enfin, j'adresse un clin d'œil chaleureux aux « collègues du fond » Claire, Maryline et Pit, ainsi qu'à Catarina, fraîchement arrivée et située de l'autre côté.

J'ai également eu la chance de côtoyer plus brièvement d'autres « anciens » du labo. Je remercie notamment Simon et Aurélien, deux excellents chercheurs, et Yann dont le pot de thèse fut mémorable à plus d'un titre. Merci également à Hassina, Rofia, Nico G, Thierry et Shiva.

La « hiérarchie » fait évidemment partie de cette liste. Un grand merci à Jean-Marc Weibel pour ses conseils tout au long de cette thèse, sa bonne humeur communicative et pour m'avoir permis d'enseigner la chimie organique expérimentale dans d'excellentes conditions. A ce sujet, merci également à Michel Höller et Philippe Chaignon (enseignants de TP) et tout particulièrement à Alain Dijoux, homme à tout faire. Merci également à Valérie Bénateau pour sa gentillesse et pour la sérénité qu'elle apporte à cet effectif pour le moins agité, ainsi qu'à notre collectionneur de trophées Benoît Louis pour les quatre mots de portugais que j'aurai appris pendant ses conférences téléphoniques confidentielles. Je remercie également Victor Mamane, récemment arrivé dans notre groupe, pour les

agréables discussions - scientifiques ou non - que nous avons eues. Enfin, je remercie Jean Sommer et Raymond Brouillard, chimistes de talent, pour leur sympathie à mon égard.

Je tiens tout autant à remercier Romain Ruppert, Christophe Jeandon, Jean Weiss et Jennifer Wytko pour le temps et l'intérêt qu'ils m'ont accordés pendant mes stages précédents. Après quelques mois de formation intensive à la chromatographie des porphyrines par leurs soins, j'ai commencé à avoir une vision différente des bonnes pratiques en laboratoire ! Je les remercie également, tout comme Laurent Douce et David Martel, pour les discussions très conviviales que nous avons pu avoir à l'époque comme aujourd'hui.

Un grand merci à Franny ainsi qu'à Geneviève pour leurs sourires et leurs coups de pouce très appréciés en matière de paperasse ! J'adresse également mes remerciements les plus sincères aux membres des services communs de l'Institut de Chimie de Strasbourg. Merci à Lionel Allouche, Maurice Coppe, Bruno Vincent et Jean-Daniel Sauer pour la qualité de leur service de RMN, leur accueil chaleureux et leur disponibilité constante, et ce malgré les aléas techniques du quotidien... Il en va de même pour les membres du service de masse : un merci tout particulier à Mélanie Lebreton, dont l'efficacité et la gentillesse m'ont peut-être incité à synthétiser plus de produits dans le seul but d'aller discuter. Merci également à Corinne Bailly et Lydia Karmazin-Brelot pour les analyses et services en matière de radiocristallographie. Je remercie Manu et Hervé pour leurs dépannages, Jean-Christian pour sa hotline informatique ainsi que Jérôme, Lydia, Antoine et Georges du magasin de chimie, avec une pensée particulière pour Gilles Brenner.

En dehors de ce travail, côtoyer et rencontrer certaines personnes a été particulièrement salvateur, que ce soit dans les moments difficiles ou dans des périodes plus fastes. Je m'excuse d'avance pour ceux que je ne pourrai pas citer ici ; je pense notamment à Fanny, Juju, Droopy, Elodie, Guillaume G, Nico Zigon, Patrick, Greg, Pauline, Gilless, Nanou, Kriegel, Keupon, Valia, Benji, Faboutch, Tom, Raoul, Vivess, Tomtom, Bouli, Fabele, Cyriaque, Vince, Dave, Alexis, Chu, Rémi, Caro...

J'adresse également mes remerciements les plus chaleureux à mes collègues organisateurs de la SECO qui sont devenus des amis très proches, peut-être en partie suite aux difficultés rencontrées ! Rémy, Sasha et Amandine, je vous tire mon chapeau pour le travail accompli, avec toutes les bonnes conséquences que cela a pu avoir. Je remercie tout particulièrement Joëlle Prunet, Nicolas Rabasso et Marcel Hibert pour leur disponibilité et leur participation active au déroulement de l'évènement dans la bonne humeur. Merci également à Nicolas Rival, Florence Giornal et Simon Janody dont les conseils pour reprendre le bébé ont été plus qu'utiles. Je pense tout autant aux amis que j'ai pu rencontrer suite à cette formidable expérience et aux « retrouvailles » plus ou moins scientifiques qui ont suivi. Coco, Geogeo, Alex C, Lucie, Marion, Roxane et les autres, c'est pour vous... Enfin, un

bonjour chaleureux à la délégation autoproclamée des chimistes ukrainiens de Strasbourg : Artem, Sergey, Nataliia et Marian.

En dernier lieu, je pense à Tom, Cécile et mes parents qui m'ont épaulé depuis toutes ces années. Votre présence et votre soutien m'ont toujours permis de réaliser mes choix et d'accomplir mes objectifs, et rien n'aurait été possible sans vous. Merci.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	5
Introduction Générale	9
Chapitre 1 : La catalyse homogène à l'or : étude bibliographique	11
1 Introduction	15
1.1 L'or dans l'Histoire : un élément particulier	15
1.2 L'or, un élément coûteux... utilisable en catalyse ?.....	16
1.3 Les propriétés de l'or : une conséquence des effets relativistes	18
2 Réactivité de l'or en catalyse homogène	21
2.1 Concept d'activation carbophile et nature de l'interaction π	21
2.2 Carbène ou cation ? Un débat à long terme.....	25
2.3 Systèmes catalytiques et contrôle de la réactivité	30
2.3.1 Etats d'oxydation de l'or : stabilité et conséquences	30
2.3.2 Types de complexes utilisés en catalyse homogène à l'or	33
2.3.3 La liaison Au-C : démétallation, propriétés et conséquences	39
2.3.4 Concepts en catalyse énantiosélective à l'or (I).....	43
3 Réactions catalysées à l'or	48
3.1 Addition de nucléophiles.....	48
3.1.1 Addition de nucléophiles protiques.....	48
3.1.1.a Alcynes	48
3.1.1.b Allènes	51
3.1.1.c Alcènes.....	53
3.1.2 Addition de nucléophiles aprotiques.....	54
3.2 Substitutions propargyliques	57
3.3 Réarrangement d'esters propargyliques	58
3.3.1 Migration 1,2	59
3.3.2 Migration 1,3	60
3.4 Cycloisomérisation d'énynes, allénynes, allénènes	64
3.4.1 Cycloisomérisation d'énynes	64
3.4.1.a Enynes-1,6.....	65
3.4.1.b Enynes-1,5.....	67
3.4.1.c Autres types d'énynes	69
3.4.2 Cycloisomérisation d'allénynes	71
3.4.3 Cycloisomérisation d'allénènes	73
3.4.4 Autres carbocyclisations impliquant des carbènes d'or	74
3.5 Expansions de cycle	76
3.6 Cycloadditions [3+2] formelles via un équivalent de dipôle.....	77
3.7 Transferts d'hydrure.....	79
3.8 Transmétallation des organo-ors	80
3.8.1 Couplage croisé palladocatalysé d'organo-ors stoechiométriques.....	81
3.8.2 Couplage croisé palladocatalysé d'organo-ors catalytiques.....	82
3.8.3 Et l'or tout seul ?.....	84
3.9 Réactions impliquant l'oxydation d'un organo-or (I).....	85
3.10 Oxydations formelles par un nucléophile ambident.....	86
4 Exemples d'applications en synthèse totale	89
5 Réactions en cascade et hétérocycles tendus. Objectifs	92
5.1. Exemples choisis de cascades catalysées à l'or.....	93
5.2. Hétérocycles réactifs en catalyse à l'or	94
5.2.1. Modes d'activation d'hétérocycles tendus.....	94
5.2.2. Les alcynyl-époxydes : un cas particulier.....	96
5.3 Objectifs du travail de thèse	102

Chapitre 2 : Cycloisomérisation d'alcynyl-aziridines γ -arylées en azaspiranes catalysée à l'or (I) 105

1	Introduction	107
1.1	Découverte de la réactivité des alcynyl-aziridines γ -arylées	107
1.2	Les aziridines en synthèse	111
1.2.1	Généralités	111
1.2.2	Réactivité	112
1.2.3	Méthodes de synthèse d'alcynyl-aziridines	118
2	Des aziridines aux azaspiranes	124
2.1	Optimisation d'une réaction modèle	124
2.2	Champ d'application de la spirocyclisation	127
2.2.1	Effets stériques propargyliques et désactivation de l'azote	128
2.2.2	Substitution du cycle aziridine	129
2.2.3	Variation de l'espaceur	133
2.2.4	Variation de l'arène	135
3	Formation sélective d'allènes	138
3.1	Recherche de conditions	138
3.2	Application de la mono-cyclisation catalysée à l'argent	139
4	Aspects mécanistiques et stéréochimiques	142
4.1	Suivi de la réaction par spectroscopie RMN ^1H	142
4.2	Diastéréosélectivité	144
4.3	Expérience de deutération	145
4.4	Corollaire	146
5	Tentatives d'extension de la réaction	149
5.1	Aziridine <i>N</i> -carbamoylée	149
5.2	Autres nucléophiles	150
6	Conclusion et perspectives	155
	Experimental Part	159
	General Information (for all experimental parts)	161
	Substrate preparation	163
	Gold(I)-catalyzed synthesis of azaspiro[4.5]decane derivatives 2	180
	Silver(I)-catalyzed synthesis of aminoallenylidene derivatives 3	187

Chapitre 3 : Synthèse et réactivité de *N*-aryl alcynyl-azétidines en catalyse à l'or : applications et extensions 195

1	Introduction	197
1.1	Des azétidines aux azacycles fusionnés ?	197
1.2	Les azétidines : une chimie en développement	198
1.2.1	Généralités	199
1.2.2	Réactivité	199
1.2.3	Synthèse de <i>N</i> -aryl azétidines	203
2	Synthèse de <i>N</i>-aryl 2-alcynyl-azétidines	204
2.1	Approche par cycloaddition [2+2] de Staudinger	204
2.2	Approche par double substitution nucléophile	205
2.3	Approche par une séquence d'aldolisation/cyclisation/réduction	206
2.3.1	Dilithiation d'acétanilides	207
2.3.2	Cyclisation des β -hydroxyamides	211
2.3.2.a	Essais préliminaires de substitution nucléophile	211
2.3.2.b	La réaction de Mitsunobu : quelques rappels	212
2.3.2.c	Réaction de Mitsunobu modifiée	213
2.3.3	Réduction des β -lactames	218

3	Réactivité de <i>N</i>-aryl azétidines acétyléniques en catalyse à l'or.....	220
3.1	Découverte de la réaction.....	220
3.2	Optimisation du système catalytique.....	221
3.3	Champ d'application (substrats simples).....	223
3.4	Eléments mécanistiques.....	228
4	Premières applications synthétiques.....	233
4.1	Synthèses récentes.....	233
4.2	Synthèse formelle du 7-méthoxymitosène.....	236
4.3	Projets d'application.....	239
4.3.1	L'harmalidine : une β -carboline singulière.....	240
4.3.2	Substrat modèle vers la yuremamine : réduction difficile.....	242
5	Etude d'un analogue alcynyl-pyrrolidinique.....	244
5.1	Possibilités mécanistiques et littérature existante.....	244
5.2	Synthèse et réarrangement de <i>N</i> -aryl alcynyl-pyrrolidines.....	245
6	Conclusion et perspectives.....	249
Experimental Part.....		253
	Substrate preparation.....	255
	Gold(I)-catalyzed synthesis of (1H)pyrroloindoles 2.....	283
	Formal synthesis of 7-methoxymitosene.....	289
	Studies toward a 4-alkynyl-1,4-diphenylazetidone.....	292
	Studies on <i>N</i> -aryl alkynyl-pyrrolidines.....	293
Chapitre 4 : Des β-lactames acétyléniques aux <i>N</i>-sulfonyl-azétidines : études de réactivité, limitations et nouvelles perspectives.....		299
1	Alcynyl-β-lactames <i>N</i>-arylés en catalyse à l'or.....	301
1.1	Objectifs.....	301
1.2	Réactivité des β -lactames : un rapide survol.....	302
1.3	Essais d'addition conjuguée sur des <i>N</i> -aryl azétidinones acétyléniques.....	304
1.4	Essais de réarrangement de <i>N</i> -aryl azétidinones acétyléniques par génération de carbènes.....	306
2	Alcynyl-β-lactames <i>N</i>-activés en catalyse à l'or.....	309
2.1	Travaux précédents du laboratoire et hypothèse initiale.....	309
2.2	Synthèse des précurseurs.....	310
2.3	Réactivité d'alcynyl- β -lactames activés en présence d'or (I).....	312
2.4	Réactivité d'alcynyl- β -lactames activés en présence d'or (III).....	315
Bilan à propos des alcynyl-azétidinones.....		317
3	Vers un accès direct aux <i>N</i>-sulfonyl-azétidines 2-carboxylées.....	318
3.1	Contexte et objectifs.....	318
3.2	Synthèse des précurseurs.....	318
3.3	Synthèse d'azétidines 2-carboxylées.....	319
3.4	Bromation des <i>N</i> -sulfonyl pyrrolidinones.....	321
3.5	Réarrangement des 3-bromopyrrolidinones en azétidines.....	323
4	Conclusion et perspectives.....	326
Experimental Part.....		329
	Studies on alkynyl-azetidines.....	331
	<i>N</i> -aryl and <i>N</i> -allyl alkynyl-azetidines : substrates and rearrangement products.....	331
	<i>N</i> -activated-azetidines : substrates and rearrangement products.....	335
	Studies on 2-carboxy- <i>N</i> -sulfonyl azetidines synthesis.....	341
Chapitre 5 : Déprotection chimiosélective d'éthers de <i>p</i>-méthoxybenzyle catalysée à l'argent (I).....		353
1	Les éthers de <i>p</i>-méthoxybenzyle : généralités.....	354

1.1	Méthodes de formation d'éthers de PMB.....	354
1.2	Méthodes de déprotection d'éthers de PMB	356
2	Etudes réalisées.....	358
2.1	Evaluation de sels d'Ag, Cu, Au	359
2.2	Identification du mécanisme et optimisation.....	360
2.3	Champ d'application et limitations	362
3	Conclusion et perspectives	365
	Experimental Part	367
	Conclusion Générale	379

Abréviations

μW	Micro-ondes
5-HT	(Récepteur de) 5-hydroxytryptamine
7-MM	7-Méthoxymitosène
9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonane
Ac	Acétyle
acac	Acétylacétonate
ADN	Acide désoxyribonucléique
AL	Acide de Lewis
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
Aze	Acide azétidine-2-carboxylique
BARF	Tétrakis[(3,5-trifluorométhyl)phényl]borate
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
BIPHEP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
BMPM	Bis(4-méthoxyphényl)méthane
Bn	Benzyle
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
BOP	Hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-3,6-diméthoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle
Bt	Benzotriazole
Bz	Benzoyle
CAN	Nitrate de cérium (IV) et d'ammonium
cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	Carbonyldiimidazole
Cy	Cyclohexyle
Cy₂JohnPhos	(2-Biphényl)dicyclohexylphosphine
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène
DCD	(Modèle de) Dewar-Chatt-Duncanson
DCE	1,2-Dichloroéthane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMB	1,3-Diméthoxybenzène
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppm	1,1-Bis(diphénylphosphino)méthane

dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
E⁽⁺⁾	Electrophile
EDG	Groupe électrodonneur
EDTA	Acide éthylène diamine tétraacétique
ee	Excès énantiomérique
eq	Equivalent(s)
ESI-MS	Spectrométrie de masse par ionisation à électrospray
Et	Ethyle
EWG	Groupe électroattracteur
GP	Groupe protecteur
GPart	Groupe partant
Grubbs II	Catalyseur de Grubbs de 2 ^{ème} génération
HMBC	(Spectroscopie de) corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
HR-MS	Spectrométrie de masse à haute résolution
IMes	1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
iPr	Isopropyle
IR	(Spectroscopie) infrarouge
JohnPhos	(2-Biphenyl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
L	Ligand
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
Mbs	4-Méthoxybenzènesulfonyl
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mes	Mésityle (2,4,6-triméthylphényle)
MOM	Ether de méthoxyméthyle
mp	Point de fusion
Ms	Méthanesulfonyl (SO ₂ Me)
MS (x Å)	Tamis moléculaire (taille des pores)
NAC	Carbène <i>N</i> -acyclique
NBO	Ordre naturel de liaison
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
nOe(SY)	(Spectroscopie d') effet nucléaire d'Overhauser
Ns	4-Nitrobenzènesulfonyl
Nu⁽⁻⁾	Nucléophile
Ph	Phényle
(<i>N</i>)Phth	Phthalimido-
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>Para</i> -méthoxybenzyle

PMP	<i>Para</i> -méthoxyphényle
PNB	<i>Para</i> -nitrobenzoate
py	Pyridine
pyNO	Pyridine <i>N</i> -oxyde
Quant.	Rendement quantitatif
rd	Ratio diastéréoisomérique
régio.	Régiosélectivité
rfx	Reflux
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SEGPPOS	5,5'-Bis(diphénylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
SES	(2-triméthylsilyl)éthanesulfonyle
SET	Transfert mono-électronique
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAI	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i>Bu	<i>Tert</i> -butyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Triflate (SO ₂ CF ₃)
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	2-Tétrahydropyranyle
TIPS	Triisopropylsilyle
TLC	<i>voir</i> : CCM
TMB	1,3,5-Triméthoxybenzène
TMP	Tétraméthylpipéridure
TMS	Triméthylsilyle
TOF	<i>Turnover frequency</i> : fréquence de renouvellement (cycle catalytique)
TON	<i>Turnover number</i> : nombre de cycles catalytiques (par unité de catalyseur)
Tr	Triphénylméthyle
TRIP	Monophosphate cyclique de 3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphényl)-1,1'-bi-2-naphthol
Ts	<i>Para</i> -toluènesulfonyle
UV	Ultraviolet
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

Introduction Générale

La catalyse organométallique est l'un des outils les plus puissants de la synthèse chimique. L'emploi de métaux de transition permet de réaliser des transformations souvent très sélectives et spécifiques au substrat ainsi qu'au catalyseur employé.

Dans ce contexte, l'activation électrophile de fonctions carbonées insaturées a fait l'objet de nombreux développements depuis les années 2000. Ces études ont mis en exergue la réactivité unique des complexes d'or, catalyseurs très efficaces pour l'activation d'alcyne ou d'allène, et ainsi souvent désignés comme étant des espèces *carbophiles* (ou acides π). Cependant, l'affinité de ces complexes pour d'autres fonctions polaires (par exemple oxygénées ou azotées) en tant qu'acides σ est également connue, mais ce paramètre est rarement discuté.

Ce manuscrit présente les résultats obtenus durant cette thèse visant à tirer profit de la dualité des complexes d'or comme acides π et σ , dans le cadre du développement de nouvelles réactions en cascade. Dans cette optique, la réactivité d'azacycles tendus substitués par une fonction acétylénique a constitué le fil conducteur de nos études, à l'interface entre catalyse à l'or et synthèse hétérocyclique.

Le **chapitre 1** présente une étude bibliographique générale concernant la catalyse homogène à l'or. Celle-ci a pour but de définir les facteurs conférant aux complexes d'or leur réactivité unique, et de rationaliser en détail l'influence du système catalytique employé sur l'issue des réactions. Une revue globale des principales réactions catalysées à l'or y est ensuite proposée, suivie d'une discussion concernant l'utilisation d'hétérocycles tendus dans des cascades réactionnelles.

Les différentes études entreprises sont ensuite exposées. La cycloisomérisation d'alcynyl-aziridines γ -arylées en azaspiranes est détaillée dans le **chapitre 2**. Cette séquence est basée sur deux activations successives par l'or d'un motif alcynyl-aziridine puis d'un allène formé *in situ*, lequel peut également être isolé par catalyse à l'argent. En dehors de l'intérêt synthétique évident de la formation rapide de produits spirocycliques, les résultats obtenus démontrent la possibilité de générer des allènes fonctionnalisés à partir de précurseurs hétérocycliques α -acétyléniques.

Le **chapitre 3** présente ensuite un nouveau réarrangement d'alcynyl-azétidines *N*-arylées en dérivés pyrrolo(1*H*)-indoliques. Cette réaction repose sur une hypothèse impliquant la formation d'un

amino-allène endocyclique suivie de sa cyclisation transannulaire, toutes deux catalysées à l'or. L'efficacité et la généralité de cette transformation permettent d'anticiper son utilisation pour la synthèse de composés bioactifs complexes. L'accès à certains des précurseurs requis est possible par le biais d'une séquence développée à cette occasion, laquelle est également applicable à la préparation d'autres dérivés *N*-aryl azétidiniques.

Quelques études préliminaires visant à employer des β -lactames acétyléniques comme précurseurs d'amides cycliques supérieurs sont ensuite détaillées dans le **chapitre 4**. Ces espèces semblent présenter une réactivité distincte de celle de leurs homologues aziridiniques ou azétidiniques. Les différents processus de réarrangement observés ouvrent des perspectives pour une utilisation alternative des β -lactames comme synthons, particulièrement dans la série *N*-sulfonylée. En lien étroit avec ces études, les premiers travaux visant à améliorer la disponibilité de *N*-sulfonyl azétidines pour leur utilisation en catalyse à l'or sont présentés à la fin de ce chapitre.

Enfin, une nouvelle méthode de déprotection d'éthers de *p*-méthoxybenzyle est dévoilée dans le chapitre **5**. Cette réaction catalysée à l'argent (I) est très facile à mettre en œuvre, et pourrait se montrer complémentaire des procédures de déprotection courantes qui emploient des conditions oxydantes ou des acides de Lewis fortement oxophiles.

Chapitre 1 :
La catalyse homogène à l'or : étude bibliographique

La catalyse homogène à l'or est un domaine de recherche très dynamique depuis quelques années, avec de nombreuses méthodologies mises en place et quelques applications en synthèse totale. Pour essayer de rendre compte de l'intérêt de l'or et de son apport, nous avons choisi de détailler quatre aspects. Dans un premier temps, les propriétés générales de l'élément or seront exposées. La seconde partie de cette introduction traitera de la réactivité singulière des complexes cationiques d'or, afin d'expliquer leur capacité à effectuer des transformations sélectives au travers de processus « inhabituels » en catalyse organométallique. Le potentiel synthétique offert par la catalyse à l'or sera ensuite détaillé, à travers la discussion d'un panel de réactions sélectionnées. Enfin, quelques stratégies générales pour l'induction de cascades réactionnelles permettant l'accès à des structures complexes seront présentées, avant de définir les objectifs poursuivis dans ce contexte.

1 Introduction

1.1 L'or dans l'Histoire : un élément particulier

De tous les éléments connus, l'or est sans conteste celui auquel les hommes accordent la plus grande valeur. Dans l'histoire de l'Humanité, ce serait le deuxième métal après le cuivre à avoir été exploité en tant que matériau. L'or a surtout été et est toujours très prisé de par sa brillance, sa ductilité, son aspect inaltérable et plus symboliquement sa rareté. Il a ainsi joué un rôle majeur dans l'histoire des civilisations : il y a 6000 ans les Egyptiens usaient de sa splendeur pour confectionner des objets d'art, y associant souvent une valeur spirituelle. L'expansion de l'empire romain va de pair avec la conquête des zones minières, dont le contrôle conférait une grande puissance stratégique. Plusieurs époques de crises sont liées à l'épuisement de ressources, provoquant de nouvelles guerres pour l'appropriation du précieux métal.

Souvent utilisé de pair avec l'argent pour la frappe monétaire, l'or a gardé un caractère exclusif pour l'achat de biens importants. A travers les âges, il a souvent fait l'objet de « valeur-refuge », digne de confiance. L'or a ainsi été longtemps l'étalon des échanges monétaires. Après la seconde guerre mondiale, les accords monétaires de Bretton Woods ont fixé la parité de l'or et du dollar dans les échanges internationaux. En 1971, la décision des Etats-Unis d'Amérique de déconnecter la valeur du dollar de celle de l'or a ouvert une ère n'associant plus la monnaie à une espèce « physique ». Les années 1980-1990 ont ainsi vu l'éclosion des marchés financiers, diminuant l'intérêt de l'or comme source de placement. Cependant, les crises et scandales récents comme l'affaire Madoff ont remis l'or au premier plan comme actif « sûr », la notion de confiance toujours associée à cet élément particulier ayant logiquement suscité un regain d'intérêt des investisseurs et entraîné son surenchérissement.

Aujourd'hui, la majeure partie de la demande annuelle en or (3600 tonnes au total) provient de la bijouterie (à hauteur de 60 %).¹ L'investissement représente environ 25 % de la demande, et les applications industrielles 12 %. Pour ce dernier aspect, les propriétés physico-chimiques uniques (conductivité électrique, résistance mécanique, isolation thermique) de l'or rendent celui-ci incontournable en électronique et dans certaines nanotechnologies. Réputé biocompatible, son utilité dans la fabrication de prothèses dentaires n'est plus à présenter. Il est même utilisé comme additif alimentaire (E175), certains organo-ors sont utilisés comme médicaments,² et l'isotope ¹⁹⁸Au est utilisé en médecine nucléaire.³ Enfin, de nouvelles techniques d'imagerie médicale emploient également des nanoparticules d'or. Il est toutefois suspecté que la taille et la géométrie de ces dernières soient

¹ Sources : World Gold Council ; Gold Field Mineral Services Ltd. (GFMS).

² Shaw, C. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589. (b) *Metal Ions in Biological Systems: Volume 41: Metal Ions and Their Complexes in Medication*; Sigel, A.; Sigel, D., Eds; CRC Press, 2004.

³ Hainfeld, J. F.; Dilmanian, F. A.; Slatkin, D. N.; Smilowitz, H. M. *J. Pharm. Pharmacol.* **2008**, *60*, 977.

directement corrélées à leur toxicité in vivo. Ce sujet fait l'objet d'intenses recherches étant donné les nombreuses perspectives concernant l'utilisation de l'or en médecine.⁴

1.2 L'or, un élément coûteux... utilisable en catalyse ?

La notion de valeur associée à l'or a longtemps été un frein à son emploi en chimie de synthèse. Bien que de nombreuses études théoriques et structurales concernant les complexes d'or aient été réalisées avant les années 2000,⁵ leurs applications se sont montrées extrêmement rares en comparaison avec d'autres éléments de transition comme le palladium, le platine, le ruthénium ou le rhodium qui sont au cœur de processus industriels depuis longtemps. Pourtant, certains de ces métaux sont tout aussi coûteux et encore moins abondants (Schéma 1).⁶

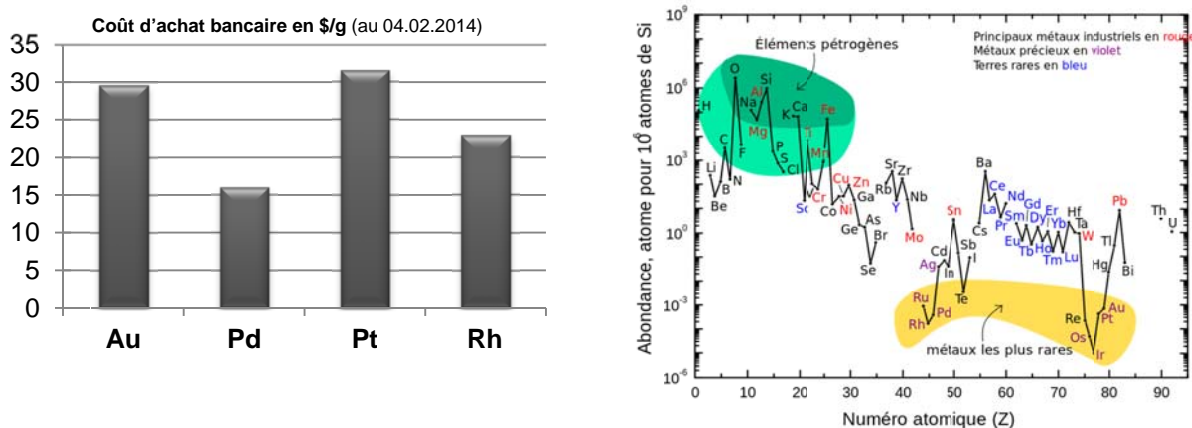


Schéma 1 : coût des métaux précieux et abondance naturelle des éléments.

La raison majeure pour laquelle l'or a été laissé pour compte en tant que réactif est donc plutôt liée à sa réputation d'élément inerte. Sous forme métallique, cet élément résiste en effet à la corrosion par tous les acides et bases connues, à l'exception de l'eau régale (mélange d'acides nitrique et chlorhydrique au contact duquel il est oxydé en acide chloroaurique). Ce n'est qu'à partir des années 1970 que l'utilisation de l'or en catalyse hétérogène a émergé, l'acide chloroaurique adsorbé sur charbon remplaçant avantageusement les sels de mercure pour promouvoir l'hydrochloration de l'acétylène dans un procédé plus efficace et écoresponsable.⁷ Ce résultat précurseur a conduit à d'autres applications : des nanoparticules d'or de taille contrôlée (2-5 nm) adsorbées sur Fe₂O₃ montrent une activité élevée pour l'oxydation du monoxyde de carbone.⁸ Ces deux procédés (Schéma 2) sont encore

⁴ (a) Mironava, T.; Hadjiargyrou, M.; Simon, M.; Jurukovski, V.; Rafailovich, M. H. *Nanotoxicol.* **2010**, *4*, 120.

(b) Zhang, X.-D.; Wu, D.; Shen, X.; Liu, P.-X.; Yang, N.; Zhao, B.; Zhang, H.; Sun, Y.-M.; Zhang, L.-A.; Fan, F.-Y. *Int. J. Nanomedicine* **2011**, 2071.

⁵ Patai, S.; Rappoport, Z., Eds; *The chemistry of organic derivatives of gold and silver*; Wiley: New York, 1999.

⁶ Sources : (a) <http://www.métaux-précieux.fr>. (b) U.S. Geological Survey Fact Sheet 087-02.

⁷ Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, *96*, 292.

⁸ Thompson, D. *Gold Bull.* **1999**, *32*, 12.

inégalés en matière de performances, et la catalyse hétérogène à l'or fait toujours l'objet de nombreux développements, principalement pour des processus redox.

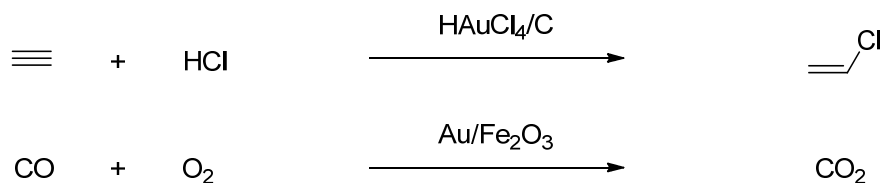


Schéma 2 : procédés catalytiques utilisant de l'or supporté.

L'emploi de l'or en conditions homogènes a connu un essor encore bien plus récent. Si Kharasch⁹ a décrit la chloration (stoechiométrique) du benzène par le chlorure d'or (III) dès 1931, il a fallu attendre la fin du XX^{ème} siècle pour voir apparaître de nouveaux développements synthétiques, les plus notables étant la condensation aldolique d'Hayashi-Ito¹⁰ (premier exemple de catalyse à l'or (I)) et l'addition de nucléophiles sur des dérivés acétyléniques en présence d'or (III) décrite par Utimoto.¹¹

Ce dernier type de réaction a été optimisé par Teles *et coll.* en 1998.¹² Les auteurs ont employé un système catalytique inédit en générant un complexe d'or (I) cationique par protolyse (Schéma 3). Les résultats exceptionnels offerts par cette innovation (charge catalytique de 10⁻⁵ mol %, TON = 10⁵, TOF = 5400 h⁻¹ à l'échelle du kilogramme) ont imposé l'hydratation des alcynes comme une alternative viable au procédé Wacker pour la préparation de méthylcétones, et constitué une avancée majeure dans le domaine de la catalyse homogène à l'or. Peu après, les travaux pionniers de Hashmi, Toste, Fürstner, Echavarren, Gagosz *et coll.* ont contribué à révéler le potentiel inattendu de l'or en catalyse homogène pour la formation de structures complexes, marquant le début de la « ruée vers l'or » en chimie organique.

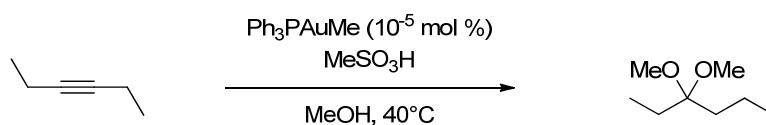


Schéma 3 : alcoxylation de l'hex-3-yne catalysée par un complexe d'or (I) cationique.

Contrairement aux idées reçues, l'or s'est donc affirmé comme étant un excellent candidat pour une utilisation en catalyse. Certains principes de la chimie verte¹³ invoquent la limitation des déchets toxiques, l'emploi de ressources renouvelables, l'utilisation de quantités catalytiques de réactifs et la diminution des besoins énergétiques pour mettre en œuvre une réaction chimique. Bien

⁹ Kharasch, M. S.; Isbell, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053.

¹⁰ Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

¹¹ (a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729. (b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 975.

¹² Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

¹³ (a) Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505

que relativement onéreux, l'or est un métal facilement recyclable (près de 30 % de la production annuelle), globalement peu ou pas toxique, et est capable de catalyser des réactions à température ambiante. Celles-ci sont généralement très simples à mettre en œuvre, souvent sans l'exclusion rigoureuse d'eau ou d'oxygène, et permettent la transformation de substrats simples en une large diversité de produits complexes.¹⁴ Toutes ces caractéristiques sont en adéquation avec les principes environnementaux évoqués.

1.3 Les propriétés de l'or : une conséquence des effets relativistes

L'élément ⁷⁹Au, de structure [Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s¹, présente des propriétés singulières. C'est en effet le métal de transition le plus électronégatif ($\chi = 2,54$ sur l'échelle de Pauling), bien plus que le cuivre ou l'argent (respectivement $\chi = 1,90$ et $1,93$) qui sont eux aussi des métaux du groupe XI. Par ailleurs, ses éléments voisins (Pt, Hg) présentent eux aussi une électronégativité élevée (2,28 et 2,00). Pour être rationalisées, ces observations impliquent la prise en compte des effets relativistes^{15,16} : si l'équation de Schrödinger prédit correctement les niveaux d'énergie des orbitales atomiques de l'atome d'hydrogène, une autre approche est nécessaire dans le cas des éléments lourds. En effet, une conséquence de la théorie de la relativité est que la masse d'une particule augmente exponentiellement selon que sa vitesse v approche celle de la lumière c (Eq 1). La notion d'effet relativiste désigne chaque cas dans lequel v est non négligeable par rapport à c . Les éléments lourds sont les plus affectés.

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

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

Pour un atome donné, la vitesse moyenne des électrons 1s est égale à Z (numéro atomique). On dispose donc d'une valeur approchée de v/c pour chaque élément ; par exemple dans le cas de l'or ($Z = 79$) et avec $c = 137$ u.a. on a $v/c = 79/137 \approx 0,58$ et donc une vitesse des électrons 1s de l'or avoisinant $0,58c$. En l'absence de correction relativiste, v/c tend vers 0 et nous avons donc $m \approx m_0$. Avec $v/c \approx 0,58$, un gain de masse important est observé. Ce phénomène va avoir plusieurs conséquences.¹⁷ Le rayon de Bohr d'une orbitale est inversement proportionnel à la masse des électrons dans cette orbite. En conséquence, le gain de masse dû aux effets relativistes implique la diminution du rayon des orbitales atomiques (Eq 2).

¹⁴ Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chemtracts Org. Chem.* **2005**, *18*, 14.

¹⁵ (a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395. (b) Pykkö, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412.

¹⁶ Pour une discussion générale corrélée à des résultats expérimentaux dans le cas des métaux de transition, voir : Schwarz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4424.

¹⁷ Pour des explications plus fondamentales sur l'effet de la relativité sur les éléments, voir : (a) Pykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276. (b) Pykkö, P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 594.

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

r_b : rayon de Bohr, ϵ_0 : permittivité du vide, m_e = masse d'un électron, e = charge élémentaire

Ce gain de masse entraîne une contraction et une stabilisation énergétique de ces orbitales. Dans le cas de l'or, Pyykkö a mis en évidence la forte contraction des orbitales les plus externes 6s et 6p, ce qui permet d'expliquer la forte énergie requise pour ioniser l'or métallique.^{15b} L'orbitale 6s, très affectée par la contraction relativiste, est également l'orbitale vacante la plus basse (LUMO) dans les cas de l'or (I) et (III) : l'abaissement de son énergie donne aux sels d'or leur fort caractère d'acide de Lewis. La structure électronique de l'or explique donc pourquoi cet élément est le plus affecté (Schéma 4). La prise en compte des effets relativistes est indispensable pour expliquer l'acidité de Lewis prononcée des complexes d'or, leur contribution étant beaucoup plus importante que celle de « l'effet lanthanide » par exemple (gain de charge nucléaire des électrons *s* périphériques dû au remplissage des couches externes *d* et *f*).¹⁸

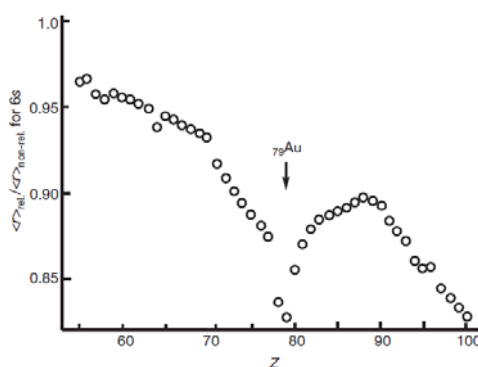


Schéma 4 : contraction relativiste (rapport $\langle r \rangle_{rel} / \langle r \rangle_{non-rel}$) de l'orbitale 6s en fonction de Z.¹⁷
 $\langle r \rangle_{rel}$: rayon corrigé, $\langle r \rangle_{non-rel}$: rayon calculé sans correction relativiste

La seconde conséquence des effets relativistes est indirecte : la contraction des orbitales *s* et *p* « masque » partiellement la charge du noyau, induisant l'expansion des orbitales *d* et *f* et leur déstabilisation.¹⁵ L'orbitale 5*d* étant la plus haute occupée (HOMO), la délocalisation des électrons entre le métal et une entité électropositive devient envisageable.

La troisième conséquence concerne l'interaction spin-orbite, qui peut induire des levées de dégénérescence des orbitales *d* de l'ordre de quelques eV pour les éléments les plus lourds.⁵

D'autres propriétés de l'or sont dues aux effets relativistes, comme sa couleur jaune. La proximité des orbitales 6s et 5*d* sur le plan énergétique rend facile la transition de l'état fondamental au niveau de Fermi ($5d^{10} 6s^1 \rightarrow 5d^9 6s^2$), dont l'énergie (2,3 eV) correspond à l'absorption de la

¹⁸ Bagus, P. S.; Lee, Y. S.; Pitzer, K. S. *Chem. Phys. Lett.* **1975**, *33*, 408.

lumière bleue, complémentaire du jaune. Dans le cas de l'argent, cet écart est plus important (3,5 eV) et la transition est observée sous irradiation UV (Schéma 5).

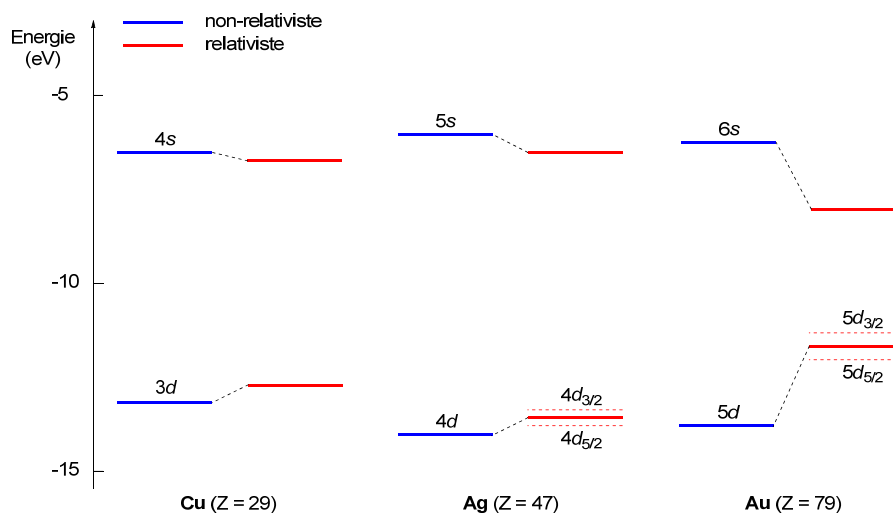


Schéma 5 : Influence des effets relativistes sur le niveau énergétique des orbitales s et d des atomes du groupe XI.¹⁹

Enfin, il existe des liaisons dites aurophiles. Schmidbaur a introduit ce terme en 1988 suite à l'accumulation de nombreuses structures radiocristallographiques où l'on a observé une proximité surprenante des ions Au^+ . Ce sont des interactions non covalentes entre deux ou plusieurs cations aureux, dont la force est comparable à celle d'une liaison hydrogène (Schéma 6).²⁰ Etant données la nature d'acide de Lewis de l'or (I) ainsi que l'absence de lacune dans les couches 4f et 5d, cette affinité semble contre-intuitive et on pourrait raisonnablement prévoir une répulsion entre ces espèces. A travers une étude intensive de différents clusters par des calculs DFT, il a été conclu que les orbitales atomiques 5d de l'or contribuaient largement à la formation de la liaison Au-Au.²¹ Ceci est uniquement rendu possible par une hybridation 6s/5d dans les orbitales moléculaires de symétrie a_{1g} , encore une fois permise par leur proximité énergétique due aux effets relativistes.

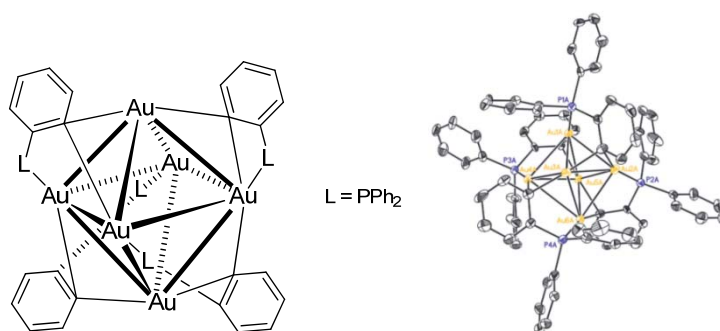


Schéma 6 : exemple de cluster d'or (I) stabilisé par des interactions aurophiles.²²

¹⁹ Vallet, V. *Act. Chim.* **2003**, 260, 3.

²⁰ Scherbaum, F.; Grohmann, A.; Huber, B.; Krüger, C.; Schmidbaur, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1544.

²¹ Goerling, A.; Roesch, N.; Ellis, D. E.; Schmidbaur, H. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 3986.

²² Smirnova, E. S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9023.

2 Réactivité de l'or en catalyse homogène

2.1 Concept d'activation carbophile et nature de l'interaction π

Les propriétés singulières des complexes d'or (I) et (III) leur confèrent un caractère marqué d'acide de Lewis. Les composés du platine (II) ou du mercure (II) possèdent aussi une affinité similaire pour les insaturations carbonées²³ : on qualifie souvent ces métaux de carbophiles. Une très large majorité des réactions développées en catalyse homogène à l'or fait appel à un processus d'initiation commun, à savoir la coordination du centre métallique (M) avec un substrat (S) possédant une ou plusieurs insaturations carbonées. L'interaction π qui en résulte prive le substrat d'une partie de sa densité électronique, le rendant apte à subir l'addition d'un nucléophile pour former un organo-or de stéréochimie *anti* (Schéma 7). Cet intermédiaire peut subir différentes transformations selon le type de nucléophile mis en jeu.²⁴

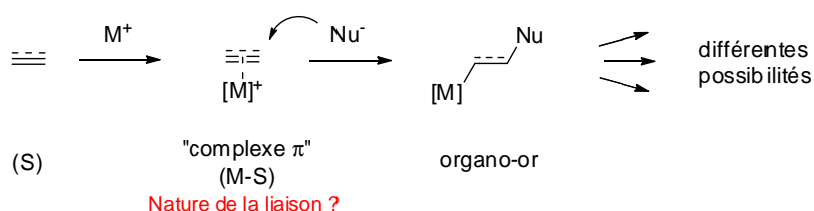


Schéma 7 : étape initiale d'activation d'un système π .

Les alcynes, les allènes, les diènes et les alcènes sont tous des groupements fonctionnels activables en catalyse à l'or, par ordre décroissant de réactivité. Afin de comprendre cette sélectivité, développer de nouvelles réactions de façon rationnelle et mettre au point des catalyseurs performants, il est nécessaire de comprendre précisément la nature de cette activation métal-substrat.

Deux modèles sont généralement acceptés en chimie organométallique lorsque l'on considère la nature de cette « interaction π ». Le premier est le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson (DCD). Cette théorie datant des années 1950 a été rapidement approuvée par la communauté scientifique ; elle définit la liaison M-S comme une interaction donneur-accepteur entre deux entités. Selon ce modèle, une liaison σ est formée par le recouvrement du système π du substrat avec une orbitale du métal de symétrie appropriée ; il en résulte une interaction π à travers la rétrodonation d'une orbitale d vers l'orbitale π^* du substrat.²⁵

²³ Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 614.

²⁴ Pour une revue de référence sur la réactivité de l'or en catalyse homogène et ses applications (avant 2007) voir : Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

²⁵ (a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, 71. (b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939. Pour une comparaison du modèle avec des résultats de calculs quantiques concernant les métaux de transition, voir : (c) Frenking, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 9.

Un autre modèle couramment utilisé en chimie des métaux de transition définit la liaison M-S comme un métallacycle, dans lequel deux électrons sont partagés dans deux liaisons σ entre le métal et les deux carbones. Ce mode de liaison est lui défini comme une liaison covalente. Cette distinction avec le modèle DCD est généralement utile pour l'étude des éléments de transition : par exemple, le modèle DCD corrobore souvent les propriétés structurales des complexes de palladium,²⁶ alors que l'autre est plus approprié dans le cas de métaux à haut degré d'oxydation.²⁷ Il est toutefois raisonnable de considérer ces deux modèles comme les extrêmes d'une description réaliste.²⁸

Intéressons-nous maintenant aux complexes des cations Au^+ et Ag^+ avec l'acétylène. Des calculs théoriques avancés suggèrent que les forces électrostatiques contribuent majoritairement à l'énergie de liaison (ce qui est prévisible dans le cas d'espèces chargées simulées). Les mêmes calculs mettent cependant en évidence la forte contribution des interactions orbitales (42,2 % calculés pour Au^+ , 40,6 % pour Ag^+) généralement sous-estimée.²⁹ En accord avec le modèle DCD, ces études définissent quatre composantes contribuant à la liaison (Schéma 8).

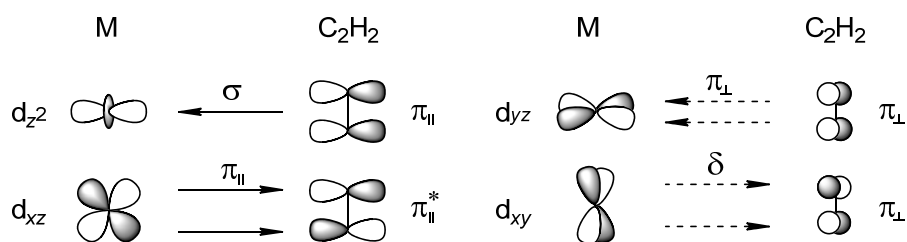


Schéma 8 : représentation qualitative des contributions orbitales dans la liaison métal-acétylène selon le modèle DCD.²⁴

Les orbitales π et π^* coplanaires à la liaison M-S sont impliquées dans la donation σ (S \rightarrow M) et dans la rétrodonation π (M \rightarrow S). Les orbitales π orthogonales peuvent également être engagées dans une donation π (S \rightarrow M) ainsi que dans une interaction plus faible de symétrie δ (M \rightarrow S). D'un point de vue quantitatif, la contribution la plus large calculée est celle de la donation σ (Au^+ : 64,6 %, Ag^+ : 68,4 %) devant la rétrodonation $\pi_{||}$ (27,1 % et 21,8 %). L'interaction π_{\perp} est faible (7,0 % et 9,0 %), et celle de symétrie δ est presque négligeable dans le cas de l'or (1,4 % et 3,7 %).

Des calculs analogues avec $\text{M} = \text{Cu}^+$ montrent une contribution de la rétrodonation $\pi_{||}$ plus importante (33,4 %). Le modèle DCD étant généralement accepté pour considérer la coordination du cuivre (I) aux systèmes π , l'implication plus faible de la rétrodonation dans le cas de l'or (I) a amené Toste *et coll.* à supposer que ce modèle n'était pas systématiquement approprié, et que la délocalisation limitée des électrons $5d$ vers l'orbitale π^* de l'alcyne était justement responsable de

²⁶ Dedieu, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543.

²⁷ Frenking, G.; Fröhlich, N. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717.

²⁸ Greaves, E. O.; Lock, C. J. L.; Maitlis, P. M. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3879.

²⁹ Nechaev, M. S.; Rayón, V. M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134.

l'électrophilie prononcée de l'espèce formée.^{15a,30} Consécutivement, les groupes de Toste et Fürstner ont tenté d'étudier plus précisément le mode de coordination de complexes d'or (I) cationiques coordinés à un alcyne. Ces études sont particulièrement intéressantes car contrairement aux calculs théoriques, elles concernent des complexes à 14 électrons typiquement utilisés en catalyse (phosphine-Au⁺, AuCl et NHC-Au⁺).³¹

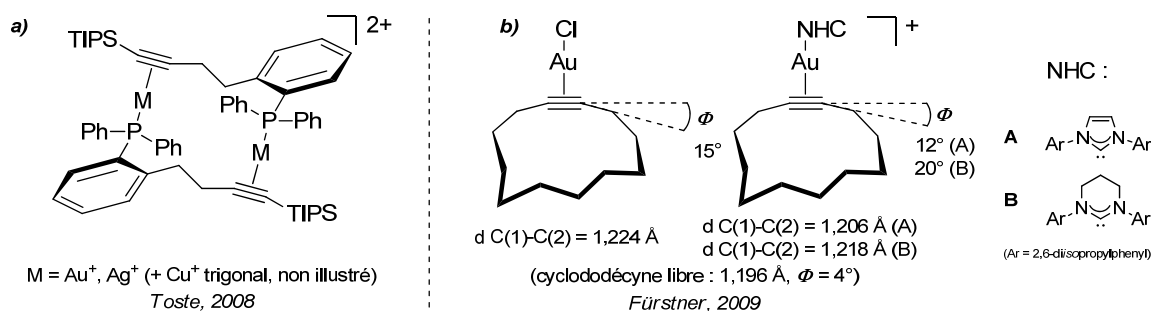


Schéma 9 : complexes d'or (I)-alcynes synthétisés par Toste et Fürstner (contre-ions non représentés).

La présence d'un groupement triisopropylsilyle sur l'alcyne rend très stable le complexe phosphine-or (I) (dimérique) synthétisé par Toste *et coll.* (Schéma 9, a). L'analyse de sa structure radiocristallographique et de celles des complexes d'argent (I) et de cuivre (I) analogues fournit plusieurs informations : premièrement, aucun contre-ion ne se trouve à proximité du centre métallique. Dans les cas de Au et Ag, le métal est dicoordonné et « décalé » significativement d'un côté de l'alcyne, tandis que le complexe Cu-alcyne - tricoordonné avec une molécule d'acétonitrile, non représenté - est quasiment symétrique (mais peut-être à cause de contraintes géométriques). Il est généralement accepté que cette tendance à la migration $\eta^2 \rightarrow \eta^1$ renforce l'électrophilie du substrat coordonné.³² La représentation de cette coordination « η^2 -décalée » (Schéma 10, b) est souvent utilisée pour expliciter le processus d'activation électrophile.

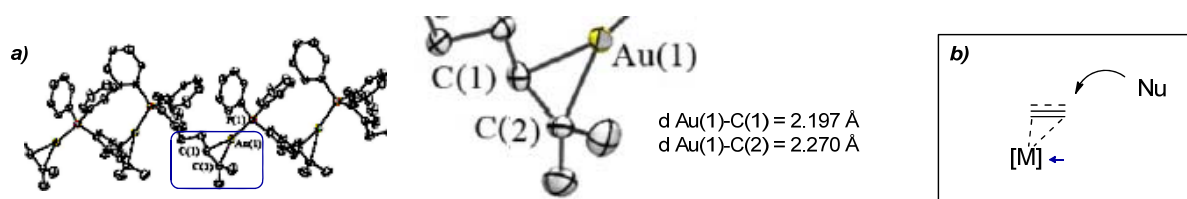


Schéma 10 : zoom sur la structure radiocristallographique du complexe d'or (I)-alcyne de Toste (a) et représentation « η^2 -décalée » de l'activation électrophile des systèmes π par les complexes d'or (b).

³⁰ Des calculs ont précédemment suggéré un caractère de métallacyclopropane pour l'espèce Au⁺-C₂H₂. Voir : Hertwig, R. H.; Koch, W.; Schroder, D.; Schwarz, H.; Hrusak, J.; Schwerdtfeger, P. *J. Phys. Chem. A* **1996**, *100*, 12253.

³¹ (a) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Proc. Nat. Acad. Soc. U.S.A.* **2008**, *105*, 2779. (b) Flügge, S.; Anoop, A.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558. Pour une revue concernant les complexes Au- π cationiques, voir : (c) Brooner, R. E. M.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11714.

³² Eisenstein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4308.

Par ailleurs, la liaison C-C subit une élongation significative (détectable par spectrométrie IR). D'après une analyse DFT (NBO : ordre naturel de liaison³³), les interactions σ (S→M) et π (M→S) atteignent toutes les deux un maximum (en terme de valeur et de différence) dans le cas du complexe d'or (56.6 et 13.3 kcal/mol respectivement). En accord avec les hypothèses précédentes, Toste a conclu que la contribution mineure de la rétrodonation était responsable de l'acidité de Lewis supérieure du complexe d'or (I).

Indépendamment, Fürstner *et coll.* ont réussi à isoler des complexes d'or (I)-cyclo dodécyne à basse température (Schéma 9, b). Leur analyse radiocristallographique montre cette fois une coordination de l'alcyne quasi symétrique (toujours η^2) dans le cas de AuCl. Des calculs DFT (NBO) corroborent les conclusions de Toste : la contribution σ (S→M) est trois à quatre fois plus élevée que la rétrodonation π (M→S). La contribution de la rétrodonation calculée dans le cas des deux ligands carbènes **A** et **B** est nettement inférieure à celle calculée par Toste *et coll.* dans le cas du complexe phosphine-or (I). Ces observations sont importantes car elles illustrent l'influence que peut avoir le ligand sur le mode de coordination du complexe Au-alcyne.

Plus récemment, Tarantelli *et coll.*³⁴ ont suggéré que la quantification des contributions orbitales selon le modèle DCD ne pouvait être effectuée rigoureusement par une seule analyse NBO. Ce groupe a donc étudié la nature de la liaison M-S en simulant les déplacements de charges au sein des complexes de type M-Cl et M(NHC)⁺ (M = Au, Ag, Cu). Les conclusions tirées de cette étude divergent en partie de celles de Toste : selon les auteurs, quel que soit le métal impliqué, la rétrodonation π (M→S) serait une composante majeure de l'interaction métal-acétylène, variant sensiblement selon le ligand. Elle limiterait partiellement l'électrophilie de l'alcyne coordiné par un gain de densité électronique au niveau du site d'approche du nucléophile. La donation σ , elle, serait généralement stable en termes d'énergie, faisant de la rétrodonation π le seul facteur variable influençant l'électrophilie de l'alcyne coordiné. Enfin, cette même composante serait extrêmement sensible à des facteurs géométriques comme la pyramidalisation du substrat et la distance Au-alcyne.

En résumé, selon Tarantelli *et coll.* le modèle DCD serait le seul adéquat pour décrire le mode de coordination de l'or (I) aux alcynes.³⁵ Si pour le moment aucune autre étude n'est venue appuyer ces arguments, les divergences dans les hypothèses émises sont bien représentatives de la complexité des interactions mises en jeu, largement influencées par la relativité.

³³ Weinhold, F.; Landis, C. R. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2001**, 2, 91.

³⁴ Salvi, N.; Belpassi, L.; Tarantelli, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7231.

³⁵ La coordination de l'or (I) aux autres systèmes π ne sera pas abordée en détail dans ce manuscrit. Pour des explications théoriques sur l'activation des allènes par les complexes d'or et la réactivité des espèces formées, voir : (a) Malacria, M.; Fensterbank, L.; Gandon, V. dans *Computational Mechanisms of Au and Pt Catalyzed Reactions*; Soriano, E.; Marco-Contelles, J., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2011**; Vol. 302, pp. 157-182. Pour des revues complémentaires, voir : (b) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Organomet.* **2010**, 29, 2. (c) Brooner, R. E. M.; Brown, T. J.; Widenhofer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8276.

Quoi qu'il en soit, il faut rappeler qu'expérimentalement que les alcynes sont plus réactifs en catalyse à l'or que les alcènes. L'énergie d'interaction calculée pour une espèce Au^+ -éthylène (-79,1 kcal/mol) est pourtant supérieure à celle de l'analogue Au^+ -acétylène (-70,8 kcal/mol). Une explication, cette fois universellement acceptée, est que cette discrimination de réactivité a une origine cinétique : la LUMO des alcynes est intrinsèquement plus basse que celle des alcènes. Par extension, une espèce Au^+ -alcyne sera plus apte à subir une réaction d'addition nucléophile que son analogue Au^+ -alcène.³⁶

2.2 Carbène ou cation ? Un débat à long terme

Nous connaissons maintenant plus précisément les facteurs responsables de l'électrophilie des complexes $\text{Au}-\pi$. Un autre aspect singulier de leur réactivité concerne leur capacité à stabiliser des intermédiaires chargés par rétrodonation. En effet, l'activation électrophile d'un système π n'est souvent que la première étape d'une succession de réactions élémentaires, dont la nature dépend du nucléophile impliqué, des conditions réactionnelles et du catalyseur employé.

Dans le cas typique des alcynes, deux évolutions sont possibles (Schéma 11). Très fréquemment, l'addition d'un nucléophile protique (alcool, amine...) est rapidement suivie par la proto-démétallation du vinyl-or formé, permettant la libération du produit et la régénération du catalyseur (*voie a*). D'autres électrophiles comme des sources d'équivalents Cl^+ , Br^+ ou I^+ réagissent également. Ces réactions de démétallation sont conceptuellement assez simples à comprendre, et leur cinétique est (indirectement) contrôlée par la force de la liaison métal-carbone, elle-même dépendante des propriétés intrinsèques du complexe utilisé.³⁷

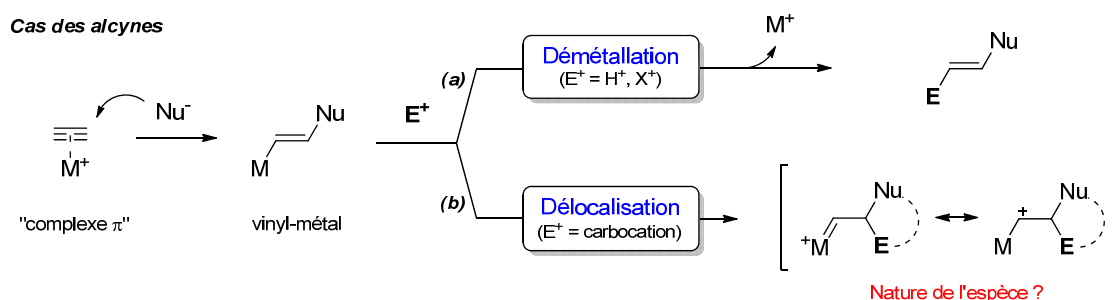


Schéma 11 : piégeage électrophile d'une espèce vinyl-métal et divergence de réactivité possible.

Lorsque l'addition nucléophile initiale ne génère pas de protons (par exemple avec $\text{Nu} =$ alcène) une autre voie mécanistique (*b*) est envisageable. La rétrodonation des électrons *d* vers une orbitale *p* inoccupée permet la stabilisation de la charge développée sur le substrat. Cet intermédiaire -

³⁶ García-Mota, M.; Cabello, N.; Maseras, F.; Echavarren, A. M.; Pérez-Ramírez, J.; Lopez, N. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1624.

³⁷ Se référer à la partie 2.3.3 de ce chapitre (page 38) pour des explications sur les processus de démétallation.

généralement décrit comme une espèce « carbénoïde » - est alors engagé dans une nouvelle réaction. Ce type de délocalisation est impliqué dans la plupart des réactions de carbocyclisation catalysées à l'or ou au platine, et est spécifique de ces métaux.³⁸ Cette réactivité a suscité l'intérêt de nombreux chimistes depuis 2000, et a permis le développement de nombreuses méthodologies synthétiques originales et précédemment inaccessibles. Malgré cela, la description précise de l'intermédiaire impliqué fait toujours l'objet d'un débat intense : métallocarbène ou carbocation stabilisé ? A ce jour, aucun carbène stable parfaitement défini n'a pu être isolé, mais l'or et le platine catalysent des réactions typiques de telles espèces.

Schématiquement, ce type de « carbocation non-classique »³⁹ peut adopter plusieurs formes limites (Schéma 12, **A-D**) présentant des réactivités différentes.⁴⁰ Si on peut prévoir pour le cation cyclobutyle (**B**) une réactivité de cation « classique » (S_N1, élimination, réarrangement de type Wagner-Meerwein...) la forme **D** illustre la capacité des carbènes métalliques à induire des réactions de cyclopropanation caractéristiques. Toutefois, ce type de réaction est également concevable en considérant l'espèce cationique (**C**).

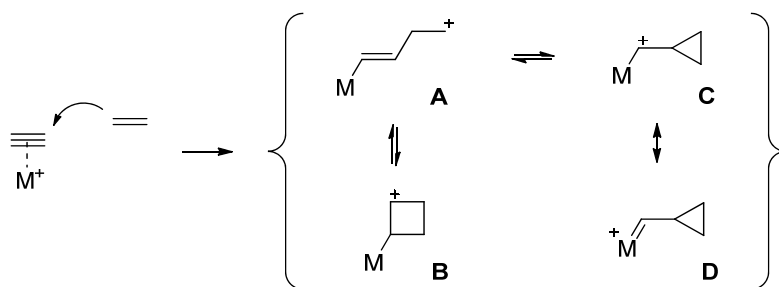


Schéma 12 : formes de résonance d'un carbocation « non-classique » généré par l'addition d'un alcène sur un alcyne activé.

Les premiers calculs théoriques effectués par Goddard⁴¹ et Schwarz⁴² ont laissé supposer que dans le cas de l'espèce AuCH₂⁺ la liaison Au-C aurait un caractère multiple, ceci étant la conséquence d'une large contribution des effets relativistes. Pyykkö⁴³ a même prédit l'existence d'une espèce AuC⁺ qui posséderait un caractère de triple liaison, et des études en spectroscopie de masse corroborent cette hypothèse.⁴⁴ Plus de dix ans plus tard, Chen *et coll.*⁴⁵ ont décrit la synthèse en phase gazeuse d'une

³⁸ Par exemple, certaines réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par Pd, Ru, Rh... permettent d'obtenir les mêmes produits à partir des mêmes substrats, mais les mécanismes sont différents (via un métallacycle). Pour une revue générale voir : Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

³⁹ Cette notion de carbocation délocalisé a été évoquée pour la première fois dans le cadre de cycloisomérisations catalysées au Pt(II). Voir : Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305.

⁴⁰ Pour des revues liées à cette section, voir : (a) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2013**, *50*, 16.

(b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754. (c) Echavarren, A. M. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 431.

⁴¹ Irikura, K. K.; Goddard, W. A. III *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8733.

⁴² Heinemann, C.; Hertwig, R. H.; Wesendrup, R.; Koch, W.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 495.

⁴³ Barysz, M.; Pyykkö, P. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 398.

⁴⁴ Aguirre, F.; Husband, J.; Thompson, C. J.; Metz, R. B. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *318*, 466.

⁴⁵ Fedorov, A.; Moret, M.-E.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8880.

espèce désignée comme étant un benzylidène d'or (Schéma 13). Si en présence d'oléfines des produits de métathèse ou de cyclopropanation (considérés typiques des carbènes métalliques) ont été détectés en spectroscopie de masse, les corrélations de Hammett effectuées en variant la substitution du précurseur ont plutôt suggéré la prédominance de la forme cationique.

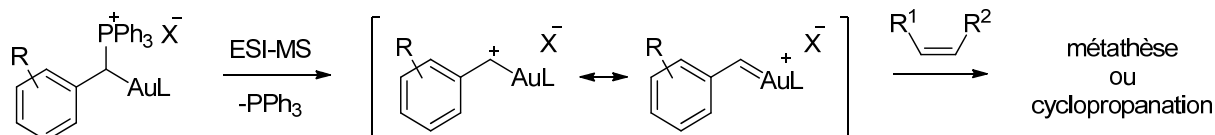


Schéma 13 : synthèse d'un benzylidène d'or en phase gazeuse.

Peu après, Fürstner *et coll.* ont proposé sur la base de résultats expérimentaux (en solution !) que certaines réactions de cyclisation, supposées passer par un carbène, seraient plus raisonnablement décrites en considérant un état de transition impliquant un cation délocalisé, en accord avec le postulat de Stork-Eschenmoser.^{46,47} Peu après, ce groupe a été le premier à évaluer par RMN l'ordre de la liaison Au-C d'une espèce chargée formée par l'ouverture d'un cyclopropène, méthode reconnue pour la génération de carbènes métalliques (Schéma 14, a et b). Selon cette étude, la barrière de rotation C1-C2 de l'espèce formée est très haute, et l'entité observée possède un caractère cationique largement prédominant, y compris en présence de ligands phosphine fortement donneurs censés favoriser la rétrodonation.⁴⁸ Toutefois, la présence de deux atomes d'oxygène fortement donneurs n'est pas forcément innocente dans la stabilisation de cette forme.

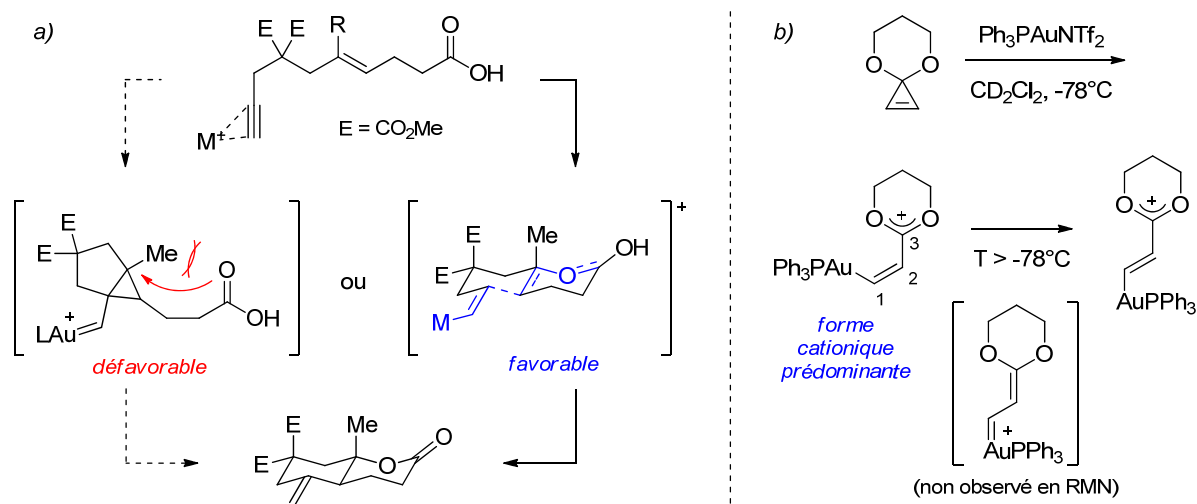


Schéma 14 : résultats expérimentaux et hypothèses du groupe de Fürstner.

⁴⁶ Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030.

⁴⁷ Des mécanismes impliquant un cation délocalisé ont été proposés pour d'autres réactions. Voir par exemple : (a) Faza, O. N.; López, C. S.; Álvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2434. (b) Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892.

⁴⁸ Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510.

Toste *et coll.* ont ensuite effectué des calculs théoriques avancés pour étudier des espèces similaires (Schéma 15).⁴⁹ Ceux-ci ont indiqué que la présence des atomes électrodonneurs « biaisait » le système vers sa forme cationique, mais qu'en leur absence la variation du ligand greffé sur l'or pouvait avoir une influence prépondérante sur la stabilisation du carbène. Expérimentalement, les auteurs n'ont pas observé de réaction de cyclopropanation après l'ouverture du cyclopropène *gem*-dioxycéné, mais en l'absence de cette substitution la réaction a bien eu lieu, particulièrement en présence de ligands NHC (fortement σ -donneurs et faiblement π -accepteurs) supposés stabiliser la forme carbène. La stéréochimie *cis* observée ici est souvent caractéristique de l'implication d'un carbène singulet dans un mécanisme concerté (ce qui n'est toutefois pas une règle générale⁵⁰).

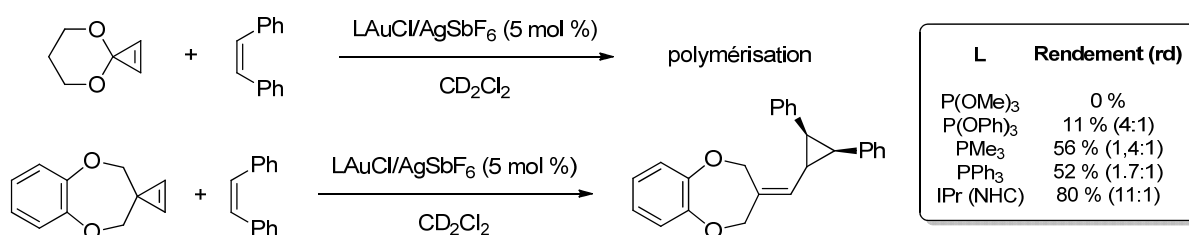


Schéma 15 : influence du ligand sur une réaction de cyclopropanation étudiée par le groupe de Toste.

Alternativement à l'ouverture de cyclopropènes, des méthodes courantes pour la préparation de carbènes d'éléments de transition sont la décomposition de diazo ou la transmétallation à partir des carbènes d'éléments du groupe VI (Cr, Mo, W). Très récemment, le groupe de Fürstner a réussi à synthétiser un carbène d'or en utilisant cette seconde approche (Schéma 16).⁵¹ Cependant, la seule espèce que ces auteurs aient pu préparer par cette méthode est un carbénoïde de type Fischer stabilisé par un groupement méthoxy, pour lequel l'analyse radiocristallographique montre une contribution primordiale (et prévisible) de la forme oxonium. En l'absence d'hétéroatome donneur, un complexe bimétallique stable a été obtenu à la place du carbène attendu.

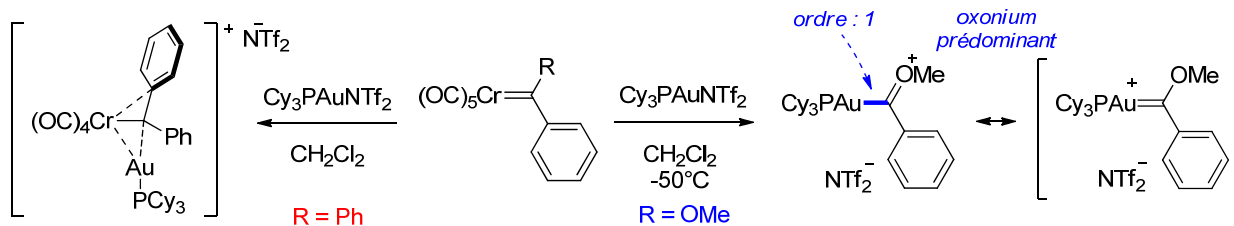


Schéma 16 : synthèse d'un carbénoïde d'or de type Fischer par transmétallation.

Enfin, un dernier résultat expérimental rapporté très récemment par Widenhoefer *et coll.* mérite d'être cité. Les auteurs ont observé par RMN le premier exemple d'auracyclopropane généré au

⁴⁹ Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482.

⁵⁰ Boger, D. L.; Brotherton, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5611.

⁵¹ Seidel, G.; Gabor, B.; Goddard, R.; Heggen, B.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 879.

cours d'une cycloisomérisation d'ényne (Schéma 17).⁵² Cet intermédiaire a pu être identifié par RMN ¹³C par comparaison avec d'autres métallacyclopropanes connus. Une telle structure semble en contradiction avec le caractère σ -donneur dominant des complexes d'or (I) cationique dicoordinés. Bien qu'étonnante, cette observation est en accord avec la stabilisation d'un carbocation cyclobutyle délocalisé (cf forme **B**, Schéma 12).

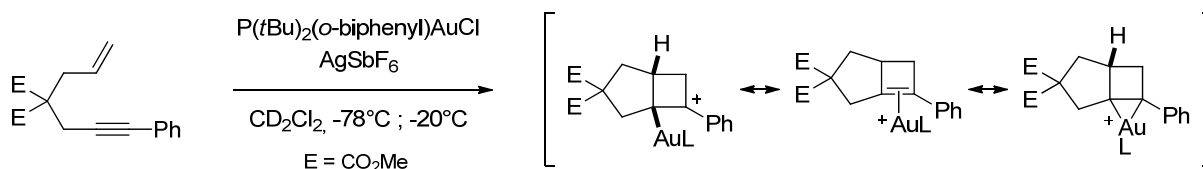


Schéma 17 : observation d'un auracyclopropane comme intermédiaire réactionnel.

En conclusion, différentes études tendent majoritairement à considérer comme intermédiaire réactionnel une forme cationique délocalisée (**A**, **B**, **C** Schéma 12) plutôt qu'un métalcarbène (**D**). Certaines observations, comme la stéréospécificité de la cyclopropanation observée par Toste *et coll.*, n'appuient toutefois pas cette hypothèse. D'après cette dernière étude et conformément au modèle DCD, les interactions dominantes dans ces espèces seraient la rétrodonation π du métal vers l'orbitale p vacante du carbone, la donation π du métal vers le ligand (très variable, faible avec un NHC par exemple), ainsi qu'une hyperconjugaison $\sigma L \rightarrow M \leftarrow S$ (due à la présence d'une seule orbitale $6s$ vacante⁵³) assimilable à un système à 3 centres et 4 électrons (Schéma 18a). Selon ces considérations, la stabilisation de la charge doit être extrêmement dépendante de la substitution (ligand et fragment alkylidène) et serait mieux décrite par un continuum entre un carbocation stabilisé et un carbène singulet.

Topologiquement, la liaison Au-C (dont l'ordre est toujours calculé proche de 1) pourrait être décrite comme une « demie-double » liaison, mais cette représentation inhabituelle serait peu intuitive. La représentation de la forme carbène (**D**) reste acceptable car elle illustre schématiquement la capacité des complexes d'or à induire des réactions de cyclopropanation. Au vu de la « jeunesse » de la catalyse à l'or, il est fort possible que ces conclusions soient remises en question à court terme. En attendant que la synthèse du premier carbène d'or vienne révoquer toutes les théories actuelles, la notation du Schéma 18b sera donc tout à fait indiquée pour représenter la stabilisation de charges par les complexes d'or.

⁵² Brooner, R. E. M.; Brown, T. J.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6259.

⁵³ Landis, C. R.; Weinhold, F. *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 198.

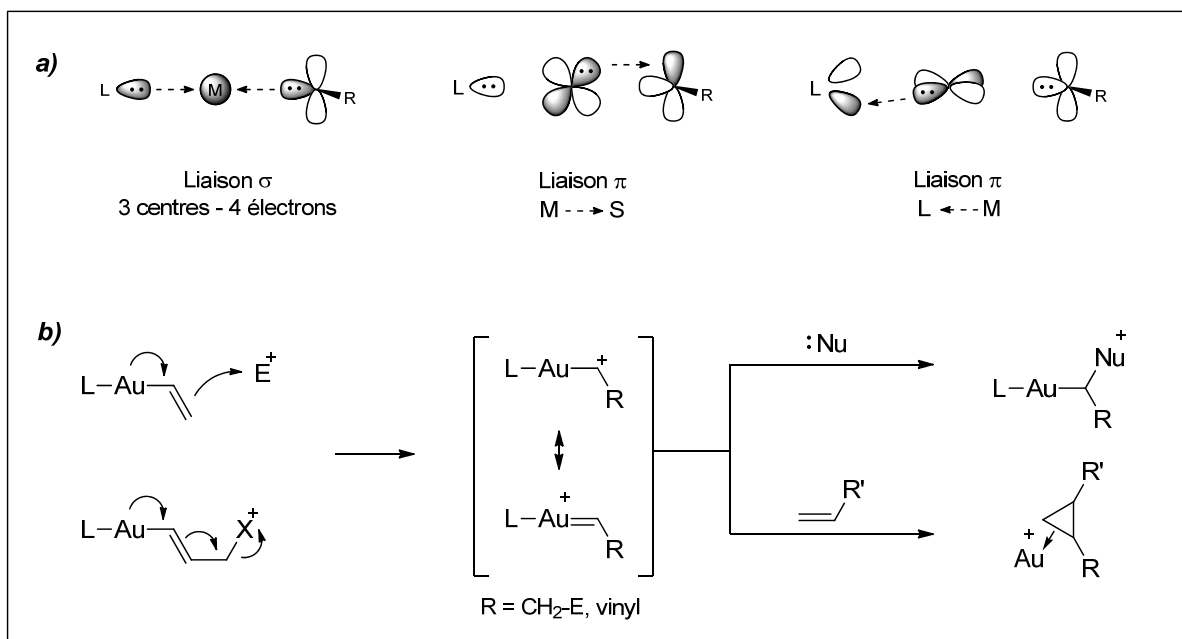


Schéma 18 : interactions dominantes dans un « carbénoïde » d'or (a) et notation proposée par Toste pour décrire la délocalisation des cations organo-or (b).

2.3 Systèmes catalytiques et contrôle de la réactivité

Comme nous venons de le voir, la réactivité de l'or en catalyse homogène est théoriquement corrélée aux propriétés intrinsèques du complexe utilisé. Le développement rapide de nouvelles méthodes synthétiques a mis en évidence l'influence de différents paramètres comme le degré d'oxydation du métal, la nature du ligand, la labilité du contre-anion (dans le cas de complexes cationiques) ou la polarité du solvant employé. Toutefois, une approche empirique est encore souvent nécessaire pour déterminer quel système catalytique sera « optimal » pour une réaction donnée.⁵⁴ De ce fait, nous présentons dans cette partie les différents complexes d'or couramment utilisés en catalyse homogène, et tentons de rationaliser - dans la limite des connaissances actuelles - l'influence du catalyseur sur la réactivité observée.

2.3.1 Etats d'oxydation de l'or : stabilité et conséquences

Si l'or peut adopter des états d'oxydation variables (de -I à +V),⁵⁵ seuls l'or (I) et l'or (III) sont suffisamment stables pour une utilisation en catalyse. Les complexes d'or (I) possèdent une configuration électronique $5d^{10} 6s^0$: ils sont souvent désignés comme isolobaux avec le proton,⁵⁶ ce qui justifie leur réactivité d'acide de Lewis. Dans l'extrême majorité des cas, ils adoptent une géométrie

⁵⁴ (a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. (b) Klahn, P.; Kirsch, S. F. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 649.

⁵⁵ Bergendahl, T. J. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 731.

⁵⁶ Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 391.

linéaire dicoordinée. Les complexes d'or (III) possèdent eux une configuration $5d^8 6s^0$ et adoptent une géométrie carré plan tétracoordinée, similaire à celle des dérivés du platine (II).

Les états d'oxydation de l'or sont caractérisés par une importante différence de potentiel redox ($E^0(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+) = 1,36 \text{ V}$; $E^0(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^0) = 1,52 \text{ V}$). Ces propriétés lui confèrent une réactivité distincte de celle de la plupart des métaux de transition utilisés en catalyse (Pd, Rh, Ru, Ni, Ir, Cu, Pt) car elles rendent difficile une boucle entre les états Au^I et Au^{III} dans un cycle catalytique redox. Dans le cas d'une espèce L-Au^I , la disponibilité d'un seul site de coordination compromet également son addition oxydante dans une liaison polarisée.⁵⁷ De même, malgré la valence plus élevée des complexes d' Au^{III} , aucun mécanisme de type Alder-ène (courant avec Pd, Rh, Ru voire Pt) n'a été prouvé dans la littérature, et les processus d'élimination réductrice à partir d'une espèce $\text{L-Au}^{III}\text{R}_3$ sont peu favorisés.⁵⁸

Ceci est toutefois à relativiser, car le caractère oxydant de l'or (III) est connu. Ainsi, plusieurs cas de couplage oxydant associés à la réduction de catalyseurs d' Au^{III} ont été rapportés,⁵⁹ notamment par notre groupe : dans l'exemple présenté ci-dessous (Schéma 19), l'utilisation d' AuCl_3 a conduit à la formation de produits issus d'une réaction de dimérisation oxydante. Afin de pallier à ces limitations, une variété de méthodologies employant un oxydant externe ont été développées, permettant des réactions de couplage carbone-carbone et carbone-hétéroatome.⁶⁰

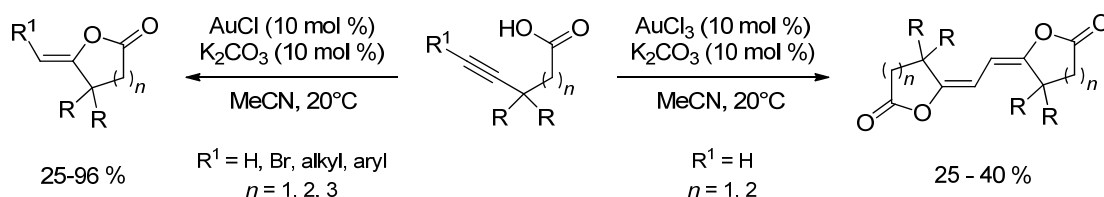


Schéma 19 : dimérisation oxydante d'acides ω -acétyléniques vrais.^{59c}

Les processus de β -H-élimination sont également défavorisés.⁶¹ Dans le cas de L-Au^I , la difficulté pour le centre métallique, de géométrie linéaire dicoordinée, d'établir une interaction agostique peut être un facteur supplémentaire.⁶² Bertrand *et coll.* ont récemment décrit des réactions d'arrachement d'hydrures en α ou β de dérivés alkyl(aminocarbène)-or, mais dans des conditions

⁵⁷ La barrière d'activation pour ce processus est supposée très élevée en présence d'un ligand coordinant. Voir : Livendahl, M.; Goehry, C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1533.

⁵⁸ (a) Komiya, S.; Albright, T. A.; Hoffmann, R.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7255. (b) Tamaki, A.; Kochi, J. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 64, 411.

⁵⁹ (a) Zamora, F.; Amo-Ochoa, P.; Fischer, B.; Schimanski, A.; Lippert, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2274. (b) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Fischer, D.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 6, 1387. (c) Harkat, H.; Dembelé, A. Y.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1871.

⁶⁰ Différents exemples de réactions impliquant l'oxydation d'un organo-or (I) sont présentés dans la section 3.9 de ce chapitre, page 85.

⁶¹ Klatt, G.; Xu, R.; Pernpointner, M.; Molinari, L.; Quang Hung, T.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K.; Köppel, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3954.

⁶² Hegedus, L. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1113.

stoichiométriques et inhabituelles en catalyse (Schéma 20).⁶³ Dans quelques cas, des mécanismes de couplage déshydrogénant catalysés à l'or (III) et impliquant une étape de β -H élimination spontanée ont été proposés, mais des preuves expérimentales font pour l'instant toujours défaut.⁶⁴

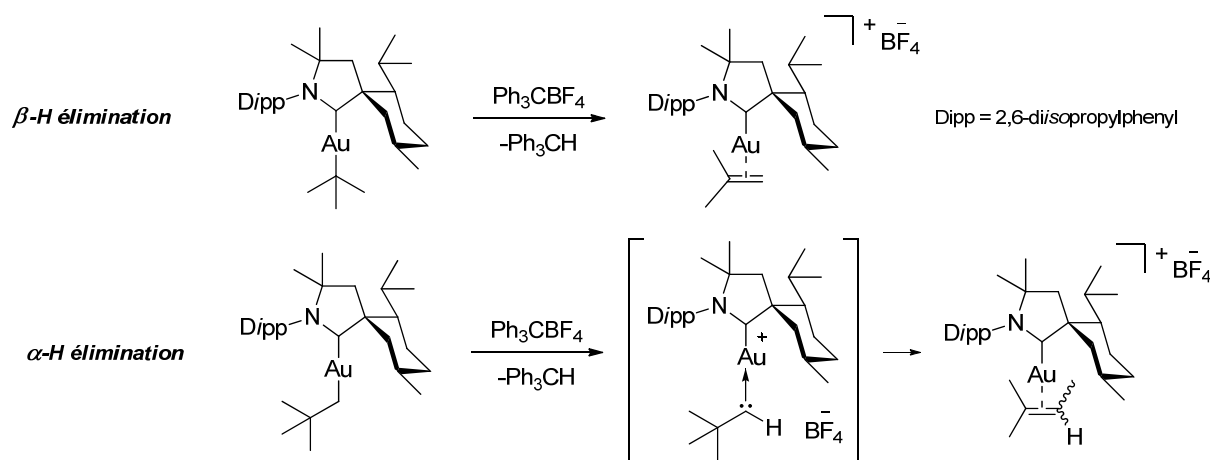


Schéma 20 : abstractions d'hydrures décrites par Bertrand *et coll.*

Par ailleurs, les hydrures d'or sont des espèces peu stables et difficiles à préparer.⁶⁵ Leur formation est calculée comme étant hautement défavorisée d'un point de vue thermodynamique.⁶¹ Toutefois, des mécanismes impliquant des hydrures d'or sont proposés pour certaines réactions,⁶⁶ et récemment, l'emploi de ligands encombrés et fortement σ -donneurs a permis la synthèse de certains hydrures stables d' Au^{I} et d' Au^{III} ,⁶⁷ dont le potentiel en catalyse n'est pas encore étudié.

Enfin, il est important de préciser que le caractère « carbophile » d'un complexe métallique est relatif (Schéma 21). Si les complexes d'Or, Pt, Ag ou Cu possèdent une affinité marquée pour les systèmes π , les fonctions polaires σ -donneuses comme les carbonyles et imines sont également de bons ligands.⁶⁸ En considérant la proximité des valeurs calculées, cette dualité des caractères oxophile et carbophile distingue l'or (ainsi que l'argent (I) et le cuivre (I)) d'autres acides de Lewis comme BCl_3 , relativement oxophile mais peu apte à coordiner un alcène ou un alcyne.

⁶³ Ung, G.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11388.

⁶⁴ Pour différents exemples, voir : (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; del Campo, T. M.; Fernández, I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9054. (b) Xie, J.; Li, H.; Zhou, J.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1252. (c) Ting, C.-M.; Hsu, Y.-L.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6577.

⁶⁵ (a) Ringström, U. *Nature* **1963**, *198*, 981. (b) Wang, X.; Andrews, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12899. (c) Crawford, M.-J.; Klapötke, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2269.

⁶⁶ Hydrogénations : (a) González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, 3451. (b) Negoi, A.; Wuttke, S.; Kemnitz, E.; Macovei, D.; Parvulescu, V. I.; Teodorescu, C. M.; Coman, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8134. Hydrosilylation : (c) Lantos, D.; Contel, M.; Sanz, S.; Bodor, A.; Horváth, I. T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1799. Hydroboration : (d) Leyva, A.; Zhang, X.; Corma, A. *Chem. Commun.* **2009**, 4947.

⁶⁷ $\text{L-Au}^{\text{I}}\text{-H}$ monomérique : (a) Tsui, E. Y.; Müller, P.; Sadighi, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8937. $\text{L-Au}^{\text{I}}\text{-H}$ dimérique : (b) Escalle, A.; Mora, G.; Gagosz, F.; Mézailles, N.; Le Goff, X. F.; Jean, Y.; Le Floch, P. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8415. $\text{L-Au}^{\text{III}}\text{-H}$: (c) Roşca, D.-A.; Smith, D. A.; Hughes, D. L.; Bochmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10643.

⁶⁸ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

Cette sélectivité est affectée par l'état d'oxydation : les complexes d'Au^{III} sont supposés légèrement plus oxo- et azaphiles que les complexes d'Au^I. Bien que ces considérations soient purement thermodynamiques et ne reflètent pas l'énergie d'activation nécessaire pour induire une transformation chimique, elles suggèrent une compétitivité entre des processus de coordination σ et π qui peuvent affecter la chimiosélectivité d'une réaction. Les travaux présentés dans ce manuscrit visant à activer des hétérocycles tendus sont basés sur ce concept.

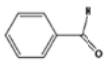
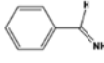
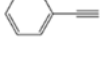
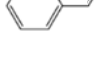
	BCl ₃	MgCl ₂	AlCl ₃	CuCl	CuCl ₂	AgCl	AuCl	AuCl ₃	PtCl ₂
	18.9	34.5	40.7	37.4	25.4	26.4	33.1	35.9	46.9
	42.1	44.2	55.1	51.8	41.2	39.6	53.6	60.3	71.5
	0.9	15.2	19.1	33.1	14.3	22.6	34.7	32.5	49.4
	0.4	15.7	19.2	33.6	18.1	24.4	37.5	36.8	53.9

Schéma 21 : enthalpies de formation (ΔH , en kcal/mol) calculées pour différents complexes métalliques.⁶⁸

2.3.2 Types de complexes utilisés en catalyse homogène à l'or

Chronologiquement, les premiers complexes d'or à avoir été utilisés en catalyse homogène sont l'acide chloraurique H[AuCl₄] (obtenu par dissolution de l'or métallique dans l'eau régale) et son sel sodique Na[AuCl₄], ainsi que AuCl₃ et AuBr₃ (qui sont des espèces dimériques). Ces sels sont stables à l'oxygène, disponibles commercialement et catalytiquement actifs. Ils présentent toutefois une hygroscopicité très marquée, qui peut mener à la formation de quantités significatives d'acide inorganique dans le milieu réactionnel. Ce facteur, associé à leur caractère oxydant, peut limiter leur utilité synthétique. L'adjonction de ligands dérivés de l'acide picolinique (introduits par Hashmi⁶⁹) améliore généralement leur stabilité, parfois au détriment de leur activité catalytique. La substitution d'un ou plusieurs ligands Cl⁻ ou Br⁻ par un anion peu coordinant peut également renforcer l'électrophilie des sels d'Au^{III}, mais la nature de l'espèce active en solution n'est alors pas précisément définie.⁷⁰

Si les complexes d'Au^I sont plus souvent utilisés, dans certains cas l'emploi d'Au^{III} permet d'observer une sélectivité différente.^{71,72} Ainsi, on observe un regain d'intérêt actuel pour ces

⁶⁹ Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Rudolph, M.; Kurpejović, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545.

⁷⁰ Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.

⁷¹ Pour des exemples, voir : (a) Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500. (b) Lemièrre, G.; Gandon, V.; Agenet, N.; Goddard, J.-P.; de Kozak, A.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596. (c) Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6991.

⁷² Par ailleurs, l'emploi d'AuCl₃ défavorise la réaction de cycloaddition [3+2] alcyne-azoture. Voir : Xiao, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4662.

complexes, à travers la préparation de nouvelles espèces cyclométallées⁷³ ou dérivées de ligands NHC (Schéma 22).⁷⁴ Ces derniers complexes sont facilement préparés par l'oxydation du dérivé d'or (I) correspondant.

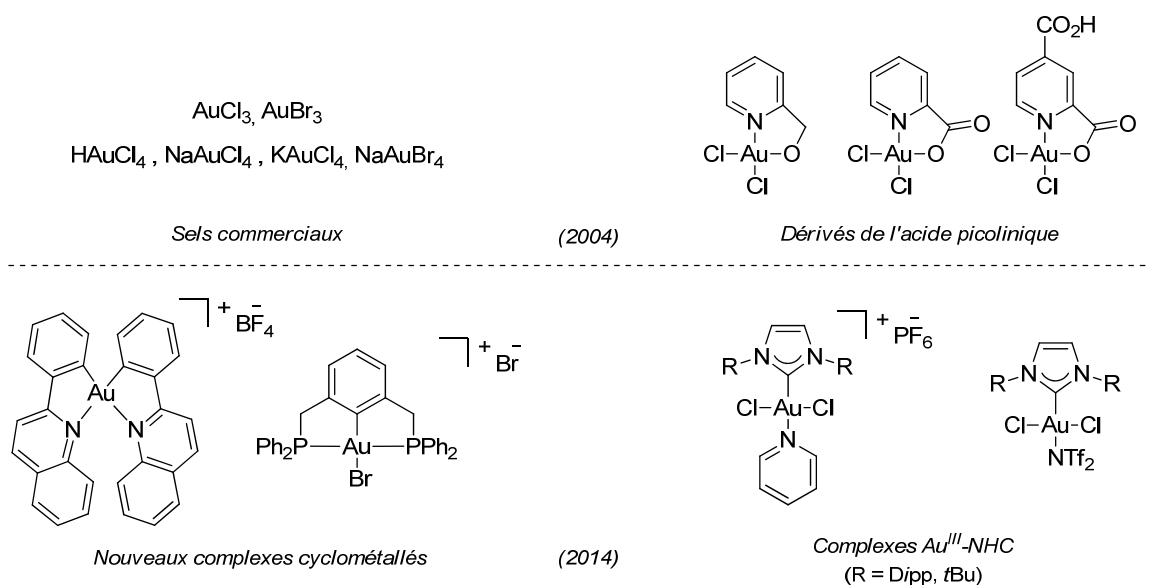


Schéma 22 : quelques exemples de complexes d'or (III).

Le sel d'or (I) le plus simple est AuCl. A l'état solide, il se présente sous la forme d'un polymère adoptant une géométrie en zig-zag. Il a été employé avec succès en catalyse, mais subit facilement des processus redox : en présence d'eau et sans ligand stabilisant, il se dismute facilement en Au^{III} et Au⁰.

En présence d'un agent réducteur et d'un ligand L, les sels de l'acide chloro- ou bromoaurique peuvent être facilement transformés en complexes d'or (I) de type L-Au-X (X = Cl, Br). La liaison Au-halogène possède un caractère covalent prononcé, et les complexes correspondants sont peu électrophiles. Leur traitement par l'addition d'un sel d'argent doté d'un contre-ion moins coordonnant (TfO⁻, SbF₆⁻, BF₄⁻, ClO₄⁻, PF₆⁻, BAR₄⁻ pour les plus labiles) entraîne la précipitation d'un sel AgX insoluble, et permet la libération d'un site de coordination pour former un complexe cationique de type L-Au⁺ (Schéma 23).

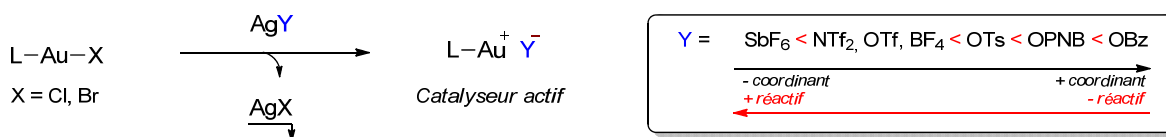


Schéma 23 : génération d'un complexe d'or (I) cationique par arrachement d'halogénure.

⁷³ (a) Guenther, J.; Mallet-Ladeira, S.; Estevez, L.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1778. (b) Ko, H.-M.; Kung, K. K.-Y.; Cui, J.-F.; Wong, M.-K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8869.

⁷⁴ (a) De Frémont, P.; Singh, R.; Stevens, E. D.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P. *Organomet.* **2007**, *26*, 1376. (b) Jacques, B.; Kirsch, J.; de Frémont, P.; Braunstein, P. *Organomet.* **2012**, *31*, 4654. (c) Orbisaglia, S.; Jacques, B.; Braunstein, P.; Hueber, D.; Pale, P.; Blanc, A.; de Frémont, P. *Organomet.* **2013**, *32*, 4153.

Une alternative pour générer un complexe cationique *in situ* est la protonation d'un précurseur de type L-Au-Me. Si cette méthode est proscrite dans le cas de substrats sensibles aux conditions acides, elle peut également fournir de bons résultats : les groupes de Tanaka et Echavarren ont d'ailleurs évalué l'efficacité de différents cocatalyseurs acides dans certaines réactions.⁷⁵ Par ailleurs, l'emploi de sels d'argent cocatalytiques n'est pas toujours sans conséquences car ces derniers sont souvent très hygroscopiques. Bien que ces traces d'eau n'affectent pas forcément la stabilité du catalyseur, elles peuvent participer à des réactions indésirables, et les cations Ag^+ sont également susceptibles d'interagir avec les espèces réactives.⁷⁶

Gagosz a popularisé l'emploi du contre-ion triflimide (ou *bis*-trifluorométhanesulfonimide, NTf_2^-).⁷⁷ Les catalyseurs d'or (I) associés à celui-ci sont isolables à l'état solide, souvent stables indéfiniment à température et atmosphère ambiante, résistent à des conditions de chauffage prolongé et présentent une activité comparable voire supérieure à leurs analogues affublés de l'anion trifluorométhanesulfonate.⁷⁸ Une autre possibilité pour la préparation de tels complexes « pré-activés » est l'adjonction d'un ligand neutre pouvant coordonner réversiblement le centre métallique, comme un nitrile (Schéma 24).⁷⁹ Enfin, des sels de cuivre ont été récemment employés avec succès pour générer réversiblement de faibles quantités d'espèce active L-Au^+ , prolongeant la durée de vie du catalyseur d'or (I).⁸⁰



Schéma 24 : catalyseurs d'or (I) cationique stables à l'état solide.

Un raccourci simple pour bénéficier d'une réactivité maximale serait d'employer un contre-ion très nucléofuge dans un solvant peu coordinant. L'influence du contre-ion sur l'issue de certaines réactions a cependant été démontrée à plusieurs reprises : ces espèces ne sont pas totalement

⁷⁵ (a) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563. (b) Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349. (c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.

⁷⁶ Différentes interprétations existent quant à la nature de ces interactions. Voir par exemple : Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.

⁷⁷ (a) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133. (b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704. Pour une revue générale sur l'emploi de l'ion triflimide en synthèse, voir : (c) Antonioti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860.

⁷⁸ Les anions dérivés de superacides fluorés (SbF_6^- , BF_4^-) sont également sujets à la décomposition. Voir : Krossing, I.; Raabe, I. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5017.

⁷⁹ (a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146. (b) de Frémont, P.; Stevens, E. D.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2006**, 2045.

⁸⁰ Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglou, M.; Bour, C.; Bezzenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848.

chemins réactionnels, et l'existence d'une interaction η^2 Au^I-arène est également discutée.^{85,87} Les ligands de Buchwald les plus utilisés sont les biaryllalkylphosphines, qui sont de bons donneurs σ et de faibles accepteurs π .

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) et acycliques (NAC) :⁸⁸

Ces catalyseurs sont facilement préparés par transmétallation du carbène d'argent correspondant, et sont souvent très stables.^{79b,89} Les ligands NHC se caractérisent par un fort encombrement stérique et un caractère σ -donneur similaire aux biaryllalkylphosphines (Schéma 26). De plus, ce sont des accepteurs π extrêmement faibles, ce qui renforce la rétrodonation dans la liaison Au-C des intermédiaires organo-or et facilite la stabilisation de charges positives.⁴⁹ En général, les dérivés de type NHC-Au⁺ présentent une bonne sélectivité et une réactivité modérée par rapport aux phosphines, ce qui a permis l'isolement de certains complexes atypiques.^{67a,43b,90} D'autres dérivés de type carbène *N*-acyclique (NAC) au potentiel prometteur ont également été introduits récemment.⁹¹

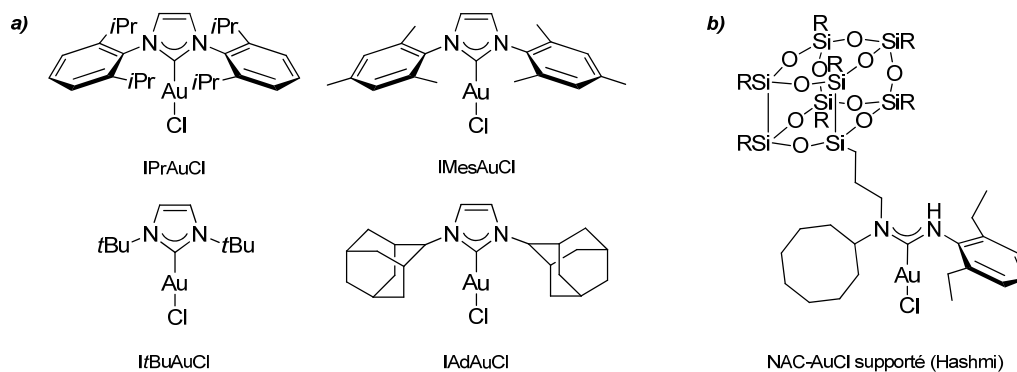


Schéma 26 : précatalyseurs de type NHC-Au^I et NAC-Au^I.

Les phosphites et phosphoramidites :

Les propriétés électroniques des phosphites sont antagonistes de celles des NHC : ce sont des ligands modérément σ -donneurs et fortement π -accepteurs (Schéma 27, a). La rétrodonation π M→S dans un complexe activé s'en trouve affaiblie, ce qui augmente l'électrophilie du système π et abaisse l'énergie d'activation pour l'addition d'un nucléophile. De ce fait, la stabilisation d'intermédiaires

⁸⁷ Li, Q.-S.; Wan, C.-Q.; Zou, R.-Y.; Xu, F.-B.; Song, H.-B.; Wan, X.-J.; Zhang, Z.-Z. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1888.

⁸⁸ Pour une revue spécifique, voir : Klahn, P.; Kirsch, S. F. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 649.

⁸⁹ (a) De Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organomet.* **2005**, *24*, 2411. (b) Nemcsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G. *Organomet.* **2004**, *23*, 3640.

⁹⁰ (a) Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742. (b) Dash, C.; Kroll, P.; Yousufuddin, M.; Dias, H. V. R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4478. (c) Dash, C.; Yousufuddin, M.; Cundari, T. R.; Dias, H. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15479.

⁹¹ (a) Blanco-Jaimes, M. C.; Böhlring, C. R. N.; Serrano-Becerra, J. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7963. (b) Bartolomé, C.; García-Cuadrado, D.; Ramiro, Z.; Espinet, P. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9758.

chargés est défavorisée.⁴⁹ D'autre part, l'encombrement stérique des phosphites est restreint par rapport aux triarylphosphines ou aux NHC.

Si l'utilité des phosphoramidites est reconnue en catalyse organométallique depuis longtemps, les complexes de ces ligands avec l'or ont été introduits plus récemment (Schéma 27, b). Leurs propriétés électroniques sont similaires à celles des phosphites et leur encombrement stérique est plus facilement modulable, ce qui est un atout majeur si une induction chirale est souhaitée.⁸⁴ Enfin, des ligands polycationiques au caractère π -accepteur encore plus prononcé ont été développés récemment (c).⁹²

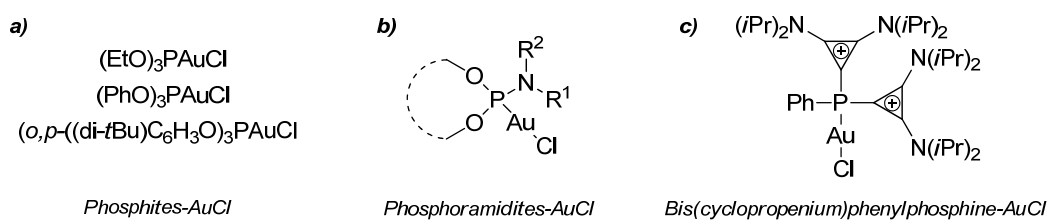


Schéma 27 : précatalyseurs dotés de ligands fortement π -accepteurs.

⁹² Carreras, J.; Gopakumar, G.; Gu, L.; Gimeno, A.; Linowski, P.; Petušková, J.; Thiel, W.; Alcarazo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815.

2.3.3 La liaison Au-C : démétallation, propriétés et conséquences

Comme nous l'avons vu, les processus de β -H-élimination sont défavorisés en catalyse à l'or. Une très vaste majorité des réactions implique donc une étape de démétallation pour libérer le produit et régénérer le catalyseur sous sa forme active. Dans le cas où un nucléophile protique est utilisé, son addition sur un système π activé libère un proton qui peut accomplir cette tâche. De même, effectuer la réaction en présence d'équivalents de Cl^+ , Br^+ ou I^+ peut permettre d'incorporer l'halogène correspondant au produit (Schéma 28).⁹³

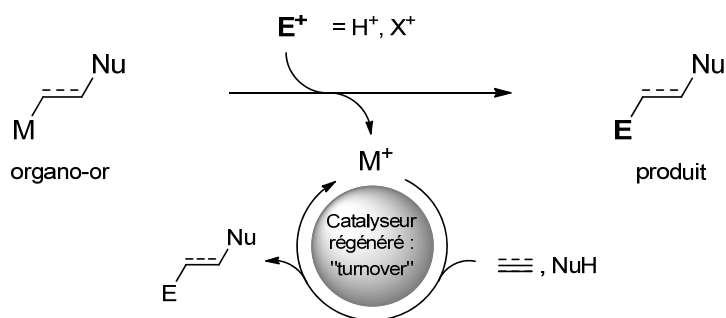


Schéma 28 : régénération de l'espèce active M^+ par démétallation.

Jusqu'à récemment, le processus de proto-déauration était généralement considéré comme une étape rapide du cycle catalytique. Cependant, Hammond et *coll.* puis d'autres groupes ont eu la surprise d'isoler des intermédiaires aurés étonnamment stables en l'absence d'une base additionnelle (Schéma 29, a).⁹⁴ Ceci a remis cette hypothèse en question, et a suggéré une influence de la nature du ligand et/ou de l'espèce coordonnée sur la cinétique de la proto-déauration.

Blum *et coll.* ont comparé les vitesses de proto-déauration de différents dérivés organo-or (I).⁹⁵ Ces études ont montré que la basicité des espèces était dépendante de l'hybridation du système π : la cinétique de déprotonation suit une tendance $sp^3 < sp < sp^2$ qui n'est pas directement corrélée avec les $\text{p}K_a$ habituels des bases conjuguées ($sp < sp^2 < sp^3$). Ceci suggère une stabilisation par hyperconjugaison de la charge positive développée dans l'état de transition, processus plus favorable dans le cas d'un système vinylique ou aromatique (Schéma 29, b).⁹⁶ La conjugaison du système avec un groupement électroattracteur ralentit également la proto-déauration. Cependant, ce processus est accéléré dans le cas où un ligand NHC σ -donneur est utilisé. Ces observations laissent envisager une corrélation positive entre la densité électronique de la liaison Au-C et la cinétique de la proto-déauration.

⁹³ Les sources d'ions F^+ comme le Selectfluor[®] induisent une réactivité différente par le biais de l'oxydation du centre métallique. Consulter la section 3.9 (page 85) de ce chapitre.

⁹⁴ (a) Liu, L.-P.; Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642.

⁹⁵ Roth, K. E.; Blum, S. A. *Organomet.* **2010**, *29*, 1712.

⁹⁶ Gabelica, V.; Kresge, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3838.

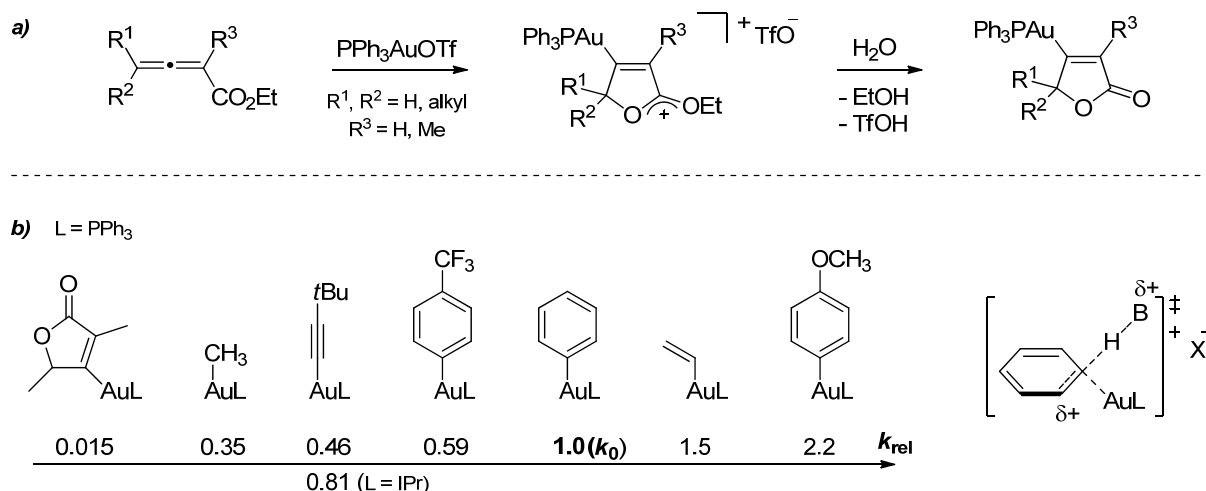


Schéma 29 : premier intermédiaire vinyl-or (I) isolé (a) et basicité cinétique relative de différents organo-aurophiles (I) (b).^{94,95}

Des travaux effectués par Hammond *et coll.* ont vérifié cette tendance. Selon cette étude, les catalyseurs les plus aptes à subir une démétalement rapide sont ceux dotés de ligands électrodonneurs (dans leur cas des alkylphosphines), qui se montrent moins efficaces pour l'étape initiale d'activation du système π . De façon inverse, les catalyseurs dotés de ligands π -accepteurs (phosphines pauvres en électrons, phosphites) favorisent cette étape initiale, mais la proto-démétalement devient alors l'étape cinétiquement limitante.⁹⁷

Plusieurs cas concernant l'accélération de réactions par l'addition d'un acide de Brønsted ont été rapportés.⁹⁸ D'un point de vue mécanistique, ces observations peuvent être interprétées de plusieurs façons :

- Les protons générés stoechiométriquement dans la réaction sont piégés par une base de Brønsted. Dans ce cas, la proto-déauration est l'étape cinétiquement limitante, ce qui est compensé par la présence d'acide de Brønsted en excès.
- La coordination du catalyseur au système π est l'étape limitante, en compétition avec la coordination d'autres bases de Lewis/Brønsted,⁶⁸ et l'excès d'acide de Brønsted peut avoir pour fonction d'inhiber ces processus indésirables.
- L'organo-or est très stable à la proto-déauration, ce qui fait de celle-ci l'étape limitante.

La première hypothèse a été vérifiée à différentes reprises : l'utilisation d'une base comme la triéthylamine ou la 2,6-di-*tert*-butylpyridine a permis l'isolement de nombreux intermédiaires organo-

⁹⁷ Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

⁹⁸ (a) Chaładaj, W.; Corbet, M.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929. (b) Belot, S.; Vogt, K.; Besnard, C.; Krause, N.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.

or (Schéma 30, a).^{99,100} Ceci a ouvert des perspectives pour le développement de nouvelles réactions impliquant une étape de transmétallation ou d'oxydation de l'organo-or intermédiaire. Il est à souligner que Toste *et coll.*^{100b} ont observé la réversion de l'addition nucléophile en tentant d'effectuer la protolyse d'un β -aminoalkyl-or (Schéma 30, b).

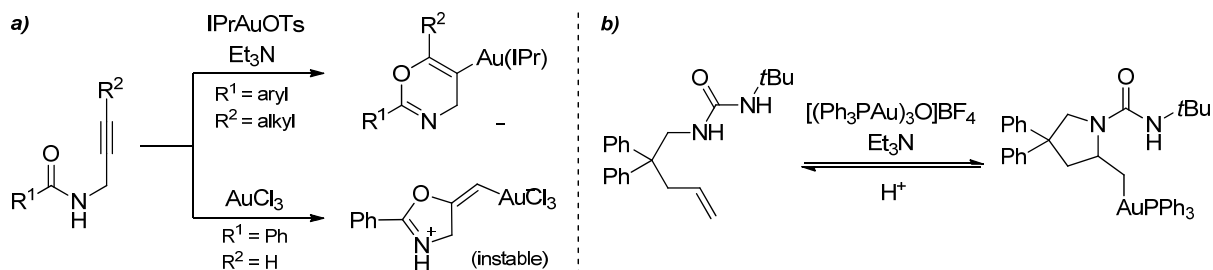


Schéma 30 : exemples de vinyl-ors (I) et (III) et d'un alkyl-or isolés.^{100a,b}

La seconde hypothèse supposant l'interférence de bases de Lewis (coordinant le catalyseur) est étayée par différents résultats, notamment dans le cas des réactions d'hydroamination où une période d'induction de la réaction est parfois observée en présence d'amines relativement nucléophiles,¹⁰¹ ou lorsque les produits formés sont des bases de Lewis plus fortes que le substrat.¹⁰² Il a également été proposé très récemment que certains additifs accepteurs de liaisons hydrogène pouvaient accélérer l'étape de proto-déauration,¹⁰³ mais le caractère de base de Lewis inhérent à ces espèces laisse également supposer une interaction avec le catalyseur qui n'est pas évaluée.

La dernière hypothèse impliquant l'existence d'intermédiaires résistants à la protodéauration a été vérifiée de manière spectaculaire par l'observation puis l'isolement d'espèces *gem*-diaurées par les groupes de Gagné (Schéma 31, a) puis de Fürstner.¹⁰⁴ Si l'existence de ce type de complexe était déjà connue,¹⁰⁵ son observation dans une réaction d'hydroarylation (fréquente en catalyse à l'or) remet en question certaines considérations mécanistiques. La formation des adduits diaurés semble être relativement facile quand l'organo-or est riche en électrons et en présence d'un anion peu coordinant.¹⁰⁶ Des espèces *gem*-diaurées ont également été détectées dans une réaction d'alkoxylation

⁹⁹ Pour une revue concernant l'isolement d'organo-ors, voir : (a) Liu, L.-P.; Hammond, G. B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. Pour une revue sur l'observation d'intermédiaires réactionnels en général, voir : (b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

¹⁰⁰ Exemples représentatifs : (a) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247. (b) LaLonde, R. L.; Brenzovich, W. E. Jr.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Kelley, K.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 226. (c) Egorova, O. A.; Seo, H.; Kim, Y.; Moon, D.; Rhee, Y. M.; Ahn, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11446.

¹⁰¹ Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3314.

¹⁰² Melhado, A. D.; Amarante, G. W.; Wang, Z. J.; Luparia, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.

¹⁰³ Wang, W.; Kumar, M.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 636.

¹⁰⁴ (a) Weber, D.; Tarselli, M. A.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733. (b) Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466.

¹⁰⁵ (a) Porter, K. A.; Schier, A.; Schmidbaur, H. *Organomet.* **2003**, *22*, 4922 et références citées.

¹⁰⁶ Weber, D.; Jones, T. D.; Adduci, L. L.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2452.

d'allène (Schéma 31, b).¹⁰⁷ De façon notable, la réversibilité de l'addition nucléophile décrite par Toste *et coll.* dans le cas des alkyl-ors (Schéma 30, b) a également été observée.¹⁰⁸

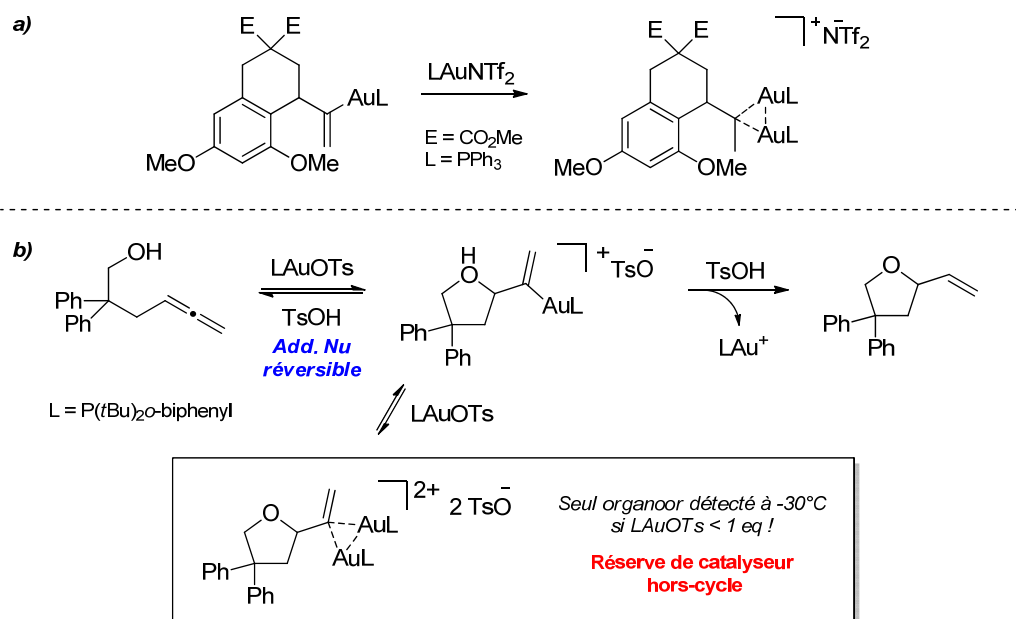


Schéma 31 : implication des intermédiaires gem-diaurés dans des réactions catalysées à l'or (I).

Certains de ces composés (isolés) se montrent remarquablement stables vis-à-vis du processus de protodéauration,^{104b} ce qui suggère leur interférence dans la cinétique globale de la réaction : ils peuvent participer à la constitution d'un « réservoir de catalyseur » non impliqué dans le cycle catalytique. Une extension de cette hypothèse peut également rationaliser en partie d'autres phénomènes comme l'influence des sels d'argent, souvent utilisés comme cocatalyseurs, qui peuvent potentiellement participer à la formation d'adduits similaires.¹⁰⁹

Enfin, il est nécessaire de mentionner ici que beaucoup de réactions catalysées à l'or (I) nécessitent une charge catalytique relativement élevée (souvent 5 mol% voire plus). En effet, une désactivation de l'or (I) peut intervenir selon plusieurs processus. La formation d'or colloïdal étant souvent observée, il est possible que l'un de ces processus de désactivation de l'or (I) soit lié à la dismutation d'Au^I en Au^{III} et Au⁰. Par ailleurs, des espèces de type Au(PR₃)₂⁺ catalytiquement inactives sont fréquemment isolées, tout comme des oxydes de phosphine dérivés du ligand utilisé.

Expérimentalement, les catalyseurs d'or (I) cationique sont généralement stables en solution, mais leur décomposition est accélérée en présence d'un substrat. Hammond *et coll.* ont récemment étudié la décomposition de catalyseurs « simples » d'Au^I-triphénylphosphine, et confirmé cette tendance expérimentalement. Ces auteurs suggèrent que l'effet *trans* induit par le système π coordonné

¹⁰⁷ Brown, T. J.; Weber, D.; Gagné, M. R.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9134.

¹⁰⁸ Voir également : De Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 906.

¹⁰⁹ Weber, D.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4962.

facilite une décoordination de la phosphine, qui peut ensuite être oxydée par l' Au^{III} issu de la dismutation du métal en présence de traces d'eau.¹¹⁰ Si ces hypothèses sont raisonnables, elles attendent d'être corroborées par d'autres études.

2.3.4 Concepts en catalyse énantiosélective à l'or (I)

L'optimisation de méthodologies énantiosélectives en catalyse homogène à l'or est un défi intrinsèque : si ce métal est très attractif de par sa réactivité et sélectivité atypique, son mode de coordination linéaire rend difficile une induction asymétrique par rapport à d'autres métaux chélatants dont l'environnement stérique peut être facilement modulé. Ceci est plutôt ironique en ce sens que la première réaction décrite en catalyse homogène à l'or (I) en 1986 par Hayashi et Ito fut une aldolisation énantiosélective, dont le mécanisme proposé implique un centre métallique tétracoordiné (Schéma 32).¹⁰

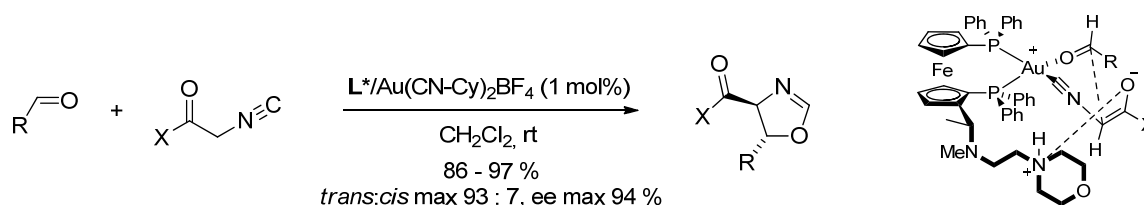


Schéma 32 : condensation asymétrique d'aldéhydes et cyanoacétates catalysée à l'or (I).

En ce qui concerne la catalyse à l'or plus récente, les premiers résultats significatifs ont été obtenus par Echavarren *et coll.* pour l'alcoycyclisation énantiosélective d'énynes. Le screening d'un large panel de ligands chiraux a mis en évidence la supériorité des catalyseurs bimétalliques basés sur les diphosphines chirales atropoisomériques de type BINAP.¹¹¹ Suite à cela, Toste *et coll.* ont rapidement confirmé le potentiel de ces ligands en les utilisant pour la cyclopropanation énantiosélective d'oléfinés (Schéma 33).¹¹²

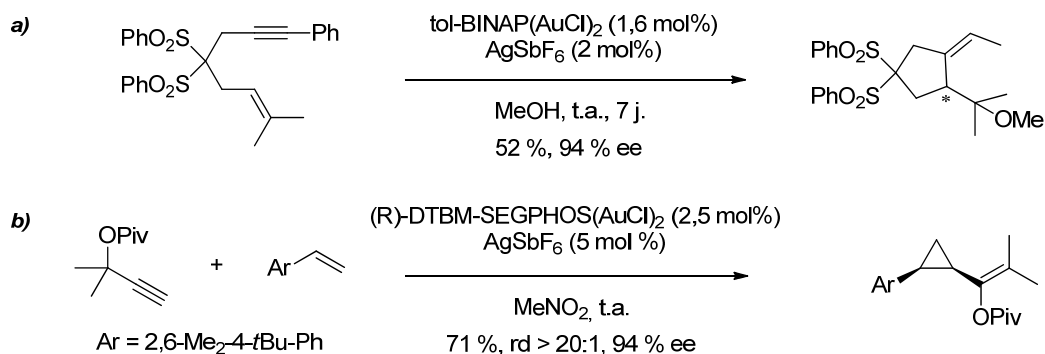


Schéma 33 : travaux séminaux d'Echavarren (a) et Toste (b) en 2004-2005.

¹¹⁰ Kumar, M.; Jasinski, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3113.

¹¹¹ Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organomet.* **2005**, *24*, 1293.

¹¹² Exemple présenté : voir (a) Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002. Pour une revue résumant les travaux de ce groupe en catalyse asymétrique à l'or (I), voir : (b) Wang, Y.-M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889.

Ces travaux précurseurs ont été d'une extrême importance puisqu'ils ont montré que des niveaux élevés d'induction asymétrique pouvaient être atteints malgré la géométrie linéaire de l'or (I), à la condition d'adopter une approche différente de celles employées dans le cas de métaux à coordination multiple. Aujourd'hui, on peut dénombrer trois stratégies principales en catalyse asymétrique à l'or (I) :

- L'emploi de diphosphines atropoisomériques très encombrées ;
 - L'association de contre-anions chiraux aux pré-catalyseurs (chiraux ou non) ;
 - L'emploi de ligands monodentates à la géométrie optimisée .
- Diphosphines atropoisomériques :

Ces ligands sont encore aujourd'hui les plus utilisés pour le développement de réactions énantiosélectives catalysées à l'or (I). Les complexes formés avec deux cations Au^I sont caractérisés par une chiralité axiale, et il est supposé que des interactions de π -stacking entre les substituants aromatiques fixent la géométrie des sites réactifs.^{111,113} La contribution d'éventuelles interactions aurophiles est également discutée.¹¹⁴ De nombreux dérivés sont disponibles commercialement (Schéma 34).

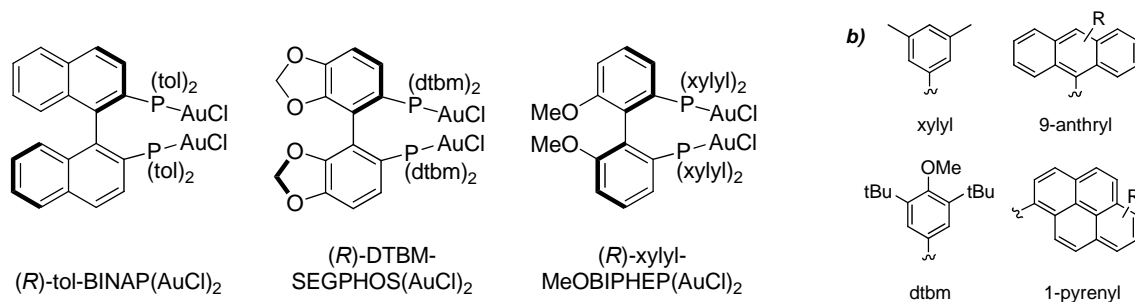


Schéma 34 : précatalyseurs d'or (I) à base de diphosphines chirales les plus couramment utilisés.

Dans certains cas expérimentaux, l'addition d'une quantité équimolaire de sel d'argent (1:2 L(AuCl)₂:AgX) induit une énantiosélectivité plus faible que si celui-ci est introduit en défaut ! Dans ce dernier cas, il existe (selon Toste) un équilibre en solution entre différentes espèces neutres, mono- et dicationiques. L'emploi de contre-ions coordinants permet de déplacer cet équilibre vers la gauche et d'améliorer substantiellement l'induction asymétrique (Schéma 35).¹¹⁵

¹¹³ Si cette hypothèse est supportée par l'analyse des complexes à l'état solide, leur conformation en solution n'est toutefois pas connue. Voir : Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670.

¹¹⁴ (a) Kim, J. H.; Park, S.-W.; Park, S. R.; Lee, S.; Kang, E. J. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1982. (b) González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, 3451.

¹¹⁵ LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.

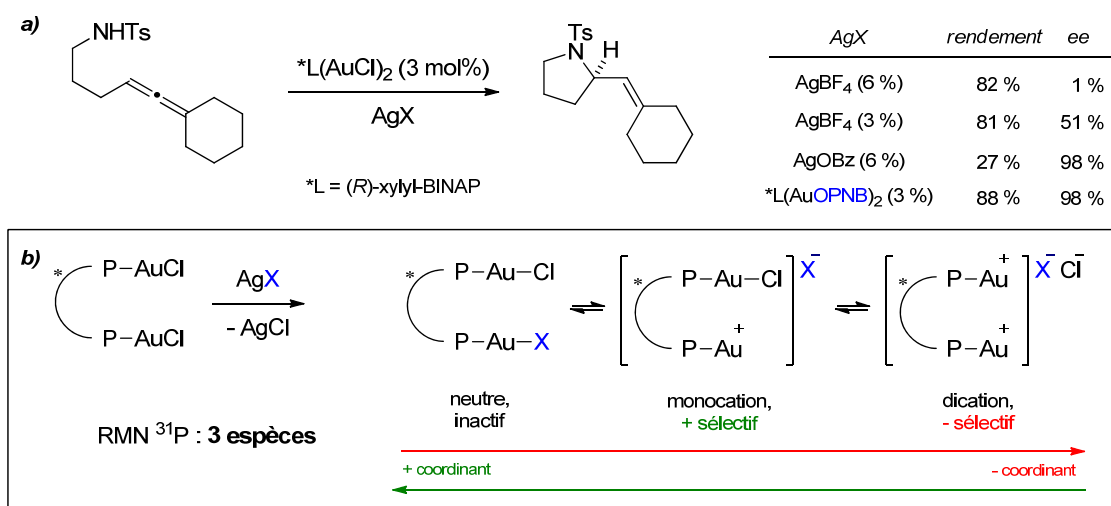


Schéma 35 : modèle rationalisant l'influence du contre-ion sur l'énantioselectivité d'une hydroamination d'allène.

Une variété de réactions énantiosélectives employant des diphosphines atropoisomériques ont pu être développées, incluant notamment des cyclisations d'allènes,¹¹⁶ des cycloadditions [3+2],¹¹⁷ ou des expansions de cycle.¹¹⁸ Un réarrangement de Cope énantiosélectif sans précédent a même été rapporté par Gagné *et coll.*¹¹⁹ (Schéma 36).

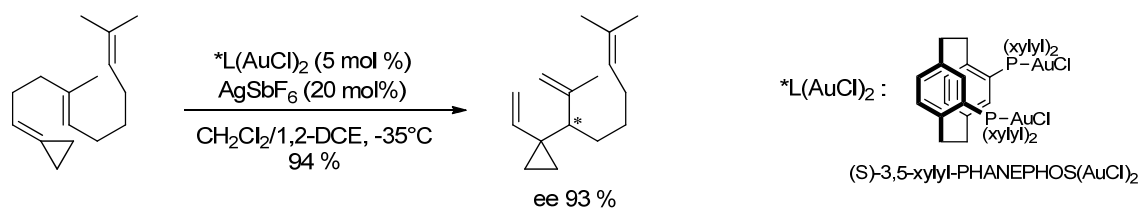


Schéma 36 : réarrangement de Cope énantiosélectif catalysé par un complexe dinucléaire d'or (I).

Les réarrangements d'ényne énantiosélectifs semblent plus difficiles à mettre en œuvre, mais certains travaux ont présenté des résultats prometteurs à ce sujet.¹²⁰

- Contre-anions chiraux :

¹¹⁶ Exemples représentatifs : (a) Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148. (b) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 283. (c) LaLonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 598-601.

¹¹⁷ (a) Melhado, A. D.; Amarante, G. W.; Wang, Z. J.; Luparia, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517. (b) Liu, F.; Qian, D.; Li, L.; Zhao, X.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6669.

¹¹⁸ Kleinbeck, F.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9178.

¹¹⁹ Felix, R. J.; Weber, D.; Gutierrez, O.; Tantillo, D. J.; Gagné, M. R. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 405.

¹²⁰ (a) Chao, C.-M.; Beltrami, D.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6988. (b) Martínez, A.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633. (c) Chao, C.-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319.

Cette stratégie a été introduite en chimie de l'or en 2007 par Toste.¹²¹ Ici, l'information chirale est portée par un contre-anion relativement coordinant dont l'interaction avec le centre métallique permet la formation d'une paire d'ions stable en solvant apolaire (Schéma 37).

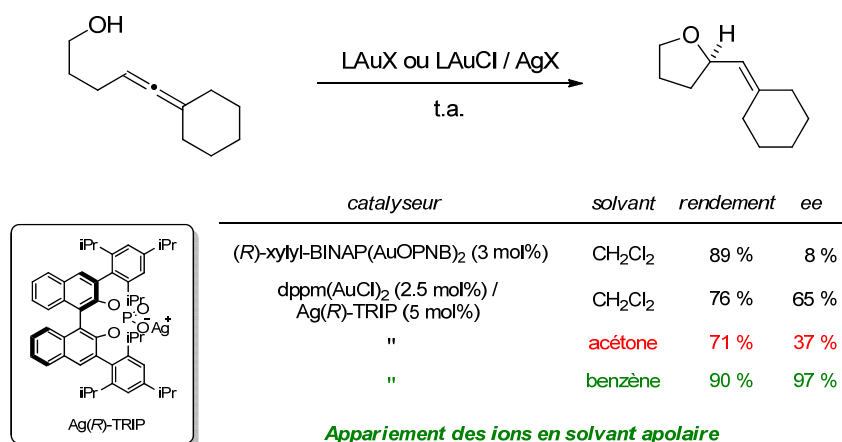


Schéma 37 : induction asymétrique permise par l'emploi d'un anion chiral.

Les interactions stériques résultantes sont supposées plus importantes que celles induites par la fonctionnalisation directe de l'environnement proche du métal, facilitant la formation sélective d'un énantiomère. Des systèmes catalytiques utilisant un contre-ion chiral et une diphosphine atropoisomérique ont également été étudiés. Dans certains cas une synergie entre ces deux éléments de chiralité a permis d'augmenter encore l'excès énantiomérique des produits formés. Il est probable que le potentiel offert par ce nouveau concept dépasse les frontières de la chimie de l'or dans les prochaines années.

- Ligands chiraux monodentates :

Les groupes de Fürstner, Toste et Mascareñas ont rapporté presque simultanément que l'utilisation de phosphoramidites chiraux permettait d'obtenir de hauts niveaux d'induction asymétrique (Schéma 38).^{122,123} Ces ligands de structure P(OR)₂NR' sont dérivés d'un diol et d'une amine, qui peuvent tous les deux incorporer des éléments de chiralité pour former une cavité dissymétrique autour du métal. Ils présentent un caractère π-accepteur plus prononcé que les biarylphosphines, ce qui permet de favoriser des processus réactionnels différents.¹²³

¹²¹ (a) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496. Pour des revues générales concernant la catalyse par des paires d'ions chiraux, voir : (b) Lacour, J.; Moraleda, D. *Chem. Commun.* **2009**, 7073. (c) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 534. (d) Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603.

¹²² (a) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331. (b) Teller, H.; Flügge, S.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949.

¹²³ (a) Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020. (b) Alonso, I.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496. (c) González, A. Z.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200. (d) González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.

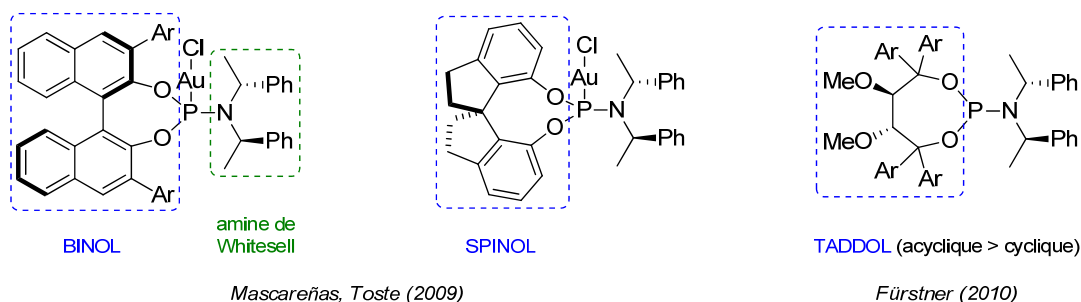


Schéma 38 : motifs présents sur les ligands phosphoramidites chiraux les plus efficaces en catalyse à l'or (à ce jour).

Enfin, l'induction asymétrique utilisant des catalyseurs dotés de ligands carbènes est une perspective intéressante compte tenu de la complémentarité des propriétés électroniques de ces ligands avec celles des diphosphines et phosphoramidites. Différents auteurs ont récemment démontré les bénéfices de l'implémentation d'une chiralité axiale.¹²⁴ Cette perspective dynamise la recherche dans ce domaine, comme le montre l'émergence d'autres types de ligands développés suivant ce concept (Schéma 39).¹²⁵

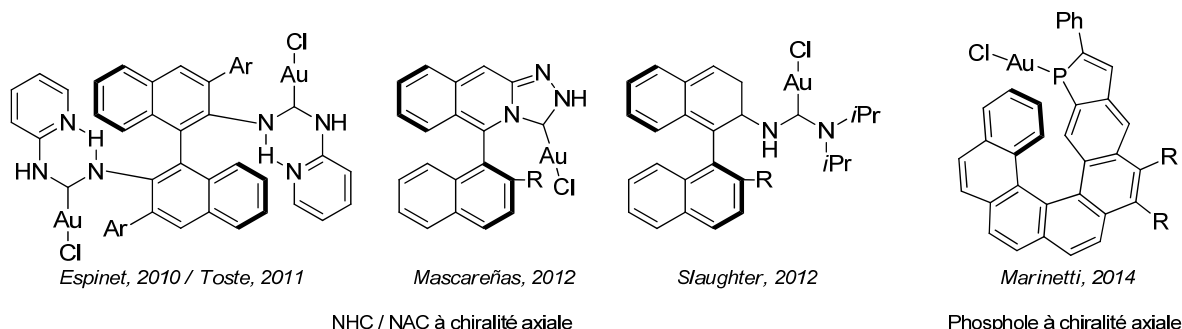


Schéma 39 : nouveaux ligands chiraux efficaces en catalyse à l'or.

¹²⁴ (a) Bartolomé, C.; García-Cuadrado, D.; Ramiro, Z.; Espinet, P. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9758. (b) Wang, Y.-M.; Kuzniewski, C. N.; Rauniyar, V.; Hoong, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972. (c) Handa, S.; Slaughter, L. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912. (d) Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322.

¹²⁵ Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 861.

3 Réactions catalysées à l'or

Compte tenu du nombre important (et toujours croissant) de publications parues sur le thème de la catalyse à l'or ces dernières années, la présente section ne se veut en rien exhaustive mais a pour but de donner une vision d'ensemble des possibilités offertes par cette chimie. Nous présenterons dans cette partie les principales réactions actuellement connues en catalyse à l'or.

3.1 Addition de nucléophiles

En raison de la forte électrophilie des systèmes π activés par les complexes d'or, ceux-ci peuvent subir des réactions d'addition nucléophile impliquant une large variété de partenaires. Les cyclisations intramoléculaires impliquant une fonction protique sont les plus simples conceptuellement, et probablement les plus éprouvées. Les additions intermoléculaires sont également possibles, mais concernent généralement des substrats simples.

3.1.1 Addition de nucléophiles protiques

Les nucléophiles les plus courants sont les fonctions hydroxyles, les amines et dérivés (carbamates, sulfonamides, urées), les acides carboxyliques ainsi que certains thiols.¹²⁶ Formellement, on peut également classer les arènes dans cette catégorie en considérant la perte de proton due à la réaromatation. Il en est de même avec les énols et leurs analogues.

3.1.1.a Alcynes

L'activation d'un alcyne par l'or induit une addition *anti* du nucléophile qui est directement suivie par la proto-déauration. Pour les réactions intramoléculaires, s'il est possible de former un cycle à cinq chaînons, ce processus sera généralement observé. Dans les autres cas la substitution de l'alcyne dicte généralement la régiosélectivité. En général, les alcynes terminaux cyclisent selon un processus *exo-dig*, et les alcynes internes selon un processus *endo-dig* (Schéma 40). Ceci n'est pas une règle générale mais une tendance observée, qui est souvent dépendante de la substitution.

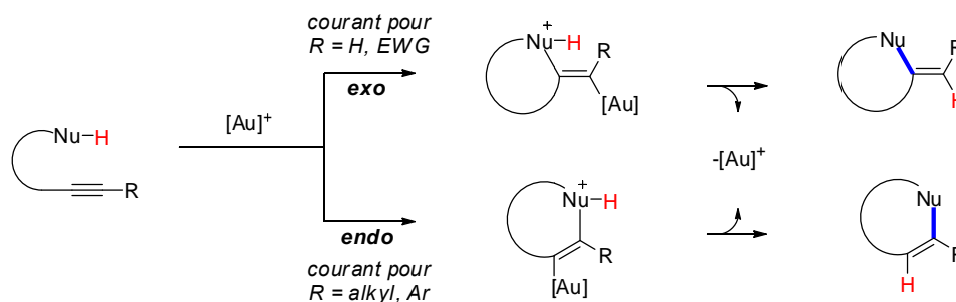


Schéma 40 : régiosélectivités possibles pour une addition nucléophile sur un alcyne.

¹²⁶ Pour une revue limitée aux additions nucléophiles voir : Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885.

Dans le cas où ce nucléophile est l'eau, l'alcyne est converti en cétone après une addition de type Markovnikov suivie de la tautomérisation de l'énol (Schéma 41, exemples a et b). Cette réactivité peut être étendue aux éthers homopropargyliques, qui subissent cette hydratation ainsi qu'une élimination facile pour former des cétones α,β -insaturées (exemple c) potentiellement réactives. Si le nucléophile est un alcool, on peut aussi observer la formation d'un éther d'énol qui peut subir une seconde addition pour former différents types d'acétals ou spirocétals (exemples d et e). Toutes ces réactions illustrent le statut de « carbonyles masqués » que peuvent prendre les alcynes sous ces conditions.

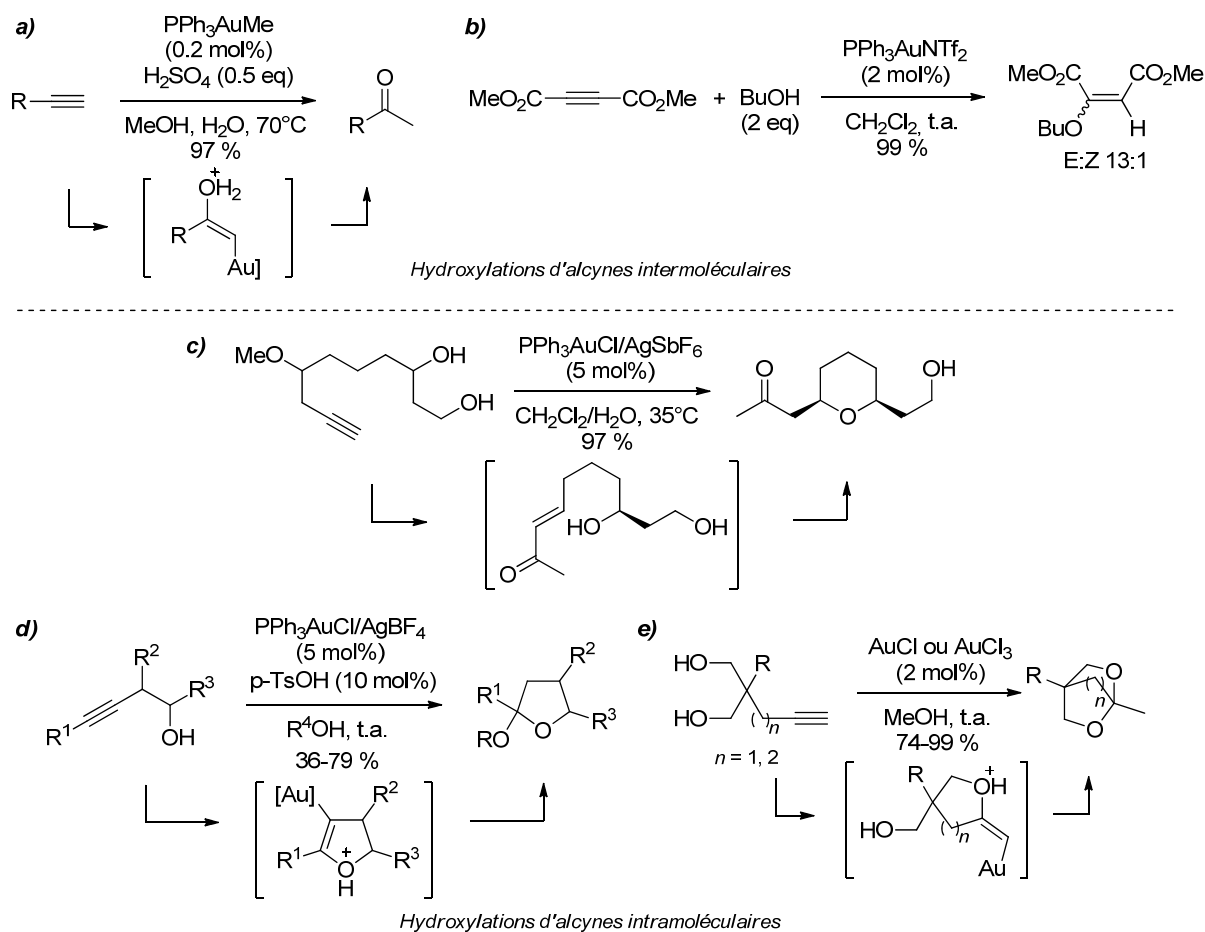


Schéma 41 : additions nucléophiles de fonctions hydroxyles sur des alcynes.¹²⁷

L'attaque nucléophile des alcynes par les amines suit un processus similaire (Schéma 42, exemples a-d). En raison de la réactivité des énamines formées, cette réaction a été moins développée que dans le cas des allènes et même des alcènes. Comme toujours, il existe des exceptions : Bertrand *et coll.* ont récemment effectué l'amination intermoléculaire d'alcynes en présence d'ammoniaque (b).

¹²⁷ (a) Schulz, M.; Teles, J. H. U.S. Patent 6,037,482 for BASF, Mar. 14, 2000. (b) Corma, A.; Ruiz, V. R.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1701. (c) Jung, H. H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1949. (d) Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4489. (e) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9976.

Il est notable que plusieurs des réactions présentées ici impliquent des amines primaires, ce qui est très rarement le cas dans les autres types d'aminations catalysées à l'or.

Dans le cas des acides carboxyliques, des lactones peuvent être obtenues par le biais d'une cyclisation intramoléculaire (e). Cependant, aucun exemple d'addition intermoléculaire n'est documenté. D'autres partenaires comme les phosphates peuvent toutefois être utilisés pour fournir des phosphates d'énols, intermédiaires utiles en synthèse (non illustré).¹²⁸

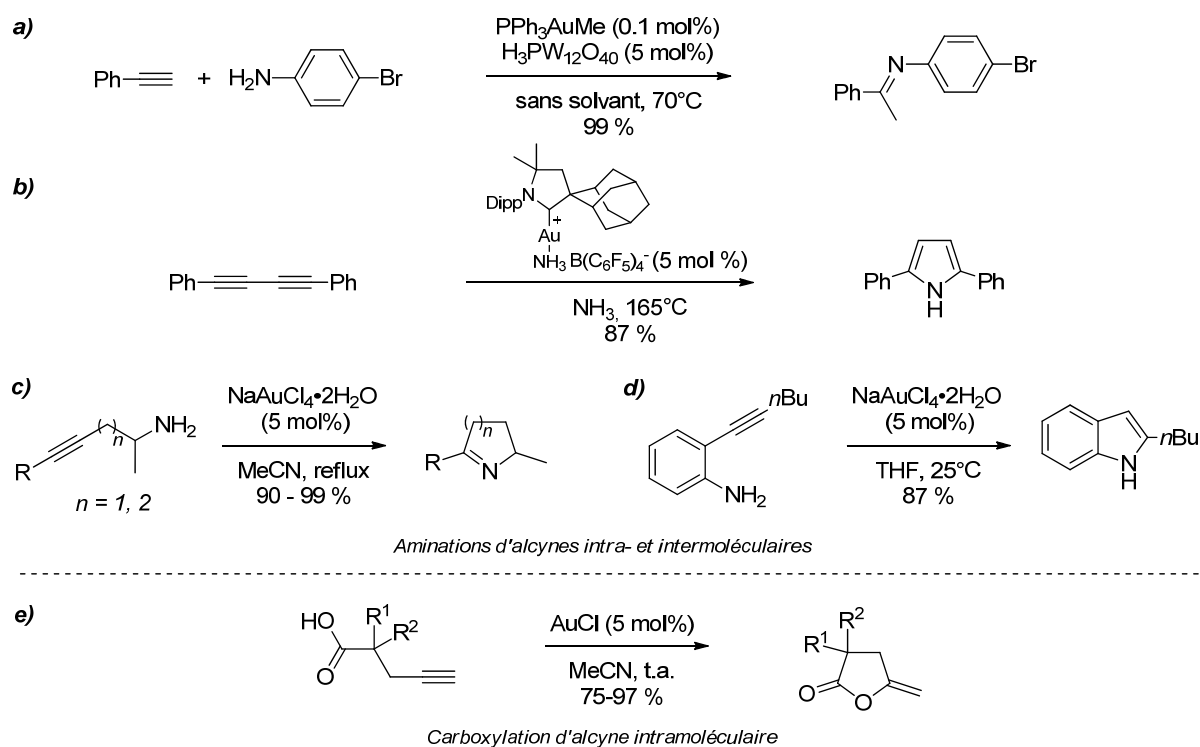


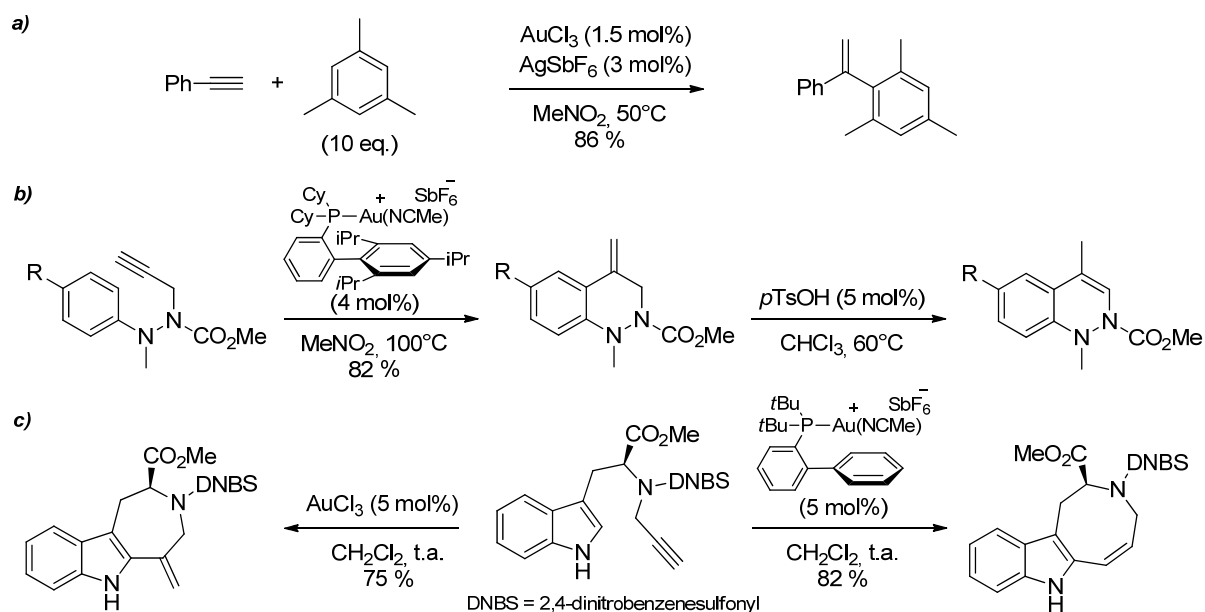
Schéma 42 : additions nucléophiles d'amines ou carboxylates sur des alcynes.¹²⁹

Les hydroarylations d'alcynes catalysées à l'or ont été décrites à plusieurs reprises. Reetz *et coll.* ont été les premiers à reporter l'efficacité de l'or pour cette transformation, intermoléculaire qui plus est (Schéma 43, exemple a). Celle-ci requiert la présence d'un excès d'arène riche en électrons, et est facilitée quand un groupement électroattracteur est présent sur l'alkyne.

Les réactions intramoléculaires sont plus faciles et permettent la formation de composés polycycliques aromatiques très variés (b, c). L'exemple employant un indole comme nucléophile (c) illustre les différentes régiosélectivités observables en fonction des conditions employées.

¹²⁸ (Nun, P.; Egbert, J. D.; Oliva-Madrid, M.-J.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1064.

¹²⁹ (a) Voir ref. 75b. (b) Lavallo, V.; Frey, G. D.; Donnadiou, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224. (c) Voir ref. 11b. (d) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis* **2004**, 610. (e) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112.


 Schéma 43 : additions nucléophiles d'arènes sur des alcynes.¹³⁰

3.1.1.b Allènes

Les allènes activés par l'or sont suffisamment réactifs pour subir des additions intra- ou intermoléculaires similaires aux alcynes. Dans la majorité des cas, le nucléophile est incorporé sur l'un des carbones terminaux (sp^2) selon un processus *exo-trig* ou parfois *endo-trig* pour former un vinyl-or (Schéma 44). L'addition du nucléophile sur C2 (processus *exo-dig* ou *endo-dig*) est rarement observée mais reste possible. Dans ce dernier cas, un σ -allyl-or est formé. Ce type d'espèce peut subir une protodémétallation directe ou de type S_E ^{131,132}.

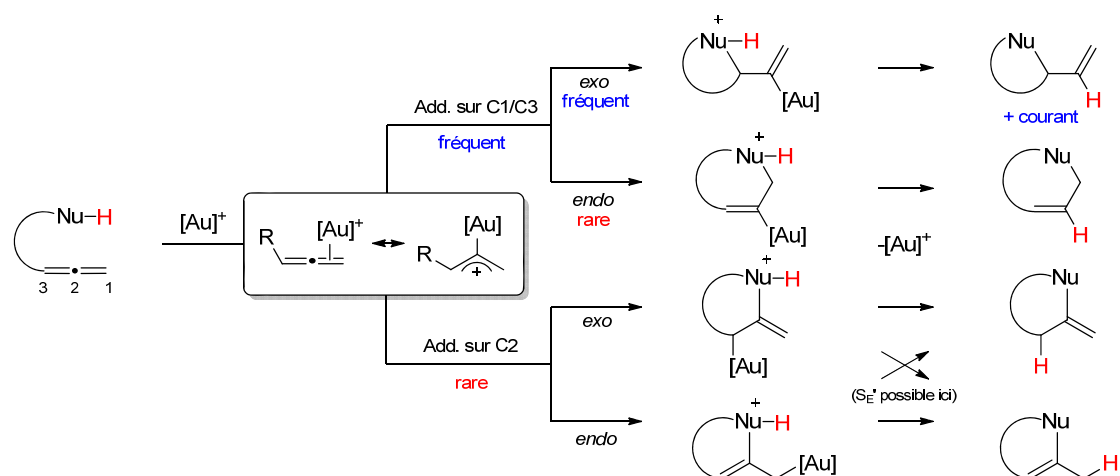


Schéma 44 : régiosélectivités possibles pour une addition nucléophile sur un allène.

¹³⁰ (a) Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485. (b) Jurberg, I. D.; Gagosz, F. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 37. (c) Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1105.

¹³¹ Ce type de proto-déauration est régiospécifique. Voir : Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Littler, S.; Rominger, F.; Perpointner, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5661.

¹³² L'activation électrophile de diènes conduit également à la formation d'intermédiaires σ -allylor. Voir par exemple : Yeh, M.-C. P.; Pai, H.-F.; Lin, Z.-J.; Lee, B.-R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4789.

Les réactions d'addition nucléophile sur les allènes ont été largement développées (Schéma 45, exemples a-d). La chiralité axiale inhérente à ces fonctions permet la synthèse stéréosélective de différents composés cycliques à partir de substrats diastéréo- ou énantiopurs. Par ailleurs, bon nombre de réactions énantiosélectives catalysées à l'or concernent des activations d'allènes.¹³³

La réactivité du complexe formé par l'allène avec l'or peut être vue formellement comme celle d'un cation allylique, mais sans perte de stéréochimie due à la planarité du système. Une racémisation est toutefois observée dans certaines conditions,¹³⁴ ce qui peut être utilisé comme un atout comme l'a montré Widenhoefer (Schéma 45, exemple c). Dans cet exemple de résolution cinétique dynamique, la racémisation de l'énantiomère le moins réactif est plus rapide que la cyclisation. Ceci permet la régénération continue de l'énantiomère le plus réactif.

Enfin, il faut savoir que des subtilités distinguent les mécanismes spécifiques à chaque réaction : il est par exemple proposé que l'hydroamination asymétrique présentée ici (c) fait intervenir des interactions Au^+ -azote.¹³⁵ L'hydroalcoxylation asymétrique des dérivés similaires est plus difficile à mettre en œuvre, peut-être en raison de l'absence de telles interactions directrices. C'est notamment ce cas précis qui a conduit Toste à développer sa stratégie utilisant un contre-anion chiral.¹²¹

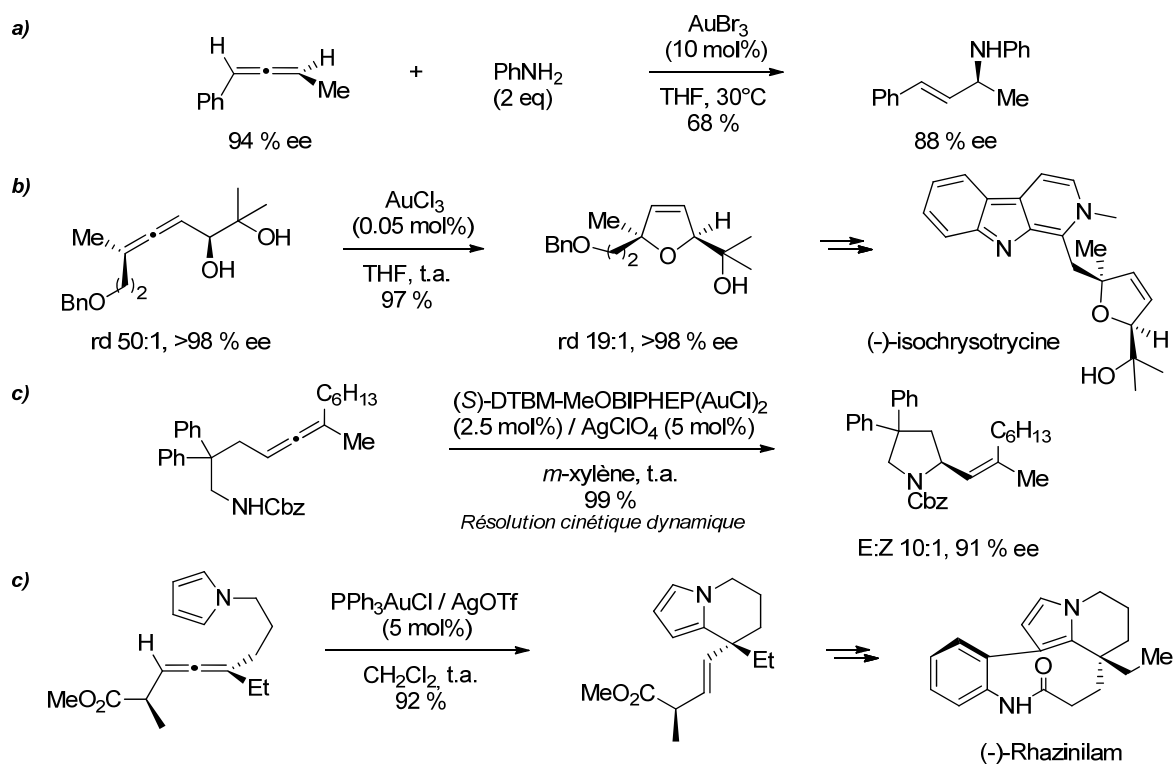


Schéma 45 : addition de nucléophiles sur des allènes.¹³⁶

¹³³ Pour une revue, voir : Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994.

¹³⁴ Gandon, V.; Lemièrre, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534.

¹³⁵ Kim, J. H.; Park, S.-W.; Park, S. R.; Lee, S.; Kang, E. J. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1982.

¹³⁶ (a) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3314. (b) Volz, F.; Wadman, S. H.; Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902. (c) Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A.

3.1.1.c Alcènes

Les alcènes sont moins réactifs que les alcynes et les allènes, et nécessitent de bons nucléophiles comme partenaires et des conditions souvent plus dures (Schéma 46, exemples a et b).¹³⁷

Parmi les réactions intramoléculaires, beaucoup font appel à l'emploi d'un espaceur comme un *gem*-diester pour induire un effet Thorpe-Ingold et accélérer la cyclisation.¹³⁸ La LUMO plus basse des diènes 1,3 rend ceux-ci plus réactifs. De façon générale, les additions sur des alcènes sont moins propices à générer des intermédiaires réactifs pour initier des processus en cascade.

Les alcools allyliques peuvent être activés dans des conditions plus douces pour subir une réaction de S_N2' formelle (non concertée). Il a été démontré que la formation d'une liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle favorisait sensiblement l'élimination d'eau (c).^{83,139}

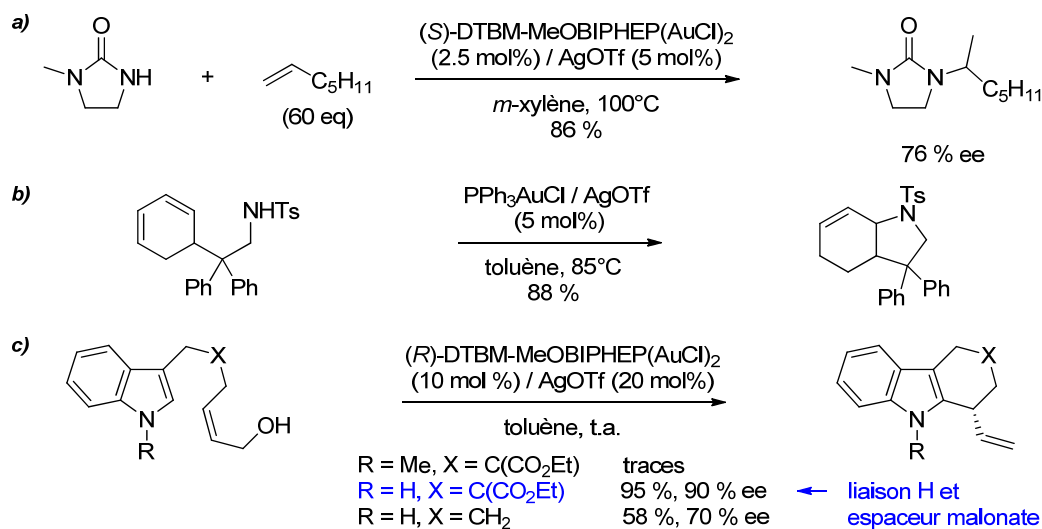


Schéma 46 : additions de nucléophiles sur des alcènes, diènes et alcools allyliques.¹⁴⁰

Enfin, d'autres nucléophiles carbonés peuvent être utilisés (le cas des alcènes simples représente une catégorie de réactions à part entière, et sera traité plus loin).

En guise d'exemple, le groupe de Toste a été particulièrement actif dans l'élaboration de méthodes pour l'addition de cétoesters, éthers d'énol silylés et éthers d'énol propargyliques (Schéma 47). Dans ces deux derniers cas, le catalyseur est régénéré respectivement grâce à une source de proton externe (b), ou par élimination 1,2 (c). Les exemples (a) et (c) sont formellement des versions

J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, 14148. (d) Liu, Z.; Wasmuth, A. S.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10352.

¹³⁷ Chiarucci, M.; Bandini, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2586.

¹³⁸ Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1922**, 1117.

¹³⁹ Ghebreghiorgis, T.; Biannic, B.; Kirk, B. H.; Ess, D. H.; Aponick, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16307.

¹⁴⁰ (a) Zhang, Z.; Lee, S. D.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5372. (b) Voir ref. 132. (c) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9533. Voir également ref. 83.

catalysées à l'or des réactions de type Conia-Ene et propargyl-Claisen, qui requièrent normalement une activation thermique importante.

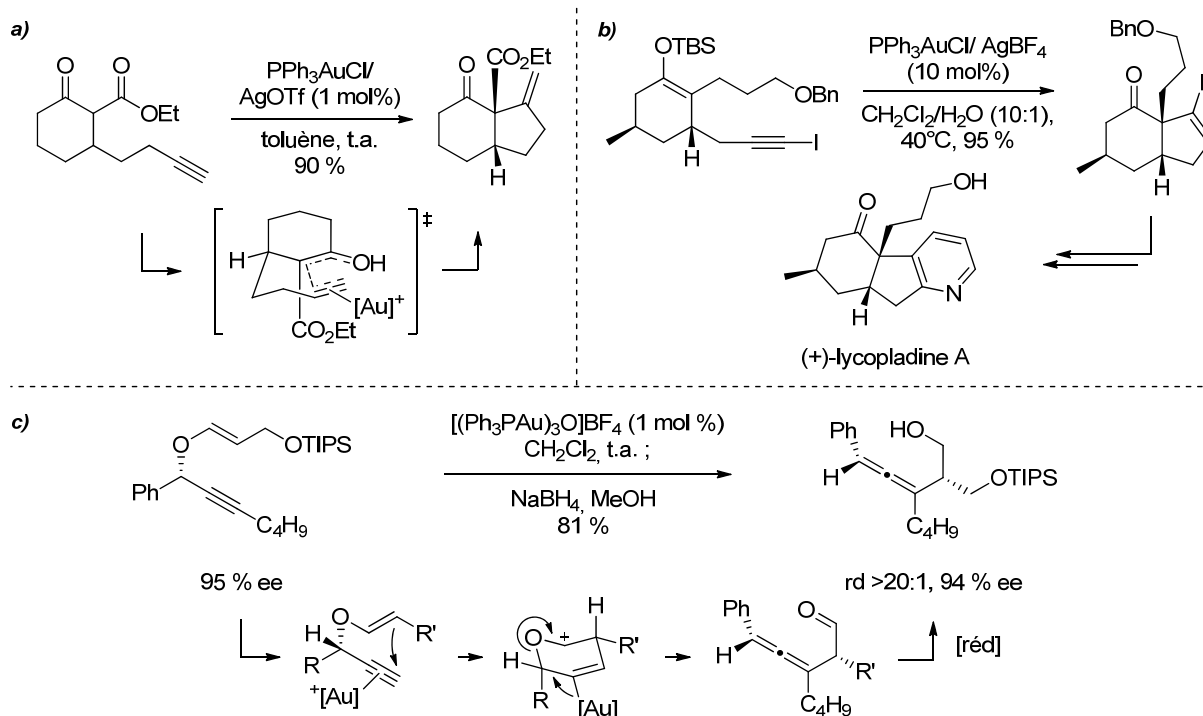
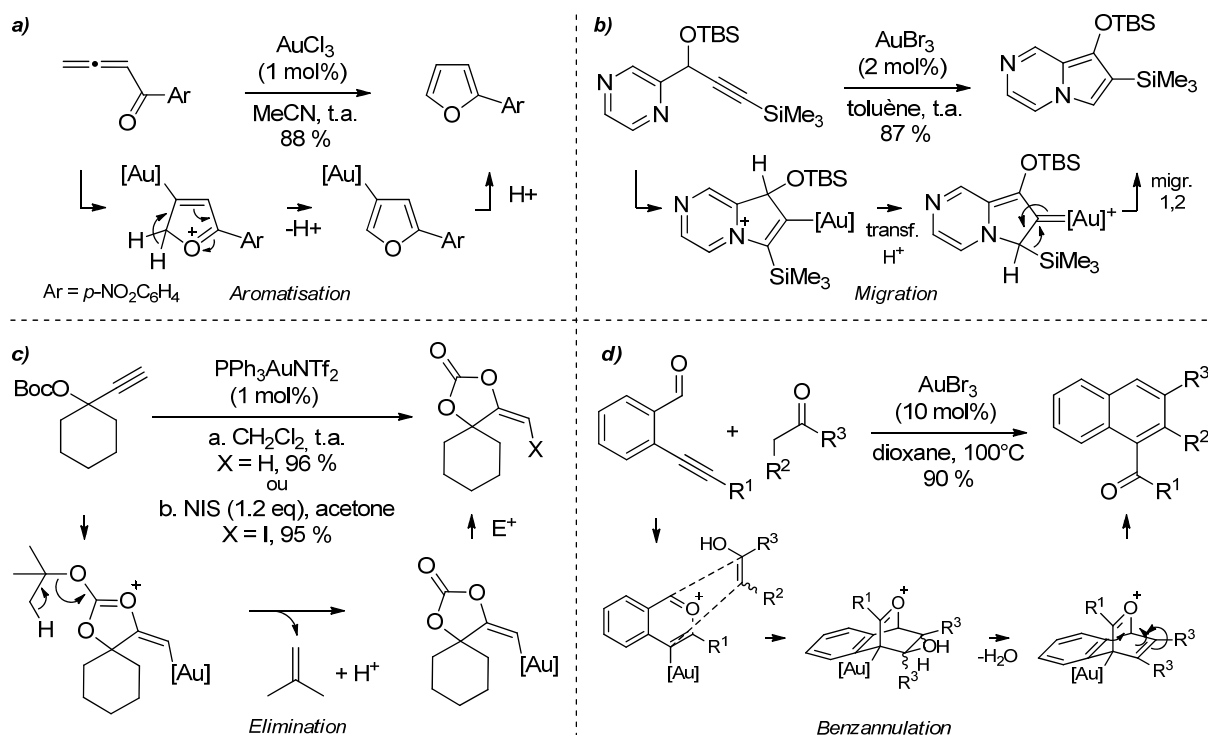


Schéma 47 : addition intramoléculaire de nucléophiles carbonés « classiques » sur des alcynes.¹⁴¹

3.1.2 Addition de nucléophiles aprotiques

Si l'addition nucléophile sur un système π activé ne génère pas directement de protons, un intermédiaire cationique est formé. Celui-ci peut évoluer selon divers processus (isomérisation, fragmentation, S_N1 ...), ce qui permet un accès à des structures variées (Schéma 48). Ce type de réaction a été particulièrement exploité pour la préparation d'hétérocycles aromatiques. Les nucléophiles les plus courants sont les fonctions carbonyles ou autres hétéroatomes non protiques.

¹⁴¹ (a) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526. (b) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K.; LaLonde, R. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991. (c) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978.


 Schéma 48 : réarrangements impliquant des nucléophiles aprotiques.¹⁴²

La synthèse de furanes décrite par Hashmi (a) est l'une des premières réactions décrites en catalyse homogène à l'or. Si ce dernier n'est pas le seul métal capable de promouvoir cette réaction, il est de loin le plus efficace. Le proton nécessaire à la démetallation est généré après un processus d'isomérisation/aromatisation. L'annulation de dérivés de pyridine (b) est rendue possible par un mécanisme apparenté qui implique une migration 1,2 du silicium.

Gagosz a montré que les carbonates de *tert*-butyle (c) étaient également de bons nucléophiles : une molécule d'isobutène est facilement éliminée à partir de l'oxonium formé de façon intermédiaire. La génération concomitante d'un proton permet d'effectuer la proto-déauration. Un dernier exemple concerne les aldéhydes non énolisables (d), dont l'addition sur un alcyne conduit à la formation d'oxoniums conjugués qui peuvent être interceptés par différents partenaires dans des cycloadditions [4+2]. Plusieurs variantes de cette réaction ont été décrites par Yamamoto.¹⁴³

Il existe encore beaucoup d'autres réactions similaires, qui ne seront pas détaillées pour des raisons de concision. Dans cette catégorie, il est toutefois intéressant de mentionner quelques

¹⁴² (a) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285. (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050. (c) Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515. (d) Asao, N.; Aikawa, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7458.

¹⁴³ Pour une revue, voir : Asao, N. *Synlett* **2006**, *11*, 1645.

exemples de carboalkoxy- et carboamination, dans lesquels des nucléophiles peu conventionnels peuvent être employés pour transférer un fragment carboné benzylique ou allylique.¹⁴⁴

Toste *et coll.* ont décrit un exemple de carboalkoxylation catalysée à l'or,¹⁴⁵ où l'addition d'un éther de benzyle sur un alcyne entraîne la formation stéréocontrôlée d'un cation benzylique, qui est piégé à son tour par l'éther d'énol pour former un indène multifonctionnalisé (Schéma 49, exemple a). Une variante mécanistiquement différente a également été décrite par Gagosz *et coll.* (exemple b). Cette réaction permet la synthèse de pyrroles par le transfert d'un fragment allylique selon un processus concerté de type aza-Claisen.¹⁴⁶

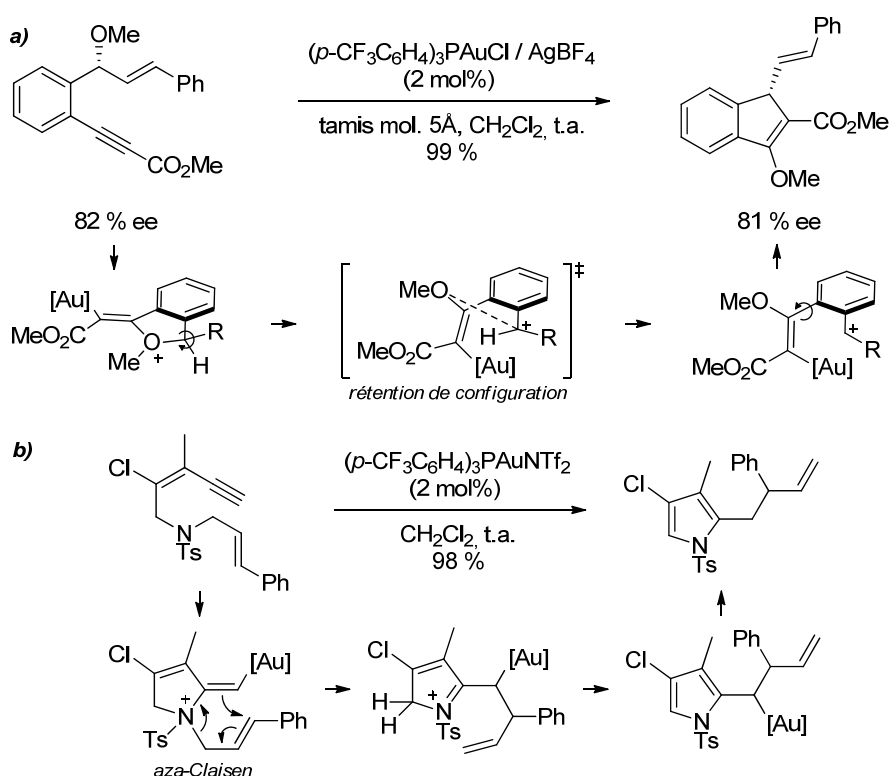


Schéma 49 : exemples de réactions impliquant un oxonium benzylique (a) et un iminium allylique (b).

¹⁴⁴ Le platine peut être également employé pour des réactions similaires ; voir : Fürstner, A.; Heilmann, E. K.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4760.

¹⁴⁵ (a) Dubé, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062. Pour d'autres exemples de réarrangements d'oxoniums allyliques, voir : (b) Uemura, M.; Watson, I. D. G.; Katsukawa, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3464. (c) Blanco-Jaimes, M. C.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12504.

¹⁴⁶ Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181.

3.2 Substitutions propargyliques

Les réactions catalysées à l'or ne concernent pas exclusivement les additions sur des insaturations carbonées. Dans certaines réactions, le rôle de l'or est celui d'un acide de Lewis « classique » mais sélectif vis-à-vis de certaines fonctions.¹⁴⁷

Les alcools propargyliques peuvent subir des réactions de substitution nucléophile assistées par l'or (Schéma 50). Le mécanisme de cette transformation implique probablement la formation d'un cation propargylique. Ce type de réaction peut être catalysé par des acides de Lewis plus simples, mais à des températures plus élevées.

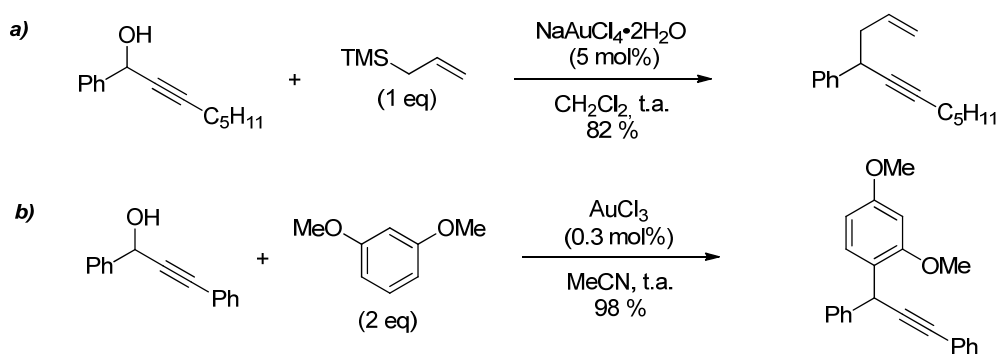


Schéma 50 : réactions de substitution propargylique catalysées à l'or (III).¹⁴⁸

De façon générale, les alcools propargyliques secondaires et tertiaires peuvent subir un réarrangement de Meyer-Schuster en conditions acides pour fournir des cétones α,β -insaturées. Le mécanisme supposé implique la formation réversible d'un allénol, dont la tautomérisation fournit le produit (Schéma 52).

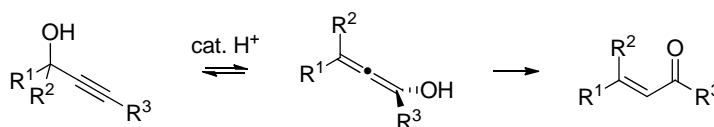


Schéma 51 : réarrangement de Meyer-Schuster d'un alcool propargylique.

Des versions utilisant l'or comme catalyseur ont été développées, et se font en présence d'un alcool. Après une première étape de substitution, l'éther propargylique formé est plus réactif que l'alcool initial : ceci permet au réarrangement de procéder en conditions douces (Schéma 52, a). D'autres stratégies récentes permettent de faciliter le processus, comme par exemple l'emploi d'éthers d'ynols plus réactifs (b) ou d'oxyde de molybdène (c). Cette dernière méthode rend la réaction sur des alcools primaires possibles, car elle n'implique plus la formation d'un carbocation à stabiliser. Un

¹⁴⁷ Ce concept sera abordé plus en détail à la fin de ce chapitre.

¹⁴⁸ (a) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180. (b) Liu, J.; Muth, E.; Flörke, U.; Henkel, G.; Merz, K.; Sauvageau, J.; Schwake, E.; Dyker, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 456.

ester molybdique formé *in situ* peut subir un réarrangement [3,3] en allénol. La nature labile de la liaison Mo-O permet l'isomérisation de ce dernier et la régénération des catalyseurs.

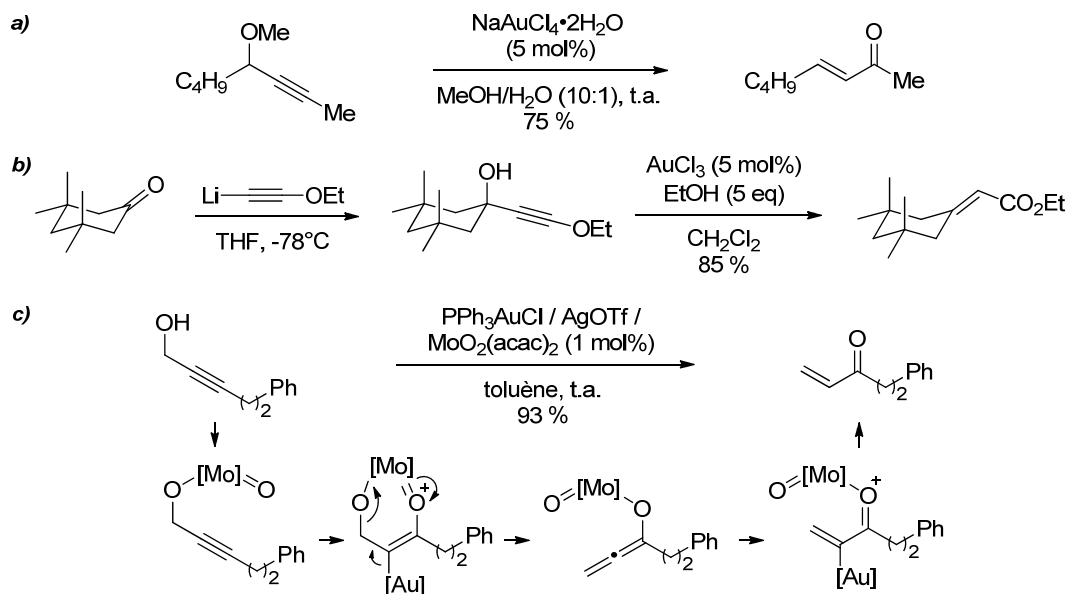


Schéma 52 : variantes du réarrangement de Meyer-Schuster catalysées à l'or.¹⁴⁹

3.3 Réarrangement d'esters propargyliques

En présence de complexes d'or, les esters propargyliques peuvent subir des réarrangements sigmatropiques : on peut observer une migration 1,2 conduisant à la formation d'un vinylcarbénolide d'or, ou une migration 1,3 formant un carboxyallène (Schéma 53).

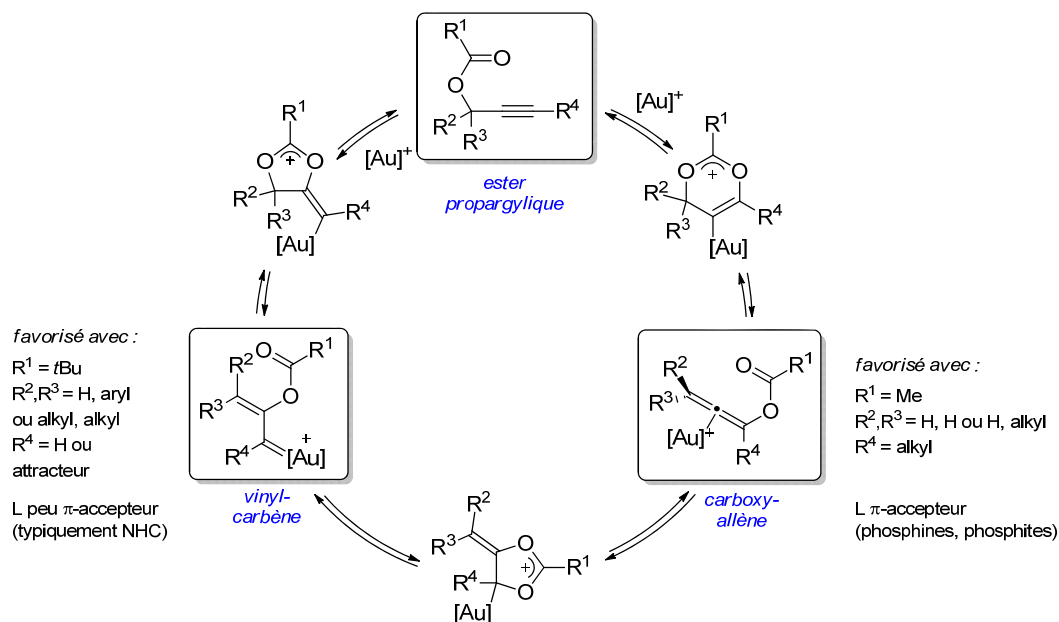


Schéma 53 : équilibre entre les intermédiaires issus de migrations d'ester 1,2 ou 1,3.

¹⁴⁹ (a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013. (b) Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027. (c) Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867. Voir également : (d) Ye, L.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3646.

Les étapes menant à leur formation sont réversibles et ces espèces existent en équilibre. La sélectivité pour une migration 1,2 ou 1,3 est principalement dépendante de la substitution de l'ester de départ, et le choix du catalyseur peut également avoir un impact. Les deux types d'intermédiaires formés présentent des réactivités prononcées et distinctes, et peuvent être engagés dans des transformations subséquentes. Si celles-ci sont irréversibles, cela permet de déplacer l'équilibre de la réaction.^{150,151}

3.3.1 Migration 1,2

Les vinylcarboènes générés par une migration 1,2 sont très réactifs, et aptes à réagir avec des nucléophiles faibles comme les alcènes. Un exemple de cyclopropanation intermoléculaire a déjà été évoqué dans ce chapitre (Schéma 33, page 43).¹¹² La même stratégie appliquée de façon intramoléculaire permet par exemple la formation de bicyclo[3.1.0]hexanones (Schéma 54).¹⁵² Cette réaction est similaire au réarrangement de Rautenstrauch catalysé par le palladium.¹⁵³

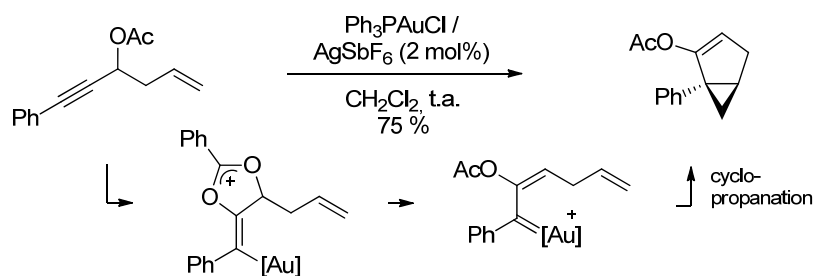


Schéma 54 : cyclopropanation intramoléculaire d'un vinylcarbène issu d'une migration d'ester 1,2.

Une variante employant des substrats similaires¹⁵⁴ permet la synthèse de cyclopenténones (Schéma 55). L'espèce réactive n'est pas ici un vinylcarbène, mais la conjugaison de l'alcène avec l'intermédiaire dioxolanium issu de la migration 1,2 donne lieu à une électrocyclisation (EC).^{47a}

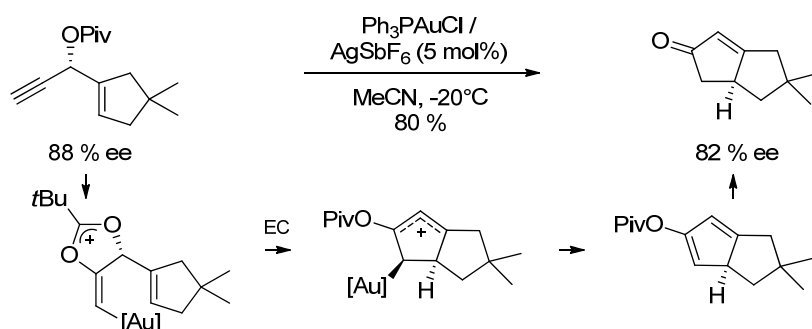


Schéma 55 : réarrangement de Rautenstrauch catalysé à l'or.

¹⁵⁰ Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.

¹⁵¹ Pour des revues spécifiques à la réactivité des esters propargyliques, voir : (a) Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett* **2010**, 692. (b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750.

¹⁵² Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654.

¹⁵³ Rautenstrauch, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950.

¹⁵⁴ Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.

Zhang *et coll.* ont montré que l'emploi de ligands NHC pouvait favoriser la migration 1,2 sur des substrats non « biaisés » (c'est-à-dire non substitués en position propargylique et ne comportant pas d'alcyne vrai ou conjugué à un groupement électroattracteur).¹⁵⁵ Le carbénoïde d'or formé subit une migration d'hydrure 1,2 qui déplace l'équilibre de la réaction pour fournir des diènes de configuration (1*Z*, 3*E*) bien contrôlée (Schéma 56).

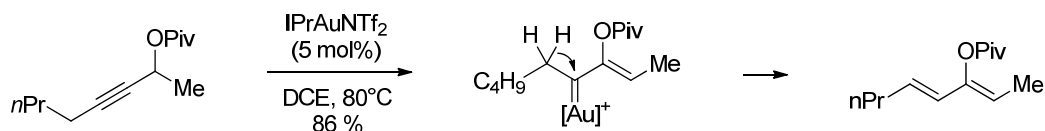


Schéma 56 : migration 1,2 sur un alcyne interne permise par l'emploi d'un ligand NHC.

Dans le même contexte, il convient de mentionner que l'isomérisation d'esters homoalléniques décrite par Gagosz *et coll.* permet également la formation efficace de diènes (3*E*) (Schéma 57). Le mécanisme proposé ici implique une migration 1,3.¹⁵⁶

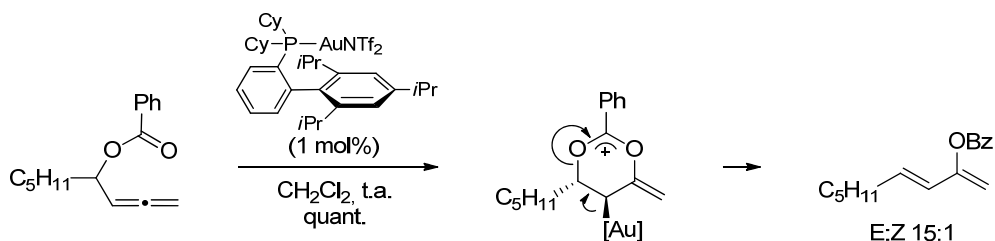


Schéma 57 : isomérisation d'un benzoate homoallénique en diène (3*E*).

3.3.2 Migration 1,3

Les carboxyallènes formés par migration 1,3 sont également des précurseurs très versatiles. L'essor de la catalyse homogène à l'or a revitalisé l'intérêt porté à ces espèces difficilement préparables par des voies plus classiques. De ce fait, les méthodologies développées impliquant une migration 1,3 ont été nombreuses ces dernières années ; seuls quelques exemples sont détaillés ici.

Le premier (Schéma 58, exemple a) émane du groupe de Zhang,¹⁵⁷ et illustre comment un carboxyallène activé par l'or peut évoluer vers une forme α -carbonium-vinyl-or puis vers une cyclopenténone. En effet, avec un alcène conjugué à l'ensemble du système, ce cation peut subir une électrocyclisation 4 π de Nazarov suivie d'une hydrolyse de l'ester *in situ*, ce qui permet la formation de cyclopenténones.

¹⁵⁵ Li, G.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740.

¹⁵⁶ Buzas, A. K.; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 985.

¹⁵⁷ Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442.

Dans une variante de cette réaction décrite en conditions anhydres par Malacria *et coll.* (b), un carbénoïde endocyclique est formé à l'issue de cette cyclisation. Celui-ci peut réagir avec un alcène périphérique pour conduire à la formation diastéréosélective de composés tricycliques.¹⁵⁸

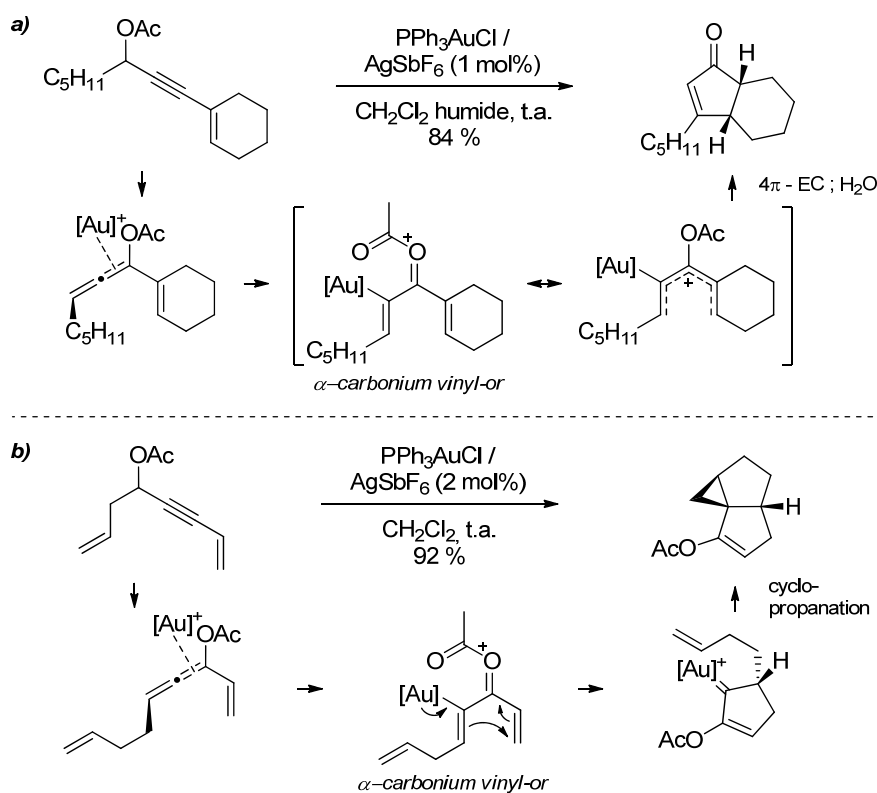
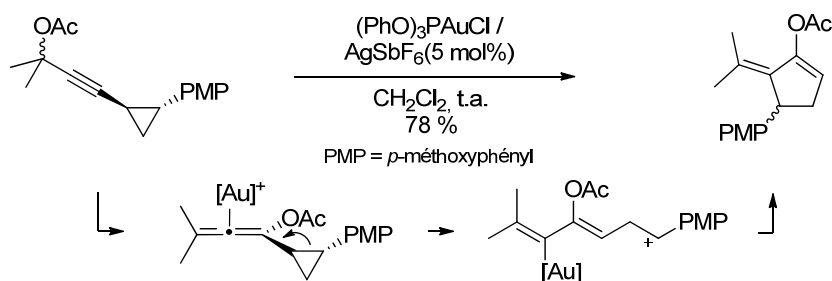


Schéma 58 : génération d'un carboxyallène préalable à une électrocyclisation.

Nevado *et coll.* ont également exploité la réactivité de la forme α -carbonium-vinyl-or (Schéma 59).¹⁵⁹ Lorsque la position propargylique est fonctionnalisée avec un cyclopropane doté d'un substituant électrodonneur, l'activation du carboxyallène induit la fragmentation du cycle, générant un cation qui est piégé par le vinyl-or formé. En raison du caractère séquentiel de cette réaction (la fragmentation est ici plus facile qu'une cyclisation concertée), le transfert de chiralité est limité.¹⁶⁰



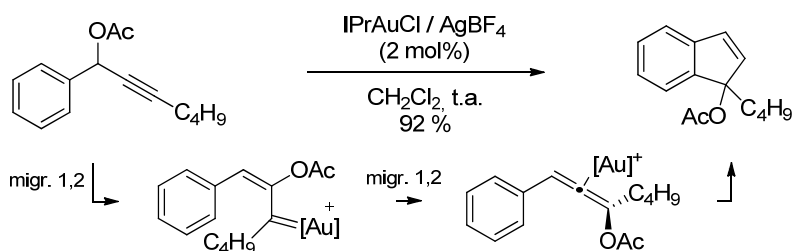
¹⁵⁸ Lemière, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207.

¹⁵⁹ Pour d'autres exemples illustrant la réactivité de la forme α -carbonium-vinyl-or, voir : (a) Wang, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4585. (b) Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414. Voir également section 3.8.4 de ce chapitre.

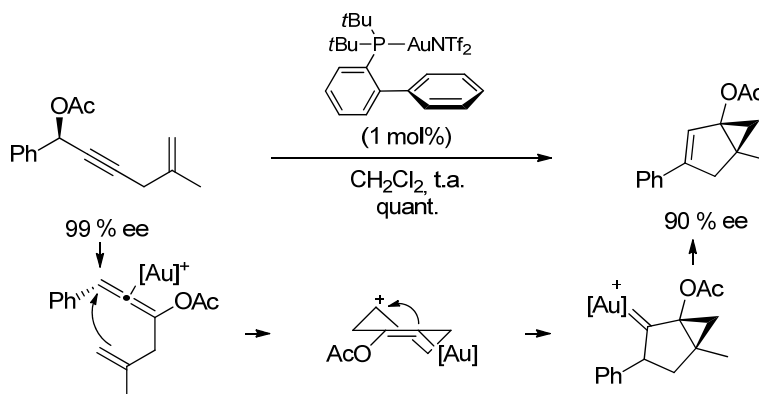
¹⁶⁰ Garayalde, D.; Gómez-Bengoa, E.; Huang, X.; Goetze, A.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720.

Schéma 59 : réarrangement d'acétates de cyclopropylpropargyle.

Les migrations 1,2 et 1,3 étant de nature réversible, il est également possible de former des carboxyallènes alors que la substitution et le ligand sont plutôt propices à induire la formation d'un vinylcarbénioïde. Nolan *et coll.* ont effectué une synthèse d'acétoxyindènes impliquant l'arylation d'un carboxyallène formé *in situ*, et proposent un mécanisme impliquant deux migrations 1,2 successives, formellement équivalentes à une migration 1,3 (Schéma 60).¹⁶¹ Ces conclusions attendent toutefois d'être appuyées par d'autres résultats expérimentaux.


Schéma 60 : mécanisme de double migration 1,2/arylation proposé par Nolan *et coll.*

En dehors des noyaux aromatiques, des nucléophiles faibles comme les alcènes peuvent réagir avec les carboxyallènes activés. Gagosz *et coll.* ont utilisé cette stratégie pour la synthèse de bicyclo[3.1.0]hexènes, observant un bon transfert de chiralité (Schéma 61).¹⁶² Ce type de réaction est formellement identique aux cycloisomérisations d'allénènes que nous évoquerons bientôt.


Schéma 61 : synthèse de bicyclo[3.1.0]hexènes par une séquence de migration 1,2/double cyclisation/migration H.

Enfin, les carboxyallènes peuvent également réagir comme des nucléophiles. Il est ainsi possible d'initier des cascades réactionnelles sur des substrats multifonctionnalisés : dans l'exemple ci-dessous (Schéma 62), l'intermédiaire issu de la migration 1,3 peut subir une seconde isomérisation

¹⁶¹ Marion, N.; Díez-González, S.; de Frémont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647.

¹⁶² Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614.

par l'activation de l'alcyne « inerte » lors de la première étape. Le vinyl-or résultant peut enfin piéger l'ion acylium distal qui subit une migration 1,5.¹⁶³

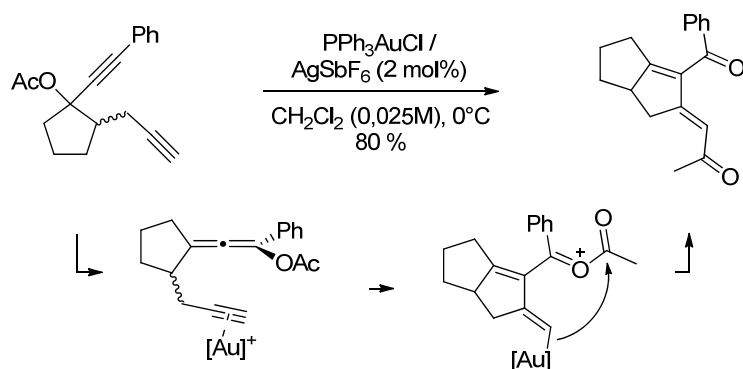


Schéma 62 : utilisation d'un carboxyallène comme nucléophile.

Ces quelques réactions sont loin d'offrir une vision exhaustive des applications des sigmatropies 1,2 et 1,3. Elles sont toutefois assez représentatives des réactivités les plus couramment exploitées.

¹⁶³ Leboeuf, D.; Simonneau, A.; Aubert, C.; Malacria, M.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6868.

3.4 Cycloisomérisation d'énynes, allénynes, allénènes...

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes¹⁶⁴ sont parmi les plus étudiées en catalyse à l'or. Les complexes de platine sont également efficaces pour ces transformations,^{38,165} tout comme certains catalyseurs de palladium ou de ruthénium.¹⁶⁶ Elles permettent la formation de structures carbocycliques de complexité variée, par le biais d'intermédiaires cationiques hautement délocalisés dont la nature a été discutée dans la section 2.2 de ce chapitre (page 26). Un nombre considérable de développements méthodologiques concernent ces réactions. Comme toutefois ce type de réactivité n'est pas directement impliqué dans les recherches effectuées au cours de cette thèse, seuls les aspects fondamentaux des réactions impliquant des énynes sont présentés ici, ainsi que quelques exemples de cycloisomérisation d'allénynes ou allénènes n'impliquant pas de migration d'ester.

3.4.1 Cycloisomérisation d'énynes

La coordination de l'or à l'alcyne induit une attaque nucléophile par l'alcène distal selon deux modes possibles : *exo-dig* (le plus fréquent) ou *endo-dig* (Schéma 63). La stabilisation par l'or de la charge développée conduit à la formation d'une espèce descriptible comme un intermédiaire entre un cyclopropylcarbène d'or et un carbocation ouvert. Selon le mode de réactivité observé, ce carbène est de type exocyclique ou endocyclique, et peut évoluer de différentes manières.

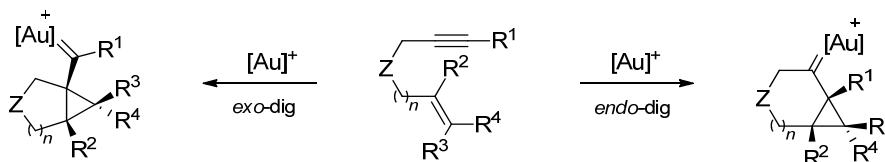


Schéma 63 : deux types de cyclopropylcarbènes d'or.

Dans le cas d'un carbène exocyclique, le seul processus envisageable est la fragmentation du cyclopropane (Schéma 64). Celle-ci peut être « simple » : le système évolue alors vers un carbocation stabilisé (sous forme linéaire ou cyclobutyle). Le réarrangement conduit à l'insertion formelle de l'alcène entre les carbones de l'alcyne (a). Dans le cas d'une « double » fragmentation, un nouveau cyclopropylcarbène d'or est formé : son ouverture ultérieure conduit à l'intercalation formelle des carbones de l'alcène et de l'alcyne (b).^{79a}

¹⁶⁴ Pour des revues spécifiques aux cycloisomérisations d'énynes, voir : (a) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. (b) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. (c) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902.

¹⁶⁵ Beaucoup de réactions présentées dans cette section ont été découvertes en utilisant des complexes de platine. Voir : (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785. (b) Nevado, C.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3191.

¹⁶⁶ Les premiers métaux utilisés pour les cycloisomérisations d'énynes ont été le palladium puis le ruthénium. Les mécanismes de ces transformations impliquent probablement des processus de type Alder-ène. Voir : (a) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781. (b) Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049.

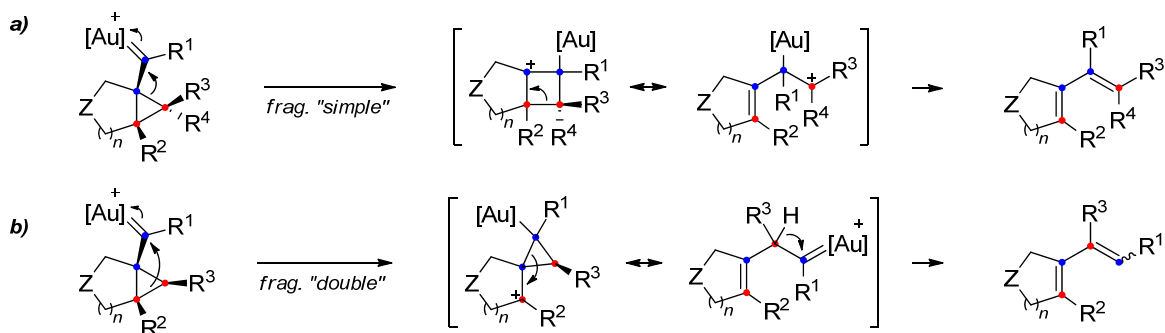


Schéma 64 : évolutions possibles d'un cyclopropylcarbène d'or exocyclique.

Les carbènes endocycliques sont des intermédiaires versatiles (Schéma 65). On peut observer le réarrangement du cyclopropane pour conduire à un complexe or-cyclobutène (a), souvent précurseur de diènes, ou la migration d'une liaison adjacente (b). Dans ce dernier cas, le catalyseur d'or est directement régénéré et un cyclopropane fusionné est obtenu « intact ». Enfin, une migration de liaison peut également assister l'expansion du cycle (c).

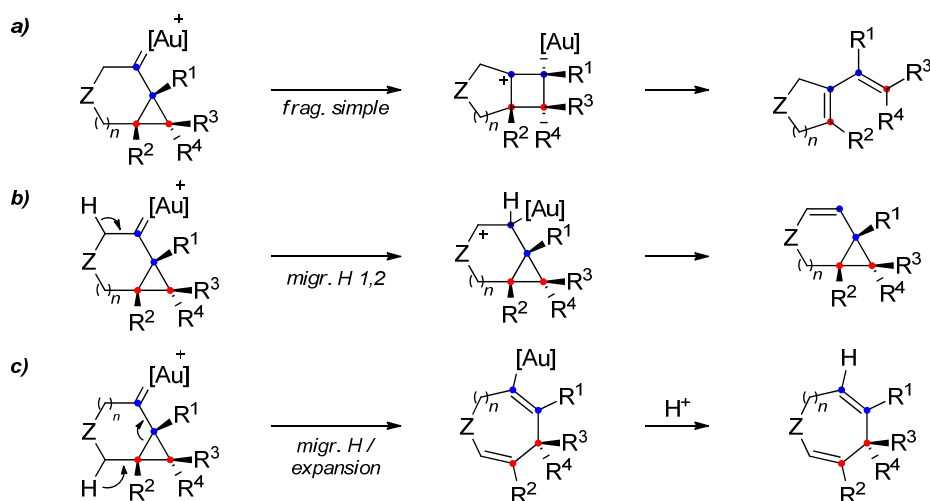
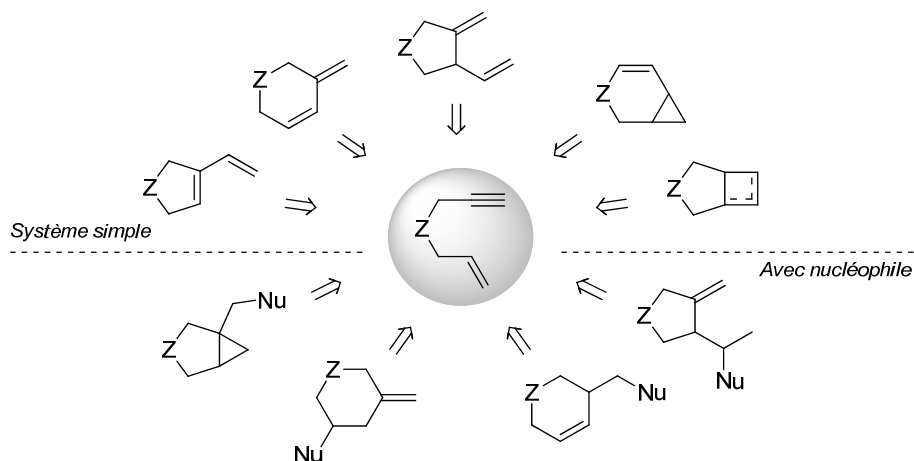


Schéma 65 : évolutions possibles d'un cyclopropylcarbène d'or endocyclique.

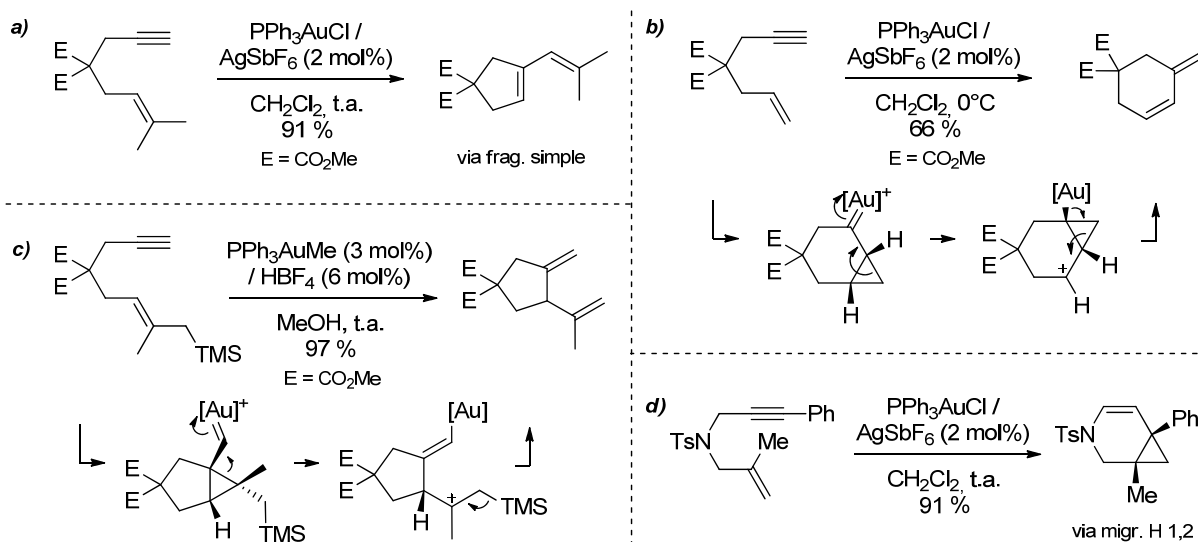
Ces schémas mnémotechniques peuvent être appliqués à tous les énynes. Tous les processus évoqués ici sont compétitifs, et la sélectivité observée est totalement dépendante du type d'ényne impliqué et de la substitution. Techniquement, il est difficile de prédire l'issue des nouvelles réactions, et ce même au vu des connaissances actuelles.

3.4.1.a Enynes-1,6

Les énynes-1,6 ont été les plus étudiés. Les réarrangements des systèmes simples conduisent à la formation de vinylocyclopentènes, méthylèncyclohexènes, bicyclo[4.1.0]heptènes, vinylméthylèncyclopentanes, et plus rarement de bicyclo[3.2.0]heptènes. Il est également possible d'effectuer des cycloisomérisations d'énynes en présence de nucléophiles : leur attaque sur le cyclopropylcarbène permet leur incorporation au produit (Schéma 66).


Schéma 66 : squelettes carbonés accessibles par cycloisomérisation d'énynes-1,6.

Les quatre exemples du Schéma 67 montrent à quel point la sélectivité peut varier pour des substrats pourtant très similaires. Si le cas (a) est un exemple typique de formation d'un vinylcyclopentène par fragmentation simple du cyclopropylcarbène, le réarrangement d'un cyclopropylcarbène endocyclique (b) conduit à la formation d'un méthylènescyclohexène. Lorsqu'un groupement triméthylsilyl substitue l'alcène (c), celui-ci est éliminé sélectivement pour former un vinylméthylènescyclopentane. Enfin, le remplacement de l'espaceur malonyle par un sulfonamide et la présence d'un alcyne substitué dans le cas (d) conduit à une sélectivité totale pour la migration formelle d'hydrogène 1,2.


Schéma 67 : divergences de réactivité observées pour des énynes-1,6 simples.¹⁶⁷

Considérons maintenant les mêmes réactions en présence de nucléophiles. Ceux-ci peuvent être intramoléculaires ou intermoléculaires, et de nature variable : alcools, amines, alcènes,

¹⁶⁷ Exemples a, b et d, voir : Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. Exemple c, voir réf. 75c.

aromatiques... Leur addition sur le cyclopropyl-carbène est concertée à l'ouverture de celui-ci, et des régiosélectivités variables peuvent être observées (Schéma 68).

L'incorporation d'alcools est la réaction la plus courante (a). Lorsqu'un alcène est conjugué à l'alcyne (b), son addition sur le cyclopropyl-carbène induit une cycloaddition [4+2] formelle. Enfin, certains nucléophiles peuvent s'ajouter directement sur le métallocarbène (c). D'autres exemples (non illustrés) ont montré qu'il était possible de faire participer un alcène à une nouvelle cyclopropanation,¹⁶⁸ voire d'utiliser des carbonyles pour former des éthers cycliques.¹⁶⁹

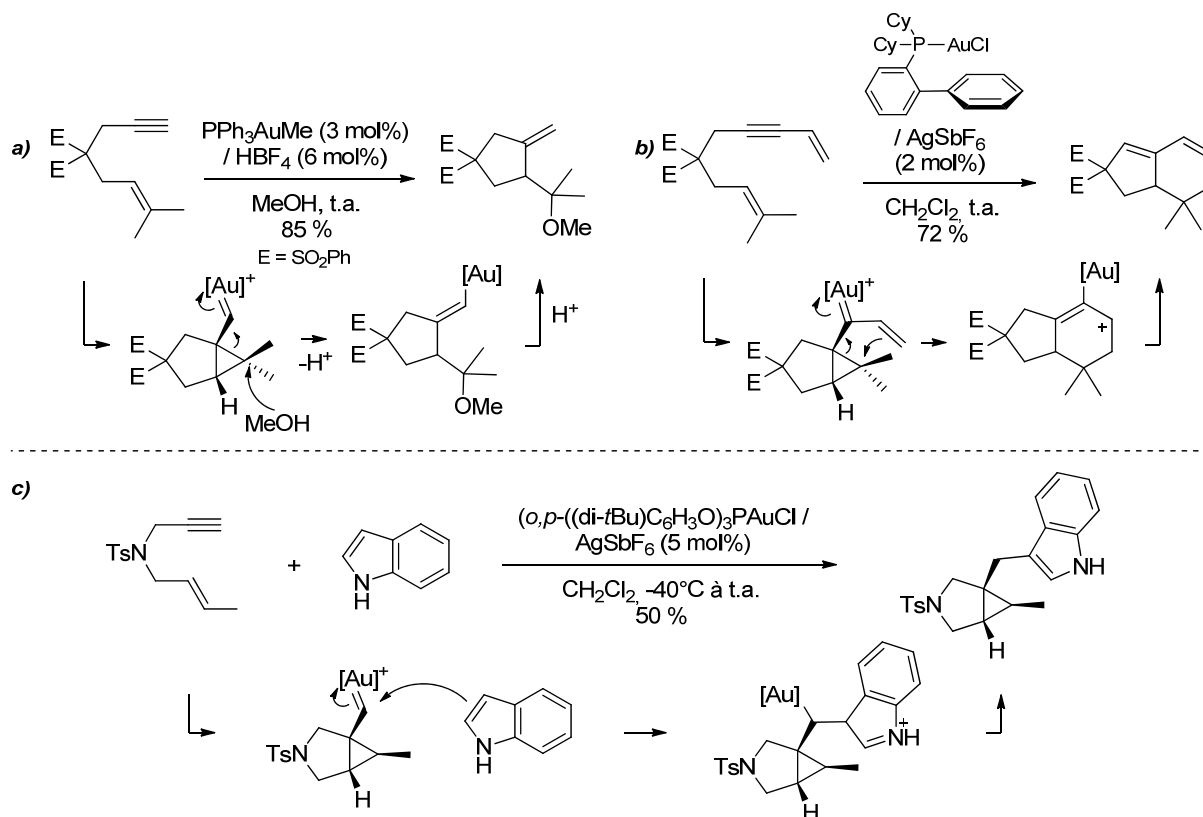


Schéma 68 : additions nucléophiles sur des énynes-1,6.¹⁷⁰

3.4.1.b Enynes-1,5

Les énynes-1,5 sont également très réactifs vis-à-vis des complexes d'or. Ils se réarrangent exclusivement en cyclopropyl-carbènes endocycliques, ce qui permet d'obtenir principalement des bicyclo[3.1.0]hexènes après une migration d'hydrure (Schéma 69, exemple a). Dans certains cas où la congestion stérique est importante, la fragmentation peut également intervenir pour conduire à des

¹⁶⁸ (a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694. (b) López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029.

¹⁶⁹ Schelwies, M.; Dempwolff, A. L.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5598.

¹⁷⁰ (a) Voir ref. 75c. (b) Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269. (c) Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721.

méthylèncyclopentènes (b). Dans le cas des silyloxyéynes, un double réarrangement transitant par un intermédiaire silyloxonium conduit à des cyclohexadiènes (c).

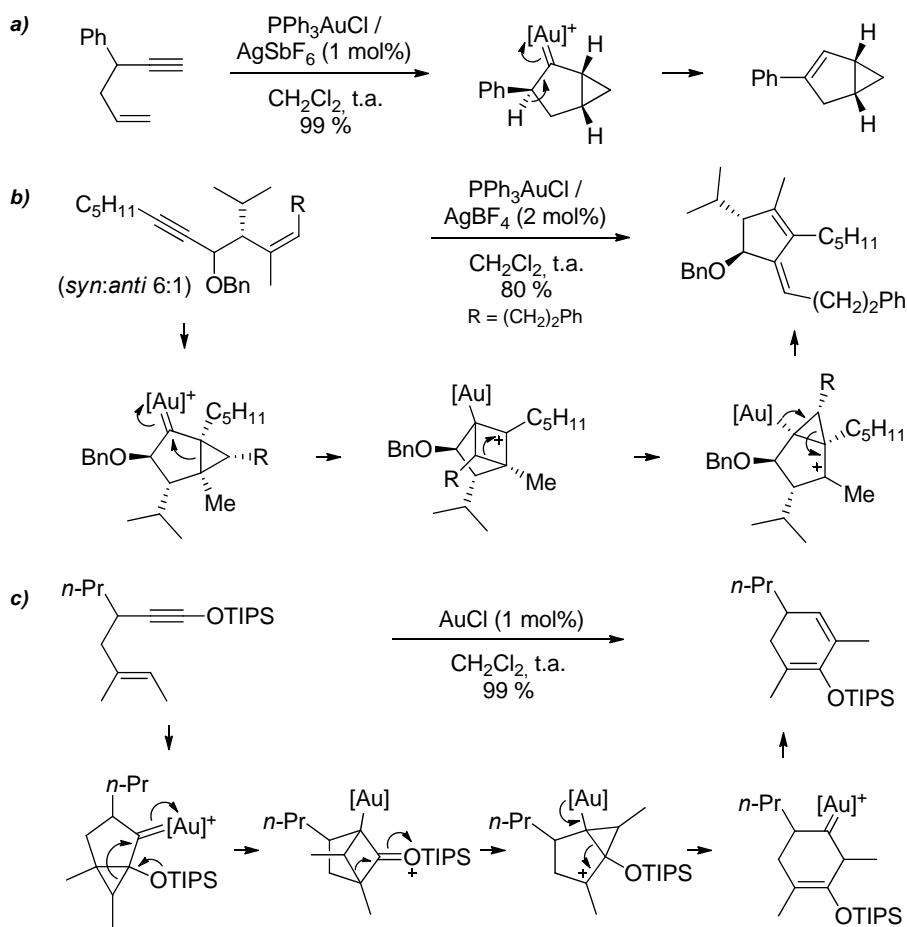


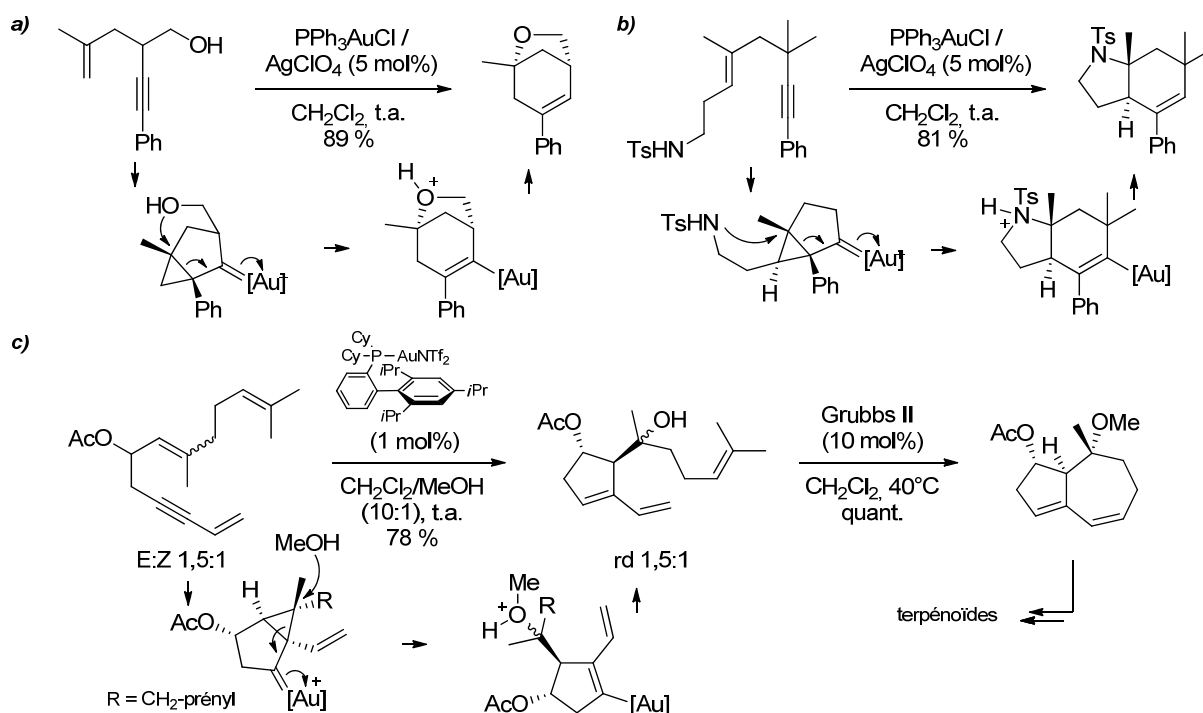
Schéma 69 : divergences de réactivité observées pour des ényne-1,5 simples.¹⁷¹

A l'instar des ényne-1,6, le piégeage des cyclopropyl-carbènes endocycliques dérivés d'ényne-1,5 par des nucléophiles permet un accès rapide à des structures complexes.

Kozmin *et coll.* ont mis au point une stratégie efficace pour la synthèse de différents hétérobicycles, dont la structure dépend du point d'ancrage de la chaîne portant la fonction nucléophile (Schéma 70, a et b).

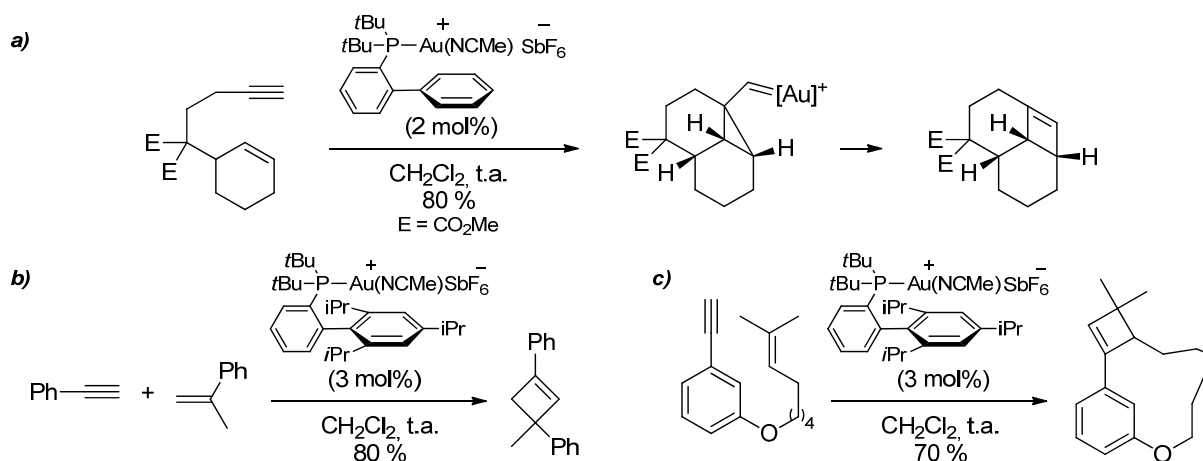
Gagosz *et coll.* ont également observé une bonne sélectivité pour l'addition de méthanol sur les ényne-1,5, et ce même en présence d'alcènes supplémentaires, utiles pour une réaction de métathèse cyclisante (Schéma 70, c).

¹⁷¹ (a) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858. (b) Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129. (c) Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806.


 Schéma 70 : additions nucléophiles sur des énynes-1,5.¹⁷²

3.4.1.c Autres types d'énynes

Les énynes-1,7 et 1,8 peuvent également subir des réarrangements structuraux, mais la littérature à ce sujet est moins documentée. Il est toutefois notable que les cyclobutènes fusionnés dérivés d'énynes-1,7 ou 1,8 sont caractérisés par une tension de cycle plus restreinte que ceux issus d'énynes-1,5 ou 1,6, ce qui permet leur isolement après une cycloaddition [2+2] formelle (Schéma 71, exemple a). Echavarren *et coll.* ont développé des versions inter- et intramoléculaires de cette réaction, qui sont toutefois limitées à l'emploi de certains alcènes substitués (exemples b et c).


 Schéma 71 : formation de cyclobutènes par cycloaddition [2+2] formelle.¹⁷³

¹⁷² (a, b) Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962. (c) Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614.

La plupart des autres cycloisomérisations d'énynes à chaîne longue impliquent une migration 1,2 ou 1,3 d'un ester propargylique, afin de former une entité plus réactive ; c'est également le cas en ce qui concerne les énynes 1,3 ou 1,4 (voir section 3.3 page 58).

Les réarrangements de furanynes constituent un cas particulier de cycloisomérisation (Schéma 72). L'addition du furane sur l'alcyne conduit à la formation (classique) d'un cyclopropylcarbène exocyclique, qui subit un réarrangement en benzoxépine, en équilibre avec un oxyde d'arène. L'aromatisation de ce dernier fournit un phénol bicyclique. Cette méthodologie a été largement développée par le groupe d'Hashmi, et est compatible avec de nombreux groupements fonctionnels.¹⁷⁴

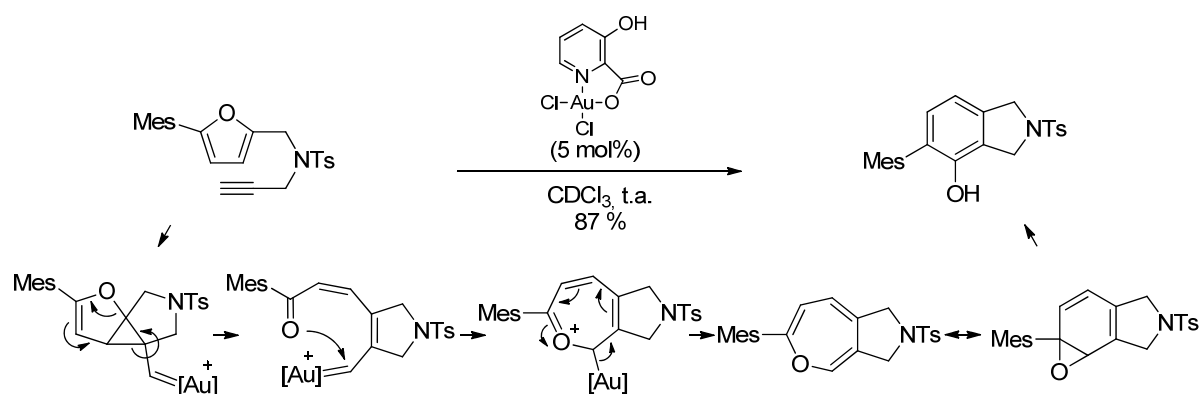


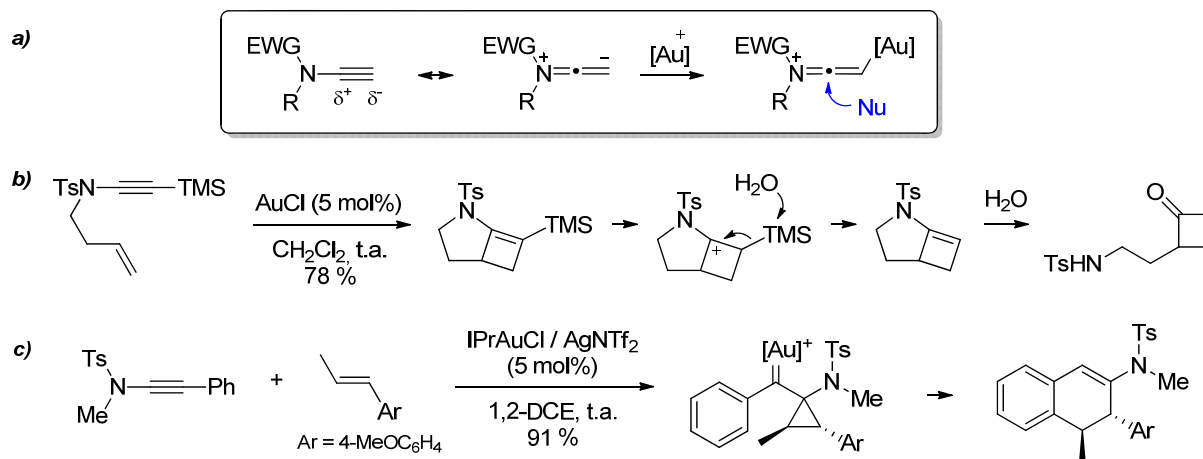
Schéma 72 : synthèse de phénols d'Hashmi.

Enfin, les ynamides sont des synthons de plus en plus prisés : ces alcynes sont riches en électrons et donc très propices à subir une activation par des complexes d'or. L'addition de nucléophiles sur ces espèces activées est régiosélective en position α de l'azote (Schéma 73, exemple a).

Cette réactivité exacerbée permet d'effectuer des transformations difficiles, par exemple en présence d'un ynamide silylé ou de façon intermoléculaire (b, c). De plus, la présence de l'atome d'azote permet de stabiliser la forme intermédiaire cyclobutylcarbocation, ce qui conduit à un cyclobutène qui est instantanément hydrolysé au contact de l'atmosphère pour fournir une cyclobutanone.

¹⁷³ (a) Voir ref. 76a, ainsi que : Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 379. (b) López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292. (c) Obradors, C.; Leboeuf, D.; Aydin, J.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1576.

¹⁷⁴ Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6991.


 Schéma 73 : utilisation d'ynamides dans des cycloisomérisations d'énynes.¹⁷⁵

3.4.2 Cycloisomérisation d'allénynes

En dehors des processus initiés par un réarrangement 1,3 d'ester propargylique, plusieurs réactions de cycloisomérisation impliquant des allènes sont documentées dans la littérature. Ces derniers peuvent y jouer le rôle d'électrophile comme de nucléophile, à travers des mécanismes parfois surprenants.

Toste *et coll.* ont notamment décrit la formation de triènes branchés à partir d'allénynes-1,5 terminaux (Schéma 74). Selon des études théoriques et des expériences croisées de marquage isotopique, cette réaction implique la formation d'un acétylure d'or dont la coordination à une seconde molécule de catalyseur conduit à une espèce *gem*-diaurée, via une cyclisation 5-*exo*-dig. Celle-ci est suivie d'une migration d'hydrogène 1,5 instantanée, puis de la proto-déauration. Cette séquence est équivalente à une ène-réaction.¹⁷⁶

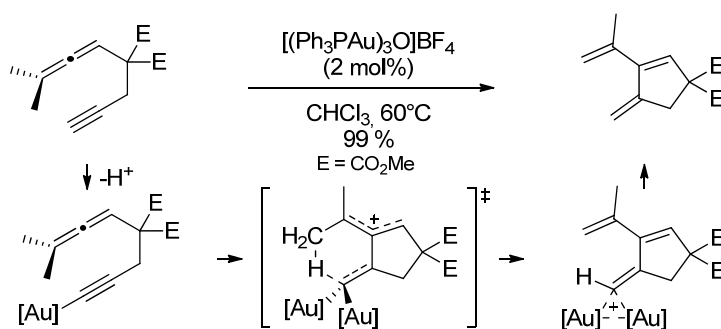


Schéma 74 : addition nucléophile d'un allène sur un alcyne doublement activé.

¹⁷⁵ (a) Pour une revue générale concernant les ynamides, voir : Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840. (b) Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6726. (c) Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 113.

¹⁷⁶ (a) Cheong, P. H.-Y.; Morganelli, P.; Luzung, M. R.; Houk, K. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517. Pour un réarrangement apparenté, voir : (b) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482.

La formation de triènes croisés à partir d'allénynes-1,6 terminaux a été documentée précédemment par Fensterbank et Malacria, en présence de complexes cationiques d'Or et Pt (Schéma 75, exemple a). Ces auteurs ont proposé une étape finale impliquant un transfert de proton. Cependant, les mêmes réactions catalysées par des sels comme AuCl, AuCl₃ ou PtCl₂ conduisaient à des hydrindiènes à travers un mécanisme proposant l'élimination de HCl (b). Dans le cas d'alcyne méthylés, seul un transfert d'hydrure générant un vinyl-allène était observé (c). Dans chaque cas, des calculs DFT ont corroboré ces différents chemins mécanistiques.^{71b}

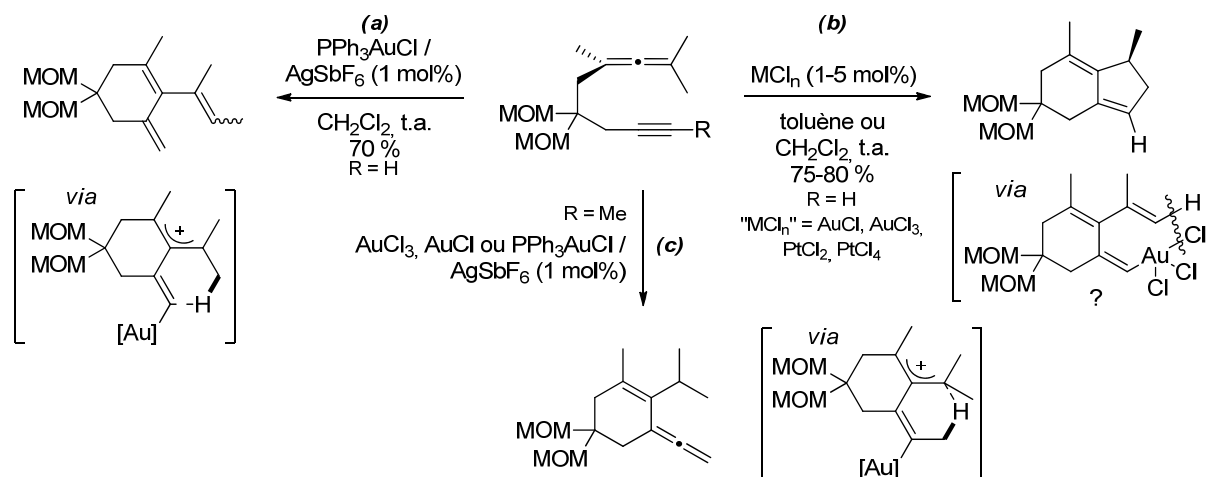


Schéma 75 : divergences dans la réactivité d'allénynes-1,6 en fonction du catalyseur et de la substitution.

Liu *et coll.* ont effectué des cyclisations d'allénynes-1,4 et 1,6 en solvant humide (Schéma 76). Ces réarrangements conduisent respectivement à des α -cétyle-cyclopentènes et α -cétyle-cyclopentanes. Sur la base de calculs DFT, les auteurs proposent un mécanisme dans lequel l'allène est activé sélectivement par rapport à l'alcyne, lequel s'additionne sur l'allène pour donner un cation vinylique qui est intercepté par une molécule d'eau. Il est notable que la cétone dérivée de l'hydratation exclusive de l'alcyne n'est pas réactive, ce qui conforte ce raisonnement.¹⁷⁷

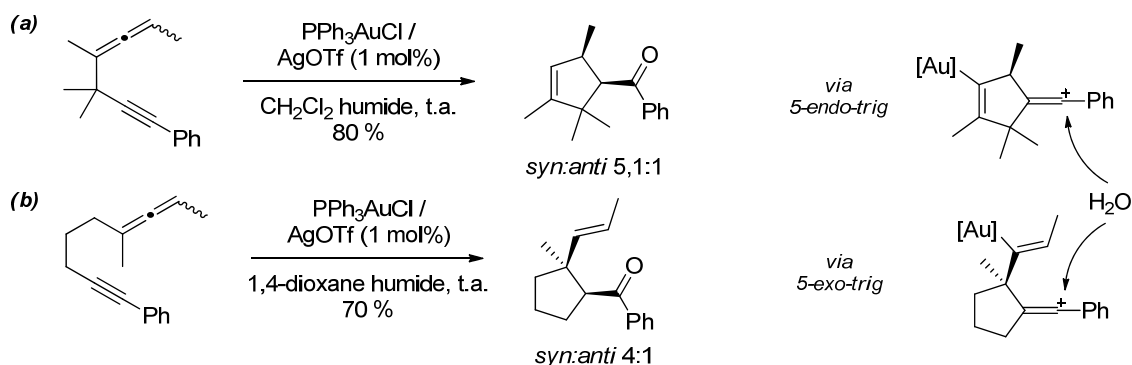
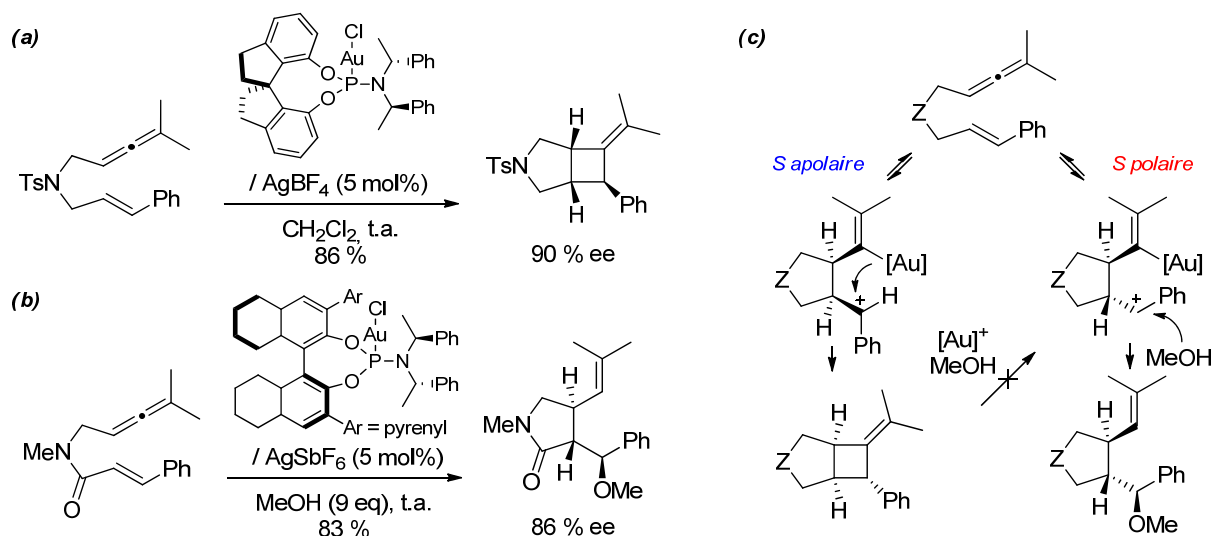


Schéma 76 : cyclisation hydratante d'allénynes-1,4 et 1,6.

¹⁷⁷ Yang, C.-Y.; Lin, G.-Y.; Liao, H.-Y.; Datta, S.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4907.

3.4.3 Cycloisomérisation d'allénènes

Les allénènes sont une classe de substrats relativement peu étudiée en catalyse à l'or. Les groupes de Toste et Fürstner ont mis au point différentes conditions pour la conversion énantiosélective d'allénènes-1,6 en azabicyclo[3.2.0]heptanes ou en pyrrolidines 3,4-*trans*-disubstituées (Schéma 77). Après une expérimentation intensive, il a été montré que la polarité du milieu affectait la diastéréosélectivité des intermédiaires formés, celle-ci discriminant également la formation des produits (c).^{122b,123c}

Schéma 77 : cyclisations énantiosélectives d'allénènes-1,6.^{123c}

Enfin, les groupes de Toste et Mascareñas ont étudié indépendamment la réactivité des allénediènes-1,6. Ces motifs peuvent subir des cycloadditions formelles [4+2] ou [4+3] à partir d'un carbène endocyclique commun qui subit respectivement une migration de liaison C-C ou C-H.

Les premiers résultats de ces études ont montré que la variation du ligand pouvait influencer cette sélectivité : la migration C-C est favorisée en présence de catalyseurs dotés de ligands phosphites faiblement π -accepteurs, et la migration C-H est prédominante lorsque des ligands biarylphosphines sont employés.¹⁷⁸

Les deux cas présentés ci-dessous concernent des versions énantiosélectives de ces réactions. Ici, l'induction asymétrique est optimale en employant des ligands phosphoramidites : la chimiosélectivité est alors dictée par la substitution (Schéma 78).¹⁷⁹

¹⁷⁸ (a) Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Gonzalez, A. Z.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798. (b) González, A. Z.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200.

¹⁷⁹ (a) Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020. (b) Alonso, I.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496.

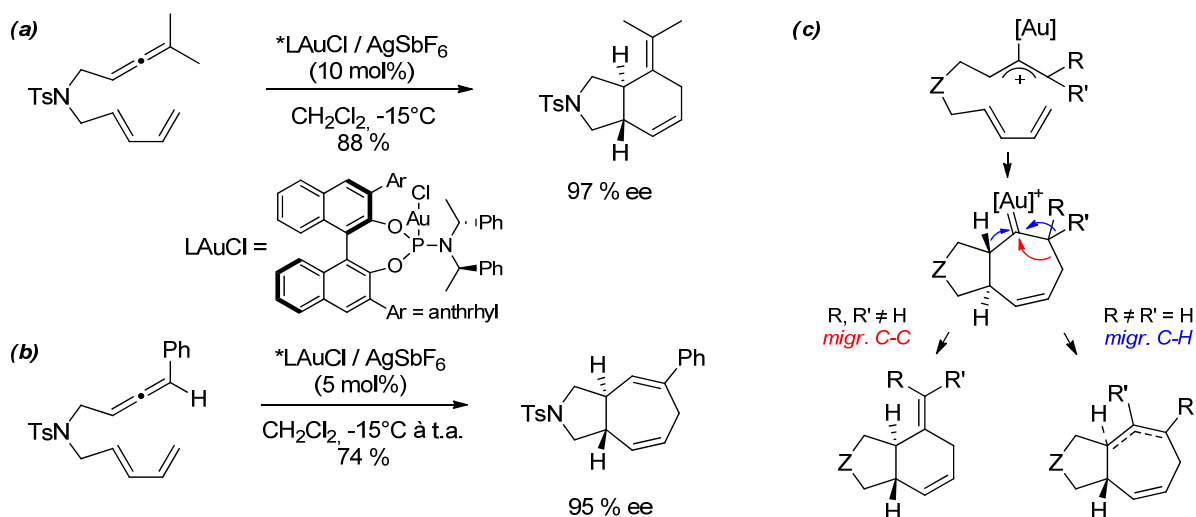


Schéma 78 : cycloadditions [4+2] et [4+3] formelles énantiosélectives à partir d'alléniédienes.

3.4.4 Autres carbocyclisations impliquant des carbènes d'or

En dehors des cycloisomérisations déjà explicitées, d'autres méthodes originales ont été développées pour initier des cyclisations par la formation d'un carbène. On pourra relever l'utilisation de cyclopropènes (déjà évoquée au cours de la section 2.2, page 27) dont la réactivité prononcée a récemment été exploitée par Meyer *et coll.*¹⁸⁰ dans des réactions de cycloisomérisation. Par exemple, dans le cas de cyclopropén-ènes-1,6 (Schéma 79), l'ouverture du cycle est très facile et forme un carbène d'or qui peut être piégé par l'oléfine distale pour fournir un cyclopropane fusionné. L'excellente diastéréosélectivité de cette cyclisation peut être expliquée par l'adoption d'un état de transition à six centres où les interactions 1,3 diaxiales sont minimisées.

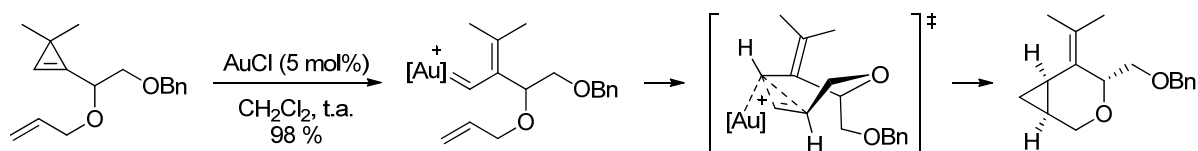


Schéma 79 : cycloisomérisation diastéréosélective d'un cyclopropén-ène-1,6.

Des carbènes d'or « libres » hautement réactifs peuvent également être obtenus par le biais de réactions de rétro-cyclopropanation.¹⁸¹ Les cycloheptatriènes, produits d'insertion d'un carbène dans une liaison C-C aromatique (réaction de Büchner), sont naturellement de bons candidats (Schéma 80).

¹⁸⁰ (a) Miede, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7810. Pour un précédent, voir : (b) Bauer, J. T.; Hadfield, M. S.; Lee, A.-L. *Chem. Commun.* **2008**, 6405.

¹⁸¹ Solorio-Alvarado, C. R.; Wang, Y.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11952.

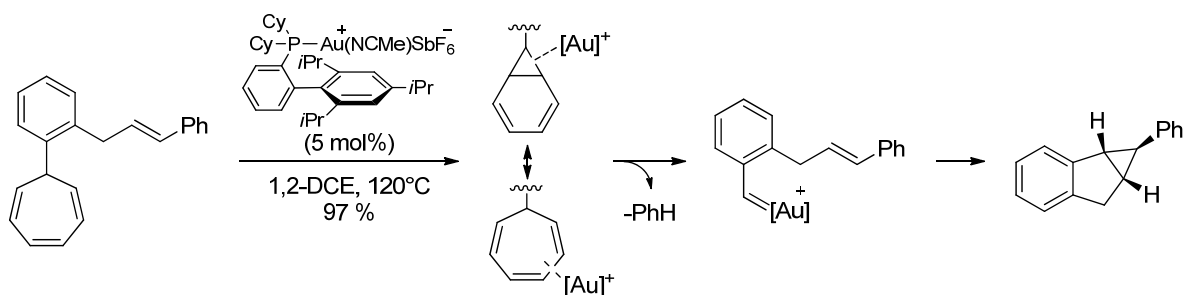


Schéma 80 : formation d'un carbène d'or par rétro-cyclopropanation.

Enfin, nous concluons cette section en évoquant les réarrangements d'arènediynes récemment décrits par les groupes de Hashmi et Zhang. Des espèces très réactives sont ici formées par une activation « double » du substrat (Schéma 81) : la première étape est la formation d'un alcyne d'or, qui va se comporter comme un nucléophile vis-à-vis de l'autre alcyne qui est activé par une seconde molécule de catalyseur. Le système évolue alors vers la formation d'une espèce désignée comme étant un vinylidène d'or, capable de réagir avec des nucléophiles aussi faibles que des liaisons C-H inactivées.¹⁸² Un autre aspect intéressant concerne l'isolement d'espèces *gem*-diaurées lors du traitement des alcyne d'or par un excès de catalyseur cationique.

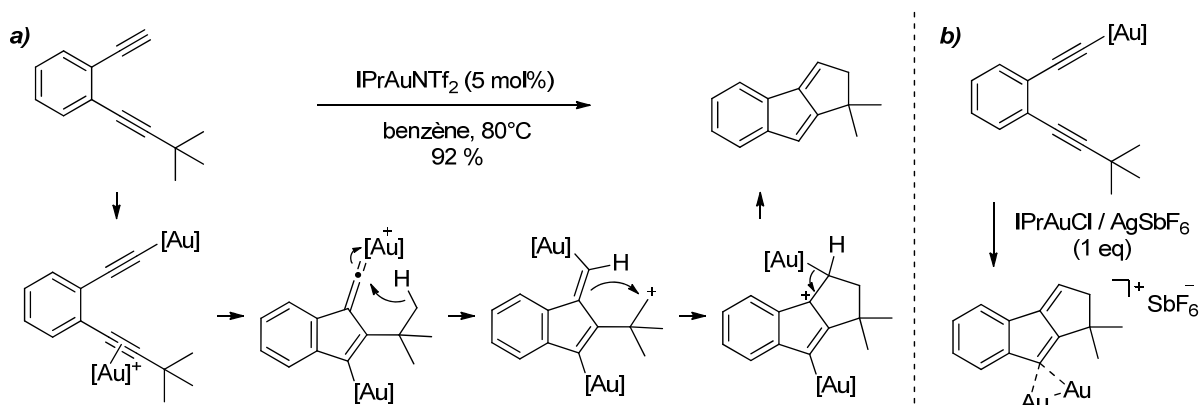


Schéma 81 : génération et piégeage d'un vinylidène d'or par double activation.

Au vu de la réactivité exacerbée des vinylidènes d'or supposément formés, il est fort probable que les études théoriques et applications de ces intermédiaires feront l'objet de multiples investigations dans les prochains temps.

¹⁸² Réaction présentée : (a) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Nösel, P.; Schädlich, J.; Wieteck, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456. Pour d'autres références liées, voir : (b) Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593. (c) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31.

3.5 Expansions de cycle

Nous avons déjà abordé plusieurs réactions catalysées à l'or impliquant une migration de liaison. La fonctionnalisation adéquate de petits cycles tendus permet de faciliter des réarrangements de type Wagner-Meerwein.

Toste *et coll.* ont décrit plusieurs de ces réactions : les alcynyl-cyclopropanols (et cyclobutanols) sont très réactifs en présence de catalyseurs d'or à l'électrophilie prononcée. L'assistance fournie par le groupement hydroxyle rend la liaison C-C adjacente particulièrement nucléophile, facilitant la formation d'une cyclobutanone (Schéma 82, a). La migration du carbone le plus substitué est le plus souvent observée, car favorisée par la décompression stérique. Les allényl-cyclopropanols sont tout aussi réactifs, et sont de bons substrats prochiraux (b).

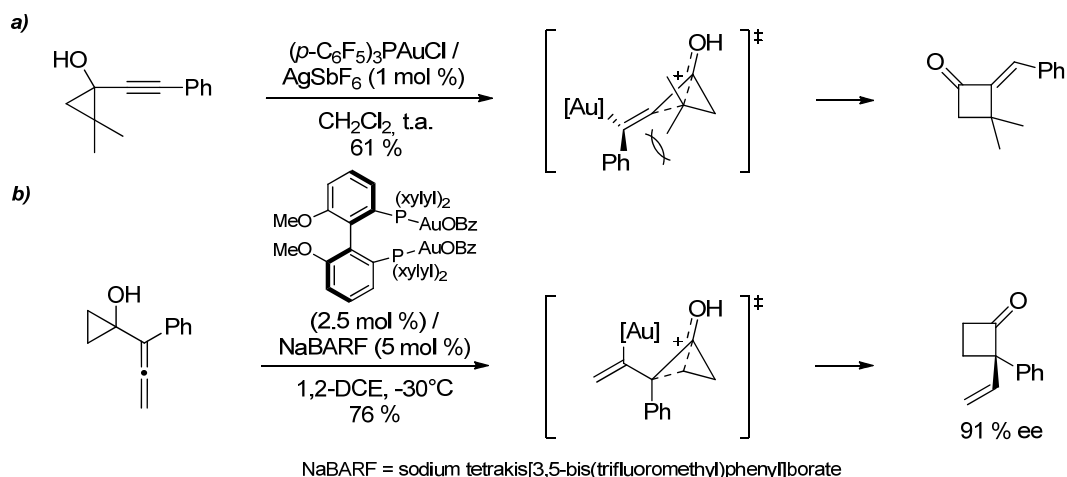


Schéma 82 : expansion de cyclopropanols par activation d'un système π adjacent.¹⁸³

Ce principe a été suivi par d'autres auteurs dans des réactions en cascade, notamment des cycloisomérisations d'énynes (Schéma 83). Après la génération d'un cyclopropyl-carbène d'or, l'ouverture par un éther de cyclopropyle devient possible. Le cyclobutyl-oxonium ainsi généré est alors piégé par le vinyl-or dans une cyclisation de type Prins, pour fournir un cyclobutane fusionné après déauration.¹⁸⁴

¹⁸³ (a) Markham, J. P.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708. (b) Kleinbeck, F.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9178.

¹⁸⁴ Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452.

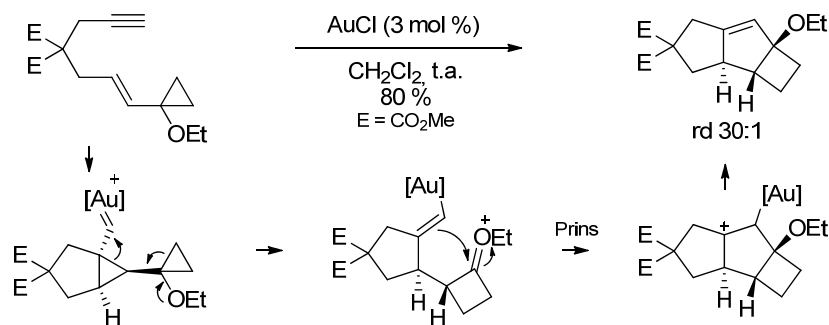


Schéma 83 : cycloisomérisations en cascade d'une ényne-1,6 et d'un éther de cyclopropyle.

3.6 Cycloadditions [3+2] formelles via un équivalent de dipôle

Nous avons vu que les réarrangements d'énynes, couplés ou non à la migration d'esters propargyliques, étaient une voie originale d'accès à des cycles à cinq chaînons. Il est également possible d'accéder à ce type de structures par le biais de réactions intermoléculaires utilisant des substrats adéquats.

Par exemple, les acétals de propargyle substitués par un groupement électro attracteur subissent une fragmentation pour donner un intermédiaire se comportant comme un dipôle (Schéma 84).¹⁸⁵ La cétone formée est facilement substituée par un aldéhyde, et le méthoxy-vinyl-or est assez nucléophile pour permettre la cyclisation vers un dihydrofurane *cis*. Il existe plusieurs variantes de cette réaction, qui utilisent par exemple des imines ou des alcènes riches en électrons.¹⁸⁶

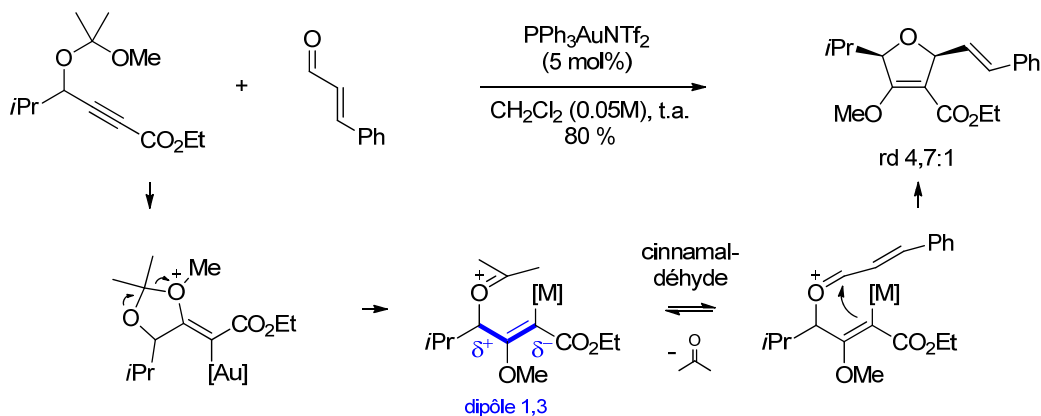


Schéma 84 : cycloaddition [3+2] d'un acétal de propargyle avec un aldéhyde.

Les cyclopropanations intermoléculaires d'alcènes par les acétates de propargyle ont déjà été évoquées (pages 28 et 43). Si cette réaction n'est pas applicable aux alcynes simples, les ynamides sont suffisamment nucléophiles pour participer à une réaction d'annulation avec un vinyl-carbène d'or

¹⁸⁵ Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12598

¹⁸⁶ Voir par exemple : (a) Iqbal, N.; Sperger, C. A.; Fiksdahl, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 907. (b) Iqbal, N.; Fiksdahl, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7885.

(Schéma 85).¹⁸⁷ Le mécanisme de la cyclisation n'est pas confirmé ; celle-ci pourrait intervenir soit par la cyclisation de l'intermédiaire l'alkyl-or (a), soit par l'ouverture (thermique ou assistée par l'or) d'un cyclopropène (b).

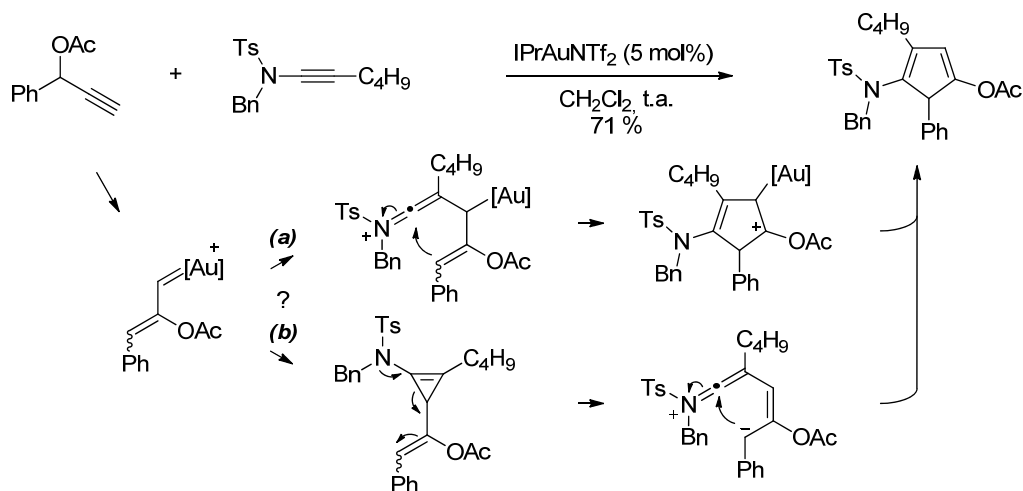


Schéma 85 : annulation d'un vinylcarbène d'or avec un ynamide.

Enfin, des complexes d'or (I) dotés d'un contre-anion suffisamment basique sont efficaces pour l'activation de pronucléophiles comme les azlactones (Schéma 86), selon un processus rappelant la condensation d'Hayashi-Ito. Les münchnones (métalla-zwitterions) formées peuvent réagir avec des alcènes électrodéficients dans des cycloadditions [3+2]. L'emploi de ligands chiraux permet la synthèse efficace de 3,4-dihydropyrroles énantiopurs.¹⁰²

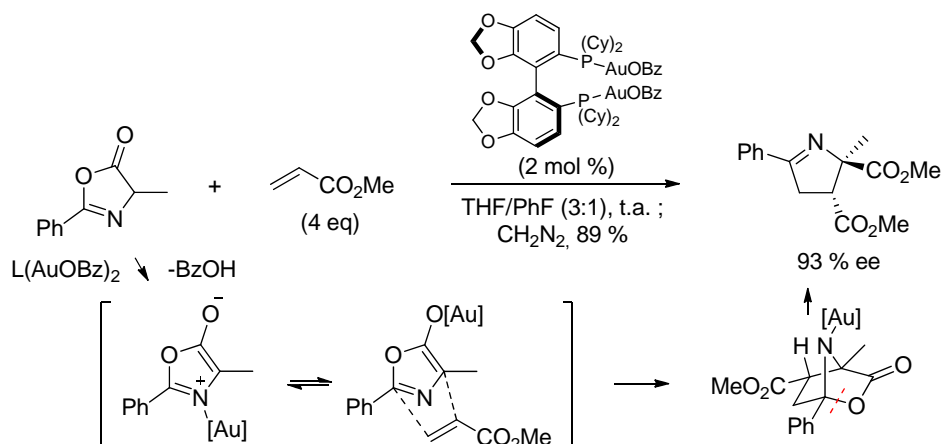


Schéma 86 : cycloaddition [3+2] énantiosélective d'azlactones avec des alcènes électrodéficients.

¹⁸⁷ Rettenmeier, E.; Schuster, A. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Gade, C. A.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5880.

3.7 Transferts d'hydrure

En plus des nombreuses additions nucléophiles déjà explicitées, l'électrophilie prononcée des complexes Au^+ -alcyne et Au^+ -allène a récemment permis d'effectuer des transferts d'hydrure plus complexes que les migrations 1,2 déjà évoquées. Gagosz *et coll.* ont grandement contribué à la découverte de ces processus en catalyse à l'or, bien que des précédents existent dans le cas de métaux comme Pt ou Rh.¹⁸⁸

L'exemple présenté dans le Schéma 87 illustre le potentiel synthétique de ce processus : l'activation de l'alcyne induit un transfert d'hydrure intramoléculaire depuis une position α -oxygénée, ce qui facilite la stabilisation du cation intermédiaire. La rétrodonation des électrons d de l'or conduit à la formation d'un carbène exocyclique qui subit une migration de liaison C-C. La démétallation permet alors l'obtention de composés spirocycliques par l'insertion de l'alcyne dans la liaison C-H.¹⁸⁹ Une séquence similaire peut être initiée en utilisant des allènes comme pro-électrophiles : ceux-ci sont réactifs vis-à-vis de l'or, mais aussi d'acides forts, avec une sélectivité différente.¹⁹⁰

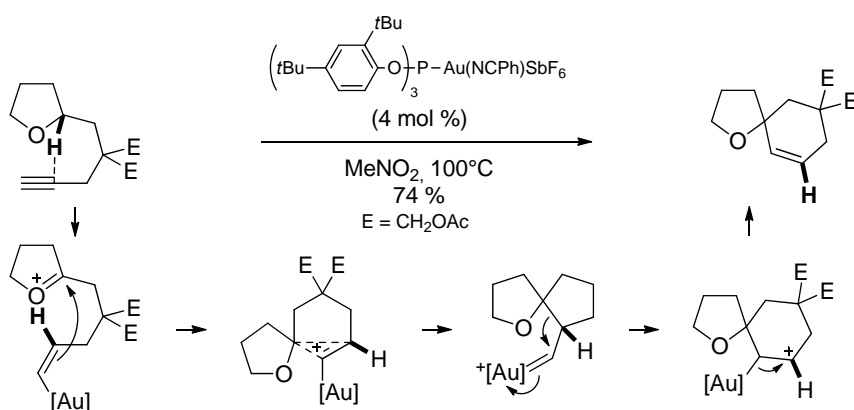


Schéma 87 : hydroalkylation d'un alcyne par transfert d'hydrure depuis un éther.

Le carbocation issu de l'hydroauration peut être stabilisé par d'autres fonctions que les éthers. Ainsi, la cycloisomérisation d'une ényne peut être suivie d'un transfert d'hydrure (issu de la position propargylique) vers le carbone le plus substitué de l'alcène initial (Schéma 88). Le choix de l'espaceur est crucial dans cette réaction.¹⁹¹

¹⁸⁸ (a) Yang, S.; Li, Z.; Jian, X.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3999. (b) Shikanay, D.; Murase, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3166.

¹⁸⁹ Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543.

¹⁹⁰ Bolte, B.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7696.

¹⁹¹ Harrak, Y.; Simonneau, A.; Malacria, M.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 865.

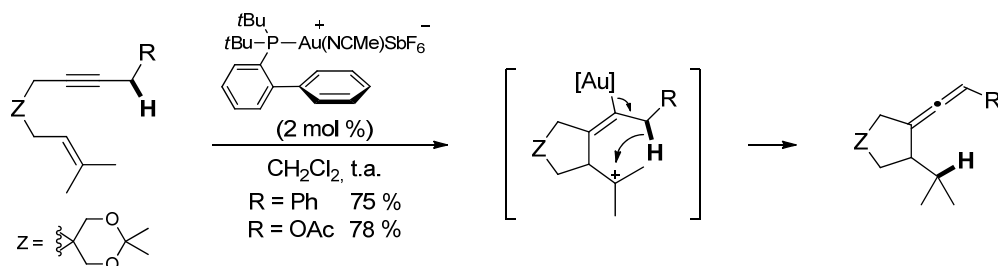


Schéma 88 : cyclisation d'ényne terminée par un transfert d'hydrure.

Dans ce même contexte, le traitement d'un éther mixte de benzyle et propargyle par des complexes d'or électrophiles est une méthode très efficace pour la génération d'allènes, qu'ils soient terminaux ou substitués (Schéma 89). Un hydrure est ici transféré depuis une position benzylique, ce qui forme un ion acylium. La fragmentation de ce dernier libère une molécule de benzaldéhyde. L'allène formé peut être directement utilisé pour une autre transformation, y compris de façon intramoléculaire.¹⁹²

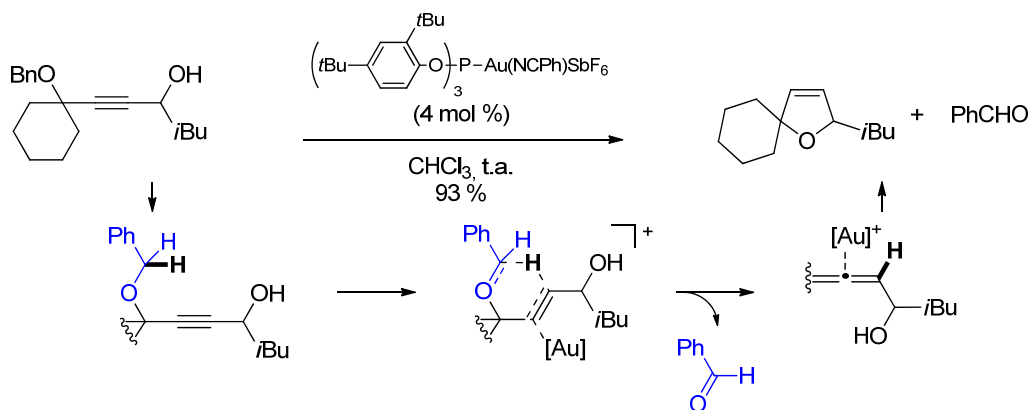


Schéma 89 : synthèse d'allène à partir d'un éther benzylique suivie d'une hydroxycyclisation *in situ*.

3.8 Transmétallation des organo-ors

La stabilité de la liaison C-Au dans les vinyl-ors permet d'effectuer différentes transformations, sous réserve que la proto-déauration soit suffisamment ralentie, voire inhibée. Parmi celles-ci, des réactions de transmétallation ont été décrites et certaines conduisent à des couplages croisés catalysés au palladium.¹⁹³

¹⁹² (a) Bolte, B.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7294. Pour d'autres exemples, voir : (b) Lo, V. K.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 517. (c) Cera, G.; Chiarucci, M.; Dosi, F.; Bandini, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2227.

¹⁹³ Pour des revues concernant les processus de couplage croisé catalysés à l'or, voir : (a) Wegner, H. A.; Auzias, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236. (b) Garcia, P.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 493.

3.8.1 Couplage croisé palladocatalysé d'organo-ors stoechiométriques

En 2009, Hashmi *et coll.* ont montré que différents organo-ors pouvaient être engagés efficacement dans des réactions de couplage croisé catalysées au palladium.¹⁹⁴ Pour cette étude les auteurs ont utilisé des organo-ors préparés séparément, en quantité stoechiométrique. Par ailleurs l'organo-or dérivé d'un buténolide décrit par Hammond (page 40) s'est avéré être un bon substrat (Schéma 90). Ce précurseur a lui été préparé en présence d'or cationique dans des conditions proches de celles employées en catalyse homogène, ce qui donne des perspectives optimistes pour le couplage croisé d'organo-ors générés *in situ*.

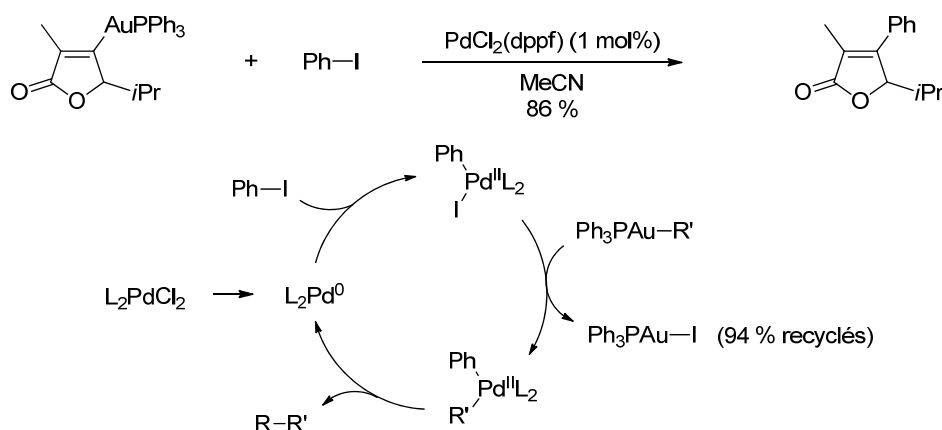


Schéma 90 : couplage palladocatalysé d'un organo-or avec un iodure d'aryle et cycle catalytique proposé.

Indépendamment, Blum *et coll.* ont montré que la carboauration d'alcyne électrodéficients pouvait être catalysée par le palladium.¹⁹⁵ Deux mécanismes hypothétiques sont proposés pour cette transformation (Schéma 91). Le premier (a) implique la transmétallation directe de l'organo-or par Pd^{II}, suivi de l'insertion migratoire dans l'alcyne, et terminé par la transmétallation avec l'halogénure d'or formé lors de la première étape. Le second (b) propose un cycle redox « classique » Pd⁰/Pd^{II} initié par l'addition oxydante du Pd⁰ sur l'alcyne, suivi de la transmétallation et terminé par l'élimination réductrice.

Le processus redox semble être le plus probable au vu des résultats rapportés par Hashmi *et coll.*, qui n'ont pas observé expérimentalement de transmétallation entre l'halogénure d'or et l'organo-palladium.¹⁹⁴ Les vinyl-ors obtenus ont pu être directement fonctionnalisés par l'addition d'halogénures d'alkyle ou d'aryle.

¹⁹⁴ Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Döpp, R.; Rudolph, M.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8243.

¹⁹⁵ Shi, Y.; Ramgren, S. D.; Blum, S. A. *Organomet.* **2009**, *28*, 1275.

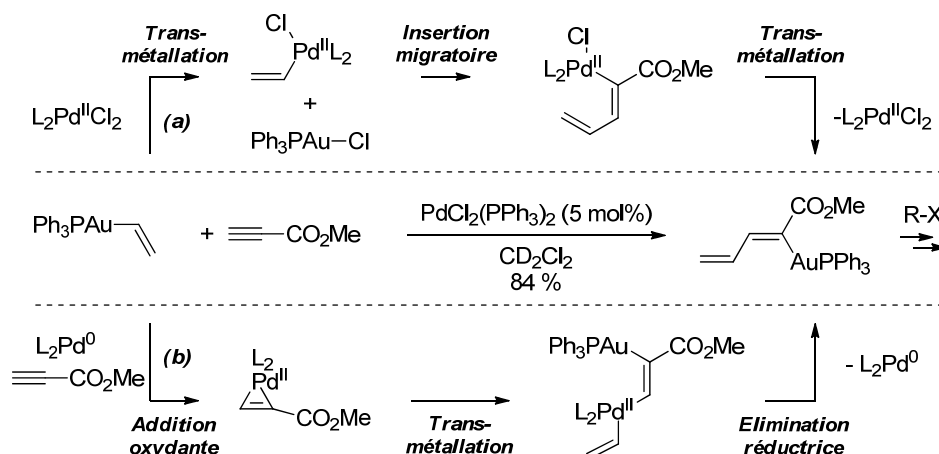


Schéma 91 : carboauration d'un alcyne électrodéficient et hypothèses mécanistiques.
(Étapes d'initiation omises pour simplifier)

3.8.2 Couplage croisé palladocatalysé d'organo-ors catalytiques

À l'instar de l'iodure de cuivre, cocatalyseur traditionnel des couplages de Sonogashira, les sels d'or ou d'argent forment facilement des alcynures en présence d'un alcyne vrai et d'une base aminée. L'efficacité de cocatalyseurs d'or dans le couplage de Sonogashira a été évaluée par Laguna *et coll.*, qui ont identifié certains sels d'or simples ($AuCl$ (tétrahydrothiophène) et $NaAuCl_4$) comme étant des candidats intéressants, bien que moins réactifs que CuI (Schéma 92).¹⁹⁶ Cependant, le précurseur courant PPh_3AuCl n'a pas été efficace selon ces auteurs, ce qui a été contredit plus tard par Panda et Sarkar.¹⁹⁷ Ces différences dans les résultats expérimentaux laissent planer un doute sur la nature du processus.

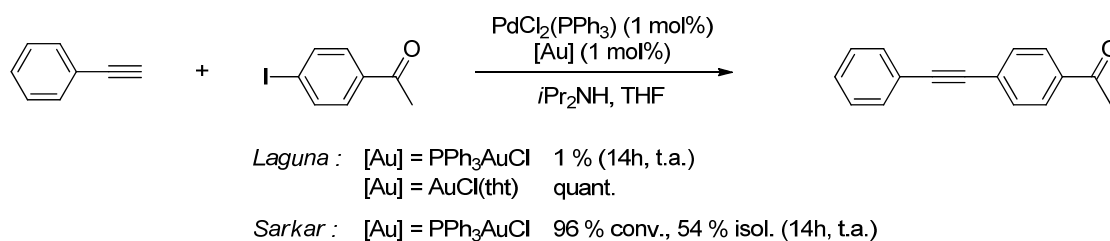


Schéma 92 : résultats conflictuels pour un couplage de Sonogashira cocatalysé à l'or.

De façon notable, Gagné *et coll.* ont d'ailleurs rapporté la formation prédominante de produits d'homocouplage à partir de précurseurs aryl-or alors qu'ils tentaient d'induire un couplage palladocatalysé de ces espèces avec des triflates d'aryle. La formation d'un miroir d'or dans ces

¹⁹⁶ Jones, L. A.; Sanz, S.; Laguna, M. *Catal. Today* **2007**, *122*, 403.

¹⁹⁷ Panda, B.; Sarkar, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 301.

réactions laisse supposer que malgré le profil orthogonal des deux catalyseurs, le Pd⁰ réduit le complexe d'Au^I en Au⁰.¹⁹⁸

Malgré ces conclusions peu optimistes, Blum et *coll.* ont réalisé une transformation impressionnante de carbostannylation d'alcynes électrodéficients (Schéma 93).¹⁹⁹ Le mécanisme de cette séquence a été étudié en détail, et semble impliquer l'addition oxydante de l'alcyne dans l'organo-palladium (II) suivie d'une transmétallation Pd/Au (cycle 1). Le catalyseur d'or sert de « relais » pour effectuer une seconde transmétallation du fragment organique avec le stannane (cycle 2) et fournir le produit (3). Après cela, le réactif stannylé de départ est transmétallé par le complexe d'Au^I cationique présent (cycle 2) qui transfère son ligand au Pd^{II} pour recommencer le cycle 1.

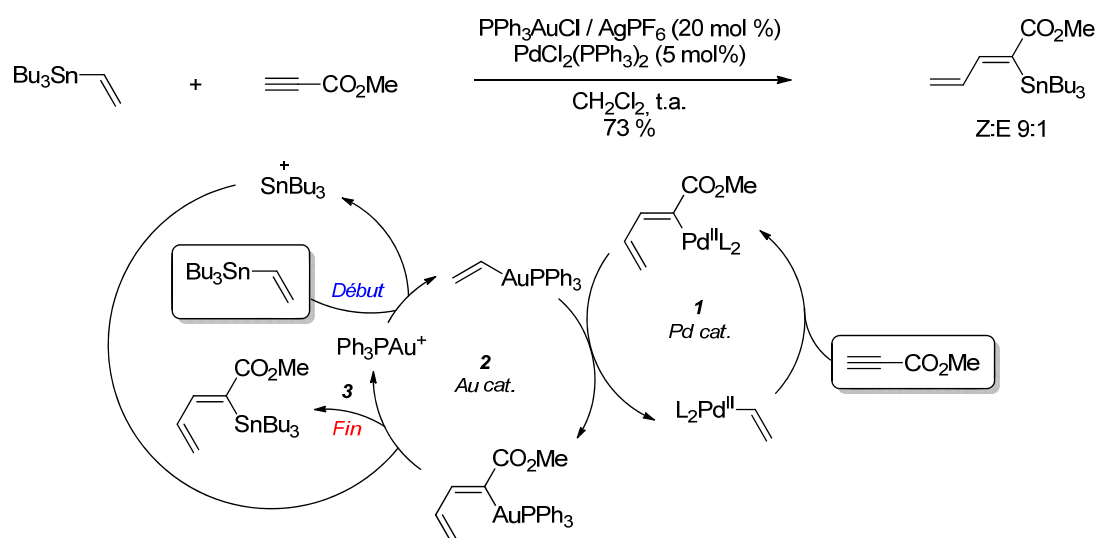


Schéma 93 : carbostannylation d'alcynes catalysée au palladium et à l'or.

Enfin, les mêmes auteurs sont parvenus à coupler une cyclisation catalysée à l'or avec une étape de transmétallation catalysée au palladium (Schéma 94).²⁰⁰ Ici, des allénoates similaires à ceux utilisés par Hammond et dotés d'un groupement allyle peuvent subir une cycloisomérisation pour fournir un allyloxonium-organo-or. L'addition oxydante du Pd⁰ sur cet intermédiaire fournit une espèce allyl-Pd^{II} qui peut transmétaller l'organo-or et fournir le produit après élimination réductrice.

¹⁹⁸ Weber, D.; Gagné, M. R. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5172.

¹⁹⁹ (a) Shi, Y.; Peterson, S. M.; Haberaecker, W. W.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2168. Pour d'autres exemples de transmétallation Au/Sn, voir : (b) Chen, Y.; Chen, M.; Liu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 6181. (c) delPozo, J.; Carrasco, D.; Pérez-Temprano, M. H.; García-Melchor, M.; Álvarez, R.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2189.

²⁰⁰ Shi, Y.; Roth, K. E.; Ramgren, S. D.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18022.

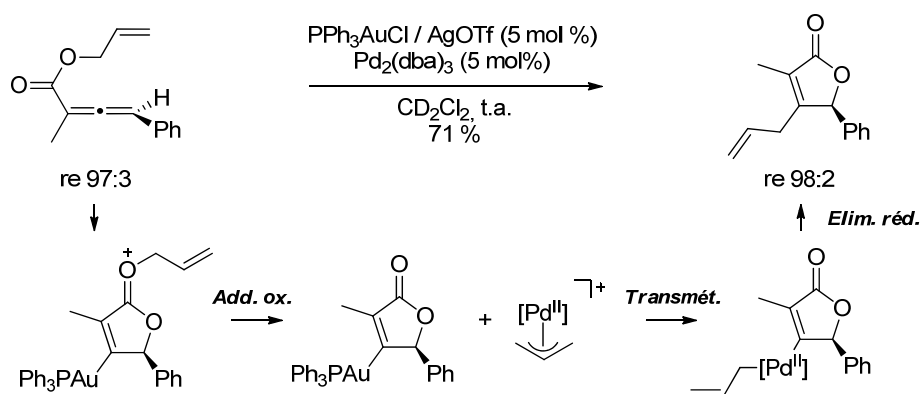


Schéma 94 : séquence de cyclisomérisation/allylation catalysée au palladium et à l'or.

Le groupe de Blum a également étudié la transmétalement de précurseurs organo-or avec d'autres métaux comme Ni ou Rh. Des applications catalytiques de ces processus n'ont toutefois pas encore pu être développées.²⁰¹

3.8.3 Et l'or tout seul ?

Dès 2006, le groupe de Corma a décrit des réactions de couplage croisé de type Suzuki et Sonogashira catalysées par des complexes d'or cationique en l'absence de Pd ou Ni.²⁰² Ces résultats semblent étonnants au vu de la reluctance de l'or à subir des cycles entre ses états d'oxydation (+I) et (+III), et ont d'ailleurs été remis en question par une étude d'Echavarren *et coll.* qui ont attribué la formation de produits de couplage croisé à la présence de traces de palladium (<0.1 %) dans les catalyseurs utilisés.²⁰³

Corma a défendu ses propositions initiales en suggérant que des nanoparticules d' Au^0 issues de la réduction partielle des catalyseurs d' Au^I ou Au^{III} étaient capables de catalyser ces réactions de couplage croisé.²⁰⁴ Ces conclusions ont été appuyées par des études cinétiques employant des catalyseurs préparés à partir d'or de grande pureté, bien qu'un mécanisme rationnel n'ait pu être déterminé. Echavarren a enfin suggéré que l'addition oxydante était théoriquement possible mais défavorisée thermodynamiquement en raison de la géométrie linéaire dicoordinée de l'or (I).⁵⁷ La synthèse récente de certains complexes d' Au^{III} par l'addition oxydante d'un pré-catalyseur d' Au^I dans une liaison carbone-halogène remet toutefois ces considérations en question.^{73a}

²⁰¹ Hirner, J. J.; Shi, Y.; Blum, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 603.

²⁰² Corma, A.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, A.; Pérez-Ferreras, S.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1899. (b) González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536.

²⁰³ Lauterbach, T.; Livendahl, M.; Rosellón, A.; Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006.

²⁰⁴ Corma, A.; Juárez, R.; Boronat, M.; Sánchez, F.; Iglesias, M.; García, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1446.

3.9 Réactions impliquant l'oxydation d'un organo-or (I)

Si l'utilisation de l'or dans des réactions de couplage croisé « classiques » reste pour l'instant une perspective, la sérendipité a conduit à la découverte de couplages oxydants au champ d'application intéressant.²⁰⁵ Gouverneur *et coll.* ont rapporté le premier exemple de couplage oxydant réalisé en présence de Selectfluor® (Schéma 95).²⁰⁶ Si les pyranones fluorées obtenues à l'issue de cette réaction sont formellement les produits de démétallation d'un organo-or par des équivalents « F⁺ », les auteurs ont également suggéré un mécanisme impliquant une étape d'élimination réductrice à partir d'une espèce de type R₁R₂LAu^{III}-F (où R₁ et R₂ sont des fragments organiques).

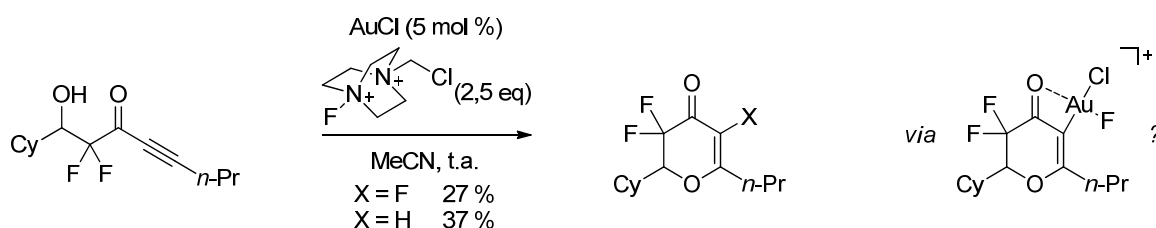


Schéma 95 : cyclisation/fluoruration d'ynones en présence d'or et de Selectfluor®.

Les travaux ultérieurs de Zhang *et coll.* ont confirmé que le Selectfluor® pouvait oxyder directement le vinyl-or. Cette réactivité permet de combiner la catalyse électrophile à l'or avec les cycles redox organométalliques « classiques » (Schéma 96) : les α -carbonium-vinyl-ors (I) peuvent bien être oxydés en leurs dérivés d'or (III). Ceux-ci peuvent subir une élimination réductrice pour former une nouvelle liaison C-O ou C-C en présence d'un pronucléophile (ici un acide carboxylique ou boronique). La formation d'or colloïdal n'a pas été observée dans ces réactions.

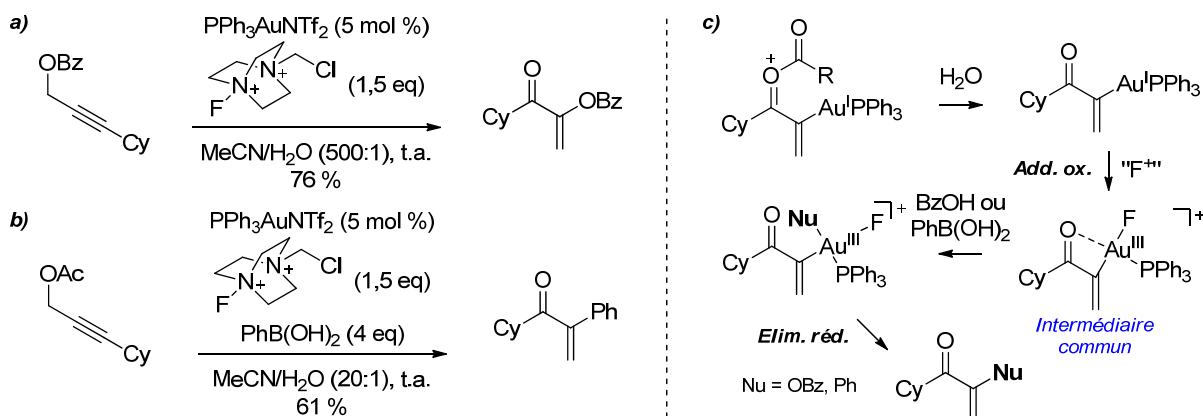


Schéma 96 : séquences de migrations 1,3 / fonctionnalisations oxydantes d'esters propargyliques.²⁰⁷

²⁰⁵ Cette section ne détaille pas la découverte de ces processus de façon exhaustive. Pour une revue détaillée, voir : Hopkinson, M. N.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248.

²⁰⁶ Schuler, M.; Silva, F.; Bobbio, C.; Tessier, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927.

²⁰⁷ (a) Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062. (b) Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112.

Toste *et coll.* ont également contribué au développement des couplages oxydants catalysés à l'or (Schéma 97). Leurs travaux ont apporté quelques éclaircissements mécanistiques: l'élimination réductrice interviendrait sous la forme d'un processus bimoléculaire, et l'emploi de complexes d'or bimétalliques semble faciliter la première étape d'addition oxydante du Selectfluor®.²⁰⁸

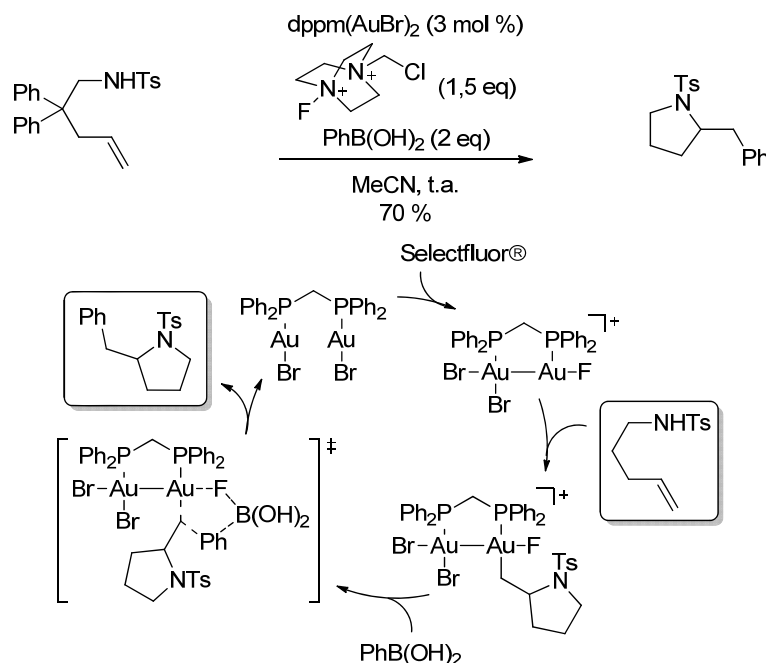


Schéma 97 : hétéroarylation d'un alcène en présence de Selectfluor® et mécanisme proposé par Toste.

D'autres oxydants comme $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ peuvent également être utilisés dans des réactions similaires. Celles-ci ne seront pas explicitées ici.^{108,205,209}

3.10 Oxydations formelles par un nucléophile ambident

Nous avons déjà largement détaillé la génération de carbènes d'or au cours de réactions de carbocyclisation. Une autre stratégie désormais très populaire consiste à utiliser un nucléophile associé à un groupe partant (Schéma 98) : une fois le vinyl-or formé, la rétrodonation des électrons de l'or permet l'élimination du groupe partant (généralement une espèce neutre). Cette méthodologie constitue une alternative synthétique à la décomposition d' α -diazocétones ou α -diazoinimes, puisque des α -oxocarbènes ou α -iminocarbènes d'or peuvent être générés dans des conditions très douces.

²⁰⁸ (a) Brenzovich, W. E.; Benitez, D.; Lackner, A. D.; Shunatona, H. P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519. (b) Tkatchouk, E.; Mankad, N. P.; Benitez, D.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14293.

²⁰⁹ Pour des exemples, voir notamment : (a) Haro, T. de; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512. (b) Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254. (c) Qiu, D.; Zheng, Z.; Mo, F.; Xiao, Q.; Tian, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4988. (d) Brand, J. P.; Waser, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 744. (e) Li, Y.; Brand, J. P.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743.

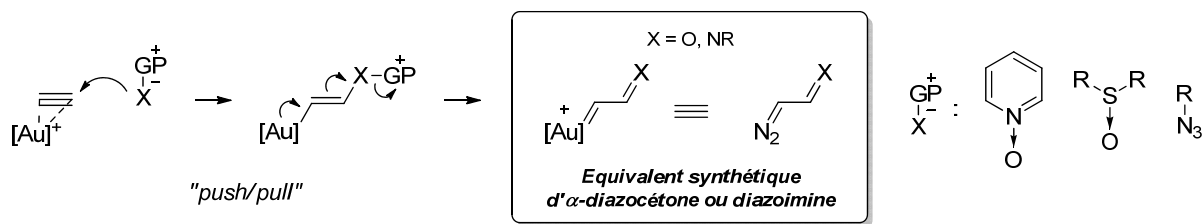


Schéma 98 : principe de la génération de carbènes par addition de nucléophiles oxydants.

Les azotures peuvent jouer ce rôle de nucléophiles ambidents, généralement de façon intramoléculaire.²¹⁰ Toste *et coll.* ont décrit une variante acétylénique de la réaction de Schmidt qui exploite la réactivité « push-pull » (donneur-accepteur) de l'or (Schéma 99).²¹¹ Après formation du vinyl-or selon une addition *anti* classique, la libération d'une molécule de diazote est accompagnée par la formation d'un α -iminocarbène d'or. Après une étape de migration C-H ou C-C (exemple choisi ici) survient la proto-déauration, suivie d'une étape d'aromatisation qui conduit à un pyrrole. Diverses variantes de cette réaction sont apparues dans la littérature.²¹²

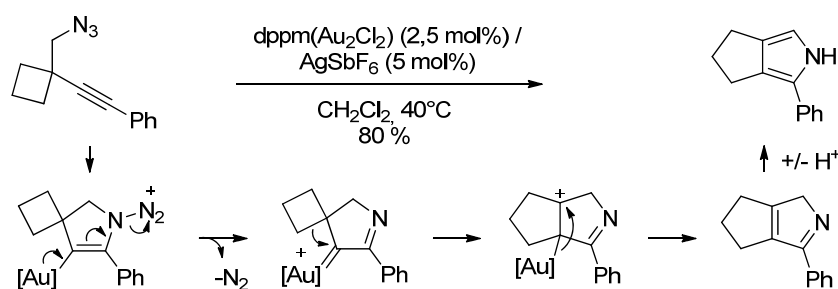


Schéma 99 : réaction de Schmidt acétylénique catalysée à l'or.

L'utilisation de sulfoxydes et pyridines-*N*-oxydes concerne une part importante des réactions développées ces dernières années.²¹³ Comme dans la réaction décrite par Toste, les carbènes formés à partir de ces entités peuvent être engagés dans d'autres processus (Schéma 100, exemple a).²¹⁴ Il est parfois nécessaire de moduler la densité électronique et l'encombrement stérique de l'agent oxydant employé, voire d'ajouter de l'acide au milieu réactionnel pour éviter la désactivation du catalyseur (exemple b).

²¹⁰ L'addition de TMSN₃ sur des allènes a toutefois été rapportée très récemment. Voir : Hurtado-Rodrigo, C.; Hoehne, S.; Muñoz, M. P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1494.

²¹¹ Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11260.

²¹² Pour une application à la synthèse d'indoles, voir : Wetzell, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7354. Une autre variante ciblant une molécule d'intérêt sera présentée dans la section 4.1 du chapitre 3.

²¹³ Pour une revue, voir : Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7226.

²¹⁴ Les nucléophiles ambidents peuvent également transférer un atome d'oxygène au carbène d'or. Voir notamment : Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5838.

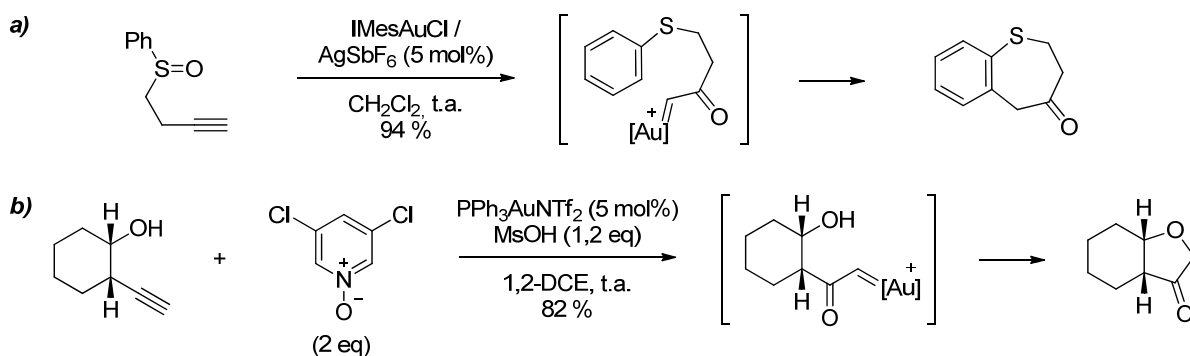


Schéma 100 : utilisation d'un sulfoxyde / d'une pyridine *N*-oxyde pour la formation d' α -oxocarbènes d'or.²¹⁵

Les trois seules réactions présentées ici ne sont pas quantitativement représentatives de l'engouement récent pour cette « catalyse à l'or oxydante », mais nous n'avons pas ou peu fait appel à ces techniques dans le cadre de nos travaux. A ce titre, nous nous limiterons à ces exemples.

La revue bibliographique effectuée dans cette section, bien que non exhaustive, a largement illustré les principaux développements méthodologiques effectués dans les dix dernières années. Quelques exemples d'applications dans des synthèses totales complexes seront présentés dans la prochaine partie, avant d'aborder enfin la thématique des hétérocycles tendus en chimie de l'or qui a constitué notre axe de recherche principal.

²¹⁵ (a) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160. (b) Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.

4 Exemples d'applications en synthèse totale

Si d'un point de vue « historique » la catalyse homogène à l'or est encore un domaine de recherche relativement jeune, la quantité et la diversité des développements méthodologiques entrepris en si peu de temps lui confèrent déjà une certaine maturité. Ces innovations offrent la possibilité d'effectuer de nouvelles réactions dans des conditions souvent très douces. Ce dernier aspect fait que depuis environ cinq ans, les synthèses totales tirant profit de la réactivité unique de l'or se font de plus en plus nombreuses.

L'une des premières synthèses intégrant une étape clé catalysée à l'or est également l'une des plus impressionnantes : il s'agit de la préparation de la bryostatine 16 décrite par Trost *et coll.* (Schéma 101). Ce produit d'origine marine présente une activité anticancéreuse prometteuse, mais sa disponibilité est très limitée et il est extrêmement instable en conditions acides. Ici, l'utilisation d'or (I) cationique en présence d'hydrogencarbonate de sodium comme tampon permet la formation du cycle C par l'hydroalkoxylation d'un alcyne interne en toute fin de synthèse. En plus des conditions douces employées, la sélectivité *endo* désirée est totale.²¹⁶

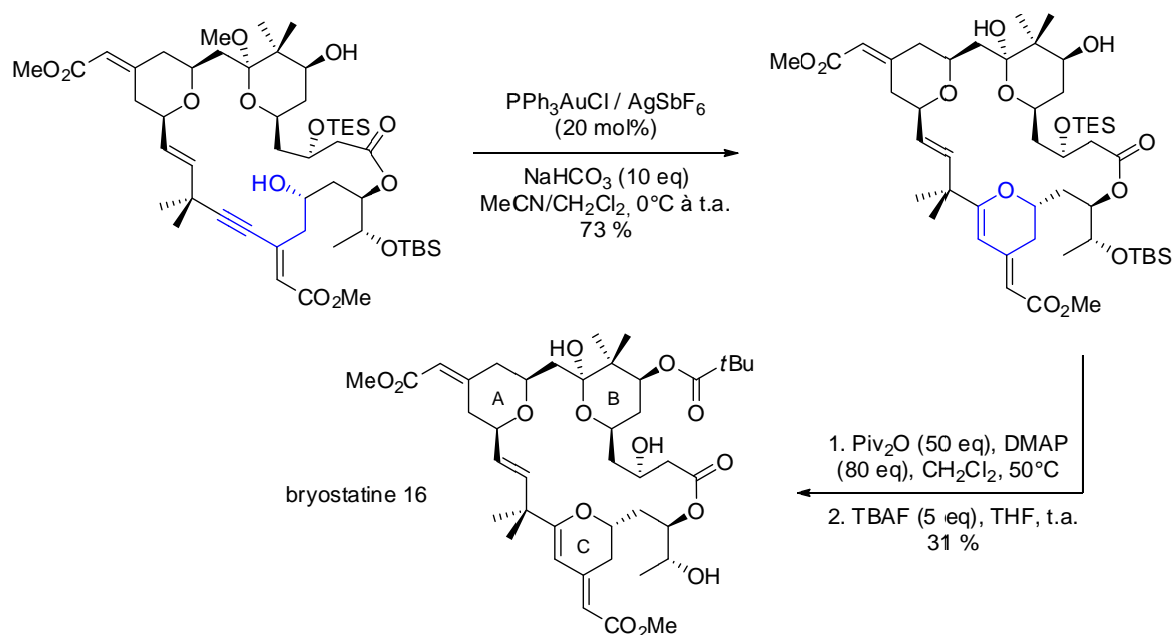


Schéma 101 : utilisation d'or (I) pour la formation du cycle C de la bryostatine 16.

Dans un registre apparenté, l'or est un excellent catalyseur pour la formation d'acétals ou spiroacétals. La formation de ces dérivés étant réversible en milieu acide et alcoolique, la diastéréosélectivité observée favorise généralement l'isomère le plus stable thermodynamiquement. Forsyth *et coll.* ont tiré profit de cette sélectivité pour former les cycles A et B de l'azaspiracide par

²¹⁶ Trost, B. M.; Dong, G. *Nature* **2008**, 456, 485.

une double spirocétalisation catalysée à l'or et à l'acide (Schéma 102).²¹⁷ Deux nouveaux centres asymétriques contigus sont introduits avec un excellent rendement.

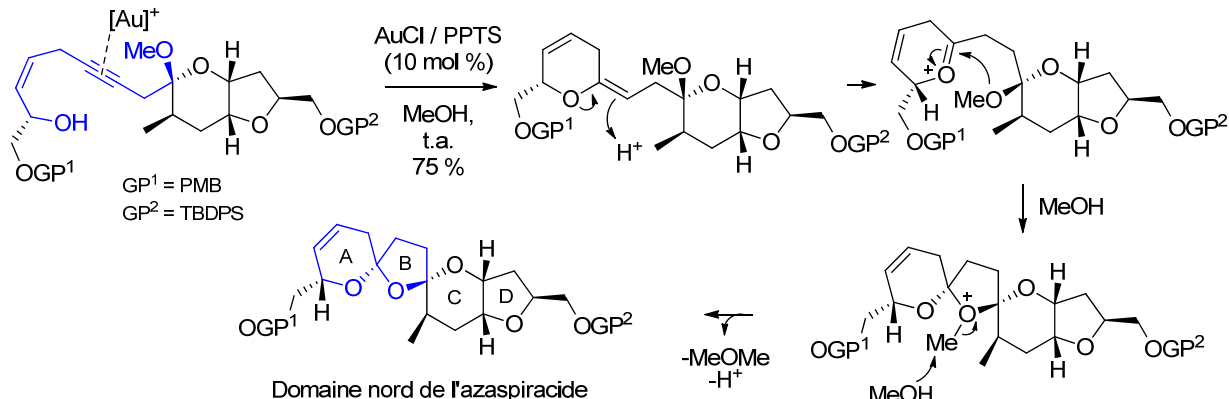


Schéma 102 : spirocétalisation catalysée à l'or et à l'acide protique pour la synthèse du domaine nord de l'azaspiracide.

En dehors de ces hétérocyclisations assez robustes, les carbocyclisations catalysées à l'or ouvrent un accès efficace à des hydrocarbures polycycliques saturés. Toste *et coll.* ont combiné leur méthode d'expansion de cyclopropanols avec une cycloisomérisation d'ényne 1,6 afin d'accomplir la première synthèse totale du ventricos-7(13)ène (Schéma 103). La diastéréosélectivité de cette réaction est totale : la fragmentation du cyclopropanol conduit à la formation d'une cyclobutanone *cis*-fusionnée (beaucoup plus stable que l'isomère *trans* dans un système bicyclique). Après une conversion en vinylcyclobutanol suivie d'une expansion de cycle catalysée au palladium (II), l'énone formée est réduite pour obtenir le ventricos-7(13)ène.²¹⁸

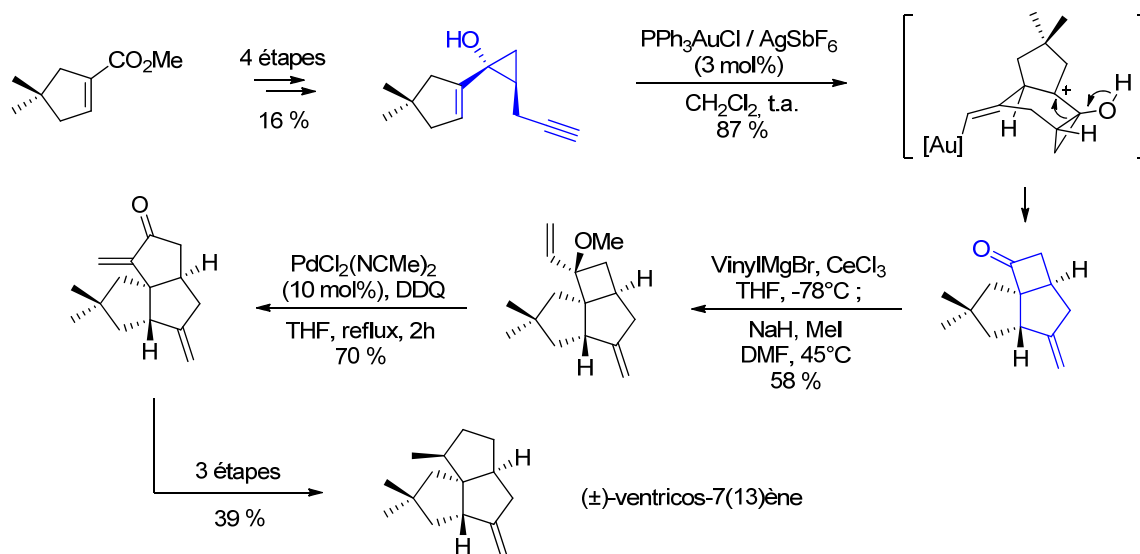


Schéma 103 : synthèse totale du (±)-ventricos-7(13)ène.

²¹⁷ Li, Y.; Zhou, F.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 279.

²¹⁸ Sethofer, S. G.; Staben, S. T.; Hung, O. Y.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4315.

Enfin, la synthèse du Neuryménolide A décrite par Fürstner *et coll.* illustre à quel point les réactions catalysées à l'or peuvent être efficaces et sélectives (Schéma 104). Le motif 3-oxopent-4-ynoate de *tert*-butyle est transformé sélectivement en 4-hydroxypyrrone, et ce en présence de cinq insaturations supplémentaires dont deux alcynes internes. Une réaction de métathèse de diyne, elle aussi hautement sélective, permet d'effectuer une macrocyclisation. Enfin, l'alcyne interne ainsi formé est hydrogéné en alcène *Z* à l'aide de palladium de Lindlar. La saponification de l'ester fournit le très fragile neuryménolide A.⁹⁸

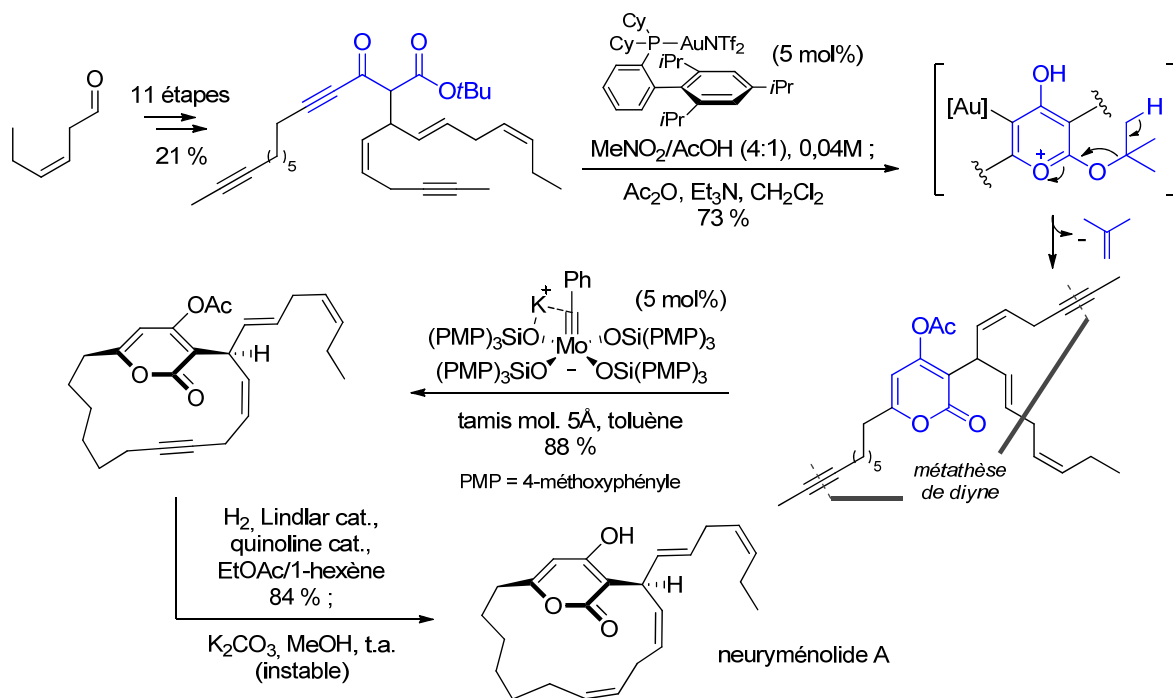


Schéma 104 : synthèse totale du neuryménolide A.

5 Réactions en cascade et hétérocycles tendus. Objectifs

D'un point de vue conceptuel, une réaction en cascade (ou réaction « domino ») est un processus à l'issue duquel plusieurs nouvelles liaisons sont formées à partir d'un (ou plusieurs) précurseur(s) dans des conditions réactionnelles identiques, sans nécessiter l'addition supplémentaire de réactifs, catalyseur ou additifs, et dans lequel chaque réaction séquentielle implique une fonctionnalité générée lors de l'étape précédente.²¹⁹ Par rapport à une synthèse multi-étapes, ce type de transformation présente de nombreux avantages en termes d'économie d'atomes, de temps, d'effort et de limitation des déchets chimiques.

Si les réactions en cascade sont très communes dans la Nature, elles impliquent souvent des processus multi-enzymatiques difficilement comparables avec les conditions utilisées dans un laboratoire. De ce fait, le développement de telles séquences peut être une tâche ardue, mais dont l'issue est hautement valorisable. L'intérêt des chimistes organiciens pour les réactions en cascade n'est en aucun cas un phénomène récent : la synthèse de la tropinone de Robinson accomplie en 1917 peut être considérée comme le premier accomplissement dans ce domaine (Schéma 105).²²⁰ Elle constitue également un exemple séminal de réaction multicomposant.

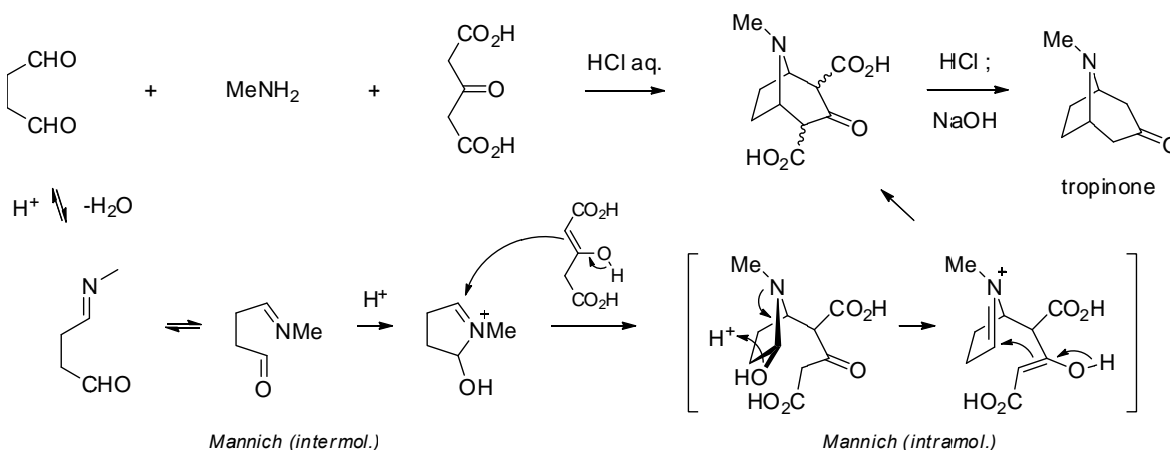


Schéma 105 : synthèse de la tropinone par Robinson, considérée comme la 1^{ère} réaction en cascade.

De façon plus récente, le développement de réactions en cascade fait souvent appel à l'organocatalyse ou à la catalyse organométallique.²²¹ Dans ce dernier contexte, la catalyse à l'or se présente comme un outil potentiellement très puissant. En dehors de la haute chimiosélectivité qui la caractérise, l'un de ses principaux atouts réside dans le niveau de complexité moléculaire qu'elle peut aider à générer à partir de précurseurs relativement simples. Les quelques exemples en synthèse totale

²¹⁹ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

²²⁰ Robinson, R. J. *Chem. Soc. Trans.* **1917**, 762.

²²¹ Revues : (a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143.

que nous venons d'aborder illustrent bien ce concept, comme certaines des carbocyclisations impliquant un ester propargylique et/ou un ényne.

5.1. Exemples choisis de cascades catalysées à l'or

Les réactions en cascade les plus élaborées en catalyse à l'or impliquent des processus de cyclisations intramoléculaires multiples. Celles-ci emploient un substrat de départ multifonctionnalisé par plusieurs nucléophiles potentiels, qui sont adéquatement positionnés pour une addition séquentielle ou concertée sur une fonction activée sélectivement par l'or.

L'un des exemples illustrant le mieux ce concept est la cyclisation de polyènes décrite par Toste *et coll.* sur la base des réarrangements d'énynes-1,6 (Schéma 106).²²²

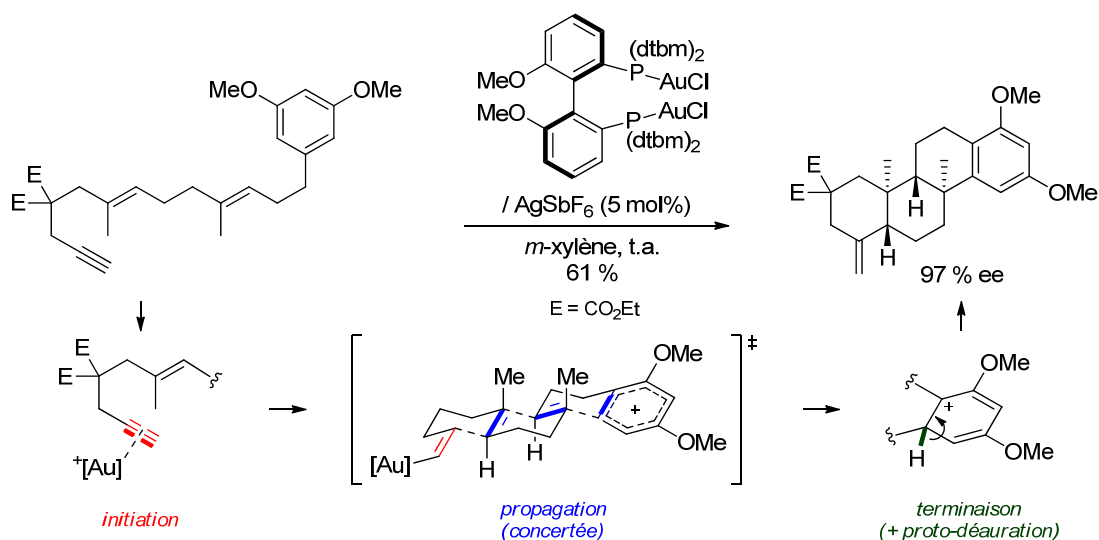


Schéma 106 : polycyclisation cationique énantiosélective initiée par l'activation d'un alcyne.

L'alcyne est activé sélectivement pour initier une polycyclisation à laquelle participent plusieurs alcènes *E* et un arène en relation 1,5, ce qui conduit à la formation sélective d'un seul diastéréoisomère (et ici énantiomère) polycyclique présentant des jonctions de cycle *trans*. Cette stéréochimie est en accord avec le postulat de Stork-Eschenmoser qui prédit la formation de tels systèmes *trans* à partir d'un polyène (*E*) linéaire par un processus concerté. Ainsi, cette séquence est réminiscente des cyclisations biogénétiques du squalène.²²³

En dehors des alcènes, d'autres fonctions sont susceptibles de participer à des réactions d'additions multiples. Les carbonyles remplissent bien ce rôle : leur addition sur un système π activé

²²² Sethofer, S. G.; Mayer, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276.

²²³ (a) Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068. (b) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890. Pour une discussion, voir également : (c) Johnson, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 9.

aboutit à la formation d'un nouvel électrophile, à savoir un oxonium qui peut être piégé par un vinyl-*or* dans une réaction de Prins formelle. Cette séquence permet la construction diastéréosélective d'oxacycles pontés (Schéma 107).^{184,224}

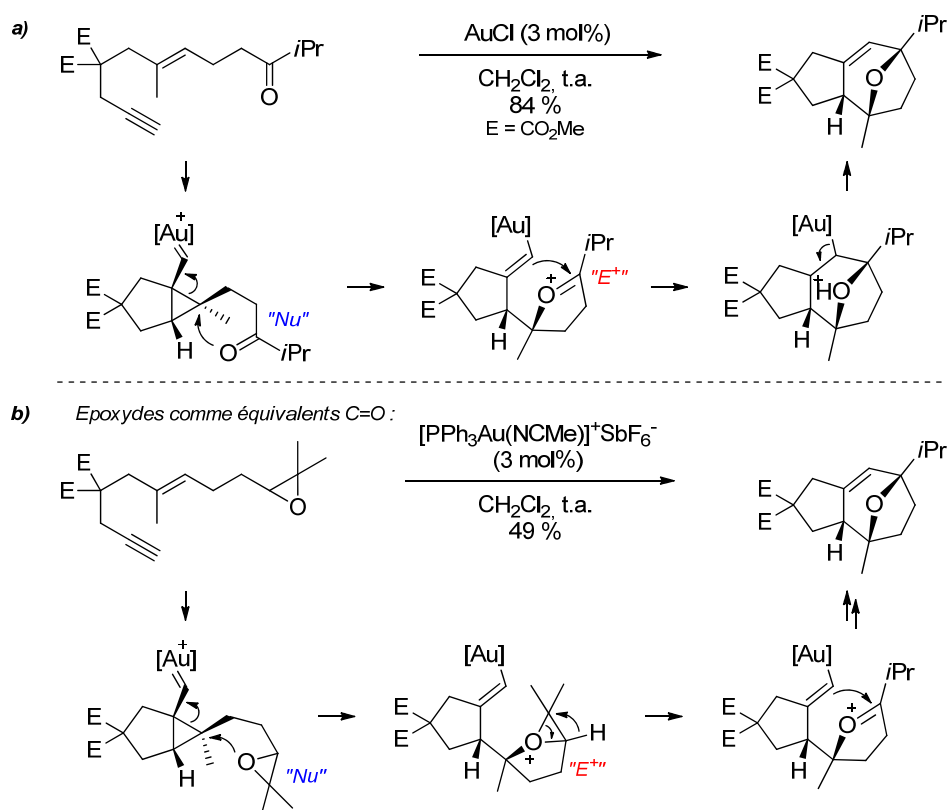


Schéma 107 : cascades électrophiles pour la formation d'oxacycles pontés.
(La nature séquentielle ou concertée de ces réactions n'est pas déterminée)

De façon intéressante, le remplacement du carbonyle par un époxyde permet la formation des mêmes produits (b). Des perspectives intéressantes peuvent être tirées de cette observation : en dehors des cyclopropanes ou cyclopropènes dont les réactions d'expansion ont été discutées, l'activation d'autres petits cycles pourrait être une méthode utile de génération d'électrophiles. Dans ce contexte, il serait utile d'examiner quelques hétérocycles tendus impliqués dans des cascades réactionnelles catalysées à l'or.

5.2. Hétérocycles réactifs en catalyse à l'or

5.2.1. Modes d'activation d'hétérocycles tendus

Le groupe de Liu a développé une famille de transformations utilisant des aryl-alcynyl-époxydes comme nucléophiles internes (Schéma 108, exemple a). L'époxyde subit ici une activation

²²⁴ Pour une application de cette réaction en synthèse, voir : Jiménez-Núñez, E.; Molawi, K.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2009**, 7327.

« indirecte » en s'additionnant sur l'alcyne activé par l'or. L'intermédiaire cyclique formé évolue vers un cation indanyle qui subit une migration d'hydrure 1,2 pour fournir un dérivé 3-acylindène. D'autres structures ont pu être obtenues en modifiant la substitution du précurseur.²²⁵

Une aziridine peut également être utilisée dans une séquence similaire impliquant une addition nucléophile sur l'aziridinium intermédiaire (b).²²⁶ Diverses variantes de cette réaction ont été décrites.²²⁷

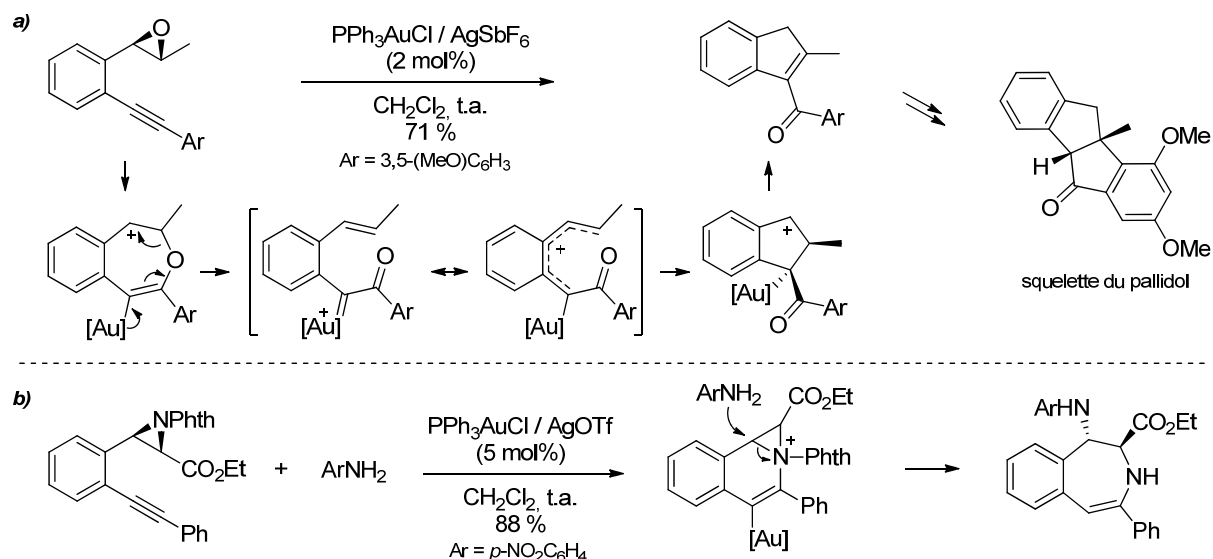


Schéma 108 : activation « indirecte » d'époxydes ou d'aziridines par l'or.

Par ailleurs, la tension de cycle inhérente aux époxydes et aux aziridines les rend aptes à subir des réactions d'ouverture par un nucléophile, au moyen d'une activation « directe » résultant de la coordination de l'hétéroatome (O, NR) à un acide de Lewis.

L'utilisation d'or (et d'argent) pour ce type de processus est documentée dans la littérature : il est possible d'induire un réarrangement semi-pinacologique à partir d'un α -hydroxyépoxyde (Schéma 109, exemple a), tout comme l'addition d'un arène riche en électrons sur une aziridine (b). De façon prévisible en milieu acide de Lewis, l'ouverture du cycle est régiosélective sur la position la plus substituée (pseudo-S_N1).

Un cas particulier concerne l'arylation intramoléculaire d'époxydes (c) où la régiosélectivité observée est typique d'un mécanisme de type S_N2, suggérant une auration du cycle aromatique.

²²⁵ Epoxyde : Lin, G.-Y.; Li, C.-W.; Hung, S.-H.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5059.

²²⁶ Aziridine : Du, X.; Yang, S.; Yang, J.; Liu, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4981.

²²⁷ Pour d'autres exemples, voir : (a) Hashmi, A. S. K.; Bührle, M.; Salathé, R.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2059. (b) Dai, L.-Z.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2496. (c) Li, C.-W.; Lin, G.-Y.; Liu, R.-S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5803. (d) Zhao, X.; Zhang, E.; Tu, Y.-Q.; Zhang, Y.-Q.; Yuan, D.-Y.; Cao, K.; Fan, C.-A.; Zhang, F.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4002.

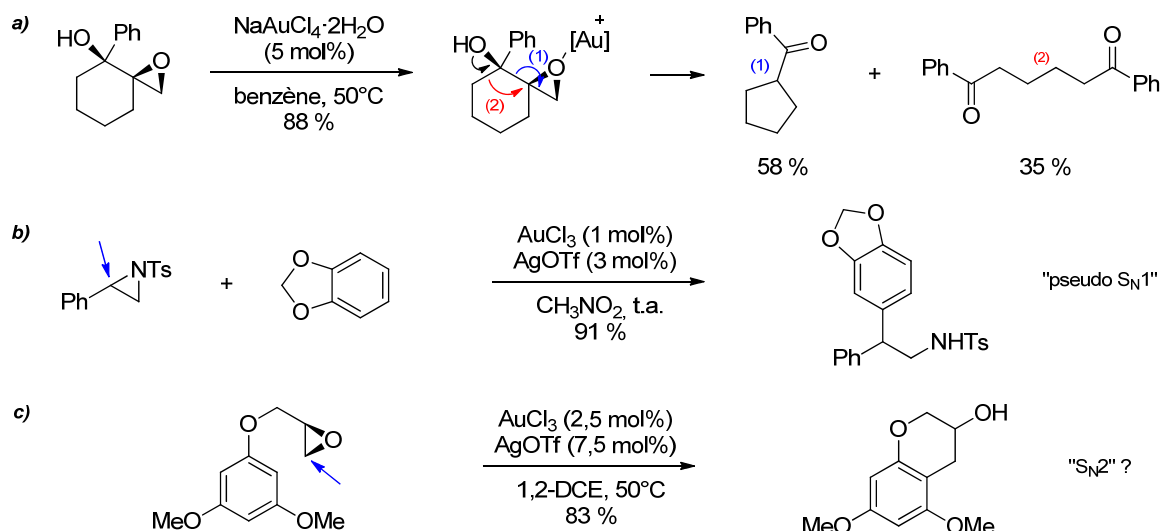


Schéma 109 : activation « directe » d'époxydes ou d'aziridines par l'or pour une addition nucléophile.²²⁸

Au vu de ces résultats expérimentaux, l'or peut donc jouer le rôle d'acide de Lewis carbophile et oxophile. D'après les calculs de Yamamoto (Schéma 21, page 33), cette balance σ/π est relativement équilibrée pour l'or et l'argent si l'on considère la simple coordination du métal au ligand (système π ou hétéroatome). Si dans le système mixte (comportant un alcyne et une aziridine) du Schéma 108b la seule activation de l'alcyne est observée, nous pouvons donc toutefois concevoir le fait que cette sélectivité puisse être modulée pour certains types de substrats.

5.2.2. Les alcynyl-époxydes : un cas particulier

En 2004, Hashmi *et coll.* ont décrit la transformation d'alcynyl-époxydes en furanes par catalyse à l'or (Schéma 110). Le mécanisme proposé initialement implique l'activation de l'alcyne suivie de l'addition (et de l'ouverture, concertée ou non) de l'époxyde sur son carbone distal. Enfin, une prototropie conduit à l'aromatisation du cycle formé, ainsi qu'à la proto-démétallation qui fournit le furane.²²⁹

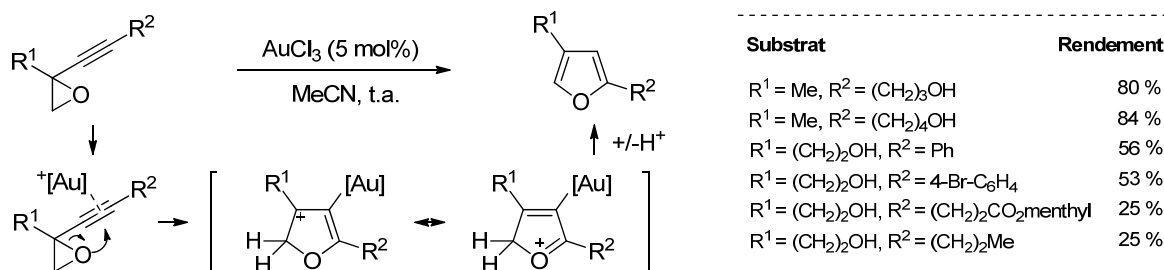


Schéma 110 : isomérisation d'alcynyl-époxydes en furanes et mécanisme proposé par Hashmi.

²²⁸ (a) Xiao, H.-Q.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Qi, C.-Z.; Liang, Y.-M. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1824. (b) Sun, X.; Sun, W.; Fan, R.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2151. (c) Shi, Z.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5964.

²²⁹ Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432.

L'examen du champ d'application présenté conduit toutefois à une observation notable : tous les substrats comportent une fonction hydroxyle libre en bout de chaîne. Par ailleurs, l'utilisation d'autres métaux comme le platine²³⁰ ou le mercure²³¹ en conditions aqueuses a été rapportée.

Fort de ces remarques, notre groupe a également étudié cette réaction en employant un système catalytique AgOTf/*p*-TsOH dans un mélange de dichlorométhane et de méthanol.²³² Afin d'élucider le rôle joué par le catalyseur et l'eau ou les alcools dans cette réaction, l'efficacité de divers systèmes catalytiques employant l'or ou l'argent a été évaluée en présence ou non de méthanol.²³³ Lorsque ce dernier est employé comme cosolvant, la formation des furanes (catalysée par AgOTf) est beaucoup plus efficace qu'en conditions anhydres, et la formation rapide et quantitative (<10 minutes) de deux intermédiaires est détectée (Schéma 111).

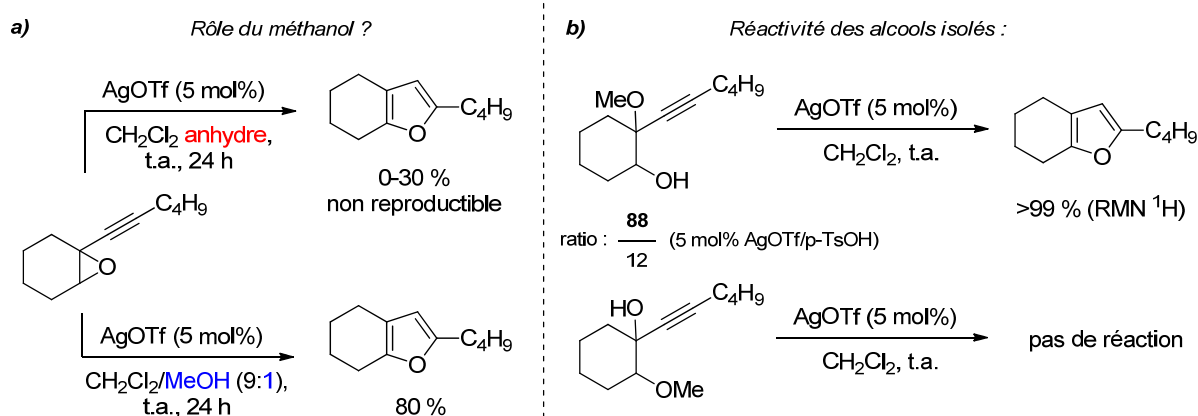


Schéma 111 : réinvestigation du mécanisme proposé par Hashmi pour la cycloisomérisation des alcynyl-époxydes.

Ces espèces sont deux régioisomères issus de l'addition du méthanol sur les deux carbones de l'époxyde (S_N2). Leur isolement suivie d'un traitement séparé par AgOTf dans le dichlorométhane anhydre montre que leur réactivité est différente : l'intermédiaire issu de l'addition du méthanol sur la position propargylique est converti quantitativement en furane, tandis que l'autre est inerte. L'utilisation du système AgOTf/*p*-TsOH biaise cette régiosélectivité en faveur d'une addition sur la position propargylique, facilitant par là même la formation du furane. Lorsque le système PPh₃AuCl/AgOTf est utilisé, le suivi de la réaction par spectroscopie RMN à basse température montre également la formation de ces deux régioisomères, ici dans un ratio proche de 1:1. Cette observation est en adéquation avec l'acidité de Lewis supérieure des complexes d'or cationiques par rapport aux sels d'argent simples. De façon remarquable, à température ambiante ce système permet également la conversion en furane de l'intermédiaire inerte en catalyse à l'argent (Schéma 112). Le

²³⁰ Yoshida, M.; Al-Amin, M.; Matsuda, K.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5021.

²³¹ Miller, D. J. *Chem. Soc. C* **1969**, 12.

²³² Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4360.

²³³ Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342.

méthanol a également pu être remplacé par l'eau ou l'éthanol sans qu'une perte d'efficacité soit observée.

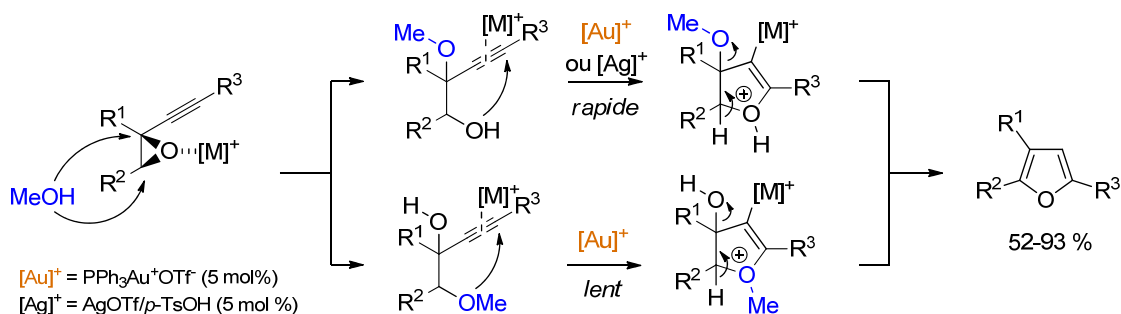


Schéma 112 : mécanisme corrigé et divergences de réactivité des catalyseurs d'or et d'argent.

En résumé, ces études ont permis de redéfinir le mécanisme de cette réaction et mis en exergue la complémentarité d'action des complexes d'au et d'ag. Le double rôle d'acide de Lewis σ et π joué par ces catalyseurs a également été vérifié, ce qui a ouvert des perspectives immédiates pour la découverte de nouvelles réactions tirant profit de cette versatilité.

En tenant compte de la propension des alcynyl-époxydes à subir des réactions d'ouverture de cycle, il a été postulé que le positionnement adéquat d'un nucléophile interne pourrait induire son addition contrôlée, par exemple par un mécanisme de type S_N2' . En effet, la réactivité des époxydes et aziridines acétyléniques est bien documentée dans la littérature²³⁴ : ces synthons, rendus électrophiles par l'action d'un acide de Lewis, peuvent réagir selon différents processus de type S_N2 ou S_N2' selon les réactifs employés (nature de l'acide de Lewis et du nucléophile).

Selon ces considérations, l'activation de l'hétérocycle (de type σ) pourrait initier une cascade de réactions élémentaires (Schéma 113) : l'addition du nucléophile selon un processus de type S_N2' conduirait à la formation d'un intermédiaire allénique, concomitante à la libération d'une fonction nucléophile issue de l'ouverture de l'hétérocycle. L'acidité π prononcée de l'or devrait alors permettre une seconde activation, menant à la formation d'intermédiaires mono- ou bicycliques chargés.

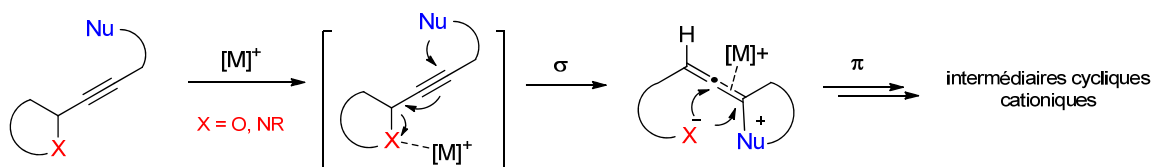


Schéma 113 : concept imaginé pour le réarrangement d'alcynyl-hétérocycles dotés d'un nucléophile interne.

²³⁴ Pour une revue détaillant la synthèse et la réactivité des alcynyl-époxydes et -aziridines en présence de nucléophiles carbonés, voir : Chemla, F.; Ferreira, F. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 539.

Sur la base de ce principe, il a été élaboré au laboratoire une série de substrats fonctionnalisés par un groupement acyloxy positionné sur le carbone propargylique distal. Ces précurseurs se sont montrés extrêmement réactifs vis-à-vis des catalyseurs d'or, leur conversion complète en divinylcétones carboxylées étant observée en l'espace de quelques minutes (Schéma 114, a). Ces synthons sont particulièrement intéressants car ce sont des précurseurs directs pour la synthèse de cyclopenténone par la réaction de Nazarov.²³⁵

Le système $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$ et le catalyseur $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ se montrent efficaces pour cette transformation, qui semble impliquer une cascade complexe de réactions élémentaires. L'étude des effets de la substitution a suggéré l'existence d'un intermédiaire réactionnel dont le carbone propargylique posséderait un caractère cationique (b). En accord avec ceci, une étape d'initiation impliquant l'activation σ de l'époxyde et la migration 1,2 de l'ester propargylique semble plausible. La haute électrophilie du carbone *sp* de l'intermédiaire allénique formé pourrait conduire à la formation d'un oxète, dont la rétrocyclisation fournirait la divinylcétone.

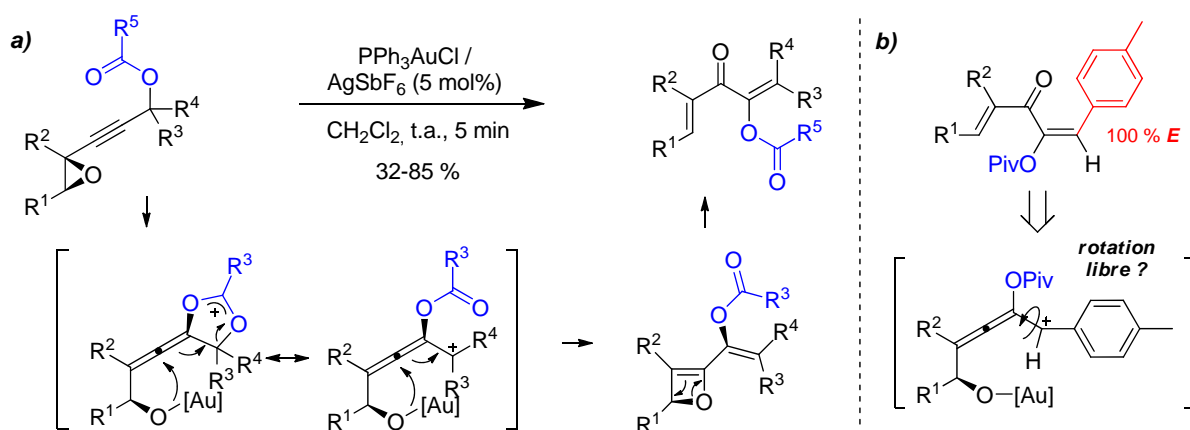


Schéma 114 : réarrangement d'alcynyl-époxydes carboxylés en divinylcétones et mécanisme proposé.

Il est également plausible que la réaction soit initiée par une activation π de l'alcyne qui engendrerait un processus de migration 1,2 ou 1,3 de l'ester. Si le suivi de la réaction par RMN ^1H à basse température n'a pas permis d'observer la formation d'intermédiaires stables, De Lera *et coll.* ont effectué des études théoriques (DFT, B3LYP) afin de comparer les profils énergétiques des différents mécanismes imaginables.²³⁶ En premier lieu, ces études ont révélé une très faible différence de stabilité entre les complexes σ et π des substrats avec l'espèce $\text{Au}(\text{PH}_3)^+$, en accord avec les prédictions de Yamamoto (Schéma 115).

²³⁵ Dans ce contexte, notre groupe a récemment décrit la conversion directe d'alcynyl-époxydes carboxylés en cyclopenténone catalysée à l'or (I) ou (III). Voir : Hoffmann, M.; Weibel, J.-M.; de Frémont, P.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 908 et références incluses.

²³⁶ González Pérez, A.; Silva López, C.; Marco-Contelles, J.; Nieto Faza, O.; Soriano, E.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2982.

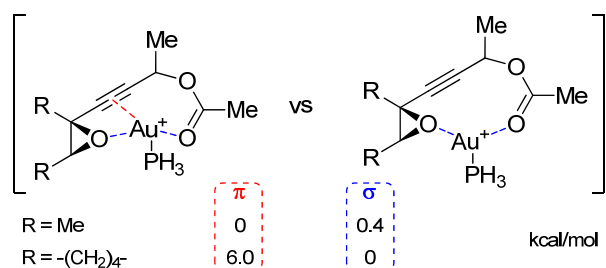


Schéma 115 : affinités pour l'or des fonctions acétyléniques/oxygénées dans les alcynyl-époxydes acétoxylés.

Les mécanismes hypothétiques sont présentés ci-dessous (Schéma 116). D'après les résultats obtenus par les auteurs, chacune de ces cascades est concevable, et procède par une succession de réarrangements concertés, nécessitant tour à tour la coordination de l'or aux fragments carbonés et oxygénés.

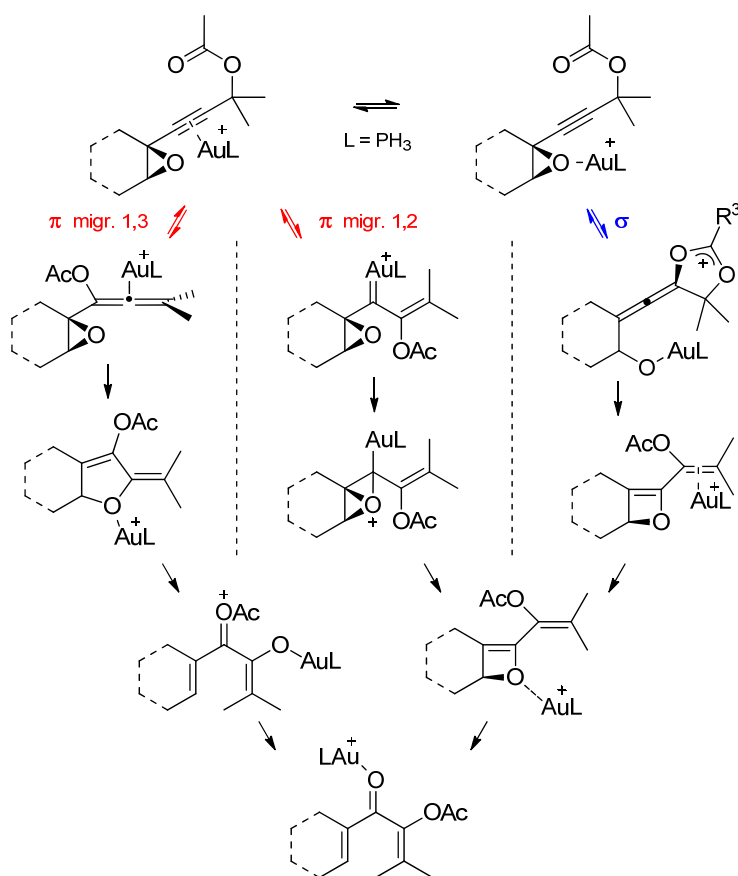


Schéma 116 : activations π ou σ potentiellement impliquées dans le réarrangement d'alcynyl-époxydes acétoxylés. (Certaines étapes sont omises dans un but de simplicité)

Une particularité de cette réaction est l'absence totale de la formation de furanes, et ce malgré l'emploi d'hexafluoroantimonate d'argent très hygroscopique comme cocatalyseur. En présence d'eau, un autre produit d'hydratation (Schéma 117, a) est observé, alors qu'il n'avait jamais été détecté en l'absence du motif acétate de propargyle. La modification de ce dernier par l'introduction d'une fonction pivaloyle défavorise ce processus indésirable (b). De meilleurs

rendements sont également obtenus dans ce cas : il est possible que l'encombrement stérique du groupement *tert*-butyle rapproche le carbonyle de l'alcyne et facilite son addition.

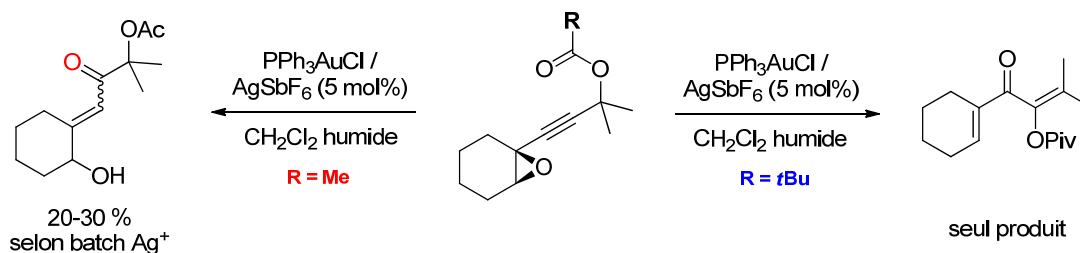


Schéma 117 : effet de la substitution de l'ester propargylique en présence de traces d'eau.

Consécutivement à ces observations, la réactivité des alcynyl-époxydes acétoxylés en présence de nucléophiles protiques a été évaluée. L'emploi du système PPh₃AuCl/AgSbF₆ dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (9:1) a permis l'obtention de furanes trisubstitués, dans lesquels l'ester a été formellement substitué par le nucléophile employé (Schéma 118). Ce dernier peut être de nature variable : des alcools primaires ou secondaires voire même des thiols participent à la réaction sans que le rendement soit sensiblement affecté. Cette réactivité a pu être étendue à des substrats de type alcynyl-aziridine, permettant la préparation de pyrroles analogues.²³⁷

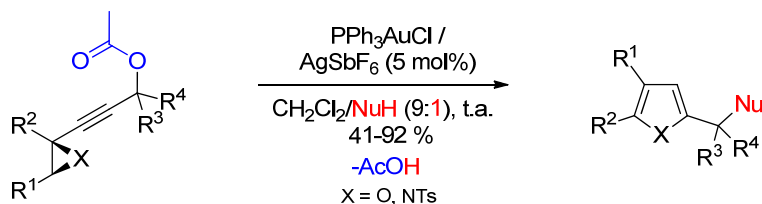


Schéma 118 : réarrangement d'alcynyl-époxydes et -aziridines acétoxylés en présence d'un nucléophile externe.

En accord avec le mécanisme suggérant une activation σ et une migration 1,2 de l'acétate pour la synthèse de divinylcétones, le nucléophile a été incorporé sur le carbone propargylique qui présente un caractère cationique (Schéma 114, b). Si la prise en compte de cette observation ne permet toujours pas d'exclure une activation π de l'alcyne, on peut penser que d'autres produits de réarrangement ou d'addition du nucléophile sur l'époxyde (non affecté au début de la séquence) auraient pu être détectés si ce processus était avéré. Ces conclusions laissent présager un mécanisme de type S_N2' (Schéma 119) initié par une activation σ conduisant à un allényl-dioxolanium. Après une réaction de substitution nucléophile, l'acétoxyallène obtenu cycliserait selon un processus 5-*endo*-trig, avant de fournir le furane après élimination d'acide acétique et proto-déauration.

²³⁷ Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644.

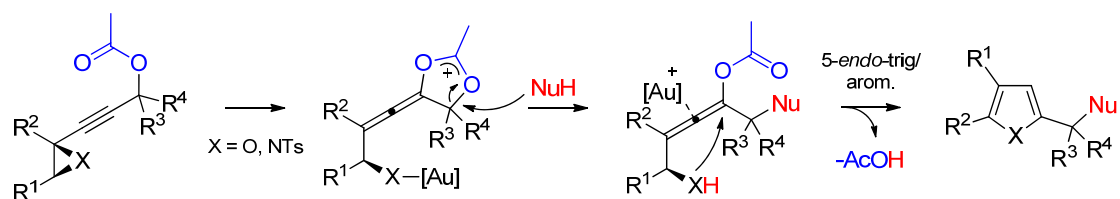


Schéma 119 : mécanisme proposé pour l'addition de nucléophiles aux alcynyl-époxydes et -aziridines carboxylées.

5.3 Objectifs du travail de thèse

Au-delà des quelques exemples qui viennent d'être présentés, notre groupe porte un intérêt de longue date à l'utilisation des autres métaux de la monnaie (Ag, Cu) dans des réactions de couplage, hétérocyclisations, et transformations de groupements protecteurs. Le « boom » de la catalyse homogène à l'or ces dernières années a logiquement ouvert de nouvelles perspectives. Parmi celles-ci, la découverte de nouvelles cascades réactionnelles permises par la haute réactivité et l'ambivalence de l'or comme acide π ou σ tient une place importante.

La majorité des travaux présentés au fil de ce manuscrit s'inscrit dans la continuité directe des réactions développées à partir d'alcynyl-époxydes. Ils ont pour but d'identifier de nouvelles structures réactives en catalyse à l'or dont la transformation doit permettre, dans la mesure du possible, un gain rapide en complexité moléculaire grâce à la formation de plusieurs liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

Les petits hétérocycles tendus constituent des cas d'étude particulièrement attrayants, en raison de la réactivité - parfois inattendue - inhérente à ces espèces due à leur énergie de tension. Pour une meilleure compréhension des processus complexes, décrypter les contributions respectives des caractères σ et π de l'or constituerait une avancée vers l'élaboration de stratégies plus élaborées, spécialement dans les réactions impliquant des hétérocycles tendus.

De façon particulière, nous venons de voir que l'introduction de nucléophiles intra- ou intermoléculaires dans les réarrangements d'alcynyl-époxydes a eu un effet notable sur la sélectivité des produits formés. Toutes ces réactions ont en commun la formation initiale d'une liaison carbone-oxygène, ainsi que sa rupture ultérieure ou celle d'une autre liaison (C-O dans le cas d'une migration d'ester). Nous avons supposé que l'intégration d'un nucléophile carboné conduirait à la formation irréversible d'une liaison C-C. De façon concrète, si ce nucléophile pouvait s'ajouter sur un alcynyl-hétérocycle activé par un mécanisme de type S_N2' , nous devrions observer la formation irréversible d'un allène plus stable que les intermédiaires issus de l'addition d'un nucléophile oxygéné. Cet allène devrait être propice à subir une cyclisation conduisant à la formation de composés spirocycliques (Schéma 120).

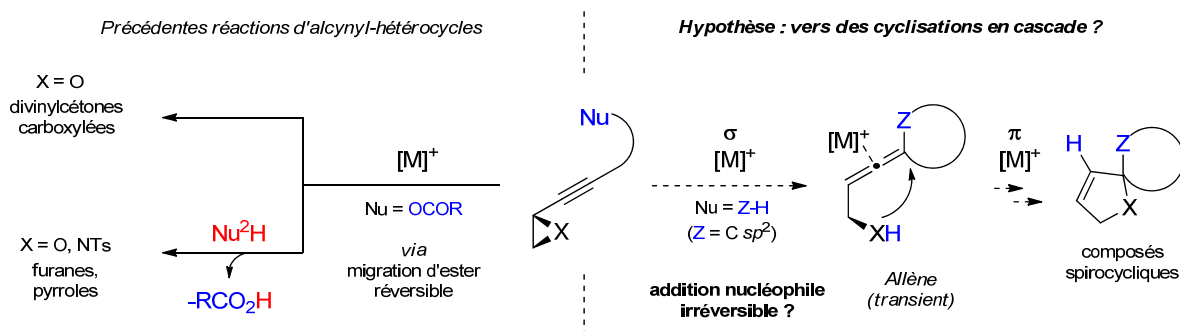


Schéma 120 : hypothèse marquant le début des travaux présentés.

Enfin, un dernier critère dont nous avons essayé de tenir compte concerne l'aspect préparatif de ces synthons : afin de justifier leur emploi dans des réactions catalytiques « modernes » censées générer de la complexité moléculaire, l'accès aux précurseurs doit être aussi expéditif que possible. Si les alcynyl-oxiranes sont facilement accessibles au moyen de l'époxydation des énynes-1,3, la préparation des aziridines analogues est moins générale, et celle d'autres hétérocycles tendus α -acétyléniques comme les azétidines l'est encore moins.

Le chapitre 2 présente les travaux amorcés dans le cadre de la découverte d'un réarrangement d'alcynyl-aziridines γ -arylées catalysé à l'or ou à l'argent. La compréhension des facteurs contrôlant la réaction a ensuite permis d'établir un premier bilan sur ses limitations et sur les contraintes implicites à l'utilisation de précurseurs réactifs. Ces enseignements ont ensuite été mis à profit pour la conception de nouvelles réactions.

Chapitre 2 :

Cycloisomérisation d'alcynyl-aziridines γ -arylées en azaspiranes catalysée à l'or (I)

Une partie des travaux présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une communication et d'un article complet :

Gold(I)-catalyzed rearrangement of aryl alkynylaziridines to spiro[isochroman-4,2'-pyrrolines]

Kern, N.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6665.

Coinage Metals-Catalyzed Cascade Reactions of Aryl Alkynylaziridines: Silver(I)-Single vs Gold(I)-Double Cyclizations

Kern, N.; Blanc, A.; Miaskiewicz, S.; Robinette, M.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4323.

Ce chapitre détaille l'étude d'un réarrangement d'alcynyl-aziridines γ -arylées en composés azaspirocycliques catalysé à l'or (I). Dans un premier temps, les résultats préliminaires ayant mené à la découverte de la réaction seront introduits. Quelques rappels généraux sur la réactivité et la préparation des aziridines seront ensuite effectués. Nous détaillerons ensuite la synthèse d'une famille d'alcynyl-aziridines γ -arylées ainsi que leur réactivité en présence de complexes d'or ou d'argent. Enfin, les aspects mécanistiques de ces transformations seront discutés, tout comme les différentes variations effectuées dans le but de diversifier leur champ d'application.

1 Introduction

1.1 Découverte de la réactivité des alcynyl-aziridines γ -arylées

Sur la base des résultats obtenus pour les réarrangements d'alcynyl-époxydes en divinylcétones ou en furanes, respectivement en l'absence ou en présence d'un nucléophile externe, nous avons postulé que l'activation de ces substrats par un catalyseur d'or conduisait à la formation d'un allényldioxolanium selon un processus de type S_N2' .

Si nous pouvions étendre cette réactivité à d'autres substrats alcynyl-hétérocycliques dotés d'un nucléophile carboné (par exemple un aryle), il devrait être possible d'initier la formation d'allènes stables, et potentiellement activables par l'or pour l'initiation d'une nouvelle addition nucléophile (Schéma 121).

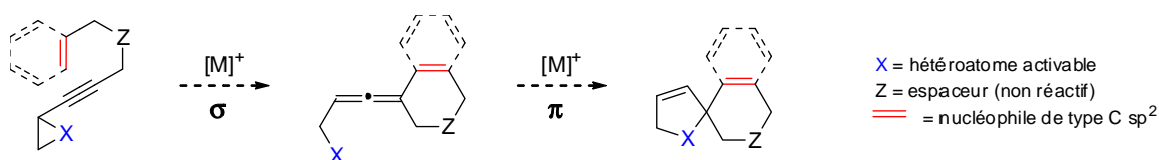


Schéma 121 : concept pour une réaction en cascade impliquant deux cyclisations successives via un allène à partir d'un alcynyl-hétérocycle.

Afin de vérifier cette hypothèse, le premier substrat modèle testé a été un alcynyl-époxyde possédant un groupement benzyloxy comme nucléophile potentiel sur la position propargylique opposée (Schéma 122). Son traitement par différents sels d'Or ou Ag simples dans le dichlorométhane (bon solubilisant et peu coordonnant) a invariablement entraîné son réarrangement vers un furane 2,4-disubstitué avec des rendements modérés. Ce résultat est peut-être lié à la présence de traces d'eau dans les catalyseurs d'argent.²³³

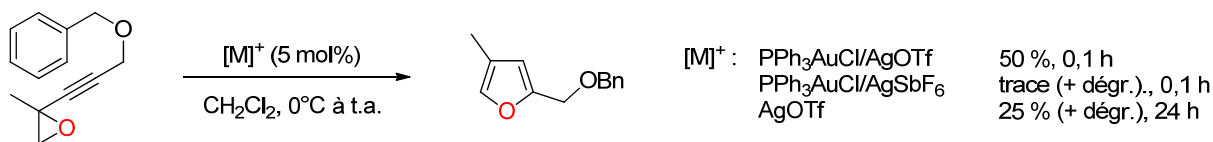


Schéma 122 : formation d'un furane disubstitué à partir d'un alcynyl-époxyde γ arylé.

Ce résultat nous a conduits à modifier la substitution de notre précurseur. Plusieurs choix se sont présentés : si une arylation est possible, l'incorporation de groupements donneurs sur le noyau aromatique ou celle d'un espaceur *gem*-diester devraient faciliter cette même réaction. Alternativement, nous avons pensé qu'une aziridine dotée d'un groupement électroattracteur pourrait constituer une fonction plus réactive vis-à-vis d'une activation σ par un acide de Lewis. Selon ces considérations, l'ouverture du cycle et le développement de la charge positive associée à ce processus se verraient facilitées.

Dans ce contexte, peu avant le début de ces études, Davies *et coll.*^{82b} ont rapporté la formation de pyrroles à partir d'alcynyl-aziridines en l'absence de nucléophiles externes, en suggérant un mécanisme d'activation similaire à celui proposé par Hashmi où le catalyseur d'or ne jouerait qu'un rôle d'acide π (Schéma 123). Ces travaux ont également mis en évidence l'influence de la basicité du contre-ion utilisé sur la sélectivité observée pour un processus de migration d'un proton ou d'un fragment carboné.

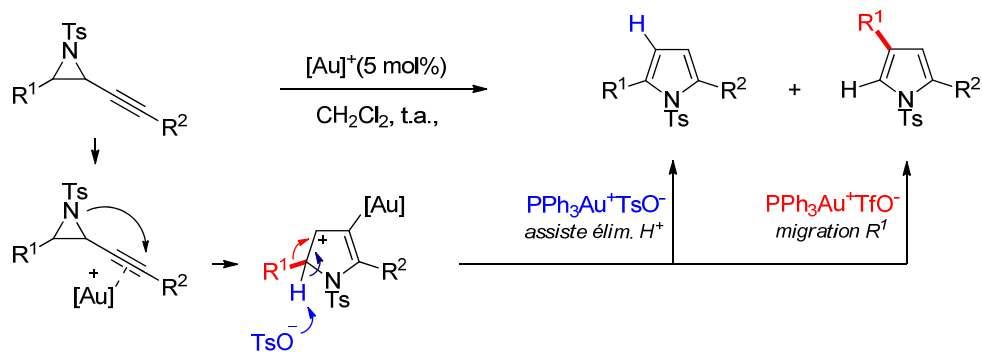


Schéma 123 : conversion d'alcynyl-aziridines en pyrroles 2,5- ou 2,4- disubstitués.

Par ailleurs, les conditions décrites par notre groupe pour la synthèse de furanes ont été directement adaptées à la synthèse de pyrroles par Hou *et coll.*²³⁸ Toutefois, ces auteurs ne rationalisent aucunement le rôle du méthanol dans la réaction (Schéma 124).

²³⁸ Chen, D.-D.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6944.

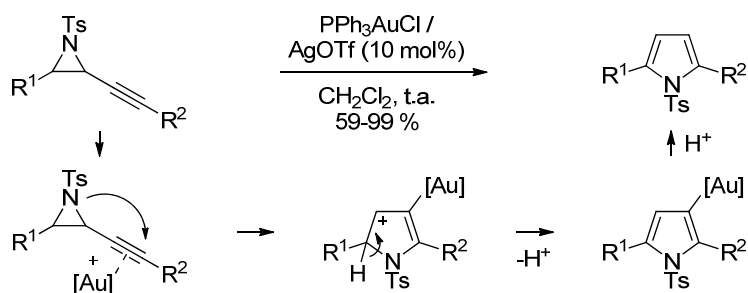


Schéma 124 : conversion d'alcyanyl-aziridines en pyrroles 2,5-disubstitués en présence de méthanol.

Cette propension apparente des alcyanyl-aziridines à subir une réaction de cycloisomérisation en présence de catalyseurs d'or nous a conduits à étudier la réactivité de substrats incorporant ce motif (Schéma 125). Le traitement de l'alcyanyl-aziridine **1a** par AuCl ou AuCl₃ dans le dichlorométhane anhydre pendant 24 h a conduit à l'isolement du dérivé azaspiro[4.5]décane **2a** avec des rendements faibles depuis des bruts réactionnels complexes.

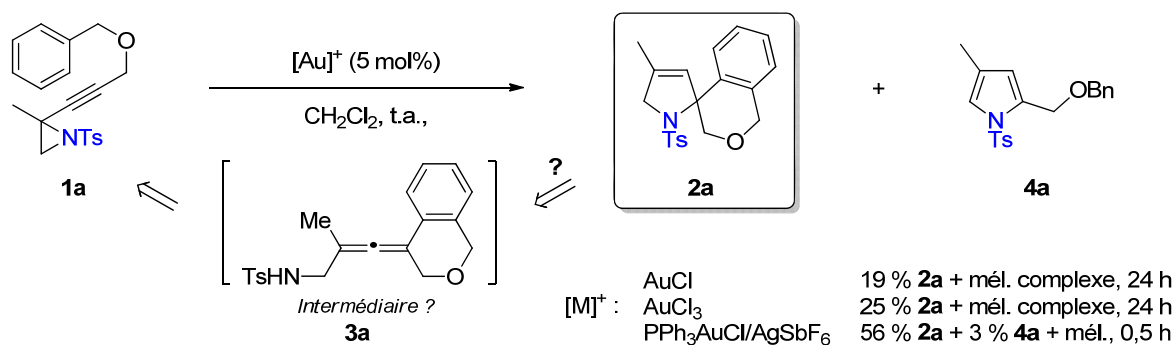


Schéma 125 : résultats préliminaires du réarrangement catalysé à l'or de l'alcyanyl-aziridine γ arylée **1a**.

Ce premier résultat a ouvert des perspectives optimistes pour l'exploitation d'une réactivité « alternative » des alcyanyl-aziridines en catalyse à l'or. L'utilisation du système PPh₃AuCl/AgSbF₆ a notamment permis d'augmenter considérablement la cinétique et le rendement de la réaction, malgré la formation toujours concomitante de nombreux sous-produits difficilement identifiables à l'exception du pyrrole **4a** (isolé à l'état de traces et présent à hauteur de 3 % dans le brut réactionnel).

De façon notable, la formation et la disparition rapide d'un composé pendant la réaction a été mise en évidence par un suivi régulier par CCM. En accord avec nos hypothèses initiales, nous avons supposé que ce composé pourrait être l'intermédiaire allénique **3a**, précurseur potentiel du produit de double cyclisation **2a** et obtenu selon un mécanisme différent de celui conduisant au pyrrole **4a** (nécessitant probablement la présence d'une trace d'eau).

Afin d'étudier cette transformation plus en détail et avec l'espoir d'optimiser la formation de l'azaspirane **2a**, la première étape de nos travaux a concerné l'adaptation depuis la littérature d'une voie de synthèse simple, courte et si possible efficace pour la synthèse du précurseur **1a**. La problématique majeure concerne l'installation du cycle aziridine : la partie suivante présente les propriétés générales de cette fonction et ses principaux modes de réactivité. Quelques méthodes existantes pour la synthèse d'alcynyl-aziridines sont également détaillées.

1.2 Les aziridines en synthèse

1.2.1 Généralités

Les aziridines sont les analogues azotés des époxydes avec qui elles partagent certaines propriétés, dont l'énergie de tension de cycle élevée (≈ 27 kcal/mol). Par ailleurs, elles se distinguent des autres amines : l'orbitale contenant le doublet non liant présente un caractère s plus marqué que dans les amines linéaires ou intégrées à des cycles plus grands, ce qui rend l'azote moins basique et nucléophile (Schéma 126, a).^{239,240} La barrière d'inversion de l'azote est, elle, plus élevée : il est même possible d'observer deux diastéréoisomères de certaines aziridines lorsqu'un atome électronégatif comme O ou Cl est présent sur l'azote (b).

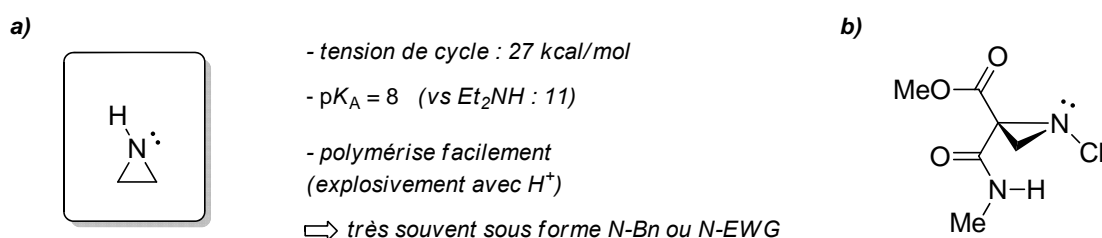


Schéma 126 : propriétés de l'aziridine et exemple d'une aziridine N-chirale.

La polarisation des liaisons C-N fait des aziridines des électrophiles puissants. Cette réactivité est au cœur de certains systèmes biologiques : l'activité antitumorale de molécules naturelles comme la maduropeptine, la ficellomycine ou les mitomycines (Schéma 127) résulte d'un mécanisme d'action impliquant l'ouverture du motif aziridine.

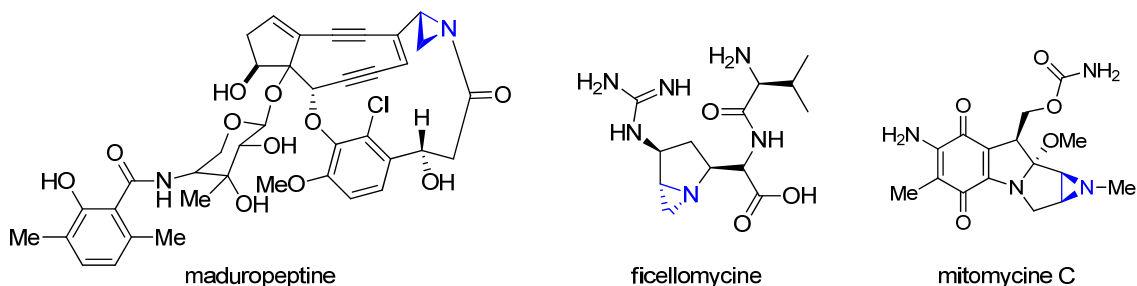


Schéma 127 : agents antitumoraux actifs grâce à un motif aziridine.

²³⁹ Pour des revues diverses et complémentaires, voir : (a) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247. (b) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701. (c) Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 599. (d) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347. (e) Padwa, A.; Murphree, S. S. *ARKIVOC* **2006**, 3, 6. (f) Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 194. (g) Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1693. (h) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347.

²⁴⁰ Ouvrages et chapitres complémentaires : (a) *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006; pp. 117-144. (b) Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. dans *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011; pp. 1-39. (c) Fanta, P. E. dans *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Weissberger, A., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2008; pp. 524-575.

La quaternisation de l'atome d'azote dans les moutardes azotées (gaz de combat... et anticancéreux) forme un aziridinium, agent alkylant de l'ADN (Schéma 128). Ces derniers intermédiaire sont très réactifs et réagissent facilement avec des nucléophiles.

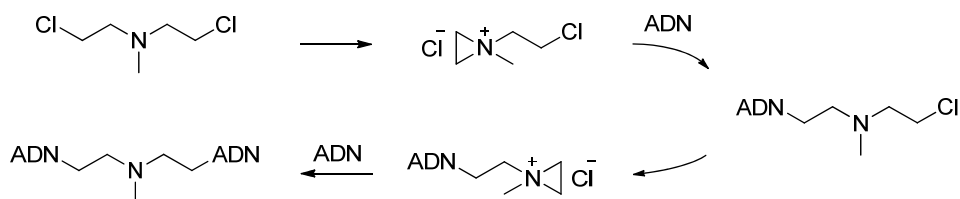


Schéma 128 : alkylation de l'ADN par un aziridinium issu d'une moutarde azotée.

Les aziridines pouvant subir l'addition d'un nucléophile sans quaternisation préalable (protonation incluse) sont désignées par le terme d'aziridines « activées », et sont de loin les plus utilisées en synthèse. Les fonctions substituant ces espèces sont généralement des groupements électroattracteurs de type acyle, carbamoyle, phosphoryle ou sulfonyle, par ordre croissant de stabilité aux nucléophiles (Schéma 129, a). Leur présence facilite l'ouverture nucléophile du cycle sur plusieurs fronts : leur effet électroattracteur principalement inductif (b) polarise davantage la liaison C-N à rompre (effet cinétique), et l'anion azoté issu de la réaction est moins basique que l'amidure correspondant (effet thermodynamique). L'interaction de ces dérivés avec les acides de Lewis est « indirecte » : elle s'établit avec l'oxygène du groupement attracteur (c).

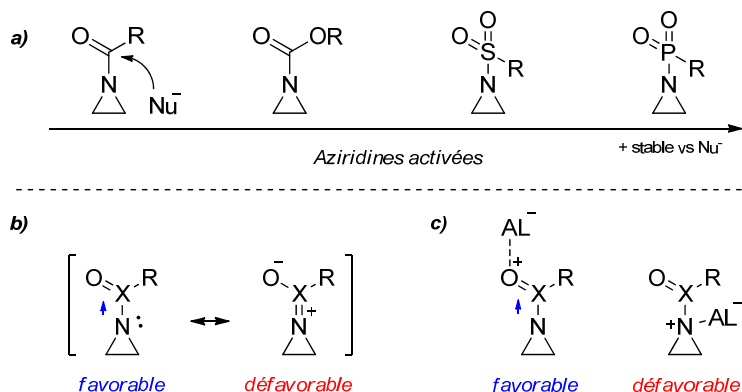


Schéma 129 : exemples d'aziridines activées (a) et caractère inductif de leur polarisation (b, c).

1.2.2 Réactivité

La chimie des aziridines a fait l'objet de nombreux développements, et il serait trop long d'en effectuer une revue dans le cadre de ce manuscrit.²³⁹ Cette partie a pour but d'explicitier brièvement les principaux modes de réactivité de ces précurseurs afin d'évaluer leur intérêt potentiel en catalyse à l'or.

L'utilisation des aziridines en synthèse exploite principalement leur propension à subir des réactions d'ouverture de cycle. Si la majorité de ces processus sont des réactions d'ouverture par un nucléophile (Schéma 130, a), le réarrangement d'aziridiniums est une stratégie courante pour la synthèse d'amines cycliques fonctionnalisées (b), et il est également possible d'utiliser les aziridines comme source de dipôles-1,3 (c). Enfin, leur fonctionnalisation par un alcène ou alcyne leur confère une réactivité de groupe partant allylique ou propargylique qui peut être exploitée (d).

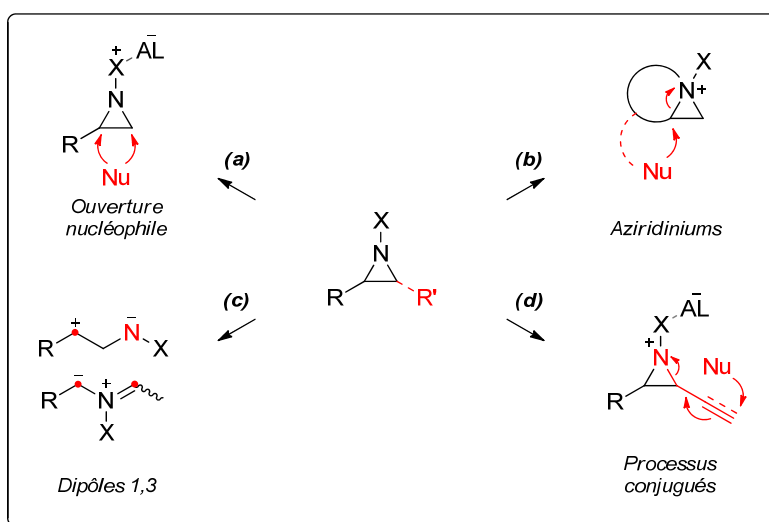


Schéma 130 : modes de réactivité principaux des aziridines.

L'ouverture d'aziridines par un nucléophile externe est une méthode très générale pour l'introduction d'un motif β -éthylamino fonctionnalisé, d'importance majeure en chimie médicinale. Une large variété de nucléophiles hétéroatomiques ou carbonés peuvent être utilisés dans ces transformations. Les aziridines activées subissent généralement l'addition du nucléophile sur le carbone le plus accessible selon un processus de type S_N2 (Schéma 131, a), mais en présence d'un acide de Lewis cette régiosélectivité peut être affectée si un substituant de l'aziridine est apte à stabiliser une charge positive (pseudo- S_N1 , b).²⁴¹

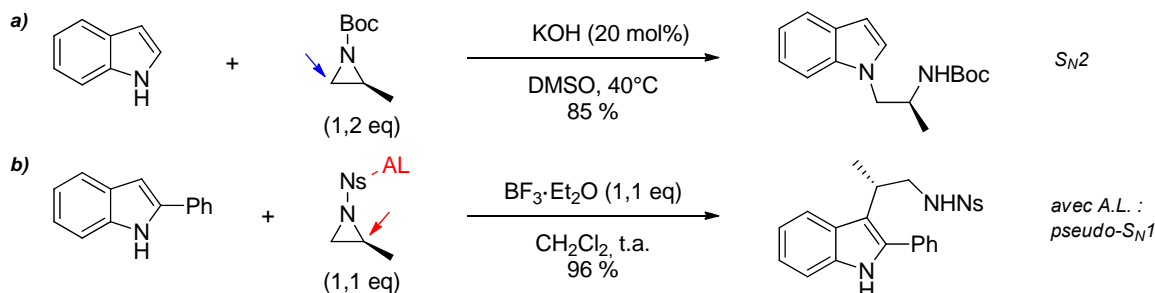


Schéma 131 : influence de la substitution sur la régiosélectivité de l'ouverture d'aziridines activées.²⁴¹

²⁴¹ (a) Giles, P. R.; Rogers-Evans, M.; Soukup, M.; Knight, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 22. (b) Farr, R. N.; Alabaster, R. J.; Chung, J. Y.; Craig, B.; Edwards, J. S.; Gibson, A. W.; Ho, G.-J.; Humphrey, G. R.; Johnson, S. A.; Grabowski, E. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3503.

Certains groupements périphériques sont aptes à diriger l'ouverture du cycle (Schéma 132, a). L'exemple sélectionné illustre également l'ouverture trans-diaxiale des aziridines bicycliques (de type Fürst-Plattner).²⁴² Comme l'illustrent ces réactions, l'emploi d'un acide de Lewis (A.L.) est souvent crucial pour faciliter l'addition d'un nucléophile. Les A.L. les plus généralement utilisés sont des complexes de Cu^{II} , Fe^{III} , In^{III} , Sn^{II} ... (liste non exhaustive) ainsi que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. L'aptitude de l'or à catalyser l'ouverture d'aziridines activées a également été démontrée (exemple b).^{228b}

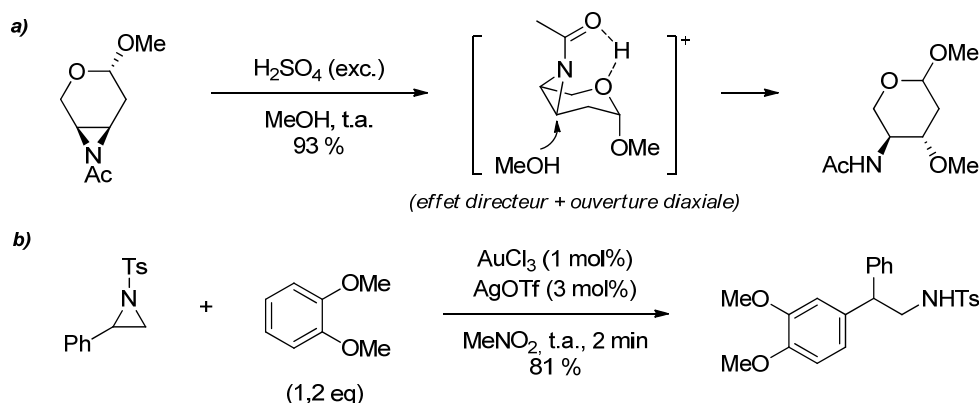


Schéma 132 : ouvertures d'aziridines dirigée par liaison H (a) et catalysée à l'or (b)

Les cuprates ainsi que les réactifs de Grignard peuvent être employés efficacement pour l'ouverture d'aziridines (Schéma 133). Ce processus peut être énantiosélectif en présence d'un complexe de cuivre chiral,²⁴³ mais les conditions employées sont toujours spécifiques au substrat. Quel que soit le type de nucléophile employé, il n'existe pas encore de solution générale pour l'ouverture énantiospécifique d'aziridines.

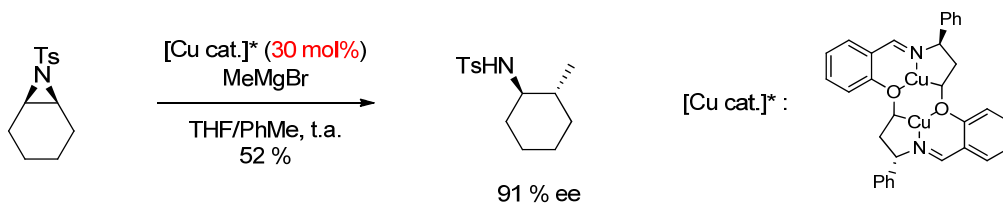


Schéma 133 : désymétrisation d'aziridines méso par addition d'un cuprate généré *in situ*.

Les aziridines non activées sont suffisamment nucléophiles pour être quaternisées, ce qui conduit à des aziridiniums hautement électrophiles (Schéma 134, a).²⁴⁴ Ces intermédiaires sont encore plus fréquemment générés à partir d'amino-alcools-1,2 (b).^{245,246} Cette réactivité a été exploitée depuis longtemps en synthèse de produits naturels.

²⁴² Badalassi, F.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14369.

²⁴³ Müller, P.; Nury, P. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 662.

²⁴⁴ Kim, Y.; Ha, H.-J.; Yun, S. Y.; Lee, W. K. *Chem. Commun.* **2008**, *36*, 4363.

²⁴⁵ Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5657.

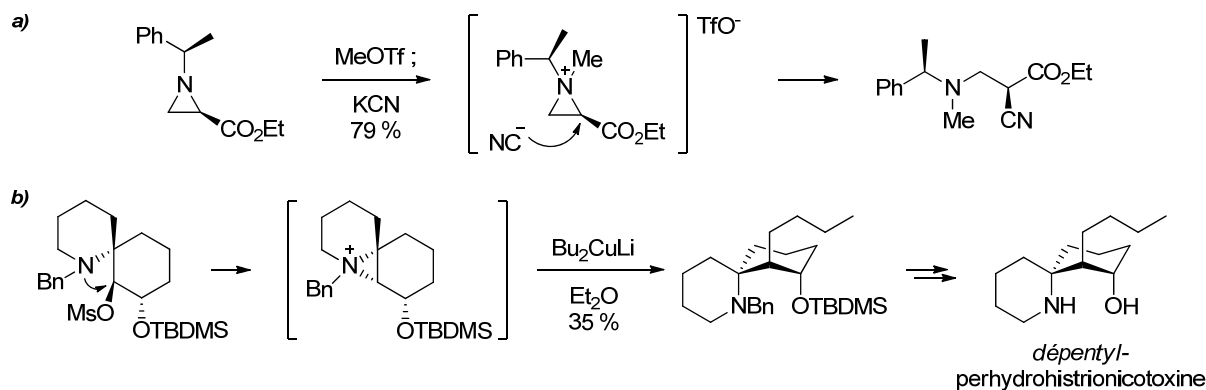


Schéma 134 : utilisation d'aziridiniums en synthèse.

Un autre mode de réactivité des aziridines concerne les réactions d'ouverture électrocyclique. Selon la nature des substituants présents sur les carbones, il est possible d'observer la formation de deux types de dipôles-1,3 (Schéma 135).²⁴⁷ La rupture de la liaison C-C (induite thermiquement ou par un acide de Lewis) conduit à des ylures d'azométhine stabilisés par mésomérie, tandis que la rupture de la liaison C-N (induite par un acide de Lewis) forme des dipôles discrets « *exo* » non conjugués. Cette fragmentation est uniquement observée en présence d'un substituant pouvant stabiliser le cation résultant.

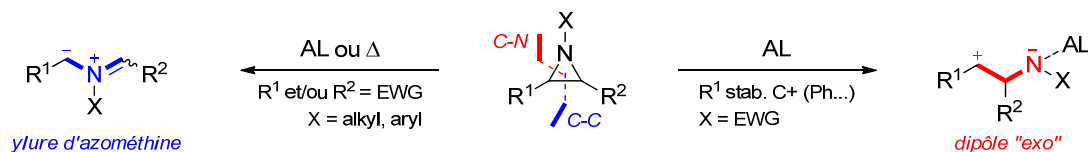


Schéma 135 : formation de dipôles-1,3 par fragmentation d'une aziridine

Ces deux types de zwitterions participent facilement à des réactions de cycloaddition [3+2] avec une large gamme de dipolarophiles. Si les ylures d'azométhine sont utilisés depuis longtemps pour la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons (Schéma 136, exemple a), la réactivité des dipôles « *exo* » issus d'aziridines a été révélée plus récemment : ils sont hautement électrodéficients (capables de réagir avec des alcènes inactivés) et leur cycloaddition est de type séquentielle (b).

²⁴⁶ Pour une revue récente sur la génération d'azétidiniums à partir d'amino-alcools-1,3, voir : Métro, T.-X.; Duthion, B.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 89.

²⁴⁷ Pour des revues spécifiques aux cycloadditions dipolaires des aziridines, voir : (a) Dauban, P.; Malik, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9026. (b) Cardoso, A. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6479.

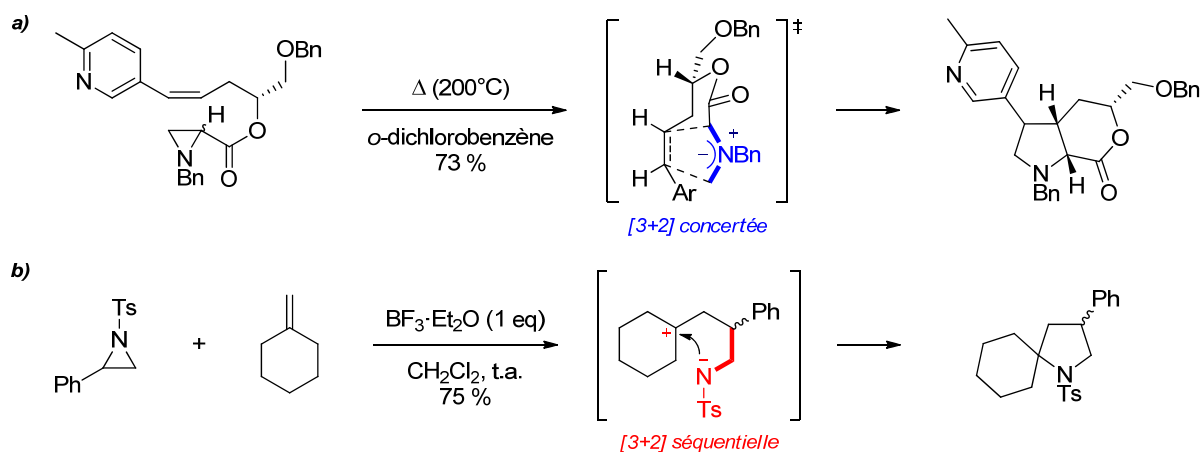


Schéma 136 : cycloadditions [3+2] à partir d'aziridines selon un processus séquentiel (a) ou concerté (b).²⁴⁸

Dans le cas de certaines sulfonyl-aziridines tri- ou tétrasubstituées, l'ouverture du cycle par un acide de Lewis peut également conduire à la formation d'un carbocation. La migration d'un hydrure ou d'un groupement alkyle forme une sulfonyl-imine (réarrangement aza-pinacolique).²⁴⁹

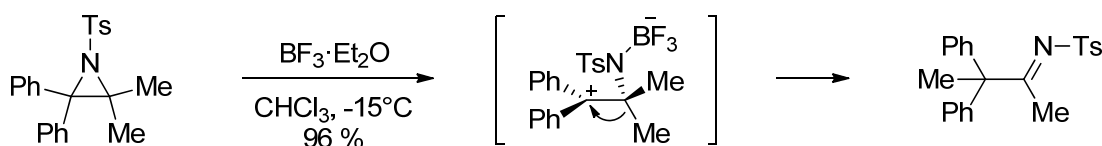


Schéma 137 : réarrangement aza-pinacolique favorisé par des substituants stabilisant un carbocation.

Enfin, la réactivité des aziridines α,β -insaturées²⁵⁰ est évidemment la plus pertinente à revoir au vu de nos recherches. Nous ne traiterons ici que des processus d'addition conjuguée.²⁵¹

Comme d'autres cycles tendus, les aziridines sont engagées dans une hyperconjugaison stabilisante avec les systèmes π adjacents. Ainsi, la liaison C-N allylique ou propargylique peut être rompue par l'attaque d'un nucléophile carboné selon un processus de S_N2' . Il en résulte respectivement une amine allylique²⁵² ou un β -aminoallène (Schéma 138, exemples a et b).²⁵³ Les cuprates sont les nucléophiles les plus sélectifs pour ce type d'addition, qui procède avec une

²⁴⁸ (a) Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523. (b) Ungureanu, I.; Klotz, P.; Mann, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4615.

²⁴⁹ Sugihara, Y.; Iimura, S.; Nakayama, J. *Chem. Commun.* **2002**, 134.

²⁵⁰ Pour une revue très récente, voir : Ohno, H. *Chem. Rev.* **2014**, ASAP, DOI : 10.1021/cr400543u

²⁵¹ La réactivité des aziridines α,β -insaturées vis-à-vis des complexes de Pd^0 est toutefois assez riche (formation d'un cation allyl- Pd^{II} par addition oxydante de type Tsuji-Trost). Voir notamment : (a) Butler, D. C. D.; Inman, G. A.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5887. (b) Trost, B. M.; Fandrick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11836.

²⁵² Exemples (a) et (c) : Cunha, R. L. O. R.; Diego, D. G.; Simonelli, F.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2539.

²⁵³ Exemple (b) : Ohno, H.; Toda, A.; Fujii, N.; Takemoto, Y.; Tanaka, T.; Ibuka, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2811. Voir également : Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1867.

stéréochimie *anti*,²⁵⁴ sauf en cas de complexation du cuivre par une fonction extérieure. Les nucléophiles oxygénés s'additionnent exclusivement par un mécanisme de S_N2 (c).

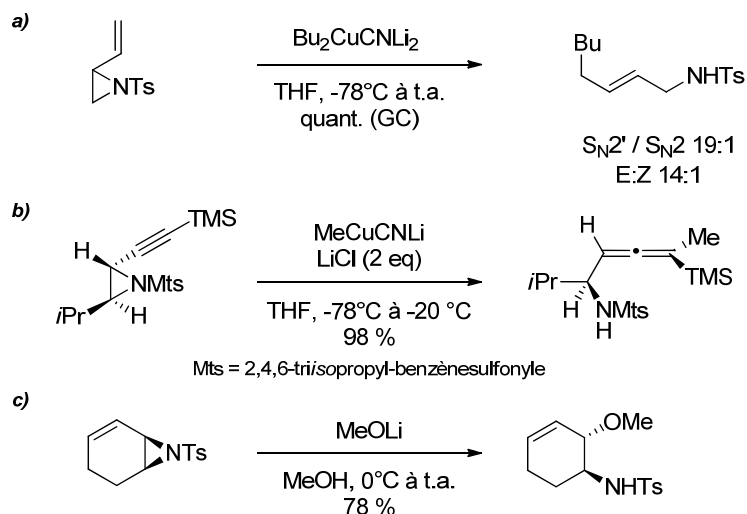


Schéma 138 : ouvertures d'aziridines α,β -insaturées par S_N2' (a et b) et S_N2 (c).

Hormis les travaux de Ohno *et coll.* (exemple b), une revue de la littérature montre concrètement peu d'exemples de formation d'allènes à partir d'alcynyl-aziridines, dont aucune addition de cycle aromatique sans utiliser de réactif organométallique. La formation du dérivé azaspirocyclique **1a** observée en catalyse à l'or laisse donc une bonne marge d'exploration à cette thématique.²⁵⁵

Il est à noter que Yudin *et coll.* ont décrit récemment l'addition d'hydrures (de type S_N2') sur des alcynyl-aziridines non protégées. De façon remarquable une haute sélectivité *syn* est observée, indice probable de la coordination sélective du 9-BBN à l'atome d'azote avant le transfert de l'hydrure (Schéma 139).²⁵⁶

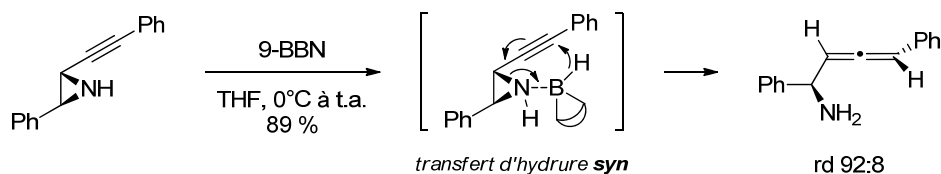


Schéma 139 : *syn*-addition d'hydrure contrôlée par coordination bore-azote.

²⁵⁴ Ces considérations ont été généralisées par analogie avec les résultats observés pour l'ouverture d'époxydes acétyléniques (qui peut toutefois fournir un produit *syn* selon un mécanisme d'addition/élimination). Voir : Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1677.

²⁵⁵ Les réarrangements thermiques des cycles α -acétyléniques tendus sont cependant documentés. Dans le cas des époxydes et aziridines, voir : Manisse, N.; Chucho, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1272.

²⁵⁶ He, Z.; Yudin, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1607.

1.2.3 Méthodes de synthèse d'alcynyl-aziridines

L'emploi des aziridines en synthèse s'est considérablement développé dans les deux dernières décennies, et diverses méthodes pour leur préparation ont été élaborées. Nous ne discuterons ici que de procédures pour la synthèse d'alcynyl-aziridines, en vue de l'obtention de nos substrats γ arylés. Le Schéma 140 résume les principales approches pour la synthèse d'alcynyl-aziridines documentées dans la littérature. Chacune de ces stratégies a été déclinée selon plusieurs variantes.

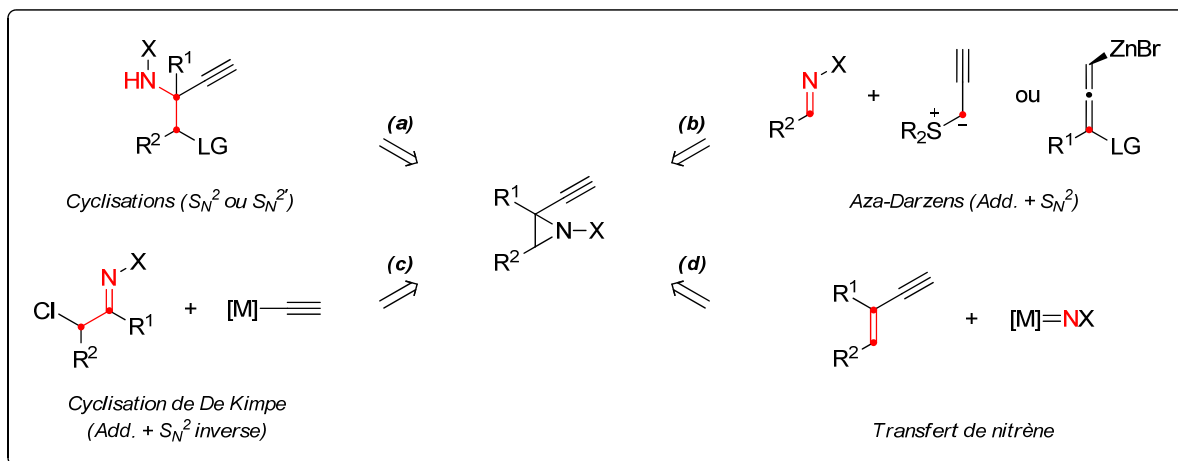


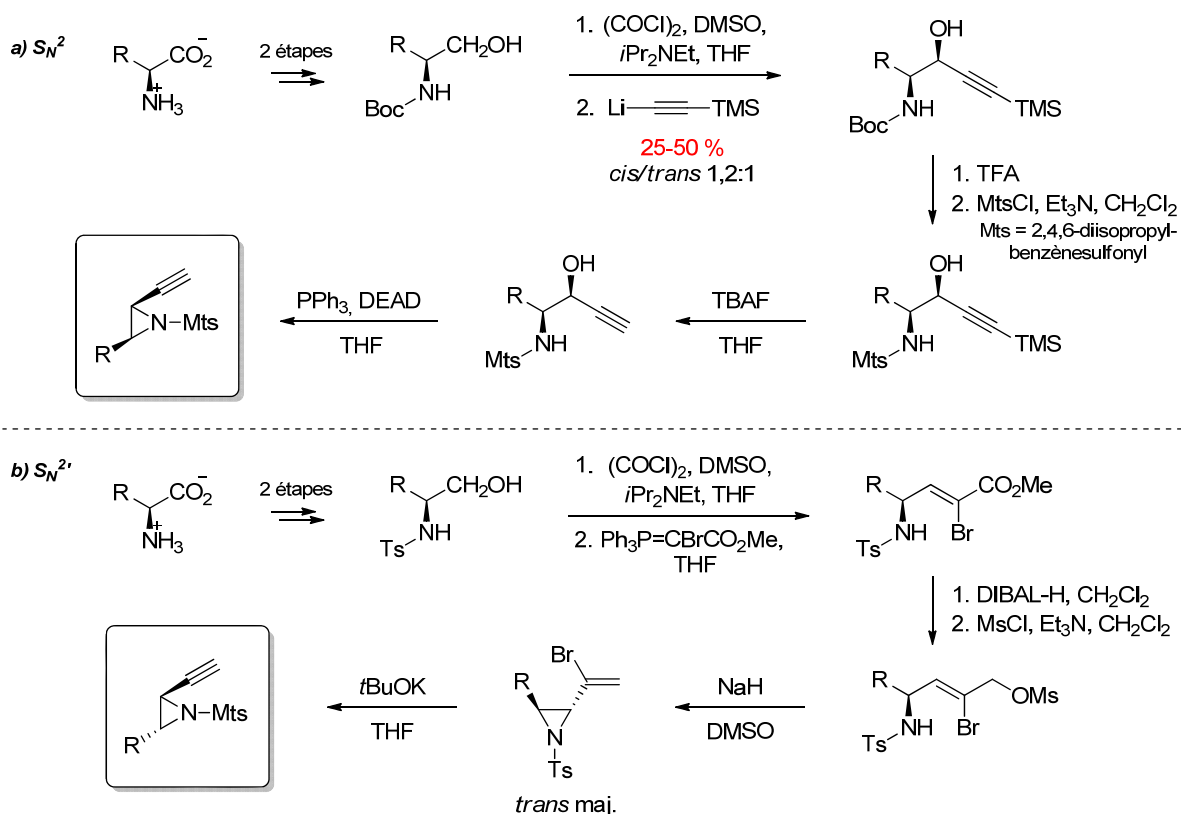
Schéma 140 : approches principales pour la synthèse d'alcynyl-aziridines.

Comme pour la plupart des azacycles aliphatiques, la déconnexion rétrosynthétique la plus intuitive est la formation d'une liaison C-N par une réaction de substitution nucléophile. En l'occurrence, trois des quatre stratégies globales présentées ici (a, b et c) font appel à ce type de réaction.

Les cyclisations intramoléculaires (voie a) permettent la synthèse stéréosélective d'aziridines disubstituées. Ces méthodes ont été déclinées selon plusieurs variantes (Schéma 141) qui ont en commun plusieurs étapes préalables de modification d'un amino-acide avant l'introduction d'un alcool propargylique (a) ou d'un mésylate allylique (b). Un désavantage de cette séquence concerne l'utilisation de β -aminoaldéhydes, peu stables même sous forme protégée. De plus, elle est peu convergente et n'autorise que peu de variations lors des dernières étapes, et la formation d'aziridines tri- ou tétrasubstituées est implicitement difficile.²⁵⁷ Ohno *et coll.* ont également développé une variante de l'exemple (b) (non illustrée), employant des bromo-allènes en lieu et place des mésylates allyliques.²⁵⁸ Si cette réaction est efficace, 5 étapes préalables de synthèse sont encore nécessaires.

²⁵⁷ Ohno, H.; Toda, A.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2949.

²⁵⁸ Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2269.


 Schéma 141 : cyclisations intramoléculaires pour la formation d'alcynyl-aziridines (Ohno *et coll.*).

D'autres approches plus convergentes sont basées sur la condensation d'une imine avec un équivalent synthétique de carbénoïde, comme un ylure de sulfonium. Le processus global est équivalent à une réaction de type aza-Darzens, où l'addition d'un nucléophile α -halogéné sur une imine précède le déplacement de l'halogénure par l'anion azoté formé.

Dans le cas présent,²⁵⁹ l'action d'une base sur un sel de sulfonium génère un ylure propargylique, qui réagit avec l'imine selon une cycloaddition [2+2] pour former une thiazétidine de stéréochimie préférentiellement *trans* (dans le cas des sulfonyl-imines). La liaison N-S(Me_2) est relativement faible, et sa rupture (réversible) permet la rotation de la liaison C-C. Le déplacement du sulfure par l'anion azoté conduit à la formation d'une *cis*-aziridine (Schéma 142). Cette méthodologie semble limitée aux imines dérivées d'aldéhydes, ce qui compromet la synthèse d'alcynyl-aziridines *gem*-substituées. La possibilité d'employer des sulfures chiraux comme auxiliaires la rend toutefois attractive en synthèse asymétrique.²⁶⁰

²⁵⁹ Li, A.-H.; Zhou, Y.-G.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Xia, L.-J.; Lin. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4338.

²⁶⁰ Voir notamment : Illa, O.; Namutebi, M.; Saha, C.; Ostovar, M.; Chen, C. C.; Haddow, M. F.; Nocquet-Thibault, S.; Lusi, M.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11951 et références incluses.

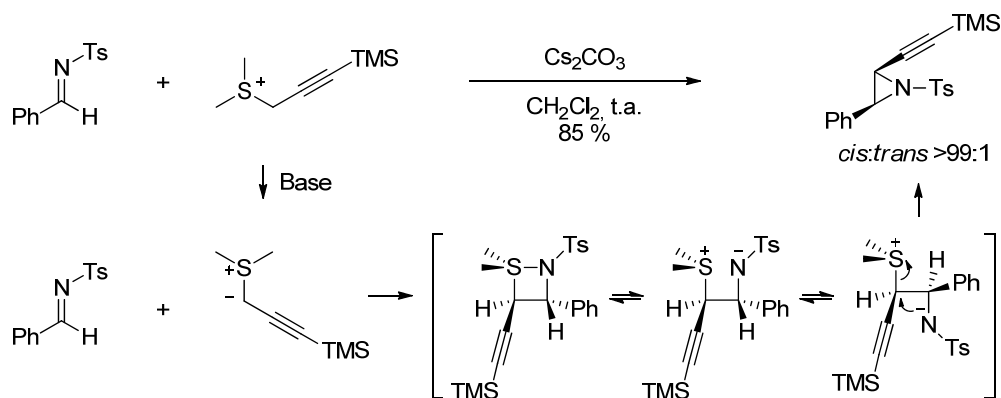


Schéma 142 : aziridination d'une aldimine par un ylure de sulfonium.

Chemla *et coll.* ont largement contribué à développer les réactions d'addition de dérivés allénylzinciques halogénés sur des imines dérivées d'aldéhydes mais aussi de cétones. Ces réactions sont hautement énantio- et diastéréosélectives lorsqu'une *tert*-butylsulfonilimine d'Ellman est employée, probablement grâce à l'adoption d'un état de transition à six centres impliquant la coordination de l'allénylzinc de configuration optimale à l'oxygène et à l'azote (Schéma 143). De plus, la sélectivité *trans* observée peut être inversée en présence d'HMPA.²⁶¹

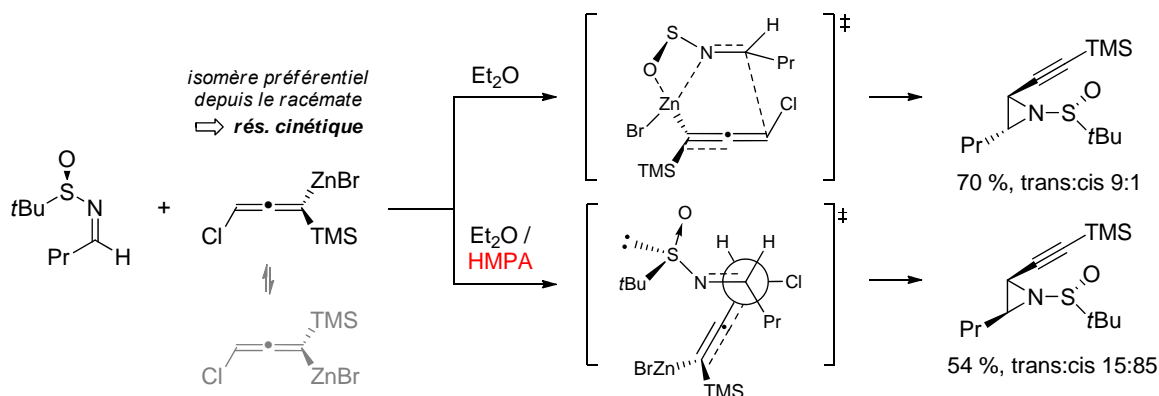


Schéma 143 : aziridination d'une imine en présence d'un haloallénylzinc.

Enfin, il est à noter que les cycloadditions [2+1] entre une imine et un carbène sont des méthodes d'aziridination éprouvées, mais à notre connaissance jamais appliquées aux alcynyl-aziridines.²⁵⁰

La synthèse d'aziridines de De Kimpe est conceptuellement proche des réactions d'azadarsens : ici, le groupe partant nécessaire pour la fermeture du cycle est positionné en α de l'imine. L'addition d'un organométallique sur cette dernière génère une β -chloroamine qui peut facilement cycliser pour conduire à une aziridine. Hodgson *et coll.*²⁶² ont récemment appliqué cette méthodologie

²⁶¹ (a) Chemla, F.; Ferreira, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8244. (b) Ferreira, F.; Audouin, M.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5269.

²⁶² Hodgson, D. M.; Kloesges, J.; Evans, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2781.

à la synthèse d'aziridines α,β -insaturées. Une seule alcynyl-aziridine a cependant été préparée par cette voie (Schéma 144).

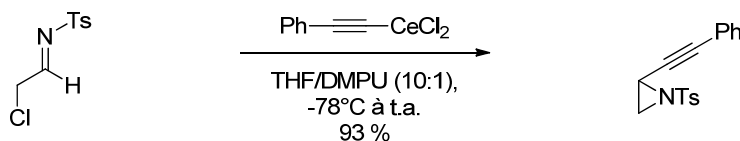


Schéma 144 : synthèse de De Kimpe appliquée à la formation d'une alcynyl-aziridine.

Dans un registre différent, les aziridinations d'alcènes par transfert de nitrène sont probablement les plus intéressantes en matière d'économie d'étapes. Leur développement a fait l'objet de nombreux efforts.²⁶³ Cependant, en raison du caractère hautement réactif des nitrènes (capables de s'insérer dans des liaisons C-H peu activées) elles restent toujours peu triviales à mettre en oeuvre dans le cas de substrats fonctionnalisés.²⁶⁴

La stéréosélectivité des insertions formelles de nitrènes dans les alcènes est supposément liée à la nature de l'espèce réactive (Schéma 145) : les nitrènes singulets réagissent selon un processus synchrone et donc stéréosélectif, tandis que les nitrènes triplets (un peu plus stables) s'insèrent selon un processus radicalaire, où la rotation de la liaison C-C est permise et peut conduire à une perte de contrôle stéréochimique.

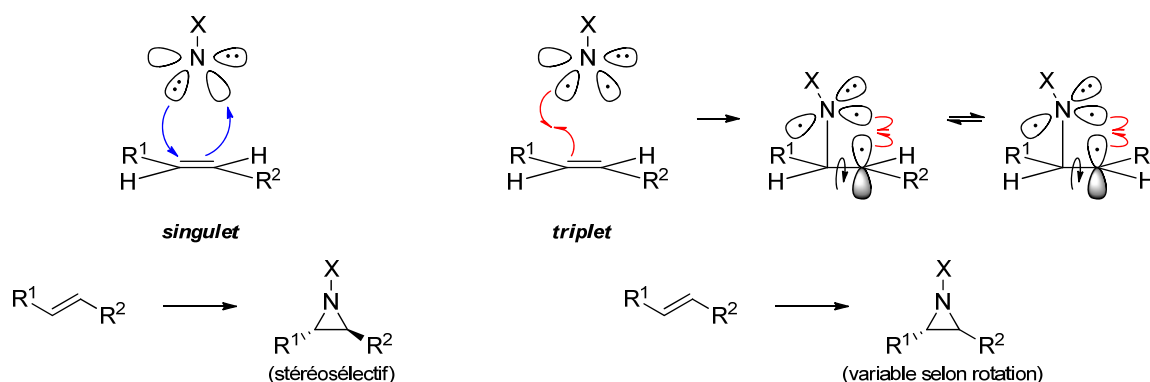


Schéma 145 : multiplicités de spin d'un nitrène et implications dans la stéréosélectivité.

Il existe différents moyens de générer des nitrènes : on citera brièvement la photolyse de composés diazo, et la décomposition de dérivés de la chloramine-T ou d'imino-iodinanes. Les réactifs dérivés de l'iode (III) sont les plus sûrs d'emploi et globalement les plus sélectifs, car leur mise en présence de catalyseurs de Cu, Rh, Ag... (parmi d'autres métaux moins étudiés) génère de façon réversible des métallanitrènes (Schéma 146). Le mécanisme des aziridinations impliquant des iodinanés en présence de métaux de transition semble complexe. Jacobsen a très tôt proposé

²⁶³ Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905.

²⁶⁴ Pour une revue récente des applications des nitrènes en synthèse, voir : Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384.

l'existence d'un cycle M^I/M^{III} (dans le cas du cuivre), généralement accepté. La réaction du Cu^I avec l'imino-iodinane libère un iodoarène et forme un nitrène de Cu^{III} , lequel peut réagir avec l'alcène pour former l'aziridine et régénérer le catalyseur de Cu^I .

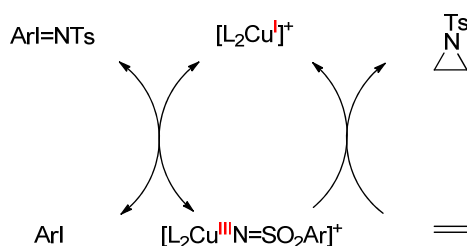


Schéma 146 : cycle catalytique redox pour la décomposition d'imino-iodinanes par un complexe de Cu^I .

La nature du nitrène impliqué (singulet ou triplet) a cependant toujours été discutée, les stéréosélectivités observées étant ligand- et substrat-dépendantes. Des études expérimentales et théoriques ont successivement suggéré l'implication des deux types d'espèces réactives,²⁶⁵ mais très récemment, l'intervention du seul état triplet (et donc d'un mécanisme radicalaire) a été proposée dans les cas précis du cuivre et de l'argent.²⁶⁶

Le Schéma 147 présente les deux systèmes les plus populaires pour l'aziridination asymétrique d'alcènes en présence d'iodinanes, respectivement développés par les groupes d'Evans (ligands bis-oxazolidine) et de Jacobsen (ligands salen). Bien que ces conditions aient été développées dans les années 1990, peu de systèmes égalent encore leur efficacité. L'aziridination de dérivés non styréniques est toujours plus délicate à mettre en oeuvre, même sans rechercher d'induction chirale.

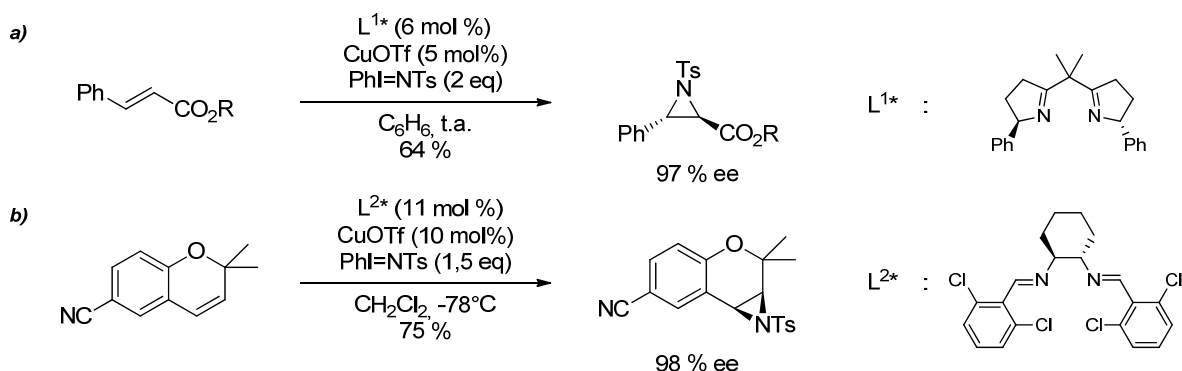


Schéma 147 : travaux des groupes d'Evans et Jacobsen sur l'aziridination catalytique énantiosélective.²⁶⁷

L'utilisation de nitrènes pour la synthèse d'alcynyl-aziridines à partir d'énynes 1,3 n'a pas été généralisée en tant que telle, mais quelques exemples impliquant aussi bien des iminoiodinanes

²⁶⁵ Brandt, P.; Södergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013.

²⁶⁶ Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338.

²⁶⁷ (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742. (b) Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889.

que des azotures documentent la littérature récente liée au développement de nouveaux catalyseurs.²⁶⁸ Selon les résultats rapportés, la cycloaddition [2+1] oléfine-nitrène semble être compatible avec la présence d'un alcyne directement conjugué. Les énynes 1,3 étant des synthons très faciles d'accès, l'utilisation de cette méthode semble donc être *a priori* la solution la plus directe pour la préparation de nos substrats.

²⁶⁸ (a) Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331. (b) Kawabata, H.; Omura, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 248. (c) Hashimoto, S.; Yamawaki, M.; Tanaka, M.; Abe, T.; Anada, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709.

2 Des aziridines aux azaspiranes

2.1 Optimisation d'une réaction modèle

Dans un premier temps, nous avons procédé à la préparation de l'alcynyl-aziridine **1a** à l'échelle du gramme dans le but de reproduire puis d'optimiser si possible la formation de l'azaspirane **2a**.

L'alcynure de lithium dérivé du 2-méthylbut-1-èn-3-yne commercial a été additionné sur le *para*-formaldéhyde pour fournir quantitativement l'ényinol **Aa** (Schéma 148). La benzylation de ce dernier dans des conditions classiques de Williamson en présence d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) comme catalyseur nucléophile a conduit à l'ényne benzyloxylée **Ba** avec un très bon rendement. Enfin, la réaction d'aziridination catalysée au cuivre dans les conditions d'Andersson *et coll.*²⁶⁹ (5 mol% Cu(NCMe)₄ClO₄, 1,5 eq PhINTs dans l'acétonitrile à t.a.) a permis d'isoler le substrat modèle **1a** avec un rendement modeste de 36 %. L'instabilité du produit **1a** dans le milieu a rapidement été confirmée, la prolongation du temps de réaction conduisant à sa dégradation (23 % isolés). Ainsi, l'addition progressive de PhINTs (en plus faible excès) au milieu réactionnel à 0 °C et la neutralisation immédiate de la réaction dès la consommation complète de l'ényne **Ba** ont permis d'augmenter légèrement le rendement à 56 %. L'emploi des complexes CuOTf·PhMe ou Cu(NCMe)₄NTf₂ n'a pas conduit à son amélioration significative.

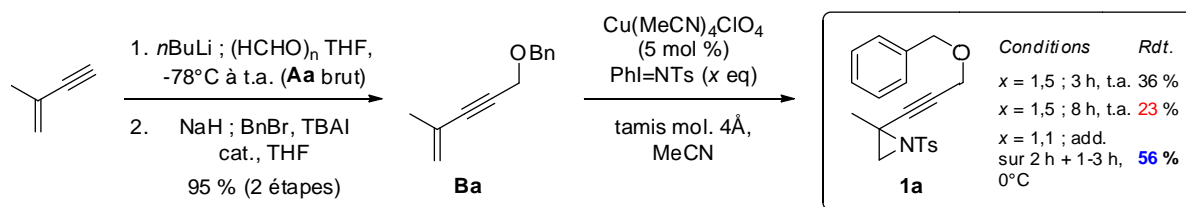


Schéma 148 : préparation de l'alcynyl-aziridine modèle **1a**.

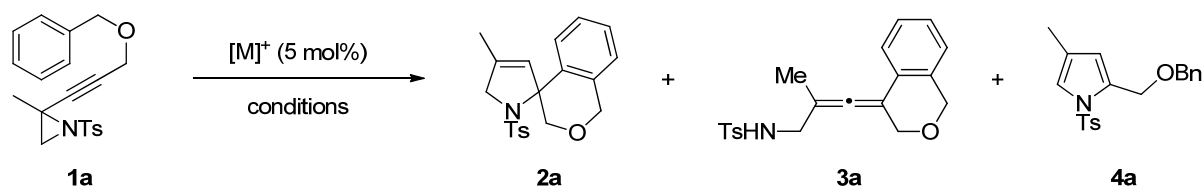
Si le rendement de l'aziridination est modéré, il reste acceptable au vu de la présence sur le substrat de plusieurs liaisons C-H benzyliques ou α -éthérées aptes à subir des insertions de nitrènes.²⁶⁴ L'application de ces conditions à la préparation d'une gamme d'aziridines plus large nous a donc paru raisonnablement envisageable.

Ainsi obtenue, l'alcynyl-aziridine **1a** a été soumise à différentes conditions réactionnelles pour son réarrangement en azaspirane **2a** (Tableau 1). Les résultats obtenus initialement en présence du système PPh₃AuCl/AgSbF₆ dans le dichlorométhane ont été reproduits (entrée 3), et l'addition du catalyseur à 0 °C a permis une légère augmentation du rendement en **2a** (entrée 4). Le changement de l'anion hexafluoroantimonate pour les ions tétrafluoroborate et triflate n'a pas amélioré le rendement

²⁶⁹ Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6897.

isolé en **2a**, mais des quantités plus importante du pyrrole **4a** ont été détectées (entrées 5-6). L'emploi du catalyseur de Gagosz ($\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$) a été utile, améliorant le rendement isolé en azaspirane **2a** à 70 % et inhibant totalement la formation du pyrrole **4a** (entrée 7). Parmi différents solvants testés, le dichlorométhane initialement employé a fourni les meilleurs résultats. La réaction dans le toluène a été très rapide, mais la formation concomitante d'oligomères a abaissé le rendement isolé en **2a**, tandis que l'acétonitrile a supprimé toute réactivité du catalyseur (entrées 8-9). Enfin, l'emploi de méthanol a conduit sans surprise à un mélange d'azaspirane **2a** et de pyrrole **4a** majoritaire (entrée 9).

Tableau 1 : évaluation de sels d'or et de catalyseurs d' Au^{I} -triphénylphosphine.



	catalyseur	solvant	température	temps (h)	rdt (%) :	2a	3a	4a ^a
1	AuCl	CH_2Cl_2	t.a.	24		19	trace	nd
2	AuCl_3	CH_2Cl_2	t.a.	24		25	"	nd
3	$\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$	CH_2Cl_2	t.a.	0,5		56	"	3
4	$\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$	CH_2Cl_2	0 °C à t.a.	1		62	"	3
5	$\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgBF}_4$	CH_2Cl_2	0 °C à t.a.	1		60	"	6
6	$\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgOTf}$	CH_2Cl_2	0 °C à t.a.	1		46	"	11
7	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$	CH_2Cl_2	0 °C à t.a.	1,5		70	"	-
8	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$	PhMe	0 °C à t.a.	0,15		42	"	nd
9	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$	MeCN	0 °C à t.a.	24		-	"	-
10	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$	MeOH	0 °C à t.a.	3,5		23	"	56

Conditions : 0,2 mmol **1a**, C = 0.1 M, atmosphère d'argon. ^a estimation depuis le brut réactionnel (RMN¹H). nd : non déterminé.

Il est à noter que l'intermédiaire **3a** (non identifié à ce moment-là) a été détecté à l'état de traces ($\approx 2-5\%$) dans tous les mélanges réactionnels issus des expériences décrites ci-dessus. Par ailleurs, la formation de sous-produits polaires non identifiés a été systématique bien que minimisée par l'emploi de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$. La mise en œuvre de la réaction dans le dichlorométhane anhydre sous atmosphère d'argon a également permis une meilleure reproductibilité du rendement énoncé.

Nous supposons que la présence d'eau, même à l'état de traces, catalyse la formation du pyrrole **4a** par un mécanisme similaire à celui proposé pour la formation de furanes (page 98). La conversion de diols et amino-alcools acétyléniques (formés par l'addition d'eau sur l'aziridine) en

furanes et pyrroles en présence de faibles charges catalytiques d' Au^I a d'ailleurs été rapportée par Akai *et coll.*, ce qui corrobore cette hypothèse (Schéma 149).²⁷⁰

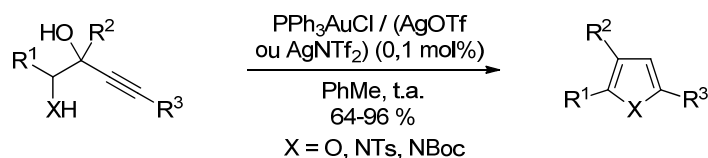


Schéma 149 : synthèse de furanes et pyrroles par réarrangement de diols et amino-alcools propargyliques.

L'efficacité de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ pour catalyser la formation de **2a** est donc probablement due en partie à l'affranchissement de l'emploi de sels d'argent hygroscopiques. Un mécanisme alternatif pour la formation du pyrrole **4a** ne peut néanmoins être exclu.

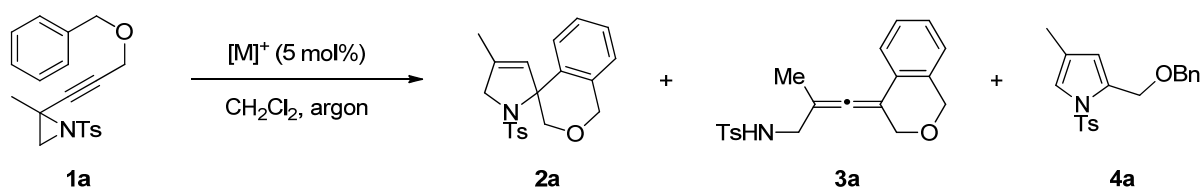
Suite à ces résultats, nous avons préparé différents complexes d'or décrits comme étant stables et directement actifs en catalyse (Tableau 2). Le complexe phosphite-or (2,4-di-*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂ (entrée 1) a montré un profil de réactivité quasiment similaire à celui du catalyseur de Gagosz. L'évaluation de différents catalyseurs dérivés de biarylalkylphosphines a fourni des résultats différents selon l'encombrement stérique du complexe et le contre-anion employé. Les catalyseurs dotés de groupements *tert*-butyle ne se sont montrés actifs qu'au reflux du dichlorométhane, fournissant le dérivé souhaité **2a** avec un rendement moyen ainsi qu'une quantité significative du pyrrole **4a** (entrées 2-5). Ces résultats suggèrent la possibilité de former **4a** même en l'exclusion de nucléophiles protiques (voir la discussion mécanistique page 146).

Le remplacement des groupements *tert*-butyle encombrants par des fragments cyclohexyle (catalyseur Cy₂JohnPhosAuNTf₂) a amélioré la cinétique de la réaction, plus rapide mais moins sélective qu'en présence du simple catalyseur $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (Tableau 2, entrées 1-5). Le meilleur compromis réactivité/sélectivité a été obtenu en optant pour le contre-anion SbF₆⁻ en présence d'une molécule d'acétonitrile stabilisant le complexe à l'état solide (entrée 6). Dans ces conditions, l'abaissement de la charge catalytique à 3 mol% a diminué la cinétique de la réaction, mais pas son efficacité en terme de rendement en **2a** (entrée 7). Le complexe dinucléaire $\text{dppe}(\text{AuNTf}_2)_2$ a présenté une réactivité et une sélectivité similaire aux catalyseurs cationiques générés en présence d'un sel d'argent (entrée 8). Enfin, le complexe $\text{PPh}_3\text{Au}(\text{Bt})\text{OTf}$ décrit par Shi *et coll.*²⁷¹ comme étant peu réactif vis-à-vis des allènes s'est montré très peu actif et sélectif, conduisant à la formation d'une quantité importante de pyrrole **4a** (entrée 9).

²⁷⁰ Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002.

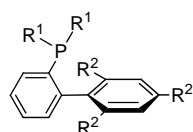
²⁷¹ Wang, D.; Gautam, L. N. S.; Bollinger, C.; Harris, A.; Li, M.; Shi, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2618.

Tableau 2 : évaluation de catalyseurs cationiques sans emploi d'argent cocatalytique.

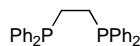


	catalyseur	température	temps (h)	rdt (%)	2a	3a	4a ^a
1	(2,4-di- <i>t</i> BuC ₆ H ₃ O) ₃ PAuNTf ₂	0 °C à t.a.	1		67	trace	-
2	JohnPhosAuNTf ₂	0 °C à t.a., rfx	2		58	"	10
3	XPhosAuNTf ₂	0 °C à t.a., rfx	2		56	"	9
4	XPhosAu(NCMe)SbF ₆	0 °C à t.a., rfx	2		54	"	<2
5	Cy ₂ JohnPhosAuNTf ₂	0 °C à t.a.	0,75		57	"	6
6	Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆	0 °C à t.a.	0,5		70	"	<2
7	Cy ₂ JohnPhosAu(NCMe)SbF ₆ ^b	0 °C à t.a.	2		70	"	<2
8	dppe(AuNTf ₂) ₂	0 °C à t.a.	1		56	"	6
9	PPh ₃ Au(Bt)OTf	0 °C à t.a.	15		55	"	34

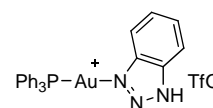
Conditions : 0,2 mmol **1a**, C = 0.1 M, atmosphère d'argon. ^a estimation depuis le brut réactionnel (RMN ¹H). ^b 3 mol% cat.



R¹ = *t*Bu R² = H JohnPhos
 R¹ = *t*Bu R² = *i*Pr XPhos
 R¹ = Cy R² = H Cy₂JohnPhos



dppe



PPh₃Au(Bt)OTf

Deux catalyseurs d'efficacité comparable ont ainsi été identifiés pour promouvoir la spirocyclisation de l'alcynyl-aziridine γ arylée **1a** : PPh₃AuNTf₂ et Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆. Le catalyseur de Gagosz a été utilisé en priorité en raison de sa simplicité et du coût restreint associé.

2.2 Champ d'application de la spirocyclisation

Afin d'explorer le potentiel et les limitations de cette réaction pour la formation d'analogues du composé azaspirocyclique **2a**, nous avons procédé à la synthèse d'une large gamme d'alcynyl-aziridines. Les résultats obtenus sont détaillées ci-après, en les classant par le type de modifications apportées ou de questions posées.

2.2.1 Effets stériques propargyliques et désactivation de l'azote

Au vu de l'existence supposée d'un allène intermédiaire de type **3** dans la cascade réactionnelle (Schéma 125 page 109), nous avons dans un premier temps tenté de vérifier la formation de ce dernier. Pour cela, les premières variations effectuées dans la substitution des alcynyl-aziridines **1** ont concerné les effets stériques susceptibles de ralentir la cascade, et tout spécialement la cyclisation de ce possible allène en azaspirocycle.

Dans cette optique, la voie de synthèse employée pour la préparation de **1a** a été reproduite avec des aldéhydes ou cétones (Schéma 150). L'addition de l'alcynure de lithium dérivé du 2-méthylbut-1-èn-3-yne sur ces derniers a conduit aux alcools propargyliques **Ab-Ad** souhaités, et leur benzylation a fourni les énynes **Bb-Bd** avec de bons rendements sur les deux étapes. Dans chaque cas, le motif aziridine a ensuite été introduit suivant la méthode précédemment validée, et ce avec des rendements corrects (**1b-1d** : 45-50 %).

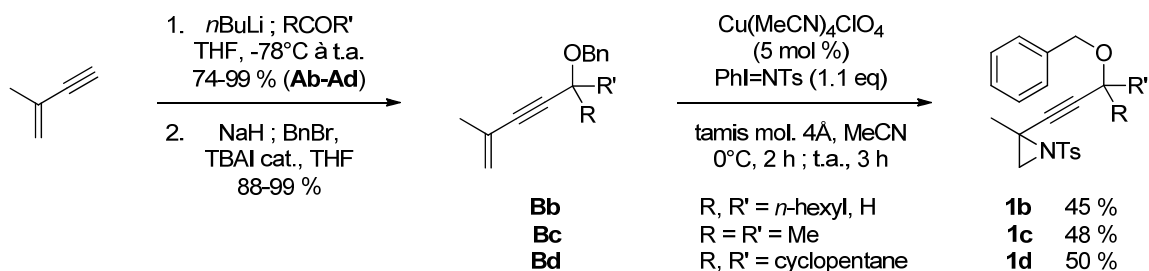
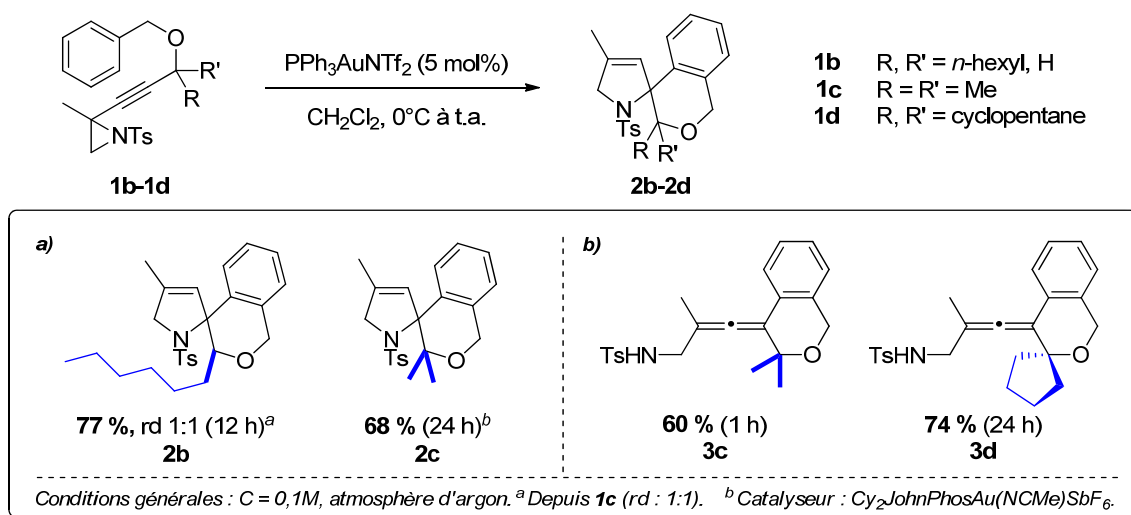


Schéma 150 : préparation des alcynyl-aziridines **1b-1d** substituées en position propargylique.

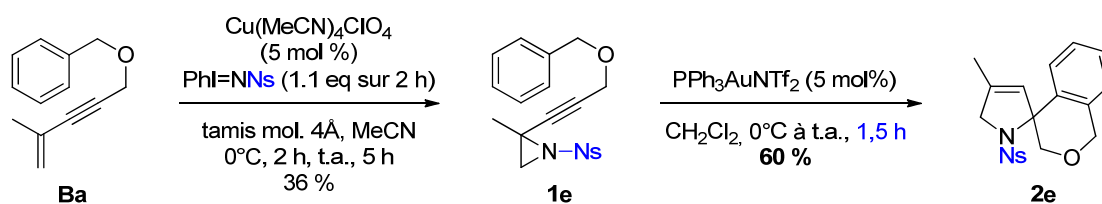
Le traitement des alcynyl-aziridines **1b-1d** par le catalyseur de Gagosz a mis en évidence la forte influence de l'encombrement stérique de cette position propargylique (Schéma 151). En effet, l'introduction d'une simple chaîne alkyle a rallongé considérablement le temps de réaction (12 h pour **1b** vs 1 h pour **1a**), mais n'a guère changé l'efficacité de la réaction, l'améliorant même légèrement (77 % vs 70 %). Le rapport diastéréomérique est resté inchangé entre **1b** et **2b** (1:1).

Cette influence est encore plus marquée dans les cas des substrats **1c** et **1d** doublement substitués. L'introduction d'une position néopentylique a totalement inhibé la deuxième cyclisation et les allènes **3c** et **3d** attendus ont pu être isolés et parfaitement caractérisés. Le catalyseur $\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ s'est toutefois montré efficace pour promouvoir la spirocyclisation du dérivé *gem*-diméthylé **1c** (68 %), malgré un temps de réaction très long. Cette transformation a été irréalisable avec $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$, même en présence d'une charge plus importante de ce dernier (10 mol%). Ceci suggère que l'efficacité de $\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ est due à sa réactivité supérieure au catalyseur de Gagosz (dans le cas de ce système) plutôt qu'à sa stabilité accrue.


 Schéma 151 : produits de cycloisomérisation double (a) et simple (b) obtenus depuis les précurseurs **1b-1d**.

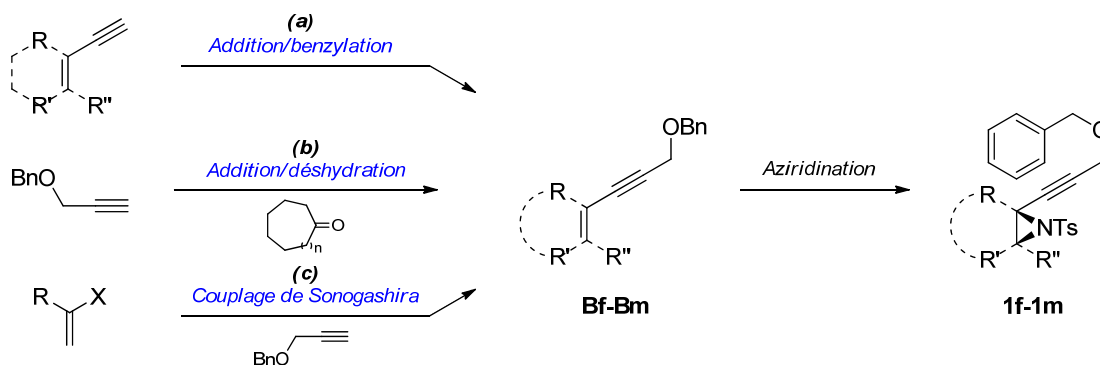
Nous avons ensuite modifié le groupement protecteur de l'aziridine : le dérivé *N*-nosylé **1e** a été préparé dans les mêmes conditions que **1a**, exception faite de l'emploi de PhI=NNs comme donneur de nitrene. Cette aziridination a été plus difficile que pour l'exemple modèle, fournissant **1e** avec un rendement modeste de 36 % après un temps de réaction prolongé de 5 h (Schéma 152).

Une fois ce substrat placé dans les conditions optimales pour la spirocyclisation catalysée à l'or, nous avons observé sa consommation rapide et quantitative. Cependant, la formation de l'azaspirocycle correspondant **2e** a été légèrement plus longue que celle du composé tosylé **2a**, avec un rendement de 60 %. Ce résultat peut être rationalisé en considérant la plus faible nucléophilie des amines nosylées : l'allène **3e** activé par le catalyseur devrait subir une cyclisation plus lente que l'analogue tosylé **3a**.

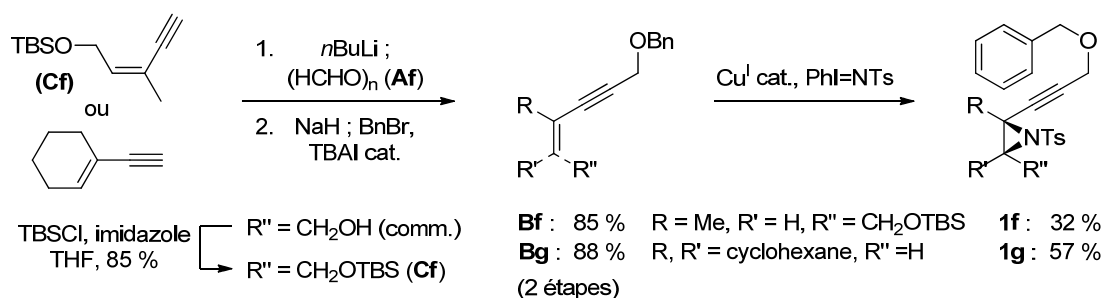

 Schéma 152 : synthèse et réarrangement de l'analogue nosylé **1e**.

2.2.2 Substitution du cycle aziridine

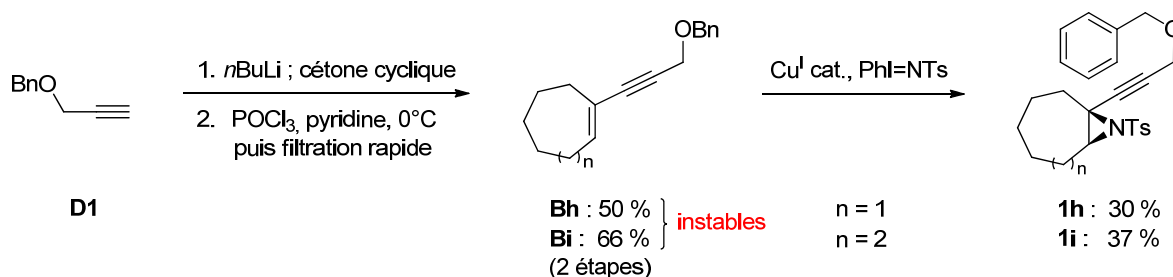
L'étape suivante a concerné l'étude de substrats fonctionnalisés au niveau de l'aziridine. En fonction de la substitution désirée, il a fallu diversifier les voies de synthèse, et divers énynes disubstitués ou trisubstitués **Bf-Bm** ont été préparés suivant les stratégies résumées dans le Schéma 153.


 Schéma 153 : stratégies globales pour la préparation des alcynyl-aziridines **1f-1m**.

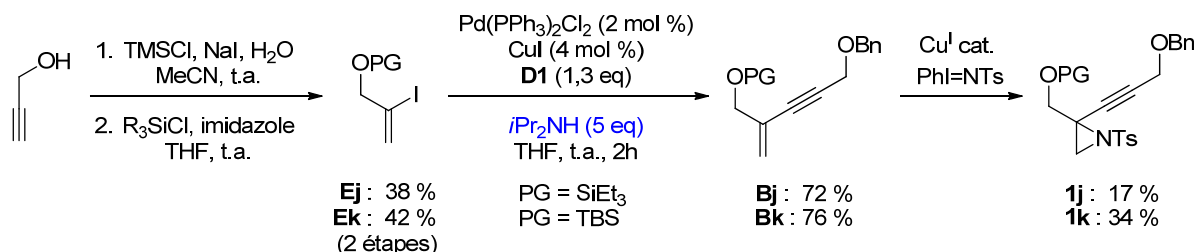
L'application de la séquence (a) déjà éprouvée a permis l'obtention des énynes **Bf** et **Bg**, respectivement à partir du dérivé **Cf** et de l'éthynylcyclohexène commercial (Schéma 154). L'aziridination de l'ényne **Bf** a été moins efficace que dans les cas précédents mais a quand même permis l'isolement de l'aziridine trisubstituée **1f** avec un rendement de 32 % suffisant pour nos études de réactivité. A l'inverse, la conversion de l'ényne **Bg** en aziridine bicyclique **1g** s'est déroulée de façon satisfaisante (57 % isolés).


 Schéma 154 : synthèse des alcynyl-aziridines trisubstituées **1f** et **1g**.

La préparation d'autres aziridines bicycliques incorporant des cycles de taille moyenne a été réalisée via une autre approche (Schéma 155, séquence b). L'addition de l'anion acétylénique dérivé de l'éther mixte de benzyle et propargyle **D1** sur la cycloheptanone ou la cyclooctanone a conduit aux alcools acétyléniques tertiaires correspondants. Leur déshydratation par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine a fourni les énynes **Bh** et **Bi** avec des rendements acceptables (62 % et 79 % respectivement, non optimisés). L'instabilité de l'ényne **Bi** est notable, ce composé se dégradant en l'espace d'une nuit à -20 °C. Les alcynyl-aziridines bicycliques **1h** et **1i** ont, elles, été obtenues avec de faibles rendements (30 et 37 %).


 Schéma 155 : préparation d'alcynyl-aziridines à squelette cycloheptane et cyclooctane **1h** et **1i**.

Nous avons également préparé deux dérivés comportant une fonction hydroxyle homopropargylique protégée par des groupements triéthylsilyle et *tert*-butyldiméthysilyle (Schéma 156). L'accès à ces dérivés nécessite la préparation d'alcools allyliques 2-halogénés qui ne sont pas disponibles commercialement. L'hydrolyse stoechiométrique de l'iodure de triméthysilyle (généralisé in situ à partir de TMS-Cl et NaI) dans l'acétonitrile permet la production d'acide hydroiodique anhydre, qui s'additionne sur l'alcool propargylique. Une étape de silylation a permis l'obtention des iodures vinyliques **Ej** et **Ek** avec des rendements moyens, mais suivant une procédure peu onéreuse.²⁷² Ceux-ci ont été engagés dans un couplage de Sonogashira avec **D1** pour fournir les énynes **Bj** et **Bk** avec de bons rendements, à la condition importante d'employer un excès de diisopropylamine comme base (Schéma 155, séquence c). L'aziridination de ces énynes a été difficile, laissant observer par RMN ¹H la formation de différents dérivés silylés non identifiés.


 Schéma 156 : préparation des alcynyl-aziridines α -silyloxyées **1j** et **1k**.

Enfin, nous avons souhaité compléter cette série par quelques substrats non substitués sur le carbone 2 de l'aziridine (Schéma 157). Dans cette optique, les énynes **Bl** et **Bm** ont été préparées à partir de l'éther mixte **D1** par un couplage de Sonogashira avec **E1** ou une séquence d'addition/déshydratation.²⁷³ Cependant, l'aziridination de ces substrats s'est montrée inefficace pour **Bl**, et inopérante pour **Bm**.

²⁷² Nicolaou, K. C.; Brenzovich, W. E.; Bulger, P. G.; Francis, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2119–2157.

²⁷³ La préparation de **Bm** par couplage de Sonogashira entre **D1** et le 1-bromo-2-méthylprop-1-ène a été moins efficace que par cette séquence.

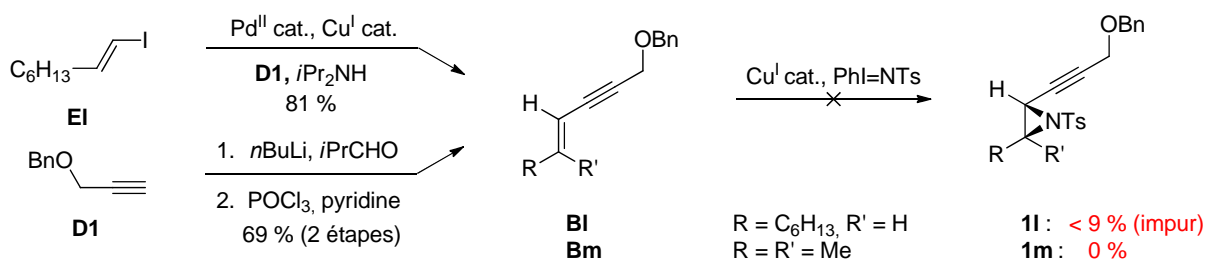
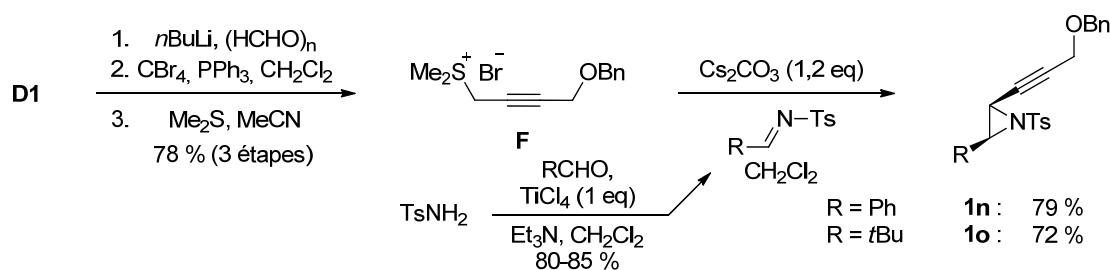


Schéma 157 : échec de l'aziridination des énynes Cl et Cm.

En guise d'alternative pour la synthèse de substrats hydrogénés sur C2, l'ylure de soufre **F** a été préparé à partir de **D1** (Schéma 158), puis engagé dans une condensation avec des tosylamines (dérivées du benzaldéhyde et du pivalaldéhyde²⁷⁴) en présence de carbonate de césium dans le dichlorométhane pour fournir les alcynyl-aziridines **1n** et **1o** avec de bons rendements. Dans chaque cas, seul l'isomère *cis* a été isolé.


 Schéma 158 : préparation des alcynyl-aziridines 1,2-disubstituées **1n** et **1o**.

L'accès à ces aziridines de substitutions variées étant établi, nous avons dans un premier temps évalué la stabilité des groupements protecteurs silylés dans la réaction catalysée à l'or (Schéma 159, a). Le substrat **1j** doté d'un groupement triéthylsilyloxy n'a pas été stable dans nos conditions réactionnelles. Le groupement *tert*-butyldiméthylsilyloxy s'est montré plus résistant, mais son positionnement à proximité de l'alcyne rend la réaction moins efficace (36 % de rendement en **2k**). L'utilisation du catalyseur $Cy_2JohnPhosAu(NCMe)SbF_6$ a amélioré sa cinétique ainsi que son efficacité (60 % de **2k** isolés après 1 h). Dans le cas de l'aziridine **1f**, l'éloignement du groupement silyloxy des sites réactifs n'a pas ou peu eu d'influence sur la spirocyclisation (74 % de **2f** isolés).

Les aziridines bicycliques **1g-1i** (b) ont été de bons substrats, leur réarrangement en azaspiranes **2g-2i** s'effectuant avec des bons rendements, avec toutefois une diastéréosélectivité variable en fonction de la taille du cycle. De façon notable, les isomères majoritaires obtenus présentent une configuration *cis*,²⁷⁵ alors que la *cis*-aziridine **1f** a fourni majoritairement le produit

²⁷⁴ Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3725. L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de $TiCl_4$ (pur) a amélioré la conversion observée dans nos expériences.

²⁷⁵ La stéréochimie relative des composés **2g-2i** a été déterminée par des expériences de RMN nOeSY : un couplage spatial est observable entre l'hydrogène en α de l'azote et un proton aromatique.

trans **2f**. Ces observations suggèrent une addition stéréocontrôlée du noyau aromatique sur l'alcynyl-aziridine activée (voir la section 4 pour une discussion à ce sujet).

Enfin, les substrats **1n** et **1o** se sont montrés inertes quelles que soient les conditions employées. L'utilisation de complexes d'or, d'argent ou de HNTf₂ dans le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane à différentes températures et en présence ou non de méthanol a conduit au mieux à leur dégradation partielle, sans même observer la formation de pyrroles. La coloration verte intense observée lorsque **1n** a été mis en présence de PPh₃AuNTf₂ suggère toutefois une interaction (de coordination ?) entre le substrat et le catalyseur. Cette faible réactivité est remarquable au vu de la similarité de **1n** et **1o** avec les substrats étudiés par Davies *et coll.* pour la synthèse de pyrroles (Schéma 123, page 108). Ceci renforce l'hypothèse d'une discrimination des chemins réactionnels envisageables en catalyse à l'or, celle-ci étant dictée par la substitution de l'alcynyl-aziridine.

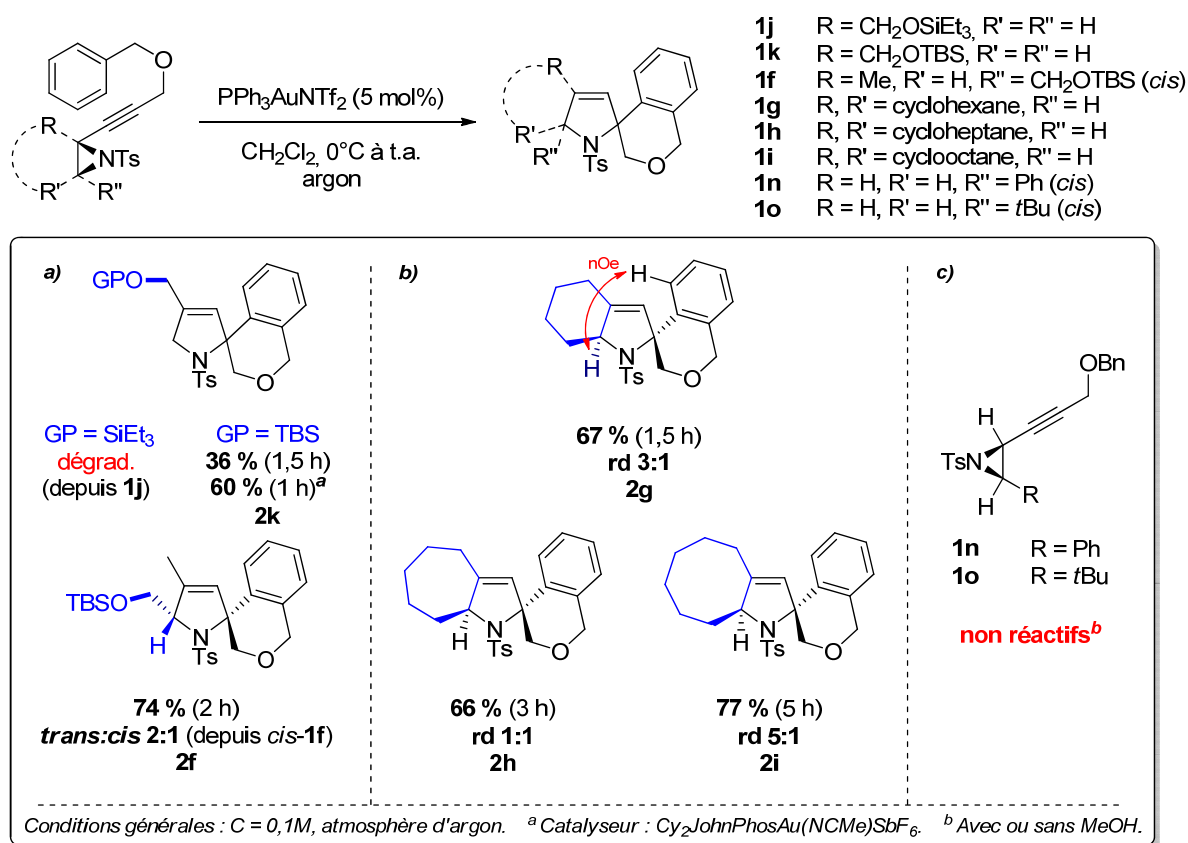


Schéma 159 : produits de réarrangement des aziridines substituées **1f-1h** et **1n-1o**.

2.2.3 Variation de l'espaceur

Nous avons ensuite évalué l'influence de l'espaceur reliant le nucléophile aromatique aux fonctions réactives. En effet, le motif benzyloxy étudié jusqu'ici a l'avantage d'être rapidement installé, mais la longueur et la flexibilité des liaisons C-O ne sont pas des facteurs favorisant une interaction entre l'arène et le système électrophile. En plus de permettre un accès à d'autres types de

motifs, le remplacement de l'atome d'oxygène par une entité de type *gem*-dicarboxylate devrait accélérer la cyclisation par un effet Thorpe-Ingold.

La section bibliographique concernant les cycloisomérisations d'énynes (page 64) regorge d'exemples à ce sujet. La voie de synthèse utilisée pour introduire ces modifications fonctionnelles a été basée sur un couplage de Sonogashira du 2-bromopropène avec les alcynes **D2-D5**, disponibles commercialement ou préparés par des méthodes classiques (Schéma 160, a). Les énynes **Bp**, **Bq**, **Bs** et **Bt** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements.

Pour l'introduction de l'espaceur malonate, nous avons procédé à l'alkylation du triéthyltricarboxylate de méthyle par le bromure de propargyle, suivie d'une étape de décarboxylation et d'un couplage avec le 2-bromopropène conduisant à l'ényne **G** (Schéma 160, b).²⁷⁶ Après benzylation, l'ényne **Br** a été obtenue avec un rendement satisfaisant sur 4 étapes. Toutes les énynes **Bp-Bt** ont pu être converties en aziridines avec des rendements acceptables (48-59 %).

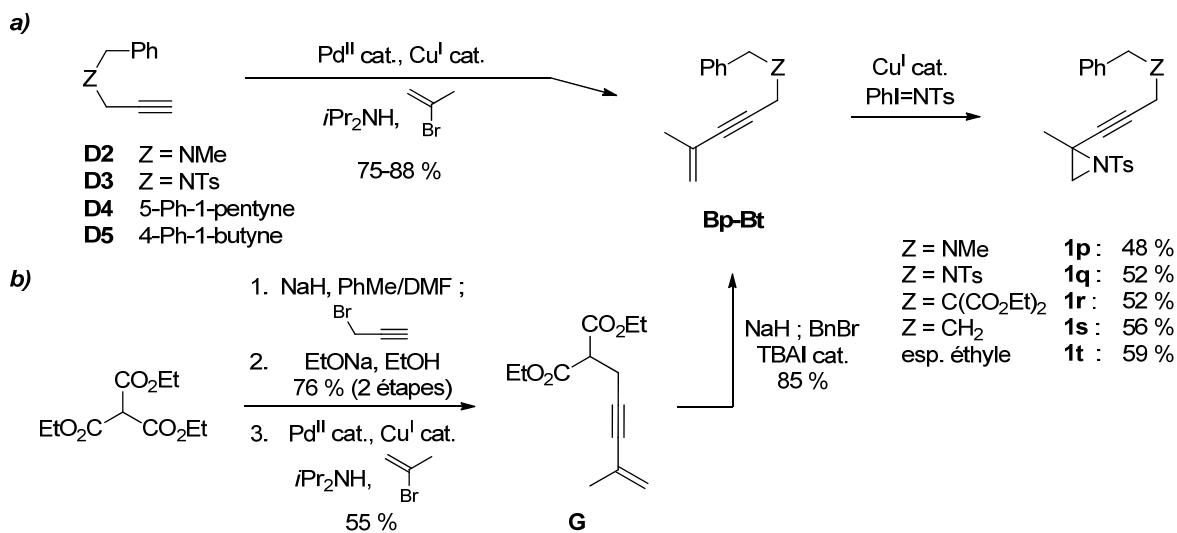


Schéma 160 : préparation des alcynyl-aziridines **1p-1t** incorporant différents espaceurs « Z ».

Placé dans les conditions du réarrangement catalysé à l'or, le substrat *N*-méthylé **1p** n'a pas été réactif (Schéma 161). Le rôle joué par cette fonction amine (inhibant la proto-déauration ou coordinant le catalyseur) n'a pas été clarifié.²⁷⁷ Le remplacement de cette fonction par un tosylamide a restauré l'activité catalytique, fournissant le produit azaspirocyclique **2q** avec un rendement comparable à celui obtenu depuis le substrat modèle **1a** (68 % vs 70 %). Par contre, l'augmentation de la vitesse de la réaction induite par le groupement diéthylmalonate a été remarquable, le substrat **1r** étant le meilleur candidat testé jusqu'ici (conversion complète en 30 minutes et 74 % de **2r** isolés).

²⁷⁶ Cette procédure permet de s'affranchir d'une étape de séparation difficile du malonate de *bis*-propargyle par distillation (ce dernier étant inévitablement formé par dialkylation du malonate de diéthyle). Le coût réduit du précurseur et la simplicité de cette procédure la rend plus attractive (et efficace) que les méthodes de monoalkylation de malonates basées sur la différence de solubilité du réactif et du produit monoalkylé.

²⁷⁷ L'addition d'un équivalent d'acide acétique au mélange réactionnel n'a pas eu de conséquences bénéfiques.

Aucune différence significative de réactivité entre les espaceurs oxygénés et aliphatiques n'a été observée (72 % de **2s** isolés). A l'inverse, la taille de l'espaceur semble être primordiale puisque le raccourcissement de ce dernier (éthyle vs propyle) a conduit à la formation exclusive du pyrrole **4t**.

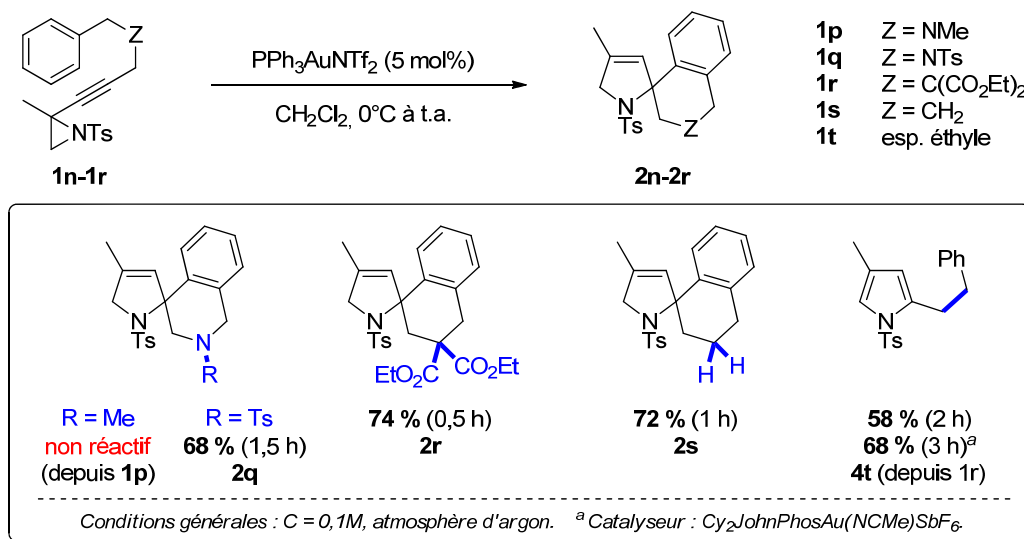


Schéma 161 : composés obtenus par catalyse à l'or en fonction de la variation de l'espaceur « Z ».

2.2.4 Variation de l'arène

A ce stade, nous avons étudié l'effet de la substitution de toutes les positions de nos substrats. Compte tenu de la facilité avec laquelle un arène inactivé a participé à la réaction, nous avons modifié la fonctionnalisation du groupement aromatique en dernier lieu.

Les alcynyl-aziridines **1u-1x**, **1_{PMB}** et **1_{PCI}** ont été facilement obtenues suivant la séquence « standard » du Schéma 150 (page 128), en variant simplement la nature des halogénures de benzyle commerciaux utilisés (synthèse non illustrée, voir structures Schéma 164). De façon surprenante, le traitement des substrats *para*-méthoxybenzyl **1_{PMB}** et *para*-chlorobenzyl **1_{PCI}** par PPh₃AuNTf₂ ou Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ a conduit à leur dégradation instantanée (Schéma 162). Celle-ci n'a pas été observée immédiatement à -78 °C, mais aucune conversion n'a été notée à cette température, et le réchauffement progressif de la solution a conduit à la dégradation de **1_{PMB}** et **1_{PCI}** (vers -50 °C).

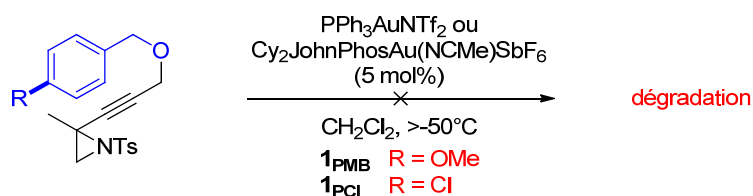


Schéma 162 : instabilité des substrats **1_{PMB}** et **1_{PCI}** en présence de catalyseurs d'or.

A ce stade, nous n'avons pas pu déterminer précisément quels processus entraînaient la décomposition de ces substrats. Cependant, l'analyse du mélange réactionnel brut dérivé de **1_{PMB}** par RMN ^1H a clairement montré la formation d'une variété de composés dérivés du groupement *p*-méthoxybenzyle (voir chapitre 5). En conséquence, nous avons préparé deux substrats supplémentaires à partir du précurseur **G**, à savoir les analogues *p*-méthoxylés et *p*-chlorés **1y** et **1z** dotés d'un espaceur diéthylmalonate (Schéma 163).

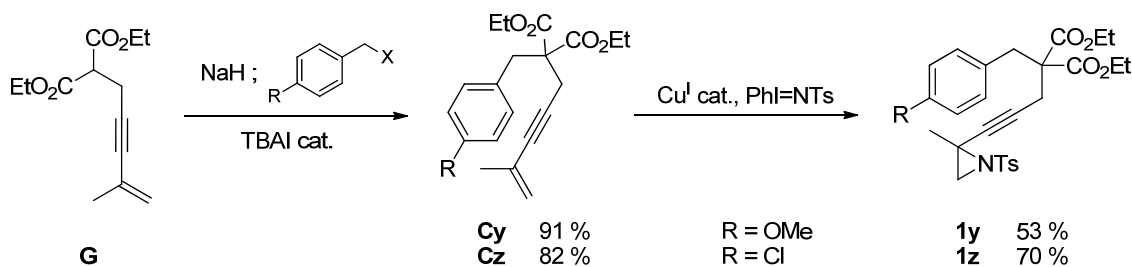


Schéma 163 : synthèse des alcynyl-aziridines **1y** et **1z** dotées d'un arène *p*-substitué sur l'espaceur diéthylmalonate.

Il est à noter que la réaction d'aziridination a procédé avec une efficacité et une sélectivité remarquables (pour ne pas dire surprenantes au vu des résultats antérieurs) dans le cas de **Cz**, facilitant l'obtention de **1z** par une purification chromatographique beaucoup plus facile qu'à l'accoutumée (70 % isolés). Ce bon résultat peut être rationalisé en considérant l'absence de l'atome d'oxygène, mais aussi l'aptitude limitée du noyau *p*-chlorobenzyle à stabiliser le développement d'une charge positive sur le carbone benzylique. Celui-ci est en conséquence moins apte à subir des processus d'oxydation secondaires.

Les résultats obtenus pour le réarrangement des substrats **1u-1z** comportant différents arènes sont résumés dans le Schéma 164. Contrairement aux substrats **1_{PMB}** et **1_{PCl}** dotés d'arènes *para*-substitués et d'un espaceur oxygéné, les analogues **1y** et **1z** comportant un espaceur diéthylmalonate ont pu être convertis en azaspiranes, quoique de façon moins efficace que le substrat modèle **1a**. Ces résultats ne sont pas surprenants au vu de la présence des substituants méthoxy- et chloro- en *mé*ta du carbone subissant la substitution électrophile, qui a pour conséquence la désactivation inductive de cette position.

Les alcynyl-aziridines **1u** et **1v** dotées d'un substituant en position *mé*ta (et donc en *ortho* ou *para* du carbone réactif de l'arène) ont montré un profil de réactivité cohérent avec l'enrichissement et l'appauvrissement électronique de ces positions. L'addition de l'aromatique a été extrêmement rapide en présence d'un groupement méthoxy (**1u**, régiosélectivité *para* prononcée), et difficile dans le cas de l'arène chloré (**1v**, régiosélectivité *para* faible).

Enfin, les noyaux 1-naphthyle et 2-naphthyle ont très bien participé à la réaction (**2w**, **2x**). De façon notable, un seul régioisomère d'addition du noyau 2-naphthyle a été obtenu (**2x**). Les

densités de charge des deux carbones potentiellement réactifs étant très similaires,²⁷⁸ cette observation suggère l'implication d'effets stériques dans la discrimination des conformères potentiellement réactifs (voir page 146).

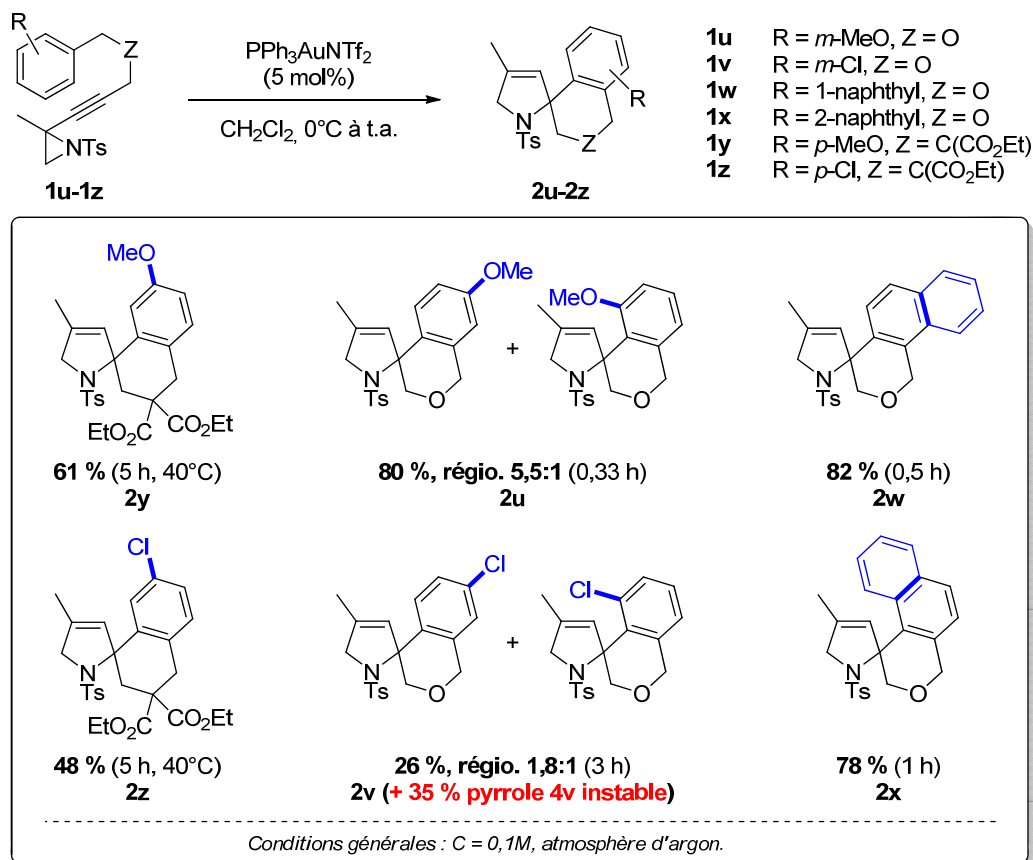


Schéma 164 : effets de la substitution de l'aromatique sur l'efficacité du réarrangement catalysé à l'or (substrats 1u-1z).

²⁷⁸ Oddershede, J.; Larsen, S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1057.

3 Formation sélective d'allènes

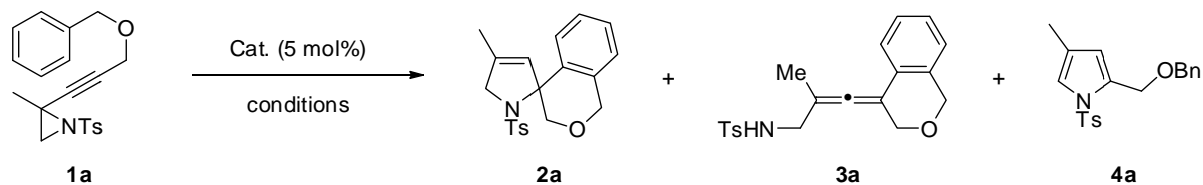
3.1 Recherche de conditions

Au cours de l'étude du champ d'application de la réaction, nous avons constaté que l'encombrement stérique de certains substrats avait pour conséquence d'inhiber partiellement ou totalement l'hydroamination de l'allène formé par l'ouverture de l'aziridine (substrats **1c** et **1d** du Schéma 151, page 129). Par extension, l'utilisation d'un catalyseur au caractère carbophile moins prononcé devrait également diminuer la vitesse de cette seconde cyclisation et faciliter l'isolement des allènes correspondants.

Si le précatalyseur PPh_3AuCl n'a montré aucune réactivité dans les conditions classiques pour le réarrangement de l'alcynyl-aziridine **1a** (Tableau 3, entrée 1), l'hexafluoroantimonate d'argent seul a conduit à la dégradation du substrat et/ou des espèces formées (entrée 2). Cependant, d'autres sels d'argent un peu moins électrophiles (associés aux anions NTf_2^- , TfO^- et BF_4^-) se sont montrés actifs pour catalyser la formation de **2a**, dans des réactions cependant assez lentes (conversions incomplètes après 24 h à t.a., entrées 3-5). L'abaissement de la température à -20°C a mené à la formation (peu efficace) du pyrrole **4a** en présence d' AgSbF_6 (entrée 6), mais l'emploi des autres sels d'Ag cationiques a permis l'isolement de l'allène **3a** avec des rendements très proches (52-55 %) après une heure de réaction (entrées 7-9). Le triflimide d'argent s'est montré légèrement plus sélectif que AgOTf ou AgBF_4 (absence de pyrrole **4a**), peut-être en raison de son caractère moins hygroscopique.

De façon prévisible, le chlorure d'argent (habituellement formé par l'abstraction du chlorure d'une espèce L-AuCl) n'a montré aucune activité (entrée 10). Enfin, l'utilisation de l'acide HNTf_2 (qui peut être généré catalytiquement dans le milieu réactionnel) a conduit à la formation de l'allène **3a**, mais de façon peu efficace (entrée 11).

Tableau 3 : recherche d'un système catalytique permettant l'obtention sélective de l'allène **3a**.



	catalyseur	solvant	température	temps (h)	rdt (%)	2a	3a	4a ^b
1	PPh_3AuCl	CH_2Cl_2	0°C à t.a.	24	-	-	-	-
2	AgSbF_6	CH_2Cl_2	0°C à t.a.	24	- ^a	- ^a	- ^a	-
3	AgNTf_2	CH_2Cl_2	0°C à t.a.	24	54	trace	-	-
4	AgOTf	CH_2Cl_2	0°C à t.a.	24	48	12	trace	-

5	AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂	0 °C à t.a.	24	41	9	trace
6	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	-30 °C à -20 °C	3	trace ^a	trace ^a	34 ^{a,b}
7	AgNTf₂	CH₂Cl₂	-30 °C à -20 °C	1	trace	55	-
8	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	-30 °C à -20 °C	1	trace	54	10 ^b
9	AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂	-30 °C à -20 °C	1	trace	52	4 ^b
10	AgCl	CH ₂ Cl ₂	t.a.	72	-	-	-
11	HNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	-30 °C à t.a.	0.25	- ^a	20 ^{a,b}	- ^a

Conditions : 0,2 mmol **1a**, C = 0.1 M, atmosphère d'argon. ^a dégradation observée. ^b estimation (RMN ¹H).

L'obtention de l'allényl-isochromane **3a** est intéressante d'un point de vue synthétique car ce type de structure n'est pas décrit dans la littérature. Une réaction apparentée a toutefois été décrite récemment par Zhou *et coll.*²⁷⁹ (Schéma 165) : le traitement d'alcools propargyliques γ arylés par le chlorure de fer (III) permet la préparation de dérivés tétrahydronaphtyl-alléniques similaires, qui peuvent également subir une seconde addition nucléophile. La présence de deux arènes (stabilisant le cation propargylique formé par l'arrachement du groupement hydroxyle) et d'un espaceur malonate est ici nécessaire.

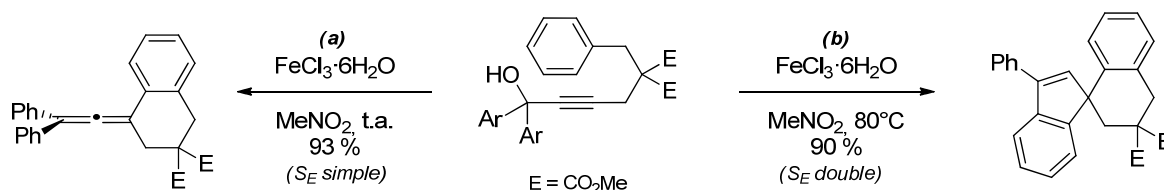


Schéma 165 : cyclisation(s) de type Friedel-Crafts à partir d'un alcool propargylique γ arylé.

3.2 Application de la mono-cyclisation catalysée à l'argent

Forts des résultats précédents, nous avons évalué la généralité de ce réarrangement en allène. Toutes les alcynyl-aziridines **1** précédemment synthétisées ont ainsi été mises en présence de triflimide d'argent à -30 °C, l'augmentation de la température étant ajustée (généralement à -20 °C) selon l'évolution observée. D'une façon générale, les rendements isolés ont été relatifs à l'aptitude des substituants à limiter la vitesse de l'aminocyclisation ultérieure de l'allène.

Les résultats obtenus à partir des substrats encombrés en position propargylique (**1b-1d**) et nosylé (**1e**) illustrent bien cette tendance (Schéma 166). Le mélange équimolaire de diastéréoisomères substitués par une chaîne alkyle **1b** a conduit aux allènes (inséparables) **3b** avec un ratio inchangé mais avec un rendement paradoxalement plus faible que pour le substrat modèle. L'introduction d'une position néopentylique a permis d'obtenir **3c** avec un rendement de 61 %, et l'allène α -spirocyclique

²⁷⁹ Huang, W.; Zheng, P.; Zhang, Z.; Liu, R.; Chen, Z.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6845.

3d a été obtenu avec le même rendement qu'avec $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$. Enfin, la faible nucléophilie de la nosylamine dans l'aminoallène **3e** a permis d'isoler ce dernier avec un rendement plus élevé que le produit de double cyclisation obtenu en catalyse à l'or (68 % vs 60 %).

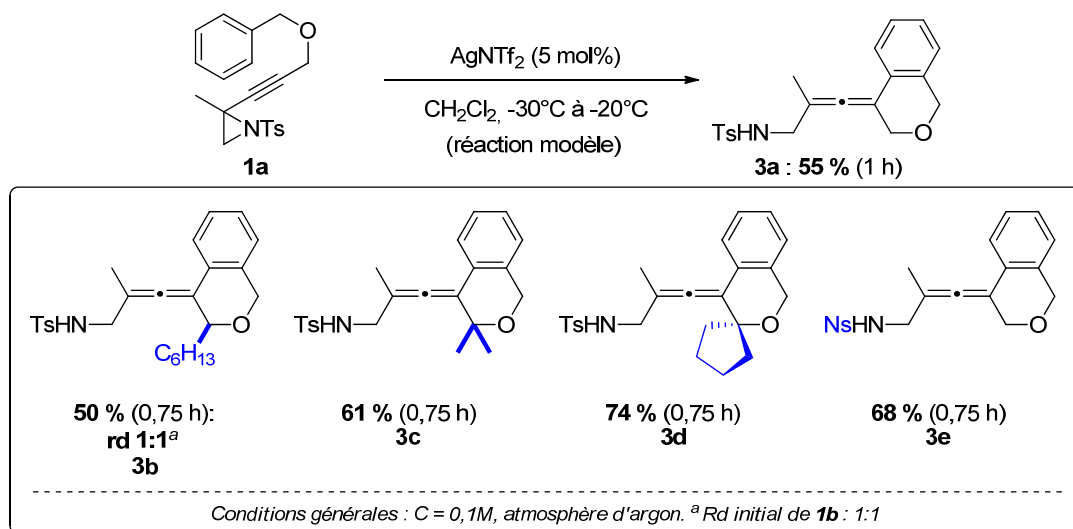


Schéma 166 : allènes obtenus depuis les alcynyl-aziridines **1b-1e**.

La présence du groupement *tert*-butyldiméthylsilyloxy à proximité de l'alcyne semble défavoriser la première cyclisation de Friedel-Crafts, l'allène **3k** ayant été obtenu avec un rendement de 44 % après une heure et demie (Schéma 167). Comme observé dans le cas de la cyclisation à l'or, le positionnement de cette même fonction sur l'autre partie de l'aziridine a été moins néfaste (**3f** vs **3k**). Les aziridines bicycliques **1g-1i** ont conduit aux allènes **3g-3i** avec des rendements inversement liés avec la taille croissante du cycle. Ces réarrangements ont nécessité des temps de réaction plus longs, voire un chauffage à 40 °C (**3h** et **3i**). Les rapports diastéréomériques des allènes **3f-3i** sont tous différents, mais respectivement identiques à ceux des produits de double cyclisation.

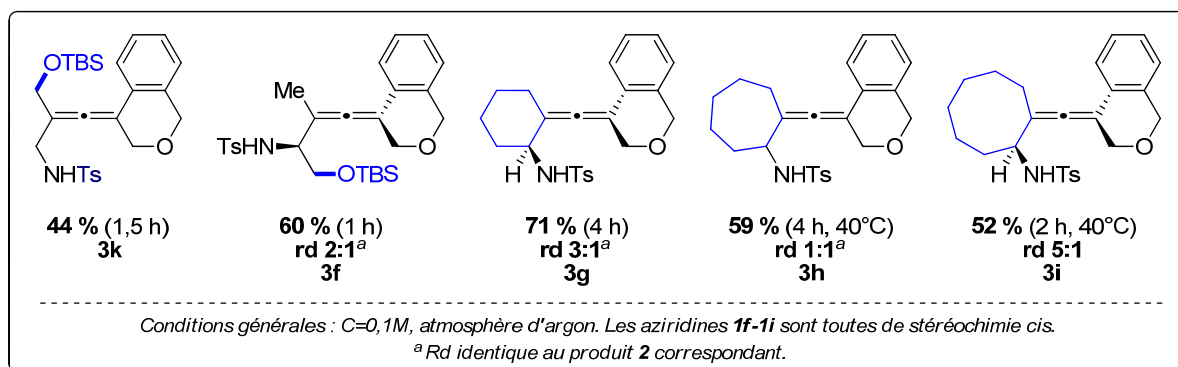


Schéma 167 : allènes obtenus depuis les alcynyl-aziridines **1f-1i** et **1k**.

L'incorporation des espaceurs *N*-sulfonamide et diéthylmalonate a mené à la formation des allènes **3q** et **3r** avec de bons rendements, accélérant la réaction de Friedel-Crafts (initiée dès -60 °C

dans le cas de **1r**) et ralentissant la seconde cyclisation (Schéma 168). La réactivité de l'analogue aliphatique **1s** est similaire à celle du substrat modèle oxygéné **1a**.

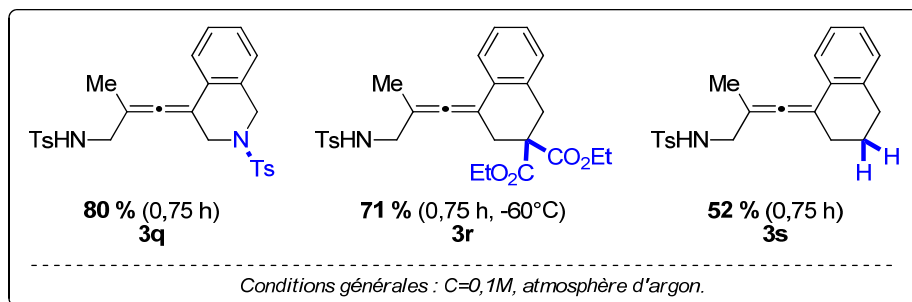


Schéma 168 : allènes obtenus depuis les alcynyl-aziridines **1q-1s**.

Les substrats **1y** et **1z** dotés d'un arène *para*-substitué ont été rapidement transformés, mais les allènes **3y** et **3z** correspondants ont été formés en quantités plus ou moins importantes parmi divers sous-produits non identifiés (Schéma 169). Il est possible que l'effet désactivant des substituants (*en méta* de la position réactive) mitige l'influence positive de l'espaceur diéthylmalonate.

Concernant les arènes méta-substitués, la réaction a été soit très rapide mais assez peu sélective dans le cas du groupement méthoxy (54 % d'allène **3u** et 10 % de pyrrole **4u** isolés), et défavorisée dans le cas du chlore (chauffage nécessaire, 32 % d'allène **3v** isolés et 35 % de pyrrole **4v** formés comme en catalyse à l'or). Les noyaux 1- et 2-naphthyle se sont révélés bien réactifs et les allènes **3w** et **3x** ont été isolés avec de bons rendements après 30 minutes. Toutes les régiosélectivités observées ont été identiques à celles des produits de double cyclisation obtenus en catalyse à l'or.

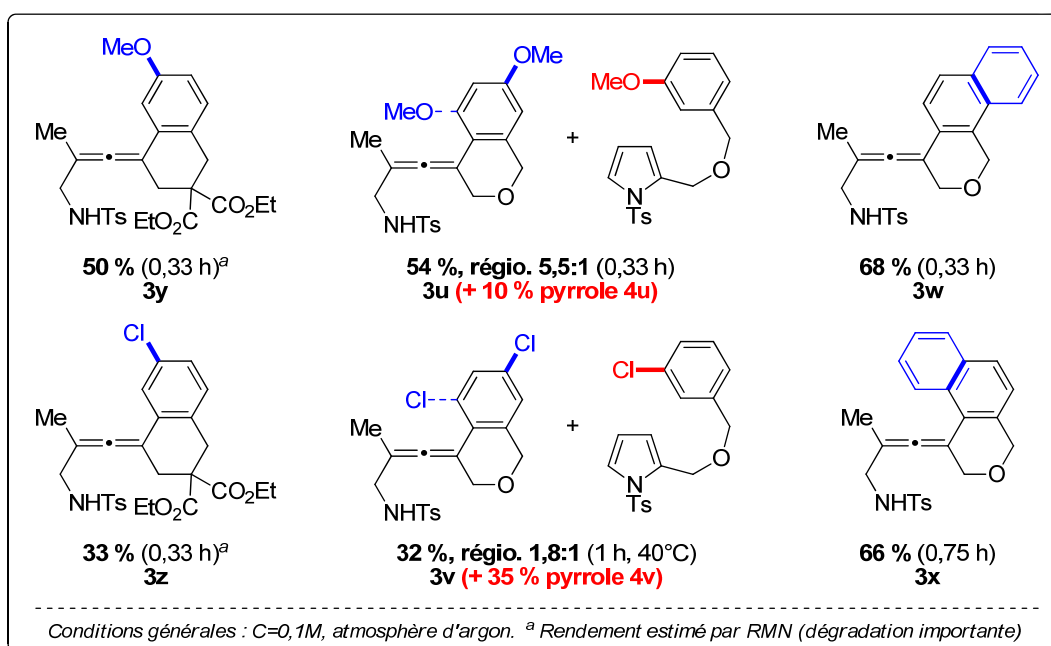


Schéma 169 : allènes obtenus depuis les alcynyl-aziridines **1u-1z**.

4 Aspects mécanistiques et stéréochimiques

4.1 Suivi de la réaction par spectroscopie RMN ^1H

Les données expérimentales accumulées lors de l'étude des transformations d'alcynyl-aziridines **1** en azaspiranes **2** ou aminoallènes **3** ont fortement suggéré l'intervention d'un mécanisme en deux étapes. Afin de confirmer cette hypothèse, la conversion du substrat modèle **1a** en présence de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (5 mol%) a été suivie au cours d'une expérience de RMN ^1H à température variable.

L'évolution de cette transformation (réalisée dans CD_2Cl_2 , voir signal référentiel de CH_2Cl_2 résiduel à $\delta = 5,30$ ppm) est visible dans le Schéma 170. La première observation remarquable a été la consommation presque complète de **1a** après seulement 10 minutes à $-70\text{ }^\circ\text{C}^{280}$ (atténuation des singulets larges à $\delta = 4,15$ et $4,55$ ppm attribués aux hydrogènes en α de l'azote et de l'oxygène, tracé a). Ce processus a été concomitant à la formation de l'allène **3a**, qui est clairement devenu le composé majoritaire après une élévation de la température à $-40\text{ }^\circ\text{C}$. L'affinement des doublets caractéristiques des hydrogènes géminés de **3a** a été bien visible entre $-70\text{ }^\circ\text{C}$ et $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (tracé b).

Cet allène a été quasiment stable à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ en présence du catalyseur de Gagosz. L'élévation lente de la température à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a permis d'observer l'apparition lente de trois systèmes AB (dans la gamme $\delta = 3,7\text{-}4,8$ ppm) et d'un multiplet (à $5,50$ ppm) : ces signaux sont caractéristiques de l'azaspirocyclo **2a** (tracé c). La seconde cyclisation a procédé à partir de l'allène de façon progressive mais significative à $0\text{ }^\circ\text{C}$: la conversion de **3a** a été totale après deux heures de réaction à cette température.

A ce stade, on peut constater la présence quasi exclusive des signaux de **2a** sur la région centrale ($\delta = 2\text{-}6$ ppm) du dernier spectre acquis (tracé d). Toutefois, différents signaux de faible intensité sont également observables dans la région caractéristique des hydrogènes aromatiques. Certains de ces signaux semblent être apparus dès les premières minutes de la réaction. Ceci démontre que la formation de l'allène n'est ici pas quantitative, ce qui limite logiquement le rendement isolé en **2a**.

²⁸⁰ Bien que les solutions de substrat et de catalyseur aient été préalablement refroidies à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, il est probable que la réaction ait pu être initiée pendant le temps de latence entre leur mélange dans le tube RMN et l'équilibration de la température du spectromètre.

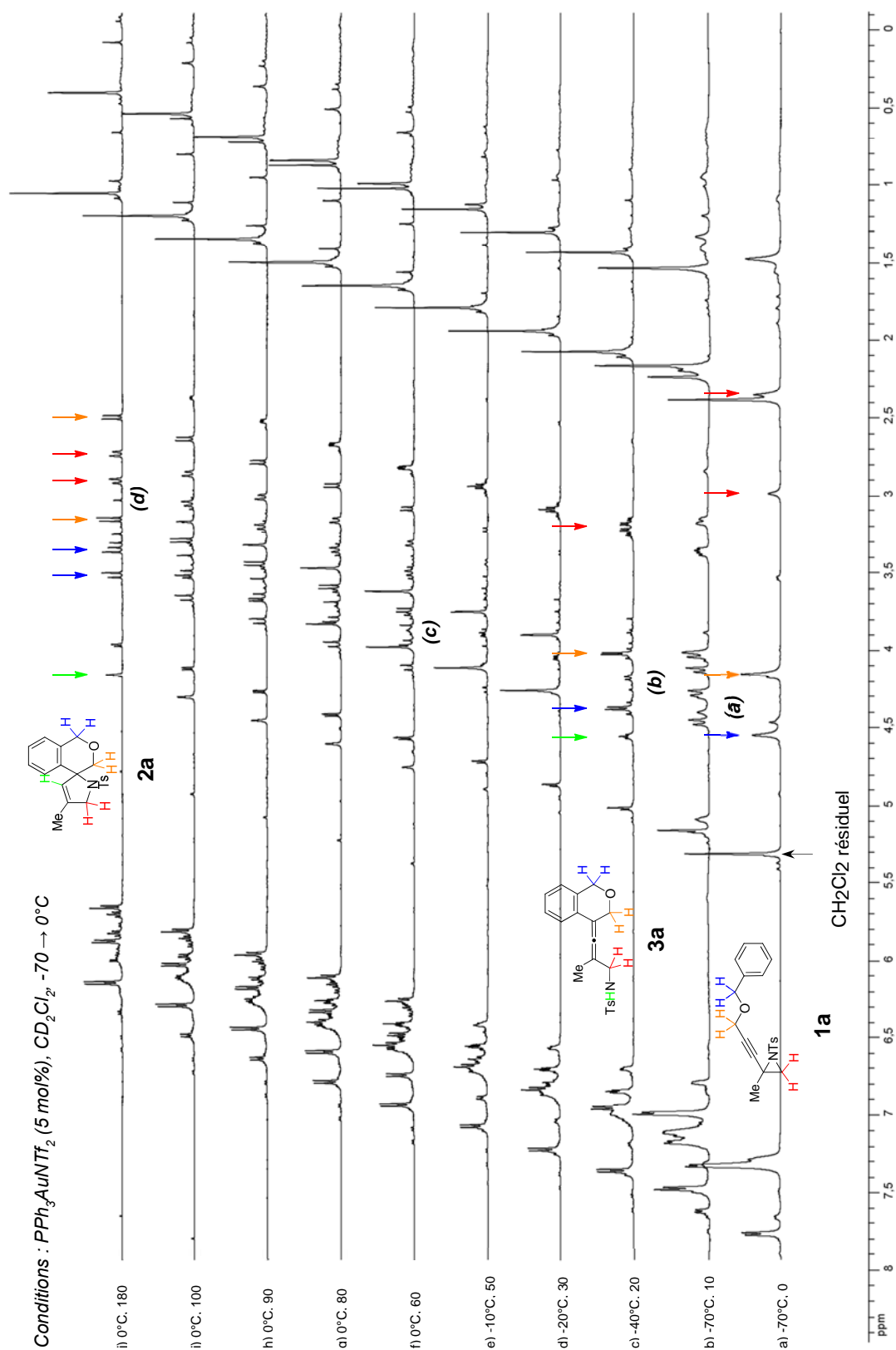
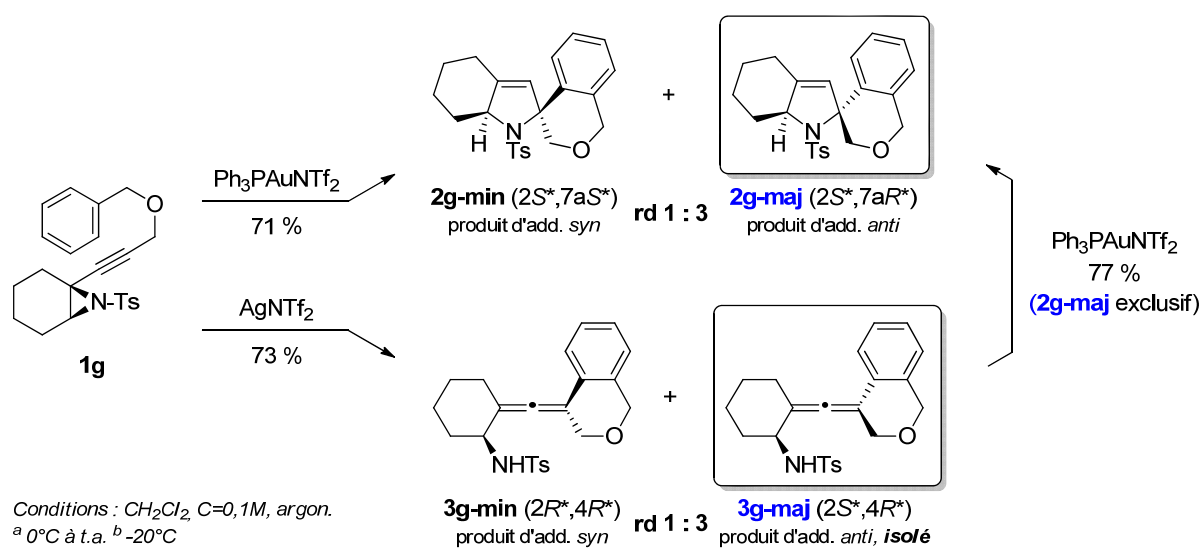


Schéma 170 : suivi par spectroscopie RMN ^1H de la conversion de l'alcynyl-aziridine **1a** en présence de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$.

4.2 Diastéréosélectivité

Le rôle joué par l'allène **3a** comme intermédiaire étant clairement établi, nous nous sommes intéressés aux aspects stéréochimiques des réactions de mono- et double cyclisation. En effet, nous avons vu que le traitement de certaines alcynyl-aziridines *cis* par $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ ou AgNTf_2 conduisait respectivement à l'obtention du composé spirocyclique **3** ou de l'allène **2** avec des rapports diastéréomériques variables selon le substrat, mais toujours identiques quel que soit le catalyseur employé (page 133). Par exemple, **2g** et **3g** ont été obtenus dans un ratio identique de 3:1 à partir de la *cis*-alcynylaziridine à squelette cyclohexane **1g**. Ce résultat, combiné aux observations faites lors du suivi de la réaction par spectroscopie RMN ^1H , a logiquement suggéré que la stéréochimie des allènes **3** était transférée aux composés **2** lors de l'étape d'amination subséquente.²⁸¹

Afin de confirmer cette hypothèse, nous nous sommes focalisés sur la transformation du substrat **1g** (Schéma 171) car sa transformation catalysée à l'argent a permis l'obtention des diastéréoisomères alléniques **3g** avec un bon rendement, et la séparation chromatographique de ces derniers a été relativement simple. Comme supposé, le traitement de l'allène majoritaire **3g-maj** (de configuration relative $2S^*,4R^*$) par $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ a conduit à la formation exclusive du diastéréoisomère **2g-maj** (de configuration relative $2S^*,7aR^*$) avec un rendement de 77 %.

Schéma 171 : rétention de stéréochimie entre les allènes **3g** et les azaspiranes **2g**.

L'isomère **2g-maj** étant formé de façon prédominante au cours de la réaction catalysée à l'or, cette expérience confirme que l'issue stéréochimique de cette séquence est déterminée au moment de l'étape d'arylation initiale. La sélectivité observée est en accord avec une addition sur l'alcynyl-aziridine selon un processus *anti*.^{252a}

²⁸¹ Il est à noter que la conversion de **1g** en **2g** a procédé avec la même diastéréosélectivité de 3:1 quel que soit le catalyseur utilisé (différents dérivés phosphine-or testés).

L'obtention de l'allène intermédiaire **3g-maj** et du produit **2g-maj** sous forme diastéropure a également permis leur analyse structurale par diffraction des rayons X (Schéma 172). Les configurations relatives de ces composés ont ainsi pu être confirmées sans ambiguïté, en complément des expériences préliminaires de RMN nOeSY. Ces structures permettent d'établir le cours stéréochimique du réarrangement en cascade des alcynyl-aziridines γ -arylées.

Un bref examen de la structure de **3g** révèle la géométrie compacte de cet intermédiaire, et laisse présager un impact important des effets stériques sur l'étape d'aminocyclisation dans le cas de substrats plus densément fonctionnalisés au niveau de la position propargylique ou de l'arène (flèches rouges). Il est également possible que la rigidité structurale induite par la présence du motif cyclohexane (flèche bleue) contribue à favoriser une interaction entre l'allène activé par l'or et la fonction tosylamine nucléophile, ce qui justifierait - au niveau de la seconde étape - le bon rendement observé pour la transformation de **1g** en **2g**. Dans ce contexte, nous n'avons toutefois pas pu effectuer l'analyse structurale de l'aziridine **1g** en raison de son état physique (huile visqueuse).

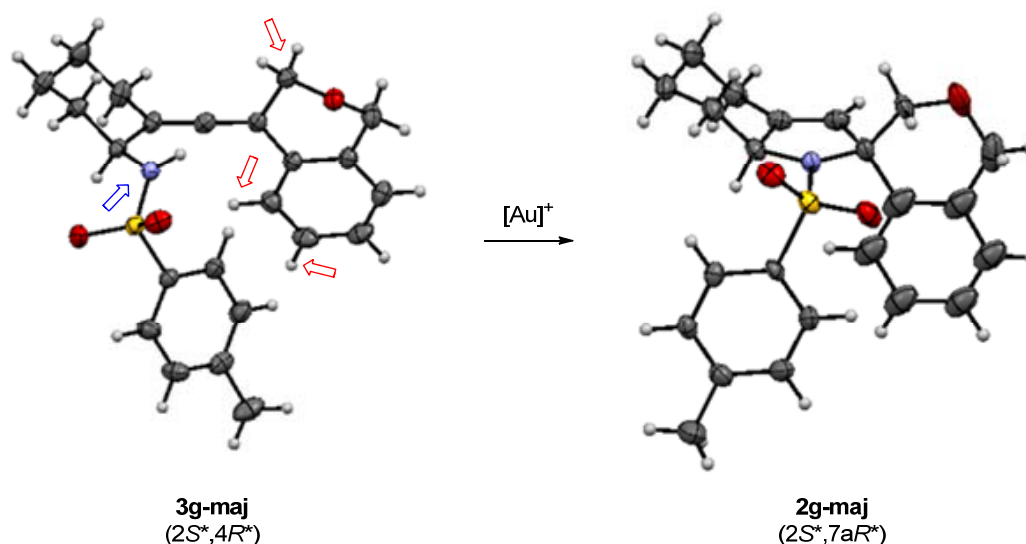


Schéma 172 : structures de **3g-maj** et **2g-maj** déterminées par diffraction des rayons X (ellipsoïdes à 25% de probabilité).

4.3 Expérience de deutération

Afin de vérifier expérimentalement l'existence d'intermédiaires amino-or et organo-or dans le mécanisme de la spirocyclisation, nous avons souhaité intercepter ces espèces en y incorporant un atome de deutérium. Plutôt que de biaiser la réactivité du système par l'addition d'un solvant deutéré protique, le substrat **1a-d₇** (Schéma 173) doté d'un nucléophile benzyloxy perdeutééré a été préparé

facilement à partir du toluène- d_8 .²⁸² En effet, dans une telle réaction de Friedel-Crafts, la perte du deutérium due à la réaromatisation devrait permettre son implication dans l'étape de proto-démétallation. Dans le cas de l'or, cet atome devrait être incorporé (au moins en partie) sur le noyau pyrroline formé, et dans le cas de l'argent, de façon plus labile au niveau du sulfonamide. Ces hypothèses ont été corroborées par l'expérience : l'incorporation de deutérium a été partiellement observée sur la position vinylique du produit **2a-d₇** obtenu en catalyse à l'or, et sur le sulfonamide de l'intermédiaire **3a-d₇**. La filtration de la solution sur gel de silice a logiquement conduit à l'échange de ce deutérium.²⁸³

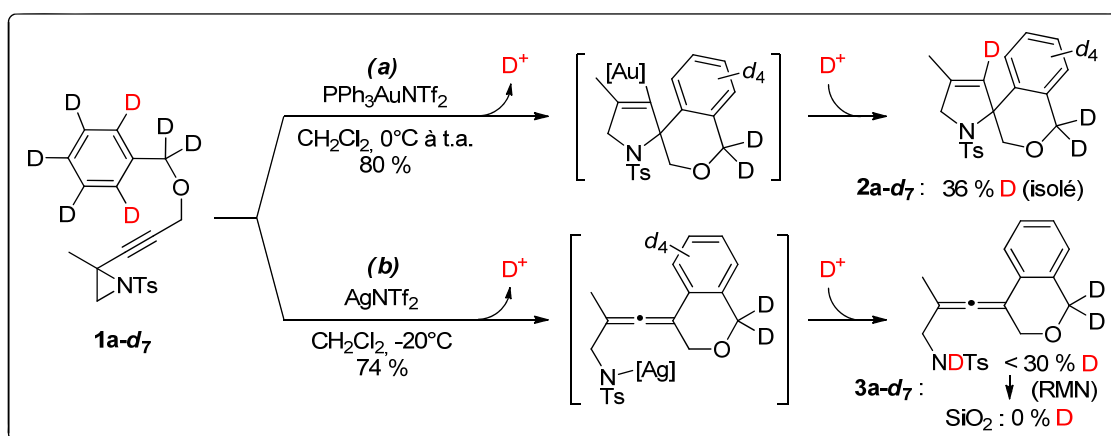


Schéma 173 : incorporation de deutérium sur les intermédiaires supposément métallés.

Pour les mêmes raisons, nous avons tenté d'effectuer une réaction d'iodo-déauration de l'organo-or. L'addition de *N*-iodosuccinimide dans la réaction de **1a** (au début de la séquence ou après 5 minutes à $0^\circ C$) n'a cependant pas permis d'observer l'incorporation d'iode sur cette position vinylique. La solution a instantanément adopté une coloration violette suggérant la formation d'iode élémentaire, mais la réaction a tout de même atteint une conversion complète (rendement en **2a** de 55 % estimé par RMN).

4.4 Corollaire

Tous ces éléments nous ont permis d'établir clairement le mécanisme de la spirocyclisation. Celle-ci procède par une séquence impliquant deux étapes élémentaires d'addition/allénylation et d'hydroamination, chacune étant catalysée par l'or (I). Les deux cycles catalytiques impliquant respectivement les catalyseurs d'or ou d'argent sont résumés Schéma 174.

²⁸² Le bromure de benzyle perdeutééré (d_7) est commercialement disponible, mais à un prix élevé ($>100\text{€}/g$). Pour une préparation efficace, voir : Zhao, H. *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **2008**, *51*, 293. Il est nécessaire d'utiliser de la NBS fraîchement recristallisée pour cette bromation.

²⁸³ Ces taux d'incorporation de deutérium n'ont pas été plus élevés en présence de tamis moléculaire (4Å) ou suite à des séchages azéotropiques du substrat **1a-d₇** (benzène/acétonitrile) avant l'addition du catalyseur.

Dans les transformations observées, les diastéréoisomères majoritaires sont issus d'une addition de Friedel-Crafts de l'arène selon un processus *anti*. La correspondance des rapports diastéréomériques entre les allènes **3** et les composés azaspirocycliques **2** est cohérente avec le fait qu'une addition de l'arène - plus ou moins - concertée avec l'ouverture de l'aziridine formerait un allène de stéréochimie définie, qui serait transférée au produit d'hydroamination.

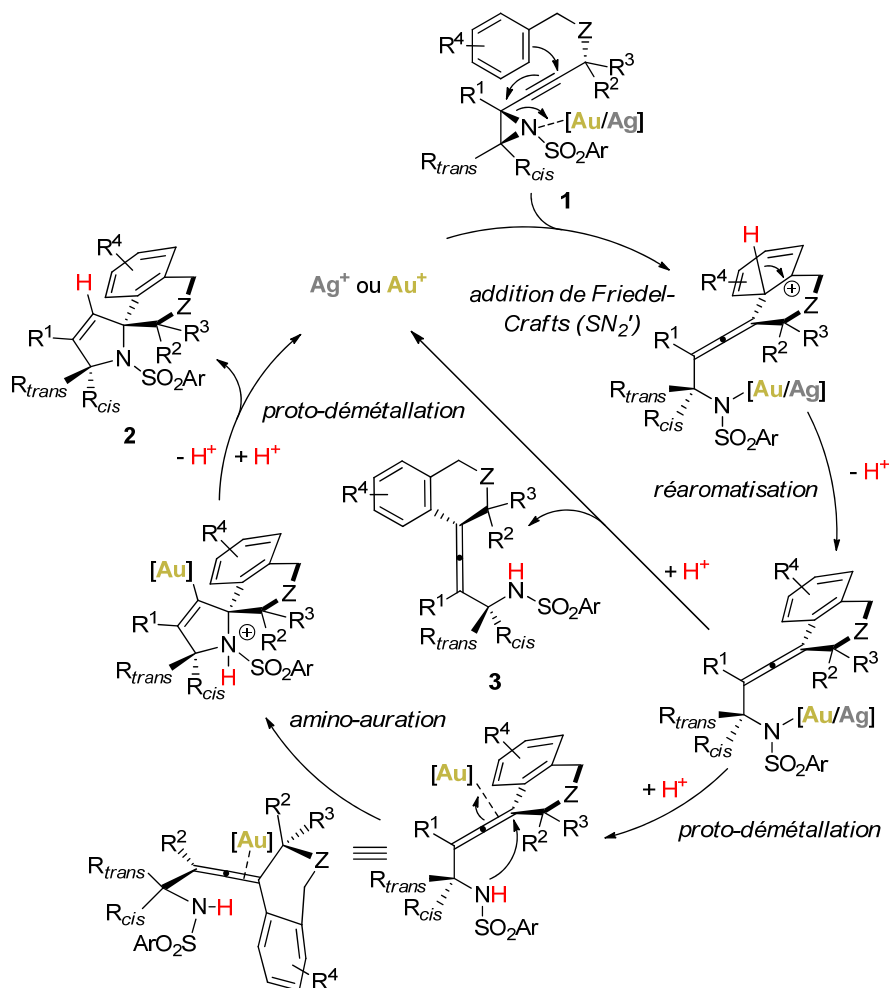


Schéma 174 : mécanismes assumés des cyclisations simples et doubles d'alcyne-aziridines γ -arylées **1**.

La relation *cis/trans* entre les aziridines **1f-1i** et les produits **2f-2i** peut également être rationalisée sur la base d'un tel mécanisme de S_N2' . Dans le cas optimal où un seul diastéréoisomère serait formé par une addition *anti*, le substrat **1** devrait adopter une conformation dans laquelle le nucléophile aromatique serait adéquatement positionné pour être engagé dans une interaction avec l'orbitale π^* antipériplanaire à la liaison C-N à rompre (Schéma 175, a). L'état de transition à adopter pour former l'intermédiaire de Wheland implique également l'adoption d'une conformation précise. Il est possible que l'encombrement stérique et/ou la tension de cycle des substrats **1f-1i** défavorise l'établissement d'interactions favorables pour une addition *anti*, et qu'un mécanisme

d'ouverture/addition non concertée puisse intervenir (b).²⁸⁴ Ce type de processus cationique pourrait également être impliqué dans la formation des dérivés pyrroliques **4**, par exemple dans le cas du substrat **1t** pour lequel le raccourcissement de l'espaceur défavoriserait la réaction de Friedel-Crafts.

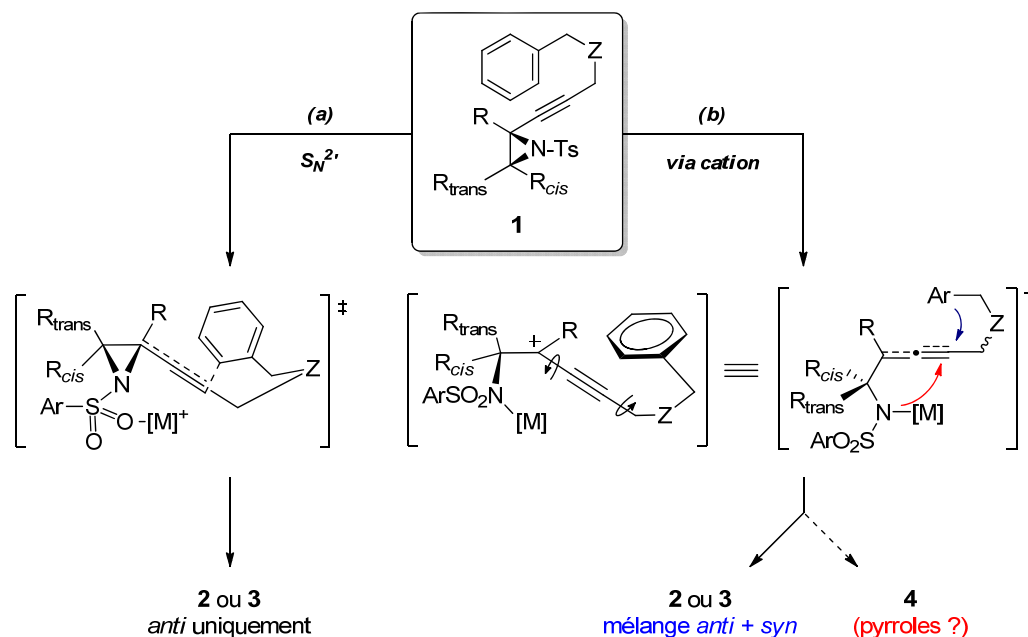


Schéma 175 : propositions rationalisant la formation de diastéréoisomères à partir de **1**.

Enfin, l'interférence d'autres processus réactionnels réduisant la sélectivité de cette réaction est toujours envisageable. On pourrait notamment imaginer des transferts 1,5 d'hydrure depuis l'éther benzylique vers le système π (voir page 80).¹⁹²

²⁸⁴ La caractérisation par RMN 1H des aziridines **1h** **1i** suggère la stabilité conformationnelle des motifs cycliques : le signal attribué au proton de l'aziridine (gamme $\delta = 3,10-3,15$ ppm) est un doublet de doublets bien défini.

5 Tentatives d'extension de la réaction

Parallèlement à l'étude de la réactivité de tous nos substrats dotés d'un nucléophile aromatique, nous avons également tenté de faire participer d'autres groupements fonctionnels à cette cascade réactionnelle, avec l'espoir d'accéder à de nouveaux types de motifs spirocycliques. Si ces expériences n'ont pas été fructueuses d'un point de vue synthétique, elles ont mis en évidence certaines limitations inhérentes à la réaction, et notamment celles liées à l'utilisation d'aziridines activées. Ces enseignements ont été utiles pour la planification de nos recherches ultérieures sur la réactivité d'autres azacycles en catalyse à l'or.²⁸⁵

5.1 Aziridine N-carbamoylée

Nous avons dans un premier temps souhaité tester la compatibilité du groupement N-Boc avec la réaction de spirocyclisation catalysée à l'or. Dans cette optique, le dérivé **1_{Boc}** a été préparé en deux étapes (Schéma 176). L'addition d'un excès de l'acétylure de lithium dérivé de **D1** sur le Boc-glycinal²⁸⁶ a fourni l'aminoalcool acétylénique **H_{Boc}** avec un rendement satisfaisant. La cyclisation de ce dernier dans des conditions classiques de Mitsunobu (non optimisées) a conduit à la formation de **1_{Boc}** avec un faible rendement de 29 %. L'utilisation de chlorure de tosylate comme agent activateur²⁸⁷ a amélioré ce dernier à 55 %. Le traitement de **1_{Boc}** par le catalyseur de Gagosz ou $\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ n'a pas permis d'observer la formation d'un composé spirocyclique de type **2** ou d'un allène de type **3** ; seul le pyrrole **4_{Boc}** a pu être isolé depuis un mélange complexe, et ce avec un rendement très faible de 7 %. Nous n'avons pas pu préparer l'analogue substitué sur C2 pour d'éventuelles comparaisons.

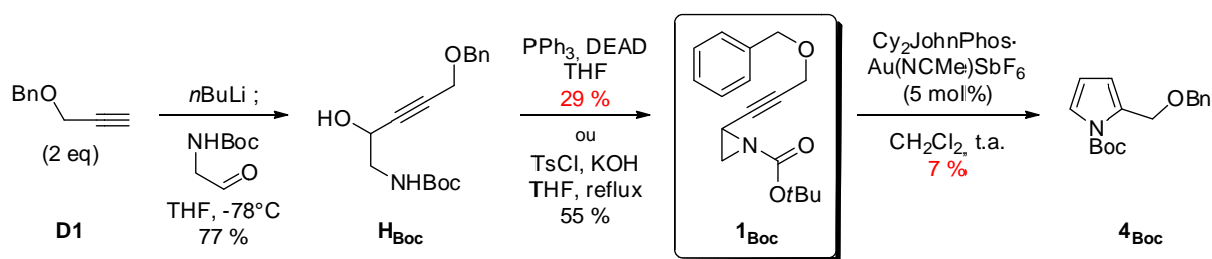


Schéma 176 : synthèse du substrat **1_{Boc}** et réarrangement peu sélectif en pyrrole **4_{Boc}**.

L'inefficacité de cette réaction ne semble pas liée à une faible réactivité du substrat (observée dans le cas des aziridines disubstituées **1n** et **1o**), ce dernier ayant été rapidement consommé

²⁸⁵ Dans un but de concision et en raison des résultats négatifs pour l'obtention d'azacycles, la caractérisation des composés évoqués dans cette section n'est pas détaillée dans la partie expérimentale de ce chapitre.

²⁸⁶ Ce composé a été préparé mais est difficilement purifiable, voir : Chhabra, S. R.; Mahajan, A.; Chan, W. C. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 4017. Il est disponible commercialement stocké à -20 °C.

²⁸⁷ Wessig, P.; Schwarz, J. *Synlett* **1997**, 893.

après l'addition du catalyseur. La formation et la disparition de différents composés a cependant été observable par CCM, et seul le pyrrole **4**_{Boc} a été isolé à l'issue de la réaction. Aucun dérivé allénique (issu de l'ouverture supposée de l'aziridine) n'ayant été détecté, il est possible que cette faible sélectivité soit liée au caractère de nucléophile ambident des carbamates (Schéma 177).²⁸⁸ L'addition de la fonction carbonyle sur l'alcyne activé par l'or pourrait conduire à des intermédiaires bicycliques, mais non compétents en tant qu'intermédiaires pour la formation d'allènes **3** ou de pyrroles **4**.

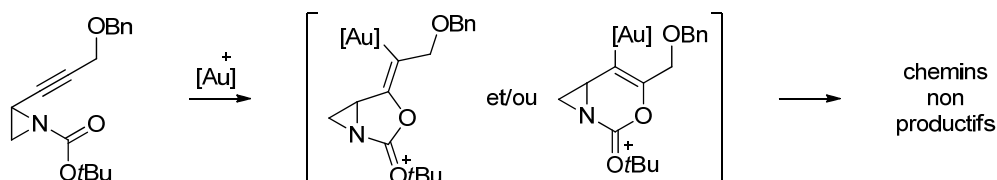


Schéma 177 : hypothèse pour la dégradation de **1**_{Boc} en présence de complexes d'or.

5.2 Autres nucléophiles

Par analogie aux arènes, il devrait formellement être concevable d'initier l'addition d'alcènes sur des alcynyl-aziridines activées (Schéma 178). En considérant un mécanisme similaire à celui suggéré page 147, cette séquence comprendrait une étape d'élimination de proton, ce qui permettrait l'obtention d'amino-allénènes (a) puis de composés spirocycliques diéniques (b).

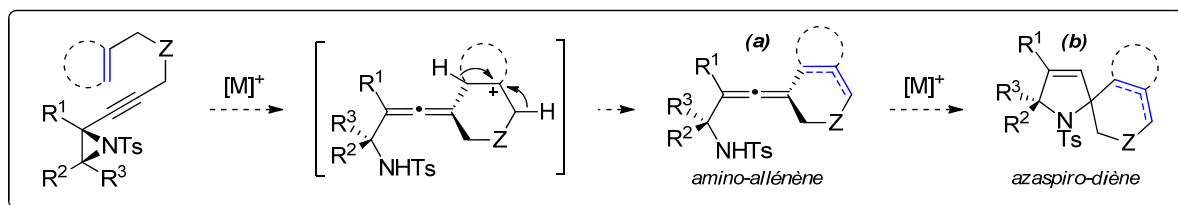


Schéma 178 : principe envisagé de l'addition d'un alcène sur une alcynyl-aziridine.

Selon ce principe, les analogues **1**_{all} et **1**_{pren} ont été préparés depuis l'énynol **Aa**. L'aziridination par transfert de nitrène s'est montrée suffisamment chimiosélective pour permettre leur isolement avec respectivement 40 % et 33 % de rendement (Schéma 179). Le traitement de ces dérivés par PPh₃AuNTf₂ ou Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ n'a fait qu'induire la formation de produits très polaires non identifiés. L'emploi de méthanol comme cosolvant a légèrement réorienté la sélectivité vers la formation des pyrroles **4**_{all} et **4**_{pren} (respectivement 25 % et 35 % estimés par RMN). Nous n'avons pas pu obtenir l'analogue **1**_{allMe}, dont la structure aurait potentiellement permis une meilleure stabilisation de la charge développée (présence d'un méthyl donneur).

²⁸⁸ Kinder, R. E.; Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3157.

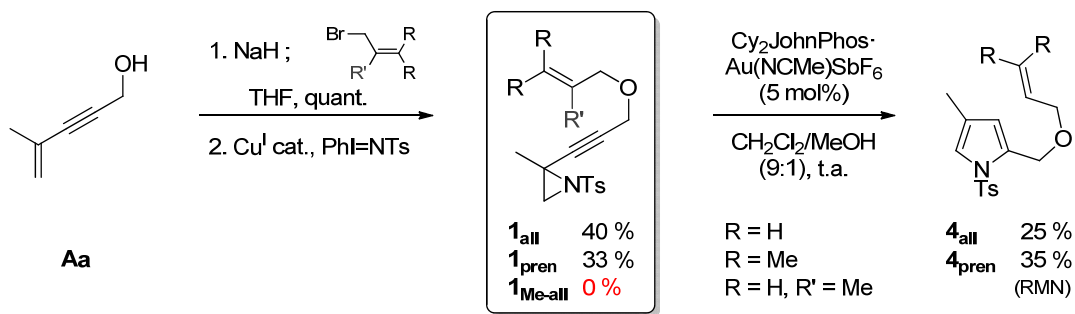


Schéma 179 : absence de spirocyclisation et obtention de pyrroles en présence de nucléophiles vinyliques.

Suite à ces limitations, nous avons tenté d'incorporer des nucléophiles plus conventionnels, à savoir des groupements malonate,^{141a} furane^{142a}, carbonate^{142c} et carbamate.²⁸⁸

Les procédures pour la synthèse des précurseurs correspondants ont été directement adaptées des méthodes décrites dans la section 2.2 de ce chapitre (Schéma 181, a), sauf pour les ényne **B_{carbo}** et **B_{carba}** qui ont été obtenues par des méthodes de carbonylation de l'énynol **Aa** (b et c).

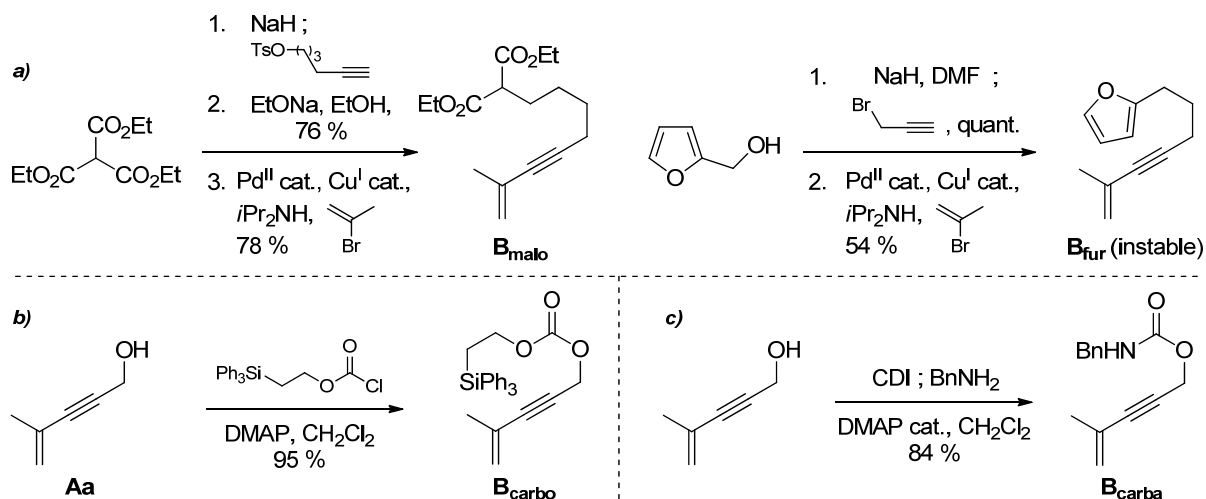


Schéma 180 : synthèse des ényne **B_{malo}, **B_{fur}**, **B_{carbo}** et **B_{carba}**.**

L'aziridination des composés **B_{malo}** et **B_{fur}** a été difficile, fournissant **1_{malo}** et **1_{fur}** avec de faibles rendements (Schéma 181). Les groupements silyléthoxycarbonate et benzylcarbamate ont été mieux tolérés. Parmi ces dérivés, l'ényne **B_{fur}** et l'aziridine **1_{fur}** se décomposent rapidement à température ambiante.

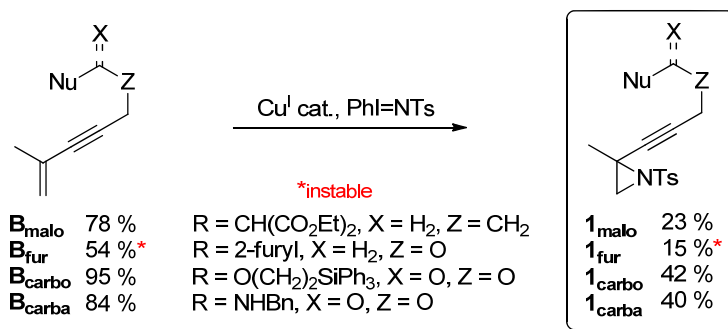
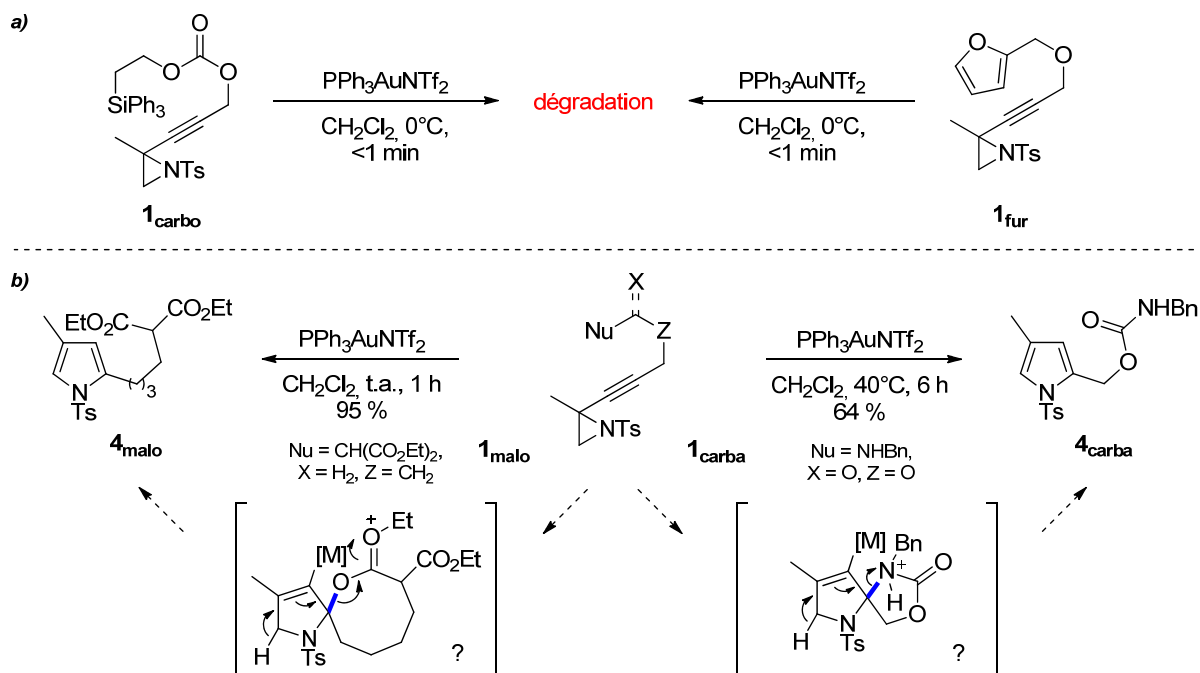


Schéma 181 : préparation d'alcynyl-aziridines fonctionnalisées par différents nucléophiles

L'étude de la réactivité de ces composés a été expéditive (Schéma 182) : le traitement de **1_{fur}** et **1_{carbo}** par 5 mol% de PPh₃AuNTf₂, Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ ou AgNTf₂ a conduit à leur dégradation complète en moins d'une minute à 0 °C (a). Les analogues **1_{malo}** et **1_{carba}** ont, eux, été de bons substrats... pour une transformation en pyrroles **4** (b). L'efficacité du réarrangement de **1_{malo}** est remarquable, sa conversion complète et sélective en pyrrole **4_{malo}** ayant été observée après une heure de réaction en conditions standard.


 Schéma 182 : dégradation de **1_{carbo}** et **1_{fur}**, et hypothèses pour la conversion de **1_{malo}** et **1_{carba}** en pyrroles **4**.

En dehors des mécanismes cationiques déjà proposés, il est concevable que la formation des pyrroles **4_{malo}** et **4_{carba}** puisse résulter d'une réaction de spirocyclisation, où une fonction carbonyle interviendrait et à l'issue de laquelle une liaison carbone-hétéroatome (O, N) serait rompue, permettant

l'aromatisation de la pyrroline intermédiaire. Cette idée d'assistance anchimérique formelle n'est qu'une hypothèse, même si la participation d'esters à distance a déjà été documentée.²⁸⁹

Ultérieurement, nous avons tenté d'ouvrir quelques perspectives pour la transformation d'analogues dotés d'un éther d'énol. En effet, différents exemples d'utilisation de ce type de nucléophile pour la synthèse de structures complexes ont été récemment documentés.^{141b,290}

La nucléophile prononcée de l'éther d'énol dans le précurseur **1_{OSi}** obtenu pourrait permettre son addition catalysée par l'or, voire la formation subséquente de composés β -céto-spirocycliques (Schéma 183). Cette séquence nécessiterait le piégeage sélectif de l'intermédiaire silyloxonium supposé formé par un nucléophile externe (typiquement un alcool), en espérant que la réaction d'addition intramoléculaire soit favorisée par rapport à l'addition de ce nucléophile sur l'aziridine.

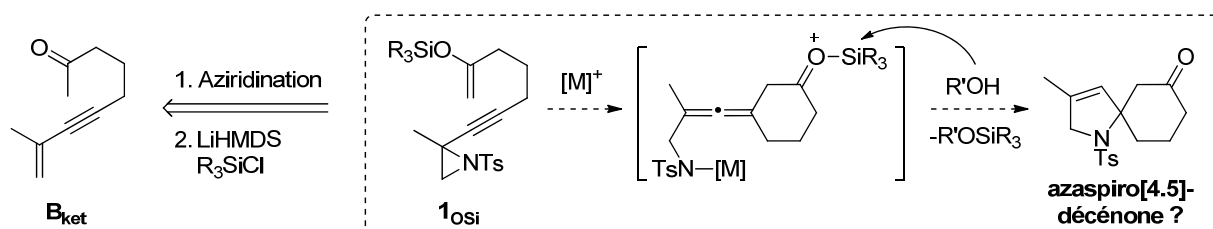


Schéma 183 : concept imaginé pour l'addition d'un éther d'énol silylé sur une alcynyl-aziridine.

Nous avons pensé que le substrat **1_{OSi}** devrait pouvoir être préparé par l'aziridination d'une ényn-one **B_{ket}**, qui serait suivie de la silylation de la cétone en présence d'une base forte non nucléophile comme LiHMDS. L'ényn-one **B_{ket}** a donc été préparée selon une séquence simple (Schéma 184). La 5-chloropentan-2-one commerciale a été convertie en dioxolane et iodée pour former l'iodure d'alkyle **I**. Ce dernier a été facilement couplé avec le lithien dérivé du 2-méthylbut-1-èn-3-yne, puis hydrolysé en conditions acides pour conduire à l'ényn-one **B_{ket}**. Cette synthèse s'est malheureusement terminée à ce stade, les tentatives d'aziridination de **B_{ket}** ne permettant pas l'obtention du produit désiré même en petites quantités.

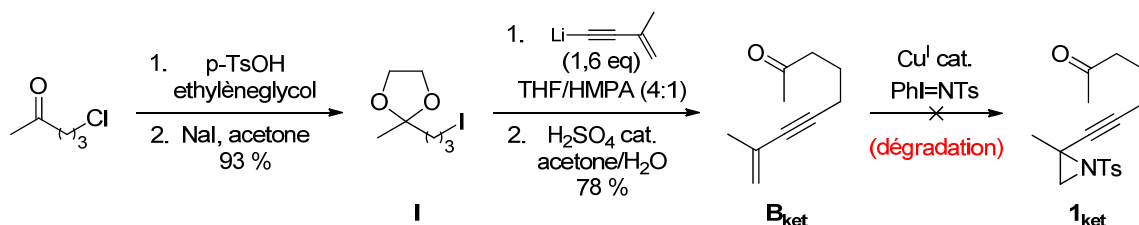


Schéma 184 : tentative avortée de préparation du substrat **1_{ket}**.

²⁸⁹ Hashmi, A. S. K.; Yang, W.; Yu, Y.; Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1329.

²⁹⁰ (a) Barabé, F.; Levesque, P.; Korobkov, I.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5580. (b) Barabé, F.; Bétournay, G.; Bellavance, G.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236.

Par manque de temps, nous n'avons pas effectué cette même réaction en présence du dioxolane, la déprotection sélective de ce dernier en présence de la sulfonyl-aziridine étant difficilement concevable. Pour le moment, l'évaluation de substrats dotés d'éthers d'énols est donc principalement compromise d'un point de vue préparatif. Une solution potentielle serait de former le motif alcynyl-aziridine lors de la dernière étape, selon une méthode basée sur une réaction de S_N2 en conditions non acides tolérant la présence de l'éther d'énol.

6 Conclusion et perspectives

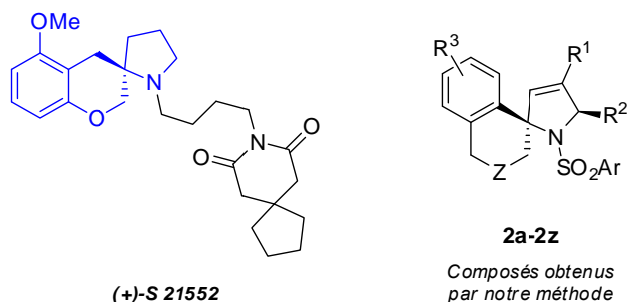
Nous avons montré qu'une large gamme d'alcynyl-aziridines γ -arylées pouvait être converties sélectivement en dérivés amino-alléniques exobicycliques en présence d'argent (I), et en composés azaspirotricycliques en présence d'or (I). L'implication d'une réaction de Friedel-Crafts initiale a été clairement démontrée, conduisant à la formation d'un allène. Ce dernier est facilement activé en présence d'or (I) pour subir une seconde cyclisation, et est moins réactif vis-à-vis des complexes d'argent (I). Ces résultats ont illustré la dualité des complexes d'or et d'argent comme acides de Lewis π et σ , ainsi que leur complémentarité en termes de réactivité.

Les résultats expérimentaux accumulés suggèrent l'intervention prédominante d'un mécanisme d'addition de type S_N2' pour l'étape de type Friedel-Crafts. La stéréochimie des azaspiranes obtenus à l'issue de la séquence est déterminée dès cette première étape. Néanmoins, l'interférence de processus cationiques est également supposée, puisqu'un diastéréoisomère est souvent formé de façon minoritaire.

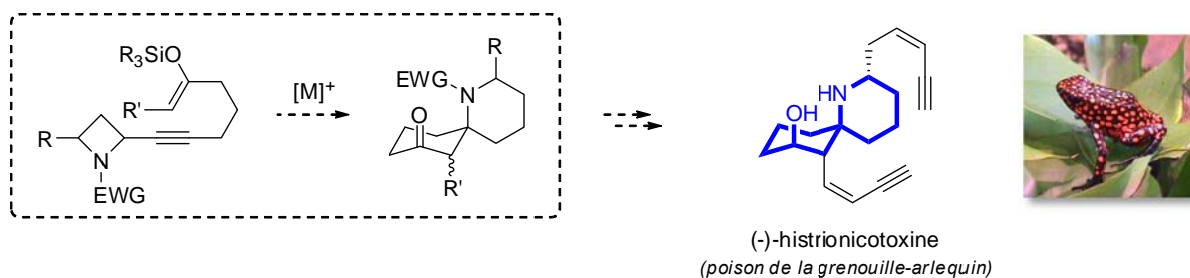
Globalement, l'efficacité des réactions catalysées à l'or (I) et à l'argent (I) est assez sensible aux modifications structurales des précurseurs. Ceci se traduit par exemple par les divergences notables de réactivité observées dans le cas d'arènes fonctionnalisés. Par extension, les quelques tentatives de généralisation de cette cascade à des substrats non arylés n'ont pas été fructueuses à court terme, ce qui suggère l'importance de l'adoption d'une conformation optimale pour initier la formation d'une liaison C-C sur des alcynyl-aziridines. Ces travaux ont également mis en évidence certains problèmes associés à l'utilisation d'alcynyl-aziridines activées, qui sont principalement d'ordre préparatif. Ces limitations ont souligné l'importance de disposer d'une ou plusieurs voies d'accès robustes à des hétérocycles acétyléniques activés, avant même de considérer l'étude de leur réactivité vis-à-vis de complexes d'or.

D'un point de vue synthétique, la structure dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] est assez peu répandue, mais des dérivés très proches dont le composé (+)-S 21552 (Schéma 185) présentent une haute affinité pour le sous-type 5-HT_{1A} des récepteurs de sérotonine.²⁹¹ La synthèse (asymétrique) de la partie nord de cette molécule nécessite 10 étapes, avec un bon rendement de 18 %. La formation rapide d'azaspiranes apparentés par une réaction en cascade catalytique pourrait constituer une alternative intéressante pour la synthèse d'analogues.

²⁹¹ Usse, S.; Guillaumet, G.; Viaud, M.-C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 914.


Schéma 185 : inhibiteur azaspirocyclique des récepteurs 5-HT_{1A}.

Par ailleurs, l'identification de cette nouvelle transformation ouvre des perspectives à plus long terme pour le développement de réactions de spirocyclisation. Par exemple, l'introduction d'un éther d'énol comme nucléophile serait peut-être plus concevable en présence d'un motif alcynyl-azétidine plus stable. Si la cycloisomérisation de ce précurseur procédait comme souhaité, cette cascade permettrait la préparation d'azaspiro[5.5]undécaneones qui représenteraient des intermédiaires relativement avancés pour la synthèse d'alcaloïdes de type spiro-piperidine comme la (-)-histrionicotoxine (Schéma 186).^{292,293}


Schéma 186 : perspective pour la synthèse d'azaspiro[5.5]undécaneones à partir d'alcynyl-azétidines.

De façon concrète, cette dernière perspective a émergé plus récemment, suite aux bons résultats obtenus pour les réarrangements d'alcynyl-azétidines *N*-arylées. Ces travaux font l'objet du chapitre suivant.

Enfin, il est à noter que Liang *et coll.* ont très récemment appliqué nos conditions à la préparation de spiro-tétrahydrocarbolines à partir d'alcynyl-aziridines γ -indoliques (Schéma 187).²⁹⁴ Ces auteurs ont également tenté d'utiliser un pyrrole comme nucléophile interne, sans succès.

²⁹² Daly, J. W.; Karle, I.; Myer, C. W.; Tokuyama, T.; Walters, J. A.; Witkop, B. *Proc. Natl. Acad. Soc. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870.

²⁹³ Synthèses totales de la (-)-histrionicotoxine : (a) Stork, G.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5875. (b) Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 400.

²⁹⁴ Yang, Y.-F.; Li, L.-H.; He, Y.-T.; Luo, J.-Y.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 702. Certains aspects de cette publication sont toutefois à noter, comme l'absence de rendements énoncés pour la préparation des substrats. L'utilisation de diéthylazodicarboxylate (DEAD) à 120 °C est également singulière.

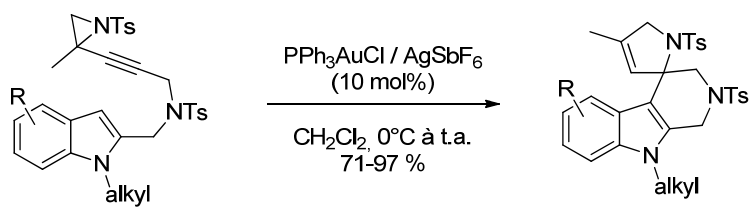


Schéma 187 : synthèse de spiro-tétrahydrocarbolines décrite par le groupe de Liang.

Experimental Part

Dans un but de concision, ne sont décrits dans ce manuscrit que les nouveaux composés synthétisés au cours de cette thèse, ainsi que certains intermédiaires importants obtenus par des procédures modifiées au laboratoire. Les intermédiaires déjà décrits dans la littérature sont uniquement référencés, leur structure ayant été confirmée par comparaison de leurs spectres de RMN ^1H et ^{13}C avec les données existantes.

General Information (for all experimental parts)

Materials

All air- and moisture-sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under an argon atmosphere.

Dichloromethane (CH_2Cl_2), tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et_2O) and toluene (PhMe) were dried by passing through activated alumina under an argon pressure using GlassTechnology GTS100 devices. All the following distillations were carried out under an argon atmosphere. Benzene (PhH), 1,2-dichloroethane ($(\text{CH}_2\text{Cl})_2$) and acetonitrile (MeCN) were distilled from CaH_2 . Hexamethylphosphoramide (HMPA) was distilled from CaH_2 under reduced pressure and stored over 4Å molecular sieves. Triethylamine (Et_3N), diisopropylamine (iPr_2NH), diisopropylethylamine (iPr_2NEt) and pyridine were distilled from KOH.

Light alcohols such as methanol (MeOH) or ethanol (EtOH) were distilled over Mg turnings. Heat-sensitive liquids such as propargyl alcohol and aldehydes were distilled over MgSO_4 under reduced pressure. All other commercially available reagents were used as received or purified by standard means²⁹⁵ depending on their purity (checked by ^1H NMR). All extractive procedures were performed using technical grade solvents, and all aqueous solutions were saturated unless details are given.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 plates or basic alumina (63-200 μm) with visualization by ultraviolet light ($\lambda = 254 \text{ nm}$), cerium ammonium molybdate (CAM) or potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using SiO_2 60 (40–63 μm) or basic Al_2O_3 (63–200 μm) and the procedures included the subsequent evaporation of solvents in vacuo.

Metal complexes

AuCl (Premion grade, 99.99%), AuCl_3 (99.9%) and $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Premion grade, 99.99%) were purchased from Alfa Aesar whereas AgSbF_6 (98%), AgOTf (99%), AgBF_4 (99%), Ag_2CO_3 (99%+) and AgCl (99.9%) were purchased from STREM Chemicals. AgNTf_2 was prepared from commercially available HNTf_2 (Aldrich) and Ag_2CO_3 .²⁹⁶

Triphenylphosphine (PPh_3) was recrystallized from MeOH and dried under vacuum. All other phosphine or phosphite ligands were purchased from STREM Chemicals. All phosphinegold(I) chloride precatalysts were prepared by reduction of NaAuCl_4 with thiodiethanol followed by subsequent addition of the appropriate phosphine.²⁹⁷ IPrAuCl was prepared following the procedure described by Nolan *et al.*^{89a}

Silver-free preactivated catalysts were prepared either from the corresponding phosphinegold chloride and AgSbF_6 in acetonitrile^{173b} or AgNTf_2 in CH_2Cl_2 ,^{77a} followed by filtration over a short pad of silica gel.

Methods

Proton (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on the following 300, 400 or 500 MHz instruments. Chemical shifts are given in part per million (ppm) on the δ scale. The solvent peak was used as reference values. For ^1H NMR: $\text{CDCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$. For ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.23 \text{ ppm}$. Data are presented as followed; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, b = broad), integration and coupling constants (J in Hz). Assignments were determined either on the basis of unambiguous chemical shifts

²⁹⁵ Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals, 7th Edition*; Butterworth-Heinemann: Amsterdam : London, 2012.

²⁹⁶ Vij, A.; Zheng, Y. Y.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 3281.

²⁹⁷ Al'Sa-Ady, A. K.; McAuliffe, C. A.; Parish, R. V.; Sandeank, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, 191.

or coupling patterns. COSY, HMQC, HMBC, or nOeSY experiments were performed when necessary to complete spectral attribution for related compounds.

Infrared spectra were recorded neat on a BRUKER ALPHA FT-IR spectrometer. Wavelengths of maximum absorbance (ν_{\max}) are quoted in wave numbers (cm^{-1}).

High resolution mass spectra (HRMS) data were recorded by the Service de Spectrométrie de Masse of the University of Strasbourg on a microTOF spectrometer equipped with an orthogonal electrospray interface (ESI). The parent ions $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Li}]^+$ or $[\text{M}+\text{Na}]^+$ are quoted.

Melting points were measured using a Stuart SMP3 capillary apparatus and are uncorrected. MW refers to molecular weight (g/mol).

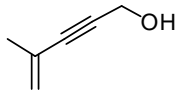
This work was realized by the author alone; substrates **1h** and **1i** were prepared and studied by Solène Miaskiewicz in the context of an internship.

Substrate preparation

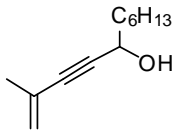
General Procedure 1 for the preparation of enynyl alcohols (GP1)

To a stirred solution of the appropriate enyne (10 mmol) in THF (40 mL) at -78 °C under argon was added *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 6.6 mL, 10.5 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min, then the appropriate ketone or aldehyde (11 mmol) was added at -78 °C. The mixture was then warmed to room temperature and was stirred until completion of the reaction as monitored by TLC. The mixture was quenched with satd. aqueous NH₄Cl (5 mL), layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with Et₂O (20 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄. After filtration and evaporation, the crude product was purified by a short column chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound.

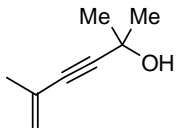
4-Methylpent-4-en-2-yn-1-ol (**Aa**)

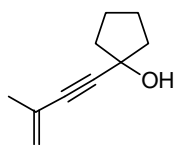
 Prepared following the **GP1** in 99 % yield (1.89 g) from 1.32 g of 2-methylbut-1-en-3-yne and 696 mg of *p*-formaldehyde.
Pale yellow oil.
C₆H₈O MW: 96.12 TLC R_f = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.
IR (neat) ν_{\max} 3300, 2925, 2210, 1613, 1435, 1289, 1070, 999, 896.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (t, 1 H, *J* = 5.7 Hz, -OH), 1.88 (dd, 3 H, *J* = 1.3 Hz, 1.3 Hz), 4.38 (d, 2 H, *J* = 5.2 Hz), 5.23 (quint, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 5.30 (s, 1 H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.3, 51.4, 86.3, 86.8, 122.3, 126.2.

2-Methylundec-1-en-3-yn-5-ol (**Ab**)

 Prepared following the **GP1** in 73 % yield (1.29 g) from 0.661 g of 2-methylbut-1-en-3-yne and 1.232 g of heptanal.
Pale yellow oil.
C₁₂H₂₀O MW: 180,28 TLC R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.
IR (neat) ν_{\max} 3334, 3097, 2954, 2924, 2857, 2223, 1614, 1455, 1434, 1373, 1337, 1335, 1286, 1182, 1041, 1009, 893, 725.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3 H, *J* = 6.9 Hz), 1.28–1.58 (m, 10 H), 1.68–1.80 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 4.50 (t, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 5.24 (s, 1 H), 5.30 (s, 1 H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 22.5, 23.4, 25.1, 28.9, 31.7, 37.8, 62.8, 85.9, 89.3, 122.0, 126.3.

2,5-Dimethylhex-5-en-3-yn-2-ol (**Ac**)

 Prepared following the **GP1** in 85 % yield (2.32 g) from 1.32 g of 2-methylbut-1-en-3-yne and 1,62 mL of acetone.
Pale yellow oil.
C₈H₁₂O MW: 124.18 TLC R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.
IR (neat) ν_{\max} 3305, 2925, 2210, 1611, 1440, 1289, 1073, 1001.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (s, 6 H), 1.85 (s, 3 H), 2.32 (s, 1 H, -OH), 5.15–5.21 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.4, 31.4, 65.3, 83.1, 92.8, 121.7, 126.3.

1-(3-Methylbut-3-en-1-ynyl)cyclopentanol (**Ad**)

$C_{10}H_{14}O$ MW: 150.21

Prepared following the **GPI** in 74 % yield (774 mg) from 462 mg of 2-methylbut-1-en-3-yne and 680 μ L of cyclopentanone.

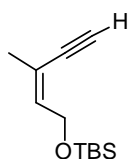
Pale-yellow oil.

TLC R_f = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 3340, 2961, 2214, 1614, 1205, 994, 892.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72–1.80 (m, 4 H), 1.84–1.91 (m, 4 H), 1.91–1.99 (m, 4 H), 5.20 (quint, 1 H, J = 1.7 Hz), 5.24–5.27 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.5, 23.6, 42.5, 74.8, 84.3, 91.9, 121.7, 126.5.

(Z)-1-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methylpent-2-en-4-yne (**Cf**)

$C_{12}H_{22}OSi$ MW: 210.14

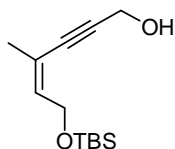
tert-Butyldimethylsilyl chloride (1.56 g, 11 mmol) was added to a solution of distilled (Z)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol (1 g, 10 mmol) and imidazole (817 mg, 12 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h, then the reaction was quenched by addition of water (10 mL). The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the crude mixture was filtered through a pad of silica gel with cyclohexane to afford 1.80 g of the title compound (8.5 mmol, 85 %) as a colorless oil.

TLC R_f = 0.75 (Cyclohexane/EtOAc 15 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 2954, 2929, 2857, 1471, 1463, 1361, 1253, 1104, 1058, 1004, 938, 832, 776.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.87 (s, 3 H), 3.13 (s, 1 H), 4.36 (d, 2 H, J = 6.3 Hz), 5.85 (t, 1 H, J = 6.3 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5.1, 18.3, 22.8, 26.0, 62.1, 81.8, 82.0, 117.7, 138.6.

(Z)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylhex-4-en-2-yn-1-ol (**Af**)

$C_{13}H_{24}O_2Si$ MW: 240.41

Prepared following the **GPI** in 89 % yield (1.77 g) from 1.75 g of (Z)-1-tert-butyldimethylsilyloxy-3-methylpent-2-en-4-yne (**Cf**) and 262 mg of *p*-formaldehyde.

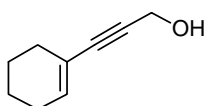
Pale-yellow oil.

TLC R_f = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc 25 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 3343, 2953, 2856, 1471, 1462, 1379, 1360, 1253, 1198, 1110, 1065, 1034, 1002, 938, 832, 812, 774.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.78 (bs, 1 H, -OH), 1.85 (s, 3 H), 4.34 (dd, 2 H, J = 6.4 Hz, 1.2 Hz), 4.41 (d, 2 H, J = 4.7 Hz), 5.79 (dt, 1 H, J = 6.4 Hz, 1.5 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5.1, 18.3, 23.0, 26.0, 51.5, 62.1, 84.0, 91.9, 118.2, 137.2.

3-(Cyclohex-1-enyl)prop-2-yn-1-ol (**Ag**)

$C_9H_{12}O$ MW: 136.19

Prepared following the **GPI** in 72 % yield (2.03 g) from 2.10 g of 1-ethynylcyclohexene and 732 mg of *p*-formaldehyde.

Pale yellow oil.

TLC R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 3317, 3026, 2926, 2857, 2834, 2218, 1631, 1434, 1346, 1270, 1206, 1135, 1017, 975, 918, 844, 799.

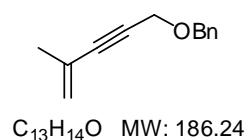
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.54–1.61 (m, 4 H), 1.74 (s, 1 H), 2.06–2.10 (m, 4 H), 4.37 (s, 2 H), 6.10 (quint, 1 H, $J = 1.8$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 22.2, 25.5, 29.0, 51.5, 84.5, 87.4, 120.0, 135.4.

General Procedure 2 for the preparation of enynyl benzyl ethers or malonates (GP2)

To a solution at 0 °C of enynyl alcohol or enynyl malonate (8 mmol) in THF (20 mL) were added TBAI (0.8 mmol) and sodium hydride by portions (60% in oil, 350 mg, 8.8 mmol) at 0 °C. The solution was stirred under argon for 20 min, then the appropriate benzyl or methyl naphthyl halide (8.8 mmol) was added at 0 °C. The mixture was then warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by careful addition of saturated NH_4Cl (20 mL). Layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O (20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation, the crude product was purified by flash chromatography (Pentane/ Et_2O) to afford the title compound.

5-Benzyloxy-2-methylpent-1-en-3-yne (Ba)



Prepared following the **GP2** in 94% yield (1.65 g) from 900 mg of **Aa** and 1.22 mL of benzyl bromide.

Colorless liquid.

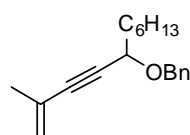
TLC $R_f = 0.57$ (Cyclohexane/ EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2962, 1724, 1454, 1259, 1070, 1010, 795, 698.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (dd, 3 H, $J = 1.3$ Hz, 1.3 Hz), 4.29 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 7.33 (m, 5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 23.4, 57.8, 71.6, 76.6, 122.0, 127.9, 128.1, 128.4, 128.8, 129.0, 137.5.

5-Benzyloxy-2-methylundec-1-en-3-yne (Bb)



Prepared following the **GP2** in 99 % yield (1.93 g) from 1.29 g of **Ab** and 935 μL of benzyl bromide.

Colorless liquid.

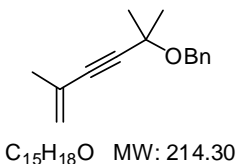
TLC $R_f = 0.63$ (Cyclohexane/ EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2923, 2856, 1454, 1065, 895, 733, 696.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz), 1.30 (m, 6 H), 1.47 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.93 (dd, 3 H, $J = 1.3$ Hz, 1.3 Hz), 4.21 (t, 1 H, $J = 6.5$ Hz), 4.33 (d, 1 H, $J_{\text{AB}} = 11.6$ Hz), 4.66 (d, 1 H, $J_{\text{AB}} = 11.6$ Hz), 5.23 (quint, 1 H, $J = 1.4$ Hz), 5.32 (s, 1 H), 7.33 (m, 5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.6, 23.6, 25.4, 29.0, 31.8, 35.8, 69.1, 70.5, 87.1, 87.5, 121.9, 126.5, 127.6, 128.0, 128.3, 138.2.

5-Benzyloxy-2,2-dimethylpent-1-en-3-yne (Bc)



Prepared following the **GP2** in 88 % yield (1.52 g) from 1.00 g of **Ac** and 1.05 g of benzyl bromide.

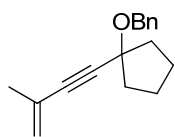
Colorless liquid.

TLC $R_f = 0.55$ (Cyclohexane/ EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2984, 2924, 2851, 1590, 1453, 1377, 1292, 1150, 832, 732, 695.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (pseudo s, 6 H), 1.89 (dd, 3 H, $J = 1.3$ Hz, 1.3 Hz), 4.63 (s, 2 H), 5.20–5.24 (m, 1 H), 5.25–5.29 (m, 1 H), 7.14–7.64 (m, 5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 23.6, 29.0, 66.6, 71.0, 72.2, 85.7, 90.6, 121.8, 127.4, 127.8, 128.4, 139.3.

1-Benzyloxy-1-(3-methylbut-3-en-1-ynyl)-cyclopentane (**Bd**)

$C_{17}H_{20}O$ MW: 240.34

1027, 894, 731, 694.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.71–1.85 (m, 4 H), 1.90 (s, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 2.12 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 5.22 (quint, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 5.28 (m, 1 H), 7.33 (m, 5 H).

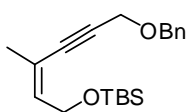
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.4, 23.6, 39.7, 67.0, 80.9, 86.3, 90.0, 121.5, 126.8, 127.3, 127.7, 129.3, 139.2.

Prepared following the **GP2** in 91 % yield (830 mg) from 571 mg of **Ad** and 550 μ L of benzyl bromide.

Colorless liquid.

TLC $R_f = 0.64$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2955, 2870, 1613, 1495, 1453, 1372, 1291, 1201, 1084, 1051,

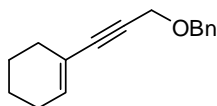
(Z)-6-(Benzyloxy)-1-(tert-butyl)dimethylsilyloxy-3-methylhex-2-en-4-yne (**Bf**)

$C_{20}H_{30}O_2Si$ MW: 330.53 TLC $R_f = 0.70$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2952, 2928, 2884, 2855, 1471, 1452, 1352, 1253, 1084, 1066, 1028, 1004, 938, 833, 775.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 1.89 (s, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 4.39 (d, 2 H, $J = 6.5$ Hz), 4.63 (s, 2 H), 5.82 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 7.30–7.37 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ -5.0, 18.4, 23.0, 26.0, 57.8, 62.3, 71.5, 84.9, 89.8, 118.2, 127.9, 128.1, 128.4, 137.3, 137.5.

[1-(3-Benzyloxy)prop-1-ynyl]cyclohex-1-ene (**Bg**)

Prepared following the **GP2** in 77 % yield (1.69 g) from 1.32 g of **Ag** and 760 μ L of benzyl bromide.

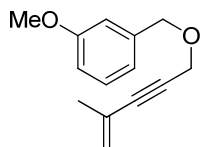
Colorless liquid.

TLC $R_f = 0.53$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2927, 2853, 1453, 1348, 1205, 1070, 918, 734, 696.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.62 (m, 4 H), 2.12 (m, 4 H), 4.30 (s, 2H), 4.62 (s, 2 H), 6.15 (quint, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.34 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.5, 22.3, 25.6, 29.2, 58.0, 71.4, 82.5, 88.6, 120.5, 127.8, 128.1, 128.4, 135.4, 138.0.

1-Methoxy-3-(((4-methylpent-4-en-2-yn-1-yl)oxy)methyl)-benzene (**Bu**)

$C_{14}H_{16}O_2$ MW: 216.28

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.91 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.29 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 5.25 (dq, 1 H, $J = 1.6$ Hz, 1.6 Hz), 5.33 (s, 1 H), 6.82–6.87 (m, 1 H), 6.92–6.96 (m, 2 H), 7.23–7.29 (m, 1 H).

Prepared following the **GP2** in 86 % yield (465 mg) from 240 mg of **Aa** and 450 μ L of 3-methoxybenzyl chloride.

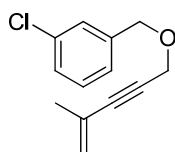
Pale-yellow oil.

TLC $R_f = 0.34$ (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2944, 2837, 1586, 1489, 1455, 1351, 1263, 1154, 1084, 1050, 898, 780, 692.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.4., 55.3, 57.8, 71.5, 84.0, 87.7, 113.3, 113.6, 120.3, 122.3, 126.3, 129.5, 139.1, 159.8.

1-Chloro-3-(((4-methylpent-4-en-2-yn-1-yl)oxy)methyl)benzene (**Bv**)



Prepared following the **GP2** in 91% yield (840 mg) from 400 mg of **Aa** and 675 μL of 3-chlorobenzyl bromide.

Colorless oil.

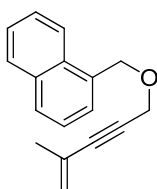
TLC R_f = 0.60 (Pentane/ Et_2O 5 %); revelator: UV/CAM.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}$ MW: 220.65 **IR** (neat) ν_{max} 2850, 1575, 1431, 1350, 1289; 1204, 1079, 896, 778, 681.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (s, 3 H), 4.31 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 5.24–5.29 (m, 1 H), 5.30–5.35 (s, 1 H), 7.20–7.25 (m, 1 H), 7.27–7.32 (m, 2 H), 7.35–7.39 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.4, 58.1, 70.8, 83.7, 88.0, 126.0, 126.2, 127.9, 128.0, 129.7, 134.4, 139.7.

1-(((4-Methylpent-4-en-2-yn-1-yl)oxy)methyl)naphthalene (**Bw**)



Prepared following the **GP2** in 89% yield (1.260 g) from 577 mg of **Aa** and 1.17 g of 1-chloromethylnaphthalene.

Colorless oil.

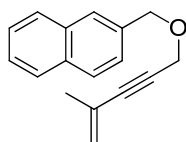
TLC R_f = 0.56 (Cyclohexane/ EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2851, 1610, 1520, 1354, 1288, 1088, 895, 791, 774.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ MW: 236.12 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.95 (t, 3 H, J = 1.4 Hz), 4.35 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 5.28 (quint, 1 H, J = 1.4 Hz), 5.36 (s, 1 H), 7.44 (dd, 1 H, J = 7.3 Hz, 8.0 Hz), 7.49–7.58 (m, 3 H), 7.82–7.89 (m, 2 H), 8.20 (d, 1 H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.4, 57.9, 69.9, 84.2, 87.9, 122.3, 124.1, 125.2, 126.3, 126.4, 127.1, 128.5, 128.9, 131.9, 133.0, 133.8.

5-(Naphth-2-yl)methyloxy-2-methylpent-1-en-3-yne (**Bx**)



Prepared following the **GP2** in 99 % yield (1.060 g) from 439 mg of **Aa** and 1.11 g of 2-bromomethylnaphthalene.

Colorless liquid.

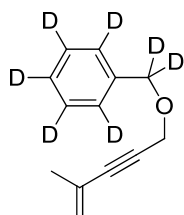
TLC R_f = 0.56 (Cyclohexane/ EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ MW: 236.31 **IR** (neat) ν_{max} 3040, 2929, 2856, 1083, 894, 814, 749, 474.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.94 (dd, 3 H, J = 1.3 Hz, 1.3 Hz), 4.35 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 5.28 (quint, 1 H, J = 1.3 Hz), 5.36 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H, J = 9.5 Hz), 7.42–7.55 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.82–7.87 (m, 2 H), 7.85 (d, 1 H, J = 9.5 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.5, 57.9, 71.7, 84.1, 87.8, 122.4, 126.0, 126.1, 126.5, 127.0, 127.7, 127.9, 128.2, 128.8, 133.1, 133.3, 135.0.

d_7 -5-Benzyloxy-2-methylpent-1-en-3-yne (**Ba-d₇**)



Prepared following the **GP2** in 84 % yield (1.12 g) from 660 mg of **Aa** and 1.47 g of d_7 -benzyl bromide.²⁸²

Colorless oil.

TLC R_f = 0.39 (Pentane/ Et_2O 5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2845, 1613, 1356, 1289, 1206, 1181, 1095, 898, 539.

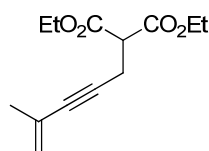
$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{D}_7\text{O}$ MW: 193.29

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.93 (s, 3 H), 4.30 (s, 2 H), 5.24–5.31 (m, 1 H), 5.32–5.39 (m, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 23.4, 57.7, 70.6 (m), 84.1, 87.7, 122.3, 126.3, 127.4 (m), 127.6 (m), 127.8 (m), 137.5.

Synthesis of enynyl benzyl malonates from G

Diethyl 2-(4-methylpent-4-en-2-yn-1-yl)-malonate (**G**)



Prepared following the **GP3** for Sonogashira-type coupling (see below) in 74 % yield (1.26 g) from 1.40 g of diethyl 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate²⁹⁸ and 925 μL of 2-bromopropene.

Yellow oil.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ MW: 238.28 TLC R_f = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

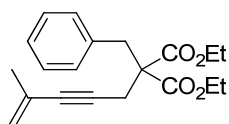
IR (neat) ν_{max} 2974, 1731, 1596, 1412, 1375, 1231, 1151, 1032.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, 6 H, J = 7.1 Hz), 1.83 (s, 3 H), 2.89 (d, 2 H, J = 7.7 Hz), 3.56 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 4.22 (q, 4 H, J = 7.1 Hz), 5.15 (quint, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.18–5.21 (m, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 19.3, 23.5, 51.5, 61.7, 83.7, 84.4, 121.3, 126.7, 168.0.

HR-MS 261.112 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ + Na calcd. 261.110).

Diethyl 2-benzyl-2-(4-methylpent-4-en-2-yn-1-yl)malonate (**Br**)



Prepared following the **GP2** in 85 % yield (286 mg) from 245 mg of **G** and 135 μL of benzyl bromide.

Colorless oil.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ MW: 328.40 TLC R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

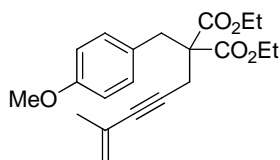
IR (neat) ν_{max} 2984, 1733, 1571, 1470, 1275, 1179, 1085, 1058, 701.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, 6 H, J = 7.1 Hz), 1.86–1.92 (m, 3 H), 2.78 (s, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 4.21 (q, 4 H, J = 7.0 Hz), 5.20 (qt, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.24–5.30 (m, 1 H), 7.35–7.15 (m, 5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 23.0, 23.7, 37.5, 58.5, 61.7, 83.8, 85.5, 121.8, 126.8, 127.1, 128.4, 129.9, 135.8, 169.8.

HR-MS 351.157 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ + Na calcd. 351.157).

Diethyl 2-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methylpent-4-en-2-yn-1-yl)-malonate (**By**)



$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4$ MW: 327.39

Prepared following the **GP2** in 91 % yield (600 mg) from 438 mg of **G** and 250 μL of 4-methoxybenzyl chloride. Colorless oil.

TLC R_f = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

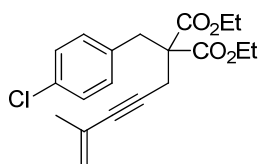
IR (neat) ν_{max} 2979, 1733, 1587, 1512, 1277, 1248, 1176, 1036, 842;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, 6 H, J = 7.1 Hz), 1.87–1.92 (m, 3 H), 2.77 (s, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.21 (q, 4 H, J = 7.0 Hz), 5.17–5.21 (m, 1 H), 5.23–5.29 (m, 1 H), 6.80 (d, 2 H, J_{AB} = 8.5 Hz), 7.08 (d, 2 H, J_{AB} = 8.5 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.9, 23.7, 36.6, 55.2, 58.5, 61.7, 83.9, 85.5, 113.8, 121.4, 126.8, 127.7, 130.9, 158.7, 169.9.

HR-MS 381.165 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ + Na calcd. 381.167).

²⁹⁸ Day, J. E. H.; Sharp, S. Y.; Rowlands, M. G.; Aherne, W.; Workman, P.; Moody, C. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2758.

Diethyl 2-(4-chlorobenzyl)-2-(4-methylpent-4-en-2-yn-1-yl)-malonate (**Bz**)

Prepared following the **GP2** in 82 % yield (547 mg) from 438 mg of **G** and 327 mg of *p*-chlorobenzyl chloride.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.56 (Cyclohexane/EtOAc 20%); revelator: UV/CAM.

$C_{20}H_{23}ClO_4$ MW: 362.85 **IR** (neat) ν_{max} 2979, 1733, 1586, 1496, 1268, 1177, 1041, 848.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, 6 H, J = 7.0 Hz), 1.87–1.91 (m, 3 H), 2.76 (s, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 4.21 (q, 4 H, J = 7.0 Hz), 5.20–5.23 (m, 1 H), 5.24–5.29 (m, 1 H), 7.10 (d, 2 H, J_{AB} = 8.4 Hz), 7.24 (d, 2 H, J_{AB} = 8.4 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 23.0, 23.6, 36.8, 58.3, 61.8, 83.5, 85.7, 121.5, 126.6, 128.5, 131.3, 133.1, 134.3, 169.6.

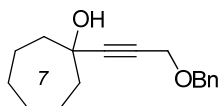
HR-MS 385.119 ($C_{20}H_{23}ClO_4$ + Na calcd. 385.118).

Synthesis of 7- and 8-membered rings bearing enynyl benzyl ethers

Ethers **Bh** and **Bi** were prepared in two steps.

Step 1: To a solution of *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 5.25 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C under argon was added ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-benzene (**D1**, 5 mmol) in THF (5 mL). The resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min, then the appropriate cyclic ketone (5.5 mmol) was added at -78 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred further until completion of the reaction as monitored by TLC. The mixture was quenched with aqueous NH_4Cl (5 mL), layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O (20 mL). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound.

1-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)cycloheptanol



Prepared in 84 % yield (1.180 g) from 800 mg of ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (**D1**).²⁹⁹

Colorless oil.

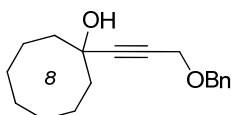
$C_{17}H_{22}O_2$ MW: 258.35 TLC R_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30%); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 3394, 2925, 2854, 1640, 1454, 1349, 1068, 1026, 736, 696.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50–1.75 (m, 8 H), 1.81–1.92 (m, 2 H), 1.87 (s, 1 H), 2.01–2.06 (m, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 7.26–7.37 (m, 5 H);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.7, 28.5, 43.6, 58.1, 72.0, 72.3, 79.6, 91.9, 128.3, 128.6, 128.9, 138.0.

1-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)cyclooctanol



Prepared in 80 % yield (1.184 g) from 800 mg of ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (**D1**).

Colorless oil.

$C_{18}H_{24}O_2$ MW: 272.38 TLC R_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 3394, 2920, 2851, 1512, 1445, 1351, 1068, 981, 905, 732, 696.

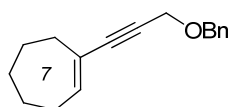
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45–1.52 (m, 3 H), 1.58–1.70 (m, 8 H), 1.88–1.98 (m, 4 H), 4.22 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 7.27–7.40 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.1, 24.4, 27.9, 38.1, 57.4, 71.3, 71.4, 78.9, 91.3, 127.8, 128.1, 128.4, 137.5.

²⁹⁹ Li, H.-J.; Guillot, R.; Gandon, V. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8435.

Step 2: To a solution of tertiary propargylic alcohol (2 mmol) in pyridine (10 mL) was added dropwise phosphorus oxychloride (180 μ L, 1.2 mmol) at 0 °C, while stirring under argon. After 20 min, the mixture was warmed to room temperature and stirred until completion of the reaction (4-6 h) as monitored by TLC. The mixture was then carefully poured into an ice/water mixture (30 mL), then the whole was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The organic layer was washed with 1N HCl (2 x 20 mL), water (20 mL) and brine (20mL), dried over MgSO₄, then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was quickly purified over a short chromatography column (Cyclohexane/EtOAc 5 % to 10 %) to afford the title compound.

1-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)cyclohept-1-ene (**Bh**)



Prepared in 62% yield (284 mg) from 500 mg of 1-(3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)cycloheptanol.

Yellow oil.

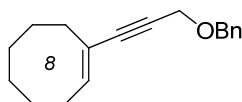
C₁₇H₂₀O MW: 240.34 TLC R_f = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc 20%); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{\max} 2926, 1715, 1620, 1452, 1069, 736, 697.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45–1.69 (m, 4 H), 1.70–1.80 (m, 2 H), 2.14–2.28 (m, 2 H), 2.32–2.36 (m, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 6.32 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz), 7.21–7.40 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.5, 26.6, 29.2, 32.1, 34.2, 58.1, 71.5, 82.2, 90.0, 126.3, 127.8, 128.1, 128.4, 137.7, 140.5.

(*E*)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)cyclooct-1-ene (**Bi**)



Prepared in 79 % yield (370 mg) from 500 mg of 1-(3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)cyclooctanol. This compound was found to be very unstable, and was readily used for the next aziridination step leading to **1i**.

C₁₈H₂₂O MW: 254.36 Yellow oil.

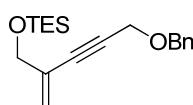
TLC R_f = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46–1.56 (m, 5 H), 1.62–1.71 (m, 3 H), 2.14–2.22 (m, 2 H), 2.29–2.35 (m, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 6.12 (t, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 7.23–7.40 (m, 5 H).

General Procedure 3 for the coupling of alkynes with vinyl halides (GP3):

To a stirred solution of the appropriate alkyne (4 mmol) in dry and degassed THF (20 mL) were added copper(I) iodide (30 mg, 4 mol%) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56 mg, 2 mol%) under argon. Diisopropylamine (16 mmol) and the appropriate vinyl halide (5 mmol) were then added, and the solution was stirred at room temperature (for vinyl iodides) or heated to 50 °C (for vinyl bromides) until completion as monitored by TLC. Volatile materials were then removed *in vacuo*. The residue was dissolved in Et₂O (15 mL) and washed with 1N HCl (20 mL), water (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was then dried over MgSO₄. After filtration and evaporation, the crude product was purified by flash chromatography (Pentane/Et₂O or Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound.

((5-(Benzyloxy)-2-methylenepent-3-yn-1-yl)oxy)triethylsilane (**Bj**)



C₁₉H₂₈O₂Si MW: 316.50

Prepared following the **GP3** in 72 % yield (1.24 g) from 800 mg of ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-benzene and 2.12 g of triethyl((2-iodoallyl)oxy)silane (**Ej**).³⁰⁰

Colorless oil.

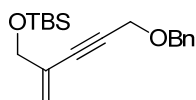
³⁰⁰ Nicolaou, K. C.; Brenzovich, W. E.; Bulger, P. G.; Francis, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2119.

TLC R_f = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.62 (q, 6 H, J = 7.9 Hz), 0.96 (t, 9 H, J = 7.9 Hz), 4.14 (dd, 2 H, J = 1.8 Hz, 1.8 Hz), 4.28 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 5.48 (dt, 1 H, J = 1.8 Hz, 1.8 Hz); 5.62 (dt, 1 H, J = 1.9 Hz, 1.9 Hz), 7.25–7.38 (m, 5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 4.5, 6.8, 57.8, 64.7, 71.7, 84.6, 86.0, 120.0, 127.9, 128.1, 128.5, 130.4, 137.5.

((5-(Benzyloxy)-2-methylenepent-3-yn-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)-dimethylsilane (**Bk**)



Prepared following the **GP3** in 76 % yield (1.32 g) from 800 mg of ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-benzene and 2.12 g of *tert*-butyl((2-iodoallyl)oxy)dimethylsilane (**Ek**).³⁰¹

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ MW: 316.50 Colorless oil.

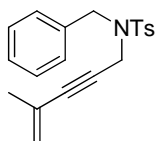
TLC R_f = 0.44 (Pentane/ Et_2O 5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2954, 2935, 2855, 1455, 1252, 1093, 834, 777, 736, 696.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 6 H), 0.92 (s, 9H), 4.16 (t, 2 H, J = 1.7 Hz), 4.30 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.49 (dt, 1 H, J = 1.7 Hz, 1.7 Hz), 5.62 (dt, 1 H, J = 1.7, 1.7 Hz), 7.28–7.36 (m, 5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ -5.3, 18.4, 25.9, 57.8, 65.0, 71.7, 84.6, 86.1, 119.9, 127.9, 128.1, 128.5, 130.4, 139.5.

N-Benzyl-*N*-tosyl-4-methylpent-4-en-2-yn-1-amine (**Bq**)



Prepared following the **GP3** in 76% yield (783 mg) from 913 mg of *N*-benzyl-*N*-tosylprop-2-yn-1-amine³⁰² and 410 μL of 2-bromopropene.

Yellowish solid: mp = 48 °C.

TLC R_f = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

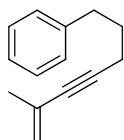
$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ MW: 339.45

IR (neat) ν_{max} 3010–2870, 1590, 1385, 1325, 1164, 1120, 1091, 895, 815, 769, 730, 699, 654, 571.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (dd, 3 H, J = 1.3 Hz, 1.3 Hz), 2.41 (s, 3 H), 4.03 (s, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.94–5.00 (m, 1 H), 5.09–5.14 (m, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.30 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.27–7.40 (m, 5 H), 7.78 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 23.5, 36.8, 50.4, 81.0, 87.6, 122.5, 126.3, 128.3, 128.5, 129.1, 129.2, 129.9, 135.5, 136.4, 143.9.

7-Phenyl-2-methylhept-1-en-3-yne (**Bs**)



Prepared following the **GP3** in 88 % yield (900 mg) from 800 mg of commercially available 5-phenyl-1-pentyne and 925 mg of 2-bromopropene.

Yellow oil.

TLC R_f = 0.60 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}$ MW: 184.27

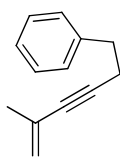
IR (neat) ν_{max} 2940, 1604, 1495, 1453, 890, 742, 697.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (s, 3 H), 1.81–1.91 (m, 2 H), 2.32 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.74 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 5.16 (s, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 7.17–7.25 (m, 3 H), 7.25–7.33 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 18.7, 23.9, 30.3, 34.8, 82.4, 88.9, 120.5, 125.9, 127.3, 128.4, 128.5, 141.7.

³⁰¹ Nicolaou, K. C.; Frederick, M. O.; Petrovic, G.; Cole, K. P.; Loizidou, E. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2609.

³⁰² Huang, W.; Shen, Q.; Wang, J.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1586.

(5-Methylhex-5-en-3-yn-1-yl)benzene (**Bt**).

Prepared following the **GP3** in 78 % yield (517 mg) from 500 mg of commercially available 4-phenyl-1-butyne and 581 mg of 2-bromopropene.

Yellow oil.

TLC R_f = 0.61 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

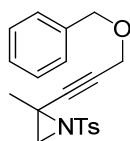
$C_{13}H_{14}$ MW: 170.25 **IR** (neat) ν_{max} 2940, 1572, 1453, 1277, 892, 748, 695, 499.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.86 (t, 3 H, J = 1.1 Hz), 2.58 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 2.86 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 5.14 (dq, 1 H, J = 1.7 Hz), 5.20 (s, 1 H), 7.18–7.33 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.2, 23.4, 34.8, 82.2, 88.1, 120.1, 125.9, 126.8, 127.9, 128.1, 140.3.

General Procedure 4 for the aziridination of enynes (GP4).³⁰³

To a solution of enyne **B** (2 mmol) in acetonitrile (10 mL) at 0 °C were added $[Cu(MeCN)_4]ClO_4$ (0.1 mmol) and 4 Å molecular sieves (500 mg). TsN=IPh (or NsN = IPh in the case of **1e**, 2.2 mmol) was added by portions under argon over 3 h, and the reaction was then monitored by TLC and stopped before complete conversion of the starting material (ca. 2 h for TsN = IPh, 5 h for NsN=IPh) to avoid degradation. The solution was filtered and concentrated *in vacuo*, and the crude residue was directly purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound. In some cases, starting material could also be recovered.

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-ynyl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1a**)

Prepared following the **GP4** in 56 % yield (455 mg) from 500 mg of **Ba**.

Pale yellow oil.

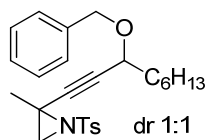
TLC R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

$C_{20}H_{21}NO_3S$ MW: 355.45 **IR** (neat) ν_{max} 3040–2860, 2240, 1598, 1450, 1325, 1159, 1087, 1068, 868, 694, 571.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.45 (s, 1 H), 2.92 (s, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 7.23–7.38 (m, 7 H), 7.86 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.6, 23.7, 38.0, 41.8, 57.2, 71.6, 80.8, 83.2, 127.8, 128.3, 128.4, 129.6, 131.3, 136.7, 137.4, 144.3.

HR-MS 378.109 ($C_{20}H_{21}NO_3S$ + Na calcd. 378.113).

2-(3-(Benzyloxy)non-1-ynyl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1b**)

Prepared following the **GP4** in 48 % yield (311 mg, dr 1:1) from 400 mg of **Bb**.

Pale-yellow oil.

TLC R_f = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

$C_{26}H_{33}NO_3S$ MW: 439.61 **IR** (neat) ν_{max} 2959, 2927, 2855, 1465, 1328, 1160, 1088, 814, 732, 693, 549.

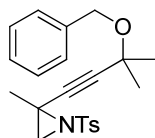
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (t, 3 H, J = 6.4 Hz), 1.20–1.32 (m, 6 H), 1.39–1.48 (m, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.66–1.80 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.44 (s, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 4.10 (t, 1 H, J = 6.6 Hz), 4.53 (d, 1 H, J_{AB} = 11.6 Hz), 4.79 (dd, 1 H, J_{AB} = 11.6 Hz, 6.4 Hz), 7.31 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.22–7.44 (m, 5 H), 7.87 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

³⁰³ Procédure modifiée depuis : Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6897.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 21.6, 22.6, 24.0, 25.2, 29.0, 31.7, 35.5, 38.1, 41.8, 68.6, 70.6, 82.4, 84.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.4, 129.6, 136.8, 138.1, 144.3;

HR-MS 462.204 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 462.207).

2-(3-(Benzyloxy)-3-methylbut-1-ynyl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1c**)



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 383.50

Prepared following the **GP4** in 44 % yield (552 mg) from 647 mg of **Bc**.

Pale yellow oil.

TLC R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

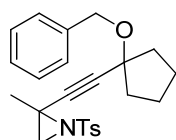
IR (neat) ν_{max} 2983, 2930, 2861, 1724, 1453, 1328, 1158, 1087, 1059, 814, 664, 550.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 6 H), 1.61 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.43 (s, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 7.21–7.42 (m, 7 H), 7.86 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 24.0, 28.7, 38.1, 41.9, 66.7, 70.6, 81.2, 87.0, 127.3, 127.8, 127.9, 128.3, 129.6, 137.0, 139.2, 144.3.

HR-MS 390.173 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S} + \text{Li}$ calcd. 390.171).

2-((1-(Benzyloxy)cyclopentyl)ethynyl)-2-methyl-1-tosylaziridine(**1d**)



$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 409.54

Prepared following the **GP4** in 45% yield (311 mg) from 400 mg of **Bd**.

Pale yellow oil.

R_f = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

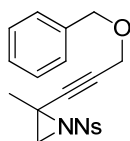
IR (neat) ν_{max} 2976, 2947, 2848, 1595, 1446, 1381, 1324, 1085, 1061, 1022, 923, 902, 817, 732, 693.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (s, 3 H), 1.66–1.83 (m, 4 H), 1.88–2.16 (m, 4 H), 2.42 (s, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.93 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 7.21–7.39 (m, 5 H), 7.31 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.86 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 23.4, 24.1, 38.2, 39.4, 41.9, 67.2, 80.6, 81.6, 86.6, 126.2, 127.3, 127.7, 127.8, 129.6, 136.9, 139.1, 144.2.

HR-MS 432.163 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$, calcd. 432.160).

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-ynyl)-2-methyl-1-(4-nitrophenylsulfonyl)-aziridine (**1e**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ MW: 386.42

Prepared following the **GP4** in 36 % yield (260 mg) from 366 mg of **Ba**.

Pale yellow oil.

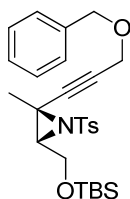
TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2925, 2851, 1530, 1346, 1165, 1087, 1010, 854, 791, 740, 686.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (s, 3 H), 2.53 (s, 1 H), 3.00 (s, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 7.25–7.38 (m, 5 H), 8.17 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 8.35 (d, 2 H, J = 8.6 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.8, 30.9, 42.6, 57.1, 71.7, 81.6, 82.4, 124.2, 128.0, 128.3, 128.5, 129.2, 137.2, 145.1, 150.5.

HR-MS 409.080 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$ calcd. 409.083).

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-ynyl)-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1f**)

Prepared following the **GP4** in 17 % yield (250 mg) from 700 mg of **Bf**.

Colorless oil.

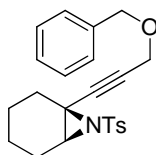
TLC R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2952, 2928, 2883, 2856, 1680, 1455, 1357, 1328, 1303, 1253, 1224, 1159, 1087, 1026, 1006, 966, 897, 833, 777.

$C_{27}H_{37}NO_4Si$ MW: 499.74 **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.04 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 1.99 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.17 (dd, 1 H, J = 6.3 Hz, 5.3 Hz), 3.59 (dd, 1 H, J = 11.2 Hz, 6.5 Hz), 3.81 (dd, 1 H, J = 11.2 Hz, 5.3 Hz), 4.17 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 7.30–7.37 (m, 7 H), 7.86 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ -5.61, 18.1, 20.3, 21.5, 43.8, 52.4, 57.2, 62.3, 71.6, 79.4, 83.5, 127.5, 127.9, 128.0, 128.4, 129.4, 137.1, 137.5, 144.0.

HR-MS 522.210 ($C_{27}H_{37}NO_4Si$ + Na calcd. 522.209).

1-(3-(Benzyloxy)prop-1-ynyl)-7-tosyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (**1g**)

Prepared following the **GP4** in 57 % yield (498 mg) from 500 mg of **Bg**.

Pale yellow oil.

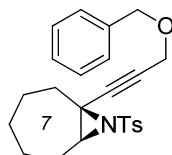
TLC R_f = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2937, 2855, 1325, 1154, 1089, 958, 916, 810, 696, 672, 527.

$C_{23}H_{25}NO_3S$ MW: 395.51 **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10–1.41 (m, 4 H), 1.59–1.70 (m, 1 H), 1.84–1.97 (m, 2 H), 2.10–2.22 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.36 (dd, 1 H, J = 5.2 Hz, 1.1 Hz), 4.22 (s, 2 H); 4.64 (s, 2 H), 7.23–7.41 (m, 7 H), 7.65 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19.1, 19.2, 21.6, 22.6, 31.3, 40.4, 46.8, 57.3, 71.5, 81.7, 83.4, 127.7, 127.8, 128.0, 128.4, 129.5, 137.2, 137.5, 143.9.

HR-MS 418.141 ($C_{23}H_{25}NO_3S$ + Na calcd. 418.145).

1-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.1.0]-octane (**1h**)

Prepared following the **GP4** in 30 % yield (140 mg) from 280 mg of **Bh**.

Yellow oil.

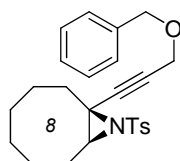
TLC R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2925, 2851, 1585, 1471, 1326, 1158, 1088, 725, 699.

$C_{24}H_{27}NO_3S$ MW: 409.54 **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33–1.49 (m, 4 H), 1.50–1.69 (m, 3 H), 1.89–2.00 (m, 2 H), 2.09–2.17 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.33 (dd, 1 H, J = 7.4 Hz, 3.7 Hz), 4.23 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 7.29 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.31–7.42 (m, 5 H), 7.85 (d, 2 H, J = 7.9 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 25.0, 25.1, 28.4, 31.2, 36.2, 45.7, 51.4, 57.3, 71.4, 81.3, 87.0, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 129.5, 137.2, 137.6, 143.9.

HR-MS 432.161 ($C_{24}H_{27}NO_3S$ + Na calcd. 432.160).

1-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)-9-tosyl-9-azabicyclo[6.1.0]-nonane (**1i**)

Prepared following the **GP4** in 37 % yield (248 mg) from 400 mg of **Bi**.

Yellow oil.

TLC R_f = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2925, 2841, 1471, 1324, 1155, 1089, 934, 714, 699, 565.

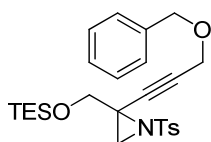
$C_{25}H_{29}NO_3S$ MW: 423.57

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20–1.78 (m, 10 H), 2.03 (ddt, 1 H, J_{AB} = 13.9 Hz, 3.5 Hz, 3.4 Hz), 2.17 (dt, 1 H, J_{AB} = 13.8 Hz, 3.3 Hz), 2.42 (s, 3 H), 3.13 (dd, 1 H, J_{AB} = 11.3 Hz, 3.7 Hz), 4.25 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 7.28 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.26–7.44 (m, 5 H), 7.85 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 25.7, 26.0, 26.1, 26.1, 26.2, 32.3, 44.8, 51.6, 57.5, 71.6, 82.5, 82.7, 127.9, 128.0, 128.6, 128.6, 129.7, 137.1, 137.2, 144.2

HR-MS 446.172 (C₂₅H₂₉NO₃S + Na calcd. 446.176).

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)-1-tosyl-2-(((triethylsilyl)oxy)methyl)aziridine (**1j**)



C₂₆H₃₅NO₄SSi MW: 485.71

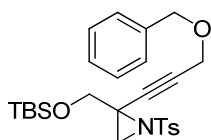
Prepared following the **GP4** in 17 % yield (124 mg) from 460 mg of **Bj**.
Yellow oil.

TLC R_f = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.55 (q, 6 H, J = 7.9 Hz), 0.89 (t, 9 H, J = 7.9 Hz), 2.43 (s, 3 H), 2.61 (s, 1 H), 2.96 (s, 1 H), 3.78 (d, 1 H, J_{AB} = 11.4 Hz), 3.84 (d, 1 H, J_{AB} = 11.4 Hz), 4.23 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 7.30 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.30–7.42 (m, 5 H), 7.86 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 4.4, 6.7, 21.7, 37.5, 41.6, 57.2, 64.9, 71.4, 80.1, 83.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 129.5, 136.4, 137.5, 144.3.

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)-2-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-methyl)-1-tosylaziridine (**1k**)



C₂₆H₃₅NO₄SSi MW: 485.71

Prepared following the **GP4** in 34 % yield (315 mg) from 600 mg of **Bk**.
Pale yellow oil.

TLC R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

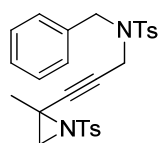
IR (neat) ν_{max} 2927, 2855, 1329, 1252, 1161, 1087, 835, 779, 732, 696, 548.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.05 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 2.38 (s, 3 H), 2.54 (s, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.21–7.39 (m, 5 H), 7.81 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5.4, -5.3, 18.3, 21.6, 25.7, 37.2, 41.5, 57.2, 65.1, 71.4, 80.0, 83.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 129.5, 136.4, 137.4, 144.3.

HR-MS 508.195 (C₂₆H₃₅NO₄SSi + Na calcd. 508.195).

2-(*N*-Benzyl-*N*-tosyl-3-aminoprop-1-ynyl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1q**)



C₂₇H₂₈N₂O₄S₂ MW: 508.65

Prepared following the **GP4** in 52 % yield (390 mg) from 500 mg of **Bq**.
White solid: mp = 103–104 °C.

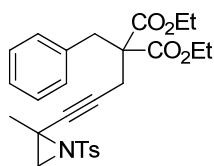
TLC R_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3080–2925, 1605, 1457, 1325, 1156, 1094, 899, 815, 766, 693, 665, 535.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 3 H), 2.24 (s, 1 H), 2.42 (s + s, 3 H + 3 H), 2.50 (s, 1 H), 3.91 (d, 1 H, J_{AB} = 18.7 Hz), 4.03 (d, 1 H, J_{AB} = 18.7 Hz), 4.37 (d, 1 H, J_{AB} = 13.7 Hz), 4.46 (d, 1 H, J_{AB} = 13.7 Hz), 7.25–7.37 (m, 7 H), 7.39–7.45 (m, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.79 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.81 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 21.6, 23.4, 35.8, 37.4, 41.6, 49.9, 77.7, 82.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.6, 129.0, 129.5, 129.5, 135.1, 136.3, 136.7, 143.3, 144.4.

HR-MS 531.137 (C₂₇H₂₈N₂O₄S₂ + Na calcd. 531.139).

Diethyl 2-benzyl-2-(3-(2-methyl-1-tosylaziridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)malonate (**1r**)

$C_{27}H_{31}NO_6S$ MW: 497.60

Prepared following the **GP4** in 52 % yield (212 mg) from 270 mg of **Br**.
Colorless oil.

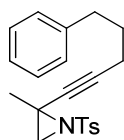
TLC R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2976, 1731, 1473, 1176, 1338, 1277, 1176, 1040, 665, 585.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.61–1.68 (m, 3 H), 2.43 (s, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.72 (s, 2 H), 2.88 (s, 1 H), 3.40 (s, 2 H), 4.21 (q, 4 H, J = 7.0 Hz), 7.16–7.25 (m, 5 H), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.86 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 21.6, 22.5, 24.1, 37.4, 38.3, 41.9, 58.3, 61.7, 80.6, 80.8, 127.1, 127.8, 128.4, 129.6, 130.0, 135.7, 137.0, 144.2, 169.7.

HR-MS 520.175 ($C_{27}H_{31}NO_6S$ + Na calcd. 520.176).

2-Methyl-2-(5-phenylpent-1-ynyl)-1-tosylaziridine (**1s**)

$C_{21}H_{23}NO_2S$ MW: 353.48

Prepared following the **GP4** in 44 % yield (337 mg) from 400 mg of **Bs**.
Pale yellow oil.

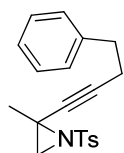
TLC R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2928, 1598, 1325, 1559, 1089, 909, 814, 730, 730.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (s, 3 H), 1.78–1.89 (m, 2 H), 2.22 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.43 (s, 3 H), 2.44 (s, 1 H), 2.74 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.87 (s, 1 H), 7.22 (m, 5 H), 7.31 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.86 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 18.3, 21.6, 24.2, 30.0, 34.7, 35.0, 42.0, 77.3, 85.3, 125.9, 127.8, 128.4, 128.6, 129.5, 137.0, 141.6, 144.1.

HR-MS 376.132 ($C_{21}H_{23}NO_2S$ + Na calcd. 376.134).

2-Methyl-2-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)-1-tosylaziridine (**1t**)

$C_{20}H_{21}NO_2S$ MW: 339.45

Prepared following the **GP4** in 59% yield (537 mg) from 455 mg of **Bt**.
Pale-yellow oil.

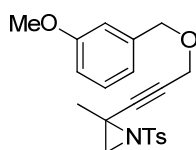
TLC R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2930, 1587, 1324, 1157, 1088, 813, 749, 699, 662, 548.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (s, 3 H), 2.43 (s, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.50 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 2.81 (s, 1 H), 2.84 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.20–7.24 (m, 2 H), 7.26–7.33 (m, 3 H), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.85 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.1, 21.6, 23.9, 34.7, 38.9, 41.9, 77.7, 84.8, 126.3, 127.8, 128.4, 128.5, 129.5, 136.9, 140.5, 144.1.

HR-MS 362.119 ($C_{20}H_{21}NO_2S$ + Na calcd. 362.119).

2-(3-((3-Methoxybenzyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1u**)

$C_{21}H_{23}NO_4S$ MW: 385.48

Prepared following the **GP4** in 34 % yield (150 mg) from 250 mg of **Bu**.
Pale-yellow oil.

TLC R_f = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

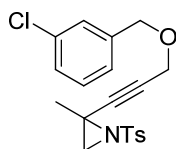
IR (neat) ν_{max} 2935, 2836, 1596, 1489, 1454, 1324, 1264, 1158, 1086, 868, 785, 692, 549.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.46 (s, 1 H), 2.81 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.20 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 6.82–6.86 (m, 1 H), 6.92–6.99 (m, 2 H), 7.26 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 23.7, 38.1, 41.8, 55.3, 57.2, 71.5, 80.8, 83.2, 113.4, 113.8, 120.5, 127.8, 129.5, 129.6, 136.7, 137.0, 144.3, 159.8.

HR-MS 408.124 (C₂₁H₂₃NO₄S + Na calcd. 408.124).

2-(3-((3-Chlorobenzyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1v**)



Prepared following the **GP4** in 50 % yield (350 mg) from 400 mg of **Bv**.

Pale-yellow oil.

TLC $R_f = 0.27$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2851, 1597, 1325, 1159, 1085, 869, 783, 892, 549.

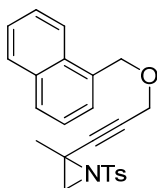
C₂₀H₂₀ClNO₃S MW: 389.90

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.44 (s, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 7.24–7.28 (m, 3 H), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (s, 1 H), 7.83 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 23.7, 37.9, 41.8, 57.5, 70.7, 80.5, 83.5, 126.2, 127.8, 127.9, 128.2, 129.6, 129.7, 134.3, 136.7, 139.6, 144.3.

HR-MS 412.073 (C₂₀H₂₀ClNO₃S + Na calcd. 412.074).

2-Methyl-2-(3-(naphthalen-1-ylmethoxy)prop-1-yn-1-yl)-1-tosylaziridine (**1w**)



Prepared following the **GP4** in 32 % yield (284 mg) from 520 mg of **Bw**.

Colorless oil.

TLC $R_f = 0.24$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 1564, 1472, 1323, 1156, 1054, 1017, 866, 821, 782, 690, 640, 546.

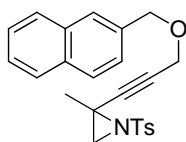
C₂₄H₂₃NO₃S MW: 405.51

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.47 (s, 1 H), 2.94 (s, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.40–7.60 (m, 4 H), 7.81–7.89 (m, 2 H), 7.87 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 8.15–8.21 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 23.7, 38.1, 41.8, 57.3, 70.0, 81.0, 83.4, 124.3, 125.2, 125.8, 126.3, 127.4, 127.9, 128.5, 128.9, 129.6, 132.0, 132.9, 133.8, 136.7, 144.3.

HR-MS 428.130 (C₂₄H₂₃NO₃S + Na calcd. 428.129).

2-Methyl-2-(3-(naphthalen-2-ylmethoxy)prop-1-ynyl)-1-tosylaziridine (**1t**)



Prepared following the **GP4** in 51 % yield (444 mg) from 500 mg of **Bx**.

Pale yellow oil.

TLC $R_f = 0.32$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

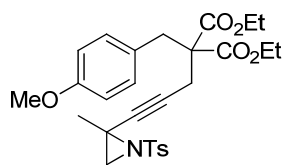
IR (neat) ν_{\max} 3075, 2993, 2941, 2853, 2232, 1585, 1325, 1160, 1086, 909, 868, 813, 728, 691.

C₂₄H₂₃NO₃S MW: 405.51

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.46 (s, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.41–7.53 (m, 3 H), 7.80–7.94 (m, 6 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 23.7, 38.1, 41.8, 57.2, 71.6, 80.7, 83.3, 126.0, 126.1, 126.2, 127.3, 127.6, 127.8, 128.0, 128.2, 129.6, 133.1, 133.3, 134.9, 136.7, 144.4.

HR-MS 428.124 (C₂₄H₂₇NO₃S + Na, calcd. 428.129).

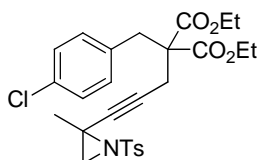
Diethyl 2-(4-methoxybenzyl)-2-(3-(2-methyl-1-tosylaziridin-2-yl)-prop-2-yn-1-yl)malonate (**1y**)

$C_{28}H_{33}NO_7S$ MW: 527.63

Prepared following the **GP4** in 53 % yield (308 mg) from 397 mg of **By**.
Colorless oil.
TLC $R_f = 0.35$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{max} 2979, 1731, 1584, 1506, 1335, 1249, 1160, 1032, 814, 633.
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, 6 H, $J = 7.1$ Hz), 1.59–1.66 (m, 3 H), 2.42 (s, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.71 (s, 2 H), 2.88 (s, 1 H), 3.34 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.11–4.29 (m, 4H), 6.79 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 21.6, 22.4, 24.1, 36.5, 38.3, 41.9, 55.2, 58.3, 61.7, 80.5, 80.9, 113.8, 127.6, 127.7, 129.6, 131.0, 136.9, 144.2, 158.6, 169.7.

HR-MS 550.186 ($C_{28}H_{33}NO_7S + Na$ calcd. 550.187).

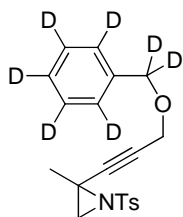
Diethyl 2-(4-chlorobenzyl)-2-(3-(2-methyl-1-tosylaziridin-2-yl)-prop-2-yn-1-yl)malonate (**1z**)

$C_{27}H_{30}ClNO_6S$ MW: 532.05

Prepared following the **GP4** in 70 % yield (554 mg) from 542 mg of **Bz**.
Colorless oil.
TLC $R_f = 0.39$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{max} 2979, 1732, 1579, 1480, 1327, 1160, 1091, 1015, 815, 670.
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, 6 H, $J = 7.1$ Hz), 1.62 (s, 3 H), 2.40 (s, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.71 (s, 2 H), 2.90 (s, 1 H), 3.39 (s, 2 H), 4.11–4.29 (m, 4 H), 7.16 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 21.6, 22.5, 24.3, 36.7, 38.1, 42.0, 58.2, 61.8, 77.5, 80.7, 127.7, 128.5, 129.6, 131.5, 133.0, 134.2, 136.9, 144.2, 169.4.

HR-MS 554.139 ($C_{27}H_{30}ClNO_6S + Na$ calcd. 554.137).

 d_7 -2-(3-(Benzyloxy)prop-1-ynyl)-2-methyl-1-tosylaziridine (**1a-d₇**)

$C_{20}H_{14}D_7NO_3S$ MW: 362.49

Prepared following the general procedure 6 in 56 % yield (1.12 g) from 660 mg of **Ba-d₅**.
Pale yellow oil.
TLC $R_f = 0.23$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{max} 3273, 2925, 1597, 1324, 1157, 1089, 814, 662, 545.
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.46 (s, 1 H), 2.92 (s, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.87 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

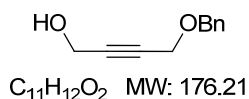
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.1, 24.1, 38.5, 42.2, 57.6, 71.2 (m), 81.3, 83.6, 128.0 (m), 128.3, 128.3 (m), 128.7 (m), 130.0, 137.1, 137.5, 144.8.

HR-MS 385.156 ($C_{20}H_{14}D_7NO_3S + Na$ calcd. 385.157).

Synthesis of alkynyl-aziridines from dimethylsulfonium bromide **F**

The compound **F** was prepared in three steps from ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (**D1**):

4-(Benzyloxy)but-2-yn-1-ol



$C_{11}H_{12}O_2$ MW: 176.21

To a solution of ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (**D1**, 2.63 g, 18 mmol) in THF (25 mL) was added *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 13.5 mL, 21.6 mmol) at -78

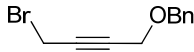
°C under argon. The solution was stirred at -78 °C for 10 min, then *p*-formaldehyde (95%, 681 mg, 21.6 mmol) was added solid. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred for 2 h before adding satd NH₄Cl (10 mL). THF was removed in vacuo and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The organic layer was then washed with water (2 x 10 mL) and brine (10 mL) then dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the crude product was purified on a short silica column (Cyclohexane/EtOAc 30 %) to afford the title compound in 82 % yield (2.60 g) as a colorless oil.

TLC *R_f* = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (t, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 4.22 (t, 2 H, *J* = 1.8 Hz), 4.32 (dt, 2 H, *J* = 6.0 Hz, 1.8 Hz), 4.60 (s, 2 H), 7.33 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 51.2, 57.4, 71.8, 81.8, 84.8, 127.9, 128.1, 128.5, 137.3.

1-(Benzyloxy)-4-bromo-but-2-yne

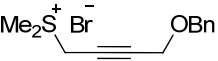

C₁₁H₁₁BrO MW: 239.11 To a solution of 4-(Benzyloxy)but-2-yn-1-ol (1.40 g, 7.95 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) were added triphenylphosphine (2.50 g, 9.53 mmol) and carbon tetrabromide (3.16 g, 9.53 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C, followed by 2 h at room temperature. CH₂Cl₂ was then removed in vacuo, and the crude mixture was directly purified by flash chromatography (Pentane/Et₂O 95:5) to afford the title compound in 88 % yield (1.66 g) as a colorless oil.

TLC *R_f* = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.97 (d, 2 H, *J* = 2.0 Hz), 4.23 (t, 2 H, *J* = 2.0 Hz), 4.60 (s, 2 H), 7.33 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 57.4, 71.8, 81.5, 83.1, 128.0, 128.2, 128.5, 137.2.

(4-(Benzyloxy)but-2-ynyl)dimethylsulfonium bromide (F)

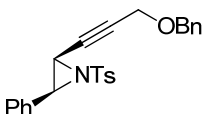

C₁₃H₁₇BrOS MW: 301.24 To a solution of 1-(benzyloxy)-4-bromo-but-2-yne (1.60 g, 6.72 mmol) in acetonitrile (3 mL) was added dimethyl sulfide (500 μL, 6.72 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 20 h, then concentrated *in vacuo*. The resulting solid was washed three times with Et₂O and dried *in vacuo* to afford the title compound in 88% yield (1.77 g) as a white powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.23 (s, 6 H), 4.27 (t, 2 H, *J* = 1.8 Hz), 4.57 (s, 2 H), 5.11 (t, 2 H, *J* = 1.8 Hz), 7.34 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 33.2, 57.2, 72.0, 72.3, 87.7, 128.0, 128.2, 128.6, 136.8.

N-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide³⁰⁴ and *N*-(2,2-dimethylpropylidene)-4-methylbenzenesulfonamide³⁰⁵ were prepared according to the procedure described by Jennings *et al.*³⁰⁶ but using 1 equivalent of titanium tetrachloride.

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-ynyl)-3-phenyl-1-tosylaziridine (1n)


C₂₅H₂₃NO₃S MW: 417.52 To a solution of *N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide³⁰⁴ (250 mg, 0.97 mmol) and **F** (347 mg, 1.16 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Cs₂CO₃ (211 mg, 1.16 mmol) and the mixture was stirred under argon at room temperature for 4 h. The solution was then filtered to remove inorganic salts and concentrated *in vacuo*. The oily residue was then purified

³⁰⁴ Solladié-Cavallo, A.; Roje, M.; Welter, R.; Šunjić V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1409.

³⁰⁵ Fan, R.; Pu, D.; Wen, F.; Ye, Y.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623.

³⁰⁶ Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725.

by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 %) to afford the title compound in 79 % yield (317 mg).

Yellow oil.

TLC R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

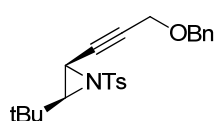
IR (neat) ν_{\max} 3029, 2866, 1596, 1496, 1454, 1329, 1159, 1089, 1018, 878, 784.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3 H), 3.70 (dt, 1 H, J = 6.9 Hz, 1.6 Hz), 3.99 (t, 2 H, J = 1.6 Hz), 4.04 (d, 1 H, J = 6.8 Hz), 4.20 (s, 2 H), 7.32 (m, 10 H), 7.91 (d, 2 H, J_{AB} = 8.3 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 35.7, 46.1, 56.9, 71.0, 78.9, 81.4, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 129.9, 132.0, 134.5, 137.1, 145.1.

HR-MS 440.130 ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 440.129).

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)-3-(tert-butyl)-1-tosylaziridine (**1o**)



Prepared in 72 % yield following the procedure above from 230 mg (0.97 mmol) of *N*-(2,2-dimethylpropylidene)-4-methylbenzenesulfonamide.

Yellow oil.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 397.53 TLC R_f = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 9 H), 2.43 (s, 3 H), 2.61 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 3.33 (dt, 1 H, J = 7.3 Hz, 1.8 Hz), 4.15 (d, 2 H, J = 1.8 Hz), 4.52 (s, 2 H), 7.30 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.86 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

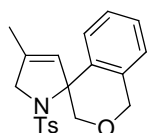
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 26.1, 33.6, 33.8, 46.2, 57.2, 71.0, 78.6, 81.1, 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 128.6, 129.3, 134.5, 145.1.

Gold(I)-catalyzed synthesis of azaspiro[4.5]decane derivatives 2

General Procedure 5 for the gold-catalyzed conversion of alkynylaziridines to 1-azaspiro[4,5]decane derivatives (GP5):

To a stirred solution of alkynylaziridine **1** (0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C was added $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (0.005 mmol). The solution was then warmed to room temperature. Monitored by TLC, the reaction was stirred until complete conversion of both the starting material **1** and allene **3** intermediate (see characterization for R_f). After concentration of the reaction mixture, the crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound **2**.

4'-Methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] (**2a**)



$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 355.45

Prepared following the **GP5** in 70 % yield (35 mg) from 50 mg of **1a**.

Colorless oil.

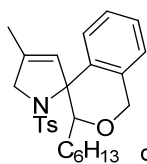
TLC R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2924, 2849, 1448, 1337, 1157, 1092, 814, 760, 710, 698, 577, 543.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (dd, 3 H, J = 1.4 Hz), 2.40 (s, 3 H), 3.91 (d, 1 H, J_{AB} = 10.8 Hz), 4.14 (d, 1 H, J_{AB} = 13.1 Hz), 4.25 (d, 1 H, J_{AB} = 13.0 Hz), 4.61 (d, 1 H, J_{AB} = 10.8 Hz), 4.72 (d, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz), 4.91 (d, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz), 5.54–5.59 (m, 1 H), 6.90–7.09 (m, 3 H), 7.15 (dd, 1 H, J = 7.2 Hz, 1.5 Hz), 7.19 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.49 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.5, 58.8, 68.7, 72.9, 73.4, 123.9, 126.8, 127.1, 127.4, 127.6, 129.2, 129.7, 131.4, 134.6, 136.6, 137.3, 143.0.

HR-MS 362.144 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} + \text{Li}$ calcd. 362.140).

3-Hexyl-4'-methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] (**2b**)

$C_{26}H_{33}NO_3S$ MW: 439.61

Prepared following the **GP5** in 77 % yield (77 mg, dr 1:1) from 100 mg of **1b** (dr 1:1).

Yellow oil (mixture of diastereoisomers)

IR (neat) ν_{max} 2959, 2848, 1447, 1335, 1156, 1094, 763, 720, 669, 579, 545.

HR-MS 462.204 ($C_{26}H_{33}NO_3S$ + Na calcd. 462.208).

Diastereoisomer 1: Colorless oil; TLC R_f = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

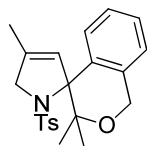
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, 3 H, J = 6.9 Hz), 1.10–1.38 (m, 8 H), 1.56 (s, 2 H), 1.76 (d, 3 H, J = 1.3 Hz), 2.41 (s, 3 H), 4.11 (d, 1 H, J_{AB} = 13.0 Hz), 4.30 (d, 1 H, J_{AB} = 13.0 Hz), 4.39 (dd, 1 H, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz), 4.77 (d, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz), 4.94 (d, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz), 5.39 (q, 1 H, J = 1.5 Hz), 6.99–7.03 (m, 3 H), 7.12–7.20 (m, 1 H), 7.22 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.52 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.1, 21.5, 22.7, 26.4, 29.6, 30.5, 31.2, 59.2, 69.2, 80.5, 123.6, 126.7, 126.9, 127.2, 127.6, 127.7, 129.3, 131.2, 134.5, 137.6, 138.4, 143.0.

Diastereoisomer 2: Colorless oil; TLC R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.10–1.37 (m, 8 H), 1.56 (s, 2 H), 1.84 (d, 3 H, J = 1.3 Hz), 2.35 (s, 3 H), 3.43 (dd, 1 H, J = 9.5 Hz, 2.2 Hz), 4.13 (d, 1 H, J_{AB} = 13.4 Hz), 4.28 (d, 1 H, J_{AB} = 13.4 Hz), 4.73 (d, 1 H, J_{AB} = 15.4 Hz), 5.00–5.07 (m, 1 H), 5.05 (d, 1 H, J_{AB} = 15.4 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 7.3 Hz), 6.95 (t, 1 H, J = 7.1 Hz), 7.14–7.23 (m, 1 H), 7.21 (t, 2 H, J = 6.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.1, 21.4, 22.7, 26.4, 29.2, 29.4, 31.9, 60.2, 68.1, 74.5, 81.5, 123.7, 126.2, 127.1, 127.6, 128.7, 128.9, 134.2, 135.6, 135.9, 137.8, 142.2.

3,3,4'-Trimethyl-1'-tosyl-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] (**2c**)

$C_{22}H_{25}NO_3S$ MW: 383.50

Prepared following the **GP5** in 70 % yield (35 mg) from 50 mg of **1c** using $Cy_2JohnPhosAu(NCMe)SbF_6$ (5 mol %) as catalyst.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 2983, 2921, 2844, 1447, 1343, 1156, 1093, 1039, 907, 814, 726, 686, 532, 543.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 4.07 (d, 1 H, J_{AB} = 13.8 Hz), 4.21 (d, 1 H, J_{AB} = 13.8 Hz), 4.86 (d, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz), 5.04 (d, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz), 5.14 (q, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.92–6.97 (m, 1 H), 6.98–7.06 (m, 2 H), 7.06 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.16 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.21–7.29 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 21.4, 21.7, 24.0, 30.2, 30.9, 59.8, 62.9, 123.2, 126.0, 126.2, 127.6, 127.7, 128.7, 129.1, 132.5, 136.3, 136.4, 137.7, 142.2.

HR-MS 406.143 ($C_{22}H_{25}NO_3S$ + Na calcd. 406.145).

4'-Methyl-1'-(4-nitrophenylsulfonyl)-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] (**2e**)

$C_{19}H_{18}N_2O_5S$ MW: 386.42

Prepared following the **GP5** in 60 % yield (30 mg) from 50 mg of **1e**.

Pale yellow solid: mp = 164–165 °C.

TLC R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

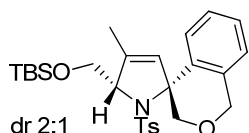
IR (neat) ν_{max} 3103, 2918, 2851, 1529, 1347, 1158, 1090, 948, 852, 738, 688, 608, 554, 459.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.76–1.84 (m, 3 H), 3.91 (d, 1 H, J_{AB} = 11.3 Hz), 4.29 (s, 2 H), 4.51 (d, 1 H, J_{AB} = 11.3 Hz), 4.71 (d, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz), 4.92 (d, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz), 5.45–5.53 (m, 1 H), 6.74 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 6.92 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.02 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.18 (dt, 1 H, J = 1.0 Hz, 7.4 Hz), 7.69 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 8.18 (d, 2 H, J = 8.8 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 59.2, 68.6, 72.8, 73.4, 123.8, 124.2, 126.6, 126.8, 127.7, 129.0, 132.1, 135.1, 135.3, 145.6, 149.7.

HR-MS 409.080 (C₁₉H₁₈N₂O₅S+Na calcd. 409.083).

5''-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-4'-methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] (**2f**)



dr 2:1
C₂₇H₃₇NO₄SSi MW: 499.74

Prepared following the **GP5** in 74 % yield (74 mg, dr 2:1) from 100 mg of **1f**.

Colorless oil (2:1 mixture of diastereoisomers).

IR (neat) ν_{\max} 2959, 2929, 2851, 1686, 1592, 1328, 1303, 1253, 1224, 1159, 1087, 1026, 1006, 966.

HR-MS 522.210 (C₂₇H₃₇NO₄SSi + Na calcd. 522.210).

Major diastereoisomer (2'*S**,5'*S**): Colorless oil; TLC R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 1.75 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.83 (dd, 1 H, J_{AB} = 10.7 Hz, 1.9 Hz), 4.00 (dd, 1 H, J_{AB} = 11.0 Hz, 2.0 Hz), 4.01 (d, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz), 4.49–4.57 (m, 1 H), 4.52 (d, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz), 4.69 (d, 1 H, J_{AB} = 14.5 Hz), 4.91 (d, 1 H, J_{AB} = 10.5 Hz), 5.43–5.52 (m, 1 H), 6.75 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.90 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.11 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.14 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

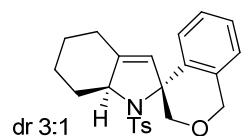
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5.71, -5.38, 13.7, 18.3, 21.4, 25.9, 62.2, 68.6, 71.5, 71.9, 74.6, 124.0, 126.3, 127.0, 127.6, 128.5, 128.9, 129.5, 133.8, 135.1, 135.9, 138.7, 142.6.

Minor diastereoisomer (2'*S**,5'*R**): Colorless oil; TLC R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 1.73 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.73 (d, 1 H, J = 10.5 Hz), 4.00 (dd, 1 H, J = 11.1 Hz, 2.0 Hz), 4.35 (dd, 1 H, J = 11.0 Hz, 3.3 Hz), 4.44 (m, 1 H), 4.70 (d, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz), 4.76 (d, 1 H, J = 10.7 Hz), 4.83 (d, 1 H, J_{AB} = 14.5 Hz), 5.60 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1 H, J = 7.2 Hz, 0.7 Hz), 7.06–7.14 (m, 4 H), 7.56 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.86 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 1.2 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5.52, -5.35, 13.8, 18.4, 21.5, 25.9, 62.6, 68.7, 70.9, 72.0, 73.2, 123.3, 126.7, 127.0, 127.8, 128.6, 129.1, 130.0, 133.2, 133.8, 137.5, 138.1, 142.9.

1-Tosyl-1,4,5,6,7,7a-hexahydrospiro[indole-2,4'-isochroman] (**2g**)



dr 3:1
C₂₃H₂₅NO₃S MW: 395.51

Prepared following the **GP5** in 68 % yield (34 mg, dr 3:1) from 50 mg of **1g**.
Colorless crystals (3:1 mixture of diastereoisomers).

IR (neat) ν_{\max} 2855, 2840, 1337, 1096, 1029, 949, 757, 666, 578, 544.

HR-MS 418.145 (C₂₃H₂₅NO₃S + Na calcd. 418.145).

Major diastereoisomer (2*S**,7*aR**): mp = 90 °C. TLC R_f = 0.38 (Cyclohexane/ EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 1.19–1.38 (m, 3 H), 1.79–1.82 (m, 2 H), 1.96–2.07 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.39–2.46 (m, 1 H), 2.53–2.57 (m, 1 H), 3.99 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 1.0 Hz), 4.31–4.37 (m, 1 H), 4.64 (d, 1 H, J = 10.8 Hz), 4.70 (d, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz), 4.92 (d, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz), 5.36–5.42 (m, 1 H), 6.71 (dd, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 6.91 (dt, 1 H, J = 1.0 Hz, 7.4 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.11–7.14 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

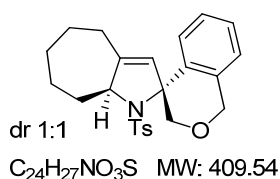
¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 21.5, 23.9, 26.6, 28.3, 37.6, 67.3, 68.8, 72.7, 75.4, 124.0, 124.9, 126.5, 127.0, 127.6, 128.2, 129.0, 135.3, 135.7, 138.4, 138.5, 142.8.

Minor diastereoisomer (2S,7aS*)*: TLC R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 0.71–1.96 (m, 7 H), 1.83 (s, 3 H), 2.78–2.87 (m, 1 H), 3.90 (d, 1 H, J = 10.4 Hz), 4.16 (dd, 1 H, J = 11.0, 4.7 Hz), 4.56 (d, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz), 4.76 (d, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz), 5.03 (d, 1 H, J = 10.4 Hz), 5.31–5.37 (m, 1 H), 6.59–6.68 (m, 3 H), 6.77 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.92 (dt, 1 H, J = 3.8 Hz, 1.5 Hz), 7.02 (t, 1 H, J = 7.1 Hz), 7.66 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 21.3, 24.1, 26.6, 27.4, 38.6, 67.0, 69.2, 73.7, 76.0, 124.2, 126.3, 127.2, 127.3, 128.3, 128.5, 129.5, 135.1, 138.0, 138.5, 140.0, 142.6.

1-Tosyl-4,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-spiro[cyclohepta[b]pyrrole-2,4'-isochroman] (**2h**)



Prepared following the **GP5** in 66 % yield (33 mg) from 50 mg of **1h**.

Pale yellow oil (1:1 mixture of diastereoisomers).

TLC R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

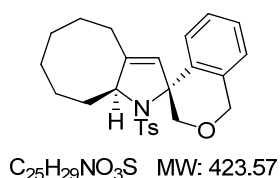
IR (neat) ν_{\max} 2920, 2846, 1451, 1333, 1154, 1091, 759, 663, 575, 546.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47–1.59 (m, 7 H), 1.67–2.09 (m, 7 H), 2.34–2.14 (m, 6H), 2.30–2.38 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.60–2.71 (m, 1 H), 3.71 (d, 1 H, J_{AB} = 10.6 Hz), 4.00 (d, 1 H, J_{AB} = 11.1 Hz), 4.54–4.48 (m, 1 H), 4.55 (d, 1 H, J_{AB} = 11.1 Hz), 4.65–4.59 (m, 1 H), 4.70 (d, 1H, J_{AB} = 14.6 Hz), 4.72 (d, 1 H, J_{AB} = 10.3 Hz), 4.73 (d, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz), 4.84 (d, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz), 4.92 (d, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz), 5.49 (dd, 1 H, J = 7.0 Hz, 3.5 Hz), 5.53 (dd, 1 H, J = 7.0 Hz, 3.5 Hz), 6.68–6.73 (m, 1 H), 6.89–6.93 (m, 2 H), 6.97–7.01 (m, 1 H), 7.10–7.21 (m, 7 H), 7.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.43–7.49 (m, 1 H), 7.61 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 24.7, 25.3, 26.7, 27.8, 27.9, 28.0, 29.7, 29.8, 30.2, 35.3, 35.7, 68.6, 68.7, 70.3, 70.4, 72.3, 72.6, 72.8, 75.3, 123.6, 124.0, 126.4, 127.0, 127.2, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.3, 128.9, 129.2, 133.6, 135.3, 135.6, 137.7, 138.2, 138.5, 141.0, 141.6, 142.7, 142.9.

HR-MS 432.156 (C₂₄H₂₇NO₃S + Na calcd. 432.160).

(2R*,9aS*)-1-Tosyl-1,4,5,6,7,8,9,9a-octahydrospiro[cycloocta[b]-pyrrole-2,4'-isochroman] (**2i**)



Prepared following the **GP5** in 77 % yield (38.5 mg) from 50 mg of **1i**.

Yellow oil (5:1 mixture of diastereoisomers).

TLC R_f = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2925, 2855, 1737, 1446, 1333, 1156, 1090, 662, 582, 546.

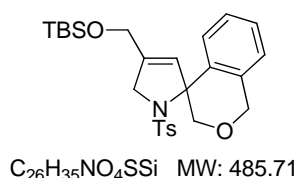
HR-MS 446.176 (C₂₅H₂₉NO₃S + Na calcd. 446.176).

Major diastereomer is described:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46–1.54 (m, 2 H), 1.62–1.76 (m, 4 H), 1.86–2.03 (m, 2 H), 2.16–2.38 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.40–2.49 (m, 1 H), 3.72 (d, 1 H, J_{AB} = 10.1 Hz), 4.41–4.47 (m, 1 H), 4.73 (d, 1 H, J_{AB} = 10.1 Hz), 4.76 (d, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz), 4.90 (d, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz), 5.59 (s, 1 H), 6.93–6.98 (m, 1 H), 7.12–7.21 (m, 2 H), 7.22 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.57–7.60 (m, 1 H), 7.64 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 23.6, 25.3, 25.6, 29.2, 29.5, 29.8, 30.2, 68.8, 68.8, 72.6, 72.8, 123.8, 127.0, 127.0, 127.1, 127.8, 129.1, 129.3, 133.7, 138.0, 140.5, 143.1.

4'-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1'-tosyl-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] (**2k**)



Prepared following the **GP5** in 60 % yield (30 mg) from 50 mg of **1k** using Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ (5 mol%) as catalyst.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

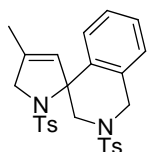
IR (neat) ν_{\max} 2954, 2927, 2855, 1462, 1338, 1253, 1158, 1094, 835, 777, 731, 667, 598, 545.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 2.40 (s, 3 H), 3.94 (d, 1 H, J_{AB} = 11.0 Hz), 4.23 (s, 2 H), 4.24 (d, 1 H, J_{AB} = 13.4 Hz), 4.35 (d, 1 H, J_{AB} = 13.4 Hz), 4.62 (d, 1 H, J_{AB} = 11.0 Hz), 4.74 (d, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz), 4.93 (d, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz), 5.70–5.77 (m, 1 H), 6.89–6.96 (m, 1 H), 6.97–7.04 (m, 2 H), 7.16–7.27 (m, 1 H), 7.19 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.48 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ -5.3, 18.3, 21.5, 25.8, 55.7, 60.1, 68.8, 72.7, 73.2, 124.0, 126.9, 127.3, 127.5, 127.7, 129.0, 129.2, 134.7, 135.8, 136.1, 137.3, 143.1.

HR-MS 508.194 ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SSi}$ + Na calcd. 508.195).

4'-Methyl-1',2-ditosyl-1',2,3,5'-tetrahydro-1*H*-spiro[isoquinoline-4,2'-pyrrole] (**2q**)



Prepared following the **GP5** in 68 % yield (34 mg) from 50 mg of **1q**.

White solid: mp = 115 °C .

TLC R_f = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 3040–2880, 1597, 1460, 1332, 1155, 1094, 1056, 899, 811, 765, 730, 701, 543.

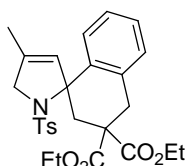
$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ MW: 508.65

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.76 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.61 (d, 1 H, J_{AB} = 10.6 Hz), 3.82 (d, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz), 3.89 (dd, 1 H, J_{AB} = 10.6 Hz, 1.8 Hz), 4.17 (d, 1 H, J_{AB} = 13.1 Hz), 4.25 (d, 1 H, J_{AB} = 13.1 Hz), 4.64 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.3 Hz, 1.9 Hz), 5.70 (q, 1 H, J = 1.8 Hz), 6.87–6.94 (m, 1 H), 6.99–7.08 (m, 2 H), 7.15 (ddd, 1 H, J = 7.2 Hz, 8.3 Hz, 1.0 Hz), 7.21 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.37 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.39 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.70 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.6, 21.6, 48.6, 53.2, 58.8, 74.7, 126.0, 127.2, 127.4, 127.4, 127.6, 127.7, 129.3, 129.8, 129.9, 131.1, 131.3, 132.8, 137.1, 137.3, 143.3, 144.1.

HR-MS 531.137 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ + Na calcd. 531.139).

Diethyl 4'-Methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-pyrrole]-3,3(4*H*)-dicarboxylate (**2r**)



Prepared following the **GP5** in 74% yield (37 mg) from 50 mg of **1r**.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 1730, 1451, 1259, 1153, 1091, 666, 580, 544.

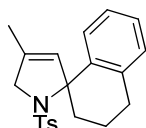
$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}$ MW: 497.60

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.77 (d, 3 H, J = 1.5 Hz), 2.34 (s, 3 H), 2.87 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.1 Hz, 2.5 Hz), 3.36 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.3 Hz, 2.5 Hz), 3.44 (d, 1 H, J_{AB} = 14.1 Hz), 3.51 (d, 1 H, J_{AB} = 15.3 Hz), 4.02 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 4.02 (d, 1 H, J_{AB} = 13.3 Hz), 4.18 (d, 1 H, J_{AB} = 13.3 Hz), 4.24 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 5.48 (q, 1 H, J = 1.5 Hz), 6.60 (d, 1 H), 6.72–6.84 (m, 1 H), 7.03 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.12 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.12 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 14.1, 21.4, 30.9, 34.9, 41.6, 55.7, 58.0, 61.2, 61.8, 74.5, 126.6, 127.1, 127.6, 128.5, 128.7, 129.0, 130.3, 131.8, 135.3, 136.0, 136.9, 142.4, 170.7, 170.8.

HR-MS 520.177 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}$ + Na calcd. 520.176).

4'-Methyl-1'-tosyl-1',3,4,5'-tetrahydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,2'-pyrrole] (**2s**)



Prepared following the **GP5** in 72 % yield (36 mg) from 50 mg of **1s**.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ MW: 353.48

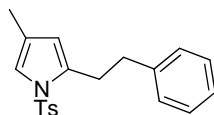
IR (neat) ν_{\max} 3158, 2923, 1330, 1151, 1093, 1046, 765, 688, 659, 582, 540.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (s, 3 H), 1.60–1.78 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.64–2.80 (m, 1 H), 2.88–3.06 (m, 2 H), 4.12–4.21 (m, 2 H), 5.47 (q, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 6.82–6.97 (m, 2H), 7.01–7.13 (m, 2H), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.5, 22.1, 29.7, 30.2, 36.6, 58.5, 76.3, 125.9, 126.8, 127.4, 128.3, 128.5, 128.7, 129.1, 129.6, 131.5, 137.3, 137.8, 139.3, 142.6.

HR-MS 376.132 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}$ calcd. 376.134).

4-Methyl-2-phenethyl-1-tosyl-1H-pyrrole (**4t**)



Prepared using the same conditions as the **GP5** in 68 % yield (34 mg) from 50 mg of **1t** using $\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ (5 mol%) as catalyst.

Colorless oil.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ MW: 339.45 TLC $R_f = 0.48$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

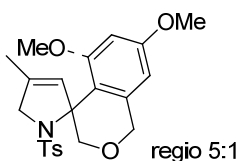
IR (neat) ν_{\max} 2925, 1733, 1564, 1462, 1169, 1094, 812, 699, 665, 585.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (d, 3 H, $J = 1.2$ Hz), 2.39 (s, 3 H), 2.85–2.97 (m, 4 H), 5.87 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 6.99–7.09 (m, 1 H), 7.15–7.31 (m, 3 H), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 11.4, 21.2, 28.9, 35.1, 114.6, 119.0, 121.7, 125.6, 126.2, 127.9, 127.9, 129.5, 134.7, 136.3, 140.9, 144.1.

HR-MS 362.118 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}$ calcd 362.119).

7-Methoxy-4'-methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] (**2u**)



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ MW: 415.50

Prepared following the **GP5** in 65 % yield (32.5 mg) from 50 mg of **1u**. 5-Methoxy-4'-methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydrospiro[isochroman-4,2'-pyrrole] was also formed in 15 % yield, and could not be separated from **2u**.

Pale-yellow oil.

TLC $R_f = 0.20$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2930, 2855, 1710, 1500, 1335, 1248, 1154, 1094, 964, 813, 708, 660, 545.

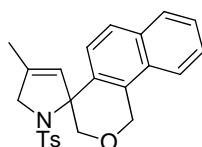
HR-MS 408.124 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}$ calcd. 408.124).

Major regioisomer is described:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.88 (d, 1 H, $J_{AB} = 11.0$ Hz), 4.12 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.9$ Hz), 4.23 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.9$ Hz), 4.56 (d, 1 H, $J_{AB} = 11.0$ Hz), 4.68 (d, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz), 4.88 (d, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz), 5.50 (ddd, 1 H, $J = 1.7$ Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz), 6.50 (d, 1 H; $J = 2.6$ Hz), 6.57 (dd, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 2.6 Hz), 6.83 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.5, 30.2, 55.3, 58.7, 68.9, 72.5, 73.5, 108.2, 113.3, 127.5, 129.0, 129.2, 129.6, 131.3, 136.1, 137.5, 143.0, 158.6.

4'-Methyl-1'-tosyl-1,1',3,5'-tetrahydrospiro[benzo[h]-isochromene-4,2'-pyrrole] (**2w**)



$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 405.51

Prepared following the **GP5** in 82 % yield (41 mg) from 50 mg of **1w**.

Pale-yellow crystals: mp = 165 °C.

TLC $R_f = 0.23$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

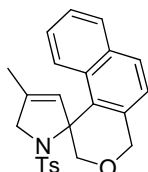
IR (neat) ν_{\max} 2930, 2846, 1588, 1336, 1154, 1096, 1068, 811, 667, 565, 542.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.80 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.97 (d, 1 H, J_{AB} = 10.7 Hz), 4.21 (ddt, 1 H, J_{AB} = 13.1 Hz, 0.8 Hz, 1.0 Hz), 4.35 (ddt, 1 H, J_{AB} = 13.1 Hz, 0.8 Hz, 1.0 Hz), 4.69 (d, 1 H, J_{AB} = 10.7 Hz), 5.28 (s, 2 H), 5.59 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.14 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.45–7.56 (m, 3 H), 7.51 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.66–7.71 (m, 1 H), 7.77–7.81 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 21.5, 59.0, 66.7, 72.5, 73.2, 122.2, 124.7, 125.9, 126.5, 127.1, 127.4, 128.6, 128.8, 129.1, 129.2, 129.4, 132.2, 132.3, 133.9, 137.3, 143.1.

HR-MS 428.128 (C₂₄H₂₃NO₃S + Na calcd. 428.129).

4'-Methyl-1'-tosyl-1',2,4,5'-tetrahydrospiro[benzo[f]-isochromene-1,2'-pyrrole] (**2x**)



C₂₄H₂₃NO₃S MW: 405.51

Prepared following the **GP5** in 78 % yield (39 mg) from 50 mg of **1x**.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

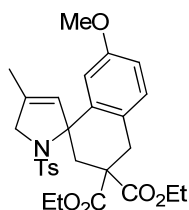
IR (neat) ν_{max} 2926, 2844, 1529, 1344, 1156, 1093, 808, 730, 706, 688, 666, 582, 544;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.93 (d, 1 H, J_{AB} = 11.3 Hz), 4.27 (d, 1 H, J_{AB} = 13.8 Hz), 4.47 (d, 1 H, J_{AB} = 13.8 Hz), 4.60 (d, 1 H, J_{AB} = 11.3 Hz), 4.85 (d, 1 H, J_{AB} = 15.2 Hz), 5.11 (d, 1 H, J_{AB} = 15.2 Hz), 5.63 (q, 1 H, J = 1.7 Hz), 6.82 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 6.97 (ddd, 1 H, J = 8.3 Hz, 7.1 Hz, 1.5 Hz), 7.07–7.13 (m, 3 H), 7.27 (ddd, 1 H, J = 7.1 Hz, 8.3 Hz, 1.5 Hz), 7.39 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.68–7.81 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 21.5, 60.0, 69.8, 72.4, 75.7, 122.5, 124.2, 124.5, 125.6, 127.0, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.6, 131.7, 132.8, 133.1, 134.7, 136.3, 142.5.

HR-MS 428.126 (C₂₄H₂₃NO₃S + Na calcd. 428.129).

Diethyl 7-methoxy-4'-methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydro-2H-spiro-[naphthalene-1,2'-pyrrole]-3,3(4H)-dicarboxylate (**2y**)



C₂₈H₃₃NO₇S MW: 527.63

Prepared following the **GP5** (heating to 40 °C) in 61 % yield (30.5 mg) from 50 mg of **1y**.

Colorless solid: mp = 120 °C.

TLC R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

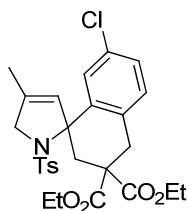
IR (neat) ν_{max} 2984, 2920, 1728, 1502, 1463, 1234, 1150, 1091, 666.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.29 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.73–1.81 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.87 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz, 2.5 Hz), 3.30 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 2.5 Hz), 3.38 (s, 3 H), 3.39 (d, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz), 3.45 (d, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz), 3.95–4.09 (m, 2 H + 1 H), 4.13–4.34 (m, 2 H + 1 H), 5.50–5.54 (m, 1 H), 5.93 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 6.66 (dd, 1 H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.01 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.01–7.09 (m, 1 H), 7.06 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 13.9, 14.1, 21.4, 30.2, 34.1, 41.8, 54.4, 56.0, 57.8, 61.2, 61.7, 74.5, 113.5, 113.8, 127.0, 127.8, 128.8, 129.7, 130.3, 132.0, 136.4, 136.8, 157.9, 170.7, 170.9.

HR-MS 550.185 (C₂₈H₃₃NO₇S + Na calcd. 550.187).

Diethyl 7-chloro-4'-methyl-1'-tosyl-1',5'-dihydro-2H-spiro-[naphthalene-1,2'-pyrrole]-3,3(4H)-dicarboxylate (**2z**)



C₂₇H₃₀ClNO₆S MW: 532.05

Prepared following the **GP5** (heating to 40 °C) in 48 % yield (34 mg) from 70 mg of **1z**.

Colorless solid: mp = 186 °C.

TLC R_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 2939, 1726, 1485, 1340, 1262, 1156, 1094, 670, 668, 584, 543.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.29 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.79 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.32 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.4$ Hz, 2.5 Hz), 3.41 (d, 1 H, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz), 3.45 (d, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.4$ Hz), 3.96–4.08 (m, 2 H + 1 H), 4.19–4.29 (m, 2 H + 1 H), 5.41–5.49 (m, 1 H), 6.31–6.38 (m, 1 H), 7.03–7.10 (m, 6 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 14.1, 21.5, 30.2, 34.4, 41.7, 55.7, 57.8, 61.4, 61.9, 73.9, 126.6, 127.9, 128.8, 129.1, 130.1, 131.2, 131.5, 132.3, 134.3, 136.5, 137.4, 143.0, 170.4, 170.6.

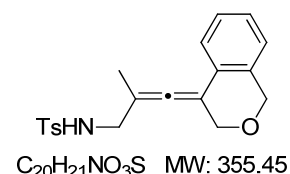
HR-MS 554.137 ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{S} + \text{Na}$ calcd. 554.137).

Silver(I)-catalyzed synthesis of aminoallenylidene derivatives 3

General Procedure 6 for the silver-catalyzed conversion of alkynylaziridines to aminoallenylidene derivatives (GP6):

To a stirred solution of alkynylaziridine **1** (0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at -30 °C was added AgNTf_2 (0.005 mmol). The solution was slowly warmed to -20 °C. Monitored by TLC, the reaction was stirred until complete conversion of the starting material to the corresponding allene **3** (of lower R_f), then the reaction mixture was filtered throughout a pad of silica gel (eluting with) CH_2Cl_2 . After concentration of the reaction mixture, the crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound **3**.

N-(3-(Isochroman-4-ylidene)-2-methylallyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**3a**)



Prepared following the **GP6** in 55 % yield (22 mg) from 40 mg of **1a**.

Colorless oil.

TLC $R_f = 0.22$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

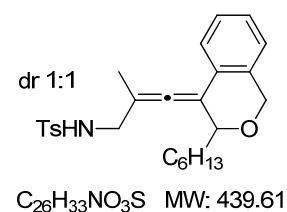
IR (neat) ν_{\max} 3254, 2911, 2837, 1329, 1158, 1088, 811, 762.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.79 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.60 (d, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 4.40 (d, 2 H, $J = 1.9$ Hz), 4.55–4.61 (m, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 6.99–7.04 (m, 1 H), 7.14–7.19 (m, 2 H), 7.22–7.34 (m, 3 H), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 18.8, 21.6, 45.8, 67.7, 88.7, 101.1, 102.8, 124.7, 126.3, 127.0, 127.1, 127.3, 128.5, 129.8, 133.9, 136.7, 143.5, 195.0.

HR-MS 378.111 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 378.113).

N-(3-(3-Hexylisochroman-4-ylidene)-2-methylallyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**3b**)



Prepared following the **GP6** in 50 % yield (15 mg, dr 1:1) from 30 mg of **1b**.

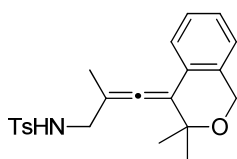
TLC $R_f = 0.26$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 3262, 2926, 2851, 1327, 1160, 1089, 813, 660, 548.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83–0.91 (m, 3 H), 1.14–1.36 (m, 8 H), 1.55–1.70 (m, 2 H), 1.72–1.85 (m, 3 H), 2.35–2.48 (m, 3 H), 3.55–3.63 (m, 2 H), 4.18–4.27 (m, 1 H), 4.47–4.54 (m, 1 H), 4.71–4.84 (m, 2 H), 7.00–7.04 (m, 1 H), 7.14–7.36 (m, 5 H), 7.68–7.76 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 16.6, 16.9, 21.6, 22.6, 25.4, 25.8, 29.3, 29.4, 30.2, 31.9, 33.5, 33.8, 45.6, 46.0, 67.6, 67.8, 75.5, 75.6, 102.2, 103.2, 106.0, 124.5, 124.6, 127.0, 127.1, 128.9, 129.8, 134.0, 136.7, 143.5, 195.4, 195.8.

HR-MS 462.204 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 462.207).

***N*-(3-(3,3-Dimethylisochroman-4-ylidene)-2-methylallyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3c)**C₂₂H₂₅NO₃S MW: 383.50

Prepared following either the **GP6** in 64% yield (32 mg) or the **GP5** in 61% yield (30.5 mg) from 50 mg of **1c**. Colorless oil.

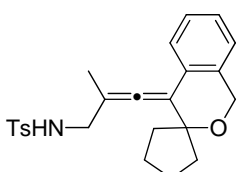
TLC R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 3280, 2977, 2930, 2851, 1706, 1324, 1153, 1085, 815, 662, 542.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 6 H), 1.83 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.59 (dd, 2 H, J = 6.0 Hz, 2.1 Hz), 4.40 (t, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.80 (s, 2 H), 7.00–7.10 (m, 1 H), 7.12–7.28 (m, 3 H), 7.28 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.72 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.8, 21.5, 26.8, 27.0, 45.8, 62.6, 73.0, 103.1, 110.1, 124.4, 126.9, 127.1, 128.1, 129.8, 133.2, 136.7, 143.6, 195.4.

HR-MS 390.173 (C₂₂H₂₅NO₃S + Li calcd. 390.171).

4-Methyl-*N*-(2-methyl-3-(spiro[cyclopentane-1,3'-isochroman]-4'-ylidene)allyl)benzenesulfonamide (3d)C₂₄H₂₇NO₃S MW: 409.54

Prepared following either the **GP6** or the **GP5** in 74 % yield (37 mg) from 50 mg of **1d**.

Orange crystalline powder: mp = 136–137 °C.

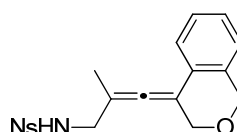
TLC R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 3288, 2955, 2859, 1326, 1156, 1079, 812, 762, 726, 661, 546.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60–1.78 (m, 6 H), 1.82 (s, 3 H), 1.90–2.11 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.60 (dd, 2 H, J = 5.9 Hz, 2.0 Hz), 4.57 (t, 1 H, J = 5.9 Hz), 4.77 (s, 2 H), 7.00–7.05 (m, 1 H), 7.09–7.23 (m, 2 H), 7.20–7.30 (m, 1 H), 7.26 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.72 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.8, 21.5, 23.6, 37.2, 37.6, 45.9, 63.1, 83.8, 102.9, 108.7, 124.4, 126.8, 127.0, 127.1, 129.8, 133.4, 136.6, 143.5, 195.5.

HR-MS 432.157 (C₂₄H₂₇NO₃S + Na calcd. 432.160).

***N*-(3-(Isochroman-4-ylidene)-2-methylallyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (3e)**C₁₉H₁₈N₂O₅S MW: 386.42

Prepared following the **GP6** in 68 % yield (17 mg) from 25 mg of **1e**.

Yellow powder: mp = 51–52 °C;

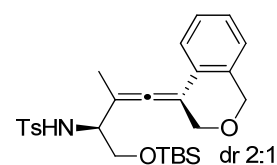
TLC R_f = 0.13 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 3273, 2922, 2851, 1526, 1346, 1157, 1091, 734, 608.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (s, 3 H), 3.60–3.80 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 5.03 (t, 1 H, J = 5.7 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 6.9 Hz), 7.11–7.19 (m, 2 H), 7.29 (t, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.97 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 8.19 (d, 2 H, J = 8.9 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.9, 45.7, 67.7, 68.7, 101.6, 102.8, 124.3, 124.8, 126.2, 126.4, 127.0, 127.6, 128.1, 129.7, 133.9, 145.9, 194.8.

HR-MS 409.080 (C₁₉H₁₈N₂O₅S + Na calcd. 409.083).

***N*-(1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-(isochroman-4-ylidene)-3-methylbut-3-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (3f)**C₂₇H₃₇NO₄SSi MW: 499.74

Prepared following the **GP6** in 60 % yield (60 mg, dr 2:1) from 100 mg of **1f**.

Colorless oil (2:1 mixture of diastereoisomers).

TLC R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 3284, 2953, 2928, 2857, 1460, 1402, 1331, 1254, 1159, 1089, 1031, 1005, 906, 835, 727.

HR-MS 522.210 ($C_{27}H_{37}NO_4SSi + Na$ calcd. 522.211).

Major diastereoisomer (2S,4S*):*

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.01 (s, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 1.80 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.57–3.87 (m, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.00 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 7.00–7.06 (m, 1 H), 7.14–7.35 (m, 5 H), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

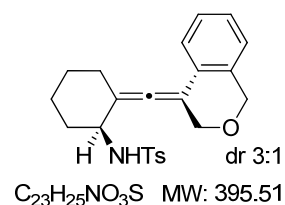
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ -5.64, -5.61, 16.3, 18.2, 21.5, 25.8, 57.4, 64.4, 67.7, 68.7, 100.2, 104.7, 124.5, 126.4, 126.9, 127.0, 127.1, 128.6, 129.6, 133.7, 137.4, 143.3, 196.5.

Minor diastereoisomer (2R,4S*):*

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.82 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.57–3.87 (m, 3 H), 4.30 (d, 1 H, $J_{AB} = 13.0$ Hz), 4.35 (d, 1 H, $J_{AB} = 13.0$ Hz), 4.76 (s, 2 H), 4.92 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 7.00–7.06 (m, 1 H), 7.14–7.35 (m, 5 H), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ -5.6, -5.55, 16.3, 18.3, 21.4, 25.9, 57.4, 64.4, 67.5, 68.7, 100.7, 105.0, 124.5, 126.6, 126.9, 127.0, 127.1, 128.5, 129.6, 133.7, 137.4, 143.3, 196.2.

***N*-(2-(Isochroman-4-ylidenemethylene)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3g)**



Prepared following the **GP6** in 71 % yield (35.5 mg, dr 3:1) from 50 mg of **1g**.

IR (neat) ν_{\max} 3158, 2925, 2851, 1444, 1314, 1152, 1097, 926, 810, 758, 734, 656, 545.

HR-MS 418.141 ($C_{23}H_{25}NO_3S + Na$ calcd. 418.145).

Major diastereoisomer (2S,R*):* colorless crystals: mp = 153 °C. TLC R_f = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30–1.53 (m, 2 H), 1.69–1.88 (m, 2 H), 1.96–2.12 (m, 1 H), 2.19–2.33 (m, 1 H), 2.35–2.45 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 3.64–3.72 (m, 1 H), 4.46 (d, 2 H, $J = 2.1$ Hz), 4.75–4.88 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 6.95 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.02 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.63 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

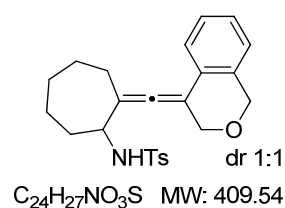
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.6, 24.4, 26.8, 31.1, 36.8, 53.0, 68.2, 68.7, 102.4, 110.7, 124.6, 126.4, 126.8, 126.9, 127.3, 128.6, 129.6, 133.9, 137.6, 143.0, 190.5.

Minor diastereoisomer (2R,R*):* colorless crystals: mp = 114 °C. TLC R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14–1.97 (m, 6 H), 2.25–2.37 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.60–3.77 (m, 1 H), 4.13 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.7$ Hz), 4.25 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.7$ Hz), 4.63 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 4.78 (d, 2 H, $J = 3.0$ Hz), 7.00–7.07 (m, 1 H), 7.11–7.25 (m, 2 H), 7.28–7.45 (m, 1 H), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.5, 25.0, 27.2, 31.6, 37.6, 53.3, 67.5, 68.7, 102.7, 111.3, 124.9, 125.7, 127.0, 127.3, 127.5, 128.6, 129.7, 134.0, 137.9, 143.3, 190.1.

***N*-(2-((3,4-Dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)methylene)-cycloheptyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3h)**



Prepared following the **GP6** in 59 % total yield (29.5 mg, dr 1:1) from 50 mg of **1h**.

Pale-yellow oil (1:1 mixture of separable diastereoisomers).

IR (neat) ν_{\max} 3271, 2915, 2846, 1710, 1446, 1327, 1156, 1090, 729, 663, 547.

Diastereoisomer 1: TLC $R_f = 0.33$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60–1.69 (m, 6 H), 1.77–1.84 (m, 1 H), 2.02–2.15 (m, 2 H), 2.31–2.38 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.89–3.97 (m, 1 H), 4.15 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.9$ Hz), 4.25 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.9$ Hz), 4.64 (bd, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 4.76 (s, 2 H), 7.02–7.05 (m, 1 H), 7.18–7.21 (m, 2 H), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.35–7.38 (m, 1 H), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 24.7, 28.5, 29.3, 30.6, 37.2, 55.4, 67.5, 68.7, 102.1, 113.3, 124.8, 125.8, 127.1, 127.3, 127.5, 128.6, 129.6, 133.9, 137.6, 143.3, 195.1.

HR-MS 432.159 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 432.160).

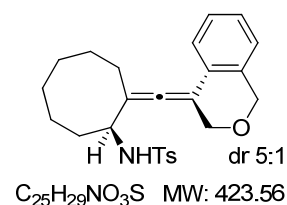
Diastereoisomer 2: TLC $R_f = 0.30$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.56–1.70 (m, 6 H), 1.75–1.84 (m, 1 H), 1.96–2.23 (m, 2 H), 2.25–2.33 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.95–4.01 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.68 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 4.77 (s, 2 H), 7.00–7.19 (m, 6 H), 7.13 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 24.5, 28.9, 29.6, 30.1, 30.2, 36.7, 55.3, 67.9, 68.7, 101.4, 113.0, 124.7, 126.2, 127.0, 127.2, 128.5, 129.6, 133.9, 137.4, 143.1, 195.9.

HR-MS 432.159 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 432.160).

N-(2-((3,4-Dihydronaphthalen-1(2*H*)-ylidene)methylene)-cyclooctyl)-4-methylbenzenesulfonamide
(**3i**)



Prepared following the **GP6** in 52 % yield (26 mg, dr 5:1) from 50 mg of **1i**.

Pale yellow oil (5:1 mixture of diastereoisomers).

TLC $R_f = 0.32$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3271, 2920, 2851, 1694, 1446, 1328, 1155, 1091, 729, 665, 548.

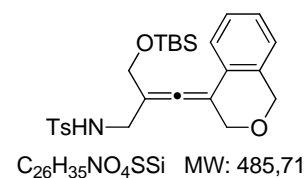
HR-MS 446.176 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 446.176).

Major diastereoisomer is described:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.59–1.75 (m, 9 H), 1.99–2.04 (m, 2 H), 2.29–2.38 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.89–3.93 (m, 1 H), 4.23 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.9$ Hz), 4.25 (d, 1 H, $J_{AB} = 12.9$ Hz), 4.63 (bd, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 4.77 (d, 2 H, $J = 2.3$ Hz), 7.01–7.04 (m, 1 H), 7.16–7.20 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.36–7.39 (m, 1 H), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 23.2, 26.2, 28.3, 30.2, 30.6, 34.1, 43.5, 55.2, 67.6, 68.7, 102.1, 113.0, 124.8, 126.5, 127.1, 127.2, 127.4, 129.7, 134.0, 137.8, 143.3, 195.9.

N-(2-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(isochroman-4-ylidene)allyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**3k**)



Prepared following the **GP6** in 44 % yield (22 mg) from 50 mg of **1k**.

Colorless oil.

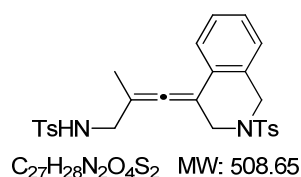
TLC $R_f = 0.21$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3286, 2927, 2855, 1329, 1252, 1157, 1090, 834, 777, 732, 663, 548.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 2.41 (s, 3 H), 3.76 (d, 2 H, $J = 5.8$ Hz), 4.24 (d, 2 H, $J = 5.1$ Hz), 4.41 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.85 (t, 1 H, $J_{AB} = 11.6$ Hz), 7.00–7.05 (m, 1 H), 7.14–7.20 (m, 2 H), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.31–7.38 (m, 1 H), 7.74 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ -5.4, -5.3, 18.2, 21.6, 25.4, 25.8, 43.1, 63.1, 67.4, 68.7, 102.1, 106.7, 124.7, 126.5, 127.2, 127.2, 127.6, 127.9, 129.7, 133.9, 136.8, 143.5, 194.8.

HR-MS 508.195 ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SSi} + \text{Na}$ calcd. 508.195).

4-Methyl-*N*-(2-methyl-3-(2-tosyl-2,3-dihydroisoquinolin-4(1*H*)-ylidene)allyl)benzenesulfonamide (**3q**)

Prepared following the **GP6** in 70 % yield (35 mg) from 50 mg of **1q**.

Colorless crystals: mp = 80 °C.

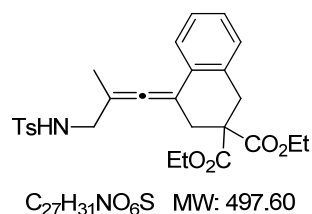
TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3291, 2910, 1597, 1327, 1155, 1088, 909, 758, 728, 659, 546.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.76 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.56 (dd, 2 H, $J = 5.7$ Hz, 1.3 Hz), 3.93 (d, 1 H, $J_{AB} = 14.0$ Hz), 4.02 (d, 1 H, $J_{AB} = 14.0$ Hz), 4.31 (d, 1 H, $J_{AB} = 15.3$ Hz), 4.38 (d, 1 H, $J_{AB} = 15.3$ Hz), 4.52 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz), 6.98–7.06 (m, 1 H), 7.08–7.13 (m, 2 H), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.23–7.33 (m, 1 H), 7.61 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16.6, 21.5, 21.6, 45.8, 47.1, 48.4, 99.9, 103.2, 126.5, 127.1, 127.2, 127.6, 127.8, 128.8, 128.9, 129.6, 129.7, 129.8, 130.9, 133.8, 143.6, 143.8, 196.9.

HR-MS 531.136 ($C_{27}H_{28}N_2O_4S_2 + Na$ calcd. 531.138).

Diethyl 4-(2-methyl-3-(4-methylphenylsulfonamido)prop-1-en-1-ylidene)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1*H*)-dicarboxylate (**3r**)

Prepared following the **GP6** in 69% yield (34.5 mg) from 50 mg of **1r**.

Colorless crystals: mp = 83 °C.

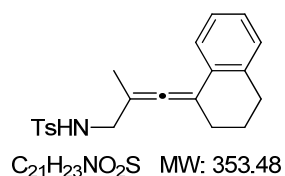
TLC R_f = 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3261, 2979, 1720, 1575, 1472, 1159, 1091, 662, 551.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.76 (s, 3 H), 2.40 (s, 3H), 2.84 (d, 1 H, $J_{AB} = 14.3$ Hz), 3.05 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.3$ Hz, 1.5 Hz), 3.33–3.40 (m, 2 H), 3.48 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.0$ Hz, 3.5 Hz), 3.64 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.9$ Hz, 7.1 Hz), 4.10–4.30 (m, 4 H), 5.25 (dd, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 3.5 Hz), 7.05–7.22 (m, 4 H), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.1, 16.8, 21.5, 34.5, 35.2, 45.6, 53.8, 61.9, 62.1, 100.6, 103.1, 126.7, 126.8, 127.1, 127.5, 129.1, 129.6, 130.1, 132.7, 137.2, 143.1, 170.87 170.8, 198.0.

HR-MS 520.171 ($C_{27}H_{31}NO_6S + Na$ calcd. 520.176).

N-(3-(3,4-Dihydronaphthalen-1(2*H*)-ylidene)-2-methylallyl)-4methylbenzenesulfonamide (**3s**)

Prepared following the **GP6** in 52 % yield (26 mg) from 50 mg of **1s**.

Colorless oil.

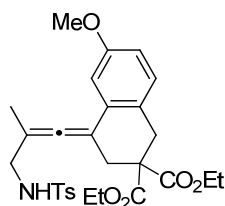
TLC R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3273, 2924, 1597, 1450, 1323, 1155, 1091, 812, 759, 661, 549.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.76 (s, 3 H), 1.80–1.92 (m, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.37–2.46 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz), 3.57 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz), 4.47 (t, 1 H, $J = 5.6$ Hz), 7.00–7.14 (m, 3 H), 7.16–7.25 (m, 1 H), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16.9, 21.6, 23.1, 29.0, 30.0, 45.7, 99.5, 105.5, 126.0, 126.8, 127.0, 127.1, 129.3, 129.7, 131.4, 136.8, 136.9, 143.4, 197.2.

HR-MS 376.133 ($C_{21}H_{23}NO_2S + Na$ calcd. 376.134).

Diethyl 6-methoxy-4-(2-methyl-3-(4-methylphenylsulfonamido)-prop-1-en-1-ylidene)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1*H*)-dicarboxylate (**3y**)

$C_{28}H_{33}NO_7S$ MW: 527.63

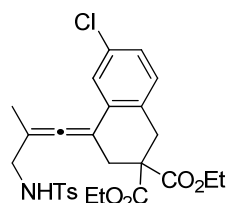
Prepared following the **GP6** in 50 % yield (25 mg) from 50 mg of **1y**.
Colorless oil.
TLC R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3276, 2979, 1728, 1613, 1485, 1226, 1157, 1092, 1043, 663, 548.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.75 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.81 (d, 1 H, $J_{AB} = 14.4$ Hz), 3.03 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.4$ Hz, 1.4 Hz), 3.25–3.34 (m, 2H), 3.49 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.1$ Hz, 3.5 Hz), 3.63 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.1$ Hz, 6.9 Hz), 3.71 (s, 3 H), 4.12–4.26 (m, 4 H), 5.32 (dd, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.67–6.76 (m, 2 H), 7.04 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.1, 16.7, 21.5, 34.5, 45.5, 54.0, 55.2, 61.8, 62.1, 100.8, 103.3, 110.9, 114.3, 125.2, 127.1, 128.8, 129.5, 130.0, 131.0, 137.0, 142.9, 158.2, 170.8, 170.8, 198.0.

HR-MS 550.188 ($C_{28}H_{33}NO_7S + Na$ calcd. 550.187).

Diethyl 6-chloro-4-(2-methyl-3-(4-methylphenylsulfonamido)-prop-1-en-1-ylidene)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1*H*)-dicarboxylate (**3z**)

$C_{27}H_{30}ClNO_6S$ MW: 532.05

Prepared following the **GP6** in 32 % yield (16 mg) from 50 mg of **1z**.
Colorless oil.

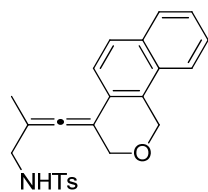
TLC R_f = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3291, 2994, 2920, 1728, 1584, 1463, 1158, 1091, 730, 663, 549.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.76 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.81 (d, 1 H, $J_{AB} = 14.3$ Hz), 3.04 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.4$ Hz, 1.4 Hz), 3.27–3.36 (m, 2 H), 3.51 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.0$ Hz, 3.5 Hz), 3.64 (dd, 1 H, $J = 15.0$ Hz, 7.0 Hz), 4.13–4.28 (m, 4 H), 5.26 (dd, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 3.5 Hz), 7.03–7.13 (m, 3 H), 7.19 (s, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (s, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.1, 16.7, 21.6, 34.3, 34.6, 45.4, 53.6, 62.0, 62.3, 101.5, 102.3, 126.4, 127.2, 127.8, 129.7, 130.5, 131.3, 132.0, 132.5, 136.9, 143.2, 170.5, 170.6, 198.2.

HR-MS 554.136 ($C_{27}H_{30}ClNO_6S + Na$ calcd. 554.137).

N-(3-(1*H*-Benzo[*h*]isochromen-4(3*H*)-ylidene)-2-methylallyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**3w**)

$C_{24}H_{23}NO_3S$ MW: 405.50

Prepared following the **GP6** in 66 % yield (33 mg) from 50 mg of **1w**.
Colorless crystals: mp = 147 °C.

TLC R_f = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

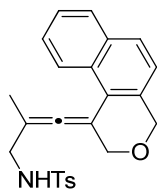
IR (neat) ν_{max} 3251, 1417, 1329, 1158, 1085, 814, 744, 669, 555.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.84 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 3.63 (t, 2 H, $J = 5.4$ Hz), 4.45 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 4.84 (t, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 5.21 (d, 2 H, $J = 2.2$ Hz), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.44–7.54 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.64–7.69 (m, 1 H), 7.84–7.78 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16.9, 21.5, 45.9, 66.4, 67.1, 101.8, 102.8, 121.9, 124.1, 125.9, 126.0, 126.6, 127.1, 127.2, 128.8, 129.4, 129.7, 129.0, 132.5, 136.8, 143.4, 196.0

HR-MS 428.128 ($C_{24}H_{23}NO_3S + Na$ calcd. 428.129).

N-(3-(2,4-Dihydro-1*H*-benzo[*f*]isochromen-1-ylidene)-2-methylallyl)-4-methylbenzenesulfonamide
(**3x**)



$C_{24}H_{23}NO_3S$ MW: 405.50

Prepared following the **GP6** in 56% yield (28 mg) from 50 mg of **1x**.

Bright orange crystals : mp = 99 °C.

TLC R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 3251, 2911, 2834, 1314, 1158, 1081, 810, 662, 550.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.64 (dd, 2 H, J = 6.0 Hz, 2.2 Hz), 4.44 (d, 2 H, J = 2.2 Hz), 4.63 (t, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.96 (s, 2 H), 7.05–7.18 (m, 3 H), 7.35–7.50 (m, 2 H), 7.60–7.72 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.78–7.86 (m, 1 H), 8.30–8.40 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 17.2, 21.5, 46.1, 69.1, 70.1, 98.8, 122.7, 123.9, 125.5, 126.7, 127.0, 128.4, 128.9, 129.6, 130.8, 132.0, 133.1, 136.6, 143.4, 199.7.

HR-MS 428.126 ($C_{24}H_{23}NO_3S$ + Na calcd. 428.129).

Chapitre 3 :

Synthèse et réactivité de *N*-aryl alcynyl-azétidines en catalyse à l'or : applications et extensions

Certains résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une communication. Marie Hoffmann a contribué à une partie de ces travaux :

Gold(I)-Catalyzed Rearrangement of N-Aryl 2-Alkynylazetidines to Pyrrolo[1,2-a]indoles

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

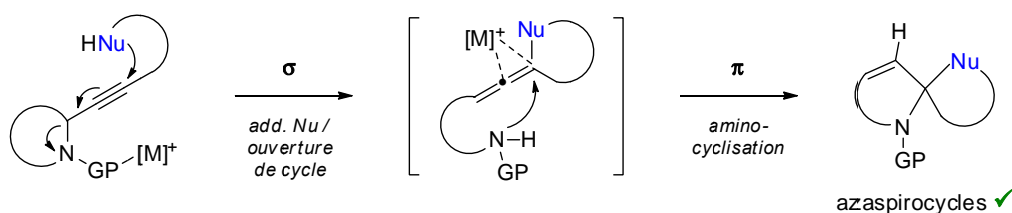
1 Introduction

1.1 Des azétidines aux azacycles fusionnés ?

Le développement de la réaction de spirocyclisation (Chapitre 2) a clairement établi la possibilité d'utiliser les alcynyl-aziridines comme précurseurs d'allènes. Ces résultats nous ont amené à considérer une possible application de ce type de réarrangement à la préparation de polycycles de structure fusionnée.

Dans les expériences précédentes, le nucléophile co-responsable avec l'or de la formation d'aminoallènes (précurseurs d'azaspirocycles) était porté par la fonction acétylénique (Schéma 188, a). Si, à l'inverse, le nucléophile était relié à l'azote (b), un amino-allène endocyclique devrait pouvoir être formé. Une nouvelle cyclisation transannulaire catalysée à l'or devrait ainsi permettre d'accéder à des azacycles fusionnés.

a) NuH porté par l'alcyne (chap. 1)



b) NuH porté par N ?

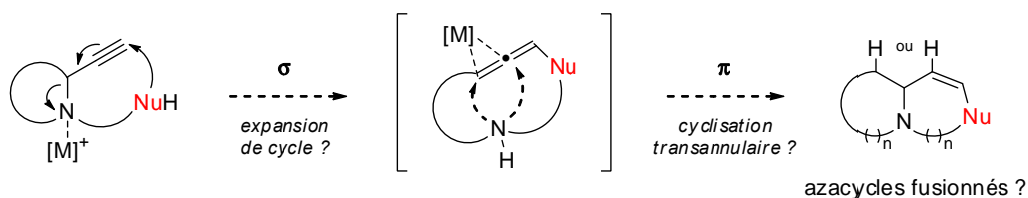


Schéma 188 : concept pour la formation de polycycles fusionnés à partir d'un azacycle acétylénique.

Afin d'optimiser les chances de réussite de cette cascade, l'évaluation de différents facteurs est nécessaire. Comme cela est mis en évidence dans le Schéma 188, plusieurs régiosélectivités sont possibles pour une addition sur l'allène endocyclique hypothétique. Ce type de transformation est sans précédent en catalyse à l'or, et son issue quant à la formation de bicycles de type [(n+1),(n-1)] ou [n,n] est donc incertaine. La nature de la fonction azotée nécessite également d'être prise en compte, sa basicité devant être modérée afin d'éviter la désactivation du catalyseur par le substrat ou le produit. Enfin, l'azacycle initial devrait être suffisamment tendu pour que son expansion constitue la force motrice de la réaction, assez stable, et facilement accessible d'un point de vue préparatif.

Toutes ces considérations nous ont amené à concevoir la structure *N*-aryl 2-alcynyl-azétidine comme candidate potentielle pour cette étude (Schéma 189). Premièrement, le motif aniline pourrait

être un bon *C*- et *N*- nucléophile de basicité modérée pour participer aux deux étapes de cyclisation de cette séquence. Deuxièmement, l'allène endocyclique dérivé de l'expansion d'une azétidine serait moins tendu que son analogue issu de l'ouverture d'une aziridine, et donc plus stable et plus facile à former.³⁰⁷ Ce dernier serait également plus apte à évoluer vers un bicyclic fusionné [5,5], potentiellement plus accessible qu'un bicyclic [4,5] qui serait obtenu à partir d'une aziridine. Enfin, la stabilité supérieure des azétidines par rapport aux aziridines et le caractère potentiellement novateur de leur utilisation en catalyse à l'or ont encore appuyé ce choix.

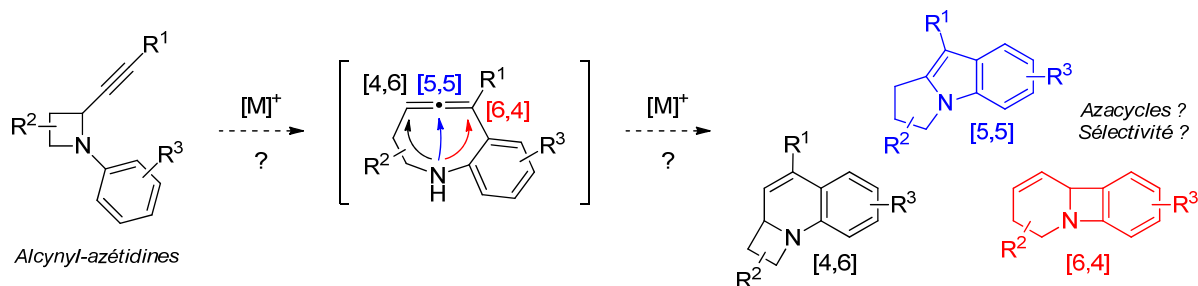


Schéma 189 : hypothèse pour la formation d'azacycles à partir d'une alcynyl-azétidine *N*-arylée.

Par ailleurs, la synthèse de ce type de précurseurs peut être anticipée comme plus facile que dans le cas des *N*-aryl aziridines correspondantes, peu étudiées. Les vinyl-azétidines sont relativement documentées dans la littérature, ce qui suggère la possibilité de préparer facilement des précurseurs de type *N*-aryl alcynyl-azétidine.

1.2 Les azétidines : une chimie en développement

Les azétidines sont les homologues supérieurs à trois carbones des aziridines. Par rapport aux autres classes d'hétérocycles azotés et notamment aux β -lactames, ces composés ont été historiquement sous-étudiés, ce qui peut être expliqué par leur rareté (relative) dans la Nature³⁰⁸ et leur disponibilité limitée. Cette dernière idée est néanmoins en passe de disparaître, notamment grâce aux nombreux développements effectués par les groupes de De Kimpe, Couty ou Alcaide pour ne citer qu'eux.^{309,310}

³⁰⁷ Daoust, K. J.; Hernandez, S. M.; Konrad, K. M.; Mackie, I. D.; Winstanley, J.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5708.

³⁰⁸ Certains composés naturels importants incorporent toutefois ce motif (voir chapitre 5).

³⁰⁹ Pour des compléments à cette brève introduction, voir : (a) Hassner, A. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Small Ring Heterocycles*; John Wiley & Sons, 2009. (b) Yoda, H.; Takahashi, M.; Sengoku, T. dans *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011; pp. 41-61. (c) De Kimpe, N. dans *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp. 507-589.

³¹⁰ Pour des revues sélectionnées, voir : (a) Couty, F.; Evano, G. *Synlett* **2009**, 3053. (b) Dejaeger, Y.; Kuz'menok, N. M.; Zvonok, A. M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 29.

La présente section vise à présenter les principales caractéristiques des azétidines ainsi que quelques exemples illustrant leur réactivité, principalement vis-à-vis d'acides de Lewis, dans le but de contextualiser leur utilisation en catalyse à l'or. Enfin, nous évoquerons brièvement les stratégies principales pour la synthèse de N-aryl azétidines dont nous ciblons la préparation.

1.2.1 Généralités

En premier lieu, les azétidines se caractérisent par leur flexibilité structurale en comparaison avec les aziridines. L'enchaînement de trois carbones hybridés sp^3 permet à ces cycles d'adopter des conformations distordues avec une faible barrière d'interconversion.³¹¹ Ceci se traduit par une stabilité thermodynamique accrue : les propriétés structurales des azétidines sont plus proches de celles des cyclobutanes que des aziridines, et on les considère d'ailleurs comme étant les plus petits hétérocycles azotés à être suffisamment stables pour une utilisation comme agent structurant en chimie médicinale.³⁰⁹ Toujours à la différence des aziridines, la basicité des azétidines simples est comparable à celle des pyrrolidines (Schéma 190), bien que la barrière de l'inversion de Walden soit sensiblement plus élevée.




			
pK_A	8,0	11,3	11,3
tension de cycle (kcal/mol)	27,5	25,3	5,8

Schéma 190 : comparaison des pK_A et de l'énergie de tension de petits azacycles.

Malgré cette relative « liberté » conformationnelle, la géométrie distordue des azétidines leur confère une tension de cycle proche de celle des aziridines. En comparaison avec ces dernières, les azétidines sont donc des électrophiles potentiels à la réactivité « masquée ». Couty *et coll.* ont étudié la cinétique de l'ouverture nucléophile d'un azétidinium simple par la DMAP : cette espèce est environ 17000 fois moins réactive que l'aziridinium analogue. Ce résultat est représentatif de l'intérêt des azétidines comme synthons parfaitement stables, mais dont l'électrophilie peut être exploitée.

1.2.2 Réactivité

Le Schéma 191 illustre les principaux modes de réactivité des azétidines. La quaternisation d'azétidines N-alkylées forme un azétidinium qui peut subir une addition ou substitution nucléophile (a). La présence d'un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote permet d'initier une ouverture nucléophile ou électrocyclique en présence d'un acide de Lewis (b). Enfin, les 2-vinylazétidines N-

³¹¹ Cette caractéristique est encore plus marquée dans le cas d'azétidines N-activées (effet de la délocalisation).

alkylées peuvent également être quaternisées pour conduire à des ylures, et leurs analogues activés peuvent subir l'insertion d'un métal nucléophile (c).

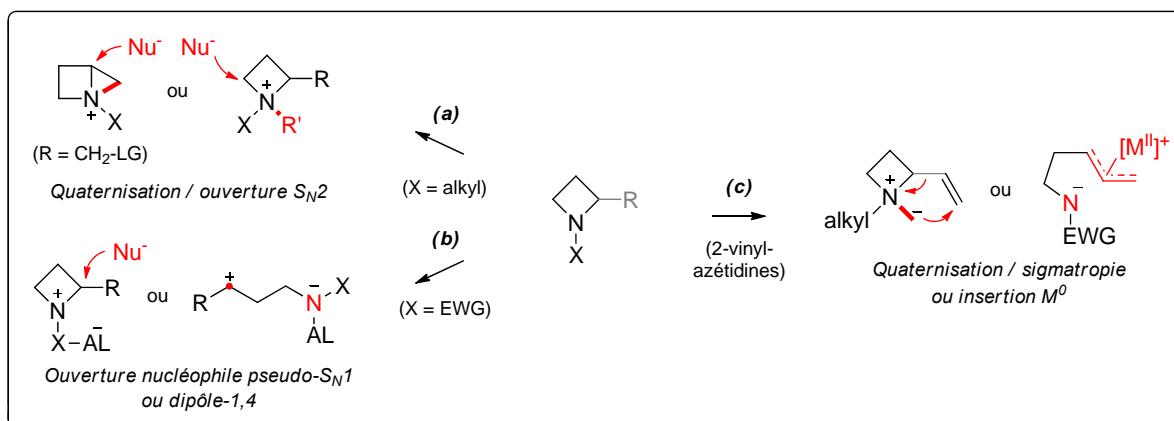


Schéma 191 : principaux modes de réactivité des azétidines.

La quaternisation d'azétidines *N*-alkylées (a) est le mode d'activation le plus étudié à l'heure actuelle. Nous n'en présenterons toutefois que quelques exemples représentatif au vu de nos thématiques de recherche impliquant une activation de type acide de Lewis.

Couty *et coll.* ont montré que l'activation d'alcools 2-azétidiniques permettait d'initier des réactions d'expansion de cycle.³¹² Celles-ci impliquent la formation d'un azétidinium bicyclique qui peut être attaqué stéréosélectivement par divers nucléophiles pour fournir des pyrrolidines (Schéma 192). Cette expansion peut être réversible selon l'aptitude du nucléophile à jouer un rôle de groupe partant.

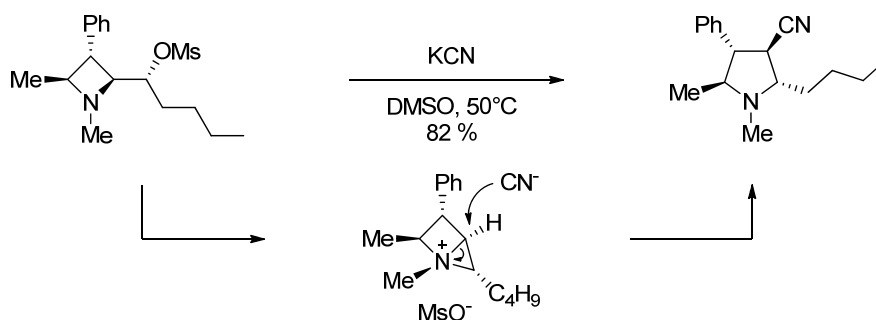


Schéma 192 : expansion d'une azétidine 2-sulfoxyméthylée en pyrrolidine en présence d'un nucléophile.

Plus récemment, Compain *et coll.* ont décrit un exemple singulier d'ouverture nucléophile de *N*-benzyl-azétidines ne nécessitant pas de *N*-alkylation préalable : l'utilisation de TMSOTf permet d'activer l'azétidine en azétidinium, de former simultanément un acétal de cétène silylé qui réagit sur

³¹² Durrat, F.; Sanchez, M. V.; Couty, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3286.

l'azétidinium en tant que nucléophile, puis d'activer à nouveau l'ester issu de la première cyclisation pour former un amide spirocyclique (Schéma 193).³¹³

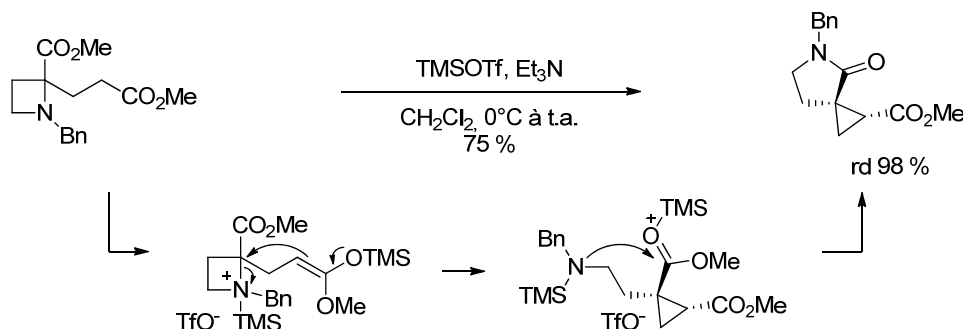


Schéma 193 : exemple rare d'activation électrophile d'une *N*-benzyl-azétidine par TMSOTf.

Dans un contexte apparenté à cette cascade originale, les transformations d'azétidines *N*-activées sont initiées par l'action d'un acide de Lewis. Ces réactions sont très similaires à celles décrites dans le cas des aziridines (page 112) : en présence d'un nitrile, on observe une ouverture du cycle, probablement de type pseudo-S_N1 (Schéma 194) puisqu'une épimérisation partielle du carbone benzylique est observée. L'amine libérée peut attaquer l'ion nitrilium formé pour fournir un produit de cycloaddition [4+2] formelle.^{314,315}

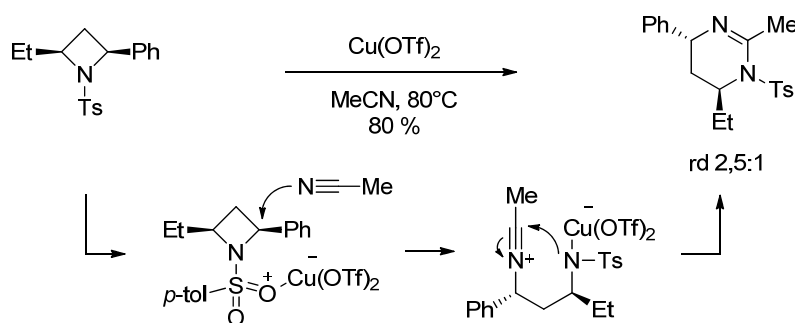


Schéma 194 : séquence d'ouverture nucléophile / cyclisation intramoléculaire d'une tosylazétidine.

Des dipôles-1,4 peuvent également être générés sans l'intervention d'un nucléophile extérieur pour réagir avec des alcènes inactivés, à la condition qu'un substituant puisse stabiliser la formation d'un carbocation correspondant à la rupture d'une liaison C-N (Schéma 195). Les composés spirocycliques formés dans l'exemple choisi sont des produits de cycloaddition [4+1] formelle. Cette structure prouve la nature séquentielle de ce type de réaction, avec la présence intermédiaire d'un

³¹³ Nocquet, P.-A.; Hazelard, D.; Compain, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6619.

³¹⁴ (a) Ghorai, M. K.; Das, K.; Kumar, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1105. Pour un precedent, voir : (b) Bhanu Prasad, B. A.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4829.

³¹⁵ Pour d'autres applications de ce processus, voir par exemple : (a) Ghorai, M. K.; Shukla, D.; Das, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7013. (b) Baktharaman, S.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4335.

carbocation secondaire, qui s'isomériser vers un carbocation tertiaire plus stable par une migration d'hydrure 1,2.³¹⁶

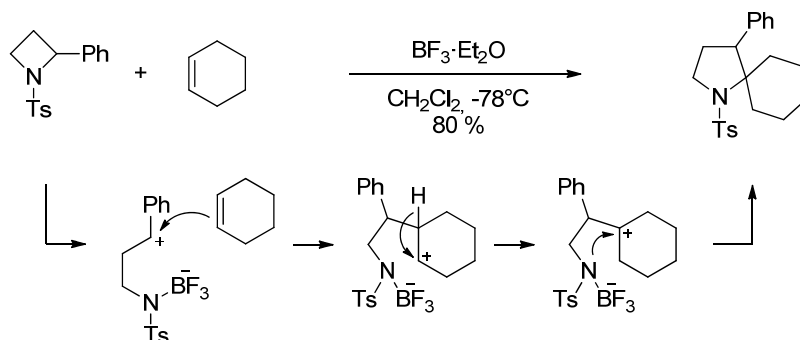


Schéma 195 : génération d'un dipôle-1,4 et cycloaddition [4+1] séquentielle avec un alcène inactivé.

Enfin, le potentiel des vinyl-azétidines comme précurseurs pour des expansions de cycle mérite d'être évoqué. Si les processus impliquant l'addition oxydante de métaux nucléophiles³¹⁷ (Pd^0 , Co^0) ou la formation d'ylures par déprotonation ou décomposition de diazo³¹⁸ dépassent le cadre de ce manuscrit, certaines réactions de cycloaddition [6+2] intéressantes ont été décrites (Schéma 196). Elles impliquent l'addition d'une *N*-benzyl-azétidine sur un électrophile relativement puissant (ici un propiolate) pour former un zwitterion dont l'électrocyclisation conduit à des cycles à huit chaînons.^{319,320}

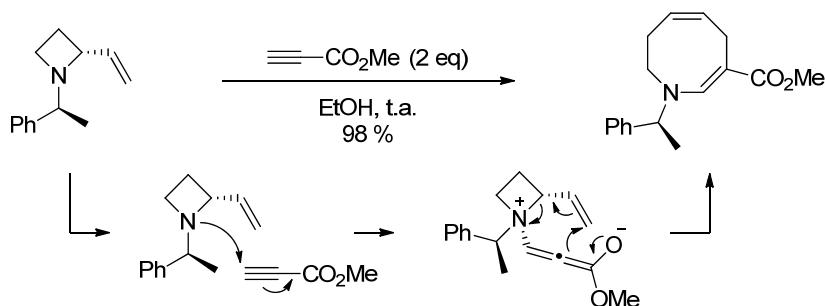


Schéma 196 : cycloaddition [6+2] formelle d'une vinyl-azétidine avec un alcyne électrodéficient.

³¹⁶ (a) Ungureanu, I.; Klotz, P.; Schoenfelder, A.; Mann, A. *Chem. Commun.* **2001**, 958. Voir également : (b) Narhe, B. D.; Sriramurthy, V.; Yadav, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4390.

³¹⁷ (a) Pd : Satake, A.; Ishii, H.; Shimizu, I.; Inoue, Y.; Hasegawa, H.; Yamamoto, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5331. (b) Co : Roberto, D.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7539.

³¹⁸ Variantes : (a) via α -déprotonation d'ammonium : Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4214. (b) via décomposition de diazo : Bott, T. M.; Vanecko, J. A.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2832.

³¹⁹ Exemple présenté : (a) Drouillat, B.; Couty, F.; Razafimahaleo, V. *Synlett* **2009**, 3182. Pour un précédent, voir : (b) Hassner, A.; Wiegand, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3652.

³²⁰ Variantes : (a) avec isocyanate : Koya, S.; Yamanoi, K.; Yamasaki, R.; Azumaya, I.; Masu, H.; Saito, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5438. (b) avec benzyne : Aoki, T.; Koya, S.; Yamasaki, R.; Saito, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4506.

1.2.3 Synthèse de *N*-aryl azétidines

A l'heure actuelle, en raison de l'intérêt assez récent pour l'étude et l'utilisation d'azétidines en synthèse organique, la majorité des méthodes ciblées pour leur préparation concerne des dérivés de type *N*-benzyl, *N*-carbamoyl et *N*-sulfonyl qui sont plus ou moins faciles à déprotéger.³²¹ Ces synthèses impliquent principalement des réactions de *N*-cyclisation intramoléculaire permises par la présence d'un groupe partant ou l'activation électrophile d'une fonction en position γ par rapport à l'azote (Schéma 197, a). Concernant cet aspect, il faut savoir que les azétidines sont plus difficiles à former par *N*-cyclisation que les aziridines analogues.³²²

Quelques exemples de cycloadditions [2+2] thermiques ou photochimiques ont également été rapportés pour la synthèse d'azétidines bicycliques (b), mais leur applicabilité à des substrats de type *N*-aryl n'est pas documentée.

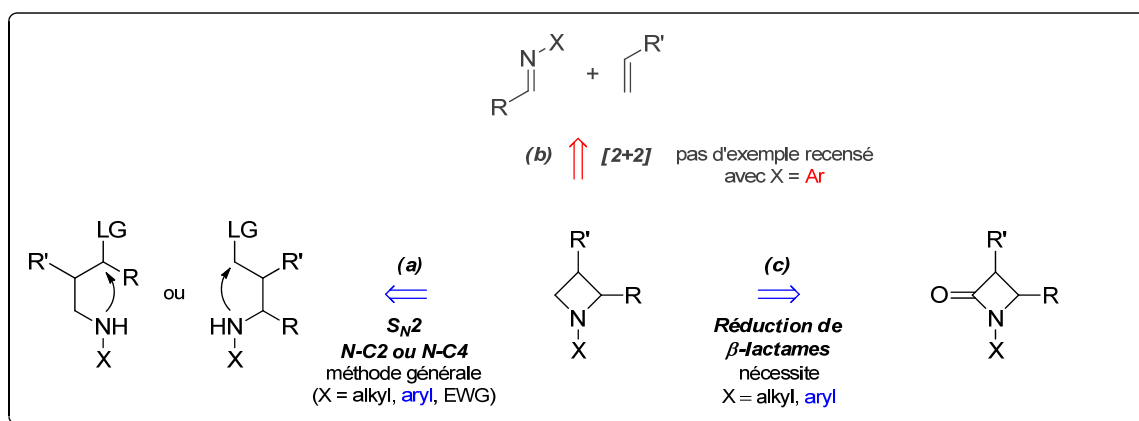


Schéma 197 : stratégies dominantes pour la synthèse de *N*-aryl azétidines.

Une alternative populaire concerne la réduction des azétidinones (β -lactames) correspondantes par les alanes ou chloroalanes (c). Cette méthode a été développée par Ojima *et coll.*,³²³ et son utilisation par de nombreux groupes de recherche illustre son efficacité. Les groupements *N*-acyle, carbamoyl et sulfonyl ne sont ici pas utilisables, mais les *N*-substituants de type alkyle et aryle sont bien tolérés.

Un aspect attractif de cette voie de synthèse est que la chimie des β -lactames a été largement développée.^{321,324} Leurs dérivés monocycliques sont relativement faciles d'accès, et constituent donc

³²¹ Pour une revue très complète, voir : (a) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988. Voir également : (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *RSC Adv.* **2013**, *4*, 1689.

³²² Cette différence de réactivité est généralement attribuée à un recouvrement orbitalaire plus difficile.

³²³ (a) Ojima, I.; Zhao, M.; Yamato, T.; Nakahashi, K.; Yamashita, M.; Abe, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263.

(b) Yamashita, M.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6339.

³²⁴ Compléments à la ref. 304 : (a) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631. (b) Troisi, L.; Granito, C.; Pindinelli, E. dans *Targets in Heterocyclic Systems Volume 8 : Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A.; Spinelli, D., Eds; RSC, Cambridge, UK, 2004; pp. 187-215.

un point d'entrée assez fiable pour la synthèse d'azétidines. Ils sont généralement préparés par le biais de cycloadditions [2+2] de type Staudinger ou Gilman-Speeter, ou par cyclisation N-C2 ou N-C4 (Schéma 198). Il existe encore d'autres méthodes comme la cycloaddition [2+2] alcène-isocyanate, la réaction de Kinugasa ([2+2] alcyne-nitrone catalysée au cuivre) ou la contraction d'isoxazoles. Nous n'y avons toutefois pas eu recours durant ces travaux.

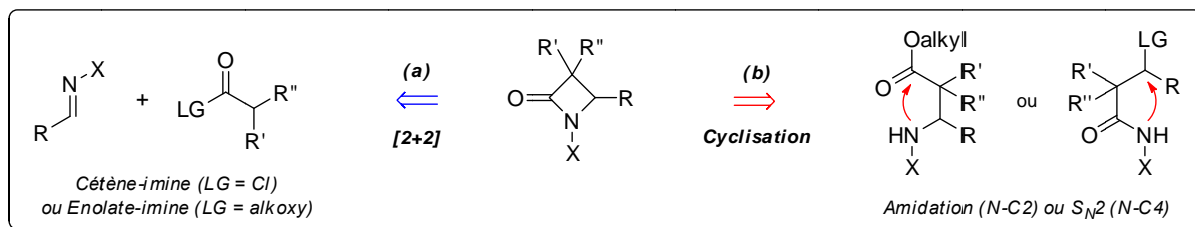


Schéma 198 : méthodes principales de formation de β -lactames monocycliques.

Une revue de la littérature montre très peu d'exemples d'alcyne-azétidinones, mais Alcaide *et coll.*³²⁵ ont décrit la réduction de quelques propargyl-azétidinones *N*-arylées (Schéma 199), ce qui laisse entrevoir un possible recours à cette méthode. Ces quelques exemples nous ont conduits à explorer en premier lieu une voie similaire.

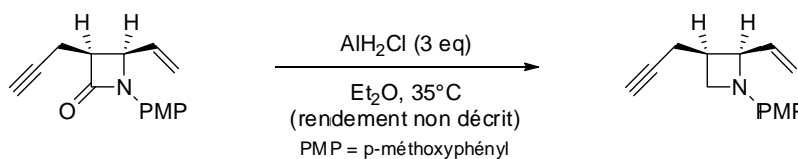


Schéma 199 : exemple de réduction d'une *N*-aryl azétidinone en présence d'une fonction alcyne.³²⁵

2 Synthèse de *N*-aryl 2-alcynyl-azétidines

2.1 Approche par cycloaddition [2+2] de Staudinger

Dans le but de tester la viabilité d'un réarrangement de *N*-aryl alcyne-azétidines, nous avons dans un premier temps souhaité préparer un substrat modèle le plus simple possible afin de nous affranchir au maximum d'éventuels effets de la substitution.

Dans cette optique, la première stratégie considérée a été la cycloaddition de Staudinger entre le cétène dérivé du chlorure d'acétyle et la *N*-aryl imine acétylénique **Ba** (Schéma 200), en nous basant sur les travaux d'Alcaide.³²⁵ Cette dernière a été obtenue à partir de la *p*-anisidine et de l'heptynal **Aa**, facilement préparé par la formylation de l'hept-1-yne.³²⁶ Le résultat de cette tentative

³²⁵ Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786.

³²⁶ Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6427.

de cycloaddition [2+2] a été surprenant, puisque la consommation de l'imine **Ba** a été incomplète, et le seul produit isolé et caractérisé sous forme pure a été l'oxazinone **C**.

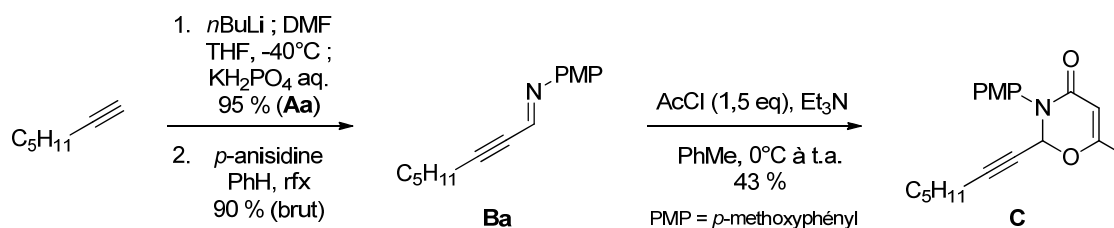


Schéma 200 : préparation de la *N*-aryl imine acétylénique **Ba**, et incompatibilité du chlorure d'acétyle avec la cycloaddition de Staudinger.

En concordance avec ce résultat, un examen de la littérature a révélé que le chlorure d'acétyle n'était pas utilisable dans ce type de cycloaddition : la dimérisation du cétène formé par l'action de la triéthylamine est plus rapide que son attaque nucléophile par l'imine. Maujean et Chucho ont démontré la formation exclusive d'oxazinones de type **C** à partir d'imines et de dicétène (généralisé séparément) en présence de triéthylamine.³²⁷ Cette dernière joue un double rôle dans ce processus, initiant la formation de (mono)cétène et participant à la formation de l'oxo-cétène réactif vis-à-vis de l'imine (Schéma 201).

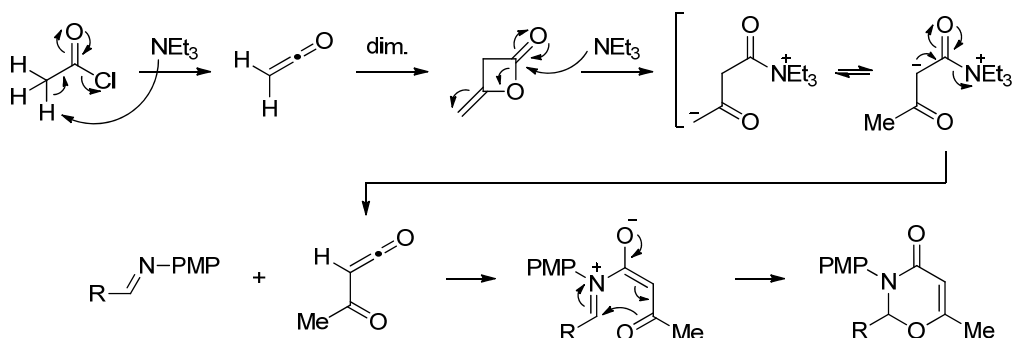


Schéma 201 : hypothèse mécanistique pour la formation d'une oxazinone à partir du dicétène.

2.2 Approche par double substitution nucléophile

En raison de l'incompatibilité de la cycloaddition de Staudinger avec le chlorure d'acétyle, une autre voie de synthèse a dû être établie. Nous avons d'abord pensé utiliser une méthode de double alkylation d'une aniline relativement nucléophile par un dérivé de type 1,3-dibromopropane acétylénique **E** (Schéma 202). Celui-ci a été préparé selon des conditions modifiées dérivées de la synthèse de cyclobutanes décrite par Elsegood *et coll.*³²⁸ L'énolate de lithium dérivé de l'acétate de *tert*-butyle a été additionné sur l'ynal **Aa** pour fournir l'hydroxyester **D** avec un bon rendement. La

³²⁷ (a) Maujean, A.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2905. Pour un complément, voir : (a) Sato, M.; Ogasawara, H.; Yoshizumi, E.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1902.

³²⁸ Allart, E. A.; Christie, S. D. R.; Pritchard, G. J.; Elsegood, M. R. J. *Chem. Commun.* **2009**, 7339.

réduction de ce dernier a été efficace en effectuant une addition lente de borohydrure de lithium à la solution d'hydroxyester, et le diol obtenu a été directement converti en dibromopropane **E** par le biais d'une réaction d'Appel.

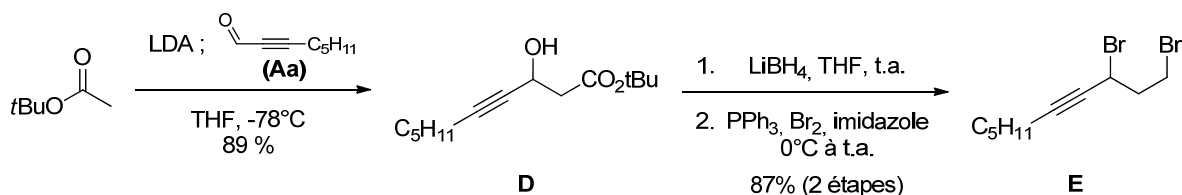


Schéma 202 : synthèse du dibromopropane acétylénique **E**.

Les meilleures conditions trouvées pour l'amination de **E** sont présentées dans le Schéma 202 (a). Malgré l'évaluation de différents solvants, bases et concentrations, le meilleur rendement obtenu pour la formation de l'azétidine **1a** (dotée du noyau 4-méthoxyphényle) ne dépasse pas 53 %. La dialkylation de l'aniline par cette méthode a été encore plus difficile (14 % de **1b** isolés).

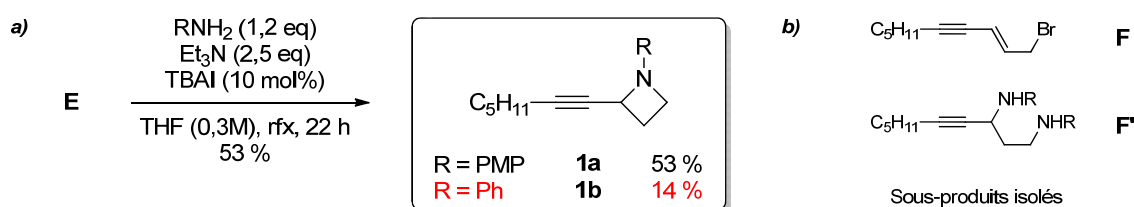


Schéma 203 : limitations rencontrées pour l'amination du dibromopropane acétylénique **J**.

La formation des azétidines nécessite un chauffage prolongé, une concentration relativement élevée et un léger excès d'amine aromatique. L'emploi de ces conditions a pour conséquence de générer divers produits d'élimination **F** et de dialkylation **F'** (b). Au vu de ces résultats, cette méthode n'est clairement pas applicable à la préparation d'une gamme d'azétidines plus large.

2.3 Approche par une séquence d'aldolisation/cyclisation/réduction

Compte tenu de l'absence de formation de β -lactames par cycloaddition de Staudinger et du fait des limitations rencontrées pour la synthèse des précurseurs **1a** et **1b** à partir du dibromopropane **E**, nous avons dans un premier temps consacré nos efforts à l'optimisation de procédures générales pour la synthèse de *N*-aryl alcynyl-azétidines **1**.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, aucune méthode n'est décrite dans la littérature. Par contre, la réduction des β -lactames l'est. Nous avons donc souhaité recourir à une stratégie basée sur la réduction d'alcynyl- β -lactames **I** (Schéma 204). L'avantage est que l'accès aux alcynyl- β -lactames permet aussi de tester leur réactivité en catalyse à l'or (aspect développé dans le chapitre 4). Une façon d'obtenir ces derniers serait une cyclisation de β -hydroxyamides **H**, une

réaction là aussi décrite.³²¹ Les β -hydroxyamides **H** seraient accessibles par l'aldolisation des ynals **A** avec les dianions dérivés des acétanilides **G**, une réaction connue mais très peu développée (*vide infra*) et jamais utilisée dans ce contexte.

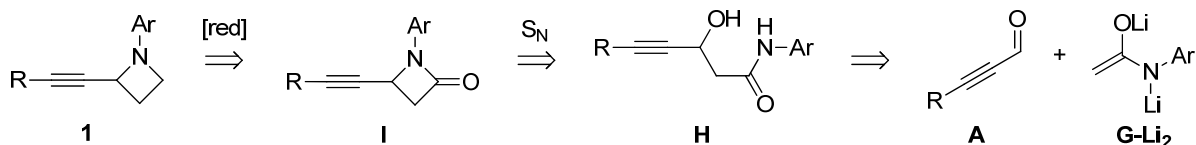


Schéma 204 : accès envisagé aux substrats **1** à partir d'acétanilides **G**.

Le développement de cette séquence et son application à la synthèse de différentes *N*-aryl azétidines acétyléniques, mais aussi aliphatiques, vinyliques et aromatiques a donc été réalisé.

2.3.1 Dilithiation d'acétanilides

Si la condensation du dianion de l'acétanilide avec des électrophiles halogénés ou acylés est une réaction conceptuellement très simple et connue depuis un demi-siècle,³²⁹ il est surprenant de voir que celle-ci n'a quasiment jamais été étudiée en détail ni généralisée aux aldéhydes acétyléniques.

Nous avons donc souhaité adapter cette procédure à la synthèse de β -hydroxyaryl-amides acétyléniques **H**. La réaction modèle étudiée a été le piégeage du dianion du 4-méthoxyacétanilide **Ga** par l'heptynal **Aa**. Ce choix a été motivé par le fait que le dianion de **Ga** est plus basique que celui dérivé de l'acétanilide simple (**Gb**) : en cas de succès, les conditions pour sa formation devraient être facilement applicables aux acétanilides plus acides.

Dans leur seule et unique publication, Hauser *et coll.* décrivent l'utilisation de deux équivalents de *n*-butyllithium dans le THF et à température ambiante, pour des raisons de solubilité du dianion ainsi formé, avec un temps de déprotonation fixé à 30 minutes. Ces conditions ont été directement reproduites pour les premiers essais. L'addition subséquente de deux équivalents de **Aa** a fourni le β -hydroxyamide **Ha** avec un rendement modeste de 41 % (Tableau 4, entrée 1). Il est à noter que malgré son emploi en excès, l'aldéhyde **Aa** a été entièrement consommé dans la réaction, **Ha** étant isolé parmi différents sous-produits.

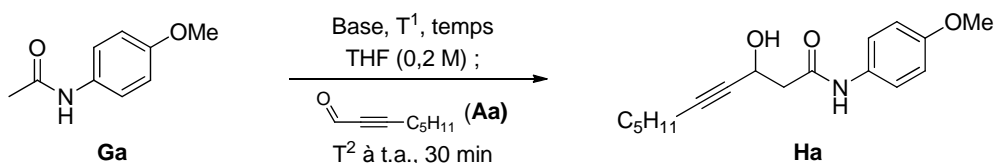
De façon intéressante, l'utilisation de diisopropylamidure de lithium (LDA) à -20 °C (température minimale pour solubiliser totalement **Ga**) suivie de l'addition de 2 équivalents d'aldéhyde à la même température a permis d'améliorer largement le rendement isolé en adduit **Ha** (entrée 2). La diminution de la quantité d'aldéhyde a entraîné une baisse de rendement, mais la réaction s'est avérée de plus en plus « propre » au fur et à mesure de cette diminution (entrée 4 vs 1-3).

³²⁹ (a) Gay, R. L.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1640. (b) Von Schrittz, D. M.; Kaiser, E. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2610.

Ces observations combinées ont suggéré que la consommation de l'aldéhyde pouvait être complète même en cas de dilithiation partielle de **Ga**.³³⁰

La modification de différents facteurs comme le réchauffement de la solution à température ambiante pour la dilithiation de **Ga** et l'addition d'une quantité stoechiométrique de l'ynal **Aa** à -78 °C a fini par permettre de déterminer des conditions tout à fait viables et efficaces pour cette aldolisation (entrée 5). Le produit **Ha** a été obtenu avec un rendement de 87 % depuis un mélange réactionnel très propre.

Tableau 4 : amélioration de l'aldolisation des acétanilides par l'utilisation de LDA.



	base (eq)	T1 (°C)	temps (min)	A1 (eq)	T2 (°C)	rdt :	Ha (%)
1	<i>n</i> BuLi (2,1)	t.a.	30	2	-78		41 ^a
2	LDA (2,1)	-20	45	2	-20		76 ^a
3	"	-20	45	1,5	-20		73 ^a
4	"	-20	45	1,2	-20		48
5	"	-20 ; t.a.	15 + 30	1	-78		87

Conditions : 5 mmol Ga, courant d'argon. ^a observation de sous-produits dérivés de Aa.

Une observation notable à l'issue de ces réactions concerne la présence systématique de substrat **Ga**, y compris pour l'entrée 5 (7-8 % estimés par RMN ¹H). Plutôt que d'imputer ce résultat à la dilithiation incomplète du précurseur, il est possible que cette présence de substrat résiduel résulte d'une *O*-addition 1,2 de l'énolate sur l'aldéhyde, laquelle serait réversible au moment de l'hydrolyse (Schéma 205). Cette hypothèse a déjà été émise par Lewis *et coll.*³³¹

³³⁰ La formation d'adduits 1,2 ou 1,4 depuis l'amide monolithié peut expliquer cette observation :



³³¹ Gullickson, G. C.; Khan, M. A.; Walters, J. A.; Baughman, R. G.; Lewis, D. E. *Synthesis* **2005**, 2906.

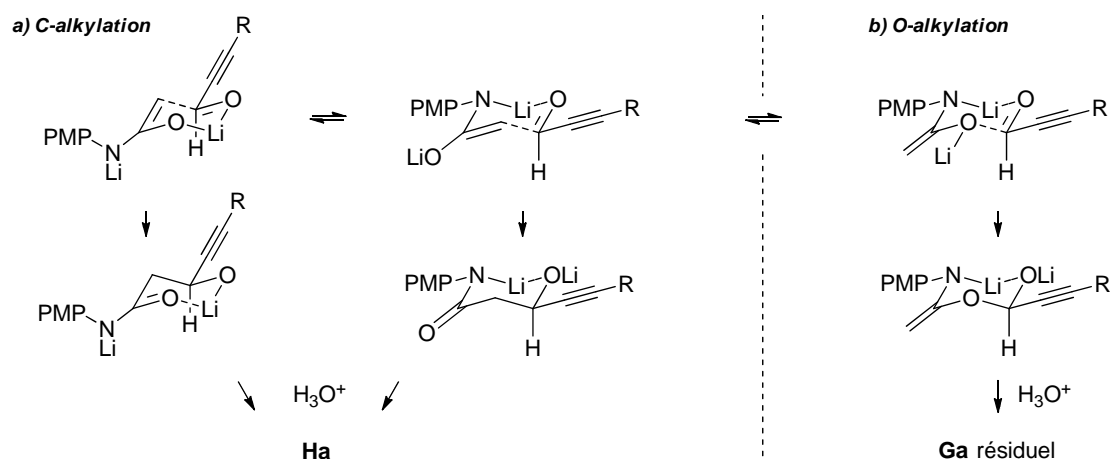
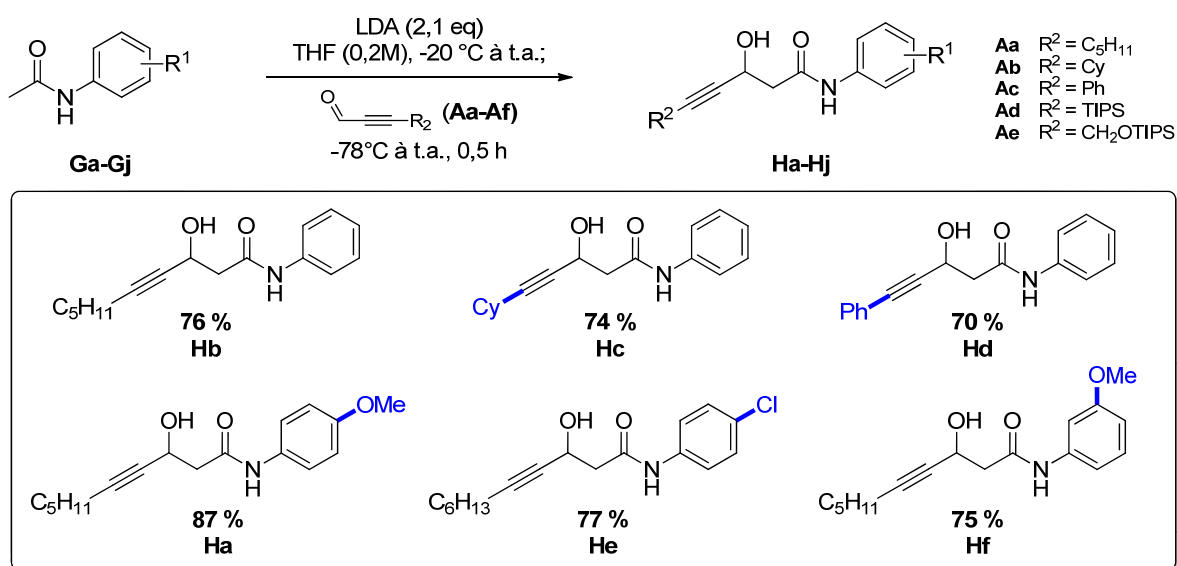


Schéma 205 : hypothèse de C- vs O-alkylation justifiant la récupération partielle du substrat Ga.

Suite à ces résultats, les conditions optimales pour la formation de **Ha** ont été appliquées à diverses combinaisons d'acétanilides **G** et aldéhydes **A**. Cette procédure s'est montrée robuste, permettant l'obtention de tous les dérivés visés après soit une purification facile par colonne de chromatographie (dérivés acétyléniques), soit une recristallisation (dérivés aliphatiques, vinyliques et aromatiques).

De façon globale, quelle que soit la substitution sur l'aromatique ou sur la partie acétylénique, les rendements isolés pour chacun des adduits **Ha-Hj** sont proches et reproductibles entre 70 et 85 %, avec un optimum à 95 % pour l'adduit **He** dérivé du *mé*ta-chloro-acétanilide et de l'heptynal **Aa**. Les variations de l'ynal ont été bien tolérées (produits **Hb-Hd**, **Hi-Hj**) tandis que la substitution de l'arène semble avoir peu d'importance (**Ha**, **He-Hh**). On notera toutefois une purification un peu plus laborieuse dans le cas de l'adduit *bis*-aromatique **Hd** en raison de sa faible solubilité. Ces aldolisations ont été effectuées sur une échelle de 1 à 10 g de produit.



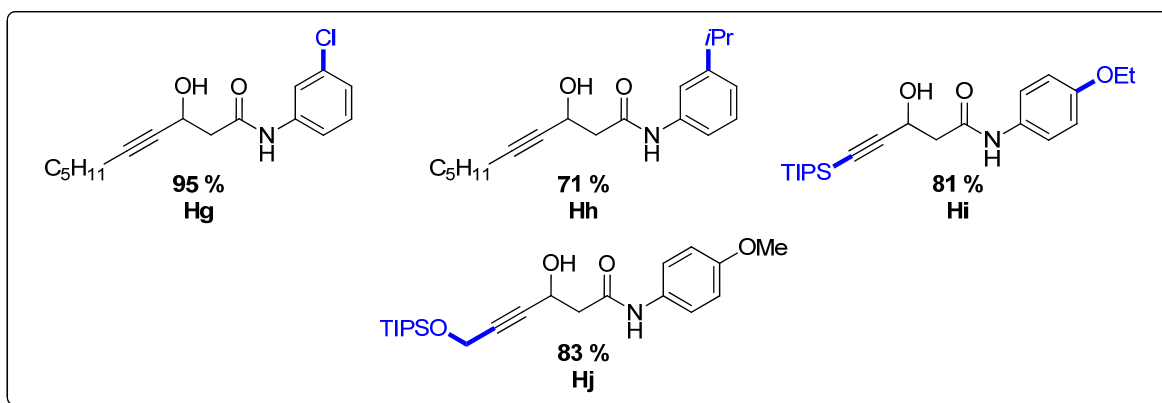


Schéma 206 : 1,3-hydroxyamides acétyléniques préparés suivant nos conditions d'aldolisation.

Ces conditions ont également pu être appliquées à la condensation de l'acétanilide avec différents aldéhydes aliphatiques (Schéma 207, **Hk-Hl**), α -vinyliques (**Hm-Ho**), aromatique (**Hp**) et hétéroaromatiques (**Hq-Hs**). Enfin, les anilides **Gt** et **Gu** respectivement dérivés de la 1-naphthylamine et de la 2-aminopyridine ont pu être dilithiés et additionnés sur le benzaldéhyde. Tous les rendements ont été compris entre 77 et 91 % et aucun produit d'ortho-lithiation n'a jamais été observé.

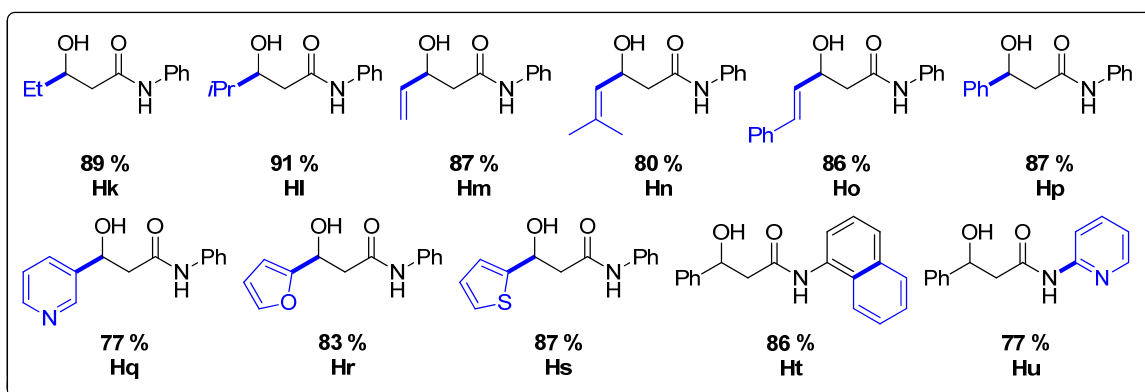


Schéma 207 : application de l'aldolisation à divers aldéhydes et acétanilides.

En matière de limitations (Schéma 208), ce système n'est pas suffisamment basique pour former le dianion de l'allyl-acétamide, et le *N*-tosylacétamide ne peut être dilithié efficacement, probablement en raison de l'occurrence de réactions intermoléculaires, et ce malgré l'addition du substrat à la solution de LDA en excès. D'autre part, nous avons brièvement étudié la diastéréosélectivité de l'addition du dianion du propionanilide : le ratio *cis:trans* est resté proche de 1:1, indépendamment de la base employée et de la température de déprotonation.³³²

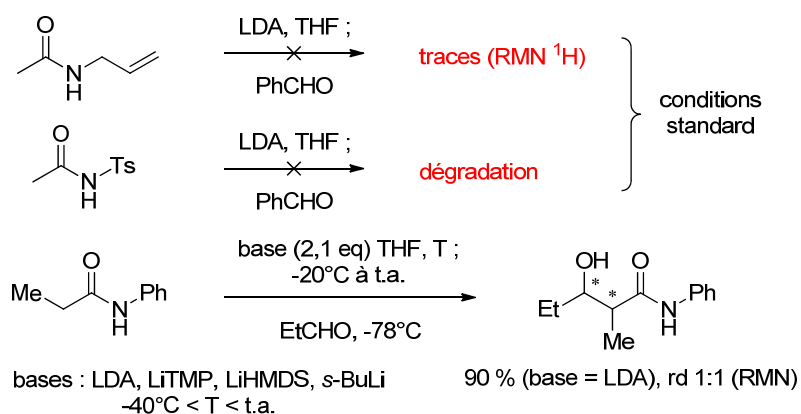


Schéma 208 : limitations de l'aldolisation avec des amides allyliques et tosylés, et absence d'induction diastéréosélective dans le cas du propionanilide.

2.3.2 Cyclisation des β -hydroxyamides

2.3.2.a Essais préliminaires de substitution nucléophile

Nos essais initiaux pour effectuer la cyclisation 4-*exo-tet* de l'hydroxyamide **Ha** ont été basés sur l'activation de la fonction hydroxyle en position propargylique. Cette stratégie n'a cependant pas été viable à court terme : les quelques tests effectués à l'aide de MsCl, TsCl ou Ph_2PCl ³³², en présence de triéthylamine ou pyridine à 0°C ont systématiquement conduit à la formation du produit d'élimination **Ja** en quantité significative (Schéma 209). Sa tendance à la décomposition partielle sur silice et sa polarité proche de celle du β -lactame **Ia** ont passablement perturbé l'isolement de ce dernier.

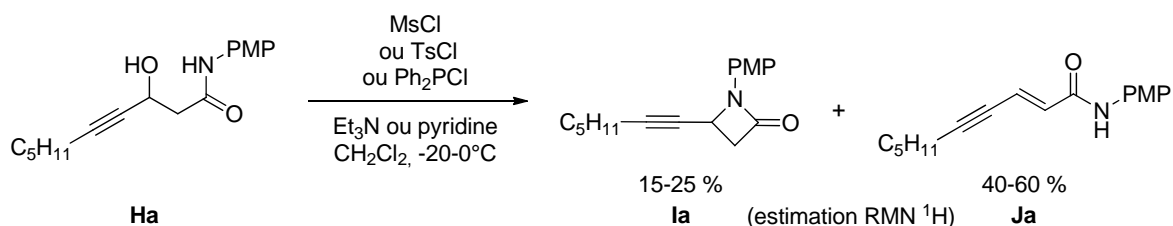


Schéma 209 : prédominance de l'élimination lors de l'activation de l'hydroxyle de Ha.

De façon alternative, nous avons choisi de tester la réaction de Mitsunobu³³³ pour la formation des *N*-aryl azétidinones **I**. Sur la base de précédents dans la littérature appliqués à la synthèse de dérivés *N*-benzylés³³⁴ et hydroxamiques,³³⁵ nous avons pensé que cette méthode pourrait

³³² (a) Activation par TsCl : Kiyota, H.; Takai, T.; Saitoh, M.; Nakayama, O.; Oritani, T.; Kuwahara, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8191. (b) Activation par Ph_2PCl : Escalante, J.; González-Tototzin, M. A.; Aviña, J.; Muñoz-Muñiz, O.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1883.

³³³ Pour des revues complémentaires, voir : (a) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. *P. P. Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551. (b) But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340.

³³⁴ Salituro, G. M.; Townsend, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 760.

être généralisée aux *N*-aryl azétidinones en raison de leur pK_a comparable. En effet, l'acidité du nucléophile est un paramètre important dans la réaction de Mitsunobu. Cette notion nécessite quelques compléments.

2.3.2.b La réaction de Mitsunobu : quelques rappels

La réaction de Mitsunobu est une méthode très répandue pour la condensation d'alcools primaires ou secondaires avec différents pronucléophiles acides (Schéma 210). Elle est basée sur un processus redox impliquant la réduction d'un azodicarboxylate et l'oxydation d'une phosphine : les conditions classiques emploient le couple diéthylazodicarboxylate (DEAD)/triphénylphosphine. Ce processus induit l'inversion de la configuration de l'alcool utilisé.

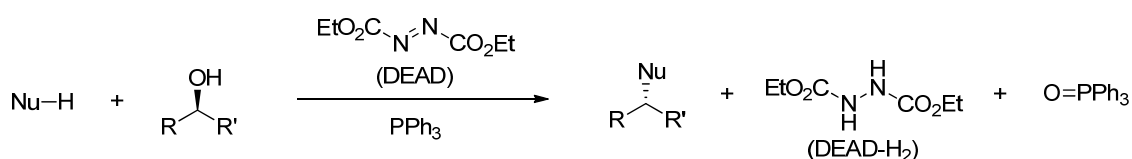


Schéma 210 : équation-bilan de la réaction de Mitsunobu.

Sa stéréospécificité et les conditions douces généralement employées (température ambiante) ont fait de cette réaction un outil important en synthèse. En conséquence, son mécanisme a été largement discuté et continue de faire l'objet d'études théoriques.³³⁶ Les différentes étapes communément acceptées dans le cas fréquent des acides carboxyliques sont résumées dans le Schéma 211.

En premier lieu, l'addition de PPh_3 sur le DEAD forme une bétaine. Celle-ci peut réagir avec deux molécules d'alcool pour former un dialkoxyphosphorane (étape a), dont la protonation par l'acide carboxylique conduit à un alkoxyphosphonium. De façon alternative, la bétaine peut être directement protonée par l'acide (étape b) avant de subir l'addition de l'alcool. Si celle-ci n'est pas assez rapide, la dégradation de la bétaine en présence du carboxylate peut survenir.

Dans l'étape suivante, afin d'obtenir le produit d'inversion souhaité, l'alkoxyphosphonium formé est substitué par le carboxylate résiduel selon un processus de $\text{S}_{\text{N}}2$ (étape c). Si cette attaque nucléophile n'est pas efficace, l'attaque de l'alkoxyphosphonium par une molécule de DEAD-H^+ résiduelle ou DEAD-H_2 peut survenir (étape d). Il faut également savoir que le couple alkoxyphosphonium/carboxylate est en équilibre avec la paire alcoolate/carboxyphosphonium (équilibre e), lequel peut être précurseur d'un produit de rétention ou d'un anhydride. Cette possibilité est toutefois assez rare.

³³⁵ Hydroxylamide : (a) Strazzolini, P.; Dall'Arche, M.; Zossi, M.; Pavslar, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4710. Hydroxamate : (b) Durham, T. B.; Miller, M. *J. Org. Lett.* **2002**, 4, 135 et références incluses.

³³⁶ Pour une étude théorique et un corollaire des recherches à ce sujet, voir : Schenk, S.; Weston, J.; Anders, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12566.

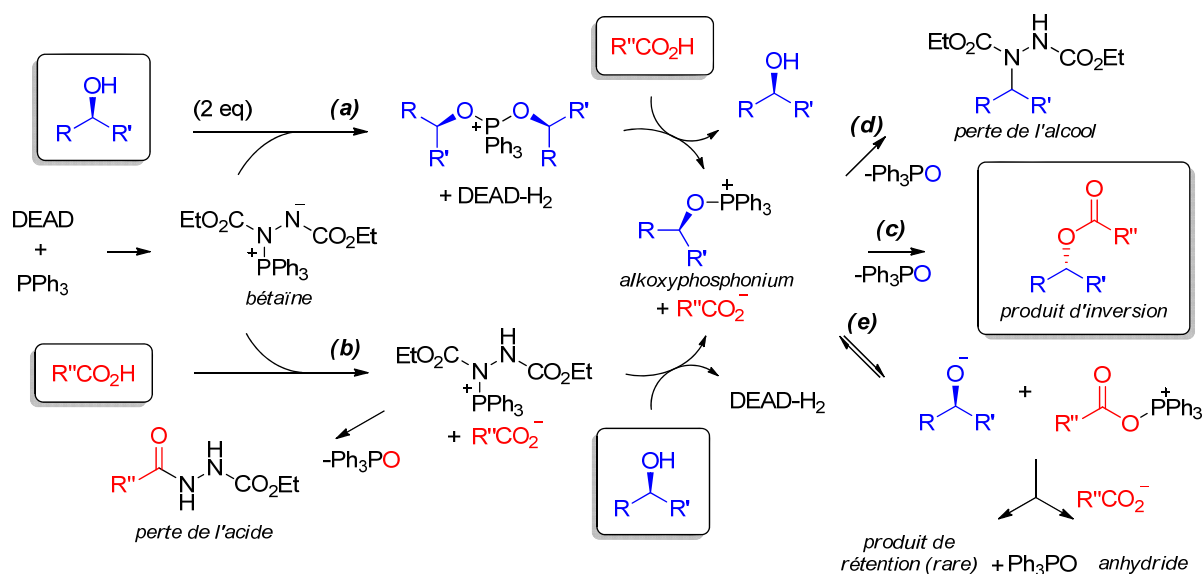


Schéma 211 : éléments mécanistiques de la réaction de Mitsunobu communément acceptés.

L'utilisation d'un nucléophile suffisamment acide favorise logiquement la protonation du DEAD-H⁻, ce qui limite le processus (d). Des études ont également montré que ce paramètre déplaçait l'équilibre (e) vers la formation de l'alkoxyphosphonium nécessaire.³³⁷ Par ailleurs, cette dernière notion aide à comprendre la nécessité de discriminer suffisamment les pK_a de l'alcool et du nucléophile. Une autre réaction secondaire fréquemment observée est l'obtention d'un alcène par déshydratation. Ce processus est probablement imputable à une protonation difficile de la bêtaïne (ou du dialkoxyphosphorane dans le cas (a)) : le pK_a de cette dernière avoisinant 13, elle peut être impliquée dans l'élimination (E2) de l'alkoxyphosphonium.³³⁸

De façon générale, il est admis que le pK_a du pronucléophile doit être inférieur à 11. Cette valeur est qualitativement plus élevée dans le cas de réactions intramoléculaires, où la substitution de l'alkoxyphosphonium est favorisée par un gain d'entropie. Ces considérations ainsi que les précédents rapports ont donc suggéré une possible application de cette réaction à nos hydroxyamides acétyléniques.

2.3.2.c Réaction de Mitsunobu modifiée

Nous avons sélectionné le diisopropylazodicarboxylate (DIAD) comme réactif azo en raison de sa sûreté, sa disponibilité et son coût réduit qui en font un réactif plus approprié à des synthèses multigrammes que le DEAD. Une concentration modérée (0,1M) a été fixée pour cette réaction intramoléculaire, dont les principaux essais d'optimisation sont détaillés dans le Tableau 5.

³³⁷ (a) Hughes, D. L.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2967. (b) Harvey, P. J.; von Itzstein, M.; Jenkins, I. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3933.

³³⁸ L'acidité des protons en β de l'alkoxyphosphonium est proche de celle d'un *N*-hydroxyamide ou hydroxamate. Voir : (a) Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49. (b) Miller, M. J.; Mattingly, P. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2563. (c) Bose, A. K.; Sahu, D. P.; Manhas, M. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1229.

Si l'emploi d'un léger excès de DIAD/ PPh_3 dans le dichlorométhane à 0 °C a permis la formation de l'azétidinone désirée **Ia**, celle-ci a été accompagnée d'une quantité significative de l'ényne **Ja** (produit d'élimination, entrée 1). Par contre, l'utilisation du THF a légèrement amélioré la sélectivité en faveur de **Ia** (entrée 2) : ce solvant a donc été employé dans les essais suivants. L'emploi d'un excès significatif de DIAD par rapport à PPh_3 (tous deux en excès par rapport au substrat **Ha**) a apporté une amélioration significative en matière de rendement et de sélectivité (entrée 3), en adéquation avec les observations de Townsend *et coll.*^{334,339}

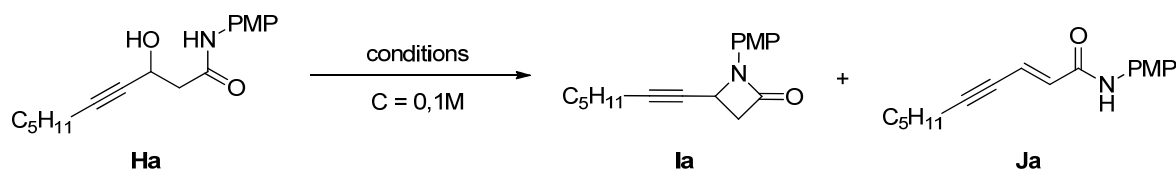
A ce stade, l'interférence de la réaction d'élimination n'a pas été surprenante sur ce type d'alcool propargylique secondaire. La conjugaison étendue au sein de l'ényne **Ja** peut expliquer en partie une préférence thermodynamique pour cette réaction indésirable.

Comme évoqué dans la section précédente, la plupart des processus secondaires dans les réactions de Mitsunobu sont imputés à une déprotonation inefficace du pronucléophile (à l'issue des processus (a) ou (b) du Schéma 211). On peut supposer que la substitution de l'alkoxyphosphonium - seulement partiellement formé - par la forme anionique du nucléophile est en compétition avec des réactions acido-basiques, comme son élimination E1 (ou E2 assistée par la bétaine ou le DIAD-H). Pour pallier à ce problème, des dérivés azo précurseurs de bétaines plus basiques ont été développés,³⁴⁰ mais en raison de leur coût élevé nous avons d'abord varié un autre paramètre, en l'occurrence le réactif phosphoré.

Dans ce sens, l'utilisation de la tributylphosphine a été sans résultat (entrée 4). Cependant, l'emploi du couple DIAD/ P(OEt)_3 a permis de minimiser la formation du produit d'élimination **Ja** (entrée 5) : si la formation de **Ia** n'a pas été plus efficace que dans le cas du système DIAD/ PPh_3 , la séparation de ce dernier de **Ja** (à l'état de traces) a considérablement simplifié son isolement. Une baisse de cinétique assez marquée a été notée en augmentant l'échelle de la réaction (entrée 6 vs 5). Le meilleur compromis a été obtenu en introduisant les réactifs en excès ($\text{DIAD} > \text{P(OEt)}_3 > \text{substrat}$). Dans ces conditions (entrées 7-8), le rendement isolé depuis la réaction sur 5 mmol de **Ha** s'est même avéré légèrement supérieur (entrée 8 vs 7). La réaction de **Ha** avec le couple DEAD/ P(OEt)_3 a été plus rapide mais un peu moins efficace (entrée 9).

³³⁹ Townsend, C. A.; Brown, A. M.; Nguyen, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 919.

³⁴⁰ Pour une revue, voir : Itô, S.; Tsunoda, T. *Pure & Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1053.

Tableau 5 : optimisation de la formation du β -lactame acétylénique **Ia**.

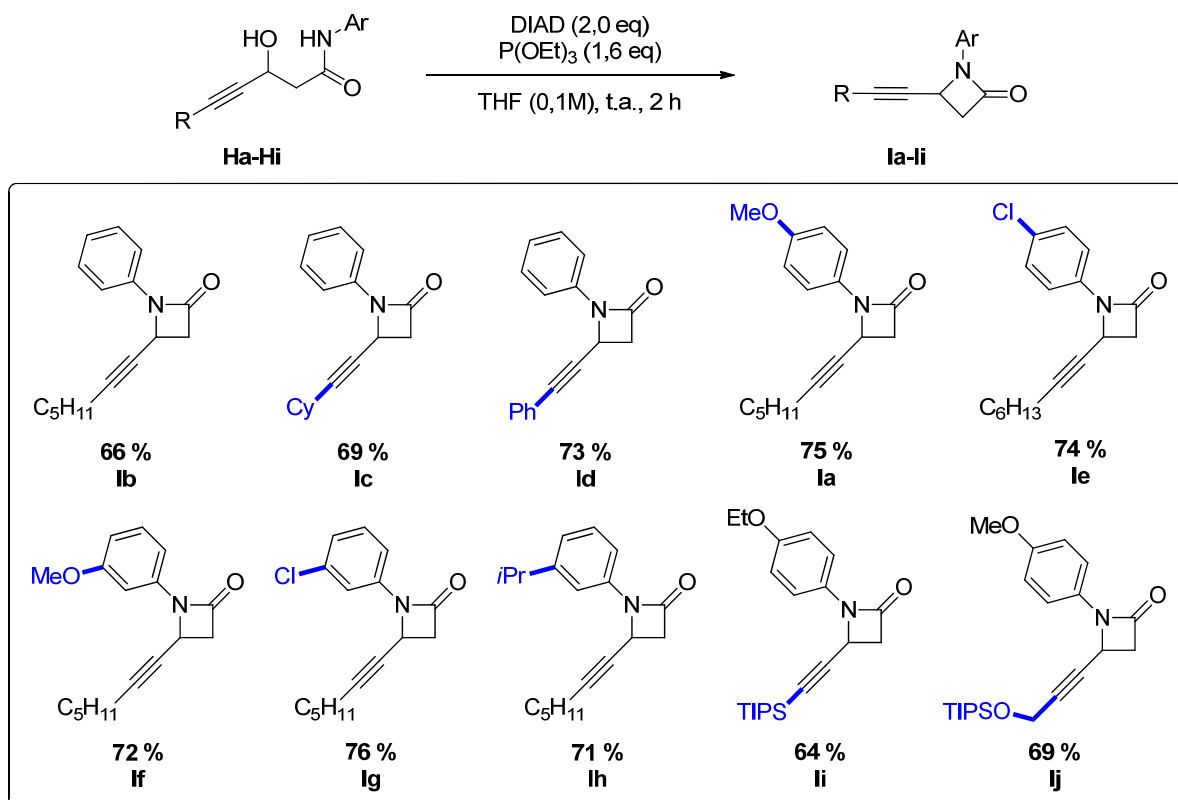
	azo (eq)	réac. P (eq)	solvant	température	temps (h)	rdt (%) :	Ia	Ja^a
1	DIAD (1,2)	PPh ₃ (1,2)	CH ₂ Cl ₂	0 °C	0,33		55	23
2	"	"	THF	0 °C	0,33		62	20
3	DIAD (2,3)	PPh ₃ (1,8)	"	0 °C	0,05		74	12
4	DIAD (1,2)	PBu ₃ (1,2)	"	0 °C à t.a.	12		<i>pas de réact^o</i>	
5	"	P(OEt) ₃ (1,2)	"	t.a.	1		62	<1
6	"	P(OEt) ₃ (1,2)	"	t.a.	3 ^b		64	<3
7	DIAD (2,0)	P(OEt) ₃ (1,6)	"	t.a.	0,25		68	<1
8	DIAD (2,0)	P(OEt)₃ (1,6)	"	t.a.	2^b		75	<1
9	DEAD (2,0)	P(OEt) ₃ (1,6)	"	t.a.	0,25 ^b		63	<1

Conditions : 0,5 mmol **Ha**, courant d'argon. ^a formation observée de sous-produits dérivés de **A1**. ^b 5 mmol **Ha**.

Ces résultats peuvent être rationalisés de la façon suivante : le groupement O=P(OEt)₃ étant un meilleur nucléofuge (que O=PPh₃), la formation de l'alkoxyphosphonium devrait être difficilement réversible, ce qui privilégierait l'étape de substitution par rapport aux équilibres acido-basiques. Selon cette interprétation, la minimisation du processus d'élimination semble contre-intuitive (au vu de l'abilité de O=P(OEt)₃ comme nucléofuge), mais pourrait être expliquée par la basicité moindre de la bétaine dérivée du phosphite (vs phosphine).

Expérimentalement, les réactions réalisées avec P(OEt)₃ ont été plus longues et moins exothermiques qu'en présence de PPh₃, en accord avec la nucléophilie réduite du phosphite (vs phosphine). Les résultats ont été reproductibles en ajoutant directement le DIAD à une solution de **Ha** et de P(OEt)₃ à température ambiante. En démarrant à froid ou en essayant de générer séparément la bétaine réactive, une conversion partielle a été observée même après un temps de réaction prolongé. On peut en conclure que la bétaine, en plus d'être formée lentement, est probablement instable.

Tous les hydroxyamides acétyléniques **Ha-Hj** ont pu être convertis efficacement en azétidinones **Ia-Ij** dans ces conditions (Schéma 212). Les rendements isolés dans chaque cas ont été très similaires (64-76 %), suggérant une faible influence de la substitution (distante du centre réactif), sauf peut-être dans le cas du TIPS-alcyne **Ii**.

Schéma 212 : β -lactames acétyléniques **Ia-Ij** obtenus suivant nos conditions optimales.

En résumé, sur la base d'un précédent,³³⁹ des conditions efficaces employant le couple DIAD/ $P(OEt)_3$ ont été trouvées pour effectuer la cyclisation d'hydroxyamides propargyliques **H** en azétidinones **I** en limitant le processus d'élimination. L'incorporation de l'hydrazine dérivée du composé azo n'ayant jamais été observée, la concentration fixée (0,1M) semble adéquate. Enfin, en s'affranchissant de l'usage de triphénylphosphine, la purification directe des β -lactames **Ia-Ik** s'est avérée plus simple puisque le triéthylphosphate généré ici est hydrosoluble.

Pour tester la généralité de la méthode, celle-ci a ensuite été appliquée à la synthèse des β -lactames non propargyliques **Kk-Ku** (Schéma 213). Si le remplacement de l'alcyne par une chaîne éthyle a été bien toléré (**Kk** vs **Ia-Ij**), l'obtention de l'analogue *isopropylé* a été difficile (25 % de **Kl** isolés). Parmi les dérivés vinyliques, seul celui non substitué (**Km**) a conduit efficacement au produit correspondant ; les autres réactions ont été peu sélectives et les dérivés **Kn** et **Ko** ont été obtenus avec de faibles rendements. L'introduction d'un aromatique ou hétéroaromatique a eu des conséquences très diverses (**Kp-Ks**) alors que la variation du cycle *N*-aromatique a été bien tolérée (**Kt** et **Ku**).

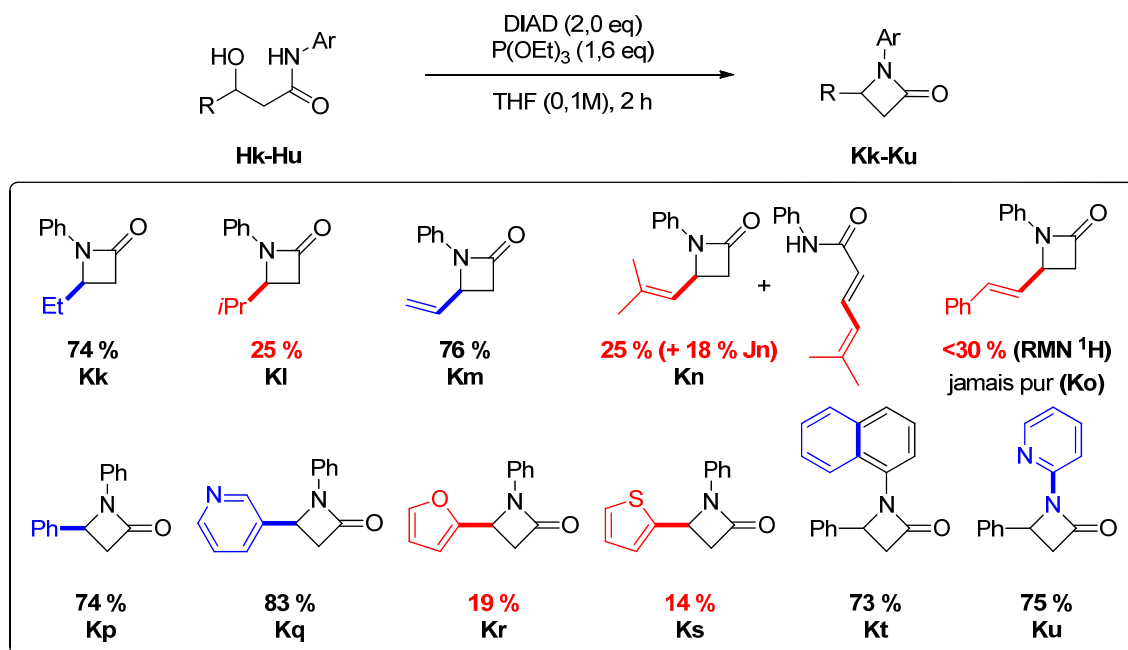


Schéma 213 : influence de la substitution de la position propargylique sur l'efficacité de la cyclisation.

De façon générale, l'efficacité de la réaction semble inversement corrélée à la facilité d'élimination : les produits d'élimination **J** semblent être présents dans tous les mélanges bruts des réactions donnant de faibles rendements en β -lactames **K**. Par exemple, le dérivé **Jn** a été isolé en quantité significative (18 %) lors de la réaction du substrat prénylique **Hn**, **Jn** ayant même été formé sélectivement en présence du système DIAD/ PPh_3 . Cette perte d'efficacité³⁴¹ dans le cas des dérivés oléfiniques substitués (**Hn**, **Ho**) peut être reliée à un encombrement stérique plus important et une plus grande propension à subir des réactions cationiques (par rapport aux dérivés acétyléniques).³⁴² La réaction peu sélective de l'hydroxyamide isopropylé **Hi** doit, elle, être imputée à l'encombrement stérique qui défavorise la cyclisation 4-*exo-tet*. Ce problème est encore plus marqué avec les substrats portant des substituants 2-furyl et 2-thiofuryl (**Hr** et **Hs**) : les β -lactames correspondants n'ont pu être isolés qu'avec de faibles rendements. A l'inverse, un noyau 3-pyridyl a permis une cyclisation efficace, et **Kq** a été isolé avec un très bon rendement.

En conclusion, nous pouvons affirmer que les conditions mises au point sont efficaces pour la transformation d'hydroxyamides dotés d'un groupement modérément donneur en position C4. Elles ont permis l'obtention de nouveaux β -lactames α -acétyléniques avec de bons rendements. L'application de cette réaction à des dérivés α -vinyliques et à certains dérivés aromatiques a révélé ses limitations.

³⁴¹ Un exemple de cyclisation efficace d'un dérivé vinylique iodé en présence de DIAD/ PPh_3 a cependant été rapporté, en contradiction avec l'élimination induite par ce système dans le cas du substrat **Hn**. Voir : Brain, C. T.; Chen, A.; Nelson, A.; Tanikkul, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1247.

³⁴² (a) Myers, A. G.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4841. (b) Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4492.

2.3.3 Réduction des β -lactames

Comme mentionné précédemment (Schéma 199 page 204,) les β -lactames préparés précédemment doivent être réduits en azétidines par le chloroalane, selon les conditions générales décrites par Ojima *et coll.*^{323,343} Le chloroalane est un « hydrure mixte » qui présente une forte acidité de Lewis : il est capable d'ouvrir le THF à température ambiante. Cette électrophilie prononcée peut toutefois être utilisée à bon escient pour la réduction de certains carbonyles, particulièrement dans le cas d'amides. Il est généré par la réaction de LiAlH_4 avec une quantité stoechiométrique d' AlCl_3 au reflux du diéther.³⁴⁴

Contrairement aux étapes précédentes, nous n'avons pas eu à effectuer d'optimisation spécifique. La réduction des β -lactames acétyléniques a été effectuée en présence d'un excès de chloroalane (3 équivalents). Cette réaction a systématiquement été très rapide (de l'ordre de 2 à 15 minutes), et a permis d'obtenir toutes les azétidines correspondantes avec des bons rendements (Schéma 214).

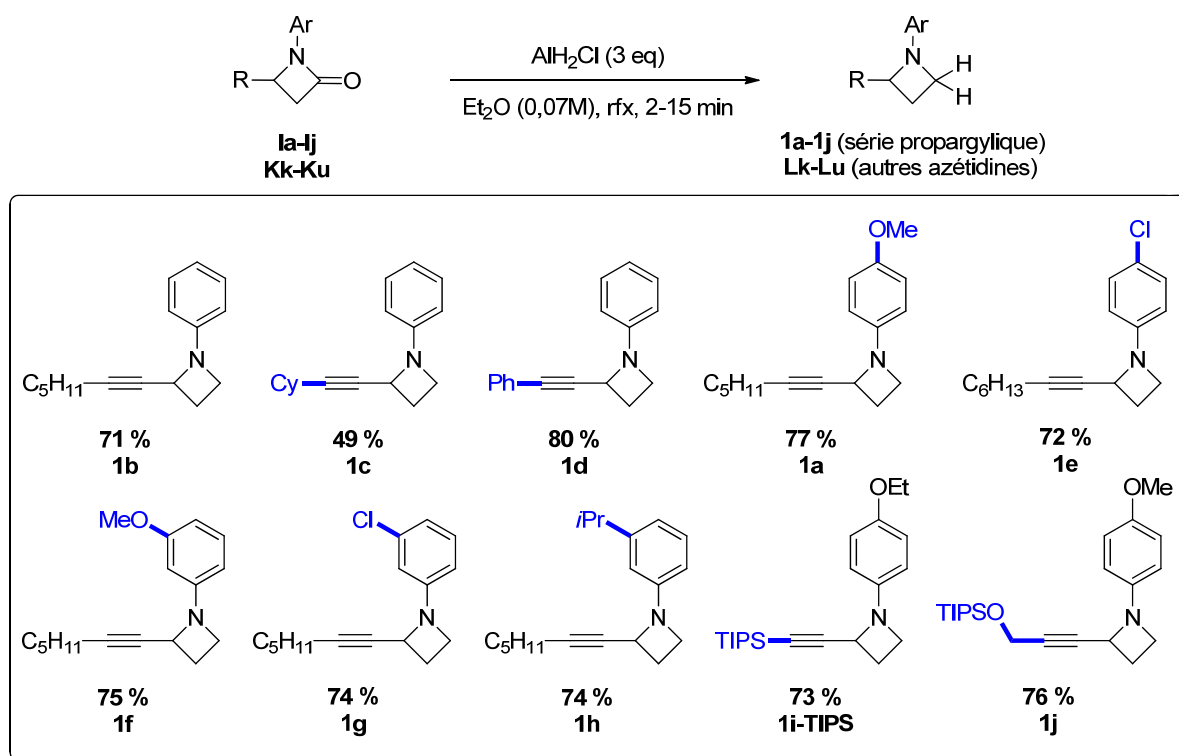


Schéma 214 : réduction des azétidinones acétyléniques Ia-Ij en azétidines 1a-1j.

³⁴³ Seyden-Penne, J. *Reductions by the alumino- and borohydrides in organic synthesis*; Wiley-VCH: New York, 1997; pp. 4-5 & 99-110.

³⁴⁴ Expérimentalement, ce ratio doit être mesuré précisément pour limiter la présence de dichloroalane (AlHCl_2) ou d'alane (AlH_3). Dans le cas des β -lactames, ces espèces sont toutefois assez sélectives pour effectuer la même réduction en azétidines. Le facteur important concerne ici la consommation complète de LiAlH_4 pour limiter la réaction d'ouverture réductrice. Voir (a) ref. 309a, ainsi que (b) Ashby, E. C.; Prather, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 729.

La réduction des dérivés non-acétyléniques **K** a été tout aussi efficace, à l'exception du cas de la 4-phényl-*N*-(1-naphthyl)-azétidinone **Kt**, le produit **Lt** étant photosensible (Schéma 215).

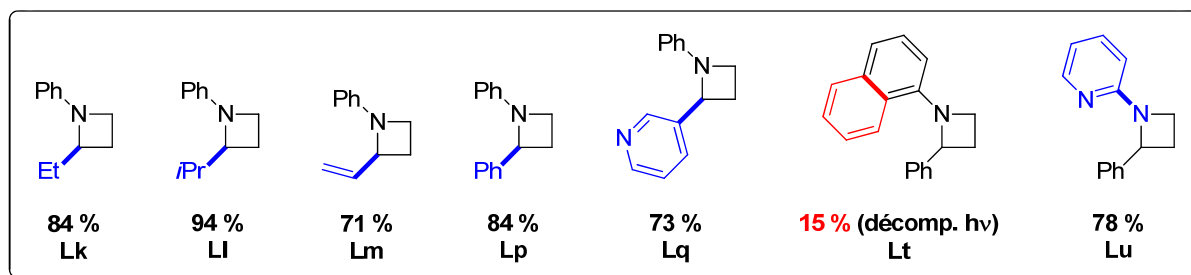


Schéma 215 : réduction des azétidinones acétyléniques **Kk-Ku** en azétidines **Lk-Lu**.

Un inconvénient (relatif) de cette méthode concerne toutefois la génération d'une quantité importante de sels d'aluminium polymériques. La dilution du milieu réactionnel et l'addition d'une solution de tartrate mixte de sodium et potassium suivie d'une agitation prolongée a facilité l'obtention du produit brut, purifié sur colonne de silice. Cependant, ce traitement a semblé insuffisant pour éliminer certains sels d'aluminium présent à l'état de traces.³⁴⁵ Un lavage supplémentaire par une solution d'EDTA (2 équivalents) dans un mélange THF/eau (3:1) a donc été effectué.

En résumé, une séquence pour la synthèse de *N*-aryl azétidines 2-substituées en 3 étapes à partir d'acétanilides a été mise au point (rendements globaux de 21 à 50 %). Cette méthode emploie des réactions simples et est relativement générale et rapide ; seule la réaction de Mitsunobu rencontre des limitations pour certains β -hydroxyamides.

³⁴⁵ Durant les premiers essais de catalyse à l'or sur le substrat **1a** préparé par cette méthode, les réactions ont systématiquement atteint une conversion partielle. Nous supposons que ces problèmes de reproductibilité sont dus à la présence de sels d'aluminium à l'état de traces, car une fois traité par l'EDTA le substrat **1a** a vu sa réactivité restaurée, comme après sa préparation par l'amination du dibromopropane **E** (page 206).

3 Réactivité de *N*-aryl azétidines acétyléniques en catalyse à l'or

3.1 Découverte de la réaction

En raison de sa disponibilité supérieure, la réactivité de la *N*-aryl azétidine *p*-méthoxylée **1a** a été étudiée en priorité (Schéma 216). Le premier test a été effectué en présence de PPh₃AuNTf₂ (5 mol%) dans le dichlorométhane (C = 0,1M) à température ambiante, et a fourni un résultat très prometteur puisque la conversion complète de **1a** a été observée après 20 minutes, et la purification du mélange réactionnel a permis l'obtention du produit azatricyclique **2a** avec un rendement de 80 % (a). La réaction a été reproduite efficacement (et plus rapidement) dans le 1,2-dichloroéthane (b, 85 % isolés), mais pas dans le chloroforme (c). Il est notable que dans chaque cas un produit secondaire a été formé en faible quantité, mais chaque tentative d'isolement a conduit à sa dégradation.

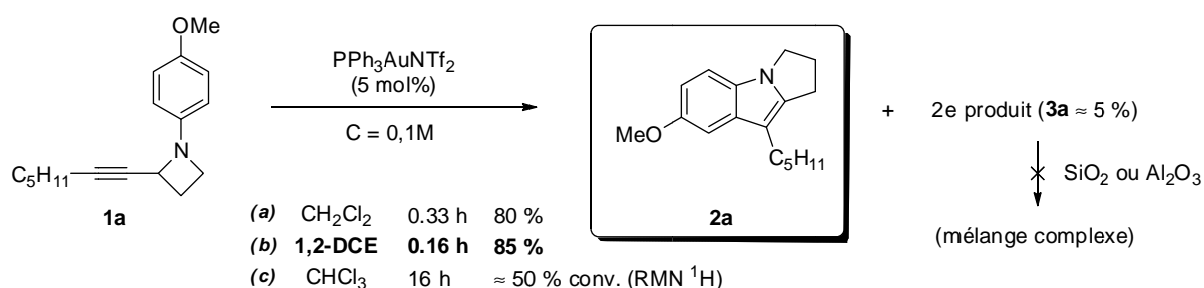


Schéma 216 : résultats préliminaires pour la conversion de **1a** en **2a**.

Forts de ce résultat, nous avons appliqué les conditions (b) à la *N*-phényl-azétidine simple **1b** (Schéma 217). Ce test a bien permis d'obtenir l'analogue **2b** correspondant après un temps de réaction légèrement plus long (45 minutes). La formation d'un produit secondaire a également été détectée, et ce dernier (**3b**) a pu être séparé depuis le mélange réactionnel.³⁴⁶ Bien que plus stable que son analogue **3a**, il s'est tout de même révélé fragile (photosensible) et n'a pas pu être obtenu sous forme analytiquement pure, mais sa caractérisation par RMN ¹H et ¹³C et ESI-MS a révélé sans ambiguïté sa structure fusionnée de dihydro-azéto-quinoline.

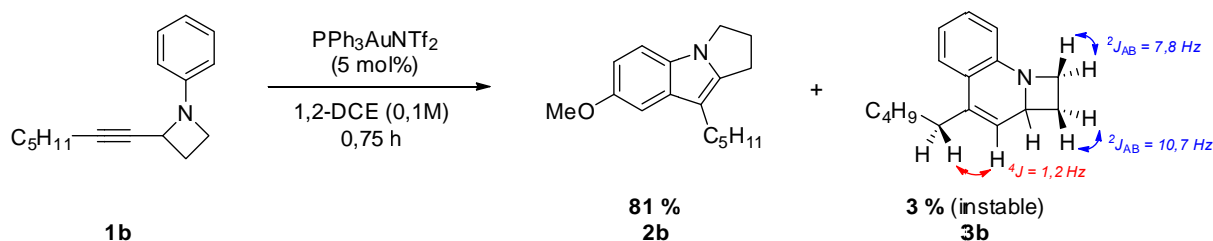


Schéma 217 : conversion efficace de **1b** en **2b** et observation de la dihydro-azéto-quinoline minoritaire **3b**.

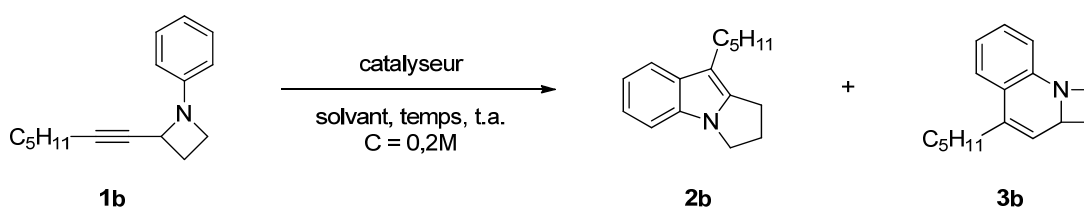
³⁴⁶ Le composé **3a** semblant être consommé en présence de 5 mol% de PPh₃AuNTf₂, il a été isolé depuis une réaction plus lente (charge de 3 mol %), neutralisée par l'ajout de triéthylamine avant conversion complète.

Ces observations sans précédent nous ont définitivement motivé à étudier les réarrangements de *N*-aryl alcynyl-azétidines, dans l'espoir d'élucider et de généraliser la formation de ces azacycles. Un autre aspect gratifiant de ces résultats préliminaires concerne l'importance de la structure pyrrolo-indolique des composés **2**, car ce motif est présent dans de nombreux composés biologiquement actifs (voir page 233).

3.2 Optimisation du système catalytique

Un accès synthétique à diverses *N*-aryl azétidines acétyléniques étant fiablement établi, nous avons cherché des conditions optimales pour réarranger le substrat le plus simple **1b**. Les essais préalables ayant révélé que l'utilisation de 4 mol% de PPh₃AuNTf₂ à t.a. permettait une conversion complète de **1b**, cette charge et température ont été fixées pour les premiers essais. La concentration du milieu a été fixée à 0,2M (expérimentalement \approx 50 mg de substrat dans 0,7 mL de solvant). L'emploi de sels simples comme AuCl, AuCl₃ ou PtCl₂ a conduit à la formation du (1*H*)pyrrolo-indole **2b** (précédemment observé), mais avec des conversions partielles (entrées 1-3). Malgré cette faible réactivité, la formation sélective de **2b** est notable, seules quelques impuretés étant observées à l'état de traces.³⁴⁷ Comme nous l'avons déjà vu, le catalyseur de Gagosz s'est montré beaucoup plus réactif, mais performant uniquement dans le dichlorométhane, le dichloroéthane (entrées 4-5) et le THF (entrée 6), avec une période d'induction observée dans ce dernier cas. La réaction a été incomplète dans les autres solvants testés, dont le chloroforme (entrées 7-10).

Tableau 6 : première optimisation du système catalytique pour la conversion de 1b en 2b.



	catalyseur (4 mol%)	solvant	temps (h)	rdt (%) :	2b	3b ^a
1	AuCl	CH ₂ Cl ₂	18		45 ^a	nd
2	AuCl ₃	CH ₂ Cl ₂	18		31 ^a	nd
3	PtCl ₂	CH ₂ Cl ₂	18		7 ^a	nd
4	PPh ₃ AuNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	1		80	6 ^b
5	"	1,2-DCE	0,5		78	8 ^b
6	"	THF	1,25		86	5 ^b
7	"	CHCl ₃	18		50 ^a	nd

³⁴⁷ Les composés **1b** et **2b** sont extrêmement apolaires (solubles et élués dans un mélange pentane/Et₂O 1%), ce qui compromet leur séparation en cas de conversion incomplète de **1a**.

8	"	PhMe	18	37 ^a	nd
9	"	acétone	18	65 ^a	nd
10	"	MeOH	18	48 ^a	nd

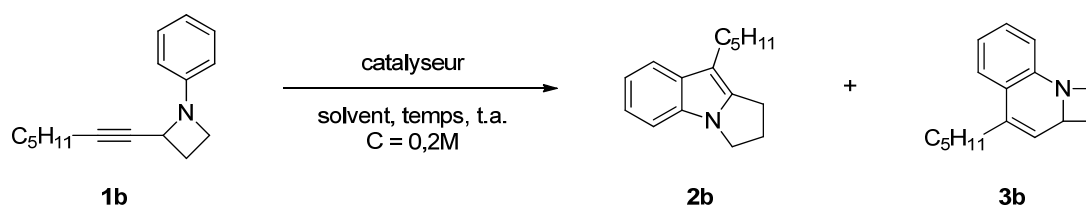
Conditions : 0,1 mmol **1b**. ^a conversion (RMN ¹H) ^b estimation depuis le brut réactionnel (RMN ¹H). nd : non déterminé.

Les meilleurs résultats ayant été obtenus avec un complexe cationique dans le THF à ce stade, nous avons testé plusieurs autres catalyseurs cationiques dans ce solvant. En comparaison avec PPh₃AuNTf₂, les systèmes classiques dérivés de PPh₃AuCl et AgSbF₆ ou AgOTf se sont avérés peu réactifs (entrées 1-2), ce qui est assez rare pour être noté.

Le catalyseur Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ s'est montré remarquablement actif dans le THF (entrée 3), et encore plus sélectif dans les solvants chlorés, surtout le dichlorométhane (entrée 5 vs 3-4). Dans ces conditions, l'azétidine **1b** a été convertie quasi quantitativement en (1*H*)pyrrolo-indole **2b** en 20 minutes. Le complexe analogue doté de l'anion triflimide a été légèrement moins efficace (entrée 6), tandis que le dérivé JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ s'est montré tout aussi sélectif mais sensiblement moins réactif (entrée 7).

La faible réactivité du complexe phosphite-or est à noter, tout comme la sélectivité pour la formation de l'azéto-quinoline **3b** en sa présence (entrée 8), tandis que l'hexafluoroantimonate et le triflimide d'argent n'ont fait qu'induire la dégradation partielle de l'azétidine **1b** (entrées 9-10). Sur ces bases, un optimum a été trouvé en réduisant la charge de Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ à 2,5 mol% sans que l'efficacité de la transformation en soit affectée (entrée 11).³⁴⁸

Tableau 7 : optimisation approfondie de la conversion de **1b** en **2b**.



	catalyseur (4 mol%)	solvant	temps (h)	rdt (%) :	2b	3b ^a
1	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	THF	18		45 ^a	nd
2	PPh ₃ AuCl/AgOTf	THF	18		31 ^a	nd
3	Cy ₂ JohnPhosAu(NCMe)SbF ₆	THF	0,16		90	-
4	"	1,2-DCE	0,16		94	-
5	"	CH ₂ Cl ₂	0,33		98	-
6	Cy ₂ JohnPhosAuNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	0,5		92	-

³⁴⁸ En présence d'une charge de Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ réduite à 1 mol%, une conversion de 65 % a été observée après 10 jours de réaction. La formation de **2a** est cependant restée sélective.

7	JohnPhosAu(NCMe)SbF ₆	CH ₂ Cl ₂	2	98	-
8	(2,4-di- <i>t</i> BuC ₆ H ₃ O) ₃ PAuNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	18	4 ^{a,b}	15 ^{a,b}
9	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	18	<10 ^a , dégr.	<i>nd</i>
10	AgNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	18	dégr.	<i>nd</i>
11	Cy ₂ JohnPhosAu(NCMe)SbF ₆ ^c	CH ₂ Cl ₂	0,5	98	-

Conditions : 0,1 mmol 1b. ^a conversion. ^b estimation depuis le brut réactionnel (RMN ¹H). ^c 2,5 mol % cat.

3.3 Champ d'application (substrats simples)

Avec des conditions au point pour un réarrangement de *N*-aryl azétidines acétyléniques **1** en (1*H*)pyrrolo-indoles **2**, l'exploration des possibilités de cette réaction a pu être entreprise. Les différents substrats préalablement préparés ont ainsi été soumis à ces conditions standard (Schéma 218, a).

Le remplacement de la chaîne alkyle par un motif cyclohexyle (**2c**) n'a pas affecté sensiblement la réactivité du système. La conjugaison de l'alcyne à un substituant phényle a permis d'observer la formation du mitosène **2d** correspondant, mais de façon partielle ; un chauffage modéré (40 °C) a alors permis l'isolement de **2d** avec un bon rendement.³⁴⁹

De façon intéressante, la présence de substituants donneurs ou accepteurs sur l'aromatique n'a pas compromis le réarrangement. La transformation du substrat *p*-méthoxylé **1a** a été très efficace (obtention quantitative de **2a**), tandis que la présence d'un atome de chlore électroattracteur en *para* a légèrement diminué la cinétique et l'efficacité de la réaction (82 % de **2e** isolés après 1 h).

La fonctionnalisation de la position *mé*ta de l'aromatique a bien été tolérée (b), et les *N*-aryl azétidines *m*-méthoxylée et *m*-chlorée **1f** et **1g** ont été converties en mitosènes avec de bons rendements et une cinétique cohérente avec la richesse électronique de l'aromatique, comme dans les exemples précédents.

³⁴⁹ Le produit **2d** (pourtant déjà décrit) s'avère instable en solution dans CDCl₃ (traces de décomposition après 3 h à t.a.) : il a donc été nécessaire de minimiser une telle génération de sous-produits. Concrètement, un chauffage dans CH₂Cl₂ à 40 °C pendant 2 h a permis d'isoler un maximum de **2d** par rapport aux essais réalisés à froid, plus longs et moins propres.

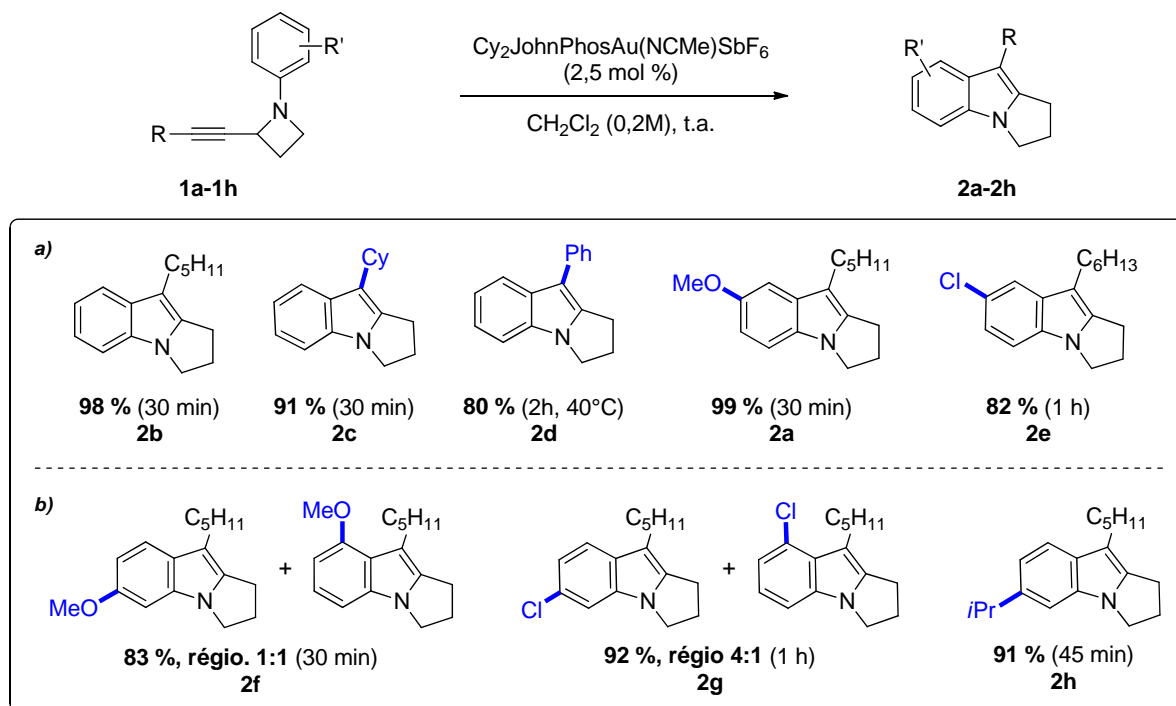


Schéma 218 : mitosènes 2a-2h obtenus suivant les conditions standard.

Les régiosélectivités respectives ont toutefois été variables (1:1 pour **2f**, 4:1 pour **2g**), en faveur de l'isomère le moins encombré dans le cas de **2g**, suggérant un rôle important des effets stériques sur l'issue du réarrangement. L'obtention sélective de l'isomère **2h** le moins encombré à partir du substrat *m*-isopropylé **1h** appuie cette hypothèse. Il est probable que des interactions stériques défavorisent l'addition du carbone aromatique *o*-substitué lors de la formation de la liaison C-C (Schéma 219), quel que soit le mode d'activation considéré (σ ou π , discuté page 230).

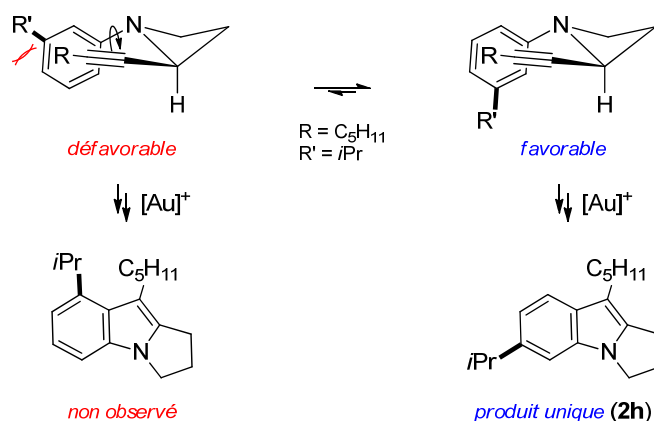


Schéma 219 : importance supposée des interactions stériques sur la régiosélectivité de l'étape d'arylation.

Le réarrangement d'autres azétidines **1** a nécessité quelques modifications pour assurer leur conversion optimale vers les mitosènes **2** correspondants. Le premier cas a concerné le dérivé acétylénique vrai **1i** (Schéma 220). Cette azétidine **1i** a nécessité une charge de 4 mol % de catalyseur

pour sa conversion complète, mais **2i** a pu être obtenu avec un rendement de 85 %. Ce produit est intéressant en raison de son rôle d'intermédiaire avancé³⁵⁰ dans la synthèse d'un agoniste efficace des récepteurs 5-HT_{2C}, régulant l'appétit et l'anxiété.³⁵¹ Il est à noter qu'expérimentalement, l'obtention de **1i** sous forme pure a demandé d'effectuer l'étape de désilylation avant la réduction de l'azétidinone.

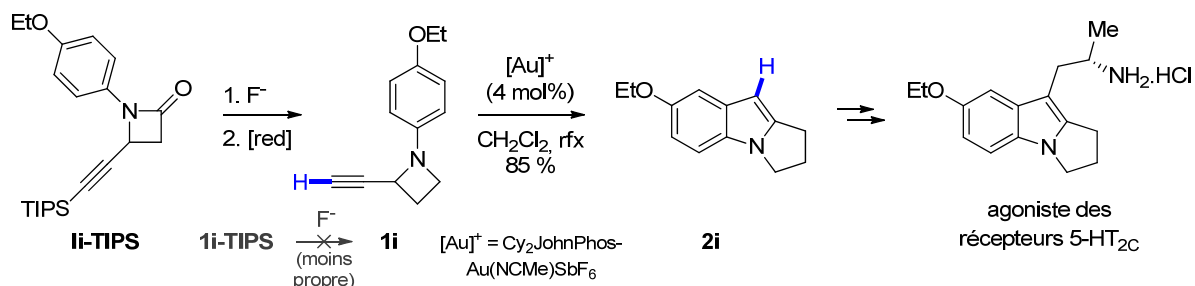


Schéma 220 : importance d'effectuer la réduction avant la désilylation de **1i**, et obtention de **2i**.

La cause de cette diminution (relative) de l'efficacité de la réaction pour ce substrat acétylénique vrai est sujette à discussion. La formation réversible d'espèces inactives comme des acétylures d'or et leurs dérivés *gem*-diaurés (voir page 42) pourrait éventuellement y jouer un rôle.

Une autre catégorie de substrats a montré une réactivité atypique (Schéma 221, a) : le traitement du dérivé **1j** substitué par une fonction silyloxy propargylique par 4 mol% de catalyseur a conduit à la formation du *bis*-indolylméthane **4** (47 % de rendement global). Son dérivé hydroxylé **1k** a été précurseur du même produit **4**.

Ce résultat n'est pas surprenant après coup puisque la tendance à la dimérisation des hydroxyméthylindoles (*N*-substitués) est connue de longue date (b). Elle implique la perte d'une molécule de formaldéhyde, et peut survenir en présence d'une trace d'acide voire au reflux de l'eau.³⁵² Le réarrangement du dérivé benzyloxy **1l** a lui nécessité l'addition de plusieurs charges de catalyseur, mais le produit en résultant a pu être isolé avec un rendement de 65 % (après purification sur alumine basique).

³⁵⁰ Peters, R.; Waldmeier, P.; Joncour, A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 508.

³⁵¹ Tecot, L. H.; Sun, L. M.; Akana, S. F.; Strack, A. M.; Lowenstein, D. H.; Dallman, M. F.; Jullius, D. *Nature* **1995**, *374*, 542.

³⁵² Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6023.

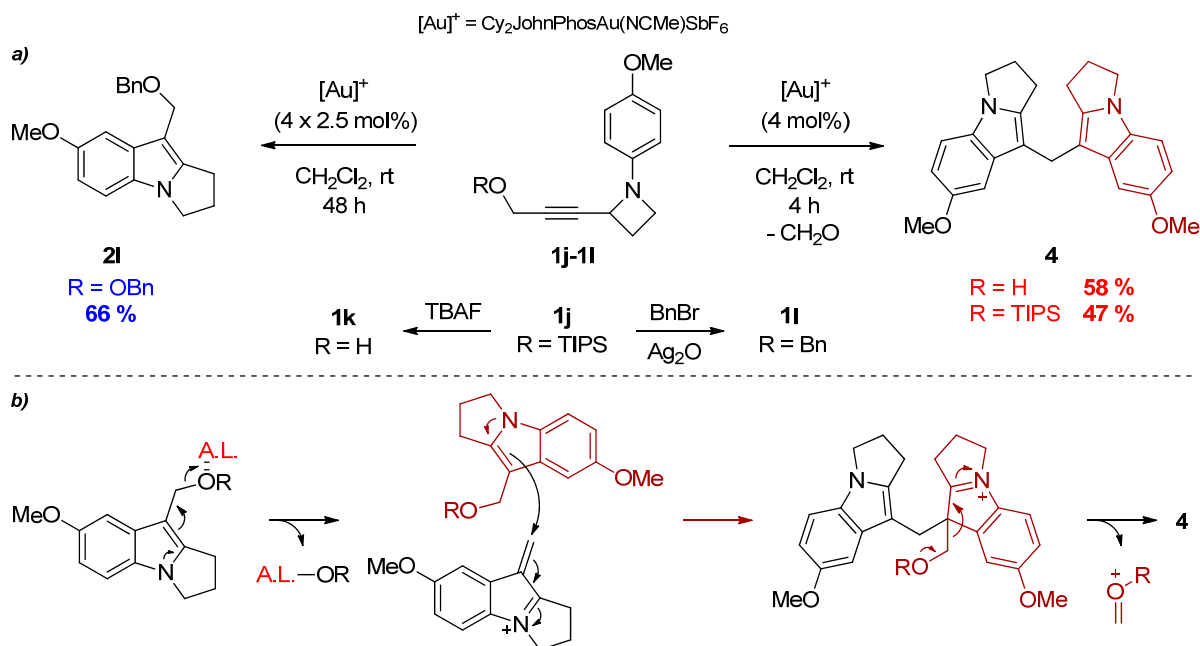


Schéma 221 : importance du choix du groupement protecteur de l'éther propargylique (a) et mécanisme probable de formation du bis-indolyméthane 4 (b).

D'autre part, pour des perspectives de synthèse, nous avons souhaité vérifier la possibilité d'introduire un élément de substitution facilement modifiable sur la position 2 du mitosène. A cette fin, l'imine acétylénique **Ba** a été préparée depuis l'ynal **Aa**, puis engagée dans une cycloaddition [2+2] de Staudinger avec le cétène dérivé du chlorure de benzyloxyacétyle (Schéma 222). L'azétidinone **Im** a ainsi pu être obtenue avec un rendement correct de 64 % (global depuis l'ynal **Aa**), avant d'être réduite en azétidine **1m**. L'azétidine **1n** analogue dotée d'une chaîne silyloxyéthyle a été préparée de façon similaire depuis l'ynal **Ag**.

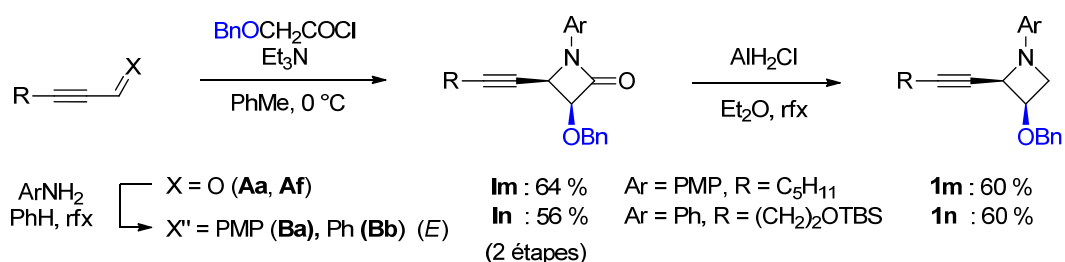


Schéma 222 : synthèse des azétidines 3-oxygénées **1m** et **1n**.

La stéréosélectivité *cis* observée ici lors de l'étape de cycloaddition est principalement définie par la substitution de l'imine et du cétène impliqués (Schéma 223, a). L'addition d'une imine (*E*) sur le cétène génère un adduit zwitterionique *exo* (*E*)-INT, dont la cyclisation fournit un *cis*- β -lactame suivant une constante cinétique k_1 . Cependant, l'isomérisation de l'imine peut survenir pour conduire à un zwitterion (*Z*)-INT (généralement plus stable) selon une constante k_2 : si $k_2 > k_1$ on observera la

formation d'un *trans*- β -lactame.³⁵³ Dans notre cas, seuls les produit *cis* ont été formés (b), en adéquation avec les résultats usuellement observés à partir de *N*-aryl imines (*E*), où l'on suppose donc que $k_1 > k_2$.

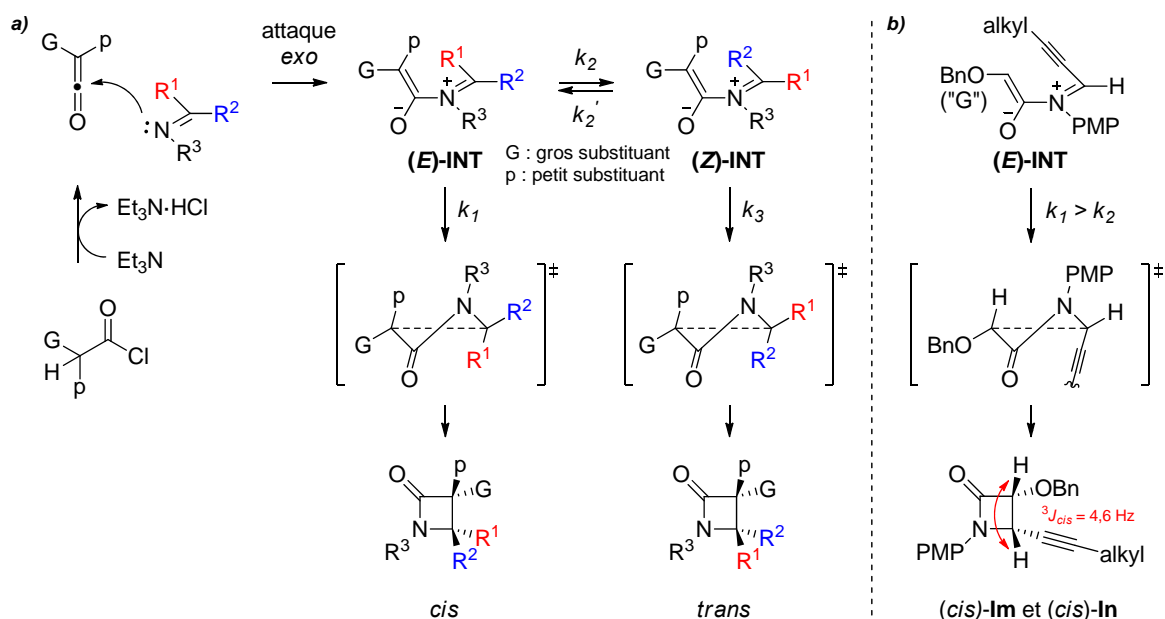


Schéma 223 : mécanisme simplifié de la réaction de Staudinger (a) et modèle supposé pour l'obtention des *cis*- β -lactames acétyléniques Im et In (b).

Le traitement de l'azétidine **1m** dans les conditions standard a conduit à l'isolement du (1*H*)pyrrolo-indole **2m** attendu, mais dans un rendement modéré en raison de la formation concomitante du (9*H*)pyrrolo-indole **5** déalkoxylé (Schéma 224).

De façon intéressante, l'abaissement de la température à -20 °C a permis l'obtention sélective du produit **2m** visé. Qui plus est, cette sélectivité a pu être inversée en additionnant le catalyseur à une solution du substrat **1m** (dans le 1,2-DCE) préchauffée à 70 °C ; **5** a alors été obtenu avec 89 % de rendement. La présence de la chaîne silyloxyéthyle sur l'azétidine **1n** n'a pas altéré la réaction et le (1*H*)pyrrolo-indole **2n** a ainsi pu être préparé à basse température et isolé avec un bon rendement. Cette chaîne fonctionnalisée est intéressante en vue de l'introduction ultérieure du motif β -aminoéthyle (voir section 4.3 page 239).

³⁵³ Les effets stériques et électroniques induits par les substituants et influençant k_1 et k_2 sont toujours activement étudiés, et d'autres facteurs comme la température sont également probablement impliqués. Pour quelques discussions récentes, voir : (a) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925. (b) Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060. (c) (1) Li, B.; Wang, Y.; Du, D.-M.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 990.

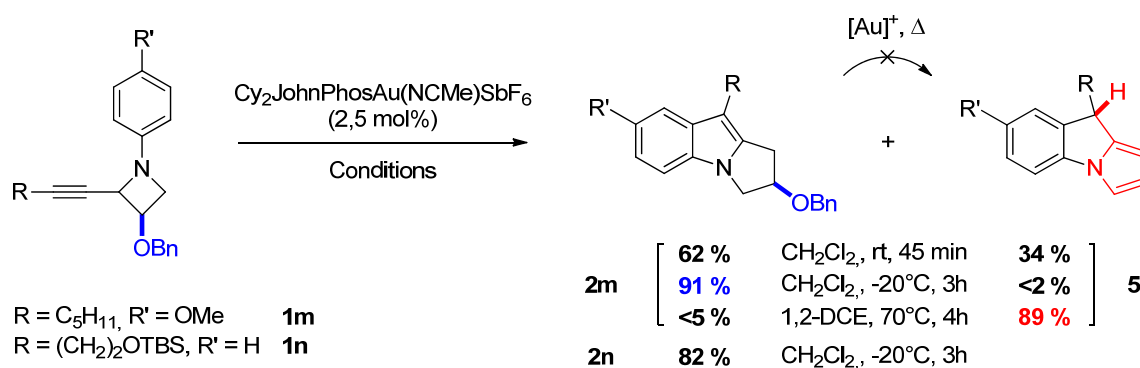
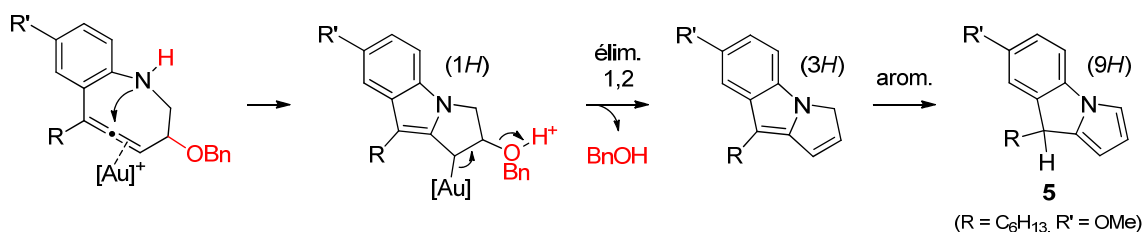


Schéma 224 : élimination du groupement benzyloxy catalysée par l'or à T > -20 °C.

3.4 Eléments mécanistiques

La réaction ci-dessus nous amène aux aspects mécanistiques. En effet, la formation d'un (9*H*)-pyrroloindole **5** en parallèle du produit attendu tend à conforter nos hypothèses initiales d'ouverture de l'alcynyl-azétidine en amino-allène. Une expérience de contrôle ayant infirmé le rôle du produit **2m** comme précurseur de **5**, ce dernier doit donc être formé depuis l'azétidine **1m**. Dans le cas de **1m**, l'intermédiaire allénique conduirait à un système azapolycyclique auré qui porterait en α de la liaison C-Au un groupement benzyloxy (Schéma 224).³⁵⁴ Une élimination 1,2 d'alcool benzylique (en compétition avec la proto-déauration) fournirait alors un (3*H*)-pyrroloindole, dont l'aromatisation facile³⁵⁵ conduirait au (9*H*)-pyrroloindole **5**.



A la différence de la réaction de spirocyclisation étudiée dans le chapitre 2, nous n'avons jamais pu observer la présence d'un quelconque intermédiaire ou produit allénique à partir de **1b**, y compris en effectuant des expériences de RMN à basse température. Nous avons bien tenté de piéger l'organo-or supposé dérivé de l'allène endocyclique par une source d'iode électropositif, mais la seule réaction identifiée dans ces conditions a été l'iodation du cycle aromatique par S_EAr (Schéma 225, a). L'emploi d'oxyde de triphénylphosphine, supposé ralentir la proto-déauration, ou d'iode élémentaire n'a pas été plus probant, tout comme les tentatives d'isolement de l'organo-or supposé.⁹⁹

³⁵⁴ Une autre explication plausible serait la substitution de l'alcool benzylique (directement activé par l'or) selon un processus de type S_N2'. Des précédents dans la littérature font cependant défaut.

³⁵⁵ Yavari, I.; Adib, M.; Sayahi, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1517.

Cependant, un élément intéressant a été obtenu en effectuant le réarrangement du substrat **1b-d₅** doté d'un arène perdeutééré, facilement préparé à partir du nitrobenzène-*d*₅ (Schéma 225, b) : l'incorporation d'un deutérium sur la position allylique a bien été observée, corroborant le mécanisme postulé pour une cyclisation transannulaire conduisant à un bicyclic [5,5]. Il est à noter que les additions nucléophiles sur le carbone *sp* d'un allène sont relativement rares, mais différents exemples ont déjà été rapportés en catalyse à l'or,^{131,356} et notamment dans le cas d'un aryl-allène généré *in situ*.^{192c} (voir chapitre 1, page 51).

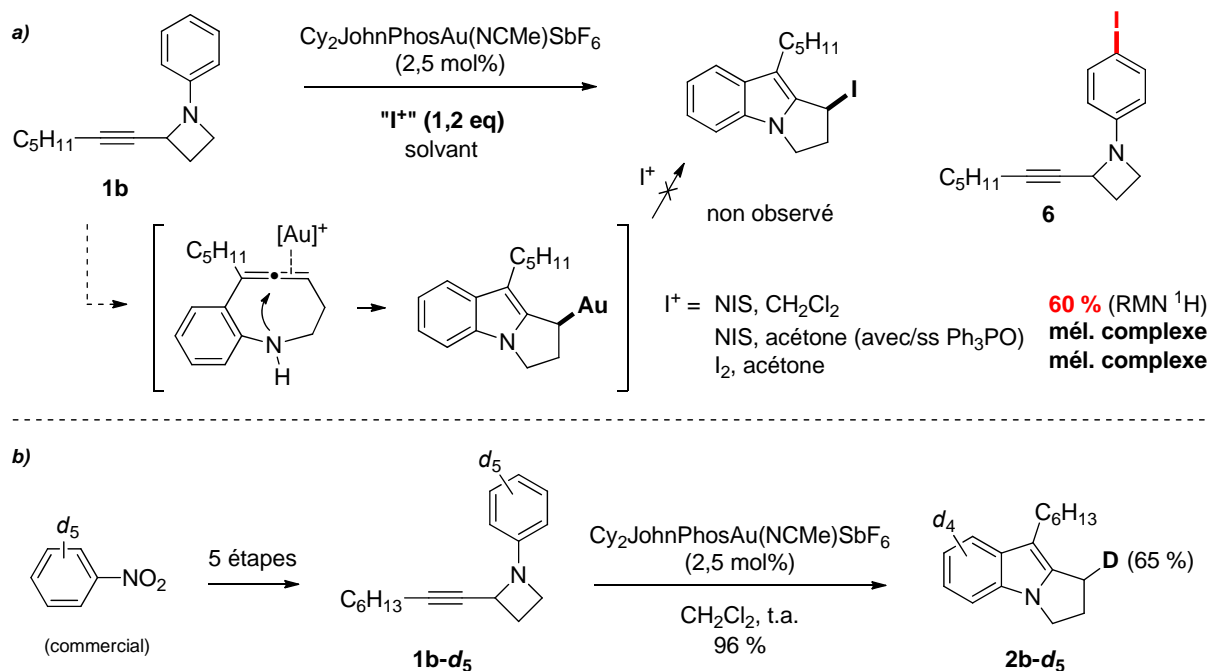


Schéma 225 : expériences d'halogénéation *in situ* (a) et de marquage isotopique (b).

Tous ces résultats confortent l'hypothèse d'un allène en tant qu'intermédiaire réactionnel. Cependant, le mécanisme de formation de ce dernier est inconnu.

Il est intéressant de noter que l'obtention de cet amino-allène peut être formellement assimilée à un réarrangement d'aza-Claisen, dont la force motrice serait l'ouverture du cycle tendu. Des études théoriques très récentes concernant les sigmatropies d'éthers d'énol alléniques en présence d'or (I)³⁵⁷ suggèrent fortement que ces processus sont initiés par la complexation du catalyseur à l'oxygène basique de l'éther d'énol plutôt qu'aux systèmes π . Par extension, ces résultats rendent plausible un processus d'activation σ (Schéma 226, a) via la coordination de l'or (I) à l'atome d'azote, ce qui pourrait également conduire à un intermédiaire allénique, et ce malgré la nucléophilie réduite de l'aniline coordonnée à l'or.

³⁵⁶ Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.

³⁵⁷ Vidhani, D. V.; Cran, J. W.; Krafft, M. E.; Manoharan, M.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2059.

Alternativement, une activation carbophile conduirait à une azéto-quinoline aurée (Schéma 226, b). Une élimination 1,2 du catalyseur engendrerait un allène endocyclique, alors que la proto-déauration compétitive fournirait directement l'azéto-quinoline **3a**. Il faut rappeler que de tels composés ont été détectés dans quelques cas (voir Tableau 6 page 221), confirmant la possibilité d'une telle voie.

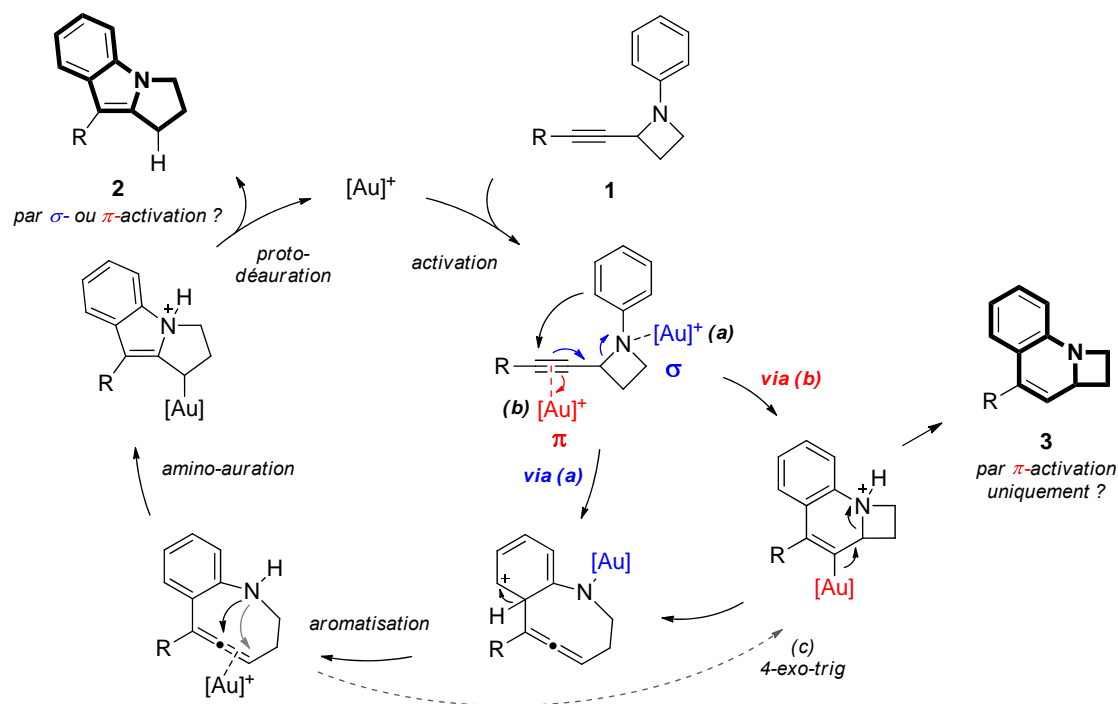


Schéma 226 : mécanisme(s) proposé(s) pour la formation de **2a** et **3a**.

En modulant la nucléophilie de l'atome d'azote et/ou en bloquant plus ou moins son accès, il devrait être possible d'orienter la réaction vers l'un ou l'autre de ces processus. En effet, la faible nucléophilie de l'azote β -lactamique dans les composés **I** (par rapport aux azétidines **1**) devrait défavoriser un processus d'aza-Claisen, et donc favoriser un mécanisme carbophile.³⁵⁸

C'est bien ce qui est observé, puisque les tentatives de réarrangement du lactame **Ia** ont permis de former au mieux un benzocarbacephem (azéto-quinolinone attendue) correspondant (Schéma 227). Malheureusement, ce composé s'est avéré instable dans les conditions de la réaction, ce qui fait que seuls 30 % ont pu être obtenus.³⁵⁹

³⁵⁸ Cette dernière appréciation est toutefois discutable, la nucléophilie de l'arène étant également diminuée dans le cas de ces *N*-aryl β -lactames **C** (par rapport aux *N*-aryl azétidines **1** qui sont des anilines).

³⁵⁹ Gilchrist, T.; Rahman, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1203.

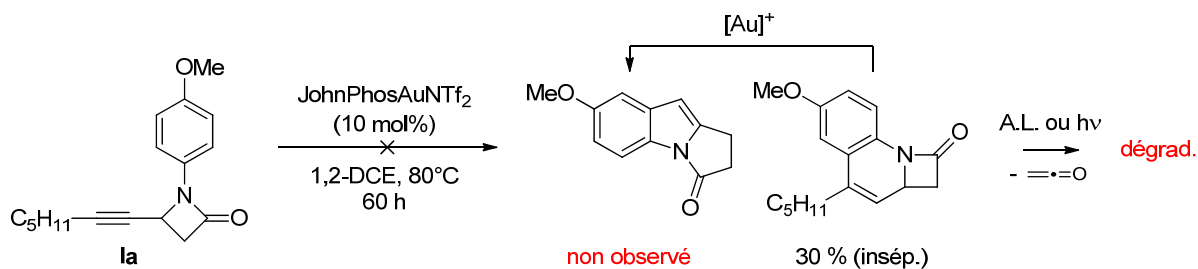
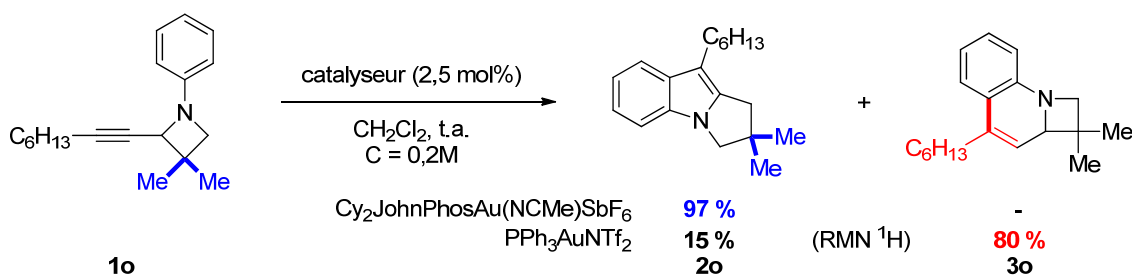


Schéma 227 : formation (inefficace) d'un benzocarpacehem en conditions forcées.

De même, une expérience réalisée très récemment³⁶⁰ impliquant un substrat **1o** encombré minimisant la coordination de l'atome d'azote (Schéma 228 et Schéma 229) a conduit à la formation préférentielle de l'azéto-quinoline **3o** apparentée en présence de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$.

Il est intéressant de rappeler ici que les composés **3a** et **3d** (de structure azéto-quinolinique) n'ont été observés qu'en présence de catalyseurs dotés de ligands relativement π -accepteurs et relativement peu encombrés ($\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$, $(\text{ArO})_3\text{PAuNTf}_2$), et jamais en présence de catalyseurs d' Au^{I} -biaryllalkylphosphine. Effectivement, soumis au catalyseur $\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$, le substrat **1o** a conduit au pyrrolo-indole **2o**.

Schéma 228 : premier cas de formation sélective d'une azéto-quinoline **3**.³⁶⁰

Enfin, sur la base de ce raisonnement, on pourrait supposer que l'encombrement stérique apporté par le groupement *gem*-diméthyle devrait défavoriser la coordination du catalyseur à l'atome d'azote (et donc favoriser celle à l'alcyne), en raison du renforcement des interactions 1,3-diaxiales entre l'or et un groupement (Schéma 229).

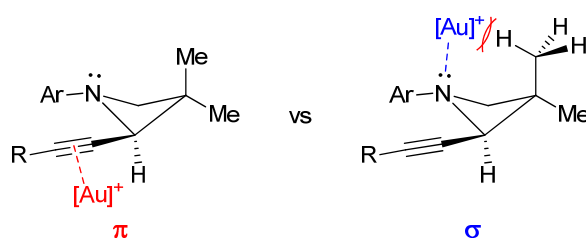


Schéma 229 : possible discrimination des modes d'activation d'une azétoquinoline C3-diméthylée.

³⁶⁰ Miaskiewicz, S. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2013-2016.

Cette interprétation suggère alors une activation carbophile dans le cas des catalyseurs encombrés de type $\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$, sans quoi la formation sélective de **2o** depuis **1o** serait contradictoire. Une discrimination entre les processus d'activation carbophile et azaphile selon le catalyseur employé est donc bien envisageable. De plus, ces résultats semblent confirmer la dualité d'activation possible par les complexes d'or.

Un nouveau réarrangement de *N*-aryl alcynyl-azétidines en (1*H*)pyrrolo-indoles a donc été découvert. Cette cycloisomérisation emploie des conditions très douces avec une faible charge en catalyseur, et s'est montrée très générale en dehors de quelques contraintes. Par ailleurs, la séquence d'aldolisation/Mitsunobu/réduction s'est révélée robuste et a montré une faible dépendance à la substitution de l'arène. Ces bons résultats nous ont motivé à tenter d'appliquer cette méthodologie à la synthèse d'alcaloïdes pyrrolo-indoliques plus densément fonctionnalisés.

4 Premières applications synthétiques

Le motif (1*H*)pyrrolo-indole est présent dans différentes molécules bioactives. Parmi celles-ci, les mitomycines (dont le cœur est un pyrroloindole) sont probablement les plus connues en raison de leur activité antitumorale et des nombreux efforts entrepris pour leur synthèse.³⁶¹ Leurs analogues non-aziridiniques sont désignés par l'appellation de « mitosènes ». Ces structures sont très largement répandues, par exemple dans des produits naturels récemment isolés comme les flinderoles³⁶² ou la yuremamine.³⁶³

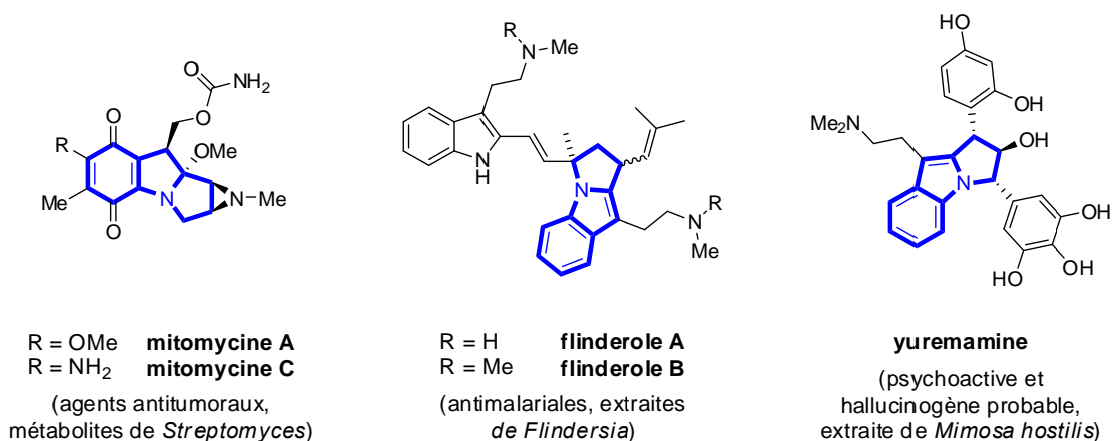


Schéma 230 : produits naturels bioactifs comportant une structure pyrrolo-indolique (en bleu).

Notre projet de recherche étant plutôt orienté vers l'exploitation de nouvelles réactivités, nous ne détaillerons pas les nombreuses approches ciblées qui concernent les mitosènes et leurs dérivés. Une revue rapide de certaines méthodes catalytiques récentes est toutefois utile pour évaluer la complémentarité de la méthode développée ici à celles déjà existantes.

4.1 Synthèses récentes

Dans un but de concision, nous ne discuterons pas en détail des nombreuses méthodes ciblées ou générales pour la synthèse de mitosènes. Le Schéma 231 donne toutefois un aperçu des approches métallocatalysées récemment développées, pour la plupart orientées vers la diversité. Les plus « modernes » sont basées sur des activations C-H dirigées (a, b), d'autres tirent profit des nombreuses recherches en matière d'amination catalysée au palladium (c, d), tandis que certaines

³⁶¹ (a) Bass, P. D.; Gubler, D. A.; Judd, T. C.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6816. (b) Andrez, J. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 33.

³⁶² (a) Fernandez, L. S.; Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Feng, Y. J.; Quinn, R. J.; Avery, V. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 329. (b) Fernandez, L. S.; Jobling, M. F.; Andrews, K. T.; Avery, V. M. *Phytother. Res.* **2008**, *22*, 1409.

³⁶³ Vepsäläinen, J.; Auriola, S.; Tukiainen, M.; Ropponen, N.; Callaway, J. *Planta Med.* **2005**, *71*, 1053.

réactions conceptuellement plus simples comme l'arylation de Friedel-Crafts (e) ou l'annulation de quinones (f) se montrent tout aussi efficaces.³⁶⁴

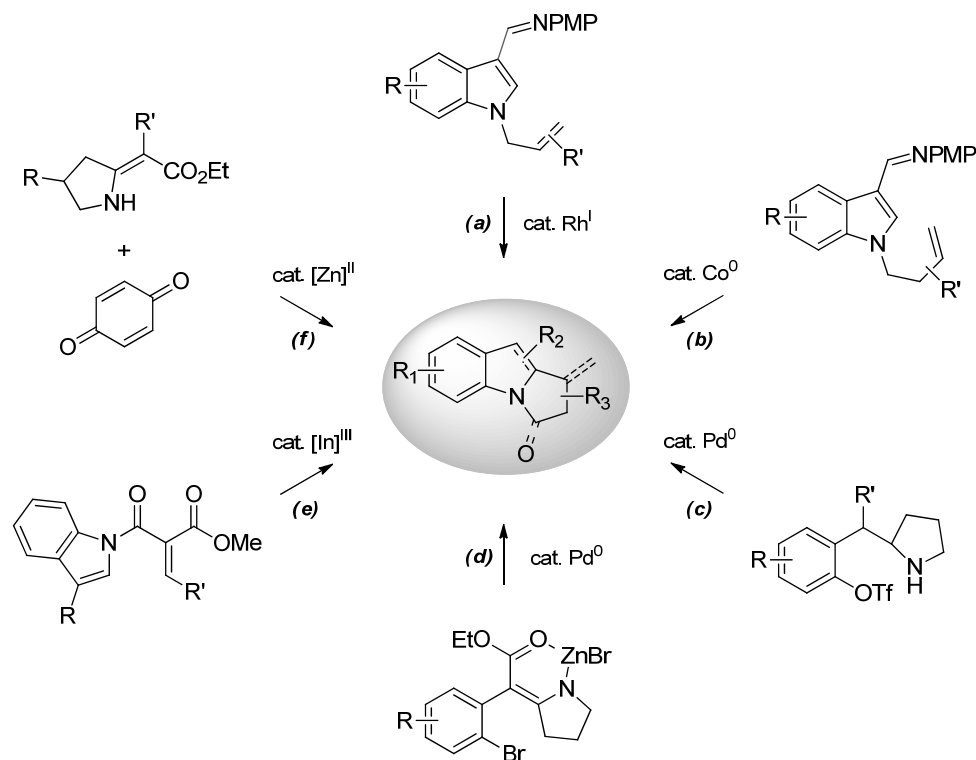


Schéma 231 : méthodes catalytiques récentes pour la synthèse de mitosènes.³⁶⁴

D'autre part, il faut rappeler que la catalyse à l'or et au platine a déjà été employée avec succès pour la synthèse de mitosènes. La première méthode développée émane du groupe d'Iwasawa,³⁶⁵ et est basée sur la génération d'un ylure d'azométhine (Schéma 232).

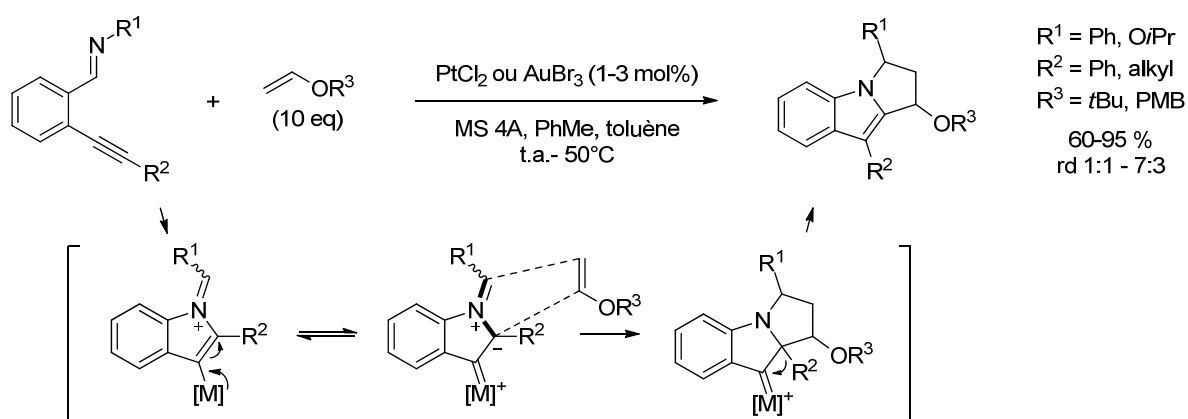


Schéma 232 : synthèse de mitosènes par génération de métalla-ylures d'azométhine.

³⁶⁴ (a) Wilson, R. M.; Thalji, R. K.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1745. (b) Ding, Z.; Yoshikai, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8574. (c) Coleman, R. S.; Chen, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1141. (d) Kim, J. H.; Lee, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1350. (e) Patil, D. V.; Cavitt, M. A.; France, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5820. (f) Kim, J. H.; Shin, H.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1560.

³⁶⁵ Kusama, H.; Miyashita, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289.

La cycloaddition [3+2] de ce dernier avec un éther d'énol suivie d'une migration de type Wagner-Meerwein permet l'obtention du motif tricyclique avec de très bons rendements. La stéréosélectivité de la cycloaddition est modeste.

Le groupe de Toste a développé une autre approche plus ciblée, basée sur l'hydroarylation 5-*exo*-trig d'un allène (Schéma 233). Cette méthode permet la synthèse diastéréosélective d'un précurseur commun aux flinderoles B et C, inhibiteurs efficace de la croissance du *Plasmodium falciparum*, parasite à l'origine de la malaria.

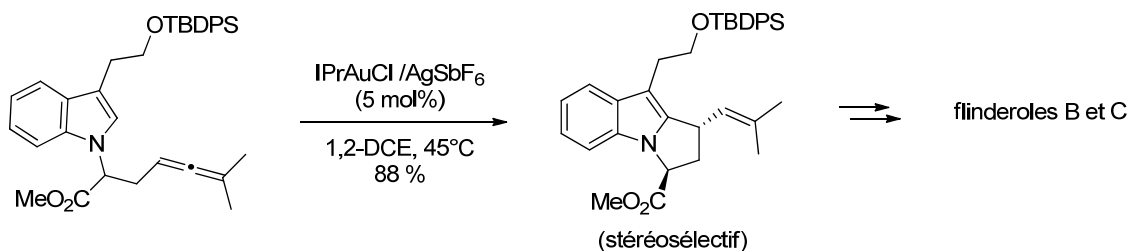


Schéma 233 : formation d'un (1H)-pyrrolo-indole par hydroarylation d'allène.

D'autres travaux notables émanent du groupe de Zhang, qui a publié coup sur coup deux synthèses formelles du 7-méthoxymitosène (**7-MM**, un antibiotique) pendant nos propres travaux ciblant la même molécule, présentés à la suite cette section...

La première³⁶⁶ (Schéma 234, a) catalysée au platine est d'ailleurs basée sur l'addition intramoléculaire d'un β -lactame sur un alcyne (aromatique) et une fragmentation via un ion carbonium. Le piégeage de ce dernier par l'indole nouvellement formé suivi d'une migration d'hydrure conduit à une pyrrolo-indolone, dont la réduction fournit le squelette tricyclique du 7-méthoxymitosène.

La seconde approche³⁶⁷ (b) est réminiscente de la réaction de Schmidt acétylénique développée par Toste *et coll.* (page 87). L' α -iminocarbène généré après l'expulsion de diazote réagit intramoléculairement avec l'alcène contigu pour fournir un pyrrole tricyclique après aromatisation. La fonctionnalisation de ce dernier en 8 étapes permet un accès alternatif à la cible.

³⁶⁶ Liu, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3736.

³⁶⁷ Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624.

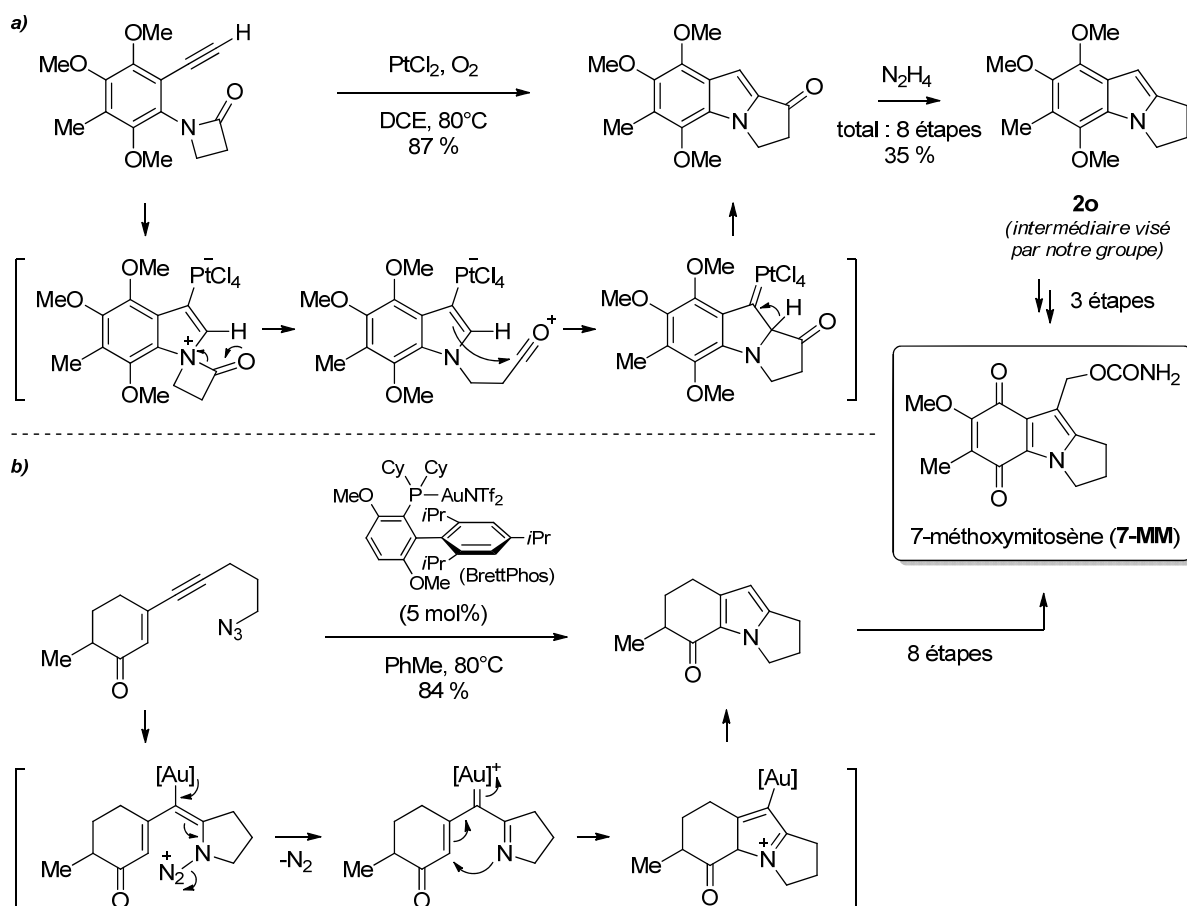


Schéma 234 : étapes clé catalysées au platine et à l'or des synthèses du 7-méthoxymitosène décrites par le groupe de Zhang.

4.2 Synthèse formelle du 7-méthoxymitosène

Compte tenu des variations de substitution permises par notre méthode, nous avons pensé qu'elle pourrait être appliquée à la préparation de l'azétidine **1p** à partir de l'acétanilide fonctionnalisé **Gp** (Schéma 235) : la cycloisomérisation catalysée à l'or de cette dernière conduirait au squelette tricyclique **2p**, précurseur direct du **7-MM**,³⁶⁸ sans nécessiter d'étape de réduction ou de déalkoxylation supplémentaire.

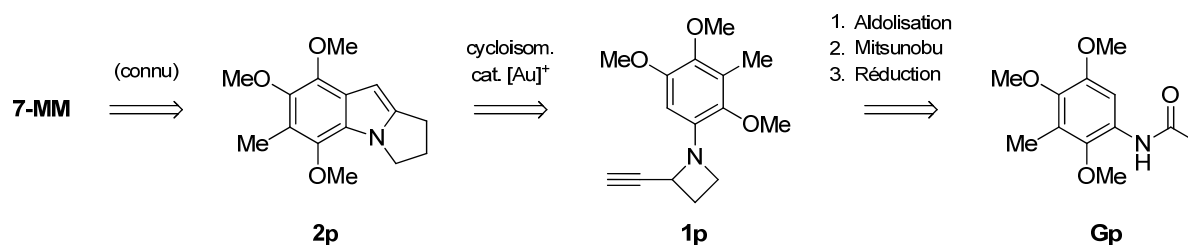


Schéma 235 : rétrosynthèse du 7-MM basée sur les réactions développées dans ce chapitre.

³⁶⁸ Conversion de **2p** en **7-MM** (formylation/réduction/isocyanation) : (a) Asano, O.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1207. (b) Wender, P. A.; Cooper, C. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6125.

La synthèse a débuté par l'élaboration de l'acétanilide **Gp** (Schéma 236). La méthylation du 1,2,4-triméthoxybenzène commercial a fourni l'arène **M**, lequel a été mis en présence d'un léger excès d'acide nitrique dans l'acide acétique³⁶⁹ pour conduire sélectivement au nitroarène **N**. Bien que l'hydrogénation catalytique de ce dernier ait été rapportée,³⁶⁹ les diverses conditions et sources de Pd/C et Pt/C employées (10% en masse sous 1 atm H₂ ou en présence de formiate d'ammonium) n'ont pas permis d'observer sa réduction complète.

Si l'emploi de chlorure stanneux a permis d'observer la formation de l'aniline **O** attendue, celle-ci est sujette à la décomposition, et tout particulièrement en présence des sels d'étain en excès dont la séparation est chronophage. L'emploi de dithionite de sodium a également été évalué comme alternative plus simple, mais cette méthode n'a pas fourni de résultats tangibles. La dernière méthode « classique » testée a été optimale : l'aniline **O** a été efficacement obtenue par le traitement de **N** au zinc activé dans l'éthanol (87 % brut). Cette dernière a rapidement été acétylée (préférentiellement à froid) pour fournir **Gp**, purifié par cristallisation.

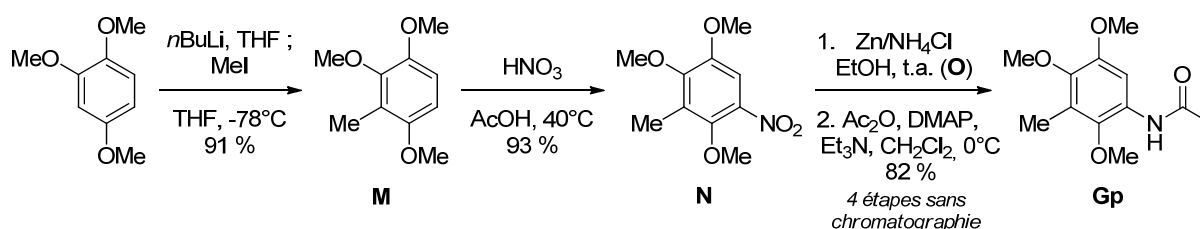


Schéma 236 : préparation de l'acétanilide fonctionnalisé **Gp**.

La suite de la séquence a été effectuée suivant les conditions mises au point dans la partie 2.3 de ce chapitre. Le dianion dérivé de **Gp** a été condensé sur le TIPS-propynal **Ad**. Le β -hydroxyamide **Hp** a ainsi été formé de façon satisfaisante. Sa cyclisation suivie de la déprotection du groupement silyle a conduit au β -lactame **Ip**. La réduction de ce dernier a été plus efficace en effectuant l'addition progressive du substrat (peu soluble) dilué dans le dioxane à la solution de chloroalane (79 % de **1p** isolés contre 59 % dans l'éther diéthylique).

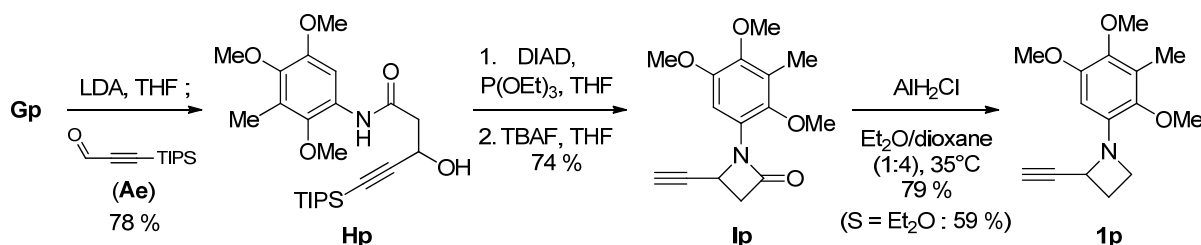


Schéma 237 : élaboration du substrat azétidinique **1p** depuis l'acétanilide **Gp**.

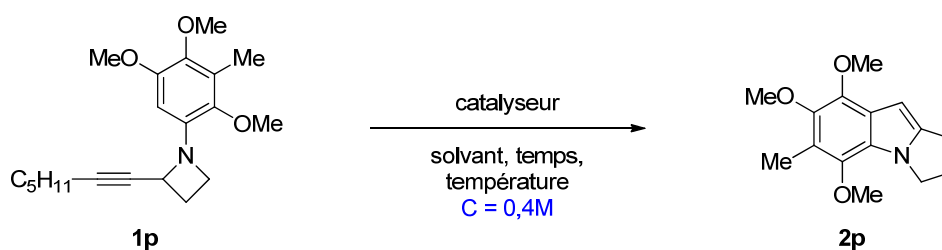
³⁶⁹ Jones, K.; Storey, J. M. D. *ARKIVOC* 2000, 755.

Cette séquence a été réalisée à deux reprises, afin de disposer d'une quantité appréciable (5 g) de l'azétidine **1p**. En effet, sa conversion en **2p** a nécessité une ré-optimisation des conditions de catalyse. Le Tableau 8 résume les tests catalytiques initiaux et ceux ayant permis d'observer la formation au moins partielle du composé **2p** ciblé.

L'emploi de $\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ (catalyseur le plus réactif et sélectif jusqu'à présent) n'a jamais permis d'observer une quelconque conversion de **1p** quel que soit le solvant (entrées 1-3). Les catalyseurs associés à l'ion triflimide ne se sont pas montrés plus réactifs. L'emploi d'autres complexes plus simples dérivés de ligands phosphine ou phosphite a permis d'observer au mieux la dégradation partielle de **1p**, tandis que ceux dérivés de ligands plus complexes de type BrettPhos ou Me_4XPhos n'ont induit aucune conversion (essais non illustrés).

De façon inattendue, l'emploi du catalyseur $\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ - plus encombré et jusqu'ici moins réactif - avec une charge de 10 mol% dans le dichloroéthane pendant 40 h a permis d'observer la formation de **2p** avec une faible conversion (entrée 4). A notre grande surprise (et satisfaction) l'élévation de la température à 80 °C a permis la conversion complète de **1p** après un temps de réaction comparable, le composé **2p** visé ayant été isolé avec 81 % de rendement (entrée 5). L'effet critique de cette faible augmentation de la température est difficile à rationaliser, tout comme celui du ligand. A ce sujet, il faut noter que l'emploi du système $\text{IPrAuCl}/\text{AgSbF}_6$ dans les mêmes conditions a également catalysé la conversion complète de **1p**, mais de façon beaucoup moins propre (entrée 6). L'abaissement de la température n'a pas été productif (entrée 7).

Tableau 8 : modification du système catalytique pour la conversion de 1p en 2p.



	catalyseur (mol%)	solvant	température (°C)	temps (h)	résultat
1	$\text{Cy}_2\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ (4-10)	CH_2Cl_2	40	36	-
2	" (10)	THF	60	36	-
3	" (10)	1,2-DCE	60	48	-
4	$\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ (10)	1,2-DCE	60	40	<10 % conv.
5	$\text{JohnPhosAu}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ (10)	1,2-DCE	80	36	81 % 2p
6	$\text{IPrAuCl}/\text{AgSbF}_6$ (10)	1,2-DCE	80	40	Mél. 2p + ..?
7	"	1,2-DCE	60	40	25 % conv.

Conditions : 20 mg **1p**, conversion déterminée par RMN ^1H . Entrée 5 : rendement isolé.

Afin d'acquérir quelques informations sur les facteurs rendant cette transformation difficile, la structure de l'azétidine **1p** à l'état solide a été analysée par diffraction des rayons X (Schéma 238). On peut noter le positionnement équatorial de l'arène par rapport au cycle tendu et l'orientation orthogonale du groupement méthoxy situé du côté de l'azétidine (représentation a). Si un mécanisme d'activation azaphile est impliqué, on peut penser que l'adoption d'une telle conformation en solution rend difficile la coordination du catalyseur à l'atome d'azote. L'orthogonalité des systèmes π et la distance de plus de 4 Å mesurée entre les carbones réactifs suggère, elle, la nécessité de l'adoption d'une conformation plus favorable (conjointe à l'ouverture du cycle ?) pour permettre l'arylation de l'alcyne (représentation b).

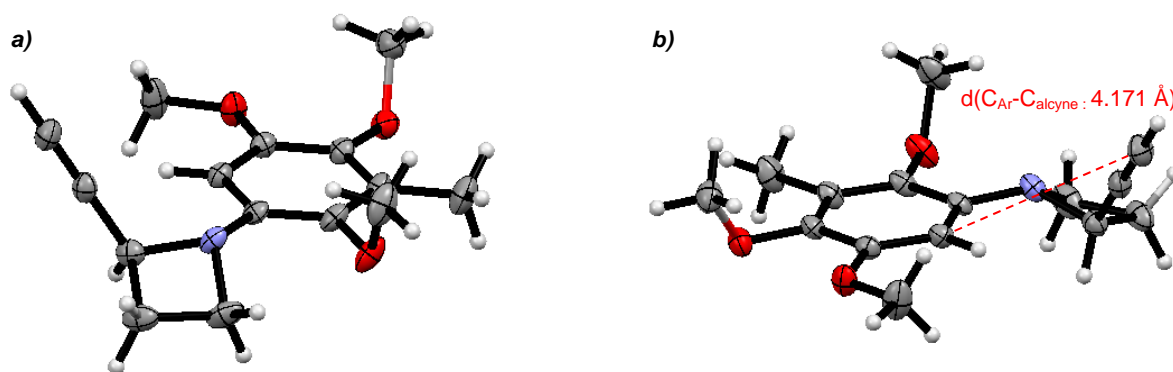


Schéma 238 : structure de **1p** déterminée par diffraction des rayons X (ellipsoïdes à 25% de probabilité).

Nous n'avons pas réussi à obtenir des monocristaux de l'analogue **1i** (dépourvu de deux fonctions méthoxy) à titre comparatif. Dans cette optique, il serait intéressant de préparer un substrat nitro- ou bromobenzylé plus cristallin.

En conclusion, l'intermédiaire clé **2p** pour la synthèse du 7-méthoxymitosène a été préparé avec un rendement global de 26 % sur neuf étapes. Seule la réaction de cycloisomérisation catalysée à l'or a requis une optimisation supplémentaire, et la séquence globale n'a nécessité que trois purifications chromatographiques. Ces résultats démontrent également l'utilité de la synthèse d'azétidines à partir d'acétanilides développée dans ce chapitre.

4.3 Projets d'application

Cette section présente brièvement quelques études préliminaires orientées vers la synthèse d'autres modèles d'alcaloïdes pyrrolo-indoliques. Celles-ci ont permis d'identifier certaines limitations de la réaction de cycloisomérisation et des stratégies de synthèse employées.

4.3.1 L'harmalidine : une β -carboline singulière

Parmi d'autres composés intégrant un motif pyrrolo-indolique, l'harmalidine³⁷⁰ est une cible intéressante pour de premières études car malgré sa relative simplicité, elle n'a jamais été synthétisée. Il s'agit d'un alcaloïde isolé de l'harmal (fleur des régions africaines et asiatiques semi-arides) qui comporte une structure de β -carboline (Schéma 239), comme d'autres composés extraits de la même espèce dont l'activité neuromodulatrice a été démontrée.³⁷¹ La structure de l'harmalidine est atypique, celle-ci étant la seule β -carboline annulée à un cycle à cinq chaînons.

Une rétrosynthèse simple de cette molécule impliquerait la formation d'une imine, similaire aux condensations du tryptophane. L'obtention de cette dernière serait concevable à partir d'une pyrrolo-indolone comportant un motif β -éthylamino protégé. Ce précurseur serait, lui, obtenu par l'oxydation et l'introduction d'un azoture sur un pyrrolo-indole formé par catalyse à l'or.

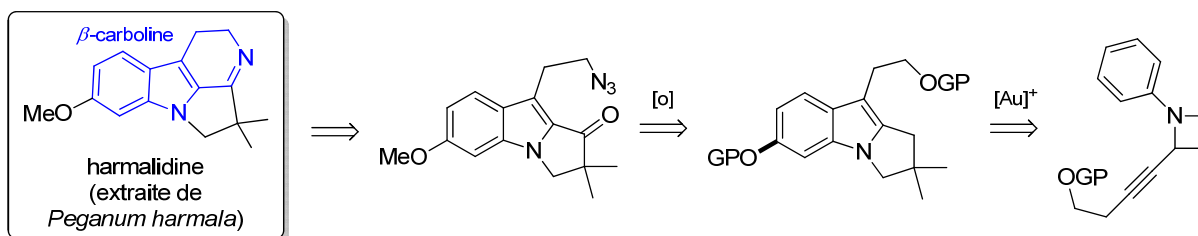


Schéma 239 : projet de rétrosynthèse de l'harmalidine depuis un pyrrolo-indole obtenu par catalyse à l'or.

La première approche étudiée pour l'obtention d'un précurseur viable a ciblé un substrat doté d'un arène *mé*ta-substitué, en espérant que la régiosélectivité de l'arylation puisse être contrôlée par la présence d'un groupement protecteur encombrant (nous avons vu page 224 que la présence d'un atome de chlore en position *mé*ta induit une régiosélectivité de 4:1). Dans ce but, la condensation de l'énolate de lithium³⁷² de l'*isobutyrate* d'éthyle sur l'imine **Bc** sur a permis de préparer l'azétidinone **Iq**, qui comporte également le motif *gem*-diméthyle de l'harmalidine (Schéma 240).

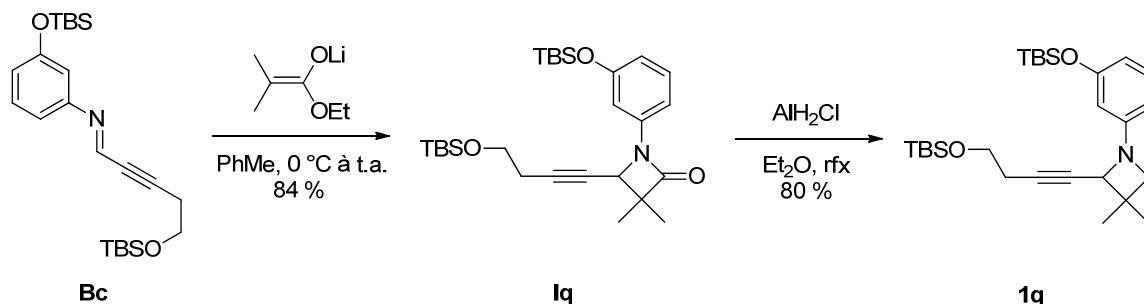


Schéma 240 : condensation énolate-imine pour la synthèse de l'azétidine *gem*-diméthylée **1q**.

³⁷⁰ Siddiqui, S.; Khan, O. Y.; Siddiqui, B. S.; Faizi, S. *Phytochem.* **1987**, *26*, 1548.

³⁷¹ Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 1.

³⁷² Revue la plus récente sur les condensations énolate-imine : Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447.

La réduction de **1q** a conduit à l'azétidine **1q**, dont le réarrangement a bien conduit au produit souhaité avec un rendement de 68 %. Cependant, malgré la répulsion envisagée entre les fonctions silyloxy phénolique et homopropargylique, un mélange presque équimolaire des deux régioisomères de cycloisomérisation **2q** a été isolé (Schéma 241). L'abaissement de la température à 0 °C n'a pas permis d'améliorer la sélectivité en faveur de **2q**.

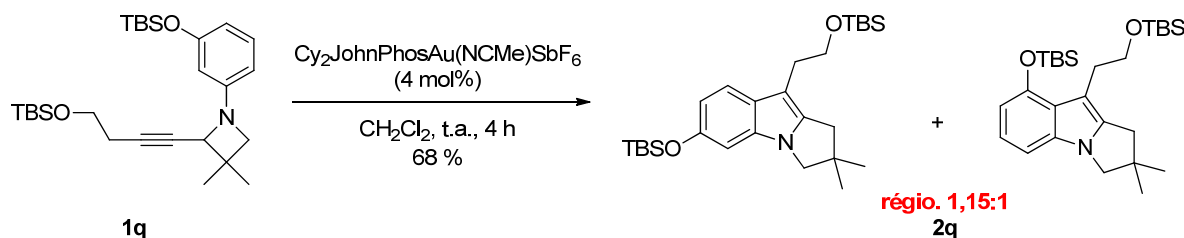


Schéma 241 : faible régiosélectivité observée pour le réarrangement de l'azétidine 1q.

Plutôt que de chercher à introduire d'autres groupements protecteurs plus encombrants, nous avons préféré nous affranchir pour le moment des problèmes de régiosélectivité (Schéma 242). La position nucléophile *ortho* concurrente a été bloquée par l'introduction d'un atome de brome (retirable en présence de palladium) sur le substrat **1r**, préparé par la même condensation énolate-imine depuis **Bd**. Ce substrat s'est montré encore moins réactif que le précurseur du **7-MM** évoqué dans la partie précédente. En effet, son réarrangement dans les mêmes conditions forcées (10 mol% de catalyseur JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ pendant deux jours à 80 °C) n'a permis d'obtenir que 41 % du composé **2r**. Ce résultat semble confirmer l'influence négative de l'*ortho*-substitution de l'arène (voir page 239).

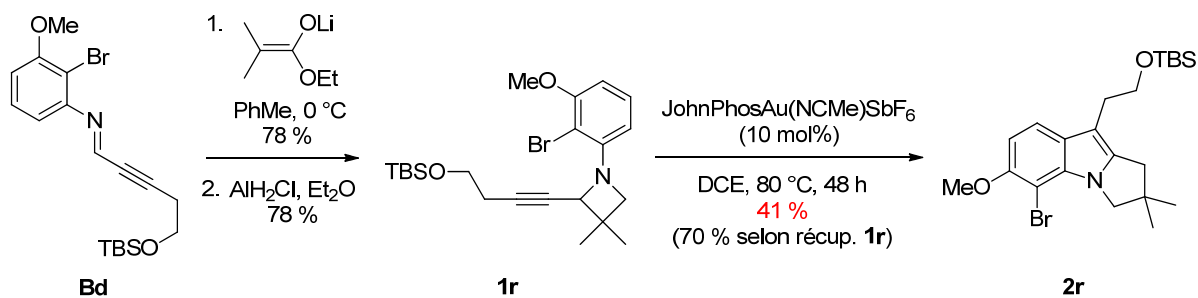
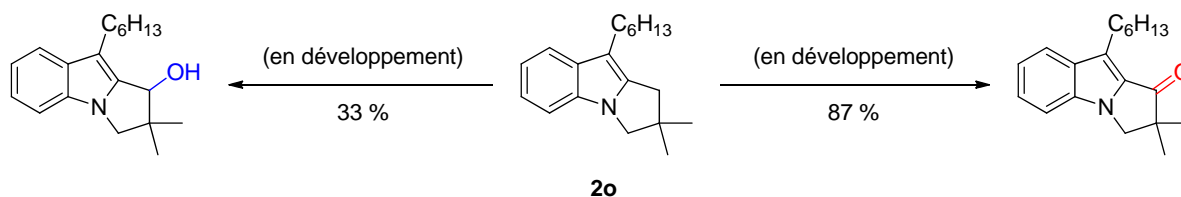


Schéma 242 : synthèse et réarrangement difficile de la *N*-aryl azétidine ortho-bromée 1r.

Indépendamment de ces résultats, des travaux actuels du laboratoire³⁶⁰ concernent le développement d'une (double) oxydation de la position α -C2-indolique de **2o** selon une méthode dérivée des études de Kawasaki et *coll.* (Schéma 243).³⁷³ Des résultats prometteurs ont pu être obtenus, mais les mécanismes de ces réactions ne sont pas encore clairement définis.

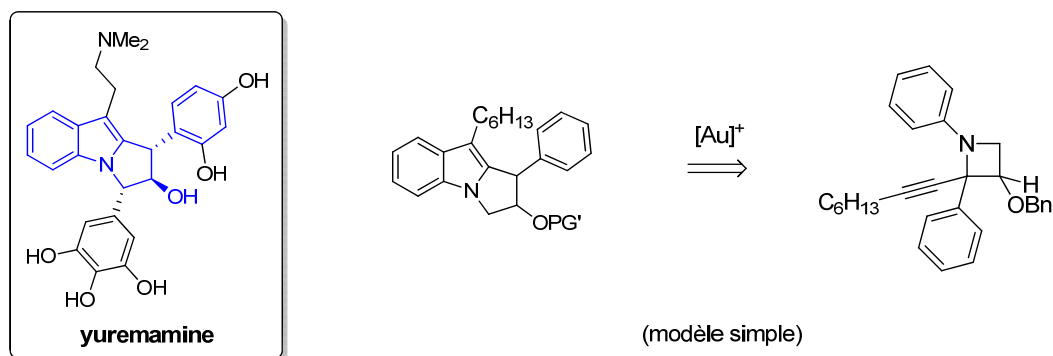
³⁷³ (a) Tayu, M.; Higuchi, K.; Inaba, M.; Kawasaki, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 496.

Schéma 243 : travaux récents du laboratoire sur l'oxydation de la position 2 α du mitosène 2o.

La préparation de l'harmalidine est donc raisonnablement envisageable à court terme. Elle pourrait être intéressante d'un point de vue méthodologique, par exemple par l'étude d'autres stratégies de fonctionnalisation C-H allylique modernes comme l'utilisation d'iode hypervalent ou l'insertion dirigée d'un nitrène.

4.3.2 Substrat modèle vers la yuremamine : réduction difficile

La yuremamine³⁶³ (Schéma 244) est un alcaloïde récemment isolé de *Mimosa hostilis*. Comme d'autres composés extraits de cette espèce, elle est d'ores et déjà réputée pour ses propriétés dissociatives en tant qu'agoniste de la sérotonine. Quelques études synthétiques³⁷⁴ ont déjà visé cette cible potentiellement complexe en raison de la stéréochimie relative 1,3-*cis* des cycles aromatiques. Une approche préliminaire pour la synthèse de cette molécule par notre méthode pourrait impliquer le réarrangement d'une azétidine préalablement fonctionnalisée par un (ou deux) aromatiques.

Schéma 244 : modèle pour la synthèse d'un mitosène arylé en position α -C2-indolique, en route vers la yuremamine.

Dans cette optique, l'imine acétylénique bis-phénylée **Be** a été préparée par l'addition d'un alcynure de cuivre sur un iminopyridinium généré *in situ* (Schéma 245). Cette réaction décrite par Movassaghi *et coll.*³⁷⁵ avec des alcynes silylés s'est montrée facilement adaptable, l'imine **Be** ayant été obtenue avec un rendement de 80 % lors du premier essai. Sa cycloaddition avec le cétène dérivé du

³⁷⁴ (a) Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3497. (b) Dethe, D. H.; Boda, R.; Das, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3260.

³⁷⁵ Movassaghi, M.; Hill, M. D. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 88.

chlorure de benzyloxyacétyl a fourni sélectivement le *cis*- β -lactame **Is** (selon le modèle proposé page 227) avec un bon rendement. Sa stéréochimie a été confirmée par RMN (nOeSY).

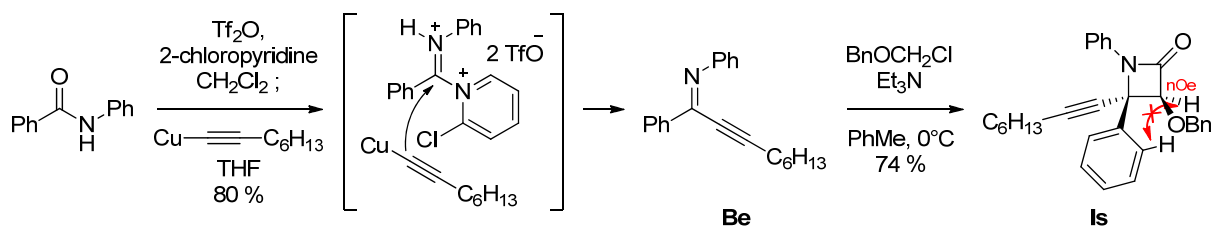


Schéma 245 : préparation de l'imine **Be par activation électrophile du benzanilide, et synthèse du β -lactame **Is** par cycloaddition cétène-imine.**

Les tentatives de réduction de **Is** se sont cependant montrées vaines : l'emploi du chloroalane a conduit à la formation de l'ényne **P** avec un rendement de 33 % (Schéma 246, voie a). Ce type de fragmentation a déjà été observé par Alcaide *et coll.*³²⁵ : ces auteurs ont supposé que le précurseur de l'ényne **P** n'est pas l'azétidinone elle-même, mais l'azétidine **1s** visée (voie c) ! Cette transformation est favorisée par la stabilisation du carbocation dérivé de l'ouverture de l'azétidine par un acide de Lewis, rôle que peut jouer le chloroalane en raison de sa nature de réducteur électrophile. L'emploi de zinc (II)³⁷⁶ ou de rhodium (I)³⁷⁷ en présence de silanes n'a permis d'observer que la dégradation de **Is** (voie b). L'incompatibilité des systèmes de type Zn^{II} /silane avec les substrats acétyléniques a d'ailleurs déjà été évoquée.³⁷⁶

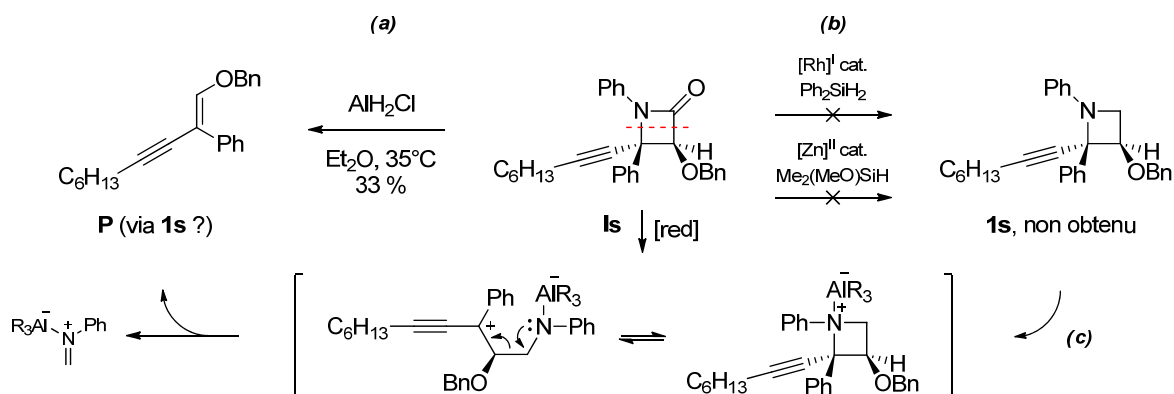


Schéma 246 : fragmentation (a) ou dégradation (b) de l'azétidinone **Is lors des essais pour sa réduction.**

En conclusion, la synthèse d'une cible complexe comme la yuremamine va donc probablement nécessiter l'évaluation de nouvelles stratégies, particulièrement en ce qui concerne l'installation stéréosélective des arènes di- et triméthoxylés.

³⁷⁶ Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2089.

³⁷⁷ Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Alías, M.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; López, P.; Cativiela, C.; González-Muñiz, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2193.

5 Etude d'un analogue alcynyl-pyrrolidinique

5.1 Possibilités mécanistiques et littérature existante

Nous avons vu que la transformation des azétidines **1** en pyrrolo-indoles **2** pouvait formellement être assimilée à une réaction de type aza-Claisen (page 229). La nature exacte du processus (concerté ou séquentiel) et du mode d'activation du substrat (σ ou π) étant pour l'heure inconnue, nous avons souhaité vérifier l'influence de l'énergie de tension de l'azacycle sur l'issue du réarrangement.

Dans cette optique, l'étude de la réactivité d'un substrat dérivé d'un cycle pyrrolidinique (moins contraint) devrait apporter quelques éléments à cette discussion (Schéma 247). Si la force motrice de la formation de **2** depuis **1** était l'ouverture du cycle, une simple réaction d'arylation (carbophile) devrait être observée dans le cas l'analogue pyrrolidinique, lequel serait converti en tétrahydropyrrolo-quinoline (a). Dans le cas contraire où l'énergie de tension de l'azacycle ne serait pas déterminante, sa réaction avec l'or initierait un réarrangement structurel conduisant à un tétrahydropyrido-indole (b).

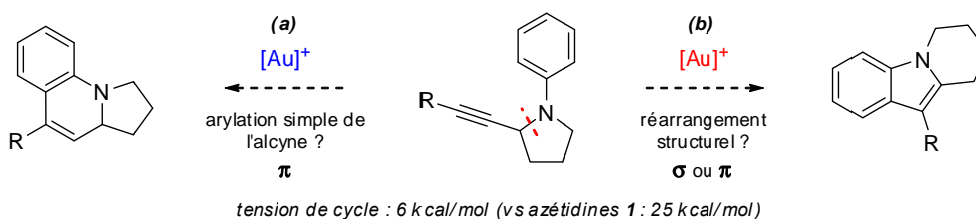


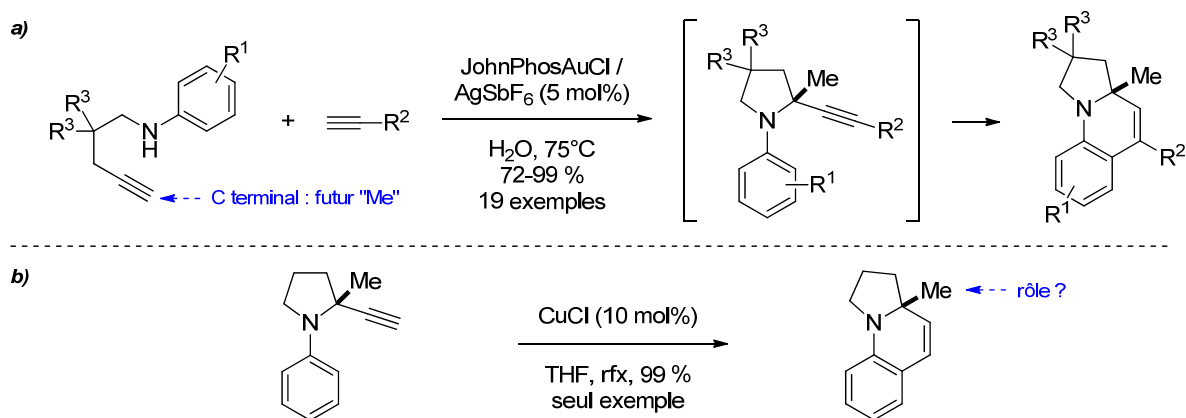
Schéma 247 : réarrangements supposés d'une *N*-aryl 2-alcynyl-pyrrolidinone par catalyse à l'or.

Nous avons trouvé dans la littérature deux précédents pour l'utilisation de ce type de substrat *N*-aryl alcynyl-pyrrolidine. Le premier (Schéma 248, a), récent et émanant de Che *et coll.*,³⁷⁸ est une réaction multicomposant impliquant sa formation puis sa cyclisation *in situ* en tétrahydropyrrolo-quinoline, toutes deux catalysées par un complexe d'or (I). Le second cas rapporté (Schéma 248, b) est catalysé au cuivre (I) et conduit au même type de produit.³⁷⁹

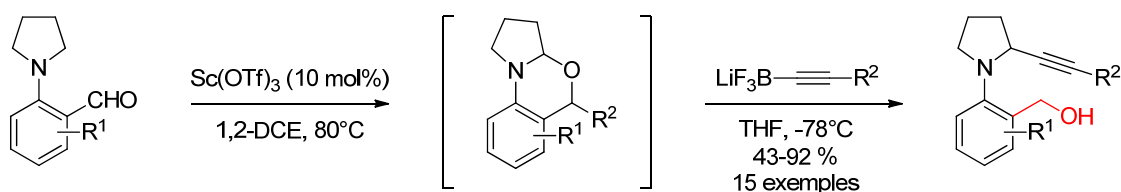
Une particularité de ces réactions est toutefois notable : le carbone propargylique des substrats est toujours quaternaire (substitué par un groupement méthyle). Si cette récurrence est implicite dans le cas de la réaction multicomposant (a), la réaction catalysée au cuivre n'a été décrite que sur le seul substrat présenté, et la raison de la présence de ce méthyle n'est pas évoquée. L'étude de la réactivité d'un substrat C2-hydrogéné devrait nous aider à clarifier cet aspect.

³⁷⁸ Liu, X.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3805.

³⁷⁹ Hamann, L. G.; Higuchi, R. I.; Zhi, L.; Edwards, J. P.; Wang, X.-N.; Marschke, K. B.; Kong, J. W.; Farmer, L. J.; Jones, T. K. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 623.

Schéma 248 : précédents pour la cycloisomérisation de *N*-aryl alcyne-pyrrolidines.

En ce qui concerne la synthèse de ce type de précurseur, une seule méthode a récemment été décrite par Maulide *et coll.*³⁸⁰ (Schéma 249) : elle est basée sur un transfert d'hydruce intramoléculaire conduisant à un aminal, lequel peut réagir avec un alcyne métallique pour fournir une *N*-aryl pyrrolidine dotée d'un alcyne sur C2.

Schéma 249 : C2-alcynylation d'une (*ortho*-formyl)-*N*-aryl pyrrolidine initiée par un transfert d'hydruce.

Bien qu'élégante et novatrice, cette stratégie implique cependant la présence d'un substituant en position *ortho* sur le produit visé. Ce facteur risquant de biaiser la réactivité du substrat étudié, nous avons dû recourir à une synthèse alternative.

5.2 Synthèse et réarrangement de *N*-aryl alcyne-pyrrolidines

Similairement à la réaction du Schéma 249, la première approche considérée a été l'alcynylation d'un *N*-aryl aminal, mais l'instabilité de ce type de substrat en série acyclique proscrit son utilisation. Nous avons donc privilégié une approche qui impliquerait une double réduction d'une *N*-aryl 5-hydroxy-5'-alcyne-pyrrolidinone **Q** dérivée du *N*-phénylsuccinimide (Schéma 250), similairement aux travaux de Pyne *et coll.* qui ont préparé un dérivé *N*-benzylé par cette voie.³⁸¹ Cependant, l'alcynylation du *N*-phénylsuccinimide n'a pas conduit au dérivé **Q** souhaité mais à sa forme ouverte **R**. Bien qu'inattendu, ce résultat est réminescent des difficultés rencontrées par Brunton

³⁸⁰ Jurberg, I. D.; Peng, B.; Wöstefeld, E.; Wasserloos, M.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1950.

³⁸¹ Swamy, N. K.; Yazici, A.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3412.

et Jones³⁸² pour effectuer l'allylation de substrats cycliques similaires. En guise d'alternative, **R** a été réduit en l'amido-alcool **S**, lequel a pu être cyclisé pour fournir l'alcynyl-pyrrolidinone **T**. Cette transformation a d'abord été difficile, mais différentes expériences ont révélé que l'introduction de l'agent activant (TsCl) dans le milieu avant l'addition de la base lithiée améliorait considérablement le rendement isolé en **T**.

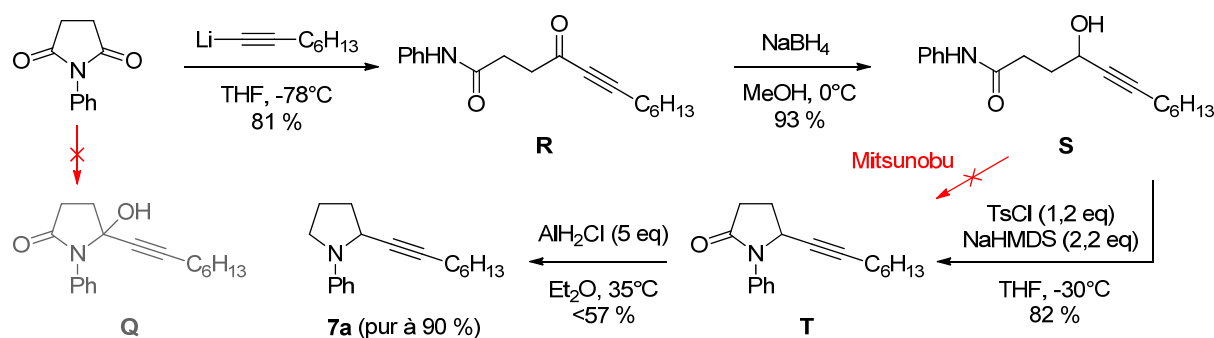


Schéma 250 : ouverture inattendue du *N*-phénylsuccinimide et élaboration de l'alcynyl-pyrrolidinone **X.**

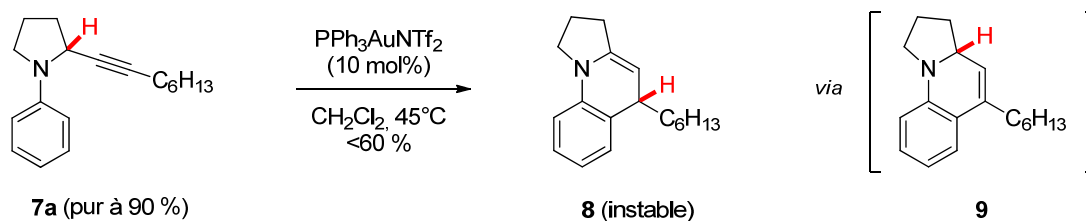
La réduction de l'alcynyl-pyrrolidinone **T** s'est montrée très difficile. En effet, la plupart des expériences adaptées de la littérature ont conduit à la dégradation rapide du substrat, en présence de donneurs d'hydrures plus ou moins réactifs et oxophiles.³⁸³ En comparaison avec les résultats décrits pour chacune des méthodes employées, la présence de l'alcyne est probablement responsable de ce manque de sélectivité. Seul le chloroalane utilisé en large excès (5 eq) a permis la formation de l'alcynyl-pyrrolidine **7a** visée. Cependant, la formation de cette dernière est peu sélective, et son caractère extrêmement apolaire (soluble dans le pentane) rend sa séparation ardue. L'échantillon le plus pur obtenu (rendement <57 %) ne l'est qu'à 90 %. Les tentatives de réduction sélective du précurseur linéaire **S** n'ont pas été plus fructueuses.

Le catalyseur usuel (Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆) n'a pas induit de conversion de **7a**. Cependant, son traitement par le catalyseur de Gagosz dans le dichlorométhane à 40 °C pendant 30 minutes suivi d'une séparation chromatographique a fourni une huile jaune noircissant rapidement pendant son séchage sous vide (Schéma 251). L'analyse de ce résidu y a révélé la présence majoritaire du composé **8**, produit d'arylation et d'isomérisation de **9**.

Nous pouvons donc en conclure que la présence d'un groupement méthyle en position propargylique dans les deux cas de la littérature (Schéma 248) permet la stabilisation du produit, en évitant son isomérisation en énamine.

³⁸² Brunton, S.; Jones, K. *ARKIVOC* **2000**, 3, 292.

³⁸³ Systèmes réducteurs induisant la décomposition de **T**: BH₃•THF, 9-BBN, LiAlH₄, DIBAL-H, BF₃•Et₂O/NaBH₃CN, BF₃•Et₂O/NaBH₄, BF₃•Et₂O/silanes, TFA/silanes, Zn(OAc)₂/silanes, ZnI₂/NaBH₄.

Schéma 251 : cyclisation/isomérisation de X en présence de PPh₃AuNTf₂.

La décomposition de **7a** est probablement due à son oxydation, le spectre de masse du composé présentant un pic à $m/z = M-1$, cohérent avec un arrachement d'hydrure. D'autre part, ce résultat suggère partiellement que la tension de cycle des azétidines acétyléniques joue un rôle déterminant sur l'issue de leur réarrangement.

Suite à ces difficultés nous avons employé une autre approche pour étudier l'analogie acétylénique vrai **7b** (Schéma 252). Un couplage d'Ullmann entre la proline et le bromobenzène suivi de l'addition de diméthylsulfate a fourni l'ester **U**, facilement réduit en alcool **V** par LiAlH₄.³⁸⁴ L'oxydation de ce dernier par les systèmes (COCl)₂/DMSO/Et₃N, SO₃·pyridine/DMSO/Et₃N ou nPr₄N⁺RuO₄⁻/NMO n'a permis de former l'aldéhyde **W** visé qu'à l'état de traces. L'emploi du périodinate de Dess-Martin a cependant permis son isolement, mais avec un rendement faible de 25 %. Sur ce dernier, l'usage du réactif de Bestmann-Ohira a permis d'obtenir le substrat **7b** avec un rendement limité à 40 % malgré une réaction assez propre, suggérant sa décomposition partielle pendant la purification. Ce substrat s'est montré peu réactif en présence de catalyseurs d'or, seule sa dégradation étant observée après un chauffage prolongé.

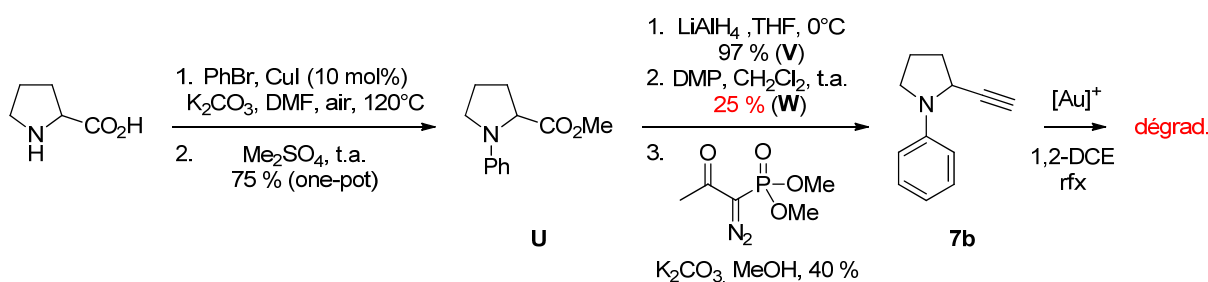


Schéma 252 : élaboration (non optimisée) du substrat X, non réactif en catalyse à l'or.

En résumé, le remplacement du cycle azétidinique par une pyrrolidine altère l'issue de la réaction de cycloisomérisation développée dans ce chapitre, seule une réaction d'arylation carbophile étant observée dans le meilleur des cas. Le carbone propargylique doit être quaternaire pour éviter l'isomérisation et la dégradation de la tétrahydropyrrolo-quinoline formée.

³⁸⁴ *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 497.

Enfin, nous avons pu nous rendre compte qu'il n'existait aucune méthode générale permettant de réduire sélectivement un amide en présence d'un alcyne, exception faite bien évidemment du cas des β -lactames acétyléniques (dans lesquels la délocalisation N-CO est réduite).

6 Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons pu montrer que les *N*-aryl azétidines acétyléniques étaient des précurseurs viables pour la synthèse de mitosènes par le biais d'une cycloisomérisation catalysée à l'or. Cette transformation a été réalisée dans des conditions généralement douces, et s'est montrée très efficace pour la plupart des substrats évalués.

Si l'introduction d'un substituant sur la position *ortho* de l'arène semble inhiber fortement la réactivité du système, ce facteur a pu être (partiellement) compensé par l'utilisation de conditions thermiques plus dures, et surtout par un choix approprié du catalyseur. Concernant ce dernier aspect, les complexes d'or dérivés de ligands biarylalkylphosphines simples de type JohnPhos ou Cy₂JohnPhos ont été nettement plus réactifs que ceux dérivés de ligands plus encombrés (de type XPhos ou BrettPhos). La formation des mitosènes a également été plus sélective en leur présence.

En ce qui concerne le mécanisme de la transformation, peu d'indices sont pour le moment à notre disposition. Le seul élément confirmé est l'incorporation de deutérium sur la position α -C2-indolique, cohérent avec l'activation d'un allène endocyclique par le catalyseur d'or (page 229). Si ce type d'intermédiaire est impliqué dans le réarrangement, sa cyclisation vers le mitosène final doit être extrêmement rapide par rapport à l'échelle de temps de la RMN. Le suivi de la réaction par des méthodes alternatives comme la spectroscopie infrarouge *in situ* pourrait peut-être permettre l'observation de ce type d'intermédiaire réactif. D'autres études ayant pour but l'isolement d'un éventuel organo-or ou amino-or (postulés dans le mécanisme page 230) sont également prévues. Par ailleurs, nous avons brièvement étudié la réactivité de *N*-aryl pyrrolidines acétyléniques : ces dernières ne subissant pas de réaction d'expansion de cycle, la tension de cycle des azétidines doit jouer un rôle déterminant pour l'issue du réarrangement.

La nature du processus d'activation (carbophile ou azaphile) des *N*-aryl azétidines acétyléniques est également difficile à évaluer. Nous avons vu qu'en présence de catalyseurs moins encombrants et théoriquement plus électrophiles que les biarylalkylphosphines, de petites quantités des azéto-quinolines **3** (probables produits d'arylation carbophile) étaient formées. Ces travaux étant actuellement poursuivis au sein du laboratoire, la formation sélective de l'un de ces dérivés a été observée à partir d'un nouveau substrat (page 231). Dans ce contexte, il pourrait être intéressant de recourir à des calculs théoriques, afin d'évaluer l'influence du ligand et estimer les profils énergétiques des mécanismes apparemment compétitifs de formation des mitosènes **2** ou azéto-quinolines **3**.

D'un point de vue synthétique, l'utilité de cette cycloisomérisation et celle de la séquence de préparation d'azétidines à partir d'acétanilides ont été démontrées par la synthèse formelle du 7-méthoxymitosène, un antibiotique. L'application du réarrangement catalysée à l'or à la formation de pyrrolo-indoles plus densément substitués est un autre projet en cours, tout comme leur

fonctionnalisation subséquente. L'oxydation sélective de la position α -C2-indolique pourrait autoriser l'application divergente de cette méthode à la synthèse d'alcaloïdes comme l'harmalidine, voire les mitomycines (Schéma 253).³⁸⁵

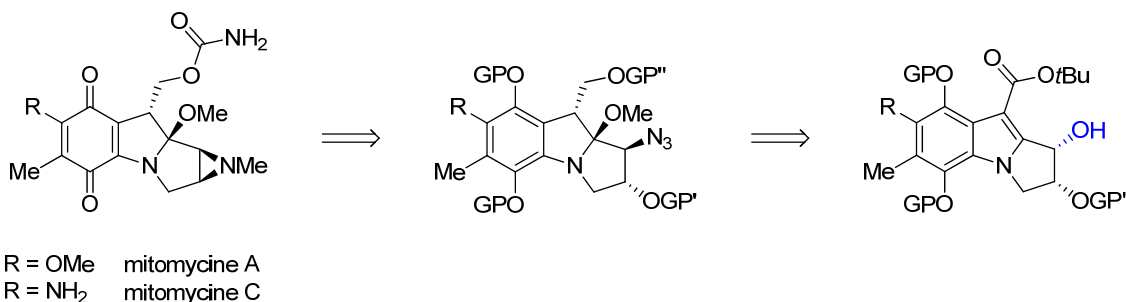


Schéma 253 : perspectives d'application de l'oxydation α -C2-indolique à la synthèse de mitomycines.

L'objectif principal vise toutefois l'élaboration de substrats multifonctionnalisés. En guise de perspective, le Schéma 254 propose une approche vers la yuremamine tirant profit des points forts de nos méthodes, et contournant potentiellement les limitations déjà observées. Cette séquence impliquerait l'introduction de l'amine basique et facilement oxydable en fin de synthèse. Avant cette étape, si la position α -C2-indolique du mitosène pouvait être fonctionnalisée (Schéma 243), l'introduction du noyau catéchol y serait envisageable.

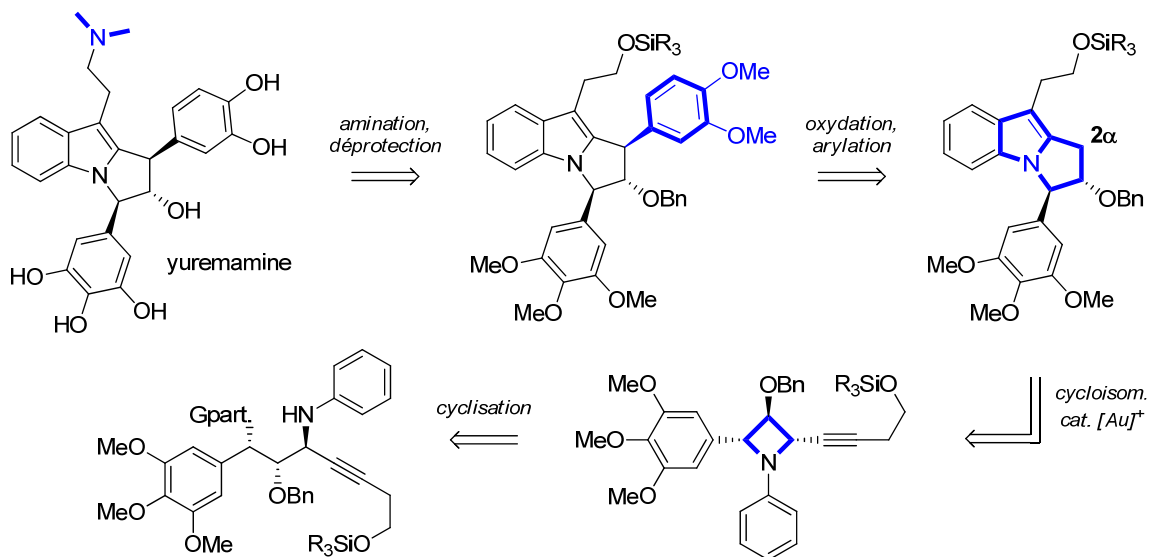


Schéma 254 : rétrosynthèse prévue vers la yuremamine.

Le squelette tricyclique nécessaire (déjà fonctionnalisé par le noyau pyrogallol en position α -*N*-indolique) serait lui obtenu par une étape clé catalysée à l'or impliquant une *cis*-1,3-azétidine

³⁸⁵ Une majorité des méthodes employées pour la formation de la méthyl-aziridine dans les mitomycines implique l'activation d'un amino-alcool-1,2 (qui est biomimétique). Pour un exemple employant un azoture, voir : Colandrea, V. J.; Rajaraman, S.; Jimenez, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 785.

acétylénique. Celle-ci serait préparée non plus par la réduction d'un β -lactame, mais par la cyclisation *C-N* d'un précurseur linéaire fonctionnalisé, potentiellement accessible selon la méthodologie développée par le groupe de McDonald.³⁸⁶

Une approche différente impliquerait une azétidine *cis*-1,2,4-triarylée comme précurseur pour le réarrangement catalysé à l'or (Schéma 255). La préparation stéréosélective de ce type de synthon a été décrite par le groupe de Yadav (a).³⁸⁷ Cette procédure pourrait éventuellement être adaptée à l'introduction d'un alcyne supplémentaire en C2 (b).

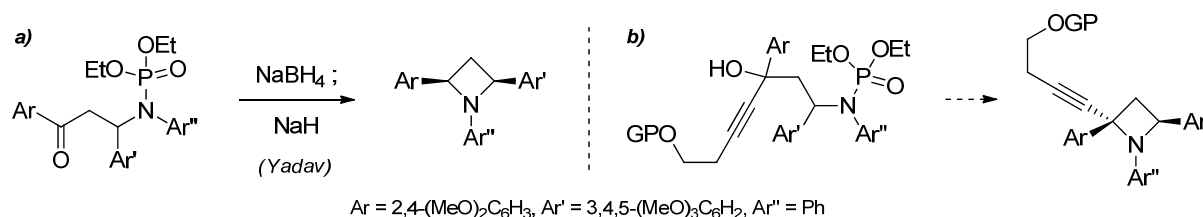


Schéma 255 : stratégie alternative vers un accès à une alcynyl-azétidine 1,2,4-triarylée.

³⁸⁶ Cutchins, W. W.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 749.

³⁸⁷ Yadav, L. D. S.; Awasthi, C.; Rai, V. K.; Rai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8037.

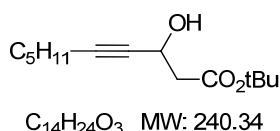
Experimental Part

This work was realized with the participation of Marie Hoffmann, Ph. D. student. Compounds which were synthesized by her are marked with a red star (*). Procedures were established by the author of this manuscript.

Substrate preparation

Initial route *via* amination of alkynyl-dibromopropane **E** (adapted from Elsegood *et al.*)³²⁸

Tert-butyl 3-hydroxydec-4-ynoate (**D**)



To a solution of DIPA (3.72 mL, 25.9 mmol) in THF (35 mL) at 0 °C under argon was added *n*BuLi (1.6M in hexanes, 16.1 mL, 25.9 mmol). After 30 min stirring at 0 °C, *tert*-butyl acetate (3.79 mL, 28.2 mmol) was added at -78 °C in one portion, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h before adding 2-octynal **Aa** (2.93 g, 23.5 mmol) in THF (8 mL), turning the solution yellow. After 45 min stirring at -78 °C; the reaction was quenched with satd. aq. NH₄Cl (10 mL). THF was removed *in vacuo* and the aqueous suspension was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried over MgSO₄. After filtration and concentration, the residue was dried *in vacuo* to afford **D** as a yellow oil (4.99 g, 89 %).

TLC R_f = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator : KMnO₄.

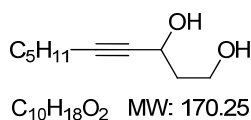
IR (neat) ν_{max} 844, 1047, 1150, 1367, 1730, 2860, 2930, 2958, 3413.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.25–1.38 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H), 1.41–1.54 (m, 2 H), 2.18 (td, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.9 Hz), 2.61 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 3.16 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.67 (qt, 1 H, J = 5.9 Hz, 1.9 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 19.0, 22.6, 28.5, 28.7, 31.4, 43.7, 59.6, 79.6, 82.0, 86.2, 171.4.

HR-MS 263.161 (C₁₄H₂₄O₃ + Na calcd. 263.162).

Dec-4-yne-1,3-diol



A flame-dried, argon-flushed two-necked flask equipped with an addition funnel was charged with **D** (2.40 g, 10 mmol) and THF (35 mL) was added. LiBH₄ (2M in THF, 15 mL, 30 mmol) was added through the addition funnel over 1 hour, causing a very slight exothermic reaction. Methanol (8.5 mL, 200 mmol) was then added at 0 °C over 1 hour, and the mixture was warmed to rt and stirred for 30 min. Brine (20 mL) was then added, layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to afford crude dec-4-yne-1,3-diol as a yellow oil (1.61 g, 95 %).

TLC R_f = 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator : KMnO₄.

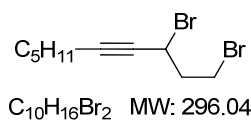
IR (neat) ν_{max} 728, 1049, 1328, 2929, 2941, 3324.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.25–1.37 (m, 4 H), 1.45–1.53 (m, 2 H), 1.84–1.98 (m, 2 H), 2.19 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.9 Hz), 2.56 (bs, 1 H), 2.91 (bs, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.7, 22.2, 28.3, 31.1, 39.4, 60.5, 61.9, 80.5, 86.2.

HR-MS 193.120 (C₁₀H₁₈O₂ + Na calcd. 193.120).

1,3-dibromodec-4-yne (**E**)



Triphenylphosphine (6.45 g, 24.7 mmol) was stirred in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C. Bromine (1.22 mL, 23.7 mmol) was added dropwise, causing the

precipitation of the activated phosphonium salt within minutes. Crude dec-4-yne-1,3-diol (1.68 g, 9.9 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was then added *via* cannula, and the mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Water (10 mL) was then added, the mixture was stirred for 10 min, and layers were separated. Pentane (100 mL) was added to the organic layer in an Erlenmeyer flask, causing most PPh_3O to precipitate upon standing for 1 h. The solution was then filtered through a pad of silica gel, concentrated, dissolved in pentane/ Et_2O (2:1) and filtered again through SiO_2 . The solution was concentrated and dried *in vacuo* to afford **E** as a colorless oil (2.69 g, 92 %).

IR (neat) ν_{max} 541, 592, 721, 1119, 1171, 1212, 1259, 1430, 2858, 2929, 2955.

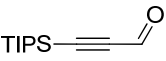
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.23–1.40 (m, 4 H), 1.44–1.53 (m, 2 H), 2.23 (dt, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 2.2 Hz), 2.46 (dtd, 2 H, $J = 6.6$ Hz, 6.6 Hz, 2.6 Hz), 3.53 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 4.72 (pseudo tt, 1 H, $J = 6.7$ Hz, 2.2 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 18.9, 22.2, 28.1, 30.0, 31.0, 36.0, 42.4, 78.0, 89.4.

Improved route: synthesis of α,β -acetylenic aldehydes **A**

α,β -acetylenic aldehydes **A** were prepared according to the procedure described by Journet *et al.*,³²⁶ which was slightly modified in the case of **Ad**. Known compounds are not described.

(3-(Triisopropylsilyl)propionaldehyde) (**Ad**)

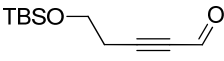

 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{OSi}$ MW: 210.39

Prepared according to the following procedure: To a cooled solution of triisopropylsilylacetylene (2.73 g, 15 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C and under argon was added dropwise *n*BuLi (1.6M in hexanes, 15.8 mmol). The resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 1 h before cooling again to 0 °C. *N,N*-Dimethylformamide (2.2 mL, 30 mmol) was added dropwise, then the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. After completion of the reaction as monitored by TLC, the reaction mixture was poured into a vigorously stirred biphasic solution prepared from a 10 % aqueous solution of KH_2PO_4 (100 mL, 60 mmol) and Et_2O (100 mL) cooled to 0 °C. Layers were separated and the organic layer was washed with water (2 x 60 mL). Combined aqueous layers were extracted with Et_2O (2 x 15 mL), then the combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated, then filtered through a short pad of silica gel (eluting with CH_2Cl_2) and dried (shortly) *in vacuo* to yield **Ad** as a colorless oil (2.99 g, 14.25 mmol, 95 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.08–1.12 (m, 21 H), 9.21 (s, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.0, 18.5, 100.8, 104.5, 176.6, in agreement with literature data.³⁸⁸

5-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-ynal (**Af**)


 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ MW: 212.36

Prepared following Journet's procedure³²⁶ Erreur ! Signet non défini. in 95 % yield (4.40 g) from 4.00 g of (but-3-yn-1-yloxy)-(*tert*-butyl)dimethylsilane.³⁸⁹

Colorless oil.

TLC $R_f = 0.38$; revelator: UV/ KMnO_4 .

IR (neat) ν_{max} 775, 825, 1104, 1128, 1254, 1668, 2203, 2856, 2929, 2954.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.11 (m, 6 H), 0.88–0.92 (m, 9 H), 2.62 (dt, 2 H, $J = 6.8$ Hz, 0.7 Hz), 3.80 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 9.18 (t, 1 H, $J = 0.7$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.3, 18.3, 23.6, 25.8, 80.6, 82.3, 96.2, 177.0.

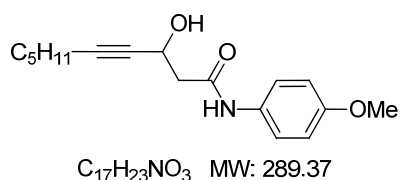
HR-MS 235.1125 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}$ calcd 235.1125).

³⁸⁸ Robles, O.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811.

³⁸⁹ Kirsch, S. F.; Klahn P., Menz, H. *Synthesis* **2011**, *22*, 3592.

General Procedure 1 for aldolization of acetanilides (GP1)

To a cooled solution of diisopropylamine (21 mmol) in THF (50 mL) at -20 °C and under argon was dropwise added *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 21 mmol). The resulting bright yellow solution was stirred at the same temperature for 5 min. The appropriate acetanilide derivative (10 mmol) was then added as a solid under argon flushing. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 20 min. The mixture was then cooled to -78 °C and the appropriate aldehyde was added dropwise (viscous or solid aldehydes were dissolved in 5 mL THF). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min, slowly warmed to room temperature and stirred for 1 h (in the case of aromatic aldehydes and cinnamaldehyde; other aldehydes were consumed in less than 10 min at -78 °C). The reaction was then quenched with aqueous NH₄Cl (50 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with 1 N HCl, water, brine, then the solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The product was purified by flash chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc for acetylenic substrates) or recrystallization (Cyclohexane/EtOAc mixtures for other substrates) to afford the title compound **H**.

Hydroxyynamides I**3-Hydroxy-*N*-(4-methoxyphenyl)dec-4-ynamide (Ha).**

Prepared following the **GP1** in 87 % yield (5.63 g) from 3.72 g of *N*-(4-methoxyphenyl)acetamide and 2.80 g of oct-2-ynal (**Aa**).

Yellow solid: mp = 91 °C.

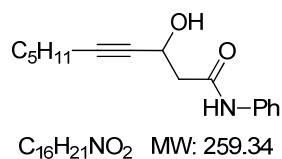
TLC R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 528, 831, 1035, 1071, 1177, 1228, 1508, 1548, 1602, 1644, 2931, 3303, 3420.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.24–1.38 (m, 4 H), 1.43–1.53 (m, 2 H), 2.19 (dt, 2 H, J = 7.0, 1.9 Hz), 2.70 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 7.1 Hz), 2.76 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 4.2 Hz), 3.41 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 3.78 (s, 3 H), 4.81 (m, 1 H), 6.85 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.68 (bs, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 18.6, 22.1, 28.2, 31.0, 44.3, 55.4, 59.4, 79.7, 86.3, 114.0, 122.2, 130.6, 156.5, 169.3.

HR-MS 312.157 (C₁₇H₂₃NO₃ + Na calcd. 312.157).

3-Hydroxy-*N*-phenyldec-4-ynamide (Hb)

Prepared following the **GP1** in 76 % yield (3.95 g) from 3.77 g of *N*-phenylacetamide and 3.46 g of oct-2-ynal.

Pale yellow solid: mp = 101–102 °C.

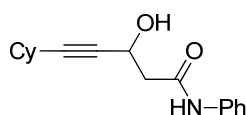
TLC R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 506, 695, 754, 962, 1019, 1072, 1134, 1187, 1247, 1306, 1400, 1440, 1498, 1545, 1598, 1656, 2930, 3300, 3404.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.21–1.37 (m, 4 H), 1.46 (quint, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.19 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.9 Hz), 2.70–2.82 (m, 2 H), 3.35 (d, 1 H, J = 4.4 Hz), 4.80–4.87 (m, 1 H), 7.12 (t, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.32 (t, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.87 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 18.6, 22.1, 28.2, 31.0, 44.7, 59.5, 79.3, 86.7, 120.1, 124.5, 129.0, 137.5, 169.0.

HR-MS 282.146 (C₁₆H₂₁NO₂ + Na calcd 282.146).

5-Cyclohexyl-3-hydroxy-*N*-phenylpent-4-ynamide (**4c**)*

Prepared following the **GPI** in 74 % yield (746 mg) from 496 mg of *N*-phenylacetamide and 500 mg of 3-cyclohexylpropionaldehyde.⁴¹²

Pale yellow solid: mp = 130 °C.

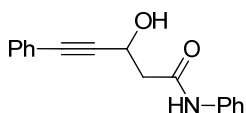
$C_{17}H_{21}NO_2$ MW: 271.35 TLC R_f = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 513, 696, 756, 1074, 1247, 1400, 1440, 1488, 1547, 1599, 1657, 2221, 2852, 2923, 3301.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18–1.55 (m, 6 H), 1.58–1.82 (m, 4 H), 2.33–2.44 (m, 1 H), 2.73 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.3 Hz, 7.0 Hz), 2.80 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.3 Hz, 4.2 Hz), 3.25 (d, 1 H, J = 4.5 Hz), 4.85 (dddd, 1 H, J = 7.0 Hz, 4.6 Hz, 4.2 Hz, 2.0 Hz), 7.11 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.32 (dd, 2 H, J = 8.1 Hz, 7.4 Hz), 7.50 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.82 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 25.0, 26.0, 29.1, 32.7, 45.1, 59.8, 79.5, 91.0, 120.3, 124.7, 129.2, 137.7, 169.1.

HR-MS 294.146 ($C_{17}H_{21}NO_2$ + Na calcd. 294.141).

3-Hydroxy-*N*,5-diphenylpent-4-ynamide (**Hd**)

Prepared following the **GPI** in 70 % yield (2.75 g) from 2.00 g of *N*-phenylacetamide and 1.92 g of 3-phenylpropionaldehyde (**Ac**).

Pale yellow solid: mp = 134–135 °C.

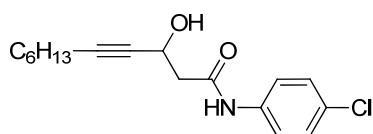
$C_{17}H_{15}NO_2$ MW: 265.31 TLC R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 506, 688, 750, 1068, 1140, 1247, 1317, 1441, 1484, 1545, 1596, 1639, 3297, 3409.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.82–2.94 (m, 2 H), 3.60 (d, 1 H, J = 4.9 Hz), 5.06–5.12 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.26–7.36 (m, 5 H), 7.38–7.43 (m, 2 H), 7.52 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.79 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 44.3, 59.8, 85.6, 88.0, 120.2, 122.1, 124.7, 128.3, 128.7, 129.1, 131.8, 137.4, 168.8.

HR-MS 288.099 ($C_{17}H_{15}NO_2$ + Na calcd. 288.099).

N-(4-Chlorophenyl)-3-hydroxyundec-4-ynamide (**He**)*

Prepared following the **GPI** in 77 % yield (3.49 g) from 2.52 g of *N*-(4-chlorophenyl)acetamide and 2.05 g of non-2-ynal.³⁹⁰

Pale yellow solid: mp = 127 °C.

TLC R_f = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

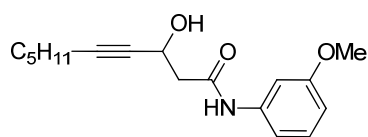
$C_{17}H_{22}ClNO_2$ MW: 307.82 **IR** (neat) ν_{max} 728, 837, 965, 1009, 1073, 1243, 1392, 1489, 1539, 1603, 1657, 2228, 2857, 2933, 3298.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.18–1.40 (m, 6 H), 1.41–1.52 (m, 2 H), 2.19 (dt, 2 H, J = 7.0, 1.9 Hz), 2.71 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 7.2 Hz), 2.79 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 4.3 Hz), 3.05 (bs, 1 H), 4.83 (dddt, 1 H, J = 7.2 Hz, 4.5 Hz, 4.3 Hz, 1.9 Hz), 7.28 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.88 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 18.9, 22.7, 28.7, 28.7, 31.5, 45.0, 59.7, 79.3, 87.3, 121.5, 129.3, 129.7, 136.4, 169.0.

HR-MS 330.124 ($C_{17}H_{22}ClNO_2$ + Na calcd. 330.123).

³⁹⁰ Lapointe, G.; Schenk, K.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4774.

3-Hydroxy-*N*-(3-methoxyphenyl)dec-4-ynamide (**Hf**)*

$C_{17}H_{23}NO_3$ MW: 289.37

Prepared following the **GP1** in 75 % yield (1.75 g) from 1.33 g of *N*-(3-methoxyphenyl)acetamide and 1.00 g of oct-2-ynal.

Pale yellow solid: mp = 99 °C.

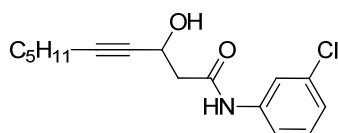
TLC R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 456, 680, 783, 1034, 1056, 1156, 1408, 1492, 1549, 1606, 1666, 2237, 2959, 3244.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.21–1.39 (m, 4 H), 1.43–1.54 (m, 2 H), 2.19 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 2.0 Hz), 2.72 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 7.1 Hz), 2.79 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 4.3 Hz), 3.24 (bs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.84 (dddt, J = 7.1 Hz, 4.5 Hz, 4.3 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.67 (dd, 1 H, J = 8.2 Hz, 2.2 Hz), 6.97 (dd, 1 H, J = 8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.28 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 1.8 Hz), 7.78 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.9, 22.4, 28.4, 31.2, 45.0, 55.5, 59.7, 79.4, 87.0, 106.4, 110.6, 112.4, 129.9, 138.9, 160.4, 169.1.

HR-MS 312.156 ($C_{17}H_{23}NO_3$ + Na calcd. 312.157).

N-(3-Chlorophenyl)-3-hydroxydec-4-ynamide (**Hg**)*

$C_{16}H_{20}ClNO_2$ MW: 293.79

Prepared following the **GP1** in 95 % yield (2.24 g) from 1.37 g of *N*-(3-chloro)acetamide and 1.00 g of oct-2-ynal.

Pale yellow solid: mp = 92 °C.

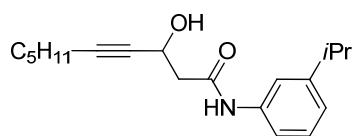
TLC R_f = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 420, 625, 668, 773, 871, 1051, 1298, 1412, 1481, 1537, 1590, 1667, 2229, 2928, 3234.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 1.24–1.37 (m, 4 H), 1.45–1.52 (m, 2 H), 2.20 (dt, 2 H, J = 7.2, 2.0 Hz), 2.73 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 7.3 Hz), 2.80 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 3.8 Hz), 2.95 (d, 1 H, J = 4.5 Hz), 4.83 (dddt, 1 H, J = 7.3 Hz, 4.5 Hz, 3.8 Hz, 2.0 Hz), 7.09 (ddd, 1 H, J = 8.1 Hz, 1.9 Hz, 0.9 Hz), 7.24 (dd, 1 H, J = 8.1 Hz, 8.1 Hz), 7.35 (ddd, 1 H, J = 8.1 Hz, 1.9 Hz, 0.9 Hz), 7.64 (dd, 1 H, J = 1.9, 1.9 Hz), 7.87 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.8, 22.4, 28.4, 31.2, 45.0, 59.7, 79.2, 87.4, 118.1, 120.3, 124.7, 130.2, 134.9, 138.9, 168.9.

HR-MS 316.107 ($C_{16}H_{20}ClNO_2$ + Na calcd. 316.107).

3-Hydroxy-*N*-(3-isopropylphenyl)dec-4-ynamide (**Hh**)*

$C_{19}H_{27}NO_2$ MW: 301.42

Prepared following the **GP1** in 71 % yield (2.57 g) from 2.08 g of *N*-(3-isopropylphenyl)acetamide³⁹¹ and 1.52 g of oct-2-ynal.

Pale yellow solid: mp = 79 °C.

TLC R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 696, 788, 1057, 1267, 1300, 1486, 1552, 1608, 1666, 2927, 3283.

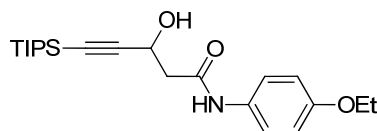
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.24 (d, 6 H, J = 6.9 Hz), 1.26–1.38 (m, 4 H), 1.45–1.54 (m, 2 H), 2.20 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.6 Hz), 2.72 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 7.4 Hz), 2.78 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 4.0 Hz), 2.89 (m, 1 H), 3.26 (bs, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.24 (dd, 1 H, J = 8.5, 7.7 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.37 (s, 1 H), 7.65 (bs, 1 H).

³⁹¹ Blackburn, T. P.; Cox, B.; Guildford, A. J.; Le Count, D. J.; Middlemiss, D. N.; Pearce, R. J.; Thornber, C. *W. J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2252.

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 18.9, 22.4, 24.1, 28.4, 31.2, 34.3, 44.9, 59.8, 79.5, 86.9, 117.8, 118.5, 122.9, 129.2, 137.7, 150.3, 169.0.

HR-MS 324.191 ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd 324.193).

N-(4-Ethoxyphenyl)-3-hydroxy-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynamide (**Hi**)



$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ MW: 389.60

Prepared following the **GP1** in 81 % yield (4.72 g) from 2.71 g of commercial phenacetin (*N*-(4-ethoxyphenyl)acetamide) and 3.18 g of 3-(triisopropylsilyl)propionaldehyde (**Ad**).

Pale yellow solid: mp = 98–99 °C.

TLC R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

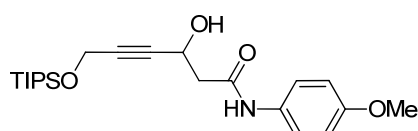
IR (neat) ν_{max} 521, 660, 685, 796, 824, 884, 921, 996, 1035, 1242, 1511, 1543, 1635, 2863, 2965, 3251.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97–1.10 (m, 21 H), 1.40 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 2.74 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.3$ Hz, 7.3 Hz), 2.82 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.3$ Hz, 3.7 Hz), 3.49 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 4.01 (q, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 4.81–4.90 (m, 1 H), 6.84 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 7.37 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 7.57 (s, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 11.1, 14.8, 18.6, 44.3, 59.9, 63.7, 86.6, 106.6, 114.8, 122.0, 130.3, 156.1, 168.5.

HR-MS 412.226 ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si} + \text{Na}$ calcd. 412.228).

3-Hydroxy-*N*-(4-methoxyphenyl)-6-((triisopropylsilyl)oxy)hex-4-ynamide (**Hj**)*



$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$ MW: 405.60

Prepared following the **GP1** in 83 % yield from 2.18 g of *N*-(4-methoxyphenyl)acetamide and 3.17 g of 4-((triisopropylsilyl)oxy)but-2-ynal (**Ae**).³⁹²

Pale yellow solid: mp = 82 °C.

TLC R_f = 0.63 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator:

UV/ KMnO_4 .

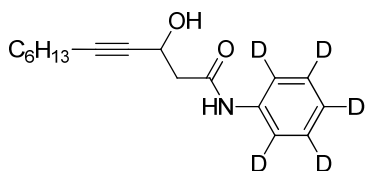
IR (neat) ν_{max} 688, 792, 862, 990, 1060, 1240, 1510, 1655, 2953, 3270.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.01–1.15 (m, 21 H), 2.71 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 6.9 Hz), 2.76 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 4.8 Hz), 3.76 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, $J = 5.0$ Hz), 4.39 (d, 2 H, $J = 1.6$ Hz), 4.87 (dddt, 1 H, $J = 6.9$ Hz, 5.0 Hz, 4.8 Hz, 1.6 Hz), 6.82 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 8.00 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 17.9, 44.0, 51.9, 55.4, 59.3, 84.0, 84.3, 114.3, 122.3, 130.7, 156.8, 169.0.

HR-MS 428.223 ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si} + \text{Na}$ calcd. 428.223).

3-Hydroxy-*N*-[2,3,4,5,6- D_5]-phenylundec-4-ynamide (**Hb-d₅**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{D}_5\text{NO}_2$ MW: 278.40

Prepared following the **GP1** in 87 % yield (1.63 g) from 950 mg of *N*-[2,3,4,5,6- D_5]-phenyl-acetamide³⁹³ and 937 mg of non-2-ynal. White solid: mp = 98–99 °C.

TLC R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

IR (neat) ν_{max} 447, 551, 1070, 1229, 1326, 1388, 1518, 1565, 1595, 1655, 2855, 2927, 3296, 3404.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, 3 H), 1.18–1.30 (m, 4 H), 1.31–1.40 (m, 2 H), 1.48 (quint, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 2.20 (dt, 2 H, $J = 7.3$ Hz, 1.9 Hz), 2.73 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 7.3 Hz), 2.89 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 3.9 Hz), 3.24 (d, 1 H, $J = 4.7$ Hz), 4.74–4.86 (m, 1 H), 7.70–7.85 (bs, 1 H).

³⁹² Morrison, C. F.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7367.

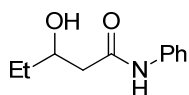
³⁹³ Shi, L.; Chen, L.; Chen, R.; Chen, L. *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **2010**, 53, 147.

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 18.7, 22.5, 28.4, 28.5, 31.3, 44.7, 59.5, 79.2, 86.8, 119.7 (t, $J = 24.7$ Hz), 124.0 (t, $J = 24.7$ Hz), 128.5 (t, $J = 24.7$ Hz), 137.4, 168.9.

HR-MS 301.1921 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{D}_3\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 301.1935).

Other hydroxyamides

3-Hydroxy-*N*-phenylpentanamide (**Hk**)



Prepared following the **GP1** in 89 % yield (1.27 g) from 1.00 g of acetanilide and 540 μL of propionaldehyde, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (3:2, 2 crops).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ MW: 193.24 Colorless needles: mp = 142 $^\circ\text{C}$.

TLC $R_f = 0.12$ (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

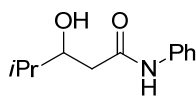
IR (neat) ν_{max} 491, 507, 690, 755, 1063, 1121, 1192, 1252, 1311, 1404, 1442, 1496, 1544, 1596, 1663, 2958, 3044, 3136, 3193, 3251, 3289, 3359.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.51–1.67 (m, 2 H), 2.15–2.70 (bs, 1 H), 2.47 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.4$ Hz, 8.9 Hz), 2.56 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.4$ Hz, 2.7 Hz), 4.04 (dddd, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 7.2 Hz, 5.5 Hz, 2.7 Hz), 7.11 (tt, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 1.1 Hz), 7.33 (dd, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 7.3 Hz), 7.50 (dd, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 1.1 Hz), 7.75–7.95 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 9.9, 29.9, 43.4, 70.2, 120.0, 124.5, 129.1, 137.6, 170.6.

HR-MS 216.0991 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{Na}$, calcd. 216.0995).

3-Hydroxy-4-methyl-*N*-phenylpentanamide (**HI**)



Prepared following the **GP1** in 91 % yield (1.40 g) from 1.00 g of acetanilide and 740 μL of isobutyraldehyde, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (3:1).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ MW: 207.26 Colorless crystals: mp = 120–121 $^\circ\text{C}$.

TLC $R_f = 0.41$ (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

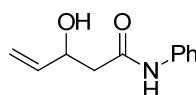
IR (neat) ν_{max} 507, 690, 755, 882, 960, 1008, 1134, 1174, 1247, 1310, 1334, 1367, 1440, 1496, 1544, 1599, 1669, 2906, 2959, 3263, 3295, 3393.

^1H NMR (500 MHz, acetone) δ 0.96 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 0.98 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 1.77 (dq, 1 H, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz, 5.7 Hz), 2.48 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 8.8 Hz), 2.52 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 3.3 Hz), 2.75–3.30 (bs, 1 H), 3.88 (ddd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 5.7 Hz, 3.3 Hz), 7.11 (tt, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 0.9 Hz), 7.32 (dd, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 7.4 Hz), 7.50 (dd, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 0.9 Hz), 7.82–7.97 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, acetone) δ 17.7, 18.4, 33.6, 41.0, 73.6, 120.0, 124.4, 129.1, 137.7, 170.9.

HR-MS 230.1142 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 230.1151).

3-Hydroxy-*N*-phenylpent-4-enamide (**Hm**)



Prepared following the **GP1** in 87 % yield (1.23 g) from 1.00 g of acetanilide and 580 μL of acrolein, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (3:1).

Colorless crystals: mp = 126–127 $^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ MW: 191.23

TLC $R_f = 0.29$ (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

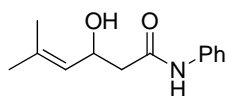
IR (neat) ν_{max} 505, 690, 755, 915, 1038, 1072, 1124, 1312, 1441, 1495, 1543, 1598, 1661, 1675, 3135, 3193, 3255, 3287.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.56 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 8.7 Hz), 2.64 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.5$ Hz, 3.2 Hz), 3.19 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz), 4.60–4.70 (m, 1 H), 5.20 (dt, 1 H, $J = 10.5$ Hz, 1.1 Hz), 5.36 (dt, 1 H, $J = 17.2$ Hz, 1.1 Hz), 5.94 (ddd, 1 H, $J = 17.2$ Hz, 10.5 Hz, 5.7 Hz), 7.12 (tt, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 0.9 Hz), 7.33 (dd, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 7.5 Hz), 7.50 (dd, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 0.9 Hz), 7.75–7.92 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 43.7, 69.7, 115.8, 120.1, 124.6, 129.1, 137.5, 138.9, 169.7.

HR-MS 214.0832 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 214.0838).

3-Hydroxy-5-methyl-*N*-phenylhex-4-enamide (**Hn**)



Prepared following the **GPI** in 80 % yield (1.29 g) from 1.00 g of acetanilide and 713 μL of 3-methylbut-2-enal, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (3:1).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ MW: 219.28 Colorless needles: mp = 136 $^\circ\text{C}$.

TLC R_f = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

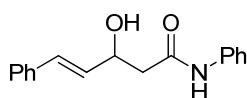
IR (neat) ν_{max} 510, 691, 757, 848, 1009, 1067, 1154, 1251, 1313, 1413, 1440, 1485, 1496, 1549, 1597, 1667, 2910, 2971, 2991, 3043, 3079, 3131, 3188, 3247.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.72 (d, 3 H, J = 1.0 Hz), 1.73 (d, 3 H, J = 1.0 Hz), 2.52 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 3.5 Hz), 2.58 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.4 Hz, 8.5 Hz), 2.78–2.92 (bs, 1 H), 4.85 (dt, 1 H, J = 8.5 Hz, 3.5 Hz), 5.23–5.28 (m, 1 H), 7.11 (tt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.32 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.5 Hz), 7.52 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 1.0 Hz), 8.00–8.14 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 18.3, 25.8, 44.2, 65.8, 120.0, 124.4, 125.7, 129.0, 136.6, 137.8, 170.1.

HR-MS 242.1229 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 242.1151).

(*E*)-3-Hydroxy-*N*,5-diphenylpent-4-enamide (**Ho**)



Prepared following the **GPI** in 86 % yield (3.12 g) from 2.00 g of acetanilide and 1.87 mL of cinnamaldehyde, after recrystallization from EtOAc (2 crops).

Yellowish needles: mp = 170 $^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ MW: 267.32

TLC R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

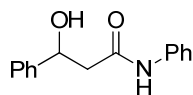
IR (neat) ν_{max} 462, 507, 689, 732, 756, 962, 1071, 1111, 1180, 1245, 1312, 1405, 1142, 1486, 1547, 1598, 1657, 3133, 3190, 3249, 3280.

^1H NMR (500 MHz, acetone) δ 2.66 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz, 7.9 Hz), 2.71 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz, 4.7 Hz), 4.83 (dddd, 1 H, J = 7.9 Hz, 5.4 Hz, 4.7 Hz, 4.2 Hz), 6.44 (dd, 1 H, J = 15.9 Hz, 5.4 Hz), 6.73 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 7.08 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.1 Hz), 7.26 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.32 (pseudo t, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.35 (pseudo t, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.71 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 9.39 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, acetone) δ 44.6, 69.0, 119.3, 123.3, 126.4, 127.4, 128.5, 128.6, 129.1, 132.3, 137.2, 139.4, 169.5.

HR-MS 290.1136 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 290.1151).

3-Hydroxy-*N*,3-diphenylpropanamide (**Hp**)



Prepared following the **GPI** in 87 % yield (1.65 g) from 1.00 g of acetanilide and 750 μL of benzaldehyde, after recrystallization from EtOAc (2 crops).

Colorless needles: mp = 161–162 $^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ MW: 241.29

TLC R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

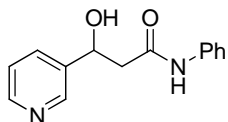
IR (neat) ν_{max} 504, 689, 750, 1018, 1051, 1156, 1311, 1440, 1487, 1549, 1600, 1662, 3086, 3137, 3193, 3246.

^1H NMR (500 MHz, acetone) δ 2.69 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz, 4.2 Hz), 2.73 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz, 8.6 Hz), 4.84 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 5.20 (ddd, 1 H, J = 8.6 Hz, 4.2 Hz, 3.7 Hz), 7.04 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.23 (t, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.28 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.32 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.43 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.64 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 9.14–9.32 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, acetone) δ 46.6, 70.5, 119.3, 123.3, 125.7, 127.0, 128.2, 128.7, 139.3, 144.9, 169.6.

HR-MS 264.0992 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 264.1000).

3-Hydroxy-*N*-phenyl-3-(pyridin-3-yl)propanamide (**Hq**)



Prepared following the **GPI** in 77 % yield (1.37 g) from 1.00 g of acetanilide and 713 μL of pyridine-3-carboxaldehyde, after recrystallization from EtOAc. Note : the aqueous layer was basified to pH 9-10 with 1N NaOH before extraction.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ MW: 242.27 Colorless needles: mp = 178–179 $^\circ\text{C}$.

TLC R_f = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

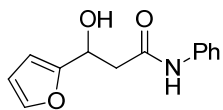
IR (neat) ν_{max} 490, 508, 690, 709, 814, 1019, 1088, 1172, 1252, 1309, 142, 1499, 1550, 1600, 1682, 2774, 3024, 3083, 3198, 3262.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.73 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.3 Hz, 5.2 Hz), 2.85 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.3 Hz, 8.5 Hz), 5.23 (dd, 1 H, J = 8.4 Hz, 5.2 Hz), 7.08 (tt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.29 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.5 Hz), 7.44 (ddd, 1 H, J = 7.8 Hz, 4.9 Hz, 0.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J = 7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.92 (ddd, 1 H, J = 8.0 Hz, 1.9 Hz, 1.8 Hz), 8.45 (dd, 1 H, J = 4.9 Hz, 1.5 Hz), 8.61 (d, 1 H, J = 2.2 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 46.0, 68.4, 119.9, 123.8, 123.9, 128.4, 134.6, 138.2, 140.5, 146.7, 147.7, 169.8.

HR-MS 243.1119 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}$ calcd. 243.1128).

3-(Furan-2-yl)-3-hydroxy-*N*-phenylpropanamide (**Hr**)



Prepared following the **GPI** in 83 % yield (1.42 g) from 1.00 g of acetanilide and 610 μL of furfural, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (7:2).

Colorless prisms: mp = 145–146 $^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ MW: 231.25 TLC R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

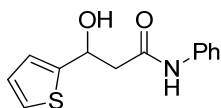
IR (neat) ν_{max} 507, 597, 689, 732, 757, 880, 965, 1070, 1140, 1174, 1230, 1312, 1443, 1498, 1548, 1598, 1665, 3045, 3085, 3136, 3195, 3252, 3285.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.88 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.7 Hz, 3.2 Hz), 2.96 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.7 Hz, 8.7 Hz), 3.44–3.72 (bs, 1 H), 5.23 (dd, 1 H, J = 8.5 Hz, 3.2 Hz), 6.31–6.34 (m, 1 H), 6.34–6.37 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.33 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.4 Hz), 7.35–7.43 (m, 1 H), 7.50 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.62–7.76 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 42.1, 64.8, 106.6, 110.5, 120.2, 124.7, 129.1, 137.4, 142.4, 154.7, 169.4.

HR-MS 254.0807 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{Na}$ calcd. 254.0788).

3-Hydroxy-*N*-phenyl-3-(thiophen-2-yl)propanamide (**Hs**)



Prepared following the **GPI** in 87 % yield (1.58 g) from 1.00 g of acetanilide and 690 μL of thiophene-2-carboxaldehyde, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (5:2).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ MW: 247.31 Colorless prisms: mp = 154–155 $^\circ\text{C}$.

TLC R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

IR (neat) ν_{max} 508, 549, 599, 691, 745, 1010, 1059, 1156, 1285, 1431, 1555, 1598, 1665, 1724, 3195, 3252, 3285, 3308.

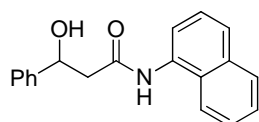
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.88 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 3.3 Hz), 2.96 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 8.9 Hz), 3.44–3.70 (bs, 1 H), 5.23 (dd, 1 H, J = 8.7 Hz, 3.3 Hz), 6.30–6.34 (m, 1 H), 6.34–6.38 (m, 1 H),

7.13 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.33 (dd, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 7.4 Hz), 7.38–7.41 (m, 1 H), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.62–7.74 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 42.1, 64.8, 106.6, 110.5, 120.2, 124.7, 129.1, 137.4, 142.4, 154.7, 169.4.

HR-MS 270.0545 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}$ calcd. 270.0559).

3-Hydroxy-*N*-(naphthalen-1-yl)-3-phenylpropanamide (**Ht**)



Prepared following the **GP1** in 86 % yield (1.35 g) from 1.00 g of *N*-(naphthalen-1-yl)acetamide³⁹⁴ and 550 μL of benzaldehyde, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (1:1).

White crystals: mp = 157 °C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ MW: 291.34

TLC $R_f = 0.18$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

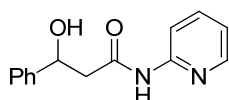
IR (neat) ν_{max} 697, 766, 781, 798, 966, 1017, 1049, 1197, 1270, 1378, 1393, 1504, 1535, 1649, 3030, 3198, 3258.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.84 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.4$ Hz, 2.7 Hz), 2.96 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.4$ Hz, 4.9 Hz), 3.35–3.80 (bs, 1 H), 5.26 (dd, 1 H, $J = 9.3$ Hz, 2.7 Hz), 7.12–7.25 (m, 1 H), 7.29–7.34 (m, 1 H), 7.34–7.40 (m, 2 H), 7.40–7.45 (m, 2 H), 7.44–7.50 (m, 2 H), 7.65–7.70 (m, 1 H), 7.71–7.77 (m, 1 H), 7.81–7.87 (m, 1 H), 7.87–7.94 (m, 1 H), 8.30–8.40 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 45.9, 71.3, 120.8, 120.9, 125.7, 125.8, 126.0, 126.1, 126.4, 127.1, 128.1, 128.8, 128.9, 132.1, 142.8, 170.3.

HR-MS 314.1133 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 314.1151).

3-Hydroxy-3-phenyl-*N*-(pyridin-2-yl)propanamide (**Hu**)



Prepared following the **GP1** in 77 % yield (1.37 g) from 1.00 g of *N*-(pyridin-2-yl) acetamide³⁹⁵ and 745 μL of benzaldehyde, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (4:1).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ MW: 242.27 Yellow crystals: mp = 108 °C.

TLC $R_f = 0.24$ (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

IR (neat) ν_{max} 692, 773, 1019, 1052, 1556, 1298, 1430, 1535, 1573, 1667, 2988, 3031, 3046, 3105, 3177, 3233.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.6$ Hz, 2.3 Hz), 2.90 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 15.6$ Hz, 9.9 Hz), 4.58–5.08 (bs, 1 H), 5.25 (dd, 1 H, $J = 10.0$ Hz, 2.3 Hz), 6.95 (dd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 4.9 Hz), 7.31 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 7.37 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.42 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.68 (ddd, 1 H, $J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.86 (d, 1 H, $J = 4.3$ Hz), 8.21 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 9.00–9.24 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 46.4, 70.7, 114.4, 119.8, 125.7, 128.1, 128.8, 138.7, 143.1, 147.4, 151.1, 170.4.

HR-MS 265.0923 ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}$, calcd 265.0947).

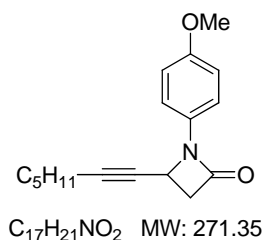
General Procedure 2 for Mitsunobu cyclisation (**GP2**)

To a solution at room temperature of hydroxyynamide **4** (5 mmol) in THF (50 mL) were dropwise added $\text{P}(\text{OEt})_3$ (1.40 mL, 8 mmol) and then DIAD (2.02 mL, 10 mmol). The resulting yellow solution was stirred until completion of the reaction as monitored by TLC). Volatile compounds were then evaporated *in vacuo*, and the oily residue was taken in EtOAc (50 mL). The solution was washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue was then purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound **I** or **K**.

³⁹⁴ Hong, W. P.; Iosub, A. V.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13664.

³⁹⁵ Zeng, J.; Tan, Y. J.; Leow, M. L.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4386.

Alkynyl-azetidinones I

4-(Hept-1-yn-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one (**Ia**)

Prepared following the **GP2** in 75 % yield (2.74 g) from 3.90 g of 3-hydroxy-*N*-(4-methoxyphenyl)dec-4-ynamide (**Ha**).

Off-white solid: mp = 55 °C.

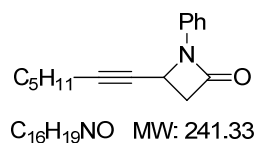
TLC R_f = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 506, 640, 726, 816, 1027, 1140, 1239, 1373, 1510, 1761, 2856, 2927.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.26–1.34 (m, 4 H), 1.49 (quint, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.19 (td, 2 H, J = 7.0 Hz, 1.9 Hz), 3.10 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz, 2.7 Hz), 3.36 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz, 5.6 Hz), 3.79 (s, 3 H), 4.51 (ddt, 1 H, J = 5.6 Hz, 2.6 Hz, 2.0 Hz), 6.88 (d, 2 H, J = 9.1 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 9.1 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 18.7, 22.1, 28.1, 31.0, 40.9, 44.9, 55.5, 76.1, 87.7, 114.3, 118.1, 131.3, 156.2, 162.9.

HR-MS 294.146 (C₁₇H₂₁NO₂ + Na calcd. 294.146).

4-(Hept-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one (**Ib**)

Prepared following the **GP2** in 66 % yield (3.09 g) from 5.05 g of **Hb**.

Off-white solid: mp = 39–40 °C.

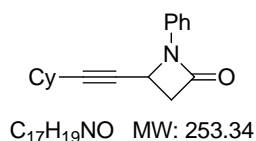
TLC R_f = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 484, 688, 752, 1136, 1369, 1497, 1596, 1748, 2860, 2923, 2951.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.20–1.40 (m, 4 H), 1.49 (quint, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.20 (dt, 2 H, J = 7.1, 2.0 Hz), 3.12 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 2.7 Hz), 3.39 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 5.5 Hz), 4.56 (ddt, 1 H, J = 5.5 Hz, 2.7 Hz, 2.0 Hz), 7.08 (tt, 1 H, J = 7.5, 1.0 Hz), 7.32 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.5 Hz), 7.49 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.5 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 18.7, 22.1, 28.0, 31.0, 40.8, 44.9, 75.7, 87.9, 116.7, 124.0, 129.0, 137.6, 163.4.

HR-MS 264.137 (C₁₆H₁₉NO + Na calcd. 264.136).

4-(Cyclohexylethynyl)-1-phenylazetidin-2-one (**Ic**)*

Prepared following the **GP2** in 69 % yield (390 mg) from 600 mg of **Hc**.

Yellow oil.

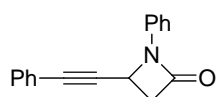
TLC R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 480, 495, 686, 748, 890, 967, 1086, 1145, 1245, 1325, 1368, 1742, 2240, 2854, 2923.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22–1.34 (m, 2 H), 1.36–1.52 (m, 4 H), 1.60–1.71 (m, 2 H), 1.71–1.80 (m, 2 H), 2.35–2.44 (m, 1 H), 3.11 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 2.8 Hz), 3.39 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 5.7 Hz), 4.57 (ddd, 1 H, J = 5.6 Hz, 2.8 Hz, 1.8 Hz), 7.10 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.34 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.5 Hz), 7.52 (t, 2 H, J = 7.5 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 24.9, 26.0, 29.2, 32.5, 41.1, 45.2, 76.1, 92.1, 116.9, 124.1, 129.2, 137.9, 163.7.

HR-MS 276.134 (C₁₇H₁₉NO + Na calcd. 276.136).

1-Phenyl-4-(phenylethynyl)azetid-2-one (**Id**)

$C_{17}H_{13}NO$ MW: 247.29

Prepared following the **GP2** in 73 % yield (780 mg) from 1.20 g of **Hd**.

Off-white solid: mp = 99 °C.

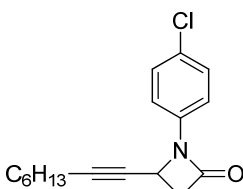
TLC R_f = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 497, 530, 688, 750, 1090, 1146, 1199, 1322, 1366, 1496, 1594, 1741, 1761.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.29 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 2.8 Hz), 3.51 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 5.6 Hz), 4.81 (dd, 1 H, J = 5.6, 2.8 Hz), 7.12 (tt, 1 H, J = 7.5, 1.0 Hz), 7.28–7.40 (m, 5 H), 7.40–7.45 (m, 2 H), 7.56 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 41.0, 44.8, 84.6, 86.6, 116.6, 121.7, 124.1, 128.4, 128.9, 129.1, 131.8, 137.5, 163.2.

HR-MS 270.090 ($C_{17}H_{13}NO$ + Na calcd. 270.089).

1-(4-Chlorophenyl)-4-(oct-1-yn-1-yl)azetid-2-one (**Ie**)*

$C_{17}H_{20}ClNO$ MW: 289.80

Prepared following the **GP2** in 74 % yield (2.96 g) from 4.27 g of **He**.
Yellow oil.

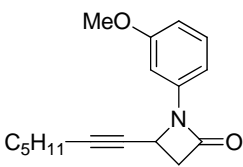
TLC R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 499, 810, 832, 1003, 1088, 1137, 1334, 1369, 1489, 1596, 1743, 2249, 2857, 2917.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.20–1.39 (m, 6 H), 1.42–1.54 (m, 2 H), 2.20 (dt, 2 H, J = 7.0 Hz, 1.9 Hz), 3.13 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 2.8 Hz), 3.40 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 5.7 Hz), 4.55 (ddt, 1 H, J = 5.7, 2.8, 1.9 Hz), 7.30 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.9 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 18.9, 22.8, 28.5, 28.7, 31.5, 41.3, 45.4, 75.8, 88.5, 118.1, 129.3, 129.4, 136.3, 163.5.

HR-MS 312.112 ($C_{17}H_{20}ClNO$ + Na calcd. 312.112).

4-(Hept-1-yn-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)azetid-2-one (**If**)*

$C_{17}H_{21}NO_2$ MW: 271.35

Prepared following the **GP2** in 72 % yield (1.17 g) from 1.75 g of **Hf**.

Colorless oil.

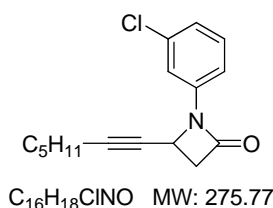
TLC R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 686, 769, 1041, 1222, 1365, 1493, 1599, 1753, 2254, 2859, 2930.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.24–1.39 (m, 4 H), 1.43–1.55 (m, 2 H), 2.20 (td, 2 H, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz), 3.11 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 2.9 Hz), 3.38 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 5.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 4.54 (ddt, 1 H, J = 5.6 Hz, 2.9 Hz, 2.0 Hz), 6.66 (ddd, 1 H, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 0.9 Hz), 7.05 (ddd, 1 H, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 0.9 Hz), 7.14 (dd, 1 H, J = 2.1 Hz, 2.1 Hz), 7.24 (dd, 1 H, J = 8.1 Hz, 8.1 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.9, 22.3, 28.3, 31.2, 41.2, 45.0, 55.5, 76.1, 88.1, 102.7, 109.1, 110.2, 130.1, 138.9, 160.4, 163.7.

HR-MS 294.145 ($C_{17}H_{21}NO_2$ + Na calcd. 294.146).

1-(3-Chlorophenyl)-4-(hept-1-yn-1-yl)azetid-2-one (**Ig**)*

Prepared following the **GP2** in 76 % yield (1.45 g) from 2.18 g of **Hg**.

Colorless oil.

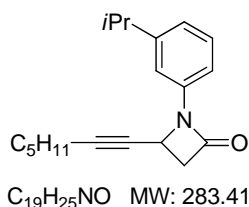
TLC R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 481, 495, 686, 748, 1084, 1143, 1366, 1497, 1596, 1759, 2241, 2856, 2924.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.24–1.38 (m, 4 H), 1.44–1.54 (m, 2 H), 2.21 (dt, 2 H, J = 7.0 Hz, 1.9 Hz), 3.13 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 2.8 Hz), 3.40 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 5.7 Hz), 4.55 (ddt, 1 H, J = 5.5 Hz, 2.8 Hz, 1.9 Hz), 7.08 (ddd, 1 H, J = 8.1 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz), 7.26 (dd, 1 H, J = 8.1 Hz, 8.1 Hz), 7.41 (ddd, 1 H, J = 8.1 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz), 7.52 (dd, 1 H, J = 2.0 Hz, 2.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.9, 22.3, 28.2, 31.2, 41.3, 45.3, 75.7, 88.7, 115.0, 117.0, 124.3, 130.4, 135.0, 138.7, 163.7.

HR-MS 298.097 ($C_{16}H_{18}ClNO$ + Na calcd. 298.097).

4-(Hept-1-yn-1-yl)-1-(3-isopropylphenyl)azetid-2-one (**Ih**)*

Prepared following the **GP2** in 71 % yield (1.67 g) from 2.50 g of **Hh**.

Colorless oil.

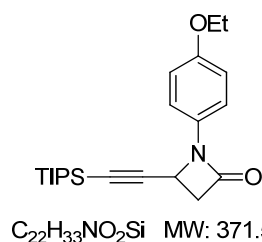
TLC R_f = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 699, 786, 1335, 1369, 1455, 1606, 1754, 2861, 2928, 2957.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.25 (d, 6 H, J = 6.9 Hz), 1.28–1.37 (m, 4 H), 1.43–1.55 (m, 2 H), 2.20 (td, J = 7.0, 1.9 Hz), 2.91 (m, 1 H), 3.10 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 2.9 Hz), 3.37 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 5.7 Hz), 4.55 (ddt, 1 H, J = 5.7 Hz, 2.9 Hz, 1.9 Hz), 6.98 (ddd, 1 H, J = 7.2 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz), 7.26–7.33 (m, 2 H), 7.41 (dd, 1 H, J = 1.7 Hz, 1.7 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.9, 22.3, 24.1, 28.3, 31.2, 34.4, 41.0, 45.0, 76.3, 88.0, 114.4, 115.1, 122.3, 129.1, 138.0, 150.3, 163.6.

HR-MS 306.179 ($C_{19}H_{25}NO$ + Na calcd. 306.182).

1-(4-Ethoxyphenyl)-4-((triisopropylsilyl)ethynyl)azetid-2-one (**Ii-TIPS**)

Prepared following the **GP2** in 64 % yield (1.69 g) from 2.77 g of **Hi**.

Off-white solid: mp = 71 °C.

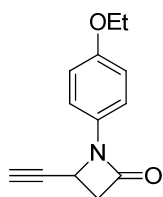
TLC R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 508, 667, 821, 883, 997, 1116, 1200, 1235, 1293, 1330, 1370, 1473, 1510, 1751, 2864, 2939.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95–1.07 (m, 21 H), 1.40 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 3.14 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 2.7 Hz), 3.41 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 5.5 Hz), 4.01 (q, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.55 (dd, 1 H, J = 5.5 Hz, 2.7 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 11.1, 14.8, 18.5, 41.2, 44.9, 63.8, 88.8, 103.1, 114.9, 118.2, 131.1, 155.6, 162.7.

HR-MS 394.214 ($C_{22}H_{33}NO_2Si$ + Na calcd 394.214).

1-(4-Ethoxyphenyl)-4-ethynylazetid-2-one (**Ii**)

$C_{13}H_{13}NO_2$ MW: 215.25

To a stirred solution of **Ii-TIPS** (1.69 g) in THF (25 mL) was added TBAF (1.0M in THF, 5.5 mL). The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 1 h. Aq. satd. NH_4Cl (20 mL) was then added. After extraction with EtOAc (2 x 20 mL), the combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation in vacuo, the crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 20 %) to afford **Ii** (971 mg, quant.).

Colorless solid: mp = 96–97 °C.

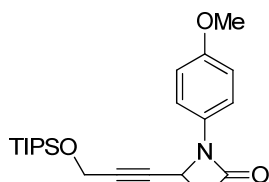
TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 698, 822, 1037, 1117, 1232, 1374, 1511, 1742, 3247, 3266.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 2.52 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 3.18 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz, 2.7 Hz), 3.41 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz, 5.6 Hz), 4.01 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 4.53 (ddd, 1 H, $J = 5.6$ Hz, 2.7 Hz, 2.3 Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 7.42 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 14.8, 40.3, 44.5, 63.8, 75.0, 79.8, 115.0, 118.0, 130.9, 155.7, 162.4.

HR-MS 238.083 ($C_{13}H_{13}NO_2 + Na$ calcd. 238.084).

1-(4-Methoxyphenyl)-4-(3-((triisopropylsilyloxy)prop-1-yn-1-yl)azetid-2-one (**Ij**)*

$C_{22}H_{33}NO_3Si$ MW: 387.59

Prepared following the **GP2** in 69 % yield (2.66 g) from 4.03 g of **Hj**.

Colorless oil.

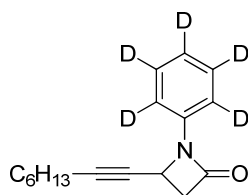
TLC R_f = 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 682, 773, 822, 1084, 1242, 1511, 1754, 2864, 2941.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98–1.18 (m, 21 H), 3.15 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz, 2.7 Hz), 3.39 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz, 5.6 Hz), 3.80 (s, 3 H), 4.40 (d, 2 H, $J = 1.6$ Hz), 4.57 (ddt, 1 H, $J = 5.6$ Hz, 2.7 Hz, 1.6 Hz), 6.87 (d, 2 H, $J = 9.1$ Hz), 7.42 (d, 2 H, $J = 9.1$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 12.2, 18.1, 40.9, 44.8, 52.1, 55.7, 80.6, 85.7, 114.6, 118.3, 131.3, 156.5, 162.8.

HR-MS 410.212 ($C_{22}H_{33}NO_3Si + Na$ calcd. 410.212).

4-(Oct-1-yn-1-yl)-1-[2,3,4,5,6-D5]-phenylazetid-2-one (**Ib-d5**)

$C_{22}H_{33}NO_2Si$ MW: 371.59

Prepared following the **GP2** in 70 % yield (991 mg) from 1.55 g of **Hb-d5**.

Colorless oil (solidified upon cooling): mp = 40–41 °C.

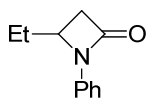
TLC R_f = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 431, 483, 560, 633, 755, 1013, 1090, 1135, 1199, 1308, 1333, 1402, 1427, 1561, 1752, 2860, 2921.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.20–1.31 (m, 4 H), 1.31–1.38 (m, 2 H), 1.48 (quint, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 2.20 (dt, 2 H, $J = 7.3$, 1.9 Hz), 3.12 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.9$ Hz, 2.7 Hz), 3.38 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.9$ Hz, 5.6 Hz), 4.56 (ddt, 1 H, $J = 5.6$ Hz, 2.7 Hz, 1.9 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 18.7, 22.5, 28.3, 28.4, 31.2, 40.8, 44.9, 76.0, 87.9, 116.3 (t, $J = 24.3$ Hz), 123.4 (t, $J = 24.3$ Hz), 128.5 (t, $J = 24.3$ Hz), 137.5, 163.4.

HR-MS 283.1816 ($C_{17}H_{16}D_5NO + Na$ calcd. 283.1829).

Other azetidinones **K**:4-Ethyl-1-phenylazetidin-2-one (**Kk**)

$C_{11}H_{13}NO$ MW: 175.23

Prepared following the **GP2** in 74 % yield (312 mg) from 500 mg of **Hk**.
Pale yellow oil.

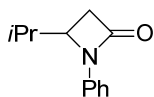
TLC R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 498, 692, 751, 1109, 1142, 1200, 1371, 1450, 1499, 1597, 1738, 2877, 2933, 2964.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.51 (ddq, 1 H, J_{AB} = 13.9 Hz, 9.0 Hz, 7.5 Hz), 2.01 (dq, 1 H, J_{AB} = 13.9 Hz, 7.5 Hz, 3.2 Hz), 2.60 (dd, 1 H, 15.0 Hz, 2.6 Hz), 3.03 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.0 Hz, 5.5 Hz), 3.91 (ddt, 1 H, J = 9.0 Hz, 5.5 Hz, 2.6 Hz), 6.94 (tt, 1 H, J = 7.3 Hz, 1.0 Hz), 7.19 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.3 Hz), 7.25 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 1.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 8.7, 25.0, 41.4, 52.2, 116.9, 123.8, 129.2, 137.8, 164.6.

HR-MS 198.0873 ($C_{11}H_{13}NO$ + Na calcd. 198.0889).

4-Isopropyl-1-phenylazetidin-2-one (**Kl**)

$C_{12}H_{15}NO$ MW: 189.25

Prepared following the **GP2** in 25 % yield (230 mg) from 1.00 g of **HI**, after additional crystallization from CH₂Cl₂/hexanes.

Colorless needles: mp = 96 °C.

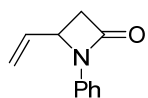
TLC R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 494, 760, 1326, 1383, 1463, 1501, 1598, 1723, 2871, 2897, 2955.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 0.98 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 2.43 (dq, 1 H, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 4.4 Hz), 2.81 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.2 Hz, 2.7 Hz), 2.98 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.2 Hz, 5.6 Hz), 4.09 (ddd, 1 H, J = 5.6 Hz, 4.4 Hz, 2.8 Hz), 7.08 (tt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.1 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 7.5 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 1.1 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.5, 18.8, 27.7, 36.9, 55.8, 117.3, 123.9, 129.2, 137.9, 165.0.

HR-MS 212.1040 ($C_{12}H_{15}NO$ + Na calcd. 212.1046).

1-Phenyl-4-vinylazetidin-2-one (**Km**)

$C_{11}H_{11}NO$ MW: 173.21

Prepared following the **GP2** in 76 % yield (688 mg) from 1.00 g of **Hm**.

Pale yellow oil.

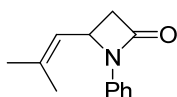
TLC R_f = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 691, 752, 1092, 1142, 1366, 1498, 1597, 1742, 2953, 2982, 3032.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.83 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 2.7 Hz), 3.33 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 5.7 Hz), 4.48 (ddd, 1 H, J = 8.0 Hz, 5.7 Hz, 2.7 Hz), 5.34 (d, 1 H, J = 10.3 Hz), 5.48 (d, 1 H, J = 17.2 Hz), 5.93 (ddd, 1 H, J = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 8.0 Hz), 7.05 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.29 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.4 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 1.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 43.9, 53.3, 116.7, 119.4, 123.9, 129.1, 136.2, 138.2, 164.2.

HR-MS 196.0741 ($C_{11}H_{11}NO$ + Na calcd. 196.0733).

4-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one (**Kn**)

$C_{13}H_{15}NO$ MW: 201.26

Prepared following the **GP2** in 25 % yield (116 mg) from 500 mg of **Hn**, after additional crystallization from CH₂Cl₂/hexanes.

Colorless needles: mp = 64 °C.

TLC R_f = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

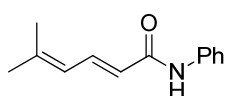
IR (neat) ν_{\max} 422, 493, 687, 749, 787, 853, 893, 1048, 1081, 1132, 1152, 1201, 1248, 1362, 1446, 1497, 1596, 1672, 1745, 2910, 2975.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (d, 3 H, J = 1.3 Hz), 1.86 (d, 3 H, J = 1.4 Hz), 2.77 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 2.6 Hz), 3.31 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 5.5 Hz), 4.71 (ddd, 1 H, J = 9.6 Hz, 5.5 Hz, 2.6 Hz), 5.25 (dq, 1 H, J = 9.7 Hz, 1.4 Hz, 1.3 Hz), 7.06 (tt, 1 H, J = 7.3 Hz, 0.9 Hz), 7.30 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.3 Hz), 7.34 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 0.9 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.4, 25.9, 44.0, 48.9, 116.6, 123.1, 123.6, 129.1, 138.2, 164.7.

HR-MS 224.1039 (C₁₃H₁₅NO + Na calcd. 224.1046).

(E)-5-Methyl-N-phenylhexa-2,4-dienamide (**Jn**)



C₁₃H₁₅NO MW: 201.26

Isolated along **Kn** in 18 % yield (89 mg), after additional crystallization from CH₂Cl₂/hexanes.

Colorless needles: mp = 132 °C.

TLC R_f = 0.65 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

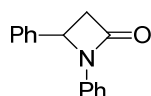
IR (neat) ν_{\max} 508, 689, 757, 879, 986, 1142, 1273, 1335, 1440, 1497, 1541, 1594, 1655, 2972, 3034, 3061, 3191, 3239.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 5.84 (d, 1 H, J = 14.7 Hz), 5.98 (d, 1 H, J = 11.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.09–7.17 (bs, 1 H), 7.31 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.3 Hz), 7.46–7.62 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H, J = 14.7 Hz, 11.6 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 19.0, 26.7, 119.7, 121.1, 123.5, 124.2, 129.1, 138.2, 139.0, 146.1, 164.8.

HR-MS 224.1030 (C₁₃H₁₅NO + Na calcd. 224.1046).

1,4-Diphenylazetididin-2-one (**Kp**)



C₁₅H₁₃NO MW: 223.27

Prepared following the **GP2** in 74 % yield (204 mg) from 300 mg of **Hp**.

Colorless needles: mp = 155 °C (CH₂Cl₂/hexanes).

TLC R_f = 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

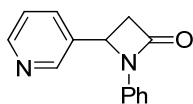
IR (neat) ν_{\max} 493, 678, 687, 753, 1147, 1360, 1376, 1453, 1496, 1593, 1737, 2951, 3003, 3032.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.95 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 2.6 Hz), 3.56 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 5.6 Hz), 5.01 (dd, 1 H, J = 5.8 Hz, 2.7 Hz), 7.03 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.24 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.4 Hz), 7.26–7.40 (m, 7 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 47.1, 54.1, 116.8, 123.9, 125.9, 128.6, 129.1, 129.2, 137.8, 138.3, 164.7.

HR-MS 246.0877 (C₁₅H₁₃NO + Na calcd. 246.0889).

1-Phenyl-4-(pyridin-3-yl)azetididin-2-one (**Kq**)



C₁₄H₁₂N₂O MW: 224.25

Prepared following the **GP2** in 83 % yield (384 mg) from 500 mg of **Hq**.

Colorless solid: mp = 133 °C (CH₂Cl₂/hexanes).

TLC R_f = 0.09 (EtOAc); revelator: UV/KMnO₄.

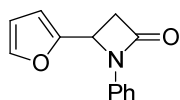
IR (neat) ν_{\max} 496, 548, 710, 753, 826, 972, 1023, 1087, 1152, 1202, 1332, 1370, 1430, 1458, 1593, 1718, 2954.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.98 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.4 Hz, 2.6 Hz), 3.63 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.4 Hz, 5.8 Hz), 5.08 (dd, 1 H, J = 5.8 Hz, 2.6 Hz), 7.03–7.10 (m, 1 H), 7.20–7.30 (m, 4 H), 7.33 (dd, 1 H, J = 7.9 Hz, 4.7 Hz), 7.70 (ddd, 1 H, J = 7.9 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz), 8.60 (dd, 1 H, J = 4.7 Hz, 1.1 Hz), 8.69 (d, 1 H, J = 1.8 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 46.9, 51.7, 116.8, 124.2, 124.3, 129.3, 133.4, 134.0, 137.3, 148.1, 150.1, 163.9.

HR-MS 225.1010 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$ calcd. 225.1022).

4-(Furan-2-yl)-1-phenylazetididin-2-one (Kr)



Prepared following the **GP2** in 19 % yield (53 mg) from 300 mg of **Hr**, after additional crystallization from CH_2Cl_2 /hexanes.

Colorless needles: mp = 111 °C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ MW: 213.23

TLC R_f = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 15 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

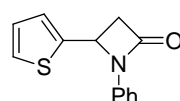
IR (neat) ν_{max} 440, 497, 595, 687, 748, 800, 819, 943, 970, 1014, 1065, 1086, 1150, 1202, 1253, 1336, 1374, 1499, 1594, 1727, 3118, 3151.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 2.8 Hz), 3.47 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 5.7 Hz), 5.07 (dd, 1 H, J_{AB} = 5.7 Hz, 2.8 Hz), 6.37 (dd, 1 H, J = 3.3 Hz, 1.8 Hz), 6.45 (dd, 1 H, J = 3.3 Hz, 0.5 Hz), 7.05 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 0.9 Hz), 7.27 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 7.4 Hz), 7.37 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 0.9 Hz), 7.41 (d, 1 H, J = 1.8 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 43.7, 47.4, 109.2, 110.7, 116.6, 124.0, 129.1, 137.9, 143.2, 150.5, 164.3.

HR-MS 236.0665 ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{Na}$ calcd. 236.0682).

1-Phenyl-4-(thiophen-2-yl)azetididin-2-one (Ks)



Prepared following the **GP2** in 14 % yield (44 mg) from 350 mg of **Hs**, after additional crystallization from CH_2Cl_2 /hexanes.

Colorless needles: mp = 113 °C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOS}$ MW: 229.30

TLC R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc 15 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

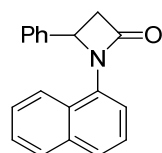
IR (neat) ν_{max} 494, 689, 708, 752, 848, 893, 965, 1083, 1148, 1176, 1205, 1251, 1289, 1370, 1497, 1596, 1737, 3031, 3044, 3069, 3100.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.11 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.2 Hz, 2.6 Hz), 3.60 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.2 Hz, 5.8 Hz), 5.30 (dd, 1 H, J_{AB} = 5.6 Hz, 2.7 Hz), 6.99 (dd, 1 H, J = 5.0 Hz, 3.6 Hz), 7.06 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 0.9 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 3.5 Hz), 7.23–7.31 (m, 3 H), 7.35 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 0.9 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 47.9, 50.1, 116.9, 124.1, 125.7, 125.8, 127.2, 129.1, 137.6, 142.2, 164.2.

HR-MS 230.1142 ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOS} + \text{Na}$, calcd 252.0454).

1-(Naphthalen-1-yl)-4-phenylazetididin-2-one (Kt)



Prepared following the **GP2** in 73 % yield (341 mg) from 500 mg of **Ht**, after additional crystallization from CH_2Cl_2 /hexanes.

Colorless needles: mp = 131 °C.

TLC R_f = 0.59 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

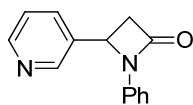
$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}$ MW: 273.33

IR (neat) ν_{max} 416, 499, 571, 601, 698, 739, 757, 785, 961, 1027, 1080, 1151, 1179, 1332, 1355, 1401, 1457, 1573, 1750, 3034, 3050.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 2.7 Hz), 3.64 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.1 Hz, 5.6 Hz), 5.39 (dd, 1 H, J = 5.6 Hz, 2.7 Hz), 7.19–7.27 (m, 2 H), 7.27–7.32 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H, J = 8.3 Hz, 7.4 Hz), 7.37–7.42 (m, 2 H), 7.52 (ddd, 1 H, J = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1.0 Hz), 7.61 (ddd, 1 H, J = 8.6 Hz, 6.9 Hz, 1.3 Hz), 7.70 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.83 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 8.27 (d, 1 H, J = 8.6 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 45.8, 55.8, 119.2, 124.2, 125.2, 126.3, 126.4, 126.5, 127.2, 127.9, 128.3, 128.6, 129.0, 133.1, 134.5, 138.3, 165.8.

HR-MS 296.1026 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{Na}$ calcd. 296.1046).

1-Phenyl-4-(pyridin-3-yl)azetid-2-one (**Ku**)

$C_{14}H_{12}N_2O$ MW: 224.26

Prepared following the GP2 in 83 % yield (384 mg) from 500 mg of **Hu**.

Colorless solid: mp = 133 °C (CH_2Cl_2 /hexanes).

TLC R_f = 0.09 (EtOAc); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 496, 548, 710, 753, 826, 972, 1023, 1087, 1152, 1202, 1332, 1370, 1430, 1458, 1593, 1718, 2954.

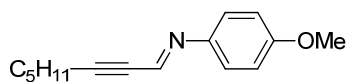
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.98 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.4 Hz, 2.6 Hz), 3.63 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.4 Hz, 5.8 Hz), 5.08 (dd, 1 H, J = 5.8 Hz, 2.6 Hz), 7.03–7.10 (m, 1 H), 7.20–7.30 (m, 3 H), 7.33 (dd, 1 H, J = 7.9 Hz, 4.7 Hz), 7.70 (ddd, 1 H, J = 7.9 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz), 8.60 (dd, 1 H, J = 4.7 Hz, 1.1 Hz), 8.69 (d, 1 H, J = 1.8 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 46.9, 51.7, 116.8, 124.2, 124.3, 129.3, 133.4, 134.0, 137.3, 148.1, 150.1, 163.9.

HR-MS 225.1010 ($C_{14}H_{12}N_2O + H$ calcd. 225.1022).

General Procedure 3 for preparation of alkynyl aldimines (**GP3**)

The appropriate α,β -acetylenic aldehyde **A** (5 mmol) was dissolved in benzene (10 mL), followed by the addition of the appropriate aniline derivative (5.2 mmol). The mixture was refluxed for 3 h using a Dean-Stark apparatus under argon, then allowed to reach room temperature and rapidly filtered through a pad of Celite® (100 x 20 mm), eluting with CH_2Cl_2 . After evaporation of the solvents, the crude imine **B** was rigorously dried *in vacuo* and used for the next step without purification (yields were assumed quantitative).

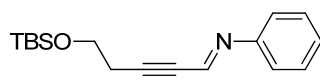
(E)-4-Methoxy-*N*-(oct-2-yn-1-ylidene)aniline (**Ba**)

$C_{15}H_{19}NO$ MW: 229.32

Prepared following the **GP3** from 500 mg of oct-2-ynal **Aa** and 520 mg of 4-methoxyaniline and used as such.

Yellow oil.

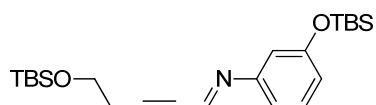
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30–1.49 (m, 4 H), 1.64 (quint, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.44 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 6.89 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.18 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.72 (t, 1 H, J = 1.6 Hz).

(E)-*N*-(5-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-yn-1-ylidene)aniline (**Bb**)

$C_{17}H_{25}NOSi$ MW: 287.47

Prepared following the **GP3** from 500 mg of 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-ynal **Af** and 230 mg of aniline and used as such.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 2.66 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.6 Hz), 3.84 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 7.13 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.26 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.68 (t, 2 H, J = 7.5 Hz).

(E)-3-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-(5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-yn-1-ylidene)aniline (**Bc**)

$C_{23}H_{39}NO_2Si_2$ MW: 417.73

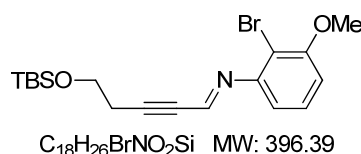
Prepared following the **GP3** from 500 mg of 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-ynal **Af** and 552 mg of 3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)aniline³⁹⁶ and used as such.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09 (s, 6 H), 0.19 (s, 6 H), 0.91 (s, 9

³⁹⁶ Petronijevic, F. R.; Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7704.

H), 0.98 (s, 9 H), 2.66 (dt, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 1.6 Hz), 3.83 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 6.63 (t, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 6.72 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 7.20 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (t, 1 H, $J = 1.6$ Hz).

(E)-2-Bromo-N-(5-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)pent-2-yn-1-ylidene)-3-methoxyaniline (Bd)



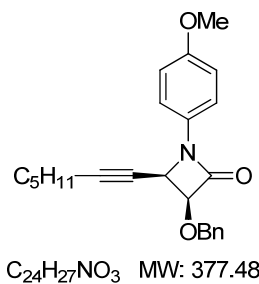
Prepared following the **GP3** from 500 mg of 5-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)pent-2-ynal **Af** and 499 mg of 2-bromo-3-methoxyaniline³⁹⁷ and used as such.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 2.68 (td, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 1.6 Hz), 3.74 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 6.50 (dd, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 1.3 Hz), 6.77 (dd, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 1.3 Hz), 7.23 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (t, 1 H, $J = 1.6$ Hz).

General Procedure 4 for ketene-imine cycloaddition (GP4)

To a stirred solution of imine **B** (2 mmol) and Et₃N (4 mmol) in toluene (4 mL) under argon was dropwise added benzyloxyacetyl chloride (3 mmol). White fumes were observed if addition was too fast. The mixture was stirred until completion of the reaction as monitored by TLC, then diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) and washed twice with NaHCO₃, brine, then dried over MgSO₄. After filtration and evaporation, the crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound **I**.

(3R*,4S*)-3-(Benzyloxy)-4-(hept-1-yn-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one (Im)



Prepared following the **GP4** in 63 % yield (496 mg) from 485 mg of **Ba**.

Off-white solid: mp = 64 °C.

TLC $R_f = 0.31$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

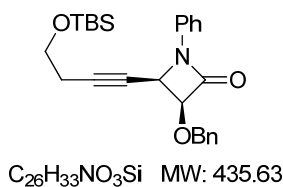
IR (neat) ν_{\max} 727, 806, 837, 1028, 1130, 1180, 1242, 1394, 1514, 1744, 2856, 2929.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.18–1.38 (m, 4 H), 1.48 (quint, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 2.22 (td, 2 H, $J = 7.0$, 2.0 Hz), 3.80 (s, 3 H), 4.73 (dt, 1 H, $J = 4.6$ Hz, 2.0 Hz), 4.80 (d, 1 H, $J_{AB} = 11.5$ Hz), 4.87 (d, 2 H, $J = 4.6$ Hz), 4.89 (d, 1 H, $J_{AB} = 11.5$ Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 7.26–7.48 (m, 5 H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 15.3, 18.9, 22.1, 28.0, 31.0, 49.9, 55.5, 65.9, 72.5, 81.8, 90.3, 114.3, 118.7, 128.0, 128.4, 130.6, 136.8, 156.6, 162.6.

HR-MS 400.188 (C₂₄H₂₇NO₃ + Na calcd. 400.188).

(3R*,4S*)-3-(Benzyloxy)-4-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one (In)



Prepared following the **GP4** in 56 % yield (571 mg) from 670 mg of **Bb**.

Yellow oil.

TLC $R_f = 0.21$ (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 690, 737, 752, 776, 835, 1104, 1163, 1251, 1377, 1499, 1598, 1758, 2856, 2927.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 2.45 (td, 2 H, $J = 7.0$ Hz, 1.9 Hz), 3.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.76 (dt, 1 H, $J = 4.6$ Hz, 1.9 Hz), 4.81 (d, 1 H, $J_{AB} = 11.5$ Hz), 4.89 (d, 1 H, $J_{AB} = 11.5$ Hz), 4.90 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz), 7.13 (tt, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.28–7.40 (m, 5 H), 7.44 (dd, 2 H, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.52 (dd, 2 H, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz).

³⁹⁷ Ooi, T.; Takahashi, M.; Yamada, M.; Tayama, E.; Omoto, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1150.

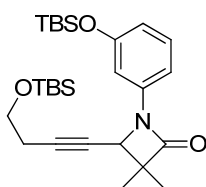
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ -5.3, 18.3, 23.4, 49.6, 61.5, 72.6, 73.5, 81.7, 87.2, 117.3, 124.6, 128.0, 128.1, 128.5, 129.1, 136.7, 137.0, 163.0.

HR-MS 458.2148 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si} + \text{Na}$ calcd. 458.2122).

General Procedure 5 for enolate-imine cycloaddition (GP5)

To a cooled solution of DIPA (4.4 mmol) in toluene (8 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon was dropwise added *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 4.4 mmol). After 10 min of stirring, ethyl isobutyrate (4 mmol in 2 mL toluene) was dropwise added and the mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 min of stirring, the imine **B** (2 mmol in 2 mL toluene) was added dropwise. The mixture was then warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with 1N HCl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water, NaHCO_3 , brine, and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation, the crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound **I**.

4-(4-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)-1-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-phenyl)-3,3-dimethylazetid-2-one (**Iq**)



Prepared following the **GP5** in 84% yield (589 mg) from 600 mg of **Bc**.

Yellow oil.

TLC R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

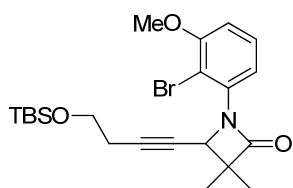
IR (neat) ν_{max} 775, 834, 952, 1107, 1217, 1250, 1367, 1491, 1597, 1760, 2856, 2928.

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}_2$ MW: 487.82 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 6 H), 0.21 (s, 3 H), 0.22 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.98 (s, 9 H), 1.37–1.42 (m, 6 H), 2.46 (td, 2 H, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz), 3.71 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.27 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.58 (ddd, 1 H, J = 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1.6 Hz), 7.02 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.12 (dt, 1 H, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz), 7.17 (t, 1 H, J = 7.9 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ -5.3, -4.4, -4.3, 18.2, 18.3, 19.0, 21.7, 23.3, 25.7, 25.8, 54.2, 61.7, 75.1, 87.0, 108.8, 110.1, 115.8, 129.8, 138.7, 156.2, 170.4.

HR-MS 510.280 ($\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}_2 + \text{Na}$, calcd 510.283).

1-(2-Bromo-3-methoxyphenyl)-4-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)-3,3-dimethylazetid-2-one (**Ir**)



Prepared following the **GP5** in 78 % yield (1.35 g) from 1.46 g of **Bd**. The crude **Ir** (unstable compound) was directly used without purification for the next reduction step.

Yellow oil.

TLC R_f = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BrNO}_3\text{Si}$ MW: 466.48 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 1.40 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 2.36 (dt, 2 H, J = 6.9 Hz, 2.0 Hz), 3.61 (t, 2 H, J = 6.9 Hz), 3.88 (s, 3 H), 4.78 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.81 (dd, 1 H, J = 8.1 Hz, 1.4 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.25 (t, 1 H, J = 8.1 Hz).

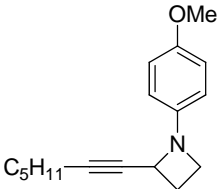
General Procedure 6 for azetidione reduction (GP6)

To a stirred solution of AlCl_3 (6 mmol) in Et_2O (15 mL) at room temperature under argon was added LiAlH_4 (1.0M in Et_2O , 6 mL). The resulting mixture was refluxed for 30 min, and the azetidione **6** (2 mmol) was added either dropwise as a solution in Et_2O . After completion of the reaction (within 15 min as monitored by TLC), the mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, diluted with Et_2O (20 mL) and 10 % aqueous sodium potassium tartrate (40 mL) was added very carefully. The mixture was then stirred vigorously for 1.5 h, afterwards decantation was clean. After extracting the aqueous layer with Et_2O (2

x 10 mL), the combined organic layers were concentrated and the residue was stirred for 30 min in a 3:1 THF/water mixture (10 mL) in the presence of EDTA (1.50 g, 4 mmol). After partitioning the mixture between Et₂O and brine (30 + 30 mL), layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated, and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O or Cyclohexane/EtOAc mixtures) to afford the title compound **1** or **L**.

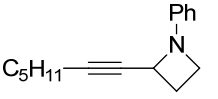
Alkynyl-azetidines 1:

2-(Hept-1-yn-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)azetidine (**1a**)



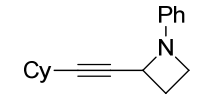
 Prepared following the **GP6** in 77 % yield (724 mg) from 1.00 g of **Ia**.
 Pale yellow oil.
 TLC R_f = 0.27 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{\max} 820, 1037, 1239, 1464, 1508, 2856, 2928.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.28–1.41 (m, 4 H), 1.53 (quint, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.24 (td, 2 H, J = 6.6 Hz, 2.4 Hz), 2.38–2.58 (m, 2 H), 3.51 (dt, 1 H, J = 6.6 Hz, 6.3 Hz), 3.75 (s, 3 H), 3.85 (ddd, 1 H, J = 8.2 Hz, 6.6 Hz, 3.6 Hz), 4.37 (tt, 1 H, J = 7.9 Hz, 1.8 Hz), 6.63 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 18.9, 22.2, 25.7, 28.4, 31.1, 50.2, 54.1, 55.8, 80.5, 86.2, 113.6, 114.5, 146.3, 152.8).
HR-MS 258.185 (C₁₇H₂₃NO + H calcd. 258.185).

2-(Hept-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidine (**1b**)



 Prepared following the **GP6** in 71 % yield (1.93 g) from 2.90 g of **Ib**.
 Colorless oil.
 TLC R_f = 0.64 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{\max} 691, 718, 751, 1030, 1092, 1176, 1243, 1328, 1394, 1599, 1712, 2857, 2928.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.25–1.43 (m, 4 H), 1.53 (quint, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.25 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.9 Hz), 2.42–2.58 (m, 2 H), 3.59 (dt, 1 H, J = 8.1 Hz, 7.0 Hz), 3.89 (ddd, 1 H, J = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 3.9 Hz), 4.47 (tt, 1 H, J = 7.8 Hz, 1.9 Hz), 6.67 (dd, J = 8.4 Hz, 1.0 Hz, 2 H), 6.79 (tt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.21 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.5 Hz).
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 18.5, 21.8, 25.3, 28.0, 30.7, 49.4, 53.3, 79.9, 85.9, 112.0, 118.1, 128.4, 151.3.
HR-MS 228.175 (C₁₆H₂₂N+ H calcd. 228.175).

2-(Cyclohexylethynyl)-1-phenylazetidine (**1c**)*



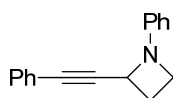
 Prepared following the **GP6** in 49 % yield (154 mg) from 330 mg of **Ic**.
 Colorless oil.
 TLC R_f = 0.79 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{\max} 691, 749, 950, 1095, 1177, 1231, 1323, 1447, 1499, 1599, 2232, 2851, 2926.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23–1.37 (m, 2 H), 1.38–1.52 (m, 4 H), 1.63–1.75 (m, 2 H), 1.75–1.87 (m, 2 H), 2.37–2.60 (m, 3 H), 3.58 (ddd, 1 H, J = 8.4 Hz, 8.2 Hz, 6.7 Hz), 3.90 (ddd, 1 H, J

= 8.4 Hz, 6.7 Hz, 4.1 Hz), 4.49 (ddd, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 7.8 Hz, 1.8 Hz), 6.67 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.78 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.22 (dd, 2 H, $J = 8.7$ Hz, 7.4 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 25.1, 26.0, 26.1, 29.4, 32.9, 49.9, 54.0, 80.4, 90.5, 112.6, 118.6, 129.0, 152.0.

HR-MS 262.158 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N} + \text{Na}$ calcd. 262.156).

1-Phenyl-2-(phenylethynyl)azetidines (**1d**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$ MW: 233.31

Prepared following the **GP6** in 80 % yield (377 mg) from 500 mg of **Id**.

Yellow oil.

TLC $R_f = 0.40$ (Pentane/ Et_2O 5 %); revelator: UV/CAM.

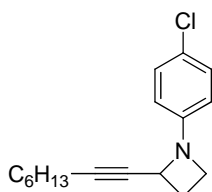
IR (neat) ν_{max} 499, 535, 687, 746, 868, 1062, 1175, 1228, 1326, 1441, 1498, 1593, 2851, 2968.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.55–2.64 (m, 1 H), 2.65–2.75 (m, 1 H), 3.68 (dt, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 6.9 Hz), 3.99 (ddd, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6.8 Hz, 3.8 Hz), 4.73 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 6.72 (dd, 2 H, $J = 8.6$ Hz, 1.0 Hz), 6.82 (tt, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.21–7.34 (m, 5 H), 7.43–7.49 (m, 2 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 25.5, 49.9, 53.9, 85.5, 89.2, 112.4, 118.7, 122.9, 128.2, 128.3, 128.9, 131.7, 151.4.

HR-MS 233.121 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$ calcd 233.120).

1-(4-Chlorophenyl)-2-(oct-1-yn-1-yl)azetidines (**1e**)*



$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}$ MW: 275.82

Prepared following the **GP6** in 72 % yield (1.98 g) from 2.90 g of **Ie**.

Colorless oil.

TLC $R_f = 0.63$ (Cyclohexane/ EtOAc 5 %); revelator: UV/CAM.

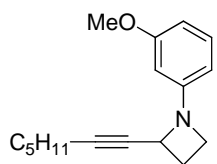
IR (neat) ν_{max} 816, 1092, 1330, 1493, 1598, 2234, 2856, 2928.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.23–1.34 (m, 4 H), 1.34–1.41 (m, 2 H), 1.51 (tt, 2 H, $J = 7.6, 7.2$ Hz), 2.24 (dt, 2 H, $J = 7.2$ Hz, 2.0 Hz), 2.47–2.54 (m, 2 H), 3.57 (ddd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 8.0 Hz, 6.8 Hz), 3.88 (ddd, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 6.8 Hz, 5.5 Hz), 4.46 (ddt, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 7.7 Hz, 2.0 Hz), 6.56 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 7.16 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 19.1, 22.8, 25.8, 28.8, 28.8, 31.6, 50.0, 54.0, 80.0, 87.1, 113.8, 123.6, 128.9, 150.3.

HR-MS 274.135 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}$ calcd. 274.136).

2-(Hept-1-yn-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)azetidines (**1f**)*



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ MW: 257.37

Prepared following the **GP6** in 75 % yield (355 mg) from 500 mg of **If**.

Colorless oil.

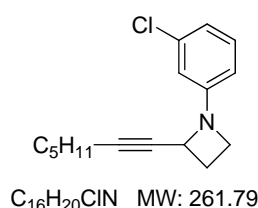
TLC $R_f = 0.50$ (Cyclohexane/ EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 688, 757, 1045, 1164, 1211, 1336, 1456, 1493, 1598, 2238, 2854, 2928.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.24–1.43 (m, 4 H), 1.46–1.60 (m, 2 H), 2.24 (td, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 1.9 Hz), 2.41–2.59 (m, 2 H), 3.59 (ddd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 8.1 Hz, 7.0 Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.89 (ddd, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 7.0 Hz, 4.0 Hz), 4.47 (ddd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 7.7 Hz, 1.9 Hz), 6.22 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 2.2 Hz), 6.28 (ddd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 2.2 Hz, 0.7 Hz), 6.36 (ddd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 2.4 Hz, 0.7 Hz), 7.13 (dd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 7.9 Hz).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 19.1, 22.4, 25.8, 28.6, 31.3, 49.9, 53.9, 55.3, 80.4, 86.6, 98.6, 104.0, 105.4, 129.8, 153.2, 160.6.

HR-MS 280.165 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO} + \text{Na}$ calcd 280.167).

1-(3-Chlorophenyl)-2-(hept-1-yn-1-yl)azetidine (**1g**)*

Prepared following the **GP6** in 74 % yield (1.00 g) from 1.33 g of **Ig**.

Colorless oil.

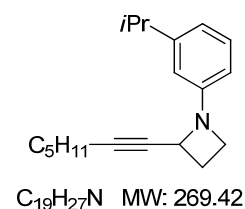
TLC R_f = 0.10 (Pentane/Et₂O 1 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 681, 763, 1081, 1333, 1485, 1594, 2238, 2857, 2956.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.24–1.42 (m, 4 H), 1.47–1.59 (m, 2 H), 2.24 (dt, 2 H, J = 7.1 Hz, 1.9 Hz), 2.47–2.56 (m, 2 H), 3.61 (ddd, 1 H, J = 8.4 Hz, 8.0 Hz, 6.7 Hz), 4.04 (ddd, 1 H, J = 7.0 Hz, 6.7 Hz, 6.0 Hz), 4.50 (ddt, 1 H, J = 8.0 Hz, 7.7 Hz, 1.9 Hz), 6.51 (ddd, 1 H, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 0.8 Hz), 6.61 (dd, 1 H, J = 2.0 Hz, 2.0 Hz), 6.74 (ddd, 1 H, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 0.8 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 19.1, 22.4, 25.8, 28.5, 31.3, 49.9, 53.9, 79.8, 87.2, 110.7, 112.5, 118.5, 130.0, 134.8, 152.6.

HR-MS 284.118 ($C_{16}H_{20}ClN$ + Na calcd. 284.117).

2-(Hept-1-yn-1-yl)-1-(3-isopropylphenyl)azetidine (**1h**)*

Prepared following the **GP6** in 74 % yield (1.36 g) from 1.93 g of **Ih**.

Colorless oil.

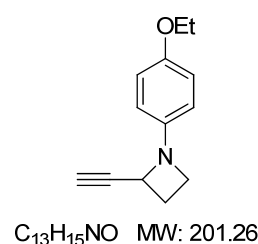
TLC R_f = 0.63 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 699, 778, 855, 1050, 1336, 1445, 1494, 1602, 2236, 2857, 2927, 2957.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.24 (d, 6 H, J = 6.9 Hz), 1.27–1.47 (m, 4 H), 1.47–1.56 (m, 2 H), 2.25 (dt, 2 H, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz), 2.40–2.61 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 3.59 (ddd, 1 H, J = 8.3 Hz, 8.1 Hz, 6.9 Hz), 3.90 (ddd, 1 H, J = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 4.1 Hz), 4.47 (ddt, 1 H, J = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 2.0 Hz), 6.47 (ddd, 1 H, J = 7.8 Hz, 2.3 Hz, 1.1 Hz), 6.54 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, 1.8 Hz), 6.67 (ddd, 1 H, J = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 1.1 Hz), 7.15 (dd, 1 H, J = 7.8 Hz, 7.6 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.9, 22.3, 24.1, 28.3, 31.2, 34.4, 41.0, 45.0, 76.3, 88.0, 114.4, 115.1, 122.3, 129.1, 138.0, 150.3, 163.6.

HR-MS 292.206 ($C_{19}H_{27}N$ + Na calcd 292.203).

1-(4-Ethoxyphenyl)-2-ethynylazetidine (**1i**)

Prepared following the **GP6** in 72 % yield (270 mg) from 400 mg of **Ii**.

Colorless solid: mp = 59 °C.

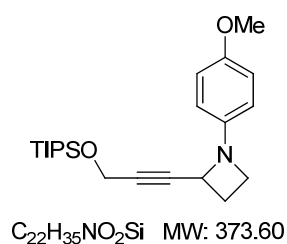
TLC R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 727, 775, 835, 1076, 1111, 1191, 1253, 1470, 1493, 1560, 2856, 2928.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 2.55 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 2.42–2.65 (m, 2 H), 3.56 (dt, 1 H, J = 8.3 Hz, 6.7 Hz), 3.88 (ddd, 1 H, J = 8.3 Hz, 6.7 Hz, 3.8 Hz), 3.97 (q, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.40 (dt, 1 H, J = 7.8 Hz, 2.0 Hz), 6.60 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 6.82 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 15.0, 25.1, 50.3, 53.4, 64.0, 73.5, 84.1, 113.5, 115.4, 145.7, 152.3.

HR-MS 201.116 ($C_{13}H_{15}NO$ · calcd. 201.115).

1-(4-Methoxyphenyl)-2-(3-((trisisopropylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)azetidine (**1j**)*

Prepared following the **GP6** in 76 % yield (1.72 g) from 2.35 g of **Ij**.

Colorless oil.

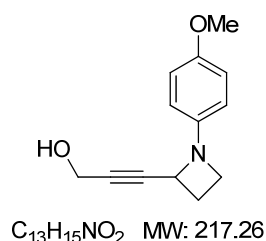
TLC R_f = 0.69 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 681, 820, 881, 1039, 1087, 1239, 1509, 2863, 2940.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04–1.21 (m, 21 H), 2.40–2.62 (m, 2 H), 3.53 (ddd, 1 H, J = 8.4 Hz, 8.2 Hz, 6.5 Hz), 3.75 (s, 3 H), 3.85 (ddd, 1 H, J = 8.4 Hz, 6.7 Hz, 3.7 Hz), 4.40–4.47 (m, 1 H), 4.45 (d, 2 H, J = 1.4 Hz), 6.61 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 12.3, 18.2, 25.4, 50.4, 52.3, 54.0, 56.0, 84.4, 84.9, 113.7, 114.7, 146.1, 153.1.

HR-MS 396.234 ($C_{22}H_{35}NO_2Si$ + Na calcd. 396.233).

3-(1-(4-Methoxyphenyl)azetid-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**1k**)*

To a solution of **1j** (100 mg, 0.26 mmol) in THF (1.4 mL) at 0 °C was added TBAF (1.0 M in THF, 270 μ L, 0.27 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. Aq. satd. NH_4Cl (2 mL) was then added to the reaction mixture. After extraction with EtOAc (2 x 5 mL), the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation *in vacuo*, the crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc) to afford **1k** as a pale yellow oil (56 mg, 96 %).

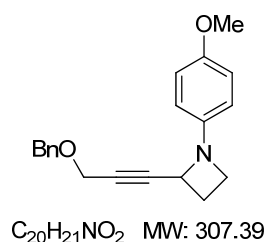
TLC R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 822, 1024, 1114, 1156, 1178, 1238, 1282, 1337, 1507, 2833, 2931, 3333.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41–2.50 (m, 1 H), 2.51–2.61 (m, 1 H), 2.84 (bs, 1 H), 3.52 (ddd, J = 8.2 Hz, 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.85 (ddd, 1 H, J = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 3.4 Hz), 4.26 (d, 2 H, J = 1.1 Hz), 4.47 (ddt, 1 H, J = 7.8 Hz, 7.7 Hz, 1.1 Hz), 6.61 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 2 H, J = 8.8 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 25.5, 50.5, 51.5, 53.8, 55.8, 83.9, 86.2, 113.8, 114.8, 146.0, 153.0.

HR-MS 240.102 ($C_{13}H_{15}NO_2$ + Na calcd. 240.099).

2-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)azetidine (**1l**)*

To a solution of **1j** (168 mg, 0.72 mmol) in THF (1.8 mL) at 0 °C, were added TBAI (27 mg, 0.07 mmol) and sodium hydride by portions (60 % array, 32 mg, 0.80 mmol). The solution was stirred under argon for 20 min then benzyl bromide (100 μ L mL, 0.86 mmol) was added at 0 °C. The mixture was then warmed to room temperature and stirred for 26 h, and additionally 5 h at 40 °C. Aq. satd. NH_4Cl (2 mL) was added, and THF was removed *in vacuo*. After extraction with Et_2O (2 x 5 mL), the combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation *in vacuo*, the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , Pentane/ Et_2O 5 %) to afford **1l** as a pale yellow oil (39 mg, 0.12 mmol, 17 %).

TLC R_f = 0.63 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

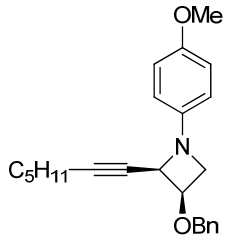
IR (neat) ν_{max} 833, 1089, 1245, 1369, 1490, 1599, 1658, 1744, 2857, 2920.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45–2.63 (m, 2 H), 3.56 (ddd, J = 8.3, 8.1, 6.6 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.88 (ddd, 1 H, J = 8.3 Hz, 6.6 Hz, 3.8 Hz), 4.25 (d, 2 H, J = 1.4 Hz), 4.47 (ddt, 1 H, J = 7.8 Hz, 7.6 Hz, 1.4 Hz), 4.60 (s, 2 H), 6.63 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 6.74 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.27–7.38 (m, 5 H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 25.3, 50.3, 53.7, 55.7, 57.6, 71.6, 81.4, 86.7, 113.6, 114.6, 127.9, 128.1, 128.4, 137.5, 145.8, 153.0.

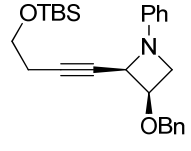
HR-MS 330.148 ($C_{20}H_{21}NO_2 + Na$ calcd. 330.146).

(2*S**,3*S**)-3-(Benzyloxy)-2-(hept-1-yn-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)azetidide (**1m**)



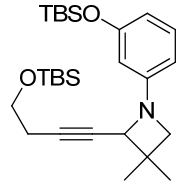
Prepared following the **GP6** in 60 % yield (260 mg) from 450 mg of **Im**.
 Colorless solid: mp = 72–73 °C.
 TLC R_f = 0.29 (Pentane/Et₂O 10 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{max} 743, 818, 1020, 1113, 1170, 1212, 1239, 1327, 1453, 1507, 2853, 2930.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.22–1.34 (m, 4 H), 1.43–1.52 (m, 2 H), 2.24 (td, 2 H, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz), 3.75 (s, 3 H), 3.82–3.87 (m, 1 H), 3.82 (dt, 1 H, J = 7.4 Hz, 6.0 Hz), 4.40 (dt, 1 H, J = 6.0 Hz, 4.0 Hz), 4.56 (d, 1 H, J_{AB} = 11.6 Hz), 4.67 (ddt, 1 H, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 0.9 Hz), 4.88 (d, 1 H, J_{AB} = 11.6 Hz), 6.57 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.26–7.32 (m, 1 H), 7.35 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.43 (d, 2 H, J = 7.5 Hz).
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 19.1, 22.2, 28.3, 31.0, 55.7, 57.4, 59.9, 70.2, 71.5, 75.3, 89.6, 114.0, 114.4, 127.7, 127.8, 128.4, 137.8, 144.3, 152.7.
HR-MS 386.209 ($C_{24}H_{29}NO_2 + Na$ calcd. 386.209).

(2*S**,3*S**)-3-(Benzyloxy)-2-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidide (**1n**)

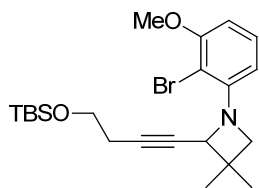


Prepared following the **GP6** in 60% yield (278 mg) from 500 mg of **In**.
 White solid: mp = 71–72 °C.
 TLC R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{max} 699, 739, 751, 775, 839, 1092, 1170, 1252, 1325, 1354, 1460, 1498, 1596, 2853, 2922.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 2.48 (td, 2 H, J = 7.3, 2.1 Hz), 3.68 (dt, 2 H, J = 7.3, 2.1 Hz), 3.85–3.93 (m, 2 H), 4.43 (dt, 1 H, J = 5.9, 4.3 Hz), 4.56 (d, 1 H, J_{AB} = 11.5 Hz), 4.71–4.76 (m, 1 H), 4.88 (d, 1 H, J_{AB} = 11.5 Hz), 6.61 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 6.79 (t, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.22 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.27–7.33 (m, 1 H), 7.36 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.43 (d, 2 H, J = 7.5 Hz).
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.3, 18.3, 23.5, 25.9, 57.1, 59.4, 61.8, 70.1, 71.6, 76.3, 86.1, 112.6, 118.3, 127.8, 127.9, 128.4, 128.7, 137.6, 149.6.
HR-MS 444.2351 ($C_{26}H_{35}NO_2Si + Na$ calcd. 444.2329).

2-(4-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)-1-(3-((*tert*butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-3,3-dimethylazetidide (**1q**)



Prepared following the **GP6** in 80 % yield (387 mg) from 500 mg of **Iq**.
 Yellow oil.
 TLC R_f = 0.30 (Pentane/Et₂O 2.5 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{max} 777, 1022, 1095, 1204, 1257, 1471, 1492, 1598, 2856, 2927, 2966.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 6 H), 0.18 (s, 3 H), 0.20 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.98 (s, 9 H), 1.20 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 2.49 (dt, 2 H, J = 7.4, 2.0 Hz), 3.32 (d, 1 H, J = 6.5 Hz), 3.55 (d, 1 H, J = 6.5 Hz), 3.74 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 4.12 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.18 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.23–6.29 (m, 2 H), 7.03 (t, 1 H, J = 8.0 Hz).
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.3, -5.2, -4.4, -4.3, 18.2, 18.3, 23.4, 24.5, 25.8, 25.9, 26.7, 36.0, 62.0, 63.0, 63.6, 78.6, 84.7, 104.5, 105.9, 110.4, 129.5, 153.1, 156.4.
HR-MS 496.301 ($C_{27}H_{47}NO_2Si_2 + Na$ calcd. 496.304).

1-(2-Bromo-3-methoxyphenyl)-2-(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)-3,3-dimethylazetidine (**1r**)

Prepared following the **GP6** in 81 % yield (424 mg) from 540 mg of **Ir**.

Colorless oil.

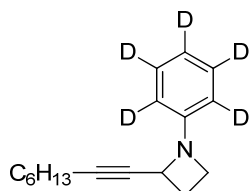
TLC R_f = 0.25 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 761, 774, 833, 1105, 1259, 1339, 1431, 1465, 1589, 2854, 2927, 2954.

$C_{22}H_{34}BrNO_2Si$ MW: 452.50 **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 1.22 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 2.43 (td, 2 H, $J = 7.2$ Hz, 2.0 Hz), 3.40 (d, 1 H, $J_{AB} = 7.0$ Hz), 3.67 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 3.86 (s, 3 H), 4.22 (d, 1 H, $J_{AB} = 7.0$ Hz), 4.34 (t, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 6.45 (dd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 0.9 Hz), 6.48 (dd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 0.9 Hz), 7.14 (t, 1 H, $J = 8.2$ Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.3, 18.3, 24.3, 24.4, 25.9, 26.7, 35.3, 56.4, 62.0, 63.9, 66.2, 77.8, 85.2, 99.6, 103.3, 108.9, 127.8, 150.3, 156.9.

HR-MS 474.1455 ($C_{22}H_{34}BrNO_2Si + Na$ calcd. 474.1434).

2-(Oct-1-yn-1-yl)-1-[2,3,4,5,6-D₅]-phenylazetidine (**1b-d₅**)

Prepared following the **GP6** in 62 % yield (504 mg) from 860 mg of **Ib-d₅**.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.50 (Pentane/Et₂O 5%); revelator: UV/CAM.

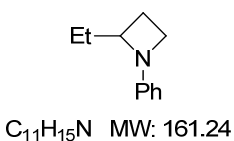
IR (neat) ν_{\max} 442, 550, 751, 1284, 1337, 1407, 1567, 2854, 2927, 2955.

$C_{17}H_{18}D_5N$ MW: 246.40 **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.22–1.34 (m, 4 H), 1.35–1.43 (m, 2 H), 1.46–1.58 (m, 2 H), 2.24 (dt, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 1.9 Hz), 2.44–2.59 (m, 2 H), 3.59 (dt, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 7.1 Hz), 3.90 (ddd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 7.1 Hz, 3.8 Hz), 4.47 (tt, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 1.9 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 18.9, 22.6, 25.7, 28.6, 28.7, 31.3, 49.8, 53.7, 80.3, 86.3, 112.0 (t, $J = 24.1$ Hz), 118.0 (t, $J = 24.1$ Hz), 128.3 (t, $J = 24.1$ Hz), 151.6.

HR-MS 269.2025 ($C_{17}H_{18}D_5N + Na$ calcd. 269.2037).

Other azetidines L:

2-Ethyl-1-phenylazetidine (**Lk**)

$C_{11}H_{15}N$ MW: 161.24

Prepared following the **GP6** in 84 % yield (193 mg) from 250 mg of **Kk**.

Colorless oil.

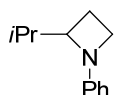
TLC R_f = 0.50 (Pentane/Et₂O 2.5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 514, 691, 748, 868, 942, 1113, 1176, 1330, 1475, 1499, 1597, 2849, 2928, 2957.

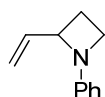
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (ddq, 1 H, $J_{AB} = 13.4$ Hz, 9.1 Hz, 7.5 Hz), 1.98 (ddq, 1 H, $J_{AB} = 13.4$ Hz, 7.5 Hz, 3.9 Hz), 2.10 (dddd, 1 H, $J = 10.8$ Hz, 8.9 Hz, 7.9 Hz, 7.1 Hz), 2.32 (dddd, 1 H, $J = 10.8$ Hz, 8.9 Hz, 7.9 Hz, 3.7 Hz), 3.57 (ddd, 1 H, $J = 8.9$ Hz, 8.0 Hz, 7.1 Hz), 3.88–3.98 (m, 2 H), 6.52 (dd, 2 H, $J = 8.2$, 1.1 Hz), 6.73 (tt, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz), 7.20 (dd, 2 H, $J = 8.2$ Hz, 7.5 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 8.8, 23.0, 29.6, 49.7, 66.1, 111.8, 117.5, 128.9, 152.5.

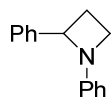
HR-MS 162.1267 ($C_{11}H_{16}N + H$ calcd. 162.1277).

2-Isopropyl-1-phenylazetidide (**Ll**)C₁₂H₁₇N MW: 175.27Prepared following the **GP6** in 94 % yield (148 mg) from 170 mg of **Kl**.

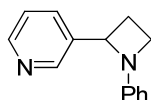
Colorless oil.

TLC R_f = 0.42 (Pentane/Et₂O 2.5 %); revelator: UV/CAM.**IR** (neat) ν_{\max} 520, 697, 52, 868, 943, 1179, 1332, 1471, 1501, 1597, 2848, 2933, 2952.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.01 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 2.10–2.21 (m, 3 H), 3.57 (td, 1 H, J = 8.0 Hz, 7.8 Hz), 3.87–3.97 (m, 2 H), 6.52 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 1.1 Hz), 6.72 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.1 Hz), 7.20 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 7.4 Hz).**¹³C NMR** (125.8 MHz, CDCl₃) δ 16.0, 18.6, 18.7, 32.3, 49.9, 69.7, 111.8, 117.2, 128.9, 152.7.**HR-MS** 176.1424 (C₁₂H₁₇N + H calcd. 176.1434).1-Phenyl-2-vinylazetidide (**Lm**)C₁₁H₁₃N MW: 159.23Prepared following the **GP6** in 71 % yield (260 mg) from 400 mg of **Km**.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.44 (Pentane/Et₂O 2.5 %); revelator: UV/CAM.**IR** (neat) ν_{\max} 518, 692, 750, 920, 990, 1175, 1324, 1475, 1499, 1598, 2848, 2959.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (dtd, 1 H, J_{AB} = 10.7 Hz, 8.4 Hz, 7.6 Hz), 2.42 (dtd, 1 H, J_{AB} = 10.7 Hz, 8.3 Hz, 3.4 Hz), 3.62 (dt, 1 H, J = 8.3 Hz, 7.4 Hz), 3.92 (ddd, 1 H, J = 8.7 Hz, 6.7 Hz, 3.5 Hz), 4.41 (dt, 1 H, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 5.18 (dt, 1 H, J = 10.3 Hz, 1.2 Hz), 5.36 (dt, 1 H, J = 17.1 Hz, 1.2 Hz), 6.11 (ddd, 1 H, J = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.5 Hz), 6.55 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 1.1 Hz), 6.75 (tt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.1 Hz), 7.20 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 7.5 Hz).**¹³C NMR** (125.8 MHz, CDCl₃) δ 25.0, 49.5, 66.6, 112.1, 115.3, 117.9, 128.8, 140.5, 152.5.**HR-MS** 160.1125 (C₁₁H₁₃N + H calcd. 160.1121).1,2-Diphenylazetidide (**Lp**)C₁₅H₁₅N MW: 209.29Prepared following the **GP6** in 84 % yield (118 mg) from 150 mg of **Kp**.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.55 (Pentane/Et₂O 2.5 %); revelator: UV/CAM.**IR** (neat) ν_{\max} 515, 691, 749, 1302, 1324, 1452, 1475, 1498, 1598, 2850, 2923, 2959, 3060.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (dtd, 1 H, J = 10.8 Hz, 8.4 Hz, 8.1 Hz), 2.62 (dtd, 1 H, J = 10.8 Hz, 8.4 Hz, 3.2 Hz), 3.73 (dt, 1 H, J = 8.5 Hz, 6.7 Hz), 4.03 (ddd, 1 H, J = 8.5 Hz, 6.7 Hz, 3.2 Hz), 4.91 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz), 6.43 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 1.0 Hz), 6.71 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.13 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 7.5 Hz), 7.27 (tt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.1 Hz), 7.36 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.45 (dd, 2 H, J = 8.2 Hz, 1.1 Hz).**¹³C NMR** (125.8 MHz, CDCl₃) δ 27.9, 49.4, 67.5, 112.2, 118.0, 125.9, 127.4, 128.7, 128.9, 143.7, 152.1.**HR-MS** 210.1264 (C₁₅H₁₅N + H, calcd 210.1277).3-(1-Phenylazetididin-2-yl)pyridine (**Lq**)C₁₄H₁₄N₂ MW: 210.27Prepared following the **GP6** in 73 % yield (102 mg) from 150 mg of **Kq**.

Colorless oil.

TLC R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

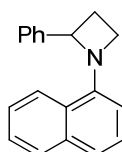
IR (neat) ν_{\max} 516, 692, 713, 754, 796, 1024, 1096, 1177, 1228, 1314, 1422, 1475, 1498, 1576, 1599, 2852, 2928, 2959, 3030.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (dddd, 1 H, $J = 10.8$ Hz, 8.5 Hz, 8.3 Hz, 7.6 Hz), 2.68 (dddd, 1 H, $J = 10.8$ Hz, 8.5 Hz, 8.3 Hz, 3.2 Hz), 3.79 (ddd, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 8.3 Hz, 6.8 Hz), 4.08 (ddd, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6.9 Hz, 3.2 Hz), 4.97 (dd, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 7.6 Hz), 6.43 (dd, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 1.0 Hz), 6.77 (tt, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 1.0 Hz), 7.17 (dd, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 7.4 Hz), 7.31 (dd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 4.8 Hz), 7.85 (ddd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 2.3 Hz, 1.4 Hz), 8.56 (dd, 1 H, $J = 4.8$ Hz, 1.4 Hz), 8.68 (d, 1 H, $J = 1.4$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 27.7, 49.7, 65.0, 112.1, 118.5, 123.8, 129.0, 133.8, 138.9, 147.9, 149.0, 151.6.

HR-MS 233.1037 ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}$, calcd 233.1049).

1-(Naphthalen-1-yl)-2-phenylazetidine (**Lt**)



Prepared following the **GP6** in 15 % yield (38 mg) from 200 mg of **Kt**. This low yield is due to the high light-sensitivity of the compound.

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 63 °C.

TLC $R_f = 0.53$ (Pentane/ Et_2O 2.5 %); revelator: UV/CAM.

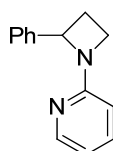
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$ MW: 259.35 **IR** (neat) ν_{\max} 699, 749, 764, 780, 1026, 1111, 1285, 1301, 1351, 1398, 1446, 1488, 1510, 1571, 2866, 2938, 2596, 3015, 3056.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (dddd, 1 H, $J = 10.4$ Hz, 8.7 Hz, 8.6 Hz, 8.4 Hz), 2.65 (dddd, 1 H, $J = 10.4$ Hz, 8.4 Hz, 8.0 Hz, 3.0 Hz), 3.93 (ddd, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 6.8 Hz), 4.62 (ddd, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 6.8 Hz, 3.0 Hz), 5.22 (dd, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 8.0 Hz), 6.54 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 7.21–7.25 (m, 1 H), 7.25–7.29 (m, 1 H), 7.31–7.38 (m, 3 H), 7.40–7.47 (m, 2 H), 7.49–7.54 (m, 2 H), 7.76–7.82 (m, 1 H), 8.13 (dd, 1 H, $J = 7.2$ Hz, 1.8 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 27.8, 54.8, 66.3, 109.1, 120.2, 123.6, 124.3, 125.5, 125.7, 125.8, 125.9, 127.3, 128.5, 128.6, 134.8, 143.0, 148.3.

HR-MS 259.1342 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$, calcd. 259.1331).

2-(2-Phenylazetid-1-yl)pyridine (**Lu**)



Prepared following the **GP6** in 78 % yield (110 mg) from 150 mg of **Ku**.

Colorless oil.

TLC $R_f = 0.40$ (Cyclohexane/ EtOAc 40 %); revelator: UV/CAM.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$ MW: 210.27 **IR** (neat) ν_{\max} 603, 698, 757, 979, 1025, 1147, 1227, 1276, 1352, 1433, 1471, 1590, 2870, 2962, 3003.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (dddd, 1 H, $J = 11.1$ Hz, 8.9 Hz, 8.0 Hz, 7.2 Hz), 2.72 (dddd, 1 H, $J = 11.1$ Hz, 8.8 Hz, 8.4 Hz, 3.9 Hz), 4.08 (ddd, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 8.0 Hz, 7.2 Hz), 4.16 (ddd, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 7.9 Hz, 4.1 Hz), 5.12 (dd, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 7.2 Hz), 6.15 (dt, 1 H, $J = 8.3$ Hz, 0.7 Hz), 6.60 (ddd, 1 H, $J = 7.1$ Hz, 5.2 Hz, 0.7 Hz), 7.29 (tt, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 1.4 Hz), 7.33 (ddd, 1 H, $J = 8.3$ Hz, 7.2 Hz, 1.9 Hz), 7.38 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 8.18 (dd, 1 H, $J = 5.2$ Hz, 1.4 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 27.7, 47.8, 66.1, 106.8, 113.4, 125.8, 127.5, 128.8, 137.0, 143.1, 148.2, 161.1.

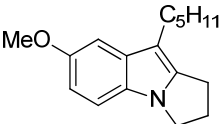
HR-MS 211.1214 ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}$ calcd. 211.1230).

Gold(I)-catalyzed synthesis of (1H)pyrroloindoles 2

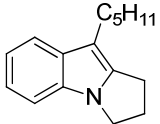
General Procedure 7 for the gold-catalyzed conversion of alkynylaziridines to 1-azaspiro[4,5]decane derivatives (GP7)

To a solution of *N*-aryl 2-alkynylazetidine **1** (0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added (Cy₂)JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ (0.005 mmol, 2.5 mol %) at room temperature. The solution was stirred until completion of the reaction (as monitored by TLC), solvent was removed *in vacuo*, and the crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂ or basic Al₂O₃, pentane/Et₂O or cyclohexane/EtOAc mixtures) to yield the title compound **2**.

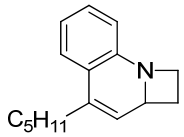
7-Methoxy-9-pentyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2a**)

 Prepared following the **GP7** in 99 % yield (49.5 mg) from 50 mg of **1a**.
Colorless solid: mp = 36–37 °C.
TLC *R*_f = 0.64 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{\max} 788, 828, 1032, 1102, 1138, 1222, 1448, 1476, 1577, 2852, 2917, 2954.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.33–1.39 (m, 4 H), 1.67 (quint, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 2.58 (quint, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 2.66 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.94 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 3.88 (s, 3 H), 4.00 (t, 2 H, *J* = 6.9 Hz), 6.76 (dd, 1 H, *J* = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz)
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.7, 23.7, 24.8, 27.8, 30.1, 31.9, 43.7, 56.2, 101.3, 105.9, 109.5, 109.8, 128.1, 133.0, 142.1, 153.5.
HR-MS 257.176 (C₁₇H₂₃NO + Na calcd. 257.177).

9-Pentyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2b**)

 Prepared following the **GP7** in 98 % yield (49 mg) from 50 mg of **1b**.
Colorless oil.
TLC *R*_f = 0.55 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.
IR (neat) ν_{\max} 733, 1236, 1296, 1376, 1457, 2852, 2953.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, 3 H), 1.32–1.40 (m, 4 H), 1.45–1.62 (m, 2 H), 2.60 (quint, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 2.71 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 2.96 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 4.04 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 7.05 (dt, 1 H, *J* = 7.4 Hz, 0.9 Hz), 7.10 (dt, 1 H, *J* = 7.4 Hz, 0.9 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz).
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 23.4, 24.8, 27.9, 30.3, 31.9, 43.5, 106.2, 109.2, 118.3, 118.6, 119.9, 132.5, 132.6, 141.0.
HR-MS 228.174 (C₁₆H₂₁N + H calcd. 228.175).

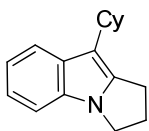
4-Pentyl-2,2a-dihydro-1H-azeto[1,2-*a*]quinolone (**3b**)

 Isolated in 3 % yield (2.6 mg) from the reaction of 80 mg of **1b** with 3 mol% PPh₃AuNTf₂ in CH₂Cl₂, adding Et₃N after 30 min.
Pale yellow oil, turning orange upon exposure to daylight.
TLC *R*_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.33–1.41 (m, 4 H), 1.50–1.60 (m, 2 H), 2.33 (pseudo ddt, 2 H, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1.2 Hz), 2.61 (dddd, 1 H, *J*_{AB} = 10.7 Hz, 9.9 Hz, 6.3 Hz, 6.0 Hz), 2.80 (dddd, 1 H, *J*_{AB} = 10.7 Hz, 7.8 Hz, 7.5 Hz, 6.0 Hz), 3.91 (ddd, 1 H, *J*_{AB} = 9.9 Hz, 7.7 Hz, 6.0 Hz), 4.27 (pseudo td, 1 H, *J* = 7.8 Hz, 6.2 Hz), 5.08 (ddd, 1 H, *J* = 7.7 Hz,

3.0 Hz, 1.7 Hz), 5.26 (dt, 1 H, $J = 2.9$ Hz, 1.4 Hz), 6.47 (dd, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz), 6.76 (pseudo dt, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 1.3 Hz), 7.03 (pseudo dt, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 1.5 Hz), 7.10 (dd, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 1.4 Hz).
 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.6, 27.9, 31.9, 32.4, 32.6, 59.4, 59.6, 117.9, 120.4, 120.5, 123.2, 124.2, 128.5, 132.8, 147.5.

HR-MS 228.167 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N} + \text{H}$ calcd. 228.175).

9-Cyclohexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2c**)*



$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}$ MW: 239.36

Prepared following the **GP7** in 91 % yield (81 mg) from 89 mg of **1c**.

White solid: mp = 103 °C.

TLC $R_f = 0.76$ (Pentane/ Et_2O 5 %); revelator: UV/CAM.

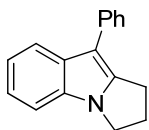
IR (neat) ν_{max} 731, 1013, 1125, 1237, 1301, 1348, 1413, 1455, 2845, 2912.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.24–1.34 (m, 1 H), 1.39–1.49 (m, 2 H), 1.53–1.62 (m, 2 H), 1.75–1.81 (m, 1 H), 1.82–1.88 (m, 2 H), 1.96–2.03 (m, 2 H), 2.58 (tt, 2 H, $J = 7.4$, 7.0 Hz), 2.81 (tt, 1 H, $J = 12.1$ Hz, 3.5 Hz), 3.03 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 4.00 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 7.03 (ddd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz), 7.09 (ddd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz), 7.19 (ddd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 1.1 Hz, 0.9 Hz), 7.56 (ddd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 1.1 Hz, 0.9 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 24.8, 26.7, 27.4, 28.1, 34.1, 36.1, 43.2, 109.4, 112.1, 118.4, 119.1, 120.1, 131.9, 132.6, 139.7.

HR-MS 239.168 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}$ calcd. 239.167).

9-Phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2d**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$ MW: 233.31

Prepared following the **GP7** (reaction performed at 40 °C) in 80 % yield (40 mg) from 50 mg of **1d**.

Colorless solid: mp = 110–112 °C.

TLC $R_f = 0.37$ (Pentane/ Et_2O 5 %); revelator: UV/CAM.

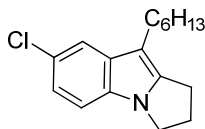
IR (neat) ν_{max} 624, 643, 698, 732, 765, 1076, 1291, 1373, 1409, 1441, 1554, 1601, 2873, 2918.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.67 (quint, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 3.21 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 4.14 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 7.08–7.33 (m, 4 H), 7.44 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 7.64 (dd, 2 H, $J = 8.2$ Hz, 1.1 Hz), 7.69 (dd, 1 H, $J = 6.9$ Hz, 1.9 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 24.8, 27.7, 43.8, 107.9, 109.6, 119.5, 119.7, 120.8, 125.0, 127.4, 128.7, 130.6, 133.0, 136.2, 143.0.

HR-MS 256.110 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N} + \text{Na}$ calcd. 256.110).

7-Chloro-9-hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2e**)*



$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}$ MW: 275.82

Prepared following the **GP7** in 82 % yield (90 mg) from 110 mg of **1e**.

Colorless oil.

TLC $R_f = 0.33$ (Pentane/ Et_2O 1 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 565, 787, 857, 1059, 1232, 1316, 1377, 1463, 2852, 2924.

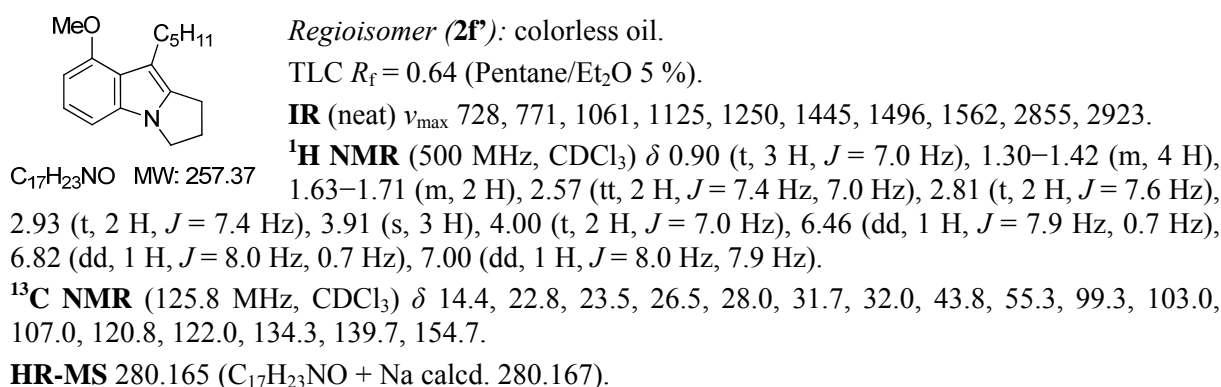
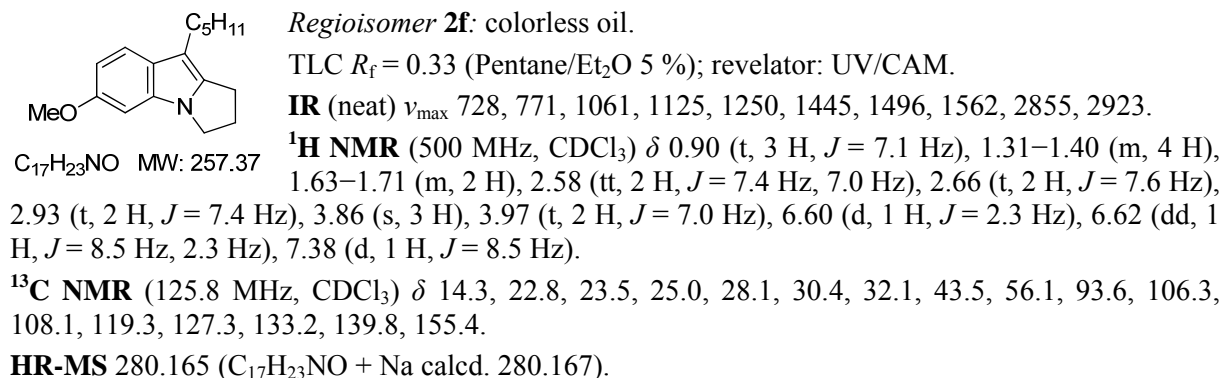
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz), 1.27–1.39 (m, 6 H), 1.63 (tt, 2 H, $J = 7.6$ Hz, 7.1 Hz), 2.60 (tt, 2 H, $J = 7.4$ Hz, 7.0 Hz), 2.64 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 2.95 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 4.01 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 7.03 (dd, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 1.7 Hz), 7.09 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.4, 22.9, 23.8, 24.9, 28.0, 29.6, 30.6, 32.0, 43.8, 106.5, 110.3, 118.3, 120.3, 124.3, 131.2, 133.8, 142.8.

HR-MS 276.146 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN} + \text{H}$ calcd. 276.144).

8-Methoxy-9-pentyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2f**) and 6-methoxy-9-pentyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2f'**)*

Prepared following the **GP7** in 83 % yield (42 mg of **2f'** and 39 mg of **2f**, \approx 1.1:1 regio.) from 97 mg of **1f**.

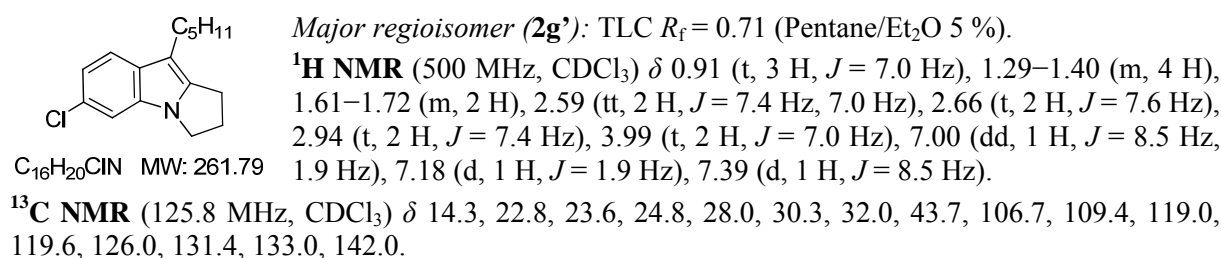
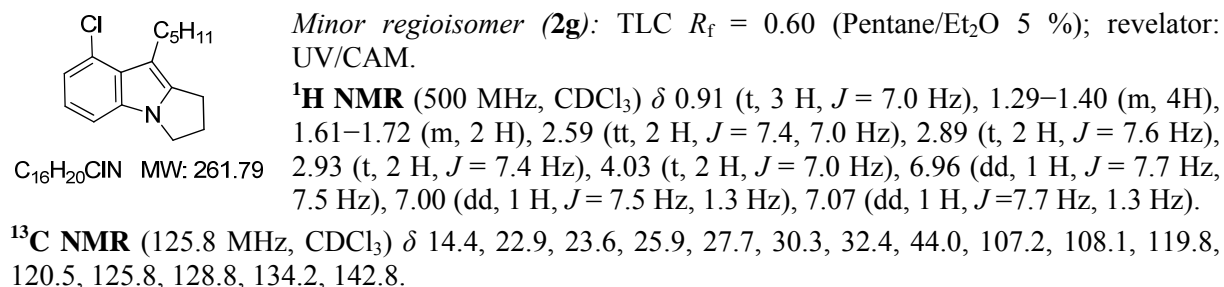
8-Chloro-9-pentyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2g**) and 6-chloro-9-pentyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2g'**)*

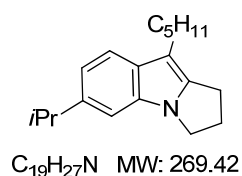
Prepared following the **GP7** in 92 % yield (97 mg (unsep.); \approx 1:4 regio.) from 106 mg of **1g**.

Colorless oil (1:4 mixture of regioisomers)

IR (neat) ν_{\max} 798, 835, 1063, 1278, 1457, 2854, 2924.

HR-MS 262.133 (C₁₆H₂₀ClN + H calcd. 262.136).



8-Isopropyl-9-pentyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (**2h**)*

Prepared following the **GP7** in 91 % yield (96 mg) from 105 mg of **1h**.

Colorless oil.

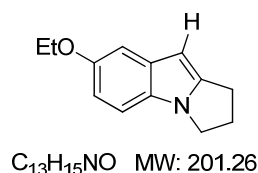
TLC R_f = 0.84 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 645, 806, 1048, 1161, 1199, 1234, 1310, 1374, 1405, 1459, 1624, 2858, 2922, 2953.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.32 (d, 6 H, J = 6.9 Hz), 1.31–1.41 (m, 4 H), 1.61–1.74 (m, 2 H), 2.58 (tt, 2 H, J = 7.4 Hz, 7.0 Hz), 2.68 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 2.94 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 3.02 (m, 1 H), 4.02 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 6.96 (dd, 1 H, J = 8.2 Hz, 1.5 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 7.43 (d, 1 H, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 22.8, 23.6, 24.9, 25.0, 28.1, 30.4, 32.1, 34.6, 43.5, 106.2, 106.6, 117.8, 118.5, 131.0, 133.0, 140.6, 141.3.

HR-MS 269.215 ($C_{19}H_{27}N$ calcd. 269.214).

7-Ethoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (**2i**).

Prepared following the **GP7** (reaction performed with 4 mol % catalyst) in 85 % yield (42.5 mg) from 50 mg of **1i**.

Colorless solid: mp = 106 °C.

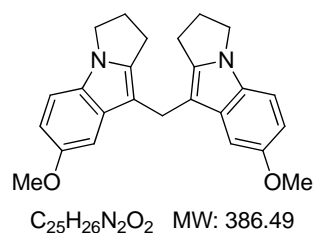
TLC R_f = 0.32 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 765, 796, 847, 1043, 1128, 1176, 1236, 1467, 2924, 2973.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (t, 3 H, J = 6.9 Hz), 2.59 (quint, 2 H, J = 7.2 Hz), 3.00 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 4.02 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 4.07 (q, 2 H, J = 7.0 Hz), 6.08 (s, 1 H), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 8.7 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 15.1, 24.5, 27.8, 43.8, 64.3, 92.0, 104.0, 109.9, 110.8, 128.2, 133.7, 145.3, 153.1.

HR-MS 224.106 ($C_{13}H_{15}NO + Na$ calcd. 224.107).

Bis(7-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl)methane (**4**)*

Prepared following the **GP7** in 58 % yield (53 mg) from 105 mg of **1k**, and in 47 % yield (24.5 mg) from 100 mg of **1j**.

White solid: mp = 132 °C.

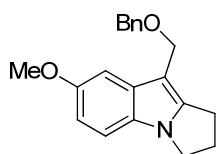
TLC R_f = 0.78 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 789, 834, 882, 1036, 1141, 1227, 1319, 1448, 1476, 1574, 1619, 2848, 2923.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (tt, 4 H, J = 7.4 Hz, 7.0 Hz), 2.63 (t, 4 H, J = 7.4 Hz), 3.82 (s, 6 H), 3.97 (t, 4 H, J = 7.0 Hz), 4.07 (s, 2 H), 6.77 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 7.02 (d, 2 H, J = 2.4 Hz), 7.10 (d, 2 H, J = 8.7 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 20.3, 23.7, 28.0, 43.8, 56.3, 101.5, 105.0, 109.9, 109.9, 128.3, 133.3, 142.6, 153.7.

HR-MS 385.192 ($C_{25}H_{25}N_2O_2$ calcd. 385.192).

9-((Benzyloxy)methyl)-7-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2l**)*

Prepared following the **GP7** (loading 4 x 2.5 mol% catalyst after 12 h) in 65 % yield (24 mg) from 37 mg of **1l** after flash chromatography on basic Al₂O₃ (63–200 μm).

Colorless oil.

C₂₀H₂₁NO₂ MW: 307.39

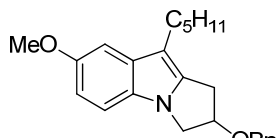
TLC (basic alumina) *R*_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) *v*_{max} 698, 734, 793, 1040, 1139, 1224, 1474, 1579, 2851, 2932.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60 (tt, 2 H, *J* = 7.4 Hz, 7.0 Hz), 2.99 (t, 4 H, *J* = 7.4 Hz), 3.85 (s, 3 H), 4.03 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 4.56 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 6.80 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.02 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 7.12 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 23.8, 27.8, 44.2, 56.2, 63.7, 71.4, 101.4, 102.6, 110.2, 110.7, 127.6, 128.1, 128.4, 128.5, 133.1, 139.3, 145.0, 154.3.

HR-MS 330.147 (C₂₀H₂₁NO₂ + Na calcd. 330.146).

2-(Benzyloxy)-7-methoxy-9-pentyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2m**)

Prepared following the **GP7** (reaction performed at -20 °C) in 91 % yield (45.5 mg) from 50 mg of **1m**.

Colorless oil.

TLC *R*_f = 0.37 (Pentane/Et₂O 10 %); revelator: UV/CAM.

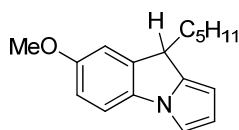
C₂₄H₂₉NO₂ MW: 363.49

IR (neat) *v*_{max} 696, 733, 792, 1043, 1093, 1143, 1223, 1462, 1481, 2853, 2923.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.32–1.42 (m, 4 H), 1.68 (quint, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.67 (dt, 2 H, *J* = 7.5 Hz, 1.6 Hz), 3.06 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 16.1 Hz, 4.4 Hz), 3.28 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 16.1 Hz, 6.6 Hz), 3.88 (s, 3 H), 4.03 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 10.1 Hz, 4.4 Hz), 4.24 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 10.1 Hz, 6.6 Hz), 4.63 (d, 1 H, *J*_{AB} = 11.8 Hz), 4.67 (d, 1 H, *J*_{AB} = 11.8 Hz), 4.77–4.86 (m, 1 H), 6.79 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 7.08 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.27–7.42 (m, 5 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.6, 24.7, 29.9, 31.4, 31.9, 49.7, 56.1, 71.6, 81.2, 101.5, 106.9, 109.7, 109.8, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5, 132.4, 135.5, 137.7, 138.7.

HR-MS 386.207 (C₂₄H₂₉NO₂ + Na calcd. 386.209).

7-Methoxy-9-pentyl-9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**5**)

Prepared following the **GP7** (reaction performed in 1,2-dichloroethane at 70 °C with pre-heating before adding 2.5 mol % JohnPhosAuSbF₆.MeCN) in 89 % yield (44.5 mg) from 50 mg of **1m**.

Yellow oil.

C₁₇H₂₁NO MW: 255.355

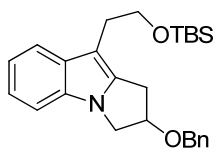
TLC *R*_f = 0.58 (Pentane/Et₂O 10 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) *v*_{max} 2926, 2855, 1497, 1283, 1223, 1137, 1033, 806, 688.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 1.29–1.39 (m, 4 H), 1.45–1.56 (m, 2 H), 1.58–1.67 (m, 1 H), 1.96 (dq, 1 H, *J* = 13.1 Hz, 5.3 Hz), 3.83 (s, 3 H), 3.92 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 5.3 Hz), 6.08 (dt, 1 H, *J* = 3.2 Hz, 1.2 Hz), 6.34 (dd, 1 H, *J* = 3.2 Hz, 2.7 Hz), 6.80 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 6.96 (d, 1 H, *J* = 2.7 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 2.7 Hz), 7.14 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.5, 26.4, 31.8, 34.0, 41.3, 55.8, 101.8, 109.2, 109.6, 111.7, 112.0, 112.2, 134.7, 140.0, 141.3, 156.3.

HR-MS 256.168 (w. 1 % HCO₂H, C₁₇H₂₁NO + H calcd. 256.170).

2-(Benzyloxy)-9-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2n**)C₂₆H₃₅NO₂Si MW: 421.65

Prepared following the **GP7** (reaction performed at -20 °C) in 82 % yield (41 mg) from 50 mg of **1n**. Pale yellow oil.

TLC R_f = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 696, 734, 774, 833, 1089, 1251, 1457, 2854, 2926.

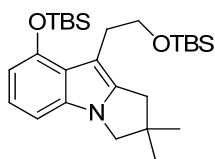
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 2.93 (dt, 1 H, J = 7.6 Hz, 0.9 Hz), 3.07 (dd, 1 H, J_{AB} = 16.3 Hz, 4.5 Hz), 3.29 (dd, 1 H, J_{AB} = 16.3 Hz, 6.7 Hz), 3.82 (dt, 1 H, J = 7.6 Hz, 0.9 Hz), 4.05 (dd, 1 H, J = 10.6 Hz, 4.4 Hz), 4.27 (dd, 1 H, J_{AB} = 10.6, J = 4.4 Hz), 4.62 (d, 1 H, J_{AB} = 11.5 Hz), 4.66 (d, 1 H, J_{AB} = 11.5 Hz), 4.78–4.86 (m, 1 H), 7.06 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.11 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.27–7.40 (m, 5 H), 7.51 (d, 1 H, J = 7.8 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.2, 18.4, 26.0, 28.7, 31.1, 49.7, 63.7, 71.7, 83.1, 103.3, 109.2, 118.5, 118.7, 120.4, 127.8, 127.9, 128.5, 132.1, 132.8, 137.7, 138.8.

HR-MS 444.2342 (C₂₆H₃₅NO₂Si + Na calcd. 444.2329).

8-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2q**) and 6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2q'**)

Prepared following the **GP7** (reaction performed with 4 mol % of catalyst) in 68 % yield (17.5 mg of **2q** and 15.5 mg of **2q'**, \approx 1.1:1 regio.) from 50 mg of **1q**.

C₂₇H₄₇NO₂Si₂ MW: 473.84

Major regioisomer (2q): colorless solid: mp = 74–75 °C.

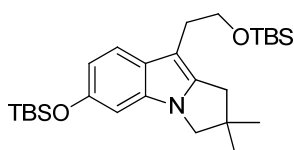
TLC R_f = 0.42 (Pentane/Et₂O 2.5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 726, 775, 834, 1076, 1110, 1191, 1253, 1469, 1493, 1560, 2855, 2927.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.04 (s, 6 H), 0.31 (s, 6 H), 0.83–0.89 (m, 9 H), 0.98–1.05 (m, 9 H), 1.27 (s, 6 H), 2.75 (s, 2 H), 3.04 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 3.71 (s, 2 H), 3.80 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 6.42 (dd, 1 H, J = 7.8 Hz, 0.7 Hz), 6.75 (dd, 1 H, J = 7.8 Hz, 0.7 Hz), 6.89 (t, 1 H, J = 7.8 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.3, -3.8, 18.4, 18.6, 26.0, 26.2, 28.1, 29.9, 39.0, 43.7, 57.1, 64.7, 102.6, 103.1, 107.1, 120.4, 123.3, 135.1, 140.3, 149.8.

HR-MS 496.300 (C₂₇H₄₇NO₂Si₂ + Na calcd. 496.304).

C₂₇H₄₇NO₂Si₂ MW: 473.84

Minor regioisomer (2q'): colorless solid: mp = 78–79 °C.

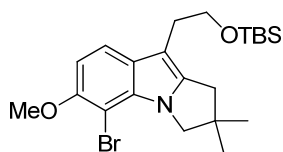
TLC R_f = 0.37 (Pentane/Et₂O 2.5 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{\max} 775, 834, 935, 976, 1091, 1208, 1241, 1460, 1623, 2855, 2927.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (s, 6 H), 0.17 (s, 6 H), 0.85–0.90 (m, 9 H), 0.96–1.02 (m, 9 H), 1.21–1.30 (m, 6 H), 2.70 (s, 2 H), 2.85 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 3.66 (s, 2 H), 3.78 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 6.57 (s, 1 H), 6.59 (dd, 1 H, J = 6.6 Hz, 2.2 Hz), 7.27 (d, 1 H, J = 9.2 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.4, 18.3, 18.5, 25.8, 26.1, 28.1, 28.9, 38.9, 43.9, 56.8, 63.9, 100.1, 102.6, 112.5, 118.5, 127.1, 133.5, 140.2, 150.4.

HR-MS 474.321 (C₂₇H₄₇NO₂Si₂ + H calcd. 474.322).

5-Bromo-9-(2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2r**)C₂₂H₃₄BrNO₂Si MW: 452.50

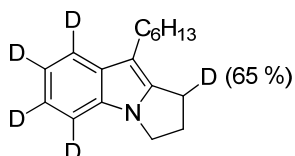
Prepared following the **GP7** (reaction performed with 10 mol % JohnPhosAu(NCMe)SbF₆) in 41 % yield (20.5 mg, 70 % based on recovered starting material) from 50 mg of **1r**.

White solid: mp = 58–59 °C.

TLC *R*_f = 0.43 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.**IR** (neat) *v*_{max} 771, 834, 1064, 1083, 1247, 1432, 1622, 2855, 2927, 2953.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.24–1.30 (m, 6 H), 2.69 (s, 2 H), 2.86 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 3.77 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 3.91 (s, 3 H), 4.23 (s, 2 H), 6.75 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 7.32 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.2, 18.4, 26.0, 27.9, 28.7, 38.3, 43.4, 57.8, 59.8, 63.7, 93.2, 103.1, 105.9, 117.5, 128.8, 132.2, 142.4, 151.1.

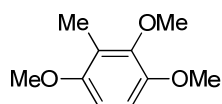
HR-MS 474.1444 (C₂₂H₃₄BrNO₂Si + Na calcd. 474.1434).[1,5,6,7,8-D₅]-9-Hexyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole (**2b-d₅**)C₁₇H₁₈D₅N MW: 246.40Prepared following the **GP7** in 96 % yield (48 mg) from 50 mg of **1b-d₅**.

Colorless oil.

TLC *R*_f = 0.54 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.**IR** (neat) *v*_{max} 563, 1236, 1315, 1401, 1438, 1603, 2852, 2922.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 1.26–1.34 (m, 4 H), 1.34–1.42 (m, 2 H), 2.60 (quint, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 2.70 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (t, integ. 0.35, *J* = 7.5 Hz), 2.96 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 4.03 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.7, 23.1 (t, *J* = 20.6 Hz), 24.8, 27.8, 29.4, 30.5, 31.8, 43.4, 106.2, 108.8 (t, *J* = 24.3 Hz), 117.8 (t, *J* = 24.3 Hz), 118.2 (t, *J* = 24.3 Hz), 119.4 (t, *J* = 24.3 Hz), 132.5, 132.6, 140.9 (d, *J* = 4.6 Hz), distinguishable peaks from Csp³-H isotope (35 %): 23.4, 27.9, 106.2.

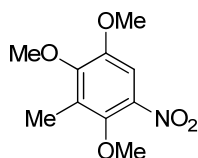
HR-MS 246.2144 (C₁₇H₁₈D₅N· calcd. 246.2139).**Formal synthesis of 7-methoxymitosene**1,2,4-Trimethoxy-3-methylbenzene (**M**)C₁₀H₁₄O₃ MW: 182.22

To a stirred solution of commercially available 1,2,4-trimethoxybenzene (5.2 mL, 47.6 mmol) in THF (38 mL) under argon at room temperature was dropwise added *n*BuLi (1.6M in hexanes, 32.7 mL, 52.3 mmol) over 5 min, and the mixture was stirred for 1 h before cooling to -78 °C. MeI (11.8 mL, 190 mmol) was then added, and the mixture was stirred for 2 h before adding satd. aq. NH₄Cl. THF was removed *in vacuo*, the residue was partitioned between H₂O and EtOAc (1:1, 200 mL) and layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL) and the combined organic extracts were washed with satd. aq. NaHCO₃ (2 x 100 mL), brine (100 mL) then dried over MgSO₄. Filtration, evaporation, and drying *in vacuo* afforded **M** as a yellow oil (7.89 g, 91 %).

TLC *R*_f = 0.29 (Pentane/Et₂O 5 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.54 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.70 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 9.0, 55.9, 56.2, 60.4, 105.2, 109.2, 121.2, 147.2, 148.1, 152.5, in agreement with literature data.³⁹⁸

1,2,4-Trimethoxy-3-methyl-5-nitrobenzene (**N**)

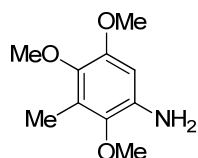
$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ MW: 227.21

To a stirred solution of **M** (7.63 g, 41.9 mmol) in AcOH (20 mL) was added 1 mL of a HNO_3/AcOH solution (6 + 6 mL) through an addition funnel. The mixture was heated to 40 °C for 15 min, then the remaining HNO_3 solution was added dropwise over 10 min. After 75 min, the solution was poured into water (150 mL). Layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 50 mL). The organic layer was washed with satd. aq. NaHCO_3 (100 mL, discolouration occurs), brine (100 mL) then dried over MgSO_4 . Filtration, evaporation, and drying *in vacuo* afforded **N** as a yellow oil (8.80 g, 93 %).

TLC R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.33 (s, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 9.7, 56.2, 60.6, 62.0, 106.3, 128.2, 138.9, 147.3, 148.6, 152.4.

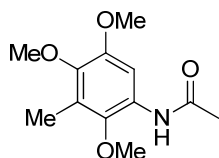
2,4,5-trimethoxy-3-methylaniline (**O**)

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ MW: 197.23

To a stirred solution of **N** (7.65 g, 33.7 mmol) in absolute EtOH (150 mL) under argon were added ammonium chloride (18 g, 0.34 mol) and Zn powder (22 g, 0.337 mmol). The mixture was refluxed for 2 min then cooled to room temperature. The flask vessel was wrapped with aluminium foil and the mixture was stirred vigorously for 5 h. Vacuum filtration afforded a yellow solution which was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was then taken in CH_2Cl_2 and the solution was filtered to discard ammonium chloride. Evaporation of the solvent *in vacuo* yielded crude **O** as a viscous red oil (5.78 g, 87 %) which was immediately used for the acetylation step without any further purification.

TLC R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.20 (s, 3 H), 3.04 (bs, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.23 (s, 1 H).

N-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)acetamide (**Gp**)

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ MW: 239.27

The crude 2,4,5-trimethoxy-3-methylaniline (5.7 g, 28.9 mmol) was dissolved in 60 mL CH_2Cl_2 . The flask vessel was wrapped with aluminium foil and the solution was cooled to 0 °C and stirred under argon, then Et_3N (8.3 mL, 57.8 mmol), acetic anhydride (4.1 mL, 43.4 mmol) and DMAP (176 mg, 1.45 mmol) were added successively. The solution was stirred for 2 hours, then poured into 1N HCl (100 mL) and the aqueous layer was separated. The organic layer was then washed with water (1 x 50 mL), vigorously shaken with aq. satd. Na_2CO_3 (2 x 25 mL), brine (1 x 50 mL) and dried over MgSO_4 . Concentration *in vacuo* gave a reddish solid which was recrystallized from hot $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanes}$, affording *N*-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)acetamide (**Gp**) as colorless crystals (5.68 g, 27.4 mmol, 95 %): mp = 80–81 °C.

TLC R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 763, 1027, 1042, 1108, 1233, 1259, 1430, 1464, 1588, 1737, 2840, 2938.

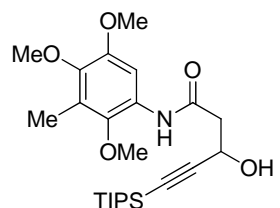
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.56–7.68 (bs, 1 H), 7.90 (s, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9.5, 24.9, 56.0, 60.4, 60.7, 102.5, 124.5, 127.3, 140.8, 143.5, 149.1, 168.2.

³⁹⁸ Jones, K.; Storey, J. M. D. *ARKIVOC* **2000**, 755.

HR-MS 262.106 ($C_{12}H_{17}NO_4 + Na$ calcd. 262.105).

3-Hydroxy-5-(triisopropylsilyl)-*N*-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)pent-4-ynamide (**Hp**)



$C_{24}H_{39}NO_5Si$ MW: 449.66

Prepared following the **GP1** in 78 % yield (4.95 g) from 3.41 g of **Gp** and 3.00 g of 3-(triisopropylsilyl)propionaldehyde (**Ad**).

Yellow oil.

TLC R_f = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/CAM.

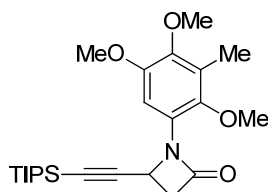
IR (neat) ν_{max} 664, 882, 995, 1085, 1216, 1245, 1410, 1457, 1528, 1612, 1657, 2864, 2940, 3295, 3404.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02–1.06 (m, 21 H), 2.21 (s, 3 H), 2.79 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 7.6 Hz), 2.85 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 3.6 Hz), 3.35 (d, 1 H, J = 4.6 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.88 (dt, 1 H, J = 7.6 Hz, 3.6 Hz), 7.90 (s, 1 H), 8.17–8.26 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 9.5, 11.1, 18.5, 44.8, 56.0, 59.8, 60.4, 60.8, 86.7, 102.6, 106.5, 124.6, 127.0, 141.0, 143.6, 149.1, 168.5.

HR-MS 472.248 ($C_{24}H_{39}NO_5Si + Na$ calcd. 472.249).

4-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-1-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)azetid-2-one (**Ip-TIPS**)



$C_{24}H_{37}NO_4Si$ MW: 431.64

Prepared following the **GP2** in 76 % yield (3.53 g) from 4.85 g of **Hp**.

White solid: mp = 64–65 °C.

TLC R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

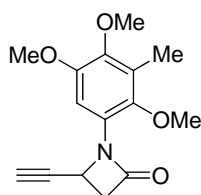
IR (neat) ν_{max} 660, 836, 996, 1085, 1226, 1388, 1464, 1489, 1747, 2864, 2940.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88–0.94 (m, 21 H), 2.17 (s, 3 H), 3.15 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 2.7 Hz), 3.44 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 5.6 Hz), 3.67 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.80 (dd, 1 H, J = 5.6 Hz, 2.7 Hz), 7.08 (s, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 9.4, 10.9, 18.3, 44.6, 45.7, 56.0, 60.3, 60.9, 88.0, 103.8, 105.4, 124.4, 126.1, 144.9, 165.2.

HR-MS 454.237 ($C_{24}H_{37}NO_4Si + Na$ calcd. 454.238).

4-Ethynyl-1-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)azetid-2-one (**Ip**)



$C_{15}H_{17}NO_4$ MW: 275.30

To a stirred solution of **Ip-TIPS** (3.34 g, 7.74 mmol) in THF (30 mL) was added TBAF (1.0M in THF solution, 8.5 mL, 8.5 mmol). The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 1 h, then satd. aq. NH_4Cl (30 mL) was added. After extraction with Et_2O (2 x 30 mL), the combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 10 %) to afford **Ip** as a white solid (2.14 g, quant.): mp = 129–130 °C.

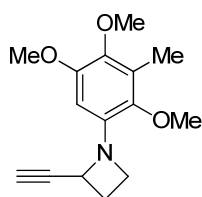
TLC R_f = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

IR (neat) ν_{max} 456, 656, 798, 843, 991, 1080, 1226, 1389, 1487, 1744, 2930, 3275.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.21 (s, 3 H), 2.43 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 3.20 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 2.7 Hz), 3.47 (dd, J_{AB} = 14.8 Hz, 5.5 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.83 (dt, 1 H, J = 5.5 Hz, 2.7 Hz), 7.15 (s, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 9.5, 43.8, 45.7, 56.0, 60.3, 61.1, 74.4, 80.6, 105.1, 124.2, 126.2, 144.4, 145.8, 149.2, 164.6.

HR-MS 298.107 ($C_{15}H_{17}NO_4 + Na$ calcd. 298.105).

2-Ethynyl-1-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)azetidine (**1p**)

$C_{15}H_{19}NO_3$ MW: 261.32

Prepared following the **GP6** in 79 % yield (1.50 g) from 2.00 g of **1p** (added dropwise as a solution in dioxane). Compound was washed with hexanes before column chromatography.

Colorless crystals (CH_2Cl_2 /hexanes): mp = 108–109 °C.

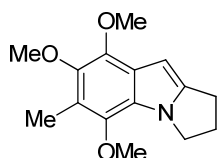
TLC R_f = 0.58 (Pentane/Et₂O 20 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 727, 819, 1002, 1089, 1224, 1489, 1591, 2934, 2964, 3211.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (s, 3 H), 2.49 (dt, 1 H, J = 5.4 Hz, 5.4 Hz), 2.50 (dt, 1 H, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz), 2.50 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 3.62 (s, 3 H), 3.67 (q, 1 H, J = 7.7 Hz), 3.72 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.06 (dt, 1 H, J = 7.4 Hz, 5.4 Hz), 5.54 (dt, 1 H, J = 7.7 Hz, 1.9 Hz), 6.18 (s, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 9.2, 25.8, 52.2, 53.1, 56.0, 59.1, 60.4, 73.2, 83.9, 96.5, 126.0, 139.7, 140.5, 140.6, 149.2.

HR-MS 284.127 ($C_{15}H_{19}NO_3$ + Na calcd. 284.126).

5,7,8-Trimethoxy-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (**2p**)

$C_{15}H_{19}NO_3$ MW: 261.32

Prepared following the **GP7** (reaction performed in 1,2-dichloroethane (0.4M) at 80 °C with 10 mol % JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ in 81 % yield (40.5 mg) from 50 mg of **1p**).

Colorless solid: mp = 73–74 °C.

TLC R_f = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 15 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 750, 932, 981, 1025, 1060, 1086, 1271, 1372, 1417, 1489, 2930, 2956.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3 H), 2.57 (quint, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.95 (dt, 2 H, J = 7.3 Hz, 0.9 Hz), 3.82 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.24 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 6.19 (t, 1 H, J = 0.9 Hz).

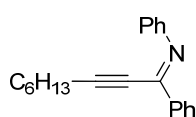
¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 9.7, 23.9, 28.2, 45.8, 60.6, 60.9, 62.3, 90.1, 116.9, 124.4, 125.9, 139.6, 141.3, 143.4, 144.2;

HR-MS 284.1253 ($C_{15}H_{19}NO_3$ + Na calcd. 284.1257), consistent with literature data.³⁶⁸

*Studies toward a 4-alkynyl-1,4-diphenylazetidine**(Z)-N-(1-Phenylnon-2-yn-1-ylidene)aniline (Be)*

Prepared according to the following procedure which was directly adapted from a literature method.³⁷⁵

Note : appropriate care should be taken to avoid potentially fatal skin contact or inhalation of 2-chloropyridine.



$C_{21}H_{23}N$ MW: 289.41

A 250 mL round-bottom flask was charged with 40 mL THF, 1-octyne (7.17 mL, 48.6 mmol) was added and the solution was stirred at 0 °C. *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 30.4 mL, 48.6 mmol) was added over 5 min, then the mixture was warmed to rt and kept at this temperature for 40 min. Aside, another 250 mL round-bottom flask was charged with CuBr·Me₂S (10.0 g, 48.6 mmol) and THF (40 mL) under argon, then cooled to -78 °C. The aforementioned oct-1-ynyllithium solution was added *via* cannula at -78 °C over 5 min, and the resulting slurry was stirred at -78 °C for 5 min, and at 0 °C for 20 min. Meanwhile, a 500 mL round-bottom flask was charged with benzanilide (3.62 g, 18.0 mmol), CH_2Cl_2 (35 mL) and 2-chloropyridine (6.80 mL, 72.0 mmol) and the solution was cooled to -78 °C. Tf₂O (3.63 mL, 21.6 mmol) was added over 2 min and the mixture was stirred at -78 °C for 5

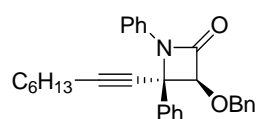
min, then warmed to 0 °C for 5 min before cooling again to -78 °C. After 5 min, the alkynylcuprate solution was then added *via* cannula at -78 °C, stirred at this temperature for 5 min, warmed to 0 °C for 5 min and finally stirred at rt for 20 min. The mixture was filtered through Celite® over a sintered glass funnel *in vacuo*. Concentration of the filtrate yielded a dark oily residue which was carefully purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 0 % to 2.5 %) to afford **Be** as an orange oil (4.15 g, 80 %).

TLC R_f = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc 10 %);; revelator: UV/CAM.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.16–1.32 (m, 6 H), 1.41–1.47 (m, 2 H), 2.32 (t, 2 H, J = 6.9 Hz), 7.08 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.14 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.36 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.42–7.51 (m, 3 H), 8.18 (d, 2 H, J = 8.0 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 19.4, 22.5, 27.9, 28.4, 31.3, 75.2, 100.8, 120.6, 124.5, 128.2, 128.3, 128.5, 131.0, 137.6, 150.5, 151.9;

(3*S**,4*S**)-3-(Benzyloxy)-4-(oct-1-yn-1-yl)-1,4-diphenylazetid-2-one (**Is**)



Prepared following the **GP4** in 74 % yield (560 mg) from 500 mg of **Be**.

Yellow viscous oil (solidifying upon standing at 4 °C).

TLC R_f = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

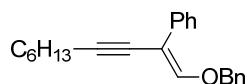
$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ MW: 437.57

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.25–1.37 (m, 4 H), 1.37–1.48 (m, 2 H), 1.54–1.66 (m, 2 H), 2.38 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.25 (d, 1 H, J_{AB} = 11.1 Hz), 4.33 (d, 1 H, J_{AB} = 11.1 Hz), 5.0 (s, 1 H), 6.89–6.95 (m, 2 H), 7.11 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.21–7.32 (m, 4 H), 7.40–7.46 (m, 3 H), 7.51 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 1.0 Hz), 7.66–7.74 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 18.5, 22.1, 28.0, 28.1, 30.9, 63., 72.3, 77.6, 90.5, 91.4, 117.8, 124.0, 127.5, 12.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.5, 134.0, 135.5, 135.6, 162.9.

HR-MS 460.2261 ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ + Na calcd. 460.2247).

(*E*)-(1-(Benzyloxy)dec-1-en-3-yn-2-yl)benzene (**P**)



$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}$ MW: 318.45

Prepared following the **GP6** in 33 % yield (96 mg) from 400 mg of **Is**.

Pale yellow oil.

TLC R_f = 0.29 (Pentane/ Et_2O 1 %); revelator: UV/CAM.

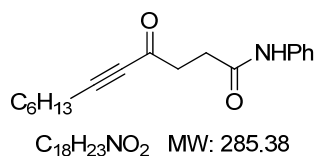
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, 3 H, J = 6.9 Hz), 1.11–1.26 (m, 4 H), 1.31–1.43 (m, 2 H), 1.44–1.56 (m, 2 H), 2.29 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.36 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.95–7.05 (m, 5 H), 7.08 (tt, 1 H, J = 7.3 Hz, 1.2 Hz), 7.28 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.3 Hz), 8.30 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 19.5, 22.6, 28.7, 29.0, 31.4, 75.5, 78.6, 88.2, 102.5, 126.6, 127.4, 127.9, 128.2, 128.3, 128.7, 135.3, 136.6, 151.5

HR-MS 341.1897 ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}$ + Na calcd. 341.1882).

Studies on N-aryl alkynyl-pyrrolidines

4-Oxo-N-phenyldodec-5-ynamide (**R**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ MW: 285.38

To a solution of 1-octyne (2.0 mL, 12.55 mmol) in 10 mL THF at -40 °C was added *n*BuLi (1.6M in hexanes, 11.98 mmol). The mixture was stirred at -40 °C for 5 min, then transferred dropwise *via* cannula to a

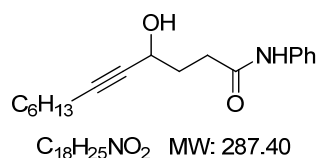
solution of *N*-phenylsuccinimide³⁹⁹ (2.00 g, 11.40 mmol) in 40 mL THF at -78 °C (a significant amount of bis-alkynylated product is observed in the case of fast or reverse addition). After the end of the addition, the resulting slurry was stirred at -78 °C for 30 min, then slowly warmed to 0 °C, causing the solid to dissolve and giving the solution a yellow color. After one additional hour of stirring at 0 °C, satd. aq. NH₄Cl (30 mL) was added and the whole was stirred for 15 min, afterwards layers separated cleanly. The aqueous layer was separated, extracted with CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. The residue was then purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 15 % to 30 %) to afford **R** as a white amorphous solid (2.63 g, 81 %).

TLC *R_f* = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 1.23–1.34 (m, 4 H), 1.35–1.43 (m, 2 H), 1.50–1.60 (m, 2 H), 2.36 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 2.66 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 3.03 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 7.09 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.31 (dd, 2 H, *J* = 8.1 Hz, 7.5 Hz), 7.49 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.43–7.56 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 19.1, 22.5, 27.6, 28.6, 31.1, 31.2, 40.8, 80.6, 96.0, 119.8, 124.3, 129.0, 13.8, 169.6, 186.7.

4-Hydroxy-*N*-phenyldec-5-ynamide (**S**)



To a solution of **R** (1.70 g, 5.96 mmol) in MeOH (30 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (452 mg, 11.92 mmol) by portions. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min, afterwards the solution was acidified to pH 3 by addition of concentrated HCl. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with satd. aq.

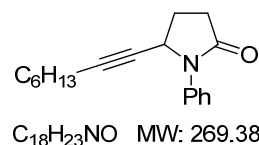
NaHCO₃ (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The sticky residue was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL), then pentane (40 mL) was slowly added under vigorous stirring, causing the product to precipitate. After 30 min standing, the slurry was filtered to afford **S** as a white amorphous solid (1.56 g, 93 %).

TLC *R_f* = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz), 1.20–1.30 (m, 4 H), 1.30–1.38 (m, 2 H), 1.41–1.49 (m, 2 H), 1.97–2.15 (m, 2 H), 2.17 (dt, 2 H, *J* = 7.2 Hz, 1.7 Hz), 2.55 (dt, 1 H, *J_{AB}* = 15.5 Hz, 7.2 Hz), 2.68 (dt, 1 H, *J_{AB}* = 15.5 Hz, 7.2 Hz), 3.32–3.53 (bs, 1 H), 4.46–4.57 (m, 1 H), 7.08 (tt, 1 H, *J* = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.28 (dd, 2 H, *J* = 8.4 Hz, 7.4 Hz), 7.50 (dd, 2 H, *J* = 8.4 Hz, 1.0 Hz), 7.88–8.00 (bs, 1 H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 18.7, 22.5, 28.5, 28.6, 31.3, 33.1, 33.4, 61.9, 80.3, 86.2, 120.0, 124.3, 128.9, 137.9, 171.7.

5-(Oct-1-yn-1-yl)-1-phenylpyrrolidin-2-one (**T**)



S (580 mg, 2.00 mmol) and TsCl (480 mg, 2.51 mmol) were mixed in THF (12 mL) under argon, and the mixture was stirred at -30 °C. NaHMDS (1.0M in THF, 4.65 mL, 4.65 mmol) was added dropwise while keeping the reaction temperature below -10 °C. The solution was slowly warmed to rt and stirred for 2 additional hours before adding satd. aq. NH₄Cl (10 mL). Layers were

separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) then the combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was carefully purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 5 % to 10 %) to afford **T** as a slightly reddish oil which should be stored in the dark at 4 °C (446 mg, 82 %).

TLC *R_f* = 0.16 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

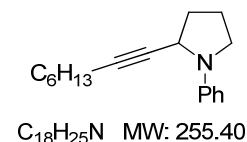
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz), 1.15–1.28 (m, 6 H), 1.34–1.42 (m, 2 H), 2.11 (dt, 2 H, *J* = 7.0 Hz, 2.0 Hz), 2.17 (ddt, 1 H, *J_{AB}* = 12.3 Hz, 9.1 Hz, 4.1 Hz), 2.42 (dtd, 1 H, *J_{AB}* = 12.3 Hz, 8.9 Hz, 7.7 Hz), 2.52 (ddd, 1 H, *J_{AB}* = 16.8 Hz, 8.9 Hz, 4.5 Hz), 2.76 (dt, 1 H, *J_{AB}* = 16.8 Hz, 8.9

³⁹⁹ Matuszak, N.; Muccioli, G. G.; Labar, G.; Lambert, D. M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7410.

(Hz), 4.75 (ddt, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 3.7 Hz, 2.0 Hz), 7.16 (tt, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 1.0 Hz), 7.35 (dd, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 7.4 Hz), 7.58 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 1.0 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 18.6, 22.6, 27.5, 28.4, 31.3, 31.5, 51.8, 78.1, 86.4, 122.2, 125.3, 128.7, 138.1, 173.7.

2-(Oct-1-yn-1-yl)-1-phenylpyrrolidine (**7a**)



AlCl_3 (445 mg, 3.34 mmol) was dissolved in 8 mL Et_2O under argon. The solution was stirred at room temperature, LiAlH_4 (1.0M in Et_2O , 3.34 mL, 3.34 mmol) was added dropwise and the resulting slurry was refluxed for 30 min. **T** (180 mg, 0.67 mmol) in 5 mL Et_2O was then added *via* cannula; after 5 min the mixture was diluted with 15 mL Et_2O , cooled to 0 °C and 10 % aqueous sodium potassium tartrate (25 mL) was added very carefully. The mixture was then stirred vigorously for 1.5 h, afterwards decantation was clean. After extracting the aqueous layer with Et_2O (2 x 10 mL), the combined organic layers were concentrated and the residue was stirred for 30 min in a 3:1 THF/water mixture (10 mL) in the presence of EDTA (500 mg, 1.34 mmol). After partitioning the mixture between Et_2O and brine (15 + 15 mL) layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (15 mL). After drying over MgSO_4 and concentration, the residue was carefully purified by flash chromatography (20 g SiO_2 , Pentane/ CH_2Cl_2 2 % to 10 %) to afford **7a** as a colorless oil (97 mg, 57 %). The residue still contained ca. 10 % of unknown byproducts.

TLC $R_f = 0.18$ (Pentane/ CH_2Cl_2 10 %); revelator: UV/CAM.

IR (neat) ν_{max} 690, 45, 1155, 1302, 1331, 1353, 1503, 1597, 1703, 2856, 2927, 2953.

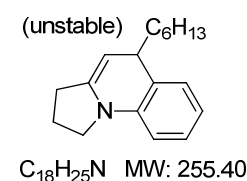
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.20–1.30 (m, 4 H), 1.30–1.38 (m, 2 H), 1.40–1.48 (m, 2 H), 1.90–2.06 (m, 1 H), 2.09–2.26 (m, 5 H), 3.21–3.28 (m, 1 H), 3.39–3.46 (m, 1 H), 4.27–4.35 (m, 1 H), 6.70 (tt, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 0.9 Hz), 6.73 (dt, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 0.9 Hz), 7.24 (dd, 2 H, $J = 8.5$ Hz, 7.3 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 18.8, 22.6, 24.2, 28.5, 28.8, 31.4, 34.1, 47.7, 49.9, 80.5, 83.0, 112., 116.2, 129.0, 146.9.

HR-MS 256.2085 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N} + \text{H}$ calcd. 256.2060).

5-Hexyl-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinolone (**8**).

This compound was not stable either neat or as a solution, and could only be characterized as a mixture with decomposition products.



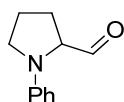
To a stirred solution of (impure) 2-(oct-1-yn-1-yl)-1-phenylpyrrolidine (20 mg, 78 μmol) in 800 μL CH_2Cl_2 was added $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (5.8 mg, 7.8 μmol , 10 mol %) and the mixture was stirred at 40 °C under argon for 45 min, then concentrated. The residue was directly purified by flash chromatography (Cyclohexane/ EtOAc 5 % to 10 %) to afford **8** as a yellow oil which darkened within minutes upon drying *in vacuo*. (12 mg, yield <60 %).

TLC $R_f = 0.27$ (Cyclohexane/ EtOAc 10 %); revelator: UV/CAM.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.22–1.38 (m, 8 H), 1.38–1.47 (m, 2 H), 1.47–1.58 (m, 2 H), 1.96–2.08 (m, 2 H), 2.46–2.60 (m, 2 H), 3.29 (dt, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 7.9 Hz), 3.48 (ddd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5.6 Hz, 4.8 Hz), 3.62 (ddd, 1 H, $J = 8.9$ Hz, 6.5 Hz, 4.5 Hz), 4.45 (ddd, 1 H, $J = 4.9$ Hz, 1.5 Hz, 1.1 Hz), 6.57 (dd, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz), 6.84 (dt, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.05 (dd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 1.5 Hz), 7.10 (ddd, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.6, 22.7, 25.6, 29.1, 29.5, 31.9, 38.0, 40.9, 47.7, 91.7, 110.9, 120.0, 126.0, 126.3, 128.5, 140.8, 141.0.

HR-MS 254.1914 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N} - \text{H}$, calcd 254.1903, consistent with oxidized product).

1-Phenylpyrrolidine-2-carbaldehyde (**W**)

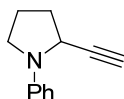
$C_{11}H_{13}NO$ MW: 175.23

To a stirred solution of (1-phenylpyrrolidin-2-yl)methanol **V**⁴⁰⁰ (570 mg, 3.20 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) at 0 °C was added Dess-Martin periodinane (3.00 g, 7.04 mmol) by portions over 4 h, afterwards TLC monitoring indicated full conversion of the starting material. Satd. aq. $NaHCO_3$ (20 mL) was added, layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 5 %) to afford 1-phenylpyrrolidine-2-carbaldehyde as a colorless oil which rapidly took an orange color (125 mg, 25 %) which was directly used for the Bestmann alkynylation described further. It is assumed that product decomposition occurred during purification.

TLC R_f = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.98–2.10 (m, 2 H), 2.14–2.26 (m, 2 H), 3.36 (dt, 1 H, J = 8.9 Hz, 7.4 Hz), 3.67 (ddd, 1 H, J = 8.9 Hz, 6.6 Hz, 5.1 Hz), 4.04 (ddd, 1 H, J = 8.2 Hz, 4.8 Hz, 3.5 Hz), 6.59 (dd, 2 H, J = 8.6 Hz, 0.9 Hz), 6.76 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 0.9 Hz), 7.24 (dd, 2 H, J = 8.6 Hz, 7.4 Hz), 9.55 (d, 1 H, J = 3.5 Hz)

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 24.5, 28.2, 49.2, 67.0, 112.2, 117.3, 129.5, 147.2, 203.8.

2-Ethynyl-1-phenylpyrrolidine (**7b**)

$C_{12}H_{13}N$ MW: 171.24

To a stirred solution of **W** (75 mg, 0.43 mmol) in MeOH (2 mL) under argon at rt was added K_2CO_3 (89 mg, 0.64 mmol) followed by a solution of (1-diazo-2-oxo-propyl)-phosphonic acid dimethyl ester in 1 mL MeOH dropwise *via* syringe. The mixture was stirred gently at rt for 3 h, then MeOH was removed *in vacuo*. The residue was taken in Et_2O (5 mL) and the solution was washed with water (5 mL), satd. aq. $NaHCO_3$ (5 mL) and water again (5 mL). The aqueous layer was extracted back with Et_2O (3 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (Pentane/ Et_2O 1 %) to afford 2-ethynyl-1-phenylpyrrolidine as a colorless oil (29 mg, 40 %).

TLC R_f = 0.27 (Pentane/ Et_2O 1 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.03–2.12 (m, 1 H), 2.16–2.30 (m, 3 H), 2.24 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 3.24–3.34 (m, 1 H), 3.39–3.49 (m, 1 H), 4.35 (ddd, 1 H, J = 5.2 Hz, 4.0 Hz, 2.0 Hz), 6.70–6.76 (m, 3 H), 7.26 (t, 2 H, J = 7.9 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 24.1, 33.6, 47.6, 49.4, 70.6, 84.4, 112.6, 116.7, 129.1, 146.5.

⁴⁰⁰ *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25, 497.

Chapitre 4 :
**Des β -lactames acétyléniques aux *N*-sulfonyl-
azétidines : études de réactivité, limitations et
nouvelles perspectives**

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié le réarrangement de *N*-aryl azétidines en présence d'or. Nous avons choisi de synthétiser ces composés en passant par les alcynyl-azétidinones correspondantes, de façon à en étudier le comportement en présence de complexes d'or. En effet, cet aspect n'a quasiment jamais été étudié.

Ce chapitre est divisé en deux parties principales. La première partie de ce chapitre présente quelques études de réactivité en catalyse à l'or concernant des azétidinones *N*-arylées dérivatisées, puis des azétidinones *N*-substituées par un groupement électroattracteur. Ces travaux préliminaires ont permis d'observer quelques réactions intéressantes. En parallèle, nous avons amorcé une étude sur les *N*-sulfonyl alcynyl-aziridines. Une méthode de synthèse expéditive d'esters de l'acide *N*-sulfonyl azétidine carboxylique a été mise au point dans le but de dérivatiser ultérieurement ces composés pour évaluer leur intérêt en catalyse à l'or. La simplicité de cette méthode permet d'envisager l'utilisation de ces synthons versatiles en synthèse totale.

1 Alcynyl- β -lactames *N*-arylés en catalyse à l'or

1.1 Objectifs

Nous avons vu dans le chapitre précédent (page 231) qu'à la différence de leurs homologues azétidiniques saturés, les *N*-aryl azétidinones acétyléniques ne subissaient pas spontanément d'expansion de cycle en présence de complexes d'or. La réaction attendue lors des premières expériences effectuées impliquait formellement une rupture de la liaison de l'azote avec le carbone propargylique, de type N-C4 (Schéma 256). Cette réactivité n'a cependant pas été observée.

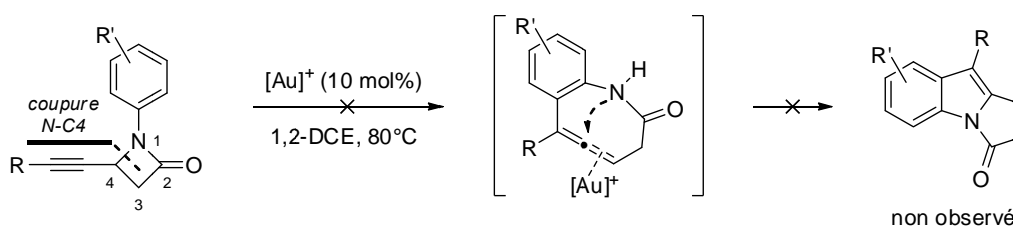


Schéma 256 : absence de formation de pyrrolo-indolones à partir de *N*-aryl azétidinones acétyléniques.

Une azétidinone reste cependant un cycle à 4 chaînons assez tendu. De plus, la conjugaison N-CO tend à augmenter cette tension. A l'inverse, la présence de substituants tend à diminuer l'interaction N-CO, entraînant une pyramidalisation de l'atome d'azote qui restaure une partie de sa basicité. L'un compensant l'autre, l'énergie de tension de cycle des azétidinones est très proche de

celle des azétidines (25 kcal/mol).⁴⁰¹ Ces deux effets combinés de tension de cycle et de basicité modérée nous ont amené à considérer l'utilisation de β -lactames comme précurseurs d'autres hétérocycles dans des réactions catalysées à l'or.

Nous avons pensé que si l'or pouvait agir en tant qu'acide σ , il serait concevable qu'un alcyne en position C4 puisse favoriser une ouverture de cycle via un allène obtenu par une réaction séquentielle (de type S_N1') ou concertée (S_N2') avec un nucléophile intra-ou intermoléculaire (Schéma 257, voie a). L'amination de cet allène catalysée à l'or pourrait alors conduire à un nouvel amide cyclique auré. La réaction correspondrait alors à une expansion de cycle du β -lactame acétylénique initial.

La compétition avec une addition directe du nucléophile sur l'alcyne (voie b) est bien évidemment hautement probable, mais la bonne disponibilité des *N*-aryl azétidinones acétyléniques nous a tout de même poussés à explorer cette la possibilité d'induire de telles coupures N-C4 sur ces substrats.

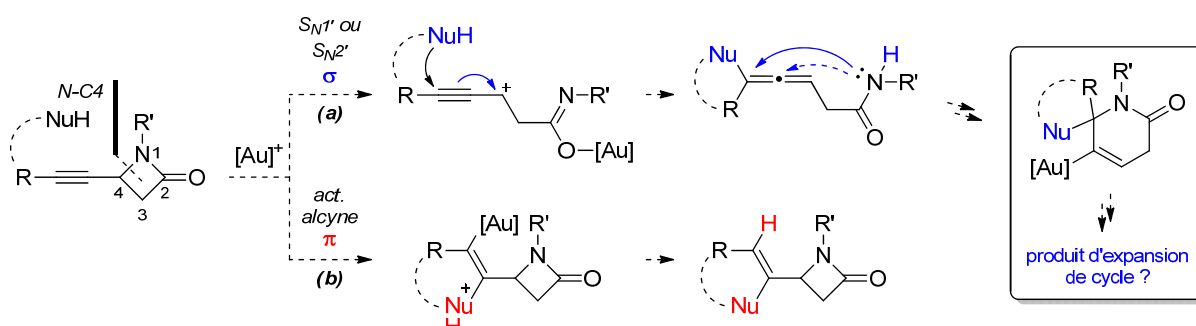


Schéma 257 : hypothèse d'une expansion de cycle d'azétidinones acétyléniques catalysée à l'or en présence d'un nucléophile (a), comparée à une addition « classique » sur l'alcyne (b).

1.2 Réactivité des β -lactames : un rapide survol

Le mode de réactivité^{402,403} le plus fréquemment observé pour les β -lactames est l'ouverture nucléophile du cycle impliquant la rupture de la liaison N-CO. Cette réaction est à la base de l'activité biologique des β -lactames. En synthèse organique, c'est une méthode de choix pour l'installation d'un

⁴⁰¹Roux, M. V.; Jiménez, P.; Dávalos, J. Z.; Castano, O.; Molina, M. T.; Notario, R.; Herreros, M.; Abboud, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12735.

⁴⁰² Pour des revues récentes traitant des modes de réactivité des β -lactames, voir : (a) Kamath, A.; Ojima, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10640. (b) Mollet, K.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 1.

⁴⁰³ Il existe des exemples de coupure C3-C4, mais ces réactions impliquent rarement des acides de Lewis et sont généralement induites par un effet donneur-accepteur des substituants présents sur C3 et C4. A ce titre, nous n'en parlerons pas ici.

motif 1,3-aminoester ou 1,3-aminoamide, qui est même utilisable en synthèse peptidique en phase solide (Schéma 258, a).⁴⁰⁴

En milieu très fortement acide, les *N*-aryl azétidines peuvent également subir une fragmentation N-CO mais selon un mécanisme totalement différent via un ion carbonium. Ce dernier est piégé par l'arène dans une réaction de Friedel-Crafts pour conduire à une quinolone (b).⁴⁰⁵

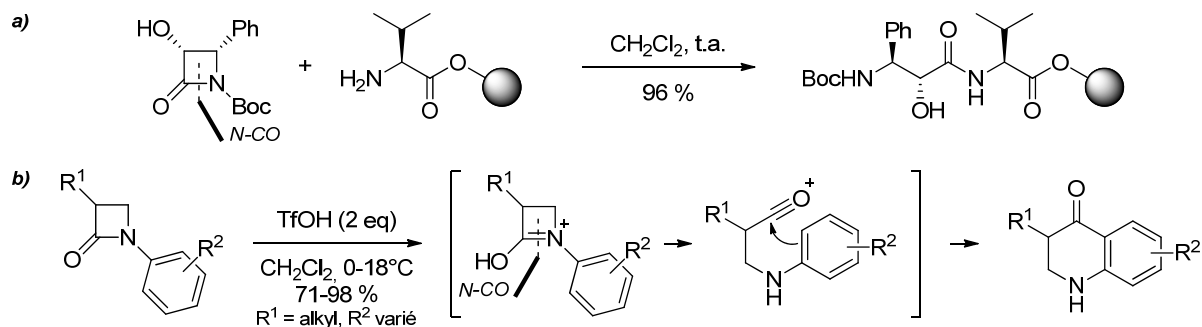


Schéma 258 : coupure N-CO par addition nucléophile (a) et activation par l'acide triflique (b).

Une fragmentation similaire est au cœur du seul exemple de réarrangement de β -lactames rapporté en catalyse à l'or. Décrite par Zhang *et coll.*,⁴⁰⁶ cette réaction conduit à des pyrroles bicycliques. Nous avons déjà évoqué son application à la synthèse du 7-méthoxymitosène (page 236), mais cette cascade est également applicable à des énynyl- β -lactames dont la cycloisomérisation permet l'obtention d'indolizines pyrroliques (Schéma 259).

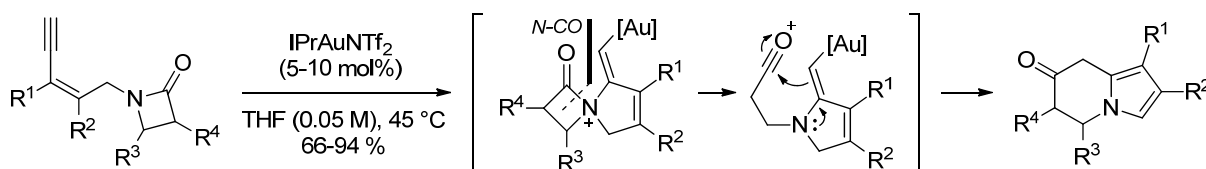


Schéma 259 : coupure N-CO dans le réarrangement de *N*-énynyl- β -lactames catalysé à l'or.

A l'inverse, la rupture de la liaison N-C4 est rare. De telles coupures requièrent la présence d'un acide de Lewis et d'un substituant en C4 capable de stabiliser une charge positive (Schéma 260 vs Schéma 258, b).

⁴⁰⁴ Ojima, I.; Sun, C. M.; Park, Y. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1249.

⁴⁰⁵ Lange, J.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G.; Cade, I. A. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 454.

⁴⁰⁶ Peng, Y.; Yu, M.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5187.

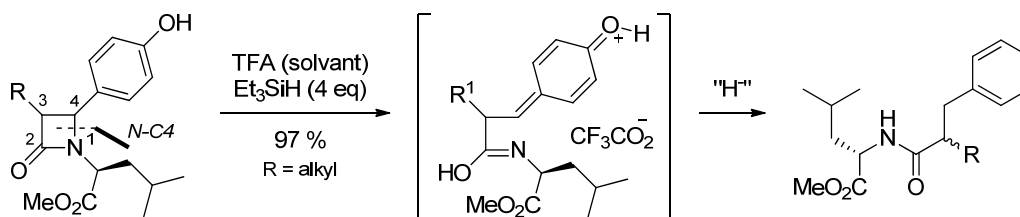


Schéma 260 : coupure N-C4 en milieu acide assistée par mésomérie.

A notre connaissance, aucune ouverture de 4-alcynyl-azétidinones ne semble décrite dans la littérature. Cet aspect reste donc à explorer.

1.3 Essais d'addition conjuguée sur des *N*-aryl azétidinones acétyléniques

Nous venons de voir que les 4-alcynyl-azétidinones ne subissaient pas d'ouverture ou d'expansion de cycle dans le dichloroéthane anhydre, mais la présence d'un nucléophile dans le milieu pourrait peut-être assister le développement de la charge intrinsèque à ce type de coupure N-C4.

Nos premières tentatives pour l'induction d'une addition nucléophile sur des *N*-aryl alcynyl-azétidinones ont concerné le dérivé acétylénique vrai **1**, préparé selon les conditions décrites dans la section 2.3 du chapitre 3. Nous avons tenté d'initier l'arylation de ce substrat par différents nucléophiles carbonés de type sp^2 , mais aucune conversion n'a été observée dans le cas des dérivés phénoliques (Schéma 261, a), et seule la décomposition du substrat a été observée en présence de dérivés indoliques à des températures supérieures à 60 °C (b).

La formation de l'acétal méthylique **2** a toutefois été observée en présence de méthanol (c). Cette adduit a subi une hydrolyse rapide sur gel de silice et a fourni la méthylcétone **3**. Le catalyseur JohnPhosAuNTf₂ s'est révélé être le plus sélectif pour cette addition. On peut donc noter qu'il y a bien eu une addition d'un nucléophile sur l'alcynyl-azétidinone, mais sans ouverture de cycle. Cette addition carbophile est tout à fait classique sur un alcyne.

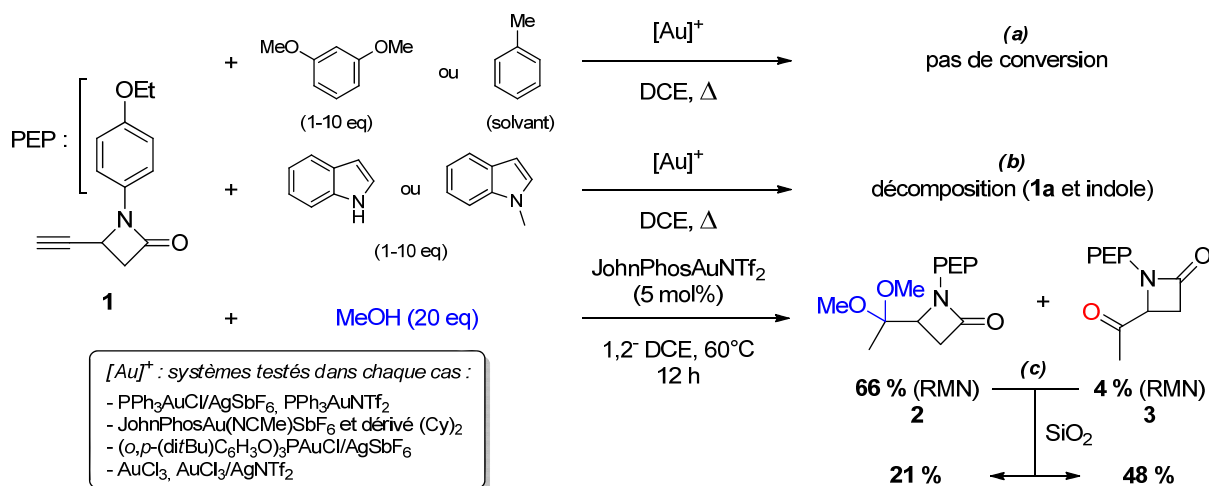


Schéma 261 : inertie de l'alcynyl-azétidinone 1 vis-à-vis de nucléophiles (a et b) excepté MeOH (c).

L'incorporation intermoléculaire de nucléophiles étant généralement observée sur le carbone interne des alcynes vrais, nous avons tenté d'inverser cette sélectivité en substituant l'alcyne par un motif 3-propanol. Nous avons pensé que son addition nucléophile 5-*exo*-dig sur l'alcyne serait accompagnée de la formation d'un vinyl-or en α de l'azétidinone (Schéma 262). Le catalyseur pourrait alors être régénéré par une élimination 1,2 similaire à celle observée pour certains substrats dans la synthèse de mitosènes (page 228). Celle-ci induirait la rupture de la liaison N-C4 pour former un allène réactif.

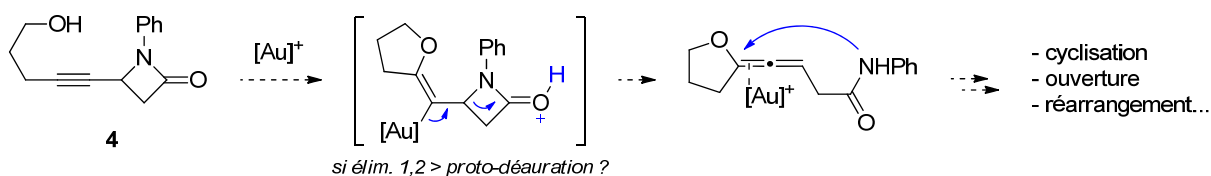


Schéma 262 : hypothèse pour une séquence d'addition nucléophile/élimination 1,2.

Mis en présence de catalyseurs de type phosphine-or, la conversion du substrat 4 a été extrêmement rapide mais peu sélective. La formation du vinyl-or a probablement bien eu lieu, puisqu'on observe la formation du méthylène-trihydrofurane 5 avec un bon rendement après le traitement de 4 par le catalyseur le plus sélectif (Schéma 263).

La purification de ce dernier sur silice neutralisée (Et₃N/H₂O) a toutefois induit la formation d'un produit de dimérisation et de monohydratation à hauteur de 15 % parmi un mélange d'autres composés dont 30 % de 5. L'emploi de ligands phosphites, dans l'optique de ralentir la proto-déauration,⁴⁰⁷ n'a fait qu'induire la formation de produits polaires non identifiés.

⁴⁰⁷ Pour des détails concernant l'influence du ligand sur la cinétique de la proto-démétallation, voir page 38.

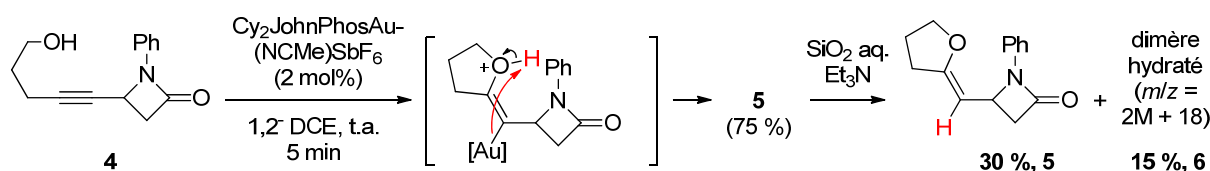


Schéma 263 : proto-déauration rapide induisant la formation du trihydrofurane (sensible à l'eau) 5.

Toujours dans l'optique d'assister la formation d'une charge positive sur C4, l'utilisation d'un ynamide a été considérée. En effet, la présence de ce type d'alcyne riche en électrons devrait favoriser une telle stabilisation.

La procédure de couplage entre bromoalcynes et sulfonamides développée par le groupe de Hsung⁴⁰⁸ a ainsi été utilisée pour convertir efficacement **1** en l'ynamide **7** doté d'un (possible) nucléophile de type benzyle (Schéma 264). Cette modification a bien exacerbé la réactivité, mais seule la décomposition lente de **7** a été observée en présence de complexes d'or.

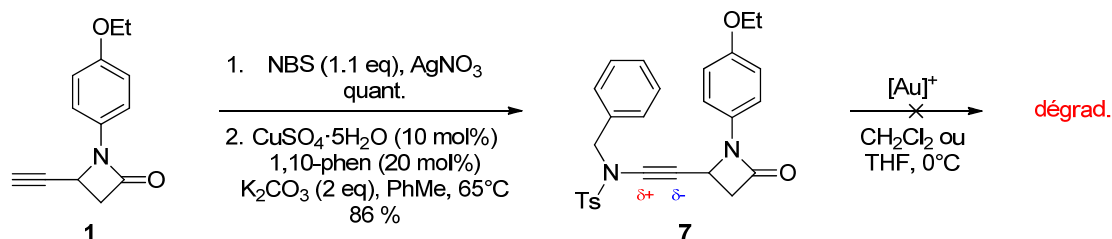


Schéma 264 : synthèse de l'ynamide **1c**, décomposé en présence de complexes d'or.

Ces quelques expériences ayant conduit au mieux à l'addition de nucléophiles (oxygénés) sur l'alcyne activé par l'or, nous avons tenté de tirer profit de cette activation π pour initier un autre type de processus, à savoir la génération d'un carbène exocyclique.

1.4 Essais de réarrangement de *N*-aryl azétidinones acétyléniques par génération de carbènes

Nous avons vu dans le chapitre 1 que des carbènes d'or pouvaient être générés de différentes façons,⁴⁰⁹ principalement par la cycloisomérisation des énynes qui permet la formation rapide de squelettes carbonés originaux par le biais d'intermédiaires carbéniques. Dans le but d'appliquer cette réaction aux alcynyl-azétidinones, nous avons préparé l'énynyl- β -lactame-1,6 **8** par le biais d'une condensation énolate-imine (Schéma 265). Bien que la formation d'un polycycle potentiellement très réactif ait été anticipée en présence de complexes d'or, ce substrat s'est montré étonnamment inerte vis-à-vis de tous les systèmes catalytiques testés. Ce résultat est difficile à rationaliser, étant donné le

⁴⁰⁸ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151.

⁴⁰⁹ Voir notamment les sections 3.3.1, 3.4, 3.6 et 3.9 de l'introduction à ce sujet.

caractère habituellement réactif des énynes-1,6. Il faut noter que l'énynyl-azétidine **9** dérivée de ce substrat est restée tout aussi stable.

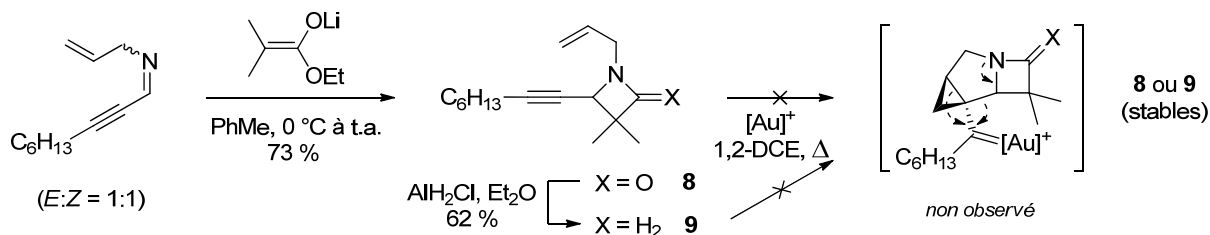


Schéma 265 : absence de réactivité observée pour les énynyl-azétidinones et -azétidines **8 et **9**.**

Une autre méthode notable de génération de carbènes concerne l'addition de nucléophiles ambidents comme la pyridine *N*-oxyde. Nous avons pensé qu'en cas de succès de cette réaction, un α -oxocarbène pourrait être formé en lieu et place de l'alcyne sur le substrat **1** (Schéma 266), et que cette espèce réactive pourrait évoluer vers un azabicyclo [2.2.0], intermédiaire connu dans le réarrangement de certains β -lactames.⁴¹⁰ Les efforts entrepris dans ce sens n'ont cependant conduit qu'à la dégradation globale des constituants du mélange réactionnel.

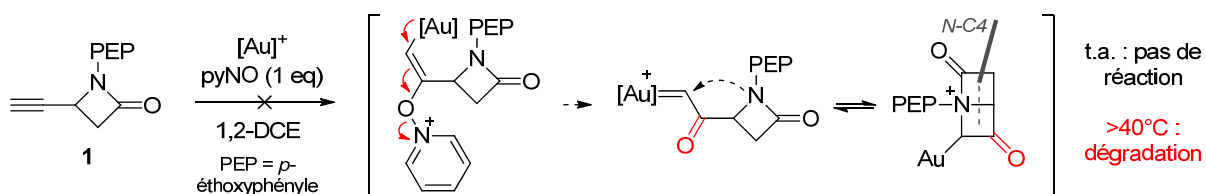


Schéma 266 : concept et tentative de formation d'un α -oxocarbène réactif (non concluante).

Dans un contexte apparenté et suite à l'observation antérieure d'une réaction d'alcoxylation 5-*exo*-dig (Schéma 263), nous avons tenté de générer un α -iminocarbène d'or en α de l'azétidinone dans l'espoir d'initier son ouverture ou son expansion (Schéma 267). Pour cela, l'alcynyl-azétidinone dotée d'un motif 3-azidopropane **10** a été préparée en une étape⁴¹¹ à partir du dérivé hydroxylé **4**. Cependant, ce dérivé s'est montré très stable en présence de complexes d'or même après des temps de réactions prolongés. L'emploi du système catalytique $\text{dppe}(\text{AuCl})_2/\text{AgSbF}_6$ (efficace dans la réaction de Schmidt acétylénique²¹¹ présentée page 87) n'a pas été plus fructueux.

⁴¹⁰ Voir notamment : (a) Van Brabandt, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105. (b) Mollet, K.; Broeckx, L.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Heterocycles* **2011**, *84*, 431.

⁴¹¹ Grabowski, E. J. J.; Thompson, A. S. U.S. Pat. 5,391,772A for Merck & Co, Inc., July. 8, 1993.

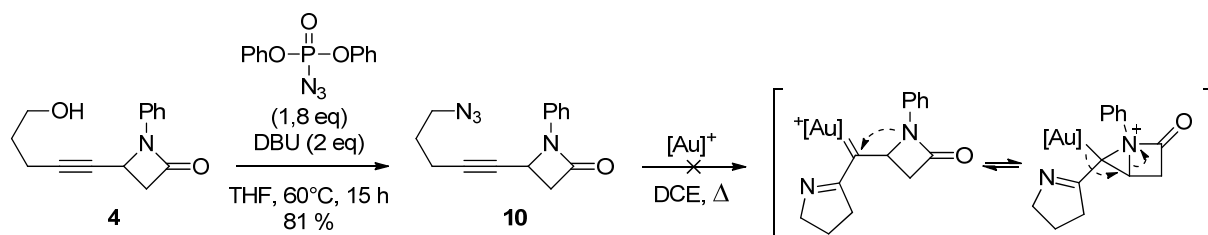


Schéma 267 : obtention de l'azétidinone **10** intégrant un azoture, inerte en présence de complexes d'or.

Une dernière tentative de formation d'un carbène exocyclique intermédiaire a été effectuée à partir de l'azétidinone substituée par un ester propargylique **11** (Schéma 268). En effet, nous avons vu que ce type de fonction pouvait subir des réactions sigmatropiques menant de façon réversible à des vinyl-carbènes ou carboxyallènes (page 58).

Cette réaction initialement très rapide a nécessité l'ajout d'une charge supplémentaire de catalyseur (2 x 2 mol%) pour atteindre une conversion complète. Dans le mélange obtenu, le pyrrole **12** a été isolé avec un rendement modéré de 38 %. Ce résultat est assez surprenant car **12** ne correspond à aucun produit attendu. Néanmoins, sa formation peut être rationalisée en considérant qu'une migration de l'ester a bien eu lieu, mais celle-ci serait de type 1,3. La *N*-addition du lactame sur le carboxyallène résultant conduirait à une pyrroline bicyclique, dont l'aromatisation constituerait la force motrice pour l'élimination d'un cétène.

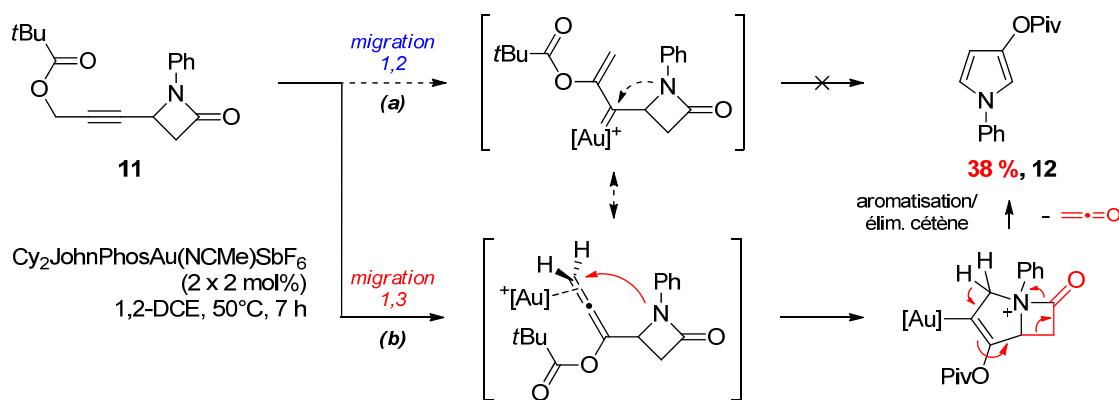


Schéma 268 : obtention du pyrrole **12** par une séquence de réarrangement et fragmentation de **11**.

La génération d'une telle espèce réactive en solution pourrait expliquer en partie la désactivation du catalyseur ainsi que le caractère peu sélectif de cette réaction. Enfin, il est à noter que les catalyseurs dérivés de ligands NHC censés favoriser une migration d'ester 1,2 n'ont montré ici aucune activité. Si cette dernière observation est intéressante d'un point de vue mécanistique, le substrat **11** est ici un composé plus complexe que son produit de réarrangement. Nous avons donc décidé d'adopter une autre stratégie pour induire la rupture de la liaison N-C4 d'alcynyl-azétidinones en modifiant les propriétés électroniques de l'amide.

2 Alcynyl- β -lactames *N*-activés en catalyse à l'or

2.1 Travaux précédents du laboratoire et hypothèse initiale

En 2010, notre groupe a décrit une nouvelle voie d'accès au motif α -pyrone basée sur une réaction de cycloisomérisation d'alcynyl-propiolactones catalysée par des complexes d'or (I) (Schéma 269).⁴¹² Au contraire de la cycloisomérisation d'alcynyl-époxydes en furanes (page 98), le réarrangement d'alcynyl- β -lactones est inefficace en présence d'un nucléophile comme le méthanol.

Le mécanisme de cette transformation doit donc être radicalement différent. Deux modes d'activation sont concevables : le premier, de type π , impliquerait une addition de l'oxygène intracyclique sur la triple liaison (Schéma 269, étape a) selon un mécanisme similaire à celui initialement proposé par Hashmi pour le réarrangement d'alcynyl-oxiranes en furanes.²²⁹ Le cation auro-dihydropyranylium formé conduirait alors à la pyrone après aromatisation et déauration (étape b). L'hypothèse d'une activation de type σ est également hautement plausible : la coordination de l'or à la lactone induirait la formation réversible d'un cation propargylique (étape c) qui pourrait également être un précurseur de l'ion auro-dihydropyranylium (étape d). La formation régulièrement observée d'acides énynoïques et d'énynes *Z* (produits de décarboxylation) appuie cette dernière hypothèse (étape e).

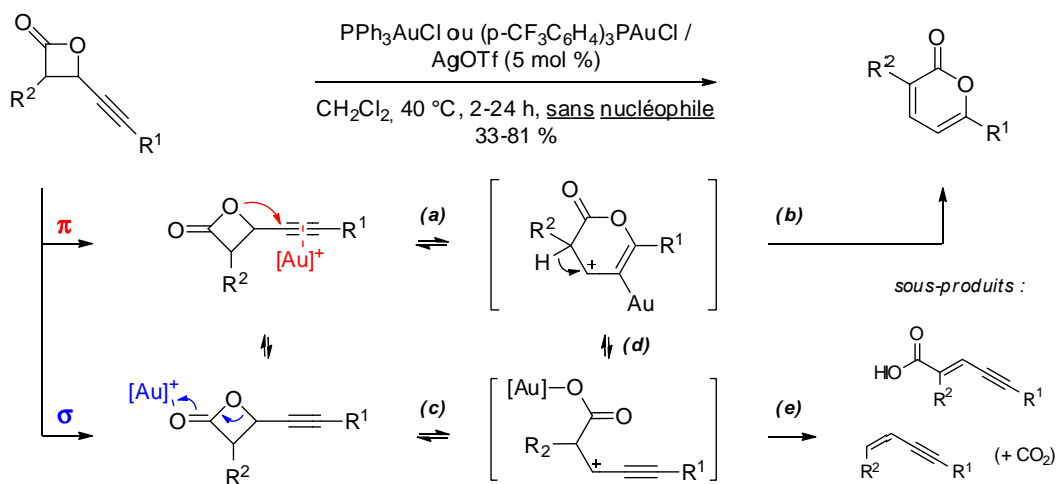


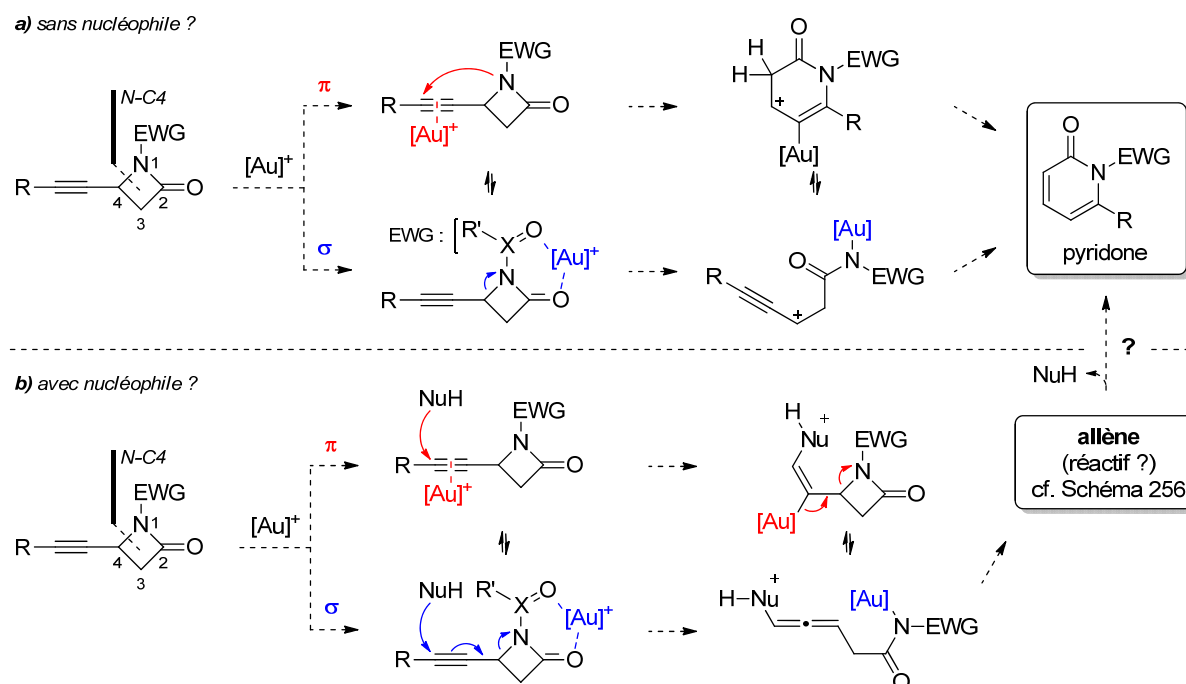
Schéma 269 : cycloisomérisation d'alcynyl-propiolactones en α -pyrones catalysée à l'or (I).

En comparaison avec les *N*-aryl alcynyl-azétidinones dont nous avons discuté dans la section précédente, ces analogues semblent donc aptes à subir une réaction de coupure O-C4 analogue à celle recherchée pour les azétidinones. Cette réactivité supérieure est également illustrée par la moindre stabilité de ces composés. Une des raisons invoquées serait le meilleur caractère nucléofuge de la fonction carboxylate par rapport à l'anion dérivé d'un aryamide.

⁴¹² Dombay, T.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362.

Ce raisonnement nous a donc conduit à étudier la réactivité d'alcynyl-azétidinones *N*-substituées par un groupement électroattracteur dans l'optique de polariser la liaison N-C4. Cet effet pourrait favoriser l'ouverture du cycle quel que soit le mécanisme impliqué (activation π ou σ) et pourrait ainsi mener à la formation d'une 2-pyridone 6-substituée (Schéma 270, voie a).

Par ailleurs et de façon analogue à l'hypothèse initiale du Schéma 257 (page 302), l'addition d'un nucléophile sur l'alcyne (voie b) par le biais d'une activation π ou σ pourrait toujours induire la formation d'un allène réactif, qui pourrait également être un précurseur d'une 2-pyridone.



Comme cela a été le cas dans les chapitres précédents, la première démarche accomplie a été l'identification d'une méthode générale pour la préparation de tels hétérocycles acétyléniques activés. La voie de synthèse adoptée est brièvement détaillée dans la section suivante.

2.2 Synthèse des précurseurs

Afin de pouvoir diversifier rapidement la substitution de l'amide et de l'alcyne dans les composés modèles testés, il a été décidé de recourir à une séquence en deux étapes à partir d'un précurseur commun et versatile, à savoir la 4-acétoxyazétidinone (**A**). Ce synthon est convenablement préparable à grande échelle⁴¹³ par la cycloaddition [2+2] de l'acétate de vinyle avec l'isocyanate de chlorosulfonyle. Nous avons tenté d'effectuer l'alcynylation directe de **A** par le bromure

⁴¹³ Mickel, S. J.; Hsiao, S.-N.; Miller, M. J. *Org. Synth.* **1987**, 65, 135.

d'octynylmagnésium suivant les conditions décrites par Yamanaka *et coll.*,⁴¹⁴ mais cette réaction a été peu efficace puisque seuls 37 % du β -lactame **Ca** visé ont été isolés.

La sulfone **B** plus robuste dérivée de **A** (Schéma 271) a donc été préparée selon une procédure optimisée au laboratoire. L'alcynylation de **B** dans les conditions décrites par Hiraoka *et coll.*, mais avec un excès d'alcynyl-Grignard ajusté ici à 2,7 eq,⁴¹⁵ a alors permis l'obtention des dérivés *n*-hexylé **Ca** et méthylé **Cb** avec de bons rendements. Cette procédure a toutefois été moins adaptée à la préparation des β -lactames **Cc-Ce**, partiellement dégradés avant la conversion complète de **B**.

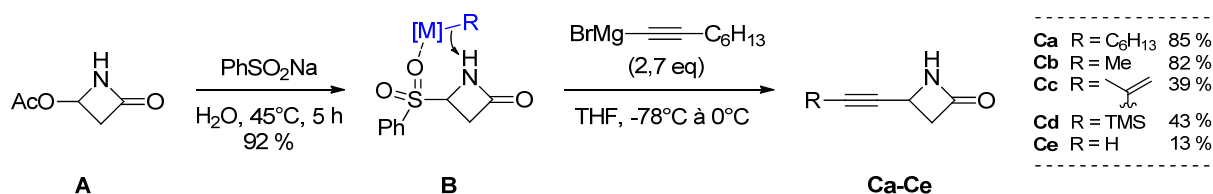


Schéma 271 : alcynylation de la 4-acétoxyazétidinone **A** en deux étapes.

Ces alcynyl-azétidinones ont ensuite été modifiées sur l'azote avec divers groupements électroattracteurs. Le dérivé *N*-pivaloylé **13a** a été efficacement obtenu par déprotonation de l'amide et piégeage par l'anhydride pivalique (Schéma 272, a). À l'inverse, les alcynyl-azétidinones activées **14a** et **15a** se sont avérées peu stables en présence de bases fortes, et il a fallu recourir à des conditions plus douces. Les groupements protecteurs carbamoyle et sulfonyle ont donc été introduits en présence de DMAP (b). Dans ces cas-ci, la conversion complète du lactame **Ca** a nécessité une forte concentration du milieu. Le dérivé sulfonylé **15a** semble être un composé (logiquement) moins stable que ses analogues *N*-arylés.

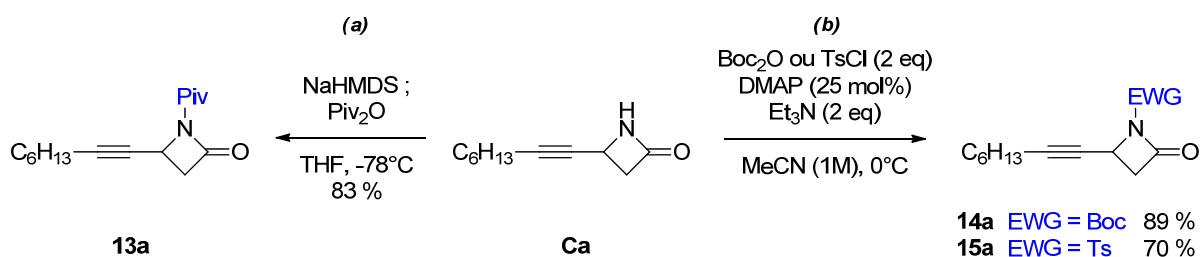


Schéma 272 : introduction des groupements électroattracteurs *N*-Piv, *N* Boc et *N* Ts sur le lactame **Ca**.

Ces trois substrats *N*-activés ont ensuite été soumis à différentes conditions de catalyse, en présence ou non de méthanol. Ces expériences croisées ont conduit à quelques observations

⁴¹⁴ Yamanaka, T.; Ohkubo, M.; Takahashi, F.; Kato, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2843.

⁴¹⁵ Cette réaction nécessite théoriquement l'addition de 2 eq de réactif organométallique (et expérimentalement de 2,5 à 5 eq). Voir : Kobayashi, T.; Ishida, N.; Hiraoka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 736.

intéressantes. Dans un but de concision, seules celles ayant induit la formation de composés caractérisables seront détaillées ici.

2.3 Réactivité d'alcynyl- β -lactames activés en présence d'or (I)

La réactivité des substrats **15a-15c** a été évaluée en présence de complexes phosphine- et phosphite-or (I) dans le dichloroéthane (Schéma 273). Cependant, aucun de ces composés ne s'est montré réactif dans ces conditions, y compris après un chauffage prolongé.

Néanmoins, l'addition de méthanol (en quantité limitée) au mélange réactionnel a induit la conversion rapide du lactame *N*-sulfonylé **15a** vers le diène *E,E* méthoxylé **16a** en présence de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (5 mol %), avec un rendement estimé à 45 % par RMN (Schéma 273, a). La structure et surtout la stéréochimie de **16a** ont été établies par RMN ^1H et ^{13}C , notamment avec un grand couplage de 14,4 Hz et par des expériences nOeSY.

Cette transformation a systématiquement nécessité une activation thermique et l'emploi d'autres catalyseurs n'a pas été plus fructueux, la formation de **16a** étant moins sélective et plus lente en présence de complexes d'or dérivés des ligands phosphite ou biaryles. Nous avons supposé que ce faible rendement pouvait être dû à des réactions secondaires impliquant le diène **16a**.

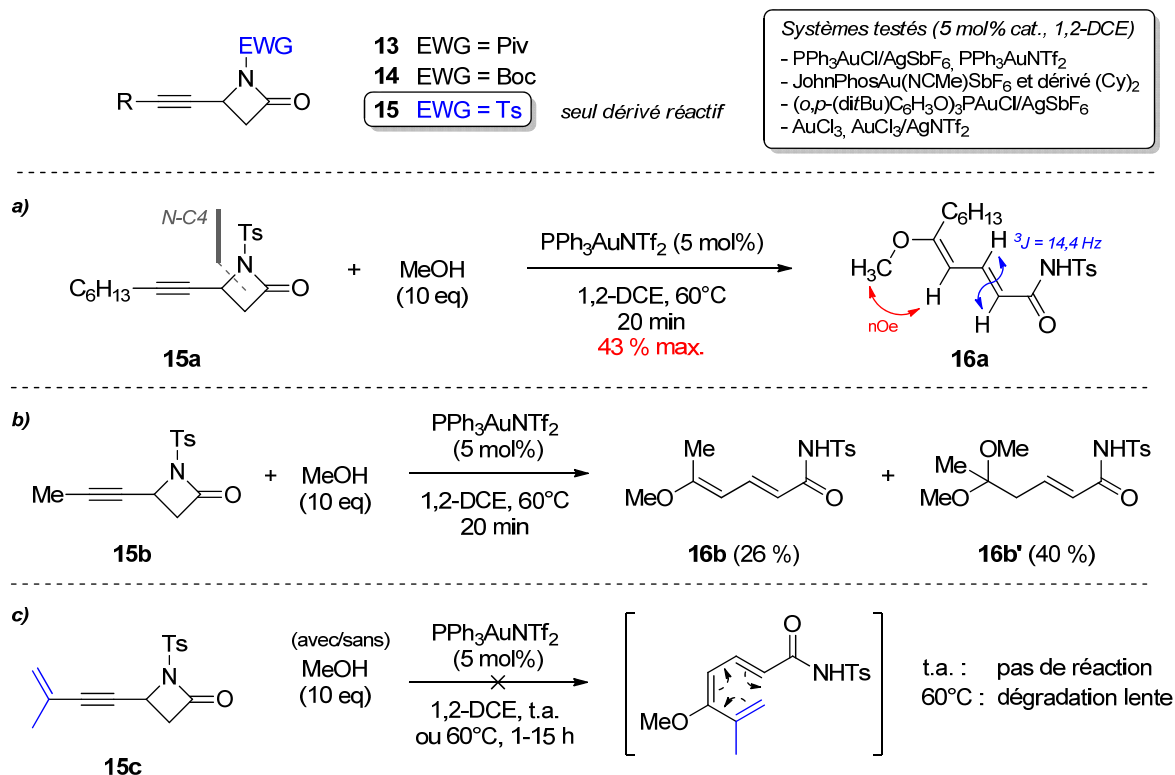


Schéma 273 : réactivité des *N*-sulfonyl β -lactames acétyléniques **15a-15c**.

La réaction a été répétée avec le substrat méthylé **15b** (Schéma 273, b). Dans ce cas, le caractère réactif du produit diénique correspondant **16b** a été clairement vérifié par l'isolement de son produit d'acétalisation **16b'** en quantité assez importante. Les deux composés ont été formés avec un meilleur rendement global (66 % estimés par RMN). Enfin, le réarrangement de l'énynyl-azétidinone **15c**, préparée et engagée avec l'espoir d'initier une réaction d'électrocyclisation, n'a pas été productif pour le moment (Schéma 273, c).

Différentes hypothèses peuvent être émises pour expliquer la formation des diènes **16**. En accord avec nos prévisions (cf. Schéma 270), une activation de type π (Schéma 274, étape a), suivie de l'ouverture du cycle assistée par l'élimination du catalyseur, pourrait conduire à un méthoxyallène. Ce dernier pourrait également résulter d'une addition conjuguée initiée par une activation σ (étape b). Par la même activation, un processus de S_N2 est aussi envisageable et fournirait un éther propargylique (étape c).

Tout comme le méthoxyallène, cet intermédiaire pourrait subir une deuxième addition de méthanol (étape d) pour conduire à un éther allylique qui serait un précurseur envisageable du diène final via une élimination de méthanol.⁴¹⁶ Le méthoxyallène pourrait également s'énoliser facilement au vu de la conjugaison ainsi obtenue, et l'isomérisation de cet allène-énol conduirait au diène de stéréochimie *E,E* **16**, qui serait le produit thermodynamique.

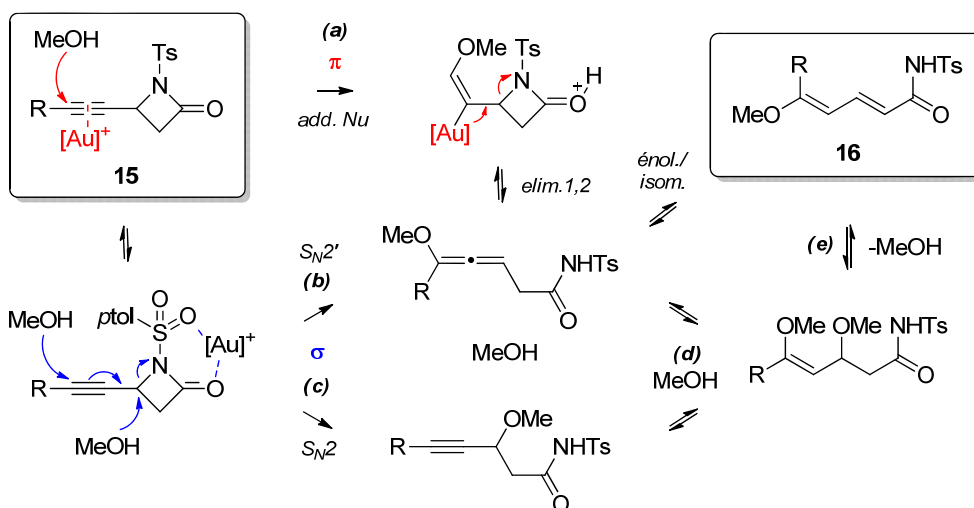


Schéma 274 : mécanisme(s) supposé(s) pour la formation d'un diène méthoxylé par méthanolyse d'une *N*-sulfonyl-alcynyl-azétidinone.

Le caractère réactif des diènes **16** dans les conditions de la réaction ainsi que la nature réversible des processus d'addition ou d'élimination de méthanol pourraient expliquer les rendements modérés obtenus. Enfin, la stéréochimie *E,E* de **16a** est en accord avec une séquence impliquant une élimination *trans*-diaxiale de l'éther méthylique en β du carboxamide.

⁴¹⁶ Revoir le Schéma 41 (c) page 49 pour un exemple de séquence impliquant ce type d'élimination.

Faute de temps, nous n'avons cependant pas poursuivi ces études à un stade plus avancé. Cependant, la formation stéréosélective de diènes « donneur-accepteur » est intéressante d'un point de vue synthétique, et pourrait logiquement être envisagée à partir des intermédiaires supposés que sont le méthoxyallène et l'éther propargylique (Schéma 274). Par ailleurs, des essais analogues visant à incorporer des nucléophiles carbonés comme l'indole ou le 1,3-diméthoxybenzène n'ont pas donné de résultats concluants, et seule la décomposition partielle des réactifs a été observée.

Une dernière expérience mérite d'être évoquée dans cette section : dans un but exploratoire, nous avons tenté d'effectuer l'oxydation formelle du substrat **15a** par la pyridine-*N*-oxyde. Cette réaction catalysée par $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ n'a pas eu lieu spontanément, mais l'addition d'une quantité stoechiométrique d'acide méthanesulfonique visant à neutraliser la pyridine générée a permis d'observer la conversion de **15a**. Si cette transformation a été peu sélective, elle a tout de même permis l'obtention de l'oxétène **17** avec un rendement de 12 % (Schéma 275). La structure de ce dernier a pu être établie par des expériences de RMN à deux dimensions (^1H et ^{13}C).

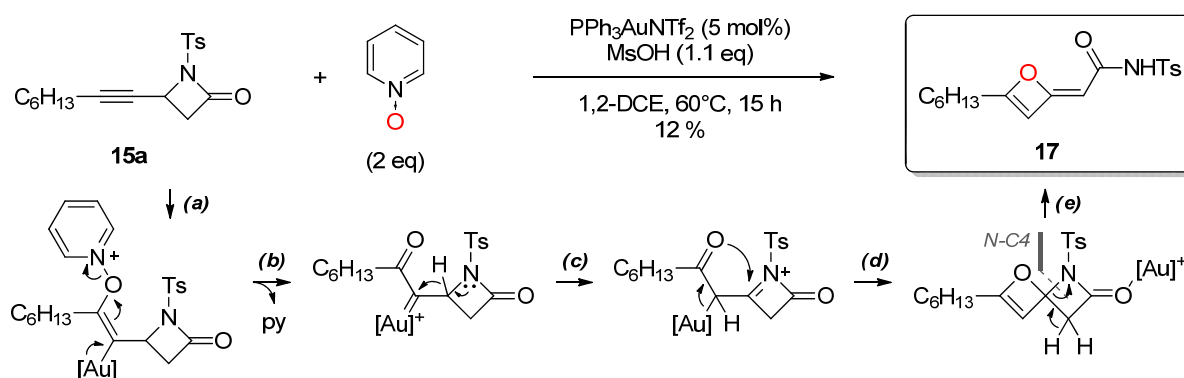


Schéma 275 : conversion du substrat **14a** en oxétène **16a** par catalyse oxydante à l'or (I).

Ce résultat surprenant peut toutefois être rationalisé : l'addition de la pyridine-*N*-oxyde sur l'alcyne (étape a) suivie de l'élimination de la pyridine assistée par la rétrodonation des électrons *d* (étape b) conduirait à un α -oxocarbène. La réaction la plus prévisible de ce dernier serait une migration 1,2 de l'atome d'hydrogène en α de l'azote. Le résultat serait un azétonium (étape c), lequel pourrait être un précurseur de **17** via une séquence de spirocyclisation/coupage N-C4 assistée par l'or (étapes d et e).

Cette réaction atypique mériterait également une étude approfondie. En effet, à notre connaissance un seul exemple de synthèse d'oxétènes catalysée à l'or a été rapporté par Alcaide *et coll.*^{64a} Par ailleurs, l'addition de pyridine-*N*-oxyde sur des alcynyl-époxydes et -oxétanes catalysée par $\text{Cu}(\text{NCMe})_4\text{NTf}_2$ a récemment été décrite par Gagosz *et coll.*⁴¹⁷ Ces auteurs ont postulé la formation d'un intermédiaire allényloxyypyridinium dans cette transformation (Schéma 276, a). Ce

⁴¹⁷ Gronnier, C.; Kramer, S.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 828.

mécanisme ne semble cependant pas être applicable à la formation de l'oxétylidène **17**, puisqu'il conduirait à des hétérocycles de taille supérieure (b). Ceci suggère l'activation π de l'alcyne de **15a**.

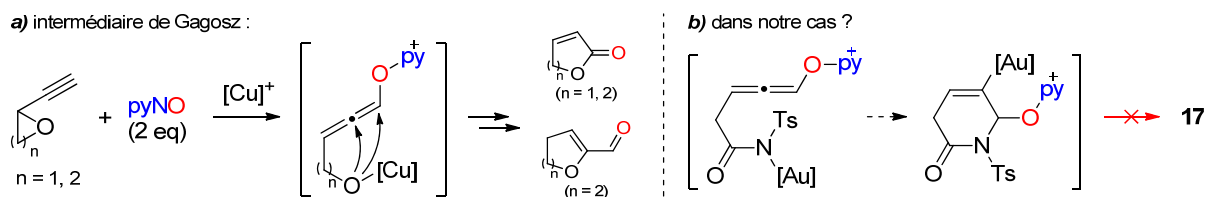


Schéma 276 : intermédiaire allényloxypyridinium proposé par Gagosz, probablement non impliqué dans la formation de 11a dans nos conditions.

Dans notre cas, le complexe $\text{Cu}(\text{NCMe})_4\text{NTf}_2$ n'a pas été assez actif pour catalyser l'addition de nucléophiles (dont le méthanol) sur les substrats **15a** ou **15b** qui ont été récupérés intacts. Cependant, l'emploi de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en présence de méthanol en large excès a conduit à l'alcoolyse sélective du substrat **15b** (Schéma 277). En raison du caractère réactif inhérent à la liaison N-CO, il est cependant difficile de comparer ce résultat avec ceux des réactions catalysées à l'or.

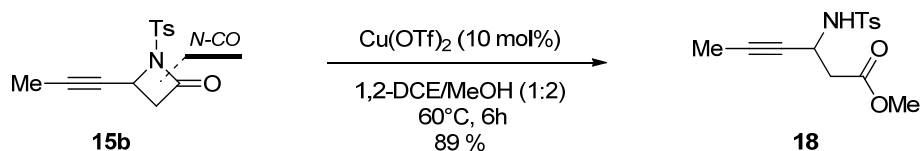
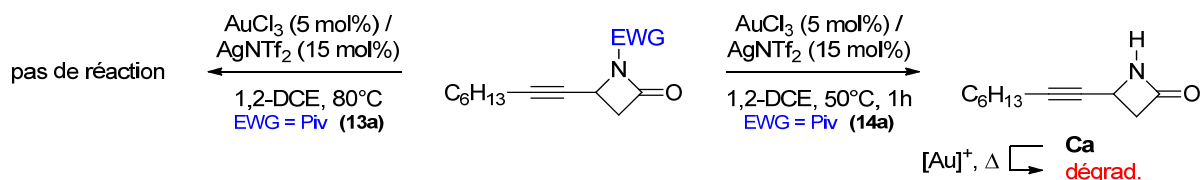


Schéma 277 : méthanolyse de l'azétidinone *N*-activée **14b en présence de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.**

2.4 Réactivité d'alcynyl- β -lactames activés en présence d'or (III)

Nous venons de voir que les *N*-sulfonyl-alcynyl-azétidinones **15a** et **15b** n'étaient pas réactives vis-à-vis de divers catalyseurs d'or (I), sauf lorsqu'un nucléophile était ajouté au milieu. L'obtention des diènes méthoxylés **16a** et **16b** pourrait théoriquement résulter d'une activation sélective de l'hétérocycle, bien qu'un mécanisme d'activation carbophile soit plus facilement concevable au vu de la structure des produits formés et cohérent avec la réactivité de l'or (I) comme acide π .

D'autres tentatives de cycloisomérisation des substrats *N*-activés **13a-15a** ont été effectuées en présence de catalyseurs d'or (III), théoriquement plus oxophiles.⁶⁸ Le dérivé *N*-pivaloylé **13a** s'est montré très stable et n'a jamais pu être isomérisé ni même dégradé, tandis que l'analogue *N*-carbamoylé **14a** a subi au mieux une réaction de décarbonylation partielle après un bref chauffage (Schéma 278).


 Schéma 278 : stabilité de 12a et décarbonylation de 13a en présence d' Au^{III} .

Comme en catalyse à l'or (I), le caractère plus réactif du β -lactame sulfonylé **15b** a cependant une nouvelle fois été démontré, puisque sa conversion a été observée en présence de différents systèmes combinant des complexes d'or (III) avec des sels d'argent (Schéma 279). Le composé observé par l'analyse du brut réactionnel (RMN ^1H et ^{13}C) a semblé être la 6-méthyl-*N*-sulfonyl-pyridone **19**, c'est-à-dire le produit de cyclisation attendu. Dans tous les cas, une activation thermique a été nécessaire.

Cette affirmation reste cependant à traiter au conditionnel, puisque malgré la stabilité apparente de ce composé dans les conditions de la réaction, chaque tentative pour effectuer sa purification a conduit à l'obtention quelque peu décevante de *p*-toluènesulfonamide (à la hauteur de 70 % dans le cas de la réaction la plus avancée). L'isolement de ce composé suggère une hydrolyse du produit **19** lors de sa purification, qui a semblé être encore plus rapide lorsque des adsorbants basiques ont été employés.

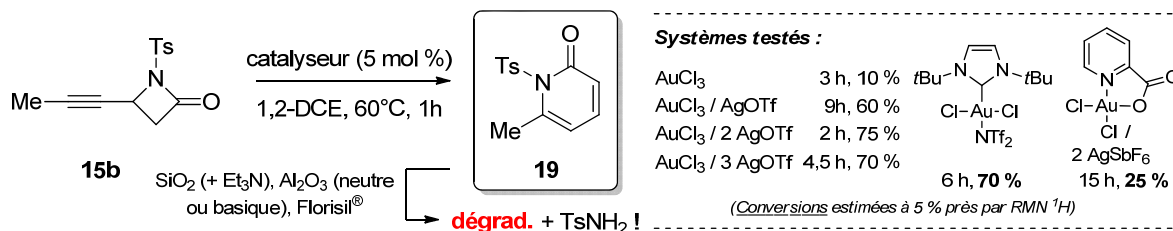


Schéma 279 : cycloisomérisation de 8a vers la pyridone probable 17a (impurifiable).

Suite à ces problèmes, une revue approfondie de la littérature n'a pu nous fournir aucun exemple concernant la synthèse ou la caractérisation de *N*-tosyl-pyridones 6-substituées ; la plupart des composés décrits sont des quinolinones ainsi que quelques hydroxypyridones. Cette absence et le manque de stabilité des composés **19**, en plus du manque de temps, ne nous ont pas permis d'aller plus loin. La formation de ces composés est cependant clairement réalisable. Ainsi, ce réarrangement correspondrait bien à l'hypothèse du Schéma 270a.

Bilan à propos des alcynyl-azétidinones

Les travaux entrepris dans la première partie de ce chapitre ont été initiés suite aux bons résultats observés pour les réarrangements d'alcynyl-azétidines *N*-arylées présentés dans le chapitre 3. Si les alcynyl-azétidinones *N*-arylées **1** n'ont pas montré de tendance à subir une ouverture ou une expansion de cycle, l'introduction d'un groupement sulfonyle fortement électroattracteur sur l'atome d'azote a exacerbé la réactivité de leurs analogues **15**.

Le catalyseur de Gagosz (dérivé d'Au^I) a permis leur isomérisation partielle vers les diènes fonctionnalisés **16a-16b** en présence de méthanol. D'autre part, l'emploi de ce même catalyseur en présence de pyridine *N*-oxyde a conduit à la formation d'un oxétylidène **17a** avec un faible rendement qui pourrait être optimisé. Les systèmes dérivés du chlorure d'or (III) semblent, eux, aptes à catalyser leur cycloisomérisation sans nécessiter la participation d'un nucléophile extérieur. Ces réactions n'ont toutefois pas (encore) pu être optimisées pour conduire à des méthodes synthétiquement viables.

Dans tous les cas, les résultats obtenus alimentent déjà différentes discussions mécanistiques. Même si les *N*-sulfonyl-alcynyl- β -lactames ont apporté quelques problèmes, ils ont offert une réactivité très particulière et intéressante. Cette dernière pourrait être étendue à des dérivés de γ -lactames, tout aussi facilement accessibles selon une synthèse dérivée de nos travaux concernant les alcynyl-pyrrolidinones, page 246)... en espérant évidemment que les produits issus de leurs réarrangements soient isolables !

En raison des limitations observées, nous avons préféré réorienter nos recherches à plus long terme vers l'étude d'autres azacycles, à savoir les *N*-sulfonyl-azétidines. Les travaux amorcés dans ce but sont présentés à la suite de cette section.

3 Vers un accès direct aux *N*-sulfonyl-azétidines 2-carboxylées

3.1 Contexte et objectifs

Les études présentées dans les sections précédentes ont mis en évidence le caractère réactif des *N*-sulfonyl-azétidinones. Le caractère électroattracteur du groupement tosylo favorise la rupture de la liaison C-N et par conséquent l'ouverture du cycle azoté. Si l'on se réfère aux principes généraux qui ont guidé cette thèse (cf. Schéma 113 page 98 et Schéma 186 page 156), il devrait être plus facile d'obtenir des azaspirocycles (cf. chapitre 2). De ce fait, et dans la continuité des résultats présentés dans les chapitres 2 et 3 de ce manuscrit, l'étude de substrats comportant un motif *N*-sulfonyl-azétidine est devenu l'une des perspectives prioritaires de notre thématique concernant les réarrangements d'azacycle (Schéma 280).

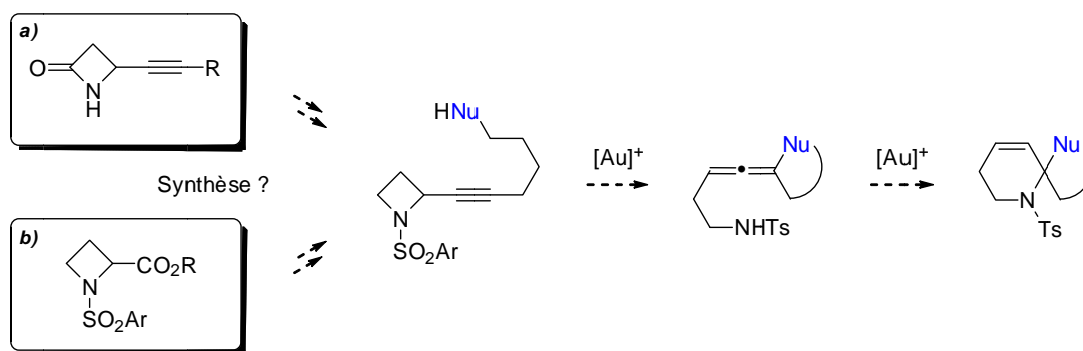


Schéma 280 : projet d'élaboration de spiro-piperidines à partir de *N*-sulfonyl alcynyl-azétidines.

3.2 Synthèse des précurseurs

Comme nous l'avons vu précédemment, les *N*-H azétidinones sont faciles d'accès. Comme les *N*-aryl azétidines, leur réduction a donc été envisagée. Nous avons tenté à diverses reprises d'effectuer la réduction de la *N*-H-azétidinone⁴¹⁸ **Ca** et de ses dérivés substitués par un groupement électroattracteur **12-14**. Ces essais n'ont pas été productifs puisque la seule réaction sélective observée a été l'ouverture réductrice de **14** par le chloroalane (Schéma 281).

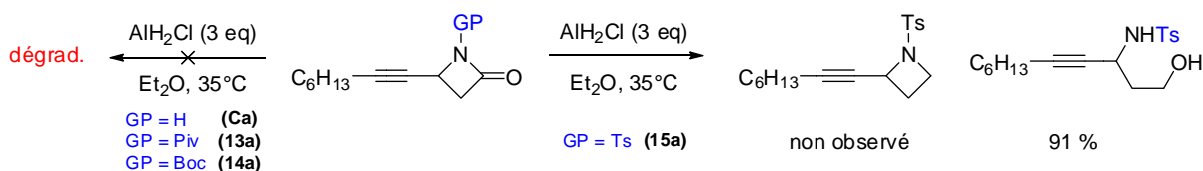


Schéma 281 : décomposition de **Ca**, **12a** et **13a** et ouverture réductrice de **14a** par le chloroalane.

⁴¹⁸ Un examen de la littérature a montré que cette réaction (décrite en présence de LiAlH₄ dans les travaux séminaux d'Hassner et Wiegand, voir ref. 319b) n'a jamais été reproduite sur des β -lactames.

Il a donc été nécessaire de mettre au point une méthode pour la synthèse de *N*-sulfonyl alcynyl-azétidines. Nous avons envisagé d'y accéder via leurs dérivés 2-carboxylés (Schéma 280, b), le groupement ester pouvant être modifié en alcyne. Un accès à ces composés par une voie de synthèse courte, adaptable à une synthèse multigramme et si possible diastéréosélective serait un atout pour le développement de nouvelles cascades réactionnelles.

3.3 Synthèse d'azétidines 2-carboxylées

L'acide (*L*)-azétidine-2-carboxylique (**Aze**, motif ciblé sous forme *N*-sulfonylée) est un acide aminé naturel important⁴¹⁹ dont l'incorporation dans des protéines en lieu et place de résidus de proline modifie leur structure secondaire par la formation préférentielle de feuilletts β .⁴²⁰ Si ce composé est disponible commercialement, il est relativement onéreux⁴²¹ et l'est encore plus sous ses formes synthétiques (*D* ou racémique), ce qui justifie pleinement l'élaboration de nouvelles approches pour la préparation de dérivés incorporant ce motif.

A ce titre, l'une des méthodes les plus efficaces est probablement celle émanant du groupe de Couty⁴²² (Schéma 282) : basée sur une cyclisation C2-C3 originale, elle permet un accès divergent aux deux énantiomères de l'**Aze** après une déprotection orthogonale par hydrogénation.

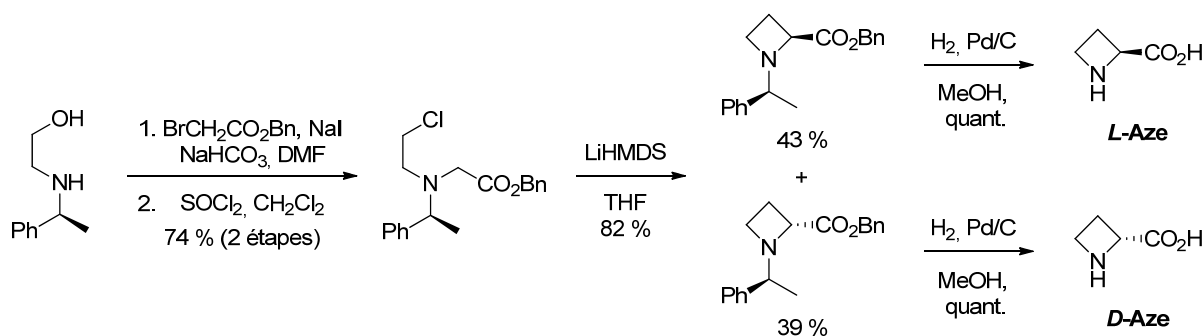


Schéma 282 : méthode développée par le groupe de Couty pour la synthèse divergente des acides *L*- et *D*-azétidine-2-carboxylique.

En ce qui concerne la synthèse de dérivés *N*-sulfonylés, (seules) deux approches récentes sont présentées ci-dessous. La première émane de Cavalier *et coll.*⁴²³ qui ont utilisé le groupement (2-triméthylsilyl)éthanesulfonyle (SES) comme activateur de l'hydroxyle et protecteur de l'azote (Schéma 283). Cette méthode utilise des réactions simples et requiert 5 étapes de synthèse à partir de l'acide (2-*tert*-butyl)aspartique, incluant la protection temporaire de l'azote par un groupement Cbz.

⁴¹⁹ Pour une revue spécifique, voir : Couty, F.; Evano, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**, *38*, 427.

⁴²⁰ Deming, T. J.; Fournier, M. J.; Mason, T. L.; Tirrell, D. A. *Macromolecules* **1996**, *29*, 1442.

⁴²¹ Tarif minimal pour 1g de *L*-Aze (avril 2014) : 150€ (Acros Organics) ; *rac*-Aze : >300 € (ABCR).

⁴²² Couty, F.; Evano, G.; Vargas-Sanchez, M.; Bouzas, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9028.

⁴²³ Bouazaoui, M.; Martinez, J.; Cavalier, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2729.

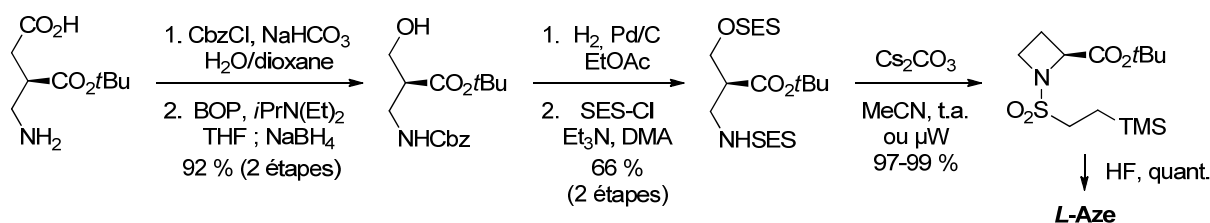


Schéma 283 : approche vers un dérivé *N*-sulfonylé de *L*-Aze décrite par Cavalier *et coll.*

Très récemment, le groupe d'Aggarwal⁴²⁴ a rapporté une autre méthode directe pour la préparation de *N*-sulfonyl azétidines 2,2-disubstituées (Schéma 284). Celle-ci est basée sur l'annulation d'esters glyciniques avec un vinylsulfonium généré en présence d'un excès de DBU.

L'addition du sulfonamide sur le vinylsulfonium génère un ylure capable de déprotoner le carbone en α de l'azote, rendu acide par la présence d'un aromatique et d'un ester géminés. L'énolate d'ester formé peut alors déplacer le sulfure pour fournir une *N*-sulfonyl-azétidine. Si un *gem*-diester glycinique est employé, l'azétidine finale peut être mono-décarboxylée pour conduire à un dérivé *N*-sulfonylé de l'**Aze**. Le mécanisme de cette réaction implique la racémisation de C2.

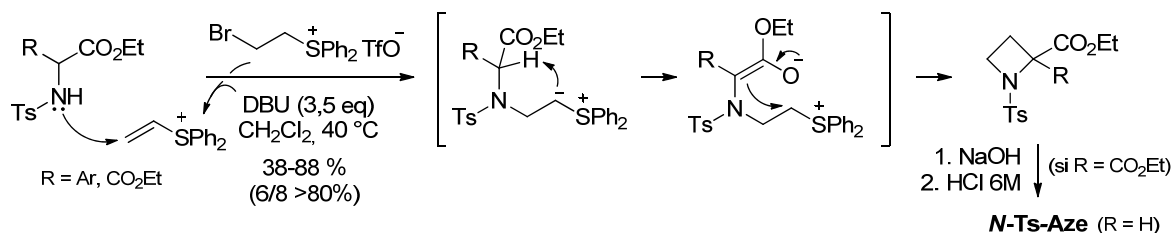
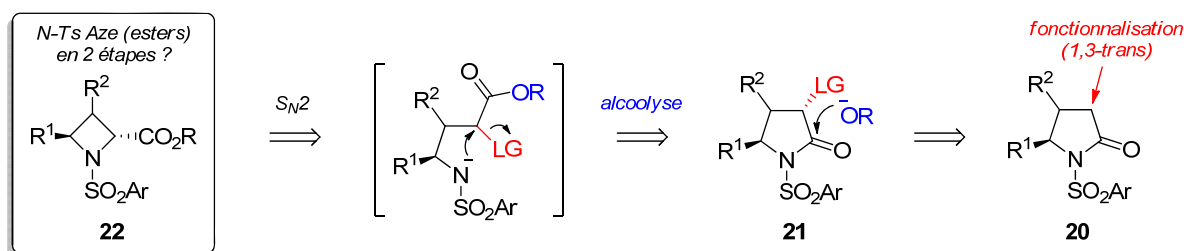


Schéma 284 : synthèse de *N*-sulfonyl-azétidines 2-carboxylées par annulation d'un triflate de bromoéthylsulfonium avec des esters glyciniques (Aggarwal *et coll.*).

Il existe évidemment d'autres approches ciblées ou divergentes vers ce motif *N*-sulfonylazétidine-2-carboxylate,³²¹ mais nous avons souhaité limiter au maximum le nombre d'étapes préalables aux réactions de fonctionnalisation nécessaires.

Dans ce but, et suite à l'observation régulière d'ouvertures de lactames dans nos études précédentes, nous avons pensé à préparer des *N*-sulfonylazétidines 2-carboxylées **22** par une réaction d'estérification/cyclisation (Schéma 285) qui tirerait profit de la réactivité d'imides cycliques des γ -lactames **21**. Ces derniers, dotés d'un groupe partant en C3, pourraient être accessibles depuis des précurseurs **20** relativement simples, comme des dérivés de l'acide (*S*)-pyroglutamique.

⁴²⁴ Fritz, S.; Moya, J.; Unthank, M.; McGarrigle, E.; Aggarwal, V. *Synthesis* **2012**, *44*, 1584.

Schéma 285 : rétrosynthèse envisagée pour un accès aux *N*-sulfonylazétidines 2-carboxylées.

Malgré la simplicité de ce plan, aucune publication n'a décrit une telle séquence de contraction de cycle en milieu alcoolique, ce qui nous a poussés à étudier cette possibilité. Par ailleurs, la déprotection du groupement *N*-Ts semble généralement bien tolérée sur ce type d'azétidines,⁴²⁵ ce qui est assez rare pour être noté et pourrait être utilisé pour des applications autres qu'en catalyse à l'or.

3.4 Bromation des *N*-sulfonyl pyrrolidinones

Dans un premier temps, nous avons souhaité identifier une méthode sélective pour effectuer la bromation de la pyrrolidinone simple **20a**. Nous avons d'abord cherché à reproduire les conditions décrites par Otaka *et coll.*⁴²⁶ qui ont effectué la monobromation sélective d'un imide exocyclique avec un rendement quasi quantitatif. Dans notre cas, la formation du produit dibromé **23a** a cependant été systématiquement observée (Schéma 286, a), même en abaissant la quantité de base (LiHMDS) à 1 équivalent. Le pK_A du produit monobromé **21a** étant théoriquement plus bas que celui du substrat **20a**, ce facteur (associé au faible encombrement stérique autour du site réactif) doit implicitement limiter la sélectivité de la réaction.

Après divers essais, un ajustement de la stoechiométrie en LiHMDS et NBS a permis d'obtenir 72 % du composé **21a**, mais la présence de **23a** (même à hauteur de 5 %) a toujours nécessité une étape subséquente de purification chromatographique. Cet inconvénient nous a amené à établir une procédure n'impliquant pas l'utilisation de bases fortes (b).

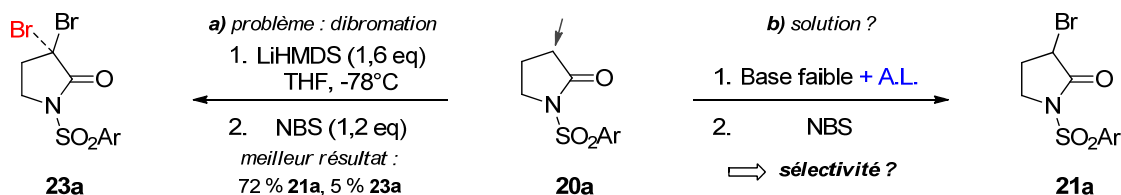
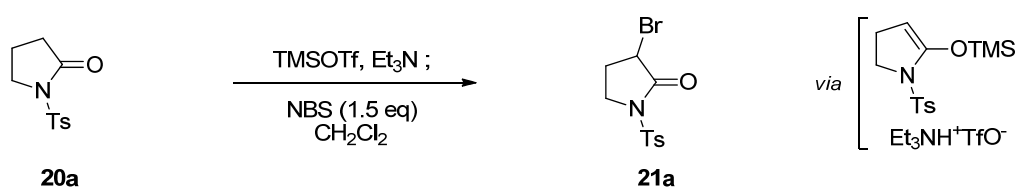


Schéma 286 : problème de dibromation en milieu superbasiq ue et solution proposée.

⁴²⁵ Voir notamment : (a) Ohshita, K.; Ishiyama, H.; Takahashi, Y.; Ito, J.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4910. (b) Liu, D.-G.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 337.

⁴²⁶ Otaka, A.; Mitsuyama, E.; Kinoshita, T.; Tamamura, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4888.

La solution la plus directe a été adaptée de précédents travaux décrits pour l'iodation d'aza-stéroïdes par TMSI⁴²⁷ : la formation in situ d'éthers d'énols silylés et leur piégeage a fourni des α -iodoamides. Nous avons transposé ce principe sur la *N*-tosyl pyrrolidinone **20a** : l'optimisation (rapide) de cette procédure est présentée dans le Tableau 9. La formation d'un éther d'énol silylé a bien été observée après une heure à température ambiante en présence de TMSOTf et de triéthylamine, l'addition subséquente de NBS à 0 °C permettant l'isolement de **21a** avec un rendement de 70 % (entrée 1). Ces conditions ont semblé légèrement trop dures, comme en atteste le résultat de l'entrée 2 où une baisse de rendement a été observée en augmentant l'échelle de la réaction. L'abaissement des températures pour la déprotonation et surtout pour la bromation a eu une influence positive sur le rendement (entrée 3), et un optimum a été trouvé en diminuant l'excès de TMSOTf à 1,2 eq (entrée 4) puis en augmentant l'excès de triéthylamine à 4 eq (entrée 5). Ces conditions ont permis d'obtenir 87 % de la bromo-pyrrolidinone **21a** pure par cristallisation.

Tableau 9 : optimisation des conditions pour la bromation de **Ea**.

	TMSOTf (eq)	Et ₃ N (eq)	t _{énol.} , température	T _{brom.} , température	rdt. 21a (%)
1	1,5	2,5	0,25 h, 0 °C + 1 h, 20 °C	1 h, 0 °C	70
2	1,5	2,5	"	"	53 ^a
3	1,5	2,5	0,25 h, -20 °C + 0,75 h, 0 °C	1,5 h, -78 à -40 °C	74
4	1,2	2,5	"	"	80
5	1,2	4	0,25 h, -20 °C + 0,75 h, 0 °C	1,5 h, -78 à -40 °C	87

Conditions : 5 mmol **20a**, courant d'argon. C_{max} = 0,25M (solubilité). ^a 20 mmol **20a** : réaction exothermique.

Quelles que soient les conditions employées, le produit dibromé **23a** n'a jamais été observé par CCM, ni dans les bruts réactionnels. Une dernière remarque concerne le rôle du léger excès de TMSOTf : en présence d'un seul équivalent de ce réactif, la réaction a été complète mais moins efficace et plus lente (74 % de **21a** isolés après 4,5 h). Il est possible que l'excès de TMSOTf catalyse l'étape de bromation en rendant la NBS plus électrophile.

Ces conditions ont été appliquées aux substrats **20a-20h**, préparés suivant des procédures classiques.⁴²⁸ Les rendements isolés ont été compris entre 70 et 90 % (Schéma 287), sauf en présence

⁴²⁷ King, A. O.; Anderson, R. K.; Shuman, R. F.; Karady, S.; Abramson, N. L.; Douglas, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3384.

⁴²⁸ Consulter la partie expérimentale pour une procédure générale de *N*-sulfonylation de pyrrolidinones.

d'une fonction nosyle (seulement 38 % de **21c** isolés). Dans ce dernier cas, une conversion partielle a été observée. Un dérivé carbamoylé **24** a également été préparé à titre comparatif : le groupement *N*-Boc a été relativement bien toléré, dans la mesure où l'utilisation de TMSOTf est connu pour induire sa déprotection à plus haute température⁴²⁹ (53 % isolés). Les substrats C4- et C5-substitués ont pu être bromés avec une stéréosélectivité 1,3-*trans* satisfaisante (**21e-21g**), sauf en présence d'une seule fonction vinyle en C5 (**21h**). Dans ce dernier cas, la polarité trop proche des diastéréoisomères n'a pas permis leur séparation.

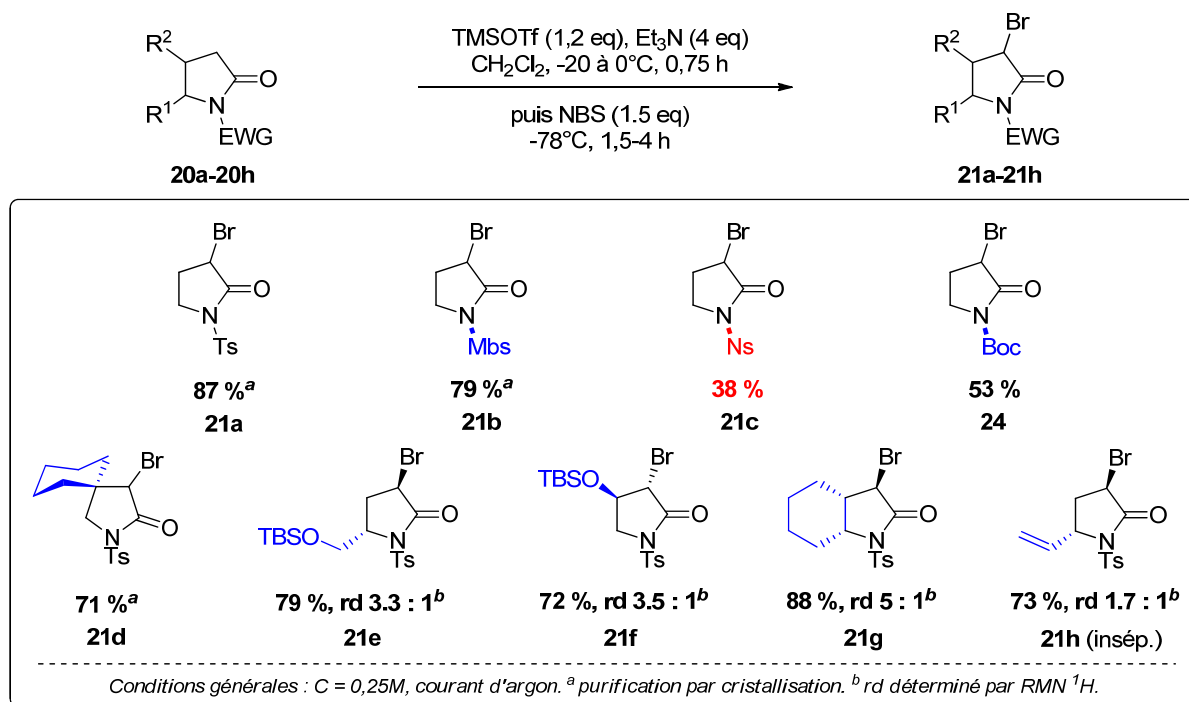


Schéma 287 : bromation des pyrrolidinones **20a-20h** via formation d'un éther d'énol silylé.

Faute de temps nous n'avons pas (encore) pu effectuer la bromation d'autres substrats. La bonne disponibilité des bromo-pyrrolidinones **21a-21h** a cependant déjà permis un certain avancement des études pour la synthèse des azétidines 2-carboxylées **22** présentée ci-après.

3.5 Réarrangement des 3-bromopyrrolidinones en azétidines

Selon l'hypothèse présentée dans le Schéma 285, le traitement des bromo-pyrrolidinones **21** en milieu alcoolique basique devrait permettre leur conversion vers les azétidines **22** via leur ouverture suivie de la substitution de l'atome de brome par l'anion du sulfonamide.

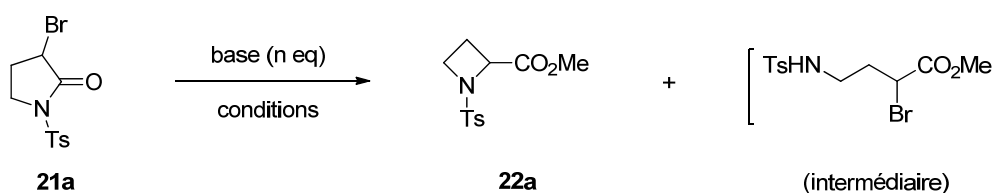
Les premiers essais effectués sur le substrat modèle **21** en présence de MeONa dans MeOH (C = 0,2M) ont bien permis l'obtention de l'azétidine **22** (Tableau 10). La présence de méthanol en

⁴²⁹ (a) Zhang, A. J.; Russell, D. H.; Zhu, J.; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7439. (b) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870 et références citées.

large excès (solvant : 130 eq) a toutefois empêché sa formation quantitative, l'étape de cyclisation étant probablement ralentie par le jeu d'équilibres de protonation du sulfonamide (entrées 1-2).

Comme anticipé, l'emploi d'un excès de MeONa dans l'acétonitrile anhydre a permis de compléter la conversion de **21a** (entrée 3) : l'azétidine **22a** a été isolée avec un très bon rendement, mais quelques produits de dégradation ont été détectés. Des conditions plus douces ont été trouvées en générant du méthanolate de potassium *in situ* dans un mélange acétonitrile/méthanol 9:1 (entrée 4), **22a** étant alors isolée avec un rendement quasi quantitatif après une simple filtration. En employant une quantité de méthanol inférieure à 10 % en volume, la réaction n'a pas été quantitative (entrée 5). A l'inverse, le carbonate de sodium n'a pas permis d'initier cette réaction (entrée 6).

Tableau 10 : recherche de conditions pour la contraction de cycle de 20a en azétidine 21a.



	base (eq)	solvant	température	temps (h)	résultat
1	MeONa (1,3)	MeOH	65 °C	16	85 % 22a , <5 % int.
2	MeONa (2)	MeOH	"	16	85 % 22a , <5 % int.
3	MeONa (4)	MeCN	83 °C	2	90 % 22a
4	K₂CO₃ (3)	MeCN/MeOH (9:1)	45 °C	3	97 % 22a
5	K ₂ CO ₃ (3)	MeCN/MeOH (19:1)	45 °C	16	95% 22a , <5 % int.
6	Na ₂ CO ₃ (3)	MeCN/MeOH (9:1)	65 °C	16	pas de conversion

Conditions : 1 mmol 21a, C = 0,2M. Purification par filtration (SiO₂) pour l'entrée 5.

Ces résultats prometteurs ont suggéré que la variation de l'alcool employé comme cosolvant permettrait de contrôler la substitution de l'ester formé, ce qui serait utile pour planifier sa déprotection sélective ou impliquer une fonction supplémentaire dans les réarrangements prévus. Cette hypothèse a été corroborée par l'incorporation de différents alcools primaires dans les produits correspondants (Schéma 288).

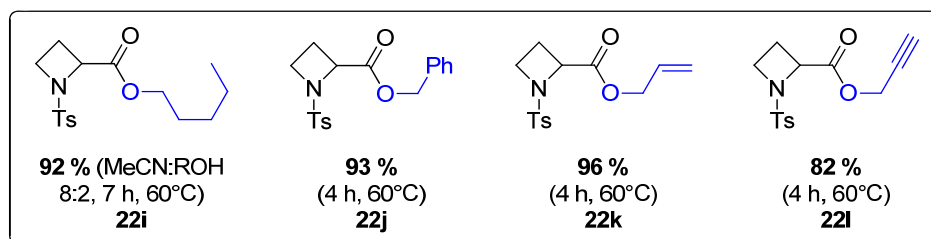


Schéma 288 : choix de l'ester formé selon l'alcool employé comme cosolvant.

Ces conditions ne permettent cependant pas la déprotonation de l'isopropanol ni la formation d'amides (Schéma 289), mais on peut supposer que l'emploi d'une base plus forte non nucléophile et/ou d'un solvant plus polaire pourrait permettre de contourner ces limitations. Un amide de Weinreb **22m** a ainsi pu être formé par le biais d'une séquence en deux étapes.⁴³⁰

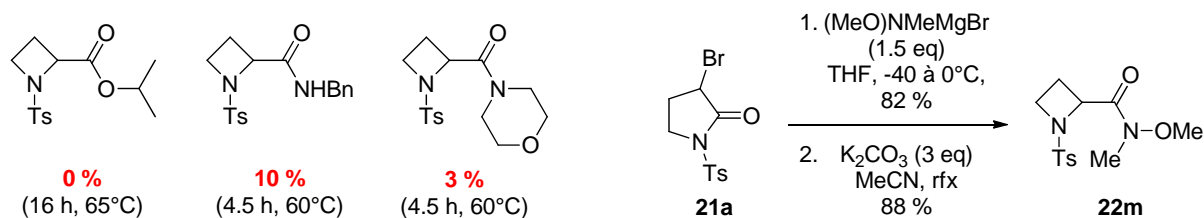


Schéma 289 : inaptitude de la méthode à la formation d'un ester isopropylique ou d'amides, et introduction d'un amide de Weinreb en deux étapes.

Les bromo-pyrrolidinones déjà préparées **21b-21h** (*N*-sulfonyl) et **23** (*N*-Boc) ont enfin été soumises aux conditions de méthanolyse précédemment déterminées (Schéma 290). La variation du sulfonamide (**22b-22c**) et la présence d'un motif spirocyclique (**22d**) ont été bien tolérées.

Le problème le plus important s'est posé dans le cas des substrats dissymétriques, puisque l'épimérisation partielle de la position C2 a été observée. Différents paramètres ont été variés pour réduire ce phénomène potentiellement difficile à contrôler, avec pour conséquence l'abaissement de la stoechiométrie en K₂CO₃ à 1.5 équivalent (minimum requis pour une conversion complète du substrat et de l'intermédiaire). Cette modification a permis d'améliorer légèrement la sélectivité vers le diastéréoisomère 1,3-*trans* souhaité (7,7 : 1 vs 7 : 1 et 2 : 1 vs 1.25 dans les conditions en excès pour les deux produits **22e** et **22g** présentés). La vinyl-azétidine **22h** a, elle, été obtenue avec un bon rendement et un ratio diastéréomérique de 3,7:1 (depuis un mélange au ratio *trans/cis* 1,7:1). Nous n'avons pas eu le temps de tester d'autres bases organiques pour essayer de contrôler cette épimérisation, mais ces études seront poursuivies sous peu.

⁴³⁰ Ce composé reste cependant plus facile à préparer à partir de l'ester correspondant **Ga**. Pour une procédure efficace, voir : Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461.

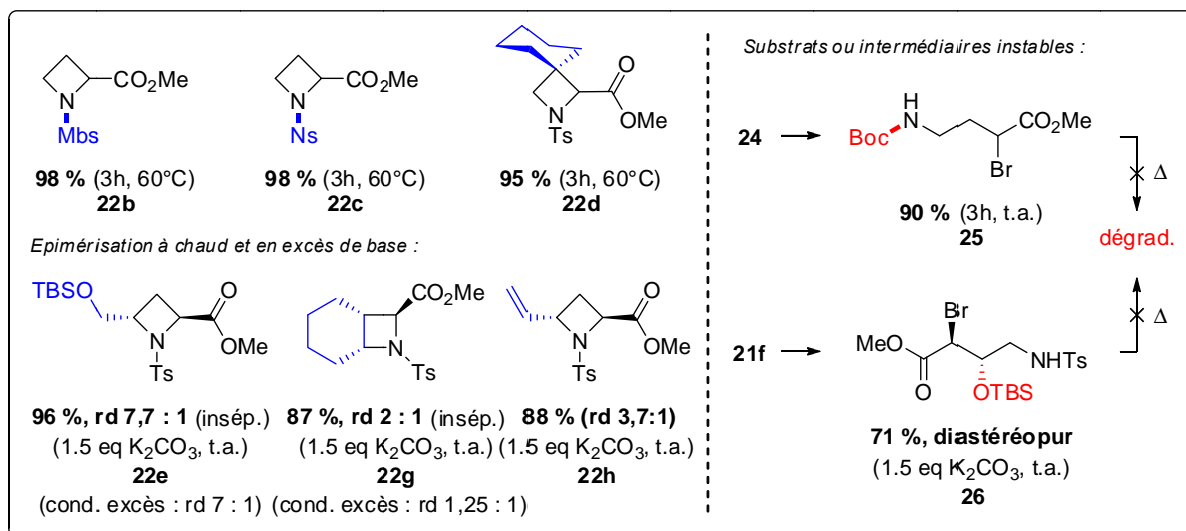


Schéma 290 : résultats obtenus à partir des bromo-pyrrolidines 21a-21h et 24.

Enfin, la *N*-Boc bromo-pyrrolidinone **24** a subi la réaction de méthanolyse initiale, mais toutes les tentatives de cyclisation de l'ester **25** (à chaud ou en présence d'autres bases) ont conduit à sa décomposition. La même issue a été observée pour l'ester **26** (produit de méthanolyse du substrat 4-silyloxy **21f**), dont l'instabilité semble liée à la présence du groupe –OTBS en C3.⁴³¹

Faute de temps, nous n'avons pas encore pu avancer plus la synthèse de ces dérivés vers les alcynyl-azétidines correspondantes, ni étudier le réarrangement de ces composés.

4 Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans cette dernière partie ont visé le développement d'une méthode pour la synthèse rapide de *N*-sulfonyl azétidines 2-carboxylées. Ils ont été initiés suite à une idée très simple, visant à générer un anion azoté γ -bromé (précurseur du cycle tendu) par l'alcoolyse en milieu basique d'une 3-bromo-*N*-sulfonyl pyrrolidinone. Si des conditions efficaces ont été trouvées pour la préparation de dérivés simples, une épimérisation (certes limitée) a été observée dans le cas des composés 2,4-disubstitués. L'évaluation d'autres conditions, dont notamment le choix de la base employée, devrait permettre de résoudre ce problème.

Au-delà des études de réactivité en catalyse à l'or envisagées par notre groupe, le développement de nouvelles voies d'accès aux azétidines 2-carboxylées présente d'autres intérêts. En plus du rôle joué par l'**Aze** comme agent structurant,⁴¹⁹ ce motif est également présent dans différents alcaloïdes (Schéma 291) : on peut notamment citer l'acide muginéique et la nicotine qui sont des

⁴³¹ Une désilylation (peu sélective) est observée, ce qui pourrait être expliqué par un réarrangement de type rétro-[1,4]-Brook. Voir par exemple : Bailey, W. F.; Jiang, X. *ARKIVOC* **2005**, 6, 25.

phytosidérophores,⁴³² ou les pénarésidines A et B isolées depuis des éponges marines.⁴³³ Ces derniers composés sont des activateurs efficaces de l'ATPase de l'actomyosine, impliquée dans la contraction des fibres musculaires.

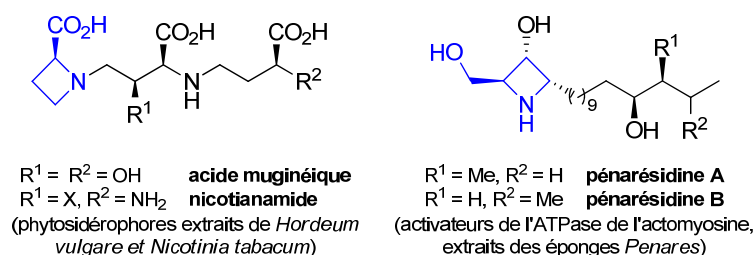


Schéma 291 : importance de l'acide azétidine-2-carboxylique comme agent structurant, et exemples de motifs azétidiniques présents dans des produits naturels.

Concernant ce dernier aspect, une perspective intéressante serait d'étudier la possibilité d'étendre cette méthode à des substrats précurseurs d'azétidines 3-hydroxylées. Si un époxyde pouvait se comporter comme un groupement partant en C3 (Schéma 292), le réarrangement du substrat correspondant pourrait permettre la formation directe du noyau central des pénarésidines A et B, et ce de façon totalement stéréocontrôlée. Ce précurseur pourrait, lui, être obtenu à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique suivant une séquence de fonctionnalisation relativement courte (protection, oléfination, époxydation).

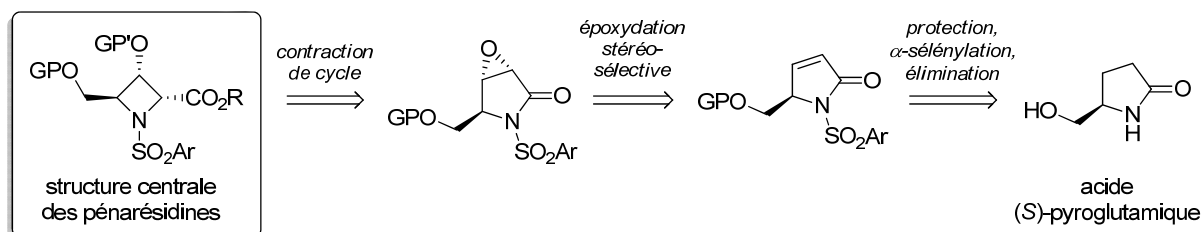


Schéma 292 : projet de synthèse stéréocontrôlée du noyau des pénarésidines.

⁴³² Matsuura, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 265 et références incluses.

⁴³³ (a) Raghavan, S.; Krishnaiah, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 748. (b) Yoda, H.; Uemura, T.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 977 et références incluses.

Experimental Part

With the aim of summarizing, only representative substrates and products prepared during these studies were detailed in this chapter and will be described. Due to their expense, in the first part of this work MS analyses were mostly limited to new gold-catalyzed rearrangement products.

Studies on alkynyl-azetidinones

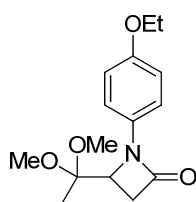
N-aryl and N-allyl alkynyl-azetidinones : substrates and rearrangement products

General Procedures (GP) are used from Chapter 3.

Compound **1** was previously described as **II** (p. 268)

4-(1,1-Dimethoxyethyl)-1-(4-ethoxyphenyl)azetidin-2-one (**2**) and 4-acetyl-1-(4-ethoxyphenyl)azetidin-2-one (**3**)

To a stirred solution of **1** (20 mg, 92 μ mol) in 1,2-dichloroethane (900 μ L) were added MeOH (20 eq, 73 μ L) then JohnPhosAuNTf₂ (3.8 mg, 4.6 μ mol, 5 mol%), and the mixture was stirred at 60 °C for 12 h, afterwards TLC monitoring indicated full conversion of the starting material. Et₃N (1 drop) was then added, solvent was removed *in vacuo* and the residue was directly purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 15 % to 40 %) to yield **2** (5.3 mg, 21 %) along **3** (10.2 mg, 48 %).



C₁₅H₂₁NO₄ MW: 279.33

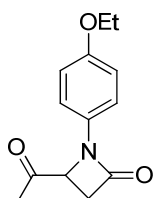
101.8, 119.4, 131.7, 155.5, 164.6.

2: colorless oil.

TLC R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator : UV/CAM.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 2.92 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 15.4 Hz, 2.7 Hz), 3.13 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 15.4 Hz, 5.7 Hz), 3.25 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 4.01 (q, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 4.28 (dd, 1 H, *J* = 5.8 Hz, 2.6 Hz), 6.84 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz), 7.54 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.9, 17.0, 38.9, 48.7, 48.7, 56.2, 63.7, 101.8, 119.4, 131.7, 155.5, 164.6.



C₁₃H₁₅NO₃ MW: 233.26

131.0, 156.0, 162.1, 205.8.

3: colorless oil.

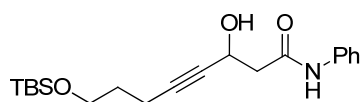
TLC R_f = 0.08 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 2.18 (s, 3 H), 2.95 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 15.2 Hz, 2.8 Hz), 3.38 (dd, 1 H, *J*_{AB} = 15.2 Hz, 6.1 Hz), 3.98 (q, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 4.44 (dd, 1 H, *J* = 6.2, 2.8 Hz), 6.83 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz), 7.19 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.8, 24.9, 40.8, 57.0, 63.8, 115.2, 117.6,

Synthesis of compound **4** (see procedures in Chapter 3)

8-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-phenyloct-4-ynamide



C₂₀H₃₁NO₃Si MW: 361.55

TLC R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

Prepared following the **GP1** (see chap. 3) in 89 % yield (3.53 g) from 1.49 g of acetanilide and 2.50 g of 6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-ynal.⁴³⁴

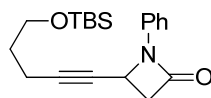
Colorless, amorphous waxy solid.

⁴³⁴ Frimpong, K.; Wzorek, J.; Lawlor, C.; Spencer, K.; Mitzel, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *71*, 5861.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.63–1.75 (m, 2 H), 2.29 (dt, 2 H, $J = 7.1, 1.9$ Hz), 2.72 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.4$ Hz, 7.2 Hz), 2.79 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.4$ Hz, 4.1 Hz), 3.23 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz), 3.65 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 4.76–4.90 (m, 1 H), 7.12 (tt, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 1.0 Hz), 7.33 (t, 2 H, $J = 8.3$ Hz, 7.2 Hz), 7.50 (dd, 2 H, $J = 8.3$ Hz, 1.0 Hz), 7.66–7.79 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.3, 15.1, 18.3, 25.9, 31.6, 44.7, 59.5, 61.5, 79.3, 86.3, 120.1, 124.6, 129.0, 137.5, 168.8.

4-(5-((*Tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-1-phenylazetididin-2-one



Prepared following the **GP2** (see chap. 3) in 65 % yield (2.06 g) from 3.40 g of 8-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-*N*-phenyloct-4-ynamide.

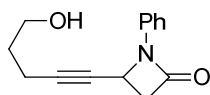
Colorless, amorphous waxy solid.

C₂₀H₂₉NO₂Si MW: 343.53 TLC $R_f = 0.49$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.64–1.72 (m, 2 H), 2.30 (dt, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 1.9 Hz), 3.11 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.1$ Hz, 2.8 Hz), 3.39 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.1$ Hz, 5.9 Hz), 3.63 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 4.52–4.58 (m, 1 H), 7.10 (t, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.39 (t, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.4, 15.2, 18.3, 15.9, 31.4, 40.8, 44.9, 61.4, 76.1, 87.4, 116.6, 124.0, 129.1, 137.6, 163.4.

4-(5-Hydroxypent-1-yn-1-yl)-1-phenylazetididin-2-one (**4**)



Prepared following the same desilylation procedure (as described for **2** or **II**) in 94 % yield (859 mg) from 1.37 g of 4-(5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yn-1-yl)-1-phenylazetididin-2-one.

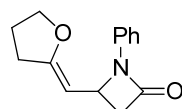
C₁₄H₁₅NO₂ MW: 229.27 Pale yellow oil.

TLC $R_f = 0.18$ (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24–1.38 (bs, 1 H), 1.70–1.80 (m, 2 H), 2.35 (dt, 2 H, $J = 7.0$ Hz, 1.9 Hz); 3.12 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz, 2.7 Hz), 3.39 (dd, 1 H, $J_{AB} = 14.8$ Hz, 5.6 Hz), 3.70 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz), 4.56 (ddt, 1 H, $J = 5.6$ Hz, 2.7 Hz, 1.7 Hz), 7.11 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 15.3, 31.1, 40.7, 44.9, 61.4, 76.5, 86.9, 116.6, 124.1, 129.1, 137.6, 163.3.

(*Z*)-4-((Dihydrofuran-2(3*H*)-ylidene)methyl)-1-phenylazetididin-2-one (**5**)



C₁₄H₁₅NO₂ MW: 229.27

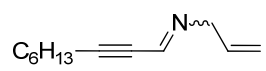
To a stirred solution of 4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)-1-phenylazetididin-2-one **4** (25 mg, 109 μ mol) in dry 1,2-dichloroethane (1,1 mL) at 0 °C was added Cy₂JohnPhosAu(NCMe)SbF₆ (1.8 mg, 2.2 μ mol). The mixture was stirred for 5 min, then Et₃N (1 drop) was added and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on deactivated silica gel (first treated with EtOAc/H₂O/Et₃N 96:2:2 then cyclohexane; eluent: cyclohexane/EtOAc 20 %) to yield **5** as a pasty yellow solid (8.3 mg, 33 %).

TLC $R_f = 0.29$ (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.03 (pseudo tt, 2 H, $J = 7.2$ Hz, 7.0 Hz), 2.55 (td, 2 H, $J = 7.8$ Hz, 1.3 Hz), 2.77 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.1$ Hz, 2.7 Hz), 3.30 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.1$ Hz, 5.6 Hz), 4.17–4.28 (m, 2 H), 4.28–4.33 (m, 1 H), 4.92 (ddd, 1 H, $J = 9.7$ Hz, 5.6 Hz, 2.7 Hz), 7.04 (pseudo tt, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 1.1 Hz), 7.29 (dd, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 7.4 Hz), 7.42 (dd, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 1.1 Hz).

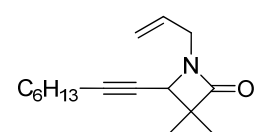
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 24.6, 29.3, 44.2, 47.2, 71.4, 93.5, 116.9, 123.3, 128.9, 138.1, 160.5, 165.0.

Synthesis of *N*-allyl azetidinone and azetidine **8** & **9** (see procedures in Chapter 3)*N*-(Non-2-yn-1-ylidene)prop-2-en-1-amine, 1:1 E:Z mixture

 Prepared following the **GP3** in quantitative yield (3.82 g) from 3.00 g of non-2-ynal and 1.62 g of allylamine, used after drying *in vacuo* without filtration.
 $C_{12}H_{19}N$ MW: 177.29 Yellow oil; TLC : decomp.

1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.12–1.23 (m, 4 H), 1.23–1.46 (m, 20 H), 2.07 (dt, 2 H, $J = 6.8$ Hz, 1.7 Hz), 2.13 (dt, 2 H, $J = 7.1$ Hz, 1.9 Hz), 3.88–3.98 (m, 2 H), 4.49–4.57 (m, 2 H), 5.08 (dq, 1 H, $J = 10.4$ Hz, 1.7 Hz), 5.20 (dq, 1 H, $J = 10.4$ Hz, 1.7 Hz), 5.24 (dq, 1 H, $J = 17.2$ Hz, 1.9 Hz), 5.46 (dq, 1 H, $J = 17.2$ Hz, 1.9 Hz), 5.98 (ddt, 1 H, $J = 17.2$ Hz, 10.4 Hz, 5.5 Hz), 6.23 (ddt, 1 H, $J = 17.2$ Hz, 10.3 Hz, 5.5 Hz), 7.34–7.42 (m, 1 H), 7.65–7.72 (m, 1 H).

1-Allyl-3,3-dimethyl-4-(oct-1-yn-1-yl)azetidin-2-one (**8**)

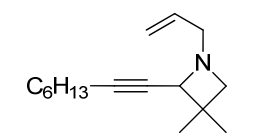
 Prepared following the **GP5** in 73 % yield (2.03 g) from 2.00 g of *N*-(non-2-yn-1-ylidene)prop-2-en-1-amine.
 Yellow oil.

$C_{16}H_{25}NO$ MW: 247.38 TLC $R_f = 0.50$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22–1.32 (m, 4 H), 1.27 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.43–1.55 (m, 2 H), 2.21 (dt, 1 H, $J = 7.1$ Hz, 1.9 Hz), 3.57 (ddt, 1 H, $J = 15.7$ Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz), 3.88 (t, 1 H, $J = 1.9$ Hz), 4.02 (ddt, 1 H, $J = 15.7$ Hz, 5.2 Hz, 1.4 Hz), 5.17 (ddt, 1 H, $J = 10.2$ Hz, 1.4 Hz, 1.1 Hz), 5.21 (dtd, 1 H, $J = 17.1$ Hz, 1.4 Hz, 1.1 Hz), 5.77 (dddd, 1 H, $J = 17.1$ Hz, 10.2 Hz, 6.9 Hz, 5.1 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 18.8, 18.9, 21.6, 22.6, 28.5, 28.6, 31.3, 42.5, 54.4, 55.1, 74.4, 89.5, 118.2, 131.9, 173.0.

1-Allyl-3,3-dimethyl-2-(oct-1-yn-1-yl)azetidine (**9**)

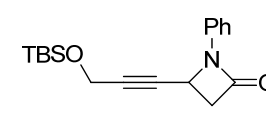
 Prepared following the **GP6** in 62 % yield (289 mg) from 500 mg of 1-allyl-3,3-dimethyl-4-(oct-1-yn-1-yl)azetidin-2-one (**8**).
 Pale yellow oil.

$C_{16}H_{27}N$ MW: 233.39 TLC $R_f = 0.36$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz), 1.12 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.22–1.34 (m, 4 H), 1.35–1.44 (m, 2 H), 1.42–1.55 (m, 2 H), 2.22 (dt, 2 H, $J = 7.0$ Hz, 2.0 Hz), 2.60 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 3.00 (dddd, 1 H, $J = 13.1$ Hz, 6.6 Hz, 1.4 Hz, 1.1 Hz), 3.04 (d, 1 H, $J_{AB} = 6.6$ Hz), 3.28 (dddd, 1 H, $J = 13.0$ Hz, 5.6 Hz, 1.4 Hz, 1.1 Hz), 3.36–3.42 (m, 1 H), 5.08 (ddt, 1 H, $J = 10.2$ Hz, 1.4 Hz, 1.1 Hz), 5.18 (dtd, 1 H, $J = 17.2$ Hz, 1.4 Hz, 1.1 Hz), 5.84 (dddd, 1 H, $J = 17.1$ Hz, 10.2 Hz, 6.8 Hz, 5.1 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 19.0, 22.6, 24.0, 27.4, 28.5, 28.9, 31.4, 35.8, 61.0, 64.4, 64.9, 77.9, 87.6, 117.1, 134.7.

Synthesis of azide **10**⁴¹¹4-(5-Azidopent-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one (**10**)

 To a stirred solution of **4** (350 mg, 1.52 mmol) and diphenylphosphoryl azide (600 μ L, 2.73 mmol) in THF (4.5 mL) at room temperature under argon was added DBU (410 μ L, 3.04 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then warmed to 60 °C and stirred for 16 hours. After dilution with PhMe (15 mL) the solution was washed with

$C_{18}H_{25}NO_2Si$ MW: 315.48

water (2 x 10 mL), brine (2 x 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* at 25 °C. The yellow residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 15 % to 30 %) to afford 4-(5-azidopent-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one as a colorless viscous oil (312 mg, 81 %).

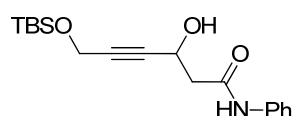
TLC R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.69–1.81 (m, 2 H), 2.34 (dt, 2 H, J = 6.6 Hz, 2.0 Hz), 3.13 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 2.9 Hz), 3.34 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 3.40 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 5.6 Hz), 4.57 (ddt, 1 H, J = 5.6 Hz, 2.9 Hz, 2.0 Hz), 7.12 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.35 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.4 Hz), 7.49 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 1.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 16.1, 27.6, 40.7, 44.8, 50.1, 77.2, 85.8, 116.6, 124.1, 129.1, 137.5, 163.2.

Synthesis of azetidinyl propargyl ester 11 (see procedures in Chapter 3)

6-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-phenylhex-4-ynamide



Prepared following the **GP1 (ch. 2)** in 80 % yield (4.01 g) from 2.70 g of acetanilide and 3.40 g of 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-2-ynal.

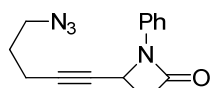
Colorless needles; mp = 84–86 °C.

C₁₈H₂₇NO₃Si MW: 333.50 TLC R_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/CAM.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 2.75 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 7.5 Hz), 2.81 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.5, 3.8 Hz), 3.35 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 4.34 (s, 2 H), 4.84–4.94 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H, J = .4 Hz), 7.33 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.50 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.60–7.69 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.3, 18.3, 25.8, 44.1, 51.7, 59.4, 83.7, 84.4, 120.1, 124.7, 129.1, 137.4, 168.6).

4-(3-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one



Prepared following the **GP2 (ch. 2)** in 81 % yield (3.00 g) from 3.90 g of 6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-phenylhex-4-ynamide.

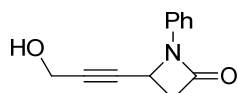
Colorless oil.

C₁₄H₁₄N₄O MW: 254.29 TLC R_f = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 3.17 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 2.7 Hz), 3.42 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 5.7 Hz), 4.34 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 4.58–4.64 (m, 1 H), 7.11 (t, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.48 (d, 2 H, J = 8.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.2, 18.3, 25.8, 40.5, 44.6, 51.7, 80.4, 85.5, 116.7, 124.2, 129.1, 137.4, 163.0.

4-(3-Hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one



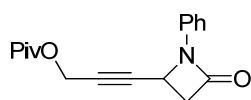
Prepared following the same desilylation procedure (as described for **2** or **II** p. 268) in 90 % yield (1.49 g) from 2.60 g of 4-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-1-phenylazetidin-2-one.

C₁₂H₁₁NO₂ MW: 201.22 Yellow oil.

TLC R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (t, 1 H, J = 5.4 Hz), 3.18 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.9 Hz, 2.8 Hz), 3.42 (dd, 1 H, J = 14.9 Hz, 5.8 Hz), 4.30 (d, 2 H, J = 2.8 Hz), 4.58–4.64 (m, 1 H), 7.12 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 0.9 Hz), 7.35 (dd, 2 H, J = 8.5, 7.4 Hz), 7.47 (dd, 2 H, J = 8.5 Hz, 0.9 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 40.5, 44.6, 51.0, 81.3, 85.0, 116.6, 124.2, 129.2, 137.3, 163.0.

3-(4-Oxo-1-phenylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (**11**)

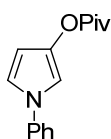
$C_{17}H_{19}NO_3$ MW: 285.34

To a solution of 4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-phenylazetid-2-one (800 mg, 3.97 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) under argon at 0 °C were added Et_3N (2.86 mL, 20 mmol) and DMAP (24 mg, 0.2 mmol). The mixture was stirred vigorously, and pivaloyl chloride (0.64 mL, 5.2 mmol) was added as slow as possible to avoid the observation of white fumes. After 10 min the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.25 h. MeOH (5 mL) was then added and the mixture was stirred for 1 additional hour. After dilution with EtOAc (25 mL), the mixture was washed with 1N HCl (15 mL), satd $NaHCO_3$ (2 x 15 mL) and water (15 mL). The aqueous layer was extracted back with EtOAc (15 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to yield a yellow oil which solidified overnight at 4 °C. The product was quickly purified by flash chromatography (SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 10 % to 30 %) to yield **11** as an amorphous white solid (1.15 g, quant.).

TLC R_f = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (s, 9 H), 3.18 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 2.8 Hz), 3.42 (dd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 5.6 Hz), 4.58–4.63 (m, 1 H), 4.68 (d, 2 H, J = 1.7 Hz), 7.11 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.34 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.4 Hz), 7.46 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 1.0 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 27.0, 38.8, 40.4, 44.6, 52.0, 81.3, 82.0, 116.6, 124.2, 129.2, 137.4, 162.9, 177.6.

1-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl pivalate (**12**)

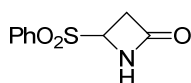
$C_{15}H_{17}NO_2$ MW: 243.30

To a stirred solution of **11** (50 mg, 0.175 mmol) in 1,2-dichloroethane at room temperature was added $(Cy_2)JohnPhosAuSbF_6.MeCN$ (2.9 mg, 3.5 μ mol, 2 mol %). The solution took an intense yellow color which weakened after a few minutes. After 30 min, TLC indicated a poor conversion of the starting material so the mixture was warmed to 50 °C and stirred for 4 h. 2 mol % catalyst were then added, and after stirring for 3 additional hours at 50 °C the dark solution was cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was subjected to flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 5 % to 15 %) to afford 1-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl pivalate as a colorless oil (15.7 mg, 38 %).

TLC R_f 0.70 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ $KMnO_4$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (s, 9 H), 6.22 (dd, 1 H, J = 3.0 Hz, 1.7 Hz), 6.93 (t, 1 H, J = 3.0 Hz), 7.23 (m, 1 H), 7.25 (tt, 1 H, J = 7.3 Hz, 1.0 Hz), 7.36 (dd, 2 H, J = 7.4 Hz, 1.0 Hz), 7.41 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 7.3 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 27.2, 39.1, 103.3, 108.7, 116.5, 120.2, 125.7, 129.6, 139.4, 140.6, 176.1.

N*-activated-azetidiones : substrates and rearrangement products*Synthesis of 4-sulfonyl azetidione B**4-(Phenylsulfonyl)azetid-2-one (**B**)

$C_9H_9NO_3S$ MW: 211.24

4-oxoazetid-2-yl acetate⁴¹³ (5.00 g, 38.72 mmol) was mixed with water (20 mL) and benzenesulfinic acid (7.02 g, 40.65 mmol). The slurry was stirred under argon at 50 °C for 6 h, then washed with ice-cold water on a Büchner funnel. The resulting yellowish solid was air-dried for 30 min, suspended in toluene (20 mL) and the solvent was removed on a rotary evaporator at 60 °C. This operation was repeated twice. After drying for 24 h in a vacuum dessicator over P_2O_5 , the product was obtained as a light yellow powder (7.48 g, 92 %): mp = 155-157 °C.

TLC R_f = 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.22 (ddd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 2.2 Hz, 1.4 Hz), 3.31 (ddd, 1 H, J_{AB} = 15.5 Hz, 5.0 Hz, 1.9 Hz), 4.73 (dd, 1 H, J = 5.0 Hz, 2.2 Hz), 6.40–6.54 (bs, 1 H), 7.64 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 7.4 Hz), 7.75 (tt, 1 H, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz), 7.94 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 1.2 Hz).

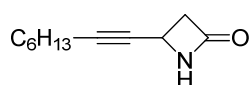
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 41.7, 64.9, 129.4, 129.8, 134.7, 135.0, 164.5; consistent with literature data.⁴³⁵

General Procedure 1 for alkylation of 4-(phenylsulfonyl)azetidin-2-one (GP1)

To a stirred solution of the appropriate alkyne (14 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C under argon was added MeMgBr (3.0M in THF, 4.5 mL, 13.5 mmol) dropwise. The slurry was refluxed for 1 h, then cooled to -78 °C while maintaining vigorous stirring; then, a solution of 4-(phenylsulfonyl)azetidin-2-one (1.06 g, 5 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise *via* cannula. The now-homogenous solution was stirred at -78 °C for 20 min, then slowly warmed to room temperature and stirred for 3 h afterwards the reaction was quenched by addition of satd aqueous NH₄Cl (50 mL). Layers were separated, and the aqueous slurry was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL). The combined THF and chloroform layers were washed with brine (30 mL) and dried over MgSO₄. After filtration and evaporation, the crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound.

Note : The same procedure could be used for the addition of vinylmagnesium chloride for other experiments. In such case where commercial organomagnesium reagents were used (typically as 0.5M – 2.0M THF solutions), the latter could be added to the sulfone solution at -78 °C in a reverse fashion without notifying a comparative decrease in yield.

4-(Oct-1-yn-1-yl)azetidin-2-one (Ca)



C₁₁H₁₇NO MW: 179.26

Prepared following the **GP1** in 85 % yield (1.80 g) from 2.50 g of 4-(phenylsulfonyl)azetidin-2-one, 5.2 mL of 1-octyne and 10.7 mL of MeMgBr (3.0M in THF).

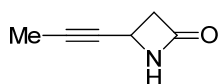
Pale yellow oil.

TLC R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.22–1.33 (m, 4 H), 1.33–1.40 (m, 2 H), 1.45–1.53 (m, 2 H), 2.19 (dt, 2 H, J = 7.2 Hz, 1.9 Hz), 3.02 (ddd, 1 H, J = 14.8 Hz, 2.5 Hz, 1.6 Hz), 3.29 (ddd, 1 H, J = 14.8 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz), 4.26 (ddt, 1 H, J = 5.4 Hz, 2.5 Hz, 1.9 Hz), 5.77–6.08 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 18.7, 22.3, 28.4, 28.6, 31.3, 37.4, 46.9, 77.8, 86.1, 167.1.

4-(Prop-1-yn-1-yl)azetidin-2-one (Cb)



C₆H₇NO MW: 109.13

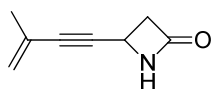
Prepared following the **GP1** in 82 % yield (1.06 g) from 2.50 g of 4-(phenylsulfonyl)azetidin-2-one and 63.9 mL of propynylmagnesium bromide (0.5M in THF). Off-white amorphous solid.

TLC R_f 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (d, 3 H, J = 1.8 Hz), 3.02 (ddd, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz, 2.4 Hz, 1.8 Hz), 3.28 (ddd, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz, 5.3 Hz, 1.8 Hz), 4.23 (ddq, 1 H, J = 5.3 Hz, 2.4 Hz, 1.8 Hz), 5.80–6.20 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 3.6, 37.3, 46.7, 77.1, 81.5, 167.1.

⁴³⁵Galletti, P.; Quintavalla, A.; Ventrici, C.; Giannini, G.; Cabri, W.; Penco, S.; Gallo, G.; Vincenti, S.; Giacomini, D. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1991.

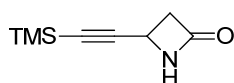
4-(3-Methylbut-3-en-1-yn-1-yl)azetid-2-one (**Cc**)C₈H₉NO MW: 135.16

Prepared following the **GPI** in 39 % yield (740 mg) from 3.00 g of 4-(phenylsulfonyl)azetid-2-one, 3.65 mL of 2-methylbut-1-en-3-yne and 24.0 mL of *n*-BuLi (with pre-formation of the alkynyllithium at -20 °C for 10 min). TLC monitoring showed the formation of sideproducts which decomposed upon purification by flash chromatography. Off-white amorphous solid.

TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (s, 3 H), 3.08 (ddd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 2.7 Hz, 1.7 Hz), 3.33 (ddd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 5.4 Hz, 1. Hz), 4.37 (dd, 1 H, J = 5.4 Hz, 2.7 Hz), 5.21–5.26 (m, 1 H), 5.28–5.32 (m, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 23.2, 37.5, 46.9, 85.6, 86.2, 123.1, 125.8, 166.7.

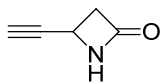
4-((Trimethylsilyl)ethynyl)azetid-2-one (**Cd**)C₈H₁₃NOSi MW: 167.28

Prepared following the **GPI** in 43 % yield (940 mg) from 3.51 g of 4-(phenylsulfonyl)azetid-2-one, 5.5 mL of TMS-acetylene and 25.0 mL of *n*-BuLi (with pre-formation of the alkynyllithium at -20 °C for 10 min). Off-white amorphous solid. 4-Ethynylazetid-2-one (**Ce**, see above) was also isolated in 9 % yield (110 mg).

TLC R_f = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.17 (s, 9 H), 3.08 (ddd, 1 H, J = 14.7 Hz, 2.7 Hz, 1.8 Hz), 3.32 (ddd, 1 H, J = 14.8 Hz, 5.8 Hz, 1.8 Hz), 4.26 (dd, 1 H, J = 5.4 Hz, 2.7 Hz), 5.85–6.17 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 0.03, 37.8, 47.1, 90.7, 103.3, 167.1.

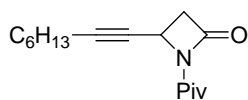
4-Ethynylazetid-2-one (**Ce**)C₅H₅NO MW: 95.10

Prepared following the **GPI** in 13 % yield (190 mg) from 3.51 g of 4-(phenylsulfonyl)azetid-2-one and 84 mL of ethynylmagnesium bromide (0.5M in THF). The product was shown to be unstable under the reaction conditions. Off-white amorphous solid.

TLC R_f 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 50 %), revelator: KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 3.12 (ddd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 2.3 Hz, 1.5 Hz), 3.35 (ddd, 1 H, J_{AB} = 14.8 Hz, 5.4 Hz, 1.5 Hz), 4.27 (dddd, 1 H, J_{AB} = 5.4 Hz, 2.3 Hz, 1.9 Hz, 0.8 Hz), 5.85–6.20 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 36.8, 46.7, 73.5, 81.5, 166.5.

Synthesis of *N*-Boc and *N*-pivaloyl azetidiones **13a** & **14a**4-(Oct-1-yn-1-yl)-1-pivaloylazetid-2-one (**13a**)C₁₆H₂₅NO₂ MW: 263.38

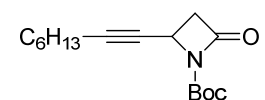
To a solution of **Ca** (150 mg, 0.84 mmol) in THF (3 mL) at -78 °C under argon was added dropwise NaHMDS (1.0M THF solution, 1.10 mL) and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. Then, a solution of Piv₂O (220 μ L, 1.68 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise *via* cannula. The mixture was slowly warmed to rt over 30 min, then satd aqueous NH₄Cl (4 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. Most of the solvent was removed *in vacuo*, and the mixture was partitioned between water and EtOAc (10 + 10 mL). Layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5 mL) then the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. After filtration and evaporation, the residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 5 % to 10 %) to afford **13a** as a colorless oil (180 mg, 82 %).

TLC R_f = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc 40 %), revelator: KMnO_4 .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 1.30 (s, 9 H), 1.22–1.38 (m, 6 H), 1.42–1.57 (m, 2 H), 2.19 (dt, 1 H, J = 7.1 Hz, 1.8 Hz), 2.91 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.9 Hz, 3.4 Hz), 3.22 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.9 Hz, 6.5 Hz), 4.48 (ddt, 1 H, 6.5 Hz, 3.4 Hz, 1.8 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 18.8, 22.6, 25.1, 28.4, 28.5, 31.3, 38.9, 39.4, 42.0, 76.5, 86.0, 162.1, 175.9.

Tert-butyl 2-(oct-1-yn-1-yl)-4-oxoazetidine-1-carboxylate (**14a**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ MW: 279.37

To a stirred mixture of **Ca** (150 mg, 0.84 mmol) and DMAP (25 mg, 0.21 mmol) in MeCN (1 mL) at 0 °C under argon was added Boc_2O (364 mg, 1.67 mmol) as a solid. The mixture was stirred for 4 h at room temperature, then volatiles were removed *in vacuo* and the residue was directly purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 30 %) to afford tert-butyl 2-(oct-1-yn-1-yl)-4-oxoazetidine-1-carboxylate as a pale yellow oil (208 mg, 89 %).

TLC R_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: KMnO_4 .

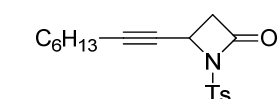
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.22–1.33 (m, 4 H), 1.33–1.42 (m, 2 H), 1.42–1.56 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H), 2.21 (dt, 2 H, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz), 2.96 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.8 Hz, 3.3 Hz), 3.26 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.8 Hz, 6.4 Hz), 4.48 (ddt, 1 H, J = 6.5 Hz, 3.4 Hz, 1.8 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 18.7, 22.6, 28.1, 28.4, 28.5, 31.3, 40.8, 44.7, 75.7, 83.5, 86.7, 147.1, 163.8.

General Procedure 2 for tosylation of azetidin-2-ones (GP2)

To a stirred mixture of the appropriate azetidin-2-one (3 mmol), DMAP (93 mg, 0.75 mmol) and Et_3N (840 μL , 6 mmol) in MeCN (3 mL) at 0 °C under argon was added TsCl (1.15 g, 6 mmol). After 15 min, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. The resulting orange slurry was diluted with EtOAc (25 mL) and the solution was washed with 1N HCl (2 x 20 mL), satd aqueous NaHCO_3 (20 mL), brine (20 mL) and dried over MgSO_4 . After filtration and concentration, the residue was carefully purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound.

4-(Oct-1-yn-1-yl)-1-tosylazetidin-2-one (**15a**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 333.44

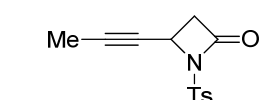
Prepared following the **GP2** in 70 % yield (752 mg) from 580 mg of **Ca**.
Pale yellow oil.

TLC R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.20–1.35 (m, 6 H), 1.38–1.44 (m, 2 H), 2.12 (dt, 2 H, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz), 2.45 (s, 3 H), 2.96 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 3.3 Hz), 3.35 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 6.3 Hz), 4.71 (ddt, 1 H, J = 6.3 Hz, 3.3 Hz, 2.0 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.93 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 18.7, 21.8, 22.5, 28.2, 28.6, 31.3, 43.6, 45.2, 47.7, 88.8, 127.8, 129.8, 136.0, 145.2, 162.6.

4-(Prop-1-yn-1-yl)-1-tosylazetidin-2-one (**15b**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 263.31

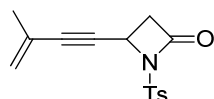
Prepared following the **GP2** in 54 % yield (390 mg) from 300 mg of **Cb** after additionally washing the solid with minimum pentane/ Et_2O (3:1) until discoloration. Colorless solid.

TLC R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (d, 3 H, $J = 1.8$ Hz), 2.46 (s, 3 H), 2.97 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.7$ Hz, 3.3 Hz), 3.33 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.7$ Hz, 6.3 Hz), 4.61–4.71 (m, 1 H), 7.36 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 3.7, 21.8, 43.5, 45.0, 73.9, 84.3, 127.8, 129.8, 135.9, 145.3, 162.5.

4-(3-Methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1-tosylazetid-2-one (**15c**)



Prepared following the **GP2** in 62 % yield (397 mg) from 300 mg of **Cc** after additionally washing the solid with minimum pentane/Et₂O (3:1) until discoloration. Colorless solid.

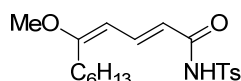
C₁₅H₁₅NO₃S MW: 289.35 TLC $R_f = 0.42$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.03 (d, 1 H, $J_{AB} = 15.7$ Hz, 3.3 Hz), 3.41 (dd, 1 H, $J_{AB} = 15.7$ Hz, 6.3 Hz), 4.85 (dd, 1 H, $J = 6.3$ Hz, 3.3 Hz), 5.22–5.27 (m, 1 H), 5.27–5.32 (m, 1 H), 7.34 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 22.2, 22.3, 44.0, 45.6, 78.4, 82.9, 124.3, 125.8, 128.2, 130.3, 136.3, 145.8, 162.5.

Gold(I)-catalyzed rearrangement trials products

(2*E*,4*E*)-5-Methoxy-*N*-tosylundeca-2,4-dienamide (**16a**)



C₁₉H₂₇NO₄S MW: 365.49

To a solution of **15a** (30 mg, 91 μ mol) in 1,2-dichloroethane (900 μ L) were added MeOH (36 μ L, 910 μ mol) then PPh₃AuNTf₂ (3.3 mg, 4.5 μ mol, 5 mol%). The solution (which took a light yellow color) was stirred at 60 °C for 20 min, then cooled to rt. Et₃N (1 drop) was added, followed by hexamethylbenzene (int. std., 14.8 mg, 91 μ mol, 1 eq). ¹H NMR analysis evidenced formation of (2*E*,4*Z*)-5-methoxy-*N*-tosylundeca-2,4-dienamide in ca. 45 % yield). After concentration of the mixture, the residue was purified by flash chromatography to yield **16a** as a colorless solid (10.3 mg, 36 %).

TLC $R_f = 0.35$ (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz), 1.18–1.28 (m, 6 H), 1.42–1.49 (m, 2 H), 2.32 (pseudo t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 2.43 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 5.37 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz), 5.65 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (dd, 1 H, $J = 14.4$ Hz, 11.8 Hz), 7.96 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.97–8.09 (bs, 1 H).

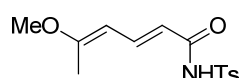
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 21.7, 22.5, 28.0, 28.9, 31.3, 31.6, 55.3, 98.1, 113.2, 128.4, 129.6, 136.1, 144.1, 144.9, 163.7, 171.6.

HR-MS 388.1560 (C₁₉H₂₇NO₄S + Na calcd. 388.1553).

Stereochemistry of the C₄-C₅ alkene was assigned on the basis of nOeSY experiments (coupling between H_{vinyl} ($\delta = 5.37$) and –OCH₃ hydrogens ($\delta = 3.63$)) as well as on the very small, unsolved allylic coupling constant (<0.2 Hz) between H_{vinyl} and methyl hydrogens.

(2*E*,4*E*)-5-Methoxy-*N*-tosylhexa-2,4-dienamide (**16b**) and (*E*)-5,5-Dimethoxy-*N*-tosylhex-2-enamide (**16b'**)

To a solution of **15b** (20 mg, 76 μ mol) in 1,2-dichloroethane (750 μ L) were added MeOH (30 μ L, 760 μ mol) then Ph₃PAuNTf₂ (2.8 mg, 3.8 μ mol, 5 mol%). The solution (which took a light yellow color) was stirred at 60 °C for 20 min, then cooled to rt. Et₃N (1 drop) was added, followed by hexamethylbenzene (int. std., 12.3 mg, 76 μ mol, 1 eq). ¹H NMR analysis did not furnish viable information due to the formation of numerous sideproducts). After concentration of the mixture, the residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 30 %) to afford **16b** (5.8 mg, 26 %) and **16b'** (10.5 mg, 42 %).



White solid.

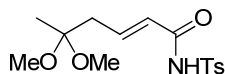
TLC R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

C₁₄H₁₇NO₄S MW: 295.35

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.99 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 5.39 (d, 1 H, J = 11.8 Hz), 5.66 (d, 1 H, J = 14.4 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.56 (dd, 1 H, J = 14.4 Hz, 11.8 Hz), 7.96 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 8.00–8.30 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 17.4, 21.7, 55.3, 98.4, 113.2, 128.4, 129.6, 136.1, 144.3, 145.0, 163.8, 167.7.

Stereochemistry of the C₄-C₅ alkene was assigned following the same conclusions as for **16a**.



White solid.

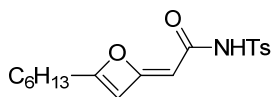
TLC R_f = 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

C₁₅H₂₁NO₅S MW: 327.40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.49 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 3.16 (s, 6 H), 5.88 (d, 1 H, J = 15.5 Hz), 6.88 (dt, 1 H, J = 15.5 Hz, 7.5 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.96 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 21.8, 39.9, 48.4, 100.6, 123.9, 128.5, 129.6, 135.6, 145.2, 145.5, 162.6.

(Z)-2-(4-hexyl-2H-oxet-2-ylidene)-N-tosylacetamide (**17**)



C₁₈H₂₃NO₄S MW: 349.45

To a stirred solution of 4-(oct-1-yn-1-yl)-1-tosylazetid-2-one (30 mg, 91 μ mol) in 1,2-dichloroethane were added pyridine *N*-oxide (17.3 mg, 182 μ mol, 2 eq), MsOH (7 μ L, 110 μ mol, 2 eq) then Ph₃PAuNTf₂ (3.3 mg, 45 μ mol, 5 mol%). The mixture slowly took a red colour and was stirred at rt for 5 h, afterwards no significant conversion was detected by TLC monitoring.

The mixture was then stirred at 65 °C for 15 h, then concentrated in vacuo. The residue was then purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 20 %) to yield **17** as an off-white solid which slowly turned yellow (4 mg, 12 %).

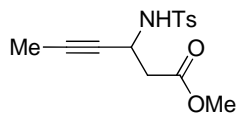
TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.23–1.32 (m, 6 H), 1.54–1.61 (m, 2 H), 2.39 (pseudo t, 2 H, J = 7.5 Hz), 5.80 (dd, 1 H, J = 1.8 Hz), 5.89 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.82 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 8.00–8.07 (bs, 1 H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 21.7, 22.5, 26.6, 28.6, 31.4, 34.0, 92.4, 97.4, 127.6, 130.2, 135.2, 145.4, 150.6, 163.9, 167.3.

HR-MS 350.1140 (C₁₈H₂₃NO₄S + H calcd. 350.1421).

Methyl 3-(4-methylphenylsulfonamido)pent-4-ynoate (**18**)



C₁₄H₁₇NO₄S MW: 295.35

To a stirred solution of 4-(prop-1-yn-1-yl)-1-tosylazetid-2-one (**15b**) (20 mg, 76 μ mol) in 1,2-dichloroethane/MeOH (1:2, 900 μ L) was added Cu(OTf)₂ (2.8 mg, 7.6 μ mol). The mixture was stirred at 60 °C for 6 h, then cooled to rt. Filtration of the solution through a thin pad of silica gel (eluting with CH₂Cl₂) followed by removal of volatiles in vacuo afforded methyl 3-(4-methylphenylsulfonamido)pent-4-ynoate as a white solid (19.8 mg, 89 %).

TLC R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc 40 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (d, 3 H, J = 2.0 Hz), 2.41 (s, 3 H), 2.70 (d, 2 H, J = 5.5 Hz), 3.69 (s, 3 H), 4.33–4.41 (m, 1 H), 5.43 (d, 1 H, J = 9.6 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.77 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 2.3, 20.5, 39.6, 41.3, 51.0, 126.5, 128.4, 136.2, 142.4, 169.8.

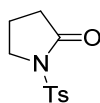
Studies on 2-carboxy-*N*-sulfonyl azetidines synthesis

Note : azetidine products **22e**, **22g** and **22h** are not described yet because of their partial epimerization in the current conditions, currently being investigated in our laboratory. Access to **21h** in stereopure form will also be optimized.

General Procedure 3 for *N*-sulfonylation of pyrrolidin-2-ones (GP3)

A 250 mL round-bottom flask was charged with THF (100 mL) under argon and cooled to -78 °C. The solution was stirred for 5 min, then *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 65.6 mL, 105 mmol) was added followed by a solution of the appropriate 2-pyrrolidinone derivative (100 mmol) in THF (50 mL) dropwise *via* cannula over 15 min. The mixture was stirred at -78 °C for 45 min, then a solution of the appropriate sulfonyl chloride (110 mmol) in THF (50 mL) was added (still at -78 °C) *via* cannula. After 30 min stirring at -78 °C, the mixture was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was then quenched by addition of satd aqueous NH₄Cl (300 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 400 mL). The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by the appropriate means (solids were triturated with Et₂O until removal of excess sulfonyl chloride, easily checked by TLC visualization under UV irradiation at 254 nm, and oils were submitted to flash chromatography eluting with Cyclohexane/EtOAc mixtures) to afford the compound **20** (typically in 80–90 % yield).

1-Tosylpyrrolidin-2-one (**20a**)



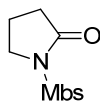
Prepared following the **GP3** in 82 % yield (11.99 g) from 9.0 mL of 2-pyrrolidinone.

Colorless crystals: mp = 142–143 °C.

$C_{11}H_{13}NO_3S$ MW: 239.29 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.02–2.12 (m, 2 H), 2.43 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.44 (s, 3 H), 3.90 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.93 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.2, 21.7, 32.3, 128.1, 129.7, 135.2, 145.2, 173.4; consistent with literature data.⁴³⁶

1-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one (**20b**)



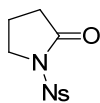
Prepared following the **GP3** in 80 % yield (4.08 g) from 1.5 mL of 2-pyrrolidinone.

Colorless crystals: mp = 151 °C.

$C_{11}H_{13}NO_4S$ MW: 255.29 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.00–2.12 (m, 2 H), 2.42 (t, 2 H, J = 8.0 Hz), 3.87 (s, 3 H), 3.89 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 6.99 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.98 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.2, 32.2, 4.2, 55.7, 114.2, 129.6, 130.4, 164.0, 173.3; consistent with literature data.⁴³⁷

1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one (**20c**)



Prepared following the **GP3** in 83 % yield (3.11 g) from 1.06 mL of 2-pyrrolidinone. Colorless crystals: mp = 162 °C.

$C_{10}H_{10}N_2O_5S$ MW: 270.26 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (tt, 2 H, J = 8.1 Hz, 7.1 Hz), 2.46 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), 3.93 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 8.24 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 8.37 (d,

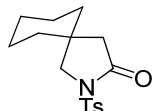
⁴³⁶ Babu, B. P.; Endo, Y.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11524.

⁴³⁷ Zareef, M.; Iqbal, R.; Khan, K. M.; Zaidi, J. H.; Zia-Ullah; Arfan, M. *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 485.

2 H, $J = 8.8$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 18.4, 32.1, 47.4, 124.3, 129.6, 143.4, 150.9, 173.5; consistent with literature data.⁴³⁷

2-Tosyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one (20d)



$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 307.41

Prepared following the **GP3** in 87 % yield (2.61 g) from 1.50 g of commercially available 2-azaspiro[4.5]decan-3-one.

White solid: mp = 119 °C (Et_2O).

TLC R_f 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 30 %), revelator: UV/ KMnO_4 .

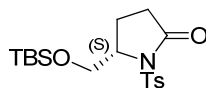
IR (neat) ν_{max} 548, 572, 599, 662, 742, 820, 956, 975, 1086, 1120, 1165, 1209, 1290, 1361, 1482, 1595, 1730, 2845, 2931.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.36–1.51 (m, 10 H), 2.28 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 22.5, 25.5, 35.8, 36.7, 44.8, 57.7, 128.0, 129.7, 135.2, 145.1, 172.7.

HR-MS 330.1156 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 330.1134).

(S)-5-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-tosylpyrrolidin-2-one (20e)



$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Si}$ MW: 415.64

Prepared following the **GP3** in 85 % yield (4.85 g) from 3.40 g of (S)-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidin-2-one⁴³⁸ after purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 30 %).

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 62 °C.

TLC $R_f = 0.30$ (Cyclohexane/EtOAc 30 %), revelator: UV/ KMnO_4 .

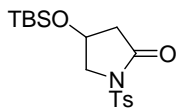
IR (neat) ν_{max} 549, 606, 775, 962, 1030, 1062, 1088, 1171, 1247, 1352, 1728, 2857, 2927, 2958.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ -0.03 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 1.97–2.07 (m, 1 H), 2.14–2.26 (m, 1 H), 2.31 (ddd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 17.3$ Hz, 9.9 Hz, 1.2 Hz), 2.42 (s, 3 H), 2.67 (ddd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 17.2$ Hz, 10.7 Hz, 9.9 Hz), 3.73 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 10.7$ Hz, 2.1 Hz), 4.02 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 10.7$ Hz, 3.6 Hz), 4.41–4.47 (m, 1 H), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz); 7.95 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ -5.7, -5.6, 18.1, 21.7, 22.7, 25.7, 31.7, 60.9, 65.1, 128.3, 129.6, 136.2, 144.9, 174.3.

HR-MS 406.1460 ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{SSi} + \text{Na}$ calcd. 406.1479).

4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-tosylpyrrolidin-2-one (20f)



$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SSi}$ MW: 369.55

Prepared following the **GP3** in 77 % yield (1.19 g) from 900 mg of 4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-one⁴³⁹.

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 125 °C (decomp.).

TLC $R_f = 0.27$ (Cyclohexane/EtOAc 20 %), revelator: UV/ KMnO_4 .

IR (neat) ν_{max} 456, 497, 533, 563, 605, 663, 704, 776, 805, 827, 923, 965, 997, 1034, 1076, 1132, 1164, 1184, 1201, 1230, 1355, 1462, 1725, 2855, 2927, 2952.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 2.33 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 17.3$ Hz, 2.5 Hz), 2.43 (s, 3 H), 2.67 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 17.2$ Hz, 5.8 Hz), 3.74 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 10.6$ Hz, 2.3 Hz), 4.05 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 10.6$ Hz, 5.0 Hz), 4.42 (dddd, 1 H, $J = 5.8$ Hz, 4.9 Hz, 2.5 Hz, 2.1 Hz), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.91 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

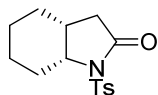
⁴³⁸ Torssell, S.; Wanngren, E.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4246.

⁴³⁹ (a) Pellegata, R.; Pinza, M.; Pifferi, G. *Synthesis* **1978**, 614. (b) Perron, J.; Joseph, B.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6553.

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ -4.9, -4.8, 17.8, 21.7, 25.5, 42.6, 56.4, 64.8, 128.0, 129.7, 135.3, 145.2, 171.4.

HR-MS 392.1324 ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SSi} + \text{Na}$ calcd. 392.1322).

cis-1-Tosyloctahydroindol-2-one (20g)



Prepared following the **GP3** in 84 % yield (1.77 g) from 1.00 g of *cis*-octahydroindol-2-one⁴⁴⁰.

White crystals: mp = 150 °C (Et_2O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 293.38

TLC R_f = 0.17 (Cyclohexane/ EtOAc 20 %), revelator: UV/ KMnO_4 .

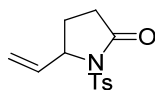
IR (neat) ν_{max} 519, 546, 563, 617, 666, 815, 953, 1083, 1110, 1160, 1185, 1315, 1350, 1446, 1596, 1724, 2859, 2936.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15–1.34 (m, 3 H), 1.50–1.76 (m, 4 H), 2.24 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, 7.2 Hz), 2.32–2.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.47 (dd, 1 H, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, 13.1 Hz), 2.50–2.59 (m, 1 H), 4.28 (ddd, 1 H, $J = 10.5$ Hz, 6.4 Hz, 5.9 Hz), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 19.9, 21.7, 22.7, 26.0, 29.4, 32.8, 35.0, 60.1, 128.4, 129.5, 136.3, 144.9, 173.1.

HR-MS 316.0965 ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$ calcd. 316.0978).

1-Tosyl-5-vinylpyrrolidin-2-one (20h)



Prepared following the **GP3** in 76 % yield (545 mg) from 300 mg of 5-vinylpyrrolidin-2-one.⁴⁴¹

Colorless oil.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ MW: 265.33

TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/ EtOAc 30 %), revelator: UV/ KMnO_4 .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.82–1.91 (m, 1 H), 2.27–2.35 (m, 1 H), 2.34–2.41 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.46–2.57 (m, 1 H), 4.90 (dd, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 7.2 Hz), 5.25 (d, 1 H, $J = 10.3$ Hz), 5.35 (d, 1 H, $J = 17.0$ Hz), 5.81 (ddd, 1 H, $J = 17.0$ Hz, 10.3 Hz, 7.1 Hz), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 25.9, 30.6, 61.9, 128.6, 129.4, 135.7, 135.8, 145.1, 173.2, consistent with literature data.⁴⁴²

General Procedure 4 for α -bromination of 1-sulfonylpyrrolidin-2-ones (GP4)

To a stirred solution of the appropriate 1-sulfonylpyrrolidin-2-one derivative (10 mmol) and Et_3N (5.60 mL, 40 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) at -20 °C under argon was added TMSOTf (2.17 mL, 12 mmol) dropwise. The mixture was stirred at -20 °C for 15 min, then warmed to 0 °C and stirred for 45 min before cooling to -78 °C. *N*-Bromosuccinimide (2.67 g, 15 mmol) was added by portions under argon at -78 °C, and the mixture was warmed to -40 °C and stirred until completion of the reaction as monitored by TLC (typically 1.5–2 h; in the cases where diastereoselectivity was an issue, reaction with NBS was performed at -78 °C for 3–4 h). Satd aqueous NH_4Cl (40 mL) was then added at -40 °C, and the resulting yellow solution was warmed to rt and stirred for 15 min (yellow color had weakened at this point). Layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (40 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL), brine (50 mL) then the solution was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The product was purified by recrystallization including

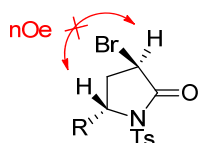
⁴⁴⁰ Prepared by hydrogenation of oxindole over PtO_2 in AcOH at 70 °C, see : Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3074

⁴⁴¹ Duclos, M.-C.; Bienayme, H.; Popowycz, F.; Lemaire, M. EP2537827 (A1), December 26, 2012.

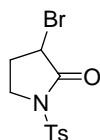
⁴⁴² Wu, L.; Qiu, S.; Liu, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2707.

hot filtration (solvent indicated for each compound) or flash chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound **21**.

When necessary, the relative stereochemistry was determined by nOeSY experiments (lack of coupling between C3- and C5-bonded hydrogens):



3-Bromo-1-tosylpyrrolidin-2-one (**21a**)



Prepared following the **GP4** in 87 % yield (2.76 g) from 2.39 g of **20a**, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (3:1).

Colorless crystals: mp = 118 °C.

TLC R_f = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 40 %), revelator: UV/KMnO₄.

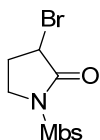
$C_{11}H_{12}BrNO_3S$ MW: 318.19 **IR** (neat) ν_{max} 543, 568, 615, 660, 707, 817, 954, 1115, 1168, 1223, 1356, 1734, 2886, 2951.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3 H), 2.30 (dddd, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz, 6.2 Hz, 3.0 Hz, 2.8 Hz), 2.60 (dddd, 1 H, J_{AB} = 14.4 Hz, 8.4 Hz, 7.8 Hz, 6.7 Hz), 3.84–4.05 (m, 2 H), 4.34 (dd, 1 H, J = 6.7 Hz, 2.8 Hz), 7.36 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.92 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.9, 29.9, 43.4, 45.4, 128.2, 129.9, 138.9, 145.8, 168.5.

HR-MS 339.9579 ($C_{11}H_{12}BrNO_3S$ + Na calcd. 339.9613).

3-Bromo-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one (**21b**)



Prepared following the **GP4** in 79 % yield (2.76 g) from 2.39 g of **20b**, after recrystallization from cyclohexane/EtOAc (3:1).

Colorless crystals: mp = 144 °C.

TLC R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc 30 %), revelator: UV/KMnO₄.

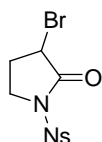
$C_{12}H_{15}NO_5S$ MW: 285.32 **IR** (neat) ν_{max} 544, 565, 609, 662, 701, 804, 829, 952, 1009, 1082, 1110, 1132, 1160, 1230, 1264, 1317, 1352, 1594, 1725, 2919, 2936.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (ddt, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz, 6.1 Hz, 2.6 Hz), 2.60 (dtd, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz, 8.0 Hz, 6.7 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.85–3.94 (m, 1 H), 3.99 (ddd, 1 H, J = 10.1 Hz, 7.8 Hz, 2.5 Hz), 4.34 (dd, 1 H, J = 6.6 Hz, 2.7 Hz), 7.01 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.98 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 29.8, 43.5, 45.3, 55.8, 144.4, 128.1, 130.6, 164.4, 168.6.

HR-MS 355.9548 ($C_{11}H_{12}BrNO_4S$ + Na calcd. 355.9563).

3-Bromo-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one (**21c**)



Prepared following the **GP4** in 38 % yield (490 mg) from 1.00 g of **20c**, after purif. by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 25 %).

Colorless crystals: mp = 194 °C (Et₂O).

TLC R_f = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

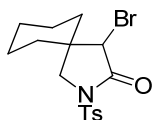
$C_{11}H_{12}N_2O_6S$ MW: 300.29 **IR** (neat) ν_{max} 460, 499, 555, 603, 700, 740, 853, 963, 1019, 1119, 1171, 1220, 1313, 1346, 1524, 1743, 2952, 2985, 3113.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (ddt, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz, 6.4 Hz, 2.6 Hz), 2.65 (dtd, 1 H, J_{AB} = 14.6 Hz, 8.3 Hz, 6.4 Hz), 3.95 (ddd, 1 H, J_{AB} = 10.1 Hz, 8.9 Hz, 6.4 Hz), 4.07 (ddd, 1 H, J_{AB} = 10.1 Hz, 7.8 Hz, 2.3 Hz), 4.37 (dd, 1 H, J = 6.5 Hz, 2.4 Hz), 8.26 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 8.42 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 29.9, 42.7, 45.6, 124.4, 129.7, 142.0, 151.2, 168.7.

HR-MS 370.9313 ($C_{10}H_9BrN_2O_5S + Na$, calcd 370.9308).

4-Bromo-2-tosyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one (**21d**)



$C_{16}H_{20}BrNO_3S$ MW: 386.30

Prepared following the **GP4** in 71 % yield (1.58 g) from 2.39 g of **20d**, after recrystallization from Et₂O/EtOAc (40:1).

Colorless crystals: mp = 116 °C.

TLC R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

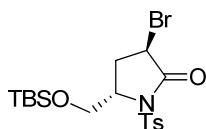
IR (neat) ν_{max} 529, 545, 587, 660, 735, 806, 955, 975, 1087, 1128, 1169, 1185, 1231, 1283, 1366, 1455, 1474, 1594, 1738, 2851, 2874, 2911, 2938.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.37–1.54 (m, 9 H), 1.60–1.68 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 3.57 (d, 1 H, J_{AB} = 10.3 Hz), 3.69 (d, 1 H, J_{AB} = 10.3 Hz), 4.10 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.89 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 22.2, 22.3, 25.3, 32.5, 33.2, 40.6, 54.7; 55.5, 128.0, 129.8, 134.1, 145.6, 168.7.

HR-MS 408.0227 ($C_{16}H_{20}BrNO_3S + Na$ calcd. 408.0239).

(3*R*,5*S*)-3-Bromo-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-tosylpyrrolidin-2-one (**21e**)



$C_{18}H_{28}BrNO_4SSi$ MW: 462.47

Prepared following the **GP4** in 79 % combined yield (1.49 g, dr 3.3:1) from 1.00 g of **20e**, after separation of diastereoisomers by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 25 %, yielding 955 mg of pure **21e**, 51 %).

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 91 °C (hexanes).

TLC R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

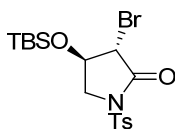
IR (neat) ν_{max} 547, 569, 651, 673, 776, 810, 835, 862, 933, 996, 1059, 1088, 1171, 1248, 1359, 1741, 2858, 2929, 2952.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 2.43 (s, 3 H), 2.53 (ddd, 1 H, J_{AB} = 13.4 Hz, 9.4 Hz, 8.6 Hz), 2.66 (ddd, 1 H, J = 13.4 Hz, 8.6 Hz, 1.6 Hz), 3.70 (dd, 1 H, J_{AB} = 11.0 Hz, 1.7 Hz), 4.11 (dd, 1 H, J_{AB} = 11.0 Hz, 2.6 Hz), 4.46 (dddd, 1 H, J = 8.5 Hz, 2.6 Hz, 1.7 Hz, 1.6 Hz), 4.70 (dd, 1 H, J = 9.4 Hz, 8.7 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.96 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.7, -5.6, 18.1, 21.7, 25.7, 35.4, 42.3, 59.8, 64.8, 128.5, 129.7, 135.1, 145.5, 169.3.

HR-MS 484.0573 ($C_{18}H_{28}BrNO_4SSi + Na$ calcd. 484.0590).

(3*S**,4*R**)-3-bromo-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-tosylpyrrolidin-2-one (**21f**)



$C_{17}H_{26}BrNO_4SSi$ MW: 448.45

Prepared following the **GP4** in 72 % combined yield (696 mg, dr 3.3:1) from 800 mg of **20f**, after separation of diastereoisomers by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 25 %, yielding 494 mg of pure **21f**, 51 %).

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 83 °C (hexanes).

TLC R_f = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

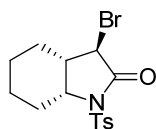
IR (neat) ν_{max} 536, 591, 661, 688, 776, 811, 835, 920, 959, 988, 1035, 1086, 1127, 1166, 1221, 1360, 1460, 1594, 1735, 2860, 2937, 2952.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 2.44 (s, 3 H), 3.74 (dd, 1 H, J_{AB} = 10.7 Hz, 2.5 Hz), 3.96 (d, 1 H, J = 2.8 Hz), 4.18 (dd, 1 H, J_{AB} = 10.7 Hz, 4.6 Hz), 4.32 (ddd, 1 H, J = 4.6 Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.90 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -4.9, -4.7, 17.9, 21.8, 25.5, 47.1, 53.7, 71.9, 128.1, 129.8, 134.4, 145.7, 167.4.

HR-MS 470.0419 (C₁₇H₂₆BrNO₄SSi + Na calcd. 470.0427).

(3*S**,3*aR**,7*aS**)-3-Bromo-1-tosylhexahydro-1*H*-indol-2(3*H*)-one (**21g**)



C₁₅H₁₈BrNO₃S MW: 372.28

Prepared following the **GP4** in 88 % combined yield (1.15 g, dr 5:1) from 1.00 g of **20g**, after separation of diastereoisomers by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 % to 25 %, yielding 790 mg of pure **21g**, 63 %).

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 140 °C (decomp.).

TLC *R*_f 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 10 %); revelator: UV/KMnO₄.

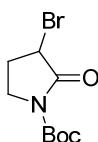
IR (neat) *v*_{max} 544, 571, 662, 696, 786, 806, 954, 1083, 1108, 1164, 1304, 1327, 1352, 1447, 1597, 1733, 2858, 2933.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18–1.37 (m, 3 H), 1.58–1.68 (m, 2 H), 1.69–1.78 (m, 1 H), 1.89–1.99 (m, 1 H), 2.35–2.43 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.59 (dddd, 1 H, *J* = 11.6 Hz, 6.9 Hz, 5.4 Hz, 2.4 Hz), 4.33 (ddd, 1 H, *J* = 10.1 Hz, 6.9 Hz, 5.4 Hz), 4.41 (d, 1 H, *J* = 11.6 Hz), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.94 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 20.2, 21.8, 22.7, 24.5, 30.0, 43.2, 46.7, 59.0, 128.6, 129.7, 135.2, 145.5, 168.2.

HR-MS 394.0065 (C₁₅H₁₈BrNO₃S + Na calcd. 394.0083).

Tert-butyl 3-bromo-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**24**)



C₉H₁₄BrNO₃ MW: 264.12

Prepared following the **GP4** in 53 % yield (1.134 g) from 1.50 g of *tert*-butyl 2-oxopyrrolidine-1-carboxylate,⁴⁴³ after purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 15 %).

Colorless solid: mp = 80 °C.

TLC *R*_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) *v*_{max} 613, 777, 845, 880, 942, 1139, 1248, 1303, 1367, 1714, 1741, 2976, 2993.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (s, 9 H), 2.27 (ddt, 1 H, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 6.6 Hz, 3.0 Hz), 2.54 (dtd, 1 H, *J* = 14.4 Hz, 8.2 Hz, 6.6 Hz), 3.81 (ddd, 1 H, *J*_{AB} = 10.9 Hz, 8.2 Hz, 3.0 Hz), 3.87 (ddd, 1 H, *J* = 10.9 Hz, 8.2 Hz, 6.6 Hz), 4.43 (dd, 1 H, *J* = 6.9 Hz, 3.0 Hz).

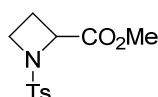
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 28.0, 29.3, 44.3, 44.4, 83.9, 149.9, 169.3.

HR-MS 286.0017 (C₉H₁₄BrNO₃ + Na calcd. 286.0049).

General Procedure 5 for conversion of 3-bromo-1-sulfonylpyrrolidin-2-ones to 1-sulfonylazetididine-2-carboxylic esters (GP5)

To a stirred solution of the appropriate 3-bromo-1-sulfonylpyrrolidin-2-one **21** (1 mmol) in MeCN (4.5 mL) was added the appropriate alcohol (0.5 or 1.0 mL, see information for each compound) followed by K₂CO₃ (690 mg, 5 mmol). The heterogenous mixture was stirred (at the temperature specified for each compound) until completion of the reaction, as monitored by TLC. Filtration through a thin pad of silica gel (eluting with CH₂Cl₂) followed by concentration and drying under high vacuum at 50 °C afforded the pure compound **22**. Diastereoisomers were further separated by flash chromatography if necessary.

⁴⁴³ Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1608.

Methyl 1-tosylazetidine-2-carboxylate (**22a**)

$C_{12}H_{15}NO_4S$ MW: 269.32

Prepared following the **GP5** in 96 % yield (259 mg) from 318 mg of **21a** and 0.5 mL of MeOH after 3 h stirring at 45 °C.

Colorless needles: mp = 105 °C (CH_2Cl_2 /hexanes).

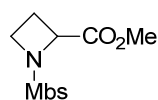
TLC R_f = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 497, 548, 585, 680, 847, 1047, 1082, 1155, 1202, 1285, 1332, 1432, 1593, 1718, 2953.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.28 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.4 Hz, 9.2 Hz, 9.0 Hz, 4.0 Hz), 2.39 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.4 Hz, 8.6 Hz, 8.2 Hz, 8.1 Hz), 2.45 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.74 (ddd, 1 H, J_{AB} = 8.7 Hz, 7.8 Hz, 4.0 Hz), 3.87 (dt, 1 H, J_{AB} = 8.7 Hz, 7.8 Hz), 4.60 (dd, 1 H, J = 9.2 Hz, 7.9 Hz), 7.35 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.9 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 19.6, 21.7, 47.8, 52.5, 60.6, 128.3, 129.7, 133.3, 144.3, 170.5.

HR-MS 292.0587 ($C_{12}H_{15}NO_4S$ + Na calcd. 292.0614).

Methyl 1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidine-2-carboxylate (**22b**)

$C_{12}H_{15}NO_5S$ MW: 285.32

Prepared following the **GP5** in 98 % yield (280 mg) from 334 mg of **22b** and 0.5 mL of MeOH after 3 h stirring at 60 °C.

Colorless oil turning solid on standing: mp = 100 °C (CH_2Cl_2 /hexanes).

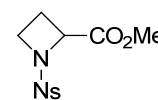
TLC R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 557, 599, 665, 707, 807, 833, 932, 1045, 1091, 1147, 1200, 1258, 1340, 1438, 1497, 1577, 1595, 1747, 2842, 2903, 2970.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.29 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 9.4 Hz, 9.3 Hz, 4.1 Hz), 2.41 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 8.9 Hz, 8.3 Hz, 8.2 Hz), 3.72 (s, 3 H), 3.68–3.75 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.87 (dt, 1 H, J = 8.4 Hz, 8.1 Hz), 3.88 (s, 3 H), 4.60 (dd, 1 H, J = 9.2 Hz, 7.9 Hz), 7.02 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.83 (d, 2 H, J = 8.9 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 19.6, 47.7, 52.5, 55.7, 60.5, 114.3, 127.8, 130.5, 163.5, 170.5.

HR-MS 308.0544 ($C_{12}H_{15}NO_5S$ + Na calcd. 308.0563).

Methyl 1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)azetidine-2-carboxylate (**22c**)

$C_{11}H_{12}N_2O_6S$ MW: 300.29

Prepared following the **GP5** in 96 % yield (288 mg) from 350 mg of **21c** and 0.5 mL of MeOH after 3 h stirring at 60 °C.

Colorless crystals: mp = 129 °C (CH_2Cl_2 /hexanes).

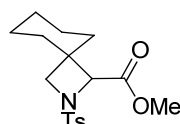
TLC R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 466, 583, 628, 684, 738, 802, 857, 906, 1010, 1045, 1092, 1161, 1238, 1303, 1348, 1441, 1542, 1607, 1744, 2958, 2979, 3107.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.3 Hz, 9.0 Hz, 8.6 Hz, 7.7 Hz), 2.48 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.3 Hz, 9.4 Hz, 9.0 Hz, 4.5 Hz), 3.72 (s, 3 H), 3.77 (ddd, 1 H, J_{AB} = 9.0 Hz, 7.5 Hz, 4.5 Hz), 4.13 (ddd, 1 H, J_{AB} = 9.0 Hz, 7.8 Hz, 7.8 Hz), 4.89 (dd, 1 H, J = 9.4 Hz, 7.7 Hz), 8.13 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 8.38 (d, 2 H, J = 8.9 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4, 48.1, 52.6, 60.9, 124.2, 129.2, 144.2, 150.3, 170.4.

HR-MS 323.0323 ($C_{11}H_{12}N_2O_6S$ + Na calcd. 323.0323).

Methyl 2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonane-1-carboxylate (**22d**)

$C_{17}H_{23}NO_4S$ MW: 337.43

Prepared following the **GP5** in 95 % yield (320 mg) from 386 mg of **21d** and 0.5 mL of MeOH after 3 h stirring at 60 °C.

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 61–62 °C.

TLC R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

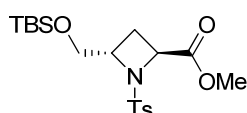
IR (neat) ν_{\max} 547, 55, 601, 661, 737, 823, 863, 1055, 1081, 1135, 1197, 1206, 1348, 1435, 1450, 1596, 1753, 2856, 2934.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05–1.22 (m, 3 H), 1.29–1.56 (m, 6 H), 1.68–1.76 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.45 (d, 1 H, J_{AB} = 7.4 Hz), 3.49 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 3.72 (s, 3 H), 4.16 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.76 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 22.2, 22.5, 25.0, 31.1, 36.6, 38.9, 52.0, 58.3, 69.8, 128.2, 129.7, 133.2, 144.1, 169.0.

HR-MS 360.1244 (C₁₇H₂₃NO₄S + Na calcd. 360.1240).

(2*S*,4*S*)-Methyl 4-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-tosylazetidide-2-carboxylate (**22e**)

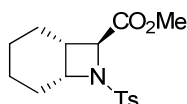


C₁₉H₃₁NO₅Si MW: 413.60

Prepared following the **GP5** in 96 % combined yield (100 mg) from 116 mg of **21e** and 125 μ L mL of MeOH, using 1.5 eq K₂CO₃ at rt for 2 h.

Dr: 7.7:1, work in progress.

(1*R**,6*S**,8*R**)-Methyl 7-tosyl-7-azabicyclo[4.2.0]octane-8-carboxylate (**22g**)

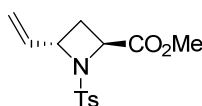


C₁₆H₂₁NO₄S MW: 323.41

Prepared following the **GP5** in 87 % combined yield (140 mg) from 186 mg of **21f** and 125 μ L of MeOH, using 1.5 eq K₂CO₃ at rt for 60 h, after purification by flash chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 20 %).

Dr: 2:1, work in progress.

(2*S*,4*S*)-methyl 1-tosyl-4-vinylazetidide-2-carboxylate (**22h**)

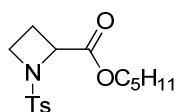


C₁₄H₁₇NO₄S MW: 295.35

Prepared following the **GP5** in 88 % combined yield (140 mg) from 186 mg of **21f** and 125 μ L of MeOH, using 1.5 eq K₂CO₃ at rt for 4 h, after purification by flash chromatography (SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 20 %).

Dr: 3.7:1, work in progress.

Pentyl 1-tosylazetidide-2-carboxylate (**22i**)



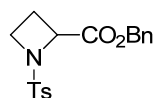
C₁₆H₂₃NO₄S MW: 325.42 TLC R_f = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{\max} 547, 602, 663, 841, 1040, 1089, 1157, 1345, 1451, 1597, 1751, 2857, 2934, 2954.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.25–1.37 (m, 4 H), 2.29 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 9.4 Hz, 9.1 Hz, 4.3 Hz), 2.38 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 8.5 Hz, 8.4 Hz, 8.1 Hz), 2.44 (s, 3 H), 3.73 (ddd, 1 H, J_{AB} = 8.8 Hz, 7.5 Hz, 4.1 Hz), 3.89 (ddd, 1 H, J_{AB} = 8.8 Hz, 8.6 Hz, 7.5 Hz), 4.05–4.15 (m, 2 H), 4.61 (dd, 1 H, J = 9.2 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.78 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 19.6, 21.7, 22.3, 27.9, 28.2, 47.8, 60.7, 65.7, 128.3, 129.7, 133.6, 144.2, 170.1

HR-MS 348.1248 (C₁₆H₂₃NO₄S + Na calcd. 348.1240).

Benzyl 1-tosylazetidide-2-carboxylate (**22j**)

$C_{18}H_{19}NO_4S$ MW: 345.41

Prepared following the **GP5** in 92 % yield (322 mg) from 318 mg of **21a** and 1.0 mL of benzyl alcohol after 3 h stirring at 60 °C.

Colorless needles: mp = 90-91 °C (CH_2Cl_2 /hexanes).

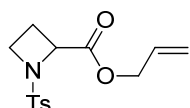
TLC R_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 472, 548, 600, 685, 743, 816, 926, 1040, 1089, 1156, 1285, 1342, 1452, 1597, 1725, 2893, 2966, 2996.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.29 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 9.5 Hz, 9.1 Hz, 4.2 Hz), 2.39 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 8.5 Hz, 8.4 Hz, 8.1 Hz), 2.43 (s, 3 H), 3.73 (ddd, 1 H, J_{AB} = 8.8 Hz, 7.5 Hz, 4.2 Hz), 3.89 (ddd, 1 H, J_{AB} = 8.8 Hz, 8.6 Hz, 7.5 Hz), 4.67 (dd, 1 H, J = 9.2 Hz, 8.0 Hz), 5.12 (d, 1 H, J_{AB} = 12.2 Hz), 5.18 (d, 1 H, J_{AB} = 12.2 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.30–7.41 (m, 5 H), 7.75 (d, 2 H, J_{AB} = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 19.6, 21.7, 47.8, 60.6, 67.2, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.7, 133.4, 135.2, 144.2, 169.9.

HR-MS 368.0885 ($C_{18}H_{19}NO_4S$ + Na calcd. 368.0927).

Allyl 1-tosylazetidide-2-carboxylate (**22k**)

$C_{14}H_{17}NO_4S$ MW: 295.35

Prepared following the **GP5** in 96 % yield (284 mg) from 318 mg of **21a** and 0.5 mL of allyl alcohol after 4 h stirring at 60 °C.

Colorless oil turning solid upon standing: mp = 73 °C.

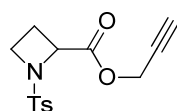
TLC R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc 20 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 493, 546, 664, 700, 806, 917, 1056, 1095, 1157, 1186, 1239, 1277, 1341, 1436, 1599, 1750, 2897, 2941, 2990.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.28 (dtd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 9.3 Hz, 4.2 Hz), 2.38 (dtd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 8.7 Hz, 8.4 Hz), 2.43 (s, 3 H), 3.72 (ddd, 1 H, J_{AB} = 8.8 Hz, 7.5 Hz, 4.2 Hz), 3.87 (ddd, 1 H, J_{AB} = 8.7 Hz, 8.5 Hz, 7.5 Hz), 4.57 (dddd, 1 H, J_{AB} = 13.0 Hz, 5.7 Hz, 1.5 Hz, 1.2 Hz), 4.60 (dddd, 1 H, J_{AB} = 13.0 Hz, 5.7 Hz, 1.2 Hz, 1.2 Hz), 4.61 (dd, 1 H, J = 9.3 Hz, 8.5 Hz), 5.23 (dtd, 1 H, J = 10.3 Hz, 1.2 Hz, 1.2 Hz), 5.31 (dtd, 1 H, J = 17.2 Hz, 1.5 Hz, 1.2 Hz), 5.84 (ddt, 1 H, J = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 5.8 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.76 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 19.6, 21.7, 47.8, 60.6, 66.1, 119.0, 128.3, 129.8, 131.4, 133.4, 144.2, 169.7.

HR-MS 318.0748 ($C_{14}H_{17}NO_4S$ + Na calcd. 318.0770).

Prop-2-yn-1-yl 1-tosylazetidide-2-carboxylate (**22l**)

$C_{14}H_{15}NO_4S$ MW: 293.34

Prepared following the **GP5** in 82 % yield (240 mg) from 318 mg of **21a** and 0.5 mL of propargyl alcohol after 3 h stirring at 60 °C.

Colorless needles: mp = 101 °C (CH_2Cl_2 /hexanes).

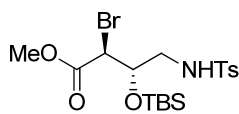
TLC R_f = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

IR (neat) ν_{max} 541, 600, 684, 927, 1039, 1090, 1155, 1232, 1275, 1337, 1445, 1734, 2952, 2985, 3007, 3273.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.33 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 9.4 Hz, 9.1 Hz, 4.2 Hz), 2.41 (dddd, 1 H, J_{AB} = 11.2 Hz, 8.8 Hz, 8.4 Hz, 8.0 Hz), 2.45 (s, 3 H), 2.50 (t, 1 H, J = 2.4 Hz), 3.74 (ddd, 1 H, J_{AB} = 9.1 Hz, 7.4 Hz, 4.2 Hz), 3.91 (dt, 1 H, J_{AB} = 9.1 Hz, 8.0 Hz), 4.68 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 2.4 Hz), 4.74 (dd, 1 H, J_{AB} = 15.6 Hz, 2.4 Hz), 7.35 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.79 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 19.5, 21.7, 47.8, 52.9, 60.3, 128.3, 129.8, 133.4, 144.3, 169.2.

HR-MS 316.0592 ($C_{14}H_{15}NO_4S$ + Na calcd. 316.0614).

(2*S,3*S**)-Methyl 2-bromo-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-4-(4-methylphenylsulfonamido)butanoate (26)**C₁₈H₃₀BrNO₅SSi MW: 480.49

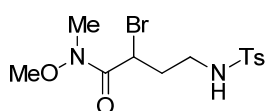
Prepared following the **GP5** in 71 % yield (35.5 mg) from 56 mg of **21f** and 70 μ L of MeOH, using 1.5 eq K₂CO₃ at rt for 2 h, after purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10 %) and crystallization (hexanes).

White crystals: mp = 109 °C.

TLC R_f = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc 30 %); revelator: UV/KMnO₄.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.05 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 2.43 (s, 3 H), 3.02 (dt, 1 H, J_{AB} = 12.9 Hz, 3.3 Hz), 3.52 (ddd, 1 H, J_{AB} = 12.9 Hz, 9.8 Hz, 2.5 Hz), 4.23 (ddd, 1 H, J = 8.9 Hz, 3.3 Hz, 2.5 Hz), 4.27 (d, 1 H, J_{AB} = 8.9 Hz), 4.52 (dd, 1 H, J = 9.8 Hz, 2.4 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.75 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ -5.3, -4.8, 17.9, 21.6, 25.5, 44.4, 45.1, 53.0, 71.7, 127.3, 129.9, 136.1, 143.9, 169.1.

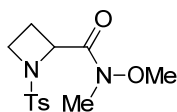
HR-MS 502.0660 (C₁₈H₃₀BrNO₅SSi + Na calcd. 502.0690).**Synthesis of azetidiny Weinreb amide 22m****2-Bromo-N-methoxy-N-methyl-4-(4-methylphenylsulfonamido)butanamide**C₁₃H₁₉BrN₂O₄S MW 379.27

To a stirred slurry of MeNH(OMe)·HCl (142 mg, 1.40 mmol) in THF (2 mL) at -20 °C under argon was added *i*PrMgCl (2.0M in THF, 1.40 mL, 2.80 mmol) dropwise, keeping the temperature below -10 °C. The now-homogenous solution was stirred at -20 °C for 15 min, and added *via* cannula to a stirred solution of **21a** (300 mg, 0.94 mmol) in THF (8 mL) at -40 °C under argon. The reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred for 1 h (afterwards TLC monitoring showed completion of the reaction). Satd. aq. NH₄Cl (10 mL) was added very carefully, and the solution was stirred vigorously at rt for 10 min. Layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated and the residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane:EtOAc 40 %) to afford 2-bromo-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-(4-methylphenylsulfonamido)butanamide as a colorless viscous oil (290 mg, 82 %).

TLC R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/KMnO₄.IR (neat) ν_{\max} 549, 660, 990, 1092, 1154, 1324, 1422, 1645, 2873, 2939, 3251.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (ddt, 1 H, J = 14.7 Hz, 7.0 Hz, 5.9 Hz), 2.31 (ddt, 1 H, J_{AB} = 14.7 Hz, 7.0 Hz, 5.9 Hz), 2.42 (s, 3 H), 3.06 (dt, 1 H, J = 6.8 Hz, 5.9 Hz), 3.22 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.93 (dd, 1 H, J = 6.9 Hz, 6.8 Hz), 5.03 (dd, 1 H, J = 5.9 Hz, 5.8 Hz), 7.30 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.72 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 32.6, 34.1, 39.1, 41.1, 61.8, 127.1, 129.8, 136.5, 143.6, 169.6.

HR-MS 401.0083 (C₁₃H₁₉BrN₂O₄S + Na calcd. 401.0141).**N-Methoxy-N-methyl-1-tosylazetidine-2-carboxamide (22m)**C₁₃H₁₈N₂O₄S MW: 298.36

To a solution of 2-bromo-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-(4-methylphenylsulfonamido)butanamide (200 mg, 0.53 mmol) in MeCN (2.6 mL) was added K₂CO₃ at rt, and the mixture was refluxed for 1.5 h. Filtration through a thin pad of silica gel (eluting with CH₂Cl₂) followed by concentration yielded pure *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetidine-2-

carboxamide (as checked by ^1H NMR) was obtained as a colorless oil turning solid upon standing (139 mg, 88 %). A sample (20 mg) was recrystallized from CH_2Cl_2 /hexanes, affording colorless needles (16 mg): mp = 97 °C.

TLC R_f = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 50 %); revelator: UV/ KMnO_4 .

IR (neat) ν_{max} 545, 666, 703, 811, 866, 972, 997, 1035, 1093, 1155, 1339, 1384, 1434, 1599, 1667, 2885, 2951, 2975, 2992.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.27–2.40 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.65–3.73 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.99 (td, 1 H, J = 8.6 Hz, 7.4 Hz), 5.15 (dd, 1 H, J = 9.0 Hz, 8.0 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.84 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 19.8, 21.7, 32.5, 47.8, 59.6, 61.4, 128.2, 129.6, 134.6, 143.9, 170.3.

HR-MS 321.0857 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}$ calcd. 321.0879).

Chapitre 5 :

Déprotection chimiosélective d'éthers de *p*-méthoxybenzyle catalysée à l'argent (I)

Les résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Dr Thomas Dombay :

*Silver(I)-Catalyzed Deprotection of *p*-Methoxybenzyl ethers : A Mild and Chemoselective Method*
Kern, N.; Dombay, T.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9227.

1 Les éthers de *p*-méthoxybenzyle : généralités

La synthèse totale de molécules complexes est un domaine de recherche voué à une évolution permanente. En effet, les nombreuses découvertes effectuées en chimie organique depuis plusieurs décennies ont mis à la disposition des chercheurs d'aujourd'hui un arsenal impressionnant d'outils synthétiques. Ces derniers permettent l'élaboration de réactions de plus en plus efficaces et sélectives, offrant des voies d'accès à des structures précédemment inaccessibles. En raison du haut degré de fonctionnalisation de certaines cibles, la planification de séquences de protection et de déprotection de fonctions sensibles reste toutefois ubiquitaire,⁴⁴⁴ bien que certains travaux récents aient brillamment contourné ces contraintes.⁴⁴⁵

Les dérivés benzyliques sont très populaires en raison de leurs conditions de déprotection orthogonales à la plupart des autres groupements protecteurs.⁴⁴⁶ Ces qualités justifient leurs innombrables applications à la protection d'alcools, d'amines, de thiols ou d'acides carboxyliques. Parmi ces espèces, les dérivés méthoxylés sont particulièrement intéressants car leur enrichissement en termes de densité électronique discrimine également leur réactivité.

Ce chapitre présente le développement d'une nouvelle méthode de déprotection spécifique aux éthers de *p*-méthoxybenzyle (PMB) catalysée à l'argent (I). Une revue très rapide des techniques usuelles de formation et de déprotection des éthers de PMB sera d'abord effectuée, dans le but d'identifier leurs conditions de stabilité ainsi que les limitations spécifiques à chaque méthode. L'optimisation de la réaction et son mécanisme seront ensuite détaillés, suivis de l'étude de son champ d'application.

1.1 Méthodes de formation d'éthers de PMB

La méthode la plus classique pour la conversion d'alcools en éthers de benzyle est la réaction de Williamson, dans laquelle la déprotonation de l'hydroxyle par une base (typiquement NaH) dans un solvant polaire permet sa réaction avec un halogénure de benzyle (Schéma 293). La protection d'alcools stériquement encombrés est généralement plus difficile, ce qui peut être compensé par le choix d'une base adaptée⁴⁴⁷ ou l'addition d'un catalyseur nucléophile comme une source d'iodures. Ces généralités concernent également la formation des éthers de PMB, qui peut difficilement être

⁴⁴⁴ (a) Kocienski, P. J. *Protecting groups*, 3rd ed.; G. Thieme: New York, 2004. (b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; J. Wiley & Sons: New York, 2007.

⁴⁴⁵ (a) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404. (b) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem* **2009**, *1*, 193. (c) Hickmann, V.; Alcarazo, M.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042.

⁴⁴⁶ Pour une revue générale sur la déalkylation d'éthers, voir : Weissman, S. A.; Zewge, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833.

⁴⁴⁷ Dans ce contexte, l'emploi d'oxyde d'argent ou de baryum est souvent efficace mais prolonge significativement la durée des réactions.

entreprise en conditions forcées en raison de la stabilité modérée des halogénures de 4-méthoxybenzyle.⁴⁴⁸

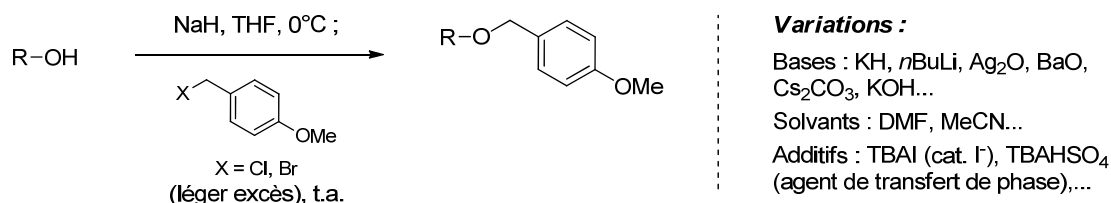
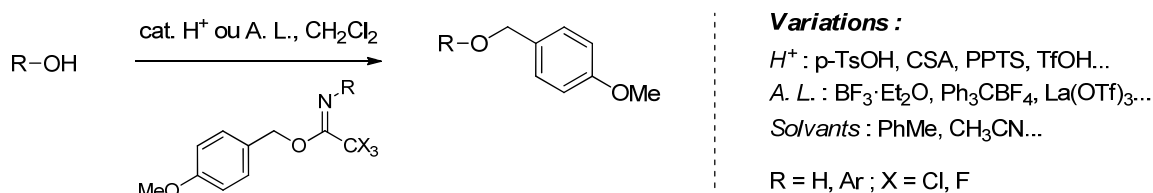


Schéma 293 : synthèse classique d'éthers de PMB par alkylation de Williamson.

Ces conditions de protection en milieu basique sont toutefois incompatibles avec certains substrats sensibles. Une alternative consiste alors à utiliser un trichloroacétimidate de Schmidt⁴⁴⁹ (TCA) en présence d'un acide de Brønsted ou de Lewis.⁴⁵⁰ Il faut cependant savoir que le PMB-TCA est un réactif très propice à la décomposition,⁴⁵¹ ce qui limite son utilité. La conception d'autres acétimidates de PMB plus stables et efficaces est ainsi toujours d'actualité.⁴⁵²



D'autres systèmes « donneurs de PMB » existent également : l'un des plus notables est le 2-pyridylthiocarbonate de PMB développé par Hanessian *et coll.*⁴⁵³ (Schéma 294, a). Ce réactif est stable à 0 °C pendant plusieurs mois, et son activation (stoechiométrique) par AgOTf permet de former des éthers de PMB en présence de différentes fonctions sensibles. Une autre méthode efficace a été rapportée plus récemment par Dudley *et coll.*⁴⁵⁴ : la *N*-alkylation d'une 2-PMBO-lépidine permet de générer un cation PMB hautement réactif vis-à-vis d'alcools secondaires voire tertiaires (b).

⁴⁴⁸ Wuts, P. G. M. *p*-Methoxybenzyl Chloride, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; L. A. Paquette, Ed.; John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 5, p. 3326.

⁴⁴⁹ Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240.

⁴⁵⁰ La(OTf)₃ semble être un catalyseur efficace et sélectif pour cette méthode de protection. Voir : Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267.

⁴⁵¹ Wuts, P. G. M. *4-Methoxybenzyl 2,2,2-Trichloroacetimidate*, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; L.A.Paquette, Ed.; John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 5, p. 3329.

⁴⁵² Pour des exemples récents, voir : Barroca-Aubry, N.; Benchekroun, M.; Gomes, F.; Bonnaffé, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5118 et références citées.

⁴⁵³ Hanessian, S.; Hoan Khai, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 671.

⁴⁵⁴ Nwoye, E. O.; Dudley, G. B. *Chem. Commun.* **2007**, 1436.

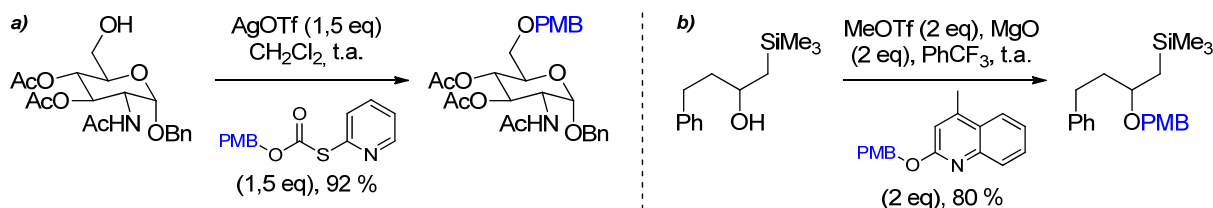


Schéma 294 : méthodes de formation d'éthers de PMB en conditions neutres.

1.2 Méthodes de déprotection d'éthers de PMB

Comme la plupart des éthers benzyliques, les éthers de PMB peuvent être clivés par une hydrogénolyse⁴⁵⁵ ou une réduction de Birch.⁴⁵⁶ L'intérêt majeur de leur utilisation réside toutefois dans la possibilité d'employer des conditions oxydantes pour effectuer leur déprotection en présence de fonctions réductibles.

Le réactif de choix pour le clivage des éthers de PMB est la dichlorodicyanoquinone (DDQ), généralement utilisée dans le dichlorométhane en présence d'eau (Schéma 295). Le mécanisme de cette oxydation implique deux transferts d'électron (SET) successifs, ce qui requiert l'emploi de DDQ en quantité *au moins* stoechiométrique.⁴⁵⁷

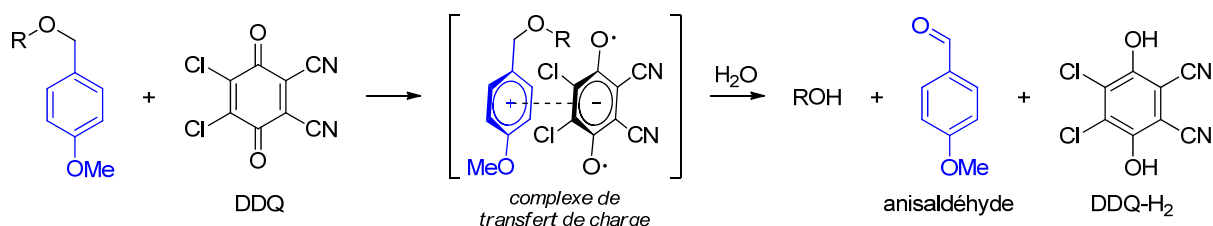


Schéma 295 : déprotection d'un éther de PMB par le DDQ via SET.

La toxicité et le coût élevé de ce réactif ainsi que la génération d'hydroquinone acide peuvent toutefois être problématiques. Dans ce but, des versions catalytiques en DDQ employant des espèces de Fe^{III} ou Mn^{III} comme relais d'électrons ont été développées.⁴⁵⁸ Le nitrate de cérium (IV) et d'ammonium (CAN) est également un oxydant monoélectronique efficace pour ce type de déprotection.⁴⁵⁹ Il faut noter par ailleurs que la première méthode oxydante de clivage d'éthers de

⁴⁵⁵ Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7.

⁴⁵⁶ Nicolaou, K. C.; Xu, J.-Y.; Kim, S.; Ohshima, T.; Hosokawa, S.; Pfefferkorn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353.

⁴⁵⁷ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021.

⁴⁵⁸ (a) Chandrasekhar, S.; Sumithra, G.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1645. (b) Sharma, G. V. M.; Lavanya, B.; Mahalingam, A. K.; Krishna P. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10323.

⁴⁵⁹ (a) Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 2371. Pour une séquence de déprotections employant successivement le CAN et le DDQ, voir : Wright, J. A.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4033. Voir également les références citées pour d'autres exemples.

PMB impliquait une oxydation anodique.⁴⁶⁰ Dans un contexte plus récent, il a été montré que la photocatalyse redox permettait également la génération du radical cation de l'éther de PMB.⁴⁶¹

Une autre caractéristique des éthers de PMB (face aux autres éthers de benzyle) concerne leur labilité en milieu acide. Ce point peut sembler paradoxal au vu des méthodes d'éthérification présentées à la page précédente, mais la déprotection du groupement PMB peut être très sélective selon la nature du substrat et la force de l'acide employé.⁴⁶² Plusieurs méthodes associent un acide de Brønsted à un nucléophile ayant pour rôle de piéger irréversiblement le cation benzylique formé.^{463,464} Par exemple, Jung et Koch^{463b} ont récemment rapporté l'efficacité du système TfOH/1,3-diméthoxybenzène (DMB) pour la déprotection de différents éthers de PMB (Schéma 296). L'emploi de cette méthode est (prévisiblement) limité à des substrats peu enclins à évoluer vers des carbocations.

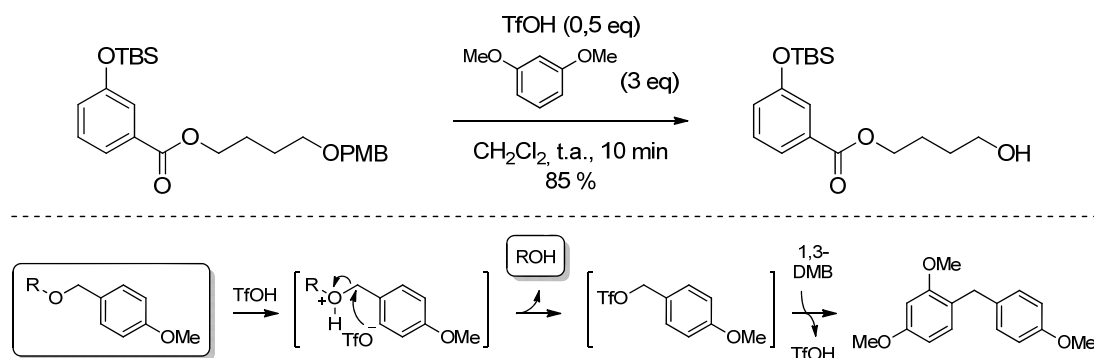


Schéma 296 : déprotection d'un éther de PMB catalysée par TfOH en présence de 1,3-diméthoxybenzène comme « scavenger » (nucléophile piégeant le carbocation formé).

Enfin, l'utilisation d'acides de Lewis relativement forts comme AlCl_3 ,^{465a} SnCl_2 ,^{465a,b} $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^{465c} ou ZrCl_4 ^{465d} est également documentée. Leur association avec des nucléophiles (typiquement des sulfures) améliore généralement le rendement et la cinétique de la réaction, qui procède par un mécanisme analogue à celui en conditions acides. Ces conditions sont cependant assez peu sélectives vis-à-vis des autres éthers de benzyle (voire d'alkyle) et font appel à des charges assez importantes de catalyseur (20-100 mol%).

⁴⁶⁰ Schmidt, W.; Steckhan, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 801.

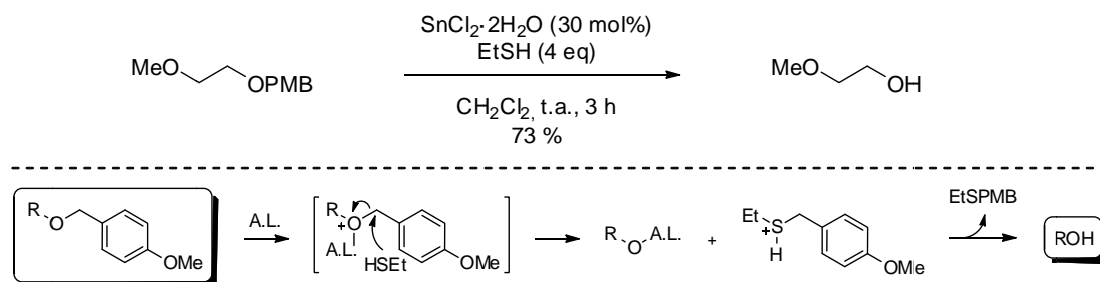
⁴⁶¹ Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5040.

⁴⁶² (a) Yan, L.; Kahne, D. *Synlett* **1995**, 523. (b) Jenkins, D. J.; Riley, A. M.; Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7719.

⁴⁶³ Exemples d'emploi du 1,3-DMB comme nucléophile : (a) Davidson, J. P.; Sarma, K.; Fishlock, D.; Welch, M. H.; Sukhtankar, S.; Lee, G. M.; Martin, M.; Cooper, G. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 477. (b) Jung, M. E.; Koch, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6051.

⁴⁶⁴ Exemple d'emploi de sulfonamides comme nucléophiles : Hinklin, R. J.; Kiessling, L. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1131.

⁴⁶⁵ (a) Bouzide, A.; Sauvé, G. *Synlett* **1997**, 1153. (b) Akiyama, T.; Shima, H.; Ozaki, S. *Synlett* **1992**, 415. (c) Onoda, T.; Shirai, R.; Iwasaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1443. (d) Sharma, G. V. M.; Reddy, C. G.; Krishna, P. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4574.

Schéma 297 : exemple de déprotection d'un éther de PMB par un acide de Lewis associé à un thiol.^{465a}

L'utilisation de $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ en quantité catalytique a été décrite par De Nino *et coll.*,⁴⁶⁶ mais cette méthode requiert un chauffage au reflux du nitrométhane et semble être dépendante de la présence d'eau (qui doit théoriquement jouer le rôle de nucléophile).

En résumé, toutes les méthodes que nous venons de présenter possèdent des qualités et limitations qui leur sont propres. Dans la pratique, le DDQ est de loin le réactif le plus employé, mais son utilisation implique souvent une purification fastidieuse et peut induire des réactions de suroxydation, notamment en présence de diènes⁴⁶⁷ ou d'alcools allyliques.⁴⁶⁸ Dans ce contexte, le développement de procédures simples, efficaces et si possible catalytiques pour la déprotection d'éthers de PMB est toujours hautement valorisable.

2 Etudes réalisées

Au cours des travaux concernant le réarrangement d'alcyne-aziridines (chapitre 2, page 135), nous avons observé la dégradation très rapide d'un substrat comportant un éther de PMB en position propargylique en présence de catalyseurs d'or (I) ou d'argent (I). Une autre réaction inattendue mais beaucoup plus sélective a été notée par le Dr Thomas Dombray : le traitement d'un alcyne-carbonate substitué par un éther de PMB propargylique a fourni exclusivement l'alcool déprotégé correspondant (Schéma 298).⁴⁶⁹

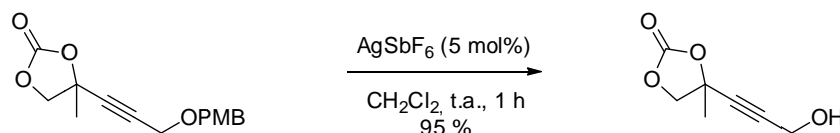


Schéma 298 : déprotection inattendue d'un éther propargylique de PMB catalysée à l'argent (I).

⁴⁶⁶ Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; Nino, A. D.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Procopio, A.; Tagarelli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2176 et références citées.

⁴⁶⁷ (a) Hutchings, M.; Moffat, D.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2001**, 661. (b) Correa, I. R. Jr.; Pilli, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3017.

⁴⁶⁸ Bauer, S. M.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355.

⁴⁶⁹ Dombray, T. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2008-2012.

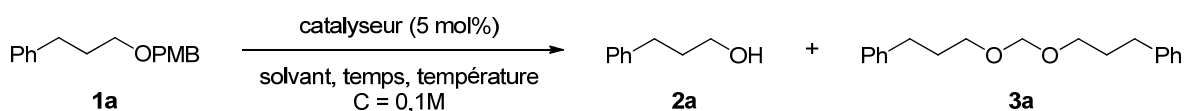
Ce résultat nous a surpris à plus d'un titre : en effet, nous avons vu qu'AgOTf promouvait la formation d'éthers de PMB en présence du réactif d'Hanessian⁴⁵³ (Schéma 294). Il est toutefois concevable que la pyridine-thione générée dans cette réaction inhibe l'acidité de Lewis du triflate d'argent, ce qui explique l'emploi de ce dernier en quantité stoechiométrique. Par ailleurs, Kiessling *et coll.*⁴⁶⁴ ont déjà tenté (sans succès) d'utiliser des sels d'argent pour déprotéger des éthers de PMB. Ce contexte nous a conduits à investiguer le potentiel des métaux du groupe XI pour la mise au point d'une nouvelle méthode de déprotection d'éthers de PMB.

2.1 Evaluation de sels d'Ag, Cu, Au

Dans un premier temps, nous avons évalué l'aptitude de différents sels d'argent, de cuivre et d'or commerciaux à induire la déprotection de l'éther de PMB **1a** dérivé du 3-phénylpropanol (Tableau 11). Ce substrat a été choisi en raison du caractère peu volatil de l'alcool correspondant **2a**.

L'emploi de chlorure de cuivre (I) ou (II) n'a pas permis d'observer la formation de l'alcool **2a**, que ce soit dans le dichlorométhane ou dans l'acétonitrile plus coordinant, et à différentes températures (entrées 1-4). Le chlorure d'argent s'est montré tout aussi inerte dans les mêmes conditions (entrées 5-6), mais le triflate et l'hexafluoroantimonate d'argent ont induit la formation de mélanges complexes comprenant l'alcool **2a** ainsi qu'un nouveau composé, identifié comme étant l'acétal symétrique **3a** (entrées 7-8). Le ratio **2a/3a** et le rendement en alcool souhaité **2a** étant plus élevés dans le cas d'AgSbF₆ (entrée 8 vs 7), ce catalyseur a été sélectionné pour les essais suivants. La conversion de **1a** est devenue quantitative à 40 °C (entrée 9), les rendements combinés en **2a** et **3a** constituant 98 % du bilan de masse attendu.

Nous avons d'abord pensé que la formation inattendue de l'acétal **3a** impliquait le dichlorométhane (solvant), qui pourrait être la source du nouveau carbone acétalique. Les réactions réalisées dans le 1,2-dichloroéthane ou le chloroforme ont également induit une conversion complète de **1a** (entrées 10-11), avec un ratio alcool/acétal identique pour les réactions dans CH₂Cl₂ ou le 1,2-DCE (entrée 9 vs 10). Ce résultat exclut clairement l'implication de CH₂Cl₂ dans la formation de **3a**. L'emploi du toluène n'a pas conduit à la formation de produits identifiables (entrée 12), tandis que les solvants plus polaires ont inhibé la réactivité d'AgSbF₆ (entrées 13-15). Les sels d'or (I) ou (III) testés ont été réactifs mais moins sélectifs qu'AgSbF₆ pour la formation de **2a** ou **3a** (entrées 13-15). La conversion de **1a** a été partielle en présence du catalyseur cationique PPh₃AuNTf₂, ce dernier semblant instable dans ces conditions (entrée 14).

Tableau 11 : recherche d'un catalyseur pour la déprotection de l'éther de PMB **1a**.

	catalyseur	solvant	température	temps (h)	rdt (%) :	1a ^a	2a ^b	3a ^{a,c}
1	CuCl	CH ₂ Cl ₂	t.a. à 40 °C	4		100	-	-
2	"	MeCN	t.a. à 83 °C	18		100	-	-
3	CuCl ₂	CH ₂ Cl ₂	t.a. à 40 °C	4		100	-	-
4	"	MeCN	t.a. à 83 °C	18		100	-	-
5	AgCl	CH ₂ Cl ₂	t.a. à 40 °C	4		100	-	-
6	"	MeCN	t.a. à 83 °C	18		100	-	-
7	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	t.a.	20		trace	30	15
8	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	t.a.	20		trace	55	10
9	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	40 °C	4		-	68	15
10	"	1,2-DCE	80 °C	1		-	67	13
11	"	CHCl ₃	t.a. à 65 °C	6		-	39	27
12	"	PhMe	t.a. à 100 °C	20		-	dégr.	dégr.
13	"	THF	t.a. à 65 °C	20		97	trace	trace
14	"	MeCN	t.a. à 83 °C	20		100	-	-
15	"	MeNO ₂	t.a. à 100 °C	20		100	-	-
16	AuCl	CH ₂ Cl ₂	t.a.	5		-	46	13
17	PPh ₃ AuNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	t.a.	5		49 ^d	21	9
18	AuCl ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1		-	39	15

Conditions : 1 mmol **1a**, atmosphère d'argon. ^a estimation depuis le brut réactionnel (RMN ¹H) ^b rendement isolé ^c rendement basé sur la stoechiométrie de la réaction ^d observation d'un miroir d'or

2.2 Identification du mécanisme et optimisation

Indépendamment de leur efficacité pour l'obtention de **2a** ou **3a**, toutes les réactions détaillées ci-dessus ont conduit à la formation de nombreux produits, dont le bis-(4-méthoxyphényl)méthane (BMPM), produit de dimérisation formelle du motif PMB impliquant la perte d'un carbone benzylique. Cette observation suggère l'implication d'un processus d'activation de type acide de Lewis, et désigne le motif PMB comme source du carbone acétalique de **3a**.⁴⁶⁶

Le Schéma 299 présente un mécanisme rationalisant la formation d'alcool **2**, d'acétal **3** et de BMPM. L'ionisation (réversible) de l'éther de PMB **1** par un cation Ag⁺ formerait l'alcoolate d'argent

correspondant (a), ainsi qu'un oxonium de méthylènequinone hautement réactif capable de réagir par S_EAr avec n'importe quel nucléophile présent dans le milieu (b). L'obtention de BMPM serait rationalisée par la réaction de ce même électrophile avec le substrat **1** (c) pour former un adduit se fragmentant en BMPM et en méthylène-oxonium (d). La réaction de ce dernier avec l'alcoolate d'argent ou l'alcool déprotégé **2** conduirait alors à l'acétal symétrique **3**. La présence d'alcool **2** dans le milieu serait, elle, due à l'hydrolyse de l'alcoolate d'argent par les protons issus de la réaromatisation d'adduits de Friedel-Crafts.

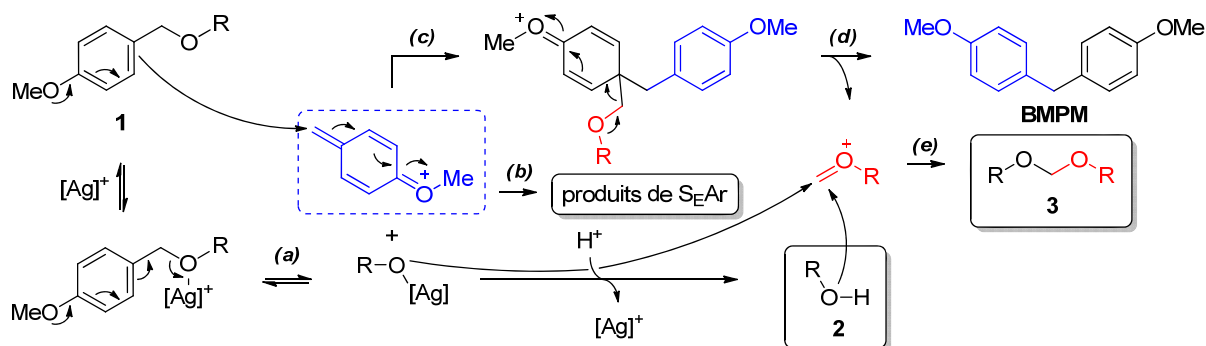


Schéma 299 : mécanisme proposé pour expliquer la formation d'alcool **2, d'acétal **3** et de BMPM.**

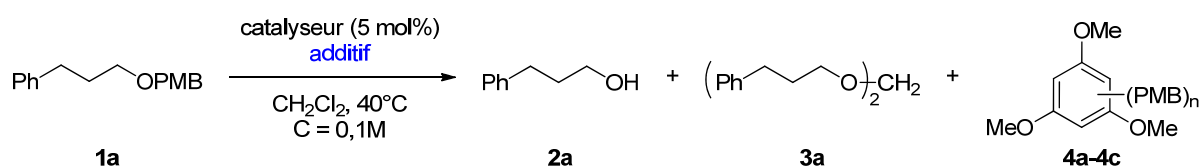
Afin de confirmer ces hypothèses, de réduire la formation de sous-produits et de favoriser l'obtention de l'alcool **2a**, nous avons réalisé la réaction de déprotection en présence d'eau ou d'un nucléophile aromatique plus réactif que le groupement 4-méthoxyphényle, à savoir le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) (Tableau 12).

L'addition d'eau a d'abord été considérée, dans l'optique d'hydrolyser les oxoniums réactifs formés en solution. L'utilisation d'un équivalent d'eau (en présence de 5 mol% d' $AgSbF_6$ dans CH_2Cl_2 à 40 °C) n'a cependant que légèrement augmenté le ratio alcool/acétal **2a/3a** (ce dernier semblant très stable dans ces conditions, entrée 2 vs 1) tandis qu'un excès d'eau a bloqué toute activité catalytique (entrée 3).

L'introduction de TMB (1 équivalent) a eu des conséquences très bénéfiques (entrée 4), puisque la déprotection s'est déroulée efficacement dans un temps de réaction comparable à celui des expériences précédentes, et surtout sans induire la formation de l'acétal **3a**. La purification de l'alcool **2a** a également été considérablement simplifiée, les seuls sous-produits observés étant les adduits **4a-4c** issus de l'alkylation du TMB par des fragments méthylènequinone. Ces trois dérivés contiennent respectivement une, deux ou trois sous-unités PMB, indiquant que le TMB a pu réagir à trois reprises. En théorie, l'emploi de 0,33 eq de TMB aurait donc dû suffire ; dans la pratique, la déprotection est restée quantitative en présence de 0,5 eq de cet additif (entrée 5). Le TMB a été entièrement consommé dans cette réaction, le sous-produit majoritaire étant le bis-adduit **4b**.

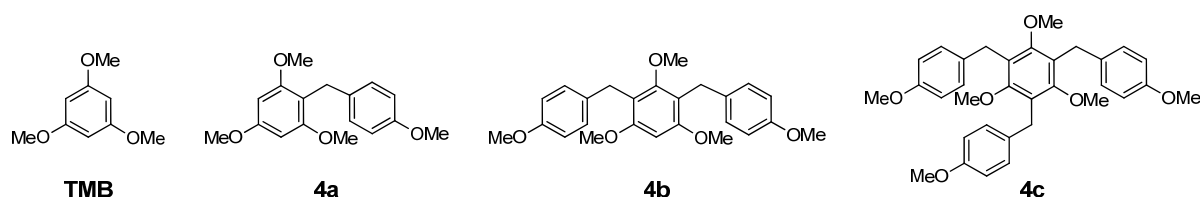
Quelques expériences comparatives avec d'autres sels d'argent (I) ont montré qu'AgSbF₆ était toujours le catalyseur le plus performant dans ces nouvelles conditions. Le triflimide d'argent a toutefois été quasiment aussi efficace (entrée 6 vs 5), requérant un temps de réaction légèrement plus long. Les triflate et tétrafluoroborate d'argent ont catalysé sélectivement la déprotection de **1a** mais se sont montrés moins réactifs (entrées 7-8). Enfin, l'hexafluorophosphate d'argent n'a induit qu'une conversion partielle de **1a** après 24 h (entrée 9) tandis que le nitrate d'argent moins acide de Lewis n'a montré aucune activité (entrée 10).

Tableau 12 : effet de l'addition d'eau ou de TMB sur la déprotection de l'éther de PMB **1a**.



	catalyseur	Additif (eq)	temps (h)	rdt (%) :	2a ^a	3a ^b	Ratio TMB:4a:4b:4c
1	AgSbF ₆	-	5		68	15	
2	"	H ₂ O (1)	5		75	12	
3	"	H ₂ O (10)	20		-	-	
4	"	TMB (1)	5		100	-	27:46:26:1
5	AgSbF ₆	TMB (0,5)	5		100	-	0:38:52:10
6	AgNTf ₂	TMB (0,5)	7		99	-	
7	AgOTf	TMB (0,5)	24		97	-	
8	AgBF ₄	TMB (0,5)	24		96	-	
9	AgPF ₆	TMB (0,5)	24		32	-	
10	AgNO ₃	TMB (0,5)	24		0	-	

Conditions : 1 mmol **1a**, atmosphère d'argon. ^a rendement isolé ^b estimation depuis le brut réactionnel (RMN ¹H)



2.3 Champ d'application et limitations

La portée et les limitations de cette nouvelle procédure de déprotection ont été étudiées en appliquant les conditions établies (5 mol% AgSbF₆ + 0,5 eq TMB, CH₂Cl₂, 40 °C) à une série représentative d'éthers de PMB (Schéma 300). Comme l'a montré l'optimisation des conditions, la déprotection des substrats aliphatiques dérivés d'alcools primaires a été efficace et quantitative (**1a**-

1b). Les éthers de PMB secondaires ont été tout aussi réactifs, fournissant les alcools correspondants sans épimérisation (**1c-1d**). Cependant, les tentatives de déprotection d'éthers allyliques ont conduit à des mélanges complexes depuis lesquels les alcools souhaités ont été isolés en faibles quantités (**1e-1f**).⁴⁷⁰ La présence d'un alcène en position non allylique est toutefois parfaitement tolérée (**1g** et **1d** vs **1e-1f**), tandis que l'éther de PMB propargylique **1h** a été déprotégé très rapidement. Les éthers de PMB phénoliques **1i-1k** ont également été clivés avec des rendements satisfaisants à excellents. Par ailleurs, l'ester de PMB dérivé de l'acide palmitique **1l** a pu être déprotégé quantitativement au reflux du 1,2-dichloroéthane.

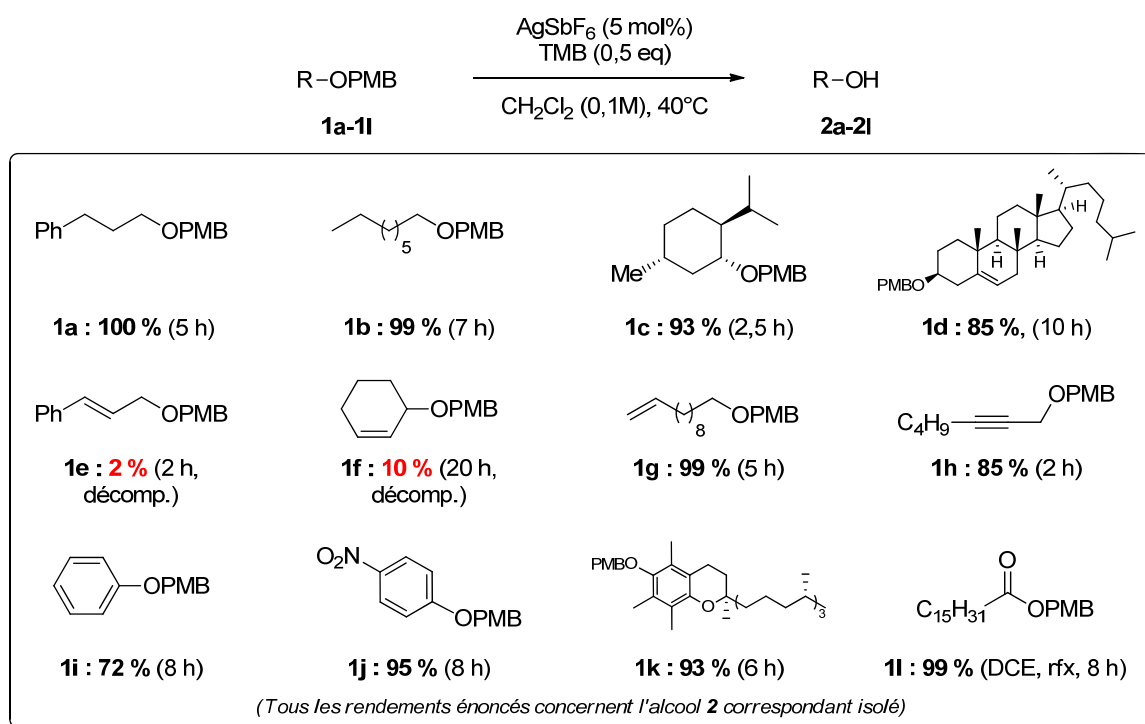


Schéma 300 : application des conditions de déprotection à une gamme d'éthers simples.

Nous avons ensuite souhaité vérifier la compatibilité de la procédure vis-à-vis d'autres groupements protecteurs usuels (Schéma 301). Les fonctions ester et carbonate (**1m-1n**) ont été parfaitement stables dans ces conditions, tout comme le groupement benzyloxy (**1o**). Contrairement aux résultats décevants observés pour les éthers allyliques **1e-1f** (Schéma 300), l'éther de PMB **1p** dérivé du (*Z*)-4-(benzyloxy)but-2-én-1-ol a pu être déprotégé efficacement et rapidement.

La déprotection de l'éther de PMB δ -silyloxylé **1q** s'est avérée moins sélective en raison de la transprotection du groupement TIPS, le diol *bis*-silylé correspondant ayant été isolé en quantité significative (16 %). La sensibilité connue de la fonction -OTHP par rapport aux acides de Lewis⁴⁴⁴ a également limité le rendement isolé en alcool **2r** à partir du substrat **1r**. Cependant, et de façon

⁴⁷⁰ Des expériences de contrôle ont montré que les alcools allyliques sont eux-mêmes instables dans les conditions réactionnelles, et ce même à température ambiante. La formation d'un cation allylique est probable.

gratifiante, l'éther de PMB primaire dérivé du diacétal du ribose **1s** a pu être déprotégé sélectivement avec un bon rendement à condition de stopper la réaction dès sa conversion complète.

La compatibilité de la fonction amino a semblé dépendante de la nature du groupement protecteur présent sur celle-ci. Les substrats δ -carbamoylés **1t** et **1u** ne se sont pas montrés réactifs dans nos conditions, suggérant l'inhibition du catalyseur par les fonctions *N*-Boc ou *N*-Cbz.⁴⁷¹ Cette hypothèse est partiellement appuyée par la bonne compatibilité du groupement phthalimide dans le substrat **1v**, lequel a été déprotégé rapidement avec un rendement satisfaisant. Enfin, la sélectivité pour le clivage de la fonction –OPMB (vs –NTs-PMB) a été excellente dans le cas du substrat **1w**.

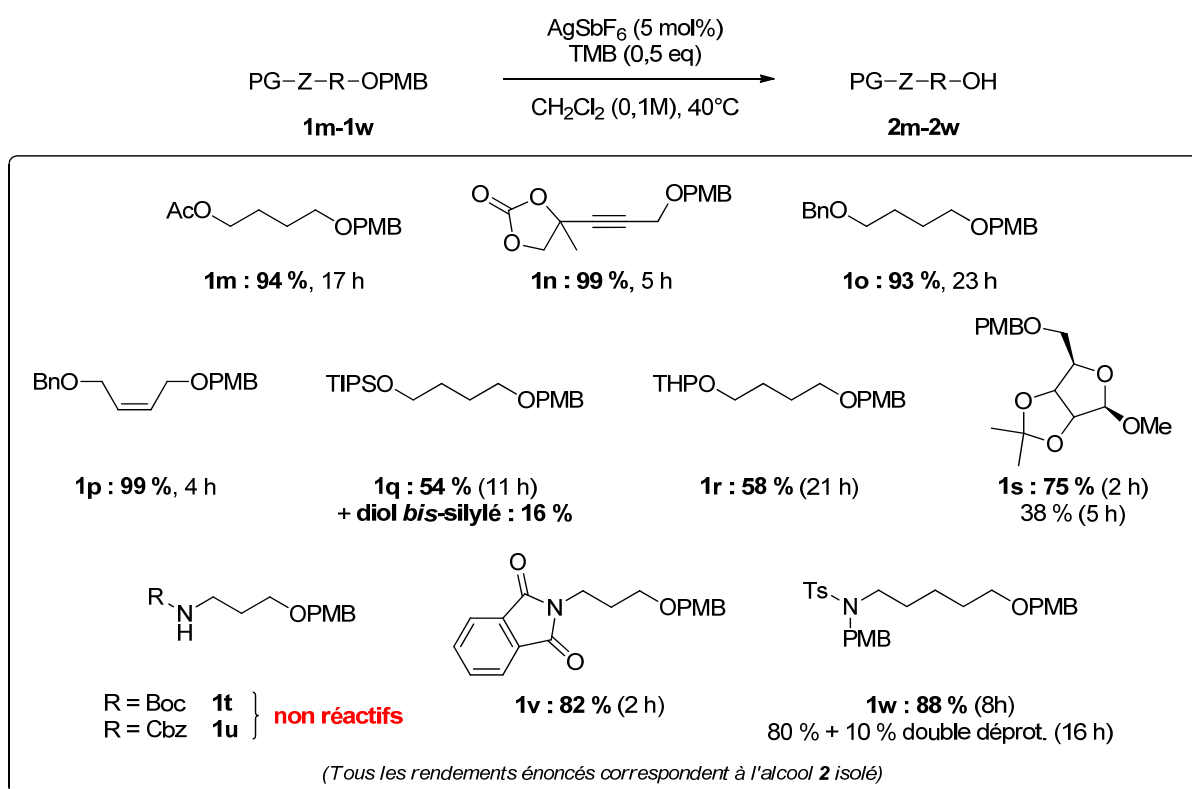


Schéma 301 : déprotection d'éthers de PMB en présence de fonctions hydroxy ou amino protégées.

Toutes ces déprotections ont été réalisées dans des conditions strictement identiques, la seule variable étant la durée de la réaction.

⁴⁷¹ Le traitement des substrats **1t** et **1u** par une quantité sur-stoechiométrique d'AgSbF₆ (1.1-2.0 eq) n'a pas été concluante : le substrat et le TMB ont été partiellement consommés sans que l'alcool libre (**2t** ou **2u**) ait pu être observé.

3 Conclusion et perspectives

L'investissement de notre laboratoire dans l'étude de la réactivité des « métaux de la monnaie » nous a souvent conduits à des résultats surprenants. L'une de ces réactions inattendues a notamment été la fragmentation des éthers de PMB en présence de complexes d'Ag^I, d'Au^I ou d'Au^{III}.

Dans le cas présent, l'isolement d'adduits de Friedel-Crafts dérivés du groupement PMB a permis la compréhension de ce processus de clivage. L'incorporation d'1,3,5-triméthoxybenzène comme « piège à cations » a permis le développement d'une nouvelle méthode de déprotection d'éthers de PMB catalysée à l'argent (I). Cette procédure est peu onéreuse, facile à mettre en œuvre et est orthogonale à différents groupements protecteurs couramment utilisés. Ses limitations principales concernent la déprotection d'éthers de PMB allyliques, ainsi que celle de substrats « classiquement » sensibles aux acides de Lewis ou de Brønsted.

Une perspective intéressante concernerait la déprotection catalytique d'esters de PMB, déjà réalisée dans le cas simple de l'acide palmitique. Si elle pouvait être généralisée, elle constituerait une alternative à la saponification d'esters aliphatiques ou à l'hydrogénolyse d'esters benzyliques. Cette méthode serait même peut-être plus orthogonale dans la préparation d'acides carboxyliques α,β -insaturés, sensibles aux conditions réductrices ou aux nucléophiles protiques.

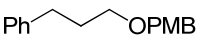
Experimental Part

This work was realized in equal contribution with Thomas Dombay, Ph. D. Only the PMB ethers **1a-1w** and scavenging products **3a** and **4a-4c** will be described here.

General Procedure 1 for the formation of *p*-methoxybenzyl ethers from alcohols (GP1)

To a solution of alcohol (4 mmol) in anhydrous THF (20 mL) cooled to 0 °C was added sodium hydride (57% in mineral oil, 4.8 mmol) in several portions. The suspension was stirred for 20 min at 0 °C, and *p*-methoxybenzyl chloride and tetrabutylammonium iodide were then added. The mixture was stirred at room temperature until completion. An aqueous solution of ammonium chloride was then added to the reaction mixture, layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL), and brine (50 mL), then dried over MgSO₄ and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound.

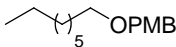
1-(4-Methoxybenzyloxy)-3-phenylpropane (**1a**)

 Prepared following the **GP1** in 86 % yield (882 mg) from 545 mg of 1, 3-phenylpropan-1-ol **2a**.
C₁₇H₂₀O₂ MW: 256.34 Colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.22 (m, 4 H), 7.21–7.14 (m, 3 H), 6.90 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 4.45 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.47 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 2.71 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 2.00–1.87 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 142.1, 130.7, 129.3, 128.5, 128.3, 125.8, 113.8, 72.6, 69.2, 55.3, 32.4, 31.4; consistent with literature data.⁴⁷²

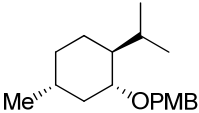
4-Methoxybenzyloxyoctane (**1b**)

 Prepared following the **GP1** in 83 % yield (832 mg) from 521 mg of octan-1-ol **2b**.
C₁₆H₂₆O₂ MW: 250.38 Colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.88 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 4.43 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.43 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz), 1.59 (tt, 2 H, *J* = 6.7 Hz, 7.3 Hz), 1.42–1.18 (m, 10 H), 0.88 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 130.8, 129.2, 113.7, 72.5, 70.3, 55.3, 31.7, 29.8, 29.5, 29.3, 26.2, 22.7; consistent with literature data.^{465d}

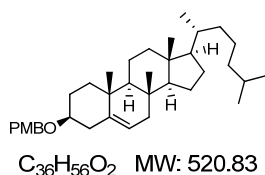
(-)-4-Methoxybenzyl menthyl ether (**1c**)

 Prepared following the **GP1** in 65 % yield (718 mg) from 625 mg of (-)-menthol **21c**.
C₁₈H₂₈O₂ MW: 276.41 Colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 4.59 (d, 1 H, *J* = 11 Hz), 4.33 (d, 1 H, *J* = 11 Hz), 3.80 (s, 3 H), 3.15 (dt, 1 H, *J* = 10.6 Hz, 4.2, Hz), 2.80 (m, 1 H), 2.22–2.13 (m, 1 H), 1.72–1.56 (m, 3 H), 1.44–1.18 (m, 2 H), 1.15–0.76 (m, 10 H), 0.70 (d, *J* = 7 Hz, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 131.3, 129.4, 113.7, 78.2, 70.1, 55.3, 48.3, 40.4, 34.6, 31.6, 25.5, 23.3, 22.4, 21.1, 16.1; consistent with literature data.^{463b}

⁴⁷² Suzuki, T.; Ohashi, K.; Oriyama, T. *Synthesis* **1999**, 1561.

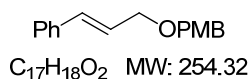
Cholesteryl 4-methoxybenzyl Ether (**1d**)

To a solution of cholesterol **2d** (600 mg, 1.55 mmol) in dry toluene (15 mL) were added 4-methoxybenzyl trichloroacetimidate (0.48 mL, 2.32 mmol) and Sc(OTf)₃ (38 mg, 0.077 mmol). The solution was refluxed for 2 h. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated and the residue was treated with acetone to precipitate the PMB ether **1d**. The precipitate was filtered off, washed with acetone, and dried to yield **1d** as a colorless solid

(235 mg, 32 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.86 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 5.35–5.33 (m, 2 H), 4.49 (d, 2 H, *J* = 11.6 Hz), 3.80 (s, 3 H), 3.28–3.23 (m, 1 H), 2.42–2.38 (m, 1 H), 2.29–2.23 (m, 1 H), 2.04–1.79 (m, 5 H), 1.60–0.94 (m, 25 H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.86 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz), 0.68 (s, 3 H).

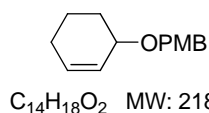
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 141.1, 131.3, 129.1, 121.5, 113.8, 78.3, 69.6, 56.8, 56.2, 55.3, 50.2, 42.4, 39.8, 39.5, 39.2, 37.3, 36.9, 36.2, 35.8, 32.0, 31.9, 28.5, 28.2, 28.0, 24.3, 23.8, 22.8, 22.6, 21.1, 19.4, 18.7, 11.9; consistent with literature data.^{463b}

1-(4-Methoxybenzyloxy)-3-phenylprop-2-ene (**1e**)

Prepared following the **GP1** in 85 % yield (865 mg) from 537 mg of cinnamyl alcohol **2e**. Colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.20 (m, 7 H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.62 (td, 1 H, *J* = 1.5 Hz, 15.8 Hz), 6.33 (td, 1 H, *J* = 6.0, 15.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 4.18 (dd, 2 H, *J* = 1.5, 6.0 Hz), 3.61 (s, 3 H).

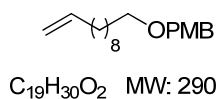
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 136.8, 132.5, 130.4, 129.5, 128.6, 127.7, 126.5, 126.2, 113.9, 71.9, 70.5, 55.3; consistent with literature data.⁴⁷³

1-(4-Methoxybenzyloxy)cyclohex-2-ene (**1f**)

Prepared following the **GP1** in 65 % yield (426 mg) from 300 mg of cyclohex-2-en-1-ol **2f**. Colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.88 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 5.94–5.70 (m, 2 H), 4.53 (d, 1 H, *J* = 11.6 Hz), 4.47 (d, 1 H, *J* = 11.6 Hz), 4.00–3.87 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.16–1.44 (m, 6 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 131.1, 130.7, 129.1, 127.9, 113.7, 71.8, 69.6, 55.2, 28.4, 25.2, 19.3; consistent with literature data.⁴⁷⁴

1-(4-Methoxybenzyloxy)undec-10-ene (**1g**)

Prepared following the **GP1** in 62 % yield (1.05 g) from 1.00 g of undec-10-en-1-ol **2g**. Colorless oil.

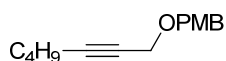
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.88 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 5.88–5.75 (m, 1 H), 4.99 (dq, 1 H, *J* = 17.1 Hz, 1.7 Hz), 4.93 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.43 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 2.04 (dt, 2 H, *J* = 7.8 Hz, 6.8 Hz), 1.64–1.51 (m, 2 H), 1.44–1.31 (m, 4 H), 1.31–1.23 (m, 8 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 139.3, 130.1, 129.2, 114.1, 113.8, 72.5, 70.3, 55.3, 33.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 26.2, consistent with literature data.⁴⁷⁵

⁴⁷³ Kim, J. D.; Han, J.; Jeong, L. S.; Park, H.-J.; Zee, O. P.; Jung, H. Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4395.

⁴⁷⁴ Pulipaka, A. B.; Bergmeier, S. C. *Synthesis* **2008**, 1420.

⁴⁷⁵ Vyvyan, J. R.; Meyer, J. A.; Meyer, K. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9144.

1-(4-Methoxybenzyloxy)hept-2-yne (**1h**)

Prepared following the **GP1** in 87 % yield (808 mg) from 450 mg of hept-2-yn-1-ol **2h**. Colorless oil.

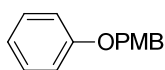
$C_{15}H_{20}O_2$ MW: 232.32

IR (neat) ν_{max} 2955, 2931, 2857, 2281, 2220, 1979, 1611, 1585, 1511, 1464, 1441, 1381, 1352, 1301, 1246, 1172, 1133, 1069, 1034, 941, 922, 898, 819, 757, 723, 637;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.51 (s, 2 H), 4.11 (t, 2 H, $J = 2.2$ Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.24 (tt, 2 H, $J = 6.8$ Hz, 2.2 Hz), 1.57–1.35 (m, 4 H), 0.91 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.6, 130.1, 114.1, 113.8, 87.5, 76.2, 71.3, 57.7, 55.6, 31.1, 22.3, 18.8, 13.9.

HR-MS 255.1355 ($C_{15}H_{20}O_2 + Na$ calcd. 255.1361).

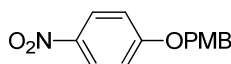
4³-Methoxybenzyloxybenzene (**1i**)

$C_{14}H_{14}O_2$ MW: 214.26

To a solution of phenol **2i** (600 mg, 6.35 mmol) in anhydrous THF were added TBAI (236 mg, 0.64 mmol, 10 mol %), K_2CO_3 (2.64 g, 19.1 mmol), and *p*-methoxybenzyl chloride (900 μ L mL, 6.7 mmol). The reaction mixture was refluxed for 20 h, cooled to room temperature and quenched with satd. aq. NH_4Cl . Layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by quick chromatography to afford **1i** as a white solid (1.31 g, 97 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 7.26 (t, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.03–6.88 (m, 6 H), 5.00 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8, 137.1, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 120.9, 114.8, 69.9; consistent with literature data.⁴⁷⁶

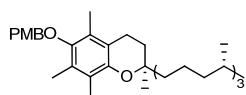
4³-Methoxybenzyloxy-4-nitrobenzene (**1j**)

$C_{14}H_{13}NO_4$ MW: 259.26

To a solution of 4-nitrophenol **2j** (667 mg, 4.79 mmol) in anhydrous THF were added TBAI (177 mg, 0.48 mmol), potassium carbonate (1.32 g, 9.58 mmol), and *p*-methoxybenzyl chloride (0.65 mL, 4.79 mmol). The reaction mixture was refluxed for 4 h, cooled to room temperature, and quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) to afford **1j** as a white solid (1.12 g, 90 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, 2 H, $J = 9.3$ Hz), 7.35 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.01 (d, 2 H, $J = 9.3$ Hz), 6.94 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.8, 159.9, 141.6, 129.3, 127.5, 125.9, 114.9, 114.2, 70.6, 55.3; consistent with literature data.⁴⁷⁷

4-Methoxybenzyl (*R,R,R*)- α -tocopheryl ether (**1k**)

$C_{37}H_{58}O_3$ MW: 553.89

Prepared following the **GP1** in 95 % yield (1.20 g) from 1.00 g of (*R,R,R*)- α -tocopherol **2k**. Pale yellow oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 6.94 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.64 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.61 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 2.23 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.88–1.76 (m, 2 H), 1.60–1.02 (m, 32 H), 0.90–0.86 (m, 15 H).

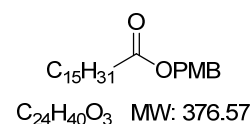
⁴⁷⁶ Kuwano, R.; Kusano, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1979.

⁴⁷⁷ Cappa, A.; Marcantoni, E.; Torregiani, E.; Bartoli, G.; Bellucci, M. C.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5696.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 148.2, 147.9, 130.3, 129.4, 128.0, 126.0, 122.9, 117.5, 113.9, 74.8, 74.5, 55.3, 40.1, 39.4, 37.6, 37.4, 37.3, 32.8, 32.7, 31.4, 31.3, 28.0, 24.8, 24.5, 23.9, 22.7, 22.6, 21.0, 20.7, 19.8, 19.7, 12.9, 12.0, 11.8.

HR-MS 573.4302 ($\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd. 573.4284).

4'-Methoxybenzyl hexadecanoate (**II**)

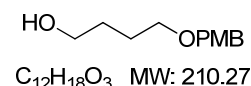


Palmitic acid **2I** (2.00 g, 7 mmol) was dissolved in *N*-methyl-2-pyrrolidinone (25 mL). Diisopropylamine (1.2 mL, 7 mmol), sodium iodide (1.05 g, 3.5 mmol), and 4-methoxybenzyl chloride (950 μL , 7 mmol) were then added. The mixture was heated to 80 $^\circ\text{C}$ for 1 h, then cooled to rt and poured into 100 mL of water. After extraction with dichloromethane, the combined organic layers were dried over MgSO_4 . Purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) yielded **II** as a colorless powder (1.58 g, 60 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 5.04 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.31 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 1.62 (quint, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 1.34–1.21 (m, 24 H), 0.88 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 159.6, 130.0, 128.3, 113.9, 65.9, 55.3, 34.4, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.0, 22.7, 14.1; consistent with literature data.⁴⁷⁸

4-(4-Methoxybenzyloxy)butan-1-ol (**A**)

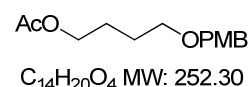


Prepared following the **GPI** in 55 % yield (1.28 g) from 1.00 g of butan-1,4-diol. Colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.45 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 3.49 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 2.39 (s, 1 H), 1.76–1.62 (m, 4 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.0, 129.2, 113.7, 72.7, 70.0, 62.7, 55.3, 30.3, 26.8; consistent with literature data.⁴⁷⁹

4-(4-Methoxybenzyloxy)butyl Acetate (**1m**)



To a solution of **A** (315 mg, 1.5 mmol) in dichloromethane were added acetic anhydride (0.24 mL, 2.5 mmol) and pyridine (0.25 mL, 3 mmol). The reaction was stirred for 2 h and then quenched with satd. aq. NaHCO_3 . After extraction with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to yield **1m** (360 mg, 95 %) as a colorless oil.

IR (neat) ν_{max} 2936, 2854, 1743, 1611, 1585, 1512, 1464, 1364, 1301, 1238, 1172, 1092, 1033, 955, 818, 757, 708, 636, 606.

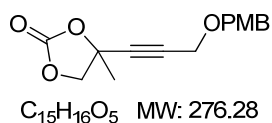
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.43 (s, 2 H), 4.07 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz), 3.80 (s, 3 H), 3.46 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 2.03 (s, 3 H), 1.80–1.59 (m, 4 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 158.7, 130.1, 128.8, 113.3, 72.2, 69.0, 63.9, 54.8, 25.8, 25.1, 20.6.

HR-MS 275.1266 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{Na}$ calcd. 275.1259).

⁴⁷⁸ Fournier, F.; Remaud, B.; Blasco, T.; Tabet, J. C. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **1993**, *4*, 343.

⁴⁷⁹ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225.

4-(3-(4-Methoxybenzyloxy)prop-1-ynyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-one (**1n**)

A solution of 4-methylpent-4-en-2-yn-1-ol (890 mg, 9.3 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was cooled to 0 °C. Sodium hydride (424 mg, 9.7 mmol, 57 % suspension in mineral oil) was added in portions. The solution was stirred at 0 °C for 20 min, then TBAI (342 mg, 0.9 mmol) and *p*-methoxybenzyl chloride (1.6 g, 10.2 mmol) were then added. The reaction was stirred at room temperature for 1 h, then heated to reflux for 30 min. The reaction was quenched with satd. aq. NH_4Cl (25 mL). After extraction with EtOAc, the combined organic layers were washed with water, brine, then dried over $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to give 4-methoxybenzyloxy(4-methylpent-4-en-2-yne) (1.70 g, 84 %) as a pale yellow oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.89 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 5.35 (s, 1 H), 5.30–5.22 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.91–1.89 (m, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4, 129.8, 129.5, 122.2, 113.8, 87.6, 84.2, 71.2, 57.4, 55.3, 23.4.

To a solution of 5-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpent-1-en-3-yne (1.43 g, 6.6 mmol) in an acetone/water (4/1) (20 mL) mixture was added *N*-methylmorpholine oxide (1.55 g, 13.2 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C. An osmium tetroxide solution (0.08M in toluene, 830 μL , 0.132 mmol, 2 mol %) was then added dropwise. The solution was stirred for 17 h, then the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of sodium bisulfate. The aqueous layer was saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography to yield 5-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpent-3-yne-1,2-diol as a colorless oil (1.24 g, 75%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.50 (s, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.62 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz), 3.59 (s, 2 H), 3.47 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz), 1.44 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8, 130.2, 129.6, 114.3, 88.6, 80.5, 71.9, 70.9, 68.9, 57.4, 55.7, 25.6.

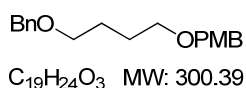
To a solution of 5-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpent-3-yne-1,2-diol (411 mg, 1.86 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL) was added pyridine (750 μL , 9.3 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C, and trisphosgene (1.1 g, 3.72 mmol, 2 equiv) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for 15 min, then satd. aq. $CuSO_4$ was added. The mixture was stirred vigorously for 1 h, then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc) yielded **1n** as a colorless oil (411 mg, 90%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.48 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 4.21 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 4.16 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8, 153.7, 130.0, 129.1, 114.1, 84.8, 83.2, 75.8, 75.5, 72.0, 56.9, 55.5, 26.8.

IR (neat) ν_{max} 2839, 1797, 1611, 1585, 1512, 1465, 1442, 1386, 1372, 1354, 1282, 1236, 1174, 1146, 1086, 1060, 1031, 945, 819, 768, 711, 621.

HR-MS 299.0887 ($C_{15}H_{16}O_5 + Na$ calcd. 299.0895).

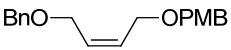
1-Benzyloxy-4-(4-methoxybenzyloxy)butane (**1o**)

Prepared following the **GPI** (using BnBr) in 95 % yield (432 mg) from 315 mg of **A**. Colorless oil.

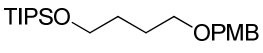
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.15 (m, 7 H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.49–3.34 (m, 4 H), 1.78–1.57 (m, 4 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 138.6, 130.7, 129.2, 128.3, 127.6, 127.5, 113.8, 72.9, 72.5, 70.2, 69.8, 55.3, 26.5; consistent with literature data.^{463b}

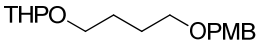
(Z)-1-Benzyloxy-4-(4-methoxybenzyloxy)but-2-ene (1p)


 Prepared following the **GP1** in 65 % yield (432 mg) from 833 mg of (Z)-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ol.⁴⁸⁰ Colorless oil.
 $C_{19}H_{22}O_3$ MW: 298.38
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.11 (m, 7 H), 6.78 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 5.75–5.64 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.96 (dd, 4 H, $J = 8.6$ Hz, 4.4 Hz), 3.71 (s, 3 H).
¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8, 137.7, 129.8, 129.4, 129.3, 129.0, 128.0, 127.4, 127.3, 113.4, 71.9, 71.5, 65.4, 65.0, 54.9; consistent with literature data.⁴⁷⁷

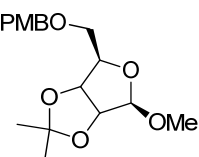
1-Triisopropylsilyloxy-4-(4-methoxybenzyloxy)butane (1q)


 Prepared following the **GP1** in 81 % yield (594 mg) from 493 mg of 4-(triisopropylsilyloxy)butan-1-ol.⁴⁸¹ Colorless oil.
 $C_{21}H_{38}O_3Si$ MW: 366.61
IR (neat) ν_{max} 2940, 2863, 1612, 1586, 1512, 1462, 1382, 1362, 1301, 1245, 1205, 1171, 1102, 1037, 1012, 995, 918, 881, 819, 784, 722, 678, 657, 638.
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.43 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (t, 2 H, $J = 6.3$ Hz), 3.47 (t, 2 H, $J = 6.3$ Hz), 1.74–1.53 (m, 4 H), 1.14–0.97 (m, 21 H).
¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 130.8, 129.2, 113.7, 72.5, 70.1, 63.2, 55.3, 29.7, 26.3, 18.0, 12.0.
HR-MS 389.2480 ($C_{21}H_{38}O_3Si + Na$ calcd 389.2488).

1-Tetrahydropyran-4-(4-methoxybenzyloxy)butane (1r)


 To a solution of **A** (315 mg, 1.5 mmol) in dichloromethane were added 2,3-dihydropyran (168 mg, 2 mmol) and camphorsulfonic acid (10 mol %). The reaction was stirred for 16 h, then the mixture was partitioned between water and EtOAc. Layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to yield **1r** (357 mg, 81 %) as a colorless oil.
 $C_{17}H_{26}O_4$ MW: 294.39
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.60–4.53 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.93–3.67 (m, 5 H), 3.57–3.34 (m, 4 H), 1.90–1.42 (m, 10 H).
¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 130.7, 129.2, 113.7, 98.8, 72.5, 69.9, 67.3, 62.2, 55.3, 30.7, 26.6, 26.5, 25.5, 19.6; consistent with literature data.⁴⁸²

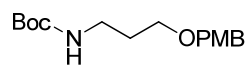
Methyl 5-(4-Methoxybenzyloxy)-2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranoside (1s)


 Prepared following the **GP1** in 85 % yield (550 mg) from 408 mg of methyl 2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranoside. Colorless oil.
 $C_{17}H_{24}O_6$ MW: 324.37
IR (neat) ν_{max} 2989, 2936, 2835, 1612, 1585, 1512, 1464, 1372, 1302, 1245, 1208, 1193, 1173, 1161, 1086, 1048, 960, 868, 848, 817, 759, 735, 703.
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.95 (s, 1 H), 4.65 (dd, 1 H, $J = 6.0$ Hz, 0.7 Hz), 4.55 (d, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 4.47 (s, 2 H), 4.39–4.30 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.48 (dd, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 6.4 Hz), 3.41 (dd, 1 H, $J = 9.7$ Hz, 8.1 Hz), 3.28 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H).
¹³C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 130.1, 129.3, 113.8, 112.3, 109.2, 85.1, 82.1, 72.9, 70.8, 55.2, 54.8, 26.4, 25.0.
HR-MS 347.1455 ($C_{17}H_{24}O_6 + Na$ calcd. 347.1471).

⁴⁸⁰ Danishefsky, S.; Berman, E. M.; Ciufolini, M.; Etheredge, S. J.; Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3891.

⁴⁸¹ Chaumontet, M.; Retailleau, P.; Baudoin, O. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774.

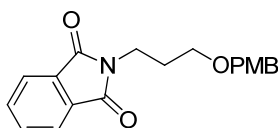
⁴⁸² Kamal, A.; Khan, M. N. A.; Srikanth, Y. V.-V.; Reddy, K. S. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 1099.

Tert-butyl 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propyl)carbamate (**1t**)

Prepared following the **GP1** in 90 % yield (758 mg) from 500 mg of *tert*-butyl (3-hydroxypropyl)carbamate. Colorless oil.

$C_{16}H_{25}NO_4$ MW: 295.37 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 4.70–5.05 (bs, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 3.22 (q, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 1.77 (tt, 2 H, $J = 6.3$ Hz, 6.3 Hz), 1.43 (s, 9 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 156.0, 130.4, 129.3, 113.8, 79.0, 72.7, 68.4, 55.3, 38.8, 29.7, 28.5; consistent with literature data.⁴⁶¹

3-(4-Methoxybenzyloxy)-1-phthalimidopropane (**1v**)

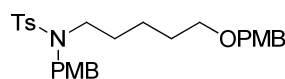
Prepared following the **GP1** in 30 % yield (350 mg) from 800 mg of 1,3-phthalimidopropan-1-ol.⁴⁸³ Yellow oil.

IR (neat) ν_{max} 2858, 1697, 1635, 1606, 1509, 1395, 1371, 1241, 1176, 1143, 1036, 901, 851.

$C_{19}H_{19}NO_4$ MW: 325.36 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (dd, 2 H, $J = 5.4$ Hz, 3.2 Hz), 7.69 (dd, 2 H, $J = 5.4$ Hz, 3.2 Hz), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 4.39 (s, 2 H), 3.82 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz), 2.03–1.94 (m, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4, 159.1, 133.8, 132.2, 130.4, 129.3, 123.1, 113.7, 72.7, 67.7, 55.3, 35.7, 28.7.

HR-MS 348.1215 ($C_{19}H_{19}NO_4 + Na$ calcd. 348.1212).

N-(4-Methoxybenzyl)-*N*-(5-(4-methoxybenzyloxy)pentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**1w**)

Prepared following the **GP1** in 29 % yield (280 mg) from 500 mg of *N*-tosyl-5-aminopentan-1-ol.⁴⁸⁴

$C_{28}H_{35}NO_5S$ MW: 497.65 Colorless oil.

IR (neat) ν_{max} 2931, 2852, 1690, 1612, 1512, 1392, 1247, 1169, 1092, 1034, 820.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.82 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 4.37 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.30 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz), 3.05 (dd, 2 H, $J = 7.6$ Hz, 7.6 Hz), 2.43 (s, 3 H), 1.48–1.37 (m, 2 H), 1.37–1.25 (m, 2 H), 1.24–1.10 (m, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.6, 159.5, 143.5, 137.6, 131.0, 130.1, 130.0, 129.6, 128.8, 127.6, 114.3, 114.2, 73.0, 70.2, 55.7, 51.8, 48.2, 29.6, 28.3, 27.3, 23.7, 21.9.

HR-MS 520.2129 ($C_{28}H_{35}NO_5S + Na$ calcd. 520.2134).

⁴⁸³ Robertson, M. J.; Gordon, C. P.; Gilbert, J.; McCluskey, A.; Sakoff, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5734.

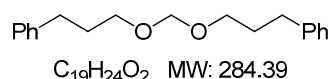
⁴⁸⁴ Poloukhine, A.; Rassadin, V.; Kuzmin, A.; Popik, V. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5953.

General Procedure 2 for the cleavage of *p*-methoxybenzyl ethers

A mixture of *p*-methoxybenzyl ether **1** (0.4 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (33.6 mg, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added *via* cannula to a solution of silver hexafluoroantimonate (6.9 mg, 20 μmol, 5 mol %) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL). The mixture was refluxed until consumption of **1** and filtered through a small pad of Celite. Volatiles were evaporated *in vacuo*, and the residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

Nucleophilic trapping adducts

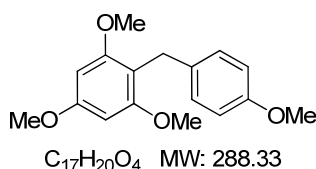
Bis(3-phenylpropoxy)methane (**3a**)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.14 (m, 10 H), 4.69 (s, 2 H), 3.56 (t, 4 H, *J* = 6.4 Hz), 3.69 (dd, 4 H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 1.94–1.84 (m, 4 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 128.5, 128.4, 125.8, 95.4, 67.2, 32.5, 31.4; consistent with literature data.⁴⁸⁵

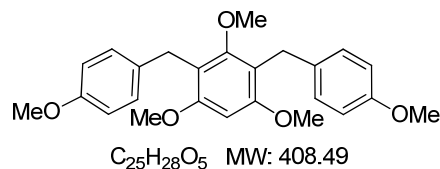
1,3,5-Trimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)benzene (**4a**)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 6.76 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 6.15 (s, 2 H); 3.87 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H), 3.75 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 159.0, 157.6, 134.7, 129.5, 113.6, 111.0, 90.9, 55.9, 55.5, 55.4, 27.6; consistent with literature data.⁴⁸⁶

1,3,5-Trimethoxy-2,4-bis(4-methoxybenzyl)benzene (**4b**)



White solid: mp = 102–103 °C.

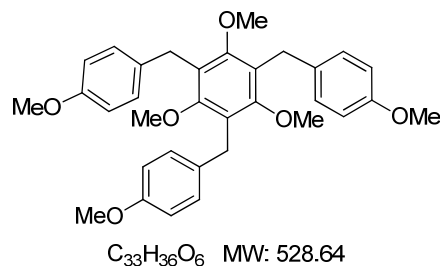
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 6.76 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 6.35 (s, 1 H), 3.92 (s, 4 H), 3.78 (s, 6 H), 3.75 (s, 6 H), 3.47 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 157.5, 157.4, 134.2, 129.1, 115.3, 113.5, 92.1, 61.9, 55.8, 55.2, 28.4.

IR (neat) ν_{\max} 3000, 2939, 2834, 1597, 1507, 1463, 1238, 1199, 1169, 1092, 1033, 799, 558, 526.

HR-MS 431.1821 (C₂₅H₂₈O₅ + Na calcd 431.1834).

1,3,5-Trimethoxy-2,4,6-tris(4-methoxybenzyl)benzene (**4c**)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, 6 H, *J* = 8.8 Hz), 6.80 (d, 6 H, *J* = 8.7 Hz), 3.99 (s, 6 H), 3.77 (s, 9 H), 3.50 (s, 9 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 157.1, 133.6, 129.0, 124.3, 113.6, 61.6, 55.2, 29.4; consistent with literature data.⁴⁸⁷

⁴⁸⁵ Oriyama, T.; Kimura, M.; Koga, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 885.

⁴⁸⁶ Dennis, E. G.; Jeffery, D. W.; Perkins, M. V.; Smith, P. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2125.

⁴⁸⁷ Li, H.; Homan, E. A.; Lampkins, A. J.; Ghiviriga, I.; Castellano, R. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 443.

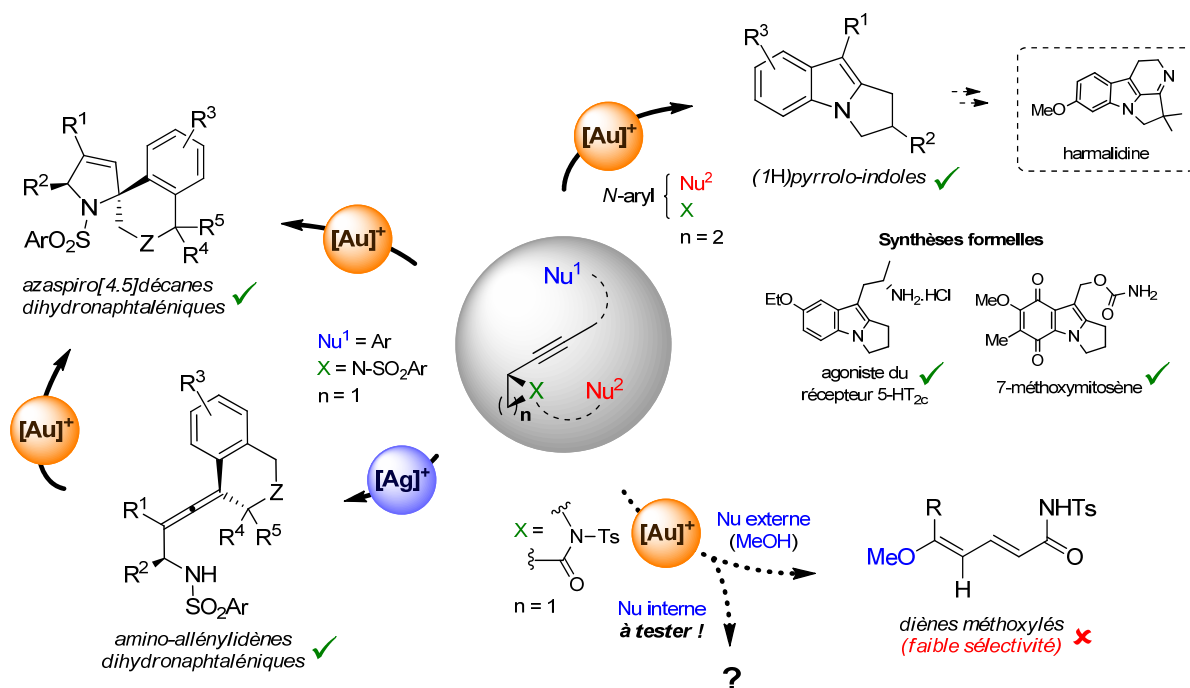
Conclusion Générale

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de *N*-hétérocycles tendus α -acétyléniques comme précurseurs réactifs en catalyse à l'or. Par rapport à la littérature existante, de nouvelles réactivités ont été observées. L'ambivalence des complexes d'or (I) comme acides de Lewis π et σ semble désigner ceux-ci comme des catalyseurs très performants pour l'activation de ces substrats.

Nous avons tout d'abord étudié une réaction de spirocyclisation à partir d'alcynyl-aziridines *N*-activées substituées par des nucléophiles carbonés en position γ -acétylénique. Cette séquence de double cyclisation en cascade catalysée à l'or (I) a pu être réalisée en présence de nucléophiles aromatiques, permettant un accès rapide à des structures de type azaspiro[4.5]décane avec un champ d'application large. L'existence d'un intermédiaire de type amino-allénylidène dans ces réactions a été confirmée par son isolement systématique, permis par l'emploi d'argent (I) à l'acidité π modérée.

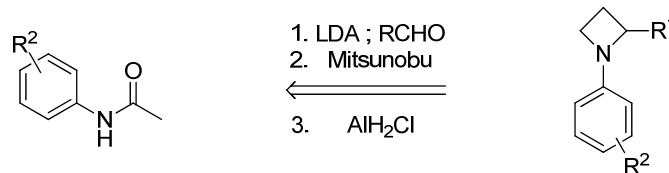
La seconde partie de ces travaux a permis l'élaboration d'une nouvelle transformation de *N*-aryl azétidines acétyléniques en (1*H*)-pyrroloindoles. Cette réaction a permis la synthèse de plusieurs de ces dérivés azatricycliques fonctionnalisés dont notamment le 7-méthoxymitosène, et constitue le premier exemple de cycloisomérisation d'azétidines en catalyse homogène à l'or. De plus amples études mécanistiques sont encore à mener, afin de vérifier l'implication d'un intermédiaire allénique endocyclique et d'identifier le rôle joué par l'or (I) comme acide π ou σ .

Dans la continuité de ces résultats, nous avons (entre autres) tenté d'utiliser des β -lactames acétyléniques *N*-activés comme précurseurs d'amides cycliques supérieurs. Ces essais n'ont pas encore été fructueux, puisque les produits d'isomérisation obtenus en catalyse à l'or l'ont été de façon peu sélective (cas des diènes obtenus avec Au^I en présence de MeOH) ou n'ont pas été isolables (cas des pyridones obtenues avec Au^{III}). Néanmoins, la divergence de réactivité observée selon le degré d'oxydation du catalyseur est intéressante et plusieurs possibilités pourraient encore être explorées, comme par exemple l'addition d'un nucléophile interne sur ce type de substrat.

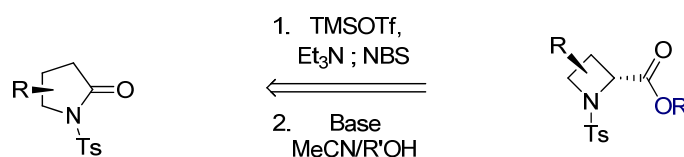


Le dénominateur commun au développement de ces réactions en cascade a concerné la disponibilité des azacycles acétyléniques réactifs en catalyse à l'or. Si l'insertion de nitrènes déjà décrite a permis l'obtention des aziridines étudiées en premier lieu, nous avons été amenés à établir nos propres procédures pour un accès simplifié à des *N*-aryl azetidines dihydrogénées en C3, inaccessibles par la réaction de Staudinger. Une séquence efficace a ainsi permis la synthèse en trois étapes de ces dérivés à une échelle multigrammes à partir d'acétanilides très peu onéreux. De même, des résultats très prometteurs ont déjà été obtenus pour la formation diastéréosélective de *N*-sulfonyl azetidines 2-carboxylées, briques de base versatiles pour de futures applications, en deux étapes à partir de pyrrolidinones. Nous espérons que ces procédures contribueront, par leur efficacité et leur simplicité, à faciliter l'accès à ces hétérocycles réputés difficiles à préparer et dont le potentiel synthétique a été encore peu étudié.

N-aryl azetidines (C3-dihydrogénées) en 3 étapes

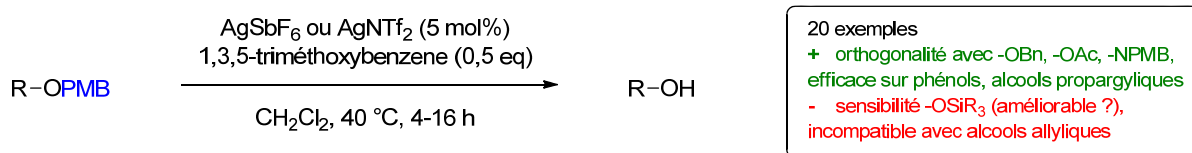


N-sulfonyl azetidines 2-carboxylées en 2 étapes (travaux en cours)



En dehors des aspects liés à la réactivité des azacycles acétyléniques discutée dans ce manuscrit, la découverte de ces réactions permet d'imaginer de nouvelles déconnexions rétrosynthétiques vers des composés azapolycycliques. A ce titre, l'extension de la réactivité des *N*-sulfonyl alcynyl-aziridines γ -arylées à leurs analogues azétidiniques (vers des azaspiro[5.5]undécanones, cf. conclusion du chapitre 2) est actuellement à l'étude au laboratoire, tout comme l'application de la synthèse de mitosènes à la préparation de l'harmalidine voire de la yuremamine (cf. conclusion du chapitre 3).

Enfin, il est nécessaire de rappeler que malgré le pouvoir prédictif conféré par l'expansion rapide de la catalyse à l'or, l'observation de réactions inattendues constitue l'un de ses aspects les plus formateurs et instructifs ! Parmi ces processus, la déprotection du groupement *p*-méthoxybenzyle a pu être identifiée puis optimisée par l'emploi d'argent (I) catalytique en présence d'un nucléophile aromatique capable d'intercepter les espèces réactives formées en solution.



Ce dernier résultat, combiné à ceux présentés pour l'allénylation des alcynyl-aziridines, illustre parfaitement la dichotomie de réactivité observée entre l'or et l'argent... une conséquence des effets relativistes.

Réactivité d'azacycles en catalyse à l'or

Résumé

La catalyse organométallique est l'un des piliers de la synthèse chimique moderne. Elle permet notamment la formation rapide de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome, processus les plus importants pour la fabrication des milliers de composés nécessaires à la vie contemporaine. Elle répond également aux critères d'économie d'atomes et d'énergie, et de réduction des déchets, des risques et des coûts de mise en œuvre d'une réaction chimique.

Parmi les thématiques les plus récentes de la synthèse organique, la catalyse homogène à l'or s'est imposée en seulement quelques années comme un outil synthétique très puissant. Elle autorise la génération rapide de complexité moléculaire à partir de substrats simples par l'activation d'insaturations carbonées. Durant ces études, nous avons tenté de tirer profit du caractère carbophile des complexes d'or (I) et (III) mais aussi de leur affinité pour certaines fonctions polaires pour transformer des hétérocycles acétyléniques en composés hétéropolycycliques dans des réactions en cascade. La réactivité complémentaire des complexes d'argent (I) a également été exploitée, ces derniers présentant de surcroît une sélectivité remarquable pour la déprotection d'éthers de méthoxybenzyle.

Mots clés : catalyse homogène, or, argent, réarrangement, hétérocycles acétyléniques, aziridines, azétidines, lactames, composés spiro, allènes, indoles, mitosènes, aldolisation, réaction de Mitsunobu, groupements protecteurs.

Abstract

Organometallic catalysis is a key tool of modern chemical synthesis. Its use is ubiquitous in the preparation of bulk or fine chemicals, in particular for the assembly of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. Besides its overall efficiency, it responds to the responsible criteria of energy and atom economy, the reduction of waste, risk, and financial costs needed to perform a chemical reaction.

In just a few years, homogenous gold catalysis has emerged as an invaluable tool for the fast generation of molecular complexity. Indeed, it allows the strong electrophilic activation of unsaturated hydrocarbon moieties (e.g. alkynes or allenes).

During this PhD thesis, we focused our studies on the use of gold's π acidity as well as its "classical" – but less discussed - Lewis acid character for the triggering of cascade reactions. Starting from acetylenic heterocycles, we targeted the synthesis of polycyclic compounds. The milder reactivity of silver complexes was also found useful in these reactions, as well as in the deprotection of methoxybenzyl ethers.

Keywords: homogenous catalysis, gold, silver, rearrangement, alkynyl heterocycles, aziridines, azetidines, lactams, spiro compounds, allenes, indoles, mitosenes, aldolisation, Mitsunobu reaction, protecting groups.