

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
UMR 7177

THÈSE présentée par :
Lucile ANDNA

soutenue le : **27 Septembre 2019**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Synthèses et réactivités
d'ynesulfonamides et
d'ènesulfonamides tertiaires : vers la
synthèse d'hétérocycles azotés**

THÈSE dirigée par :

Madame MIESCH Laurence

Docteur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Monsieur PEREZ-LUNA Alejandro

Monsieur LE GALL Erwan

Docteur, Sorbonne Université

Professeur, Université Paris-Est

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Monsieur MORAN Joseph

Professeur, Université de Strasbourg

“If there is no struggle, there is no progress.”

Frederick Douglass (1817-1895)

A Matthieu,

A mes parents et mes sœurs,

Un grand merci à Matthieu pour m'avoir épaulée durant ces trois années mais également à mes parents et mes sœurs de m'avoir soutenue toutes ces longues années d'étude. Votre soutien sans failles, votre écoute et vos conseils m'ont aidée dans les moments difficiles.

Du fond du cœur, merci.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de Synthèse Organique et Phytochimie (SOPhy), à l'Institut de Chimie de Strasbourg sous la direction du Dr. Laurence Miesch, Directrice de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique. Je tiens tout d'abord à la remercier de m'avoir accueillie au sein de l'équipe et de m'avoir guidée tout au long de ces années en partageant son expérience et ses conseils, toujours avec franchise et enthousiasme. Par ailleurs, je tiens à exprimer ma gratitude au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour l'appui financier dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie également les membres du jury, le Docteur Alejandro Perez-Luna de Sorbonne Université, le Professeur Erwan Le Gall de l'Université de Paris-Est et le Professeur Joseph Moran de l'Université de Strasbourg, d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à remercier l'ancien directeur du laboratoire le Dr. Michel Miesch, pour ses précieux conseils tant théoriques que pratiques.

Je ne manquerai pas d'exprimer ma reconnaissance à tous les membres du laboratoire :

- Le Dr Philippe Geoffroy pour ses précieux conseils avisés tant chimiques que viticoles ou culinaires (mais tous facturés 17.50 !) ;
- Le Dr. Frédéric Beltran pour son amitié, son accent et toutes ses soirées passées au laboratoire et en dehors ;
- Le Dr. Clovis Peter pour son éternelle bonne humeur et optimisme ;
- Chheng Ngov pour son aide sur les différents projets et pour les nombreux en-cas qu'elle nous a préparés
- Yongxiang Zheng pour son enthousiasme quant à la poursuite de mes travaux ;
- Fatemeh Abdollahi pour sa grande sympathie ;
- Tous les stagiaires qui se sont succédés au sien de l'équipe : Maxime, Haimi, Clémence, Yann, Giulia, Pauline, Giovany et tant d'autres...

Les travaux présentés ici n'auraient pas pu être menés à bien sans le personnel des Services Communs de l'Université de Strasbourg, je tiens tous à les remercier, et plus particulièrement :

- Le Service de RMN avec Maurice Coppe, Bruno Vincent et Lionel Allouche pour les nombreuses discussions de RMN, les pauses café et leur bonne humeur
- Le Service de spectrométrie de masse avec Stéphanie Coutin et Hélène Nierengarten
- Elisabeth Vaccaro pour la gestion administrative de l'équipe
- Tout le personnel du magasin de Chimie, notamment Georges et Antoine.

Pendant ces 3 années de thèse j'ai eu l'opportunité de découvrir le monde de l'enseignement au sein de l'Université de Strasbourg. J'y ai rencontré de nombreuses personnes enthousiastes : Clarisse Huguenard, Alain Chaumont, Nicole Caccavelli, Thomas Weissenberger et Aurélie Husser.

Evidemment je n'oublie pas mes amis de tous horizons, tout d'abord mes amis de longue date, Lisa et Chloé, mais également mes amis de la musique, toujours présents les vendredis soirs pour jouer ensemble, partager et se détendre. Je tiens également à remercier mes amis rencontrés au gré de mes années d'études, notamment Romain, Yannick et Lucas, mes compères de master, mais surtout les nombreux amis rencontrés au sein d'ALCANES. Parmi eux, je tiens à remercier Méline, Claire, Marie-Sarah, Manon, Benji, Nathan, Tom Pouce parmi tant d'autres pour mes jeunes années de licence et ensuite Matthieu, Sonia, Marie, Damien, Jean-Rémy et bien sûr Heather et Hailey pour leur soutien plus récents. Merci à tous pour ces moments inoubliables qui ont su égayer toutes ces années.

Je tiens à remercier toute ma famille et plus particulièrement mes parents et mes sœurs qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans mes études et lors de ces trois années de thèse. Ils ont su être à l'écoute et présents pour moi, que ce soit pour m'écouter parler de partie expérimentale, pour me véhiculer jusqu'à Strasbourg ou pour me préparer des petits plats à emporter.

Enfin le plus grand merci à mon mari, qui m'a épaulée tout au long de ces trois années de thèse même en étant éloigné géographiquement. Merci Matthieu

A vous tous, merci

Sommaire

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE.....	9
ABRÉVIATIONS	17
INTRODUCTION GÉNÉRALE	19
CHAPITRE 1 - SPIROCYCLISATION DE CÉTO-YNESULFONAMIDES NON ACTIVÉS EN MILIEU BASIQUE.....	21
I. Travaux antérieurs réalisés au laboratoire	21
I.1. Réactivité d' ω -cétoesters acétyléniques.....	21
I.1.1. Définition.....	21
I.1.2. Réactivité des ω -cétoesters acétyléniques en milieu basique	22
I.1.2.1. Emploi du fluorure de n-tétrabutylammonium	22
I.1.2.2. Emploi de l'hydroxyde de triméthylbenzylammonium	23
I.1.3. Réactivité des ω -cétoesters acétyléniques en présence de métaux.....	24
I.2. Réactivité des céto-ynesulfonamides	25
I.2.1. Définition.....	25
I.2.2. Réactivité des céto-ynamides vis-à-vis des sels d'argent.....	26
I.2.2.1. Synthèse des céto-ynamides	26
I.2.2.2. Réactivité des éthers d'énols silylés dérivant de céto-ynamides	27
I.2.3. Réactivité des céto-ynamides vers la formation d'aza-spirocycles	28
I.2.3.1. En utilisant des métaux au départ d'énoxysilanes	28
I.2.3.2. Sans l'utilisation de métaux au départ de cycloalcanones condensées à un système aromatique.....	29
I.2.3.3. Spirocyclisation au départ de céto-sulfonamides.....	30
II. Réactivité des céto-ynamides non activés en milieu basique	31
II.1. Objectif.....	31
II.2. Réactivité des céto-ynamides substitués en milieu basique	31
II.2.1. Spirocyclisation de céto-ynamides	31
II.2.1.1. Premières tentatives de spirocyclisation	31
II.2.1.2. Mise au point des conditions réactionnelles : criblage de bases	31
II.2.2. Champ d'applications de la réaction de spirocyclisation en présence de Triton B	32
II.2.2.1. Variation de la nature de la cycloalcanone et de la longueur du bras espaceur.....	32
II.2.2.2. Variation du substituant au niveau de l'ynamide.....	33
II.2.2.3. Cas particulier du céto-ynamide non substitué	34
II.3. Réactivité des céto-ynesulfonamides non substitués en milieu basique	34
II.3.1. Tentatives d'optimisations	34
II.3.2. Etude du champ d'applications de la réaction de spirocyclisation	36
III. Étude du mécanisme de la réaction de spirocyclisation de céto-ynesulfonamides non substitués	40

III.1. Mécanisme plausible de la formation du composé exocyclique	40
III.2. Mécanisme plausible de la formation du composé endocyclique	40
III.3. Conclusion	42
IV. Conclusion.....	44
V. Perspectives	45
CHAPITRE 2 - RÉACTIVITÉ D'IMIDES N-FONCTIONNALISÉS AVEC UN	
ÉNAMIDE TERTIAIRE	47
I. Réactivité des énamides tertiaires.....	47
I.1. Les énamides – Définition	47
I.2. Réactions péricycliques	49
I.2.1. Réactions de cycloaddition.....	49
I.2.1.1. Réactions de cycloaddition [2+2].....	49
a. Avec un cétène	49
b. Avec un benzyne	50
c. Avec des alcènes.....	51
I.2.1.2. Cycloadditions [4+2]	52
a. Réaction de Diels-Alder	52
b. Réaction de Povarov	53
I.2.2. Electrocyclisations	55
I.2.3. Réarrangements sigmatropiques	55
I.2.3.1. Réarrangement d'Ireland-Claisen	55
I.2.3.2. Réarrangement de Wittig.....	57
I.3. Réactions radicalaires	58
I.4. Réactions de couplage avec des métaux.....	60
I.4.1. Réactions de Heck intramoléculaires	60
I.4.2. Métathèses de fermeture de cycle	60
I.4.3. Couplage croisé entre 2 énamides catalysé au palladium.....	61
I.5. Les énamides tertiaires en tant qu'électrophiles	62
I.6. Réactions d'addition nucléophile de l'énamide tertiaire	65
I.6.1. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des époxydes.....	65
I.6.2. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des composés carbonylés	67
I.6.2.1. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des chlorures d'acyles	67
I.6.2.2. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des cétones	68
a. Formation de dihydropyrroles.....	68
b. Réaction tandem au départ d'énamides tertiaires comprenant une cétone.....	69
I.6.2.3. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des aldéhydes	70
a. En présence d'une chaîne à une unité méthylénique entre la fonction aldéhyde et l'amide	70
b. En présence d'une chaîne à deux unités méthyléniques entre la fonction aldéhyde et l'amide	71
c. En présence d'une chaîne à trois unités méthyléniques entre la fonction aldéhyde et l'amide	71
d. Addition nucléophile intermoléculaire d'énamides tertiaires sur un aldéhyde.....	72
I.6.3. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des alcynes activés	72
I.6.3.1. Activation de la triple liaison par des complexes de platine	73
I.6.3.2. Activation de la triple liaison par des complexes d'or.....	74
I.6.4. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des imines.....	75
I.6.4.1. Addition intramoléculaire d'énamides tertiaires sur des imines	75

I.6.4.2. Addition intermoléculaire d'énamides tertiaires sur des imines	77
I.6.5. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des ions <i>N</i> -acyliminiums	78
I.6.6. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des nitriliums	78
I.6.7. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des oxocarbéniums	80
I.6.8. Substitution électrophile aromatique assistée par addition nucléophile des énamides tertiaires	81
II. Addition nucléophile intramoléculaire de céto-ynamides.....	84
II.1. Objectifs	84
II.1.1. Exemples d'ynamides en tant que nucléophiles dans la littérature	84
II.1.2. Notre objectif	85
II.2. Hydratation des céto-ynamides et cyclisation des composés hydratés	86
II.2.1. Hydratation au départ du céto-ynamide substitué par groupement ester dérivant de la tétralone	86
II.2.1.1. Synthèse du substrat	86
II.2.1.2. Hydratation du céto-ynamide 17a	86
a. Premiers essais	86
b. Hydratation d'ynamides dans la littérature	88
c. Essai d'hydratation d'ynamide en présence d'un acide de Lewis	91
II.2.1.3. Tentatives de cyclisation de l'oxopropanoate 222	91
II.2.2. Hydratation au départ d'un céto-ynamide disubstitué en α du groupement carbonyle... ..	92
II.2.2.1. Synthèse de l'oxopropanoate disubstitué en α de la fonction carbonyle	92
II.2.2.2. Tentatives de cyclisation de l'oxopropanoate disubstitué en α de la fonction carbonyle 245	92
II.3. Conclusion	94
III. Addition nucléophile intramoléculaire d'imides <i>N</i>-fonctionnalisés avec un ynamide.....	94
III.1. Objectifs	94
III.1.1. Les ions <i>N</i> -acyliminiums	94
III.1.1.1. Généralités	94
III.1.1.2. Synthèse d'ions <i>N</i> -acyliminiums.....	95
a. Méthode la plus employée : les α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés.....	95
b. Autres méthodes d'accès aux ions NAI	96
III.1.2. Notre objectif	96
III.1.3. Les ynamides en tant que nucléophiles	97
III.2. Synthèse des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un ynamide	98
III.2.1. Synthèse des <i>N</i> -imides sulfonamides	98
III.2.1.1. Synthèse des <i>N</i> -imides sulfonamides à une unité méthylénique	98
III.2.1.2. Synthèse des <i>N</i> -imides sulfonamides à 2 unités méthyléniques	99
III.2.2. Synthèse des <i>N</i> -imides ynesulfonamides	100
III.2.3. Synthèse des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un ynamide	100
III.2.3.1. Au départ de l'ynamide dérivant du phtalimide	101
III.2.3.2. Au départ de l'ynamide dérivant du succinimide	101
III.3. Réactivité des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un ynamide	102
III.3.1.1. Au départ de l' α -hydroxylamide dérivé du phtalimide <i>N</i> -fonctionnalisé avec un ynamide	102
III.3.1.2. Au départ de l' α -hydroxylamide dérivé du succinimide <i>N</i> -fonctionnalisé avec un ynamide	102
III.4. Conclusion	103

IV. Addition nucléophile intramoléculaire d'imides <i>N</i>-fonctionnalisés avec un énamide	104
IV.1. Objectif	104
IV.2. Travaux préliminaires.....	104
IV.3. Synthèse et réactivité de l' α -hydroxylamide <i>N</i> -fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester.....	105
IV.3.1. Synthèse de l' α -hydroxylamide <i>N</i> -fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester	105
IV.3.1.1. Premier essai de réduction en présence de NaBH ₄	105
IV.3.1.2. Optimisation de la réduction des ynamides 284	106
IV.3.2. Réactivité de l' α -hydroxylamide <i>N</i> -fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester	107
IV.3.2.1. Premier essai de cyclisation de l' α -hydroxylamide <i>N</i> -fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester	107
IV.3.2.2. Criblage d'acides.....	108
IV.3.2.3. Criblage de solvants.....	109
IV.3.3. Conditions optimales.....	110
IV.4. Champ d'applications de la réaction de cyclisation	111
IV.4.1. Variation de la partie <i>N</i> -imide.....	111
IV.4.1.1. Synthèse des <i>N</i> -imides ynamides.....	111
IV.4.1.2. Synthèse des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un énamide tertiaire	113
IV.4.1.3. Cyclisation : formation des diazépines.....	115
IV.4.2. Variation de la longueur de chaîne	117
IV.4.2.1. Synthèse de la chaîne diamine monotosylée	117
IV.4.2.2. Synthèse des <i>N</i> -imides ynesulfonamides	118
IV.4.2.3. Synthèse des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un énamide	118
IV.4.2.4. Cyclisation des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un énamide à longueur de chaîne variable	119
IV.4.3. Variation du substituant.....	120
IV.4.3.1. Synthèse des dérivés alcynes	120
a. Synthèse du propiolate de benzyle 305	120
b. Synthèse des aryles-alcynes.....	120
c. Synthèse des alcools propargyliques et homo-propargyliques protégés	121
IV.4.3.2. Synthèse des bromoalcynes	122
IV.4.3.3. Synthèse des <i>N</i> -imides ynesulfonamides	123
IV.4.3.4. Synthèse des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un énamide	125
IV.4.3.5. Cyclisation des α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un énamide tertiaire ..	129
IV.5. Mécanisme de formation des diaza-hétérocycles.....	132
IV.5.1. Récapitulatif : obtention des diaza-hétérocycliques.....	132
IV.5.2. Mécanisme de formation des diazépines et des diazocanes	133
IV.5.3. Mécanisme de formation des diazonanes et de la 1.3 diazépine	133
V. Conclusion	135
VI. Perspectives	137

CHAPITRE 3 - SYNTHÈSE D'YNESULFONAMIDES ET D'ÈNESULFONAMIDES SUBSTITUÉS PAR UN GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR 139

PARTIE A : SYNTHÈSE D'YNESULFONAMIDES SUBSTITUÉS PAR UN GROUPEMENT

ÉLECTROATTRACTEUR	139
-------------------------	-----

I. Partie bibliographique : synthèse d'ynamides substitués par un groupement

électroattracteur139

I.1. Méthodes générales d'accès aux ynamides	139
I.2. Méthodes de synthèse d'ynamides substitués par un groupement électroattracteur	140
I.2.1. Synthèse d'ynamides en présence de métaux : couplage croisé au cuivre	140
I.2.1.1. En condition oxydante	141
I.2.1.2. En condition non oxydante	141
a. Au départ d'un amide secondaire cyclique avec le bromopropiolate d'éthyle	141
b. Au départ d'un ynesulfonamide terminal avec des chlorures d'acyles.....	142
I.2.2. Synthèse d'ynamides en milieu basique	143
I.2.2.1. Synthèse d'ynamide par ouverture d'un cycle triazole.....	143
I.2.2.2. Synthèse d'ynamide par fonctionnalisation d'un ynamide terminal.....	144
I.2.2.3. Synthèse d'ynamide par réaction d'élimination	145
a. Réaction d'élimination au départ de β,β -dichloroénamides.....	145
b. Réaction d'élimination au départ d' α,β -dichloroénamides	145
I.2.2.4. Synthèse d'ynamide par réaction d'addition-élimination	146

II. Synthèse d'ynamides en milieu basique : détermination des conditions

réactionnelles.....147

II.1. Objectif.....	147
II.2. Détermination des conditions réactionnelles.....	147
II.3. Mécanisme de formation de l'ynesulfonamide	149
II.4. Synthèse de l'ynesulfonamide 378 : comparatif et conclusion.....	150

III. Champ d'applications de la synthèse d'ynamides au moyen de Triton B152

III.1. Variation de la partie amide.....	152
III.1.1. Synthèse des amides	152
III.1.1.1. Synthèse des sulfonamides.....	152
III.1.1.2. Synthèse des amides	153
III.1.2. Synthèse des ynamides : variation de la partie amide.....	154
III.2. Variation du bromoalcyne.....	157
III.2.1. Synthèse des bromoalcynes	157
III.2.1.1. Synthèse des dérivés alcynes	157
a. Synthèse des précurseurs cétones	158
b. Synthèse des précurseurs alcynes-amides.....	159
c. Synthèse du précurseur alcyne-tosyle.....	160
III.2.1.2. Bromation des alcynes	160
III.2.2. Synthèse d'ynesulfonamides : variation du substituant	162

IV. Conclusion.....166

PARTIE B : SYNTHÈSE D'ÈNESULFONAMIDES SUBSTITUÉS PAR UN GROUPEMENT

ÉLECTROATTRACTEUR	167
-------------------------	-----

I. Objectif167

II. Partie bibliographique : synthèse des énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur	168
II.1. Méthodes générales d'accès aux énamides	168
II.2. Méthodes de synthèse d'énamides substitués par un groupement électroattracteur	169
II.2.1. Synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur par réaction de Wittig	169
II.2.2. Synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur par ouverture de cyclobutanone	169
II.2.3. Synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur en présence de métaux	170
II.2.3.1. Au départ d'ynamides	170
a. Par carboxylation des ynamides en présence de nickel	171
b. Par réduction des ynamides en présence de palladium	171
II.2.3.2. En présence de cuivre	172
a. Au départ d'amides cycliques	172
b. Au départ de sulfonamides acycliques	173
II.2.3.3. En présence de palladium	175
a. Couplage entre un amide et un alcène terminal	175
b. Couplage entre un amide et un alcyne terminal	179
II.2.4. Synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur en milieu basique	180
II.2.4.1. En présence de phosphine	180
II.2.4.2. En présence de triéthylamine	181
II.2.4.3. En présence de DABCO	182
II.2.4.4. En présence de N-méthylmorpholine	183
II.2.4.5. En présence de TBAF	183
III. Utilisation de Triton B pour la formation d'ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur	185
III.1. Validation du Triton B comme base	185
III.2. Synthèse des ènetosylbenzylamides substitués par un groupement ester : comparatif et conclusion	185
IV. Champ d'applications de la synthèse d'ènesulfonamides au moyen de Triton B	187
IV.1. Variation du sulfonamide	187
IV.2. Variation du substituant	190
V. Isomérisation de l'ènesulfonamide de configuration Z en l'isomère de géométrie E	193
V.1. Travaux antérieurs d'isomérisations d'énamides tertiaires	193
V.2. Premiers essais d'isomérisation des ènesulfonamides tertiaires	193
V.3. Champ d'applications de la réaction d'isomérisation des ènesulfonamides tertiaires	194
V.4. Essai de formation des ènesulfonamides et de la réaction d'isomérisation « one pot »	195
V.5. Mécanisme postulé de la réaction d'isomérisation des ènesulfonamides	195
V.5.1. Mécanisme d'isomérisation des ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur	195
V.5.2. Mécanisme de formation du sulfonamide lors de la réaction d'isomérisation	196
V.6. Conclusion – comparatif	196
CONCLUSION	200

PERSPECTIVES	202
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	203
COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS.....	207
EXPERIMENTAL PART.....	209
General remarks	
Synthesis of acetylenic precursors	211
Procedure for alcohol coupling reaction	211
General procedure for the conversion of aldehyde to alkyne.....	211
Procedure for Sonogashira coupling	212
General procedure for alkynylation of aldehyde.....	212
General procedure for deprotection with TBAF	215
General procedure for oxidation with MnO ₂	217
General procedure for amine coupling reaction	219
General procedure for protected alcohols	220
Procedure for protected tosylated precursor	220
Bromination of acetylenic compound catalyzed with AgNO₃	221
CHAPTER 1 - SPIROCYCLIZATION	228
Synthesis of keto-ynamides 24.....	228
Synthesis of unsubstituted keto-ynamides 25	232
Synthesis of Aza-Spirocycles 26 and 27	236
CHAPTER 2 - HYDRATION	245
Synthesis of keto-ynamides 17a and 244.....	245
Synthesis of oxopropanoate 222 and 245	246
CHAPTER 2 – IMIDES <i>N</i>-FUNCTIONALIZED WITH YNAMIDES AND ENAMIDES	248
Synthesis of monotosylated diamine 266, 298a, 298b.....	248
Synthesis of <i>N</i>-imides sulfonamides	249
Synthesis of <i>N</i>-imides ynamides	256

Synthesis of α-hydroxylamides N-functionalized with ynamides	269
General procedure.....	269
Side product 277 from treatment of 274 with HOTf.....	270
Synthesis of N-imides enamides	271
Synthesis of α-hydroxylamides N-functionalized with enamides	276
General procedure: When R = EWG	276
Side products observed during the reduction of 284	287
General procedure: When R = no EWG	288
Synthesis of diaza-heterocycles.....	294
CHAPTER 3 – SYNTHESIS OF YNESULFONAMIDES AND ENESULFONAMIDES	305
Synthesis of sulfonamides	305
Synthesis of amide 400	308
Synthesis of ynesulfonamides bearing an electron-withdrawing group.....	308
General procedure.....	308
Michael double addition side product	316
Synthesis of enesulfonamides bearing an electron-withdrawing group.....	316
General procedure for isomerization of enesulfonamides	332
INDEX OF COMPOUNDS	333

Abréviations

% mol : pourcentage molaire
°C : degrés Celsius
1-10 phén. : 1-10 phénantroline
Å : Ångström
Ac : acétyle
APC : acide phosphorique chiral
aq : aqueux
atm : atmosphère
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
BQ : benzoquinoline
BTAC : chlorure de benzyltriméthylammonium
C : carbone
c. : concentration
cat. : catalyseur
Cbz : carboxybenzoyle
cHex, Cy : cyclohexyle
cPent : cyclopentyle
cPr : cyclopropyle
CSA : acide camphorsulfonique
CTAB : bromure de cétyltriméthylammonium
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC : *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide
DCE : 1,2-dichloroéthane
DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT : Density Functional Theory
DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium
dig: digonal
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dr : rapport diastéréoisomérique
DTBP : peroxyde de di-*tert*-butyle
E⁺ : électrophile
ee : excès énantiomérique
éq. : équivalent(s)
et coll. : et collaborateurs
Et : éthyle
GEA : groupement(s) électroattracteur(s)
h : heure(s)
HMPA : hexaméthylphosphoramide

iPr : isopropyle
j : jours
LDA : diisopropylamidure de lithium
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium, hexaméthylidisilazane de lithium
M : molaire
Me : méthyle
min : minute(s)
Ms : mésyle, méthane sulfonyle
NAI : ion *N*-acyliminium
NBS : *N*-bromosuccinimide
nBu : *n*-butyle
NIS : *N*-iodosuccinimide
nm : nanomètre(s)
NME : *N*-méthyléphédrine
NMM : *N*-méthylmorpholine
nOct : *n*-octyle
npent : *n*-pentyle
nPr : *n*-propyle
Ns : nosyle, nitrobenzène sulfonyle
Nu⁻ : nucléophile
Ph : phényle
PMB : para-méthoxybenzyle
PMP : para-méthoxyphényle
***p*-TsOH** : acide paratoluène sulfonique
RMN : résonance magnétique nucléaire
RX : rayons X
T : température
ta : température ambiante
TBA : tétrabutylammonium
TBS : TBDMS, *tert*-butyldiméthylsilyle
***t*Bu** : *tert*-butyle
TC : thiophène-2-carboxylate
TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
tet : tétragonal
Tf : triflate, trifluorométhane sulfonate
TFA : acide trifluoroacétique
TFP : tris(2-furyl)phosphine
THF : tétrahydrofurane
TIPS : triisopropylsilyle
TM : tamis moléculaire
TMG : tétraméthylguanidine
TMS : triméthylsilyle
trig : trigonal
Triton B : hydroxyde de tétrabutylammonium
Ts : tosyle, toluène sulfonyle

Introduction Générale

La nature est source de nombreuses molécules bioactives. D'origines végétales, animales ou fongiques, de nouveaux composés possédant des architectures moléculaires d'une très grande diversité, comprenant pour la plupart des hétéropolycycles, ne cessent d'être découverts.

L'exploitation de ses ressources naturelles reste néanmoins limitée de par leur quantité déterminée présente sur Terre. Ainsi la synthèse de ces molécules, d'intérêt majeur en chimie médicinale, représente un défi lancé par la nature aux chimistes synthétiques.

L'amélioration des produits existants, le développement de nouvelles méthodologies et voies de synthèses applicables à la synthèse de produits naturels et à grande échelle sont devenus le terrain de recherche de nombreux chimistes.¹

L'intérêt du laboratoire a toujours été de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder à des sous-structures de substances bioactives, qu'elles soient d'origine naturelles ou non. Notre groupe s'est d'abord intéressé au motif polycyclique spiranique, sous-structure présente dans de nombreux médicaments de par leur structure tridimensionnelle particulière.² En effet, les deux cycles d'un composé spiranique sont reliés par un centre quaternaire, donnant à ces molécules une conformation tridimensionnelle rigide et restreinte, améliorant notamment les interactions avec la protéine cible comparé à une structure plane.³

Parmi les différentes stratégies pour y accéder, les réactions de cycloisomérisations se sont avérées efficaces afin de former des motifs spiraniques, avec une économie d'atomes totale.

Au sein du laboratoire, l'étude de la réactivité des ω -cétoesters acétyléniques vis-à-vis d'acides, de bases ou de métaux a conduit à l'obtention de structures spiraniques carbonées. Par la suite, notre groupe s'est tourné vers la réactivité de céto-ynamides afin d'accéder à des motifs spiraniques azotés, notamment en milieu basique.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressées à étendre les méthodologies de synthèse d'aza-spirocycles déjà développées au laboratoire, mais nous nous sommes également appliquées à étudier la réactivité d'énamides tertiaires afin d'accéder à d'autres aza-hétérocycles d'intérêt pharmaceutique : les diazépines (**Figure 1**).⁴

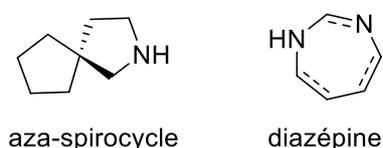


Figure 1 Motifs aza-spiranique et diazépine

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

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

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

⁴ R. Ramajayam, R. Girdhar, M.R. Yadav, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 793–812.

Dans la première partie de ces travaux, nous avons poursuivi le développement de méthodologie de spirocyclisation permettant l'accès à des aza-spirocycles au départ de céto-ynesulfonamides substitués par des groupements non activés ou non substitués à l'aide d'ammoniums quaternaires.

Nous avons ensuite focalisé nos efforts sur l'étude de la réactivité des céto-ynamides, puis d'imides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide, utilisant les ynamides en tant que nucléophiles. Face aux difficultés rencontrées, notre projet a évolué vers l'étude de la réactivité d'imides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire et nous a conduites à la formation de diaza-hétérocycles fonctionnalisés de tailles variables.

Enfin dans la dernière partie, nos recherches se sont portées sur le développement d'une nouvelle voie de synthèse d'ynesulfonamides et d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur. Ces réactions se sont révélées efficaces au départ de sulfonamides, permettant l'accès aux composés d'intérêt rapidement et sans précaution particulière.

Les résultats sont présentés en trois chapitres :

- **Chapitre 1** : Spirocyclisation de céto-ynesulfonamides non activés en milieu basique
- **Chapitre 2** : Réactivité d'imides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire
- **Chapitre 3** : Synthèse d'ynesulfonamides et d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur
 - o Partie A : Synthèse d'ynesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur
 - o Partie B : Synthèse d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur

Chapitre 1 - Spirocyclisation de céto-ynesulfonamides non activés en milieu basique

I. TRAVAUX ANTÉRIEURS RÉALISÉS AU LABORATOIRE

I.1. Réactivité d' ω -cétoesters acétyléniques

Une des thématiques phares du laboratoire a été d'étudier la réactivité de différents ω -cétoesters acétyléniques en présence de bases,^{5,6,7,8,9} d'acides^{10,11} ou de métaux.^{12,13} Après une définition succincte des ω -cétoesters acétyléniques, les travaux réalisés au laboratoire au départ de ces molécules en milieu basique ainsi qu'en présence de métaux seront présentés.

I.1.1. Définition

Les ω -cétoesters acétyléniques, ou céto-2-alcynoates cités dans ce chapitre, sont des composés possédant une cétone cyclique de taille variable et un alcyne directement substitué par un groupement ester. Ces deux fonctions sont séparées par un bras espaceur de longueur variable, à une ou plusieurs unités méthyliques (**Figure 2**).

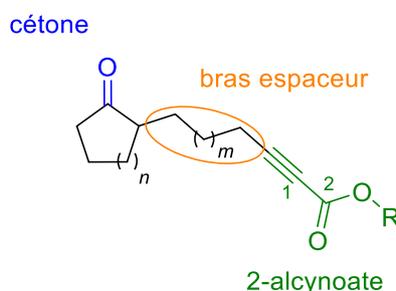


Figure 2. Représentation schématique d' ω -cétoesters acétyléniques

De nombreuses bases ont été testées sur ces céto-2-alcynoates, telles que le *tert*-butanolate de potassium (*t*BuOK), l'éthanolate de sodium (NaOEt), le fluorure de *n*-tétrabutylammonium

⁵ F. Wendling, M. Miesch, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2689–2691.

⁶ A. Klein, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4483–4485.

⁷ A. J. Mota, A. Klein, F. Wendling, A. Dedieu, M. Miesch, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 4346–4358.

⁸ V. Rietsch, L. Miesch, D. Yamashita, M. Miesch, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6944–6948.

⁹ P. Geoffroy, M. P. Ballet, S. Finck, E. Marchioni, M. Miesch, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7012–7016.

¹⁰ L. Miesch, V. Rietsch, T. Welsch, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5053–5055.

¹¹ L. Miesch, T. Welsch, V. Rietsch, M. Miesch, *Chem. - Eur. J.* **2009**, 15, 4394–4401.

¹² C. Schäfer, M. Miesch, L. Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3253.

¹³ C. Schäfer, M. Miesch, L. Miesch, *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18, 8028–8031.

(TBAF), ou encore l'hydroxyde de triméthylbenzylammonium (Triton B), conduisant à de nombreux produits bicycliques différents. Dans le cadre de ce chapitre, seules les réactions en milieu basique et en présence de sels d'argent, au départ des ω -cétoesters acétyléniques conduisant à des spirocycles vont être décrites.

I.1.2. Réactivité des ω -cétoesters acétyléniques en milieu basique

I.1.2.1. Emploi du fluorure de *n*-tétrabutylammonium

En réagissant avec le fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF), les ω -cétoesters acétyléniques conduisent à la formation de composés spirocycliques accompagnés d'allénoates bicycliques.^{6,7}

Au départ des céto-2-alcynoates avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques, les produits obtenus sont dépendants de la taille de la cycloalcanone de départ.^{6,7} L' ω -cétoester acétylénique dérivant de la cyclopentanone **1a**, réagit avec le TBAF pour former exclusivement les composés spirocycliques **2a** à hauteur de 45% avec un ratio *exo E/exo Z/endo* de 1:0.5:0.36 (**Schéma 1**).

Au départ de la cyclohexanone **1b** ou de la cycloheptanone **1c**, un mélange des allénoates bicycliques et des composés spiro-esters correspondants sont observés. La réaction entre le TBAF et l' ω -cétoester acétylénique **1b** conduit à la formation du dérivé spiranique **2b** à hauteur de 15% mais également de l'allénoate bicyclique **3b** avec une jonction de cycle *cis* avec 59% de rendement. Au départ de la cycloheptanone **1c**, le dérivé spiro-ester **2c** est également observé mais avec un rendement faible de 4% accompagné de la formation de l'allénoate bicyclique **3c** (**Schéma 1**).

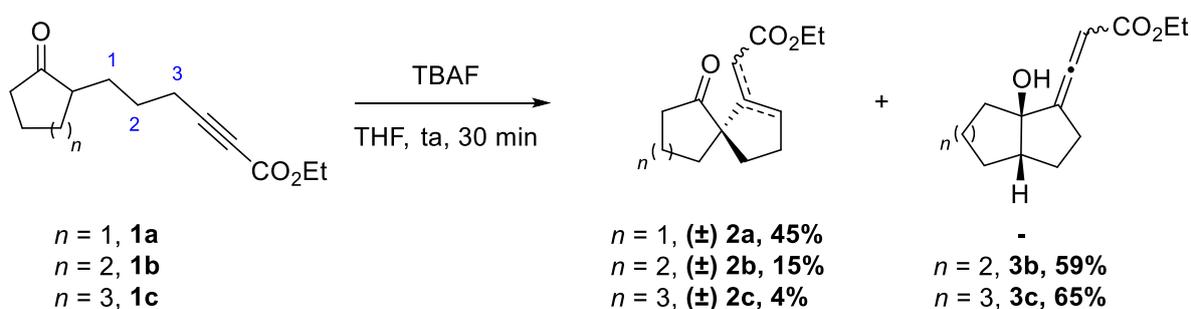


Schéma 1. Réactivité des ω -cétoesters acétyléniques avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques en présence de TBAF

Au départ du céto-2-alcynoate avec un bras espaceur à 4 unités méthyléniques dérivant de la cyclopentanone **4a**, un traitement au TBAF conduit aux spiro-esters **5a** présentant une double liaison *exo*- ou *endo*cyclique, de façon majoritaire avec un rendement de 55%, accompagné de l'allénoate bicyclique **6a** à hauteur de 43% avec un ratio *exo E/exo Z/endo* de 1:0.14:0.06 (**Schéma 2**).

La réaction des ω -cétoesters acétyléniques **4b** et **4c** dérivant respectivement de la cyclohexanone et de la cycloheptanone en présence de TBAF, conduit à la formation exclusive des allénoates bicycliques **6b** et **6c**, les produits spiraniques n'étant pas observés.

Les jonctions de cycle observées dans le cas des allénoates bicycliques varient selon la taille de la cycloalcanone : le bicyclic **6a** présente une jonction de cycle *cis*, alors que celui dérivant de la cyclohexanone **6b** est formé avec une jonction de cycle *trans*. Seul dans le cas de la cycloheptanone, la stéréochimie de la jonction de cycle de l'allénoate bicyclique **6c** n'a pas pu être déterminée.

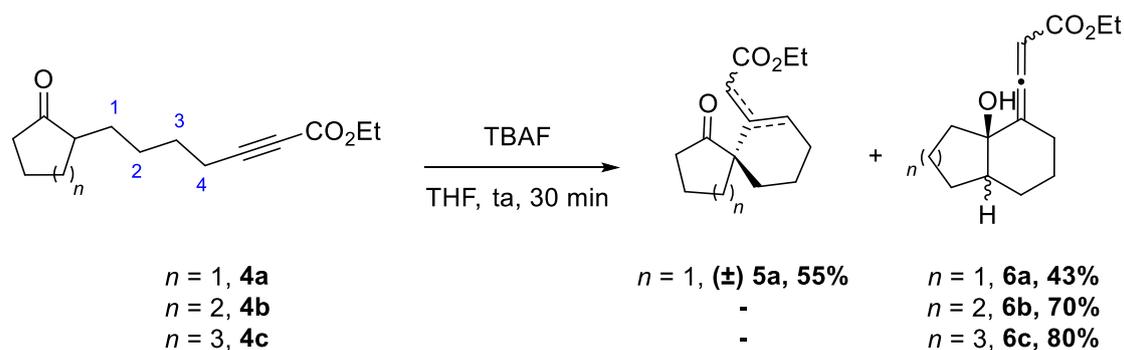


Schéma 2. Réactivité des ω -cétoesters acétyléniques avec un bras espaceur à 4 unités méthyliques en présence de TBAF

1.1.2.2. Emploi de l'hydroxyde de triméthylbenzylammonium

La réactivité de l' ω -cétoester acétylénique dérivant de la cyclopentanone avec un bras espaceur à 4 unités méthyliques **4a** vis-à-vis de Triton B (hydroxyde de triméthylbenzylammonium) a également été étudiée (**Schéma 3**),⁵ conduisant à la formation du composé spiro-ester **5a** avec un rendement de 17% et de l'allénoate bicyclique **6a** avec une jonction de cycle *cis* uniquement à hauteur de 33%.

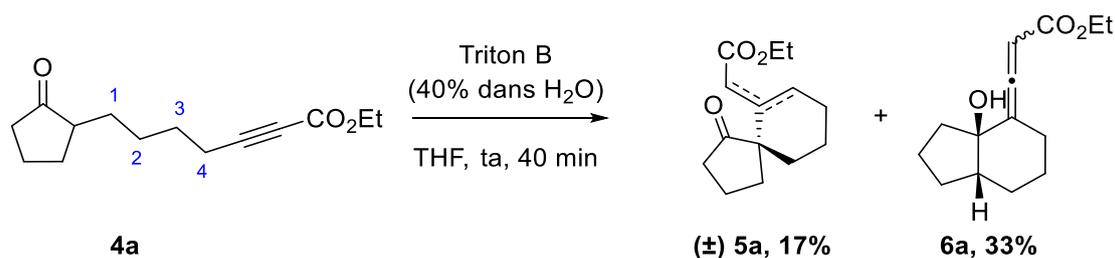


Schéma 3. Réactivité de l' ω -cétoester acétylénique **4a** en présence de Triton B

Le rendement et la nature des composés formés par traitement en milieu basique, dépendent fortement de la taille de la cycloalcanone, de la longueur de la chaîne méthyliques ainsi que de la nature de la base mise en jeu.

I.1.3. Réactivité des ω -cétoesters acétyléniques en présence de métaux

Lors de la cyclisation des ω -cétoesters acétyléniques en milieu basique, des mélanges de plusieurs produits sont observés. Les spirocycles ont été obtenus dans certains cas, mais avec des rendements faibles et généralement sous la forme d'un mélange *endo/exo*.

Les métaux conduisant généralement à de meilleures sélectivités, le Dr. C. Schäfer s'est intéressé à la réactivité des ω -cétoesters acétyléniques en présence de sels d'argent, afin de favoriser la formation des composés spirocycliques.

Il a montré que les composés spirocycliques **8** peuvent être obtenus au départ des éthers d'énols silylés **7** dérivant d'alcynyl-cétones en présence d'une quantité catalytique de bistriflimidate d'argent (**Schéma 4**). Cette réaction de cycloisomérisation 5-(enolexo)-*exo-dig* conduit aux spirocycles **8** exclusivement.¹³

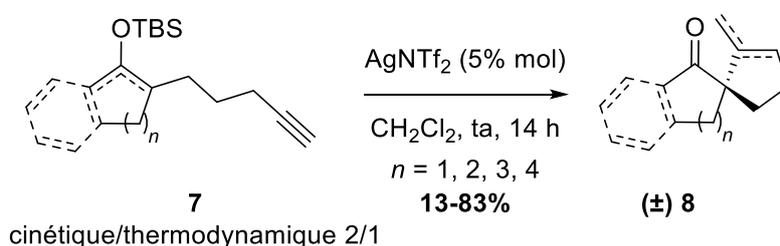


Schéma 4. Spirocyclisation catalysée par AgNTf_2 au départ d'éthers d'énols silylés **7**

Par ailleurs, il est également possible de piéger l'intermédiaire vinyl argent par ajout de *N*-iodosuccinimide (NIS) afin de former des spirocycles vinyl iodé **10** (**Schéma 5**). Cette cycloisomérisation 5-(enolexo)-*exo-dig* est aussi applicable au départ de l' ω -cétoester acétylénique **9** ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$), permettant l'obtention du dérivé spiranique ester **11** avec un rendement de 81%.

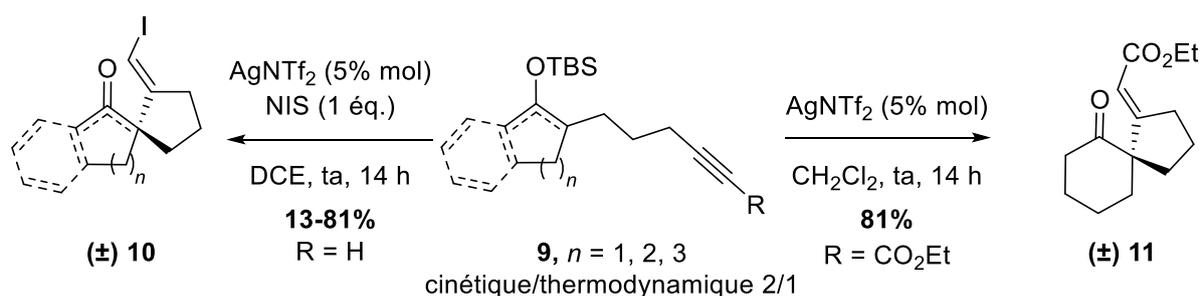


Schéma 5. Spirocyclisation catalysée par AgNTf_2 – Dr. C. Schäfer

Les composés spirocycliques ont pu être obtenus avec de bons rendements, de façon exclusive, au départ d'éthers d'énols silylés dérivant d' ω -cétoesters acétyléniques en présence d'une quantité catalytique de bistriflimidate d'argent.

I.2. Réactivité des céto-ynesulfonamides

Afin d'étendre l'applicabilité de la réaction de Conia-Ene développée par le Dr. C. Schäfer au départ des ω -cétoesters acétyléniques, les sels d'argent ont également été utilisés au départ des céto-ynamides dans le but d'obtenir des aza-spirocycles, sous-structure très présente dans les produits naturels bioactifs.

I.2.1. Définition

Par analogie aux céto-2-alcynoates, les céto-ynamides sont des composés possédant une cétone cyclique de taille variable reliée par un bras espaceur de longueur variable (une à plusieurs unités méthyléniques) à un ynamide (**Figure 3**).

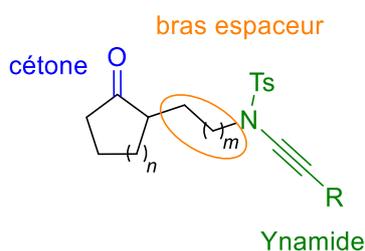


Figure 3. Représentation schématique de céto-ynesulfonamides

Le terme d'ynamide ne peut pas être défini sans une présentation préalable des ynamines. Les ynamines sont des composés ayant une fonction alcyne directement substituée par une fonction amine (**Schéma 6**). Cependant, ces molécules sont instables et par conséquent difficiles à manipuler.¹⁴ Cette instabilité peut être expliquée par la délocalisation possible du doublet non liant de l'atome d'azote sur l'alcyne, ainsi en équilibre avec sa forme mésomère cétène-iminium (**Schéma 6**).

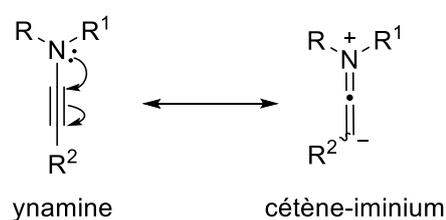
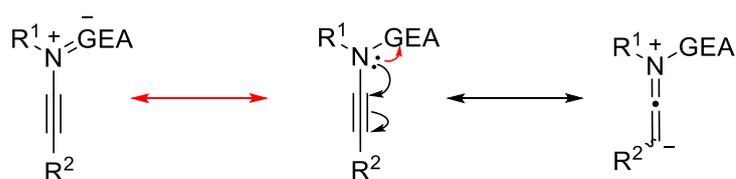


Schéma 6. Représentation schématique d'une ynamine et de sa forme mésomère

En substituant l'atome d'azote par un groupement électroattracteur, la densité électronique au niveau de l'alcyne et par conséquent sa polarisation, sont diminuées. En effet la délocalisation du doublet non liant de l'azote peut à présent se faire également au niveau du groupement électroattracteur, conférant ainsi une plus grande stabilité à cette ynamine, sans pour autant diminuer sa réactivité (**Schéma 7**, 1). Ces ynamines substituées par un groupement électroattracteur sont appelées ynamides.

¹⁴ J. Bode, *J. Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 267, 268–299.

1) Délocalisation du doublet non liant de l'azote



2) Principales classes d'ynamides

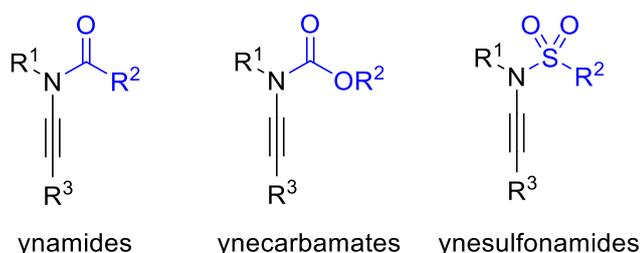


Schéma 7. Représentation schématique des ynamides

Selon la nature du groupement électroattracteur, différentes classes d'ynamides peuvent être distinguées. Les 3 principales classes d'ynamides les plus fréquemment rencontrées sont les yne-amides, où la triple liaison est substituée par un groupement amide ; les yne-carbamates, où l'atome d'azote est substitué par un groupement ester et enfin les yne-sulfonamides, où le groupement électroattracteur sur l'atome d'azote est un groupement sulfonyle (**Schéma 7, 2**).

Dans la suite ce chapitre, nous allons nous concentrer sur la réactivité de céto-ynesulfonamides, qui seront également appelés céto-ynamides ou encore céto-sulfonylynamides.

1.2.2. Réactivité des céto-ynamides vis-à-vis des sels d'argent

1.2.2.1. Synthèse des céto-ynamides

Afin d'étudier la réactivité des céto-ynesulfonamides **17**, il était nécessaire de mettre au point la synthèse des substrats de départ. La synthèse des céto-ynamides **17** a été réalisée au départ des cycloalcanones **12** (**Schéma 8**). La *N,N*-diméthylhydrazone **13** correspondante est formée par condensation de la *N,N*-diméthylhydrazine sur la fonction carbonyle. Puis celle-ci est alkylée par traitement avec du *n*BuLi et ajout soit de la *N*-tosylaziridine **14** ou du sulfamidate **15** suivant la longueur de la chaîne méthylénique souhaitée, pour conduire au céto-sulfonamide **15** voulu après une hydrolyse acide.¹⁵ La synthèse du céto-ynamide **17** se fait par une *N*-alcynylation catalysée au cuivre selon la méthode développée par l'équipe de Richard Hsung, en présence de sulfate de cuivre pentahydraté, de la 1,10-phénanthroline, d'un bromoalcyne et du carbonate de potassium.¹⁶

¹⁵ X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743.

¹⁶ Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.

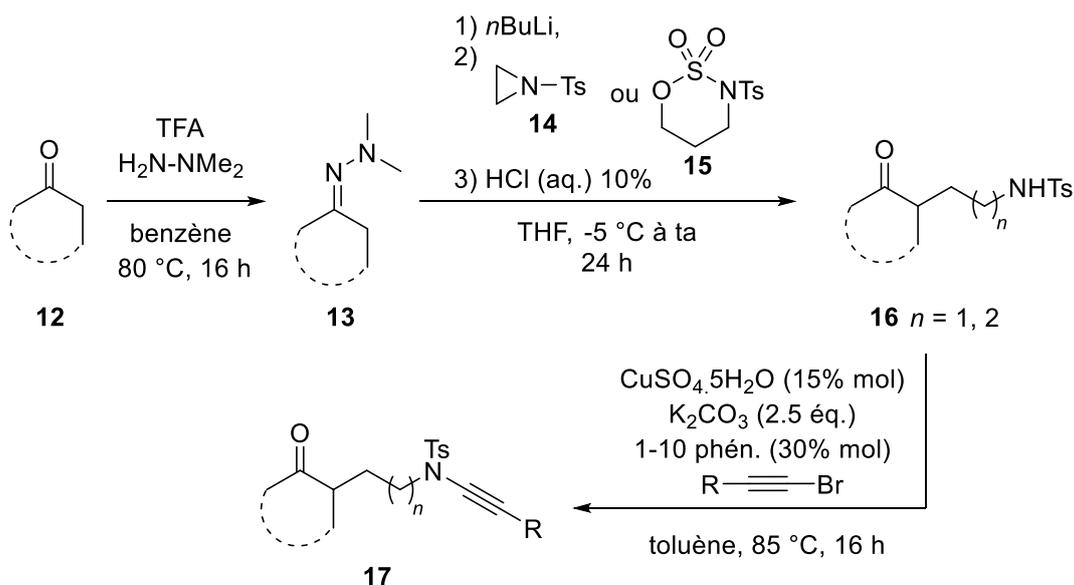


Schéma 8. Synthèse des céto-ynesulfonamides **17**

En vue d'obtenir des composés spirocycliques azotés, le Dr. C. Heinrich a synthétisé les éthers d'énols silylés **18** dérivant des céto-ynesulfonamides afin d'étudier leur réactivité. Un traitement des céto-ynamides **17** en présence de triéthylamine et de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf) conduit à la formation exclusive des éthers d'énols silylés cinétiques **18** (**Schéma 9**).

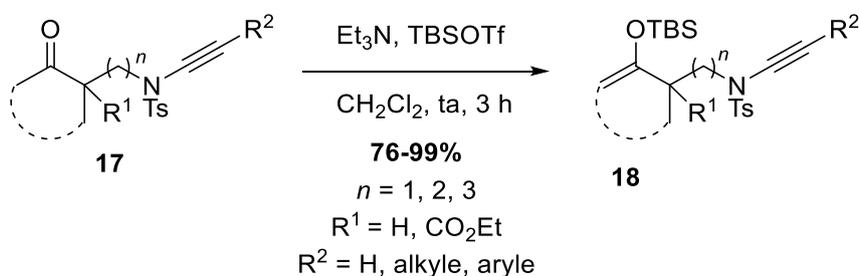


Schéma 9. Synthèse des éthers d'énols silylés **18** dérivant de céto-ynamides

1.2.2.2. Réactivité des éthers d'énols silylés dérivant de céto-ynamides

Afin d'obtenir des composés spirocycliques azotés, le Dr. C. Heinrich a étudié la réactivité des éthers d'énols silylés **18** dérivant des céto-ynesulfonamides en présence d'une quantité catalytique de bistriflimidate d'argent.

Du fait de l'obtention exclusive d'éthers d'énols silylés cinétiques, la réaction de cycloisomérisation catalysée à l'argent conduit à la formation des composés bicycliques pontés **19** exclusivement, les composés aza-spirocycliques n'ont pas été observés (**Schéma**

10).¹⁷ Il est à noter que les énamides pontés formés sont de géométrie *Z* uniquement. Cette configuration a été déterminée par analyse par diffraction des rayons X. Cette réaction 7-(enolendo)-*endo-dig* peut se faire au départ d'éthers d'énols silylés dérivant de cycloalcanones monocycliques de taille variable, ou encore au départ de cycloalcanones monocycliques substituées. Différents substituants non-électroattracteurs au niveau de l'ynamide, ainsi que des longueurs de chaîne du bras espaceur variables sont également tolérés lors de cette réaction de cycloisomérisation. L'intermédiaire vinyl argent peut également être piégé par du NIS, permettant la formation de l'énamide ponté vinyl iodé **19a** avec un rendement de 55%.

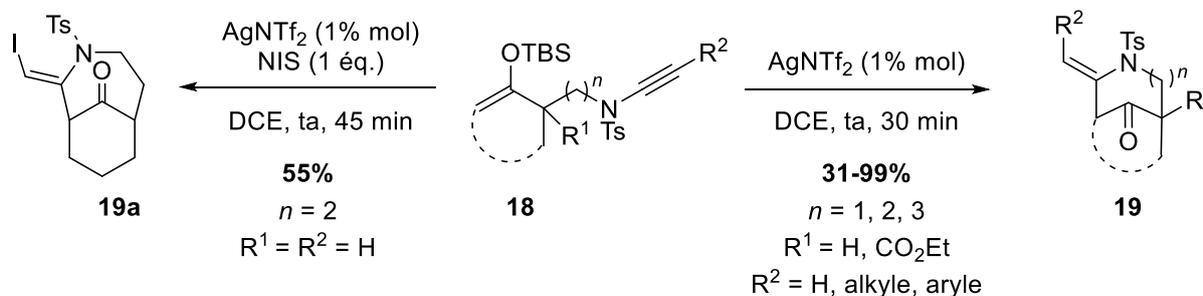


Schéma 10. Réactivité des éthers d'énols silylés dérivant de céto-ynamides en présence d' AgNTf_2

I.2.3. Réactivité des céto-ynamides vers la formation d'aza-spirocycles

I.2.3.1. En utilisant des métaux au départ d'énoxysilanes

Les spirocycles azotés n'ayant pas pu être obtenus, l'objectif des travaux du Dr. F. Beltran s'est porté sur la formation d'aza-spirocycles à partir des éthers d'énols silylés dérivant de céto-ynamides.

Afin d'éviter la formation des composés pontés, une des positions énalisables de la cycloalcanone a été bloquée, en utilisant des cycloalcanones condensées à un système aromatique. Ainsi, au départ des énoxysilanes dérivant de la tétralone **20**, les composés spirocycliques **21** ont pu être obtenus par traitement au bistriflimidate d'argent (**Schéma 11**). Cependant lorsque l'ynamide est substitué par un groupement ester **20b**, le rendement en aza-spirocycle **21b** chute à 20%.¹⁸

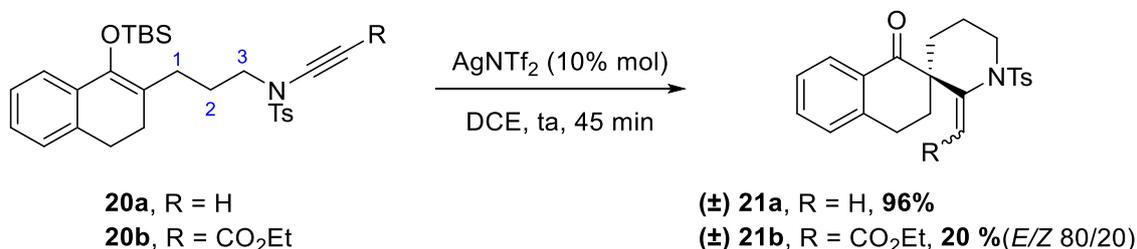


Schéma 11. Réactivité des éthers d'énols silylés dérivant de céto-ynamides condensés à un système aromatique en présence d' AgNTf_2

¹⁷ C. F. Heinrich, I. Fabre, L. Miesch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5170–5174.

¹⁸ F. Beltran, *Thèse Spirocyclisation Céto-Ynesulfonylamides Vers Synthèse Azacycles Fonctionnalisés* **2018**.

1.2.3.2. Sans l'utilisation de métaux au départ de cycloalcanones condensées à un système aromatique

Afin de pouvoir accéder à des spirocycles fonctionnalisés, la réactivité des céto-ynamides substitués par un groupement électroattracteur a été étudiée.

Dans ce but, les céto-ynesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur ont été synthétisés selon la méthode décrite par Hsung *et coll.* présentée précédemment (**Schéma 8**, p. 27).¹⁶ Ainsi, la réaction du céto-sulfonamide dérivant de la tétralone **16a**, en présence du sulfate de cuivre pentahydraté, de la 1,10-phénanthroline, du bromopropiolate d'éthyle et du carbonate de potassium, conduit à la formation du céto-ynamide substitué par un groupement ester **17a** avec un rendement modéré de 52% (**Schéma 12**). Afin d'améliorer le rendement de cette *N*-alcynylation catalysée au cuivre, différentes bases ont été testées. Le remplacement du carbonate de potassium par du carbonate de césium a conduit directement à la formation de composés spirocycliques azotés **22a** possédant une double liaison de stéréochimie *Z* ou *E* avec un rendement de 50%, depuis le céto-sulfonamide **16a** (**Schéma 12**).

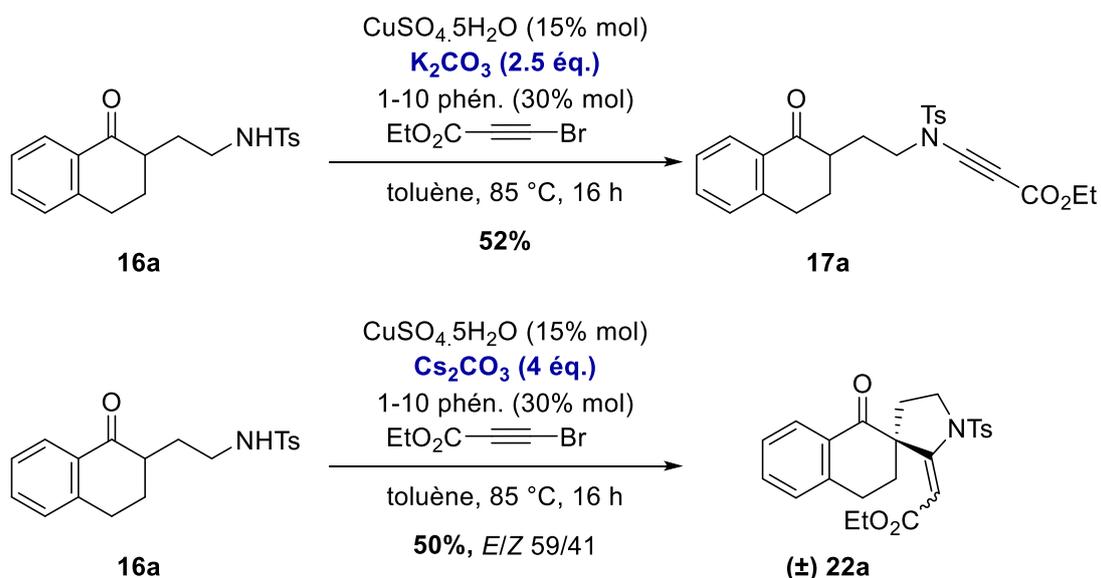


Schéma 12. Synthèse du céto-ynamide **17a** substitué par un ester et du composé aza-spirocyclique **22a**

Des calculs DFT ont montré que le cuivre n'était pas nécessaire dans cette réaction de spirocyclisation. En effet, en traitant le céto-ynamide activé par un groupement ester **17a** par du carbonate de césium à température ambiante pendant 16 heures, le spiro-ester **22a** a été obtenu avec un rendement de 82% sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* (**Schéma 13**).

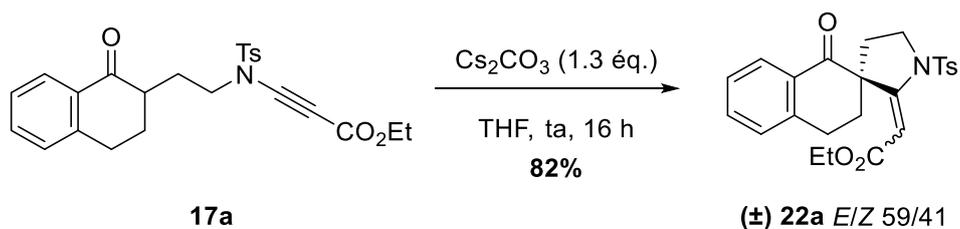


Schéma 13. Spirocyclisation du céto-ynamide **17a** en présence de Cs_2CO_3

1.2.3.3. Spirocyclisation au départ de céto-sulfonamides

Finalement, le Dr. F. Beltran a pu montrer que le cuivre n'était pas nécessaire à la formation des aza-spirocycles. En effet, le groupement électroattracteur présent sur l'alcyne permet la formation intermédiaire du céto-ynamide **17** après élimination du brome en présence de carbonate de césium (**Schéma 14**).¹⁹ L'aza-spirocycle est alors obtenu après deux additions successives de Michaël.

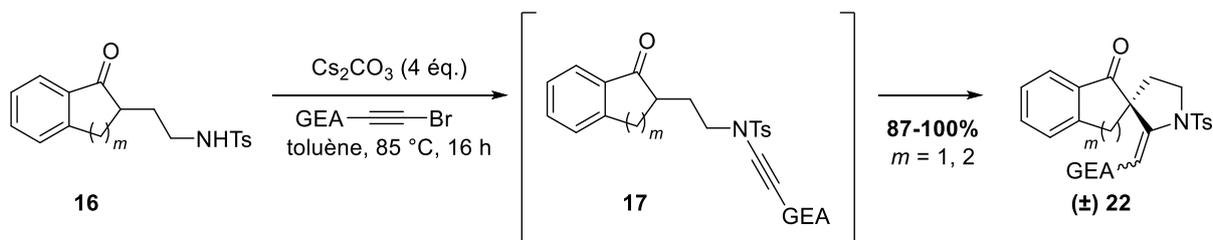


Schéma 14. Spirocyclisation au départ des céto-sulfonamides **16** en milieu basique

Cependant cette méthodologie n'est applicable qu'au départ de cycloalcanones condensées à un système aromatique et ne tolère que des groupements électroattracteurs.

En collaboration avec le Dr. F. Beltran, notre objectif s'est porté sur le développement d'une stratégie permettant l'accès à des composés spiro-énamides substitués par des groupements non-électroattracteurs.

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

II. RÉACTIVITÉ DES CÉTO-YNAMIDES NON ACTIVÉS EN MILIEU BASIQUE

II.1. Objectif

En nous basant sur les résultats présentés précédemment,^{5,7,19} nous nous sommes concentrés sur la formation des composés aza-spirocycliques **22** au départ des céto-ynesulfonamides non activés correspondants **17** en milieu basique (**Schéma 15**).

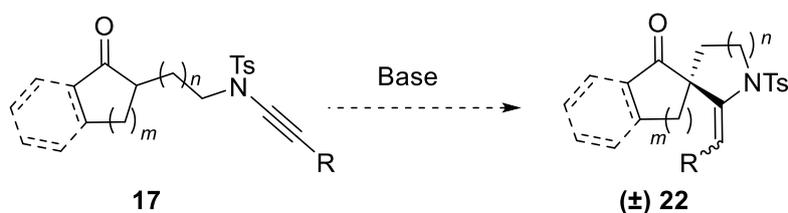


Schéma 15. Objectif : obtention des composés spirocycliques azotés non activés en milieu basique

II.2. Réactivité des céto-ynamides substitués en milieu basique

II.2.1. Spirocyclisation de céto-ynamides

II.2.1.1. Premières tentatives de spirocyclisation

Au cours de sa thèse,¹⁸ le Dr. F. Beltran a montré que le traitement du céto-ynamide substitué par un groupement ester **17a** par du carbonate de césium conduit à la formation du spiro-ester **22a** avec un bon rendement de 82% (**Schéma 16**, cf. **Schéma 13**, p. 30). Au regard de ce résultat, le céto-ynamide **17b** substitué par un groupement phényle a été placé dans les mêmes conditions, cependant il n'a pas réagi et a été récupéré dans son intégralité.

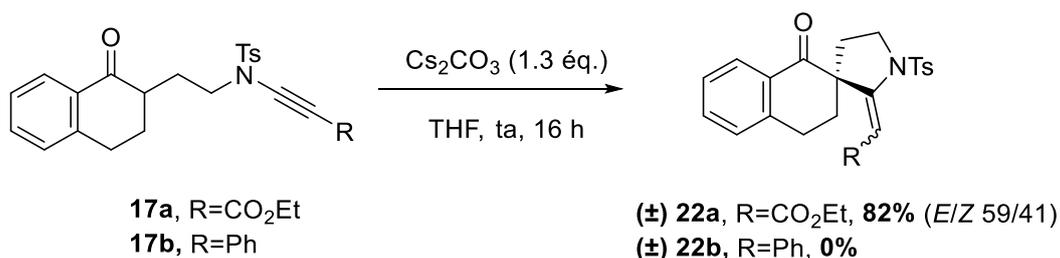


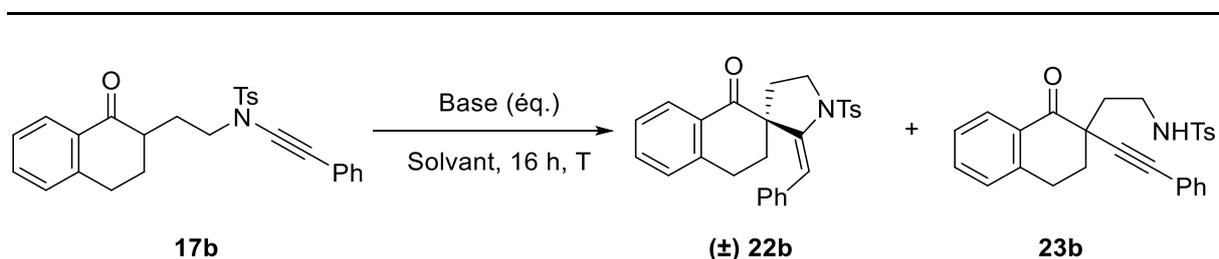
Schéma 16. Spirocyclisation de céto-ynamides en présence de Cs₂CO₃

II.2.1.2. Mise au point des conditions réactionnelles : criblage de bases

En faisant varier la quantité de carbonate de césium et en plaçant le céto-ynesulfonamide **17b** dans le toluène à 85 °C, le composé aza-spirocyclique **22b** est observé avec un rendement de 42% accompagné d'un sous-produit secondaire non cyclisé **23b** à hauteur de 15%

(Tableau 1, entrée 2). Par analogie avec les travaux réalisés au laboratoire au départ des ω -cétoesters acétyléniques,⁵⁻⁷ des sels d'ammonium quaternaires ont ensuite été testés. Ainsi, un traitement du céto-sulfonylynamide **17b** en présence de TBAF conduit à la formation du spiro-énamide **22b** avec un très bon rendement de 83% (Tableau 1, entrée 3). Le sulfonamide **23b** est toutefois observé avec un rendement de 7%. Des sels d'ammonium quaternaires non basiques ont été testés, tels que l'iodure de *n*-tétrabutylammonium (TBAI) ou le chlorure de triméthylbenzylammonium (BTAC), (Tableau 1, entrées 4 et 6), cependant ces sels n'ont pas conduit au composé spirocyclique attendu **22b**. Un milieu basique est par conséquent indispensable à la réaction de spirocyclisation. Le Triton B, possédant un caractère basique, s'est avéré être le plus efficace lors de la spirocyclisation du céto-ynamide substitué d'un groupement phényle **17b**, conduisant au spiro-énamide **22b** exclusivement (Tableau 1, entrée 5).²⁰

Tableau 1. Optimisation de la spirocyclisation au départ du céto-ynamides **17b**



Entrée	Base	Solvant	Temp.	17b	(±) 22b	23b
1	Cs ₂ CO ₃ (1.3 éq.)	THF	ta	100%	-	-
2	Cs ₂ CO ₃ (4 éq.)	toluène	85°C	-	42%	15%
3	TBAF (1.3 éq.)	THF	ta	-	83%	7%
4	TBAI (1.3 éq.)	THF	ta	100%	-	-
5	Triton B (1.3 éq.)	THF	ta	-	95%	-
6	BTAC (1.3 éq.)	THF	ta	100%	-	-

La base étant déterminée, un criblage de solvants a été réalisé et les conditions optimales pour la formation de l'aza-spirocycle **22b** au départ du céto-sulfonylynamide dérivant de la tétralone **17b** sont l'utilisation de 1.3 équivalents de Triton B (40% dans H₂O), dans le THF pendant 16 heures à température ambiante.

II.2.2. Champ d'applications de la réaction de spirocyclisation en présence de Triton B

II.2.2.1. Variation de la nature de la cycloalcanone et de la longueur du bras espaceur

En traitant les céto-ynesulfonamides **17** dans les conditions optimales, les aza-spiro-énamides **22** ont pu être obtenus avec de bons rendements (Schéma 17). De nombreuses cycloalcanones, qu'elles soient monocycliques ou condensées à un système aromatique, sont tolérées lors de cette réaction de spirocyclisation. Il est à noter qu'au départ de cétones monocycliques, l'aza-spirocycle est obtenu de manière exclusive et qu'aucun composé ponté n'a été isolé. Cependant, seule une longueur de chaîne de bras espaceur à 2 unités

²⁰ F. Beltran, L. Andna, L. Miesch, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 373–376.

méthyléniques permet la formation des aza-spirocycles **22**. En effet, avec un bras espaceur à 3 unités méthyléniques, le céto-ynamide substitué d'un groupement phényle ne réagit pas et est récupéré dans son intégralité. Dans ce cas, l'énolate serait trop éloigné de l'ynamide, ne permettant pas la cyclisation nécessaire à la formation du composé spiranique.

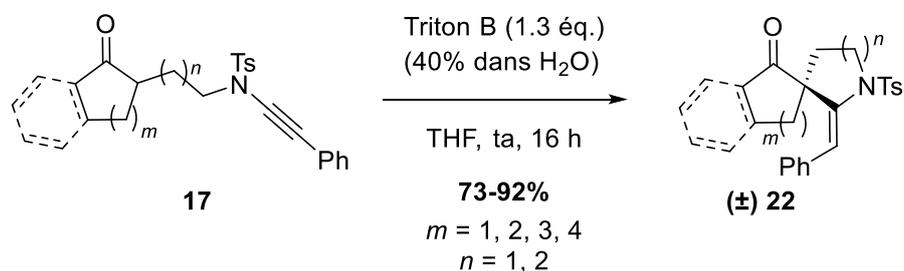


Schéma 17. Spirocyclisation - variation de la cycloalcanone et de la longueur du bras espaceur

II.2.2.2. Variation du substituant au niveau de l'ynamide

Enfin, la réaction de spirocyclisation a été testée au départ de céto-ynamides **17** ayant différents substituants au niveau de l'ynamide (**Schéma 18**). Cette méthodologie est applicable pour des substituants électroattracteurs, tels que des esters ou cétones, mais surtout elle tolère également des groupements non-électroattracteurs.

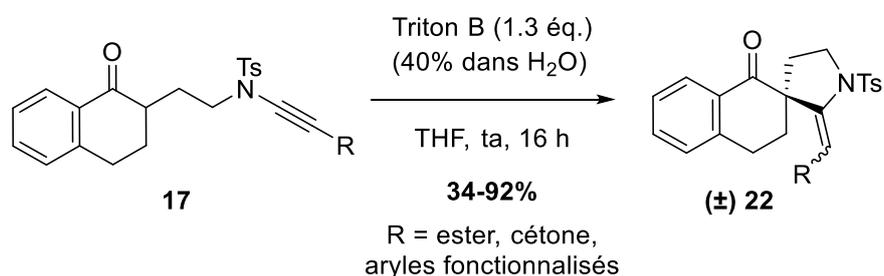


Schéma 18. Spirocyclisation - variation du substituant de l'ynamide

Ainsi, des aza-spirocycles **22** fonctionnalisés par un groupement aryle sont obtenus de manière stéréospécifique : seul le spiro-énamide de configuration *E* est observé de manière exclusive. Cette géométrie a été confirmée par analyse de diffraction des rayons X du composé **22b** (**Figure 4**).

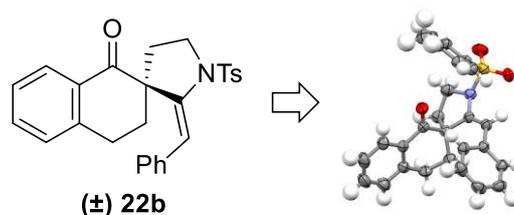


Figure 4. Structure obtenue par diffraction des rayons X de **22b**

II.2.2.3. Cas particulier du céto-ynamide non substitué

Afin d'accéder aux céto-ynesulfonamides non substitués **25**, les céto-ynamides substitués par un groupement triisopropylsilyl (TIPS) **24** sont d'abord synthétisés selon la méthode décrite précédemment catalysée au cuivre (**Schéma 8**, p. 27).¹⁶ Une déprotection du groupement silylé au moyen de TBAF permet l'obtention des céto-ynamides non substitués **25** (**Schéma 19**).

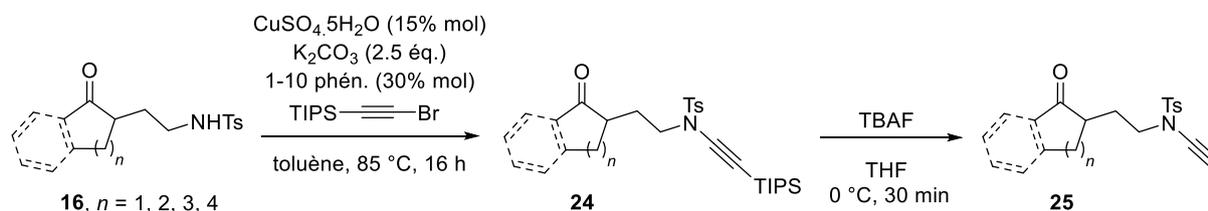


Schéma 19. Synthèse des céto-ynamides non substitués **25**

De manière surprenante, en traitant le céto-ynamide non substitué **25a** en présence de Triton B, deux produits ont été formés : le composé attendu **27a** issu d'une cyclisation 5-(enolexo)-*exo-dig*, et de façon majoritaire l'aza-spirocycle **26a** résultant d'une cyclisation 6-(enolexo)-*endo-dig* (**Schéma 20**).

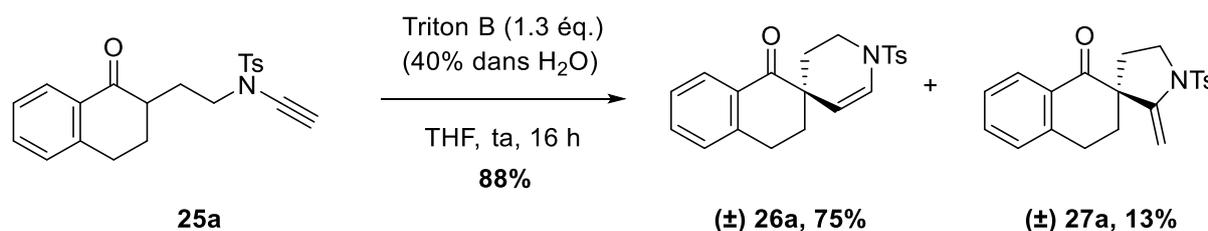


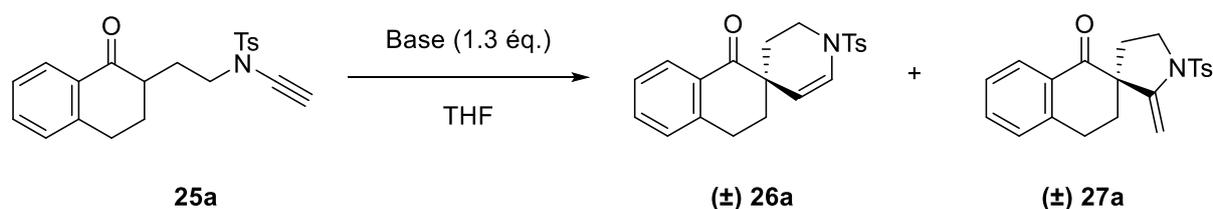
Schéma 20. Spirocyclisation au départ du céto-ynamide non substitué **25a**

Nous avons alors décidé d'approfondir l'étude de la réactivité de ces céto-ynesulfonamides non substitués en présence de Triton B, en tentant d'orienter la réaction soit vers la formation exclusive du composé 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*.

II.3. Réactivité des céto-ynesulfonamides non substitués en milieu basique

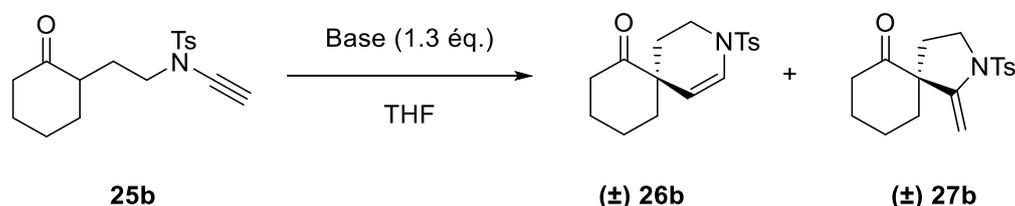
II.3.1. Tentatives d'optimisations

Au vu du résultat obtenu au départ du céto-ynesulfonamide **25a** (**Schéma 20**, ci-dessus), l'effet d'autres bases a été étudié (**Tableau 2**). Un traitement au *t*BuOK a permis l'obtention des composés spiraniques **26a** et **27a** respectivement avec des rendements de 33% et 22% (**Tableau 2**, entrée 2). Lorsque NaOEt est employé, le composé endocyclique **26a** est majoritaire avec un rendement de 38%, accompagné du spirocycle exocyclique **27a** à hauteur de 17% (**Tableau 2**, entrée 3). Nous avons enfin traité le céto-ynesulfonamide non substitué **25a** en présence de TBAF pendant un temps plus long, mais le rendement n'a pas pu être augmenté (**Tableau 2**, entrée 4).

Tableau 2. Optimisation de la réaction de spirocyclisation au départ de **25a**

Entr\u00e9e	Base	Temps, T (°C)	26a/27a	(±) 26a	(±) 27a
1	Triton B	16 h, ta	88% (85/15)	75%	13%
2	<i>t</i> BuOK	1,5 h, -78°C \u00e0 ta	55% (60/40)	33%	22%
3	NaOEt	2 h, 0°C \u00e0 ta	55% (69/31)	38%	17%
4	TBAF	20 h, -78°C \u00e0 ta	56% (73/27)	41%	15%

Nous avons \u00e9galement r\u00e9alis\u00e9 quelques tentatives d'optimisation au d\u00e9part de la cyclohexanone **25b** (**Tableau 3**). Lors de l'utilisation de *t*BuOK, les compos\u00e9s aza-spirocycliques **26b** et **27b** sont observ\u00e9s mais avec un rendement global de 51%, le compos\u00e9 *endo* restant majoritaire (**Tableau 3**, entr\u00e9e 1). Lors de l'emploi de TBAF, le spiro-\u00e9namide *exo* **27b** est form\u00e9 majoritairement mais un temps de r\u00e9action plus long ne semble pas favorable dans le cas de ce substrat, le rendement global \u00e9tant plut\u00f4t faible (**Tableau 3**, entr\u00e9e 2). Le traitement du c\u00e9to-ynamide **25b** dans les conditions standards de spirocyclisation, \u00e0 savoir en utilisant le Triton B dans le THF \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 16 heures conduit \u00e0 la formation des compos\u00e9s spiraniques **26b** et **27b** avec des rendements respectifs de 65% et 32% (**Tableau 3**, entr\u00e9e 3). Nous avons voulu modifier les conditions r\u00e9actionnelles tout en gardant le Triton B comme base en vue d'am\u00e9liorer le rendement ainsi que la s\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action. Un allongement du temps de r\u00e9action, ainsi qu'une augmentation du nombre d'\u00e9quivalents de Triton B ne semble pas affecter le ratio *endo/exo* en compos\u00e9s spirocycliques, mais une diminution du rendement est observ\u00e9e (**Tableau 3**, entr\u00e9e 4). Enfin, un chauffage \u00e0 reflux du m\u00e9lange r\u00e9actionnel permet bien l'obtention des compos\u00e9s spiraniques azot\u00e9s avec un rendement global correct de 74%, cependant avec aucune s\u00e9lectivit\u00e9 notable pour les compos\u00e9s **26b/27b** (**Tableau 3**, entr\u00e9e 5).

Tableau 3. Optimisation de la r\u00e9action de spirocyclisation au d\u00e9part de **25b**

Entr\u00e9e	Base	Temps, T (°C)	26b/27b	(±) 26b	(±) 27b
1	<i>t</i> BuOK	2 h, -78°C \u00e0 ta	51% (61/39)	31%	20%
2	TBAF	24 h, -78°C \u00e0 ta	29% (17/83)	5%	24%
3	Triton B	16 h, ta	97% (67/33)	65%	32%
4	Triton B (4 \u00e9q.)	66 h, ta	58% (70/30)	41%	17%
5	Triton B	4.5 h, reflux	74% (54/46)	40%	34%

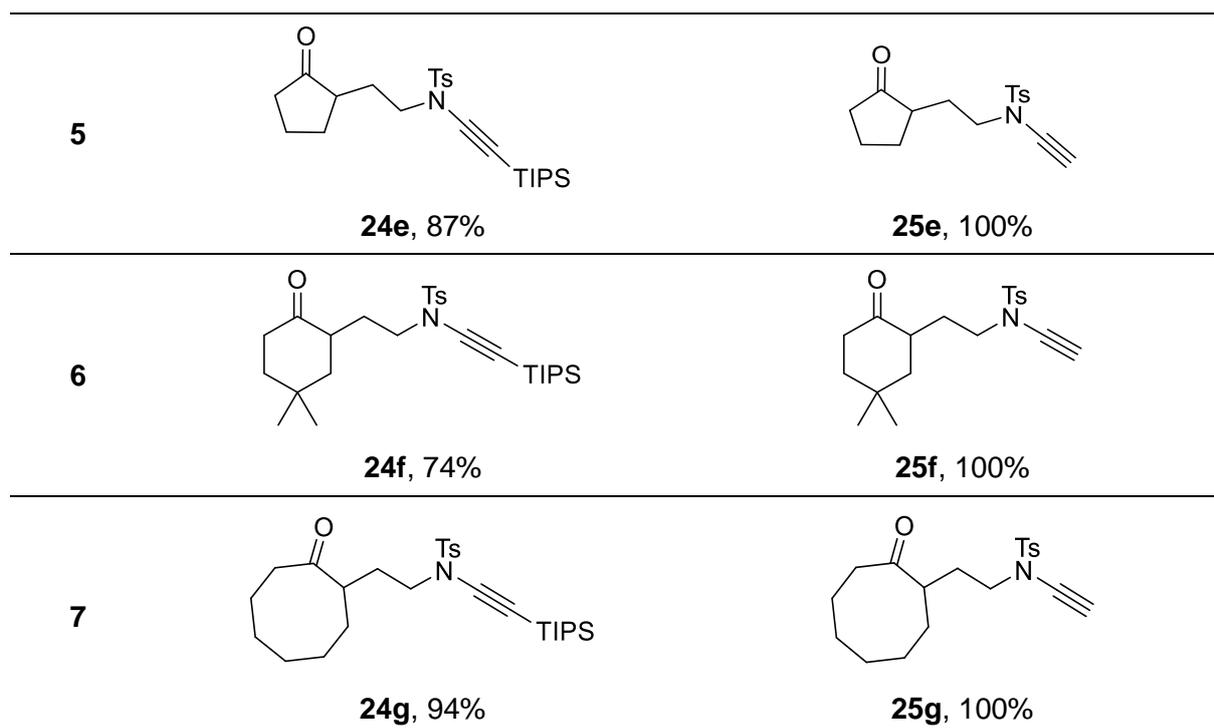
Au vu des résultats obtenus, les conditions définies initialement pour la spirocyclisation des céto-ynesulfonamides non activés, à savoir l'utilisation de 1.3 équivalents de Triton B dans le THF à température ambiante pendant 16 heures, semblent également être les conditions optimales pour effectuer la spirocyclisation des céto-ynamides non substitués.

II.3.2. Etude du champ d'applications de la réaction de spirocyclisation

Afin d'étudier le champ d'applications de cette réaction, nous avons fait varier la cycloalcanone de départ. Les céto-ynamides non substitués ont été synthétisés selon la méthode décrite précédemment (**Schéma 19**, p. 34). Ainsi, au départ de cycloalcanones monocycliques ou condensées à un système aromatique, les céto-sulfonynamides non substitués **25a** à **25g** ont pu être obtenus avec de bons rendements (**Tableau 4**).

Tableau 4. Synthèse des céto-ynesulfonamides non substitués **25**

Entrée	Céto-ynesulfonamide 24	Céto-ynesulfonamide 25
1	 24a , 82%	 25a , 90%
2	 24b , 91%	 25b , 100%
3	 24c , 53%	 25c , 100%
4	 24d , 77%	 25d , 100%

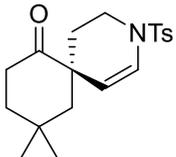
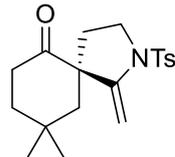
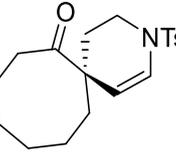
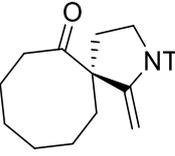


Possédant un panel de céto-ynamides non substitués **25** dérivés de cycloalcanones variées, nous avons ensuite pu procéder à la réaction de spirocyclisation de ces composés en milieu basique, à savoir en utilisant 1.3 équivalents de Triton B dans le THF à température ambiante pendant 16 heures (**Tableau 5**). Nous avons ainsi pu observer que la réaction de spirocyclisation en présence de Triton B au départ des céto-sulfonylynamides non substitués est réalisable au départ de cycloalcanones monocycliques ou condensées à un système aromatique. A nouveau, aucun composé ponté n'a été observé dans le cas de substrats monocycliques.

Dans le cas des céto-ynamides dérivés de la tétralone **25a** ou de la tétralone substituée par un groupement méthoxy **25c**, les composés spiraniques correspondants **26a/27a** et **26c/27c** sont obtenus avec de bons rendements et avec des rapports similaires en composés *endo/exo* de 85/15 (**Tableau 5**, entrées 1 et 3). Le traitement du céto-ynesulfonamide terminal issu de la benzosubéronone **25d** par du Triton B conduit à un mélange équimolaire de composés **26d** et **27d** (**Tableau 5**, entrée 4).

Au départ d'alcanone monocyclique, telle que la cyclopentanone, le céto-ynesulfonamide correspondant **25e** a été cyclisé formant le composé spiranique **27e** à hauteur de 9% et le spirocycle **26e** à hauteur de 58%, soit un rapport en composés spiraniques *endo/exo* de 87/13 (**Tableau 5**, entrée 5). Pour les dérivés de la cyclohexanone **25b**, la réaction de spirocyclisation donne accès aux spiro-énamides **26b/27b** avec un rendement de 97% (**Tableau 5**, entrée 2). Dans le cas du céto-sulfonylynamide issu de la cyclohexanone substituée par un groupement *gem*-diméthyle **25f**, les spirocycles **26f/27f** sont obtenus avec un rendement global de 66%, le rapport observé en composés spiraniques *endo/exo* étant de 67/33 (**Tableau 5**, entrée 6).

Enfin, au départ du céto-ynesulfonamide non substitué dérivant de l'octanone monocyclique **25g**, les spiro-énamides ont été obtenus avec un rendement global de 92%, cependant la

6	 <p data-bbox="494 380 670 425">(±) 26f, 44%</p>	 <p data-bbox="1037 380 1212 425">(±) 27f, 22%</p>
7	 <p data-bbox="494 627 670 672">(±) 26g, 15%</p>	 <p data-bbox="1037 627 1212 672">(±) 27g, 77%</p>

Que ce soit au départ de cycloalcanones condensées à un système aromatique ou au départ d'alcanones monocycliques, une inversion de sélectivité en faveur du composé exocyclique est observée lors de l'augmentation de la taille du cycle de l'alcanone.

Lors de travaux de catalyse à l'or, les groupes de Toste²¹ et Echavarren^{22,23} ont également constaté que la sélectivité (5-*exo* vs 6-*endo*) est fortement liée aux substrats et aux interactions stériques lors des états de transition.²⁴ Ainsi, l'orientation de la réaction (5-*exo* vs 6-*endo*) n'est pas prévisible.

Au vu des résultats inattendus lors de la spirocyclisation des céto-ynesulfonamides non substitués, nous nous sommes intéressés au mécanisme de cette réaction de spirocyclisation.

²¹ S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352.

²² C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.

²³ C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721–7730.

²⁴ A. Entrena, J. Campos, J. A. Gómez, M. A. Gallo, A. Espinosa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 337–349.

III. ÉTUDE DU MÉCANISME DE LA RÉACTION DE SPIROCYCLISATION DE CÉTO-YNESULFONAMIDES NON SUBSTITUÉS

Afin d'expliquer la formation des composés aza-spirocycliques endo et exocycliques, plusieurs hypothèses peuvent être formulées.

III.1. Mécanisme plausible de la formation du composé exocyclique

Tout d'abord, le mécanisme probable de la formation du composé exocyclique **27a** dérivant de la tétralone, débiterait par une déprotonation en α du groupement carbonyle du céto-ynesulfonamide **25a** par le Triton B basique, permettant ainsi la formation de l'énolate **28** (**Schéma 21**). L'addition de l'énolate **28** sur le carbone le plus électrophile de l'ynamide aurait ensuite lieu. Le vinylure aza-spirocyclique **29** ainsi obtenu conduirait au spiro-énamide exocyclique **27a** après protonation.

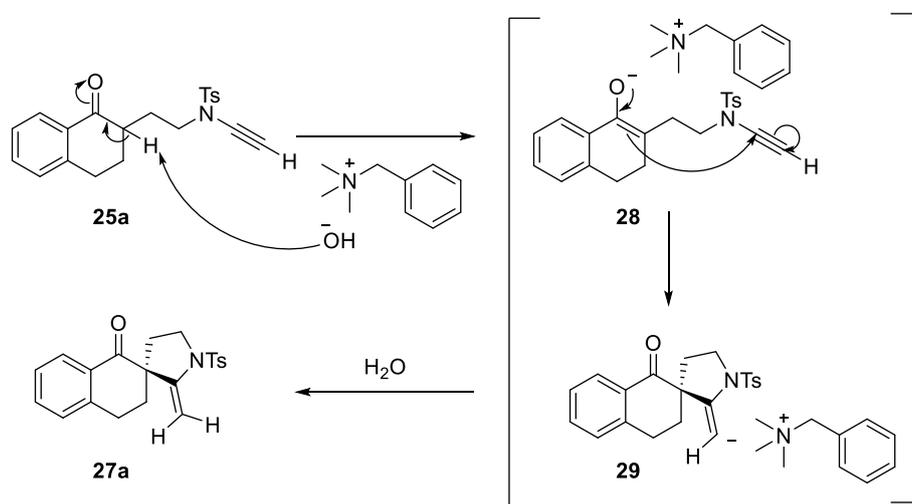


Schéma 21. Mécanisme plausible conduisant au spiro-énamide exocyclique **27a**

III.2. Mécanisme plausible de la formation du composé endocyclique

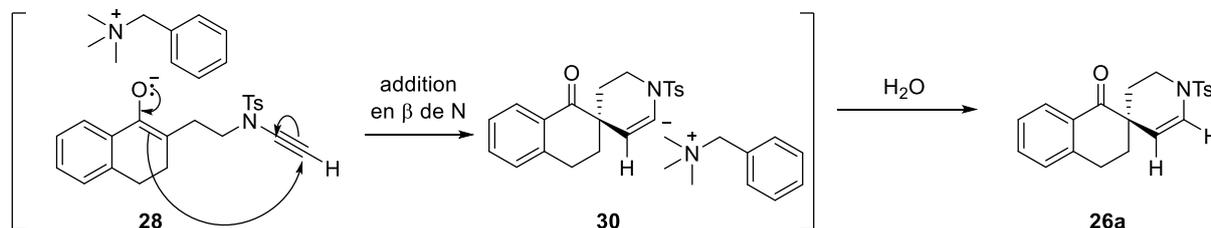
Concernant la formation du composé spiranique endocyclique **26a**, nous avons émis deux hypothèses. Les deux mécanismes proposés débiteraient comme celui de la formation du spiro-énamide exocyclique, à savoir par l'abstraction du proton en α de la fonction carbonyle par le Triton B permettant la formation de l'énolate **28**.

Dans la première hypothèse, le spiro-énamide endocyclique **26a** serait obtenu par une addition de l'énolate **28** sur le carbone en β de l'ynamide (**Schéma 22**, 1).

La deuxième hypothèse formulée serait une addition de l'énolate **28** sur l'ynamide en α de l'azote, puis l'intermédiaire vinylure exocyclique **29** entraînerait l'ouverture de l'azacycle afin de former l' α -alcynyl-céto-sulfonamide **31**. Cet intermédiaire **31** pourrait enfin conduire au

spiro-énamide endocyclique **26a** par une réaction de type 6-*endo-dig* suivie d'une protonation (**Schéma 22**, 2).

1) première hypothèse : addition en β de l'azote



2) deuxième hypothèse : addition en α de l'azote et ouverture de cycle

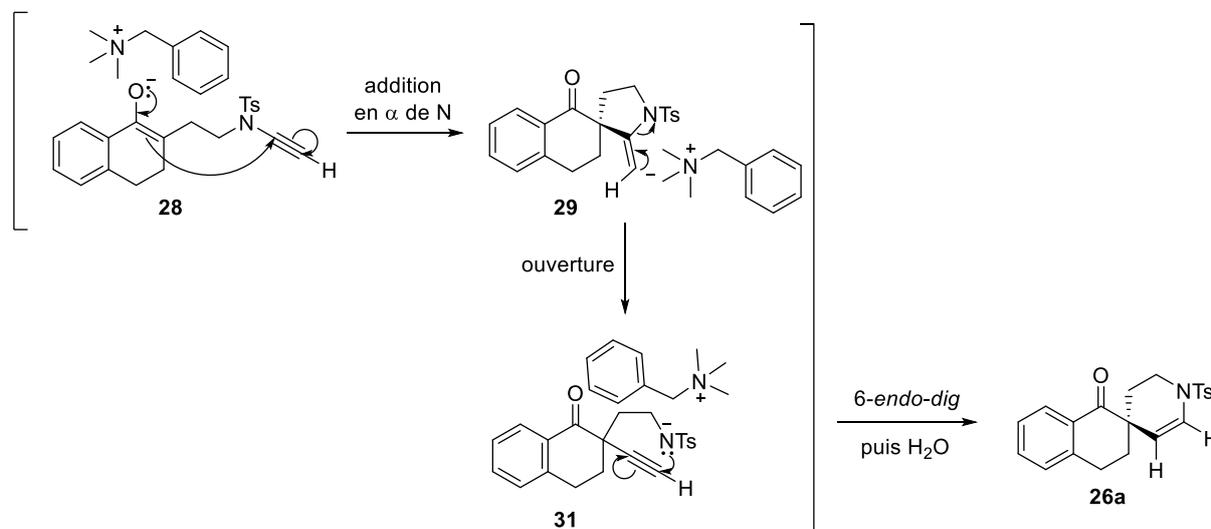


Schéma 22. Hypothèses proposées pour la formation du spiro-énamide endocyclique **26a**

Compte tenu du fait que le doublet de l'atome d'azote peut se délocaliser sur l'ynamide pour former un cétène-iminium, le carbone en position β de l'ynamide possède une densité électronique négative. Ainsi, la première hypothèse ne serait donc pas favorisée, car il est peu probable que l'énolate **28** s'additionne sur le carbone de l'ynamide portant la charge partielle négative. L'addition se fera préférentiellement sur le carbone en α , plus électrophile.

De plus, lors de la spirocyclisation du céto-ynamide **17c** substitué par un groupement mésityle, le composé exocyclique **22c** a bien été formé mais le produit majoritaire observé est l' α -alcynyl-céto-sulfonamide **23c** possédant un carbone quaternaire en α du groupement carbonyle, provenant vraisemblablement de l'ouverture du cycle pyrrolidine (**Schéma 23**).

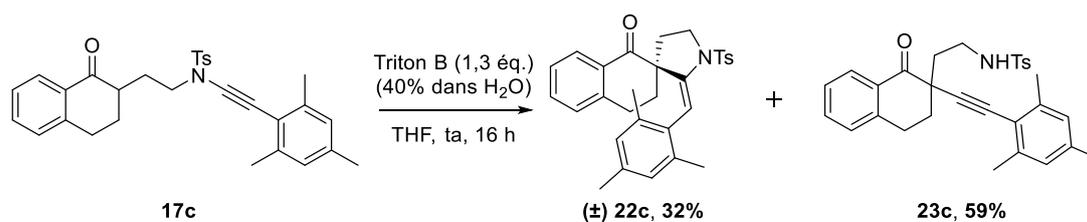


Schéma 23. Spirocyclisation au départ du céto-ynamide **17c**

Afin d'expliquer cette sélectivité en faveur du composé ouvert **23c** et non du spiro-énamide **22c**, nous nous sommes intéressés au mécanisme de formation de ce composé (**Schéma 24**). Le traitement du céto-ynamide **17c** par le Triton B conduit à l'énolate **32** qui par addition sur le carbone en α de l'atome d'azote mène au composé spiro-énamide **33**. Le composé spirocyclique **22c** peut être obtenu par protonation de l'énamide **33**. Cependant l'ouverture de l'azacycle est également observée (composé **23c**) résultant vraisemblablement d'une rupture de la liaison C-N par effet inducteur du groupement mésityle au niveau du composé **33**.

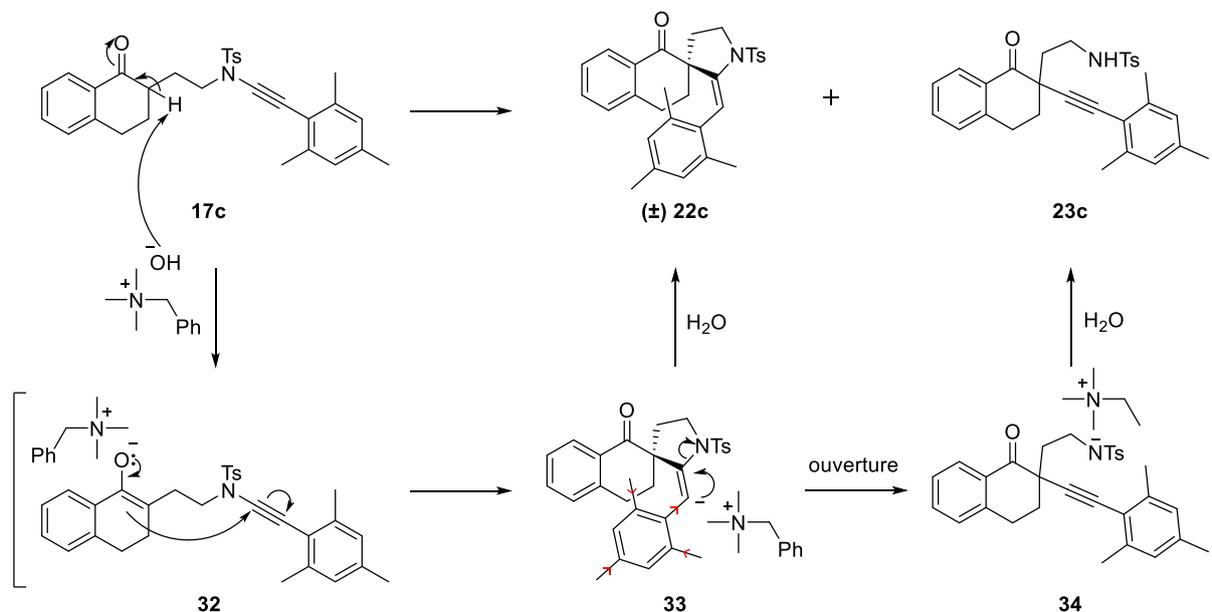


Schéma 24. Mécanisme de la spirocyclisation du céto-ynamide **17c**

Les résultats obtenus lors de la spirocyclisation au départ du céto-ynamide substitué par un groupement mésityle **17c** semblent en faveur de l'hypothèse 2 formulée précédemment (**Schéma 22**, 2).

III.3. Conclusion

Le mécanisme de formation des composés aza-spirocycliques endocycliques **26** et exocycliques **27**, au départ des céto-ynesulfonamides **25** débute dans les deux cas par une addition de l'énolate **28** sur l'ynamide en α de l'azote (**Schéma 25**). L'intermédiaire aza-

énamidure conduirait ensuite soit au composé exocyclique **27a** par simple protonation ou soit au composé endocyclique **26a** par ouverture de l'azacycle à 5 chaînons. La distribution de la densité électronique au niveau de l'ynamide mais également un exemple de spirocyclisation au départ d'un céto-ynamide substitué d'un groupement électriquement enrichi et encombré, le mésityle, favorisent l'hypothèse de l'ouverture de la pyrrolidine.

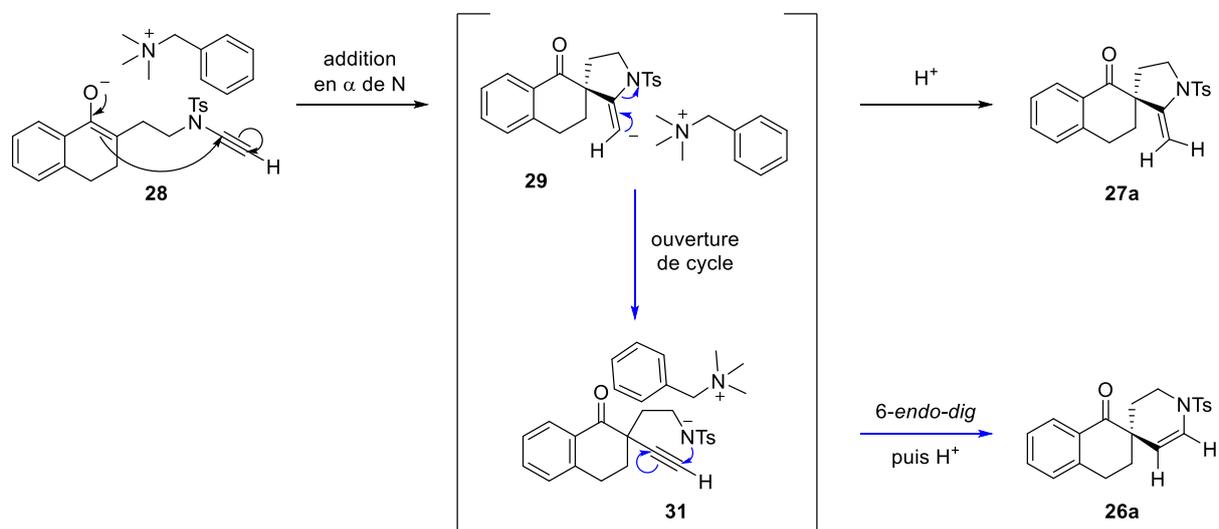


Schéma 25. Mécanisme proposé pour la spirocyclisation des céto-ynamides non substitués

IV. CONCLUSION

Une réaction de spirocyclisation efficace au départ de céto-ynesulfonamides **17** substitués par des esters, des cétones, mais également des groupements non électroattracteurs, tels que les groupements aryles a été développée. Cette réaction est applicable au départ des céto-ynamides dérivant de cycloalcanones condensées à un système aromatique mais également au départ de cycloalcanones monocycliques (**Schéma 26**).

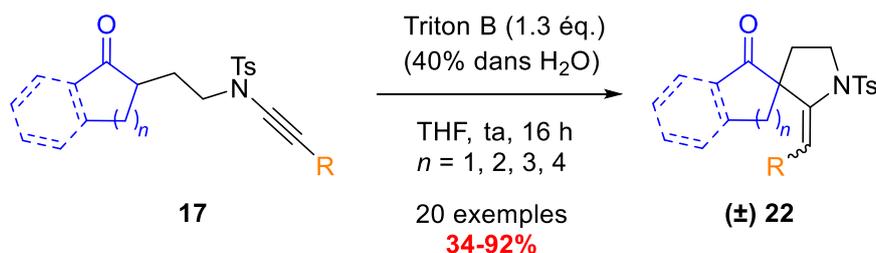


Schéma 26. Spirocyclisation des céto-ynesulfonamides **17** en présence de Triton B

Lors de la spirocyclisation de céto-ynesulfonamides non substitués **25**, les composés aza-spiraniques exocycliques **27** mais aussi endocycliques **26** ont été formés, dans des proportions différentes selon la taille de la cycloalcanone (**Schéma 27**). Cette réaction tolère des cycloalcanones monocycliques mais également des cycloalcanones condensées à un système aromatiques, de taille variable.

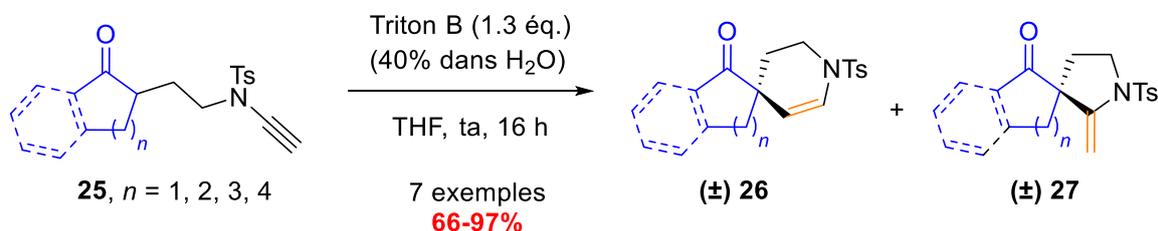


Schéma 27. Spirocyclisation des céto-ynesulfonamides non substitués **25** en présence de Triton B

V. PERSPECTIVES

Etant donné que la réaction de spirocyclisation au départ de céto-ynamides a été réalisée au moyen de Triton B à 40% dans l'eau, il serait envisageable d'effectuer ces spirocyclisations au départ des céto-ynesulfonamides dans un milieu aqueux. L'eau comme solvant est un enjeu majeur en industrie, permettant de tendre vers une chimie plus verte, c'est-à-dire en accord avec les principes fondamentaux de la chimie verte.²⁵ Cependant, la solubilité de molécules organiques peut être difficile dans l'eau. Afin de pallier ce problème, des travaux en cours au laboratoire en collaboration avec la Dr. Marie-Pierre Krafft de l'équipe Synthèse et Auto-assemblage Moléculaire et Supramoléculaire de L'institut Charles Sadron à Strasbourg, portent sur la spirocyclisation du céto-ynamide substitué par un groupement ester **17a** en milieu micellaire aqueux (**Schéma 28**).

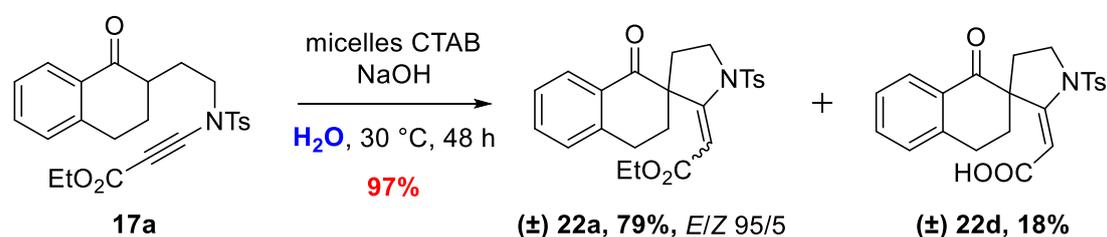


Schéma 28. Spirocyclisation du céto-ynamide substitué d'un ester **17a** en milieu micellaire aqueux

Il serait intéressant d'étendre cette réactivité au départ des céto-ynamides substitués par un groupement non-électroattracteur **17**, et même au départ des céto-ynamides non substitués **25**, afin de voir si le milieu micellaire, qui est un milieu confiné, pourrait jouer un rôle sur la sélectivité de cette réaction de spirocyclisation (**Schéma 29**).

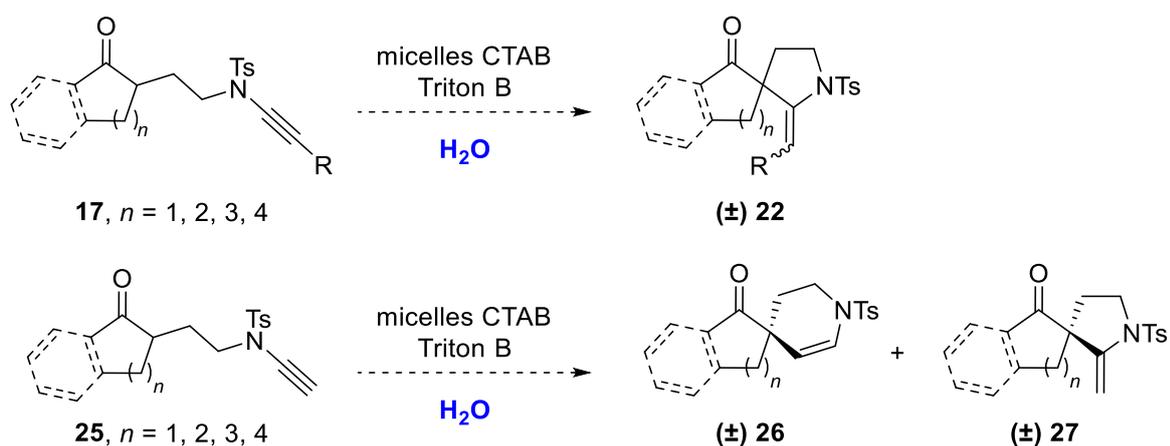


Schéma 29. Spirocyclisation de céto-ynamides en milieu micellaire aqueux envisagée

²⁵ T. P. Anastas, John. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998.

Chapitre 2 - Réactivité d'imides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire

I. RÉACTIVITÉ DES ÉNAMIDES TERTIAIRES

I.1. Les énamides – Définition

Depuis leur description en 1953 par Stork, les énamines, caractérisées par une double liaison substituée par une amine, ont été largement utilisées notamment pour la formation de liaisons C-C.²⁶ En effet, la délocalisation du doublet de l'azote sur la double liaison permet de rendre ces énamines plus riches en électrons que de simples énols ou éthers d'énols silylés, leur conférant leur réactivité énaminique, nucléophile.²⁷ Cependant, les énamines sont peu stables, car elles sont très sensibles à l'hydrolyse et peuvent par conséquent être difficiles à manipuler, à isoler et à conserver (**Schéma 30**).

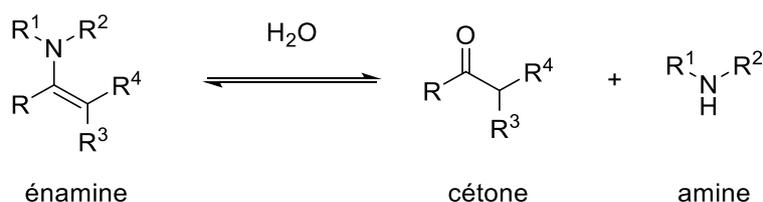


Schéma 30. Hydrolyse des énamines

Afin d'augmenter la stabilité de ces énamines, l'atome d'azote peut être substitué par un groupement électroattracteur, formant ainsi les énamides. Le doublet de l'azote peut dans ce cas se délocaliser sur le groupement électroattracteur en plus de la double liaison (**Schéma 31**). Les énamides sont par conséquent plus stables que les énamines, mais posséderaient une réactivité énamidique réduite comparée aux énamines.

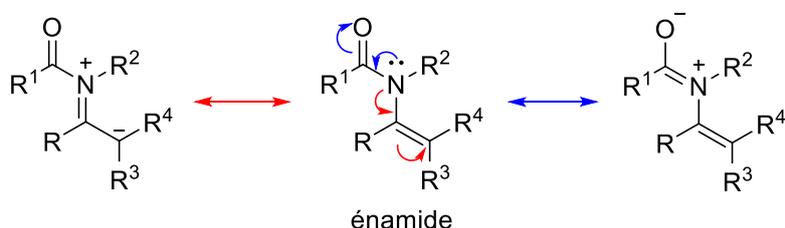


Schéma 31. Représentation schématique des formes limites des énamides

²⁶ G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2178–2180.

²⁷ B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. - Eur. J.* **2003**, 9, 2209–2218.

Selon la nature du groupement électroattracteur, 3 grandes classes d'énamides peuvent être distinguées (**Figure 5**). Les énamides, où la double liaison est substituée par un groupement amide, les èncarbamates où le groupement électroattracteur est un ester et enfin les ènesulfonamides, portant un groupement sulfonyle au niveau de l'atome d'azote. Dans ce chapitre, le terme d'énamide tertiaire sera également utilisé de manière générale, pouvant désigner ces trois classes.

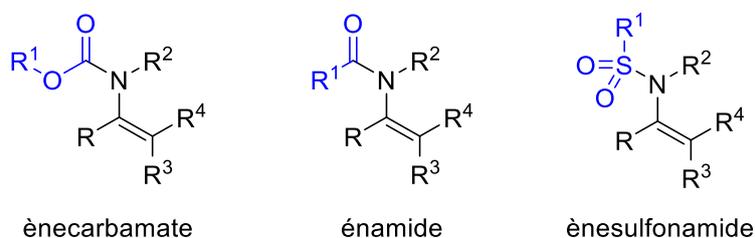


Figure 5. Représentation schématique des différentes classes d'énamides

La réactivité des énamides secondaires, où l'atome d'azote porte un atome d'hydrogène (**Figure 6**), n'est plus à démontrer, et a fait l'objet de plusieurs publications.^{28,29} Les énamides tertiaires, quant à eux, ont longtemps été considérés comme inertes,^{28,30} cependant, ils ont connu un regain d'intérêt, notamment grâce aux travaux de l'équipe de Wang.³⁰

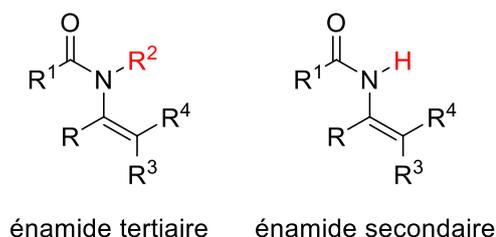


Figure 6. Représentation schématique d'énamides secondaire et tertiaire

Dans la suite de cette partie, seule la réactivité des énamides tertiaires va être décrite, de façon non exhaustive.³¹ Les réactions d'hydrogénation des énamides tertiaires en amines ne seront pas traitées ici, bien qu'ayant été l'objet de nombreuses publications.^{32,33}

Les réactions péricycliques seront d'abord traitées suivies de la présentation de réactions radicalaires. Nous allons ensuite nous intéresser au couplage des énamides tertiaires en présence de métaux ainsi qu'aux réactions utilisant les énamides tertiaires comme électrophiles. Enfin, la dernière partie portera sur l'utilisation des énamides tertiaires comme nucléophiles.

²⁸ R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301.

²⁹ D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455.

³⁰ M.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6039–6049.

³¹ X. Cai, M. Yang, H. Guo, *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 70–97.

³² C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.

³³ K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599–4657.

I.2. Réactions péricycliques

I.2.1. Réactions de cycloaddition

Les énamides tertiaires ont été utilisés dans de nombreuses réactions de cycloaddition, telles que des cycloadditions [2+2], [2+4] qui vont être traitées ici.

I.2.1.1. Réactions de cycloaddition [2+2]

Les réactions de cycloadditions [2+2] vont être présentées de façon non exhaustive, au départ d'énamides tertiaires avec des cétènes, avec des benzynes ou encore avec des alcènes.

a. Avec un cétène

Le groupe de Correia *et coll.* a étudié la réactivité des énamides tertiaires avec des cétènes **36**, générés *in situ* à partir des chlorures d'acides correspondants en présence de triéthylamine.³⁴ Ainsi, au départ d'énamides et d'énecarbamates cycliques **35** dérivant de 2-pyrrolines, les aza-bicycloheptanones mono ou disubstituées en α de la fonction carbonyle **37** ont pu être obtenues (**Schéma 32**). Selon les substituants du cétène mais aussi selon la nature de l'énamide des conditions différentes ont été utilisées pour la formation du bicyclic **37**. Par exemple, à partir des dichlorocétènes (X = Y = Cl) ou des méthylbromocétènes (X = Br et Y = Me), la réaction de cycloaddition conduit à la formation des azacyclobutanes bicycliques avec de bon rendements en se plaçant à 15 °C ou à température ambiante. Lors de l'emploi de cétènes monohalogénés, (X = Cl ou Br et Y = H) la polymérisation de ces cétènes a été observée et aucun composés bicycliques n'a été isolé. Enfin lors de la réaction des énamides **35** avec les éthylcétènes (X = Et et Y = H), un chauffage à reflux est nécessaire afin de fournir le produit correspondant bicyclique souhaité **37**.

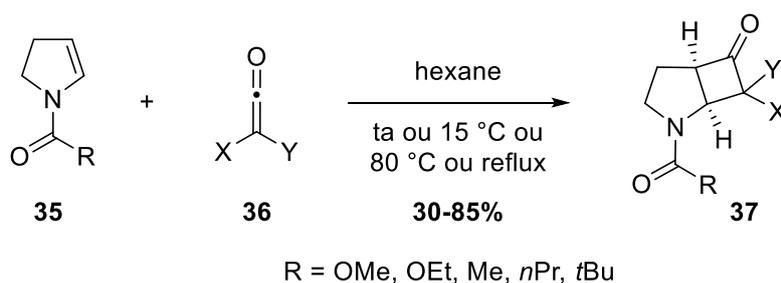


Schéma 32. Cycloaddition [2+2] d'énamides tertiaires avec un cétène

Il est à noter que lors de la réaction des énamides tertiaires **35** avec des cétènes substitués par un groupement alcoxy (X = OR et Y = H), les aza-bicycloheptènes **39** ont été isolés et non les aza-bicycloheptanones **37** attendues (**Schéma 33**). La cycloaddition aurait d'abord lieu et

³⁴ A. R. de Faria, C. R. R. Matos, R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27–30.

l'effet attracteur des groupements alcoxy favoriserait la formation de l'énolate **38** qui conduirait ensuite au bicycloheptène **39** par O-acylation avec l'alcoycétène.

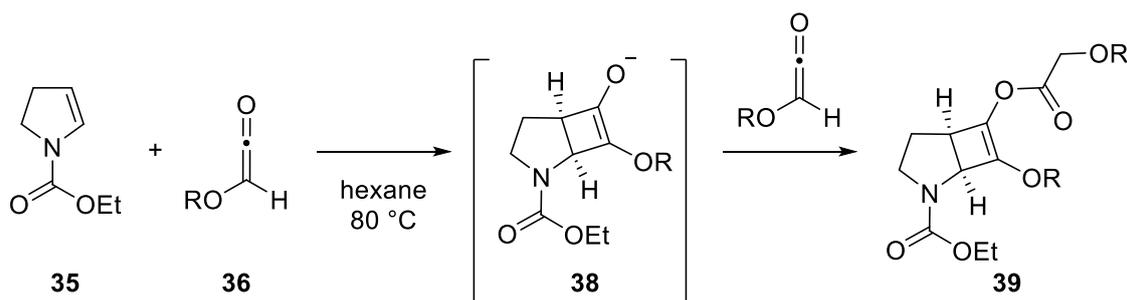


Schéma 33. Cycloaddition des énamides tertiaires avec des alcoycétènes

Correia *et coll.* ont ensuite utilisé cette méthodologie afin de synthétiser des indolizidines et des pyrrolizidines pouvant posséder des propriétés pharmaceutiques.^{35,36}

b. Avec un benzyne

Une réaction de cycloaddition [2+2] peut également se faire au départ d'énamides tertiaires avec des benzynes, comme l'ont montré Hsung *et coll.* (**Schéma 34**).³⁷ Le benzyne **41** peut être formé *in situ* à partir du triflate de triméthylsilylphényle **40** en présence de fluorure de césium, comme décrit par Kobayashi *et coll.*³⁸ La cycloaddition entre les énamides tertiaires non substitués **42** avec le benzyne **41** conduit à la formation de l'amidobenzocyclobutane **43** avec de bons rendements, que ce soit au départ d'ènesulfonamides, d'énamides non cycliques ou cycliques tels que des oxazolidinones substituées.

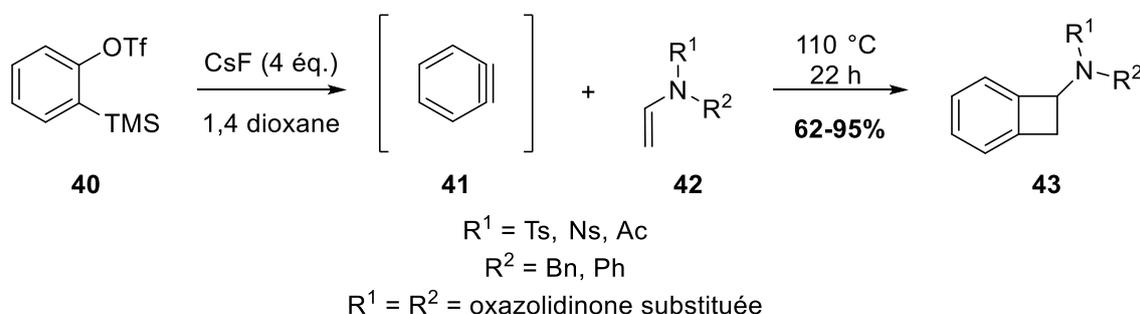


Schéma 34. Cycloaddition [2+2] des énamides tertiaires avec un benzyne

Par la suite les auteurs ont également réalisé une réaction tandem de cycloaddition [2+2] - [4+2] en utilisant cette méthodologie (**Schéma 35**).³⁷ Au départ de l'ènesulfonamide **44**, le composé bicyclique **45** est formé *in situ* puis une ouverture de cet amidobenzocyclobutane **45**

³⁵ P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7735–7738.

³⁶ A. R. de Faria, E. L. Salvador, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3651–3661.

³⁷ J. B. Feltenberger, R. Hayashi, Y. Tang, E. S. C. Babiash, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666–3669.

³⁸ Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, 1211–1214.

conduit à la formation de l'amidodiène **46**. Une cycloaddition intramoléculaire [4+2] du diène **46** permet l'obtention de l'aza-tricycle **47**. Il est à noter que la réaction tolère également des substituants différents au niveau de l'alcène, que ce soit de géométrie *cis*, comme représentée sur le **Schéma 35** ou de géométrie *trans*.

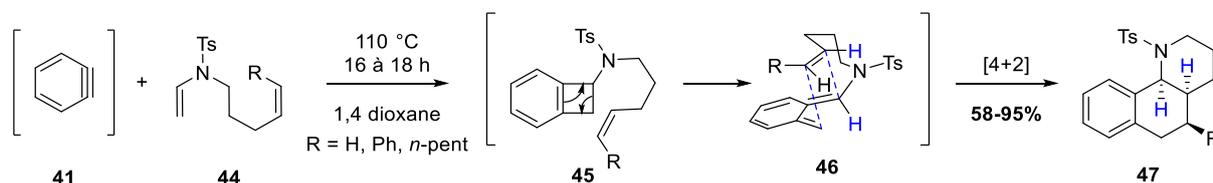


Schéma 35. Cycloadditions [2+2] suivie de [4+2]

Enfin, cette réaction de cycloaddition [2+2] entre les énamides tertiaires et le benzyne a prouvé son efficacité lors de la synthèse totale de la norchelidonine **51** et de la chelidonine **52**, l'étape clé étant la cycloaddition du benzyne-dioxole **48** avec l'énamide tertiaire **49** (**Schéma 36**).³⁹

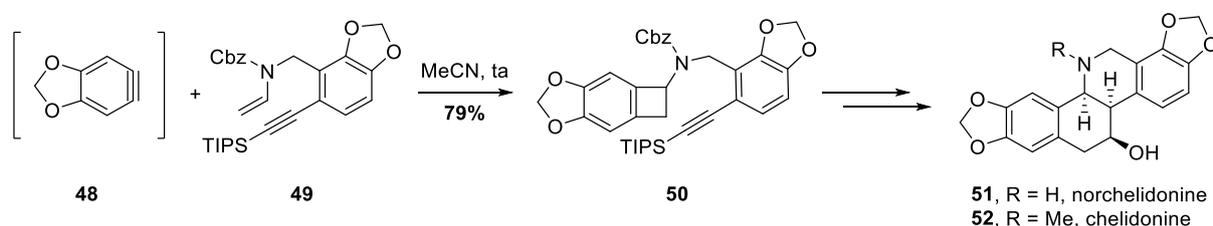


Schéma 36. Application de la cycloaddition [2+2] en synthèse totale

c. Avec des alcènes

Enfin, les énamides tertiaires peuvent également conduire à des motifs cyclobutaniques par cycloaddition [2+2] avec des alcènes appauvris en électrons.^{40,41} Récemment, Tang *et coll.* ont ainsi montré que des aza-bicycloheptanes **55** peuvent être obtenus au départ d'ènesulfonamides tertiaires **53** cycliques ou non, et du méthylènemalonate de diméthyle **54** en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre (**Schéma 37**).⁴⁰ De manière intéressante, au départ des mêmes substrats, en présence de 3 équivalents de méthylènemalonate de diméthyle **54** et en utilisant du triflate d'indium, une cycloaddition [2+2+2] est observée, conduisant au composés bicycliques **56**.

³⁹ Z.-X. Ma, J. B. Feltenberger, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2742–2745.

⁴⁰ F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009–9013.

⁴¹ S. Wei, L. Yin, S. R. Wang, Y. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1458–1462.

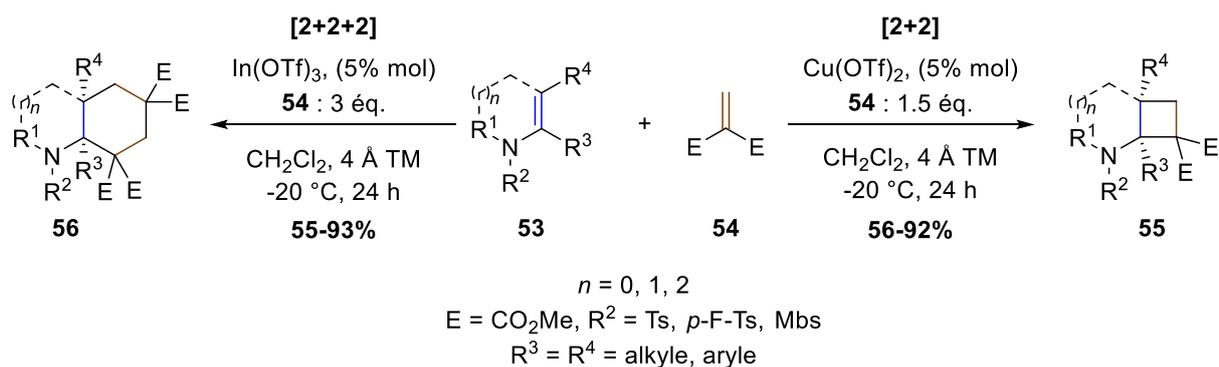


Schéma 37. Cycloadditions [2+2] ou [2+2+2] d'ènesulfonamides tertiaires et d'alcènes

Par ailleurs, les auteurs ont également montré qu'il était possible de transformer les produits issus de la cycloaddition [2+2] **55** en composés aza-bicycliques [4.3.0] **56**, en présence de triflate d'indium et de méthylènemalonate **54** (**Schéma 38**). Il est également possible dans ce cas d'utiliser des malonates dissymétriques comme l'éthyl-2-benzoyl acrylate **54c**, conduisant au composé correspondant souhaité **56c** avec un rendement de 76%.

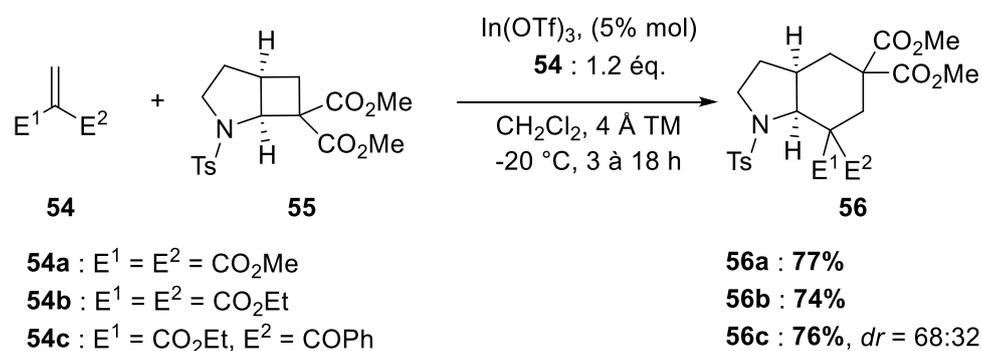


Schéma 38. Obtention des aza-bicycles [4.3.0] au départ d'aza-bicycloheptanes

1.2.1.2. Cycloadditions [4+2]

a. Réaction de Diels-Alder

Rawal *et coll.* ont fait réagir des éne-carbamates tertiaires **57** avec des acroléines substituées **58** en présence de complexe de chrome (III) pour former des énamides cycliques **59** par réaction de Diels-Alder (**Schéma 39**).⁴²

⁴² Y. Huang, T. Iwama, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7843–7844.

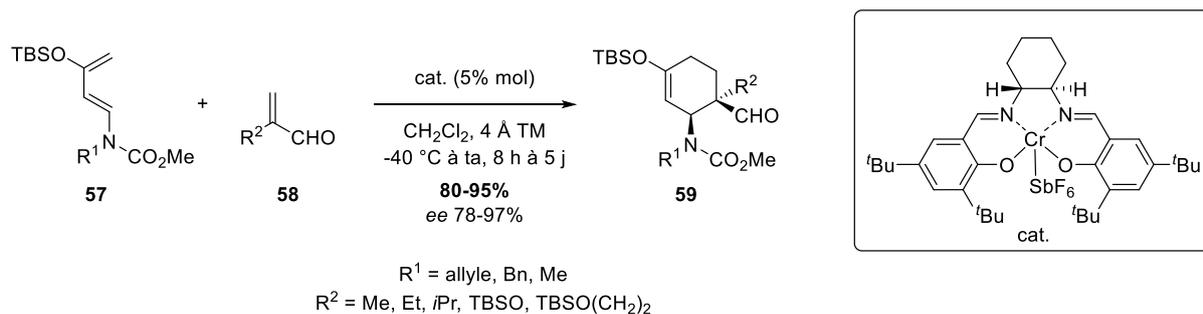


Schéma 39. Réaction de Diels-Alder entre des ènecarbamates et des acroléines

b. Réaction de Povarov

Les énamides ont surtout été utilisés dans des réactions de cycloadditions [4+2] de Povarov.^{43,44,45,46}

La réaction de Povarov est une réaction de type aza-Diels-Alder à demande inverse d'électrons, car elle met en jeu un diéophile riche en électrons, l'énamide tertiaire dans notre cas, et un diène appauvri en électrons, généralement une imine.

Stevenson *et coll.* ont décrit une réaction de Povarov entre les énamides **61** et les imines aromatiques **60** procédant à température ambiante, en présence d'une quantité catalytique de trichlorure d'indium dans l'acétonitrile (**Schéma 40**).⁴³ Les tricycles quinoliniques **62** et **63**, respectivement *endo* et *exo* ont pu être obtenus avec des rendements modestes allant de 20 à 50%.

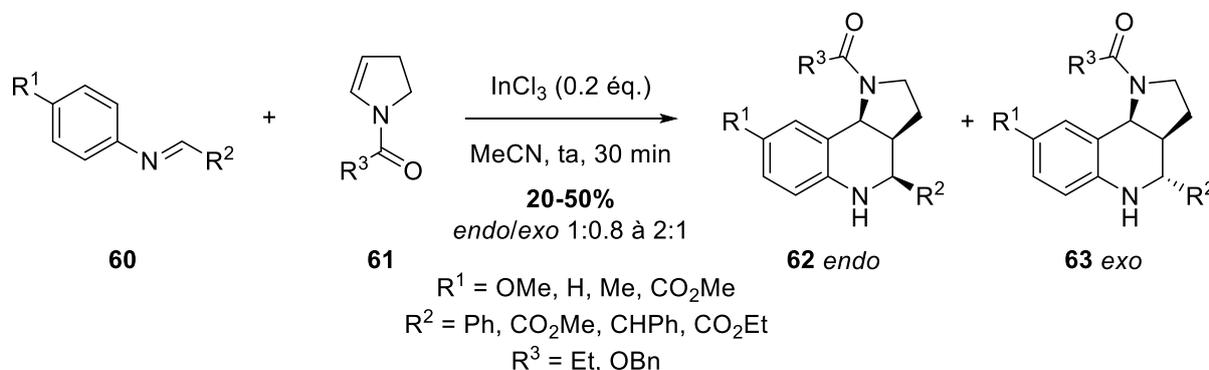


Schéma 40. Réaction de Povarov

Une réaction de Povarov à 3 composantes a également été étudiée la même année par l'équipe de Batey, mettant en réaction une aniline **64**, un aldéhyde **65** et une pyrroline **66** (**Schéma 41**).⁴⁴ Le traitement de ces 3 composés en présence d'une quantité catalytique de triflate de dysprosium dans l'acétonitrile à 4 °C conduit à la formation des

⁴³ M. Hadden, P. J. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215–1218.

⁴⁴ R. A. Batey, P. D. Simoncic, D. Lin, R. P. Smyj, A. J. Lough, *Chem. Commun.* **1999**, 651–652.

⁴⁵ C. Xia, L. Heng, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9405–9409.

⁴⁶ A. Jha, T.-Y. Chou, Z. ALJaroudi, B. D. Ellis, T. S. Cameron, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 848–857.

hexahydropyrroloquinolines **67** et **68**, respectivement de configuration *endo* et *exo*, avec des rendements compris entre 47 et 96%.

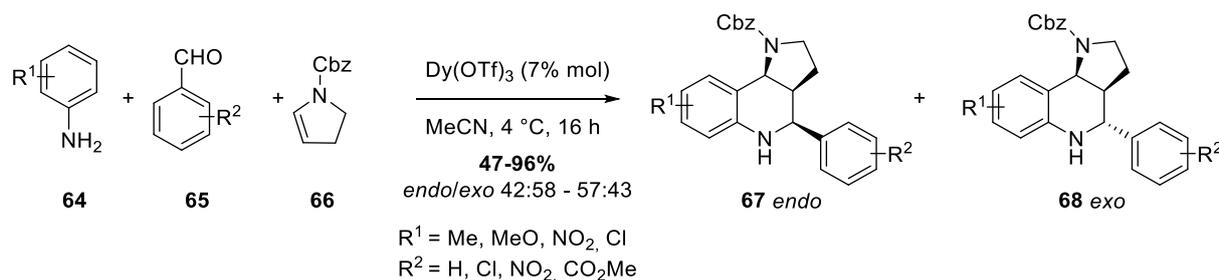


Schéma 41. Réaction de Povarov à 3 composantes

Les auteurs proposent le mécanisme suivant (**Schéma 42**). Après complexation de l'imine **69** par le catalyseur de lanthanide, l'énamide tertiaire **66** va s'additionner sur l'imine activée **69**. Une substitution électrophile aromatique de l'ion *N*-acyliminium **71** avec le fragment aniline fournit l'hexahydropyrroloquinoline **67** après réaromatisation de l'intermédiaire **72**.

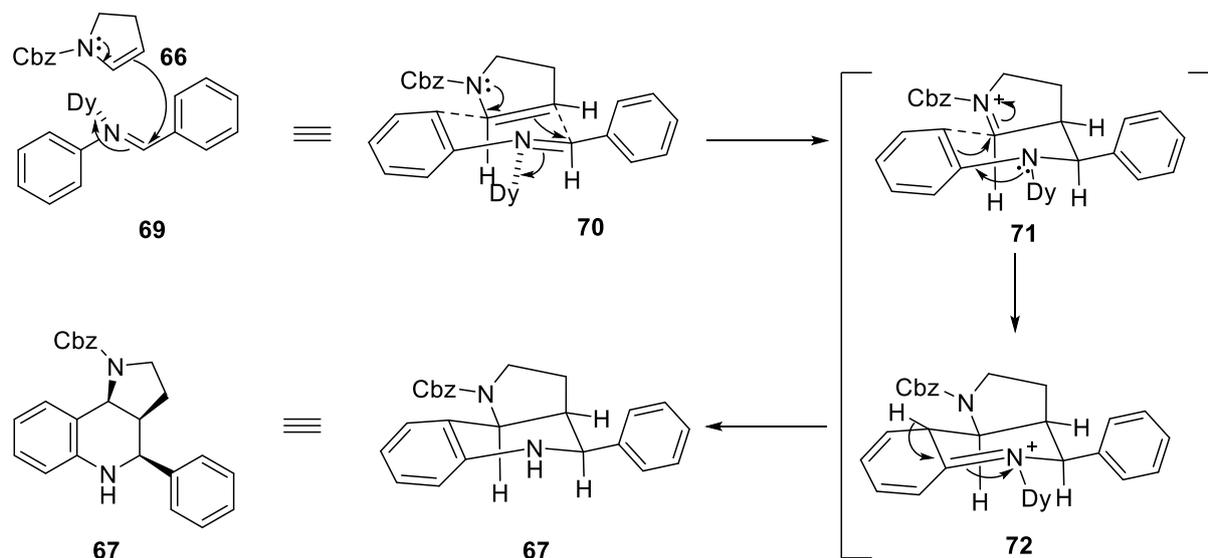


Schéma 42. Mécanisme de la réaction de Povarov à 3 composantes

Il est à noter que la diastéréosélectivité de cette réaction est liée à la nature du solvant. En effet, en utilisant l'eau comme co-solvant du THF, les auteurs ont observé un ratio 4 :1 en faveur du composé *endo* **67**, cependant avec une diminution du rendement à 47%. L'origine de cette diastéréosélectivité en faveur du composé *endo* n'est cependant pas clairement définie. Une explication possible viendrait des effets hydrophobes dus à la présence d'eau, c'est-à-dire des interactions plus importantes entre les groupements non polaires présents sur la molécule à savoir le groupement phényle et la partie pyrrolidine dans ce cas, qui favoriseraient l'état de transition plus compact conduisant au composé endocyclique **67**.⁴⁷

⁴⁷ C.-J. Li, T.-H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New-York, 1997.

I.2.2. Electrocyclisations

Les réactions d'électrocyclisation sont toujours, par définition, unimoléculaires. Elles se caractérisent par la création d'un cycle par formation d'une liaison σ à partir d'un système conjugué à chaîne ouverte. Ce type de réaction est également possible au départ d'énamides tertiaires.^{48,49,50} L'équipe de Funk *et coll.* a ainsi pu observer la formation des dihydronaphtalénones **75** au départ des triène-carbamates **73** (**Schéma 43**).⁴⁹ L'intermédiaire tricyclique **74** est obtenu par chauffage dans le xylène par un mécanisme d'électrocyclisation 6π , qui conduit après oxydation en présence de DDQ aux composés dihydronaphtalénones **75** avec de bons rendements.

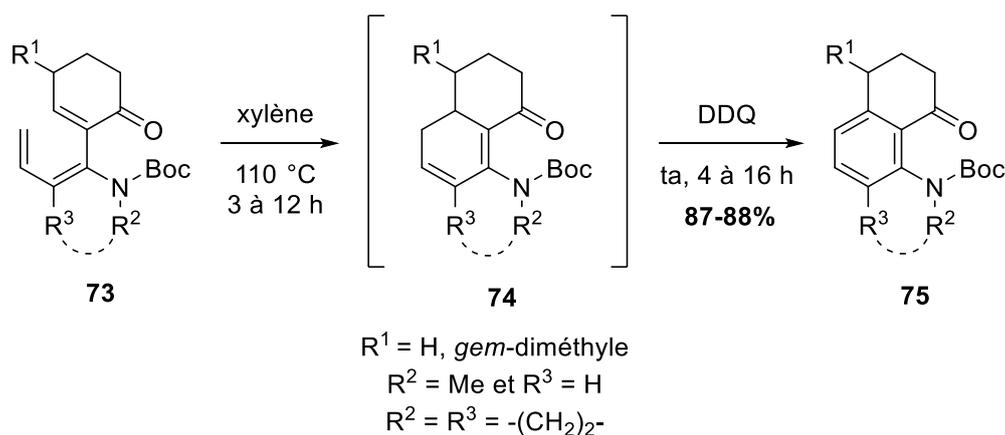


Schéma 43. Electrocyclisation 6π des triène-carbamates

I.2.3. Réarrangements sigmatropiques

Enfin les énamides tertiaires peuvent être sujets à une autre classe de réactions péricycliques : les réarrangements sigmatropiques.

I.2.3.1. Réarrangement d'Ireland-Claisen

En 2007, Carbery *et coll.* ont décrit la synthèse d'amino-esters **77** par réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland-Claisen d'énamides tertiaires.⁵¹ Les amino-esters **77** sont formés au départ des énamides tertiaires **76** avec de bons rendements allant de 48 à 79% avec une sélectivité en faveur de l'adduit *anti* (**Schéma 44**).

⁴⁸ T. J. Greshock, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4946–4947.

⁴⁹ R. J. Huntley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3403–3406.

⁵⁰ Y. Li, H. Zou, J. Gong, J. Xiang, T. Luo, J. Quan, G. Wang, Z. Yang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4057–4060

⁵¹ P. M. Ylloja, A. D. Mosley, C. E. Charlot, D. R. Carbery, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1111–1114.

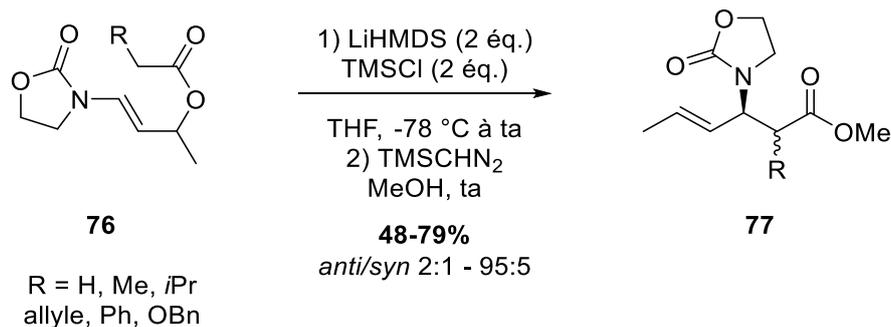


Schéma 44. Réarrangement d'Ireland-Claisen

Un traitement des énamides **76** par le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) et du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) conduit à la formation de l'intermédiaire éther d'énol silylé **78**, pouvant être de géométrie *E* ou *Z*. Le réarrangement [3,3] de cet intermédiaire **78** conduit aux β -aminoacides **79** qui vont être estérifiés en présence de triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN₂) afin d'obtenir les esters **77** (**Schéma 45**). La sélectivité en faveur du composé *anti* pourrait s'expliquer par l'encombrement causé par le groupement R au niveau de l'énolate **78**. En effet lorsque l'énolate est substitué par une groupement alkyle, le ratio *anti/syn* observé est de 2:1 alors que la présence d'un groupement phényle permet d'améliorer la sélectivité, le ratio observé *anti/syn* étant de 95:5 dans ce cas.

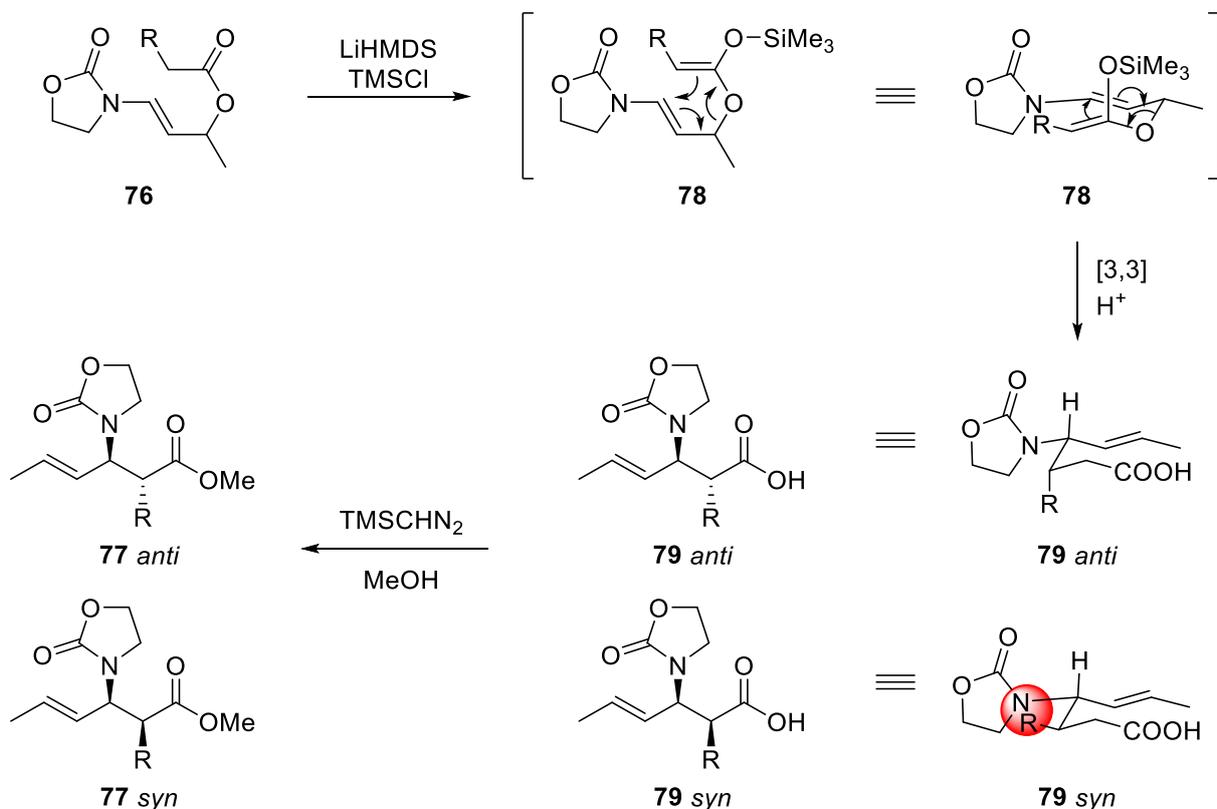


Schéma 45. Mécanisme du réarrangement d'Ireland-Claisen

1.2.3.2. Réarrangement de Wittig

Cossy *et coll.* ont décrit un autre réarrangement possible d'énamides tertiaires, un réarrangement [2,3] de Wittig.⁵² Au départ d'alcools 3-aza-allyliques de géométrie *E* **80** et **82**, un réarrangement de Wittig permet l'accès à des 1,2-aminoalcools **81** et **83** avec de bonnes diastéréosélectivités en faveur du composé *syn* ou *anti* selon la nature du groupement anionique stabilisant.

Ainsi, le traitement des composés comportant un amide **80** par du LiHMDS, à -78 °C et en présence d'un co-solvant polaire, l'hexaméthylphosphoramide (HMPA), a permis la formation, des aminoalcools **81** avec des rendements modérés allant de 49 à 77% mais avec d'excellentes diastéréosélectivités *syn/anti* (**Schéma 46**). En effet, l'ajout de HMPA favorise la déprotonation en α du groupement carbonyle de la fonction amide à l'aide de LiHMDS à de plus basses températures, augmentant la diastéréosélectivité de cette réaction.

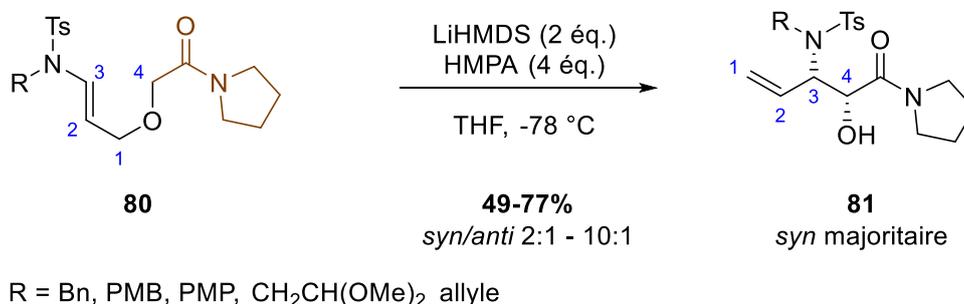


Schéma 46. Réarrangement de Wittig au départ des alcools 3-aza-allyliques **80**

Cependant, lors de la réaction des énamides **82** comportant un ester propargylique avec du diisopropylamide de lithium (LDA) à -78 °C dans le THF les 1,2-aminoalcools **83** *anti* ont été formés majoritairement (**Schéma 47**).

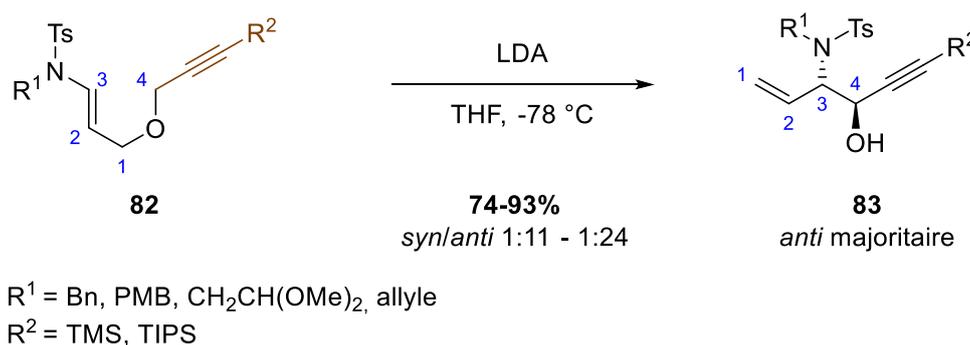


Schéma 47. Réarrangement de Wittig au départ des alcools 3-aza-allyliques **82**

Ces différentes sélectivités peuvent s'expliquer par la nature des substituants notamment, par leurs effets électroniques et stériques (**Schéma 48**). Après déprotonation par le LiHMDS en α de l'amide, des états de transition à 5 chaînons **84** et **85** d'une conformation de type enveloppe

⁵² M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3245–3248.

peuvent être considérés. Le caractère π accepteur et l'encombrement plus important du groupement amide tendent à favoriser son orientation en position *endo*, conduisant alors au composé *syn* **81**. Au contraire, le groupement alcynyle, π donneur et peu encombrant, va plutôt s'orienter en position *exo*, conduisant ainsi à l'aminoalcool *anti* **83**.

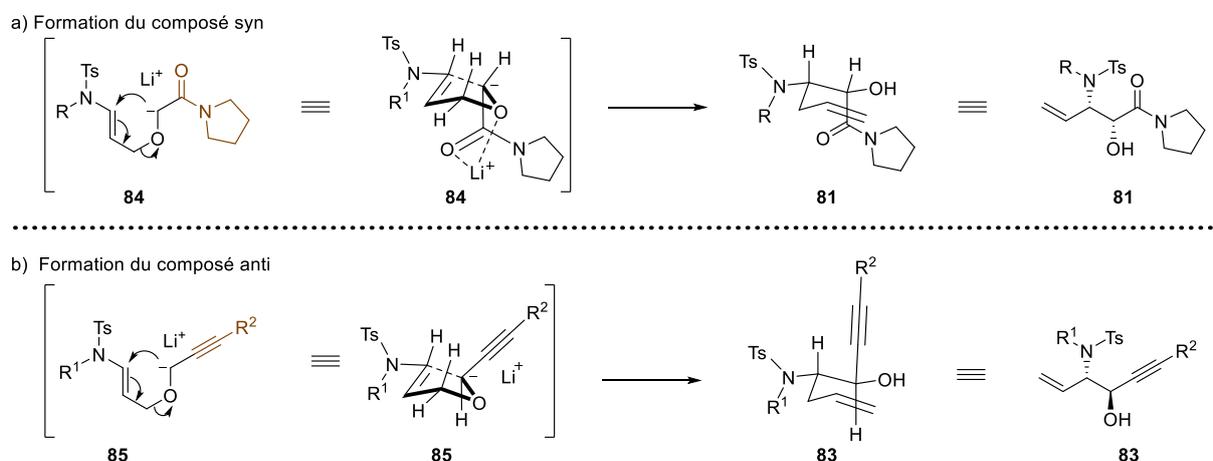


Schéma 48. Mécanisme du réarrangement de Wittig

I.3. Réactions radicalaires

De nombreuses réactions radicalaires, permettant notamment la formation de cycle au départ d'énamides tertiaires, ont été décrites. Récemment, le groupe de Yu *et coll.* ont étudié la réactivité d'énamides tertiaires en présence de différentes sources radicalaires, permettant l'obtention de produits variés.^{53,54,55} Parmi ces exemples, une benzyltion radicalaire suivie d'une cyclisation entre les énamides tertiaires **86** et des dérivés du toluène **87** en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre et de peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP) comme initiateur de radicaux conduisent à la formation de *N*-alkyl-isoindolinones multisubstituées **88** avec de bons rendements (**Schéma 49**).⁵³

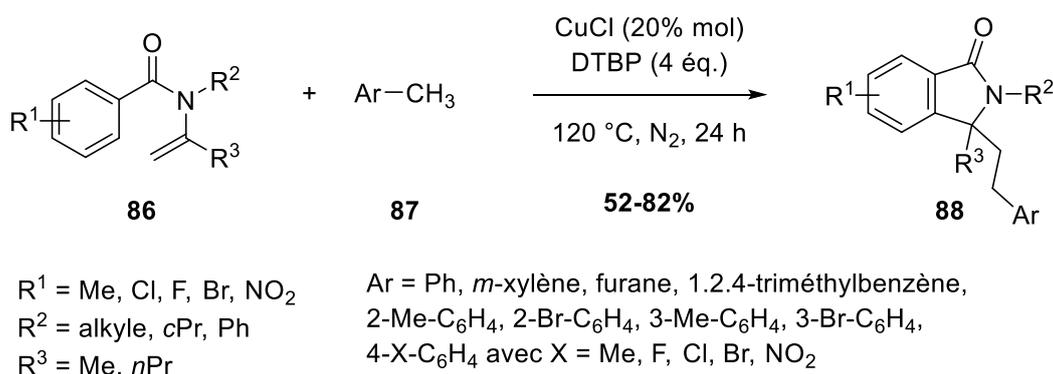


Schéma 49. Réaction radicalaire au départ d'énamides tertiaires

⁵³ H. Yu, P. Xuan, J. Lin, M. Jiao, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3636–3641.

⁵⁴ H. Yu, M. Jiao, X. Fang, P. Xuan, *RSC Adv.* **2018**, 8, 23919–23923.

⁵⁵ H. Yu, M. Jiao, X. Fang, P. Xuan, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4099–4103.

Afin d'expliquer la formation de ces isoindolinones **88**, les auteurs ont proposé le mécanisme suivant (**Schéma 50**). L'abstraction du proton benzylique du toluène **87a** par le DTBP et avec l'aide du Cu(I) conduirait à la formation du radical benzyle **89**. Une addition intermoléculaire du radical benzyle **89** sur l'énamide tertiaire **86a** fournirait le radical tertiaire **90** qui cycliserait pour former l'intermédiaire radicalaire cyclique **91**. Enfin, le radical **91** pourrait être oxydé par le Cu(II) pour conduire à l'isoindolinone **88a** et régénérer le Cu(I).

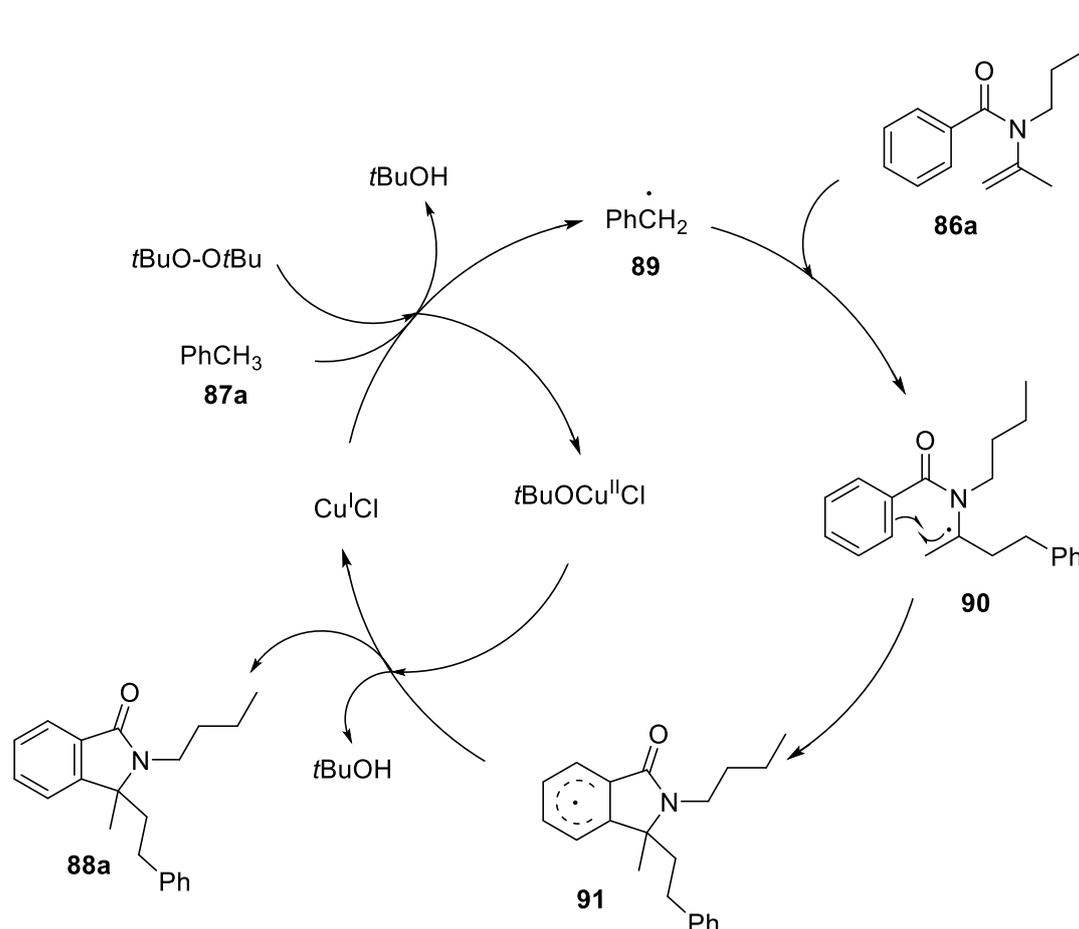


Schéma 50. Mécanisme radicalaire de formation de l'isoindolinone **88a**

La même année, Yu *et coll.* ont traité ces mêmes substrats **86** en présence de TMSCF_3 en tant que source radicalaire et de diacétate d'iodobenzène comme initiateur de radicaux, permettant l'introduction de groupement trifluorure de méthyle dans la molécule finale.⁵⁴

I.4. Réactions de couplage avec des métaux

De nombreuses réactions de couplage d'énamides avec des métaux ont été décrites en vue de fonctionnaliser les énamides.⁵⁶ Dans cette partie, seules certaines réactions vont être présentées permettant soit la formation de cycle de façon intramoléculaire ou encore un couplage entre 2 énamides.

I.4.1. Réactions de Heck intramoléculaires

Plusieurs réactions de Heck intramoléculaires au départ d'énamides tertiaires ont été décrites.^{57,58,59,60} Par exemple, Urabe *et coll.* ont décrit la formation des pyrroles multifonctionnalisés **93** au départ des ènesulfonamides **92** en présence d'acétate de palladium, de bromure de tétraéthylammonium (Bu₄NBr) et d'acétate de potassium (**Schéma 51**).⁶⁰ Un large panel de composés pyrroliques substitués **93** ont ainsi été formés avec de bons rendements allant de 65% à 85%.

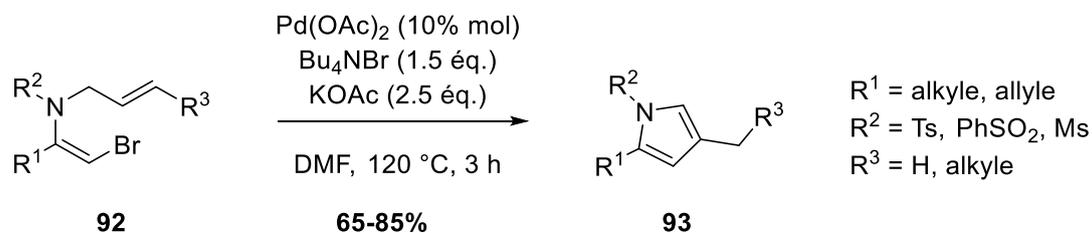


Schéma 51. Réaction de Heck intramoléculaire

I.4.2. Métathèses de fermeture de cycle

Les énamides tertiaires, de par la présence de la double liaison, peuvent également réagir par métathèse.^{61,62} Overman *et coll.* ont décrit la formation du dihydropyrrole **96** par métathèse croisée intramoléculaire entre la double liaison de l'énamide et l'alcène présent sur la molécule, en utilisant le catalyseur carbénique *N*-hétérocyclique de Grubbs de deuxième génération **95** (**Schéma 52**).⁶¹ Le dihydropyrrole carboxylé **96** a pu être obtenu avec un bon rendement de 77%, accompagné de 14% de l'énamide de départ **94** n'ayant pas réagi. Les auteurs ont ensuite appliqué cette méthodologie à la synthèse de la palau'amine.

⁵⁶ N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 7548–7564.

⁵⁷ Y. Sato, S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 371–382.

⁵⁸ K. Kiewel, M. Tallant, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6621–6623.

⁵⁹ X. Wu, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 346–349.

⁶⁰ M. Yamagishi, K. Nishigai, T. Hata, H. Urabe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4873–4875.

⁶¹ J. D. Katz, L. E. Overman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9559–9568.

⁶² M. L. Bannasar, T. Roca, M. Monerris, D. García-Díaz, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7028–7034.

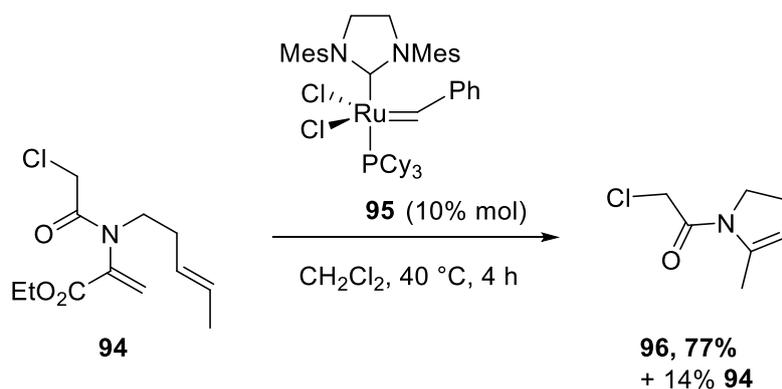
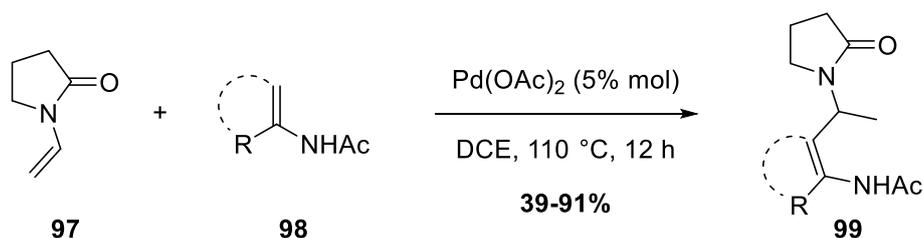


Schéma 52. Métathèse de l'énamide **94**

I.4.3. Couplage croisé entre 2 énamides catalysé au palladium

En 2016, Yang *et coll.* ont décrit le couplage croisé de 2 énamides différents conduisant exclusivement à des oxopyrrolidinone-acétamides.⁶³ Les produits de couplage oxopyrrolidinone-acétamides **99** ont été obtenus avec de bonnes régio et chimiosélectivités au départ de l'énamide tertiaire dérivant de la pyrrolidine-2-one **97** et des énamides secondaires **98** en présence de 5% mol de Pd(OAc)₂ à 110 °C dans le dichloroéthane (**Schéma 53**).



R = Ph, c-alkyle, 4-X-C₆H₄ avec X = F, Cl, Br, CF₃, Me, Ph, OMe

Schéma 53. Couplage croisé entre 2 énamides

Les auteurs ont expliqué la formation des oxopyrrolidinone-acétamides **99** en proposant le mécanisme suivant (**Schéma 54**). L'énamide dérivant de pyrrolidine-2-one **97** se coordinerait de manière bidentate au Pd pour former l'intermédiaire **100a**. Par délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote, le complexe **100b** pourrait être formé ainsi que sa forme mésomère **100c**, permettant de souligner le caractère électrophile de l'énamide, qui est alors augmenté, favorisant l'addition nucléophile du second énamide **98** sur l'imine **100b**. L'imine intermédiaire **101** serait en équilibre avec sa forme énamine **102** qui par protodémétallation conduirait au composé de couplage **99**.

⁶³ H.-M. Liu, W. Lu, C.-P. Luo, L. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4243–4245.

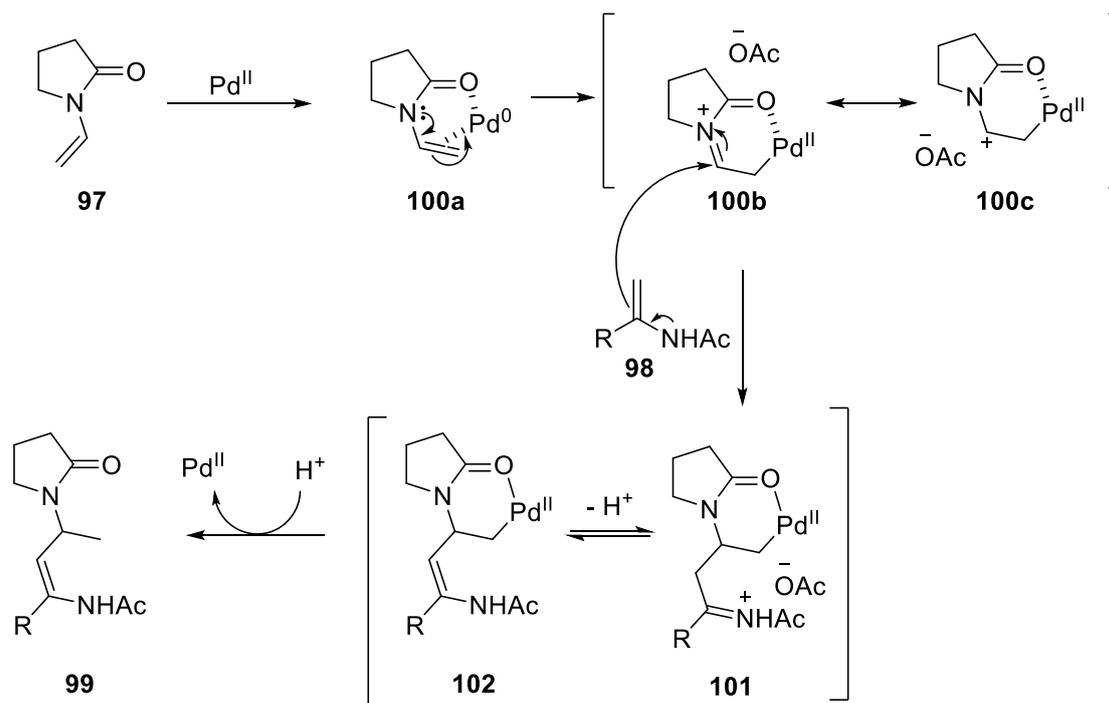


Schéma 54. Mécanisme de couplage croisé entre 2 énamides

I.5. Les énamides tertiaires en tant qu'électrophiles

Les énamides tertiaires peuvent également être transformés en ion *N*-acyliminium (NAI), devenant ainsi de bons électrophiles.

Dans les travaux de Gharpure *et coll.*, les énesulfonamides comportant une triple liaison **103**, en présence d'un acide de Lewis, ici le TMSOTf, conduisent à la formation des indolines substituées **107**, si l'alcyne est substitué par un aryle ou un alkyle (**Schéma 55**).⁶⁴ L'activation du groupement ester de l'énamide **104** par le TMSOTf conduit à la formation de l'ion *N*-acyliminium **105**. L'alcyne présent sur la molécule va pouvoir s'additionner sur l'ion *N*-acyliminium, conduisant à l'intermédiaire vinyloxy cationique **106**. Un work-up aqueux permet l'addition d'une molécule d'eau sur le carbocation vinyloxy conduisant à la formation des indolines **107**, après hydrolyse de l'énoxyasilane.

⁶⁴ S. J. Gharpure, V. Prasath, V. Kumar, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 13623–13626.

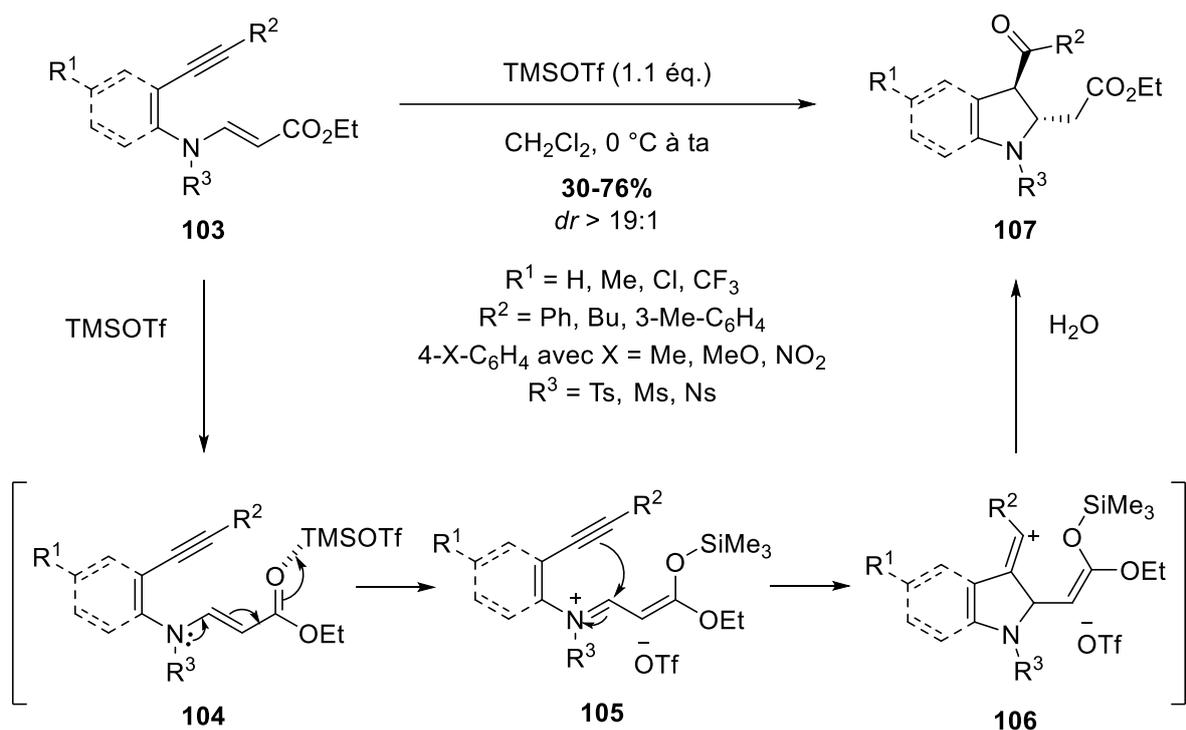
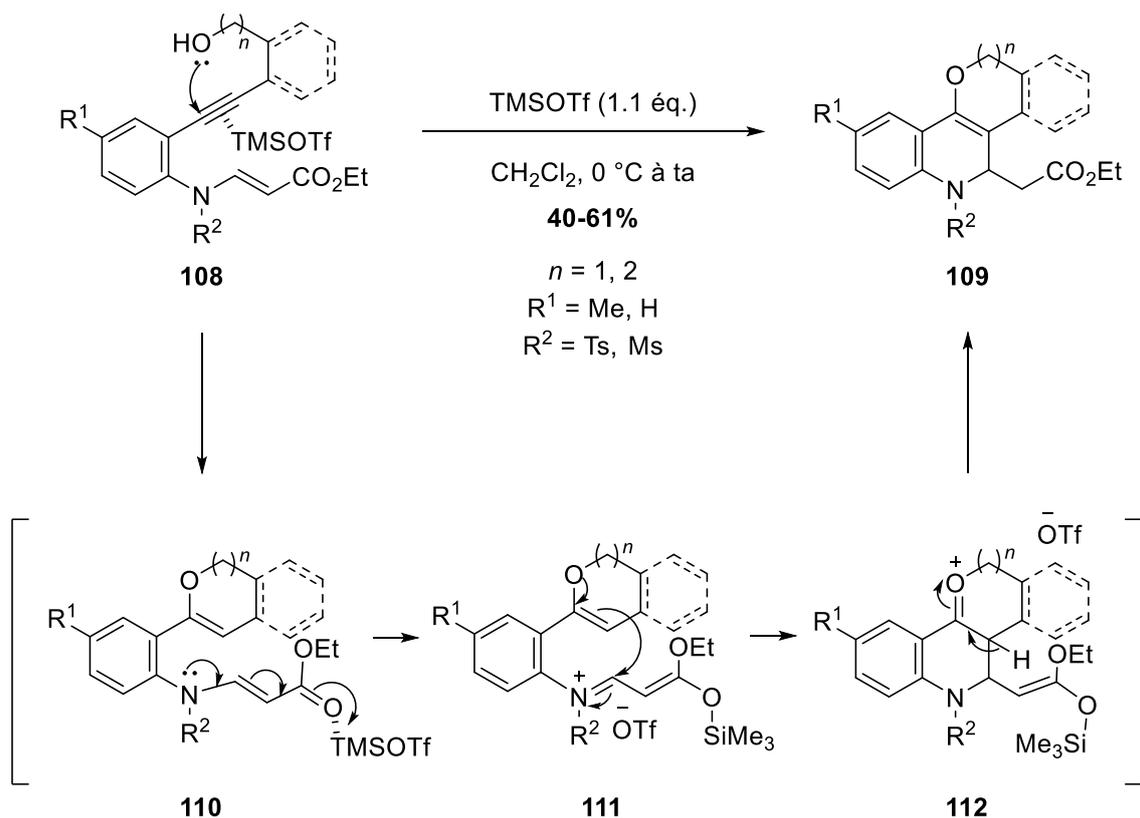


Schéma 55. Formation des indolines substituées

Cependant, lorsque l'alcyne présent dans l'énamide tertiaire **108** comporte un groupement hydroxyle en bout de chaîne, la réactivité est différente, conduisant à la formation de dihydroquinolines **109** (Schéma 56).

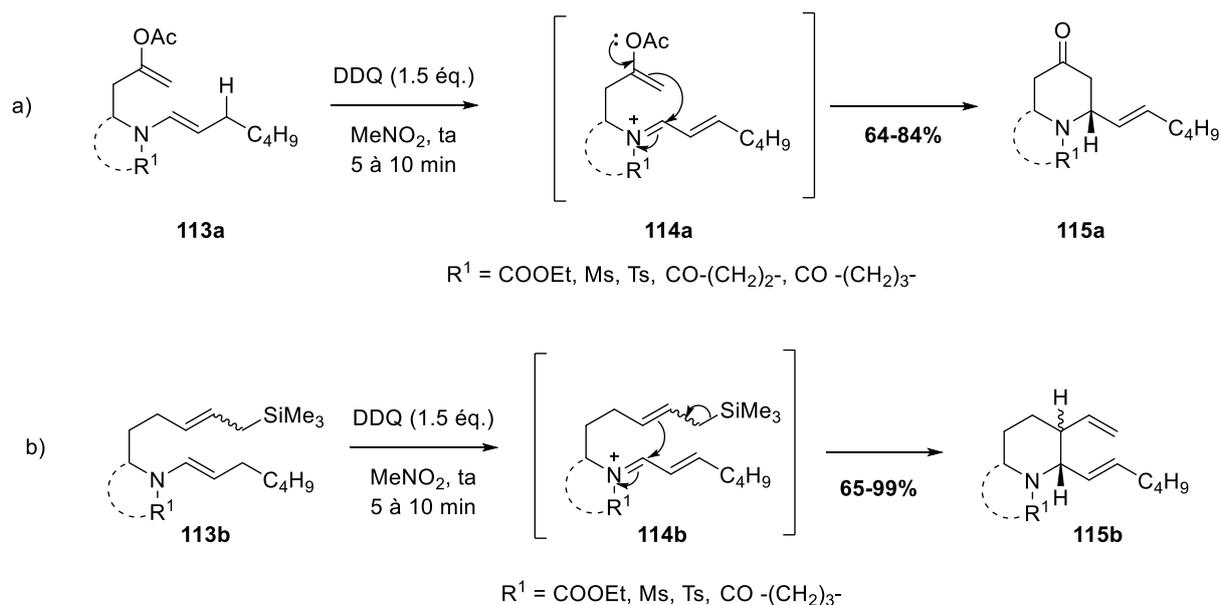
Dans ce cas, les auteurs proposent que l'activation de la triple liaison (**108**) par le TMSOTf, s'effectuerait plus rapidement que la formation de l'ion *N*-acyliminium au niveau de l'énamide. L'activation de la triple liaison favoriserait ainsi l'hydroalcoxylation intramoléculaire *endo-dig* conduisant à la formation de l'éther d'énol cyclique **110**. L'ion *N*-acyliminium dérivant de l'énamide tertiaire serait seulement formé à ce moment par activation de l'ester au moyen de TMSOTf. L'addition nucléophile de l'éther d'énol cyclique **111** sur l'ion *N*-acyliminium conduirait à la formation de l'ion oxocarbenium **112** qui après déprotonation fournirait la dihydroquinoline **109**.



Sch\u00e9ma 56. Synth\u00e8se des dihydroquinolines

L'\u00e9quipe de Floreancig a \u00e9galement d\u00e9crit une addition nucl\u00e9ophile sur des ions *N*-acyliminiums d\u00e9riv\u00e9s d'\u00e9namides tertiaires.⁶⁵ Le traitement des \u00e9namides **113** en pr\u00e9sence d'un oxydant comme la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) conduit \u00e0 la formation *in situ* des ions *N*-acyliminiums **114a** et **114b** (**Sch\u00e9ma 57**). L'addition intramol\u00e9culaire de l'\u00e9nol **114a** sur l'ion *N*-acyliminium fournit alors les pip\u00e9ridines **115a** ou l'effet β du silicium permet l'addition de l'alc\u00e8ne sur l'ion NAI permettant la formation des pip\u00e9ridines vinyliques **115b**.

⁶⁵ G. J. Brizgys, H. H. Jung, P. E. Floreancig, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 438–442.



Sch\u00e9ma 57. Synth\u00e8se des pip\u00e9ridines

I.6. R\u00e9actions d'addition nucl\u00e9ophile de l'\u00e9namide tertiaire

I.6.1. Addition nucl\u00e9ophile des \u00e9namides tertiaires sur des \u00e9poxydes

Wang *et coll.* ont commenc\u00e9 leur \u00e9tude de la r\u00e9activit\u00e9 des \u00e9namides tertiaires en tant que nucl\u00e9ophiles sur des \u00e9poxydes.^{66,67,68} Ainsi, au d\u00e9part d' \u00e9namides tertiaires **116** comportant un \u00e9poxyde, les n\u00e9oclaus\u00e9namides **117** peuvent \u00eatre obtenus par r\u00e9action 5-*endo-tet* intramol\u00e9culaire en milieu basique aqueux \u00e0 reflux (**Sch\u00e9ma 58**, b).⁶⁶ Cependant, en pla\u00e7ant l' \u00e9namide de d\u00e9part **116** en milieu acide dans le m\u00e9thanol, ce dernier s'additionne sur l' \u00e9poxyde pour conduire au compos\u00e9 ouvert **119** (**Sch\u00e9ma 58**, c).⁶⁸ Par ailleurs, le traitement de ces \u00e9namides **116** dans le *tert*-butanol en pr\u00e9sence d'acide trifluoroac\u00e9tique conduit \u00e0 la formation des homoclaus\u00e9namides **118** avec de bons rendements (**Sch\u00e9ma 58**, a).⁶⁶

⁶⁶ L. Yang, Q.-Y. Zheng, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2461–2464.

⁶⁷ L. Yang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, J. Pan, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2628–2634.

⁶⁸ L. Yang, S. Tong, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, J. Zhu, M.-X. Wang, *Synlett* **2011**, *2011*, 927–930.

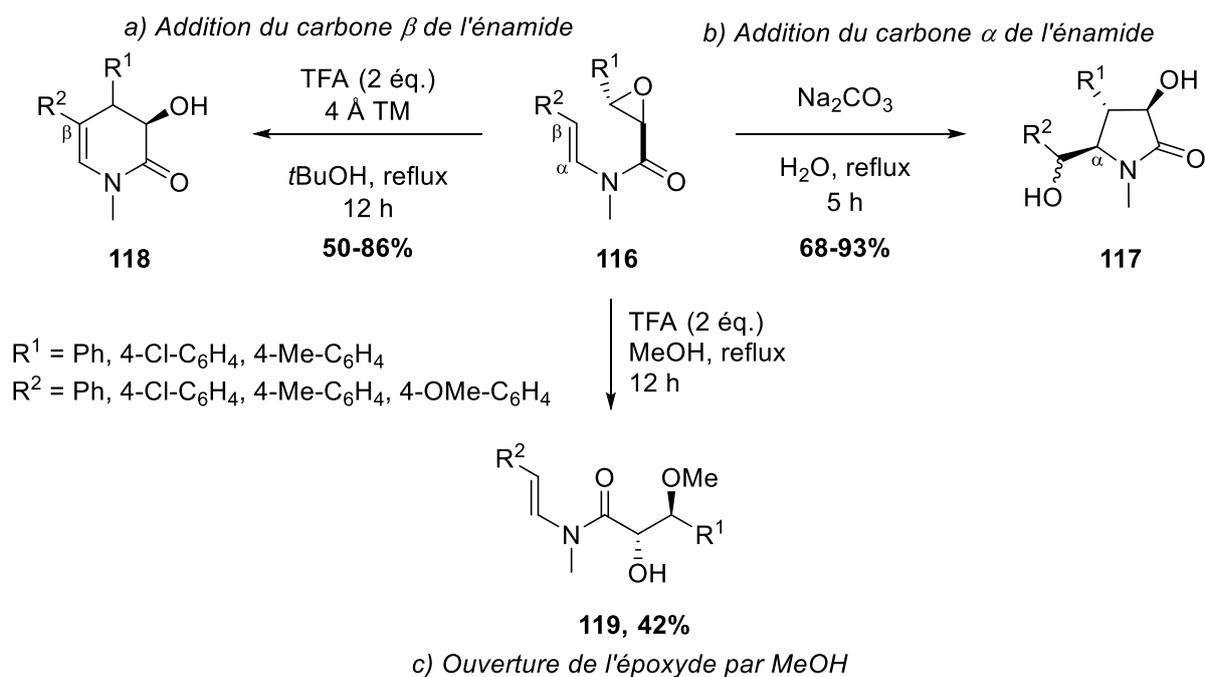


Schéma 58. Réactivité des énammides tertiaires sur des époxydes

La formation des homoclausénamides **118** s'explique par l'activation de l'époxyde par l'acide trifluoroacétique (**120**) suivie de l'addition 6-*endo-tet* de l'énamide sur l'époxyde (**Schéma 59**, a). Une simple déprotonation de l'intermédiaire **121** conduit aux homoclausénamides **118**. Il est à noter que le *tert*-butanol, ayant un caractère nucléophile plus faible que le méthanol, doit être utilisé comme solvant, afin d'éviter l'ouverture de l'époxyde par addition nucléophile du solvant sur l'époxyde comme observé avec le méthanol lors de l'obtention du composé **119** (cf. ci-dessus, **Schéma 58**, c).

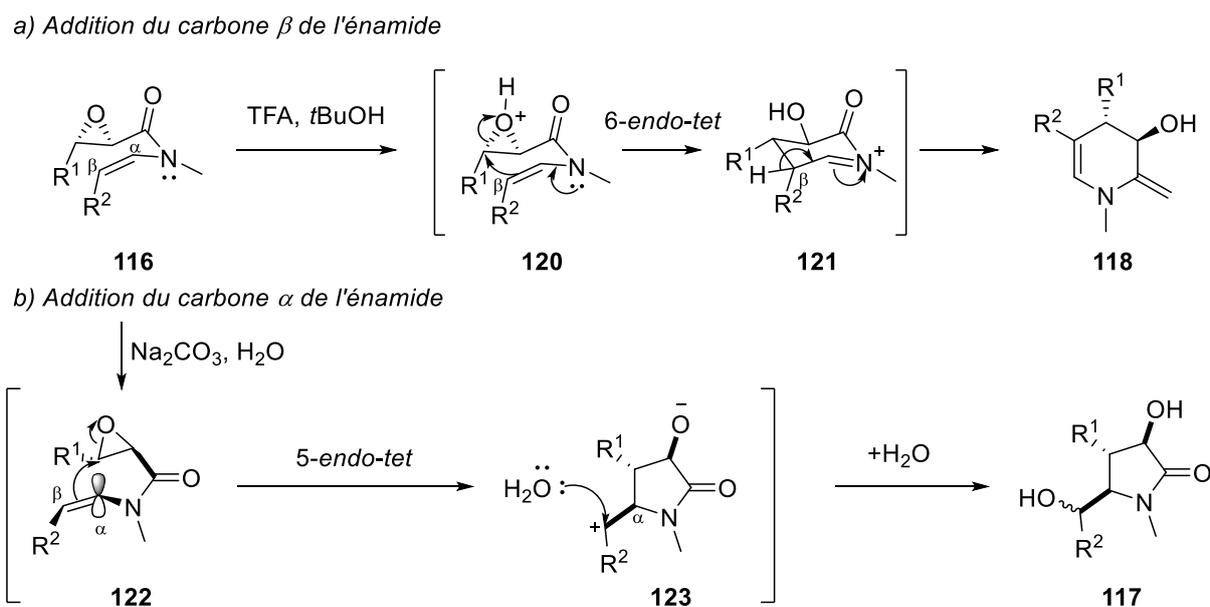


Schéma 59. Mécanisme de formation des néoclausénamides **117** et des homoclausénamides **118**

Lors de la formation des néoclausénamides **117** dans l'eau (**Schéma 59**, b), l'étape clé est une cyclisation 5-*endo-tet* de l'énamide sur l'époxyde. La double liaison s'additionnerait sur l'époxyde sans assistance du doublet d'azote, car selon les auteurs, l'énamide initial **116** adopterait dans l'eau, une conformation dans laquelle le plan de l'amide serait perpendiculaire au plan de la double liaison (**121**), rendant impossible la délocalisation du doublet de l'azote. Ainsi les orbitales p du carbone en α de l'azote se trouvent à proximité du carbone benzylique de l'époxyde, favorisant l'addition de la double liaison sur l'époxyde. Le carbocation du zwitterion **123** serait ensuite piégé par une molécule d'eau pour former les néoclausénamides **117**.

I.6.2. Addition nucléophile des énammides tertiaires sur des composés carbonylés

Les énammides tertiaires peuvent également s'additionner sur des composés carbonylés, activés par un acide de Lewis.

I.6.2.1. Addition nucléophile des énammides tertiaires sur des chlorures d'acyles

En 1982, Aoki *et coll.* ont montré que des ènecarbamates tertiaires cycliques **124** s'additionnent sur des chlorures d'acyles **125** en présence de tétrachlorure d'étain afin de conduire aux dihydropyrroles **126** (**Schéma 60**).⁶⁹ L'activation du chlorure d'acyle permet de faciliter l'addition nucléophile de l'énamide, que ce soit sur des chlorures d'acyles cycliques ou substitués par des groupements alkyles.

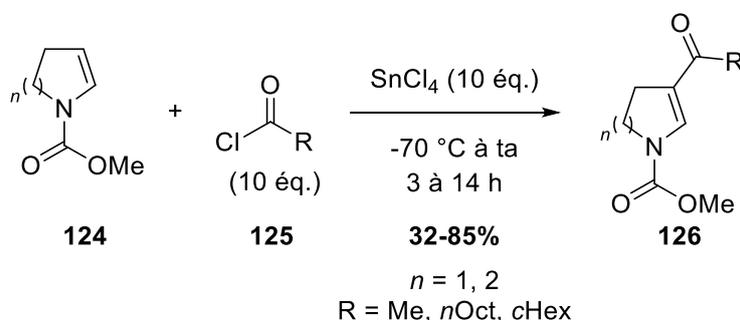


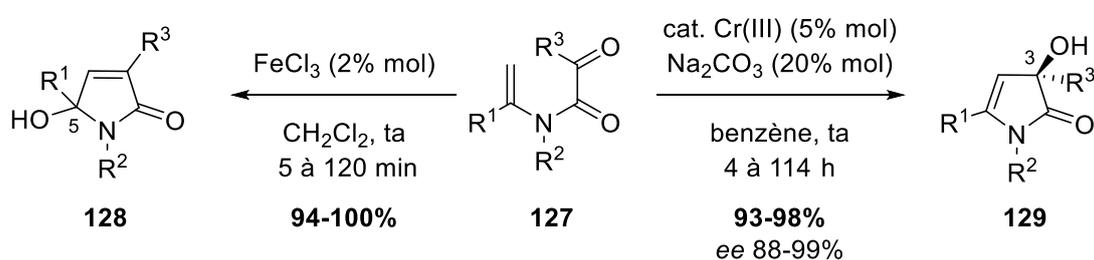
Schéma 60. Réactivité des énammides tertiaires sur des chlorures d'acyles

⁶⁹ T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697–6703.

1.6.2.2. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des cétones

a. Formation de dihydropyrroles

Wang *et coll.* ont également étudié la réactivité des énamides tertiaires en tant que nucléophiles sur des cétones.^{70,71,72} En utilisant une quantité catalytique de trichlorure de fer dans le dichlorométhane à température ambiante, les énamides tertiaires non substitués en position β **127** conduisent à la formation des 5-hydroxypyrroles **128** (**Schéma 61**).⁷⁰ Cependant au départ des mêmes énamides **127**, en présence d'un complexe métallique de chrome (III) et de carbonate de sodium dans le benzène, les 3-hydroxypyrroles **129** sont obtenues avec de très bons rendements compris entre 93 et 98% et de très bons excès énantiomériques entre 88 et 99%.⁷¹ Le temps de réaction ici est dépendant de l'électronégativité des substituants des groupements aryles, pouvant aller de 4 heures à 114 heures afin d'observer une conversion totale de l'énamide de départ **127**.



R¹ = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄

R² = Bn, PMP, allyle, Me, Ph

R³ = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄

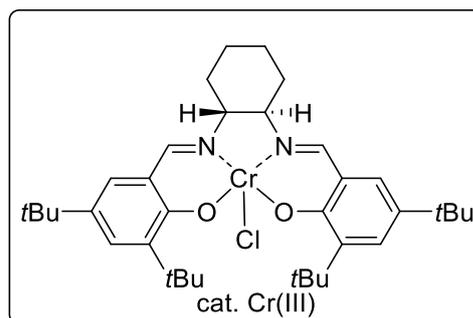


Schéma 61. Réactivité des énamides tertiaires sur des cétones

Dans le cas de la formation des pyrroles hydroxylés en position 3, le carbonyle est activé par le complexe métallique permettant l'addition 5-*exo-dig* de l'énamide tertiaire sur le groupement carbonyle activé et conduisant à la formation du cycle à 5 chaînons **130** (**Schéma 62**). Une déprotonation fournit les 3-hydroxypyrroles **129**. Afin d'expliquer la formation des pyrroles hydroxylés en position 5 **128**, l'intermédiaire cyclique **130** serait également formé, et la déshydrogénation aurait également lieu. Cependant, n'ayant pas de carbonate de sodium dans le milieu pour piéger le proton libéré, la protonation de l'alcool en position 3 pourrait se réaliser (**131**). Une déshydratation assistée par l'énamide tertiaire conduirait à la formation de l'intermédiaire pyrrolium **132**. Enfin, l'addition de l'eau sur le pyrrolium **132** fournirait les 5-hydroxypyrroles **128**.

⁷⁰ L. Yang, C.-H. Lei, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3918–3921.

⁷¹ L. Yang, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10390–10391.

⁷² X.-M. Xu, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3799–3803.

L'utilisation de Na_2CO_3 permet donc de piéger le proton généré lors de la formation de **131**, inhibant la déshydratation et l'addition de l'eau en position 5 du cycle.

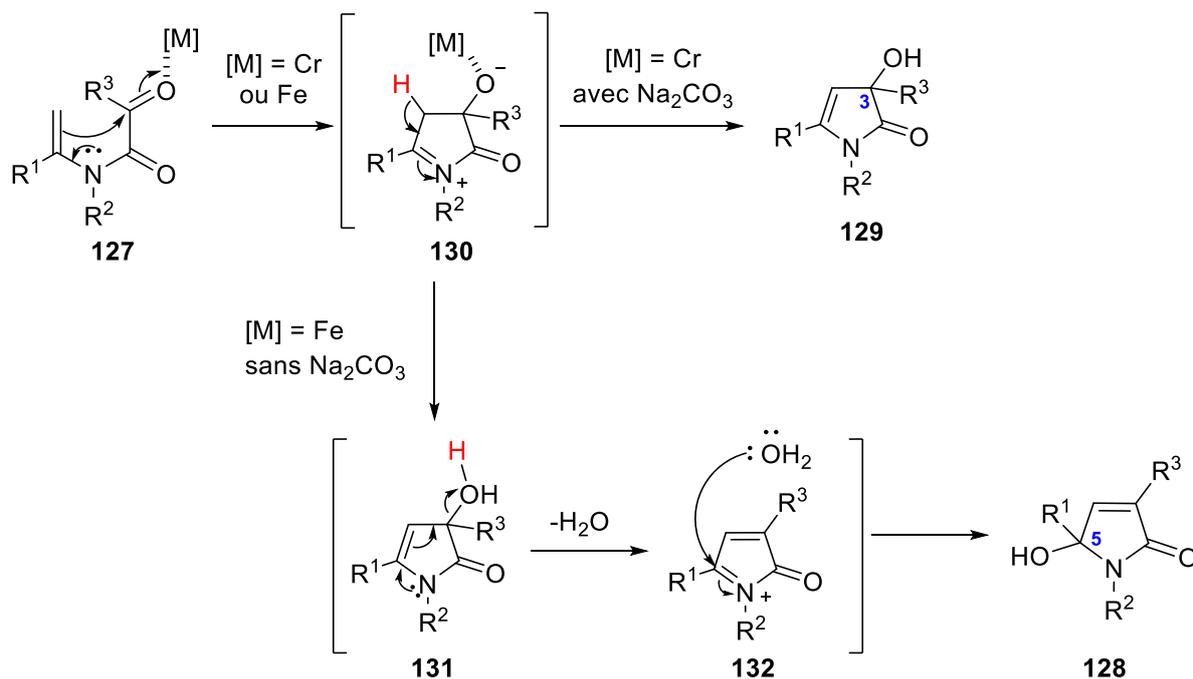
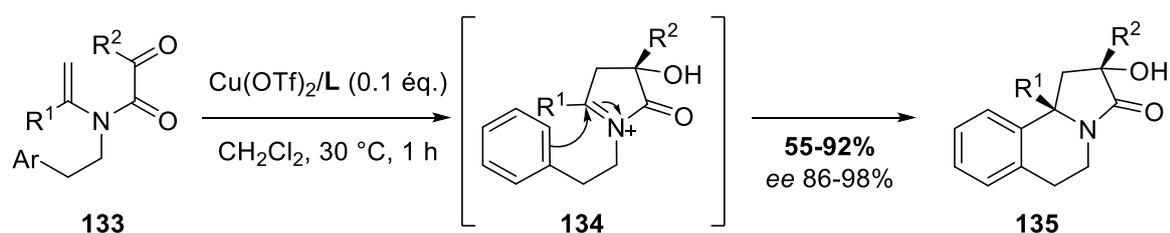


Schéma 62. Mécanisme de formation des hydroxypyrroles

b. Réaction tandem au départ d'énamides tertiaires comprenant une cétone

Enfin, les auteurs ont également décrit quelques années plus tard, une réaction tandem débutant par une addition de l'énamide tertiaire sur un groupement carbonyle activé, suivie d'une substitution nucléophile aromatique (**Schéma 63**).⁷² Les tricycles **135** ont ainsi pu être obtenus avec de bons rendements mais aussi une très bonne sélectivité.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, *c*Hex, 3 ou 4-Br- C_6H_4 , 3-OMe- C_6H_4 , 4-Me- C_6H_4
 $\text{R}^2 = \text{Ph}$, *t*Bu, 3 ou 4-Br- C_6H_4 , 3-OMe- C_6H_4 , 4-Me- C_6H_4
 $\text{Ar} = 3,4$ di-OMe- C_4H_6 , 2,4 di-OMe- C_4H_6 ,

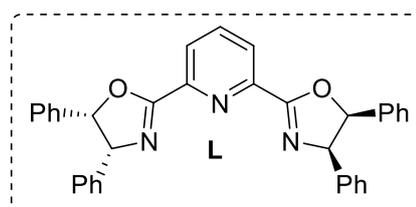


Schéma 63. Formation des tricycles **135** par addition d'énamides tertiaires sur une cétone

1.6.2.3. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des aldéhydes

L'équipe de Wang a également étudié la réactivité énamidique des énamides tertiaires sur des aldéhydes, de façon intramoléculaire^{73,74,75} ou intermoléculaire.⁷⁶ Selon le nombre d'unités méthyléniques entre l'aldéhyde et l'atome d'azote, mais aussi selon l'acide de Lewis et les conditions utilisées, différents produits cycliques ou non ont pu être observés.

a. En présence d'une chaîne à une unité méthylénique entre la fonction aldéhyde et l'amide

Dans le cas d'une seule unité méthylénique entre la fonction aldéhyde et l'amide, le traitement des énamides tertiaires **136** par soit du trichlorure d'aluminium ou du triflate de scandium conduit à la formation respectivement des composés pyrroliques **137** ou des amino alcools vicinaux **138** (**Schéma 64**).⁷⁴ L'addition 5-*endo-tet* de l'énamide tertiaire sur l'aldéhyde activé conduit à l'ion iminium **139** qui peut évoluer de 2 façons selon les conditions réactionnelles. Lorsque le triflate de scandium est employé, sans tamis moléculaire, une molécule d'eau va s'additionner sur l'ion *N*-acyliminium formé *in situ*, conduisant au *N, O* hémicétal **141** qui par ouverture de cycle permet l'obtention des amino alcools vicinaux **138**.

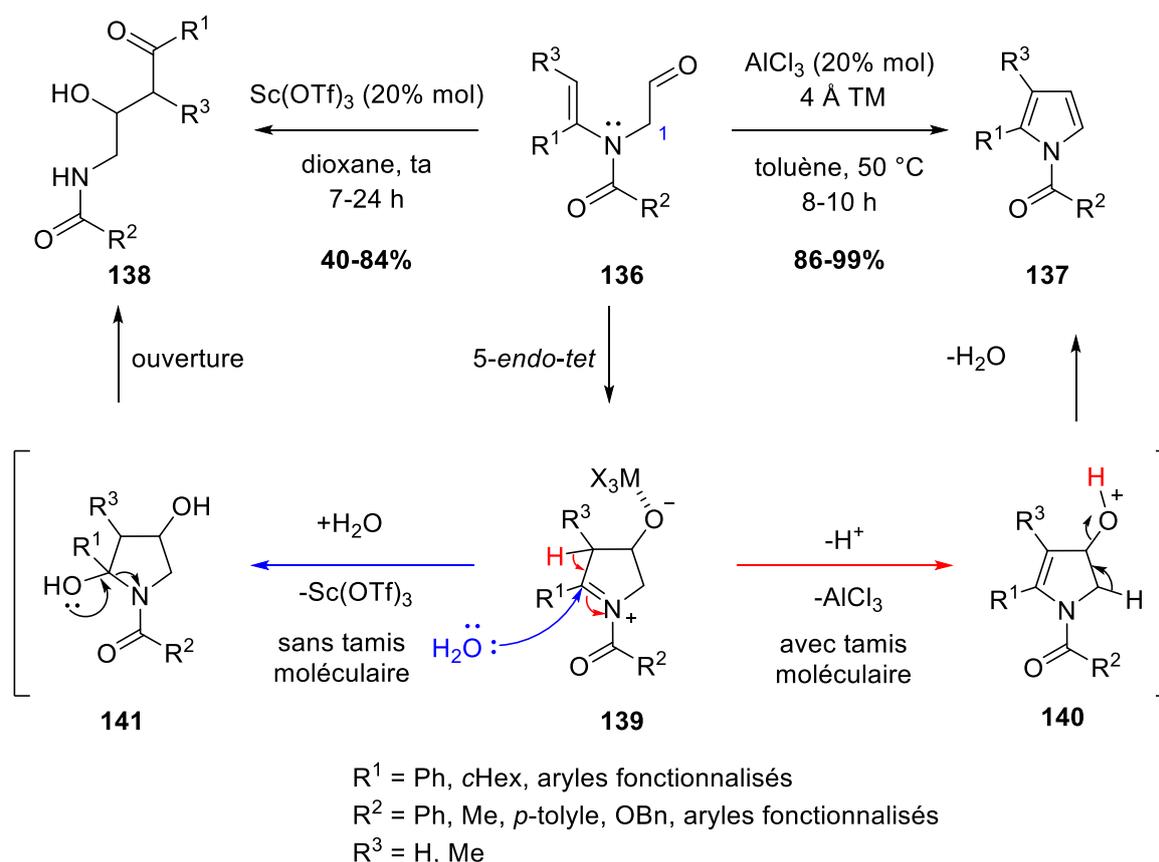


Schéma 64. Réactivité des énamides sur des aldéhydes

⁷³ W. Zhu, L. Zhao, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12047–12057.

⁷⁴ X.-M. Xu, C.-H. Lei, S. Tong, J. Zhu, M.-X. Wang, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3138–3141.

⁷⁵ S. Tong, D.-X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4417–4420.

⁷⁶ L. He, L. Zhao, D.-X. Wang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5972–5975.

Dans le cas de l'utilisation de trichlorure d'aluminium et en présence de tamis moléculaire, l'intermédiaire cyclisé **139** résultant de l'addition de l'énamide tertiaire sur l'aldéhyde est également formé, cependant en absence d'eau dans le milieu, une déprotonation accompagnée d'une déshydratation **140** conduit finalement à la formation des pyrroles **137**.

b. En présence d'une chaîne à deux unités méthyléniques entre la fonction aldéhyde et l'amide

La réaction des énammides tertiaires comportant deux unités méthyléniques **142** entre l'aldéhyde et l'amide, en présence d'un mélange 2 :1 de (*R*)-BINOL et d'isopropoxyde de titane, dans le dichlorométhane à froid permet l'obtention des tétrahydropyridines **143** avec de bons rendements compris entre 69 et 99% et de très bon excès énantiomériques entre 80 et 99.5% (**Schéma 65**).⁷⁵ Des études mécanistiques et des calculs théoriques,⁷⁷ ont montré que l'espèce active serait en réalité le complexe [(*R*)-BINOL-Ti(*OiPr*)₂], pouvant activer l'aldéhyde, les tétrahydropyridines **143** étant ensuite formées par addition nucléophile de l'énamide sur le carbonyle activé.

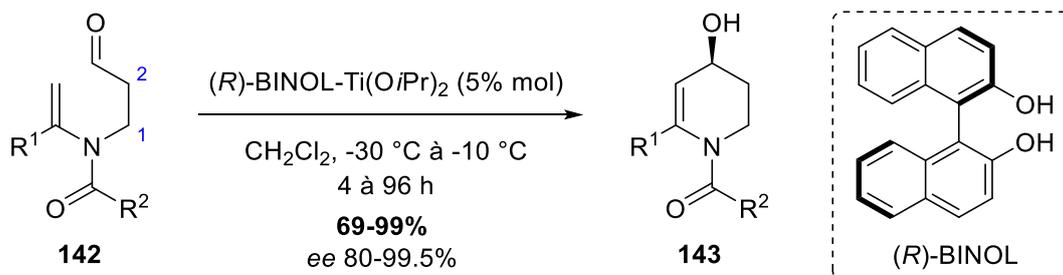


Schéma 65. Formation des tétrahydropyridines

c. En présence d'une chaîne à trois unités méthyléniques entre la fonction aldéhyde et l'amide

Enfin, dans le cas de trois unités méthyléniques entre l'aldéhyde et l'amide (composé **144**), un traitement au tribromure de brome (BBr₃) en présence de P₂O₅ permet l'accès à des dihydroazépinones **147** avec de bons rendements (**Schéma 66**).⁷³ Après activation de l'aldéhyde par BBr₃ et addition de l'énamide tertiaire sur l'aldéhyde, une déprotonation suivie d'une déshydratation permet d'accéder à **147**. Il est à noter que l'utilisation d'un acide de Lewis à un seul site de coordination, ici BBr₃, est primordiale, afin que seul l'aldéhyde présent sur la molécule **144** soit coordonné par l'acide de Lewis afin de l'activer. En effet, l'énamide tertiaire **144** pourrait agir comme un ligand bidentate ou tridentate en présence d'acides de Lewis à plusieurs sites de coordination. L'activation de l'aldéhyde serait alors en compétition avec d'autres formes chélatées possibles de l'énamide tertiaire pouvant inhiber l'addition nucléophile de l'énamide tertiaire sur l'aldéhyde activé.

⁷⁷ J. Balsells, T. J. Davis, P. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336–10348.

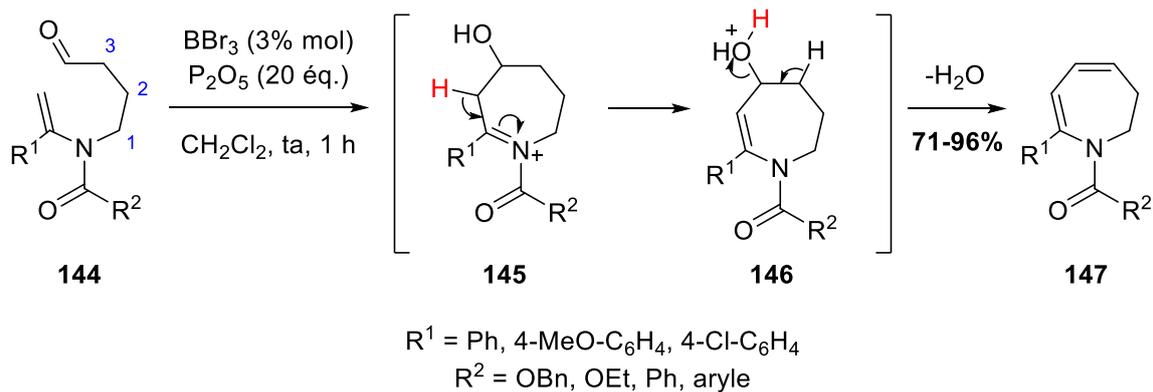


Schéma 66. Formation des dihydroazépinones

d. Addition nucléophile intermoléculaire d'énamides tertiaires sur un aldéhyde

Enfin, Wang *et coll.* ont également prouvé que ces additions nucléophiles pouvaient également se faire de manière intermoléculaire.⁷⁶ Lors de cette réaction, les chromanols **151** sont obtenus par traitement des énamides tertiaires **149** en présence du complexe (*R*)-BINOL/Ti(O*i*Pr)₄ avec de bonnes énantiosélectivités et diastéréosélectivités (**Schéma 67**). Mécanistiquement, l'addition de l'énamide **149** sur le salicaldéhyde **148** conduit à l'ion *N*-acyliminium **150** qui va être piégé par l'alcool phénolique de façon intramoléculaire pour conduire au tricyclic **151**.

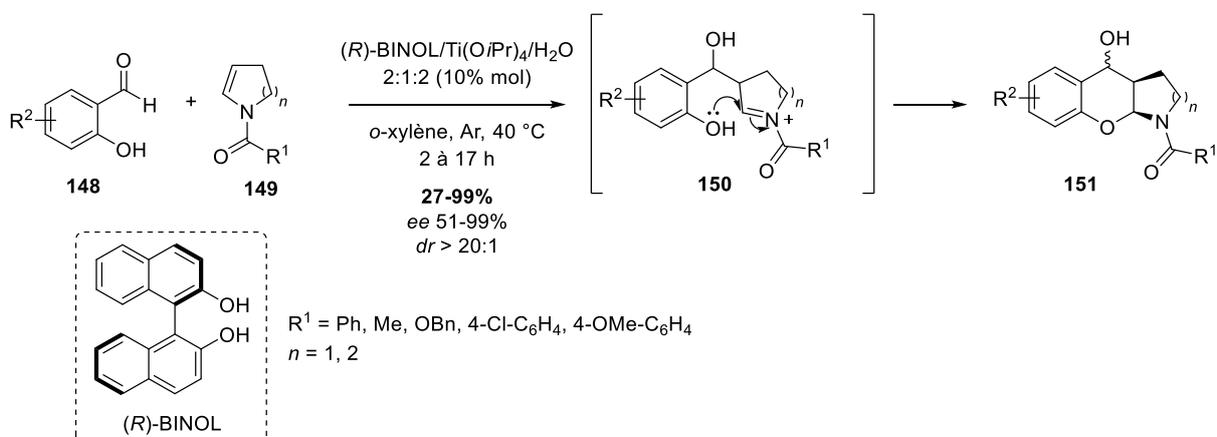


Schéma 67. Formation des chromanols

I.6.3. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des alcynes activés

Les alcynes peuvent être activés, généralement par des complexes d'or ou de platine, les rendant ainsi électrophiles. De nombreux exemples d'additions nucléophiles d'énamides

tertiaires sur des triples liaisons ont été décrits dans la littérature.^{78,79,80,81,82,83,84,85,86} Dans ce paragraphe, quelques exemples seront traités afin d'illustrer l'utilisation des énamides tertiaires comme nucléophiles en présence d'alcynes activés.

1.6.3.1. Activation de la triple liaison par des complexes de platine

L'équipe de Dake *et coll.* ont montré qu'au départ des énamides équipés d'un alcyne **152** et **156**, des composés spirocycliques **155**, **158** et **160** peuvent être formés (**Schéma 68**).^{80,81} Au départ d'alcynes vrais, la triple liaison est activée par le complexe de platine, favorisant l'addition nucléophile de l'énamide sur l'alcyne (**Schéma 68**, a). L'iminium formé **153** est ensuite piégé par le méthanol conduisant à la formation de l'éther d'hémiaminal **154**. Cependant cet intermédiaire éther d'hémiaminal **154** étant peu stable, il est réduit en présence de BF₃.OEt₂ et Et₃SiH afin de donner accès aux spiro-pipéridines **155** avec de bons rendements allant de 50 à 93%.⁸⁰

Par ailleurs, au départ d'alcynes substitués par des groupements aryles **156** (**Schéma 68**, b), après activation de la triple liaison par le platine, l'addition de l'énamide tertiaire peut se faire de manière 6-*endo*, conduisant à l'intermédiaire cyclisé **157** ou de façon 5-*exo* conduisant à l'intermédiaire exocyclique **159**. Les tétracycles azotés **158** et **160** sont ensuite formés par piégeage de l'ion iminium selon une transformation de type Friedel-Craft/Pictet-Spengler suivie d'une protodémétallation.⁸¹

⁷⁸ T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023–5026.

⁷⁹ H. Kim, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6336–6337.

⁸⁰ T. J. Harrison, B. O. Patrick, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367–370.

⁸¹ J. A. Kozak, J. M. Dodd, T. J. Harrison, K. J. Jardine, B. O. Patrick, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6929–6935.

⁸² J. A. Kozak, B. O. Patrick, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8585–8590.

⁸³ B. K. Corkey, S. T. Heller, Y.-M. Wang, F. D. Toste, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5640–5646.

⁸⁴ X. Zhang, X.-M. Xu, L. Zhao, J. You, J. Zhu, M.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3898–3901.

⁸⁵ J. Mikušek, P. Matouš, E. Matoušová, M. Janoušek, J. Kuneš, M. Pour, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2912–2922.

⁸⁶ X.-Y. Ma, X.-T. An, X.-H. Zhao, J.-Y. Du, Y.-H. Deng, X.-Z. Zhang, C.-A. Fan, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2965–2968.

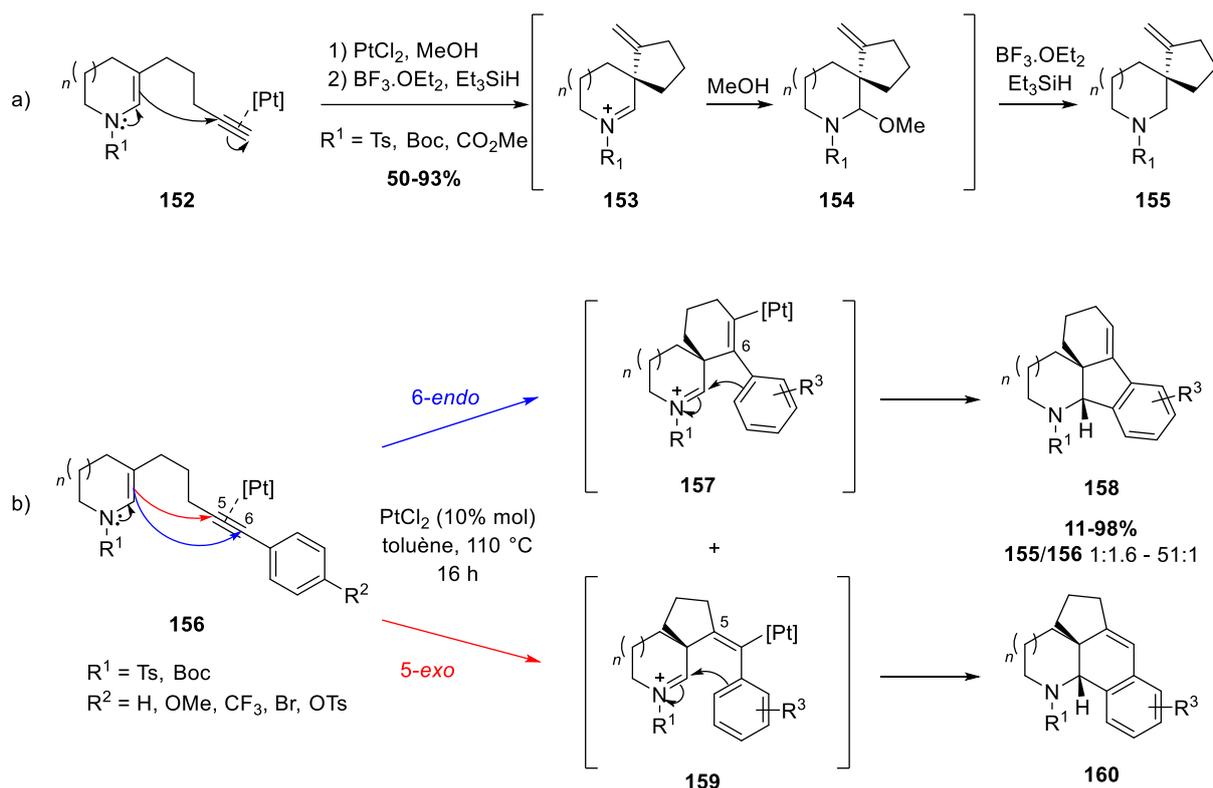


Schéma 68. Spirocyclisation par addition d'énamides tertiaires sur un alcyne activé

1.6.3.2. Activation de la triple liaison par des complexes d'or

D'autres additions nucléophiles intramoléculaires d'énamides sur des alcyne activés ont conduit à la formation de dihydropyridines fonctionnalisées **162** (**Schéma 69**).^{84,85} Dans les deux cas, la triple liaison est activée par le complexe d'or permettant la cyclisation de l'énamide sur la triple liaison activée. L'équipe de Wang *et coll.* a utilisé un complexe monophosphine d'or pour activer l'alcyne conduisant aux 1,2 dihydropyridines **162** avec des rendements corrects de 30 à 99% (**Schéma 69**, a).⁸⁴ Dans le cas des travaux de Pour *et coll.* le complexe d'or (TFP)AuCl, en quantité catalytique et en présence de AgBF_4 permettent la transformation des énamides tertiaires **161** en dihydropyridines **162** avec des rendements allant de 24 à 99% (**Schéma 69**, b).⁸⁵ Il est à noter que dans les deux cas, les auteurs ont également décrit la transformation des dihydropyridines fonctionnalisées **162** en pyridines correspondantes soit par oxydation en utilisant du MnO_2 et de l'oxygène pour l'équipe de Wang, ou par élimination du groupement protecteur et déprotonation pour les travaux de Pour *et coll.*, où le DBU est utilisé lors de la présence d'un groupement tosylo ou *para*-méthoxy-benzènesulfonylo, et du diode afin de déprotéger le groupement *tert*-butoxycarbonylo.

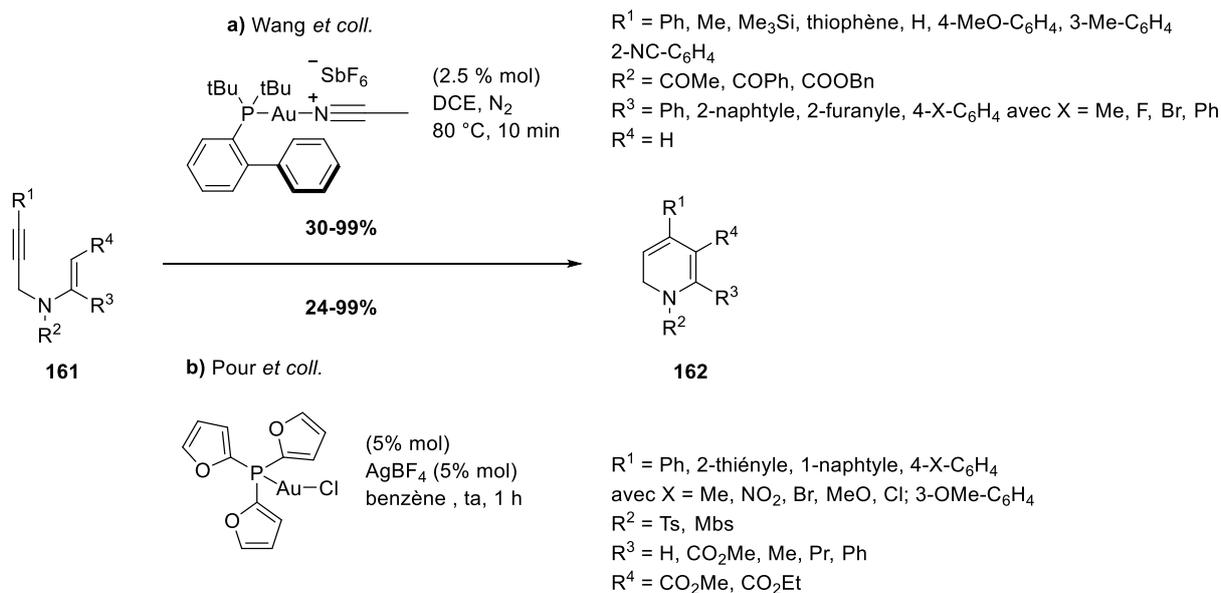


Schéma 69. Formation de dihydropyridines fonctionnalisées

I.6.4. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des imines

L'équipe de Wang *et coll.* a également étudié la réactivité des énamides tertiaires en présence d'imines.^{87,88,89}

I.6.4.1. Addition intramoléculaire d'énamides tertiaires sur des imines

La réaction des énamides tertiaires **163**, possédant un groupement aldéhyde au sein de la molécule, en présence d'une amine primaire dans le dichlorométhane à température ambiante conduit à la formation des tétrahydropyridines **165** et **167** (**Schéma 70**).⁸⁷ Deux cas sont cependant à distinguer selon la nature de l'amine primaire mise en jeu.

Lors de la réaction des énamides tertiaires **163** avec des anilines, l'imine intermédiaire résultant de l'addition de l'aniline sur le groupement aldéhyde **164**, n'est pas isolée, et des tétrahydropyridines **165** sont directement obtenues avec de bons rendements allant de 81 à 100%. Par ailleurs, les temps de réaction sont dépendants de la substitution de l'aniline : pour des anilines substituées par des halogènes, plusieurs heures voire jours sont nécessaires afin d'observer une conversion totale de l'énamide **163** alors que pour des anilines enrichies, la réaction procède en quelques minutes.

Cependant lors de l'utilisation d'amines aliphatiques, dans les mêmes conditions réactionnelles à savoir dans le dichlorométhane à température ambiante, la réaction s'arrête à l'imine intermédiaire **166**, étant moins électrophile que leur pendant anilique non isolé **164**. Toutefois, une activation de l'imine **166** par un acide de Brønsted, ici l'acide *para*-toluène

⁸⁷ S. Tong, X. Yang, D.-X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6492–6497.

⁸⁸ L. He, H.-B. Liu, L. Zhao, D.-X. Wang, M.-X. Wang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 523–531.

⁸⁹ S. Tong, M.-X. Wang, *Synlett* **2019**, *30*, 483–487.

sulfonique, entraîne l'addition nucléophile de l'énamide tertiaire sur l'imine activée donnant accès aux tétrahydropyridines **167**.

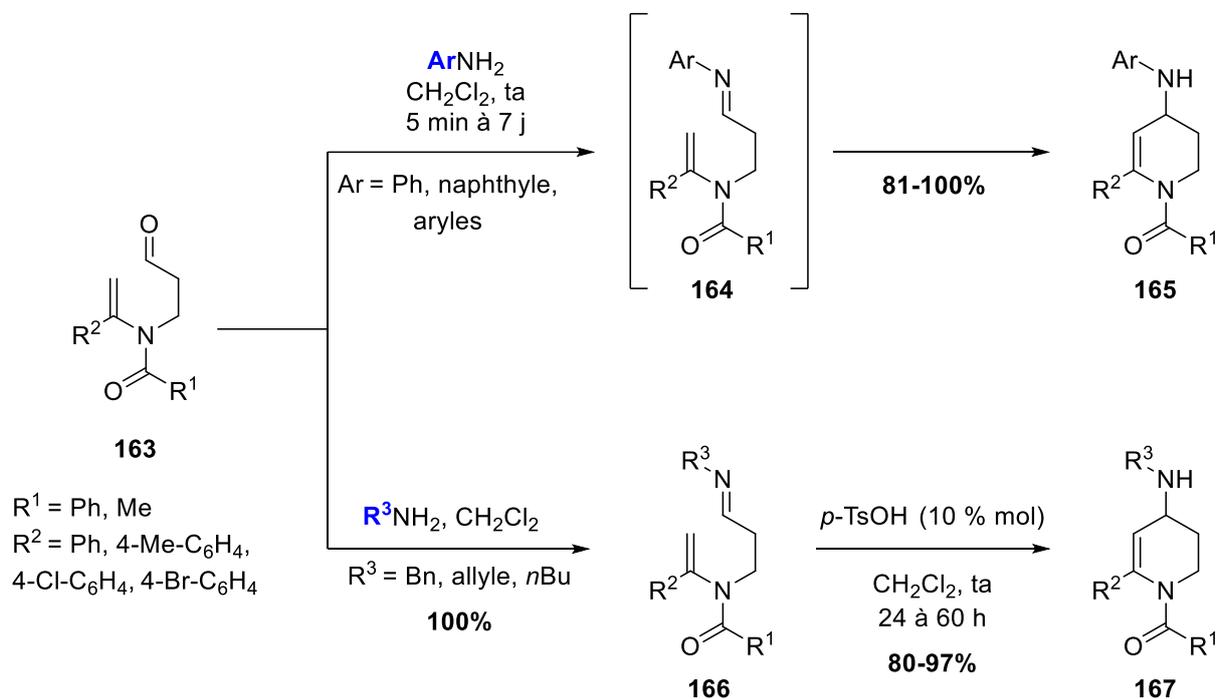


Schéma 70. Synthèses des tétrahydropyridines

Récemment, les auteurs ont voulu étendre cette réaction à l'obtention de dihydropyridines chirales **168** (**Schéma 71**).⁸⁹ La première étape consiste en la formation de l'imine intermédiaire isolable **166** par condensation de l'amine primaire sur l'aldéhyde présent sur l'énamide de départ **163**. L'utilisation d'un acide phosphorique chiral **APC** permet l'activation de l'imine **166**, la rendant plus électrophile et favorisant ainsi la formation des dihydropyridines **168** par addition de l'énamide sur l'imine activée.

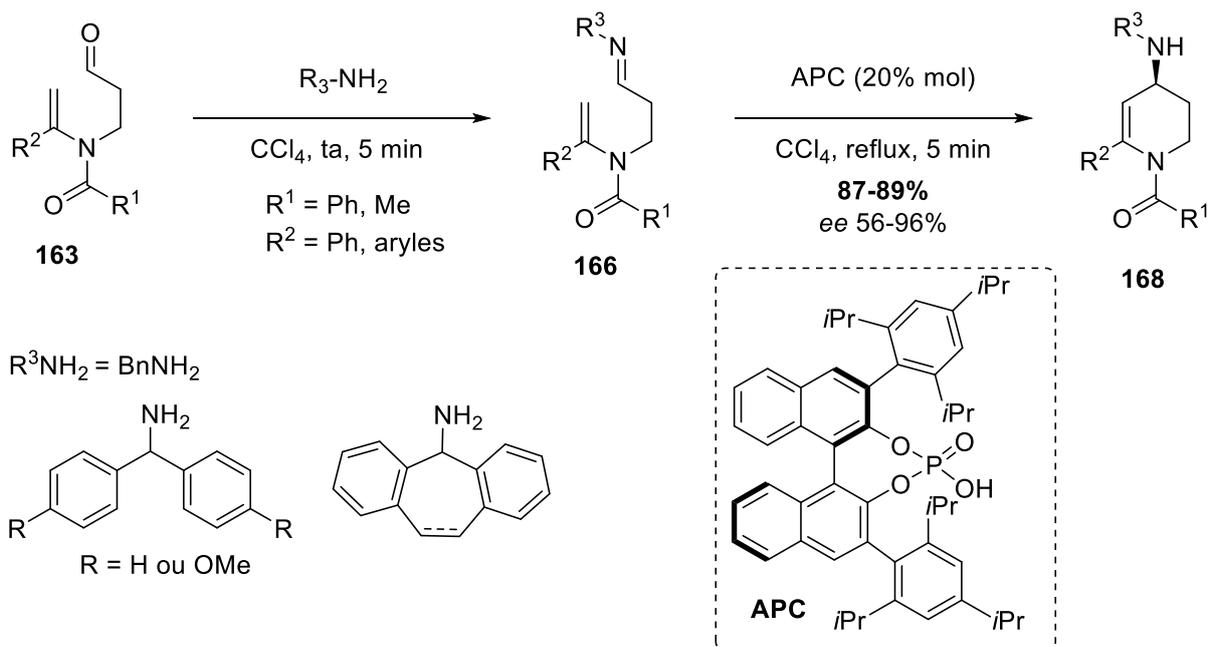


Schéma 71. Synthèse des dihydropyridines chirales

1.6.4.2. Addition intermoléculaire d'énamides tertiaires sur des imines

Enfin, l'addition des énamides tertiaires sur des imines peut également se faire de manière intermoléculaire.⁸⁸ L'énamide cyclique **170** réagit avec l'imine **169** activée par le triflate de zinc formant l'intermédiaire zwitterion **171**. Une addition intramoléculaire de l'alcool phénolique sur l'ion iminium formé *in situ* conduit à la formation des chromanols **172** avec des rendements allant de 55 à 96% (**Schéma 72**).

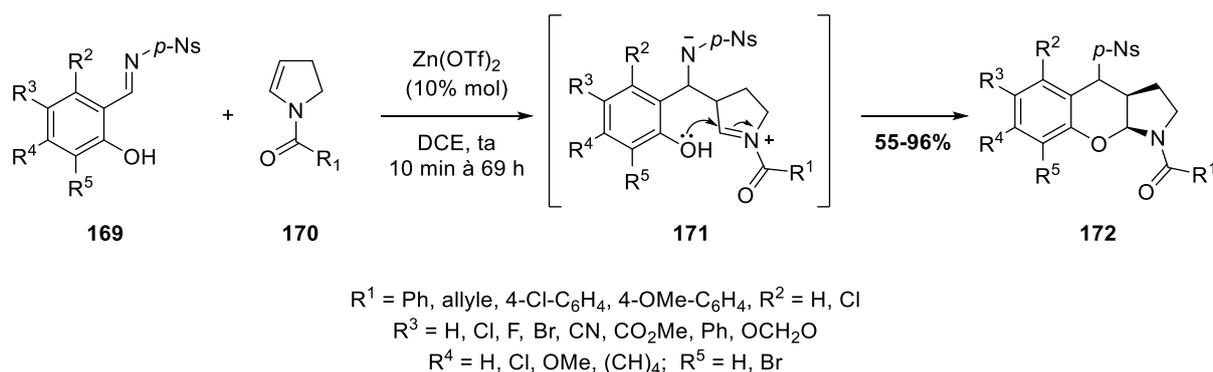


Schéma 72. Synthèse des chromanols

I.6.5. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des ions *N*-acyliminiums

Les énamides peuvent également réagir sur des ions iminiums, formés *in situ*.^{90,91} En 2004, Yoshida *et coll.* génèrent les iminiums par une méthode dite de « cation pool ». ⁹² Les ions *N*-acyliminiums **177** sont générés à partir du « cation pool » à savoir au départ du carbamate **174** à basse température par élimination du groupement silylé (**Schéma 73**).⁹¹ L'énamide tertiaire **173** s'additionne sur l'ion *N*-acyliminium formé *in situ* **177** afin de conduire à l'ion iminium **178**. Une addition nucléophile sur l'ion iminium **178** par un nucléophile externe R²-X, que ce soit un magnésien, un allylsilane ou encore un éther d'énol silylé, permet l'obtention des pyrrolidines **176** avec de bon rendements.

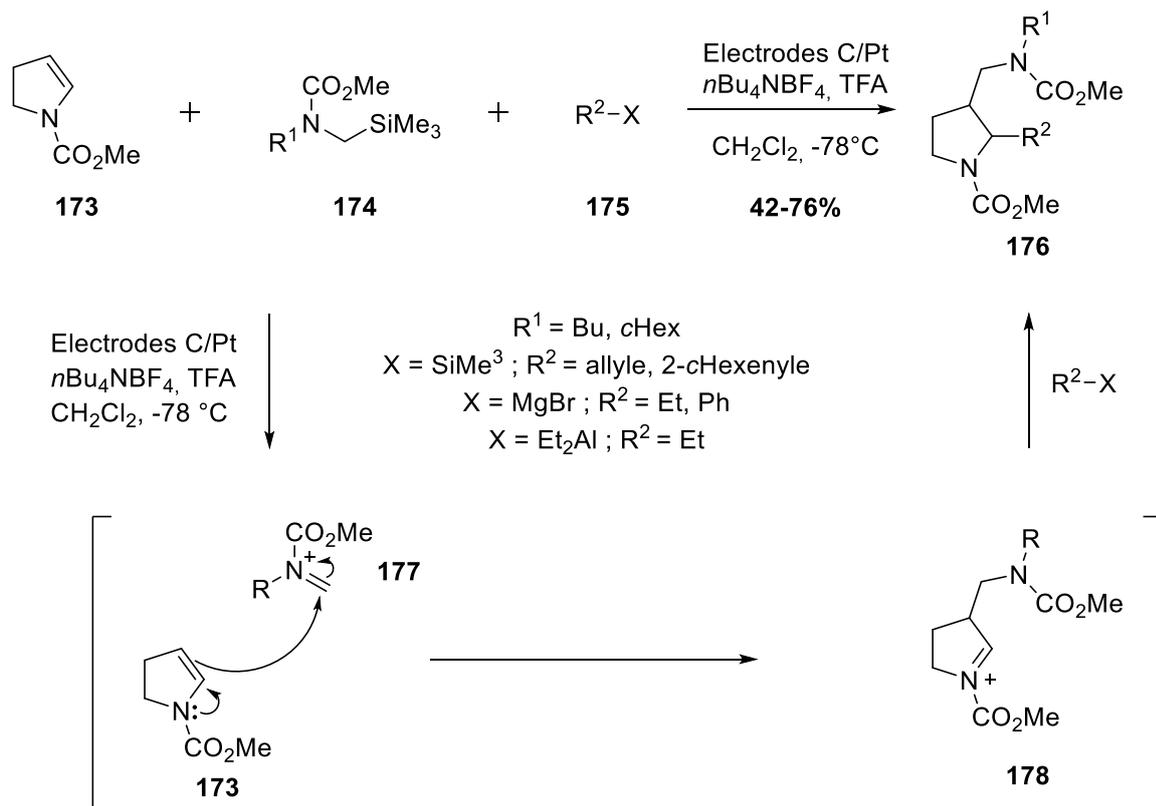


Schéma 73. Synthèse des pyrrolidines

I.6.6. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des nitriliums

Le carbone en α de l'isonitrile est dit ambivalent, car il possède à la fois un caractère nucléophile et électrophile. Ainsi, Wang *et coll.* ont décrit une réaction de type Ugi et Passerini impliquant des énamides tertiaires et des isonitriles.^{93,94} Le traitement d'énamides tertiaires comportant un aldéhyde **179**, par du Zn(OTf)₂, en conditions aérobies, suivi par une étape d'acylation conduit à la formation des pyridines substituées **183** avec des rendements de 60 à 91% (**Schéma 74**).⁹³ Après addition de l'isonitrile **180** sur l'aldéhyde, le nitrilium **184** formé va

⁹⁰ L. Ebersson, M. Malmberg, K. Nyberg, *Acta Chem. Scand.* **1984**, 38, 391–396.

⁹¹ S. Suga, T. Nishida, D. Yamada, A. Nagaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14338–14339.

⁹² J. Yoshida, S. Suga, *Chem. - Eur. J.* **2002**, 8, 2650.

⁹³ C.-H. Lei, D.-X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4708–4711.

⁹⁴ C.-H. Lei, D.-X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Chem. - Eur. J.* **2013**, 19, 16981–16987.

pouvoir être piégé par addition de l'énamide tertiaire, formant ainsi la tétrahydropyridine **181** après déprotonation. Une réaromatisation oxydante permet l'obtention de l'intermédiaire pyridinium **185**. Une migration intramoléculaire du groupement acyle porté par l'azote vers le groupement hydroxyle, permet ensuite l'obtention de la pyridine **182**. L'amine secondaire restante est ensuite acylée pour conduire aux pyridines polyfonctionnalisées **183**. De nombreuses pyridines polyfonctionnalisées **183** avec différents groupements aryles principalement, sont accessibles *via* cette méthodologie.

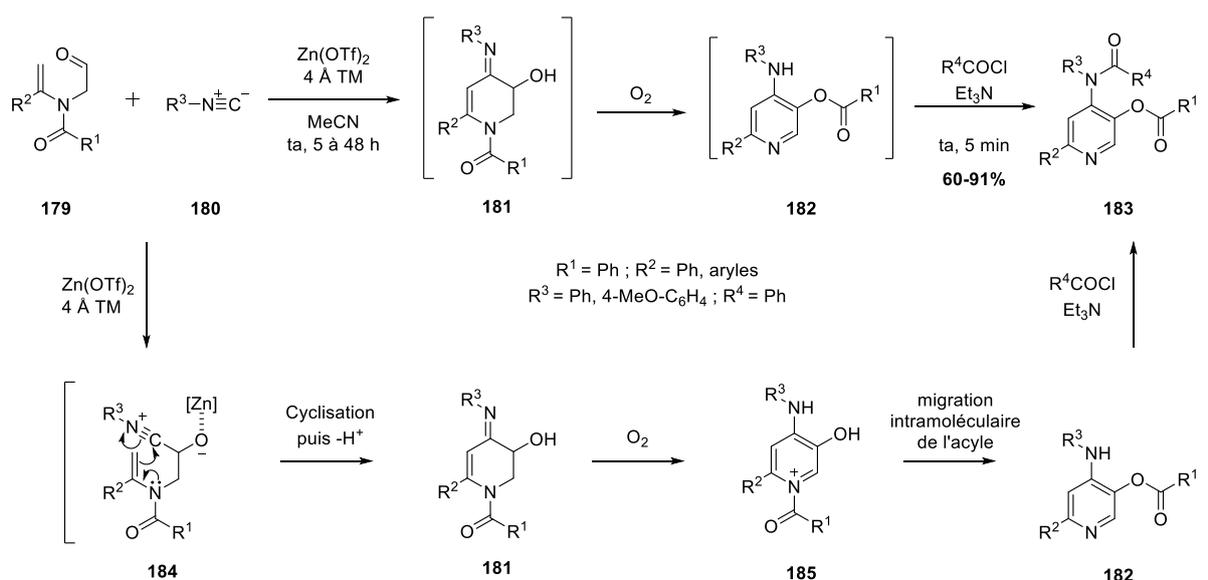


Schéma 74. Synthèse de pyridines polyfonctionnalisées en conditions aérobies

Les mêmes auteurs ont également montré qu'en conditions anaérobies, cette réaction impliquant l'isonitrile **180**, pouvait conduire soit à des tétrahydropyridinones **186** ou à des dihydroaminopyridines **187** (**Schéma 75**).⁹⁴ Dans ce cas, les mêmes substrats de départ sont utilisés à savoir l'énamide tertiaire **179** et l'isonitrile **180** en présence de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, permettant comme précédemment la formation de l'intermédiaire tétrahydropyridine **181**. Les dihydroaminopyridines **187** sont ensuite obtenues par réduction de la fonction imine de façon stéréospécifique en utilisant le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium, $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, comme agent réducteur, décrit par Evans⁹⁵ et Saksena.⁹⁶ Une autre évolution possible de l'intermédiaire **181** est l'acylation de la fonction hydroxyle suivie de l'hydrolyse de la fonction imine par de l'acide chlorhydrique permettant l'obtention des tétrahydropyridinones **186**.

⁹⁵ D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.

⁹⁶ A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276.

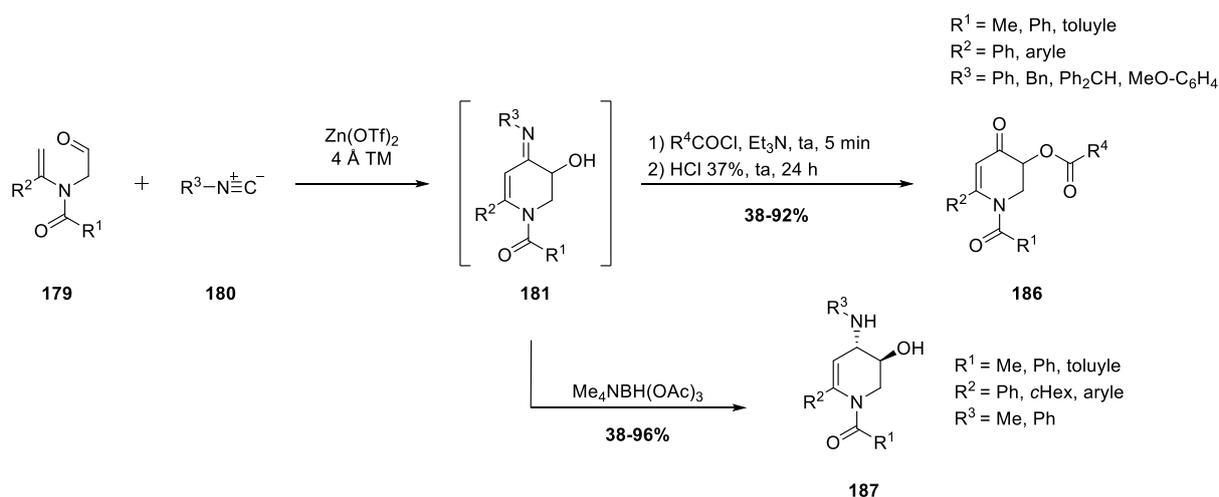


Schéma 75. Synthèse des tétrahydropyridinones **183** et des dihydroaminopyridines **184**

I.6.7. Addition nucléophile des énamides tertiaires sur des oxocarbéniums

En 2004, Funk *et coll.* décrivent la formation de tétrahydropyranones **189** par réaction de Prins au départ d'énamides tertiaires **188**, en présence de trichlorure d'indium (InCl_3) et d'un aldéhyde (**Schéma 76**).⁹⁷ La première étape du mécanisme proposé par les auteurs consisterait en la formation *in situ* de l'oxocarbénium **190** par condensation de la fonction alcool présente au sein de l'énamide tertiaire **188** sur l'aldéhyde, libérant une molécule d'eau. L'addition de l'énamide tertiaire sur l'ion oxocarbénium pourrait ensuite conduire à la formation de l'intermédiaire cyclique tétrahydropyranique **191**, selon un intermédiaire de conformation chaise permettant d'expliquer l'excellent contrôle de la stéréosélectivité. La molécule d'eau libérée lors de la formation de l'ion oxocarbénium pourrait ensuite hydrolyser l'iminium **191** afin d'obtenir les tétrahydropyranones **189**.

⁹⁷ K. N. Cossey, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12216–12217.

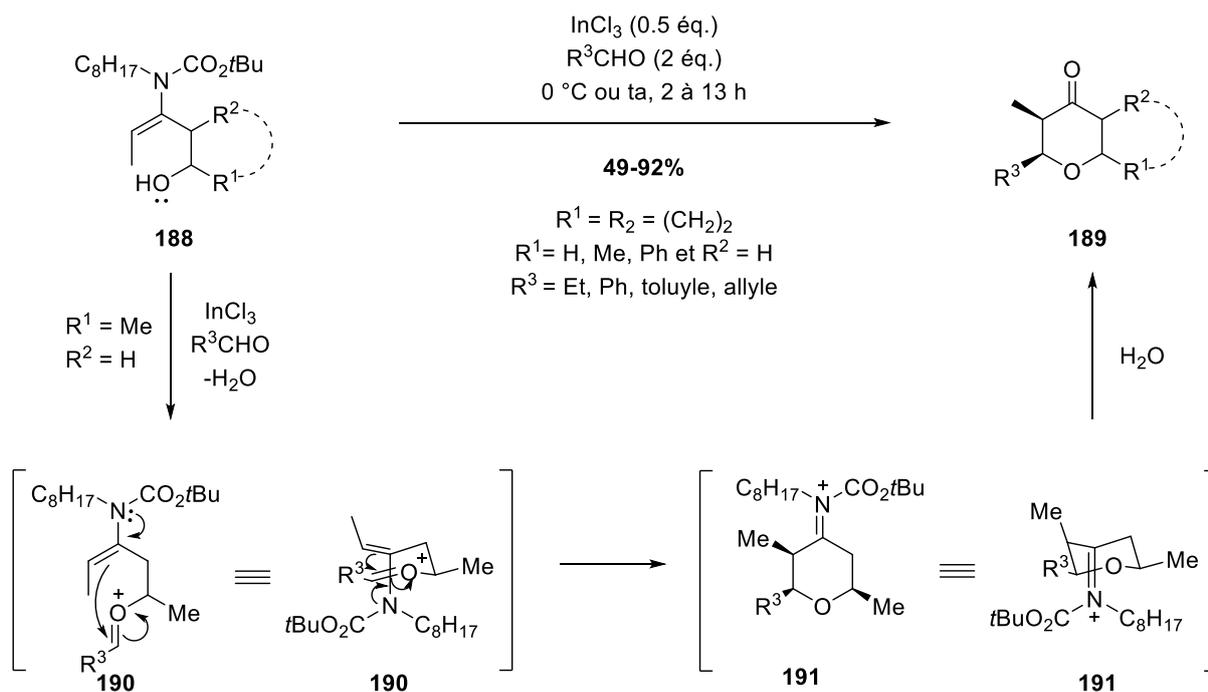


Schéma 76. Synthèse de tétrahydropyranones

I.6.8. Substitution électrophile aromatique assistée par addition nucléophile des énamides tertiaires

Enfin les énamides tertiaires peuvent agir en tant que nucléophiles de manière indirecte, en présence d'un système conjugué. L'équipe de Padwa *et coll.* ont décrit ce type de substitutions électrophiles aromatiques assistées par l'addition nucléophile des énamides tertiaires sur des ions thioniums.^{98,99} A partir de l'énamide tertiaire **192** en présence d'acide *para*-toluène sulfonique, les azépinones **194** ont pu être obtenues avec des bons rendements compris entre 76 et 78% (**Schéma 77**).⁹⁹ L'acide *para*-toluène sulfonique va permettre l'activation du sulfoxide en ion thionium, électrophile. Une substitution électrophile aromatique assistée par l'énamide tertiaire sur l'ion thionium **193** conduit à la formation des azépinones **194** après réaromatisation.

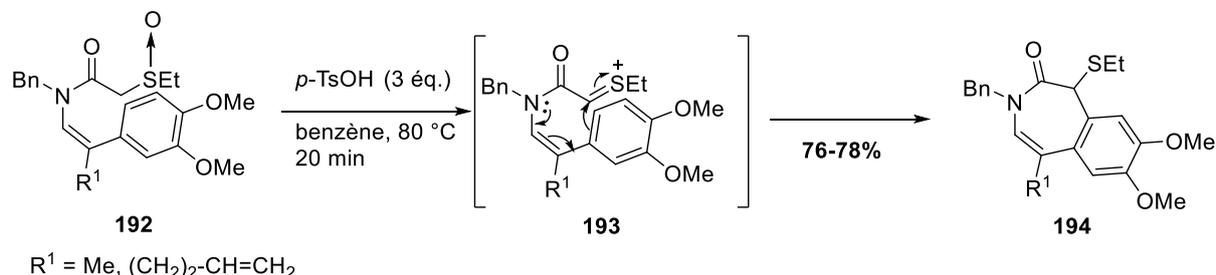


Schéma 77. Substitution électrophile aromatique assistée par un énamide tertiaire sur un ion thionium

⁹⁸ A. Padwa, M. D. Danca, *Org. Lett.* **2002**, 4, 715–717.

⁹⁹ A. Padwa, M. D. Danca, K. I. Hardcastle, M. S. McClure, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 929–941.

Wang *et coll.* ont décrit un exemple de cyclisation de type 8-*endo*-époxy-arène, assistée par un énamide tertiaire **195** (**Schéma 78**).¹⁰⁰ En présence d'acide *para*-toluène sulfonique dans l'acétonitrile pendant 2 heures à température ambiante, l'énamide tertiaire **195** conduit à la formation du ζ -clausénamide **198** de façon énantiopure avec un bon rendement de 86%. L'énamide conjugué à un groupement phényle **195** peut s'additionner sur l'époxyde protoné par une substitution électrophile aromatique assistée par l'énamide, puis une réaromatisation de l'intermédiaire **197** permet de générer le bicyclic azoté **198**.

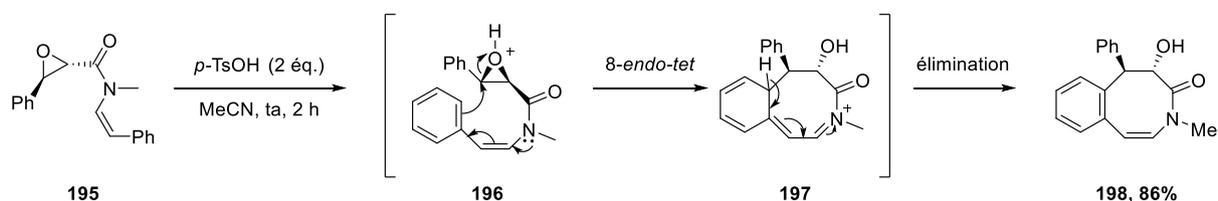


Schéma 78. Substitution électrophile aromatique assistée par un énamide sur un époxyde

Plus récemment, notre groupe a également décrit une substitution électrophile aromatique sur une fonction carbonyle activée assistée par des énamides, permettant de former des adduits tétracycliques **200** ou pentacycliques **201**, au départ de spiro-énamides **199** substitués par un groupement aryle (**Schéma 79**).¹⁰¹ Les spiro-énamides tertiaires **199**, en présence d'allyltriméthylsilane et de tétrachlorure de zirconium dans le dichlorométhane à reflux conduisent à la formation des composés tétracycliques **200** alors qu'avec 2 fois plus d'équivalents d'allyltriméthylsilane, en présence de tétrachlorure de titane à température ambiante, ces mêmes énamides **199** conduisent à la formation des pentacycles **201**.

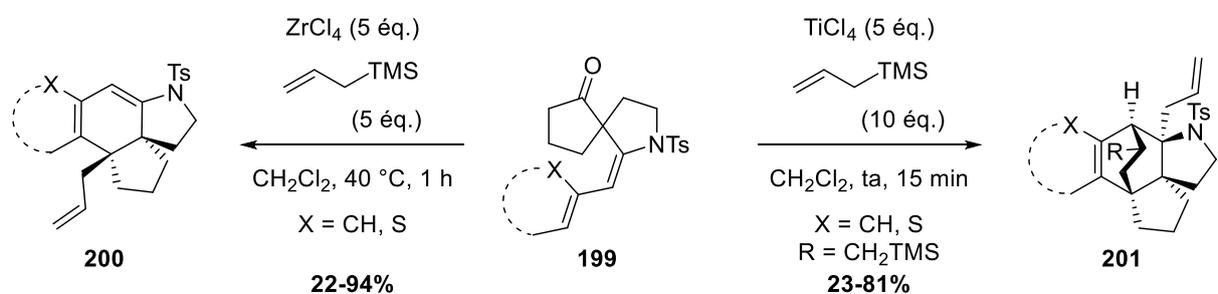


Schéma 79. Substitution électrophile aromatique assistée par un énamide tertiaire sur un carbonyle activé

D'un point de vue mécanistique (**Schéma 80**), la réaction procède par l'activation de la fonction carbonyle par l'acide de Lewis (**202**), puis une substitution électrophile aromatique intramoléculaire assistée par l'énamide tertiaire permet l'obtention de l'intermédiaire tétracyclique **204** après réaromatisation. Le carbocation **205**, généré par élimination de l'hydroxyde de métal, est ensuite piégé par l'addition d'allyltriméthylsilane pour former l'intermédiaire **206** pouvant évoluer vers l'un ou l'autre des polycycles selon l'acide de Lewis mis en jeu. En milieu dilué, lors de l'utilisation de $ZrCl_4$, la liaison $Zr-Cl$ étant plus labile du fait

¹⁰⁰ L. Yang, G. Deng, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, J. Zhu, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1387–1390.

¹⁰¹ F. Beltran, L. Miesch, *Org. Lett.* **2019**, 21, 1569–1573.

que le rayon atomique du zirconium est plus important que celui de l'atome de titane, la β -élimination du groupement silyle est plus rapide que l'addition d'une seconde molécule d'allylsilane **207**, favorisant ainsi le composé tétracyclique **200**. Cependant, en milieu concentré, lors de l'utilisation de TiCl_4 et en présence d'un excès d'allyltriméthylsilane, le carbocation issu de la première addition d'allylsilane **208** sera piégé par l'énamide tertiaire présent, générant un ion iminium **209** qui sera à son tour piégé par une deuxième molécule d'allylsilane. Après élimination β du silicium, le pentacycle **201** est obtenu.

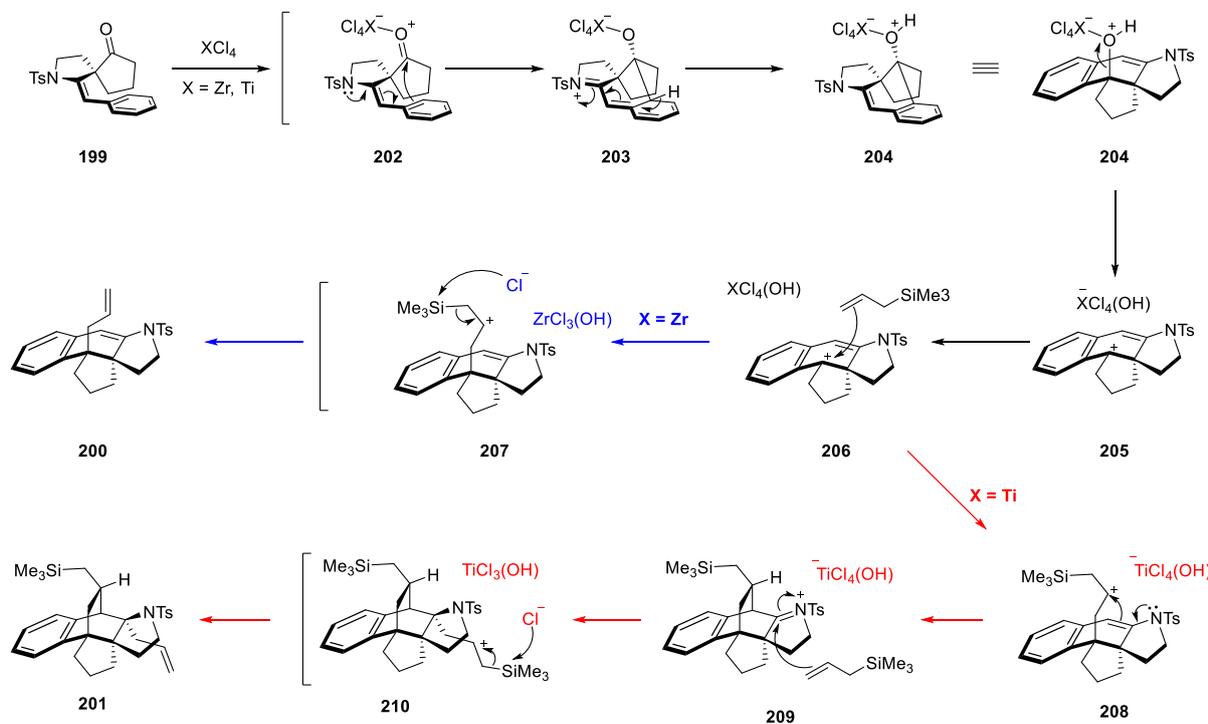


Schéma 80. Mécanisme de formation des adduits tétracycliques **200** et pentacycliques **201**

II. ADDITION NUCLÉOPHILE INTRAMOLÉCULAIRE DE CÉTO-YNAMIDES

II.1. Objectifs

L'étude de la réactivité des céto-ynamides étant une thématique phare au sein du laboratoire (voir I.2. Réactivité des céto-ynesulfonamides, p.25), nous nous sommes intéressées à l'exploitation de la double fonctionnalité de ces ynamides. En effet, jusqu'à présent les céto-ynamides ont été utilisés en tant qu'électrophiles. Toutefois, l'existence du cétène-iminium qui est la forme résonnante des ynamides, montre que ces derniers possèdent également un caractère nucléophile au niveau du carbone β de l'ynamide (**Schéma 81**).

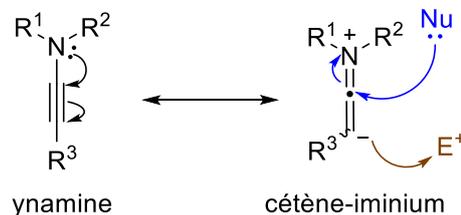
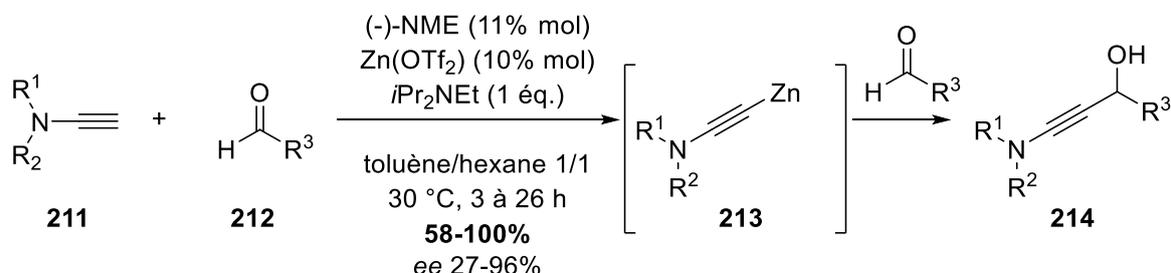


Schéma 81. Représentation schématique d'un ynamide et de sa réactivité

II.1.1. Exemples d'ynamides en tant que nucléophiles dans la littérature

Cependant, très peu d'exemples d'ynamides en tant que nucléophiles sont décrits dans la littérature. Wolf *et coll.* ont décrit des additions nucléophiles d'ynamides terminaux **211** sur des aldéhydes **212** conduisant à la formation d'alcools propargyliques **214** en présence de la base de Hünig, de triflate de zinc et de la *N*-méthylephédrine (NME) (**Schéma 82**).¹⁰² L'intermédiaire ynamide zincique **213** formé par coordination du zinc sur l'ynamide préalablement déprotoné par la base de Hünig, s'additionnerait sur l'aldéhyde pour former les alcools propargyliques **214** avec de bons rendements allant de 58 à 100%.



$R^1 = \text{Ts}$ et $R^2 = \text{Ph}$ ou *n*Bu

$R^1 = R^2 =$ oxazolidinone ou indole fonctionnalisé

$R^3 =$ aryles fonctionnalisés, furane, *c*Hex, alkyle

Schéma 82. Addition nucléophile d'ynamides sur des aldéhydes

Par ailleurs, la même année, les auteurs ont décrit le même type de réactivité nucléophilique de l'ynamide non substitué **215** avec des chlorures d'acyles **216** ou des hétérocycles azotés activés **220** pour former respectivement des ynamides substitués par une cétone **217** ou des ynamides substitués par des hétérocycles azotés **221** (**Schéma 83**).¹⁰³ Lors de la formation des ynamides **221**, les pyridines ou quinolones **218** sont activées par le chloroformiate d'éthyle

¹⁰² A. M. Cook, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3151–3154.

¹⁰³ P. Zhang, A. M. Cook, Y. Liu, C. Wolf, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4167–4173.

219 afin de générer l'espèce électrophile **220**. Une addition nucléophile de l'ynamide cuprate intermédiaire sur cet électrophile **220** conduit à la formation des ynamides substitués par des hétérocycles azotés **221**.

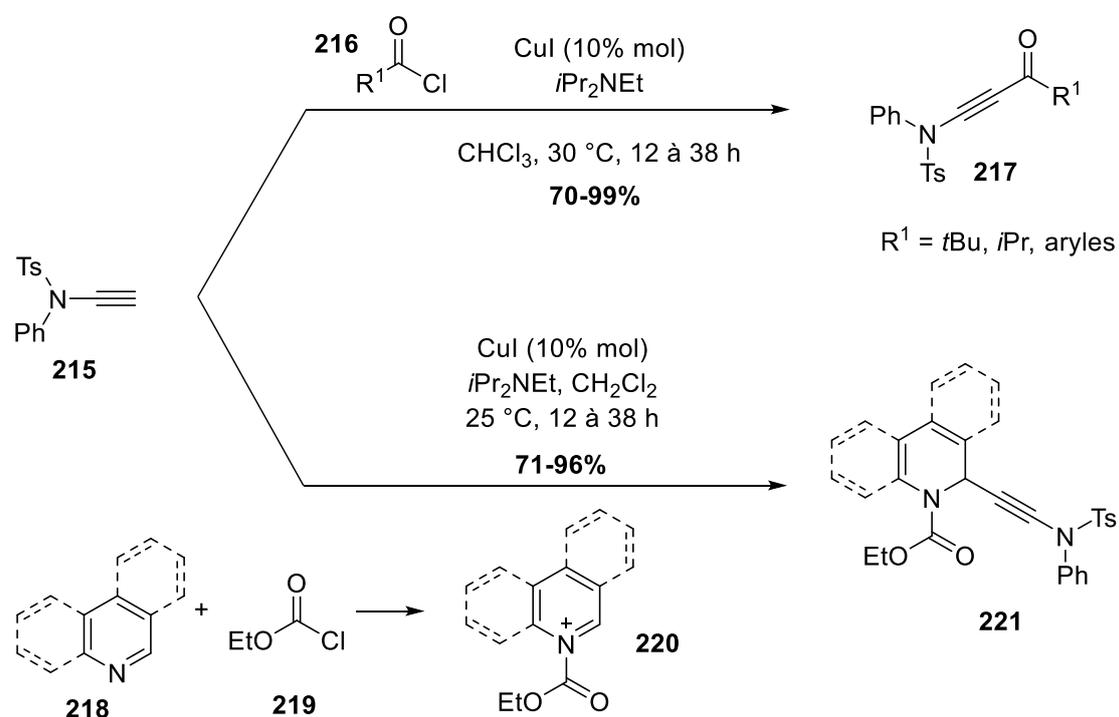


Schéma 83. Addition nucléophile d'ynamides sur des chlorures d'acyles et des hétérocycles activés

II.1.2. Notre objectif

Nous nous sommes intéressées à l'hydratation céto-ynamide **17a** en amide ester **222** comportant un motif oxopropanoate, difficile d'accès. L'intérêt de synthétiser l'amide ester **222** réside dans sa capacité à générer un énol en milieu basique, qui pourrait alors s'additionner sur le groupement carbonyle présent dans la cycloalcanone conduisant à la formation de l'azépanone **223** après élimination d'eau (**Schéma 84**).

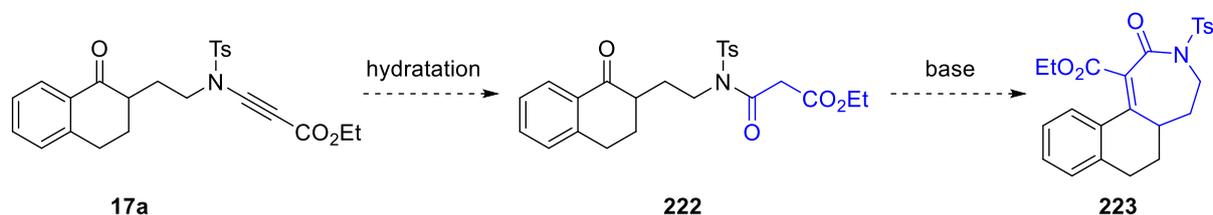


Schéma 84. Objectif d'hydratation d'ynamides en amides esters pour la formation d'azépanones

II.2. Hydratation des céto-ynamides et cyclisation des composés hydratés

II.2.1. Hydratation au départ du céto-ynamide substitué par groupement ester dérivant de la tétralone

II.2.1.1. Synthèse du substrat

Afin d'accéder aux produits d'hydratation, nous avons tout d'abord préparé un substrat modèle : le céto-ynamide **17a** (**Schéma 85**). Ce dernier a été synthétisé au départ de la tétralone **12a** par condensation de la *N,N* diméthylhydrazine sur la fonction carbonyle pour former la *N,N*-diméthylhydrazone correspondante **13a**, selon la méthode décrite précédemment (cf. **Schéma 8**, p.27). Une alkylation à l'aide de *n*-butyllithium et ajout de *N*-tosylaziridine **14** conduit à la formation du céto-sulfonamide **16a** voulu après une hydrolyse acide. L'ynamide **17a** a été obtenu par *N*-alcynylation catalysée au cuivre avec un rendement de 86%.

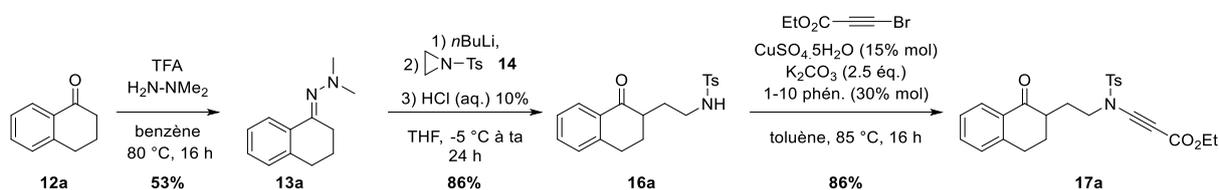


Schéma 85. Synthèse du céto-ynamide substitué d'un groupement ester **17a**

II.2.1.2. Hydratation du céto-ynamide **17a**

a. Premiers essais

Les essais d'hydratation du céto-ynamide **17a** sont rassemblés dans le **Tableau 6**. En nous basant sur les travaux d'hydratation d'alcynes, le sodium tétrachloroaurate dihydraté (NaAuCl₄·2H₂O) a tout d'abord été utilisé dans un mélange méthanol/eau comme décrit par Utimoto *et coll.*¹⁰⁴ Dans ce cas, au bout de 20 heures, le céto-ynamide **17a** a conduit à la formation de l'oxopropanoate **222** à hauteur de 35% de rendement accompagné du céto-sulfonamide **16a** (**Tableau 6**, entrée 1), alors que dans l'acétone, le céto-ynamide **17a** de départ n'a pas réagi et a été récupéré intégralement (**Tableau 6**, entrée 2). La nature du solvant ne devrait pas affecter l'issue de la réaction, puisque des hydratations d'alcynes ont été effectuées dans des solvants protiques tels que le méthanol,¹⁰⁴ mais aussi dans le dichlorométhane, aprotique.¹⁰⁵ Cependant, les solvants dans lesquels l'eau est miscible semblent être préférables pour ce type de réaction, conduisant à de meilleurs rendements comme l'ont décrit Corma *et coll.* lors d'hydratation d'alcynes.¹⁰⁶ Par ailleurs, des hydratations d'ynamides dans un mélange acétone/eau ont également été réalisées, guidant notre choix quant à l'utilisation de ce solvant.¹⁰⁷ Afin d'effectuer l'hydratation du céto-ynamide **17a**, un traitement par le complexe de chlorure de triphénylphosphine d'or (AuClPPh₃) en présence de

¹⁰⁴ Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3731–3734.

¹⁰⁵ H. H. Jung, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1949–1951.

¹⁰⁶ A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067–2074.

¹⁰⁷ S. Xu, J. Liu, D. Hu, X. Bi, *Green Chem.* **2015**, *17*, 184–187.

triflate d'argent AgOTf,¹⁰⁸ conduit à la seule formation du sulfonamide **16a** avec un rendement de 35% (**Tableau 6**, entrée 3). Au vu des travaux antérieurs au laboratoire utilisant les sels d'argent¹⁷ et plus particulièrement le bistriflimidate d'argent (AgNTf₂) pour activer les ynamides portant un groupement électroattracteur, nous avons fait réagir le céto-ynamide **17a** avec AgNTf₂ dans l'acétone. Toutefois, cette réaction n'a pas conduit au produit d'hydratation **222** lors d'un temps de réaction court (**Tableau 6**, entrée 4). Cependant, en allongeant le temps de réaction et toujours en présence d'AgNTf₂ (**Tableau 6**, entrée 5), le composé oxopropanoate **222** a été formé à hauteur de 26%, mais toujours accompagné du céto-sulfonamide **16a** avec un rendement de 46%.

Tableau 6. Hydratation du céto-ynamide **17a**

Reaction scheme: **17a** (a bicyclic ynamide with a Ts group) reacts with [M] in a solvent/H₂O 1:2 mixture for a certain time and temperature to yield **222** (an oxopropanoate) and **16a** (a sulfonamide).

Entrée	[M]	Solvant	Temps	222	16a	17a
1	NaAuCl ₄ .2H ₂ O	MeOH	20 h	35%	51%	-
2	NaAuCl ₄ .2H ₂ O	acétone	20 h	-	-	100%
3	PPh ₃ AuCl/AgOTf	acétone	20 h	-	35%	-
4	AgNTf ₂	acétone	15 min	-	-	100%
5	AgNTf ₂	acétone	20 h	26%	46%	-

Au cours de ces différents essais, l'oxopropanoate **222** a pu être isolé dans certains cas, mais toujours accompagné de la formation du céto-sulfonamide **16a**.

Afin d'expliquer la formation de l'oxopropanoate **222**, mais également l'obtention du sulfonamide **16a**, le mécanisme suivant a été proposé (**Schéma 86**). La triple liaison de l'ynamide **17a** serait activée par le métal (or ou argent) afin de conduire à l'intermédiaire cétène-iminium **224**. Une addition d'une molécule d'eau sur le carbone en α de l'ynamide conduirait à la formation de l'énol **225** en équilibre avec le composé carbonylé **222**. Une deuxième addition d'eau sur le groupement carbonyle ainsi formé permettrait la rupture de la liaison C-N, générant ainsi le céto-sulfonamide **17a** et l'acide β ester **228**.

L'oxopropanoate **222** étant un diimide mixte, il possède deux centres électrophiles, à savoir la sulfone et le groupement carbonyle, tous deux en α de l'atome d'azote. Ainsi, l'eau pourrait s'additionner sur l'atome de soufre, entraînant une rupture de liaison S-N, ou sur le carbonyle de la fonction amide. Cette dernière possibilité semble être favorisée par le caractère électrophile plus important de la fonction carbonyle dû à la présence du groupement électroattracteur tosylo.¹⁰⁹ Par ailleurs, l'addition sur le groupement carbonyle est également favorisée par la stabilité plus importante de l'ion sulfonamidure **227** ainsi formé, comparé à l'ion amidure qui aurait été formé par coupure de la liaison S-N.¹¹⁰

¹⁰⁸ J. Jeong, D. Ray, C. Oh, *Synlett* **2012**, 23, 897–902.

¹⁰⁹ N. Ahmed, W. Y. Tsang, M. I. Page, *Org. Lett.* **2004**, 6, 201–203.

¹¹⁰ F. Terrier, E. Kizilian, R. Goumont, N. Faucher, C. Wakselman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9496–9503.

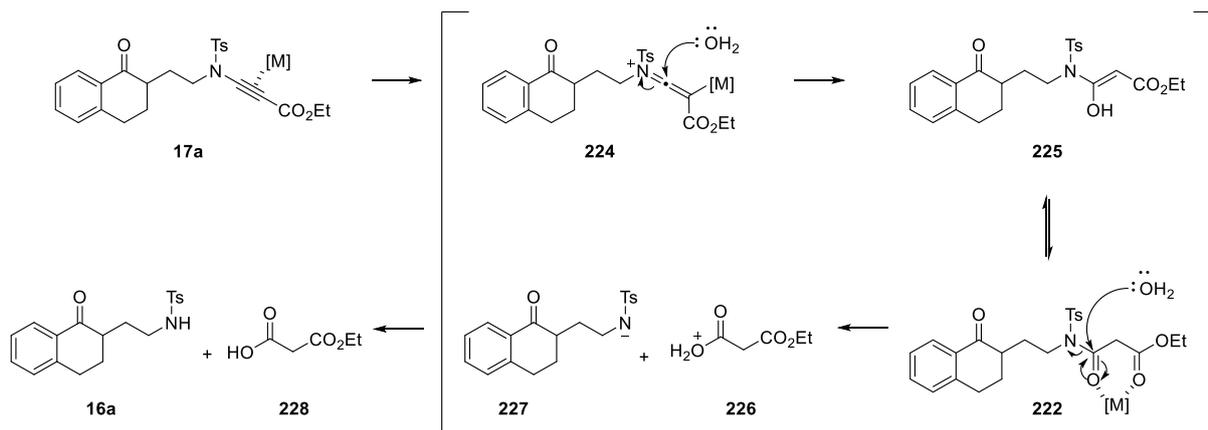


Schéma 86. Mécanisme proposé de formation du produit hydraté et du sulfonamide

Devant les résultats peu concluants, nous nous sommes tournées vers l'étude des méthodes d'hydratation d'ynamides connues dans la littérature.

b. Hydratation d'ynamides dans la littérature

- En présence de métaux

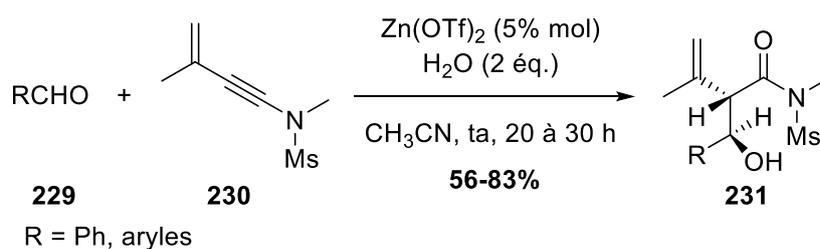
Une première méthode d'hydratation des ynamides consiste à placer ces composés en présence de métaux et d'eau. Liu *et coll.* ont ainsi décrit un exemple d'hydratation des ynamides **230** en présence de triflate de zinc ($Zn(OTf)_2$) et d'eau, couplée à une réaction de type aldol avec des aldéhydes **229**, permettant la formation des β -hydroxyamides **231** (**Schéma 87, a**).¹¹¹

Les travaux de Mizuno *et coll.* ont permis la formation d'imides **233** par hydratation des ynamides dérivant des oxazolidinones **232** en présence d'hydroxyde de cuivre ($Cu(OH)_2$) et d'oxydes d'étain dans un mélange eau/mésitylène à 110 °C (**Schéma 87, b**).¹¹² Les imides **233** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements allant de 70 à 92%.

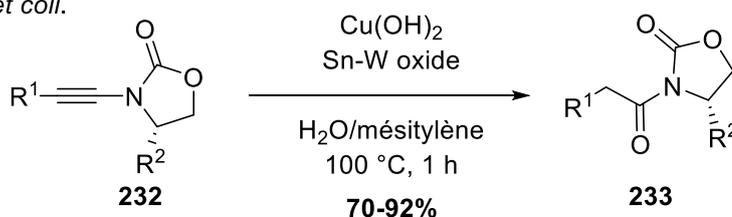
¹¹¹ A. M. Jadhav, V. V. Pagar, D. B. Huple, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3812–3816.

¹¹² X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 866–867.

a) Liu *et coll.*



b) Mizuno *et coll.*



R¹ = aryles, thioph\u00e8ne, alkyles
R² = H ou Bn

Sch\u00e9ma 87. Hydratation d'ynamides en pr\u00e9sence de m\u00e9taux et d'eau

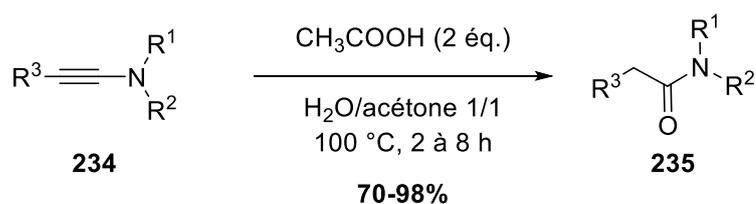
- En pr\u00e9sence d'acide de Br\u00f8nsted

Des m\u00e9thodes d'hydratation d'ynamides utilisant des acides de Br\u00f8nsted ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 d\u00e9crites. D'apr\u00e8s les travaux de Bi *et coll.*, un traitement des ynamides **234** en pr\u00e9sence d'acide ac\u00e9tique dans un m\u00e9lange eau/ac\u00e9tone conduit \u00e0 la formation des *N*-acylsulfonamides **235** (Sch\u00e9ma 88, a).¹⁰⁷

Zhu *et coll.* ont \u00e9galement d\u00e9crit une m\u00e9thode d'hydratation des \u00e9necarbamates **236** en pr\u00e9sence d'acide trifluoroac\u00e9tique et d'eau permettant d'acc\u00e9der aux amides **237** (Sch\u00e9ma 88, b).¹¹³ Cependant, cette m\u00e9thodologie n'est applicable qu'au d\u00e9part des ynamides comportant un groupement Boc comme groupement \u00e9lectroattracteur.

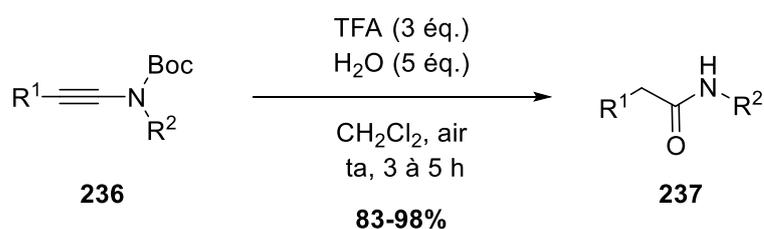
¹¹³ H. Huang, L. Tang, Y. Xi, G. He, H. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1873–1876.

a) Bi *et coll.*



R¹ = Ts et R² = Bn ou R¹ = R² = oxazolidinone
R³ = Me, aryles

b) Zhu *et coll.*

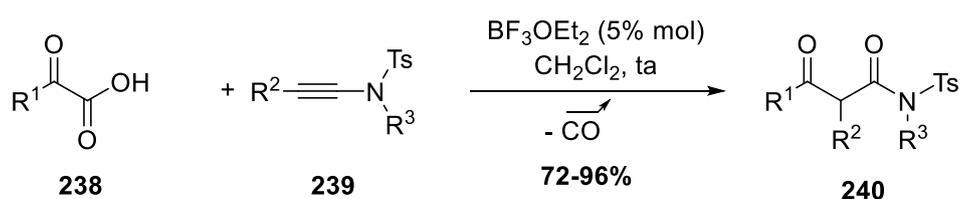


R¹ = Ph, alkyles, aryles
R² = Ph, Bn, aryles

Schéma 88. Hydratation d'ynamides en présence d'acides de Brønsted

- En présence d'acide de Lewis

Plus récemment, Cui *et coll.* ont décrit la synthèse des β-céto imides **240** par réaction de couplage décarboxylatif entre des ynesulfonamides **239** et des α-céto acides **238**, en présence de l'éthérate de trifluorure de bore, BF₃.OEt₂ (Schéma 89).¹¹⁴



R¹ = aryles, aryles fonctionnalisés, hétérocycles, Me, cPr, Ph
R² = Ph, aryles fonctionnalisés, alkyles, cPr, H
R³ = Me, Bn, Ph, allyle, CH(CH₃)Ph

Schéma 89. Formation des β-céto imides à l'aide de BF₃.OEt₂

Nous nous sommes alors interrogées sur la possibilité de réaliser l'hydratation des ynamides en présence de BF₃.OEt₂ et d'eau.

¹¹⁴ R. Chen, L. Zeng, B. Huang, Y. Shen, S. Cui, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3377–3380.

c. Essai d'hydratation d'ynamide en présence d'un acide de Lewis

En s'inspirant des travaux précédents, le céto-ynamide dérivé de la tétralone **17a** a été traité par de l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) en présence d'eau. Le composé hydraté oxopropanoate **222** a ainsi été obtenu de manière quantitative au bout de 30 minutes (**Schéma 90**).

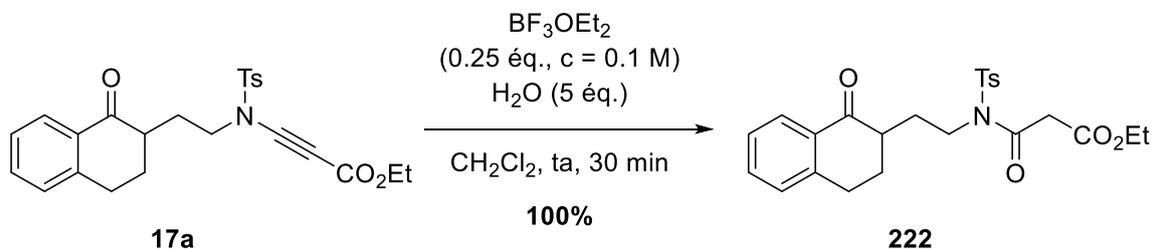


Schéma 90. Hydratation de céto-ynamide en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

II.2.1.3. Tentatives de cyclisation de l'oxopropanoate **222**

L'oxopropanoate **222** ayant été obtenu avec de très bons rendements, nous avons tenté de cycliser ce dernier pour obtenir l'azépanone correspondante **223**. Le traitement de l'oxopropanoate **222** en milieu basique, à savoir en présence de carbonate de césium dans le THF à température ambiante n'a pas conduit à la formation de l'azépanone **223** souhaitée, seule la dégradation de l'oxopropanoate **222** de départ a été observée (**Schéma 91**).

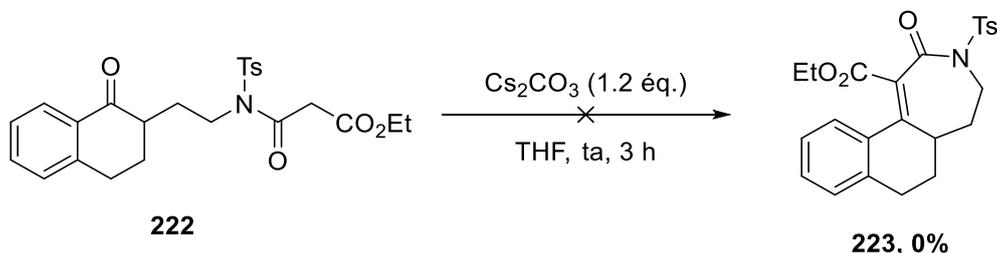


Schéma 91. Tentative de cyclisation de l'oxopropanoate **222** en présence de Cs_2CO_3

Nous avons alors émis l'hypothèse que la dégradation de l'oxopropanoate **222** pourrait s'expliquer par la présence des deux positions énolisables possibles sur ce substrat, à savoir celle souhaitée entre la fonction amide et la fonction ester, mais également celle en α de la fonction carbonyle de la cycloalcanone (**Figure 7**).

Nous nous sommes alors tournées vers la synthèse d'un ynamide dérivé de cycloalcanone disubstituée en α de la fonction carbonyle, afin de n'avoir plus qu'une seule position énolisable au sein de la molécule.

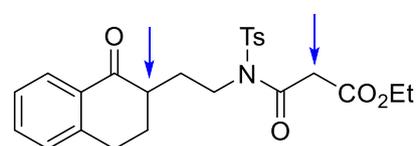


Figure 7. Positions énolisables de l'oxopropanoate **222**

II.2.2. Hydratation au départ d'un céto-ynamide disubstitué en α de la fonction carbonyle

II.2.2.1. Synthèse de l'oxopropanoate disubstitué en α de la fonction carbonyle

Le traitement de l'indanone **241** par de l'hydrure de sodium en présence de carbonate de diméthyle permet l'introduction de la fonction ester en α de la fonction carbonyle de l'indanone conduisant ainsi au β -cétoester **242** avec un rendement de 86% (**Schéma 92**).¹¹⁵ Le β -cétoester **242** est ensuite placé en présence de tétraméthylguanidine (TMG) et de tosylaziridine **14** afin de former le dérivé β -cétoester sulfonamide **243** avec un très bon rendement de 94%. Le céto-ynamide **244** disubstitué en α de la fonction carbonyle est obtenu selon la méthode décrite par Hsung *et coll.* utilisant un couplage croisé au cuivre avec le bromopropiolate d'éthyle.¹⁶ Nous avons alors appliqué les conditions d'hydratation déterminées précédemment, à savoir l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en présence d'eau au départ du céto-ynamide **244** disubstitué, conduisant au produit hydraté **245** avec un rendement de 86%.

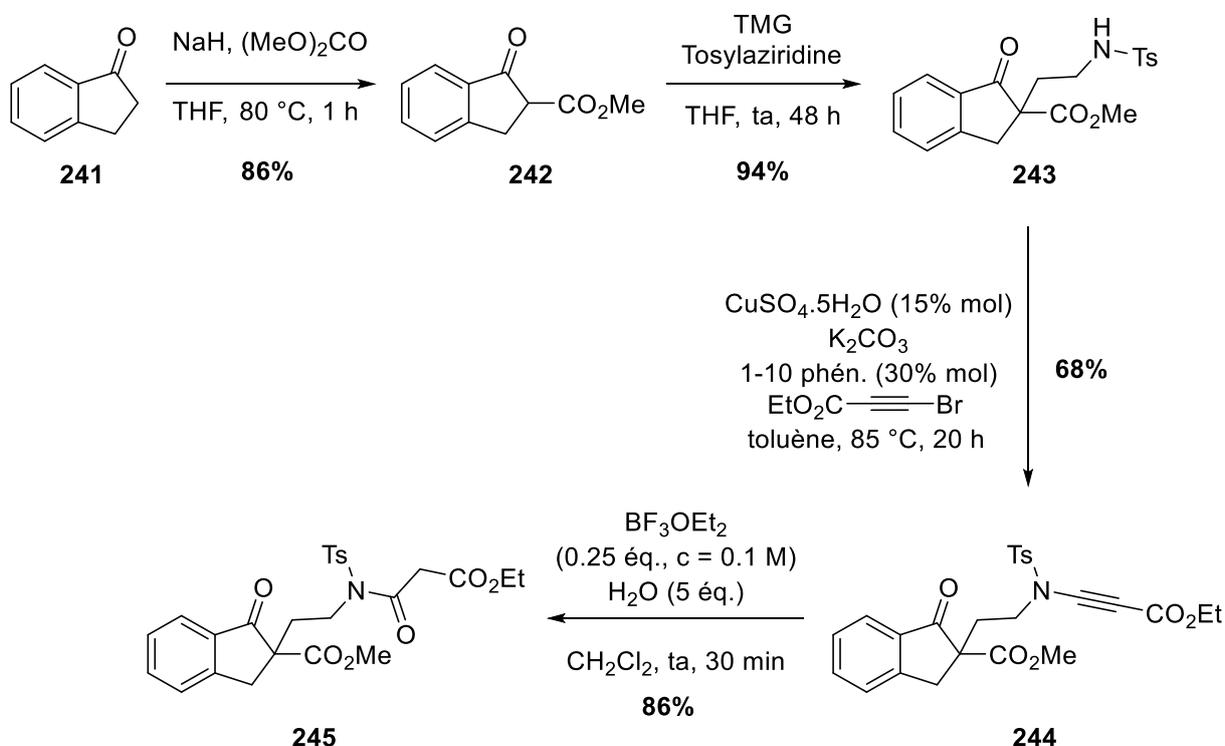


Schéma 92. Synthèse de l'oxopropanoate disubstitué en α de la fonction carbonyle

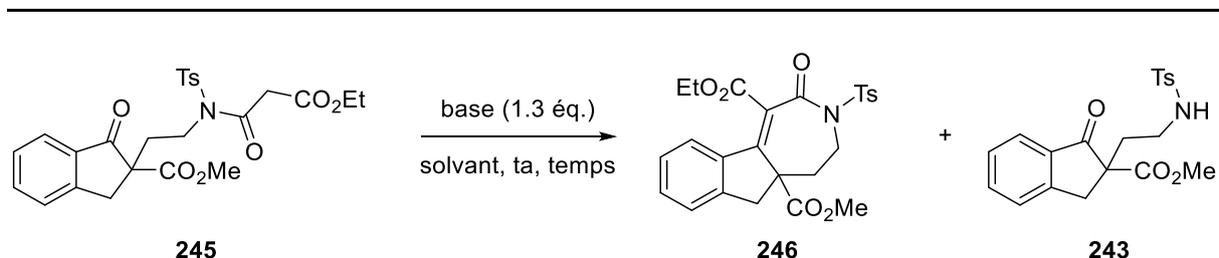
II.2.2.2. Tentatives de cyclisation de l'oxopropanoate disubstitué en α de la fonction carbonyle **245**

Au départ de l'oxopropanoate **245** obtenu, différentes bases et conditions ont été testées afin de pouvoir former l'azépanone **246** par addition de l'énol formé *in situ* sur la fonction carbonyle de la cycloalcanone (**Tableau 7**).

¹¹⁵ K. V. Emelen, T. De Wit, G. J. Hoornaert, F. Compennolle, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4225–4236.

Afin de former un éther d'énol silylé, l'oxopropanoate **245** a été traité par de la triéthylamine en présence de triflate de triméthylsilyle (**Tableau 7**, entrée 1). L'ajout de tétrachlorure de titane dans ce cas devait permettre l'activation du groupement carbonyle de la cycloalcanone, cependant l'oxopropanoate **245** n'a pas réagi dans ces conditions et a été récupéré dans son intégralité.

Tableau 7. Tentatives de cyclisation du composé **245**



Entrée	Base	Solvant	Temps	246	243	245
1	Et ₃ N, TMSOTf, TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	15 h	-	-	100%
2	NaH	THF	8 h	-	25%	35%
3	<i>t</i> BuOK	THF	3 h	-	53%	47%

Nous avons alors décidé d'employer l'hydrure de sodium comme base, puisque Shah *et coll.* ont décrit la formation des carbamoyl-pent-4-ynoates **248** en traitant les oxopropanoates **247** par l'hydrure de sodium suivi d'ajout de 3-bromopropyne (**Schéma 93**).¹¹⁶

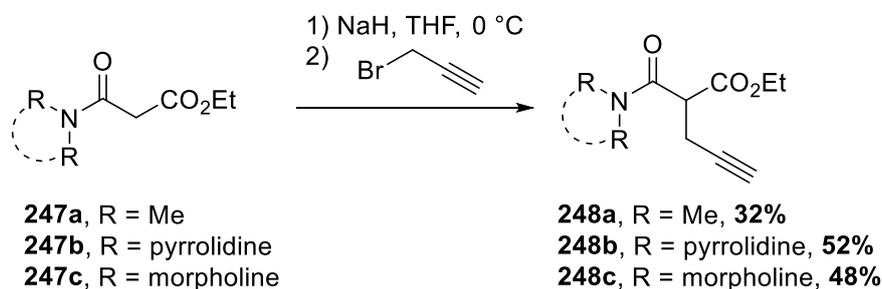


Schéma 93. Formation des carbamoyl-pent-4-ynoates

L'emploi d'hydrure de sodium sur l'oxopropanoate **245** n'a cependant pas conduit à l'azépanone souhaitée **246** mais à 25% de céto-sulfonamide **243** accompagné de 35% de l'oxopropanoate **245** (**Tableau 7**, entrée 2). En nous basant sur les travaux de Bisai *et coll.* employant le *tert*-butylate de potassium,¹¹⁷ l'oxopropanoate **245** a été traité par le *tert*-butylate de potassium et a également conduit à un mélange de produit de départ **245** et de céto-sulfonamide **243** (**Tableau 7**, entrée 3).

Dans notre cas, la présence de l'imide mixte semble freiner la déprotonation en α du groupement carbonyle en faveur de l'hydrolyse.

¹¹⁶ A. Goeta, M. M. Salter, H. Shah, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3582–3599.

¹¹⁷ N. Kumar, S. Ghosh, S. Bhunia, A. Bisai, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1153–1169.

II.3. Conclusion

Au vu des résultats rencontrés, nous avons décidé dans un premier temps, d'introduire dans le substrat de départ un centre électrophile plus puissant pour augmenter les chances de cyclisations.

III. ADDITION NUCLÉOPHILE INTRAMOLÉCULAIRE D'IMIDES *N*-FONCTIONNALISÉS AVEC UN YNAMIDE

III.1. Objectifs

Afin d'introduire un meilleur électrophile au sein de la molécule, notre choix s'est porté sur des précurseurs de type ions *N*-acyliminiums (NAI),^{118,119} le nucléophile utilisé étant toujours un ynamide.

III.1.1. Les ions *N*-acyliminiums

III.1.1.1. Généralités

Les ions *N*-acyliminiums (NAI) sont des électrophiles très réactifs largement utilisés pour la construction d'édifices moléculaires très variés comportant un atome d'azote.¹²⁰ Différents types d'ions NAI peuvent être distingués : les ions NAI acycliques, les ions NAI endocycliques et ceux qui sont exocycliques (**Figure 8**).¹¹⁸

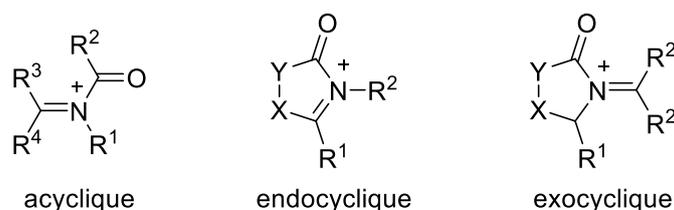


Figure 8. Représentation schématique des classes d'ions *N*-acyliminiums

Par ailleurs, selon la nature du groupement électroattracteur présent sur l'atome d'azote, les ions NAI peuvent également être classés en plusieurs familles (**Figure 9**). Dans ce chapitre, le terme d'ion *N*-acyliminium (NAI) sera employé de manière plus large, pouvant désigner toutes les classes d'ions NAI.

¹¹⁸ A. Daïch, A. Ghinet, B. Rigo, in *Comprehensive Organic Synthesis II*, **2014**, 682–742.

¹¹⁹ P. Wu, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811–7856.

¹²⁰ B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.

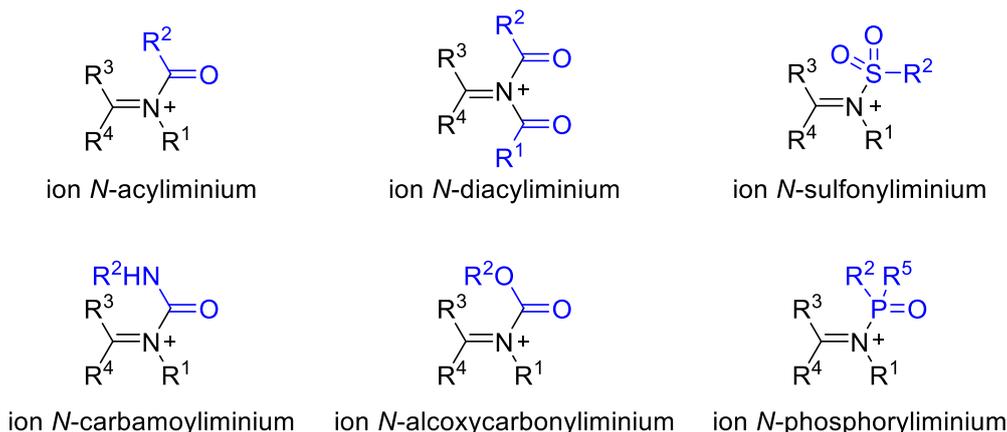


Figure 9. Représentation schématique des ions *N*-iminiums selon la nature du groupement électroattracteur de l'atome d'azote

III.1.1.2. Synthèse d'ions *N*-acyliminiums

a. Méthode la plus employée : les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés

La méthode la plus employée consiste en l'élimination d'un groupe partant présent en α de l'azote en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted, le groupement partant le plus couramment utilisé étant un groupement hydroxyle activé. Ainsi, la réduction d'une des fonctions carbonyles d'un diimide **249**, par le borohydrure de sodium (NaBH_4)¹²¹ permet de réduire une des fonctions carbonyles pour générer un α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé **250**, précurseur d'ion NAI (**Schéma 94**).

Parmi les nombreux acides de Lewis qui entraînent le départ du groupement hydroxyle, l'éthérate de trifluorure de bore $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, le tétrachlorure d'étain SnCl_4 , le tétrachlorure de titane TiCl_4 , le trichlorure de fer FeCl_3 ou encore le trichlorure d'indium InCl_3 ont été largement utilisés. Les ions NAI peuvent également être formés en présence d'acides de Brønsted, par protonation du groupement hydroxyle, entraînant l'élimination d'eau. Par exemple, l'acide *para*-toluène sulfonique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide formique, parmi tant d'autres peuvent être employés pour la formation des ions NAI. Un nucléophile peut ensuite s'additionner sur l'ion NAI formé **251** de façon intra ou intermoléculaire conduisant à la formation de l'amide **252**.

¹²¹ J. C. Hubert, J. B. P. A. Wunberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437–1441.

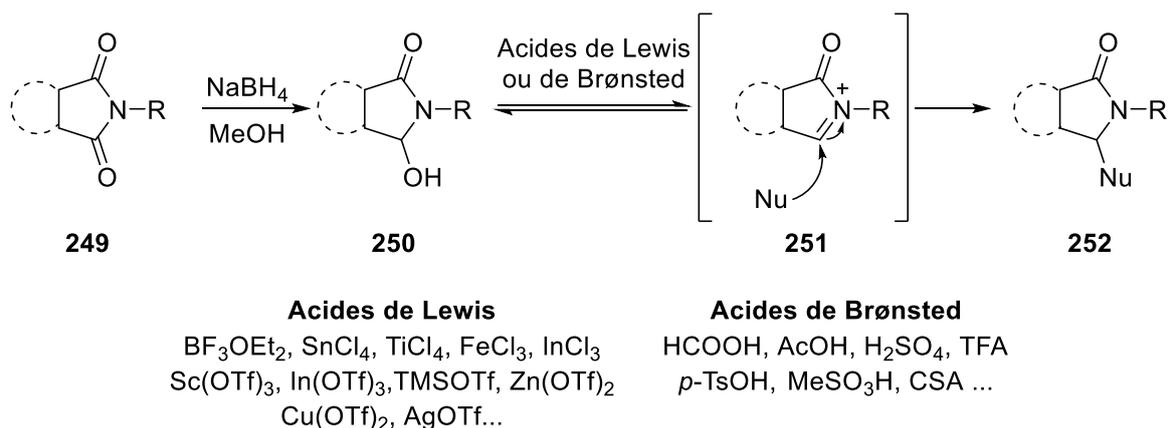


Schéma 94. Formation et réactivité générale d'ions *N*-acyliminiums

b. Autres méthodes d'accès aux ions NAI

Afin d'accéder aux ions *N*-acyliminiums, d'autres voies de synthèse sont envisageables (**Schéma 95**).¹¹⁹ Les ions NAI peuvent être formés par protonation d'une énamide (**Schéma 95, A**) ou par condensation d'une imine sur un chlorure d'acyle ou un aldéhyde (**Schéma 95, B**). Une oxydation des amides de manière électrochimique permet également la formation de l'ion NAI (**Schéma 95, C**).

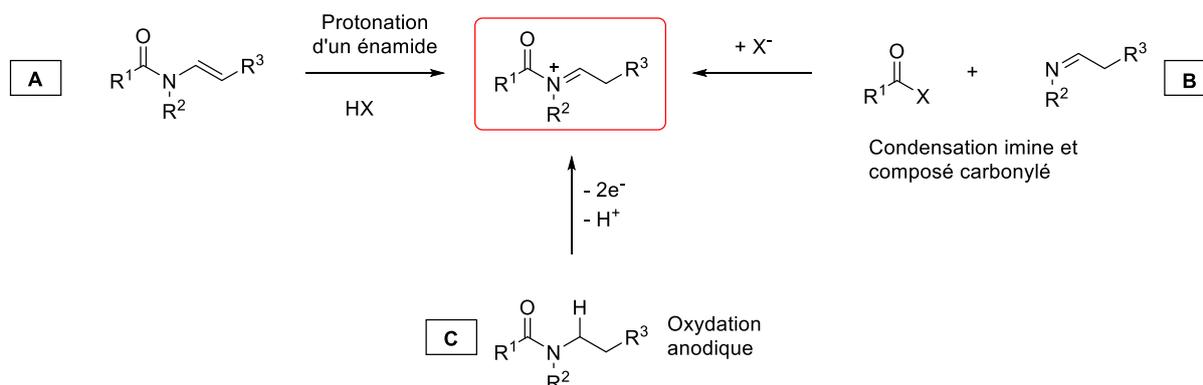


Schéma 95. Voies d'accès aux ions *N*-acyliminiums

III.1.2. Notre objectif

Nous avons envisagé d'accéder à des composés de type diazépinoles **255** au départ des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide **253** (**Schéma 96**). Le traitement de l'ynamide équipé d'un précurseur d'ion *N*-acyliminium **253** par de l'acide *para*-toluène sulfonique pourrait conduire à la formation simultanée de l'énol de tosylate au niveau de l'ynamide mais également de l'ion NAI (**254**). L'addition de l'énol de tosylate sur l'ion acyliminium, permettrait de générer l'intermédiaire cyclique **254a** qui après traitement aqueux mènerait à la formation des diazépinoles **255**.

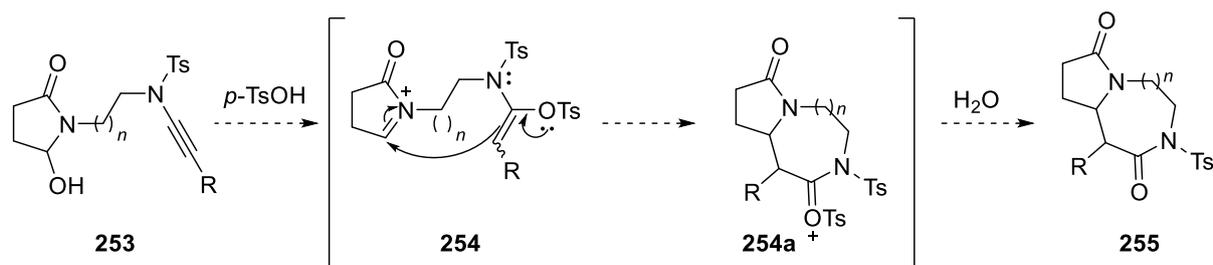


Schéma 96. Objectif de formation des diazépines au départ des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide

III.1.3. Les ynamides en tant que nucléophiles

Ce concept s'appuie sur les travaux de Sahoo *et coll.* qui décrivent la formation de pyridinones **258** au départ d'ynamides **256** comportant une chaîne alcyne en présence d'acide *para*-toluène sulfonique (*p*-TsOH) et d'un complexe d'or (**Schéma 97**).¹²² D'après ses travaux, le *p*-TsOH s'additionne sur l'ynamide afin de générer l'énol de tosylate **257** qui servira de nucléophile intramoléculaire, et de manière concomitante, le sel d'or permet d'activer la triple liaison présente dans la molécule. L'addition de l'énol de tosylate sur la triple liaison activée conduit à la formation de de l'intermédiaire cyclique **257a**, qui après traitement aqueux permet l'obtention de la pyridinone **258** avec un rendement de 89% accompagné du tosylacétamide **259** à hauteur de 4%.

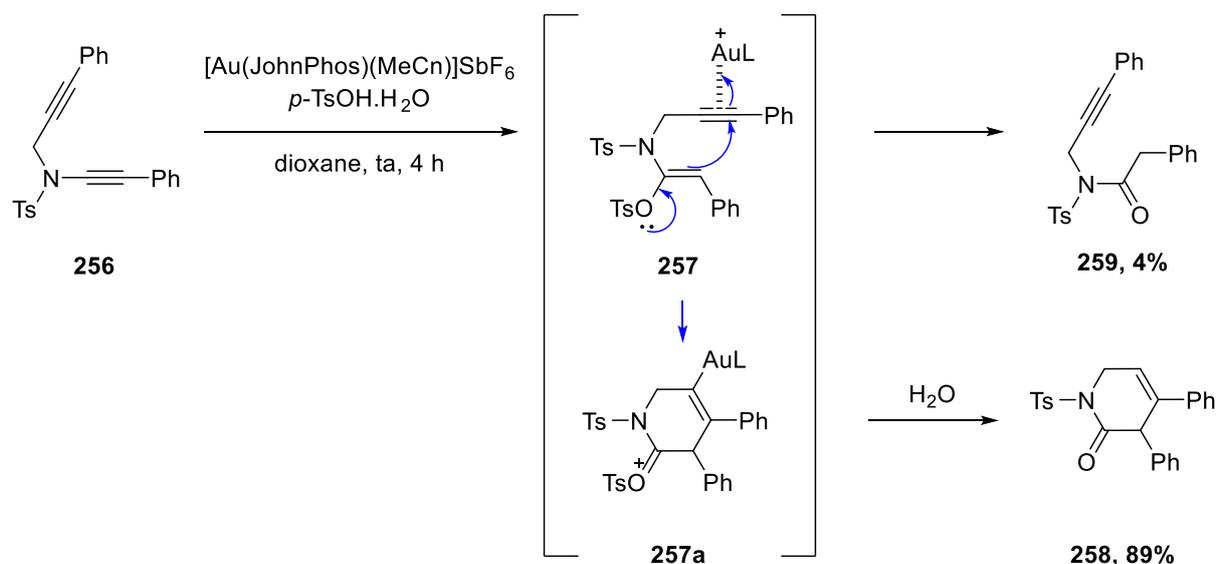


Schéma 97. Travaux réalisés par Sahoo *et coll.*

¹²² N. Ghosh, S. Nayak, A. K. Sahoo, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 9428–9433.

III.2. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide

III.2.1. Synthèse des *N*-imides sulfonamides

III.2.1.1. Synthèse des *N*-imides sulfonamides à une unité méthylénique

Afin de pouvoir accéder aux ynesulfonamides dérivant de *N*-imides, nous avons tout d'abord entrepris la synthèse des *N*-imides sulfonamides correspondants. Notre choix s'est porté sur la chaîne à une unité méthylénique **253a** dans le but d'obtenir des diazépines à 6 chaînons **255a** qui nous semblait plus favorable qu'un cycle à 7 chaînons (**Schéma 98**).

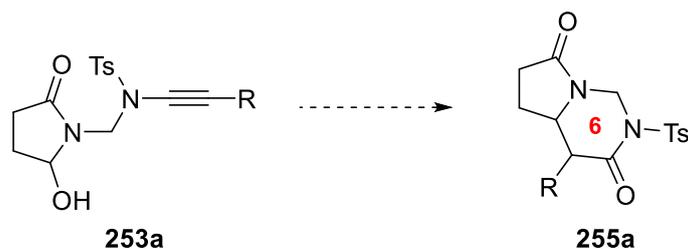


Schéma 98. Formation de diazépines à 6 chaînons

Ainsi un traitement du phtalimide **260** en présence de formaldéhyde et de chlorure d'ammonium,¹²³ ou en présence de DBU et du sulfonamide secondaire TsCH₂NHTs n'ont pas permis d'obtenir les composés *N*-fonctionnalisés **261** et **262** souhaités, le phtalimide ne réagissant pas dans ces conditions (**Schéma 99**).¹²⁴

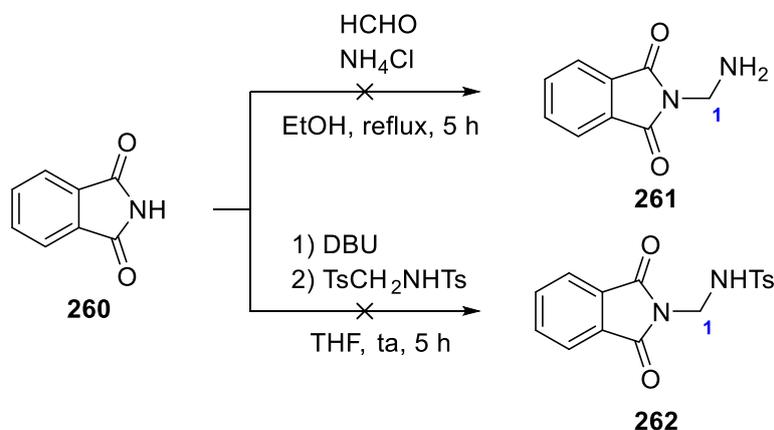


Schéma 99. Formation du sulfonamide à une unité méthylénique

Nous nous sommes alors tournées vers la synthèse de sulfonamide comportant une longueur de chaîne à 2 unités méthyléniques.

¹²³ S. Soni, M. Seth, P. Sah, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2012**, 3, 898–907.

¹²⁴ H. Kinoshita, K. Inomata, M. Hayashi, T. Kondoh, H. Kotake, *Chem. Lett.* **1986**, 15, 1033–1036.

III.2.1.2. Synthèse des *N*-imides sulfonamides à 2 unités méthyléniques

La substitution nucléophile de l'halogénure **263** par l'amidure dérivant du phtalimide **260** n'a pas permis d'accéder au tosylsulfonamide **264** attendu (**Schéma 100**).

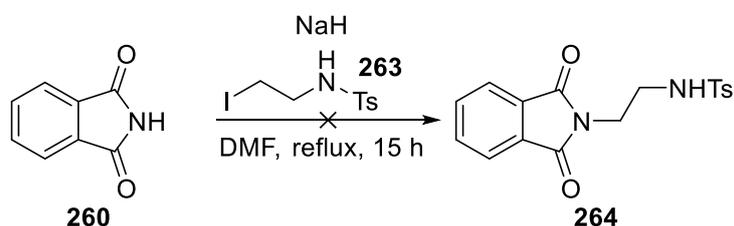
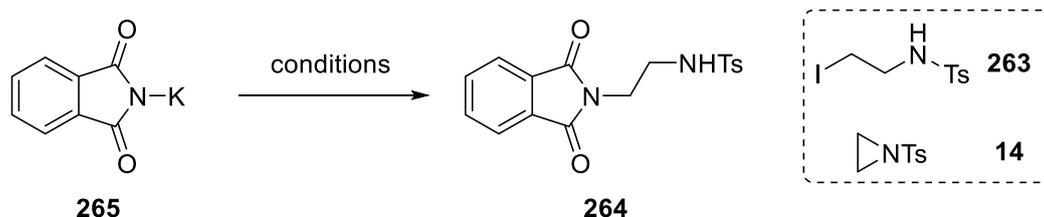


Schéma 100. Formation du sulfonamide à 2 unités méthyléniques

Pour pallier le problème de déprotonation du phtalimide, nous avons utilisé le phtalimide de potassium **265** comme substrat de départ (**Tableau 8**). Au vu des résultats obtenus précédemment avec les céto-ynamides, nous avons utilisé la tosylaziridine **14**, pour fonctionnaliser le phtalimide (**Tableau 8**, entrée 1). Dans ce cas, seule la dégradation du sel de potassium de départ a été observée. Un changement de solvant ainsi qu'une augmentation de la température du milieu réactionnel n'ont pas conduit à la formation du sulfonamide **264** (**Tableau 8**, entrée 2). Enfin, la réaction du phtalimide de potassium **265** en présence de la chaîne iodée **263** dans le DMF à température ambiante pendant 15 heures a permis la formation du *N*-imide sulfonamide **264** avec un rendement de 42% (**Tableau 8**, entrée 3).

Tableau 8. Synthèse du *N*-imide sulfonamide à 2 unités méthyléniques au départ du phtalimide de potassium



Entrée	Réactif	Solvant	T (°C)	Temps	264
1	14	dioxane	ta à 40 °C	24 h	-
2	14	DMF	reflux	15 h	-
3	263	DMF	ta	15 h	42%

Au vu des résultats, nous avons alors décidé de modifier la stratégie et d'utiliser la méthode de synthèse de *N*-imides sulfonamides décrite par Roy *et coll.* (**Schéma 101**).¹²⁵ Cette méthode permet l'obtention des *N*-imides sulfonamides par condensation des anhydrides correspondants avec une diamine monoprotégée. L'éthylène diamine monotosylée **267** a été synthétisée au départ de l'éthylène diamine **266** en présence de chlorure de tosylé et de

¹²⁵ A. K. Maity, S. Roy, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2627–2642.

triéthylamine.¹²⁶ Le traitement de l'anhydride phtalimide **268**, en présence d'acétate de sodium et de la diamine monoprotégée **267** dans l'acide acétique à reflux conduit à la formation du *N*-imide sulfonamide **264** avec un bon rendement de 82%. Dans ces conditions, le *N*-imide sulfonamide dérivant du succinimide **270** a également pu être obtenu avec un rendement de 73%.

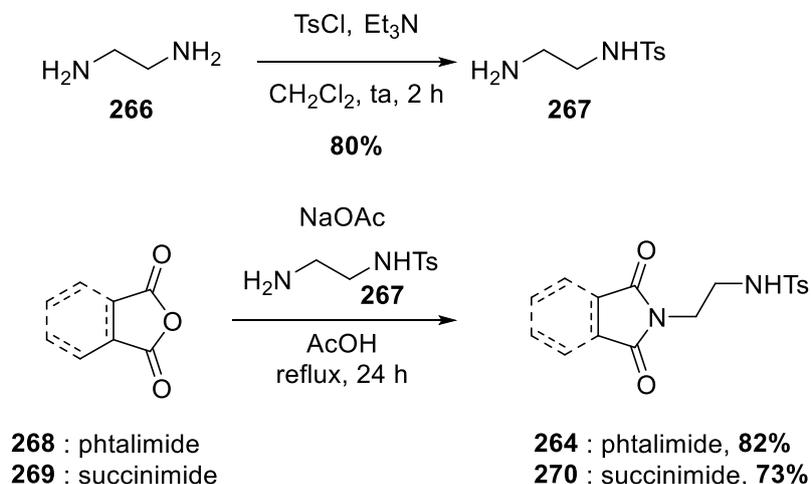


Schéma 101. Synthèse du sulfonamide à 2 unités méthyliques au départ des anhydrides phtalimide et succinimide

III.2.2. Synthèse des *N*-imides ynesulfonamides

Les *N*-imides ynamides **271** et **272** ont été synthétisés à partir des *N*-imides sulfonamides **264** et **270** dérivant respectivement du phtalimide ou du succinimide, dans les conditions de *N*-alcynylation catalysée au cuivre décrite par Hsung *et coll.* (**Schéma 102**).¹⁶ Ainsi l'ynamide dérivant du phtalimide substitué par un groupement phényle **271** a été formé avec un bon rendement de 86% et son analogue dérivant du succinimide **272** avec un rendement de 80%.

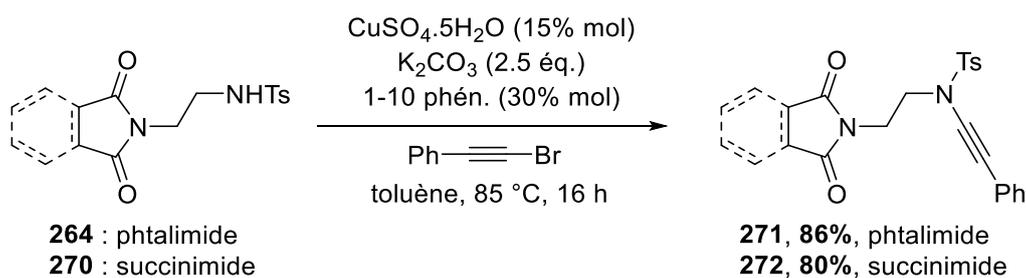


Schéma 102. Synthèse des *N*-imides ynamides substitués par un groupement phényle

III.2.3. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide

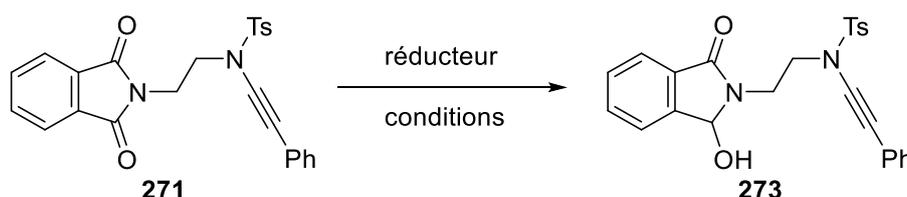
Afin d'accéder aux α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide, une des fonctions carbonyles de l'imide doit être réduite.

¹²⁶ M. S. Abdel-Maksoud, M.-R. Kim, M. I. El-Gamal, M. M. Gamal El-Din, J. Tae, H. S. Choi, K.-T. Lee, K. H. Yoo, C.-H. Oh, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 453–463.

III.2.3.1. Au départ de l'ynamide dérivant du phtalimide

Différents agents réducteurs ont été testés au départ du *N*-imide ynamide substitué d'un groupement phényle dérivant du phtalimide **271** (Tableau 9). Un traitement de l'ynamide **271** par le borohydrure de sodium (NaBH_4) dans l'éthanol conduit à la formation du composé réduit **273** avec un rendement de 46% (Tableau 9, entrée 1). L'emploi de l'aluminohydruure de lithium (LiAlH_4) fournit également l' α -hydroxylamide **273** au bout d'une heure avec un rendement de 56% (Tableau 9, entrée 2). Enfin l'utilisation d'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL) permet l'obtention du composé réduit **273** avec un rendement de 63% (Tableau 9, entrée 3).

Tableau 9. Réduction de la fonction carbonyle au départ de l'ynamide dérivant du phtalimide

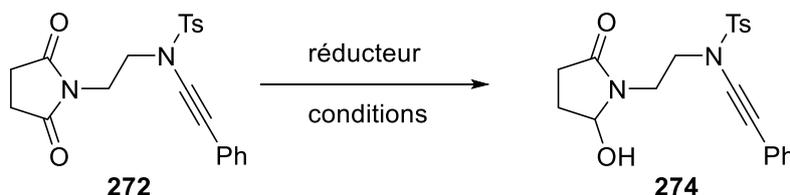


Entrée	Réducteur	Solvant	T (°C)	Temps	273
1	NaBH_4	EtOH	0 °C	24 h	46%
2	LiAlH_4	THF	0 °C	1 h	56%
3	DIBAL	toluène	0 °C à ta	4 h	63%

III.2.3.2. Au départ de l'ynamide dérivant du succinimide

Parallèlement, ces mêmes agents réducteurs ont également été testés au départ du *N*-imide ynamide substitué d'un groupement phényle dérivant du succinimide **272** (Tableau 10). L'utilisation de NaBH_4 dans l'éthanol n'a pas conduit au composé réduit **274**, et seule la dégradation du produit de départ **272** a été observée (Tableau 10, entrée 1). Le traitement de l'ynamide **272** par LiAlH_4 a permis la formation de l' α -hydroxylamide **274** avec un rendement de 43%, cependant en mélange avec des impuretés non identifiées (Tableau 10, entrée 2). Enfin le DIBAL a également réagi avec le *N*-imide ynamide **272** fournissant le composé réduit **274** avec un rendement de 66% (Tableau 10, entrée 3).

Tableau 10. Réduction de la fonction carbonyle au départ de l'ynamide dérivant du succinimide



Entrée	Réducteur (éq.)	Solvant	T (°C)	Temps	272
1	NaBH_4 (6 éq.)	EtOH	0 °C	24 h	-
2	LiAlH_4 (1.2 éq.)	THF	0 °C	1 h	43%
3	DIBAL (1.8 éq.)	CH_2Cl_2	0 °C à ta	4 h	66%

Ainsi l'agent réducteur le plus adapté à l'obtention des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide **273** et **274** semble être l'hydrure de diisobutylaluminium.

III.3. Réactivité des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide

III.3.1.1. Au départ de l' α -hydroxylamide dérivé du phthalimide *N*-fonctionnalisé avec un ynamide

Pour générer simultanément un éther d'énol au niveau de l'ynamide et l'ion *N*-acyliminium à partir de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un ynamide **273**, nous avons traité ce dernier avec différents acides de Brønsted ou de Lewis (**Tableau 11**). En présence d'acide *para*-toluène sulfonique, la réaction ne conduit pas à la formation de la diazépino[n]phthalimide **275** souhaitée, seuls des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 11**, entrée 1). Un acide plus fort, l'acide triflique a également été utilisé ne conduisant également qu'à la dégradation de l' α -hydroxylamide de départ **273** (**Tableau 11**, entrée 2). Enfin, avec le triflate de zinc, la réaction de cyclisation n'a pas lieu et ne conduit qu'à des produits de dégradation (**Tableau 11**, entrée 2).

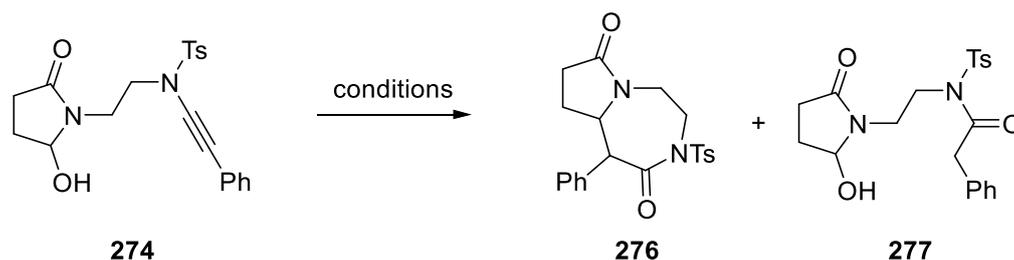
Tableau 11. Essai de cyclisation au départ d' α -hydroxylamide dérivé du phthalimide



Entrée	Acide (éq.)	Solvant	Temps	275
1	<i>p</i> -TsOH (2.5 éq.)	THF	21 h	dégradation
2	HOTf (0.1 éq.)	toluène	21 h	dégradation
3	Zn(OTf) ₂ (0.1 éq.)	CH ₂ Cl ₂	8 h	dégradation

III.3.1.2. Au départ de l' α -hydroxylamide dérivé du succinimide *N*-fonctionnalisé avec un ynamide

Parallèlement, des tests similaires au départ de l' α -hydroxylamide dérivé du succinimide *N*-fonctionnalisés avec un ynamide **274** ont été réalisés (**Tableau 12**). Avec l'acide *para*-toluène sulfonique, que ce soit dans le THF, dans l'éthanol ou dans le dichlorométhane, la cyclisation de l'ynamide succinimide de départ **274** n'a pas eu lieu, seuls des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 12**, entrées 1, 2 et 3). Dans le cas du traitement du *N*-imide ynamide **274** par de l'acide triflique à -78 °C, seul le produit d'hydratation **277** a pu être isolé avec un rendement de 23% (**Tableau 12**, entrée 4).

Tableau 12. Essai de cyclisation au départ d' α -hydroxylamide dérivé du succinimide

Entrée	Acide (éq.)	Solvant	Temps	T (°C)	276	277
1	<i>p</i> -TsOH (3.5 éq.)	THF	21 h	ta	dégradation	
2	<i>p</i> -TsOH (0.1 éq.)	EtOH	1 h	ta	dégradation	
3	<i>p</i> -TsOH (2.5 éq.)	CH ₂ Cl ₂	7 h	ta	dégradation	
4	HOTf (0.1 éq.)	toluène	1 h	-78 °C	-	23%

III.4. Conclusion

Aucun des essais de cyclisation d' α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide n'ont permis l'obtention des diazépines attendues **275** et **276**. Devant l'absence de résultats concluants, nous nous sommes interrogées sur la stabilité de formation de l'énol de triflate ou de tosylate intermédiaire dérivant de l'ynamide, et afin d'éviter ce problème, nous avons décidé de préparer un substrat comportant un nucléophile isolable tout en conservant le précurseur d'ion *N*-acyliminium au sein de la molécule.

IV. ADDITION NUCLÉOPHILE INTRAMOLÉCULAIRE D'IMIDES *N*-FONCTIONNALISÉS AVEC UN ÉNAMIDE

IV.1. Objectif

Afin de pouvoir réunir un nucléophile et un électrophile au sein de la même molécule, notre choix s'est porté sur des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire **278**. Au vu du caractère nucléophile des énamides tertiaires (cf I.6. Réactions d'addition nucléophile de l'énamide tertiaire, p. 65), ces derniers pourraient s'ajouter sur l'ion *N*-acyliminium formé *in situ* en milieu acide, pour conduire à la formation des diazépines **280** (**Schéma 103**).

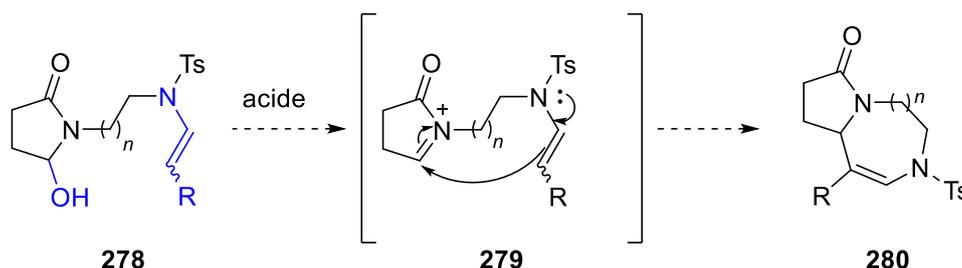


Schéma 103. Objectif : réactivité d'énamides tertiaires vers la formation de diazépines

Les diazépines sont des sous-structures présentes dans des molécules de la famille des benzodiazépines, possédant une activité psychoactive, comme par exemple (-)-DC-81¹²⁷ ou la Vabicaserine¹²⁸ (**Figure 10**).

Une des thématiques phare du laboratoire étant l'étude de la réactivité des ynamides (cf. Chapitre 1, p. 21), nous avons décidé d'accéder aux α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire *via* la réduction des ynamides.

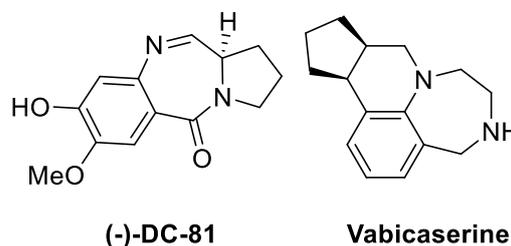


Figure 10. Produits d'intérêt pharmaceutique possédant un motif diazépine

IV.2. Travaux préliminaires

Compte tenu de la chimie réalisée au laboratoire portant sur les céto-ynamides (cf. I.2. Réactivité des céto-ynesulfonamides, p. 25), le céto-ynamide substitué par un groupement ester dérivant de la cyclohexanone **281** a tout d'abord été utilisé comme modèle. Un traitement du céto-ynamide **281** par 4 équivalents de NaBH_4 dans l'éthanol à -78°C conduit à la formation de l'hydroxyynamide **282** avec un bon rendement de 76% (**Schéma 104**). Dans ce cas, seule la réduction de la fonction carbonyle de la cyclohexanone est observée, même avec un excès de NaBH_4 . En augmentant le température du milieu réactionnel, le produit **283** réduit à la fois

¹²⁷ L. M. Pardo, I. Tellitu, E. Domínguez, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5811–5818.

¹²⁸ A. G. Yaremenko, V. V. Shelyakin, D. M. Volochnyuk, E. B. Rusanov, O. O. Grygorenko, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1195–1197.

au niveau de la fonction carbonyle et au niveau de l'ynamide a été obtenu, avec une configuration *E* exclusive au niveau de la double liaison de l'énamide (**Schéma 104**).

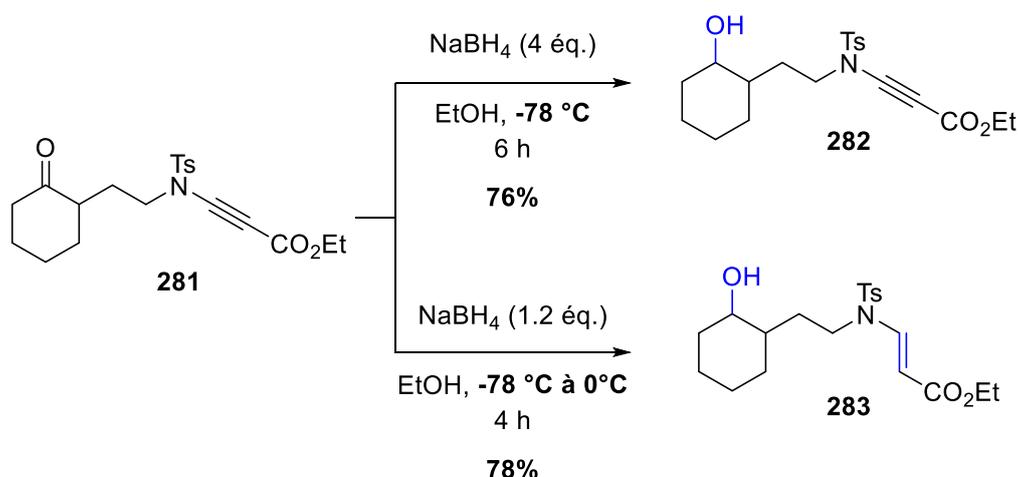


Schéma 104. Réactivité du céto-ynamide substitué d'un groupement ester en présence de NaBH_4

L'utilisation de NaBH_4 dans le cas des céto-ynamides portant un fonction ester, permet ainsi à la fois la réduction du groupement carbonyle en groupement hydroxyle mais également la réduction de l'ynamide en énamide tertiaire, nucléophile.

Ces conditions ont alors été appliquées aux *N*-imides fonctionnalisés avec un ynamide afin de pouvoir générer à la fois le précurseur de l'ion NAI et l'énamide tertiaire en une étape.

IV.3. Synthèse et réactivité de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester

IV.3.1. Synthèse de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester

IV.3.1.1. Premier essai de réduction en présence de NaBH_4

Lors d'un premier essai, le *N*-imide dérivé du succinimide fonctionnalisé avec un ynamide substitué par un groupement ester **284** a été placé dans l'éthanol à $0\text{ }^\circ\text{C}$ en présence de 4.5 équivalents de NaBH_4 , ajoutés progressivement au cours de la réaction (**Schéma 105**). A l'issue de cette réaction, nous avons observé la formation de 4 produits. Les composés doublement réduits **285**, à la fois au niveau de la fonction carbonyle du *N*-imide et au niveau de la triple liaison de l'ynamide, ont été obtenus à hauteur de 45% de rendement sous la forme d'un mélange d'isomères *E/Z* avec un ratio 86/14. La réduction de l'ynamide **284** en présence de NaBH_4 conduit également à la formation de l'amide désoxygéné **286** de configuration *E* avec un rendement de 15% accompagné de l'isomère *E* du *N*-imide **287** uniquement réduit au niveau de l'ynamide.

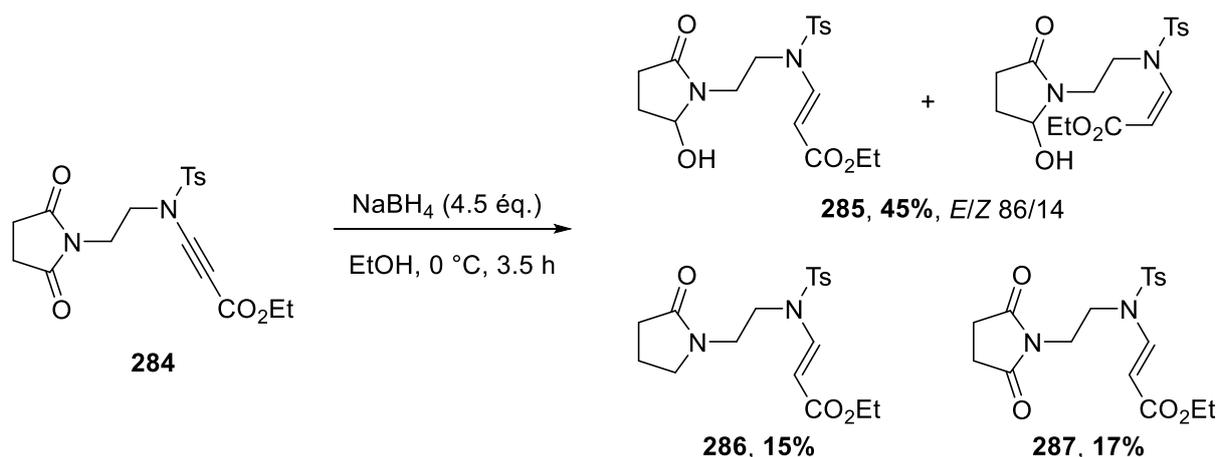


Schéma 105. Réduction de l'ynamide **284** en présence de NaBH_4

Nous avons supposé que les deux réductions s'effectueraient de manière indépendante. Une réduction classique de la fonction carbonyle de la partie diimide en fonction hydroxyle s'effectue en présence de NaBH_4 . Au niveau de la partie ynamide, le borohydruure de sodium se coordonnerait à la fonction carbonyle du groupement ester, permettant ainsi la réduction de l'ynamide en énamide (**Figure 11**). L'isomère de configuration *E* étant thermodynamiquement plus stable, il est formé majoritairement au cours de la réduction de l'ynamide, comme l'ont observé Cossy *et coll.* lors de la réduction d'ynesulfonamides en présence de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydruure de sodium (Red-Al).⁵²

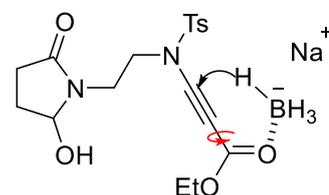


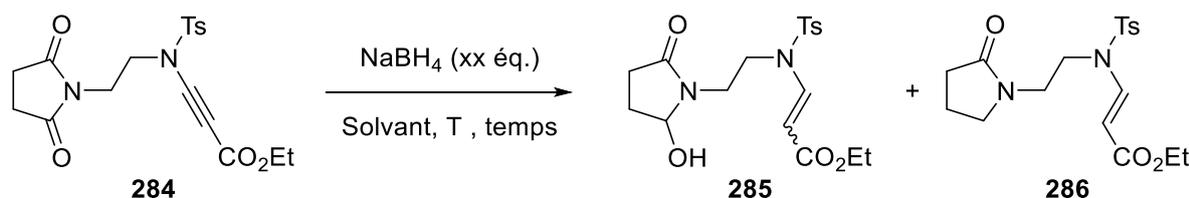
Figure 11. Représentation schématique de l'intermédiaire réactionnel postulé

IV.3.1.2. Optimisation de la réduction des ynamides **284**

Afin de favoriser la formation de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide tertiaire, différentes conditions faisant notamment varier la quantité de NaBH_4 utilisée, le solvant mais également la température du milieu réactionnel, ont été testées (**Tableau 13**). Dans tous les cas, les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire **285** ont été obtenus avec un ratio *E/Z* similaire. Dans l'éthanol, au bout de 7 heures, les composés doublement réduits **285** et le *N*-imide désoxygéné **286** ont été formés dans des proportions équivalentes (**Tableau 13**, entrée 1). Une diminution de la quantité de NaBH_4 ainsi qu'une augmentation du temps de réaction et de la température du milieu réactionnel ne sont pas favorables à la formation des α -hydroxylamides **285** souhaités puisque seuls des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 13**, entrée 2). Le *N*-imide fonctionnalisé avec un ynamide **284** n'étant pas entièrement soluble dans l'éthanol, un mélange de solvant dichlorométhane/méthanol a été testé (**Tableau 13**, entrées 3 à 5). Le traitement de l'ynamide **284** dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ dans un ratio volumique 1/2 conduit à une amélioration du rendement des composés doublement réduits **285**, le produit désoxygéné **286** étant toujours formé à hauteur de 13% (**Tableau 13**, entrée 3). Dans ces 3 premiers cas (**Tableau 13**, entrées 1 à 3), le borohydruure de sodium a été ajouté progressivement au cours de la réaction. Lors d'un ajout en une fois de l'agent réducteur NaBH_4 (**Tableau 13**, entrée 4), le *N*-imide désoxygéné **286**

est formé à hauteur de 15% et les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire **285** à hauteur de 46%. Enfin, la réaction de l'ynamide **284** avec 4 équivalents de NaBH₄ ajoutés progressivement au cours de la réaction à 0 °C, dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH 1/1, conduit à la formation des composés doublement réduits **285** avec un bon rendement de 73% (**Tableau 13**, entrée 5).

Tableau 13. Optimisation de la réduction des ynamides **284**



Entrée	NaBH ₄ (éq.)	solvant	T (°C)	temps	285 (<i>E/Z</i>)	286
1	3.5 éq.	EtOH	0 °C	7 h	31% (80/20)	32%
2	1.2 éq.	EtOH	0 °C à ta	16 h	-	-
3	4 éq.	CH ₂ Cl ₂ /MeOH 1/2	0 °C	7 h	52% (84/16)	13%
4	5 éq.	CH ₂ Cl ₂ /MeOH 1/1	0 °C	1.5 h	46% (85/15)	15%
5	4 éq.	CH ₂ Cl ₂ /MeOH 1/1	0 °C	4 h	73% (86/14)	-

IV.3.2. Réactivité de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester

Ayant accès à l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester **285**, sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*, nous nous sommes intéressées à la réaction de cyclisation afin d'obtenir les diazépines correspondantes.

IV.3.2.1. Premier essai de cyclisation de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester

Notre choix s'est porté sur l'utilisation de trifluorométhanesulfonate d'yttrium Y(OTf)₃ en tant qu'acide de Lewis pour générer l'ion *N*-acyliminium et ainsi favoriser cette cyclisation. Ainsi, un traitement de l'énamide **285** par une quantité catalytique de Y(OTf)₃ dans le chlorobenzène à 80 °C pendant 2.5 heures en présence de tamis moléculaire conduit à la formation de la diazépine souhaitée **288** avec un rendement de 42% (**Schéma 106**).

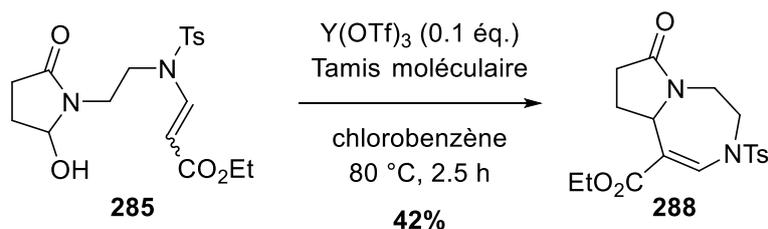


Schéma 106. Essai de cyclisation en présence de Y(OTf)₃

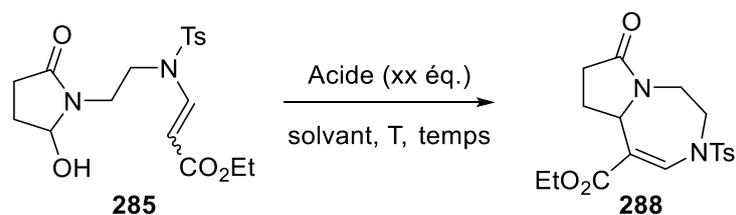
IV.3.2.2. Criblage d'acides

Au vu de ce résultat encourageant, différents acides et conditions ont été testés afin d'optimiser la réaction de cyclisation de l'énamide **285** pour former la diazépine **288** (**Tableau 14**). En présence d'une quantité stœchiométrique d' $Y(OTf)_3$, toujours en chauffant à 80 °C la diazépine **288** a été formée avec un rendement meilleur de 64% (**Tableau 14**, entrée 2), alors qu'à température ambiante, l'énamide **285** n'a pas réagi et a été récupéré intégralement (**Tableau 14**, entrée 3).

L'effet des acides de Brønsted, à savoir l'acide *para*-toluène sulfonique (*p*-TsOH), l'acide camphorsulfonique (CSA) et l'acide trifluoroacétique (TFA), a également été étudié (**Tableau 14**, entrées 4 à 6). L'acide *para*-toluène sulfonique ainsi que l'acide camphorsulfonique conduisent à la formation de la diazépine **288** avec de faibles rendements de 24% et 18% respectivement (**Tableau 14**, entrées 4 et 5), alors que lors de l'emploi de l'acide trifluoroacétique, seuls des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 14**, entrée 6).

Nous sommes alors tournées vers l'utilisation d'acides de Lewis. Le trichlorure de fer, le tétrachlorure de titane ainsi que le trichlorure d'indium fournissent la diazépine **288** avec des rendements moyens allant de 38 à 42% (**Tableau 14**, entrées 7 à 9). Le traitement de l'énamide **285** avec de l'éthérate de trifluorure de bore ($BF_3 \cdot OEt_2$) conduit à la formation de la diazépine **288** avec un bon rendement de 78% (**Tableau 14**, entrée 10).

Enfin, des éthers silylés ont été testés, et le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) ainsi que le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf) conduisent à la formation de la diazépine **288** avec de bons rendements de 83% et 76% respectivement (**Tableau 14**, entrées 11 et 12). Il est à noter qu'une quantité stœchiométrique de TMSOTf est nécessaire à la formation de la diazépine **288**, puisque lors de l'emploi d'une quantité catalytique de TMSOTf, seules des traces de la diazépine souhaitée **288** ont été observées (**Tableau 14**, entrée 13).

Tableau 14. Criblage d'acides pour la formation de la diazépine **288**

Entrée	Acide (éq.)	Solvant	T (°C)	Temps	288
1	Y(OTf) ₃ (0.1 éq.) + TM	chlorobenzène	80 °C	2.5 h	42%
2	Y(OTf) ₃ (1.2 éq.) + TM	chlorobenzène	80 °C	1 h	64%
3	Y(OTf) ₃ (0.9 éq.) + TM	chlorobenzène	ta	21 h	-
4	<i>p</i> -TsOH (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	ta	3 h	24%
5	CSA (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	ta	3.5 h	18%
6	TFA (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	ta	19 h	-
7	FeCl ₃ (1.2 éq.) + TM	DCE	ta	1 h	42%
8	TiCl ₄ (1.2 éq.) + TM	DCE	ta	5 h	38%
9	InCl ₃ (1.2 éq.) + TM	CH ₂ Cl ₂	ta	4.5 h	38%
10	BF ₃ .OEt ₂ (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	ta	30 min	78%
11	TMSOTf (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	ta	30 min	83%
12	TBSOTf (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	ta	30 min	76%
13	TMSOTf (0.1 éq.)	CH ₂ Cl ₂	ta	20 h	traces

TM = Tamis moléculaire

IV.3.2.3. Criblage de solvants

La réaction de cyclisation de l'énamide **285** a ensuite été testée en présence de 1.2 équivalents de TMSOTf, à température ambiante, pendant 30 minutes dans différents solvants afin de déterminer l'influence de ces derniers pour cette réaction de cyclisation (**Figure 12**). Le dichlorométhane, s'est avéré être le plus performant pour cette réaction, conduisant à la diazépine **288** avec un rendement de 83%. En réalisant la réaction dans le toluène, l'acétonitrile, le dichloroéthane, le nitrométhane, l'éther diéthylique, l'acétone ou le tétrahydrofurane, l'énamide **285** s'additionne sur l'ion *N*-acyliminium pour former la diazépine **288**, cependant une chute du rendement est observée de 77% (toluène) à 18% (THF). La réaction de l'énamide **285** en présence de TMSOTf dans le chloroforme conduit à des produits de dégradation et dans le diméthylformamide, l'énamide **285** n'a pas réagi et a été récupéré intégralement.

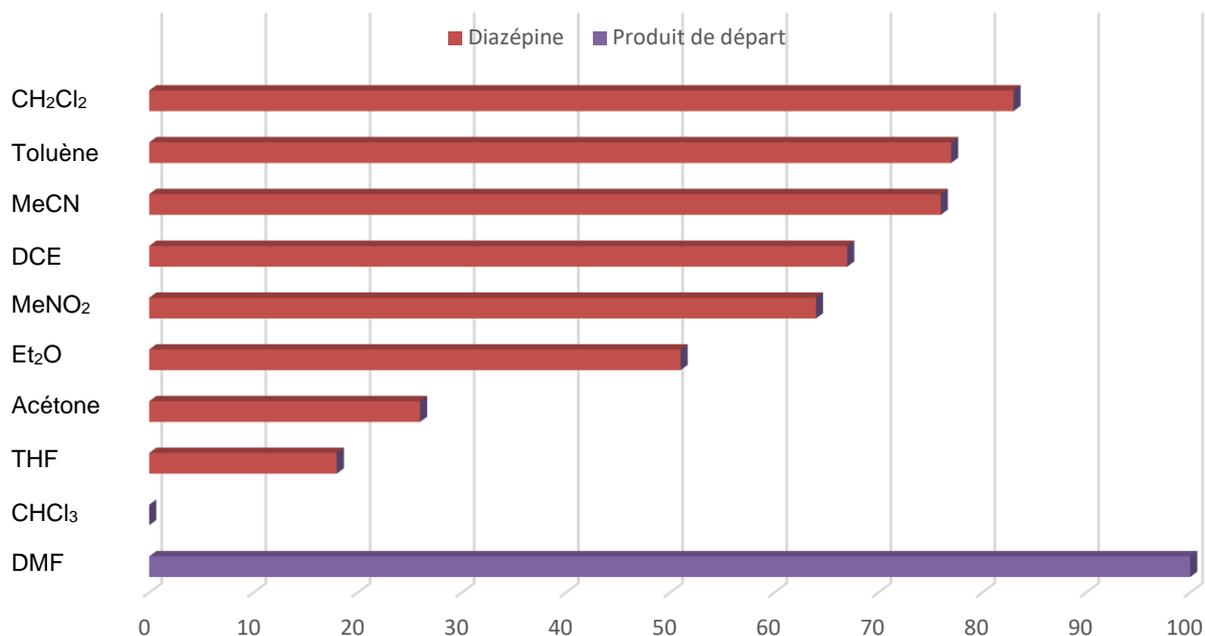


Figure 12. Criblage de solvants pour la formation de la diazépine **288**

IV.3.3. Conditions optimales

Après ces différents criblages d'acides et de solvants, les conditions optimales de formation de la diazépine **288** au départ de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide tertiaire substitué par un groupement ester **285** sont l'utilisation de 1.2 équivalents de TMSOTf dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 30 minutes, conduisant ainsi à la diazépine **288** avec un rendement de 83% (**Schéma 107**).

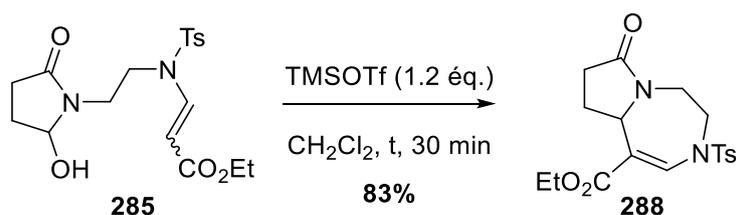


Schéma 107. Conditions optimales de formation de la diazépine **288** au départ de l'énamide **285**

Une fois les conditions optimales déterminées, nous avons étudié le champ d'applications de cette réaction de cyclisation.¹²⁹

¹²⁹ L. Andna, L. Miesch, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3430–3433.

IV.4. Champ d'applications de la réaction de cyclisation

IV.4.1. Variation de la partie *N*-imide

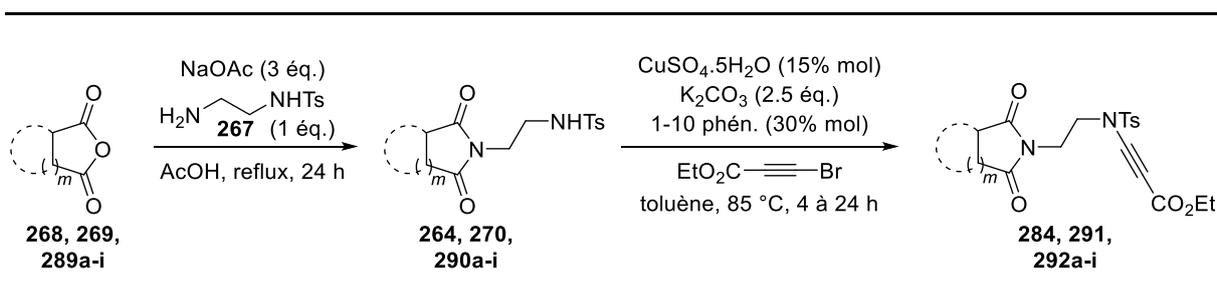
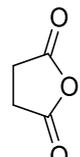
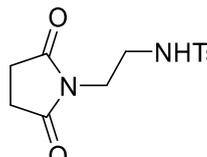
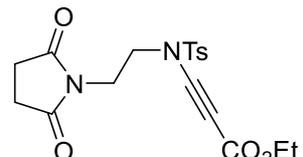
Afin d'étudier les limites de la réaction de cyclisation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire, nous avons tout d'abord fait varier la partie *N*-imide. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé les *N*-imides ynamides substitués par un groupement ester, afin de les réduire pour obtenir les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire correspondants.

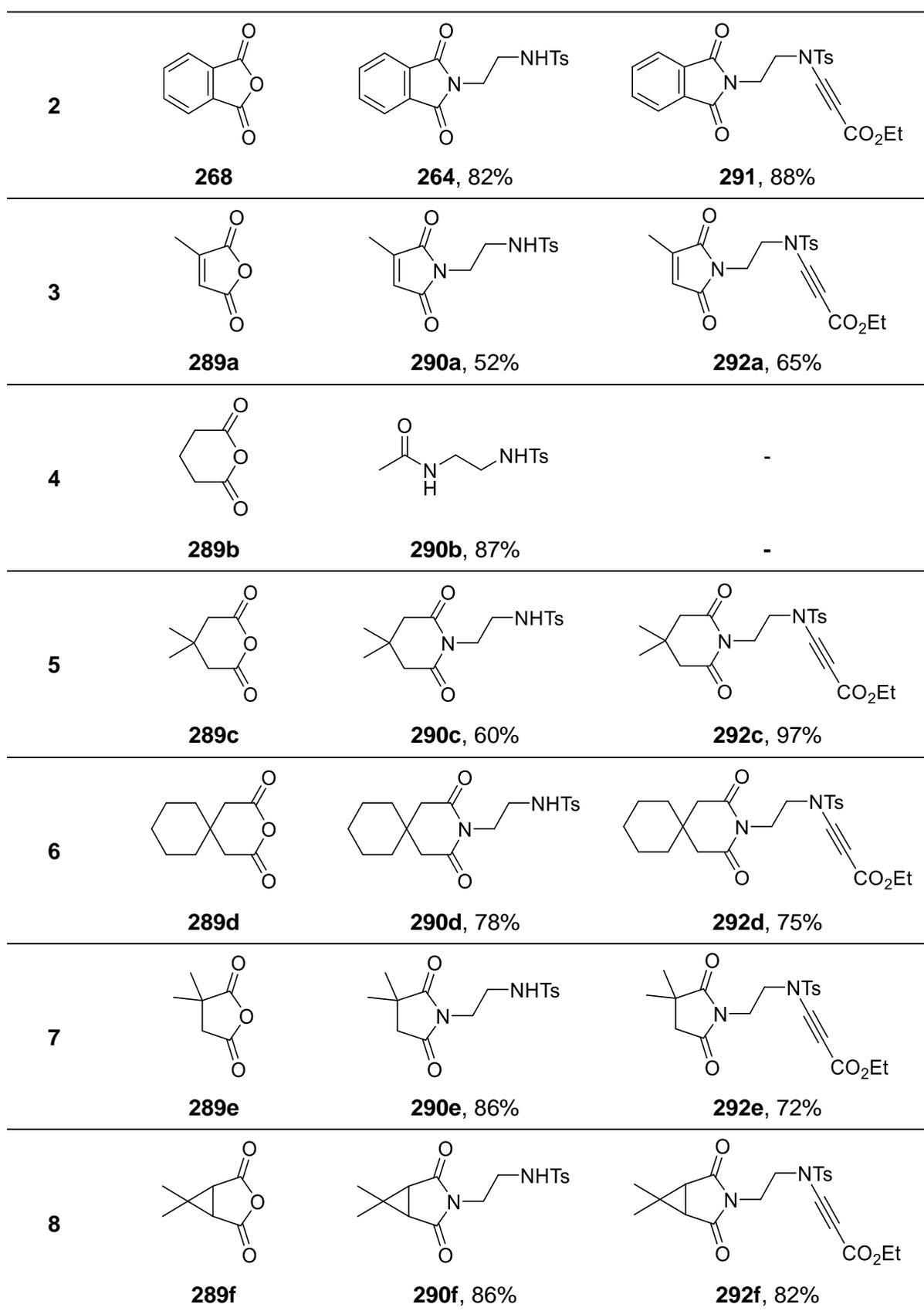
IV.4.1.1. Synthèse des *N*-imides ynamides

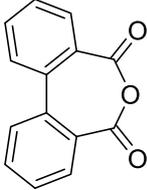
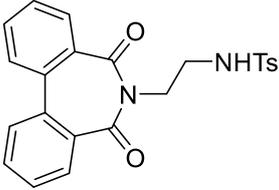
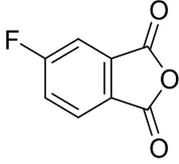
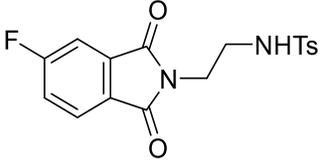
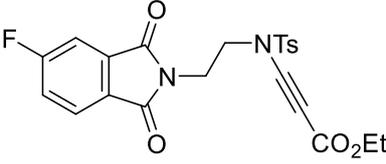
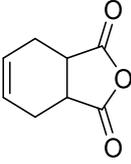
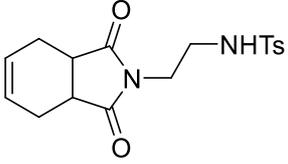
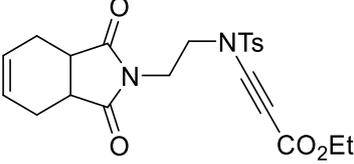
Les *N*-imides sulfonamides **264**, **270** et **290a-i** ont été synthétisés par addition des anhydrides correspondants **268**, **269**, **289a-i** et de la diamine monoprotégée **267** selon la méthode précédemment utilisée (**Schéma 101**, p. 100).¹²⁵ Les *N*-imides sulfonamides ont été obtenus avec de bons rendements allant de 52 à 91% (**Tableau 15**). Cependant, au départ de l'anhydride glutarique **289b**, le sulfonamide cyclisé correspondant n'a pas été formé, mais le sulfonamide non cyclisé **290b** a été isolé avec un rendement de 87% (**Tableau 15**, entrée 4). Par ailleurs, l'anhydride diphénique **289g** n'a pas conduit au sulfonamide correspondant **290g**, seuls des produits de dégradation ont été formés (**Tableau 15**, entrée 9).

Une alcynylation catalysée au cuivre de ces *N*-imides sulfonamides **264**, **270** et **290a-i** avec le bromopropiolate d'éthyle, selon la méthode décrite précédemment (**Schéma 102**, p. 100),¹⁶ conduit à la formation des *N*-imides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide **284**, **291**, **292a-i** (**Tableau 15**). Indépendamment de la nature du squelette *N*-imide du sulfonamide de départ utilisé, les ynamides substitués par un groupement ester correspondants **284**, **291**, **292a-i** ont été obtenus avec de bons rendements allant de 65 à 99%.

Tableau 15. Synthèse des *N*-imides ynesulfonamides

			
Entrée	Anhydrides	Sulfonamides	Ynamides
1			
	269	270 , 73%	284 , 99%



9			-
	289g	290g, 0%	-
10			
	289h	290h, 91%	292h, 82%
11			
	289i	290i, 80%	292i, 93%

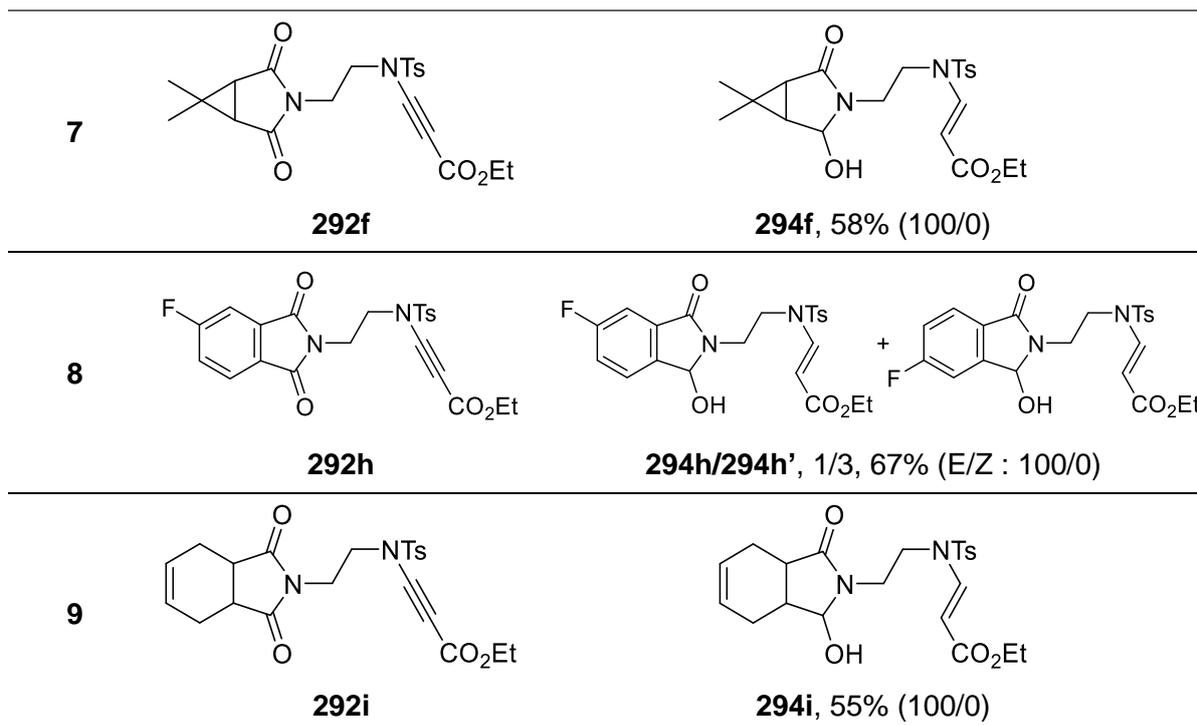
IV.4.1.2. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire

Lors de la réduction de ces ynamides substitués par un ester éthylique **284**, **291**, **292a-i**, les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire correspondants **285**, **293**, **294a-i** ont été obtenus avec des rendements allant de 18% à 73% (**Tableau 16**). Dans tous les cas, l'isomère *E* a été formé majoritairement (**Tableau 16**), et dans certains cas, même exclusivement (**Tableau 16**, entrées 4 à 9). Au départ des ynamides non symétriques, la réduction des deux fonctions carbonyles conduit à la formation des deux régioisomères α -hydroxylamides, comme dans le cas du phthalimide fluoré **292h** où un ratio en composés **294h/294h'** de 1/3 est observé (**Tableau 16**, entrée 8) ou encore au départ du squelette *gem*-diméthyle succinimide **292e** (**Tableau 16**, entrée 6) où un ratio 1/6 respectivement pour les produits **294e/294e'** est observé. Dans le cas des ynamides non symétriques (**Tableau 16**, entrées 3, 6 et 8), les ratios observés ont pu être déterminés par l'étude des spectres RMN 2D et 1D des diazépines correspondantes et ainsi appliqués aux composés mono-réduits correspondants. De manière surprenante, le carbonyle ayant un encombrement stérique environnant plus important a été réduit de façon exclusive, un seul régioisomère **294a** a été observé dans ce cas (**Tableau 16**, entrée 3).¹³⁰

¹³⁰ J. B. P. A. Wunberg, H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 179–187.

Tableau 16. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire

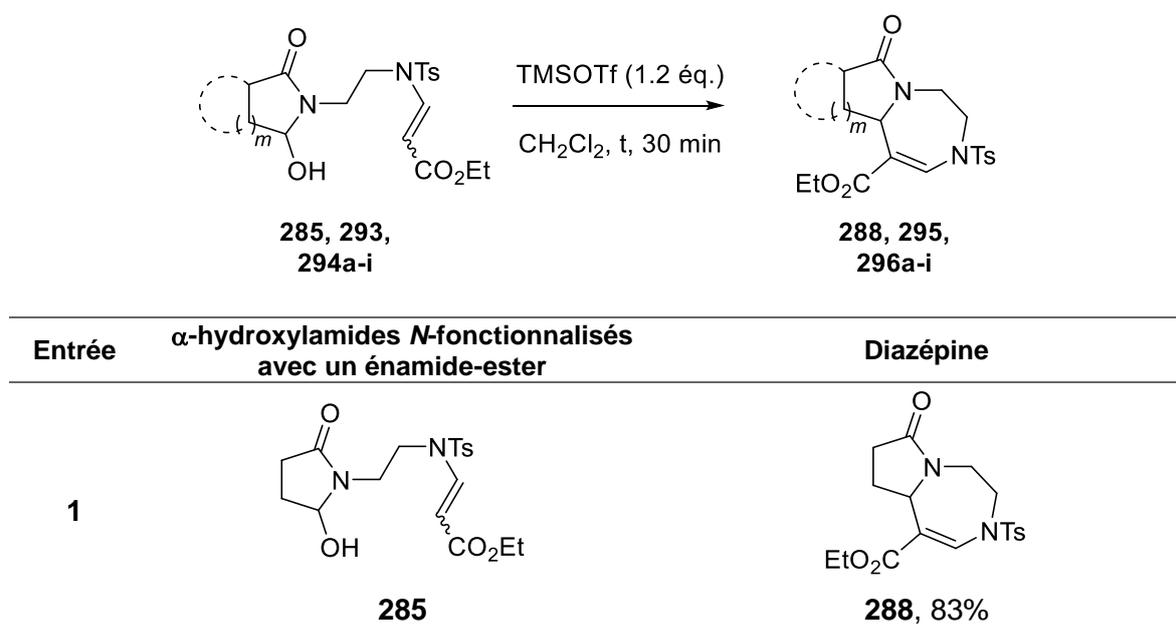
Entrée	<i>N</i> -imides ynamides	α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un énamide tertiaire (<i>E/Z</i>)
	<p> NaBH_4 (2 à 8 éq.) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1/1 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 4 à 6 h </p> <p> 284, 291, 292a-i </p>	<p> 285, 293, 294a-i </p>
1	<p>284</p>	<p>285, 73% (86/14)</p>
2	<p>291</p>	<p>293, 50% (90/10)</p>
3	<p>292a</p>	<p>294a, 65% (93/7)</p>
4	<p>292c</p>	<p>294c, 62% (100/0)</p>
5	<p>292d</p>	<p>294d, 18% (100/0)</p>
6	<p>292e</p>	<p>294e/294e', 1/6, 59% (E/Z : 100/0)</p>

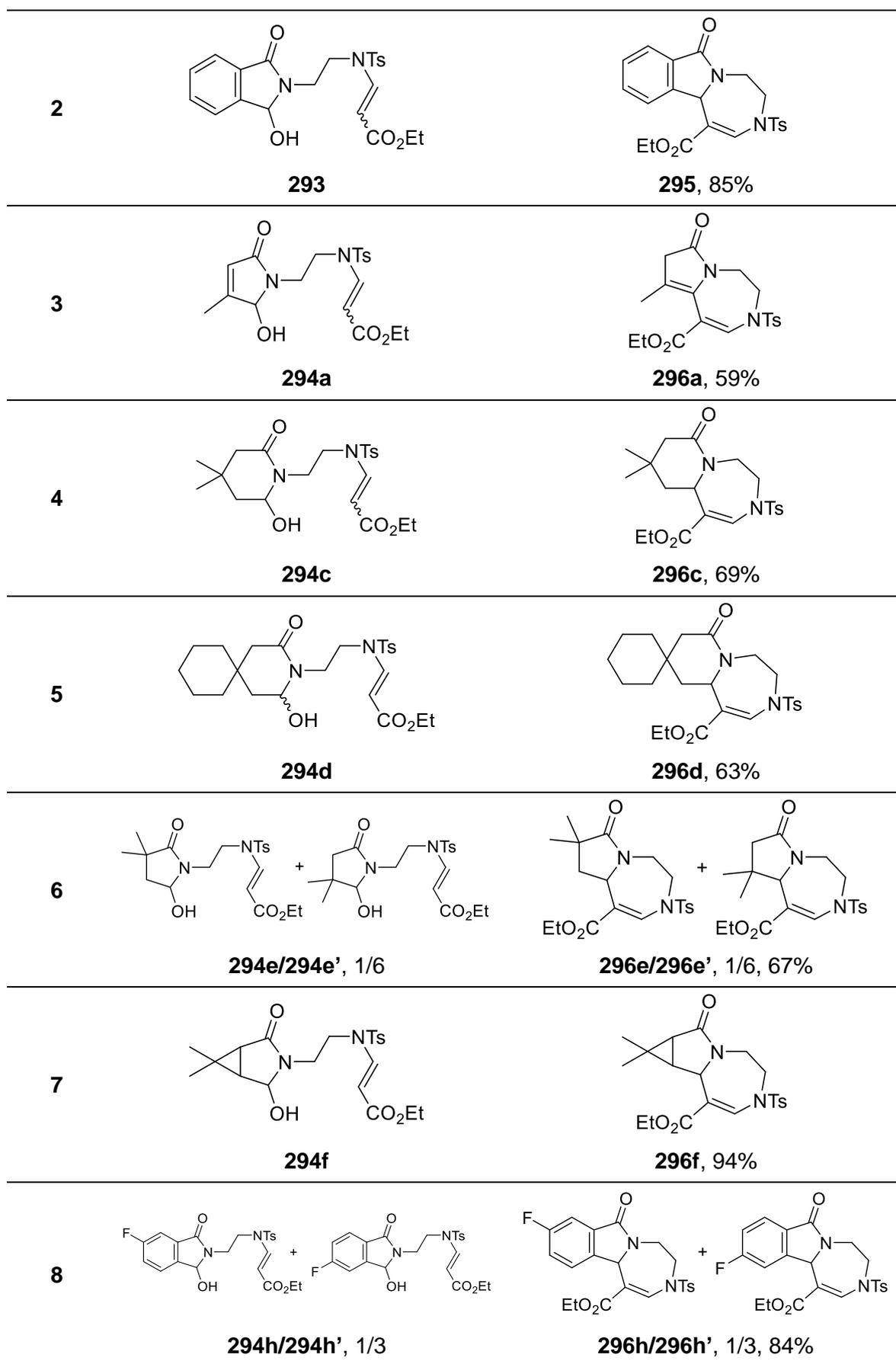


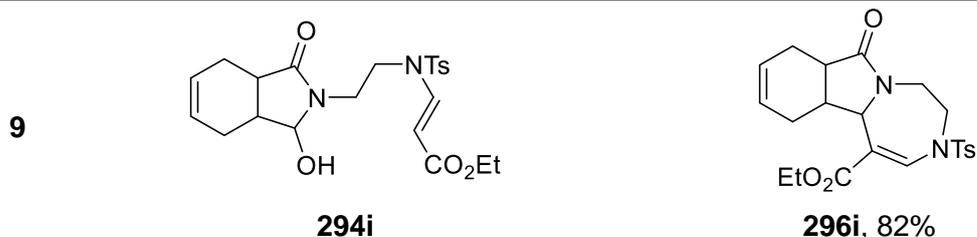
IV.4.1.3. Cyclisation : formation des diazépines

Le traitement des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire **285**, **293**, **294a-i**, avec du triflate de triméthylsilyle conduit aux diazépines correspondantes **288**, **295**, **296a-i** substituées par un ester éthylique avec des rendements allant de 59% à 94% (**Tableau 17**). Il est à noter que dans le cas de substrats non symétriques (**Tableau 17**, entrées 6 et 8), les diazépines régioisomères **296e** et **296h** ont été obtenues dans les mêmes proportions que les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés **294e** et **294h** de départ.

Tableau 17. Cyclisation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide-ester







L'analyse par diffraction des rayons X de la diazépine **293i** a pu confirmer la formation de ces composés diazépiniques (**Figure 13**).¹³¹

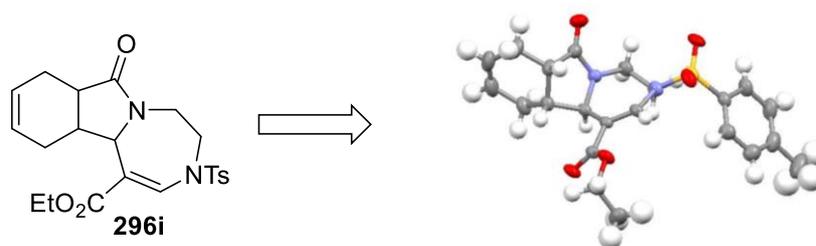


Figure 13. Structure aux rayons X de la diazépine **296i**

IV.4.2. Variation de la longueur de chaîne

Afin d'accéder à différentes tailles de diaza-hétérocycles, nous avons fait varier la longueur de la chaîne diamine entre la fonction *N*-imide et l'ynamide. Au vu des difficultés d'obtention du sulfonamide à une unité méthylénique (cf. **Schéma 99**, p. 98), nous nous sommes concentrées sur des chaînes comportant 3 ou 4 unités méthyléniques.

IV.4.2.1. Synthèse de la chaîne diamine monotosylée

Afin d'obtenir les chaînes diamines monotosylées **267** et **298a-b**, la méthode décrite précédemment (**Schéma 101**, p. 100) a été appliquée au départ de l'éthylène diamine **266**, de la 1.3-diaminopropane **297a** et de la 1.4 diaminobutane **297b** (**Schéma 108**). Les différentes diamines monotosylées à 2, 3 ou 4 unités méthyléniques ont ainsi pu être obtenues avec de bons rendements de 81%, 81% et 60% respectivement pour **267** et **298a** et **298b**.

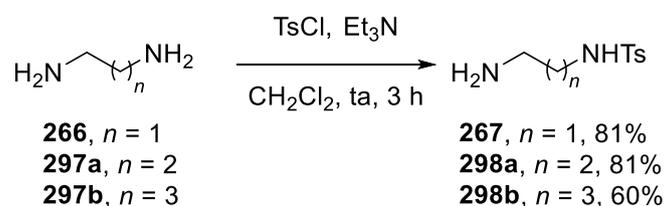


Schéma 108. Synthèse des chaînes diamines monotosylées **267** et **298a-b**

¹³¹ CCDC 1831780

IV.4.2.2. Synthèse des *N*-imides ynesulfonamides

Le traitement de l'anhydride succinique **269** selon les conditions développées par Roy *et coll.*¹²⁵ avec les diamines monotosylées de longueurs de chaîne variables **267** et **298a-b**, conduisent à la formation des *N*-imides sulfonamides correspondants **270**, **299a**, **299b** avec des rendements allant de 73 à 83% (**Schéma 109**). Comme précédemment, les conditions développées par Hsung *et coll.*¹⁶ permettent d'accéder aux *N*-imides ynamides substitués par un groupement ester **284**, **300a**, et **300b**, munis de chaînes à 2, 3 ou 4 unités méthyléniques.

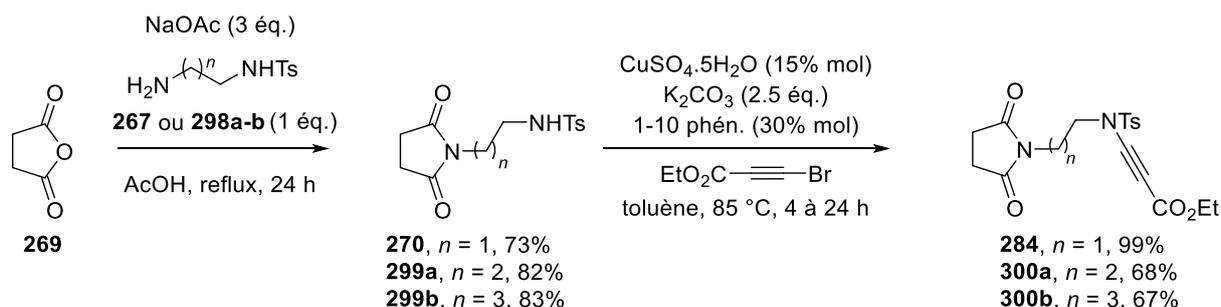


Schéma 109. Synthèse des *N*-imides ynamides à longueur de chaîne variable

IV.4.2.3. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide

Le traitement des ynamides **284**, **300a**, et **300b** par le borohydrure de sodium dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ conduit à la formation des composés doublement réduits **285**, **301a**, et **301b** sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z* avec des rendements allant de 45 à 73% (**Schéma 110**). Dans le cas de l'ynamide portant 3 unités méthyléniques **300a**, les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec l'énamide ester **301a** ont été obtenus dans des proportions *E/Z* de 65/35 alors que dans le cas du composé à 4 unités méthyléniques **301b**, le ratio *E/Z* observé est de 89/11.

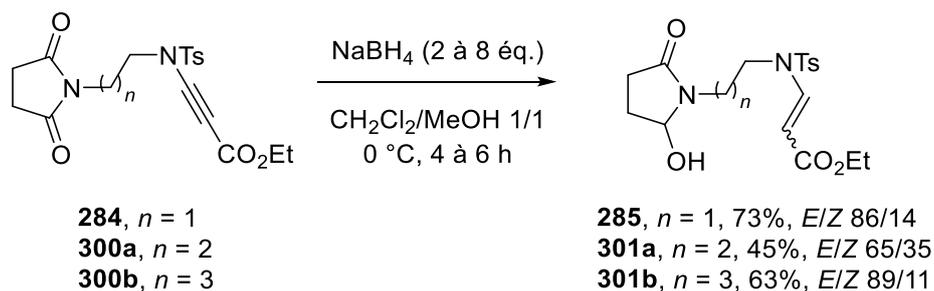
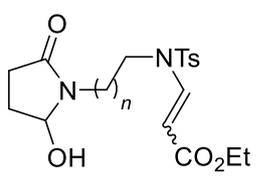
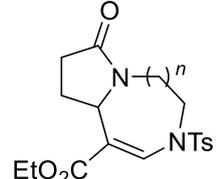
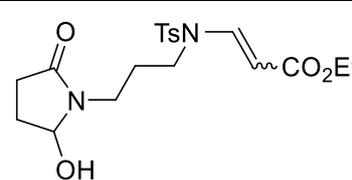
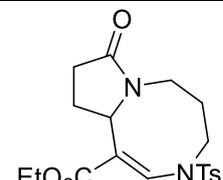
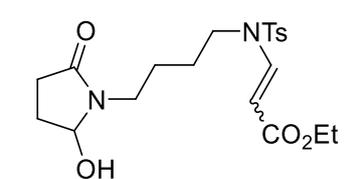
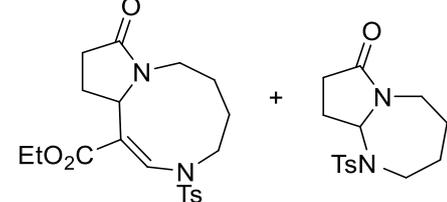


Schéma 110. Formation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide à longueur de chaîne variable

IV.4.2.4. Cyclisation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide à longueur de chaîne variable

Enfin, la cyclisation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide ester conduit à la formation des diaza-cycles de tailles variables (**Tableau 18**). La diazépine **288** est formée avec un rendement de 83% selon les conditions optimales déterminées précédemment (**Tableau 18**, entrée 1). Le traitement de l'énamide **301a** dans les mêmes conditions conduit à la formation du diazocane **302a** substitué par un groupement ester avec un rendement de 51% (**Tableau 18**, entrée 2). Enfin, le substrat à 4 unités méthyléniques **301b**, s'est avéré être la limite de notre cyclisation (**Tableau 18**, entrée 3). En effet, le diazonane **302b** a été bien obtenu mais sous forme d'un mélange avec la 1.3-diazépine **303**. La formation de ce produit secondaire **303** pourrait s'expliquer par l'éloignement trop important de l'énamide par rapport à l'ion *N*-acyliminium, favorisant davantage l'attaque de l'atome d'azote substitué par le groupement tosylé au lieu de l'addition de l'énamide souhaitée.

Tableau 18. Cyclisation d'énamides tertiaires à longueur de chaîne variable

Entrée	α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés avec un énamide-ester	Diaza-hétérocycles
1	 <p>285, $n = 1$ 301a, $n = 2$ 301b, $n = 3$</p>	 <p>288, $n = 1$ 302a, $n = 2$ 302b, $n = 3$</p>
2	 <p>301a</p>	 <p>302a, 51%</p>
3	 <p>301b</p>	 <p>302b, 25% + 303, 25%</p>

IV.4.3. Variation du substituant

Nous avons enfin étudié l'étendue du champ d'applications de cette réaction en faisant varier le substituant sur le bromoalcyne. A cette fin, nous avons tout d'abord préparé les bromoalcynes nécessaires à la variation du substituant au niveau de l'ynamide.

IV.4.3.1. Synthèse des dérivés alcynes

Les dérivés alcynes n'étant pas tous commerciaux, nous avons en premier lieu envisagé plusieurs voies de synthèse selon la nature de la fonction souhaitée : des esters, des dérivés aromatiques ou des alcools protégés.

a. Synthèse du propiolate de benzyle **305**

Le propiolate de benzyle **305** est obtenu par un couplage de Steglich au départ de l'acide propiolique **304** correspondant avec un rendement de 85% (**Schéma 111**).¹³²

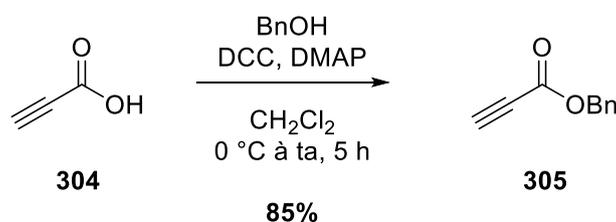


Schéma 111. Synthèse du propiolate de benzyle **305**

b. Synthèse des aryles-alcynes

Les alcynes substitués par un groupement aryle ont pu être obtenus selon 2 méthodes, soit par un couplage de Sonogashira ou par un réarrangement de Colvin.

- Couplage de Sonogashira

Un couplage palladocatalysé de Sonogashira au départ du 4-iodobenzanoate de méthyle **306** avec du triméthylsilylacétylène conduit à la formation de l'alcyne silylé correspondant **307** (**Schéma 112**).¹³³ Puis une déprotection de l'alcyne silylé **307** à l'aide de TBAF fournit l'alcyne vrai **308**.

¹³² J. S. Oakdale, R. K. Sit, V. V. Fokin, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 11101–11110.

¹³³ M. G. Vivas, D. L. Silva, L. De Boni, Y. Bretonniere, C. Andraud, F. Laibe-Darbour, J.-C. Mulatier, R. Zalesny, W. Bartkowiak, S. Canuto, et al., *J. Phys. Chem. B.* **2012**, *116*, 14677–14688.

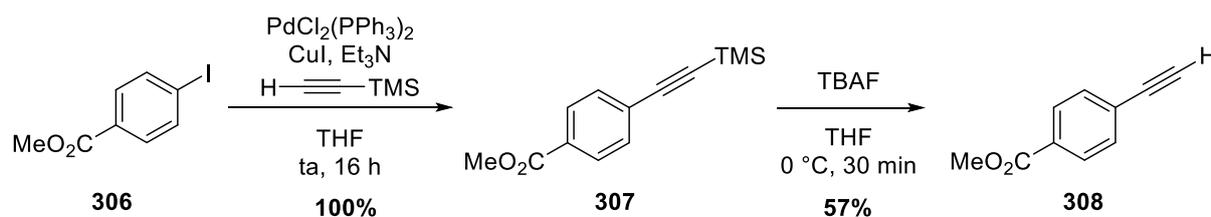


Schéma 112. Synthèse du 4-éthynylbenzoate de méthyle **308**

- Réarrangement de Colvin

La seconde méthode d'obtention des alcynes-aryles repose sur l'utilisation de triméthylsilyldiazométhane en présence de LDA.¹³⁴ Le traitement des différents aldéhydes **309a-b** en présence de triméthylsilyldiazométhane et de LDA (générée à partir de diisopropylamine et de *n*-butyllithium) conduit à l'obtention des alcynes vrais correspondants **310a-b** (Tableau 19).

Tableau 19. Synthèse des précurseurs aryles-alcynes par réarrangement de Colvin

309a-b $\xrightarrow[\text{THF, 3 h, -78 }^\circ\text{C à 0 }^\circ\text{C}]{i\text{PrNH}_2, n\text{BuLi, TMSCHN}_2}$ 310a-b

Entrée	Aldéhyde	Alcynes terminal	Rendement
1	<chem>309a</chem>	<chem>310a</chem>	66%
2	<chem>309b</chem>	<chem>310b</chem>	80%

c. Synthèse des alcools propargyliques et homo-propargyliques protégés

Les alcools propargyliques et homo-propargyliques protégés ont été préparés à partir des alcools correspondants par protection avec du TBSOTf en présence de triéthylamine pour conduire aux éthers silylés correspondants avec de bons rendements de 75% (**312a**) et de 96% (**312b**) respectivement (**Schéma 113**).

¹³⁴ K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 2, 107–108.

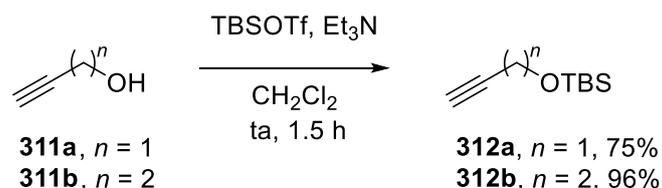
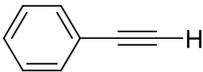
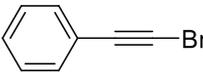
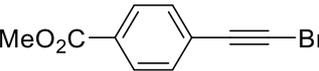
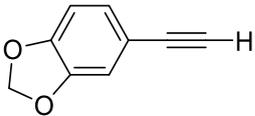
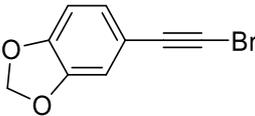


Schéma 113. Synthèse des alcynes comportant un alcool protégé

IV.4.3.2. Synthèse des bromoalcynes

Disposant des alcynes vrais, nous avons procédé à l'étape de bromation afin d'obtenir les bromoalcynes. Cette bromation a été réalisée selon la méthode de Hofmeister *et coll.*¹³⁵ par réaction avec le NBS et une quantité catalytique de nitrate d'argent au départ des alcynes terminaux (**Tableau 20**). Les bromoalcynes substitués par des esters **318a-b** (**Tableau 20**, entrées 1 et 2), des dérivés aromatiques **318c-f** (**Tableau 20**, entrées 3 à 6), des alkyles **318h-i** (**Tableau 20**, entrées 8 et 9) ou par des alcools silylés **318j-k** (**Tableau 20**, entrées 10 et 11) ont pu être obtenus avec de bons rendements allant de 86% à 100%.

Tableau 20. Bromation des alcynes terminaux

Entrée	Alcyne terminal	Bromoalcyne	Rendement
	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>305, 308, 310a-b, 312a-b, 313-317</p>	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>318a-k</p>	
	$\xrightarrow[\text{acétone, ta, 2 h}]{\text{NBS, AgNO}_3 (20\% \text{ mol})}$		
1	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>313</p>	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>318a</p>	100%
2	$\text{BnO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <p>305</p>	$\text{BnO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ <p>318b</p>	83%
3	 <p>314</p>	 <p>318c</p>	100%
4	 <p>308</p>	 <p>318d</p>	89%
5	 <p>310a</p>	 <p>318e</p>	92%

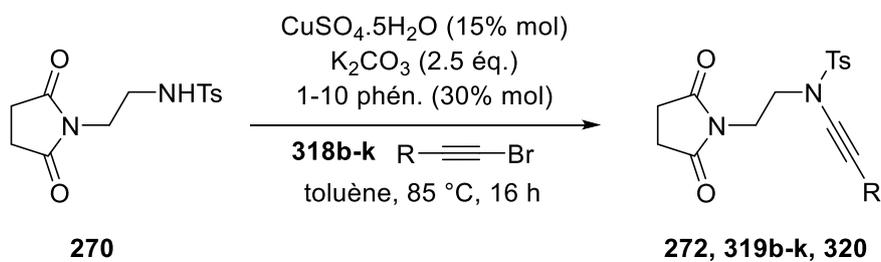
¹³⁵ H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 727–729.

6			91%
	310b	318f	
7			90%
	315	318g	
8			95%
	316	318h	
9			93%
	317	318i	
10			86%
	312a	318j	
11			89%
	312b	318k	

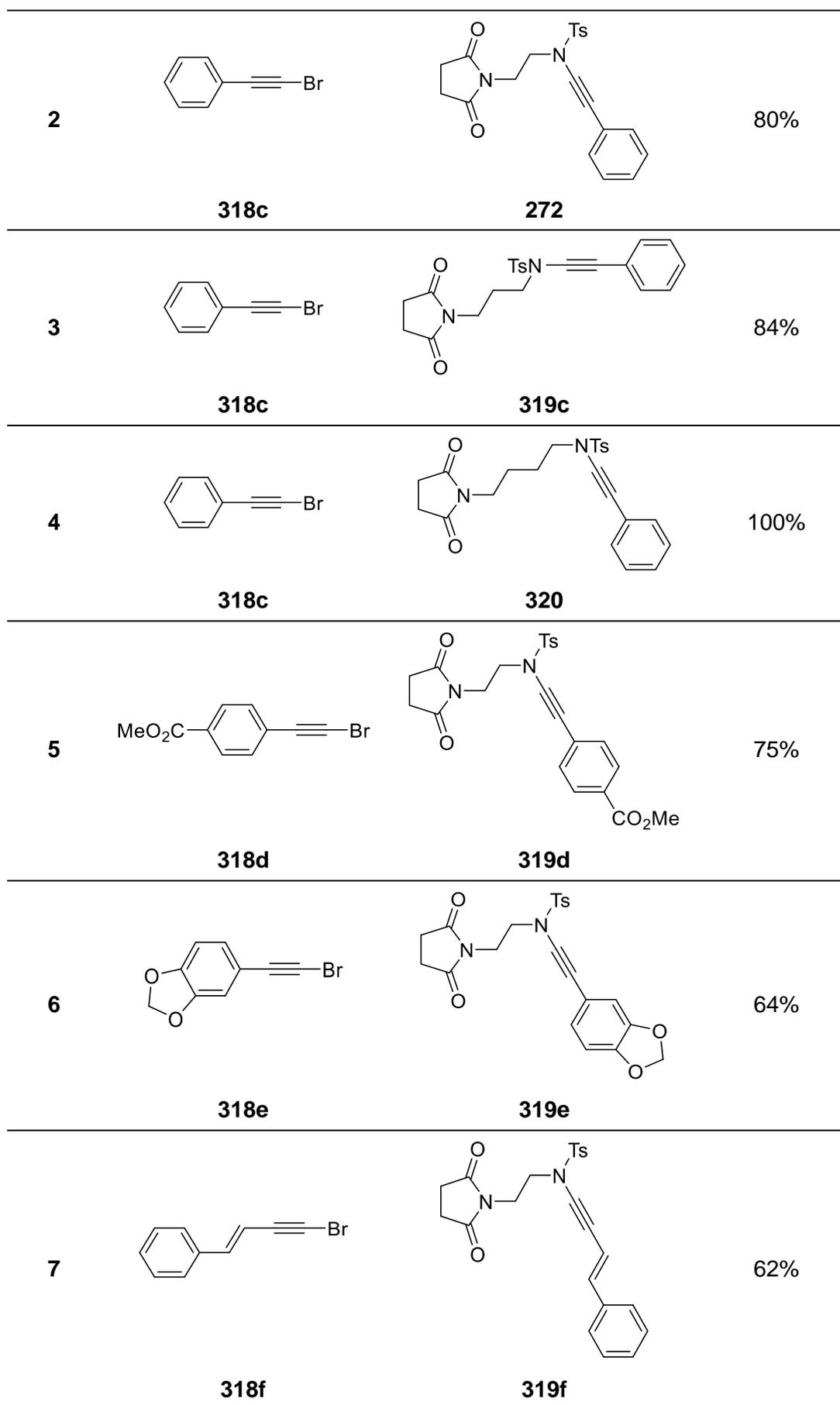
IV.4.3.3. Synthèse des *N*-imides ynesulfonamides

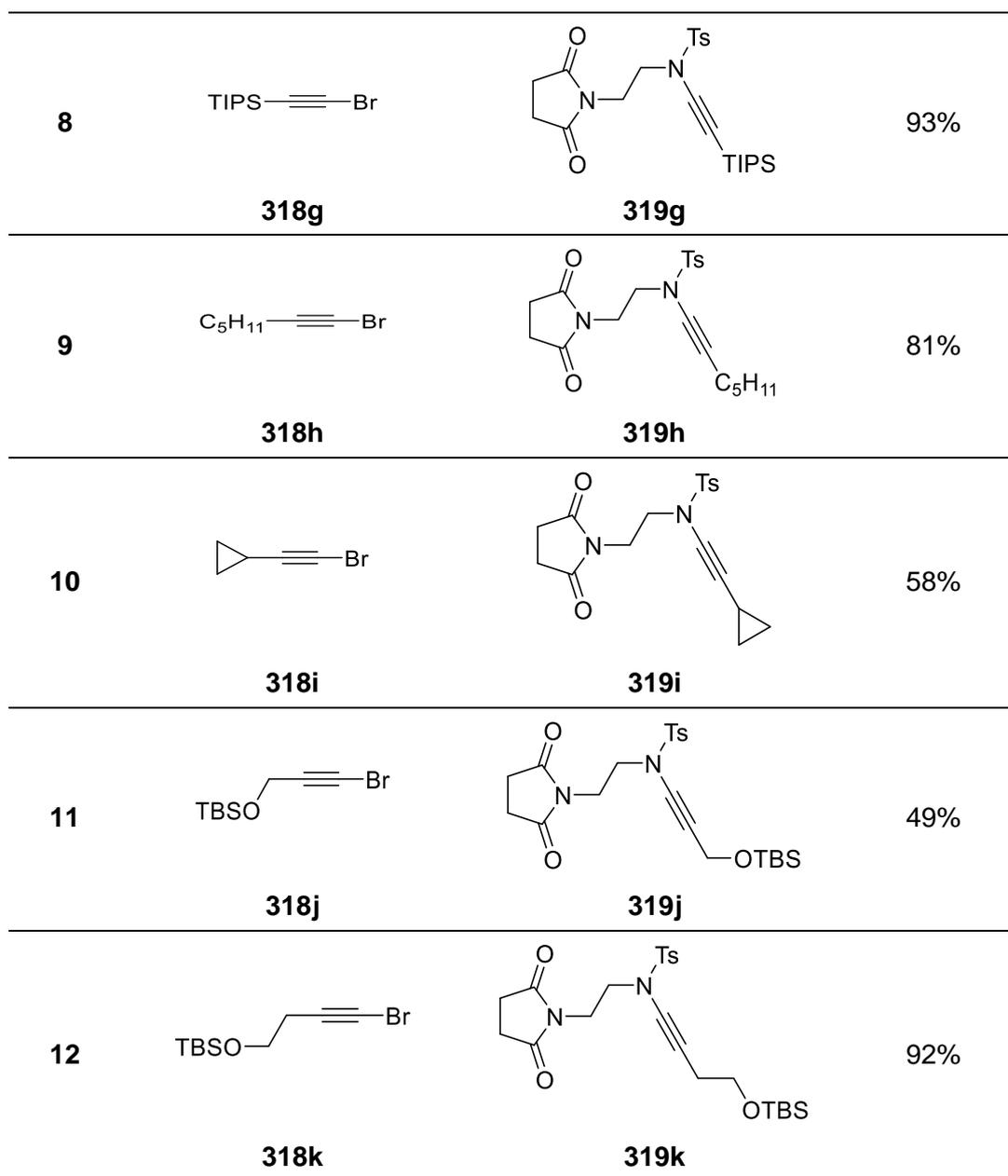
Nous avons ensuite engagé ces bromoalcynes dans l'étape de formation du *N*-imide ynamide par couplage croisé au cuivre (**Tableau 21**).

Tableau 21. Variation du substituant lors de la synthèse des *N*-imides ynamides



Entrée	Bromoalcyne	Ynamide	Rendement
1			70%
	318b	319b	





Ainsi, un large panel d'ynamides a pu être obtenu, que ce soit substitués par des groupements esters **319b** (Tableau 21, entrée 1), des groupements aryles **272**, **319c-f**, **320** (Tableau 21, entrées 2 à 7), des groupements alkyles **319h-i** (Tableau 21, entrées 9 et 10) ou encore des éthers silylés **319j-k** (Tableau 21, entrées 11 et 12).

IV.4.3.4. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide

Avant de pouvoir effectuer la cyclisation conduisant aux diazépines, les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide ont dû être préparés. Dans le cas de l'ynamide substitué par un groupement ester **319b**, la méthode développée précédemment (Schéma 105, p. 106) utilisant la borohydrure de sodium conduit à la formation des composés réduits **321** avec un rendement de 67% lorsque l'ynamide est substitué par un ester benzyle (Schéma 114).

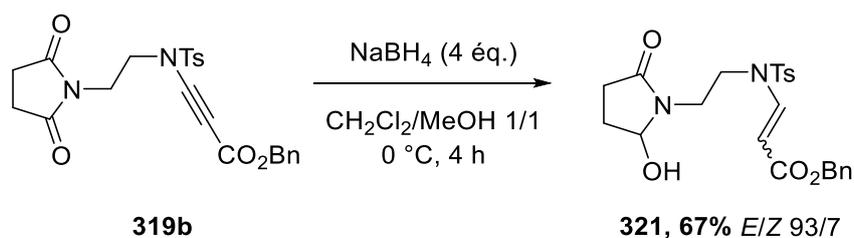


Schéma 114. Synthèse des α -hydroxyamides substitués par un ester benzylique

Nous avons alors appliqué cette méthodologie de réduction au départ de l'ynamide **272** substitué par un groupement phényle (**Schéma 115**). Cependant, l'emploi de 4 équivalents de NaBH_4 à 0°C , au bout de 6 heures de réaction, permet la réduction de la fonction carbonyle uniquement (**274**), l'ynamide restant inchangé.

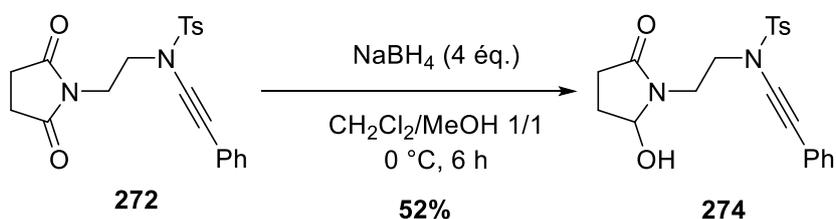


Schéma 115. Essai de réduction de l'ynamide **272** substitué par un groupement phényle

Au vu de ce résultat, nous avons alors imaginé accéder aux α -hydroxyamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide substitué par des groupements non-électroattracteurs par un processus en 2 étapes, permettant de réduire d'abord l'ynamide en énamide dans un premier temps, puis de réduire la fonction carbonyle de la partie imide.

Au regard des méthodes classiques de réduction des ynamides, un traitement de l'ynamide **272** par le catalyseur de Lindlar sous atmosphère d'hydrogène a été réalisé mais n'a pas conduit à l'énamide attendu **322**, seul l'ynamide de départ **272** a été récupéré (**Schéma 116**).¹³⁶

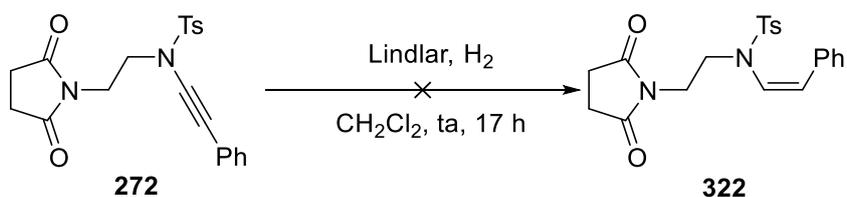


Schéma 116. Réduction de l'ynamide **272** en présence du catalyseur de Lindlar

¹³⁶ X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170–4177.

Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire sur des jasmonates,¹³⁷ ont montré qu'il était possible de réduire des alcynes substitués par des groupements électroattracteurs en alcène de configuration *Z* exclusive en utilisant le complexe de NiP₂ développé par Brown.¹³⁸

Ainsi, nous avons décidé de réduire l'ynamide substitué par un groupement phényle **272** en utilisant le complexe de NiP₂ et l'énamide correspondant **322** a bien été formé cependant avec un rendement plutôt faible de 28% (**Schéma 117**). Nous avons ensuite réduit le groupement carbonyle de l'énamide **322** au moyen de borohydrure de sodium conduisant au composé doublement réduit souhaité **323**. L' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé **323** a ainsi pu être obtenu avec un rendement modeste de 53%.

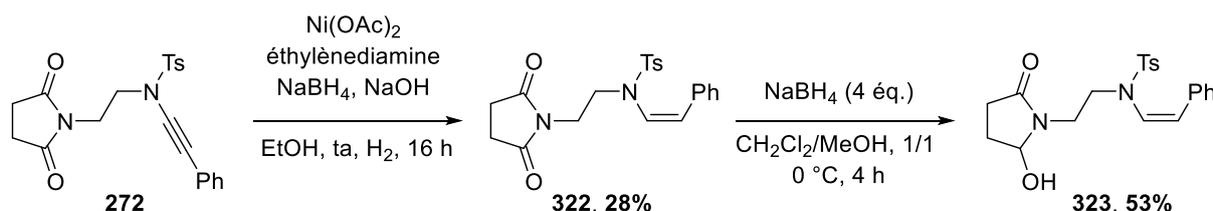


Schéma 117. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide substitué par un groupement phényle

Nous avons ainsi voulu généraliser ce processus à 2 étapes au départ des différents ynamides substitués par un groupement non-électroattracteur afin d'accéder aux α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide substitué par un groupement non-électroattracteur correspondants (**Tableau 22**).

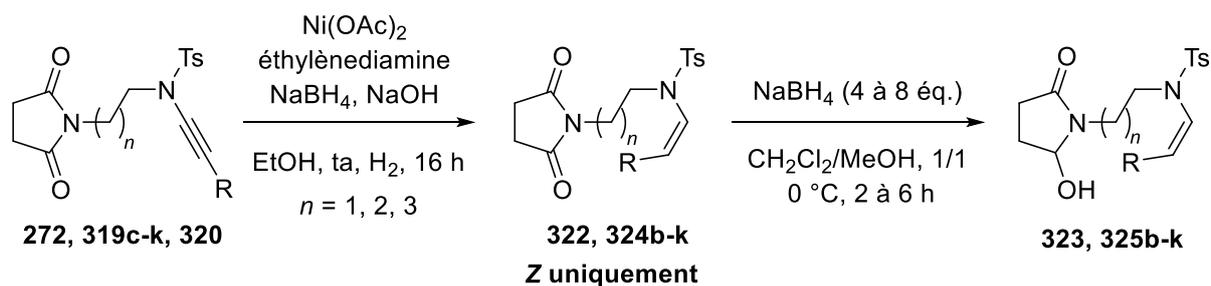
En parallèle de la réduction de l'ynamide **272**, substitué par un groupement phényle en l'énamide correspondant **322** (**Tableau 22**, entrée 1), l'étape de réduction de l'ynamide en énamide a également été testée au départ de l'ynamide substitué par un groupement alkyle (**Tableau 22**, entrée 8), et au départ l'ynamide substitué par l'alcool protégé (**Tableau 22**, entrée 11). Dans ces 3 cas, la réduction des ynamides conduit aux énamides attendus **322**, **324h** et **324k** mais avec des rendements relativement faibles de 28%, 27% et 41% respectivement dû à des difficultés de purification sur colonne de chromatographie sur gel de silice. Afin de pallier ce problème, la silice a été traitée avec de la triéthylamine, ce qui a permis d'améliorer considérablement les rendements en énamides (**Tableau 22**, entrées 2-6, 9-10). Néanmoins, le traitement de l'ynamide substitué par un groupement triisopropylsilyle (TIPS), ne conduit pas à la formation de l'énamide correspondant **324g**, aucune réaction n'étant observée dans ce cas (**Tableau 22**, entrée 7).

La seconde étape pour accéder aux α -hydroxylamides **323** et **325b-k** consiste en la réduction de la fonction carbonyle en hydroxyle à l'aide de NaBH₄. Cependant les rendements observés sont parfois très modestes, allant de 9 à 63%. Une dégradation partielle des énamides de départ a été observée la plupart des cas. Par ailleurs, même avec 8 équivalents de NaBH₄, une conversion incomplète de l'ynamide de départ a été constatée (**Tableau 22**, entrées 3-5, 8-9, 11).

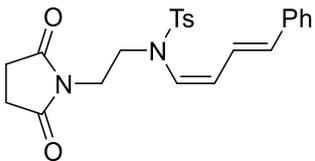
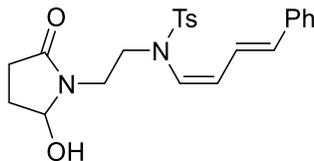
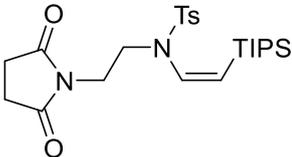
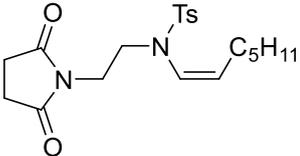
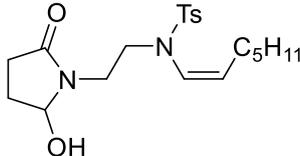
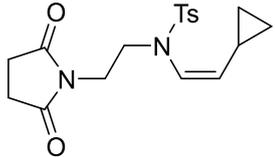
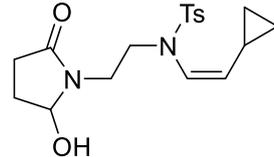
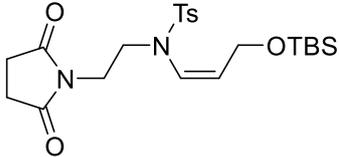
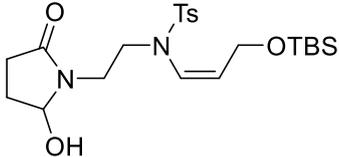
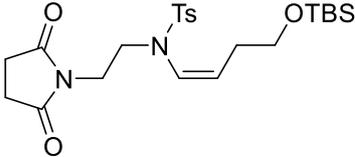
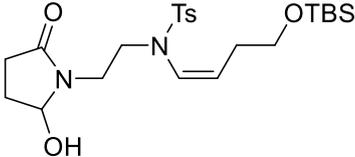
¹³⁷ C. F. Heinrich, E. Widemann, J. Sanz, R. Lugan, T. Heitz, F. Pinot, M. Miesch, L. Miesch, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 1130–1136.

¹³⁸ C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2226–2230.

Tableau 22. Procédure en 2 étapes lors de substituants non-électroattracteurs



Entrée	Enamide Z	α -hydroxylamides N-fonctionnalisés
1	<p>322, 28%</p>	<p>323, 53%</p>
2	<p>324b, 85%</p>	<p>325b, 42%b</p>
3	<p>324c, 86%</p>	<p>325c, 63%, (324c, 30%)</p>
4	<p>324d, 79%</p>	<p>325d, 9% (324d, 6%)</p>
5	<p>324e, 73%</p>	<p>325e, 32% (324e, 36%)</p>

6	 324f , 75%	 325f , 52%
7	 324g , 0%	-
8	 324h , 27%	 325h , 41% (324h , 10%)
9	 324i , 97%	 325i , 39% (324i , 6%)
10	 324j , 60%	 325j , 31%
11	 324k , 41%	 325k , 19% (324k , 47%)

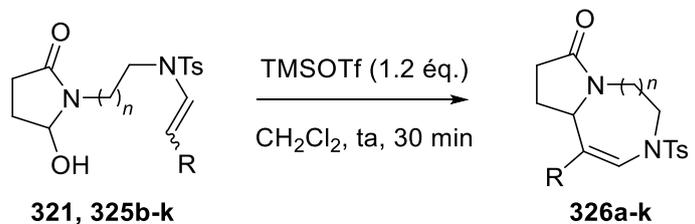
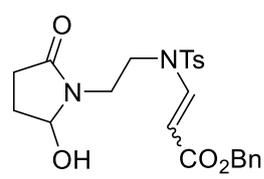
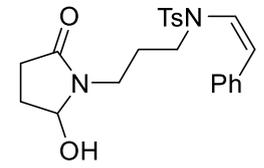
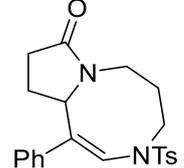
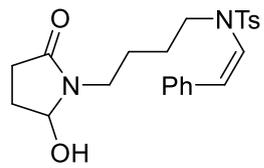
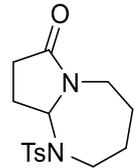
IV.4.3.5. Cyclisation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire

Afin d'obtenir les diaza-hétérocycles comportant des substituants différents, les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire ont été traités en présence de TMSOTf (**Tableau 23**).

Dans le cas des α -hydroxylamides substitués d'un groupement ester benzylique **321** (**Tableau 23**, entrée 1), la diazépine correspondante **326a** est obtenue avec un bon rendement de 85%. L'énamide comportant une chaîne latérale à 3 unités méthyléniques et substitué par un groupement phényle **325b** conduit à la formation du diazocane **326b** avec un bon rendement

de 83% après traitement au TMSOTf (**Tableau 23**, entrée 2). Cependant, au départ de l'énamide possédant une longueur de chaîne à 4 unités méthyléniques, toujours substitué par un groupement phényle **325c** seule la formation de la 1.3 diazépine **303** est observée (**Tableau 23**, entrée 3). Dans le cas d'énamides portant des substituants aromatiques (**Tableau 23**, entrées 4 à 6), seul l'énamide **325d** substitué par un groupement aryle portant une fonction ester conduit à la diazépine correspondante **326d** avec un rendement de 73% (**Tableau 23**, entrée 4). Dans ce cas, l'effet électroattracteur de l'ester en position *para* sur le groupement aryle favoriserait l'addition « énamidique » de l'énamide sur l'ion *N*-acyliminium, conduisant à la diazépine **326d**. Lorsque l'énamide est substitué par une chaîne alkyle **325h** ou par un éther silylé **325k**, la cyclisation n'est pas favorable et ne permet pas l'obtention des diazépines correspondantes, seuls des produits de dégradation ont été observés dans ces deux cas (**Tableau 23**, entrées 7 et 9). L' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec un énamide substitué d'un cyclopropane **325i** fournit, après traitement au TMSOTf, la diazépine **326i** mais avec un faible rendement de 11% (**Tableau 23**, entrée 8).

Tableau 23. Formation des diazépines avec différents substituants

Entrée	α -hydroxylamides <i>N</i> -fonctionnalisés	Diazépines	Rendement
	 <p>321, 325b-k 326a-k</p>		
1	 <p>321</p>	 <p>326a</p>	85%
2	 <p>325b</p>	 <p>326b</p>	83%
3	 <p>325c</p>	 <p>303</p>	29%

4			73%
325d	326d		
5			0%
325e	326e		
6			0%
325f	326f		
7			0%
325h	326h		
8			11%
325i	326i		
9			0%
325k	326k		

IV.5. Mécanisme de formation des diaza-hétérocycles

IV.5.1. Récapitulatif : obtention des diaza-hétérocycliques

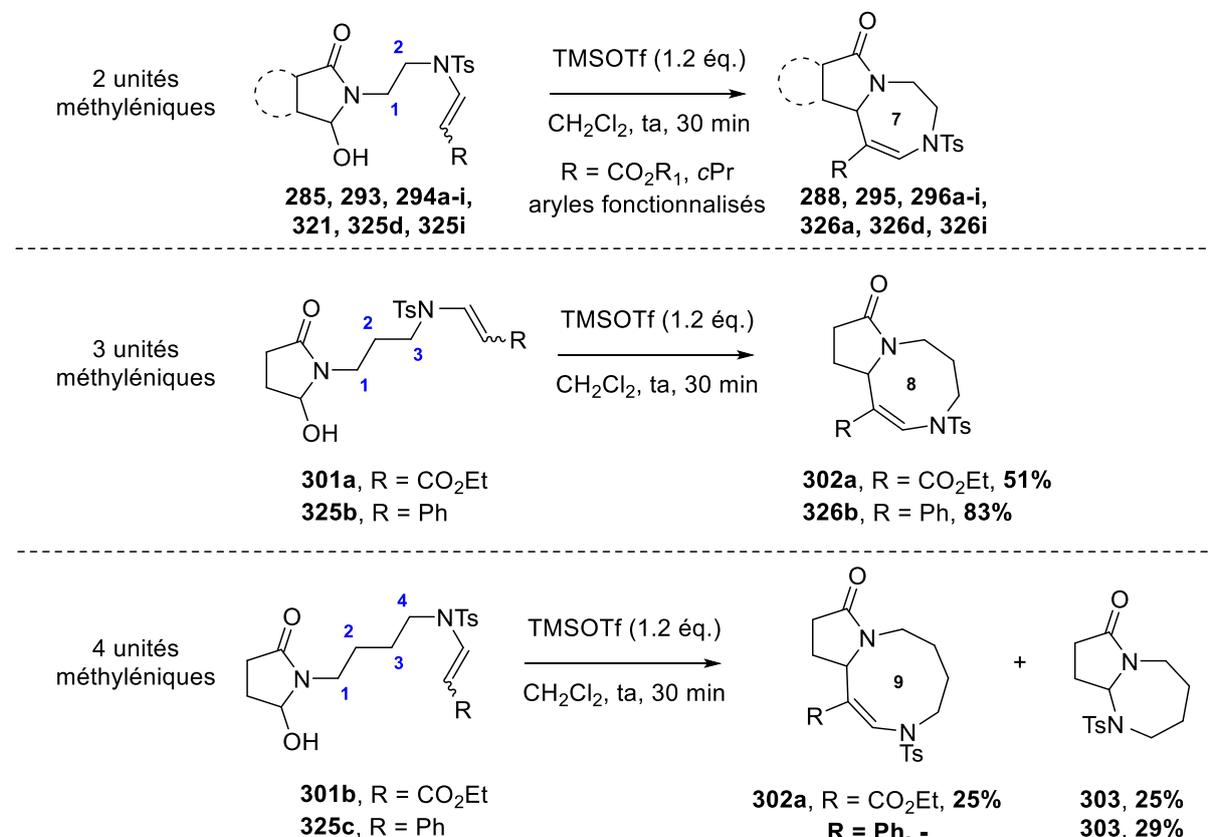


Schéma 118. Schéma récapitulatif de formation des diazépines, diazocanes et diazonane

Par cette méthode, au départ d'énamides équipés d'un précurseur d'ion NAI à 2 unités méthyléniques, de nombreuses diazépines ont pu être obtenues, substituées par un ester, des groupements aryles portant un ester ou encore par un groupement cyclopropane (**Schéma 118**). Lors de la présence d'une chaîne à 3 unités méthyléniques, les diazocanes **302a**, portant un ester éthylique et **326b** substitué par un groupement phényle, ont été formés avec des rendements de 51% et 83% respectivement. Enfin au départ d' α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire à 4 unités méthyléniques, la formation du diazonane **302b** a pu être observée lorsque l'énamide est substitué par un groupement ester **301b**, mais en mélange avec la 1.3-diazépine **303**. Cependant, au départ de l'énamide à 4 unités méthyléniques substitué par un groupement phényle **325c**, seule la 1.3-diazépine **303** a été observée avec un rendement de 29%.

Afin de rationaliser la formation de ces diaza-hétérocycles, nous allons proposer tout d'abord un mécanisme de formation des diazépines et diazocanes, puis nous allons nous intéresser au cas des diazonanes et de la formation de la 1.3-diazépine **303**.

IV.5.2. Mécanisme de formation des diazépines et des diazocanes

Afin d'expliquer la formation des diazépines et des diazocanes **331** au départ des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec des énamides tertiaires **327**, nous proposons le mécanisme suivant (**Schéma 119**). L'ion *N*-acyliminium **329** est formé après activation de la fonction hydroxyle par l'acide de Lewis TMSOTf (**328**), puis une addition de l'énamide sur l'ion *N*-acyliminium a lieu pour conduire à la formation de l'intermédiaire ion iminium **330**. Une déprotonation de l'intermédiaire **330** fournit ensuite les diazépines et diazocanes **331**.

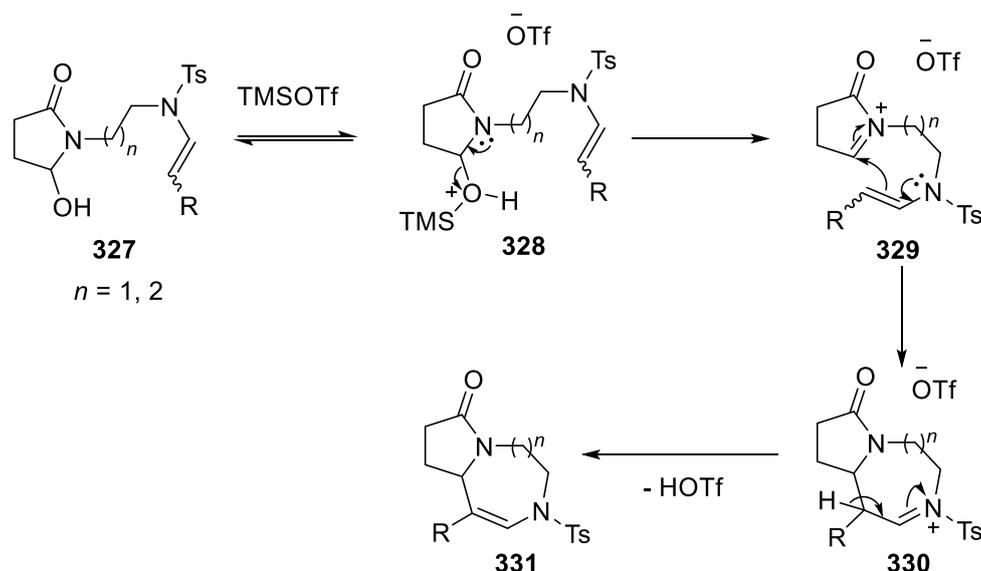


Schéma 119. Mécanisme proposé pour la formation des diazépines et des diazocanes

IV.5.3. Mécanisme de formation des diazonanes et de la 1.3 diazépine

Lorsque l'énamide à 4 unités méthyléniques est substitué par un groupement ester **301b**, un traitement au TMSOTf conduit à la formation du diazonane **302b** souhaité, accompagné de la 1.3-diazépine **303** (cf. **Schéma 118**, p. 132), alors qu'au départ de l' α -hydroxylamide *N*-fonctionnalisé avec l'énamide substitué par un groupement phényle **325c**, la 1.3-diazépine **303** a été formée exclusivement.

La formation du diazonane **302b** peut s'expliquer par la présence du groupement ester au niveau de l'énamide, favorisant la délocalisation du doublet de l'azote et permettant ainsi l'addition de l'énamide tertiaire sur l'ion *N*-acyliminium (**Schéma 120**, A). Dans le cas d'un substituant phényle, non-électroattracteur, l'énamide serait non activé et trop éloigné pour fournir le diazonane attendu. Dans ce cas, seule la 1.3-diazépine **303** a été observée.

Concernant la formation de ce composé, nous avons émis deux hypothèses. Le mécanisme supposé de la première hypothèse débiterait par l'addition de l'azote substitué par un groupement tosyle sur l'ion NAI, cet atome d'azote étant spatialement plus proche de l'ion NAI, que l'énamide tertiaire. L'intermédiaire ammonium quaternaire énamide **333** ainsi formé pourrait être transformé en énamine quaternaire **334** par addition du TMSOTf sur la double

liaison de l'énamide (**Schéma 120, B**). Une β -élimination de Hoffmann aurait lieu formant alors la diazépine **303** accompagnée de l'énol de triflate **335a**.

La deuxième hypothèse formulée débiterait par la protonation de l'énamide tertiaire formant ainsi un ion *N*-sulfonyliminium **336** (**Schéma 120, C**). L'eau s'additionnerait sur l'iminium pour conduire à l'hémiaminal **337a**. Après protonation de l'atome d'azote du sulfonamide conduisant à l'ammonium quaternaire **337b** puis élimination de l'alcétaldéhyde **335b**, le sulfonamide **338** va pouvoir s'additionner sur l'ion *N*-acyliminium toujours présent au sein de la molécule pour former la diazépine **303**.

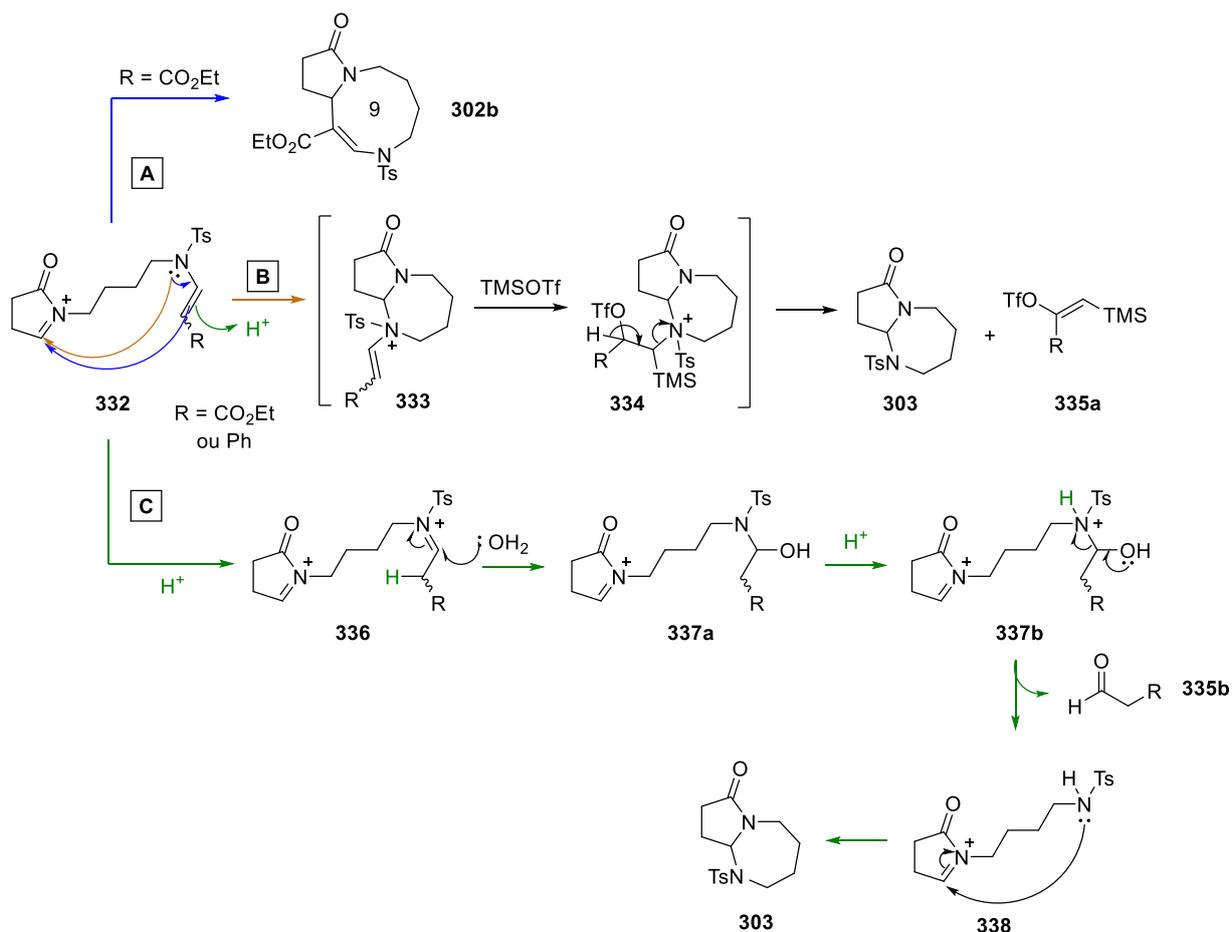


Schéma 120. Formation du diazonane **302b** et de la diazépine **303**

Le mécanisme de formation de la diazépine **303** reste encore incertain, cependant la deuxième hypothèse nous semble la plus favorable (**Schéma 120, C**). En effet, lors du traitement d'ènesulfonamides tertiaires en milieu acide (cf. Chapitre 3, V.5.2. p. 196), nous avons observé la formation de produits secondaires : les sulfonamides, se formant probablement *via* un mécanisme similaire de protonation de l'azote. Par ailleurs, l'addition du sulfonamide **340** sur l'ion NAI semble tout à fait plausible, puisque Roy *et coll.* ont décrit ce type de réactivité au départ de composés similaires.¹²⁵

V. CONCLUSION

- Hydratation de céto-ynamides

Dans le but d'utiliser les ynamides en tant que nucléophiles, nous avons développé une méthode d'hydratation efficace des céto-ynamides **17a** et **244**, utilisant de l'éthérate de trifluorure de bore et en présence d'eau conduisant aux oxopropanoates **222** et **245** avec de bons rendements (**Schéma 121**).

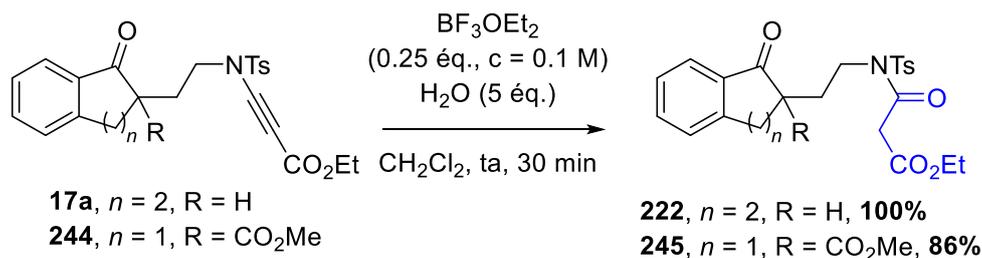


Schéma 121. Hydratation des céto-ynamides

- Synthèse des α -hydroxylamides N -fonctionnalisés avec des énamides tertiaires

Avant d'étudier leur réactivité, nous avons développé des voies d'accès aux α -hydroxylamides N -fonctionnalisés avec des énamides tertiaires selon le substituant de l'ynamide de départ (**Schéma 122**). Ainsi, au départ des N -imides ynamides substitués d'un groupement ester **284**, **291**, **292a-i**, **300a-b** et **319b**, les α -hydroxylamides-énamides correspondants ont été obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères E et Z , en une étape au moyen de $NaBH_4$ avec des rendements acceptables. Au départ d'ynamides substitués par des groupements non-électroattracteurs **272**, **319c-k**, **320** un processus en 2 étapes a été mis en place. Tout d'abord, nous avons réduit les ynamides en énamides **322**, **324b-k** de configuration Z exclusive au moyen de $NiP2$ dans une première étape, puis nous avons réduit une des fonctions carbonyles de l'imide pour obtenir les α -hydroxylamides-énamides **323**, **325b-k**.

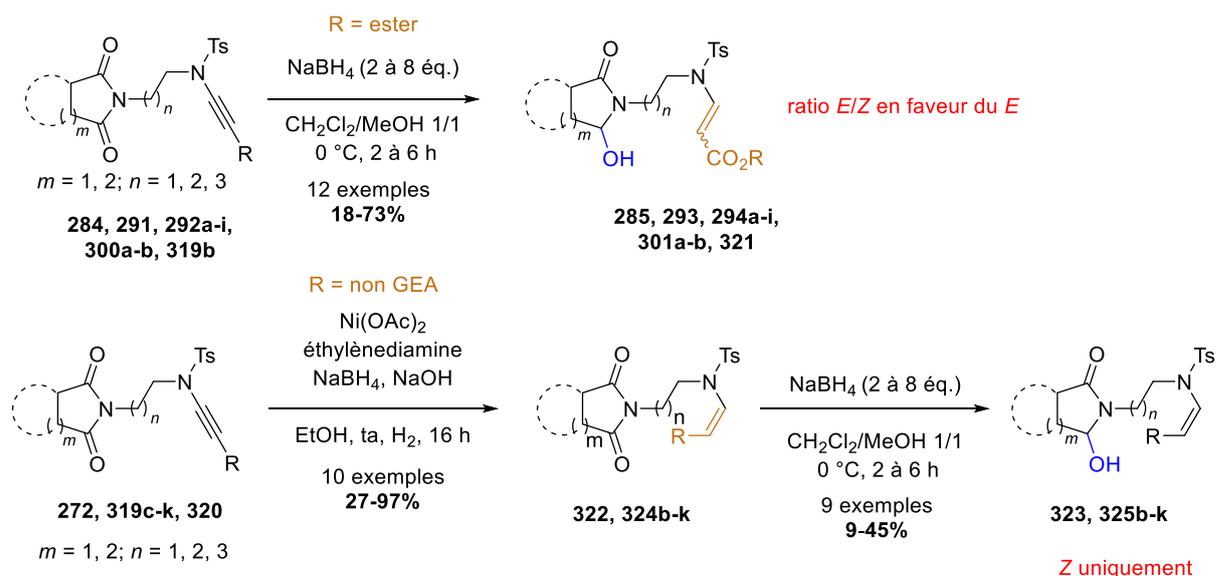


Schéma 122. Synthèse des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec des énammides tertiaires

• Réactivité d' α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec des énammides tertiaires

La réaction des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec des énammides tertiaires avec le TMSOTf conduit à la formation des diazépines, diazocanes et diazonanes correspondantes (**Schéma 123**). Cette méthodologie est compatible avec un grand nombre de *N*-imides, des longueurs de chaînes latérales variables et différents substituants au niveau de l'énamide, tels que des esters ou des groupements aryles.

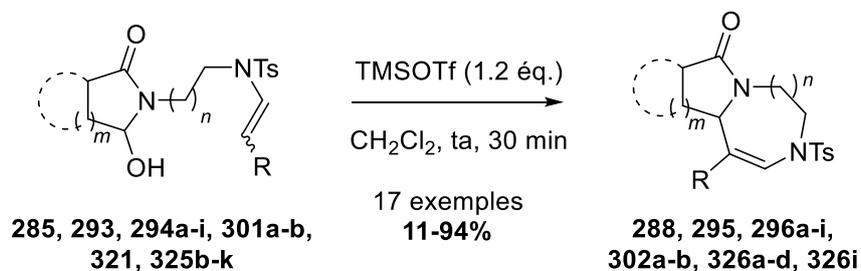


Schéma 123. Formation des diaza-hétérocyles

VI. PERSPECTIVES

- Réactivité des *N*-imides ynamides

La réactivité des *N*-imides ynamides n'ayant pas été exploitée, il serait envisageable de rendre l'ynamide nucléophile en utilisant la réaction de Kulinkovich (**Schéma 124**). Un traitement des ynamides **339** par un excès du réactif de Grignard en présence du complexe isopropoxyde de titane permettrait la formation de titanacyclopropènes nucléophiles **340** après échange de ligand. Les titanacyclopropènes **340** ainsi formés pourraient alors s'additionner sur la fonction carbonyle, générant ainsi les métallacycles **341** qui après hydrolyse mèneraient aux énamides exocycliques **342**.

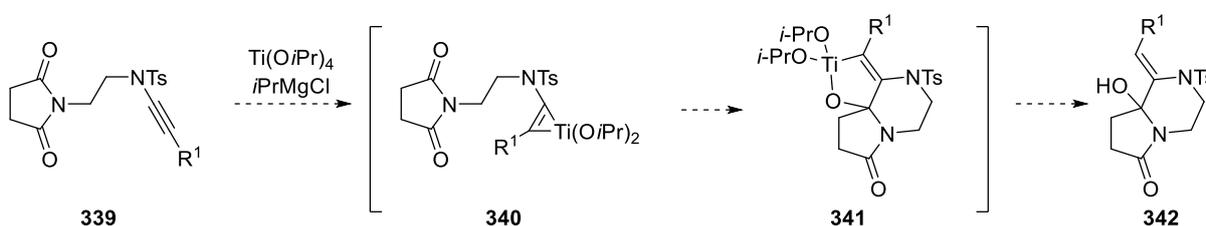


Schéma 124. Réaction de Kulinkovich envisagée au départ des *N*-imides ynamides

En effet, Cha *et coll.* ont montré que des cyclisations intramoléculaires sur des imides *N*-fonctionnalisés sont possibles par le biais de réactions de Kulinkovich initiées par du $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{Pr})_3$ et du bromure de cyclopentylmagnésium.¹³⁹ Le traitement des imides **343a-b** par un excès du réactif de Grignard en présence du complexe de titane a permis de générer les intermédiaires titanacycles **344a-b**. Ces derniers ont évolué pour conduire aux intermédiaires tricycliques **345a-b**. Finalement, un traitement en milieu aqueux a permis d'isoler la pyrrolizidinone **346a** et l'indolizidinone **346b** avec des rendements respectifs de 55% et 44% (**Schéma 125**).

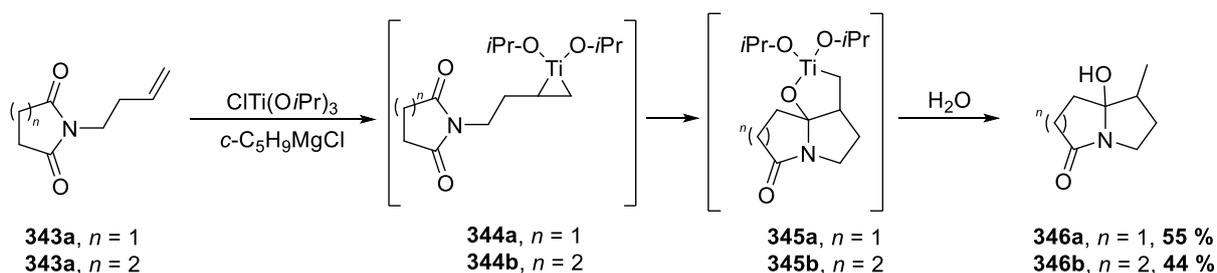


Schéma 125. Réaction de Kulinkovich dans la littérature

¹³⁹ J. Lee, J. D. Ha, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8127-8128.

- Réactivité d' α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec des ynamides

Par ailleurs, des travaux réalisés au laboratoire ont montré qu'un traitement par du TBAF des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés **347a-c** où le groupement hydroxyle est protégé par un groupement silyle, conduit à la formation des 1.3-oxazines **349a-c** (**Schéma 126**).¹⁴⁰ Dans ce cas, le TBAF entraîne la déprotection de l'éther silylé, permettant l'addition de l'alcoolate sur la double liaison.

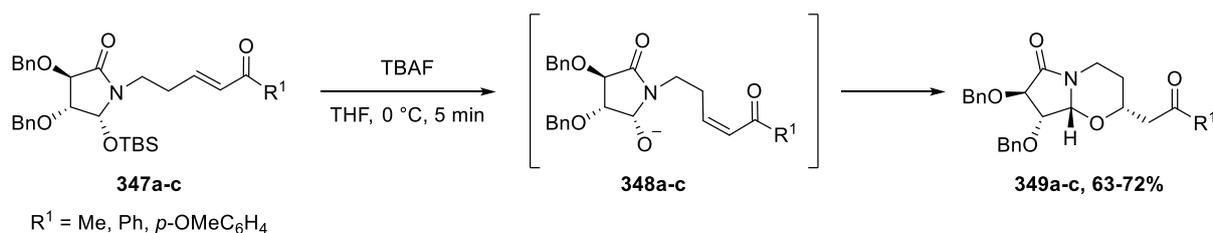


Schéma 126. Synthèses asymétriques d'1.3-oxazines

Nous avons alors imaginé placer nos α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec des ynamides **350** dans les mêmes conditions afin d'observer l'addition de l'oxygène sur la triple liaison de l'ynamide, conduisant ainsi à la formation des oxodiazépinones **352** (**Schéma 127**).

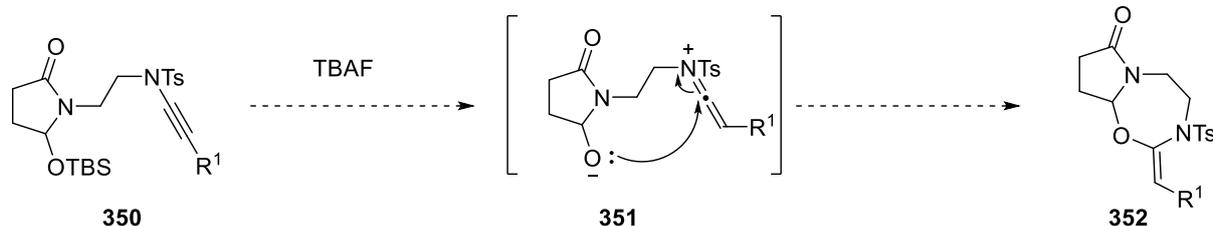


Schéma 127. Réactivité envisagée des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec des ynamides

¹⁴⁰ C. Peter, P. Geoffroy, M. Miesch, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 566–570.

Chapitre 3 - Synthèse d'ynesulfonamides et d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur

L'accès aux ynamides et aux énamides tertiaires pouvant être long et fastidieux, comme présenté dans le chapitre 2 (p. 98, 113, 125), et compte tenu des résultats du chapitre 1 de spirocyclisation des ynamides en milieu basique (p. 31), nous avons voulu développer une voie de synthèse des ynamides plus simple afin de pouvoir accéder à ces synthons de manière efficace et rapide.

Pour plus de clarté, ce chapitre sera divisé en deux parties, la première se concentrant sur la synthèse des ynamides et la seconde sur la synthèse des énamides tertiaires tout deux substitués par un groupement électroattracteur.

Partie A : Synthèse d'ynesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur

I. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : SYNTHÈSE D'YNAMIDES SUBSTITUÉS PAR UN GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR

I.1. Méthodes générales d'accès aux ynamides

Après la découverte des ynamines en 1967, ces composés n'ont été que peu utilisés de par leur instabilité et sensibilité à l'hydrolyse (cf Chapitre 1, p. 25). Un regain d'intérêt pour cette classe de molécules a été observé dans les années 1996, lorsqu'une version plus stable de ces composés a été développée en protégeant l'atome d'azote des ynamides par un groupement électroattracteur pour donner des ynamides.¹⁴¹ Dès lors, de nombreuses voies de synthèse des ynamides sont apparues. Ses synthèses peuvent être classées en quatre catégories selon la réaction permettant d'accéder aux ynamides. Des réactions d'isomérisations, des réactions d'éliminations, des réactions faisant intervenir l'iode hypervalent ou encore des réactions de couplage croisé avec des métaux, notamment avec du cuivre, conduisent à la formation des ynamides (**Schéma 128**).

¹⁴¹ K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknecht, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440–5452.

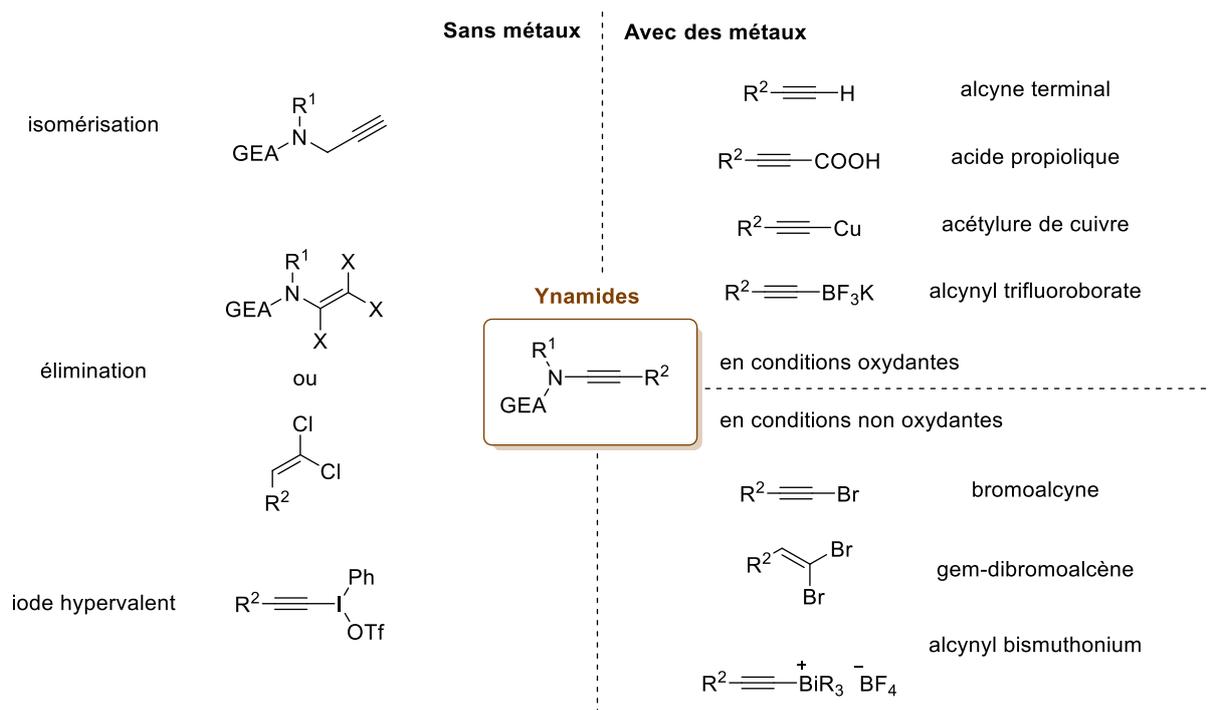


Schéma 128. Méthodes de synthèse des ynamides

Cependant les méthodes permettant l'obtention des ynamides substitués par un groupement électroattracteur sont quelque peu limitées. Notre intérêt résidant dans la synthèse de ces composés, seules les voies de synthèse permettant d'accéder aux ynamides substitués par un groupement électroattracteur seront décrites dans le cadre de ce chapitre.

I.2. Méthodes de synthèse d'ynamides substitués par un groupement électroattracteur

I.2.1. Synthèse d'ynamides en présence de métaux : couplage croisé au cuivre

De nombreuses méthodes de synthèse d'ynamides catalysées au cuivre ont été décrites, que ce soit en conditions oxydantes, notamment par l'équipe de Stahl *et coll.*¹⁴² ou encore en conditions non oxydantes, telles que les méthodes développées par les équipes de Hsung¹⁶ ou d'Evano,¹⁴³ parmi tant d'autres.

¹⁴² T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 833–835.

¹⁴³ A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4381–4385.

1.2.1.1. En condition oxydante

Rossello *et coll.* ont découvert, de manière fortuite, la formation d'un ynamide dérivé de β -lactame **356** en traitant l'amide correspondant **353** par du propiolate de *tert*-butyle **354** en présence de chlorure de cuivre et d'oxygène (**Schéma 129**).¹⁴⁴ En effet, les auteurs voulaient initialement faire réagir l'iodure d'alkyle présent sur le β -lactame **353** avec un alcynure de cuivre dérivant du propiolate de *tert*-butyle **354** en conditions oxydantes pour obtenir l'ester **355** par substitution du dérivé iodé.

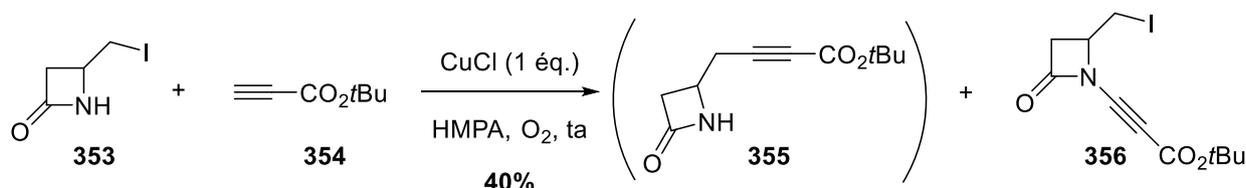


Schéma 129. Couplage au cuivre en condition oxydante

1.2.1.2. En condition non oxydante

a. Au départ d'un amide secondaire cyclique avec le bromopropiolate d'éthyle

Hsung *et coll.* ont décrit la synthèse d'ynamide par réaction de *N*-alcynylation de l'amide correspondant avec un bromoalcynure en présence de cuivre.¹³⁶ Parmi les nombreux substituants tolérés, l'oxazolidinone substituée par un groupement phényle **357** peut réagir avec le bromopropiolate d'éthyle **318a** en présence d'une quantité catalytique de cuivre pentahydraté, du ligand 1-10-phénanthroline, de 2 équivalents de carbonate de potassium ou de tripotassium phosphate dans le toluène à 65-75 °C pendant 32 heures pour conduire à l'ynamide substitué par un groupement ester **358** (**Schéma 130**).

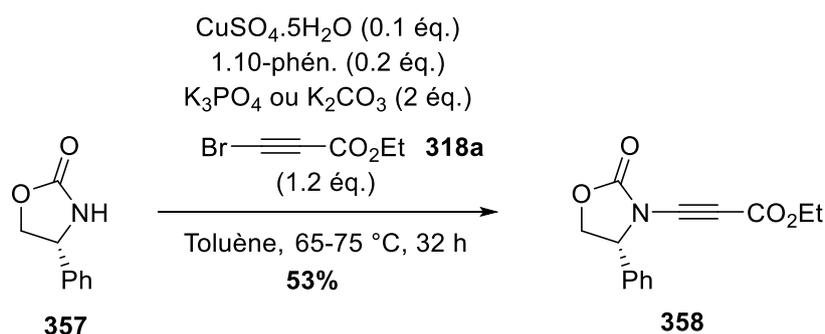


Schéma 130. Couplage catalysé au cuivre au départ d'un amide

Le mécanisme postulé, bien que non démontré, admettrait le cuivre(I) comme espèce catalytique active. La réaction de *N*-alcynylation pourrait procéder de la manière suivante (**Schéma 131**). L'amide **357** peut être déprotoné par le carbonate de potassium (ou le tripotassium phosphate) après coordination au cuivre(I), conduisant à l'amidure de cuivre(I)

¹⁴⁴ A. Balsamo, B. Macchia, F. Macchia, A. Rossello, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4141–4144.

362. L'addition oxydante du bromopropiolate d'éthyle **318a** faisant passer le complexe de cuivre du degré d'oxydation (I) à (III) **363** a ensuite lieu, puis l'élimination réductrice subséquente conduit à l'ynamide **358** substitué par un ester, tout en régénérant la catalyseur de cuivre(I).

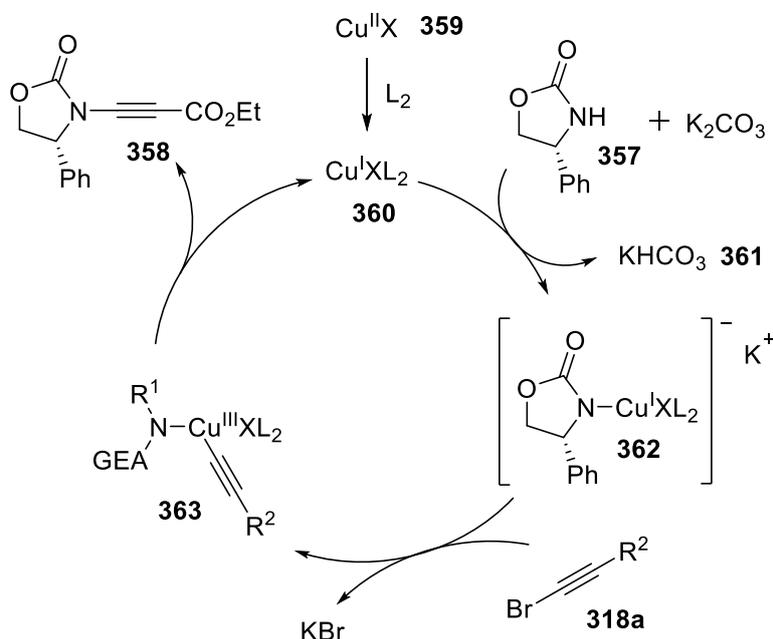
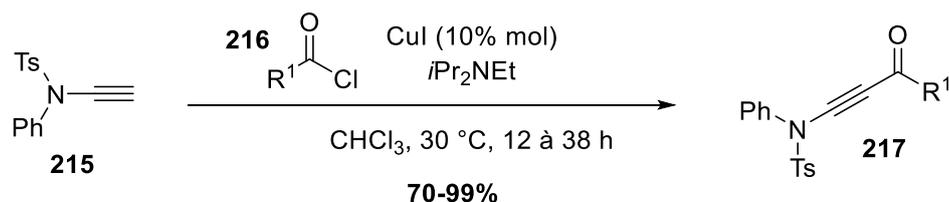


Schéma 131. Mécanisme postulé pour le couplage au cuivre au départ d'un amide

Cette méthodologie a été ponctuellement utilisée dans d'autres travaux pour la synthèse d'ynamides substitués par des groupements électroattracteurs mais n'est pas généralisable à tous les amides et à tous les groupements électroattracteurs.

b. Au départ d'un ynesulfonamide terminal avec des chlorures d'acyles

Plus récemment, Wolf *et coll.* ont décrit la synthèse d'ynesulfonamides substitués par des groupements cétones **217** en traitant l'ynesulfonamide terminal **215** par de l'iodure de cuivre, en présence de la base de Hünig et de chlorures d'acyles **216** (**Schéma 132**)¹⁰³ (cf. **Schéma 83**, p. 85). La réaction de l'ynamide terminal **215** avec des chlorures d'acyles aromatiques, comportant des groupements aryles fonctionnalisés ou encore des groupements naphthalènes, mais également avec des chlorures d'acyles aliphatiques, comportant un groupement *tert*-butyle ou *iso*-propyle a conduit à la formation des composés souhaités **217** avec de bons rendements allant de 79% à 99%.



$R^1 = t\text{Bu}, i\text{Pr}, \text{aryles}, \text{naphtalène}$

Schéma 132. Couplage catalysé au cuivre au départ d'un ynamide terminal

Concernant le mécanisme de cette réaction, les auteurs proposent le cycle catalytique suivant (**Schéma 133**). L'ynamide terminal **215** se coordonnerait au cuivre(I), ce qui entrainerait une augmentation de l'acidité du proton terminal de l'ynamide **364**, pouvant alors être déprotoné plus facilement par la diisopropyléthylamine. Le cuprate ynamidique **365** ainsi formé va pouvoir réagir avec le chlorure d'acyle **216** conduisant à la formation de l'ynamide substitué **217** et à la régénération de l'iodure de cuivre (I).

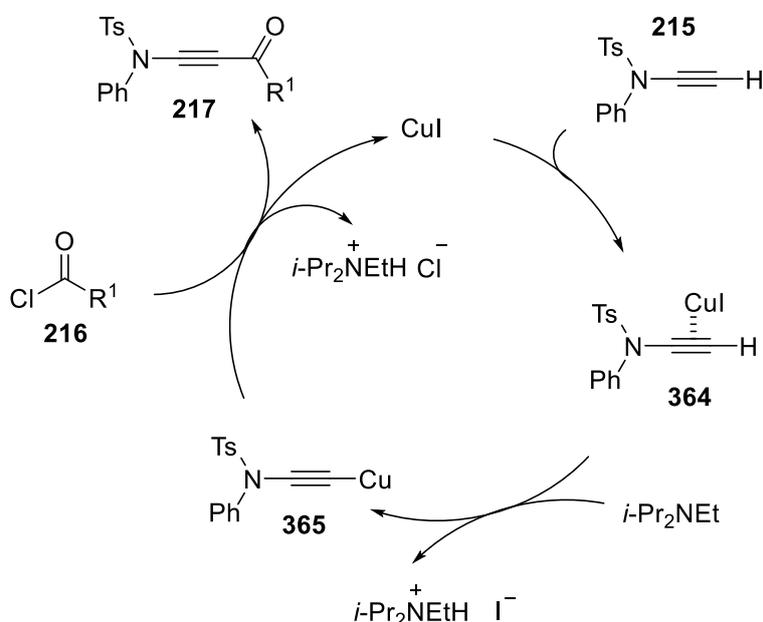


Schéma 133. Mécanisme postulé pour le couplage au cuivre au départ d'un ynamide terminal

I.2.2. Synthèse d'ynamides en milieu basique

I.2.2.1. Synthèse d'ynamide par ouverture d'un cycle triazole

En 1991, Gilchrist *et coll.* ont décrit la formation d'un ynamide substitué par un groupement amide **369** par ouverture d'un triazole **366** par du lithium (**Schéma 134**).¹⁴⁵ Un traitement du triazole **366** par du diisopropylamidure de lithium, formé *in situ* par la réaction de la diisopropylamine avec du *n*-butyllithium, conduit à la lithiation du triazole en position 5 (**367**), par échange hydrogène-lithium. La fragmentation du composé triazole lithié **367** conduit à la

¹⁴⁵ S. Ghose, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1991**, 775–779.

formation du sel de lithium alcyne **368** par élimination de diazote. Enfin l'ajout d'un électrophile, ici le chloroformiate de méthyle, conduit à la formation de l'ynecarbamate **369** substitué par un groupement amide avec un rendement de 74%.

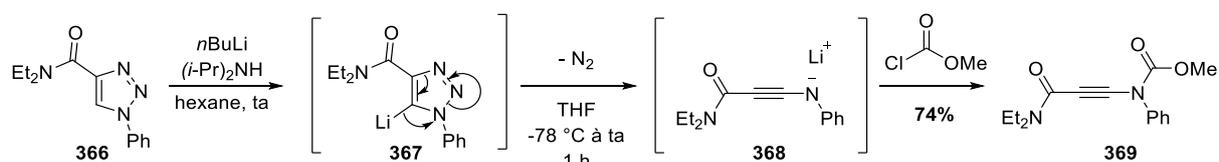


Schéma 134. Synthèse d'ynamide par ouverture d'un triazole

1.2.2.2. Synthèse d'ynamide par fonctionnalisation d'un ynamide terminal

Une autre voie d'accès d'ynamides substitués par un groupement électroattracteur consiste en la fonctionnalisation d'ynamides terminaux.

En 2006, Tam *et coll.* ont synthétisé un grand nombre d'ynamides substitués par différents groupements en vue de les utiliser pour des réactions de cycloadditions [2+2] avec des alcènes bicycliques.¹⁴⁶ Cependant, différentes conditions de couplage croisé catalysé au cuivre au départ du carbamate **370** avec le bromopropiolate d'éthyle **318a** ont été testées et n'ont pas conduit à l'ynamide **371** souhaité (**Schéma 135**).

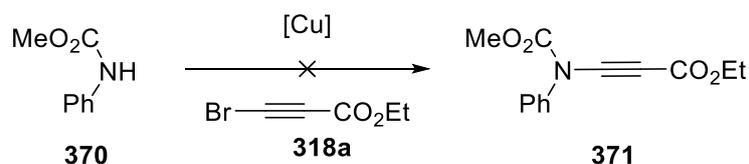


Schéma 135. Essai de formation d'ynecarbamate en présence de cuivre

Les auteurs ont alors changé de stratégie et ont obtenu l'ynecarbamate substitué par l'ester éthylique **371** au départ de l'ynamide non substitué **370a** par traitement avec du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) et piégeage de l'acétylénure de lithium par le chloroformiate d'éthyle. L'ynamide **371** a bien pu être isolé, cependant avec un rendement faible de 11% (**Schéma 136**).

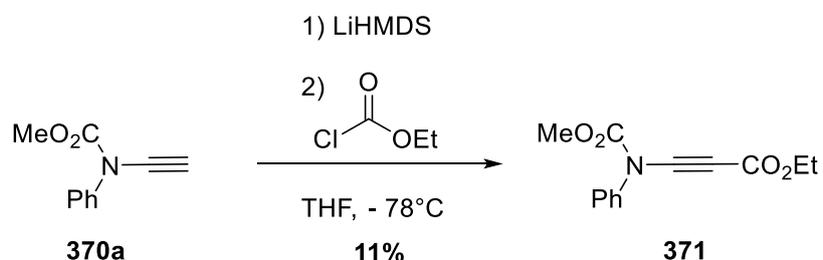


Schéma 136. Synthèse d'ynecarbamate au départ de carbamate

¹⁴⁶ K. Villeneuve, N. Riddell, W. Tam, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3823–3836.

1.2.2.3. Synthèse d'ynamide par réaction d'élimination

a. Réaction d'élimination au départ de β,β -dichloroénamides

Une des méthodes les plus utilisées pour accéder aux ynamides substitués par un groupement électroattracteur est celle développée par l'équipe de Saá *et coll.*¹⁴⁷ Les ynesulfonylamides **373** sont obtenus par élimination des β,β -dichloroénamides correspondants **372**, formant l'ynamide lithié intermédiaire qui pourra être piégé par un électrophile afin de former les composés ynamides souhaités **373** (**Schéma 137**). Cette réaction tolère des groupements esters, cétones mais aussi des groupements amides et permet également l'obtention d'ynamides substitués par des groupements non-électroattracteurs tels qu'un méthyle ou un groupement triméthylsilyle.

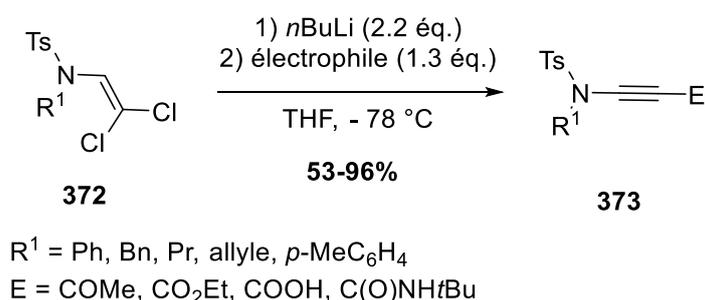


Schéma 137. Synthèse d'ynamides par élimination de β,β -dichloroénamides

b. Réaction d'élimination au départ d' α,β -dichloroénamides

En 2015, Anderson *et coll.* proposent une élimination d' α,β -dichloroénamides **374** en présence de phényllithium suivi du piégeage de l'alcynure de lithium intermédiaire **375** par le chloroformiate d'éthyle conduisant à la formation des ynesulfonylamides **376** substitués par l'ester éthylique avec de bons rendements (**Schéma 138**).¹⁴⁸ Cette méthode est applicable au départ d'ènesulfonylamides mais également au départ d'énecarbamates, et différents groupements alkyles ou aryles sont tolérés au niveau de l'atome d'azote (R^1).

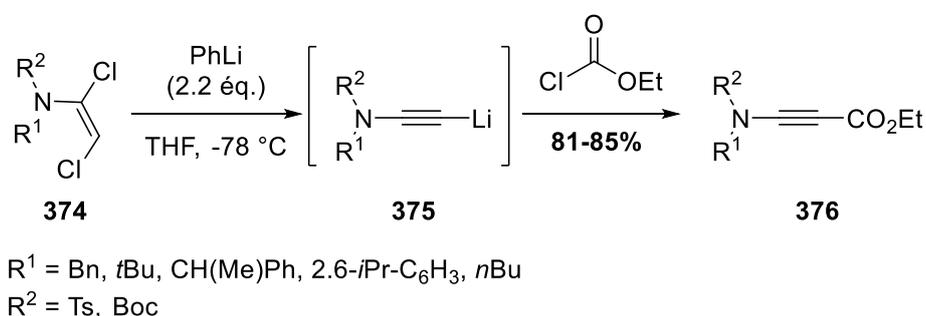


Schéma 138. Synthèse d'ynamides par élimination de α,β -dichloroénamides

¹⁴⁷ D. Rodríguez, M. F. Martínez-Esperón, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2007**, 12, 1936–1965.

¹⁴⁸ S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3316–3319.

1.2.2.4. Synthèse d'ynamide par réaction d'addition-élimination

Tam *et coll.* ont également décrit un seul exemple de réaction d'addition-élimination entre un sulfonamide **377** et le bromopropiolate d'éthyle **318a** en présence de *n*-Buli et de trichlorure d'aluminium conduisant à la formation de l'ynesulfonamide correspondant **378** substitué par un groupement ester avec un rendement de 61% (**Schéma 139**).¹⁴⁶ Cependant, cette méthodologie n'est applicable que dans le cas de sulfonamides, n'a été décrite qu'avec le bromopropiolate d'éthyle **318a** et nécessite un acide de Lewis pour activer la fonction ester.

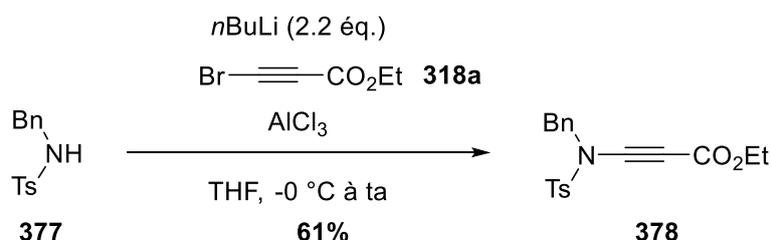


Schéma 139. Synthèse d'ynesulfonamide au départ d'un sulfonamide en milieu basique

Après déprotonation du sulfonamide **377** par le *n*-butyllithium, le sulfonamidure de lithium **379** s'ajouterait sur la triple liaison du bromopropiolate d'éthyle **318a** activée par la présence de trichlorure d'aluminium par un mécanisme de type Michaël (**Schéma 140**). Une élimination de l'atome de brome (**380**) permettrait alors la formation de l'ynamide **378** souhaité.

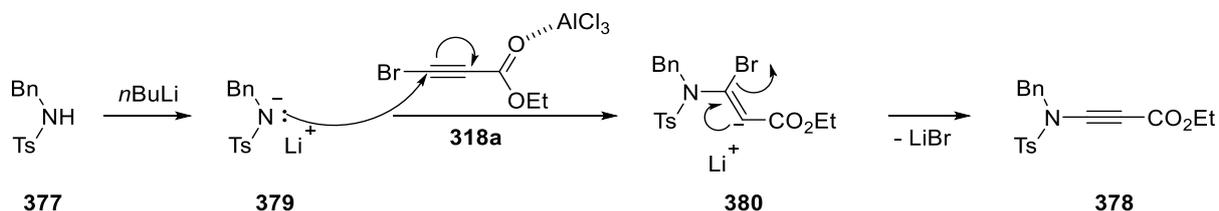


Schéma 140. Mécanisme de formation de l'ynesulfonamide **378** par addition-élimination

II. SYNTHÈSE D'YNAMIDES EN MILIEU BASIQUE : DÉTERMINATION DES CONDITIONS RÉACTIONNELLES

II.1. Objectif

Au regard de ces différentes méthodes, la synthèse directe d'ynesulfonylamide substitué par un groupement électroattracteur au départ d'un sulfonamide n'est que très peu décrite.

En effet, seuls les travaux de Tam *et coll.* ont démontré qu'au départ de sulfonamide et en présence d'une triple liaison activée, les ynamides substitués par un groupement électroattracteur peuvent être formés.¹⁴⁶ Nous nous sommes alors intéressées à la possibilité de développer une voie de synthèse générale, facile à mettre en œuvre, afin d'accéder à des ynamides substitués **382** par un groupement électroattracteur au départ des amides correspondants **381** et de bromoalcynes en milieu basique (**Schéma 141**).

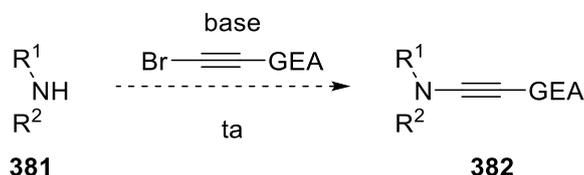


Schéma 141. Objectif : synthèse d'ynamides en milieu basique

II.2. Détermination des conditions réactionnelles

En nous inspirant des travaux de l'équipe de Tam, nous avons décidé d'effectuer notre criblage de bases en utilisant le sulfonamide **377** et le bromopropiolate d'éthyle **318a** comme substrats modèles (**Tableau 24**).

Lors des travaux antérieurs réalisés au laboratoire concernant la réaction de spirocyclisation au départ des céto-ynamides en présence de carbonate de césium et d'un bromoalcyne activé,¹⁹ un des intermédiaires réactionnels supposés de la réaction est le céto-ynamide activé, non isolé. Nous avons alors imaginé former l'ynamide **378** au départ du sulfonamide **377** en utilisant du carbonate de césium, Cs₂CO₃ (**Tableau 24**, entrées 1 à 3). Dans le THF à température ambiante avec 1.3 équivalent de Cs₂CO₃, le sulfonamide **377** n'a pas réagi et a été récupéré intégralement (**Tableau 24**, entrée 1). Cependant dans le toluène, toujours à température ambiante, le traitement du sulfonamide **377** en présence du bromopropiolate d'éthyle **318a** avec 4 équivalents de Cs₂CO₃ conduit à la formation de l'ynamide souhaité **378** à hauteur de 61% de rendement (**Tableau 24**, entrée 2), accompagné du produit diénamide **383** résultant d'une double addition de Michaël, dont la formation sera explicitée dans le paragraphe suivant (cf. **Schéma 145**, p.150). Il est à noter qu'un chauffage du milieu réactionnel dans ces conditions ne permet pas une amélioration du rendement en ynamide souhaité **378** (**Tableau 24**, entrée 3).

Le *tert*-butylate de potassium a ensuite été utilisé dans le THF et a conduit à l'obtention de l'ynesulfonylamide **378** avec un rendement de 63% toujours accompagné du diénamide **383** (**Tableau 24**, entrée 4). En changeant le solvant du THF à l'acétonitrile, l'ynesulfonylamide **378** a pu être obtenu exclusivement avec un rendement de 73% (**Tableau 24**, entrée 5). L'emploi

d'hydrure de sodium conduit à un rendement similaire à ceux observés lors de l'utilisation de *t*BuOK (**Tableau 24**, entrée 6). Par ailleurs, la tétraméthylguanidine a également été testée comme base et a pu fournir l'ynamide souhaité **378** mais avec rendement faible de 21% (**Tableau 24**, entrée 7). Au vu des travaux réalisés lors du chapitre 1 (cf. p. 31), le sulfonamide **377**, en présence du bromopropiolate d'éthyle **318a**, a également été traité par des sels d'ammonium quaternaires (**Tableau 24**, entrées 8 à 11). Ainsi, un traitement au TBAF conduit à la formation de l'ynesulfonamide **378** avec un bon rendement de 83% (**Tableau 24**, entrée 8). La réaction du sulfonamide **377** et du bromopropiolate d'éthyle **318a** en présence d'une quantité stœchiométrique de Triton B (40% dans H₂O) (**Tableau 24**, entrée 9) s'est avéré être la plus efficace, conduisant à la formation de l'ynamide **378** avec un rendement de 90%. Il est à noter qu'une quantité stœchiométrique de Triton B est nécessaire pour observer une conversion totale du sulfonamide **377** de départ (**Tableau 24**, entrée 10). Nous avons alors voulu vérifier que l'emploi d'une base était réellement nécessaire à l'obtention de l'ynamide. L'utilisation de chlorure de triméthylbenzylammonium BTAC non basique (**Tableau 24**, entrée 11) ou l'absence totale de base (**Tableau 24**, entrée 14) ont confirmé la nécessité d'un milieu basique, le sulfonamide **377** n'ayant pas réagi dans ces conditions. Enfin, au vu des travaux effectués lors de la synthèse d'énamides par Cossy *et coll.*, utilisant la *N*-méthylmorpholine, NMM comme base,⁵² la réaction du sulfonamide **377** en présence de NMM a été réalisée (**Tableau 24**, entrées 12 et 13). En présence de NMM, dans l'acétonitrile à température ambiante au bout de 19 heures, l'ynamide **378** a bien été formé avec un rendement de 24%, le sulfonamide **377** étant toujours présent à hauteur de 37% de rendement (**Tableau 24**, entrée 12). En baissant la température à 0 °C, nous avons pu observer une légère amélioration du rendement en ynamide **378** (**Tableau 24**, entrée 13), celui-ci restant toujours inférieur au rendement obtenu lors de l'utilisation de Triton B.

Tableau 24. Criblage de bases pour la formation de l'ynesulfonamide **378**

Entrée	Base (éq.)	Solvant	T (°C)	Temps	378	383	377
1	Cs ₂ CO ₃ (1.3)	THF	ta	2 h	-	-	100%
2	Cs ₂ CO ₃ (4)	toluène	ta	24 h	61%	18%	-
3	Cs ₂ CO ₃ (4)	toluène	85 °C	16 h	28%	38%	-
4	<i>t</i> BuOK (1.3)	THF	ta	1 h	63%	12%	-
5	<i>t</i> BuOK (1.3)	MeCN	ta	1 h	73%	-	-
6	NaH (1.3)	MeCN	ta	1 h	65%	-	-
7	TMG (1.3)	THF	ta	19 h	21%	-	-
8	TBAF (1.3)	THF	ta	30 min	83%	-	-
9	Triton B (1.3)	THF	ta	30 min	90%	-	-
10	Triton B (0.2)	THF	ta	6 h	30%	-	50%
11	BTAC (1.3)	THF	ta	19 h	-	-	100%
12	NMM (1.3)	MeCN	ta	19 h	24%	-	37%
13	NMM (1.3)	MeCN	0 °C	2 h	37%	-	52%
14	-	THF	ta	22 h	-	-	100%

Après avoir testé différentes bases, la réaction du sulfonamide **377** et du bromopropiolate d'éthyle **318a** en présence de Triton B (40% dans H₂O) à température ambiante dans le THF, s'est avéré être la plus efficace, permettant l'obtention de l'ynesulfonamide **378** en 30 minutes.¹⁴⁹

II.3. Mécanisme de formation de l'ynesulfonamide

Nous proposons le mécanisme suivant afin d'expliquer la formation de l'ynesulfonamide **378** (**Schéma 142**). Le Triton B permettrait de déprotoner le sulfonamide **377**, formant le sulfonamidure **384** qui va pouvoir réaliser une addition de type Michaël sur la triple liaison activée du bromopropiolate d'éthyle **318a**. Au niveau de l'intermédiaire vinylique anionique ainsi formé **385**, une élimination du brome conduirait à la formation de l'ynamide **378**.

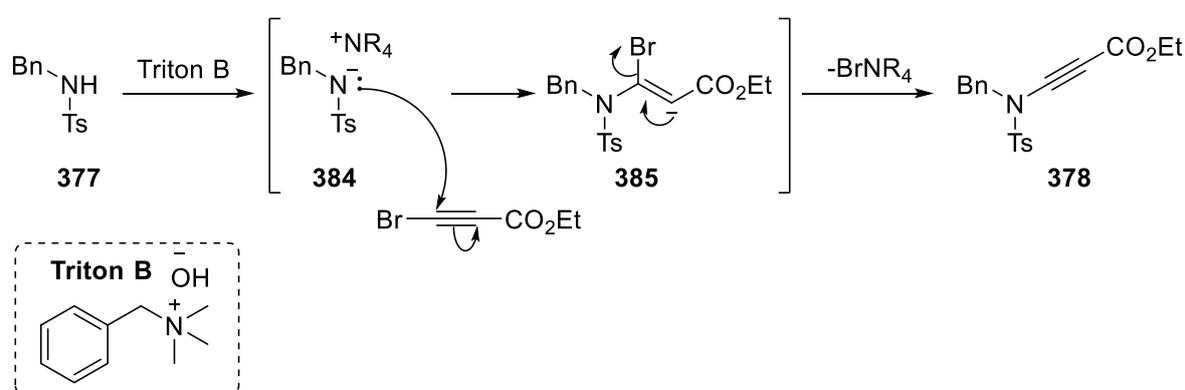


Schéma 142. Mécanisme de formation de l'ynesulfonamide **378** en présence de Triton B

La formation du sous-produit observé **383**, issu de la double addition de Michaël, aurait lieu au départ de l'ynamide **378**. Les travaux de Skrydstrup *et coll.* ont décrit la formation des cétène-aminals **388** en faisant réagir les ynamides dérivant de l'oxazolidinone **386a** et **386b** avec l'oxazolidinone **387** en présence de K₃PO₄ (**Schéma 143**).¹⁵⁰

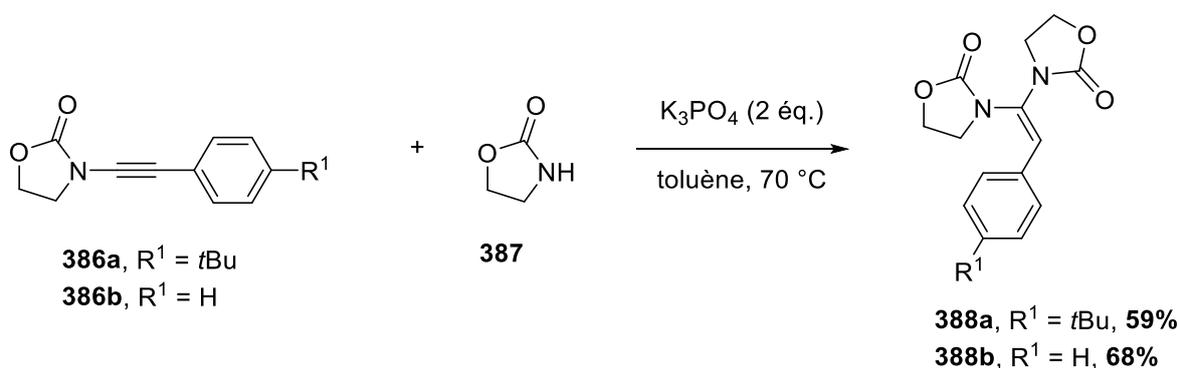


Schéma 143. Formation des cétène-aminals au départ d'ynamide

¹⁴⁹ L. Andna, L. Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5688–5692.

¹⁵⁰ K. Dooleweerd, H. Birkedal, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.

Par ailleurs, Anderson *et coll.* ont également décrit ce type de réactivité lors de la synthèse d'ynediamide (**Schéma 144**).¹⁵¹ En effet, en traitant le dibromoénamide **389** avec du carbonate de césium à 85 °C dans le THF, le bromocétène aminal **390** a été obtenu avec un rendement de 92% alors qu'en présence d'iodure de cuivre et de 1,10-phénanthroline, l'ynediamide **391** a été formé majoritairement à hauteur de 83% de rendement.

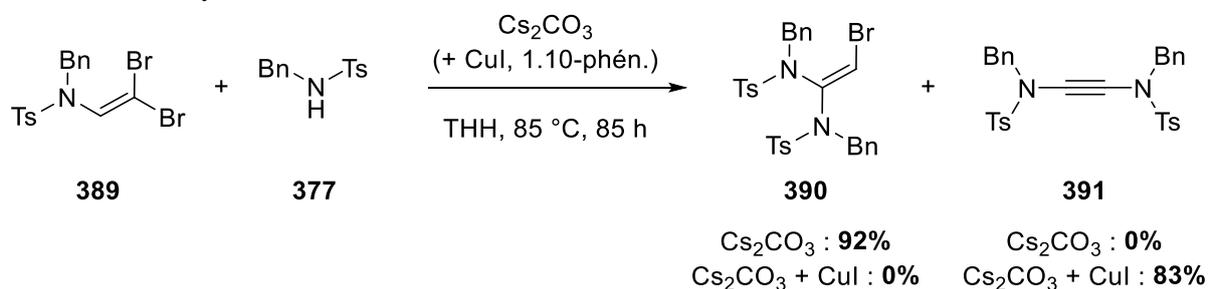


Schéma 144. Formation de bromocétène aminal en présence de carbonate de césium

En ce qui concerne la formation du composé diènesulfonamide **383**, elle aurait lieu selon une réaction d'hydroamidation au départ de l'ynesulfonamide **378** formé *in situ* (**Schéma 145**). Le sulfonamidure **384** s'ajouterait sur le carbone en α du cétène-iminium **392**, plus électrophile, formant l'intermédiaire anionique **393** qui après protonation conduirait au diénamide **383** observé.

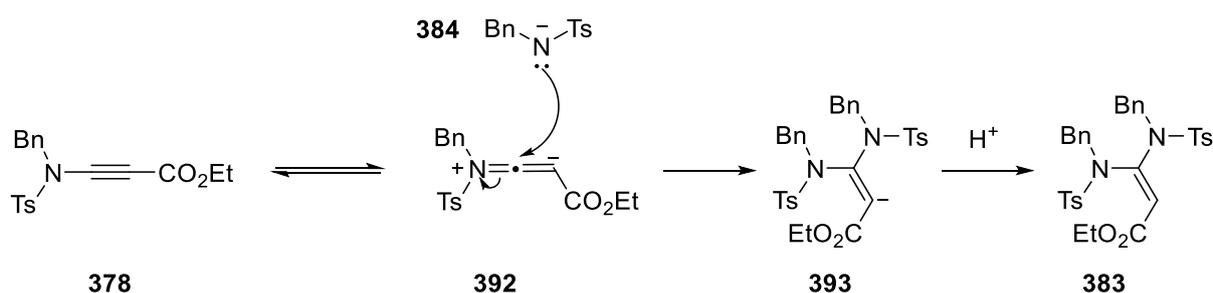


Schéma 145. Mécanisme de formation du diénamide **383**

II.4. Synthèse de l'ynesulfonamide **378** : comparatif et conclusion

Afin de valoriser notre méthode d'obtention de l'ynamide **378**, nous avons comparé les différentes voies de synthèse de ce composé (**Schéma 146**).

En appliquant la méthode décrite par Hsung *et coll.* nous avons obtenu l'ynamide **378** avec 95% de rendement, au bout de 16 heures de réaction sous atmosphère d'argon en chauffant le milieu réactionnel à 85 °C (**Schéma 146, a**).¹³⁶ Bien que permettant l'obtention de l'ynamide **378** avec un très bon rendement, cette méthode nécessite un chauffage ainsi qu'un temps de réaction relativement long.

Anderson *et coll.* ont décrit la formation de l'ynamide **378** avec 84% de rendement au départ du dichloroénamide **394** en présence de phényllithium et de chloroformiate d'éthyle (**Schéma**

¹⁵¹ S. J. Mansfield, K. E. Christensen, A. L. Thompson, K. Ma, M. W. Jones, A. Mekareeya, E. A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 14428–14432.

146, b).¹⁴⁸ L'ynamide **378** a également été obtenu par élimination de β,β -dichloroénamide **395** selon la méthode décrite par Saá et conduisant à l'ynamide souhaité avec un rendement de 56% (**Schéma 146, c**).¹⁴⁷

Dans ces deux cas, une étape supplémentaire de synthèse des dichloroénamides est nécessaire avant de pouvoir réaliser la synthèse de l'ynesulfonamide **378**. Par ailleurs, l'emploi d'une base lithiée, relativement forte, n'est pas toujours compatible avec les fonctionnalités présentes sur le substrat de départ.

Enfin, la réaction développée par Tam *et coll.* présentée précédemment au départ du sulfonamide **377** et du bromopropiolate d'éthyle **318a** en présence de *n*BuLi, sensible à l'eau, et d'AlCl₃ a conduit à la formation de l'ynamide **378** avec un rendement plus faible de 61% et dans ce cas, un acide de Lewis est également requis (**Schéma 146, d**).¹⁴⁶

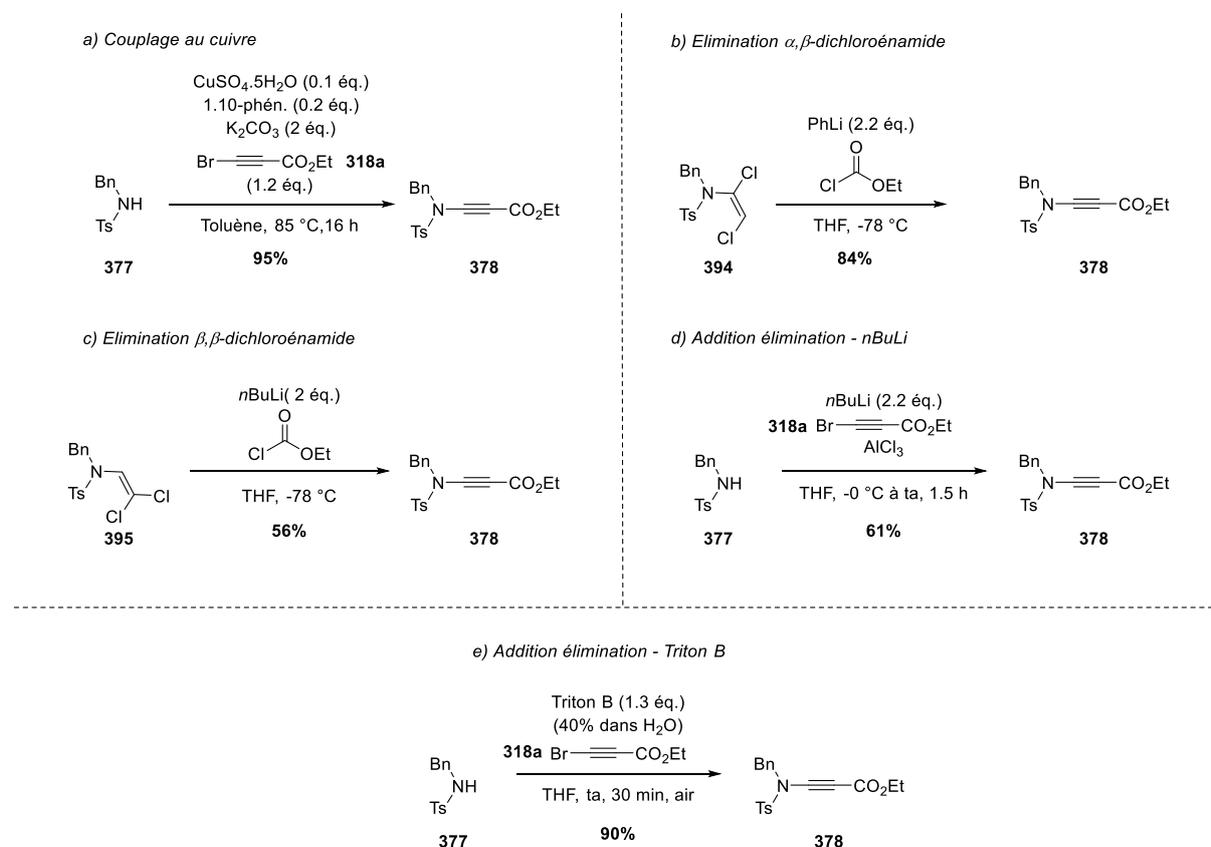


Schéma 146. Comparatif des voies de synthèse de l'ynesulfonylamide **378**

Au regard des méthodes existantes, notre nouvelle méthodologie permet d'accéder rapidement à l'ynamide **378** substitué par un groupement ester éthylique avec un bon rendement de 90%.¹⁴⁹ La mise en œuvre de cette réaction ne nécessite aucune précaution particulière puisqu'elle se fait à température ambiante, sous atmosphère d'air avec une solution aqueuse de Triton B (**Schéma 146, e**).

III. CHAMP D'APPLICATIONS DE LA SYNTHÈSE D'YNAMIDES AU MOYEN DE TRITON B

Fort de ces conditions réactionnelles, nous avons alors étudié le champ d'applications de cette réaction en faisant tout d'abord varier l'amide de départ puis en changeant le substituant du bromoalcyne.

III.1. Variation de la partie amide

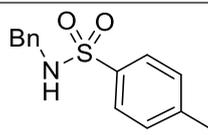
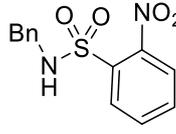
III.1.1. Synthèse des amides

La synthèse des amides et sulfonamides était nécessaire avant leur mise en réaction avec le bromopropiolate d'éthyle pour former les ynamides et ynesulfonamides correspondants.

III.1.1.1. Synthèse des sulfonamides

Afin d'obtenir les amides substitués par un groupement sulfonyle **377** et **398a-f**, les amines correspondantes **396** et **397e-f** ont été monosulfonylées par réaction avec la triéthylamine et de chlorure de sulfonyle dans le dichlorométhane à température ambiante (**Tableau 25**). Au départ de la benzylamine **396**, nous avons tout d'abord fait varier le groupement sulfonyle du sulfonamide. Le groupement tosyle, mais aussi des groupements plus aisément déprotégeables tels que l'*ortho* ou le *para*-nosyle, le mésyle mais également le groupement sulfamoyle sont tolérés, conduisant aux sulfonamides correspondants **377** et **398a-d** avec de bons rendements allant de 66% à 100% (**Tableau 25**, entrées 1 à 5). La butylamine **397e** ou la cyclohexylamine **397f**, peuvent également être monotosylées par cette méthode, permettant l'obtention des sulfonamides correspondants **398e** et **398f** avec des rendements respectifs de 93% et 100 % (**Tableau 25**, entrées 6 et 7).

Tableau 25. Synthèse des sulfonamides

Entrée	Amines	Sulfonamides	Rendement
1	R^1NH_2 396	$\text{R}^1\text{NH-SO}_2\text{R}^2$ 377, 398a-f	
1	BnNH_2 396	 377	85%
2	BnNH_2 396	 398a	66%

3			97%
	396	398b	
4			100%
	396	398c	
5			94%
	396	398d	
6			93%
	397e	398e	
7			100%
	397f	398f	

III.1.1.2. Synthèse des amides

Dans le cadre de l'étude du champ d'applications de la réaction de formation des ynamides à l'aide de Triton B, le *N*-benzylacétamide **400** a également été synthétisé au départ de la benzylamine **396** en présence de DMAP, de triéthylamine et d'anhydride acétique **399** (Schéma 147).

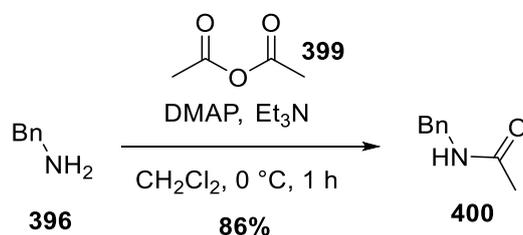


Schéma 147. Synthèse de l'amide **400**

En plus de cet amide et de ces sulfonamides synthétisés, nous avons également utilisé des substrats de départ disponibles commercialement.

III.1.2. Synthèse des ynamides : variation de la partie amide

Disposant d'un large panel de sulfonamides et d'amides, nous avons étudié le champ d'applications de la formation des ynesulfonamides et des ynamides correspondants avec le bromopropiolate d'éthyle **318a** en présence de Triton B (**Tableau 26**).

Des ynesulfonamides comportant différents groupements sulfonyles ont ainsi pu être formés avec des rendements allant de 22% à 96% (**Tableau 26**, entrées 1 à 5). Au départ de sulfonamides comprenant des groupements tosylo, *ortho*-nosylo, *para*-nosylo ou encore sulfamoylo, les ynesulfonylamides correspondants **378**, **402a**, **402b** et **402d** substitués par un groupement ester ont été obtenus avec des rendements corrects (**Tableau 26**, entrées 1 à 3 et 5). Dans le cas du groupement mésylo (**Tableau 26**, entrée 4), l'ynesulfonamide **402c** a bien été formé mais avec un rendement de 22% seulement, accompagné de 41% de l'énamide correspondant.

Au départ de sulfonamides substitués par un groupement tosylo mais présentant une partie alkyle différente du benzyle, la formation des ynesulfonamides semble plus aléatoire (**Tableau 26**, entrées 6 à 10). La mise en œuvre de la réaction au départ de la butylamine monotosylée **398e** ou du dérivé *N*-imide **290i** conduit aux ynamides correspondants **402e** et **292i** avec des rendements respectifs de 51% et 93% (**Tableau 26**, entrées 6 et 9).

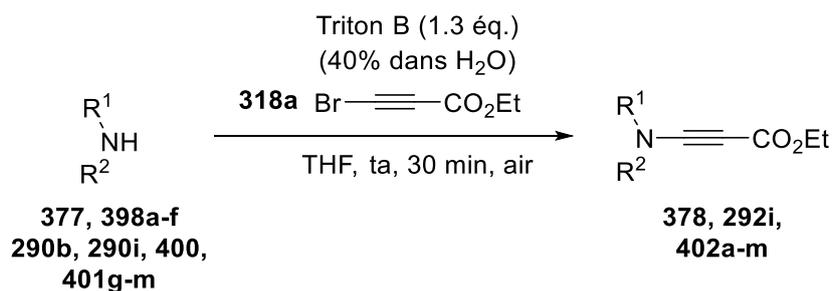
Dans le cas de la cyclohexylamine **398f** (**Tableau 26**, entrée 7), aucune réaction n'a été observée, probablement dû à l'encombrement trop important du cycle, comme l'ont remarqué Panda *et coll.* lors de la synthèse d'énamides.¹⁵² Le traitement du diamide **290b** et du bromoalcyne **318a** par le Triton B a conduit à la formation de nombreux produits, non séparables sur colonne de chromatographie sur silice (**Tableau 26**, entrée 8).

Au départ de méthyltosylamide commercial **401g**, l'ynesulfonamide correspondant **402g** a été observé avec un rendement de 40%, cependant dans ce cas également 10% d'énamide sont formés (**Tableau 26**, entrée 10). Nous avons ensuite voulu étudier la possibilité d'étendre cette méthodologie à la synthèse d'ynesulfonamides secondaires. Cependant, la réaction de la tosylamine **401h** avec le bromopropiolate d'éthyle **318a** en milieu basique n'a conduit qu'à des produits de dégradation (**Tableau 26**, entrée 11).

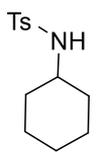
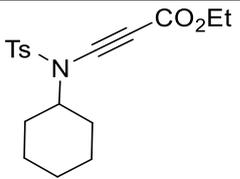
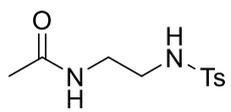
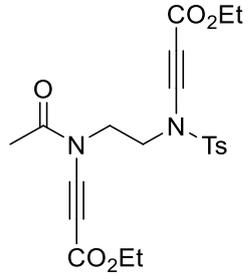
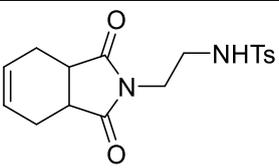
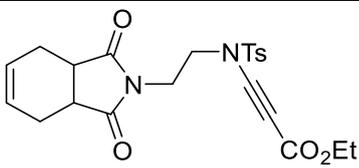
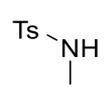
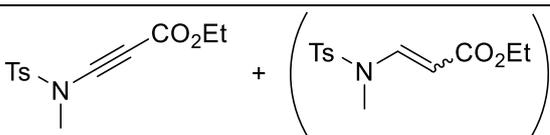
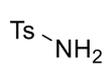
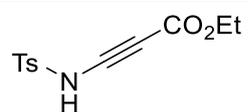
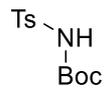
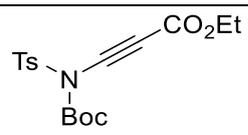
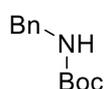
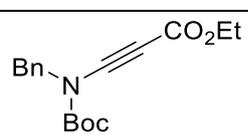
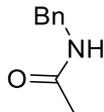
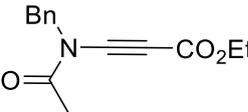
Bien que décrite comme incompatible au départ d'amide par Tam *et coll.*,¹⁴⁶ nous avons tout de même testé nos conditions pour cette réaction d'addition-élimination afin d'accéder aux ynamides au départ d'èncarbamates (**Tableau 26**, entrées 12 et 13) et d'amides ou de diimides (**Tableau 26**, entrées 14 à 16). Le diimide mixte **401i**, l'èncarbamate **401j**, ainsi que l'amide **400** n'ont pas réagi et ont été récupérés dans leur intégralité (**Tableau 26**, entrées 12 à 14). Enfin la réaction d'amides cycliques, que ce soit le *N*-imide **401l** ou l'oxazolidinone substituée par un phényle **401m**, avec le bromopropiolate d'éthyle **318a** en présence de Triton B n'a pas conduit aux ynamides correspondants souhaités **402l** et **402m**, seuls des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 26**, entrées 15 et 16).

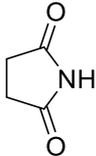
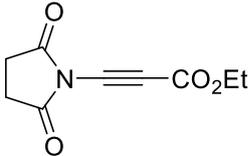
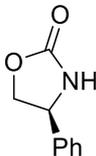
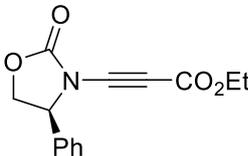
¹⁵² N. Panda, S. A. Yadav, S. Giri, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 654–662.

Tableau 26. Synthèse d'ynesulfonamides substitués par un ester



Entrée	Amides	Ynamides	Rendement
1	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{Ts} \end{array} $ <p>377</p>	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{CO}_2\text{Et} \\ \diagup \\ \text{Ts} \end{array} $ <p>378</p>	90%
2	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{(2)Ns} \end{array} $ <p>398a</p>	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{CO}_2\text{Et} \\ \diagup \\ \text{(2)Ns} \end{array} $ <p>402a</p>	69%
3	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{(4)Ns} \end{array} $ <p>398b</p>	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{CO}_2\text{Et} \\ \diagup \\ \text{(4)Ns} \end{array} $ <p>402b</p>	100%
4	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{Ms} \end{array} $ <p>398c</p>	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{CO}_2\text{Et} \\ \diagup \\ \text{Ms} \end{array} + \left(\begin{array}{c} \text{Ms} \\ \\ \text{N}^{\text{Bn}} \\ \\ \text{C} \\ // \\ \text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array} \right) $ <p>402c</p>	22% (41%)
5	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{S} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \\ \text{N} \end{array} $ <p>398d</p>	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{CO}_2\text{Et} \\ \diagup \\ \text{S} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \\ \text{N} \end{array} $ <p>402d</p>	51%
6	$ \begin{array}{c} \text{---}\text{N}\text{---}\text{H} \\ \\ \text{Ts} \end{array} $ <p>398e</p>	$ \begin{array}{c} \text{---}\text{N}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{Ts} \end{array} $ <p>402e</p>	50%

7	 398f	 402f	0%
8	 290b	 292b	0%
9	 290i	 292i	81%
10	 401g	 402g	40% (10%)
11	 401h	 402h	0%
12	 401i	 402i	0%
13	 401j	 402j	0%
14	 400	 402k	0%

15	 401I	 402I	0%
16	 401m	 402m	0%

La formation des ynamides par addition des amides correspondants sur les bromoalcynes en présence de Triton B est fortement dépendante du substituant présent au niveau de l'atome d'azote. La présence d'un groupement amide ou carbamate sur l'atome d'azote ne permet pas la synthèse des ynamides correspondants. Par ailleurs, la nature du second substituant présent au niveau de l'atome d'azote semble également influencer l'issue de la réaction. En effet, un encombrement stérique trop important semble inhiber la formation de l'ynesulfonamide correspondant (**Tableau 26**, entrée 7).

Dans certains cas (**Tableau 26**, entrées 4 et 10), l'énamide correspondant est également formé au cours de la réaction. L'obtention de ce composé secondaire peut s'expliquer par la formation *in situ* du propiolate d'éthyle **313** (**Schéma 148**). En effet, comme l'ont postulé Liu *et coll.*,¹⁵³ une addition nucléophile de l'ion hydroxyle du Triton B **403** permettrait de générer l'acétylénure **404** et de l'acide hypobromeux **405**. La présence d'eau dans le Triton B (40% dans H₂O) permettrait la protonation de l'acétylénure conduisant au propiolate d'éthyle **313**. Le sulfonamide réagirait ainsi avec le propiolate d'éthyle pour former l'ènesulfonamide correspondant (cf. Partie B, p.185).

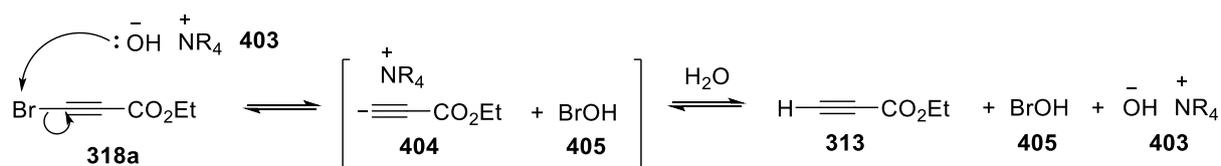


Schéma 148. Mécanisme postulé de transformation du bromoalcyne en alcyne terminal

III.2. Variation du bromoalcyne

III.2.1. Synthèse des bromoalcynes

III.2.1.1. Synthèse des dérivés alcynes

Comme mentionné précédemment (cf. Chapitre 2, IV.4.3.1. Synthèse des dérivés alcynes, p.120), les dérivés alcynes n'étant pas tous commerciaux, il nous a fallu les synthétiser selon

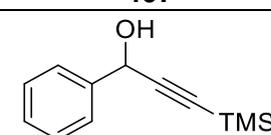
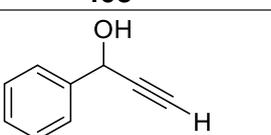
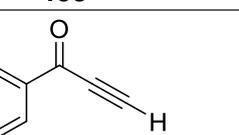
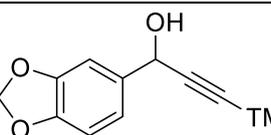
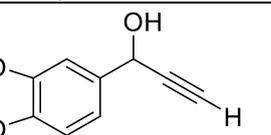
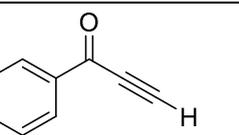
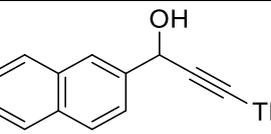
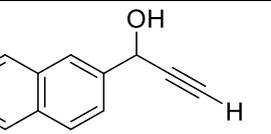
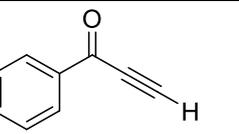
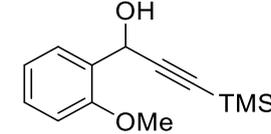
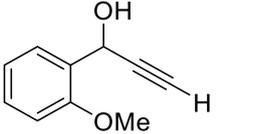
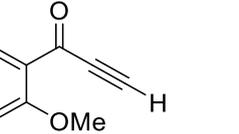
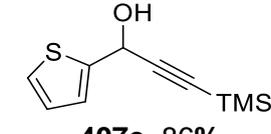
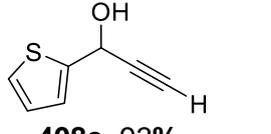
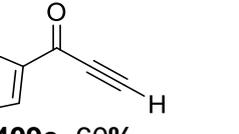
¹⁵³ S. Liu, X. Chen, Y. Hu, L. Yuan, S. Chen, P. Wu, W. Wang, S. Zhang, W. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 553–560.

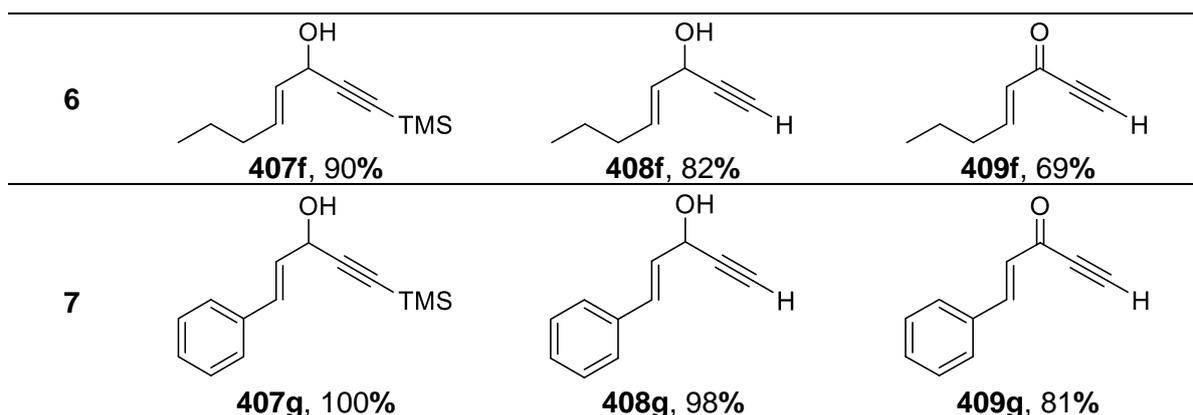
différentes méthodes selon la nature du substituant souhaité. La synthèse des précurseurs aryls-alcynes a déjà été traitée auparavant (cf. p. 120), seules les méthodes de synthèse des alcynes comportant des groupements électroattracteurs tels que des cétones, des amides ou un groupement tosylo seront présentées ici.

a. Synthèse des précurseurs cétones

Les précurseurs céto-alcynes sont obtenus au départ des aldéhydes correspondants (**Tableau 27**). Afin d'accéder au céto-alcynes **409a-g**, les aldéhydes **406a-g** sont alkylés à l'aide de triméthylsilylacétylénure de lithium, formé *in situ* par réaction entre le triméthylsilylacétylène et le *n*BuLi, permettant la formation des alcools propargyliques correspondants **407a-g**. Les alcynes vrais **408a-g** sont ensuite obtenus par déprotection du groupement silylé au moyen de TBAF. Enfin, l'oxydation des alcools propargyliques **408a-g** a été réalisée à l'aide de dioxyde de manganèse.

Tableau 27. Synthèse des précurseurs céto-alcynes

	$\begin{array}{c} n\text{BuLi} \\ \text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TMS} \\ \text{THF} \\ -5\text{ }^\circ\text{C}, 3\text{ h} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{TBAF} \\ \text{THF} \\ 0\text{ }^\circ\text{C}, 30\text{ min} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{MnO}_2 \\ \text{CH}_2\text{Cl}_2 \\ \text{ta}, 16\text{ h} \end{array}$
406a-g	407a-g	408a-g	409a-g
Entrée	407	408	409
1			
	-	408a, commercial	409a, 42%
2			
	407b, 50%	408b, 97%	409b, 66%
3			
	407c, 83%	408c, 97%	409c, 60%
4			
	407d, 77%	408d, 89%	409d, 50%
5			
	407e, 86%	408e, 93%	409e, 60%

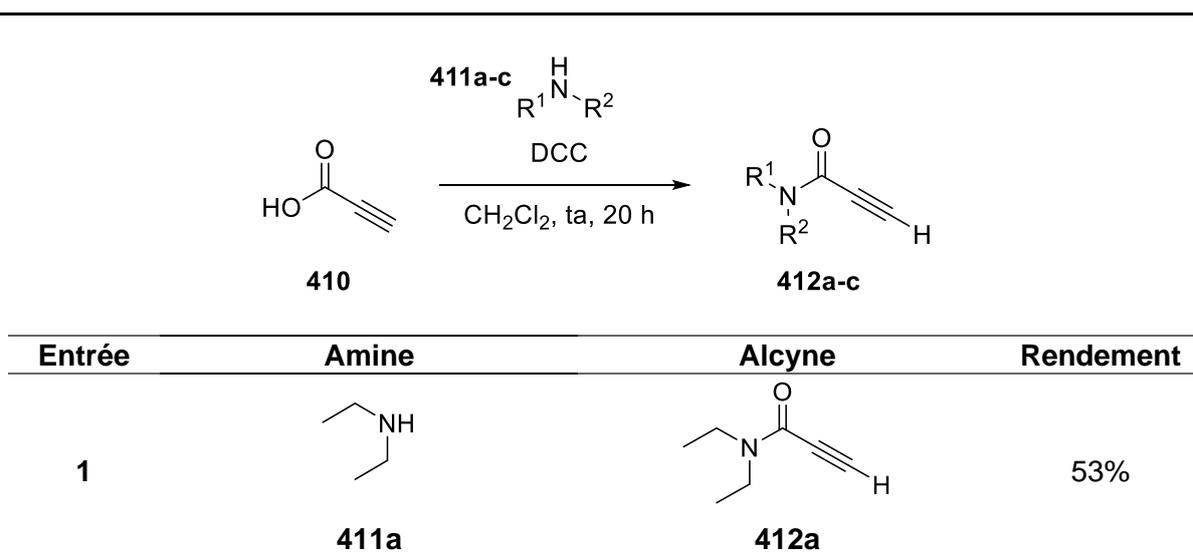


Par cette stratégie, de nombreux dérivés céto-alcyne ont pu être synthétisés avec différents substituants tels qu'un benzodioxole **409b** (Tableau 27, entrée 2), un naphthyle **409c** (Tableau 27, entrée 3) ou un thiophène **409e** (Tableau 27, entrée 5). De plus, des alcyne comportant une cétone α,β -insaturée **409f** et **409g** ont également pu être obtenus en appliquant cette méthodologie (Tableau 27, entrées 6 et 7).

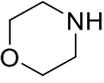
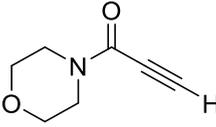
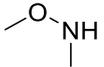
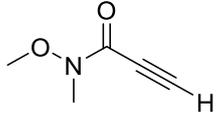
b. Synthèse des précurseurs alcyne-amides

Les dérivés alcyne-amides ont pu être obtenus en une étape par couplage de l'acide propiolique **410** avec l'amine secondaire **411a-c** en présence de *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (Tableau 28).¹⁵⁴ La diéthylamine **411a**, la morpholine **411b** mais également l'amine de Weinreb **411c** sont tolérées et les alcyne correspondants **412a**, **412b** et **412c** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 53%, 48% et 58% (Tableau 28, entrées 1 à 3).

Tableau 28. Synthèse des précurseurs alcyne-amides



¹⁵⁴ C. Schleppehorst, M. P. Wiesenfeldt, F. Glorius, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 356–359.

2			48%
	411b	412b	
3			68%
	411c	412c	

c. Synthèse du précurseur alcyne-tosyle

Enfin, un traitement du bis(triméthylsilyl)acétylène **413** par du chlorure de tosylé en présence de trichlorure d'aluminium permet l'obtention de l'alcyne vrai tosylé **414** avec un rendement de 63% (**Schéma 149**).¹⁵⁵

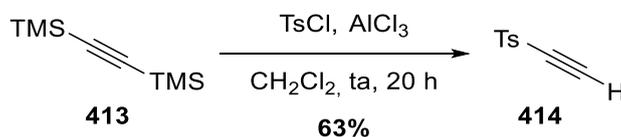
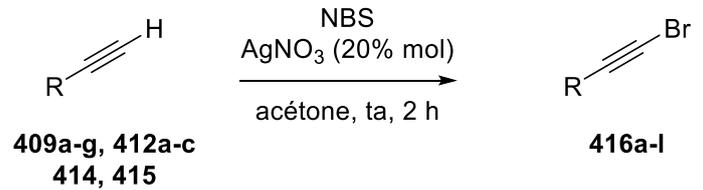
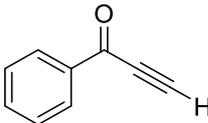
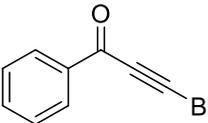


Schéma 149. Synthèse du précurseur alcyne-tosyle

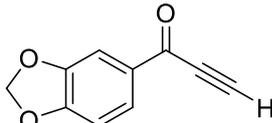
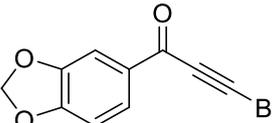
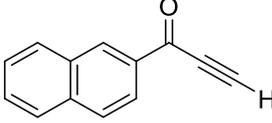
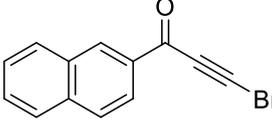
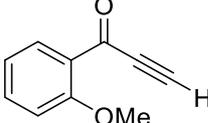
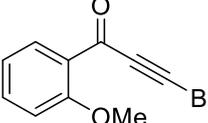
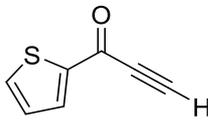
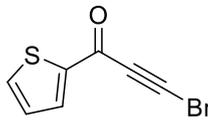
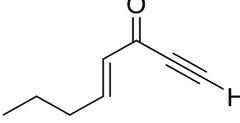
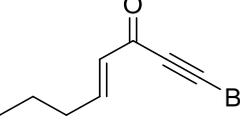
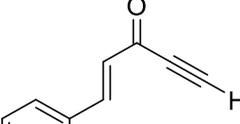
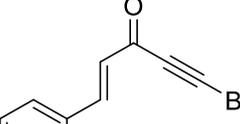
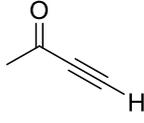
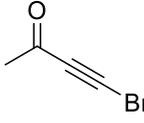
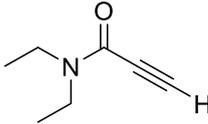
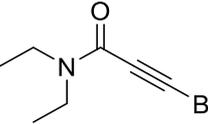
III.2.1.2. Bromation des alcynes

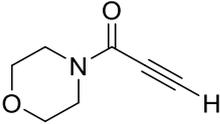
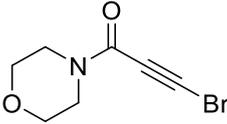
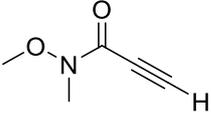
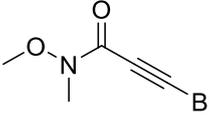
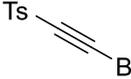
Ayant les alcynes terminaux à notre disposition, nous avons procédé à l'étape de bromation selon la méthode de Hofmeister déjà employée¹³⁵ afin d'obtenir les bromoalcynes correspondants (**Tableau 29**).

Tableau 29. Synthèse des bromoalcynes

			
	409a-g, 412a-c 414, 415	416a-l	
Entrée	Alcyne terminal	Bromoalcyne	Rendement
1			78%
	409a	416a	

¹⁵⁵ H. Dai, C.-X. Li, C. Yu, Z. Wang, H. Yan, C. Lu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2008–2011.

2	 409b	 416b	71%
3	 409c	 416c	99%
4	 409d	 416d	97%
5	 409e	 416e	88%
6	 409f	 416f	96%
7	 409g	 416g	97%
8	 415	 416h	32%
9	 412a	 416i	85%

10			100%
	412b	416j	
11			98%
	412c	416k	
12			84%
	414	416l	

Dans presque tous les cas, les dérivés bromés **416a-g** et **416i-l** ont pu être obtenus avec de bons rendements compris entre 71% et 100% (**Tableau 29**, entrées 1 à 7 et 9 à 12). Cependant dans les mêmes conditions, le céto-alkyne méthylénique **415** a conduit au bromoalkyne correspondant **416h** avec un faible rendement de 32% (**Tableau 29**, entrée 8).

III.2.2. Synthèse d'ynesulfonamides : variation du substituant

Nous avons alors évalué l'étendue des substituants tolérés lors de la formation des ynesulfonamides au départ de la benzylamine monotosylée **377** et des bromoalcynes **318c-e**, **416a-l** (**Tableau 30**).

De nombreux ynesulfonamides substitués par des groupements électroattracteurs cétones ont pu être obtenus par cette méthode. Des cétones encombrées par un groupement phényle, benzodioxole, naphyle ou même par un thiophène sont tolérées et fournissent les ynesulfonamides correspondants **417a**, **417b**, **417c** et **417e** avec d'excellents rendements allant de 90% à 100% (**Tableau 30**, entrées 1, 2, 3 et 5). Cependant dans le cas du dérivé céto-bromoalkyne **416d** comportant un substituant phényle substitué par un groupement méthoxy en position *ortho*, l'ynesulfonamide souhaité **417d** n'a pas été observé (**Tableau 30**, entrée 4). Dans ce cas, plusieurs produits non séparables sur colonne de chromatographie sur silice ont été récupérés, ne permettant pas l'identification des produits potentiellement formés.

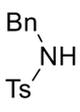
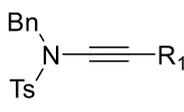
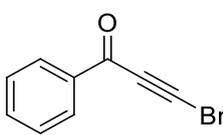
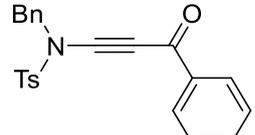
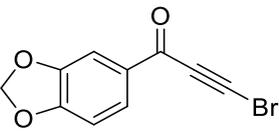
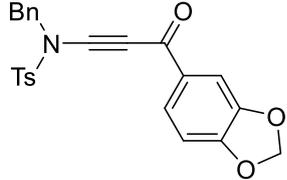
Par ailleurs, la formation d'ynesulfonamides en milieu basique ne semble pas compatible avec des substituants cétones peu encombrés tels que la cétone α,β -insaturée alkyle **416f** ou la méthyle cétone **416h** (**Tableau 30**, entrées 6 et 8), puisque seuls des produits de dégradation ont été observés dans ces cas. Cependant l'ynesulfonamide substitué par un groupement cétone α,β -insaturée comportant un groupement phényle **417g** a pu être obtenu de manière quantitative (**Tableau 30**, entrée 7). A titre comparatif, nous avons également appliqué les conditions de Hsung *et coll.* à savoir l'utilisation du cuivre, afin d'accéder à l'ynesulfonamide **417g**, mais n'avons obtenu qu'un faible rendement de 14% dans ce cas.

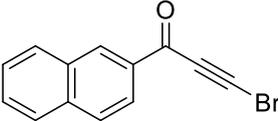
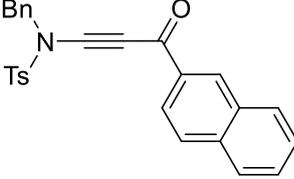
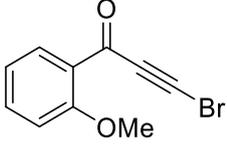
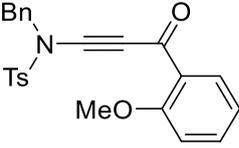
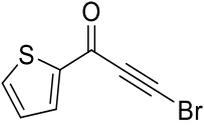
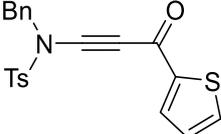
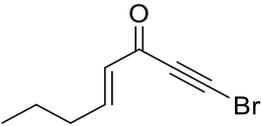
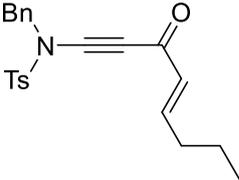
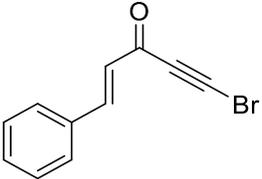
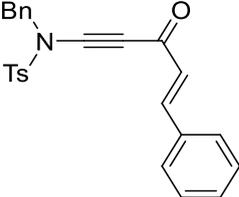
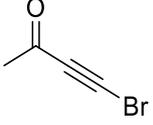
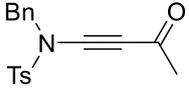
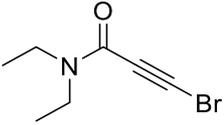
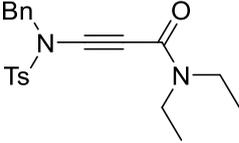
Dans le cas des bromoalcynes-amides **416i-k**, le traitement du sulfonamide **377** par le Triton B conduit à la formation des ynesulfonamides correspondants **417i-k** avec des rendements allant de 54% à 76% (**Tableau 30**, entrées 9 à 11). Il est à noter que lors de la réaction impliquant le bromoalcyne diéthylamide **416i**, le sulfonamide de départ **377** n'a pas totalement réagi, même avec un temps de réaction plus long et 31% de sulfonamide **377** ont été récupérés à l'issue de la réaction (**Tableau 30**, entrée 9). Par ailleurs, les ynesulfonamides **417j** et **417k** ont été obtenus accompagnés de 16% et de 11% des ènesulfonamides correspondants (**Tableau 30**, entrées 10 et 11), provenant probablement de la formation *in situ* des alcynes terminaux correspondants (cf. **Schéma 148**, p. 157).

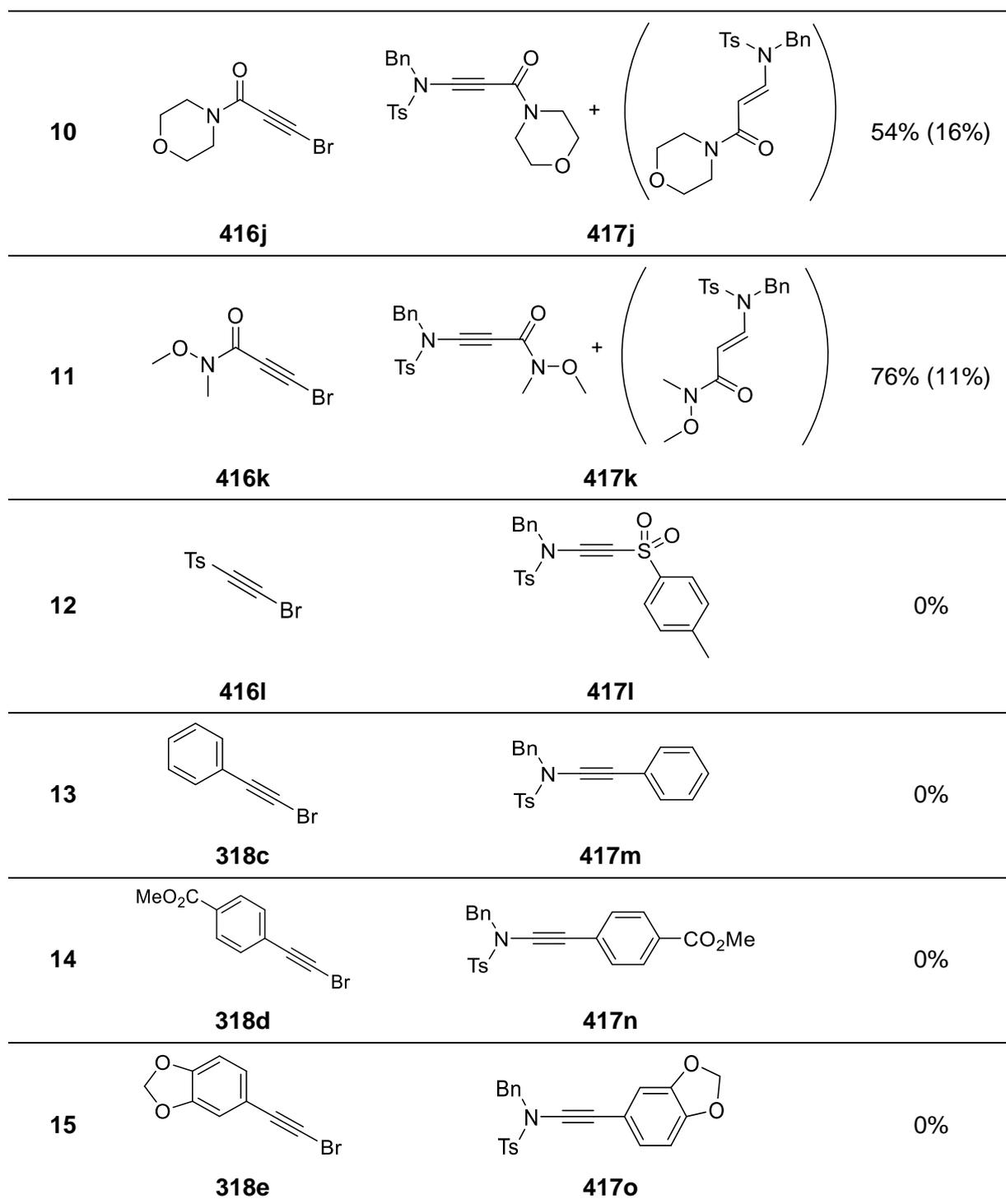
Avec le bromoalcyne tosylé **416l**, la réaction de synthèse d'ynamides conduit à des produits de dégradation (**Tableau 30**, entrée 12).

L'utilisation de Triton B s'étant montrée efficace lors de la spirocyclisation de céto-ynamides portant une triple liaison substituée par un groupement phényle, (cf. Chapitre 1, p. 32) nous avons voulu vérifier si des ynesulfonamides substitués par des groupements aryles **417m-o** étaient également accessibles selon cette méthode (**Tableau 30**, entrées 13 à 15). Toutefois le sulfonamide **377** n'a pas réagi avec le bromoalcyne-phényle **318c** ou le bromoalcyne-benzodioxole **318e** (**Tableau 30**, entrées 13 et 15). De plus, la présence d'un groupement ester sur le substituant aryle n'a pas permis d'accéder à l'ynamide **417n** (**Tableau 30**, entrée 14).

Tableau 30. Synthèse d'ynamides : variation du substituant

Entrée	Bromoalcyne	Ynamide	Rendement
	Triton B (1.3 éq.) (40% dans H ₂ O) $\text{Br}-\equiv-\text{R}_1$ 318c-e, 416a-l $\xrightarrow{\text{THF, ta, 30 min, air}}$		
	 377	 417a-o	
1	 416a	 417a	100%
2	 416b	 417b	90%

3			100%
	416c	417c	
4			0%
	416d	417d	
5			92%
	416e	417e	
6			0%
	416f	417f	
7			100%
	416g	417g	
8			0%
	416h	417h	
9			57% (377, 31%)
	416i	417i	



IV. CONCLUSION

La réaction entre des sulfonamides **377**, **398a-e**, **290i**, **401g** et des bromoalcynes substitués par des groupements électroattracteurs **318a**, **416a-k** en présence de Triton B conduit à la formation des ynesulfonylamides correspondants **378**, **402a-e**, **292i**, **402g** et **417a-k** (**Schéma 150**). Ainsi, des ynesulfonamides substitués par des groupements esters, cétones, des cétones α,β -insaturées et des amides ont pu être obtenus. Cette méthodologie présente l'avantage d'être rapide, ne nécessite aucune précaution particulière et est applicable à l'échelle du gramme, prouvant ainsi la robustesse et la viabilité de cette méthode.

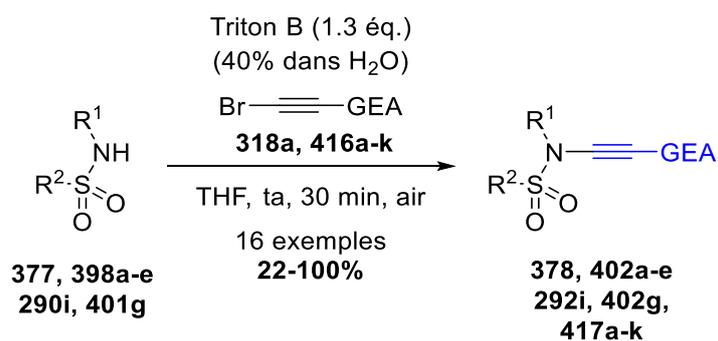


Schéma 150. Synthèse d'ynesulfonamide au départ de sulfonamide et bromoalcyne activé en milieu basique

Partie B : Synthèse d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur

I. OBJECTIF

Au vu des résultats obtenus lors de la formation des ynesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur, nous nous sommes interrogées sur la possibilité d'utiliser ces conditions réactionnelles pour accéder à des ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur (**Schéma 151**). L'idée serait de faire réagir un sulfonamide **418**, en présence de Triton B, non pas avec un bromoalcyne activé mais avec un alcyne terminal activé, pouvant ainsi potentiellement conduire à la formation des ènesulfonamides **419** par addition de Michaël du sulfonamide déprotoné sur la triple liaison activée.

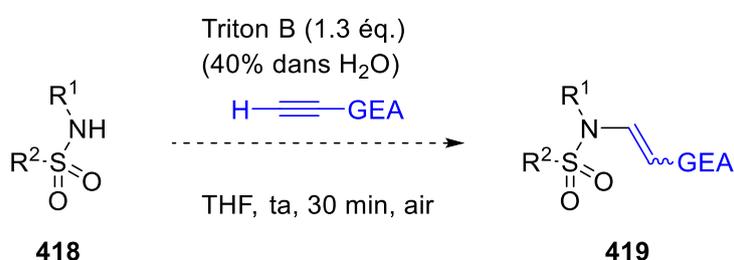


Schéma 151. Objectif : synthèse des ènesulfonamides en présence de Triton B

Les voies générales de synthèse des énamides tertiaires seront d'abord présentées pour ensuite nous concentrer sur les méthodologies permettant d'accéder aux énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur.

II. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : SYNTHÈSE DES ÉNAMIDES TERTIAIRES SUBSTITUÉS PAR UN GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR

II.1. Méthodes générales d'accès aux énamides

Depuis les années 2000, les énamides tertiaires, jusqu'alors considérés comme chimiquement stables donc peu réactifs, ont connu un regain d'intérêt et de nombreuses voies de synthèses ont été développées.^{30,31} Différentes méthodes, en présence ou non de métaux, permettent d'accéder aux énamides tertiaires. Parmi les méthodes ne nécessitant pas la présence de métaux, des réactions de condensation (**Schéma 152, A**) ou encore une réaction de Wittig (**Schéma 152, B**) peuvent être réalisées afin d'accéder aux énamides tertiaires. En présence de métaux, un couplage de Chan-Lam entre les amides secondaires et un acide boronique fournit les énamides correspondants (**Schéma 152, C**). Il est aussi envisageable d'obtenir les énamides par réduction des ynamides correspondants (**Schéma 152, D**). Enfin des couplages entre des amides et soit des dérivés vinyliques ou des dérivés acétyléniques permettent d'accéder aux énamides tertiaires (**Schéma 152, E**). Enfin les énamides tertiaires peuvent également être obtenus par alkylation des énamides secondaires (**Schéma 152, F**).

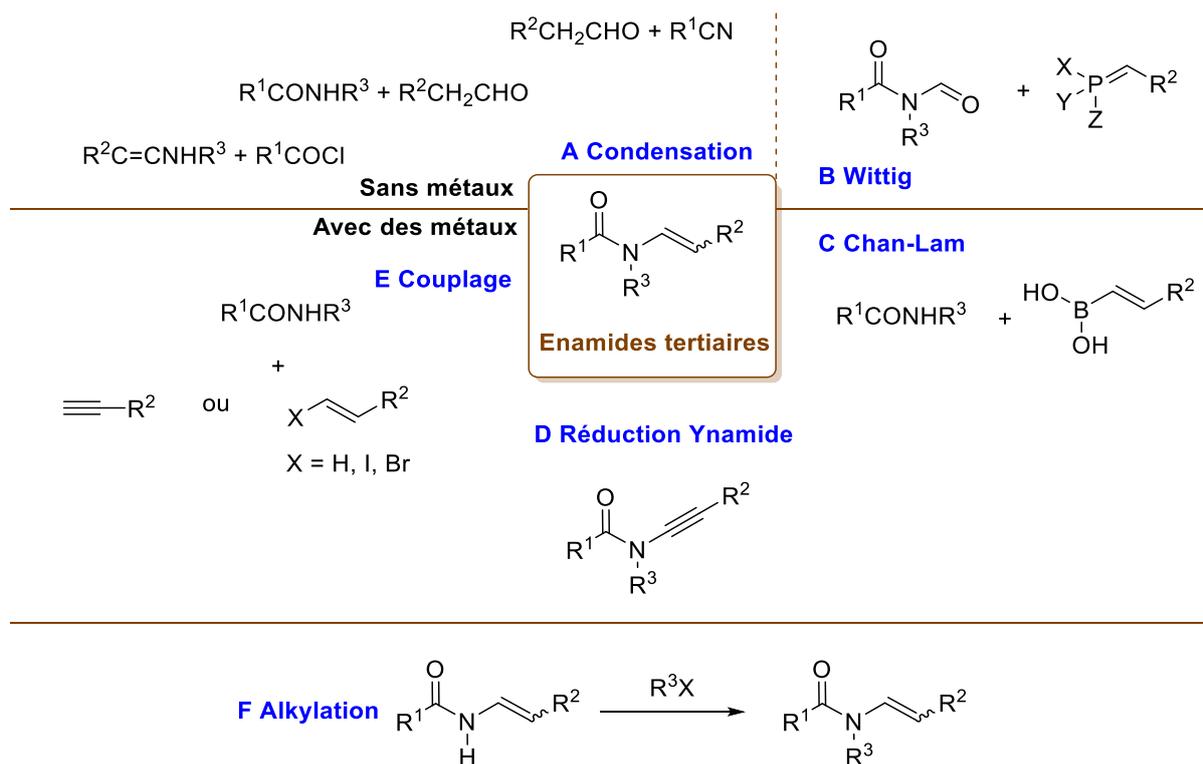


Schéma 152. Méthodes de synthèse des énamides

Dans le cadre de cette partie, seules les méthodes permettant d'accéder aux énamides tertiaires substitués par un groupement électro attracteur seront présentées.

II.2. Méthodes de synthèse d'énamides substitués par un groupement électroattracteur

II.2.1. Synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur par réaction de Wittig

En 2007, Marquez *et coll.* ont décrit la formation d'énamides tertiaires activés **422** dérivant de lactame par réaction de Wittig au départ des lactames substitués par un aldéhyde **420** (**Schéma 153**).¹⁵⁶ L'utilisation de l'ylure de phosphonium stabilisé permet l'obtention exclusive des énamides de configuration *E* après ouverture de l'intermédiaire cyclique **421**. Ainsi les lactames énamides **422** ont été isolés avec des rendements allant de 37 à 77% pour des dérivés lactamiques de tailles de cycle différentes. En série acyclique, les auteurs se sont seulement intéressés à l'application de cette réaction au départ d'amides secondaires et non tertiaires.

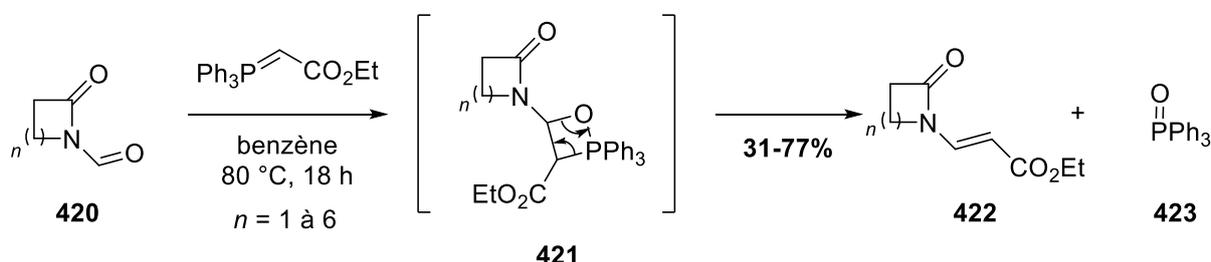


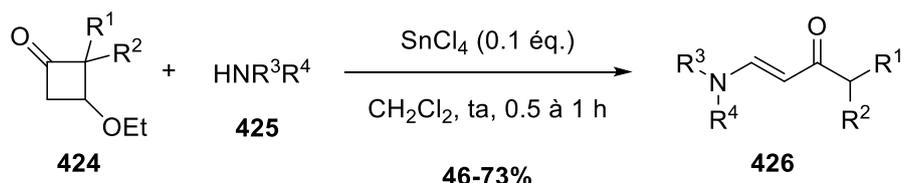
Schéma 153. Formation d'énamides tertiaires par réaction de Wittig

II.2.2. Synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur par ouverture de cyclobutanone

Rao *et coll.* ont synthétisé des énamides tertiaires **426** par ouverture des cyclobutanones **424** par des amides secondaires **425** en présence de tétrachlorure d'étain SnCl₄ (**Schéma 154**).¹⁵⁷ Des amides, des carbamates mais également des sulfonamides peuvent être utilisés lors de cette réaction conduisant aux énamides, ènecarbamates et ènesulfonamides de configuration *E* exclusivement avec des rendements allant de 46 à 73%.

¹⁵⁶ M. V. J. Villa, S. M. Targett, J. C. Barnes, W. G. Whittingham, R. Marquez, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1631–1633.

¹⁵⁷ P. Liu, G. Shan, S. Chen, Y. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 936–939.



$R^1 = \text{Me, Et, H}$

$R^2 = \text{Me, Et, Bn}$ ou $R^1 = R^2 = \text{cPent}$ ou cHex

$R^3 = \text{Ts, CBz}$

$R^4 = \text{Ph, } p\text{F-C}_6\text{H}_4, \text{ Pr, Bn}$ ou $R^3 = R^4 = \text{oxazolidinone}$

Schéma 154. Formation des énamides tertiaires par ouverture de cyclobutanone

Afin d'expliquer la formation de ces énamides les auteurs proposent le mécanisme suivant (**Schéma 155**) : l'activation du groupement carbonyle par l'acide de Lewis **427** permet l'ouverture du cycle à 4 chaînons par assistance du groupement éthoxy. L'amide secondaire **425** pourrait ensuite s'additionner sur l'oxonium **428**, formant alors l'ammonium intermédiaire **429**. Un transfert de proton conduirait à la formation de l'éther d'hémi-aminal **430a** qui, après élimination, conduirait à l'iminium **430b** en équilibre avec l'énamide **426**.

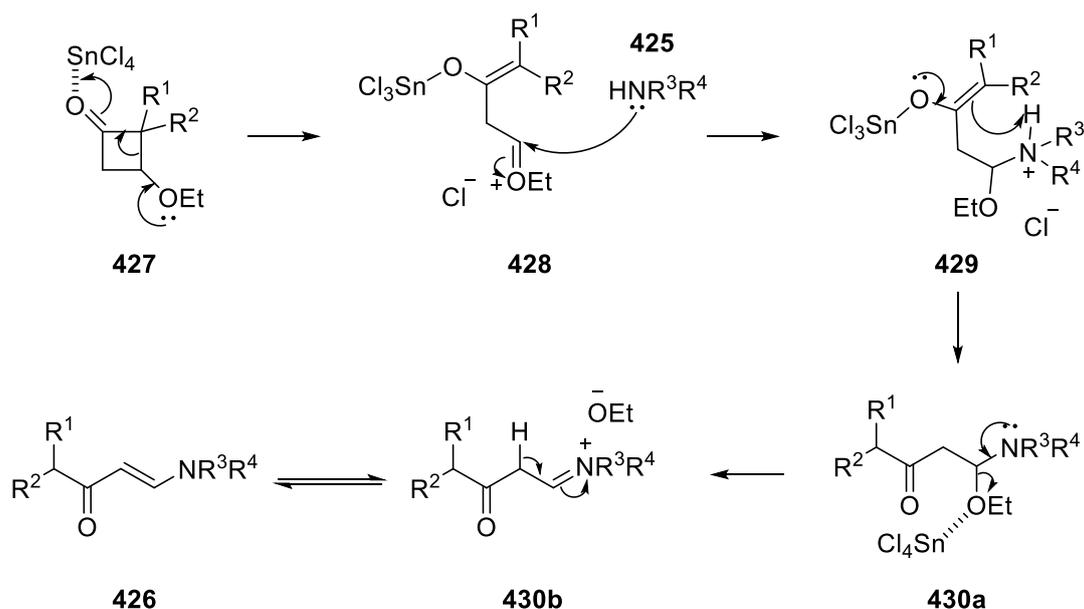


Schéma 155. Mécanisme de formation des énamides tertiaires par ouverture d'une cyclobutanone

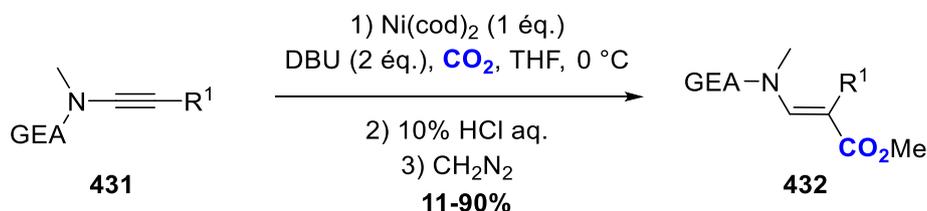
II.2.3. Synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électro attracteur en présence de métaux

II.2.3.1. Au départ d'ynamides

Comme décrit au Chapitre 2 (cf. p. 114 et p. 128), les énamides tertiaires peuvent être formés au départ des ynamides correspondants.

a. Par carboxylation des ynamides en présence de nickel

L'équipe de Sato *et coll.* ont décrit la synthèse des énamides disubstitués en position β **432** par carboxylation des ynamides correspondants **431** (**Schéma 156**).¹⁵⁸ Ainsi un traitement des ynamides **431** par un catalyseur de nickel en présence de DBU comme ligand sous atmosphère de dioxyde de carbone, suivi d'une hydrolyse acide et d'estérification de l'acide formé conduit aux énamides **432** avec des rendements allant de 11 à 90%.



GEA = Ts, CO₂Et ou GEA = R¹ = oxazolidinone
 R¹ = CH₂OTBS, CH₂CH₂OTBS, CH₂CH₂OMOM, CO₂Me, TMS, H, C₆H₅, *n*Bu,
 4-MeO-C₆H₄, 4-MeO₂C-C₆H₄

Schéma 156. Formation des énamides tertiaires par carboxylation des ynamides

Le mécanisme de formation des énamides, ènecarbamates et des ènesulfonamides **432**, impliquerait une cycloaddition oxydante de l'ynamide et du dioxyde de carbone assistée par le nickel (**Schéma 157**). La coordination du nickel à la fois à la triple liaison de l'ynamide et au CO₂ (**433**) favorise la formation d'une liaison C-C entre l'atome de carbone en β de l'ynamide et celui du CO₂. La lactone de nickel **434** ainsi formée fournirait l'énamide **432** après hydrolyse acide suivie de l'estérification de l'acide carboxylique.

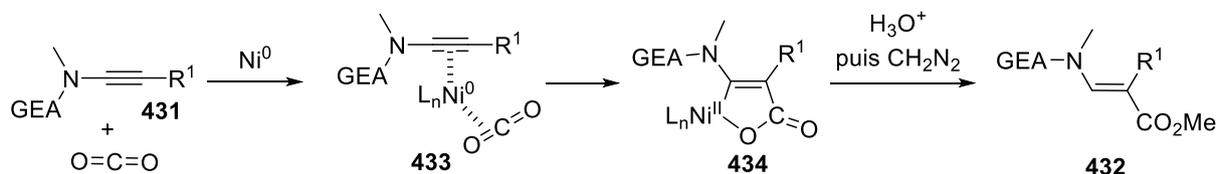


Schéma 157. Mécanisme de formation des énamides tertiaires par carboxylation des ynamides

b. Par réduction des ynamides en présence de palladium

Hsung *et coll.* ont décrit la synthèse d'énamides substitués par un groupement ester **436a** ou éthylcétone **436b** par réduction des ynamides correspondants **435a** et **435b** à l'aide du catalyseur de Lindlar sous atmosphère de dihydrogène (**Schéma 158**).¹³⁶ Dans ces cas, seul l'énamide de configuration *Z* a été formé.

¹⁵⁸ N. Saito, I. Abdullah, K. Hayashi, K. Hamada, M. Koyama, Y. Sato, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10080–10089

Le mécanisme serait similaire à celui proposé lors de la formation des ynamides (cf. p. 142) excepté l'utilisation d'un halogénure de vinyle dans ce cas au lieu d'un bromoalcyne (**Schéma 161**). Après déprotonation de l'amide **438** par la base, l'amidure de cuivre **441** est formé. Le complexe de cuivre (I) devient un complexe de cuivre (III) par addition oxydante de l'halogénure de vinyle **439** puis une élimination réductrice conduit à l'énamide **440**, tout en régénérant la catalyseur de cuivre(I).

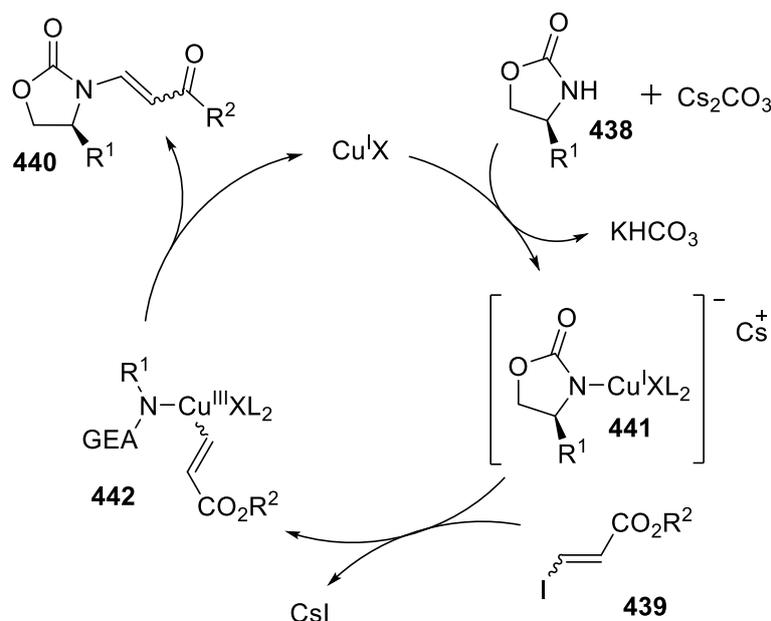
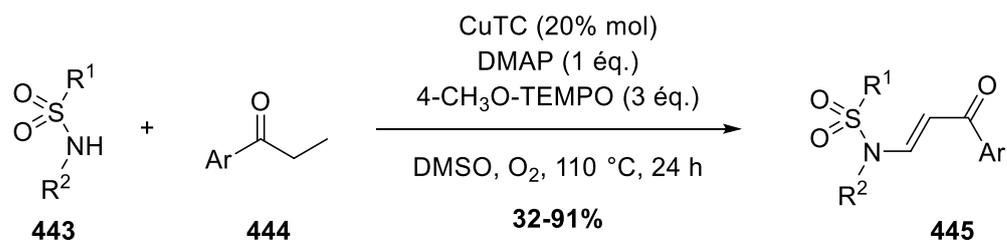


Schéma 161. Mécanisme de couplage croisé catalysé au cuivre entre un amide et un halogénure de vinyle

b. Au départ de sulfonamides acycliques

Plus récemment, Pan *et coll.* ont fait réagir des sulfonamides **443** avec des cétones **444** en présence du cuivre thiophène-2-carboxylate (CuTC), de la DMAP et du 4-CH₃O-TEMPO en présence de dioxygène, afin d'obtenir les énammides **445** *via* un processus radicalaire (**Schéma 162**).¹⁶⁰ La réaction tolère de nombreux sulfonamides mais n'est pas compatible avec la méthyle cétone qui générerait un radical primaire, peu stable, et donc ne conduit pas à la formation de l'énamide correspondant.

¹⁶⁰ X. Liang, X. Huang, M. Xiong, K. Shen, Y. Pan, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8403–8406.



R^1 = Me, mésityle, naphtyle, Ph; 4-X-C₄H₆ avec X = Me, Et, Cl, Br, OMe, F; 3-X-C₄H₆ avec X = Me, Cl
 R^2 = Me, Et, Bu ou $R^1 = R^2 = -(CH_2)_4-$
 Ar = Ph, aryles fonctionnalisés, furane, thiophène

Schéma 162. Formation des énamides tertiaires par couplage catalysé au cuivre entre des sulfonamides et des cétones

Le mécanisme radicalaire proposé (**Schéma 163**) débiterait par la formation du complexe cétone-cuivre(II) **446** rendue possible par l'oxydation du cuivre(I) en cuivre (II) par le dioxygène. Une rupture homolytique de la liaison Cu(II)-C permettrait de régénérer le cuivre(I) tout en formant le radical cétone **447**. Ce radical va pouvoir être piégé par le TEMPO formant l'intermédiaire **448**, qui par élimination du TEMPO-OH conduirait à la formation de la cétone α,β -insaturée **449**. Par ailleurs, le radical sulfonamide **450** obtenu par transfert mono-électronique au départ du sulfonamide **443**, s'ajouterait de manière radicalaire sur la cétone α,β -insaturée **449**. L'intermédiaire radicalaire **451** ainsi formé serait à nouveau piégé par le TEMPO et l'élimination de TEMPO-OH au niveau de l'intermédiaire **452** permettrait d'obtenir l'ènesulfonamide souhaité **445**.

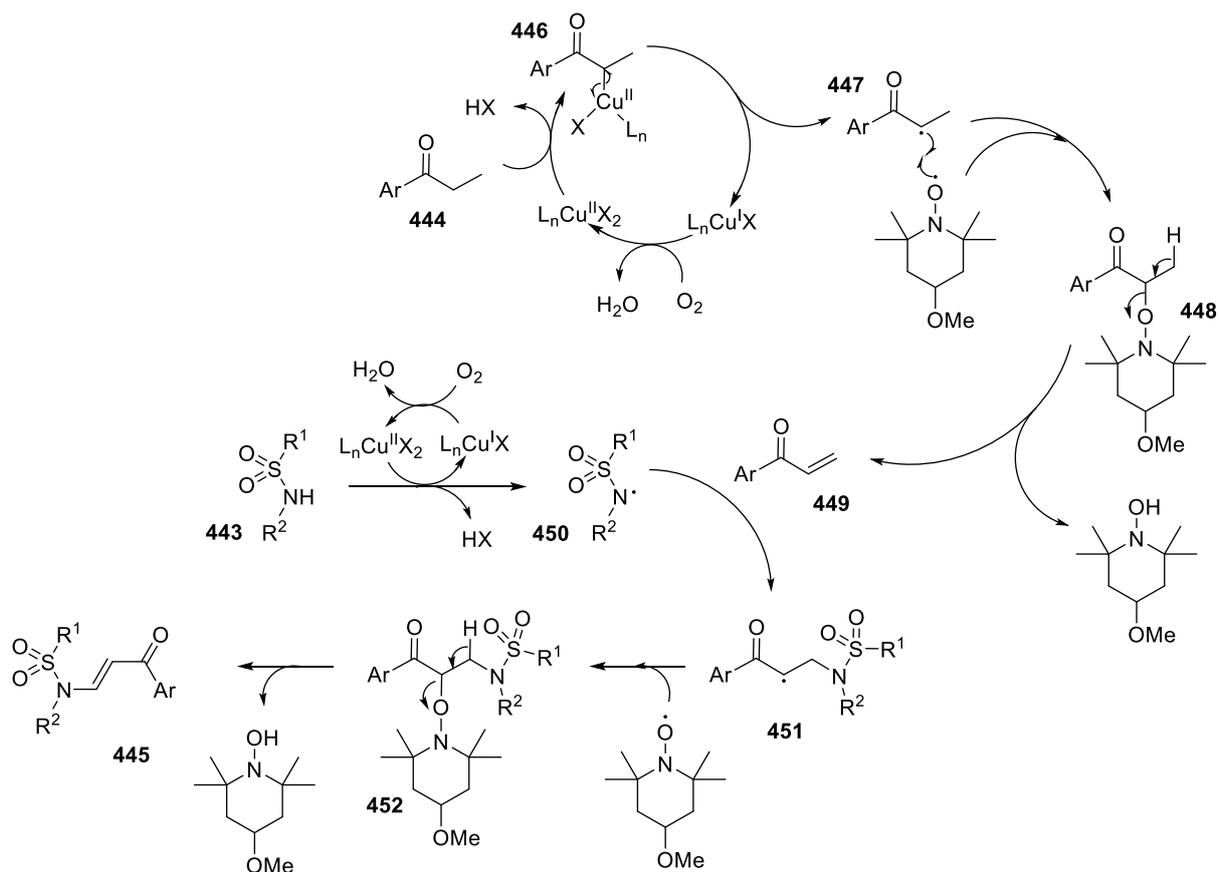


Schéma 163. Mécanisme radicalaire de formation d'ènesulfonamides tertiaires

II.2.3.3. En présence de palladium

De nombreuses synthèses d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur sont pallado-catalysées.

a. Couplage entre un amide et un alcène terminal

- Au départ d'amides cycliques

En 1992, Murahashi *et coll.* ont décrit une alcénylation des dérivés oxazolidinones **453** par les alcènes appauvris en électrons **454** au moyen d'un catalyseur de palladium, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ et de chlorure de cuivre en conditions aérobies (**Schéma 164**).¹⁶¹ Les énamides correspondants **455** ont ainsi pu être obtenus avec des rendements allant de 24 à 94%.

¹⁶¹ T. Hosokawa, M. Takano, Y. Kuroki, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6643–6646.

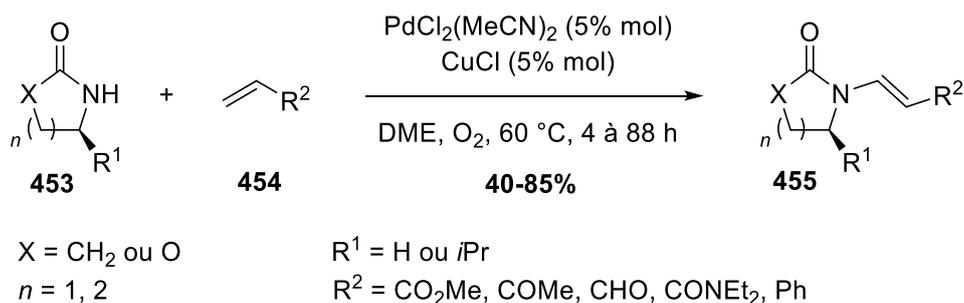


Schéma 164. Formation d'énamides tertiaires par couplage catalysé au palladium entre des amides cycliques et des alcènes

Cependant ce type de réaction n'est compatible qu'au départ d'amides tertiaires cycliques comme l'ont également constaté Hii et *coll.* (**Schéma 165**).¹⁶² En utilisant une quantité catalytique d'acétate de palladium et d'acétate de cuivre et en présence d'acide *para*-toluène sulfonique sous atmosphère d'air, le couplage entre les dérivés amides cycliques **456** et les acrylates **457** a bien conduit aux énamides correspondants **458** avec de bons rendements alors qu'au départ d'amides secondaires acycliques **459**, les énamides correspondants **460** ont seulement été isolés avec un rendement de 5%.

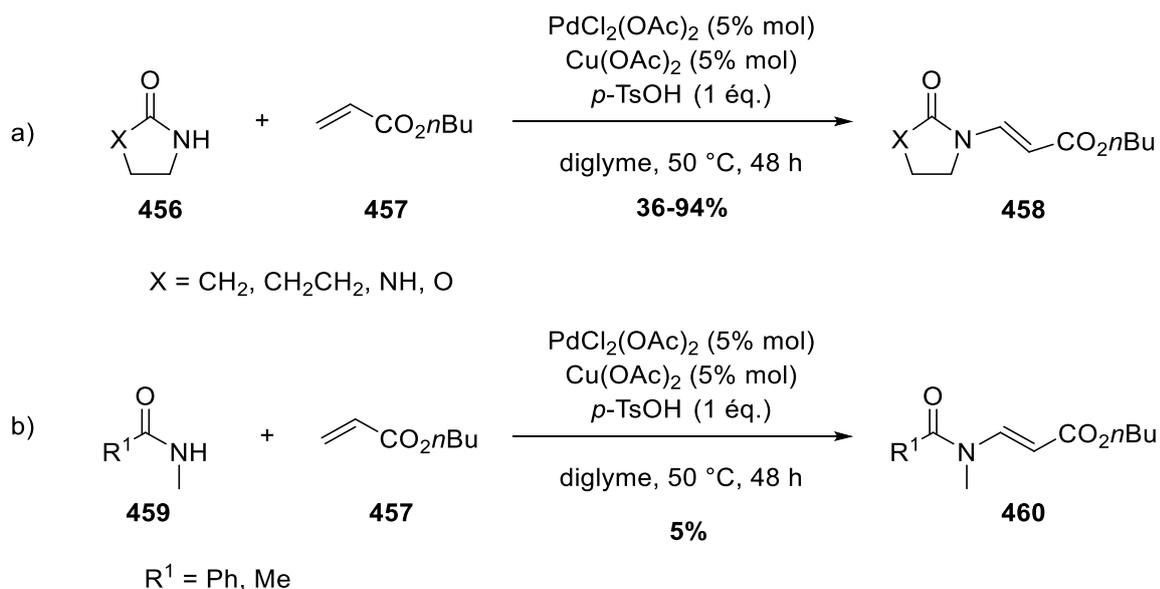


Schéma 165. Formation d'énamides tertiaires par couplage catalysé au palladium entre des amides cycliques et des alcènes

Un échange de ligands acétates contre tosylates permettrait la génération du complexe ditosylate de palladium **461** auquel se coordinerait l'alcène **457** (**Schéma 166**). Une addition nucléophile de l'amide au niveau du carbone électro-déficient de l'alcène fournirait le complexe de palladium intermédiaire **463**. Une élimination d'hydrogène en β du palladium formerait ainsi l'énamide **458** tout en libérant du Pd(0). La présence de dioxygène, qu'elle provienne d'une atmosphère de dioxygène comme dans le cas des travaux de Murahashi ou tout simplement

¹⁶² X. Liu, K. K. M. Hii, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5181–5189.

du dioxygène présent dans l'air comme pour Hii *et coll.*, permet de générer le complexe de cuivre ce qui entraîne l'oxydation du Pd(0) en Pd(II) afin de recommencer un nouveau cycle catalytique.

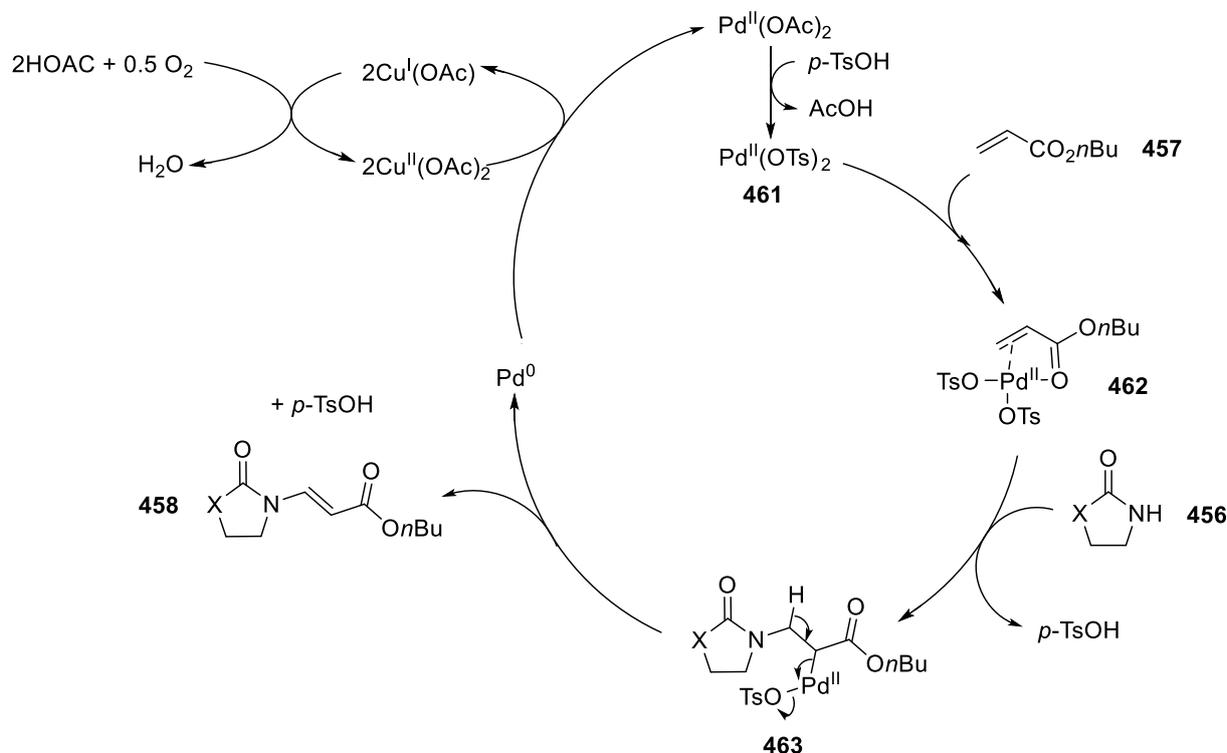


Schéma 166. Mécanisme de couplage catalysé au palladium pour la formation d'énamides tertiaires

- Au départ d'amides aliphatiques

Panda *et coll.* se sont intéressés à l'obtention d'énamides tertiaires **466** par couplage d'amides non cycliques **464** avec l'alcène **465** substitué par un ester méthylique (**Schéma 167**).¹⁶³ Après des premiers essais fructueux au départ d'amides primaires, les auteurs ont pu appliquer leur méthode, à savoir l'utilisation d'acétate de palladium, de benzoquinoline (BQ) et de *p*-TsOH, au départ d'amides secondaires **464**. Ainsi les énamides **466** substitués par un ester méthylique ont pu être obtenus avec des rendements modérés allant de 35 à 65%.

¹⁶³ N. Panda, A. K. Jena, M. Raghavender, *ACS Catal.* **2012**, 2, 539–543.

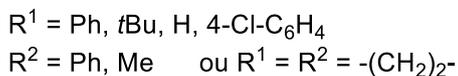
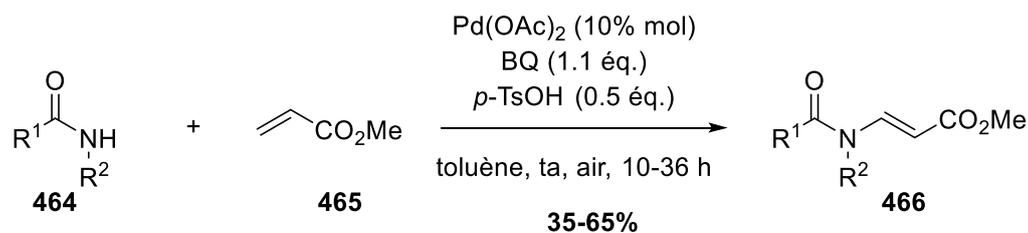


Schéma 167. Formation des énamides tertiaires par couplage catalysé au palladium entre des amides aliphatiques et des alcènes

Ces auteurs ont ensuite développé des conditions permettant d'accéder à une grande variété d'ènesulfonamides **469** par couplage des sulfonamides correspondants **467** avec les alcènes activés **468** toujours en présence d'acétate de palladium, de *p*-TsOH mais avec du persulfate de potassium, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ dans le toluène à température ambiante (**Schéma 168**).¹⁵² Les énesulfonamides **469** substitués par des esters ou même par un acide carboxylique ont pu être obtenus, cependant les fonctions cétones ne semblent pas compatibles avec cette réaction. Par ailleurs, les groupements sulfonyles tosylé et mésylé sont tolérés, ainsi que de nombreux groupement aryles et alkyles (R^2). Cependant, aucune réaction n'a lieu au départ de cyclohexylsulfonamide, les auteurs attribuant le manque de réactivité à un encombrement stérique trop important.

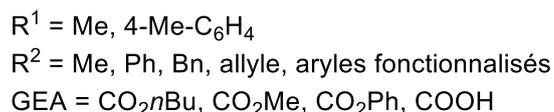
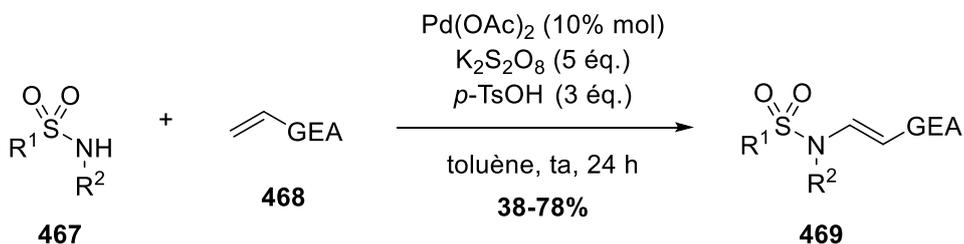
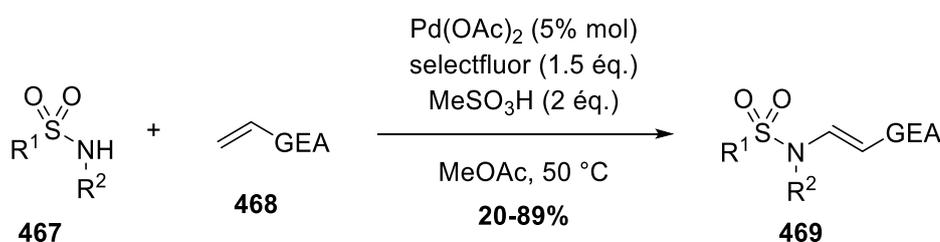


Schéma 168. Formation des énamides tertiaires par couplage catalysé au palladium entre des sulfonamides et des alcènes

Le mécanisme postulé ici s'apparente à celui présenté précédemment, (cf. p. 177) l'acétate de cuivre étant remplacé par l'utilisation de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$.

Le même type de réactivité a également été décrit par Hu *et coll.* utilisant de l'acétate de palladium, du selectfluor, et de l'acide méthanesulfonique afin de réaliser le couplage entre des sulfonamides secondaires **467** et des alcènes activés **468** (**Schéma 169**).¹⁶⁴ De nombreux ènesulfonamides comprenant différents groupements sulfonyles et alkyles au niveau de l'atome d'azote, mais également substitués par différents groupements électroattracteurs ont pu être obtenus par cette méthode. Il est à noter qu'au départ de benzylamides nosylés (que ce soit en position *ortho* ou *para*), les ènesulfonamides correspondants n'ont pas pu être formés.



$\text{R}^1 = \text{Ph, Me, 4-X-C}_6\text{H}_4$ avec $\text{X} = \text{Me, OMe, F}$

$\text{R}^2 = \text{Bn, Me, Bu, CH}_2(4\text{-F-C}_6\text{H}_4), \text{CH}_2(4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4), \text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ avec $\text{X} = \text{Br, Cl, OH}$

$\text{GEA} = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CO}_2\text{Bu, CO}_2\text{H, CO}_2t\text{Bu, CN, SO}_2\text{Ph, P(O)(OMe)}_2, \text{COEt}$

Schéma 169. Formation des énamides tertiaires par couplage catalysé au palladium entre des sulfonamides et des alcènes selon Wang *et coll.*

b. Couplage entre un amide et un alcyne terminal

Il est également possible de former les énamides **471** par couplage entre les amides **470** et des alcynes terminaux activés, comme l'ont démontré Panda et Mothkuri en 2012 (**Schéma 170**).¹⁶⁵ Un traitement des amides cycliques ou aliphatiques **470**, par du palladium acétate, du sodium acétate, de l'acide trifluoroacétique dans le toluène à 70 °C en présence du propiolate d'éthyle **313** conduit à la formation des énamides tertiaires correspondants **471** avec des rendements allant de 41 à 72%. Dans ce cas également, seul l'isomère de configuration *E* est obtenu, plus stable thermodynamiquement.

¹⁶⁴ H. Hu, J. Tian, Y. Liu, Y. Liu, F. Shi, X. Wang, Y. Kan, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2842–2847.

¹⁶⁵ N. Panda, R. Mothkuri, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9407–9412.

différence de réactivité peut s'expliquer par la plus faible acidité du proton N-H au niveau de l'amide, rendant sa base conjuguée moins stable, donc plus réactive générant ainsi de façon majoritaire le produit cinétique à savoir l'énamide substitué en position α .

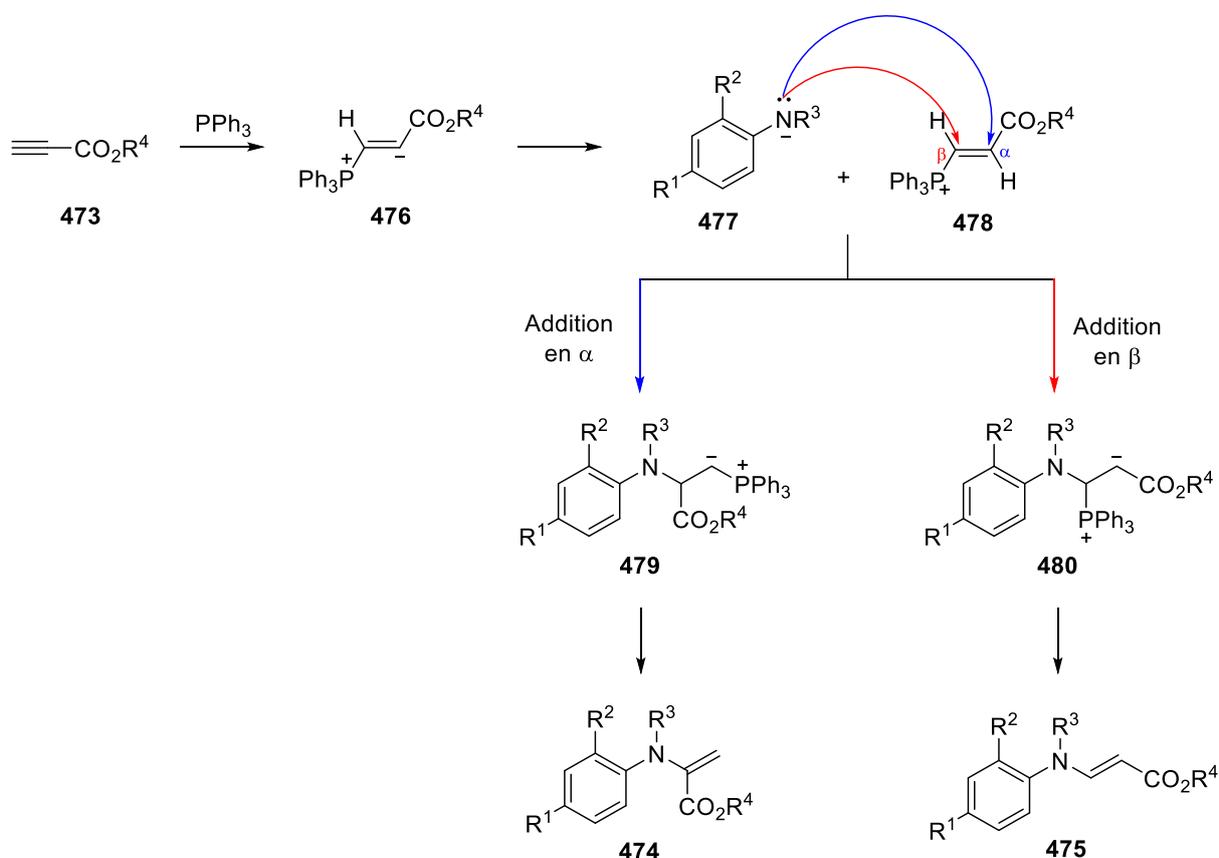
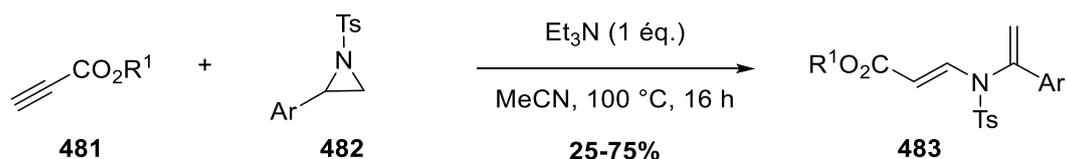


Schéma 172. Mécanisme de formation d'énamides tertiaires en présence de triphénylphosphine

II.2.4.2. En présence de triéthylamine

Wang et Meng ont décrit l'ouverture de *N*-tosylaziridines **482** par des alcynoates terminaux **481** assistée par la triéthylamine, permettant d'accéder à des ènesulfonamides **483** substitués par des groupements esters (**Schéma 173**).¹⁶⁷ Différents substituants aryles au niveau de la *N*-tosylaziridine **482** sont tolérés, conduisant aux énammides correspondants **483** avec des rendements variables de 25 à 72%, dépendant de la nature électronique et de l'encombrement stérique du substituant aryle.

¹⁶⁷ L.-G. Meng, L. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3242–3244.



$\text{R}^1 = \text{Et, Me, Bn, CH}_2\text{-4-MeC}_4\text{H}_6, \text{CH}_2\text{-4-ClC}_4\text{H}_6$
 $\text{Ar} = \text{Ph; 4-XC}_4\text{H}_6 \text{ avec X = F, Cl, Br, Me, MeO, CH}_3\text{COO}$
 2-naphthyle, 2-ClC₄H₆, 3-ClC₄H₆, 3-BrC₄H₆

Schéma 173. Formation des énamides tertiaires par ouverture d'aziridines assistée par la triéthylamine

Le mécanisme débiterait par l'addition nucléophile de la triéthylamine sur l'alcynoate **481** (**Schéma 174**). Après addition du zwitterion **484** sur la *N*-tosylaziridine **482**, l'amidure **485** formerait le cycle à 5 chaînons **486a**. Après prototropie, l'intermédiaire zwitterionique **486c** évoluerait vers l'aziridine **487** instable qui se réarrangerait pour former l'ènesulfonamide **483**.

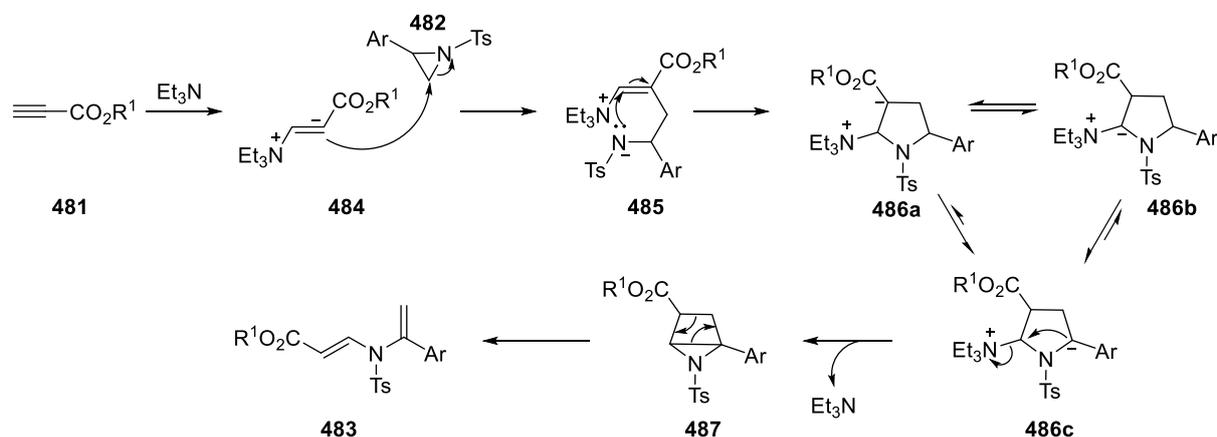


Schéma 174. Mécanisme de formation d'énamides tertiaires par ouverture de *N*-tosylaziridine assistée par la triéthylamine

II.2.4.3. En présence de DABCO

D'autres bases peuvent être employées, Gharpure *et coll.* ont par exemple utilisé le DABCO afin de synthétiser l'ènesulfonamide **489** au départ du sulfonamide correspondant **488** et du propionate d'éthyle **313** (**Schéma 175**).⁶⁴ Par traitement du sulfonamide **488** avec une quantité catalytique de DABCO dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 8 heures, un unique énesulfonamide **489** a été obtenu avec un rendement de 92% selon cette méthode.

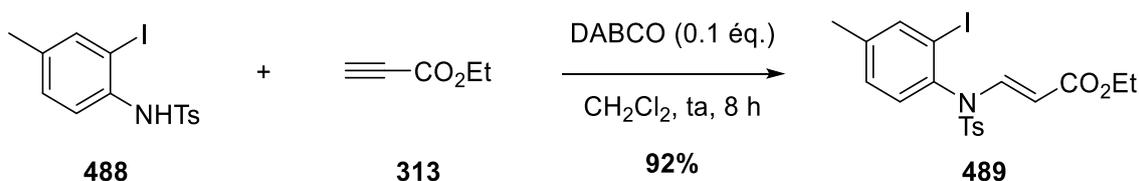


Schéma 175. Synthèse de l'énesulfonamide tertiaire **489** en présence de DABCO

II.2.4.4. En présence de *N*-méthylmorpholine

En 1995, Lee *et coll.* mentionnent la formation des ène-carbamates et ène-sulfonamides **491** au départ des amides et sulfonamides correspondants **490** et du propiolate d'éthyle **313** en présence de *N*-méthylmorpholine (NMM) dans le dichlorométhane, cependant aucun rendement et aucune condition précise n'a été décrite (**Schéma 176**).¹⁶⁸

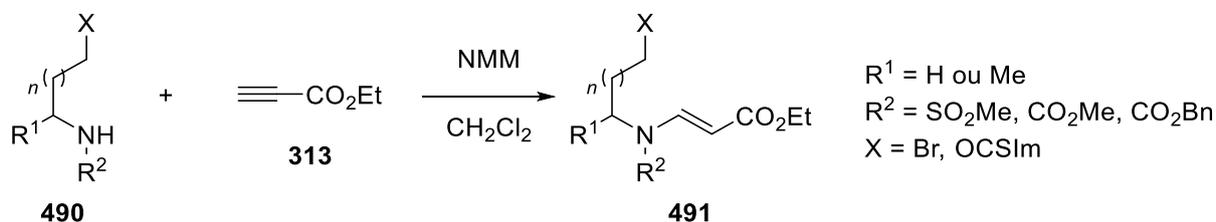


Schéma 176. Formation des ène-carbamates et ène-sulfonamides en présence de NMM

Cossy *et coll.* ont décrit la formation d'ène-sulfonamides tertiaires **494** au départ de sulfonamides **492** par réaction avec le propiolate de méthyle **493** en présence de *N*-méthylmorpholine (**Schéma 177**).⁵² Les ène-sulfonamides comportant différents groupements alkyles au niveau de l'atome d'azote ont ainsi été formés sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* avec des rendements allant de 55 à 91%. Bien qu'utilisant une quantité stœchiométrique de NMM, la réaction procéderait comme avec la triphénylphosphine ou triéthylamine, par addition de la NMM sur le propiolate de méthyle.

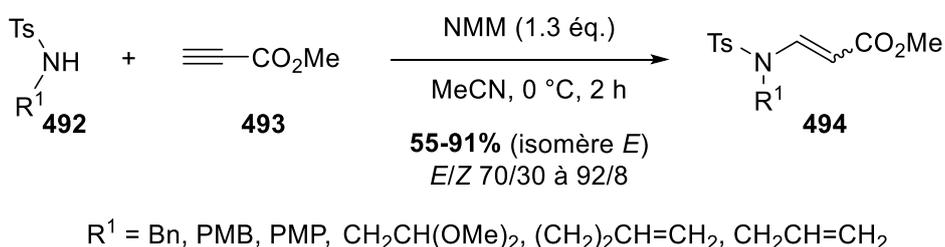


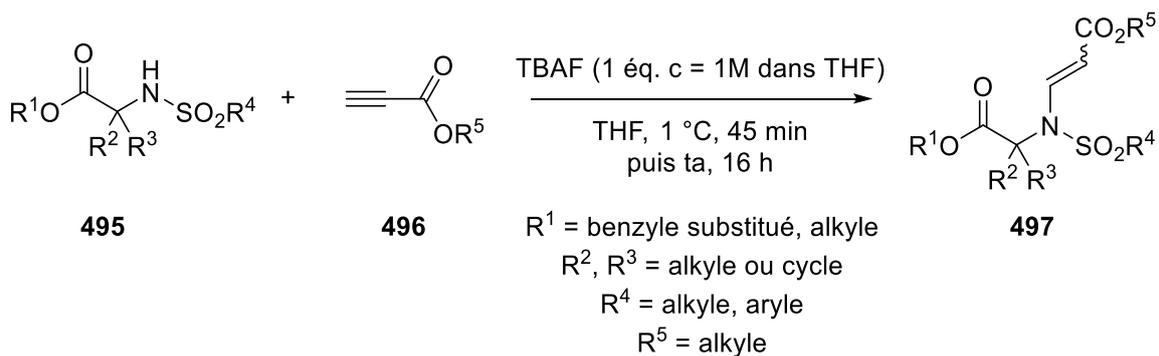
Schéma 177. Synthèse d'ène-sulfonamides en présence de NMM

II.2.4.5. En présence de TBAF

Enfin, Hawkins décrit la formation des ène-sulfonamides **497** au départ des sulfonamides correspondants **495** par addition sur des alcynes activés **496** en présence de TBAF (**Schéma 178**).¹⁶⁹ Le traitement des sulfonamides **495** par un équivalent de TBAF dans le THF à 1 °C pendant 45 min puis à température ambiante pendant 16 heures conduit à la formation des ène-sulfonamides correspondants **497**. Bien que plusieurs exemples semblent avoir été traités, seul un rendement de 83% est décrit par l'auteur.

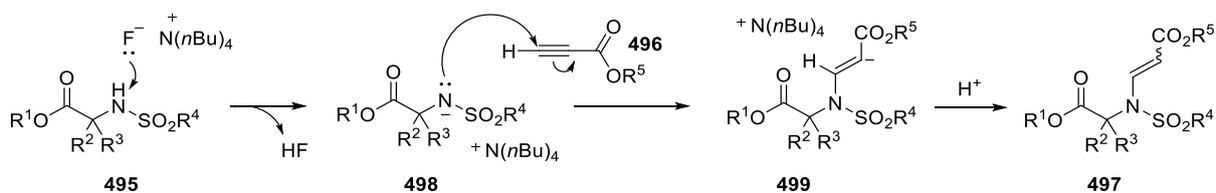
¹⁶⁸ E. Lee, T. S. Kang, B. J. Joo, J. S. Tae, K. S. Li, C. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 471–420.

¹⁶⁹ J. M. Hawkins, *Process for alkylating hindered sulfonamides*, **2001**, EP0949245B1.



Schéma 178. Formation d' nesulfonamides tertiaires en présence de TBAF

L'ion fluorure agirait comme une base,¹⁷⁰ permettant la déprotonation du sulfonamide **495** conduisant au sulfonamidure **498** (**Schéma 179**). L'addition du sulfonamidure **498** sur la triple liaison activée fournit l'intermédiaire vinylure anionique **499**, qui par protonation conduirait à la formation des  nesulfonamides correspondants **497**.



Schéma 179. Mécanisme de formation d' nesulfonamides tertiaires en présence de TBAF

¹⁷⁰ J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429–452.

III. UTILISATION DE TRITON B POUR LA FORMATION D'ÈNESULFONAMIDES TERTIAIRES SUBSTITUÉS PAR UN GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR

Ces différentes méthodes nous ont alors confortées quant à la réalisation de notre objectif de départ (cf. **Schéma 151**, p. 167) à savoir de former des ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur au moyen de Triton B.

III.1. Validation du Triton B comme base

Le traitement du sulfonamide **377** et du propiolate d'éthyle **313** au moyen de Triton B (40% dans H₂O) dans le THF à température ambiante conduit à la formation rapide et quantitative des ènesulfonamides **500/500'** correspondants sous la forme d'un mélange d'isomères *E/Z* (**Schéma 180**).

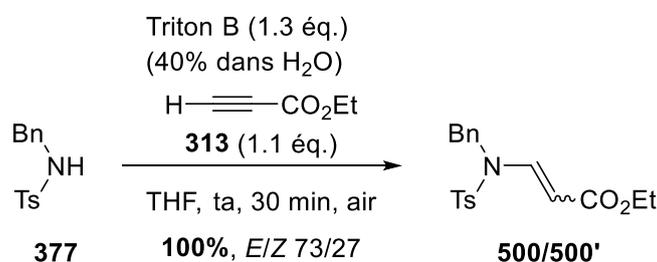


Schéma 180. Formation des ènesulfonamides tertiaires au départ de sulfonamide et de propiolate d'éthyle en présence de Triton B

Le mécanisme postulé pour la formation des ènesulfonamides **500/500'** au départ du sulfonamide **377** et du propiolate d'éthyle **313** en présence de Triton B serait le même que décrit précédemment lors de l'utilisation de TBAF (cf. **Schéma 179**, p. 184).

III.2. Synthèse des ènetosylbenzylamides substitués par un groupement ester : comparatif et conclusion

Afin d'évaluer l'efficacité de notre méthode, nous avons comparé les différentes voies de synthèse d'ènetosylbenzylamides substitués par un groupement ester (**Schéma 181**).

Des réactions pallado-catalysées entre le tosylbenzylamide **377** et un alcène substitué d'un groupement ester peuvent conduire aux ènetosylamides correspondants. Hu *et coll.* ont décrit ce type de couplage avec l'acrylate de méthyle **465**, en utilisant de l'acétate de palladium, du selectfluor et de l'acide méthylsulfonique dans l'acétate de méthyle à 50 °C pendant 10 heures, conduisant à l'ènesulfonamide **469a** avec un rendement de 89% (**Schéma 181**, a).¹⁶⁴ Selon le même principe, Panda *et coll.* ont également obtenu un ènesulfonamide **469b** substitué par un ester de configuration *E* exclusive avec un rendement de 74%, par couplage du sulfonamide **377** avec l'alcène **457** en présence d'acétate de palladium, de persulfate de

potassium et d'acide *para*-toluène sulfonique dans le toluène à température ambiante pendant 24 heures (**Schéma 181**, b).¹⁵²

Dans ces deux cas, bien que les ènesulfonamides **469a** et **469b** ont été obtenus avec de bons rendements, la réaction de couplage nécessite, en plus d'un acide et d'un oxydant, un catalyseur de palladium pouvant être onéreux. Par ailleurs, même si la réaction peut se réaliser à température ambiante, le temps de réaction nécessaire à la conversion totale du sulfonamide **377** est relativement long.

L'autre grande méthode d'accès aux ènesulfonamides substitués par un groupement ester est la réaction d'addition des sulfonamides correspondants sur l'alcyne terminal activé en présence d'une base. Dans ce contexte, Cossy *et coll.* ont décrit le traitement du sulfonamide **377** et du propiolate de méthyle **493** par la *N*-méthylmorpholine dans l'acétonitrile à 0 °C pendant 2 heures, conduisant à la formation des ènetosylamides **494a/494a'** sous la forme d'un mélange d'isomères *E/Z* avec un rendement de 91% (**Schéma 181**, c).⁵² Par rapport aux réactions pallado-catalysées, l'utilisation d'un milieu basique permet une amélioration du rendement en ènesulfonamides, cependant avec une sélectivité réduite puisque les deux isomères sont formés dans ce cas.

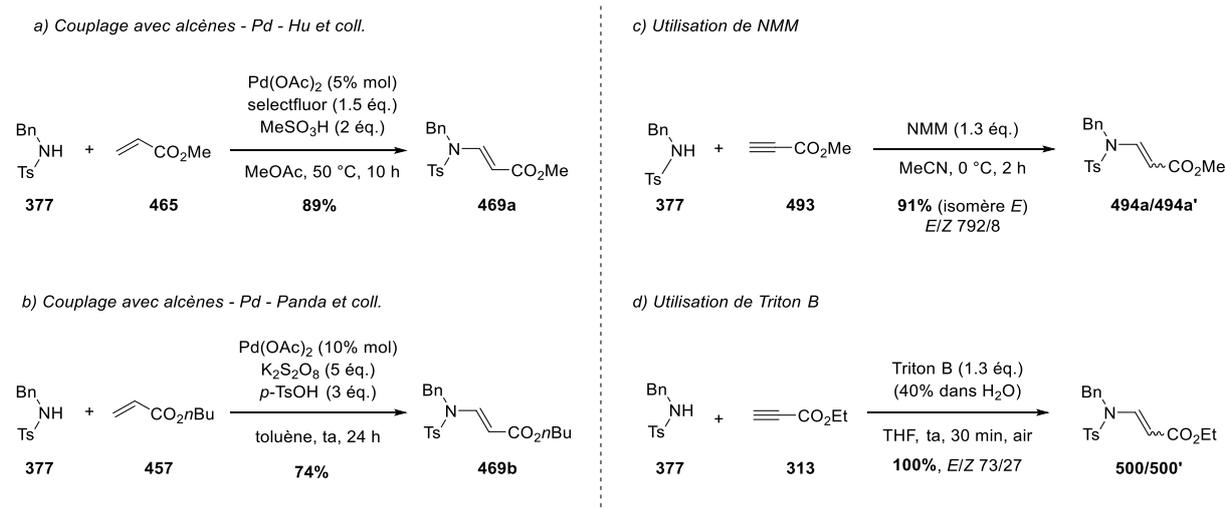


Schéma 181. Comparatif des voies de synthèse des ènetosylbenzylamides substitués par un groupement électroattracteur

Enfin, notre méthodologie, à savoir la réaction du sulfonamide **377** avec le propiolate d'éthyle **313** en présence d'une solution aqueuse de Triton B dans le THF, permet d'accéder quantitativement et en 30 minutes aux ènesulfonamides substitués par un groupement ester éthylique **500/500'** (**Schéma 181**, d). Cependant, dans notre cas également, la réaction n'est pas sélective et les ènesulfonamides sont obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*, l'isomère *E* étant majoritaire. Comme lors de la synthèse des ènesulfonamides au moyen de Triton B, (cf. p. 152) l'avantage de cette réaction réside dans sa facilité de mise en œuvre et son applicabilité à grande échelle.

IV. CHAMP D'APPLICATIONS DE LA SYNTHÈSE D'ÈNESULFONAMIDES AU MOYEN DE TRITON B

Afin d'étudier le champ d'applications de notre méthodologie, différents sulfonamides ont tout d'abord été placés en présence de Triton B et de propiolate d'éthyle **313**, puis nous avons ensuite fait varier le substituant de l'alcyne terminal.

IV.1. Variation du sulfonamide

Les sulfonamides et amides utilisés ont été synthétisés selon les méthodes décrites précédemment (cf. III.1.1. Synthèse des amides, p. 152), et ont été traités par du Triton B en présence de propiolate d'éthyle **313** (**Tableau 31**).

Lors de l'utilisation de propiolate d'éthyle **313**, les ènesulfonamides ont été obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*, sauf dans le cas du diamide mixte **290b**, où seul l'ènesulfonamide **502f** de configuration *E* a été isolé à hauteur de 74% de rendement (**Tableau 31**, entrée 6)

La variation du groupement sulfonyle n'affecte pas la formation des ènesulfonamides puisque ces derniers ont pu être obtenus au départ de nosylamides **398a** et **398b** (**Tableau 31**, entrées 1 et 2), de mésylamide **398c** (**Tableau 31**, entrée 3) et également de sulfamoylamide **398d** (**Tableau 31**, entrée 4) avec de très bons rendements allant de 85% à 100%.

A notre grande surprise, la réaction du cyclohexylsulfonamide **398f** avec le propiolate d'éthyle **313** en présence de Triton B a bien conduit aux ènesulfonamides correspondants **502e/502e'** avec un rendement de 62%, 30% de sulfonamide **398f** restant toujours présent (**Tableau 31**, entrée 5). L'encombrement stérique du groupement cyclohexyle ne semble inhiber ni la déprotonation du sulfonamide ni l'addition du sulfonamide sur le propiolate d'éthyle **313**, alors que lors de la réaction pallado-catalysée effectuée par Panda *et coll.*,¹⁵² le substrat n'a pas réagi et l'ènesulfonamide **502e** n'a pas pu être obtenu.

Le traitement du méthyltosylamide **401g** avec le propiolate d'éthyle **313** en présence de Triton B conduit également aux ènesulfonamides **502h/502h'** de manière quantitative (**Tableau 31**, entrée 9).

Les ènesulfonamides dérivant du sulfonamide bicyclique *gem*-diméthyle **502g/502g'** ont été formés sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* avec un ratio 63/37 et un rendement de 66% (**Tableau 31**, entrée 7). Cependant au départ du sulfonamide dérivant du succinimide **270**, seul 6% d'ènesulfonamide **287** de configuration *E* ont pu être isolés (**Tableau 31**, entrée 8).

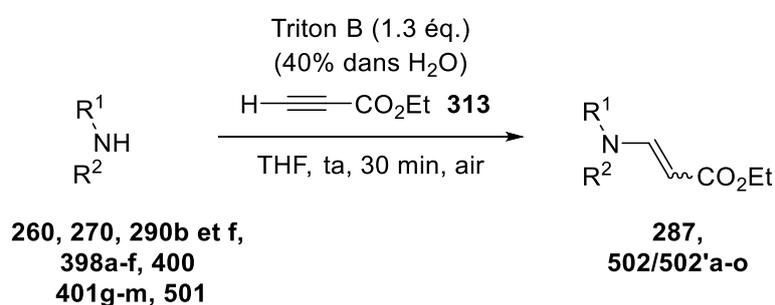
Malgré les résultats observés lors de la formation des ynamides au départ d'amides (cf. p. 155), nous avons tout de même voulu tester les conditions réactionnelles de formation d'énamides au départ d'amides (**Tableau 31**, entrées 10 à 14). Au départ de l'amide mixte **401i** (**Tableau 31**, entrée 10), du carbamate **401j** (**Tableau 31**, entrée 11), de l'acétamide **400** (**Tableau 31**, entrée 12) ou du phtalimide **260** (**Tableau 31**, entrée 13), aucune réaction n'a eu lieu, et les amides de départ ont été récupérés intégralement. L'ènesulfonamide dérivant

de la pipéridin-2-one **501** n'a pas été formé, seuls des produits de dégradation ont été observés dans ce cas (**Tableau 31**, entrée 14).

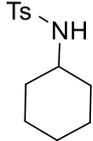
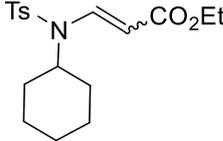
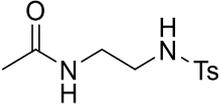
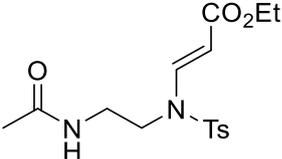
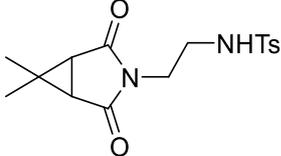
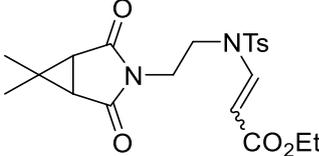
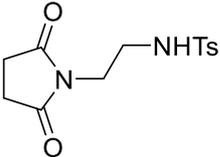
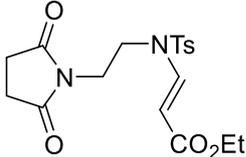
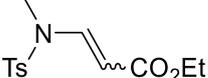
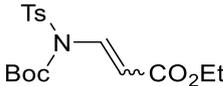
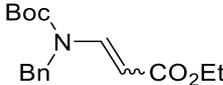
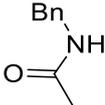
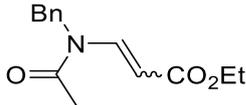
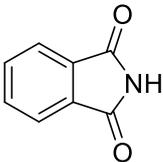
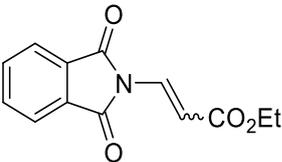
Cependant, au départ de l'oxazolidinone substituée par un groupement phényle **401m**, les énamides correspondants **502n/502n'** ont été isolés avec un rendement de 50% (**Tableau 31**, entrée 15),

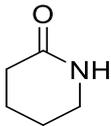
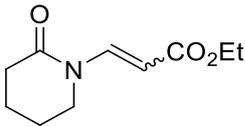
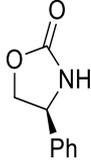
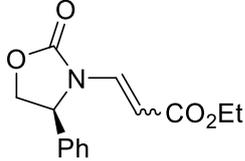
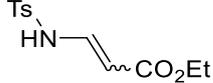
Enfin nous avons fait réagir le tosylsulfonamide primaire **401h** avec le propiolate d'éthyle **313** en présence de Triton B, cependant, les énesulfonamides secondaires **502o/502o'** n'ont pas été obtenus. Seuls des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 31**, entrée 16).

Tableau 31. Synthèse d'énesulfonamides : variation du sulfonamide



Entr\u00e9e	Amide	Enamide	Rendement (E/Z)
1	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ (2)\text{Ns} \end{array} $ 398a	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ (2)\text{Ns} \end{array} \text{---} \text{C}=\text{C} \text{---CO}_2\text{Et} $ 502a/502a'	85% (75/25)
2	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ (4)\text{Ns} \end{array} $ 398b	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ (4)\text{Ns} \end{array} \text{---} \text{C}=\text{C} \text{---CO}_2\text{Et} $ 502b/502b'	91% (70/30)
3	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{Ms} \end{array} $ 398c	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{Ms} \end{array} \text{---} \text{C}=\text{C} \text{---CO}_2\text{Et} $ 502c/502c'	100% (72/28)
4	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{S}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} $ 398d	$ \begin{array}{c} \text{Bn} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{S}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{---} \text{C}=\text{C} \text{---CO}_2\text{Et} $ 502d/502d'	88% (70/30)

5	 398f	 502e/502e'	62% (50/50) 398f 30%
6	 290b	 502f	74% (100/0)
7	 290f	 502g/502g'	66% (63/37)
8	 270	 287	6% (100/0)
9	 401g	 502h/502h'	100% (50/50)
10	 401i	 502i/502i'	0%
11	 401j	 502j/502j'	0%
12	 400	 502k/502k'	0%
13			0%

	260	502l/502l'	
14			0%
	501	502m/502m'	
15			53% (30/70)
	401m	502n/502n'	
16			0%
	401h	502o/502o'	

La formation d'ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement ester éthylique au départ des sulfonamides correspondants et du propiolate d'éthyle **313** en présence de Triton B est compatible avec un grand nombre de sulfonamides, possédant divers groupements sulfonyles ou alkyles au niveau de l'atome d'azote, cependant cette réaction ne s'applique pas à la synthèse d'ènesulfonamides secondaires.

IV.2. Variation du substituant

Nous avons ensuite voulu étudier l'influence du groupement électroattracteur présent sur l'alcyne terminal lors de la formation des ènesulfonamides à l'aide de Triton B. Pour ce faire, nous avons utilisé les différents alcynes terminaux activés synthétisés précédemment (cf.p. 120 et p. 157).

Nous avons procédé à la réaction de formation des ènesulfonamides, à l'aide de Triton B, dans le THF à température ambiante pendant 30 minutes au départ de benzyltosylamide **377** ou de méthyltosylamide **401g** (Tableau 32).

Les ènesulfonamides substitués par des groupements cétones **504a-e** ont été obtenus avec de très bons rendements allant de 84% à 100% et avec une configuration *E* exclusive, probablement dû à l'encombrement stérique présent (Tableau 32, entrées 1 à 5). Des groupements cétones-aryles ou cétone-furane sont parfaitement tolérés lors de cette réaction. Il est à noter que l'addition du sulfonamide **377** sur les alcynes cétones α , β -insaturées **409f** et **409g** conduit à la formation des diènonnes correspondantes **504c** et **504d** avec de très bons rendements (Tableau 32, entrées 3 et 4).

Pour les substituants amides, le traitement du sulfonamide **377** en présence des alcynes-amides **412a** et **412c** par le Triton B donne accès aux ènesulfonamides correspondants **504f/504f'** et **504g/504g'** avec des rendements respectifs de 93% et 79% (Tableau 32, entrées 6 et 7).

Avec l'alcyne tosylé **414**, les ènesulfonamides correspondants **504h/504h'** ont également pu être obtenus avec un bon rendement de 83%, mais avec une inversion de sélectivité, l'isomère de configuration *Z* étant majoritaire dans ce cas (**Tableau 32**, entrée 8).

Panda *et coll.* ayant décrit la formation d'ènesulfonamides substitués par un acide carboxylique au moyen de palladium,¹⁵² la réaction du sulfonamide **377** en présence d'acide propiolique **503** en présence de 1.3 équivalent de Triton B a été réalisée (**Tableau 32**, entrée 9). Cependant aucune réaction n'a été observée dans notre cas et le sulfonamide **377** a été récupéré dans son intégralité.

Nous avons également voulu vérifier si cette méthode pouvait s'appliquer à la synthèse d'ènesulfonamides substitués par un groupement phényle. Toutefois, aucune réaction entre le sulfonamide **377** et l'alcyne terminal substitué par le groupement phényle **314** n'a été observée (**Tableau 32**, entrée 10).

Tableau 32. Synthèse d'ènesulfonamides : variation du substituant de l'alcyne terminal

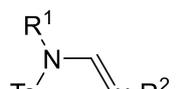
Triton B (1.3 éq.)
(40% dans H₂O)

H—≡—R²
314, 409a-h,
412a et c, 414, 503

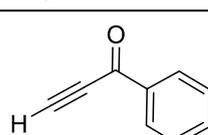
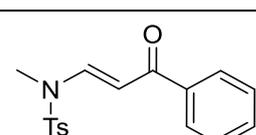
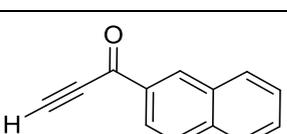
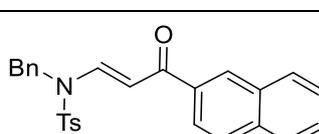
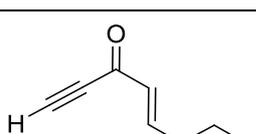
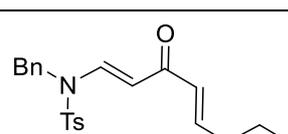
THF, ta, 30 min, air

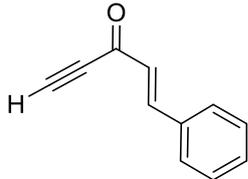
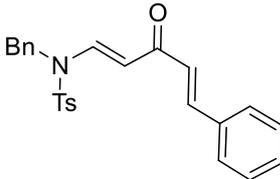
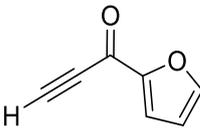
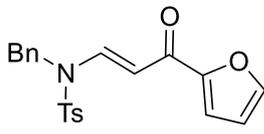
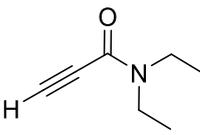
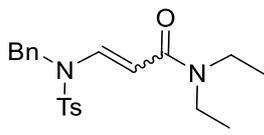
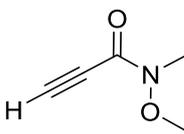
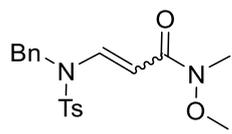
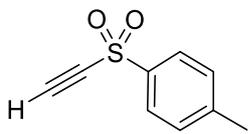
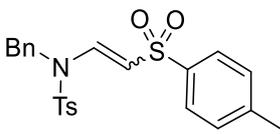
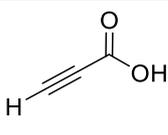
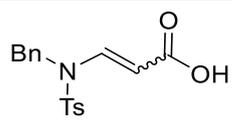
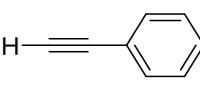
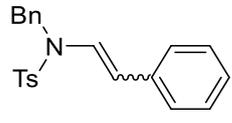


377, R¹ = Bn
401g, R¹ = Me



504/504'a-j

Entrée	Alcyne Terminal	Ynamide	Rendement
1	 409a	 504a	100% (100/0)
2	 409c	 504b	100% (100/0)
3	 409f	 504c	84% (100/0)

4			100% (100/0)
	409g	504d	
5			100% (100/0)
	409h	504e	
6			93% (67/33)
	412a	504f/504f'	
7			79% (82/18)
	412c	504g/504g'	
8			83% (35/65)
	414	504h/504h'	
9			0%
	503	504i/504i'	
10			0%
	314	504j/504j'	

V. ISOMÉRISEMENT DE L'ÈNESULFONAMIDE DE CONFIGURATION *Z* EN L'ISOMÈRE DE GÉOMÉTRIE *E*

Nous avons ainsi pu accéder à un large panel d'ènesulfonamides en traitant les sulfonamides correspondants et les alcynes terminaux activés en milieu basique. Cependant, les ènesulfonamides, notamment substitués par un groupement ester, par un groupement tosyloyle ou amides, ont été obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*. Afin d'orienter la réaction vers la formation d'un seul isomère, nous avons tenté d'isomériser le mélange d'ènesulfonamides obtenu.

V.1. Travaux antérieurs d'isomérisations d'énamides tertiaires

Lors de sa thèse, le Dr. Frédéric Beltran a découvert de manière fortuite l'isomérisation des mélanges de spiro-énamides substitués par un groupement ester **505a**, **505b** en spiro-énamides de configuration *E* exclusive en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique dans le dichlorométhane à reflux (**Schéma 182**).¹⁹

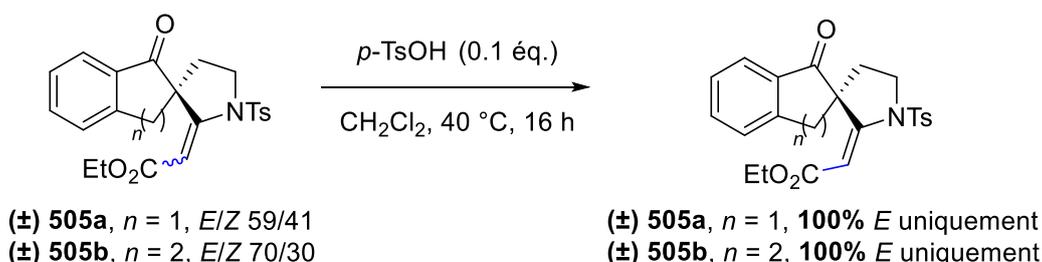


Schéma 182. Isomérisation de spiro-énamides au moyen d'acide *para*-toluène sulfonique

V.2. Premiers essais d'isomérisation des ènesulfonamides tertiaires

Nous avons alors appliqué les conditions mises au point pour l'isomérisation des spiro-énamides, à savoir l'utilisation d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique dans le dichlorométhane à reflux au départ du mélange d'ènesulfonamides substitués par un groupement ester dérivant du sulfonamide benzyle **500/500'** (**Schéma 183**). Le mélange d'isomères *E/Z* dans les proportions 73/27 a ainsi été transformé en ènesulfonamide **500** de configuration *E* exclusive au bout d'une heure de réaction avec un rendement de 80% accompagné de 20% de sulfonamide **377**.

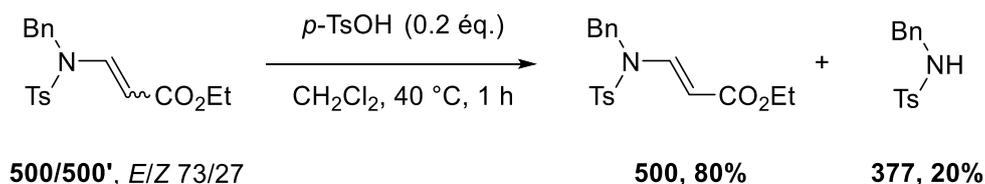


Schéma 183. Isomérisation au moyen d'acide *para*-toluène sulfonique

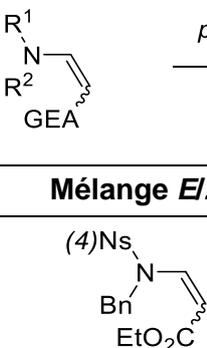
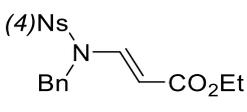
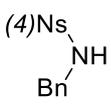
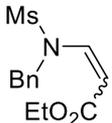
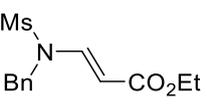
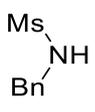
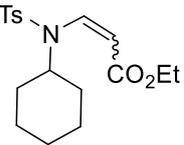
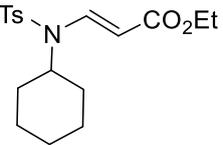
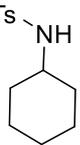
V.3. Champ d'applications de la réaction d'isomérisation des ènesulfonamides tertiaires

Nous avons alors appliqué cette réaction d'isomérisation d'ènesulfonamides utilisant l'acide *para*-toluène sulfonique à différents substrats (**Tableau 33**).

Différents groupements sulfonyles tels que le *para*-nosyle ou le mésyle sont tolérés lors de la réaction d'isomérisation du mélange d'ènesulfonamides **502b/502b'** et **502c/502c'**, formant les ènesulfonamides de configuration *E* exclusive **502b** et **502c**, toujours accompagnés des sulfonamides correspondants **398b** et **398c** (**Tableau 33**, entrées 1 et 2). Au départ des ènesulfonamides dérivant de la cyclohexylamine **502e/502e'**, le sulfonamide **398f** a été récupéré majoritairement, avec un rendement de 67%, avec seul 14% de l'ènesulfonamide de configuration *E* **502e** (**Tableau 33**, entrée 3). L'ènesulfonamide *E* **502h**, dérivant du méthylsulfonylamide **401g** a également pu être obtenu avec un rendement de 83% par traitement du mélange **502h/502h'** avec le *p*-TsOH (**Tableau 33**, entrée 4).

La réaction d'isomérisation des ènesulfonamides est également compatible avec d'autres substituants électroattracteurs tels que des amides ou le groupement tosyle (**Tableau 33**, entrée 5 et 6). Ainsi, l'ènesulfonamide substitué par un groupement amide **504f'** de configuration *Z* a pu être transformé en l'isomère de configuration *E* **504f** avec un rendement de 85% (**Tableau 33**, entrée 5).

Tableau 33. Isomérisation des ènesulfonamides au moyen de *p*-TsOH

Entrée	Mélange <i>E/Z</i>	Enesulfonamide <i>E</i>	Sulfonamide
1	 502b/502b' <i>E/Z</i> 70/30	 502b , 80%	 398b , 20%
2	 502c/502c' <i>E/Z</i> 72/28	 502c , 77%	 398c , 15%
3	 502e/502e' <i>E/Z</i> 50/50	 502e , 14%	 398f , 67%

4			
	502h/502h' E/Z 50/50	502h, 83%	401g, 10%
5			
	504f/504f' E/Z 0/100	504f, 85%	377, 15%
6			
	504h/504h' E/Z 35/65	504h, 77%	377, 15%

V.4. Essai de formation des ènesulfonamides et de la réaction d'isomérisation « one pot »

Fort de ce résultat, nous avons alors imaginé réaliser cette réaction « one pot », à savoir traiter le sulfonamide **401g** en présence de propiolate d'éthyle **313** avec le Triton B puis ajouter l'acide *para*-toluène sulfonique (**Schéma 184**). Le seul essai réalisé au départ de méthyltosylamide **401g** a conduit à la formation de l'ènesulfonamide correspondant **502h**, de configuration *E* exclusive, avec un rendement de 42% en utilisant 2.5 équivalents de *p*-TsOH, 46% de sulfonamide de départ restant encore présent.

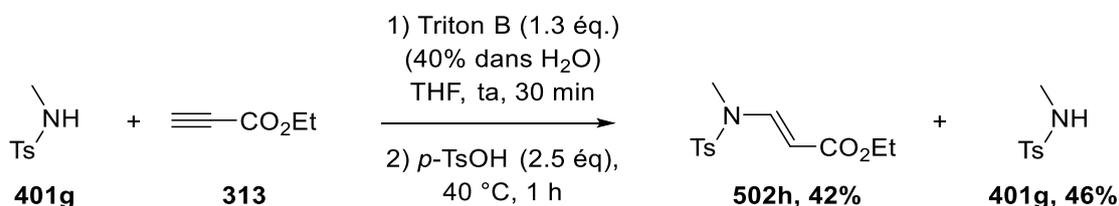


Schéma 184. Essai de réaction « one pot » de formation de l'ènesulfonamide de configuration *E*

V.5. Mécanisme postulé de la réaction d'isomérisation des ènesulfonamides

V.5.1. Mécanisme d'isomérisation des ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur

En se basant sur les travaux réalisés précédemment, nous avons proposé le mécanisme suivant afin d'expliquer l'isomérisation de l'énamide de configuration *Z* en énamide *E* (**Schéma 185**). La fonction carbonyle du groupement ester pourrait être activée par l'acide *para*-toluène sulfonique favorisant ainsi la délocalisation du doublet libre de l'atome d'azote de l'énamide.

L'énol ester *N*-sulfonylimidium ainsi formé **506**, présentant une gêne stérique entre le groupement énol d'ester et le groupement tosyle, va pouvoir effectuer une rotation afin de réduire cette gêne stérique, formant ainsi l'énol d'ester **507**, conduisant à l'ènesulfonamide de configuration *E* exclusive **500**.

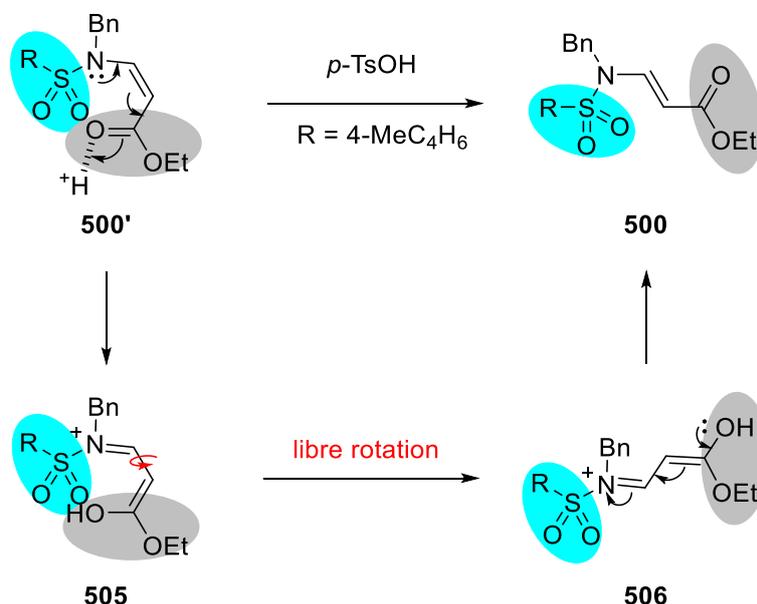


Schéma 185. Mécanisme d'isomérisation de l'ènesulfonamide *Z* en configuration *E*

V.5.2. Mécanisme de formation du sulfonamide lors de la réaction d'isomérisation

Malgré le bon rendement en ènesulfonamide *E* obtenu lors de cette isomérisation, nous avons également observé la formation du sulfonamide **377** avec un rendement de 20% (**Schéma 186**). La présence du sulfonamide **377** pourrait s'expliquer par l'utilisation de l'acide *para*-toluène sulfonique monohydraté. Ainsi l'atome d'azote de l'énamide pourrait se protoner, formant l'ammonium **508**. Une molécule d'eau pourrait ensuite s'additionner sur le carbone en α de l'ammonium, libérant ainsi le sulfonamide **377** et l'hydroxyacrylate **509**.

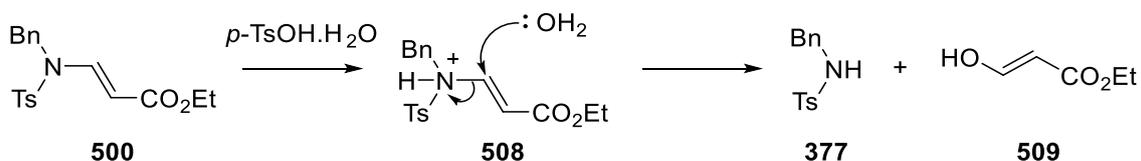


Schéma 186. Formation des sulfonamides lors de réaction d'isomérisation

V.6. Conclusion – comparatif

Afin de pouvoir comparer notre méthodologie de synthèse d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur, les différentes voies de synthèse des énammes tertiaires présentées précédemment (cf. p. 169) sont rassemblées dans ce tableau récapitulatif ainsi que notre méthode.

Tableau 34. Récapitulatif des méthodes de synthèse d'énamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur

Méthode	Auteurs (et coll.)	Type de synthèse/Réactifs	Type de partenaire	Substituants de l'énamide	Types d'énamides
n°1	Marquez ¹⁵⁶	Réaction de Wittig	Ylure de phosphonium	CO ₂ Et	Lactame
n°2	Rao ¹⁵⁷	Ouverture de cyclobutanone SnCl ₄	Amides	Cétones	Sulfonamide Amide
n°3	Sato ¹⁵⁸	Carboxylation d'ynamides Ni(cod) ₂ , CO ₂	-	CO ₂ Me	Sulfonamide Carbamate
n°4	Hsung ¹³⁶	Réduction d'ynamides Lindlar ou DIBAL	-	CO ₂ Et, COEt	Oxazolidinone
n°5	Ma ¹⁵⁹	Couplage au cuivre CuI, Cs ₂ CO ₃	Halogénures de vinyle	Esters	Oxazolidinone
n°6	Pan ¹⁶⁰	Couplage radicalaire CuTC, DMAP, 4-CH ₃ O-TEMPO	Cétones	Cétones	Sulfonamide
n°7	Murahashi ¹⁶¹ Hii ¹⁶² Panda ¹⁶³ Panda ¹⁵² Hu ¹⁶⁴	PdCl ₂ (MeCN) ₂ /CuCl/O ₂ PdCl ₂ (OAc) ₂ /Cu(OAc) ₂ Pd(OAc) ₂ /BQ/ <i>p</i> -TsOH Pd(OAc) ₂ /K ₂ S ₂ O ₈ / <i>p</i> -TsOH Pd(OAc) ₂ /selectfluor/MeSO ₃ H	Alcènes	Esters, cétones, amides, Sulfonyle, phosphonates	Oxazolidinone Sulfonamide
n°8	Panda ¹⁶⁵	Pd(OAc) ₂ /NaOAc/TFA	Alcynes	CO ₂ Et	Carbamate
n°9	Souri ¹⁶⁶ Wang ¹⁶⁷ Gharpure ⁶⁴ Cossy ⁵² Chung ¹⁶⁸ Hawkins ¹⁶⁹	PPh ₃ Et ₃ N DABCO NMM/CH ₂ Cl ₂ NMM/MeCN TBAF	Alcynes	Esters	Sulfonamide
n°10	Miesch ¹⁴⁹	Triton B	Alcynes	Esters, cétones, amides, tosyle	Sulfonamide

- *Méthode n°1 : réaction de Wittig*

Cette méthode est fortement limitée en terme de diversité structurale. En effet, seul des lactames substitués par un aldéhyde peuvent réagir avec l'ylure de phosphonium pour conduire aux énamides substitués par un ester éthylique de configuration *E*.

- *Méthode n°2 : ouverture de cyclobutanone*

Cette méthode donne accès à des ènesulfonamides ou énamides tertiaires de configuration *E* substitués par des groupements cétones uniquement. Par ailleurs, la synthèse des cyclobutanones, nécessitant deux étapes, observe des rendements modestes.

- *Méthode n°3 : carboxylation d'ynamides*

Des ènesulfonamides et amides disubstitués en position β peuvent être obtenus avec de bons rendements par cette stratégie. Cependant, la réaction nécessite une atmosphère de dioxyde de carbone et seul l'ester méthylique est présent en tant que groupement électroattracteur au niveau de l'énamide.

- *Méthode n°4 : réduction d'ynamides*

La réduction des ynamides en présence du catalyseur de Lindlar, onéreux, ou du DIBAL donne accès respectivement aux énamide de configuration *Z* et *E*. Néanmoins, cette méthodologie n'est réalisée qu'au départ d'ynamides dérivant d'oxazolidinones, nécessite des temps de réaction longs et les substituants au niveau de l'ynamide sont limités.

- *Méthode n°5 : couplage croisé au cuivre avec des halogénures de vinyle*

De bons rendements sont obtenus par cette méthode ainsi qu'un bon stéréocontrôle quant à la configuration de l'énamide. Cependant, seuls des énamides dérivant de l'oxazolidinone sont obtenus après un temps de réaction long.

- *Méthode n°6 : couplage croisé au cuivre avec des cétones*

L'inconvénient majeur de cette méthode réside dans son mécanisme radicalaire, n'étant compatible qu'avec des cétones encombrées. Par ailleurs, l'obtention des ènesulfonamides, bien que de configuration *E* exclusive, nécessite un chauffage à 110 °C et un temps de réaction long.

- *Méthode n°7 : couplage croisé au palladium avec des alcènes*

Plusieurs variations sont proposées pour cette stratégie de synthèse mais toutes présentent le même système palladium-ligand avec un oxydant. Différents catalyseurs de palladium sont tolérés, plus ou moins polluants, toxiques et onéreux. Cependant toutes ces méthodes ne tolèrent pas tous les substituants électroattracteurs au niveau de l'énamide et une variété réduite de groupement sulfonyl au niveau du sulfonamide. Par ailleurs, le temps de réaction est relativement long et la réaction peut nécessiter un chauffage.

- *Méthode n°8 : couplage croisé au palladium avec des alcynes*

Même si cette méthode permet l'obtention d'énamides de configuration *E* exclusive, seuls peu d'exemples de couplage catalysé au palladium entre des amides et le propiolate d'éthyle ont été décrits.

- *Méthode n°9 : addition sur un alcyne en milieu basique*

Plusieurs méthodes d'addition de sulfonamides sur des alcynes substitués par un ester en milieu basique ont été décrits. Que ce soit avec la triphénylphosphine, la triéthylamine, le DABCO, la *N*-méthylmorpholine ou le TBAF, les ènesulfonamides substitués par un groupement ester sont obtenus soit avec une configuration *E* exclusive soit sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*. Cependant, très peu d'exemples et donc peu de variations structurales sont possibles, par exemple au niveau du groupement sulfonyle, le groupement tosyle est principalement utilisé. Les temps de réaction sont variables, allant de 2 heures à 24 heures et les températures appliquées sont également dépendantes de la base utilisée, allant de 0°C à 100 °C.

- *Méthode n°10 : notre méthode*

Enfin, la méthodologie que nous avons développée permet d'accéder à des ènesulfonamides avec un temps de réaction court, à température ambiante. Différents groupements sulfonyles au niveau du sulfonamide sont tolérés, mais surtout en appliquant cette méthodologie, des ènesulfonamides substitués par des groupements électroattracteurs variés sont obtenus. L'inconvénient majeur de la formation des ènesulfonamides en présence de Triton B est leur obtention sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*. Cependant, l'isomérisation de l'ènesulfonamide *Z* en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique permet de pallier ce manque de sélectivité et donne accès à l'ènesulfonamide de configuration *E* exclusive.

Conclusion

- Synthèse des ynésulfonamides substitués par un groupement électroattracteur en milieu basique

Nous avons développé une méthode de synthèse d'ynésulfonamides substitués par un groupement électroattracteur au départ de sulfonamide et d'un bromoalcyne en présence de Triton B (**Schéma 187**). Il s'agit d'une méthode efficace, aucune précaution particulière n'est nécessaire et cette réaction est réalisable à l'échelle de plusieurs grammes sans altération du rendement. De nombreux ynésulfonamides ont pu être obtenus au départ de sulfonamides comportant différents groupements sulfonyles, mais aussi différents groupements alkyles au niveau de l'atome d'azote. Cette méthodologie tolère des substituants variés, tels que des esters, des cétones, mais également des amides. Cependant elle n'est pas applicable à la synthèse d'ynésulfonamides substitués par un groupement non électroattracteur ainsi qu'au départ d'amides ou d'énecarbamates.

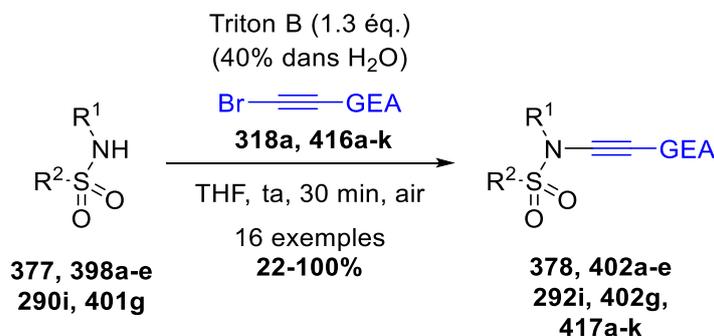


Schéma 187. Synthèse d'ynésulfonamides substitués par un groupement électroattracteur en présence de Triton B

- Synthèse des ynésulfonamides substitués par un groupement électroattracteur en milieu basique

De manière similaire, les ynésulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur ont pu être synthétisés par traitement des sulfonamides correspondants et d'un alcyne terminal activé en présence de Triton B (**Schéma 188**). Les ynésulfonamides substitués par un groupement ester, cétone, amides mais également tosyle ont pu être obtenus avec de bons rendements allant de 43% à 100%. Seuls les ynésulfonamides substitués par un groupement cétone ont été obtenus avec une configuration *E* exclusive alors que des mélanges d'isomères *E* et *Z* ont été observés avec des substituants esters, amides et tosyle.

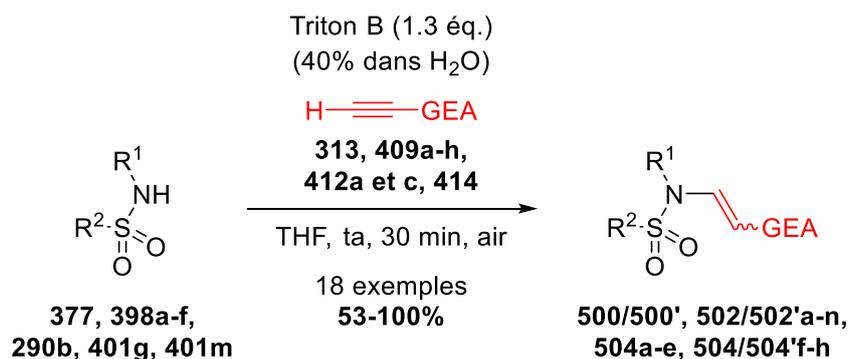


Schéma 188. Synthèse d'ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur en présence de Triton B

- Isomérisation des ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur de configuration Z en configuration E

Les mélanges d'ènesulfonamides *E/Z* peuvent être transformés en ènesulfonamides de configuration *E* exclusive par traitement avec de l'acide *para*-toluène sulfonique dans le dichlorométhane à reflux (**Schéma 189**). Quel que soit le groupement sulfonyle ou le substituant de l'ènesulfonamide, l'isomérisation à l'aide de *p*-TsOH a conduit à l'ènesulfonamide *E* exclusivement avec des rendements corrects allant de 14% à 85%.

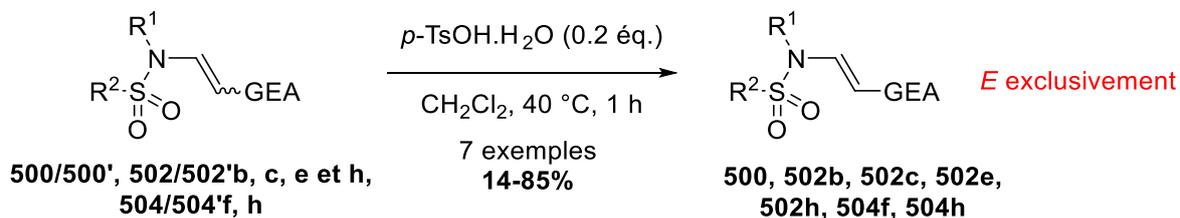


Schéma 189. Isomérisation des ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur

Perspectives

- Réactivité des ènesulfonamides tertiaires activés sur des ynesulfonamides

Disposant d'un large panel d'ènesulfonamides et d'ynesulfonamides et compte tenu de la réactivité nucléophile des énamides tertiaires, notamment sur les triples liaisons activées (cf. p. 72), nous pouvons imaginer faire réagir les ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur **510** sur les ynesulfonamides **511** afin de former les cyclobutènes **512** tétrasubstitués (**Schéma 190**). L'utilisation du bistriflimidate d'argent pourrait permettre la formation du cétène-iminium **513** sur lequel va pouvoir s'additionner l'énamide **510**. L'intermédiaire zwitterion **514** conduirait au cyclobutène tétrasubstitué **512** par addition de l'anion vinylique sur l'ion *N*-acyliminium.

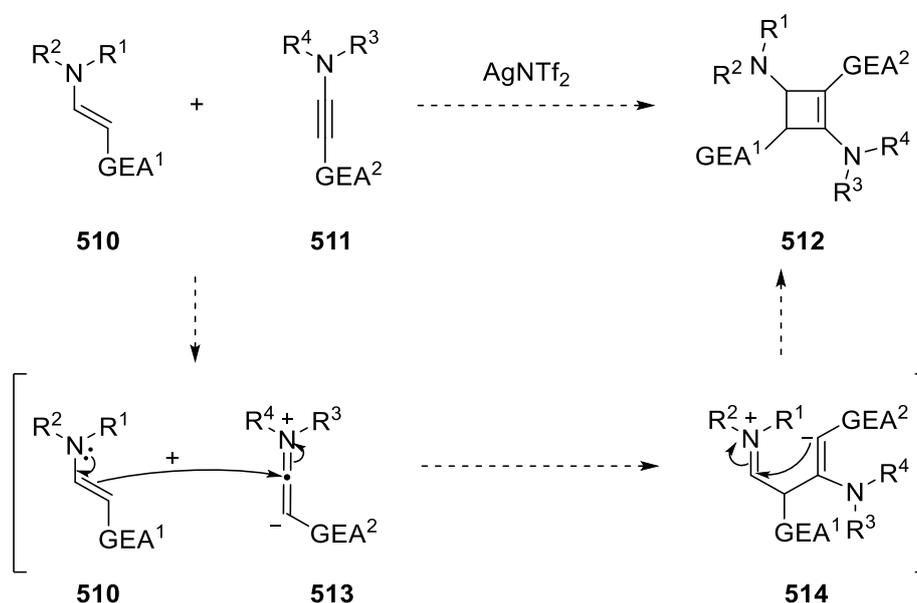


Schéma 190. Addition nucléophile d'énamides tertiaires sur des ynamides

Conclusion Générale

Ce travail de thèse porte sur trois chapitres au cours desquels nous avons étudié les méthodes d'accès à des aza-spirocycles d'une part, puis à des diaza-hétérocycles d'autres part, pour enfin se concentrer sur la synthèse des yne- et ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur, synthons de départ de nombreux polycycles azotés.

- Etude de la spirocyclisation de céto-ynamides non activés en milieu basique

Dans ce premier chapitre, nous avons poursuivi les travaux engagés par le Dr. Frédéric Beltran portant sur l'étude de la spirocyclisation des céto-ynamides non activés en milieu basique. Au départ des céto-ynesulfonamides **17** dérivant de cycloalcanones condensées à un système aromatique ou de diverses mono-cycloalcanones, en présence de Triton B, les aza-spirocycles **22** sont formés avec de bons rendements (**Schéma 191**). Cette spirocyclisation tolère des groupements électroattracteurs, conduisant aux spirocycles sous la forme de mélange d'isomères *E/Z*, mais surtout de nombreux substituants aryles, permettant un très bon stéréocontrôle au niveau de la géométrie de l'énamide.

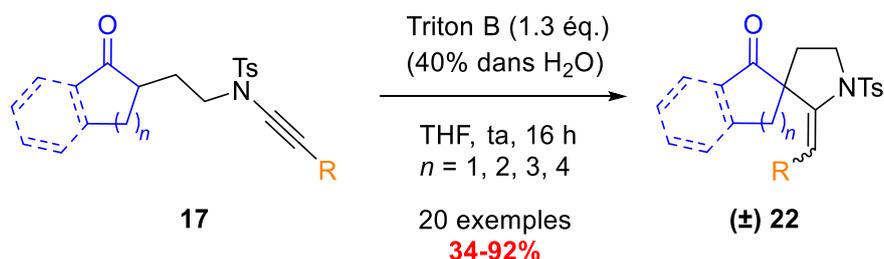


Schéma 191. Spirocyclisation de céto-ynamides avec le Triton B

Au départ de céto-ynesulfonamides non substitués **25**, la réaction de spirocyclisation conduit à la formation des composés aza-spiraniques exocycliques **27** accompagnés des aza-spirocycles endocycliques **26** (**Schéma 192**). La taille de la cycloalcanone et sa nature ont été variées et ont permis l'accès aux spiro-énamides correspondants. Les sélectivités et les rendements sont fonction de la nature de la cycloalcanone mise en jeu.

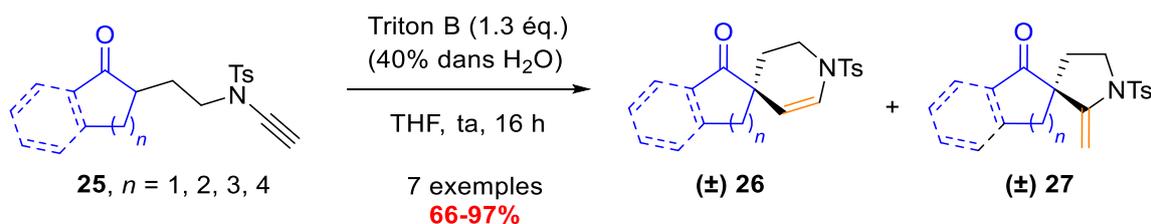


Schéma 192. Spirocyclisation de céto-ynamides non substitués avec le Triton B

- Etude de la réactivité d'imides *N*-fonctionnalisés

Après avoir exploré la possibilité d'employer les céto-ynamides comme nucléophiles *via* leur hydratation, nous nous sommes tournées vers l'étude de la réactivité des substrats de type α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide, précurseurs d'ions *N*-acyliminiums. Au départ des *N*-diimides-ynamides substitués par un groupement phényle **271**, **272**, les α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynesulfonamide **273**, **274** sont obtenus par réduction de la fonction carbonyle à l'aide de DIBAL avec des rendements corrects (**Schéma 193**). Cependant nos tentatives de cyclisations de ces composés en diazépines **275**, **276** n'ont pas été concluantes (cf. III.3. Réactivité des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide, p.102).

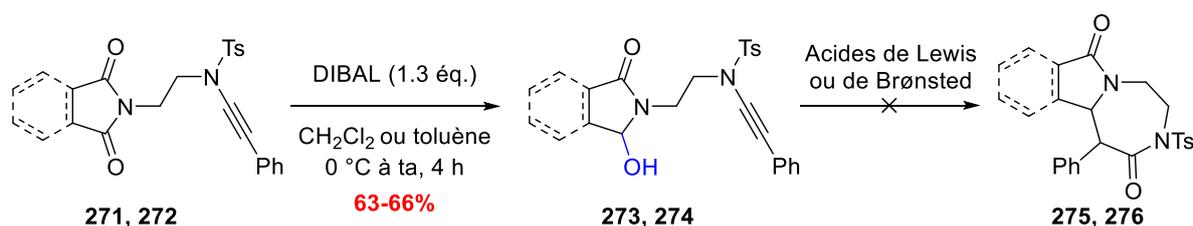


Schéma 193. Réactivité d' α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynamide

Nous nous sommes alors orientées vers une autre entité nucléophile, les énamides tertiaires et une méthodologie d'accès aux α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynesulfonamide tertiaire a été développée (**Schéma 194**). La formation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ynesulfonamide procède *via* un processus en une ou deux étapes selon la nature du substituant de l'ynamide. Ainsi au départ des ynesulfonamides substitués par un groupement ester **284**, **291**, **292a-i**, **300a-b**, **319b**, les composés doublement réduits **285**, **293**, **294a-i**, **301a-b**, **321**, à savoir à la fois au niveau de la fonction carbonyle et au niveau de l'ynamide, sont formés avec des rendements corrects sous la forme de mélange d'isomères *E* et *Z* en une étape à l'aide de NaBH₄ (**Schéma 194**, A). Dans le cas de groupements non électroattracteurs au niveau des ynesulfonamides **272**, **319c-k**, **320**, nous avons procédé en deux étapes en réduisant tout d'abord les ynamides en énamides **322**, **324b-k** de configuration *Z* exclusive, suivi de la réduction de la fonction carbonyle permettant la formation des α -hydroxylamides **323**, **325b-k** (**Schéma 194**, B).

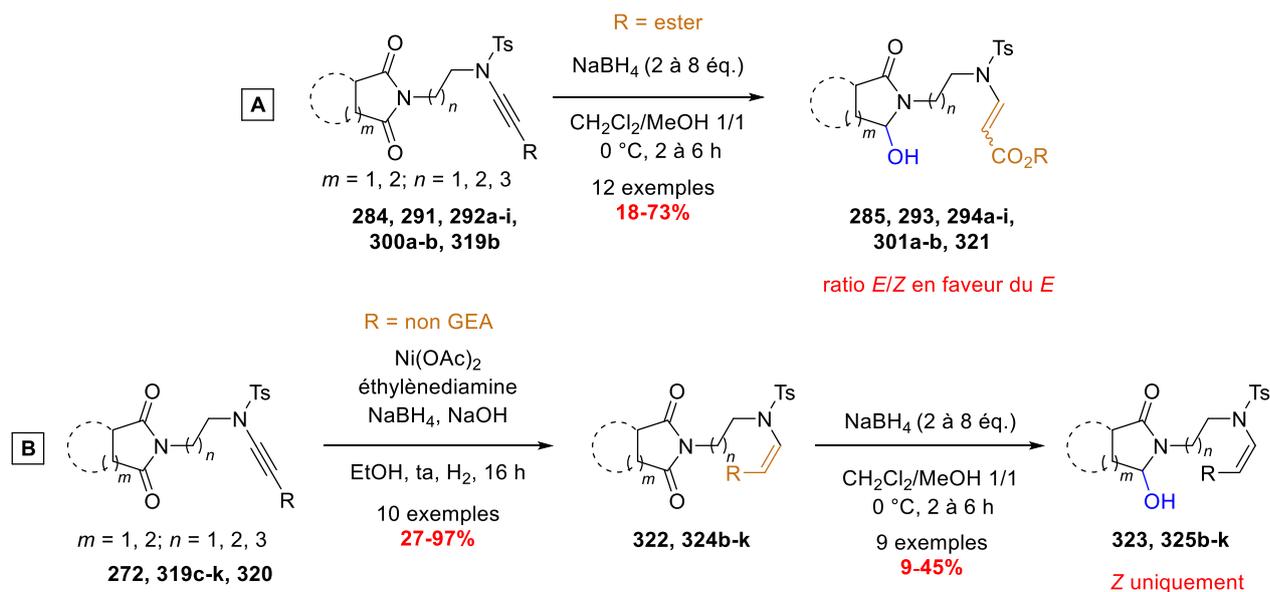


Schéma 194. Synthèse d' α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ènesulfonamide tertiaire

En présence de TMSOTf, une réaction de cyclisation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ènesulfonamide tertiaire a été développée conduisant à la formation de diaza-hétérocycles fonctionnalisés de tailles variables (**Schéma 195**). De nombreux *N*-imides mais également différentes longueurs de chaîne latérale sont compatibles avec cette méthodologie permettant d'accéder à des diazépines, des diazocanes et des diazonanes, substitués par des groupements esters ou aryles au niveau de l'énamide.



Schéma 195. Cyclisation des α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un ènesulfonamide tertiaire

- Synthèse d'yne- et d'ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur

Ce troisième chapitre a été consacré au développement d'une nouvelle voie de synthèse d'ynesulfonamides et d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur (**Schéma 196**). Dans un premier temps, la synthèse des ynesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur **378, 402a-e, 292i, 402g** et **417a-k** a été réalisée par réaction des sulfonamides correspondants **377, 398a-e, 290i, 401g** et des bromoalcynes activés en présence de Triton B. Outre le fait de tolérer des substituants variés au niveau de l'ynesulfonamide tels que des esters, des groupements cétones ou amides, cette méthodologie présente l'avantage d'être rapide, ne nécessite aucune précaution particulière et est applicable à l'échelle du gramme, prouvant ainsi sa robustesse et sa viabilité.

Nous avons ensuite modifié cette méthodologie afin d'accéder aux ènesulfonamides tertiaires **500/500', 502/502'a-n, 504a-e, 504/504'f-h** (**Schéma 196**). En effet, en présence d'un alcyne terminal activé, les sulfonamides **377, 398a-f, 290b, 290f, 401g, 401m** toujours en présence de Triton B, conduisent à la formation des ènesulfonamides correspondants. Les ènesulfonamides substitués par un groupement ester, cétone, amide mais également tosyloxy ont pu être obtenus avec de bons rendements, mais avec des sélectivités différentes selon le substituant. En effet, les ènesulfonamides substitués par une fonction cétone ont été formés avec une configuration *E* exclusive alors que dans le cas de substituants esters, amides ou tosyloxy, des mélanges d'isomères *E* et *Z* ont été observés.

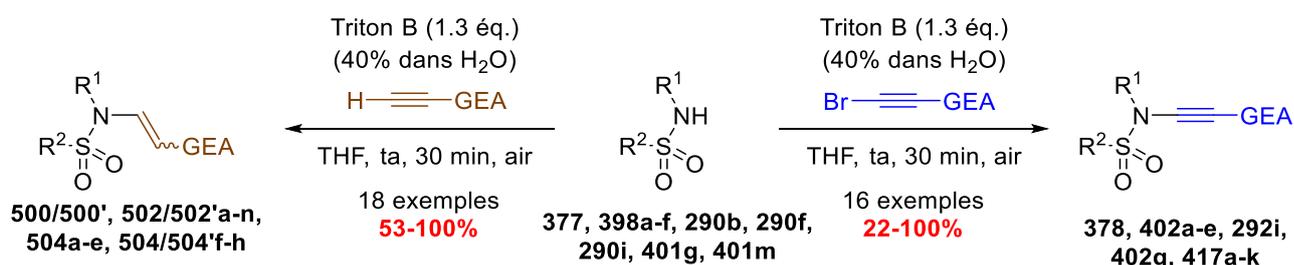


Schéma 196. Synthèse d'yne et d'ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur

Malgré l'obtention de mélange d'isomères *E/Z*, nous avons toutefois été en mesure de convertir ces mélanges **523** en isomère de configuration *E* exclusive **524** au moyen d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (**Schéma 197**). Cette méthodologie est compatible au départ d'ènesulfonamides portant différents groupements sulfonyles et substitués par des groupements électroattracteurs variés.

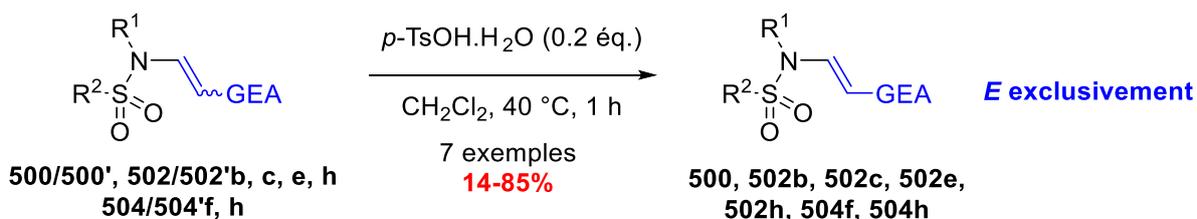


Schéma 197. Isomérisation des ènesulfonamides substitués par un groupement électroattracteur

Communications et publications

COMMUNICATIONS ORALES

Trapping of N-Acyliminium Ions with Enamides: an Approach to Medium-Sized Diaza-Heterocycles

Lucile ANDNA, Laurence MIESCH,

9th French-Czech Vltava Chemistry Meeting – 26-28 Août 2018 – Strasbourg, France.

Reactivity of N-functionalized imides with an enamide

Lucile ANDNA, Laurence MIESCH,

Journées Scientifiques 2018 de l'UMR – 29-30 Octobre 2018 – Strasbourg, France.

Trapping of N-Acyliminium Ions with Enamides: an Approach to Medium-Sized Diaza-Heterocycles

Lucile ANDNA, Laurence MIESCH

Journée Des Doctorants en Chimie 2018 – 23 Novembre 2018 – Strasbourg, France

Trapping of N-Acyliminium Ions with Enamides: an Approach to Medium-Sized Diaza-Heterocycles

Lucile ANDNA, Laurence MIESCH

ACS National Meeting – 26-29 Août 2019 – San Diego, USA

PRÉSENTATIONS DE POSTERS

Trapping of N-Acyliminium Ions with Enamides: an Approach to Medium-Sized Diaza-Heterocycles

Lucile ANDNA, Laurence MIESCH

Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique – 4-6 juillet 2018 – Strasbourg, France.

Trapping of N-Acyliminium Ions with Enamides: an Approach to Medium-Sized Diaza-Heterocycles

Lucile ANDNA, Laurence MIESCH

9th French-Czech Vltava Chemistry Meeting – 26-28 Août 2018 – Strasbourg, France.

PUBLICATIONS

Trapping of N-Acyliminium Ions with Enamides: An Approach to Medium-Sized Diaza-Heterocycles

Lucile Andna, Laurence Miesch, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3430-3433.

Benzimidazolium- and Benzimidazolilydene-Capped Cyclodextrins: New Perspectives in Anion Encapsulation and Gold-Catalyzed Cycloisomerization of 1,6-Enynes

Zeyneb Kaya, Lucile Andna, Dominique Matt, Embarek Bentouhami, Jean-Pierre Djukic, Dominique Armspach, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17921-17926.

Spirocyclization of keto-yne-sulfonamides promoted by quaternary ammonium salts

Frédéric Beltran, Lucile Andna, Laurence Miesch, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 373-376.

Metal-Free Synthesis of Activated Yne-sulfonamides and Tertiary Enesulfonamides

Lucile Andna, Laurence Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5688-5692.

A Comparative Study of Confining Ligands Derived from Methylated Cyclodextrins in Gold-Catalyzed Cycloisomerization of 1,6-Enynes

Zeyneb Kaya, Lucile Andna, Dominique Matt, Embarek Bentouhami, Jean-Pierre Djukic, Dominique Armspach, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4528-4537.

Experimental part

General remarks

Reagents and solvents

When dry reaction conditions were needed the reactions were performed in flamed glassware under an Argon atmosphere. Commercial reagents and solvents were distilled, wherever possible, prior to use:

- dichloromethane, tetrahydrofuran and diethyl ether were purified using a Dry Solvent Station GT S100.
- toluene was distilled at atmospheric pressure and stored on molecular sieve (4 Å).
- *N,N*-dimethylformamide was dried with Na₂SO₄ overnight and then distilled under reduced pressure (63 °C, 40 mbar) and stored on molecular sieves (4 Å) away from light.
- acetonitrile, acetone, ethanol and methanol were used on its own (solvents available from Sigma Aldrich, purity ≥ 99.9%).
- triethylamine was distilled and stored on KOH pellets.

Commercially available *n*-butyllithium was indicated to be 1.6 M solution in hexanes and dosed with before use with diphenylacetic acid in dried tetrahydrofuran. Commercially available TBAF (1 M in THF) and Triton B (40 wt. % in H₂O) were purchased from Sigma-Aldrich and used as received.

Chromatography

Thin layer chromatography (TLC) was performed using TLC Silica gel 60 F₂₅₄ aluminum plates. These ones were read under UV light and revealed either by sulfuric vanillin, by ninhydrin, by a KMnO₄ solution, or by a mixture of phosphomolybdic acid-cerium sulfate; followed by a heating using a heat gun. Merck Geduran® 40-63 µm silica gel was used for column chromatography. The deactivation of silica by triethylamine was performed as follows: silica was first conditioned with 1% of triethylamine in petroleum ether and the column was conditioned as usually. Five drops of triethylamine were added for 100 mL of eluent.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

NMR spectra were recorded by the "Service Commun de RMN" of the "Institut de Chimie de Strasbourg" using a Bruker AV-300 or AV-400 or AV-500 spectrometer with the solvent residual peak as internal standard. Splitting patterns were reported as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qu, quintet; sex, sextet; m, multiplet and br, broad singlet.

Infrared spectroscopy

Infrared spectra were recorded on a Bruker Alpha spectrophotometer and reported in frequency of absorption.

Melting Point

Melting points were recorded with a SMP3 Stuart Scientific microscope in open capillary tubes and are uncorrected.

High resolution mass spectrometry (HRMS)

High resolution mass spectrometry (HRMS) data were recorded by the "Service Commun de Spectrométrie de Masse" of the "Institut de Chimie de Strasbourg" on a microTOF spectrometer equipped with an orthogonal electrospray (ESI) interface.

X-Ray Diffraction measurement

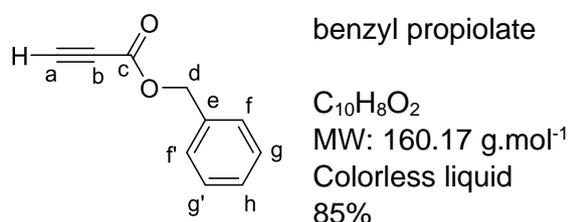
X-ray structures were recorded by the "Service Commun de rayons X" of the "Institut de Chimie de Strasbourg" using a KappaCCD diffractometer. The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package.

Synthesis of acetylenic precursors

Procedure for alcohol coupling reaction:

Compound 305

To a mixture of propiolic acid (1 equiv) and benzylic alcohol (1.1 equiv) in dry CH_2Cl_2 ($c = 0.24$ M) was added dropwise over a period of 30 minutes at 0°C a solution of DCC (1 equiv) and DMAP (1 mol %) in dry CH_2Cl_2 ($c = 0.24$ M). The resulting mixture was then stirred for 2 h at room temperature or until completion of the starting material. The mixture was filtrated on a pad of silica and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was then concentrated under vacuum (25°C , 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 20%) to afford **305**.

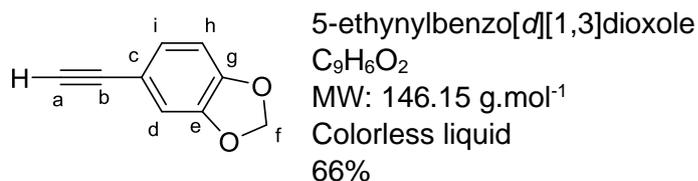


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.36\text{--}7.39$ (m, 5 H, H_f , H_f , H_g , H_g' , H_h), 5.23 (s, 2 H, H_d), 2.89 (s, 1 H, H_a) ppm.

General procedure for the conversion of aldehyde to alkyne:

Diisopropylamine (1.2 equiv) was dissolved in dry THF ($c = 0.18$ M) and $n\text{-BuLi}$ was added dropwise at -78°C (1.2 equiv, 1.29 M in hexanes). The resulting mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Trimethylsilyldiazomethane (1.2 equiv, 2 M Et_2O) was added dropwise at -78°C and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Then, a solution of the corresponding aldehyde (1 equiv) in THF ($c = 0.44$ M) was added dropwise at -78°C and the mixture was stirred at -78°C for 1.5h then at 0°C for 30 minutes or until total consumption of starting material. The mixture was quenched with an addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (40 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 40 mL). The organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 25°C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compound.

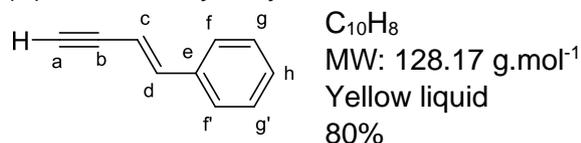
Compound 310a



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.03 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz, H_i), 6.93 (d, 1 H, J = 1.6 Hz, H_d), 6.75 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, H_h), 5.98 (s, 2 H, H_f), 2.97 (s, 1 H, H_a) ppm.

Compound 310b

(*E*)-but-1-en-3-yn-1-ylbenzene



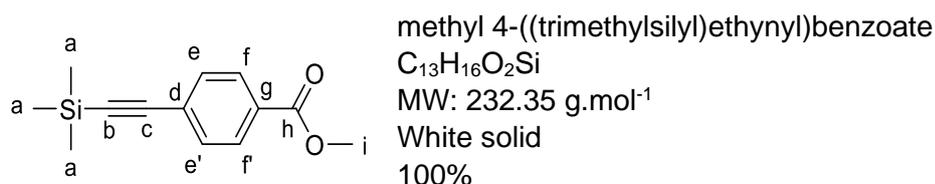
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.27-7.41 (m, 5 H, H_f, H_r, H_g, H_{g'}, H_h), 7.05 (d, 1 H, J = 16.4 Hz, H_d), 6.14 (dd, 1 H, J = 16.4, 2.4 Hz, H_c), 3.05 (d, 1 H, J = 2.4 Hz, H_a) ppm.

Procedure for Sonogashira coupling:

Compound 307

In a Schlenk tube was introduced the corresponding iodoaryl compound (1 equiv), trimethylsilylacetene (1.2 equiv) in a mixture of dry THF and distilled triethylamine (THF/Et₃N ratio 3.5:1, conc = 0.42 M). Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (3 mol %) and copper iodide (6 mol %) were added and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtrated on a pad of Celite® and profusely washed with Et₂O. The filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL), then brine (30 mL). The organic layers were then concentrated under vacuum (25 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 5%) to afford the title compounds.

N.B.: this reaction is carried out away from light.



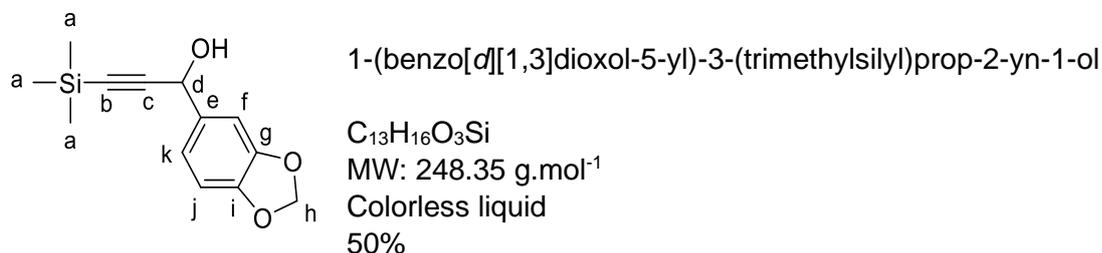
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_f, H_r), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_e, H_{e'}), 3.91 (s, 3 H, H_i), 0.25 (s, 9 H, H_a) ppm.

General procedure for alkylation of aldehyde:

To a stirred solution of trimethylacetene (1.35 equiv) in dry THF (c = 0.17 M) was added dropwise at -20 °C *n*-BuLi (1.34 M in hexanes, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at -20 °C. Then a solution of the correspond aldehyde (1 equiv) in dry THF (0.06 M) was added dropwise and the mixture was stirred for 3 h at -20 °C or until completion of starting material. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (40 mL) and the mixture was then allowed to warm up. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL), the organic layers were washed with brine (60 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column

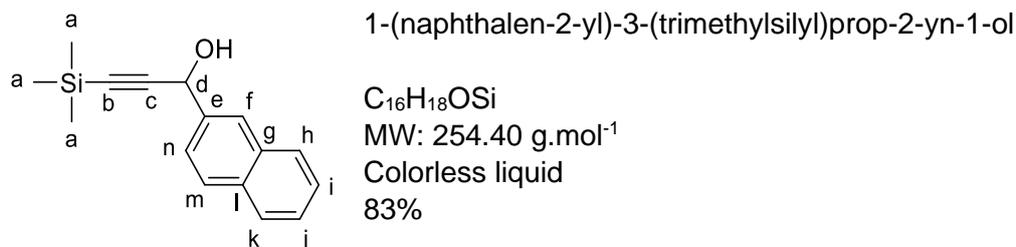
chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compounds.

Compound 407b



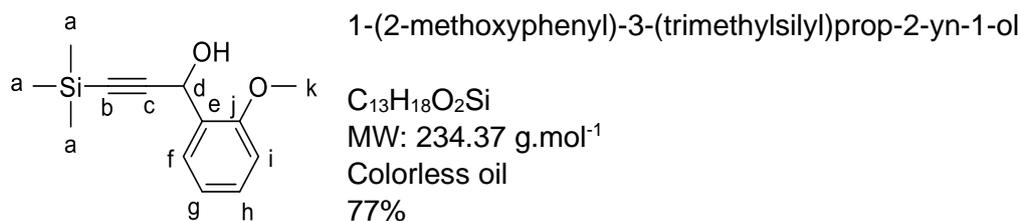
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.05 (d, 1 H, J = 1.7 Hz, H_f), 7.01 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_k), 6.80 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, H_j), 5.97 (s, 2H, H_h), 5.36 (d, 1 H, J = 6.2 Hz, H_d), 2.11 (d, 1 H, J = 6.1 Hz, OH), 0.20 (s, 9 H, H_a) ppm.

Compound 407c



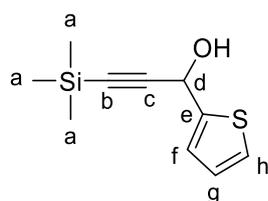
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.99 (br, 1 H, H_f), 7.83-7.89 (m, 3 H, H_n, H_k, H_n), 7.66 (dd, 1 H, J = 8.6, 1.8 Hz, H_m), 7.48-7.51 (m, 2 H, H_i, H_j), 5.62 (d, 1 H, J = 6.2 Hz, H_d), 2.24 (d, 1 H, J = 6.2 Hz, OH), 0.23 (s, 9 H, H_a) ppm.

Compound 407d



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30 (t, 1 H, J = 8.2 Hz, H_g), 7.11-7.14 (m, 2 H, H_f, H_i), 6.88 (ddd, 1 H, J = 8.2, 2.5, 1.2 Hz, H_h), 5.43 (d, 1 H, J = 6.4 Hz, H_d), 3.83 (s, 3 H, H_k), 2.15 (d, 1 H, J = 6.4 Hz, OH), 0.21 (s, 9 H, H_a) ppm.

Compound 407e

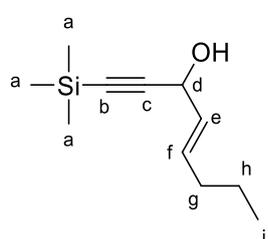


1-(thiophen-2-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol

$C_{10}H_{14}OSSi$
MW: 210.37 g.mol⁻¹
Colorless liquid
86%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30 (dd, 1 H, J = 5.1, 1.3 Hz, H_h), 7.18 (td, 1 H, J = 3.5, 1.0 Hz, H_f), 6.98 (dd, 1 H, J = 5.1, 3.5 Hz, H_g), 5.64 (dd, 1 H, J = 7.2, 0.8 Hz, H_d), 2.35 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, OH), 0.22 (s, 9 H, H_a) ppm.

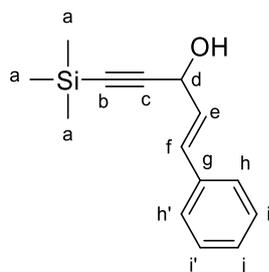
Compound 407f

*(E)*-1-(trimethylsilyl)oct-4-en-1-yn-3-ol

$C_{11}H_{20}OSi$
MW: 196.36 g.mol⁻¹
Yellow oil
90%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.88 (dtd, 1 H, J = 15.3, 6.8, 1.0 Hz, H_f), 5.59 (ddt, 1 H, J = 15.3, 6.8, 1.1 Hz, H_e), 4.82 (td, 1 H, J = 6.8, 1.0 Hz, H_d), 2.05 (qd, 2 H, J = 7.1, 1.1 Hz, H_g), 1.83 (d, 1 H, J = 6.8 Hz, OH), 1.51 – 1.34 (m, 2 H, H_h), 0.91 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H_i), 0.18 (s, 9 H, H_a) ppm.

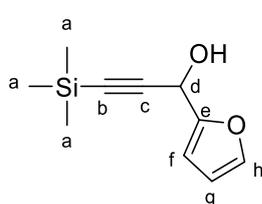
Compound 407g

*(E)*-1-phenyl-5-(trimethylsilyl)pent-1-en-4-yn-3-ol

$C_{14}H_{18}OSi$
MW: 230.38 g.mol⁻¹
Colorless oil
100%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.41 (dd, 2 H, J = 7.2, 1.6 Hz, H_h, H_{h'}), 7.34 (td, 2 H, J = 7.2, 1.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.27 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, H_j), 6.77 (dd, 1 H, J = 15.8, 1.6 Hz, H_f), 6.30 (dd, 1 H, J = 15.8, 5.2 Hz, H_e), 5.06 (td, 1 H, J = 5.2, 1.5 Hz, H_d), 2.25 (d, 1 H, J = 6.0 Hz, OH), 0.22 (s, 9 H, H_a) ppm.

Compound 407h



1-(furan-2-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol

$C_{10}H_{14}O_2Si$
MW: 194.30 g.mol⁻¹
Colorless liquid
71%

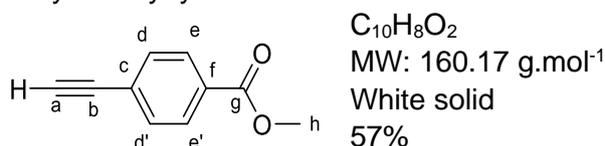
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.39 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.9 Hz, H_h), 6.43 (dt, 1 H, *J* = 3.3, 0.9 Hz, H_f), 6.33 (dd, 1 H, *J* = 3.2, 1.9 Hz, H_g), 5.43 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, H_d), 2.41 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, OH), 0.18 (s, 9 H, H_a) ppm.

General procedure for deprotection with TBAF:

To a stirred solution of silylated compound (1 equiv) in dry THF (*c* = 0.21 M) at -40 °C was added dropwise a solution of TBAF (1 M in THF) (1.1 equiv). The resulting mixture was maintained at 0 °C for 30 min or until completion of the starting material and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (60 mL), dried (Na₂SO₄), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 25 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 20%) to afford the title compounds.

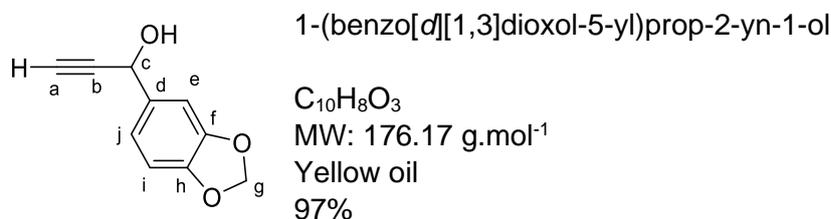
Compound 308

methyl 4-ethynylbenzoate



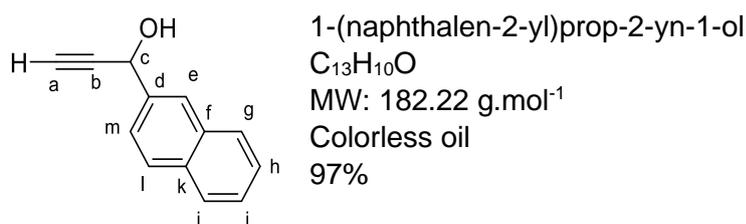
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.99 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, H_e, H_{e'}), 7.55 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, H_d, H_{d'}), 3.92 (s, 3 H, H_h), 3.23 (s, 1 H, H_a) ppm.

Compound 408b



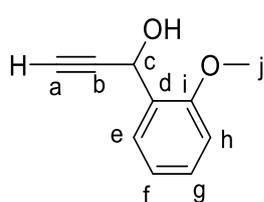
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.06 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H_e), 7.02 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H_j), 6.80 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H_i), 5.98 (s, 2 H, H_g), 5.38 (dd, 1 H, *J* = 5.8, 2.4 Hz, H_c), 2.67 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz, H_a), 2.14 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, OH) ppm.

Compound 408c



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.00 (br, 1 H, H_e), 7.83-7.89 (m, 3 H, H_g, H_j, H_m), 7.66 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 1.8 Hz, H_i), 7.48-7.53 (m, 2 H, H_n, H_l), 5.64 (dd, 1 H, *J* = 6.3, 2.4 Hz, H_c), 2.73 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, OH), 2.41 (d, 1 H, *J* = 6.3 Hz, H_a) ppm.

Compound 408d



1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol

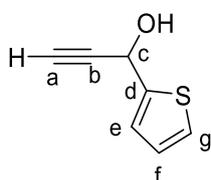
C₁₀H₁₀O₂MW: 162.19 g.mol⁻¹

Colorless oil

89%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.31 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_i), 7.12-7.15 (m, 2 H, H_e, H_h), 6.88 (ddd, 1 H, *J* = 8.3, 2.5, 1.1 Hz, H_g), 5.45 (dd, 1 H, *J* = 6.3, 2.4 Hz, H_c), 3.83 (s, 3 H, H_j), 2.67 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz, H_a), 2.23 (d, 1 H, *J* = 6.3 Hz, OH) ppm.

Compound 408e



1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-ol

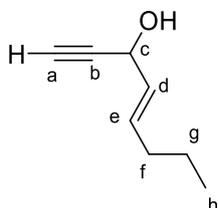
C₇H₆OSMW: 138.18 g.mol⁻¹

Yellow liquid

93%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.32 (dd, 1 H, *J* = 5.1, 1.3 Hz, H_g), 7.21 (dt, 1 H, *J* = 3.6, 1.0 Hz, H_e), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 5.1, 3.6 Hz, H_i), 5.67 (ddd, 1 H, *J* = 7.1, 2.3, 0.9 Hz, H_c), 2.69 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, H_a), 2.37 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz, OH) ppm.

Compound 408f

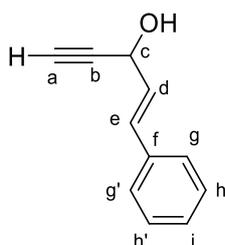
*(E)*-oct-4-en-1-yn-3-olC₈H₁₂OMW: 124.18 g.mol⁻¹

Yellow oil

82%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.91 (dtd, 1 H, *J* = 15.3, 6.8, 1.2 Hz, H_e), 5.59 (ddt, 1 H, *J* = 15.3, 6.8, 1.2 Hz, H_d), 4.84 (td, 1 H, *J* = 6.8, 1.0 Hz, H_c), 2.56 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, H_a), 2.05 (qd, 2 H, *J* = 7.1, 1.1 Hz, H_i), 1.91 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, OH), 1.46 – 1.37 (m, 2 H, g), 0.91 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, H_h) ppm.

Compound 408g

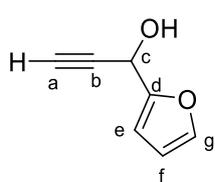
*(E)*-1-phenylpent-1-en-4-yn-3-olC₁₁H₁₀OMW: 158.20 g.mol⁻¹

Colorless oil

98%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.44 – 7.26 (m, 5 H, H_g, H_{g'}, H_h, H_{h'}, H_i), 6.82 (dd, 1 H, *J* = 15.8, 0.8 Hz, H_e), 6.31 (dd, 1 H, *J* = 15.8, 5.9 Hz, H_d), 5.07 (tt, 1 H, *J* = 6.6, 1.6 Hz, H_c), 2.65 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz, H_a), 1.97 (d, 1 H, *J* = 6.6 Hz, OH) ppm.

Compound 408h



1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-ol

C₇H₆O₂MW: 122.12 g.mol⁻¹

Yellow oil

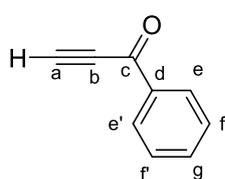
75%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.41 (dd, 1 H, *J* = 1.4, 0.7 Hz, H_g), 6.46 (dt, 1 H, *J* = 3.2, 0.7 Hz, H_e), 6.35 (dd, 1 H, *J* = 3.2, 1.9 Hz, H_f), 5.45 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, H_c), 2.74 (br, 1 H, OH), 2.62 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, H_a) ppm.

General procedure for oxidation with MnO₂:

In a two-neck round-bottom flask was introduced MnO₂ (10 equiv), then a solution of the corresponding propargylic alcohol (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (*c* = 0.30 M) was added dropwise and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtrated on a pad of Celite® and profusely washed with CH₂Cl₂ and the filtrate was then concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 20%) to afford the title compounds.

Compound 409a



1-phenylprop-2-yn-1-one

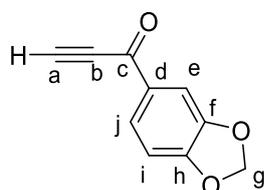
C₉H₆OMW : 130.15 g.mol⁻¹

White solid

42%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.20 – 8.14 (m, 2 H, H_e, H_{e'}), 7.69 – 7.58 (m, 1 H, H_g), 7.55 - 7.47 (m, 2 H, H_f, H_{f'}), 3.43 (s, 1 H, H_a) ppm.

Compound 409b



1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-yn-1-one

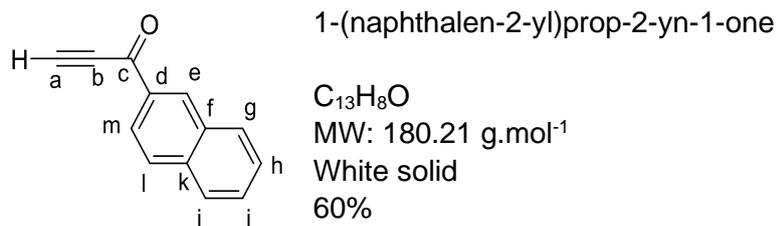
C₁₀H₆O₃MW: 174.16 g.mol⁻¹

Brown solid

66%

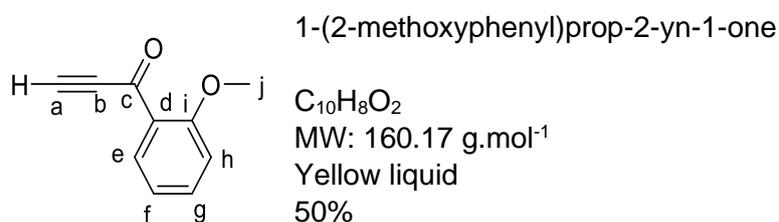
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.84 (dd, 1 H, *J* = 8.2, 1.7 Hz, H_j), 7.56 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz, H_e), 6.89 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, H_i), 6.08 (s, 2 H, H_g), 3.67 (s, 1 H, H_a) ppm.

Compound 409c



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.76 (br, 1 H, H_e), 8.14 (dd, 1 H, J = 8.6, 1.8 Hz, H_l), 8.01-8.04 (m, 1 H, H_g), 7.89-7.93 (m, 2 H, H_j, H_m), 7.56-7.68 (m, 2 H, H_h, H_i), 3.50 (s, 1 H, H_a) ppm.

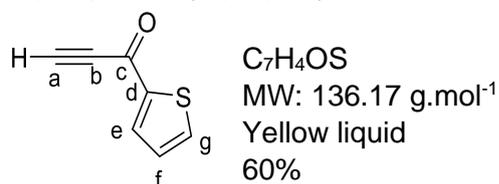
Compound 409d



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.06 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.8 Hz, H_e), 7.55 (ddd, 1 H, J = 8.5, 7.4, 1.9 Hz, H_g), 6.99-7.06 (m, 2 H, H_f, H_h), 3.93 (s, 3 H, H_j), 3.36 (s, 1 H, H_a) ppm.

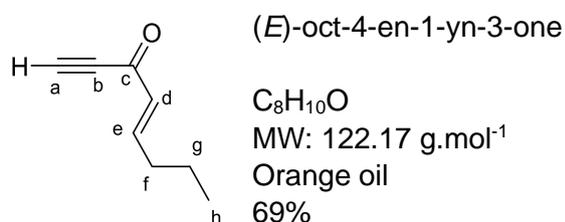
Compound 409e

1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-one



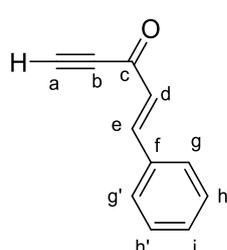
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.97 (dd, 1 H, J = 3.9, 1.1 Hz, H_g), 7.74 (dd, 1 H, J = 4.9, 1.1 Hz, H_e), 7.18 (dd, 1 H, J = 4.9, 3.9 Hz, H_f), 3.35 (s, 1 H, H_a) ppm.

Compound 409f



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.24 (dt, 1 H, J = 15.8 Hz, 6.9 Hz, H_e), 6.17 (dt, 1 H, J = 15.8 Hz, 1.5 Hz, H_d), 3.21 (s, 1 H, H_a), 2.29 (qd, 2 H, J = 7.2 Hz, 1.5 Hz, H_f), 1.61 – 1.48 (m, 2 H, H_g), 0.96 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_h) ppm.

Compound 409g



(*E*)-1-phenylpent-1-en-4-yn-3-one

C₁₁H₈O

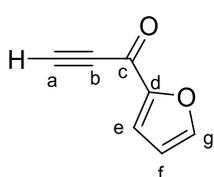
MW : 156.18 g.mol⁻¹

Orange solid

81%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.89 (d, 1 H, *J* = 16.1 Hz, H_e), 7.62 -7.55 (m, 2 H, H_g, H_{g'}), 7.47 – 7.39 (m, 3 H, H_h, H_{h'}, H_i), 6.81 (d, 1 H, *J* = 16.1 Hz, H_d), 3.32 (s, 1 H, H_a) ppm.

Compound 409h



1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-one (SI-a10)

C₇H₄O₂

MW : 120.11 g.mol⁻¹

Yellow solid

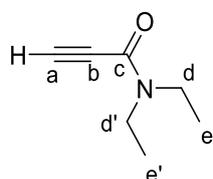
67%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.69 (dd, 1 H, *J* = 1.7 Hz, 0.6 Hz, H_g), 7.41 (dd, 1 H, *J* = 3.5 Hz, 0.6 Hz, H_e), 6.60 (dd, 1 H, *J* = 3.5 Hz, 1.7 Hz, H_i), 3.31 (s, 1 H, H_a) ppm.

General procedure for amine coupling reaction:

To a mixture of propiolic acid (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (c = 0.40 M) at -20 °C was added portionwise DCC (1.2 equiv). Then the secondary amine (1.2 equiv) dissolved in CH₂Cl₂ was added dropwise and the mixture was stirred for 30 minutes at -20 °C and then at room temperature overnight. The mixture was then filtered through Celite® and concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compounds.

Compound 412a



N,N-diethylpropiolamide

C₇H₁₁NO

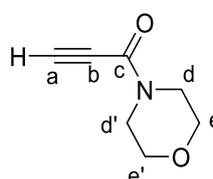
MW: 125.17 g.mol⁻¹

Colorless liquid

53%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.60 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_d), 3.43 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_{d'}), 3.04 (s, 1 H, H_a), 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_e), 1.15 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_{e'}) ppm.

Compound 412b



1-morpholinoprop-2-yn-1-one

C₇H₉NO₂

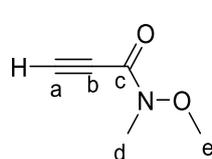
MW : 139.15 g.mol⁻¹

Colorless oil

48%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.78 – 3.73 (m, 2 H, H_d or H_{d'}), 3.72 – 3.68 (m, 2 H, H_d or H_{d'}), 3.67-3.61 (m, 4 H, H_e, H_{e'}), 3.13 (s, 1 H, H_a) ppm.

Compound 412c



N-methoxy-*N*-methylpropiolamide

C₅H₇NO₂

MW: 113.12 g.mol⁻¹

Colorless oil

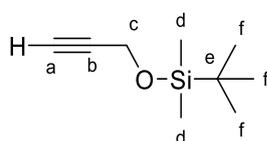
68%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.79 (s, 3 H, H_e), 3.24 (br, 3 H, H_d), 3.12 (s, 1 H, H_a) ppm.

General procedure for protected alcohols:

To a mixture of acetylenic alcohol (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (c = 0.16 M) at room temperature were added successively Et₃N (2. equiv) and TBSOTf (1.1 equiv) and the mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. The mixture was hydrolyzed with water and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compound

Compound 312a



tert-butyldimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane

C₉H₁₈OSi

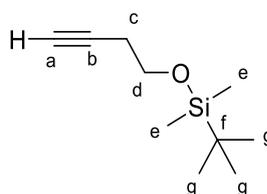
MW : 170.33 g.mol⁻¹

Colorless oil

75%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.31 (d, 2 H, *J* = 2.5 Hz, H_c), 4.31 (t, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H_a), 0.91 (s, 9 H, H_f), 0.12 (s, 6 H, H_d) ppm.

Compound 312b



(*tert*-butyl)dimethyl((but-3-yn-1-yloxy)silyl)silane

C₁₀H₂₀OSi

MW : 184.35 g.mol⁻¹

Colorless oil

96%

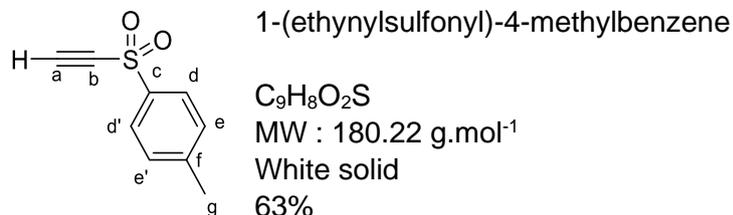
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.74 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_d), 2.40 (td, 2 H, *J* = 7.1, 2.7 Hz, H_e), 1.96 (t, 1 H, *J* = 2.7 Hz, H_a), 0.90 (s, 9 H, H_g), 0.07 (s, 6 H, H_e) ppm.

Procedure for protected tosylated precursor:

To a solution of tosyl chloride (1.1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (c = 0.65 M) was added AlCl₃ (1 equiv) at room temperature and the mixture was stirred for 30 minutes. The mixture is then cooled at 0 °C and the bis(trimethylsilyl)acetylene dissolved in CH₂Cl₂ was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight and then was hydrolyzed with a mixture 1/1 of HCl

1N / ice. The organic layers were washed with water (2 x 50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 10%) to afford the title compounds.

Compound 414



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.90 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_d, H_{d'}), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_e, H_{e'}), 3.44 (s, 1 H, H_a), 2.48 (s, 3 H, H_g) ppm.

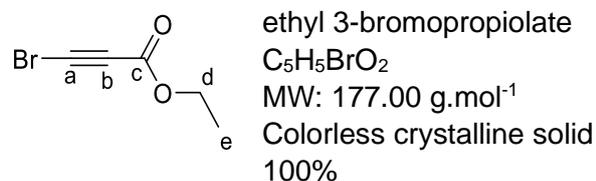
Bromination of acetylenic compound catalyzed with AgNO₃

General procedure:

To a solution of the acetylenic (1 equiv) in anhydrous acetone (*c* = 0.30 M) were added *N*-bromosuccinimide (1.2 equiv) and AgNO₃ (10 mol %). After 1 h at room temperature, the same quantity of AgNO₃ (10 mol %) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was then filtrated, the filtrate was extracted with hexane or CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a 10% aqueous solution of HCl (2 x 40 mL), brine (30 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum (20°C, 15 mbar) to afford the title compounds.

N.B.: this reaction is carried out away from light.

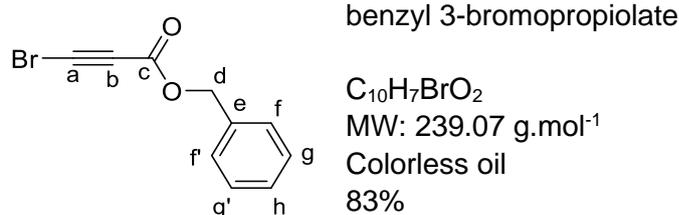
Compound 318a



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.24 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_d), 1.31 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_e) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.8 (C_c), 73.1 (C_a), 62.8 (C_d), 52.8 (C_b), 14.3 (C_e) ppm.

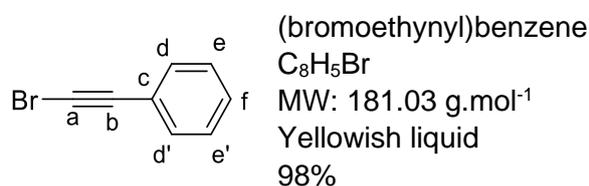
Compound 318b



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.34-7.40 (m, 5 H, H_f, H_{f'}, H_g, H_{g'}, H_h), 5.21 (s, 2 H, H_d) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 152.4 (C_c), 134.6 (C_e), 128.9 (C_h), 128.8 (C_g, C_{g'}), 128.7 (C_f, C_{f'}), 72.7 (C_a), 68.2 (C_d), 53.4 (C_b) ppm.

Compound 318c

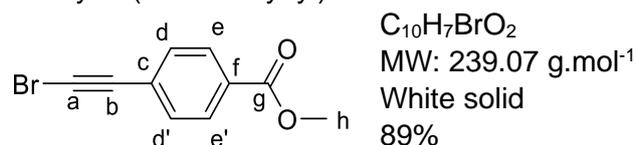


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.37-7.40 (m, 2 H, H_e, H_{e'}), 7.21-7.30 (m, 3 H, H_d, H_{d'}, H_f) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 132.3 (C_d, C_{d'}), 129.0 (C_f), 128.7 (C_e, C_{e'}), 123.0 (C_c), 80.4 (C_a), 50.1 (C_b) ppm.

Compound 318d

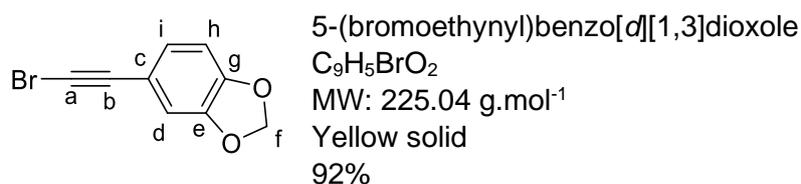
methyl 4-(bromoethynyl)benzoate



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_e), 7.50 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_d), 3.92 (s, 3 H, H_h) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.5 (C_g), 132.1 (C_d, C_{d'}), 130.1 (C_f), 129.6 (C_e, C_{e'}), 127.4 (C_c), 79.5 (C_a), 53.5 (C_b), 52.4 (C_h) ppm.

Compound 318e

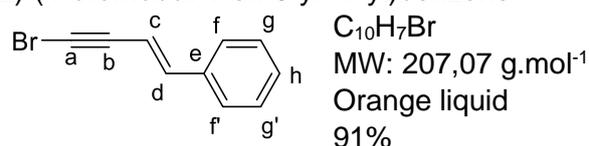


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.98 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H_i), 6.88 (d, 1 H, *J* = 1.6 Hz, H_d), 6.74 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H_h), 5.97 (s, 2 H, H_f) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148.6 (C_g), 147.7 (C_e), 127.1 (C_i), 116.2 (C_c), 112.2 (C_d), 108.7 (C_h), 101.7 (C_f), 80.2 (C_a), 48.2 (C_b) ppm.

Compound 318f

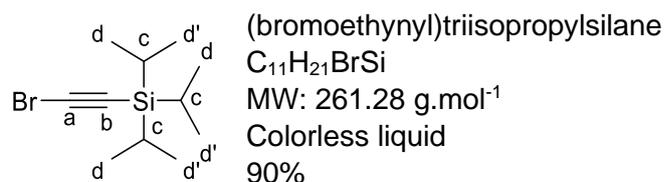
(*E*)-(4-bromobut-1-en-3-yn-1-yl)benzene



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30-7.40 (m, 5 H, H_f, H_f, H_g, H_g, H_h), 7.01 (d, 1 H, *J* = 16.3 Hz, H_d), 6.13 (d, 1 H, *J* = 16.3 Hz, H_c) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.8 (C_d), 135.7 (C_e), 128.8 (C_h), 128.7 (C_g, C_g), 126.2 (C_f, C_f), 107.4 (C_c), 79.3 (C_a), 51.2 (C_b) ppm.

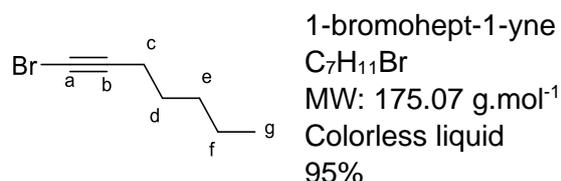
Compound 318g



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.08 (s, 21 H, H_d) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 83.8 (C_a), 62.1 (C_b), 18.9 (C_d, C_d), 11.7 (C_c) ppm.

Compound 318h

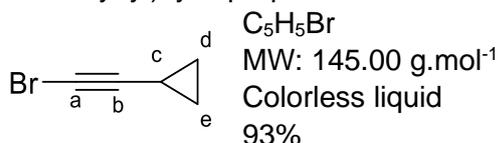


¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.20 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_c), 1.51 (quint., 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_f), 1.29-1.39 (m, 4 H, H_d, H_e), 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_g) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ = 80.8 (C_a), 37.8 (C_b), 31.3 (C_d ou C_e ou C_f), 28.3 (C_c), 22.5 (C_d ou C_e ou C_f), 20.0 (C_d ou C_e ou C_f), 14.3 (C_g) ppm.

Compound 318i

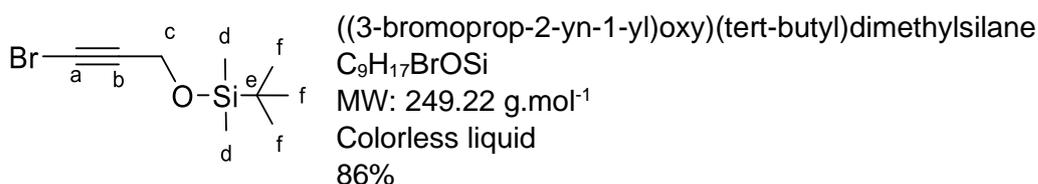
(bromoethynyl)cyclopropane



¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 1.22 - 1.27 (m, 1 H, H_c), 0.70 - 0.77 (m, 4 H, H_d, H_e) ppm.

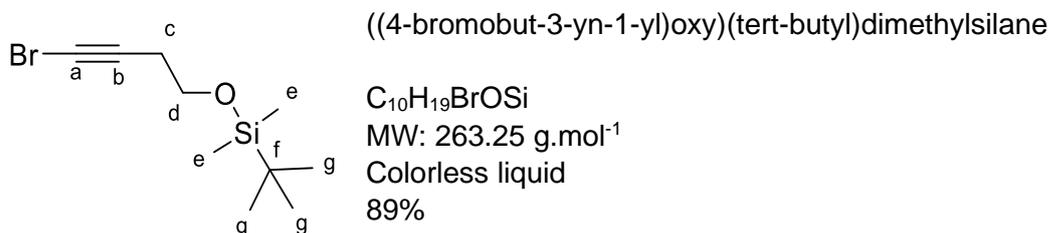
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 83.6 (C_a), 33.6 (C_b), 8.2 (C_d, C_e), 0.9 (C_c) ppm.

Compound 318j



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.33 (s, 2 H, H_c), 0.91 (s, 9 H, H_f), 0.12 (s, 6 H, H_d) ppm.

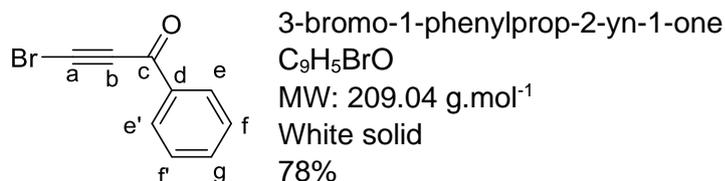
Compound 318k



¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.73 (t, 2 H, J=7.0 Hz, H_d), 2.41 (t, 2 H, J=7.0 Hz, H_c), 0.90 (s, 9 H, H_g), 0.07 (s, 6 H, H_e) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 77.9 (C_a), 61.8 (C_d), 39.4 (C_b), 26.2 (C_g), 24.4 (C_c), 18.7, (C_f), -4.9 (C_e) ppm.

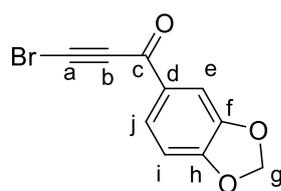
Compound 416a



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.12 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, H_e, H_{e'}), 7.63 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, H_g), 7.49 (t, 2 H, J = 8.0 Hz, H_f, H_f) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 176.5 (C_c), 136.1 (C_d), 134.5 (C_g), 129.7 (C_e, C_{e'}), 128.7 (C_f, C_f), 78.9 (C_a), 58.9 (C_b) ppm.

Compound 416b



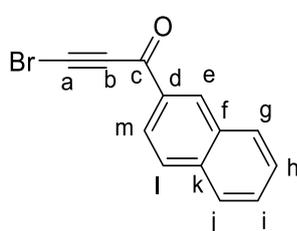
1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-bromoprop-2-yn-1-one

$C_{10}H_5BrO_2$
MW: 253.05 g.mol⁻¹
Light pink solid
71%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.79 (dd, 1 H, J = 8.2, 1.7 Hz, H_i), 7.53 (d, 1 H, J = 1.7 Hz, H_e), 6.89 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, H_i), 6.08 (s, 2 H, H_g) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.8 (C_c), 153.4 (C_h), 148.5 (C_f), 131.5 (C_d), 127.9 (C_j), 108.4 (C_e), 108.3 (C_i), 102.4 (C_g), 79.0 (C_a), 58.2 (C_b) ppm.

Compound 416c



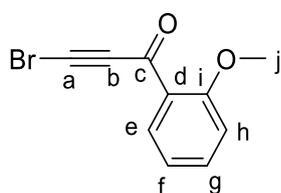
3-bromo-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-yn-1-one

$C_{13}H_7BrO$
MW: 259.10 g.mol⁻¹
Light brown solid
mp = 108 °C
99%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.69 (s, 1 H, H_e), 8.11 (dd, 1 H, J = 8.6, 1.8 Hz, H_i), 8.03 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, H_j), 7.90 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, H_m), 7.89 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, H_g), 7.65 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, H_h), 7.59 (ddd, 1 H, J = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, H_i) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.5 (C_c), 136.4 (C_f), 133.9 (C_d), 133.3 (C_g), 132.5 (C_k), 130.1 (C_e), 129.4 (C_i), 128.8 (C_l), 128.1 (C_j), 127.2 (C_h), 123.9 (C_m), 79.3 (C_a), 58.9 (C_b) ppm.

Compound 416d



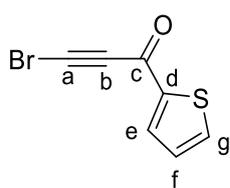
3-bromo-1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one

$C_{10}H_7BrO_2$
MW: 239.07 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 68 °C
97%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.99 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.9 Hz, H_e), 7.54 (ddd, 1 H, J = 8.5, 7.4, 1.8 Hz, H_g), 7.02 (td, 1 H, J = 7.5, 1.0 Hz, H_f), 6.99 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, H_h), 3.93 (s, 3 H, H_j) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.1 (C_c), 160.2 (C_i), 135.6 (C_g), 133.0 (C_e), 125.9 (C_d), 120.5 (C_f), 112.3 (C_h), 81.0 (C_a), 57.6 (C_b), 56.1 (C_j) ppm.

Compound 416e



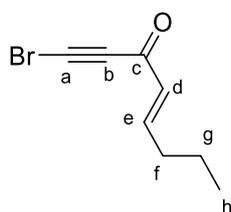
3-bromo-1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-one

C_7H_3BrOS
MW: 215.06 g.mol⁻¹
Orange solid
88%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.94 (dd, 1 H, J = 3.8, 0.8 Hz, H_g), 7.74 (dd, 1 H, J = 4.9, 0.8 Hz, H_e), 7.17 (dd, 1 H, J = 4.9, 3.8 Hz, H_f) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 168.4 (C_c), 144.3 (C_d), 136.1 (C_e), 136.0 (C_g), 128.6 (C_f), 78.6 (C_a), 57.9 (C_b) ppm.

Compound 416f

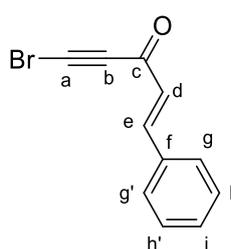
*(E)*-1-bromooct-4-en-1-yn-3-one

C_8H_9BrO
MW: 201.06 g.mol⁻¹
Orange oil
96%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.24 (dt, 1 H, J = 15.8 Hz, 6.9 Hz, H_e), 6.17 (dt, 1 H, J = 15.8 Hz, 1.5 Hz, H_d), 2.29 (qd, 2 H, J = 7.2 Hz, 1.5 Hz, H_f), 1.59 – 1.50 (m, 2 H, H_g), 0.96 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_h) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.9 (C_c), 155.5 (C_e), 131.8 (C_d), 78.3 (C_a), 58.7 (C_b), 34.6 (C_f), 21.0 (C_g), 13.7 (C_h) ppm.

Compound 416g

*(E)*-5-bromo-1-phenylpent-1-en-4-yn-3-one

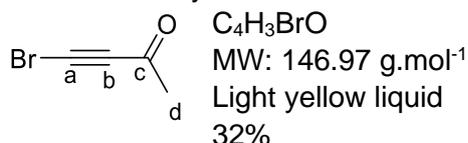
$C_{11}H_7BrO$
MW : 235.08 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 88 °C – 90 °C
97%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.83 (d, 1 H, J = 16.1 Hz, H_e), 7.63 -7.57 (m, 2 H, H_g, H_{g'}), 7.49 – 7.39 (m, 3 H, H_h, H_{h'}, H_i), 6.79 (d, 1 H, J = 16.1 Hz, H_d) ppm.

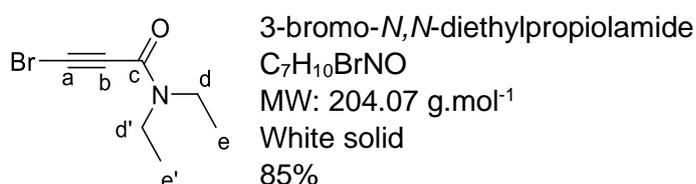
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.6 (C_c), 149.4 (C_e), 133.4 (C_f), 131.4 (C_i), 129.1 (C_g, C_{g'}), 128.7 (C_h, C_{h'}), 127.8 (C_d), 78.5 (C_a), 57.2 (C_b) ppm.

Compound 416h

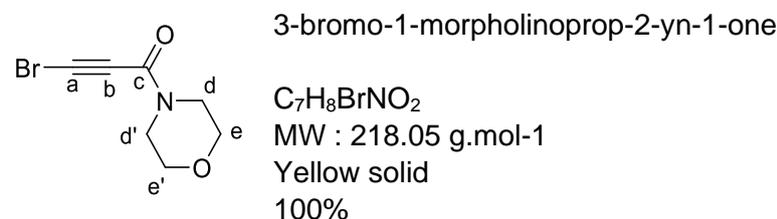
4-bromobut-3-yn-2-one

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.33 (s, 3H, H_d) ppm.¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 183.0 (C_c), 80.4 (C_a), 57.1 (C_b), 32.6 (C_d) ppm.

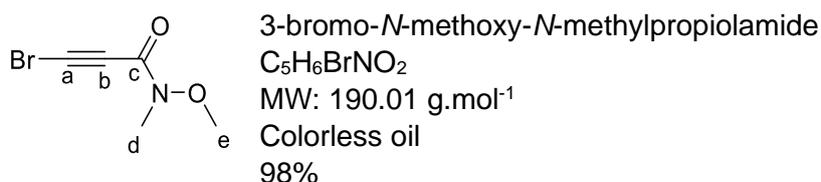
Compound 416i

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.57 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_e), 3.41 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_{e'}), 1.22 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_f), 1.13 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_{f'}) ppm.¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 152.7 (C_c), 74.1 (C_a), 54.2 (C_b), 43.6 (C_d), 39.5 (C_{d'}), 14.6 (C_e), 12.8 (C_{e'}) ppm.

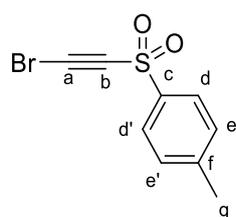
Compound 416j

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.67-3.61 (m, 4 H, H_d, H_{d'}), 3.59-3.53 (m, 4 H, H_e, H_{e'}) ppm.¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 151.6 (C_c), 72.9 (C_a), 66.8 (C_e or C_{e'}), 66.3 (C_e or C_{e'}), 56.3 (C_b), 47.1 (C_d or C_{d'}), 42.0 (C_d or C_{d'}) ppm.

Compound 416k

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.78 (s, 3 H, H_e), 3.23 (br, 3 H, H_d) ppm.¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 152.9 (C_c), 78.9 (C_a), 74.7 (C_b), 62.1 (C_e), 32.1 (C_d) ppm.

Compound 416I



1-((bromoethynyl)sulfonyl)-4-methylbenzene

 $C_9H_7BrO_2S$ MW: 259.12 g.mol⁻¹

White solid

85%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.90 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_d, H_{d'}), 7.40 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_e, H_{e'}), 2.48 (s, 3 H, H_g) ppm.

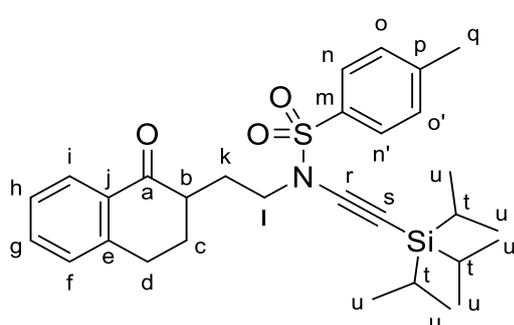
Chapter 1 - Spirocyclization

Synthesis of keto-ynamides **24**

General procedure:

In a Schlenk tube was introduced CuSO₄·5H₂O (0.3 mmol, 15 mol %), 1,10-phenanthroline (0.6 mmol, 30 mol %), K₂CO₃ (5 mmol, 2.5 equiv), the sulfonamide (2 mmol, 1 equiv), anhydrous toluene (c = 0.2 M) and the bromoacetylenic (2.3 mmol, 1.15 equiv). The reaction mixture was heated to 85 °C for 16 h and then cooled down to room temperature, filtrated on a pad of silica and profusely washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 25%) to afford the title compounds **24**.

Compound 24a

4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-*N*-(triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide $C_{30}H_{41}NO_3SSi$ MW: 523.81 g.mol⁻¹

White solid

mp = 72 °C

82% (859 mg, 1.64 mmol)

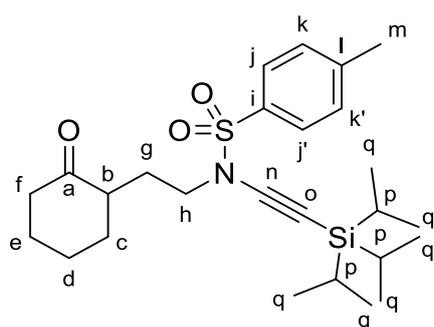
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.99 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.5 Hz, H_i), 7.79 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.45 (td, 1 H, J = 7.4, 1.5 Hz, H_g), 7.26-7.30 (m, 3 H, H_f, H_o, H_{o'}), 7.22 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, H_h), 3.52-3.62 (m, 2 H, H_l), 2.92-3.04 (m, 2 H, H_k), 2.50-2.56 (m, 1 H, H_b), 2.39 (s, 3 H, H_q), 2.32-2.36 (m, 1 H, H_c), 2.18-2.23 (m, 1 H, H_c), 1.82-1.90 (m, 1 H, H_d), 1.70-1.77 (m, 1 H, H_d), 1.03 (s, 21 H, H_t, H_u) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.5 (C_a), 144.7 (C_e), 143.9 (C_j), 134.6 (C_p), 133.4 (C_i), 132.5 (C_m), 129.8 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_g), 127.8 (C_n, C_{n'}), 127.4 (C_f), 126.7 (C_h), 96.3 (C_r), 69.7 (C_s), 49.9 (C_l), 44.5 (C_b), 29.4 (C_k), 29.1 (C_c), 28.5 (C_d), 21.7 (C_q), 18.7 (C_u), 11.5 (C_t) ppm.

IR (neat): ν = 2159 (C≡C), 1683 (CO), 1366 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

Rf: 0.69 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 24b



4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)-*N*-
((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide

C₂₆H₄₁NO₃SSi

MW: 475.76 g.mol⁻¹

Colorless oil

91% (866 mg, 1.82 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 3.37-3.43 (m, 1 H, H_h), 3.29-3.34 (m, 1 H, H_h), 2.46-2.52 (m, 1 H, H_b), 2.43 (s, 3 H, H_m), 2.34-2.38 (m, 1 H, H_f), 2.25-2.32 (m, 1 H, H_f), 2.04-2.15 (m, 3 H, H_c, H_g), 1.82-1.86 (m, 1 H, H_c), 1.59-1.70 (m, 2 H, H_d), 1.46-1.53 (m, 1 H, H_e), 1.34 (qd, 1 H, *J* = 12.4, 3.5 Hz, H_e), 1.03 (s, 21 H, H_p, H_q) ppm.

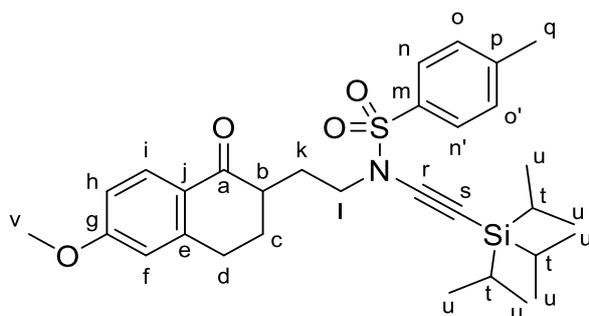
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ = 212.7 (C_a), 144.9 (C_i), 134.7 (C_i), 130.0 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_j, C_{j'}), 96.5 (C_n), 69.6 (C_o), 49.9 (C_h), 47.2 (C_b), 42.6 (C_f), 34.8 (C_c), 28.5 (C_g), 28.0 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m), 18.9 (C_q), 11.7 (C_p) ppm.

IR (neat): ν = 2160 (C≡C), 1710 (CO), 1368 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 498.2463; found: 498.2464

Rf: 0.67 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 24c



N-(2-(6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-
((triisopropylsilyl)
ethynyl)benzenesulfonamide

C₃₁H₄₃NO₄SSi

MW: 553.83 g.mol⁻¹

Yellow oil

53% (587 mg, 1.06 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.96 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, H_i), 7.80 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 6.81 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 2.6 Hz, H_h), 6.66 (d, 1 H, *J* = 2.6 Hz, H_f), 3.85 (s, 3 H, H_v), 3.50-3.61 (m, 2 H, H_l), 2.88-3.01 (m, 2 H, H_k), 2.46-2.52 (m, 1 H, H_b), 2.40 (s, 3 H, H_q), 2.31-2.38 (m, 1 H, H_c), 2.17-2.22 (m, 1 H, H_c), 1.84 (dq, 1 H, *J* = 12.3, 4.2 Hz, H_d), 1.68-1.75 (m, 1 H, H_d), 1.03 (s, 21 H, H_t, H_u) ppm.

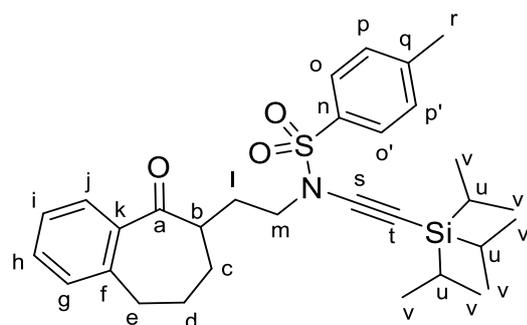
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 198.3 (C_a), 163.5 (C_g), 146.4 (C_e), 144.7 (C_j), 134.5 (C_p), 129.9 (C_i), 129.8 (C_o, C_{o'}), 127.8 (C_n, C_{n'}), 126.2 (C_m), 113.3 (C_f), 112.5 (C_h), 96.3 (C_r), 69.7 (C_s), 55.6 (C_v), 50.0 (C_i), 44.3 (C_b), 29.5 (C_k), 29.4 (C_c), 28.5 (C_d), 21.7 (C_q), 18.7 (C_u), 11.5 (C_t) ppm.

IR (neat): ν = 2159 (C≡C), 1674 (CO), 1599 (C=C-CO), 1366 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 576.2574; found: 576.2575

R_f: 0.67 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 24d



4-methyl-*N*-(2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)ethyl)-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide

C₃₁H₄₃NO₃SSi
MW:537.83 g.mol⁻¹
Yellow oil
77% (828 mg, 1.54 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.69 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.4 Hz, H_j), 7.38 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_h), 7.27-7.30 (m, 2 H, H_p, H_{p'}), 7.20-7.24 (m, 2 H, H_i, H_g), 3.36-3.40 (m, 2 H, H_m), 2.93-3.05 (m, 3 H, H_b, H_e), 2.41 (s, 3 H, H_r), 2.24-2.35 (m, 1 H, H_d), 2.06-2.15 (m, 1 H, H_d), 1.93-2.00 (m, 1 H, H_l), 1.77-1.90 (m, 1 H, H_l), 1.51-1.72 (m, 2 H, H_c), 1.01 (s, 21 H, H_u, H_v) ppm

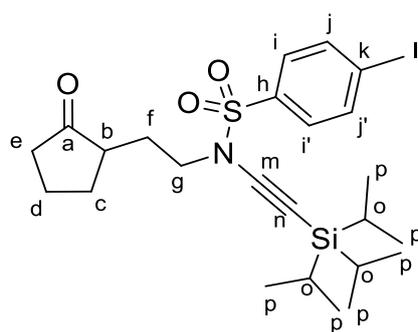
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 205.9 (C_a), 144.7 (C_q), 142.7 (C_f), 139.6 (C_k), 134.4 (C_n), 131.5 (C_h), 130.1 (C_g), 129.7 (C_p, C_{p'}), 128.8 (C_j), 127.8 (C_o, C_{o'}), 126.5 (C_i), 96.1 (C_s), 69.8 (C_i), 49.4 (C_m), 46.1 (C_b), 33.9 (C_e), 30.7 (C_c), 29.1 (C_d), 25.8 (C_i), 21.8 (C_r), 18.7 (C_v), 11.5 (C_u) ppm.

IR (neat): ν = 2161 (C≡C), 1369 (SO₂N), 1170 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 560.2625; found: 560.2616

R_f: 0.70 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 24e



4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)-*N*-
((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide

C₂₅H₃₉NO₃SSi

MW: 461.74 g.mol⁻¹

Colorless oil

87% (803 mg, 1.74 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 3.36 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz, H_g), 2.37 (s, 3 H, H_l), 2.17-2.30 (m, 2 H, H_b, H_e), 2.04-2.11 (m, 2 H, H_e, H_f), 1.88-2.01 (m, 2 H, H_f, H_c), 1.62-1.79 (m, 1 H, H_c), 1.39-1.53 (m, 2 H, H_d), 0.97 (s, 21 H, H_o, H_p) ppm.

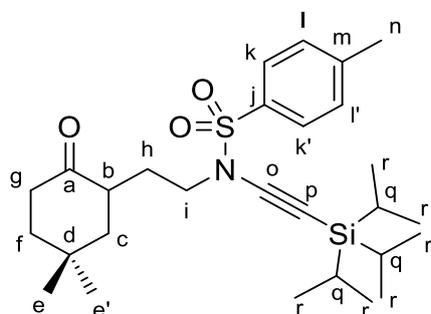
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 220.2 (C_a), 144.9 (C_k), 134.7 (C_h), 130.0 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 96.4 (C_m), 70.1 (C_n), 50.3 (C_g), 46.7 (C_b), 38.0 (C_e), 30.1 (C_c), 28.3 (C_f), 22.0 (C_l), 21.0 (C_d), 18.9 (C_p), 11.7 (C_o) ppm.

IR (neat): ν = 2160 (C≡C), 1737 (CO), 1366 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 484.2312; found: 484.2270

R_f: 0.52 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 24f



N-(2-(5,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)ethyl)-4-methyl-*N*-
((triisopropylsilyl)ethynyl)benzene sulfonamide

C₂₈H₄₅NO₃SSi

MW: 503.82 g.mol⁻¹

Colorless oil

74% (745 mg, 1.48 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 3.33-3.44 (m, 2 H, H_i), 2.55-2.61 (m, 1 H, H_g), 2.41-2.47 (m, 4 H, H_g, H_n), 2.21-2.09 (m, 2 H, H_b, H_f), 1.68-1.75 (m, 2 H, H_h), 1.60 (td, 1 H, *J* = 13.9, 4.8 Hz, H_f), 1.39-1.46 (m, 1 H, H_c), 1.32 (t, 1 H, *J* = 13.4 Hz, H_c), 1.19 (s, 3 H, H_e or H_{e'}), 1.04 (s, 3 H, H_e or H_{e'}), 0.98 (s, 21 H, H_q, H_r) ppm.

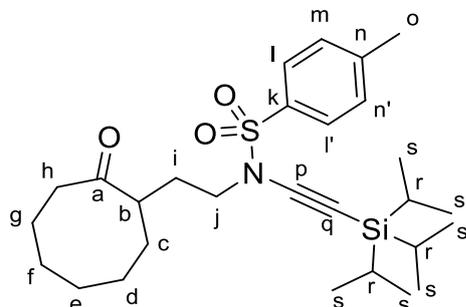
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.2 (C_a), 144.9 (C_m), 134.8 (C_j), 130.0 (C_l, C_{l'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 96.5 (C_o), 69.7 (C_p), 49.9 (C_i), 47.5 (C_c), 42.7 (C_b), 40.6 (C_f), 38.8 (C_g), 31.7 (C_e or C_{e'}), 31.3 (C_d), 27.9 (C_h), 24.7 (C_e or C_{e'}), 22.0 (C_n), 19.0 (C_r), 11.7 (C_q) ppm.

IR (neat): ν = 2160 (C≡C), 1712 (CO), 1370 (SO₂N), 1170 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 526.2782; found: 526.2787

Rf: 0.68 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 24g



4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclooctyl)ethyl)-*N*-
((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide

C₂₈H₄₅NO₃SSi

MW: 503.81 g.mol⁻¹

Colorless oil

94% (947 mg, 1.88 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.74 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 3.26 (ddd, 1 H, *J* = 12.7, 8.6, 5.8 Hz, H_j), 3.11 (dt, 1 H, *J* = 12.8, 5.8 Hz, H_j), 2.81-2.90 (m, 1 H, H_b), 2.52 (ddd, 1 H, *J* = 14.1, 7.8, 3.1 Hz, H_h), 2.41 (s, 3 H, H_o), 2.29 (ddd, 1 H, *J* = 14.2, 11.0, 3.2 Hz, H_h), 1.97- 2.08 (m, 2 H, H_c), 1.34-1.88 (m, 10 H, H_d, H_e, H_f, H_g, H_i), 1.02 (s, 21 H, H_r, H_s) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ = 219.6 (C_a), 145.0 (C_n), 134.5 (C_k), 130.0 (C_m, C_{m'}), 128.0 (C_l, C_{l'}), 96.3 (C_p), 70.0 (C_q), 49.7 (C_j), 46.0 (C_b), 43.5 (C_h), 34.0 (C_c), 30.0 (C_g), 28.2 (C_e), 25.4 (C_d or C_i or C_f), 25.0 (C_d or C_i or C_f), 24.8 (C_d or C_i or C_f), 22.0 (C_o), 18.9 (C_s), 11.7 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 2159 (C≡C), 1699 (CO), 1369 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [2M+Na]⁺ calc: 1029.5671; found: 1029.5711

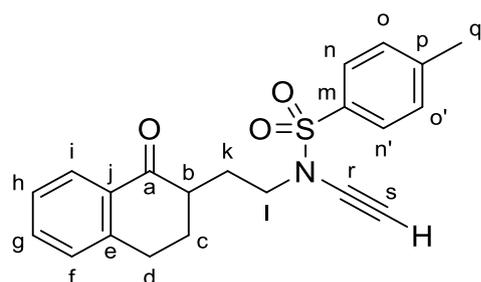
Rf: 0.55 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Synthesis of unsubstituted keto-ynamides **25**

General procedure:

To a stirred solution of sulfonylamine (1 mmol, 1 equiv) in dry THF (*c* = 0.15 M) at -40 °C was added dropwise a solution of TBAF (1 M in THF) (1.1 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was maintained at -40 °C for 10 min and warmed up at 0 °C for 30 min and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na₂SO₄), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude product was immediately engaged for the next reaction step, except for compound **25a**, only ¹H NMR spectra will be described.

Compound 25a



N-ethynyl-4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide

C₂₁H₂₁NO₃S

MW: 367.46 g.mol⁻¹

White solid

mp = 99 °C

90% (331 mg, 0.9 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.98 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H_i), 7.80 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.45 (td, 1 H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_g), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.29 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_h), 7.22 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_f), 3.51-3.57 (m, 2 H, H_l), 2.92-3.05 (m, 2 H, H_d), 2.76 (s, 1 H, H_s), 2.52 (dtd, 1 H, *J* = 12.6, 6.4, 4.6 Hz, H_b), 2.32-2.40 (m, 4 H, H_c, H_q), 2.22 (ddt, 1 H, *J* = 13.1, 4.7, 3.9 Hz, H_k), 1.85 (tdd, 1 H, *J* = 13.1, 11.5, 4.7 Hz, H_k), 1.72 (dq, 1 H, *J* = 14.2, 6.5 Hz, H_c) ppm.

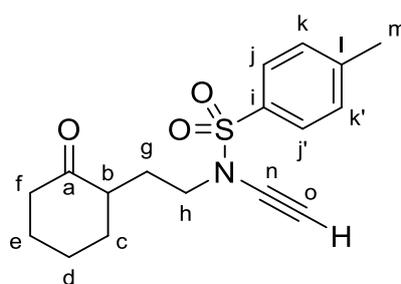
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.5 (C_a), 144.9 (C_e), 143.9 (C_p), 134.4 (C_m), 133.4 (C_g), 132.4 (C_j), 129.9 (C_o, C_{o'}), 128.8 (C_f), 127.7 (C_n, C_{n'}), 127.4 (C_i), 126.7 (C_h), 75.9 (C_r), 59.5 (C_s), 49.5 (C_l), 44.5 (C_b), 29.2 (C_c), 29.1 (C_d), 28.2 (C_k), 21.7 (C_q) ppm.

IR (neat): ν = 3288 (C≡CH), 2132 (N-C≡C), 1679 (CO), 1361 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 368.1315; found: 368.1308

R_f: 0.43 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 25b



N-ethynyl-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide

C₁₇H₂₁NO₃S

MW: 319.42 g.mol⁻¹

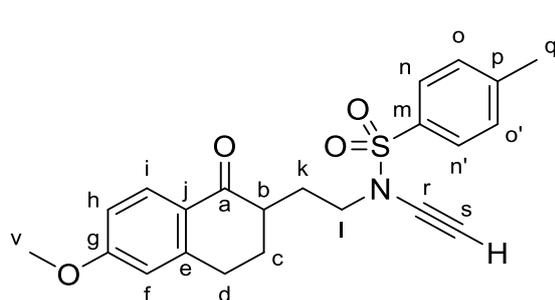
Colorless oil

100% (319 mg, 1.0 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.79 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 3.26-3.45 (m, 2 H, H_h), 2.72 (s, 1 H, H_o), 2.46-2.54 (m, 1H, H_b), 2.45 (s, 3 H, H_m), 2.26-2.38 (m, 2 H, H_f), 2.04-2.18 (m, 3 H, H_c, H_g), 1.82-1.86 (m, 1 H, H_e), 1.59-1.70 (m, 2 H, H_d), 1.46-1.53 (m, 1 H, H_e), 1.34 (qd, 1 H, *J* = 12.4, 3.5 Hz, H_e) ppm.

R_f: 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 25c



N-ethynyl-*N*-(2-(6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₂H₂₃NO₄S

MW: 397.49 g.mol⁻¹

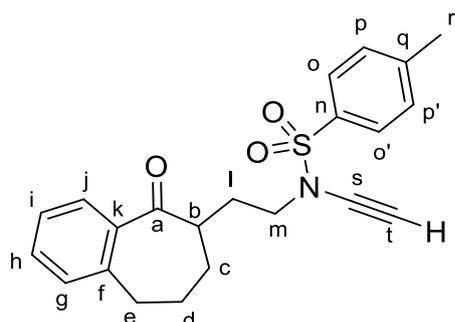
Colorless oil

100% (398 mg, 1.0 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.97 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, H_i), 7.81 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 6.82 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 2.6 Hz, H_n), 6.67 (d, 1 H, *J* = 2.6 Hz, H_f), 3.85 (s, 3 H, H_v), 3.50-3.61 (m, 2 H, H_l), 2.88-3.01 (m, 2 H, H_k), 2.74 (s, 1 H, H_s), 2.46-2.52 (m, 1 H, H_b), 2.40 (s, 3 H, H_q), 2.31-2.38 (m, 1 H, H_c), 2.17-2.22 (m, 1 H, H_c), 1.84 (dq, 1 H, *J* = 12.3, 4.2 Hz, H_d), 1.68-1.75 (m, 1 H, H_d) ppm.

Rf: 0.33 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 25d



N-ethynyl-4-methyl-*N*-(2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-6-yl)ethyl)benzenesulfonamide

C₂₂H₂₃NO₃S

MW: 381.49 g.mol⁻¹

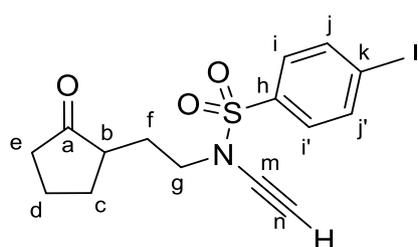
Colorless oil

100% (382 mg, 1.0 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.67 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.4 Hz, H_j), 7.38 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_h), 7.24-7.19 (m, 2 H, H_p, H_{p'}), 7.20-7.24 (m, 2 H, H_i, H_g), 3.38-3.42 (m, 2 H, H_m), 2.93-3.05 (m, 3 H, H_b, H_e), 2.73 (s, 1 H, H_t), 2.41 (s, 3 H, H_q), 2.24-2.35 (m, 1 H, H_d), 2.06-2.15 (m, 1 H, H_d), 1.90-1.98 (m, 1 H, H_i), 1.77-1.90 (m, 1 H, H_i), 1.51-1.72 (m, 2 H, H_c), ppm.

Rf: 0.43 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 25e



N-ethynyl-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide

C₁₆H₁₉NO₃S

MW: 305.39 g.mol⁻¹

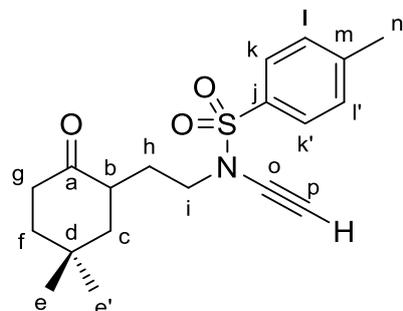
Colorless oil

100% (305 mg, 1.0 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.80 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 3.36-3.43 (m, 2 H, H_g), 2.74 (s, 1 H, H_n), 2.45 (s, 3 H, H_l), 2.26-2.39 (m, 2 H, H_b, H_e), 2.08-2.21 (m, 2 H, H_e, H_f), 1.96-2.07 (m, 2 H, H_f, H_c), 1.61-1.84 (m, 1 H, H_c), 1.37-1.59 (m, 2 H, H_d) ppm.

Rf: 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 25f



N-(2-(5,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)ethyl)-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₉H₂₅NO₃S

MW: 347.47 g.mol⁻¹

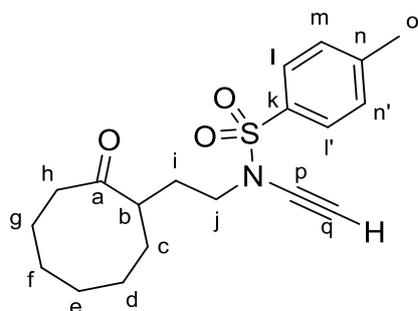
Colorless oil

100% (348 mg, 1.0 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.78 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 3.33-3.40 (m, 2 H, H_i), 2.72 (s, 1 H, H_n), 2.55-2.61 (m, 1 H, H_g), 2.41-2.47 (m, 4 H, H_g, H_n), 2.21-2.09 (m, 2 H, H_b, H_f), 1.68-1.75 (m, 2 H, H_h), 1.60 (td, 1 H, *J* = 13.9, 4.8 Hz, H_f), 1.39-1.46 (m, 1 H, H_c), 1.32 (t, 1 H, *J* = 13.4 Hz, H_c), 1.20 (s, 3 H, H_e or H_{e'}), 0.99 (s, 3 H, H_e or H_{e'}) ppm.

Rf: 0.68 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 25g



N-ethynyl-4-methyl-*N*-(2-(2-oxocyclooctyl)ethyl)benzenesulfonamide

C₁₉H₂₅NO₃S

MW: 347.47 g.mol⁻¹

Colorless oil

100% (347 mg, 1.0 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 3.24 (ddd, 1 H, *J* = 12.7, 8.6, 5.8 Hz, H_i), 3.18 (dt, 1 H, *J* = 12.8, 5.8 Hz, H_i), 2.77-2.91 (m, 1 H, H_b), 2.73 (s, 1 H, H_q), 2.53 (ddd, 1 H, *J* = 14.1, 7.8, 3.1 Hz, H_h), 2.44 (s, 3 H, H_o), 2.31 (ddd, 1 H, *J* = 14.2, 11.0, 3.2 Hz, H_h), 1.97-2.12 (m, 2 H, H_c), 1.40-1.90 (m, 10 H, H_d, H_e, H_f, H_g, H_i) ppm.

Rf: 0.70 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Synthesis of Aza-Spirocycles **26** and **27**

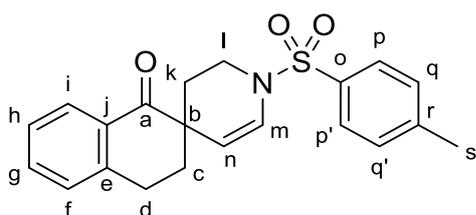
General procedure:

To a stirred solution of sulfonylamine **25** (1 mmol, 1 equiv) in THF (technical grade, $c = 0.15$ M, 7 mL) was added Triton B (1.3 mmol, 1.3 equiv, 40 wt. % in H₂O). The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of starting material (monitored by TLC) and hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na₂SO₄), filtrated and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 50%) to afford the title compounds.

Compound **26a** and **27a**

N.B.: Compounds **26a** and **27a** were obtained as a separable mixture.

- **Compound 26a:** 1'-tosyl-2',3,3',4-tetrahydro-1*H*,1'*H*-spiro[naphthalene-2,4'-pyridin]-1-one



C₂₁H₂₁NO₃S
MW: 367.46 g.mol⁻¹
Yellow oil
75% (275 mg, 0.75 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.91$ (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_i), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_p, H_{p'}), 7.46 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_g), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_q, H_{q'}), 7.28 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_h), 7.22 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_f), 6.82 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, H_m), 4.90 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, H_n), 3.59-3.63 (m, 1 H, H_l), 3.42-3.47 (m, 1 H, H_l), 3.06-3.12 (m, 1 H, H_d), 2.92-2.97 (m, 1 H, H_d), 2.44 (s, 3 H, H_s), 2.16-2.20 (m, 1 H, H_c), 1.97-2.00 (m, 2 H, H_c, H_k), 1.50-1.55 (m, 1 H, H_k) ppm.

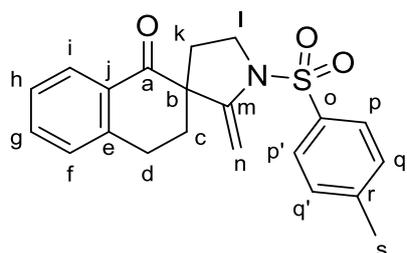
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 199.2$ (C_a), 144.0 (C_e), 142.8 (C_r), 135.1 (C_j), 133.6 (C_g), 131.5 (C_o), 130.0 (C_q, C_{q'}), 128.9 (C_m), 128.4 (C_f), 127.1 (C_p, C_{p'}), 127.0 (C_i), 126.9 (C_h), 107.2 (C_n), 43.4 (C_b), 40.9 (C_l), 35.6 (C_k), 29.5 (C_c), 25.3 (C_d), 21.7 (C_s) ppm.

IR (neat): $\nu = 1682$ (CO), 1353 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 390.1134; found: 390.1125

R_f: 0.60 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

- **Compound 27a** : 2'-methylene-1'-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one



$C_{21}H_{21}NO_3S$
 MW: 367.46 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 mp = 134 °C
 13% (48 mg, 0.13 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.94 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H_i), 7.83 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.46 (td, 1 H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H_g), 7.36 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 7.29 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_h), 7.19 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_f), 5.20 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H_n), 4.10 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H_n), 3.69-3.74 (m, 1 H, H_i), 3.76-3.80 (m, 1 H, H_i), 2.77-2.83 (m, 1 H, H_d), 2.87-2.92 (m, 1 H, H_d), 2.44-2.49 (m, 1 H, H_c), 2.47 (s, 3 H, H_s), 1.84-1.88 (m, 2 H, H_k), 1.75-1.80 (m, 1 H, H_c) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 196.4 (C_a), 146.6 (C_m), 144.3 (C_e), 143.4 (C_r), 134.6 (C_i), 133.9 (C_g), 131.3 (C_o), 129.6 (C_q, C_{q'}), 128.8 (C_f), 128.5 (C_i), 127.8 (C_p, C_{p'}), 127.1 (C_h), 91.6 (C_n), 56.6 (C_b), 47.8 (C_l), 32.4 (C_k), 31.1 (C_c), 25.8 (C_d), 21.8 (C_s) ppm.

IR (neat): ν = 1681 (CO), 1342 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

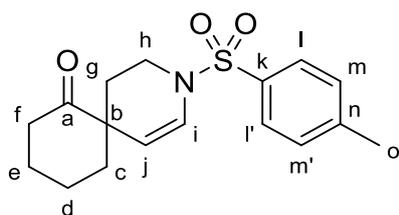
ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 406.0874; found: 406.0867

R_f: 0.46 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 26b and 27b

N.B.: Compounds **26b** and **27b** were obtained as a separable mixture.

- **Compound 26b:** 3-tosyl-3-azaspiro[5.5]undec-1-en-7-one



$C_{17}H_{21}NO_3S$
 MW: 319.42 g.mol⁻¹
 White Solid
 mp = 120 °C
 65% (207 mg, 0.65 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.62 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 6.73 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, H_i), 5.14 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H_j), 3.63-3.67 (m, 1 H, H_h), 3.12 (td, 1 H, *J* = 11.8, 3.0 Hz, H_h), 2.43-2.49 (m, 1 H, H_f), 2.41 (s, 3 H, H_o), 2.16-2.25 (m, 2 H, H_g), 1.97-2.03 (m, 1 H, H_f), 1.81-1.87 (m, 1 H, H_c), 1.60-1.69 (m, 3 H, H_c, H_d), 1.20-1.26 (m, 2 H, H_e) ppm

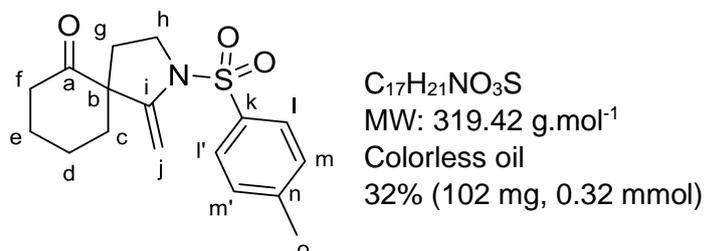
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 212.0 (C_a), 144.0 (C_n), 134.9 (C_k), 130.0 (C_m, C_{m'}), 127.1 (C_l, C_{l'}), 126.2 (C_i), 107.4 (C_j), 47.2 (C_b), 41.5 (C_h), 40.6 (C_f), 39.5 (C_c), 30.2 (C_g), 28.2 (C_d), 21.7 (C_o), 21.0 (C_e) ppm

IR (neat): $\nu = 1707$ (CO), 1355 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 320.1315; found: 320.1280

Rf: 0.52 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

- **Compound 27b:** 1-methylene-2-tosyl-2-azaspiro[4.5]decan-6-one



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.67$ (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_i, H_l), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz H_m, H_{m'}), 5.31 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz, H_j), 4.42 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz, H_j), 3.81 (ddd, 1 H, $J = 9.9, 7.8, 2.3$ Hz, H_h), 3.39 (td, 1 H, $J = 9.9, 6.5$ Hz, H_h), 2.43 (s, 3 H, H_o), 2.28-2.31 (m, 2 H, H_g), 2.21-2.25 (m, 1 H, H_f), 1.87-1.91 (m, 1 H, H_f), 1.81-1.86 (m, 2 H, H_c), 1.70-1.74 (m, 3 H, H_d, H_e), 1.60-1.66 (m, 1 H, H_e) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 209.4$ (C_a), 147.3 (C_i), 144.2 (C_n), 134.5 (C_k), 129.4 (C_m, C_{m'}), 127.9 (C_l, C_{l'}), 92.5 (C_j), 60.2 (C_b), 47.9 (C_n), 38.5 (C_i), 37.1 (C_c), 33.0 (C_g), 26.6 (C_d), 21.9 (C_e), 21.8 (C_o) ppm

IR (neat): $\nu = 1709$ (CO), 1342 (SO₂N), 1185 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 320.1315; found: 320.1337

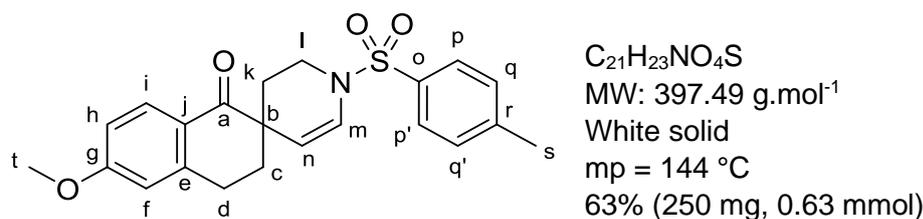
Rf: 0.35 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 26c and 27c

N.B.: Compounds 26c and 27c were obtained as a mixture. Only compound 26c could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

Compound 27c couldn't be isolated from 26c/27c mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound 27c are given.

- **Compound 26c:** 6-methoxy-1'-tosyl-2',3,3',4-tetrahydro-1H,1'H-spiro[naphthalene-2,4'-pyridin]-1-one



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.89 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, H_i), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 6.81 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, H_m), 6.79 (dd, 1 H, *J* = 8.8, 2.4 Hz, H_h), 6.65 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz, H_i), 4.89 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, H_n), 3.83 (s, 3 H, H_t), 3.59 (ddd, 1 H, *J* = 12.1, 6.2, 4.1 Hz, H_l), 3.46 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 9.9, 3.0 Hz, H_l), 3.04 (ddd, 1 H, *J* = 17.4, 7.2, 6.4 Hz, H_d), 2.90 (dt, 1 H, *J* = 17.5, 6.0 Hz, H_d), 2.43 (s, 3 H, H_s), 2.16 (ddd, 1 H, *J* = 14.1, 6.0, 3.4 Hz, H_k), 1.95 (dd, 2 H, *J* = 6.9, 6.1 Hz, H_c), 1.50 (ddd, 1 H, *J* = 13.8, 9.7, 3.8 Hz, H_k) ppm.

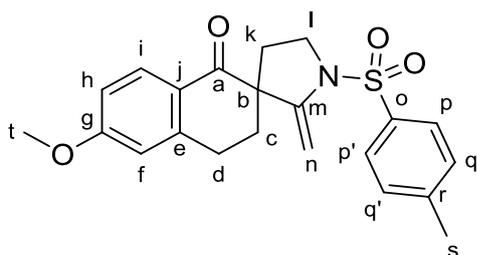
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 198.0 (C_a), 163.7 (C_g), 145.3 (C_e), 143.9 (C_j), 135.1 (C_r), 130.7 (C_i), 130.0 (C_q, C_{q'}), 127.1 (C_p, C_{p'}), 126.8 (C_m), 124.9 (C_o), 113.6 (C_f), 112.4 (C_h), 107.7 (C_n), 55.6 (C_l), 43.1 (C_b), 40.9 (C_i), 35.7 (C_k), 29.6 (C_c), 25.7 (C_d), 21.7 (C_s) ppm

IR (neat): ν = 1671 (CO), 1598 (C=C-CO), 1349 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 398.1412; found: 398.1429

Rf: 0.55 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

- **Compound 27c** : 6-methoxy-2'-methylene-1'-tosyl-3,4-dihydro-1H-spiro[naphthalene-2,3'-pyrrolidin]-1-one (**characteristic signals**)



C₂₁H₂₃NO₄S
MW: 397.49 g.mol⁻¹
White solid
mp = 141-144 °C
11% (44 mg, 0.11 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.92 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, H_i), 7.83 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 6.63 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H_h), 5.18 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, H_n), 4.08 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, H_n), 3.74 (td, 2 H, *J* = 6.8, 1.0 Hz, H_l), 2.73 (dt, 1 H, *J* = 17.0, 6.4 Hz, H_l), 2.49 (ddd, 1 H, *J* = 12.6, 7.4, 6.6 Hz, H_d), 2.46 (s, 3 H, H_s), 1.80 (t, 2 H, *J* = 6.2 Hz, H_k or H_c), 1.73 (dt, 1H, *J* = 12.7, 6.7 Hz, H_k or H_c) ppm.

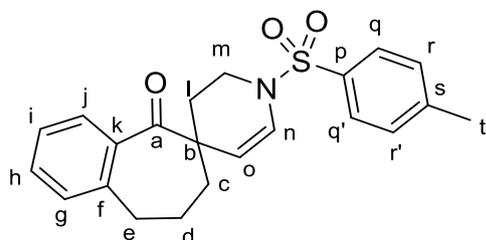
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 195.2 (C_a), 163.9 (C_g), 146.7 (C_m), 145.9 (C_e), 144.2 (C_j), 134.6 (C_r), 131.0 (C_i), 129.6 (C_q, C_{q'}), 127.7 (C_p, C_{p'}), 125.0 (C_o), 112.5 (C_h), 91.6 (C_n), 47.9 (C_l), 43.1 (C_b), 32.5 (C_k), 31.2 (C_c), 26.2 (C_d), 21.8 (C_s) ppm.

Rf: 0.47 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 26d and 27d

N.B.: Compounds 26d and 27d were obtained as a separable mixture.

- **Compound 26d:** 1'-tosyl-2',3',8,9-tetrahydro-1'H-spiro[benzo[7]annulene-6,4'-pyridin]-5(7H)-one



$C_{22}H_{23}NO_3S$
MW: 381.49 g.mol⁻¹
Colorless oil
35% (133 mg, 0.35 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.62 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 7.31 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_r, H_{r'}), 7.29 (td, 1 H, J = 7.5, 1.2 Hz, H_j), 7.16 (td, 1 H, J = 7.5, 1.1 Hz, H_h), 7.10 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, H_i), 6.83 (dd, 1 H, J = 7.5, 1.1 Hz, H_g), 6.64 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, H_n), 4.87 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, H_o), 3.58 (ddd, 1 H, J = 12.3, 5.3, 3.8 Hz, H_m), 3.09 (ddd, 1 H, J = 12.3, 10.8, 3.2 Hz, H_m), 2.73-2.83 (m, 2 H, H_e), 2.44 (s, 3 H, H_t), 2.28-2.33 (m, 1 H, H_d), 1.92-2.00 (m, 1 H, H_d), 1.81-1.88 (m, 1 H, H_i), 1.75-1.80 (m, 1 H, H_i), 1.67-1.72 (m, 1 H, H_c), 1.43 (ddd, 1 H, J = 13.5, 10.8, 4.1 Hz, H_c) ppm.

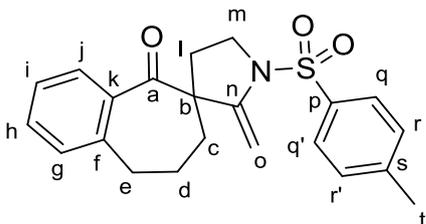
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 210.0 (C_a), 144.0 (C_q), 141.3 (C_t), 136.9 (C_k), 134.6 (C_n), 130.5 (C_h), 129.9 (C_r, C_{r'}), 129.1 (C_g), 127.5 (C_n), 127.1 (C_q, C_{q'}), 126.5 (C_j), 125.7 (C_i), 108.9 (C_o), 48.5 (C_b), 41.2 (C_m), 39.5 (C_e), 34.8 (C_c), 30.5 (C_d), 23.3 (C_i), 21.7 (C_t) ppm

IR (neat): ν = 1683 (CO), 1355 (SO₂N), 1165 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 382.1471; found: 382.1470

R_f: 0.65 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

- **Compound 27d :** 2'-methylene-1'-tosyl-8,9-dihydrospiro[benzo[7]annulene-6,3'-pyrrolidin]-5(7H)-one



$C_{22}H_{23}NO_3S$
MW: 381.49 g.mol⁻¹
White solid
mp = 146 °C
35% (13 mg, 0.35 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 7.33-7.36 (m, 3 H, H_r, H_{r'}, H_i), 7.20 (td, 1 H, J = 7.5, 1.0 Hz, H_h), 7.07 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, H_i), 6.83 (dd, 1 H, J = 7.5, 1.0 Hz, H_g), 5.18 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, H_o), 4.04 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, H_o), 3.92 (dd, 2 H, J = 8.8, 5.3 Hz, H_m), 2.72 (ddd, 1 H, J = 14.0, 5.2, 4.1 Hz, H_e), 2.60-2.66 (m, 1 H, H_e), 2.45 (s, 3 H, H_t), 2.30 (dt, 1 H, J = 12.5, 5.1 Hz, H_d), 1.76-1.84 (m, 4 H, H_c, H_i, H_d), 1.53-1.56 (m, 1 H, H_c) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 209.7 (C_a), 148.5 (C_n), 144.2 (C_s), 140.0 (C_t), 136.4 (C_k), 134.2 (C_p), 131.3 (C_h), 129.4 (C_r, C_r), 128.4 (C_g), 127.9 (C_q, C_q), 127.1 (C_j), 126.8 (C_i), 91.8 (C_o), 59.2 (C_b), 49.8 (C_m), 33.3 (C_e), 31.5 (C_c), 30.3 (C_d), 21.8 (C_t), 21.7 (C_i) ppm.

IR (neat): ν = 1683 (CO), 1343 (SO₂N), 1165 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 382.1471; found: 382.1484

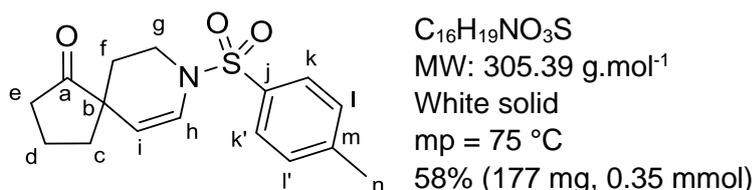
Rf: 0.58 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 26e and 27e

N.B.: Compounds 26e and 27e were obtained as a mixture. Only compound 26e could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

Compound 27e couldn't be isolated from 26e/27e mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound 27e are given.

- **Compound 26e:** 8-tosyl-8-azaspiro[4.5]dec-6-en-1-one



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.65 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.30 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 6.80 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, H_h), 4.64 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, H_i), 3.42-3.50 (m, 2 H, H_g), 2.41 (s, 3 H, H_n), 2.24-2.27 (m, 3 H, H_e, H_f), 1.76 (dd, 1 H, J = 12.0, 5.3 Hz, H_f), 1.67-1.72 (m, 2 H, H_c), 1.41-1.46 (m, 2 H, H_d) ppm.

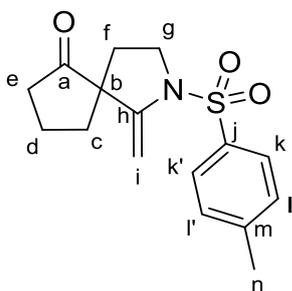
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 219.8 (C_a), 144.0 (C_m), 134.8 (C_j), 129.9 (C_l, C_{l'}), 127.1 (C_k, C_{k'}), 126.7 (C_h), 108.0 (C_i), 47.0 (C_b), 40.4 (C_g), 37.7 (C_e), 37.2 (C_c), 28.6 (C_t), 21.7 (C_n), 18.5 (C_d) ppm.

IR (neat): ν = 1732 (CO), 1349 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 306.1158; found: 306.1171

Rf: 0.68 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

- **Compound 27e** : 1-methylene-2-tosyl-2-azaspiro[4.4]nonan-6-one (**characteristic signals**)



$C_{16}H_{19}NO_3S$
 MW: 305.39 g.mol⁻¹
 White solid
 mp = 146 °C
 9% (27 mg, 0.09 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 5.16 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, H_i), 4.16 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, H_i) ppm.

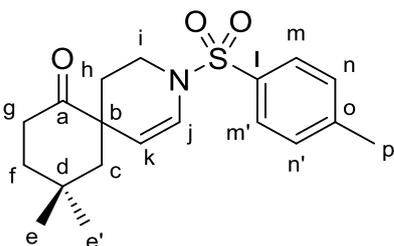
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 216.9 (C_a), 147.0 (C_m), 134.5 (C_j), 90.7 (C_i), 35.4 (CH₂), 32.0 (CH₂), 21.8 (C_n) ppm

Rf: 0.61 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 26f and 27f

N.B.: Compounds 26f and 27f were obtained as a separable mixture.

- **Compound 26f**: 10,10-dimethyl-3-tosyl-3-azaspiro[5.5]undec-1-en-7-one



$C_{19}H_{25}NO_3S$
 MW: 347.47 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 44% (153 mg, 0.44 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.61 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 6.67 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, H_j), 5.05 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, H_j), 3.51 (ddd, 1 H, *J* = 12.1, 5.7, 3.9 Hz, H_i), 3.21 (ddd, 1 H, *J* = 12.1, 10.2, 3.1 Hz, H_i), 2.55 (ddd, 1 H, *J* = 14.6, 10.9, 5.5 Hz, H_g), 2.40 (s, 3 H, H_p), 2.23 (ddd, 1H, *J* = 14.5, 6.2, 4.8 Hz, H_g), 2.05 (dddd, 1 H, *J* = 13.8, 6.0, 2.9, 1.1 Hz, H_f), 1.74 (dtd, 1 H, *J* = 13.3, 5.8, 2.2 Hz, H_f), 1.62 (ddd, 1 H, *J* = 13.9, 11.0, 4.9 Hz, H_h), 1.55 (dd, 1 H, *J* = 13.9, 2.2 Hz, H_h), 1.47 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, H_c), 1.31 (ddd, 1 H, *J* = 13.8, 10.1, 4.0 Hz, H_c), 1.15 (s, 3 H, H_e or H_{e'}), 0.95 (s, 3 H, H_e or H_{e'}) ppm.

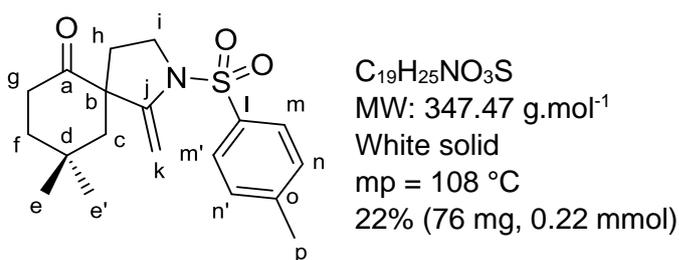
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 213.1 (C_a), 143.9 (C_o), 134.7 (C_i), 129.9 (C_n, C_{n'}), 127.0 (C_m, C_{m'}), 125.8 (C_j), 109.3 (C_k), 53.1 (C_i), 46.5 (C_b), 40.9 (C_c), 39.5 (C_f), 35.7 (C_g), 31.5 (C_e or C_{e'}), 31.5 (C_h), 31.0 (C_d), 29.0 (C_e or C_{e'}), 21.7 (C_p) ppm.

IR (neat): ν = 1707 (CO), 1352 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 348.1628; found: 348.1626

Rf: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

- **Compound 27f:** 9,9-dimethyl-1-methylene-2-tosyl-2-azaspiro[4.5]decan-6-one



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.79 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 5.25 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, H_k), 4.25 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, H_k), 3.89 (ddd, 1 H, *J* = 9.5, 7.8, 1.5 Hz, H_i), 3.34 (ddd, 1 H, *J* = 10.9, 9.5, 6.3 Hz, H_i), 2.48 (ddd, 1 H, *J* = 16.3, 9.4, 8.7 Hz, H_g), 2.44 (s, 3 H, H_p), 2.25 (ddd, 1 H, *J* = 13.0, 6.3, 1.8 Hz, H_g), 2.19 (dt, 1 H, *J* = 16.2, 4.8 Hz, H_f), 1.93 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz, H_f), 1.84 (ddd, 1 H, *J* = 12.6, 10.8, 8.0 Hz, H_h), 1.63-1.66 (m, 2 H, H_h, H_f), 1.55 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz, H_f), 1.10 (s, 3 H, H_e or H_{e'}), 1.01 (s, 3 H, H_e or H_{e'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 210.5 (C_a), 148.0 (C_j), 144.2 (C_o), 134.5 (C_i), 129.4 (C_n, C_{n'}), 128.0 (C_m, C_{m'}), 91.0 (C_k), 58.9 (C_i), 49.6 (C_c), 48.1 (C_t), 37.8 (C_g), 35.3 (C_d), 34.9 (C_h), 32.6 (C_e or C_{e'}), 30.5 (C_d), 26.5 (C_e or C_{e'}), 21.8 (C_p) ppm.

IR (neat): ν = 1697 (CO), 1333 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 348.1628; found: 348.1639

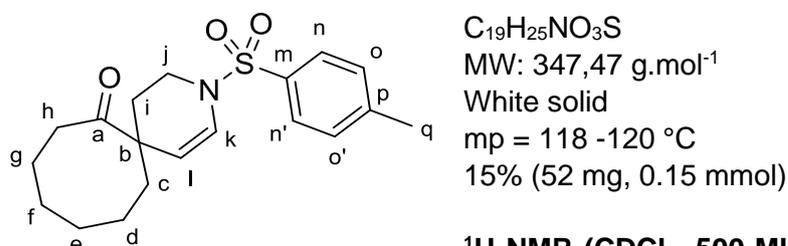
Rf: 0.40 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 26g and 27g

N.B.: Compounds 26g and 27g were obtained as an inseparable mixture. Due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition.

For a better understanding, the major compound 27g is fully described and only the characteristic signals for the minor compound 26g are given.

- **Compound 26g :** 3-tosyl-3-azaspiro[5.7]tridec-1-en-7-one (characteristic signals)

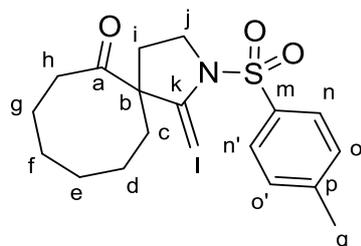


¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 6.73 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, H_k), 4.80 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 1.5 Hz, H_i), 3.67 (dt, 1 H, *J* = 12.3, 4.7 Hz, H_j), 3.16 (td, 1 H, *J* = 11.9, 3.0 Hz), 2.23-2.28 (m, 1 H), 2.13-2.18 (m, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 216.4 (C_a), 144.0 (C_p), 134.9 (C_m), 129.9 (C_o, C_{o'}) 127.1 (C_m, C_{m'}), 126.5 (C_k), 108.4 (C_i), 48.5 (C_b), 41.5 (C_j), 37.5 (CH₂), 35.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 21.7 (C_q) ppm

Rf: 0.49 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

- **Compound 27g** : 1-methylene-2-tosyl-2-azaspiro[4.7]dodecan-6-one



C₁₉H₂₅NO₃S
MW: 347.47 g.mol⁻¹
White solid
mp = 118 -120 °C
77% (268 mg, 0.77 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.62 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.24 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 5.35 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, H_i), 4.54 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, H_i), 3.82 (t, 1 H, J = 9.1 Hz, H_j), 3.75 (ddd, 1 H, J = 10.7, 9.1, 6.9 Hz, H_j), 2.64-2.70 (m, 1 H, H_h), 2.35-2.43 (m, 2 H, H_h, H_c), 2.41 (s, 3 H, H_q), 1.63-1.76 (m, 3 H, H_c, H_d), 1.54-1.60 (m, 2 H, H_g ou H_i), 1.42-1.50 (m, 4 H, H_g ou H_i, H_e ou H_f), 0.71-1.25 (m, 2 H, H_e ou H_f) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 213.2 (C_a), 146.2 (C_k), 144.0 (C_p), 134.1 (C_m), 129.2 (C_o, C_{o'}), 127.7 (C_n, C_{o'}), 93.7 (C_i), 61.2 (C_b), 49.8 (C_j), 36.4 (C_h), 32.7 (C_c), 30.3 (C_g), 28.8 (C_e), 25.5 (C_d or C_i or C_f), 25.0 (C_d or C_i or C_f), 24.1 (C_d or C_i or C_f), 21.8 (C_q) ppm

IR (neat): ν = 1698 (CO), 1343 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 348.1628; found: 348.1635

Rf: 0.49 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

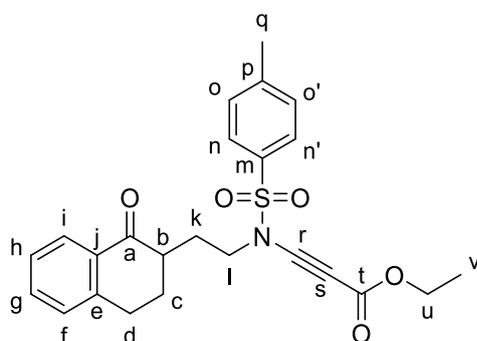
Chapter 2 - Hydration

Synthesis of keto-ynamides **17a** and **244**

General procedure:

In a Schlenk tube was introduced CuSO₄·5H₂O (15 mol %), 1,10-phenanthroline (30 mol %), K₂CO₃ (2.5 equiv), the sulfonamide (1 equiv), anhydrous toluene (c = 0.2 M) and the bromoacetylenic (1.15 equiv). The reaction mixture was heated to 85 °C for 16 h and then cooled down to room temperature, filtrated on a pad of silica and profusely washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 25%) to afford the title compounds.

Compound **17a**



ethyl 3-((4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)phenyl)sulfonamido)propionate

C₂₄H₂₅NO₅S
MW: 439.53 g.mol⁻¹
Yellow oil
86%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.99 (dd, 1 H, *J* = 7.5, 1.2 Hz, H_i), 7.83 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.47 (td, 1 H, *J* = 7.5, 1.2 Hz, H_g), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.30 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_h), 7.22 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_f), 4.22 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_u), 3.69 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz, H_l), 2.93-3.05 (m, 2 H, H_d), 2.42-2.48 (m, 1 H, H_b), 2.40 (s, 3 H, H_q), 2.31 (sex, 1 H, *J* = 7.1 Hz, H_k), 2.17-2.22 (m, 1 H, H_c), 1.83-1.92 (m, 1 H, H_c), 1.72-1.79 (m, 1 H, H_k), 1.30 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_v) ppm.

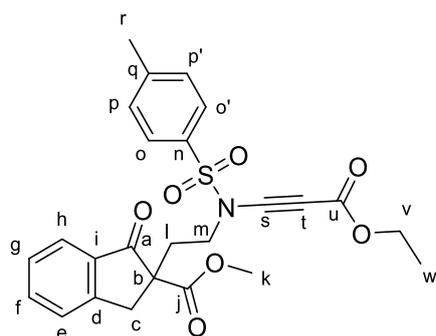
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.3 (C_a), 154.3 (C_t), 145.7 (C_e), 143.9 (C_p), 134.2 (C_m), 133.5 (C_g), 132.4 (C_j), 130.2 (C_o, C_{o'}), 128.9 (C_f), 127.9 (C_n, C_{n'}), 127.5 (C_i), 126.8 (C_h), 82.4 (C_r), 68.0 (C_s), 61.7 (C_u), 50.0 (C_l), 44.6 (C_b), 29.5 (C_c), 29.2 (C_d), 28.9 (C_k), 21.8 (C_q), 14.3 (C_v) ppm.

IR (neat): ν = 2213 (C≡C), 1700 (CO), 1682 (CO), 1369 (SO₂N), 1188 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 478.1085; found: 478.1072

R_f: 0.55 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, Vanillin stain)

Compound 244



methyl 2-(2-((*N*-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

C₂₅H₂₅NO₇S
MW: 483.54 g.mol⁻¹
Yellow oil
68%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.78 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_h), 7.66 (td, 1 H, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H_f), 7.51 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_g), 7.43 (td, 1 H, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H_e), 7.36 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 4.20 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_v), 3.74 (d, 1 H, *J* = 17.4 Hz, H_c), 3.69 (s, 3 H, H_k), 3.66 (td, 2 H, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H_m), 3.13 (d, 1 H, *J* = 17.4 Hz, H_c), 2.47 (s, 3 H, H_r), 2.44 – 2.40 (m, 1 H, H_i), 2.17 – 2.08 (m, 1 H, H_i), 1.29 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_w) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 201.1 (C_a), 170.5 (C_j), 153.9 (C_d), 152.7 (C_u), 145.9 (C_q), 135.7 (C_f), 134.3 (C_n), 133.9 (C_i), 130.1 (C_p, C_{p'}), 128.0 (C_e), 127.7 (C_o, C_{o'}), 126.5 (C_h), 125.1 (C_g), 81.6 (C_s), 67.7 (C_t), 61.6 (C_v), 58.5 (C_b), 53.0 (C_k), 48.2 (C_m), 37.4 (C_c), 33.0 (C_l), 21.7 (C_r), 14.1 (C_w) ppm.

IR (neat): ν = 2217 (C≡C), 1706 (CO), 1682 (CO), 1369 (SO₂N), 1171 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 506.1244; found: 506.1240

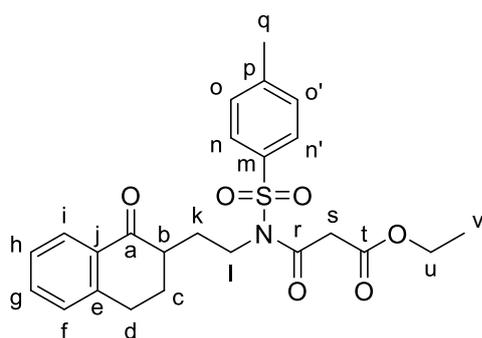
R_f: 0.59 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, Vanillin stain)

Synthesis of oxopropanoate **222** and **245**

General procedure:

To a solution of the keto-ynamides (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (c = 0.01 M) at room temperature was added dropwise a solution of BF₃·OEt₂ (0.25 equiv., c = 0.1 M in CH₂Cl₂). The reaction mixture was stirred for 30 minutes and then the mixture was concentrated under vacuum (40 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of EtOAc in petroleum ether (0 to 25%) to afford the title compounds.

Compound 222



ethyl 3-((4-methyl-*N*-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)phenyl)sulfonamido)-3-oxopropanoate

$C_{24}H_{27}NO_6S$

MW: 457.54 g.mol⁻¹

Colorless oil

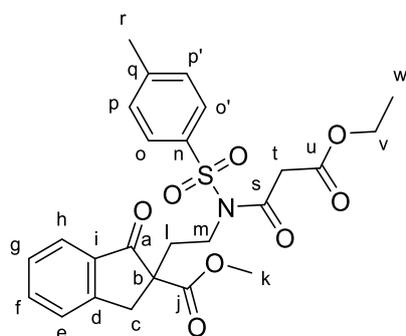
100%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.3 Hz, H_i), 7.83 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.46 (td, 1 H, J = 7.5, 1.3 Hz, H_g), 7.34 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.31 – 7.20 (m, 2 H, H_h, H_f), 4.17 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, H_u), 4.04 – 3.91 (m, 1 H, H_l), 3.88 (s, 2 H, H_s), 3.85 – 3.77 (m, 1 H, H_l), 3.05 – 2.94 (m, 2 H, H_d), 2.61 – 2.47 (m, 1 H, H_b), 2.43 (s, 3 H, H_q), 2.29 – 2.15 (m, 2 H, H_c), 2.01 – 1.73 (m, 2 H, H_k), 1.25 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, H_v) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.3 (C_a), 166.6 (C_r), 165.8 (C_t), 145.0 (C_e), 143.6 (C_p), 135.6 (C_m), 133.1 (C_g), 129.7 (C_o, C_{o'}), 128.5 (C_j), 127.6 (C_o, C_{o'}), 127.2 (C_f), 126.4 (C_i), 61.4 (C_u), 45.3 (C_b), 45.2 (C_l), 44.1 (C_s), 29.6 (C_c), 29.1 (C_d), 28.5 (C_k), 21.4 (C_q), 13.8 (C_v) ppm.

R_f: 0.40 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, Vanillin stain)

Compound 245



methyl 2-(2-((*N*-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate

$C_{25}H_{27}NO_8S$

MW: 501.55 g.mol⁻¹

Colorless oil

86%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.79 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.76 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, H_h), 7.63 (td, 1 H, J = 7.6, 1.4 Hz, H_f), 7.49 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, H_g), 7.41 (td, 1 H, J = 7.6, 1.4 Hz, H_e), 7.35 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_p, H_{p'}), 4.20 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_v), 3.97 – 3.85 (m, 1 H, H_m), 3.83 (s, 2 H, H_i), 3.80 – 3.72 (m, 1 H, H_m), 3.68 (s, 3 H, H_k), 3.68 (d, 1 H, J = 17.8 Hz, H_c), 3.27 (d, 1 H, J = 17.8 Hz, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_r), 2.42 – 2.36 (m, 1 H, H_l), 2.17 – 2.00 (m, 1 H, H_l), 1.24 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_w) ppm.

R_f: 0.38 (benzene/EtOAc 80:20 v/v, UV, Vanillin stain)

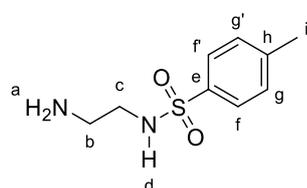
Chapter 2 – Imides *N*-functionalized with ynamides and enamides

Synthesis of monotosylated diamine **266**, **298a**, **298b**

General procedure:

The diamine (30 mmol, 2 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (1.33 M). NEt₃ (67.5 mmol, 4.5 equiv) was added, then TsCl (15 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (c = 0.66 M) was added dropwise over 2 h. Reaction was monitored by TLC and once judge completed by the full consumption of TsCl, the mixture was diluted with aqueous HCl (10 wt%, 20 mL). The organic layer was washed twice with aqueous HCl (10 wt%, 50 mL). The aqueous layers were combined then basified with NaOH 2 M (final pH = 11) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The organic layers were combined, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C). Isolated products were in most cases analytically pure and therefore used without further purification.

Compound 266



N-(2-aminoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₉H₁₄N₂O₂S

MW : 214.28 g.mol⁻¹

White solid

mp = 118 – 120 °C

81% (2.60 g, 12.15 mmol)

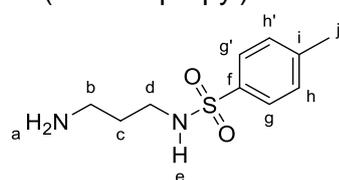
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_f, H_{f'}), 7.23 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 3.09 (br, 3 H, H_a, H_d), 2.89 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_c), 2.73 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_b), 2.34 (s, 3 H, H_i) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.3 (C_h), 136.8 (C_e), 129.7 (C_g, C_{g'}), 127.1 (C_f, C_{f'}), 43.9 (C_c), 40.6 (C_b), 21.5 (C_i) ppm.

R_f: 0.17 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 298a

N-(3-aminopropyl)-4-methylbenzenesulfonamide



C₁₀H₁₆N₂O₂S

MW : 228.31 g.mol⁻¹

White solid

mp = 119 °C

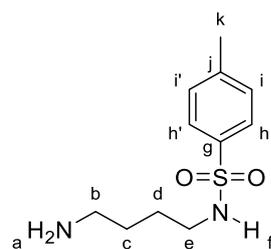
81% (2.77 g, 12.15 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.74 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 3.04 (t, 2 H, *J* = 6.2 Hz, H_d), 2.77 (t, 2 H, *J* = 6.2 Hz, H_b), 2.41 (s, 3 H, H_j), 1.57 (m, 2 H, H_c) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.1 (C_i), 137.1 (C_f), 129.7 (C_n, C_{n'}), 127.1 (C_g, C_{g'}), 42.9 (C_d), 40.8 (C_b), 30.9 (C_c), 21.5 (C_j) ppm.

R_f: 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 298b



N-(4-aminobutyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₁H₁₈N₂O₂S

MW : 242.34 g.mol⁻¹

White solid

mp = 66 – 68 °C

60% (2.18 g, 9 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 2.89 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz, H_e), 2.65 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz, H_b), 2.40 (s, 3 H, H_k), 1.56 – 1.48 (m, 2 H, H_c or H_d), 1.46 – 1.39 (m, 2 H, H_c or H_d) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.2 (C_j), 137.4 (C_g), 129.7 (C_i, C_{i'}), 127.1 (C_h, C_{h'}), 43.1 (C_e), 41.5 (C_b), 30.6 (C_c or C_b), 27.5 (C_c or C_b), 21.6 (C_k) ppm.

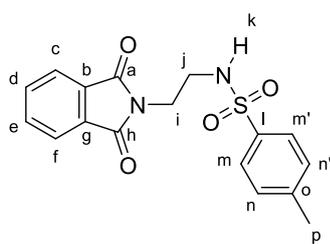
R_f: 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Synthesis of *N*-imides sulfonamides

General procedure:

A mixture of the monotosylated diamine (5 mmol, 1 equiv), sodium acetate (15 mmol, 3 equiv) and appropriate anhydride (5 mmol, 1 equiv) were taken in glacial acetic acid (0.33 M) and refluxed for 24 h. The mixture was cooled to rt and evaporated to dryness under vacuum. The corresponding residue was diluted with sat. NaHCO₃ (20 mL) and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/EtOAc, CH₂Cl₂/MeOH or CH₂Cl₂/acetone as eluent to afford the desired product.

Compound 264



N-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

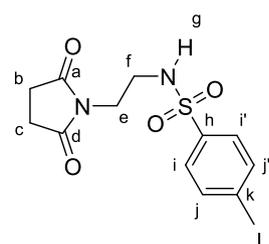
$C_{17}H_{16}N_2O_4S$
MW : 344.39 g.mol⁻¹
White solid
mp = 160 – 162 °C
82% (1.41 g, 4.1 mmol)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 7.83 – 7.77 (m, 4 H, H_c, H_d, H_e, H_f) 7.58 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 3.59 (t, 2 H, *J* = 6.2 Hz, H_i), 3.00 (m, 2 H, H_j), 2.30 (s, 3 H, H_p) ppm.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 168.1 (C_a, C_h), 142.9 (C_o), 137.8 (C_l), 134.5 (C_d, C_e), 132.0 (C_b, C_g), 129.9 (C_n, C_{n'}), 126.7 (C_m, C_{m'}), 123.2 (C_c, C_f), 40.5 (C_j), 38.0 (C_i), 21.3 (C_p) ppm.

R_f: 0.72 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 270



N-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

$C_{13}H_{16}N_2O_4S$
MW : 296.34 g.mol⁻¹
White solid
mp = 133 - 134 °C
73% (1.08 g, 3.65 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 5.05 (t, 1 H, *J* = 6.2 Hz, H_g), 3.62 (t, 2 H, *J* = 5.7 Hz, H_e), 3.19 (dt, 2 H, *J* = 6.2 Hz, 5.7 Hz, H_f), 2.68 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.42 (s, 3 H, H_k) ppm.

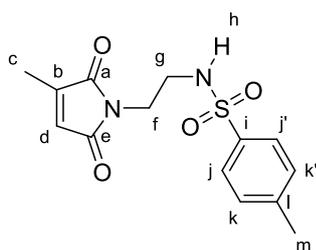
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 178.1 (C_a, C_d), 143.7 (C_k), 137.0 (C_h), 129.9 (C_j, C_{j'}), 127.2 (C_i, C_{i'}), 41.0 (C_f), 38.4 (C_e), 28.4 (C_b, C_c), 21.7 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 3274 (NHTs), 1696 (CO), 1329 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 319.0723; found: 319.0735

R_f: 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 290a



4-methyl-*N*-(2-(3-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)benzene sulfonamide

$C_{14}H_{16}N_2O_4S$

MW : 308.35 g.mol⁻¹

White solid

mp = 112 - 113 °C

52% (0.80 g, 2.6 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 6.25 (q, 1 H, *J* = 2.0 Hz, H_d), 5.41 (t, 1 H, *J* = 6.3 Hz, H_h), 3.56 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_f), 3.14 (dt, 2 H, *J* = 6.3 Hz, 5.6 Hz, H_g), 2.38 (s, 3 H, H_m), 2.00 (d, 3 H, *J* = 2.0 Hz, H_c) ppm.

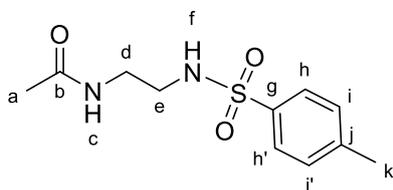
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.6 (C_a), 170.7 (C_e), 145.5 (C_b), 143.2 (C_i), 136.7 (C_i), 129.5 (C_k, C_{k'}), 127.1 (C_d), 126.9 (C_j, C_{j'}), 41.6 (C_f), 37.2 (C_g), 21.3 (C_m), 10.8 (C_c) ppm.

IR (neat): ν = 3287 (NHTs), 1698 (CO), 1326 (SO₂N), 1153 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 331.0723; found: 331.0725

R_f : 0.63 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 290b



N-(2-((4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl)acetamide

$C_{11}H_{16}N_2O_3S$

MW : 256.32 g.mol⁻¹

White solid

87% (1.11 g, 4.35 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 6.56 (t, 1 H, *J* = 5.3 Hz, NH), 5.93 (t, 1 H, *J* = 5.7 Hz, NH), 3.34 (q, 2 H, *J* = 5.7 Hz, H_d), 3.04 (q, 2 H, *J* = 5.3 Hz, H_e), 2.41 (s, 3 H, H_k), 1.93 (s, 3 H, H_a) ppm.

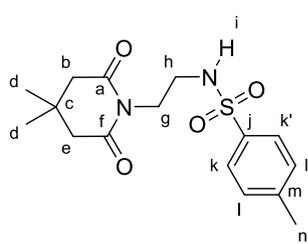
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.3 (C_b), 143.5 (C_j), 136.4 (C_g), 129.6 (C_i, C_{i'}), 126.9 (C_h, C_{h'}), 42.9 (C_e), 39.2 (C_d), 23.0 (C_a), 21.4 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 3282 (NHTs), 1651 (CO), 1322 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 257.0954; found: 257.0940

R_f : 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 290c



N-(2-(4,4-dimethyl-2,6-dioxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₆H₂₂N₂O₄S

MW : 338.42 g.mol⁻¹

White solid

mp = 135 - 136 °C

60% (1.02 g, 3.02 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_k, H_{k'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_l, H_{l'}), 4.87 (t, 1 H, *J* = 6.0 Hz, H_i), 3.90 (t, 2 H, *J* = 5.9 Hz, H_g), 3.15 (td, 2 H, *J* = 6.2 Hz, 5.1 Hz, H_h), 2.47 (s, 4 H, H_b, H_e), 2.41 (s, 3 H, H_n), 1.05 (s, 6 H, H_d) ppm.

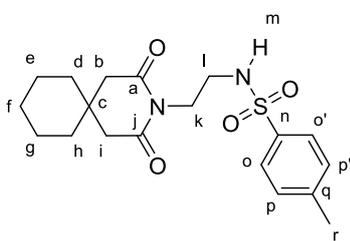
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.6 (C_a, C_f), 143.6 (C_m), 136.9 (C_j), 129.6 (C_l, C_{l'}), 127.0 (C_k, C_{k'}), 46.0 (C_b, C_e), 41.8 (C_h), 37.9 (C_g), 29.1 (C_c), 27.6 (C_d), 21.4 (C_n) ppm.

IR (neat): ν = 3277 (NHTs), 1667 (CO), 1336 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 377.0932; found: 377.0932

R_f: 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 290d



N-(2-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₉H₂₆N₂O₄S

MW: 378.49 g.mol⁻¹

White solid

mp = 136 - 138 °C

78% (1.48 g, 3.92 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_o, H_{o'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_p, H_{p'}), 4.86 (t, 1 H, *J* = 5.9 Hz, H_m), 3.88 (t, 2 H, *J* = 5.9 Hz, H_k), 3.15 (td, 2 H, *J* = 6.1 Hz, 5.1 Hz, H_i), 2.51 (s, 4 H, H_b, H_i), 2.41 (s, 3 H, H_r), 1.50 – 1.39 (m, 6 H, H_e, H_f, H_g), 1.38 – 1.33 (m, 4 H, H_d, H_h) ppm.

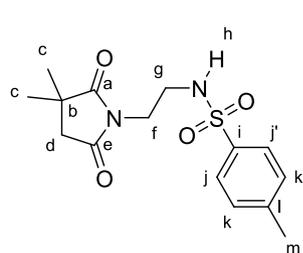
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.8 (C_a, C_j), 143.5 (C_q), 137.2 (C_n), 129.9 (C_p, C_{p'}), 127.2 (C_o, C_{o'}), 44.0 (C_b, C_i), 42.1 (C_l), 38.2 (C_k), 36.2 (C_d, C_h), 32.0 (C_c), 25.8 (C_f), 21.7 (C_r), 21.6 (C_e, C_g) ppm.

IR (neat): ν = 3278 (NHTs), 1665 (CO), 1335 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 417.1245; found: 417.1245

R_f: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 290e



N-(2-(3,3-dimethyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₅H₂₀N₂O₄S

MW: 324.40 g.mol⁻¹

White solid

mp = 126 - 128 °C

86% (1.40 g, 4.32 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 5.26 (t, 1 H, *J* = 6.1 Hz, NH), 3.61 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_f), 3.16 (dt, 2 H, *J* = 6.1 Hz, 5.6 Hz, H_g), 2.57 (s, 2 H, H_d), 2.40 (s, 3 H, H_m), 1.32 (s, 6 H, H_c) ppm.

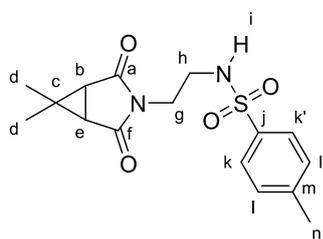
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 183.9 (C_a), 176.7 (C_e), 143.6 (C_l), 137.1 (C_i), 129.9 (C_k, C_{k'}), 127.2 (C_j, C_{j'}), 43.6 (C_d), 41.3 (C_g), 40.3 (C_b), 38.2 (C_f), 25.6 (C_c), 21.7 (C_m) ppm.

IR (neat): ν = 3279 (NHTs), 1698 (CO), 1333 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 325.1217; found: 325.1215

R_f : 0.39 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 290f



N-(2-(6,6-dimethyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₆H₂₀N₂O₄S

MW: 336.41 g.mol⁻¹

White solid

mp = 152 -154 °C

86% (1.45 g, 4.32 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.69 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 5.34 (t, 1 H, *J* = 5.8 Hz, H_i), 3.46 (t, 2 H, *J* = 5.8 Hz, H_g), 3.09 (dt, 2 H, *J* = 5.8 Hz, 5.8 Hz, H_h), 2.38 (s, 3 H, H_n), 2.28 (s, 2 H, H_b, H_e), 1.20 (s, 3 H, H_d), 1.14 (s, 3 H, H_a) ppm.

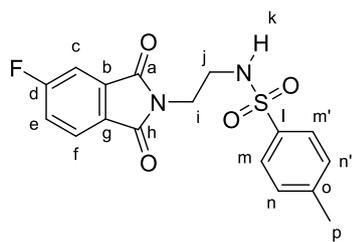
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.2 (C_a, C_f), 143.5 (C_m), 136.7 (C_j), 129.8 (C_l, C_{l'}), 127.2 (C_k, C_{k'}), 41.8 (C_h), 37.4 (C_g), 35.9 (C_c), 33.9 (C_b, C_e), 26.3 (C_d), 21.6 (C_n), 15.9 (C_a) ppm.

IR (neat): ν = 3275 (NHTs), 1690 (CO), 1332 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 359.1036; found: 359.1031

R_f : 0.39 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 290h



N-(2-(5-fluoro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₇H₁₅FN₂O₄S

MW: 362.38 g.mol⁻¹

White solid

mp = 143 – 144 °C

91% (1.65 g, 4.55 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.77 (dd, 1 H, *J* = 8.2 Hz, 4.3 Hz, H_f), 7.63 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.42 (dd, 1 H, *J* = 7.1 Hz, 2.2 Hz, H_c or H_e), 7.35 (td, 1 H, *J* = 8.2 Hz, 2.2 Hz, H_c or H_e), 7.13 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 5.32 (t, 1 H, *J* = 6.2 Hz, H_k), 3.76 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_i), 3.29 (dt, 2 H, *J* = 6.2 Hz, 5.6 Hz, H_j), 2.29 (s, 3 H, H_p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.4 (C_h), 167.1 (d, *J* = 2.2 Hz, C_a), 166.4 (d, *J* = 257.2 Hz, C_d), 143.4 (C_o), 137.0 (C_i), 134.8 (d, *J* = 9.6 Hz, C_b), 129.7 (C_n, C_{n'}), 127.7 (d, *J* = 2.2 Hz, C_g), 127.0 (C_m, C_{m'}), 125.8 (d, *J* = 9.5 Hz, C_f), 121.1 (d, *J* = 23.2 Hz, C_c or C_e), 111.3 (d, *J* = 25.0 Hz, C_c or C_e), 41.9 (C_j), 37.8 (C_i), 21.6 (C_p) ppm.

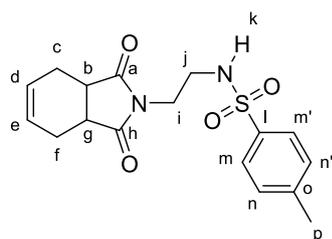
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -102.6 ppm.

IR (neat): ν = 3287 (NHTs), 1710 (CO), 1397 (SO₂N), 1157 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 385.0629; found: 385.0613

R_f: 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 290i



N-(2-(1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl)-4-methylbenzene sulfonamide

C₁₇H₂₀N₂O₄S

MW : 348.42 g.mol⁻¹

White solid

mp = 138 – 139 °C

80% (1.39 g, 3.99 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.69 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_m, H_{m'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_n, H_{n'}), 5.86 (t, 2 H, *J* = 3.0 Hz, H_d, H_e), 5.33 (t, 1 H, *J* = 6.3 Hz, H_k), 3.57 (dt, 2 H, *J* = 5.8 Hz, 3.0 Hz, H_i), 3.13 – 3.05 (m, 4 H, H_b, H_g, H_j), 2.58 – 2.50 (m, 2 H, H_c or H_f), 2.40 (s, 3 H, H_p), 2.25 – 2.17 (m, 2 H, H_c or H_f) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 180.7 (C_a, C_n), 143.6 (C_o), 137.0 (C_i), 129.8 (C_n, C_{n'}), 127.9 (C_d, C_e), 127.2 (C_m, C_{m'}), 41.2 (C_j), 39.2 (C_b, C_g), 38.3 (C_i), 23.5 (C_c, C_f), 21.7 (C_p) ppm.

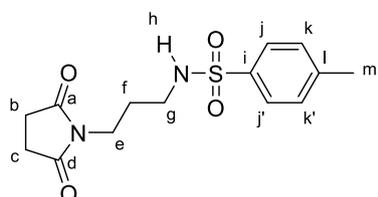
IR (neat): ν = 3280 (NHTs), 1691 (CO), 1332 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 349.1217; found: 349.1213

R_f: 0.55 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 299a

N-(3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propyl)-4-methylbenzenesulfonamide



C₁₄H₁₈N₂O₄S
MW : 310.37 g.mol⁻¹
White solid
mp = 102 - 104 °C
82% (1.27 g, 4.1 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_j, H_{j'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_k, H_{k'}), 5.26 (t, 1 H, *J* = 6.5 Hz, H_h), 3.56 (t, 2 H, *J* = 6.3 Hz, H_e), 2.86 (q, 2 H, *J* = 6.3 Hz, H_g), 2.69 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.41 (s, 3 H, H_m), 1.74 (quint., 2 H, *J* = 6.3 Hz, H_f) ppm.

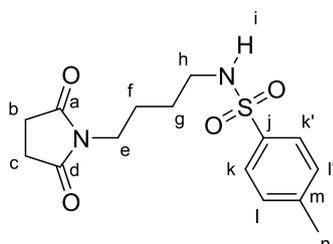
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.9 (C_a, C_d), 143.5 (C_l), 137.2 (C_i), 129.9 (C_k, C_{k'}), 127.2 (C_j, C_{j'}), 40.2 (C_g), 35.7 (C_e), 28.3 (C_b, C_c), 28.0 (C_f), 21.5 (C_m) ppm.

R (neat): ν = 3272 (NHTs), 1691 (CO), 1329 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 333.0879; found: 333.0863

R_f: 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 299b



N-(4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₅H₂₀N₂O₄S
MW : 324.40 g.mol⁻¹
White solid
mp = 99 - 100 °C
83% (1.35 g, 4.15 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = δ = 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 4.92 (t, 1 H, *J* = 6.0 Hz, H_i), 3.45 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_e), 2.91 (q, 2 H, *J* = 6.5 Hz, H_h), 2.68 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.41 (s, 3 H, H_n), 1.62 – 1.40 (m, 4 H, H_f, H_g) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.6 (C_a, C_d), 143.5 (C_m), 136.9 (C_j), 129.9 (C_l, C_{l'}), 127.2 (C_k, C_{k'}), 42.7 (C_h), 38.2 (C_e), 28.3 (C_b, C_c), 26.9 (C_g), 24.9 (C_f), 21.7 (C_n) ppm.

IR (neat): ν = 3268 (NHTs), 1686 (CO), 1323 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 347.1036; found: 347.1032

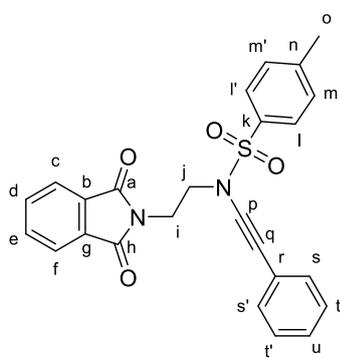
R_f: 0.58 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Synthesis of *N*-imides ynamides

General procedure:

In a Schlenk tube was introduced CuSO₄·5H₂O (0.3 mmol, 15 mol %), 1,10-phenanthroline (0.6 mmol, 30 mol %), K₂CO₃ (5 mmol, 2.5 equiv), the sulfonamide (2 mmol, 1 equiv), anhydrous toluene (0.08 M) and the bromo-acetylenic (2.3 mmol, 1.15 equiv). The reaction mixture was heated to 85 °C for 2 to 24 h and then cooled down to room temperature, filtered on a pad of silica gel and washed with CH₂Cl₂ (100 mL). The filtrate was then concentrated under reduced pressure (25 °C, 15 mbar). The crude material was purified by column chromatography on silica gel using a mixture petroleum ether/EtOAc, CH₂Cl₂/MeOH or CH₂Cl₂/acetone as eluent to afford the desired product.

Compound 271



N-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide

C₂₅H₂₀N₂O₄S

MW : 444.51 g·mol⁻¹

Orange oil

86% (765 mg, 1.72 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.83 – 7.77 (m, 4 H, H_c, H_d, H_e, H_f), 7.58 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.29 – 7.20 (m, 7 H, H_m, H_{m'}, H_s, H_{s'}, H_t, H_{t'}, H_u), 4.01 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz, H_i), 3.78 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz, H_j), 2.40 (s, 3 H, H_o) ppm.

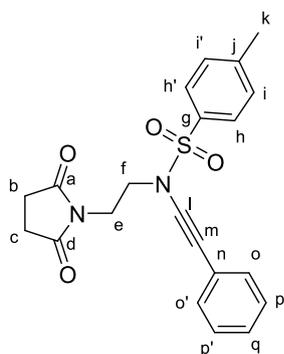
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.8 (C_a, C_h), 144.6 (C_b, C_g), 134.5 (C_n), 133.9 (C_s, C_{s'}), 131.9 (C_k), 131.5 (C_m, C_{m'}), 129.7 (C_d, C_e), 128.1 (C_l, C_{l'}), 127.8 (C_u), 127.5 (C_t, C_{t'}), 123.3 (C_c, C_f), 122.5 (C_r), 81.7 (C_p), 70.7 (C_q), 49.1 (C_j), 36.3 (C_i), 21.6 (C_o) ppm.

S

IR (neat): ν = 2236 (C≡C), 1712 (CO), 1364 (SO₂N), 1171 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.77 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 272



N-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide

C₂₁H₂₀N₂O₄S

MW : 396.46 g·mol⁻¹

Orange solid

mp = 122 - 124 °C

80% (635 mg, 1.60 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.37-7.41 (m, 2 H, H_o, H_{o'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.26-7.30 (m, 3 H, H_p, H_{p'}, H_q), 3.85 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_e), 3.65 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_f), 2.69 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_k) ppm.

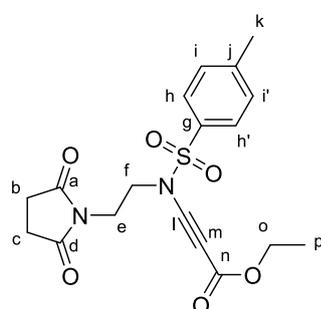
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.0 (C_a, C_d), 144.8 (C_j), 134.3 (C_g), 131.5 (C_o, C_{o'}), 129.8 (C_i, C_{i'}), 128.2 (C_p, C_{p'}), 127.9 (C_q), 127.6 (C_h, C_{h'}), 122.4 (C_n), 81.8 (C_l), 70.3 (C_m), 48.6 (C_r), 36.9 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.6 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 2236 (C≡C), 1703 (CO), 1363 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 419.1036 found: 419.1027

R_f: 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 284



ethyl 3-((*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

C₁₈H₂₀N₂O₆S
MW : 392.43 g.mol⁻¹
Orange solid
mp = 94 -96 °C
99% (780 mg, 1.98 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.79 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 4.22 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_o), 3.84 – 3.77 (m, 2 H, H_e), 3.69 – 3.63 (m, 2 H, H_f), 2.74 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.46 (s, 3 H, H_k), 1.30 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_p) ppm.

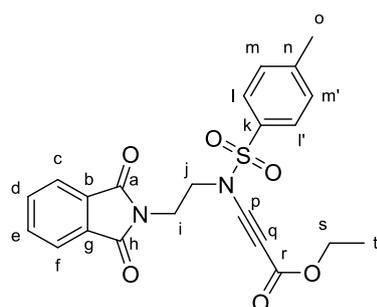
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.3 (C_a, C_d), 154.1 (C_n), 146.0 (C_j), 134.0 (C_g), 130.4 (C_i, C_{i'}), 128.0 (C_h, C_{h'}), 82.0 (C_l), 67.3 (C_m), 61.9 (C_o), 48.7 (C_r), 37.4 (C_e), 28.3 (C_b, C_c), 21.9 (C_k), 14.3 (C_p) pm.

IR (neat): ν = 2218 (C≡C), 1703 (CO), 1370 (SO₂N), 1171 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 415.0934; found: 415.0956

R_f: 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 291



ethyl 3-((*N*-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

C₂₂H₂₀N₂O₆S
MW : 440,47 g.mol⁻¹
Orange oil
88% (775 mg, 1.76 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.82 (dd, 2 H, *J* = 5.5 Hz, 3 Hz, H_d, H_e), 7.75 – 7.70 (m, 4 H, H_i, H_{i'}, H_c, H_f), 7.24 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 4.16 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_s), 3.96 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_i), 3.77 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_j), 2.36 (s, 3 H, H_o), 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_t) ppm.

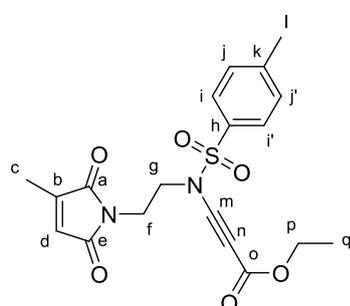
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.9 (C_a, C_h), 154.0 (C_r), 145.7 (C_n), 134.2 (C_m, C_{m'}), 132.0 (C_b, C_g, C_k), 130.2 (C_d, C_e), 127.8 (C_l, C_{l'}), 123.6 (C_c, C_f), 81.6 (C_p), 67.9 (C_q), 67.1 (C_s), 49.4 (C_j), 36.4 (C_i), 21.9 (C_o), 14.3 (C_t) ppm.

IR (neat): ν = 2219 (C≡C), 1714 (CO), 1395 (SO₂N), 1173 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 463.0934; found: 463.0945

R_f: 0.76 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 292a



ethyl 3-((4-methyl-*N*-(2-(3-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)phenyl) sulfonamido)propionate

C₁₉H₂₀N₂O₆S

MW : 404.44 g.mol⁻¹

Orange oil

65% (525.8 mg, 1.3 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 6.31 (q, 1 H, *J* = 2.0 Hz, H_d), 4.20 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_p), 3.77 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz, H_f), 3.64 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz, H_g), 2.45 (s, 3 H, H_i), 2.06 (d, 3 H, *J* = 2.0 Hz, H_c), 1.29 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_q) ppm.

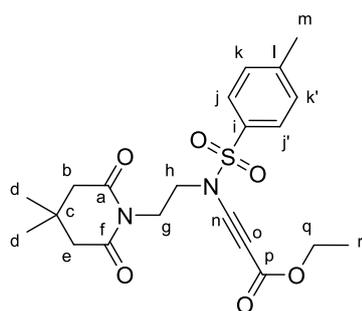
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.4 (C_a), 170.3 (C_e), 154.0 (C_o), 146.1 (C_k), 145.9 (C_b), 134.1 (C_h), 130.3 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 127.6 (C_d), 81.7 (C_m), 67.6 (C_n), 61.8 (C_p), 49.4 (C_g), 36.4 (C_f), 21.9 (C_l), 14.3 (C_q), 11.2 (C_c) ppm.

IR (neat): ν = 2219 (C≡C), 1710 (CO), 1371 (SO₂N), 1172 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 443.0674; found: 443.0661

R_f: 0.58 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 292c



ethyl 3-((*N*-(2-(4,4-dimethyl-2,6-dioxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

$C_{21}H_{26}N_2O_6S$

MW: 434.51 g.mol⁻¹

Orange oil

97% (842.9 mg, 1.94 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.78 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.36 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.21 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, H_q), 4.10 (t, 2 H, J = 5.3 Hz, H_g), 3.61 (t, 2 H, J = 5.3 Hz, H_h), 2.57 (s, 4 H, H_b, H_e), 2.45 (s, 3 H, H_m), 1.30 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, H_r), 1.08 (s, 6 H, H_d) ppm.

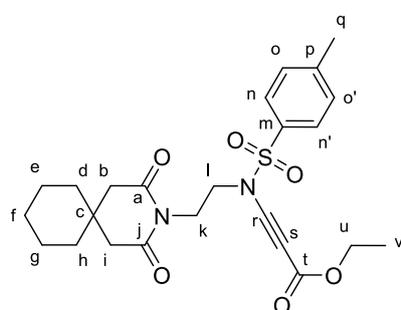
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.4 (C_a, C_f), 154.2 (C_p), 145.8 (C_i), 134.2 (C_i), 130.3 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_j, C_{j'}), 82.5 (C_n), 67.3 (C_o), 61.8 (C_q), 49.5 (C_h), 46.3 (C_b, C_e), 37.6 (C_g), 29.4 (C_c), 28.0 (C_d), 21.9 (C_m), 14.4 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 2215 (C≡C), 1674 (CO), 1367 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 457.1404; found: 457.1416

R_f: 0.66 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 292d



ethyl 3-((*N*-(2-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

$C_{24}H_{30}N_2O_6S$

MW : 474.57 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 115 - 116 °C

75% (712 mg, 1.5 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.78 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.36 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 4.21 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, H_u), 4.08 (t, 2 H, J = 5.1 Hz, H_k), 3.61 (t, 2 H, J = 5.1 Hz, H_l), 2.61 (s, 4 H, H_b, H_i), 2.45 (s, 3 H, H_q), 1.51 – 1.41 (m, 6 H, H_e, H_f, H_g), 1.41 – 1.36 (m, 4 H, H_d, H_h), 1.29 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, H_v) ppm.

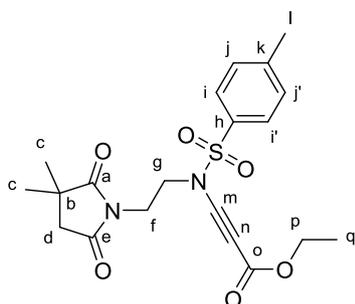
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.3 (C_a, C_j), 154.2 (C_t), 145.8 (C_p), 134.2 (C_m), 130.3 (C_o, C_{o'}), 128.0 (C_n, C_{n'}), 82.5 (C_r), 67.3 (C_s), 61.8 (C_u), 49.5 (C_i), 44.0 (C_b, C_i), 37.6 (C_k), 36.3 (C_d, C_h), 32.1 (C_c), 25.8 (C_f), 21.9 (C_q), 21.6 (C_e, C_g), 14.4 (C_v) ppm.

IR (neat): ν = 2216 (C≡C), 1674 (CO), 1366 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 475.1897; found: 475.1909

R_f: 0.63 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 292e



ethyl 3-((*N*-(2-(3,3-dimethyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl) sulfonamido)propionate

$C_{20}H_{24}N_2O_6S$

MW: 420.48 g.mol⁻¹

Orange oil

72% (606 mg, 1.44 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.78 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.37 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 4.21 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, H_p), 3.79 (t, 2 H, J = 5.3 Hz, H_f), 3.63 (t, 2 H, J = 5.3 Hz, H_g), 2.61 (s, 2 H, H_d), 2.45 (s, 3 H, H_l), 1.34 (s, 6 H, H_c), 1.29 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, H_q) ppm.

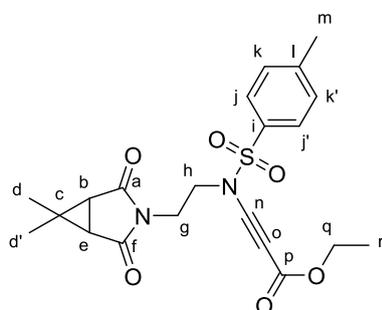
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 183.2 (C_a), 176.0 (C_e), 154.1 (C_o), 146.0 (C_k), 134.0 (C_h), 130.3 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 81.9 (C_m), 67.5 (C_n), 61.8 (C_p), 49.2 (C_g), 43.6 (C_f), 40.3 (C_b), 37.3 (C_d), 25.6 (C_c), 21.9 (C_l), 14.3 (C_q) ppm.

IR (neat): ν = 2218 (C≡C), 1705 (CO), 1372 (SO₂N), 1173 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 443.1247; found: 443.1209

R_f: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 292f



ethyl 3-((*N*-(2-(6,6-dimethyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

$C_{21}H_{24}N_2O_6S$

MW : 432.49 g.mol⁻¹

Brown oil

82% (709 mg, 1.64 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.80 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.37 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.21 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_q), 3.62 (t, 4 H, J = 4.2 Hz, H_g, H_h), 2.45 (s, 3 H, H_m), 2.35 (s, 2 H, H_b, H_e), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_r), 1.23 (s, 3 H, H_d or H_{d'}), 1.18 (s, 3 H, H_d or H_{d'}) ppm.

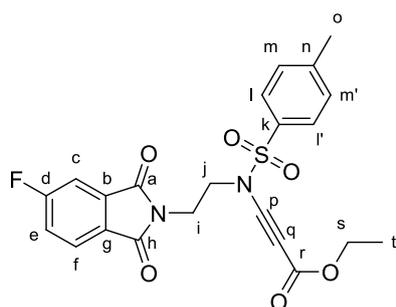
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 173.6 (C_a, C_f), 154.1 (C_p), 145.9 (C_i), 134.0 (C_i), 130.3 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_j, C_{j'}), 81.7 (C_n), 67.7 (C_o), 61.8 (C_q), 48.7 (C_h), 36.5 (C_h), 35.4 (C_c), 34.0 (C_d, C_{d'}), 26.3 (C_b or C_e), 21.9 (C_m), 16.1 (C_b or C_e), 14.3 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 2218 (C≡C), 1702 (CO), 1369 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 455.1247; found: 455.1226

R_f: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 292h



ethyl 3-((*N*-(2-(5-fluoro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)

$C_{22}H_{19}FN_2O_6S$

MW: 458.46 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 125 - 127 °C

82% (752 mg, 1.64 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.84 (dd, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 4.5 Hz, H_l), 7.74 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.50 (dd, 1 H, *J* = 7.0 Hz, 2.3 Hz, H_c or H_e), 7.38 (td, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 2.3 Hz, H_c or H_e), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 4.17 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_s), 3.96 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_i), 3.76 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_j), 2.39 (s, 3 H, H_o), 1.27 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_t), ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.9 (C_h), 166.6 (d, *J* = 1.9 Hz, C_a), 166.5 (d, *J* = 254.7 Hz, C_d), 154.0 (C_r), 145.8 (C_n), 134.9 (C_b), 134.8 (C_k), 134.1 (C_g), 130.3 (C_m, C_{m'}), 127.9 (C_i, C_{l'}), 126.0 (d, *J* = 9.0 Hz, C_f), 121.2 (d, *J* = 23.2 Hz, C_c or C_e), 111.5 (d, *J* = 24.8 Hz, C_c or C_e), 81.5 (C_p), 67.8 (C_q), 61.8 (C_s), 49.4 (C_j), 36.7 (C_i), 21.9 (C_o), 14.3 (C_t) ppm.

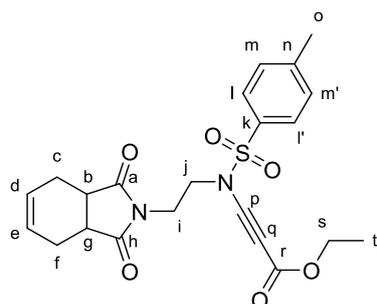
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -102.6 ppm.

IR (neat): ν = 2218 (C≡C), 1717 (CO), 1395 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 481.0840; found: 481.0826

R_f: 0.57 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 292i



ethyl 3-((*N*-(2-(1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

$C_{22}H_{24}N_2O_6S$

MW : 444.50 g.mol⁻¹

Orange oil

93% (826.8 mg, 1.86 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.78 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 5.88 (dd, 2 H, *J* = 4.2 Hz, 2.3 Hz, H_d, H_e), 4.20 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_s), 3.74 (dd, 2 H, *J* = 6.5 Hz, 4.7 Hz, H_i), 3.61 (dd, 2 H, *J* = 6.5 Hz, 4.7 Hz, H_j), 3.15 (dd, 2 H, *J* = 5.3 Hz, 2.3 Hz, H_b, H_g), 2.62 – 2.52 (m, 2 H, H_c or H_f), 2.45 (s, 3 H, H_o), 2.28 – 2.20 (m, 2 H, H_c or H_f), 1.29 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_t), ppm.

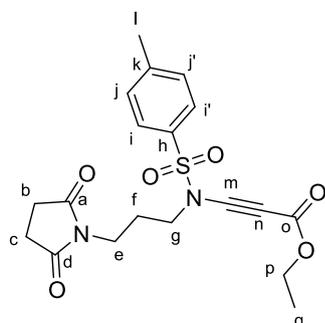
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 180.1 (C_a, C_h), 154.1 (C_r), 146.0 (C_n), 134.0 (C_k), 130.3 (C_m, C_{m'}), 128.0 (C_i, C_{l'}), 81.9 (C_p), 67.5 (C_q), 61.8 (C_s), 48.7 (C_j), 39.2 (C_d, C_e), 37.3 (C_i), 23.4 (C_c, C_f), 21.9 (C_o), 14.3 (C_t) ppm.

IR (neat): $\nu = 2216$ (C≡C), 1698 (CO), 1370 (SO₂N), 1150 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 467.1247; found: 467.1232

R_f: 0.57 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 300a



ethyl 3-((*N*-(3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

C₁₉H₂₂N₂O₆S

MW: 406.45 g.mol⁻¹

Yellow oil

68% (553 mg, 1.36 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.80$ (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.38 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 4.22 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, H_p), 3.55 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz, H_e), 3.43 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz, H_g), 2.73 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.46 (s, 3 H, H_l), 2.02 – 1.95 (m, 2 H, H_f), 1.30 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, H_q) ppm.

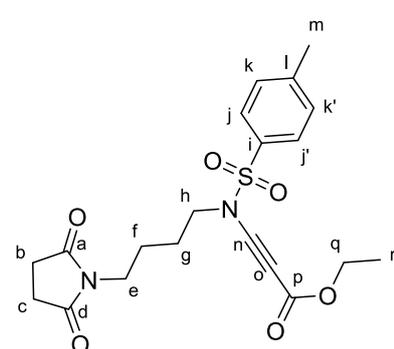
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.3$ (C_a, C_d), 154.2 (C_o), 145.9 (C_k), 133.9 (C_h), 130.3 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 81.9 (C_m), 68.1 (C_n), 61.9 (C_p), 49.4 (C_g), 36.0 (C_e), 28.3 (C_b, C_c), 26.7 (C_l), 21.9 (C_l), 14.3 (C_q) ppm.

IR (neat): $\nu = 2230$ (C≡C), 1694 (CO), 1359 (SO₂N), 1165 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 445.0830; found: 445.0822

R_f: 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 300b



ethyl 3-((*N*-(4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)propionate

C₂₀H₂₄N₂O₆S

MW : 420.48 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 75 – 77 °C

67% (563 mg, 1.34 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.81$ (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.37 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 4.22 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, H_q), 3.51 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz, H_e), 3.41 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz, H_h), 2.71 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.46 (s, 3 H, H_l), 1.70 – 1.56 (m, 4 H, H_f, H_g), 1.30 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H_r) ppm.

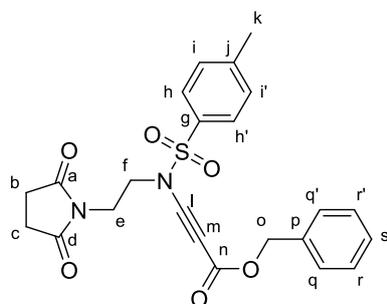
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.4$ (C_a, C_d), 154.3 (C_p), 145.8 (C_l), 134.2 (C_i), 130.3 (C_k, C_{k'}), 127.9 (C_j, C_{j'}), 82.2 (C_m), 68.0 (C_o), 61.8 (C_q), 50.8 (C_h), 37.9 (C_e), 28.3 (C_b, C_c), 25.4 (C_l), 24.4 (C_g), 21.9 (C_m), 14.4 (C_r) ppm.

IR (neat): $\nu = 2216$ (C≡C), 1698 (CO), 1368 (SO₂N), 1171 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 443.1247; found: 443.1239

R_f: 0.67 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 319b



benzyl 3-((*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl) sulfonamido) propiolate

C₂₃H₂₂N₂O₆S
MW: 454.50 g.mol⁻¹
Orange solid
mp = 119 - 121 °C
70% (636 mg, 1.4 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.77$ (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.40 - 7.32 (m, 7 H, H_i, H_{i'}, H_q, H_{q'}, H_r, H_{r'}, H_s), 5.19 (s, 2 H, H_o), 3.79 (dd, 2 H, $J = 6.3$ Hz, 4.1 Hz, H_e), 3.67 (dd, 2 H, $J = 6.3$ Hz, 4.1 Hz, H_f), 2.68 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_k) ppm.

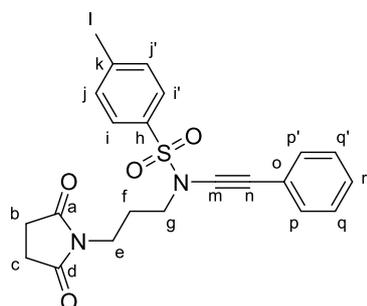
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.0$ (C_a, C_d), 153.5 (C_n), 145.8 (C_j), 134.9 (C_g), 133.5 (C_p), 130.0 (C_i, C_{i'}), 128.5 (C_r, C_{r'}), 128.4 (C_q, C_{q'}, C_s), 127.7 (C_h, C_{h'}), 82.5 (C_l), 67.1 (C_o), 66.9 (C_m), 48.3 (C_f), 37.1 (C_e), 27.9 (C_b, C_c), 21.6 (C_k) ppm.

IR (neat): $\nu = 2215$ (C≡C), 1700 (CO), 1372 (SO₂N), 1171 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 493.0830; found: 493.0816

R_f: 0.64 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 319c



N-(3-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propyl)-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide

C₂₂H₂₂N₂O₄S
MW : 410.49 g.mol⁻¹
Colorless oil
84% (689 mg, 1.68 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.82$ (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.41 - 7.33 (m, 4 H, H_p, H_{p'}, H_q, H_{q'}), 7.32 - 7.26 (m, 3 H, H_j, H_{j'}, H_r), 3.62 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, H_e), 3.42 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, H_g), 2.71 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.45 (s, 3 H, H_l), 2.04 (quint., 2 H, $J = 7.0$ Hz, H_f) ppm.

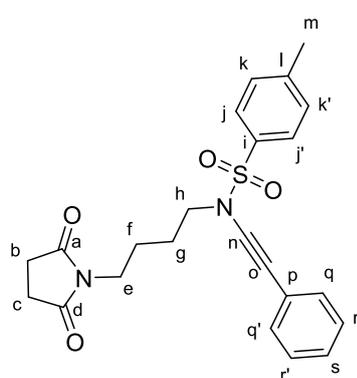
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.3$ (C_a, C_d), 145.0 (C_k), 134.1 (C_h), 131.6 (C_p, C_{p'}), 130.0 (C_j, C_{j'}), 128.5 (C_q, C_{q'}), 128.1 (C_r), 127.9 (C_i, C_{i'}), 122.7 (C_o), 81.8 (C_m), 71.4 (C_n), 49.5 (C_g), 36.4 (C_e), 28.4 (C_b, C_c), 26.0 (C_f), 21.9 (C_l) ppm.

IR (neat): $\nu = 2236$ (C \equiv C), 1700 (CO), 1403 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 433.1192; found: 433.1176

R_f: 0.64 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 320



N-(4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butyl)-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide

C₂₃H₂₄N₂O₄S

MW : 424.52 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 128 – 129 °C

100% (849 mg, 2.0 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.82$ (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.40-7.26 (m, 7 H, H_k, H_{k'}, H_q, H_{q'}, H_r, H_{r'}, H_s), 3.53 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz, H_e), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz, H_h), 2.66 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.45 (s, 3 H, H_m), 1.74 – 1.63 (m, 4 H, H_f, H_g) ppm.

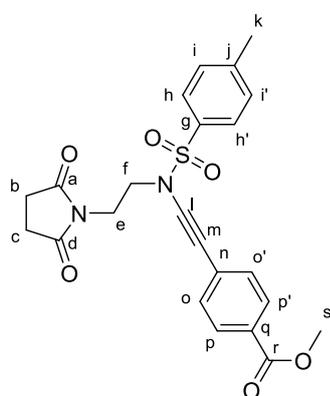
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.1$ (C_a, C_d), 144.6 (C_i), 134.2 (C_j), 131.3 (C_q, C_{q'}), 129.7 (C_k, C_{k'}), 128.2 (C_r, C_{r'}), 127.8 (C_s), 129.7 (C_j, C_{j'}), 122.6 (C_p), 82.0 (C_n), 70.6 (C_o), 50.8 (C_h), 37.9 (C_e), 28.0 (C_b, C_c), 25.2 (C_f), 24.3 (C_g), 21.9 (C_m) ppm.

IR (neat): $\nu = 2235$ (C \equiv C), 1697 (CO), 1361 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 447.1349; found: 447.1348

R_f: 0.87 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 319d



methyl 4-(((*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido) ethynyl)benzoate

C₂₃H₂₂N₂O₆S

MW : 454.50 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 130- 132 °C

75% (682 mg, 1.5 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.95$ (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_p, H_{p'}), 7.79 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_o, H_{o'}), 7.35 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_i, H_{i'}), 3.91 (s, 3 H, H_s), 3.85 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_e), 3.66 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_f), 2.70 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_k) ppm.

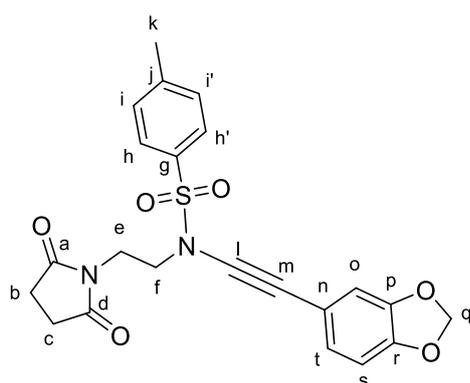
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.2 (C_a, C_d), 166.7 (C_r), 145.3 (C_n), 134.4 (C_i), 131.0 (C_o, C_{o'}), 130.2 (C_i, C_{i'}), 129.6 (C_p, C_{p'}), 129.1 (C_g), 127.8 (C_h, C_{h'}), 127.6 (C_q), 85.1 (C_l), 70.6 (C_m), 52.4 (C_s), 48.9 (C_f), 37.1 (C_e), 28.3 (C_b, C_c), 21.9 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 2231 (C≡C), 1699 (CO), 1365 (SO₂N), 1187 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 455.1271; found: 455.1265

R_f: 0.48 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 319e



N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylethynyl)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₂H₂₀N₂O₆S

MW : 440.47 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 125 - 127 °C

64% (564 mg, 1.28 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.78 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 6.94 (dd, 1 H, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, H_t), 6.86 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz, H_s), 6.73 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_o), 5.96 (s, 2 H, H_q), 3.83 (t, 2 H, *J* = 5.4 Hz, H_e), 3.62 (t, 2 H, *J* = 5.4 Hz, H_f), 2.69 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.45 (s, 3 H, H_k) ppm.

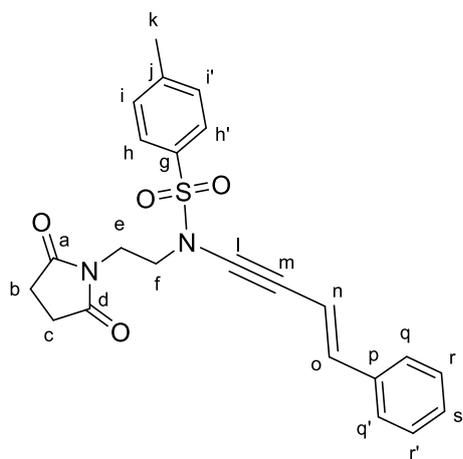
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.0 (C_a, C_d), 147.8 (C_r), 147.3 (C_p), 144.8 (C_i), 134.3 (C_g), 129.8 (C_i, C_{i'}), 127.5 (C_h, C_{h'}), 126.7 (C_t), 115.5 (C_n), 112.0 (C_s), 108.3 (C_o), 101.2 (C_q), 80.1 (C_l), 70.1 (C_m), 48.6 (C_f), 36.9 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.6 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 2138 (C≡C), 1702 (CO), 1360 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 479.0674; found: 479.0685

R_f: 0.68 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 319f



(*E*)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₃H₂₂N₂O₄S

MW : 422.50 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 61 - 62 °C

62% (524 mg, 1.24 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.78 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.38 -7.24 (m, 7 H, H_i, H_{i'}, H_q, H_{q'}, H_r, H_{r'}, H_s), 6.86 (d, 1 H, *J* = 16.1 Hz, H_o), 6.24 (d, 1 H, *J* = 16.1 Hz, H_n), 3.83 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_e), 3.61 (dd, 2 H, *J* = 6.3 Hz, 4.6 Hz, H_f), 2.73 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.45 (s, 3 H, H_k) ppm.

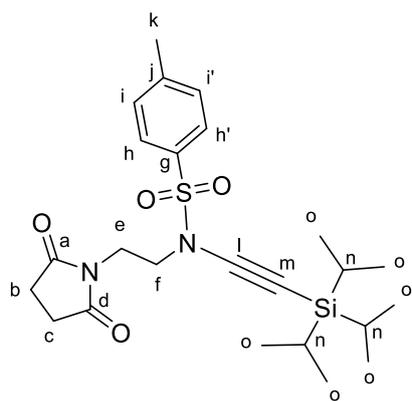
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.0 (C_a, C_d), 144.6 (C_j), 140.0 (C_o), 136.2 (C_g), 134.3 (C_p), 129.8 (C_i, C_{i'} ou C_q, C_{q'} ou C_r, C_{r'}), 128.6 (C_i, C_{i'} ou C_q, C_{q'} ou C_r, C_{r'}), 128.3 (C_s), 127.5 (C_h, C_{h'}), 126.0 (C_i, C_{i'} ou C_q, C_{q'} ou C_r, C_{r'}), 107.2 (C_n), 83.8 (C_i), 69.9 (C_m), 48.8 (C_f), 36.9 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.6 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 2220 (C≡C), 1703 (CO), 1363 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 445.1192; found: 445.1192

R_f: 0.70 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 319g



N-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide

C₂₄H₃₆N₂O₄SSi

MW : 476.71 g.mol⁻¹

Colorless oil

93% (887 mg, 1.86 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 3.79 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_e), 3.79 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_f), 2.73 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.43 (s, 3 H, H_k), 1.05 (s, 21 H, H_n, H_o) ppm.

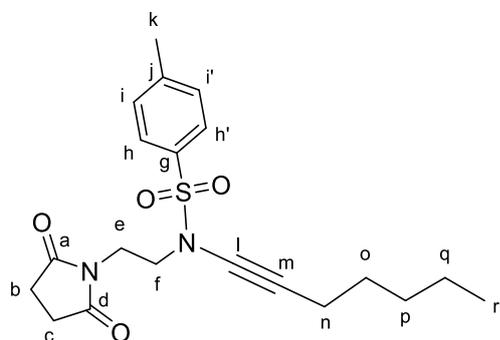
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.8 (C_a, C_d), 144.7 (C_j), 134.3 (C_g), 129.7 (C_i, C_{i'}), 127.6 (C_h, C_{h'}), 95.6 (C_i), 69.4 (C_m), 48.8 (C_f), 36.6 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.6 (C_k) 18.5 (C_o), 11.3 (C_n) ppm.

IR (neat): ν = 2162 (C≡C), 1708 (CO), 1369 (SO₂N), 1170 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 499.2057; found: 499.2062

R_f: 0.87 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 319h



N-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-*N*-(hept-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₀H₂₆N₂O₄S

MW : 390.50 g.mol⁻¹

Yellow oil

81% (633 mg, 1.62 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.74 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 3.76 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_e), 3.49 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, H_f), 2.72 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.45 (s, 3 H, H_k), 2.25 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_n), 1.51 – 1.45 (m, 2 H, H_o), 1.33 – 1.27 (m, 4 H, H_p, H_q), 0.88 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_r) ppm.

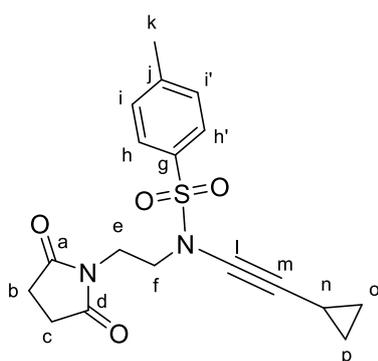
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.0 (C_a, C_d), 144.4 (C_j), 134.4 (C_g), 129.6 (C_i, C_{i'}), 127.5 (C_h, C_{h'}), 72.5 (C_l), 70.2 (C_m), 48.7 (C_f), 36.7 (C_e), 30.9 (C_p or C_q), 28.5 (C_o), 28.1 (C_b, C_c), 22.1 (C_p or C_q), 21.6 (C_k), 18.3 (C_n), 13.9 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 2140 (C≡C), 1705 (CO), 1362 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 413.1505; found: 413.1479

R_f: 0.77 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 319i



N-(cyclopropylethynyl)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₈H₂₀N₂O₄S

MW : 360.43 g.mol⁻¹

White solid

mp = 81 -83 °C

58% (418 mg, 1.16 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_h, H_{h'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_i, H_{i'}), 3.76 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz, H_e), 3.48 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz, H_f), 2.72 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.43 (s, 3 H, H_k), 1.30 (tt, 1 H, *J* = 8.1 Hz, 4.9 Hz, H_n), 0.78 (dq, 2 H, *J* = 8.2 Hz, 2.6 Hz, H_o or H_p), 0.66 (qd, 2 H, *J* = 4.7 Hz, 2.6 Hz, H_o or H_p) ppm.

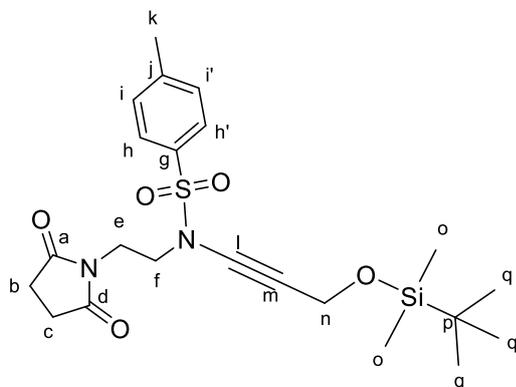
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.0 (C_a, C_d), 144.5 (C_j), 134.4 (C_g), 129.6 (C_i, C_{i'}), 127.5 (C_h, C_{h'}), 74.7 (C_l), 68.0 (C_m), 48.6 (C_f), 36.7 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.6 (C_k), 8.9 (C_o, C_p), -0.8 (C_n) ppm.

IR (neat): ν = 2170 (C≡C), 1701 (CO), 1357 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 383.1036; found: 383.1050

R_f: 0.74 (CH₂Cl₂/acetone 80:22 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 319j



N-(3-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)prop-1-yn-1-yl)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₂H₃₂N₂O₅SSi

MW : 464.65 g.mol⁻¹

White solid

mp = 100 - 102 °C

49% (455 mg, 0.98 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_h, H_{h'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_i, H_{i'}), 4.45 (s, 2 H, H_n), 3.78 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz, H_e), 3.55 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz, H_f), 2.73 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_k), 0.88 (s, 9 H, H_q), 0.08 (s, 6 H, H_o) ppm.

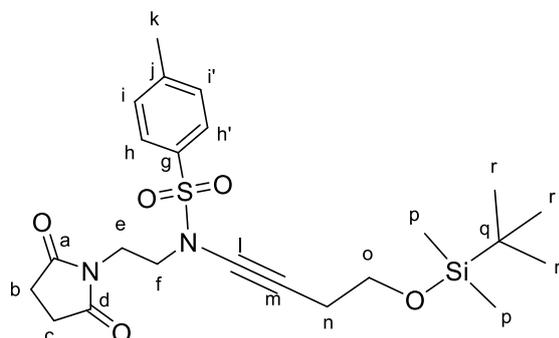
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.1 (C_a, C_d), 144.8 (C_j), 134.4 (C_g), 129.8 (C_i, C_{i'}), 127.5 (C_h, C_{h'}), 77.6 (C_i), 69.8 (C_m), 48.6 (C_f), 36.9 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 25.7 (C_q), 21.6 (C_k), 18.2 (C_p), -5.2 (C_o) ppm.

IR (neat): ν = 2246 (C≡C), 1703 (CO), 1360 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 487.1693; found: 487.1704

R_f: 0.77 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 319k



N-(4-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)but-1-yn-1-yl)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₃H₃₄N₂O₅SSi

MW : 478.68 g.mol⁻¹

Yellow oil

92% (881 mg, 1.84mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 3.76 (t, 2 H, *J* = 6.3 Hz, H_e), 3.67 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_o), 3.48 (t, 2 H, *J* = 6.3 Hz, H_e), 2.72 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.48 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_n), 2.43 (s, 3 H, H_k), 0.87 (s, 9 H, H_r), 0.04 (s, 6 H, H_p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.0 (C_a, C_d), 144.5 (C_j), 134.4 (C_g), 129.7 (C_i, C_{i'}), 127.5 (C_h, C_{h'}), 73.5 (C_i), 67.1 (C_m), 62.0 (C_o), 48.7 (C_f), 36.6 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 25.8 (C_r), 22.8 (C_n), 21.6 (C_k), 18.2 (C_q), -5.2 (C_p) ppm.

IR (neat): $\nu = 2235$ (C \equiv C), 1704 (CO), 1361 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 501.1850; found: 501.1847

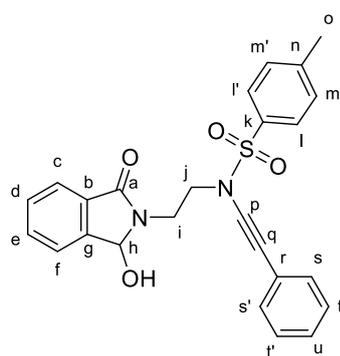
R_f: 0.41 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Synthesis of α -hydroxylamides *N*-functionalized with ynamides

General procedure:

To a solution of the keto-ynamides (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (c = 0.08 M) at 0 °C was added dropwise DIBAL (1.2 equiv., c = 1 M in CH₂Cl₂). The reaction mixture was stirred for 3 hours at 0 °C and then 1 hour at room temperature. The mixture was hydrolyzed with water and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The organic layers were washed with brine (60 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under vacuum (15 mbar, 40 °C). The crude material was purified by column chromatography using a step gradient of acetone in CH₂Cl₂ (0 to 10%) to afford the title compounds.

Compound 273



N-(2-(1-hydroxy-3-oxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide

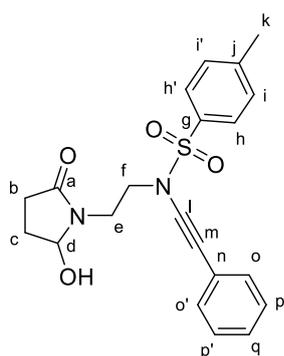
C₂₅H₂₂N₂O₄S
MW : 446.52 g.mol⁻¹
Colorless oil
63%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.76$ (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.68 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H_d or H_e), 7.57 – 7.53 (m, 2 H, H_c, H_d), 7.48 – 7.43 (m, 1 H, H_d or H_e), 7.28 – 7.25 (m, 5 H, H_s, H_{s'}, H_t, H_{t'}, H_u), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_m, H_{m'}), 5.85 (d, 1 H, $J = 11.1$ Hz, H_h), 3.86 – 3.65 (m, 4 H, H_i, H_j), 3.59 (d, 1 H, $J = 11.1$ Hz, OH), 2.38 (s, 3 H, H_o) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 167.8$ (C_a), 144.8 (C_b), 144.0 (C_g), 134.1 (C_n), 132.3 (C_e or C_d), 131.4 (C_s, C_{s'}), 131.1 (C_k), 129.7 (C_m, C_{m'}), 129.6 (C_e or C_d), 128.1 (C_i, C_{i'}), 127.9 (C_u), 127.4 (C_t, C_{t'}), 123.3 (C_c), 123.1 (C_f), 122.2 (C_r), 82.5 (C_h), 81.6 (C_p), 71.0 (C_q), 49.8 (C_j), 38.1 (C_i), 21.6 (C_o) ppm.

R_f: 0.55 (Petroleum ether/EtOAc 40:60 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 274



N-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide

C₂₁H₂₂N₂O₄S

MW : 398.48 g.mol⁻¹

Colorless oil

66%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.81 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.38 - 7.31 (m, 4 H, H_o, H_{o'}, H_i, H_{i'}), 7.30 - 7.26 (m, 3 H, H_p, H_{p'}, H_q), 5.37 (dd, 1 H, *J* = 7.0, 2.5 Hz, H_d), 3.75 - 3.52 (m, 4 H, H_e, H_f), 2.56 - 2.48 (m, 1 H, H_c), 2.38 - 2.21 (m, 1 H, H_b), 2.44 (s, 3 H, H_k), 1.91 - 1.82 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.20 (t, 1 H, *J* = 7.0 Hz, OH) ppm.

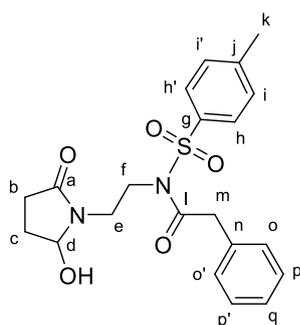
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.2 (C_a), 145.0 (C_j), 133.9 (C_g), 131.3 (C_o, C_{o'}), 129.8 (C_i, C_{i'}), 128.2 (C_p, C_{p'}), 128.0 (C_q), 127.6 (C_h, C_{h'}), 122.3 (C_n), 84.0 (C_d), 81.9 (C_i), 70.7 (C_m), 49.9 (C_f), 38.8 (C_e), 28.6 (C_b), 28.3 (C_c), 21.6 (C_k) ppm.

R_f: 0.21 (Petroleum ether/EtOAc 20:80 v/v, UV, vanillin stain)

Side product 277 from treatment of 274 with HOTf

Compound 277

N. B.: This compound was obtained as a side product by treatment of the corresponding ketonyamide with HOTf.



N-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-phenyl-*N*-tosylacetamide

C₂₁H₂₄N₂O₅S

MW : 416.49 g.mol⁻¹

Colorless liquid

23%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_h, H_{h'}), 7.36 - 7.23 (m, 5 H, H_o, H_{o'}, H_p, H_p, H_q), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_i, H_{i'}), 5.21 (t, 1 H, *J* = 6.0 Hz, H_d), 4.08 - 3.93 (m, 4 H, H_e, H_f), 3.81 - 3.72 (m, 1 H, H_c), 3.47 - 3.38 (m, 2 H, H_m), 2.62 - 2.50 (m, 1 H, H_b), 2.43 (s, 3 H, H_k), 2.39 - 2.26 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.93 - 1.80 (m, 1 H, OH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.1 (C_a), 171.6 (C_i), 145.2 (C_j), 133.2 (C_g), 129.9 (C_o, C_{o'}), 129.4 (C_i, C_{i'}), 128.5 (C_p, C_{p'}), 127.6 (C_h, C_{h'}), 127.1 (C_q), 122.0 (C_n), 84.6 (C_d), 45.5 (C_f), 42.8 (C_e), 40.5 (C_m), 28.8 (C_b), 28.5 (C_c), 21.6 (C_k) ppm.

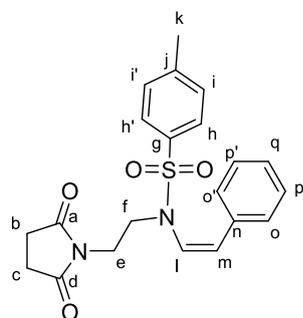
R_f: 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, vanillin stain)

Synthesis of *N*-imides enamides

General procedure:

To a solution of nickel acetate (2.4 mmol, 1.2 equiv) in EtOH (0.06 M), under H₂ atmosphere were added successively NaBH₄ (2.4 mmol, 1.2 equiv, 1 M in EtOH) and NaOH (0.2 mmol, 0.1 equiv, 2 M in water). After 30 min under H₂ atmosphere, ethylenediamine (8 mmol, 4 equiv) followed by the ynamide (2 mmol, 1 equiv) in EtOH (0.2 M) were added to the mixture. After 16 h, H₂ is replaced by argon and the reaction mixture is diluted with water (80 mL). The aqueous layer is extracted with Et₂O (3 x 40 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and purified by column chromatography on deactivated silica gel using a mixture of CH₂Cl₂/acetone/Et₃N as eluent to afford the desired product.

Compound 322



(*Z*)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-styrylbenzenesulfonamide

C₂₁H₂₂N₂O₄S

MW : 398.48 g.mol⁻¹

White solid

mp = 94 -95 °C

80% (223 mg, 0.56 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.34 -7.27 (m, 2 H, H_o, H_{o'}), 7.21-7.11 (m, 3 H, H_p, H_{p'}, H_q), 6.93 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 6.22 (s, 2 H, H_l, H_m), 3.53 -3.26 (m, 4 H, H_e, H_f), 2.70 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.43 (s, 3 H, H_k) ppm.

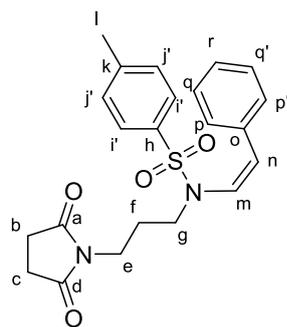
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.3 (C_a, C_d), 143.8 (C_j), 136.1 (C_n), 134.1 (C_g), 129.7 (C_o, C_{o'}), 128.4 (C_i, C_{i'}), 128.3 (C_p, C_{p'}), 128.0 (C_q), 127.0 (C_h, C_{h'}), 124.7 (C_l), 124.4 (C_m), 44.4 (C_f), 36.4 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.5 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 1703 (CO), 1624 (C=C-N), 1345 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 443.1247 found: 443.1209

R_f: 0.66 (Petroleum ether/EtOAc 30:70 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 324b



(*Z*)-*N*-(3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propyl)-4-methyl-*N*-styrylbenzenesulfonamide

C₂₂H₂₄N₂O₄S

MW: 412.50 g.mol⁻¹

Colorless oil

85% (701 mg, 1.7 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.69 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.23 – 7.18 (m, 5 H, H_p, H_{p'}, H_q, H_{q'}, H_r), 6.16 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz, H_m), 5.88 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz, H_n), 3.31 (td, 2 H, *J* = 6.9 Hz, 1.2 Hz, H_e), 3.12 (ddd, 2 H, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, H_g), 2.52 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.41 (s, 3 H, H_l), 1.70 -1.58 (m, 2 H, H_f) ppm.

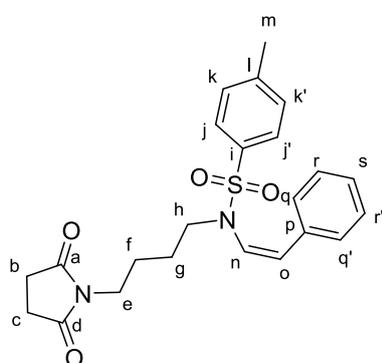
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.1 (C_a, C_d), 144.0 (C_k), 135.1 (C_h), 134.5 (C_o), 129.9 (C_p, C_{p'}), 129.1 (C_j, C_{j'}), 128.3 (C_q, C_{q'}), 128.1 (C_r), 127.4 (C_i, C_{i'}), 126.5 (C_m), 124.5 (C_n), 46.4 (C_g), 36.2 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 26.3 (C_f), 21.6 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 1696 (CO), 1632 (C=C-N), 1344 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 435.1349; found: 435.1344

R_f: 0.64 (Petroleum ether/EtOAc 20:80 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 324c



(*Z*)-*N*-(4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butyl)-4-methyl-*N*-styrylbenzenesulfonamide

C₂₃H₂₆N₂O₄S

MW : 426.53 g.mol⁻¹

Colorless oil

86% (734 mg, 1.72 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 7.36 – 7.28 (m, 4 H, H_k, H_{k'}, H_q, H_{q'}), 7.28 – 7.20 (m, 3 H, H_r, H_{r'}, H_s), 6.23 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, H_n), 5.81 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, H_o), 3.53 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, H_e), 3.39 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, H_h), 2.62 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_l), 1.44 – 1.32 (m, 4 H, H_f, H_g) ppm.

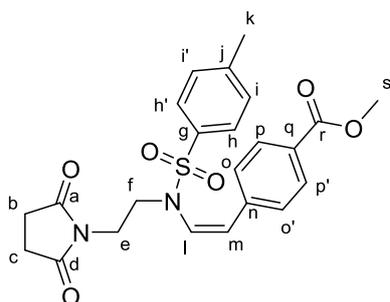
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.0 (C_a, C_d), 143.7 (C_i), 135.0 (C_i), 134.3 (C_p), 129.7 (C_q, C_{q'}), 129.0 (C_k, C_{k'}), 128.1 (C_r, C_{r'}), 128.0 (C_s), 127.5 (C_n), 127.3 (C_j, C_{j'}), 124.8 (C_o), 48.6 (C_h), 38.0 (C_e), 28.0 (C_b, C_c), 25.3 (C_f), 24.6 (C_g), 21.5 (C_m) ppm.

IR (neat): ν = 1697 (CO), 1623 (C=C-N), 1353 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 449.1505; found: 449.1499

R_f: 0.74 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 324d



methyl (Z)-4-(2-((N-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido) vinyl)benzoate

$C_{23}H_{24}N_2O_6S$

MW: 456.51 g.mol⁻¹

Yellow oil

79% (721.3 mg, 1.58 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.81 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_p, H_{p'}), 7.70 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.00 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 6.34 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, H_l), 6.22 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, H_m), 3.89 (s, 3 H, H_s), 3.47 (ddd, 2 H, J = 6.3 Hz, 4.0 Hz, 1.0 Hz, H_e), 3.39 (ddd, 2 H, J = 6.3 Hz, 4.0 Hz, 1.0 Hz, H_f), 2.70 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_k) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.5 (C_a, C_d), 166.7 (C_r), 144.3 (C_n), 139.1 (C_j), 136.1 (C_g), 130.1 (C_o, C_{o'}), 129.7 (C_i, C_{i'}), 129.6 (C_q), 128.5 (C_p, C_{p'}), 127.2 (C_h, C_{h'}), 126.7 (C_m), 123.5 (C_l), 52.4 (C_s), 44.9 (C_f), 36.6 (C_e), 28.4 (C_b, C_c), 21.8 (C_k) ppm.

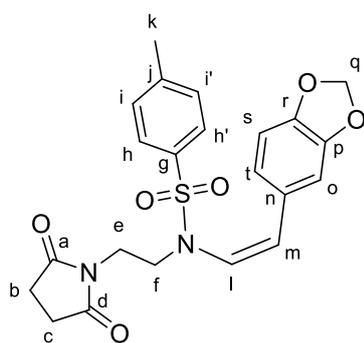
IR (neat): ν = 1401 (CO), 1620 (C=C-N), 1311 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 457.1428; found: 457.1432

R_f: 0.70 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.2 (), 166.7, 145.3, 134.4, 131.0 (), 130.2 (), 129.6 (), 129.1 (C_n), 127.8 (), 127.6, 85.1 (C_l), 70.6 (C_m), 52.4, 48.9, 37.1, 28.3 (), 21.9 ppm.

Compound 324e



(Z)-N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinyl)-N-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

$C_{22}H_{22}N_2O_6S$

MW : 442.48 g.mol⁻¹

White solid

mp = 156 - 157 °C

73% (646 mg, 1.46 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.70 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, H_h, H_{h'}), 7.30 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 6.60 (d, 1 H, J = 7.9 Hz, H_t), 6.49 - 6.45 (m, 2 H, H_s, H_o), 6.13 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, H_l), 6.02 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, H_m), 5.91 (s, 2 H, H_q), 3.53 (dd, 2 H, J = 5.3, 1.5 Hz, H_e), 3.44 (dd, 2 H, J = 5.3, 1.5 Hz, H_f), 2.71 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.41 (s, 3 H, H_k) ppm.

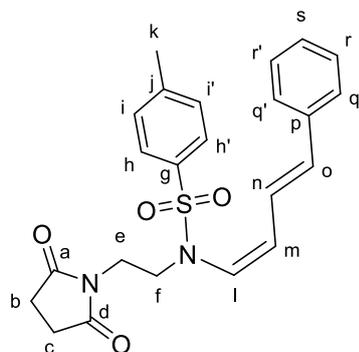
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.3 (C_a, C_d), 147.5 (C_p), 147.3 (C_r), 143.8 (C_j), 135.8 (C_g), 129.7 (C_i, C_{i'}), 128.0 (C_n), 127.0 (C_h, C_{h'}), 125.8 (C_l), 123.1 (C_o or C_s), 123.0 (C_m), 108.3 (C_o or C_s), 108.0 (C_t), 101.2 (C_q), 44.8 (C_f), 36.6 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.5 (C_k) ppm.

IR (neat): $\nu = 1703$ (CO), 1621 (C=C-N), 1347 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 443.1271; found: 443.1271

R_f: 0.77 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 324f



N-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-((1*Z*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₃H₂₄N₂O₄S

MW : 424.52 g.mol⁻¹

Colorless oil

75% (637 mg, 1.50 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.66$ (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.41 - 7.20 (m, 7 H, H_i, H_{i'}, H_q, H_{q'}, H_r, H_{r'}, H_s), 6.84 (dd, 1 H, $J = 14.8, 11.0$ Hz, H_n), 6.59 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, H_o), 6.23 (dd, 1 H, $J = 10.2, 7.7$ Hz, H_m), 5.53 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H_l), 3.71 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_e), 3.45 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_f), 2.74 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.34 (s, 3 H, H_k) ppm.

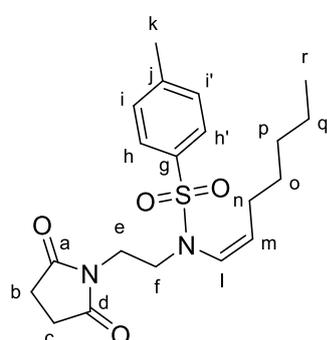
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.4$ (C_a, C_d), 143.8 (C_j), 136.5 (C_g), 135.8 (C_o), 135.4 (C_p), 132.8 (C_l), 129.6 (C_i, C_{i'}), 128.5 (C_q, C_{q'}), 128.1 (C_s), 127.3 (C_n, C_{n'}), 126.9 (C_r, C_{r'}), 125.2 (C_n), 122.5 (C_m), 48.0 (C_f), 37.4 (C_e), 28.2 (C_b, C_c), 21.4 (C_k) ppm.

IR (neat): $\nu = 1710$ (CO), 1629 (C=C-N), 1368 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 447.1349; found: 447.1354

R_f: 0.70 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 324h



(*Z*)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-*N*-(hept-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₀H₂₈N₂O₄S

MW : 392.51 g.mol⁻¹

Yellow oil

27% (212 mg, 0.54 mmol)

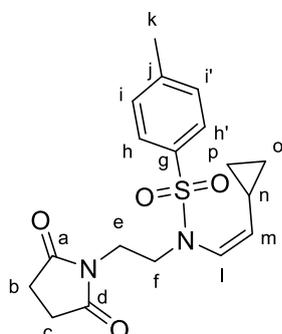
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.60$ (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 5.57 - 5.47 (m, 2 H, H_l, H_m), 3.62 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_e), 3.34 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_f), 2.73 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.39 (s, 3 H, H_k), 1.97 (td, 2 H, $J = 7.7, 5.4$ Hz, H_n), 1.28 - 1.12 (m, 6 H, H_o, H_p, H_q), 0.85 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, H_r) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.2$ (C_a, C_d), 143.3 (C_j), 136.0 (C_l), 135.6 (C_g), 129.4 (C_i, C_{i'}), 127.1 (C_n, C_{n'}), 124.4 (C_m), 47.2 (C_f), 36.9 (C_e), 31.4 (C_p or C_q), 28.4 (C_o), 28.0 (C_b, C_c), 27.1 (C_p or C_q), 22.4 (C_n), 21.3 (C_k), 13.9 (C_r) ppm.

IR (neat): $\nu = 1700$ (CO), 1630 (C=C-N), 1355 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.71 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 324i



(*Z*)-*N*-(2-cyclopropylvinyl)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₈H₂₂N₂O₄S

MW : 362.44 g.mol⁻¹

Colorless oil

97% (703 mg, 1.94 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.63$ (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 5.51 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_l), 4.89 (dd, 1 H, $J = 10.3, 7.4$ Hz, H_m), 3.67 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_e), 3.43 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H_f), 2.73 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.38 (s, 3 H, H_k), 0.73 – 0.64 (m, 2 H, H_o or H_p), 0.39 – 0.27 (m, 2 H, H_o or H_p) ppm.

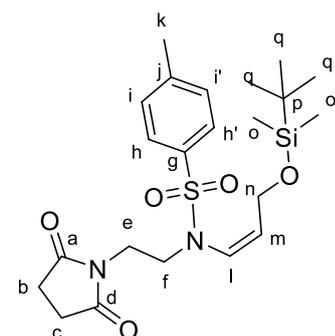
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.3$ (C_a, C_d), 143.3 (C_j), 139.7 (C_l), 135.7 (C_g), 129.4 (C_i, C_{i'}), 127.2 (C_h, C_{h'}), 123.4 (C_m), 47.2 (C_f), 37.1 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.4 (C_k), 9.6 (C_n), 7.3 (C_o, C_p) ppm.

IR (neat): $\nu = 1698$ (CO), 1619 (C=C-N), 1329 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 385.1192; found: 385.1211

R_f: 0.65 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 324j



(*Z*)-*N*-(3-((tert-butyldimethylsilyloxy)prop-1-en-1-yl)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₂H₃₄N₂O₅SSi

MW : 466.67 g.mol⁻¹

Yellow oil

60% (560 mg, 1.20 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.59$ (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 5.66 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H_l), 5.41 (dq, 1 H, $J = 8.3, 1.2$ Hz, H_m), 4.25 (dd, 1 H, $J = 5.9, 1.2$ Hz, H_n), 3.67 (t, 2 H, $J = 5.4$ Hz, H_e), 3.31 (t, 2 H, $J = 5.4$ Hz, H_f), 2.73 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.41 (s, 3 H, H_k), 0.88 (s, 9 H, H_q), 0.07 (s, 6 H, H_o) ppm.

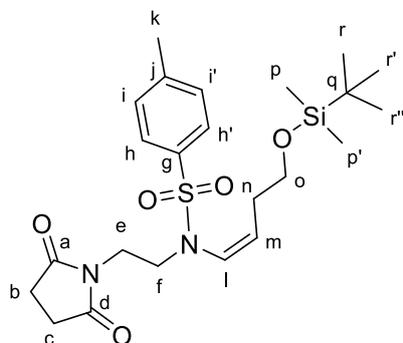
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 177.3$ (C_a, C_d), 143.8 (C_j), 135.0 (C_g), 134.4 (C_l), 129.6 (C_i, C_{i'}), 127.2 (C_h, C_{h'}), 125.2 (C_m), 58.9 (C_n), 47.5 (C_f), 37.5 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 25.8 (C_q), 21.5 (C_k), 18.2 (C_p), -5.3 (C_o) ppm.

IR (neat): $\nu = 1705$ (CO), 1630 (C=C-N), 1355 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 489.1850; found: 489.1841

R_f: 0.71 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 324k



(*Z*)-*N*-(4-((tert-butyldimethylsilyloxy)but-1-en-1-yl)-*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₃H₃₆N₂O₅SSi

MW : 480.70 g.mol⁻¹

Colorless oil

41% (394 mg, 0.82 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.57 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.23 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 5.69 (q, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_m), 5.69 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_l), 3.62 – 3.53 (m, 4 H, H_e, H_f) 3.31 (t, 2 H, *J* = 5.4 Hz, H_o), 2.71 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.37 (s, 3 H, H_k), 2.27 – 2.18 (m, 2 H, H_n), 0.84 (s, 9 H, H_r), 0.00 (s, 6 H, H_p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.3 (C_a, C_d), 143.5 (C_j), 135.4 (C_g), 132.2 (C_l), 129.5 (C_i, C_{i'}), 127.2 (C_h, C_{h'}), 125.8 (C_m), 61.8 (C_o), 47.4 (C_f), 37.0 (C_e), 30.5 (C_n), 28.1 (C_b, C_c), 25.8 (C_r, C_{r'}), 21.6 (C_k), 18.2 (C_q), -5.4 (C_p, C_{p'}) ppm.

IR (neat): ν = 1701 (CO), 1628 (C=C-N), 1401 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 503.2006; found: 503.1985

R_f: 0.49 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

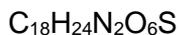
Synthesis of α-hydroxylamides *N*-functionalized with enamides

General procedure: When R = EWG

To a solution of ynamide (1 mmol, 1 equiv) in MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, v/v, 0.1 M) at 0 °C was added NaBH₄ (2 mmol, 2 equiv). Reaction was monitored by TLC, every 2 hours 2 equivalents of NaBH₄ were added until reaction completion (up to 8 equiv). After completion, the mixture was concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and retaken with sat. NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/EtOAc, CH₂Cl₂/MeOH or CH₂Cl₂/acetone as eluent to afford the desired product.

Compound 285

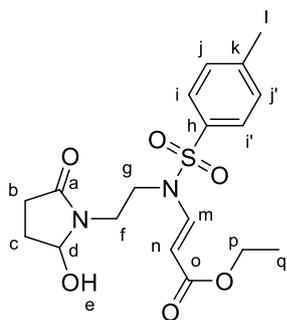
N. B.: The two isomers were isolated, and ratio E/Z was determined by NMR giving a ratio E/Z of 86/14.



MW : 396.46 g.mol⁻¹

73% (289.4 mg, 0.73 mmol) *E/Z* (86:14)

- Description of *E* isomer** : ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Orange solid
mp = 59 -60 °C

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.05 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_m), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 5.31 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_n), 5.24 (ddd, 1 H, *J* = 7.9, 6.2, 2.6 Hz, H_d), 4.18 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_p), 3.67 - 3.59 (m, 2 H, H_f), 3.56 - 3.49 (m, 1 H, H_g), 3.44 - 3.40 (m, 1 H, H_g), 3.37 (dd, 1 H, *J* = 7.9, 1.0 Hz, H_c), 2.61 - 2.51 (m, 1 H, H_b), 2.43 (s, 3 H, H_l), 2.42 - 2.29 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.93 - 1.86 (m, 1 H, H_e), 1.28 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_q) ppm.

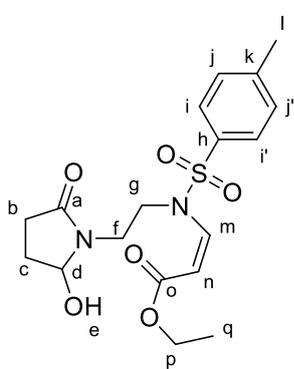
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.4 (C_a), 167.3 (C_o), 145.3 (C_k), 141.5 (C_m), 134.7 (C_h), 130.5 (C_i, C_{i'}), 127.4 (C_j, C_{j'}), 98.8 (C_n), 84.8 (C_d), 60.5 (C_p), 44.1 (C_g), 38.3 (C_f), 28.9 (C_b), 28.8 (C_c), 21.8 (C_l), 14.5 (C_q) ppm.

IR (neat): ν = 3360 (OH), 1680 (CO), 1622 (C=C-N), 1365 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 397.1428; found: 397.1397

R_f: 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

- Description of *Z* isomer** : ethyl (*Z*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 6.91 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, H_m), 5.31 - 5.27 (m, 1 H, H_d), 5.10 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, H_n), 4.45 (dd, 1 H, *J* = 5.4 Hz, 1.0 Hz, H_f), 4.11 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_p), 4.01 (ddd, 1 H, *J* = 14.3 Hz, 8.6 Hz, 5.4 Hz, H_f), 3.85 (ddd, 1 H, *J* = 14.3 Hz, 8.6 Hz, 5.4 Hz, H_g), 3.67 - 3.52 (m, 2 H, H_b), 2.60 - 2.51 (m, 1 H, H_g), 2.43 (s, 3 H, H_l), 2.34 - 2.25 (m, 2 H, H_c), 1.92 - 1.86 (m, 1 H, H_e), 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_q) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.1 (C_a), 166.2 (C_o), 145.2 (C_k), 138.2 (C_m), 134.7 (C_h), 130.3 (C_j, C_{j'}), 127.8 (C_i, C_{i'}), 99.2 (C_n), 84.1 (C_d), 60.9 (C_p), 46.6 (C_g), 39.8 (C_f), 29.1 (C_b), 27.9 (C_c), 21.8 (C_l), 14.3 (C_q) ppm.

R_f: 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 293

N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

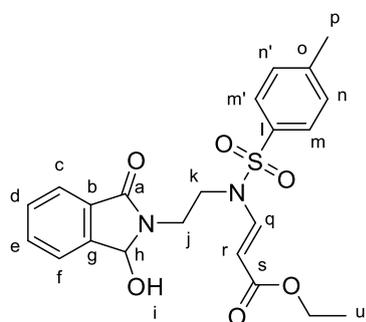
Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.



MW : 444.50 g.mol⁻¹

50% (222.5 mg, 0.50 mmol) *E/Z* (90:10)

- **Description of E isomer:** ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(1-hydroxy-3-oxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



- Yellow solid
mp = 86 -87 °C

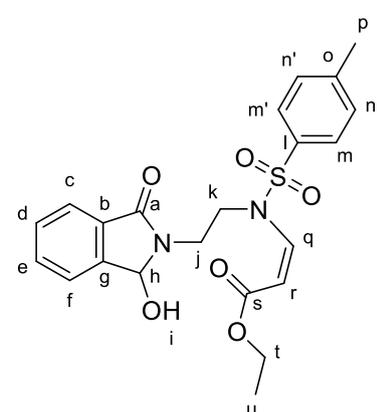
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.03 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_q), 7.67 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_c), 7.62 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_m, H_{m'}), 7.58 – 7.52 (m, 2 H, H_e, H_i), 7.48 – 7.42 (m, 1 H, H_d), 7.27 – 7.23 (m, 2 H, H_n, H_{n'}), 5.81 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, H_h), 5.36 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_s), 4.44 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, H_i), 4.11 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_t), 3.78 – 3.63 (m, 2 H, H_i), 3.63 – 3.48 (m, 2 H, H_j), 2.37 (s, 3 H, H_p), 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_u) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 168.1 (C_a), 167.4 (C_s), 145.2 (C_b), 144.2 (C_g), 141.4 (C_q), 134.8 (C_o), 132.6 (C_d or C_e), 131.2 (C_l), 130.3 (C_n, C_{n'}), 129.9 (C_d or C_e), 127.3 (C_m, C_{m'}), 123.6 (C_c or C_f), 123.3 (C_c or C_f), 98.8 (C_r), 83.0 (C_h), 60.4 (C_t), 44.2 (C_k), 37.2 (C_j), 21.8 (C_p), 14.5 (C_u) ppm.

IR (neat): ν = 3326 (OH), 1681 (CO), 1619 (C=C-N), 1364 (SO₂N), 1151 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 483.0987; found: 483.0987

R_f: 0.70 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)



- **Characteristic signals of Z isomer:** ethyl (*Z*)-3-((*N*-(2-(1-hydroxy-3-oxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.86 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, H_q), 5.88 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_d), 5.14 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, H_r), 4.66 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz, OH) ppm.

Compound 294a

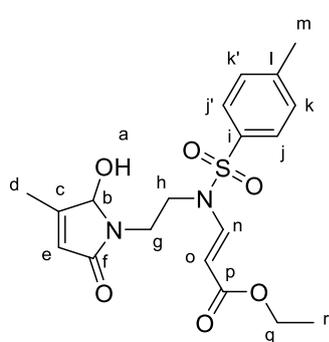
N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.



65% (265.5 mg, 0.65 mmol) *E/Z* (93:7)

- Description of E isomer:** ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Colorless oil

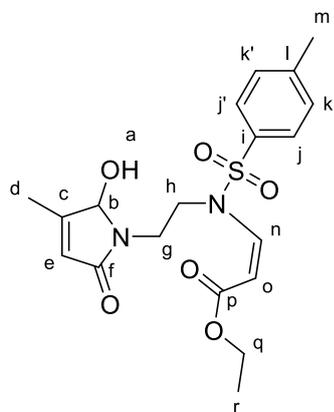
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.03 (d, 1 H, J = 14.1 Hz, H_n), 7.66 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 5.77 (d, 1 H, J = 1.5 Hz, H_e), 5.31 (d, 1 H, J = 14.1 Hz, H_o), 5.18 (dd, 1 H, J = 9.5 Hz, 2.0 Hz, H_b), 4.16 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_q), 4.08 (dd, 1 H, J = 9.5 Hz, 2.0 Hz, H_a), 3.67 – 3.46 (m, 4 H, H_g, H_h), 2.41 (s, 3 H, H_m), 2.04 (d, 3 H, J = 1.5 Hz, H_d), 1.26 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_r) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.8 (C_f), 167.4 (C_p), 158.8 (C_c), 145.2 (C_i), 141.5 (C_n), 134.8 (C_i), 130.4 (C_k, C_{k'}), 127.4 (C_j, C_{j'}), 122.4 (C_e), 98.8 (C_o), 86.1 (C_b), 60.5 (C_q), 44.5 (C_h), 37.1 (C_g), 21.8 (C_m), 14.5 (C_r), 13.8 (C_d) ppm.

IR (neat): ν = 3340 (OH), 1680 (CO), 1621 (C=C-N), 1364 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 447.0987; found: 447.0963

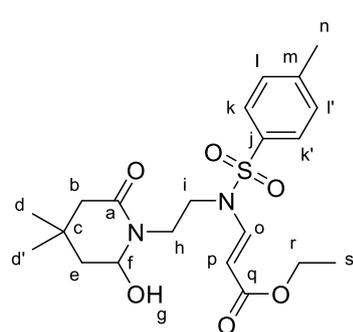
R_f: 0.46 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)



- Characteristic signals of Z isomer:** ethyl (*Z*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.82 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, C_n), 5.16 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, C_o) ppm.

Compound 294c



ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxopiperidin-1-yl)ethyl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

$C_{21}H_{30}N_2O_6S$

MW : 438.54 g.mol⁻¹

White solid

mp = 52 – 55 °C

62% (271.9 mg, 0.62 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.03 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_o), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 5.55 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_p), 4.93 (td, 1 H, *J* = 7.7 Hz, 5.2 Hz, H_i), 4.16 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_r), 3.92 – 3.86 (m, 1 H, H_h), 3.84 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_h), 3.62 (tdd, 2 H, *J* = 7.1 Hz, 2.5 Hz, 0.9 Hz, H_i), 3.26 (ddd, 1 H, *J* = 13.2 Hz, 7.1 Hz, 6.4 Hz, H_b), 2.40 (s, 3 H, H_n), 2.22 – 2.18 (m, 2 H, H_e), 1.98 (ddd, 1 H, *J* = 13.2 Hz, 5.2 Hz, 1.9 Hz, H_g), 1.59 (dd, 1 H, *J* = 13.2 Hz, 7.7 Hz, H_b), 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_s), 1.04 (s, 3 H, H_d or H_{d'}), 0.94 (s, 3 H, H_d or H_{d'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.8 (C_a), 167.7 (C_q), 145.1 (C_m), 141.6 (C_o), 134.9 (C_j), 130.3 (C_l, C_{l'}), 127.3 (C_k, C_{k'}), 99.0 (C_p), 81.0 (C_f), 60.4 (C_r), 45.9 (C_e), 44.9 (C_h), 44.2 (C_b), 41.7 (C_i), 29.9 (C_d or C_{d'}), 29.7 (C_c), 26.5 (C_d or C_{d'}), 21.8 (C_n), 14.5 (C_s) ppm.

IR (neat): ν = 2958 (OH), 1695 (CO), 1620 (C=C-N), 1363 (SO₂N), 1151 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 477.1456; found: 477.1456

R_f: 0.66 (petroleum ether/AcOEt 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 294d

N.B.: Two diastereoisomers were obtained as a mixture. Only the major diastereoisomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

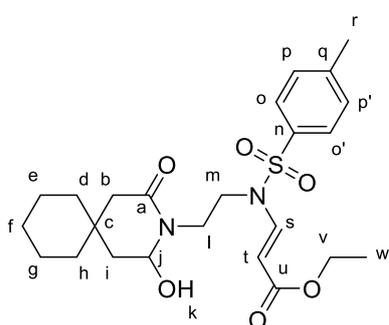
The minor one couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound minor diastereoisomer are given.

$C_{24}H_{34}N_2O_6S$

MW : 478.60 g.mol⁻¹

18% (86.2 mg, 0.18 mmol) major/minor (70:30)

- **Description of the major diastereoisomer:** ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-4-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Yellow solid
mp = 59 - 60 °C

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.04 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_s), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_o, H_{o'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_p, H_{p'}), 5.90 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H_j), 5.38 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_t), 4.17 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_v), 3.61, (td, 2 H, *J* = 6.7 Hz, 2.0 Hz, H_l), 3.50 (td, 2 H, *J* = 6.7 Hz, 2.0 Hz, H_m), 2.40 (s, 3 H, H_r), 2.35 (s, 2 H, H_b), 1.54 – 1.21 (m, 13 H, H_d, H_e, H_f, H_g, H_h, H_i, H_k), 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_w) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.2 (C_a), 167.3 (C_u), 145.2 (C_q), 141.6 (C_s), 135.0 (C_n), 130.4 (C_p, C_{p'}), 127.6 (C_t), 127.3 (C_o, C_{o'}), 98.9 (C_j), 60.4 (C_v), 44.1 (C_m, C_i), 43.7 (C_b), 36.5 (C_d, C_h), 34.7 (C_l), 32.5 (C_c), 25.9 (C_f), 21.8 (C_r, C_e, C_g), 14.5 (C_w) ppm.

IR (neat): ν = 2927 (OH), 1664 (CO), 1621 (C=C-N), 1365 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 501.2030; found: 501.2028

R_f: 0.56 (petroleum ether/AcOEt 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

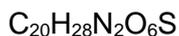
- **Characteristic signals of the minor diastereoisomer**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 (d, *J* = 14.1 Hz, H_s), 5.57 (d, *J* = 14.1 Hz, H_t), 5.13 (d, *J* = 7.8 Hz, H_j), 2.38 (s, H_r) ppm.

Compound 294e/294e'

N.B.: 294e and 294e' were obtained as a mixture. Only 294e' could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

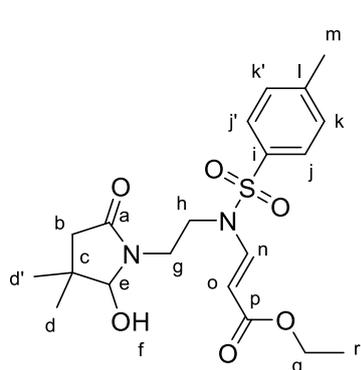
294e couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for 294e are given.



MW: 424.51 g.mol⁻¹

59% (250.5 mg, 0.59 mmol) **294e/294e'** (1:6)

- **Description of *E* isomer 294e'**: ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(5-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Yellow solid
mp = 55 - 57 °C

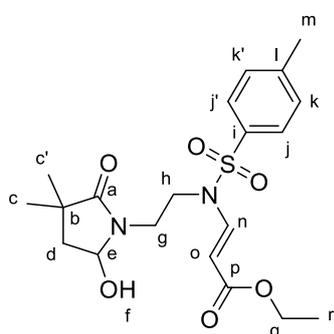
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.05 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_n), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 5.36 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_o), 4.69 (br, 1 H, H_e), 4.17 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_q), 3.69 – 3.53 (m, 3 H, H_g, H_h), 3.46 (br, 1 H, H_f), 3.38 – 3.29 (m, 1 H, H_g), 2.42 (s, 3 H, H_m), 2.36 (d, 1 H, *J* = 17.2 Hz, H_b), 2.11 (d, 1 H, *J* = 17.2 Hz, H_b), 1.27 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_r), 1.12 (d, 6 H, *J* = 1.5 Hz, H_d, H_{d'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.1 (C_a), 167.4 (C_p), 145.3 (C_i), 141.5 (C_n), 134.8 (C_i), 130.4 (C_k, C_{k'}), 127.4 (C_j, C_{j'}), 99.0 (C_o), 92.2 (C_e), 60.5 (C_q), 44.0 (C_b, C_h), 38.7 (C_g), 37.7 (C_c), 27.6 (C_d or C_{d'}), 22.5 (C_d or C_{d'}), 21.8 (C_m), 14.5 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 2962 (OH), 1697 (CO), 1621 (C=C-N), 1364 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 447.1560; found: 447.1559

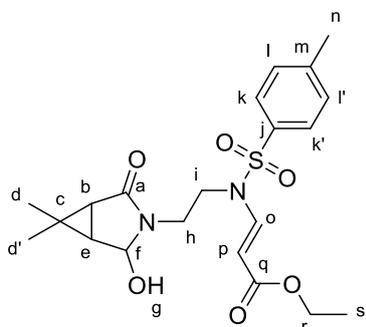
R_f: 0.54 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)



- **Characteristic signals of *E* isomer 294e:** ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 (d, *J* = 13.9 Hz, H_n), 5.31 (d, *J* = 13.9 Hz, H_o), 2.25 (d, *J* = 6.3 Hz, H_d), 2.21 (d, *J* = 6.3 Hz, H_d), 1.13 (s, H_c or H_{c'}) ppm.

Compound 294f



ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-6,6-dimethyl-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)ethyl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

C₂₁H₂₈N₂O₆S
MW : 436.52 g.mol⁻¹
Yellow solid
mp = 56 -58 °C
58% (253.2 mg, 0.58 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.05 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_o), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 5.40 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_p), 4.73 (br, 1 H, H_i), 4.17 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_r), 3.75 – 3.60 (m, 3 H, H_h, H_g, H_i), 3.51 (tt, 1 H, *J* = 10.6 Hz, 8.9 Hz, H_i), 3.12 (tt,

1 H, $J = 10.6$ Hz, 8.9 Hz, H_h), 2.43 (s, 3 H, H_n), 1.89 (dd, 1 H, $J = 5.8$ Hz, 1.3 Hz, H_e), 1.73 (dd, 1 H, $J = 5.8$ Hz, 1.3 Hz, H_b), 1.27 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H_s), 1.11 (s, 3 H, H_d or H_d'), 0.98 (s, 3 H, H_d or H_d') ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 172.9$ (C_a), 167.4 (C_q), 145.2 (C_m), 141.3 (C_o), 134.8 (C_i), 130.4 (C_l , C_l'), 127.4 (C_k , C_k'), 98.9 (C_p), 83.3 (C_f), 60.4 (C_r), 44.3 (C_i), 38.4 (C_h), 33.9 (C_b), 32.2 (C_e), 25.9 (C_d or C_d'), 25.3 (C_c), 21.8 (C_n), 14.5 (C_s), 14.3 (C_d or C_d') ppm.

IR (neat): $\nu = 2958$ (OH), 1682 (CO), 1620 (C=C-N), 1365 (SO_2N), 1157 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 459.1560; found: 459.1547

R_f: 0.63 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 294h/294h'

N.B.: 294h and 294h' were obtained as a mixture. Only 294h' could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

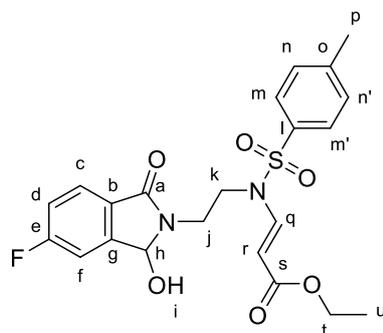
294h couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for 294h are given.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$

MW: 462.49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

67% (309.9 mg, 0.67 mmol) **294h/294h'** (1:3)

- **Description of E isomer 294h'**: ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(5-fluoro-3-hydroxy-1-oxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



White solid
mp = 78 -79 °C

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.05$ (d, 1 H, $J = 14.1$ Hz, H_q), 7.72 (dd, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 4.9 Hz, H_c), 7.65 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, H_m , $H_{m'}$), 7.31 – 7.26 (m, 3 H, H_n , H_n' , H_d), 7.17 (td, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 2.3 Hz, H_f), 5.84 – 5.79 (m, 1 H, H_h), 5.33 (d, 1 H, $J = 14.1$ Hz, H_r), 4.18 – 4.09 (m, 2 H, H_t), 3.87 – 3.77 (m, 1 H, H_j), 3.76 – 3.56 (m, 4 H, H_i , H_j , H_k), 2.40 (s, 3 H, H_p), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.2$

Hz, H_u) ppm.

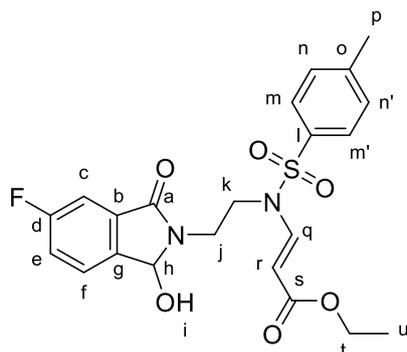
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 167.3$ (C_a), 167.1 (C_s), 166.8 (d, $J = 2.9$ Hz, C_b), 165.8 (d, $J = 252.2$ Hz, C_e), 146.7 (d, $J = 9.7$ Hz, C_g), 145.3 (C_o), 141.4 (C_q), 134.7 (C_i), 130.4 (C_n , C_n'), 127.3 (C_m , $C_{m'}$), 125.5 (d, $J = 9.7$ Hz, C_c), 117.6 (d, $J = 22.5$ Hz, C_d), 111.3 (d, $J = 23.4$ Hz, C_f), 98.9 (C_r), 82.5 (C_h), 60.5 (C_t), 44.4 (C_k), 37.5 (C_j), 21.8 (C_p), 14.5 (C_u) ppm.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -102.6$ ppm.

IR (neat): $\nu = 2981$ (OH), 1704 (CO), 1623 (C=C-N), 1365 (SO_2N), 1157 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 485.1153; found: 485.1144

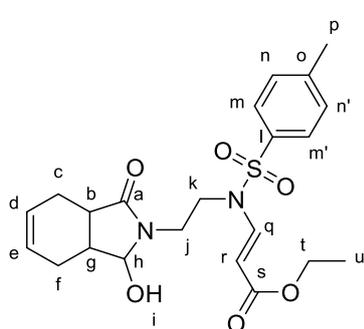
R_f: 0.74 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)



• **Characteristic signals of *E* isomer 294h:** ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(5-fluoro-1-hydroxy-3-oxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 5.24 (d, *J* = 13.9 Hz, H_q), 5.22 (d, *J* = 13.9 Hz, H_r) ppm.

Compound 294i



ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(1-hydroxy-3-oxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2H-isindol-2-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

C₂₂H₂₈N₂O₆S

MW: 448.53 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 48 - 50 °C

55% (246.7 mg, 0.55 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.01 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_q), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 5.78 – 5.66 (m, 2 H, H_d, H_e), 5.37 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_r), 4.76 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 1.9 Hz, H_h), 4.23 – 4.09 (m, 2 H, H_t), 3.74 – 3.43 (m, 4 H, H_i, H_j, H_k), 3.40 – 3.29 (m, 1 H, H_k), 2.92 (ddd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 8.1 Hz, 3.6 Hz, H_g), 2.40 (s, 3 H, H_p), 2.38 – 2.32 (m, 1 H, H_b), 2.30 – 2.17 (m, 3 H, H_c, H_f), 1.93 – 1.80 (m, 1 H, H_f), 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_u) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.5 (C_a), 167.5 (C_s), 145.2 (C_o), 141.5 (C_q), 134.7 (C_i), 130.4 (C_n, C_{n'}), 127.3 (C_m, C_{m'}), 126.9 (C_d or C_e), 125.6 (C_d or C_e), 98.9 (C_r), 89.6 (C_h), 60.5 (C_t), 43.9 (C_k), 39.5 (C_b), 38.7 (C_j), 37.6 (C_g), 24.6 (C_f), 22.3 (C_c), 21.7 (C_p), 14.5 (C_u) ppm.

IR (neat): ν = 2940 (OH), 1681 (CO), 1619 (C=C-N), 1344 (SO₂N), 1153 (SO₂) cm⁻¹

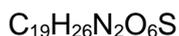
ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 487.1300; found: 487.1301

R_f: 0.56 (petroleum ether/AcOEt 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 301a

N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

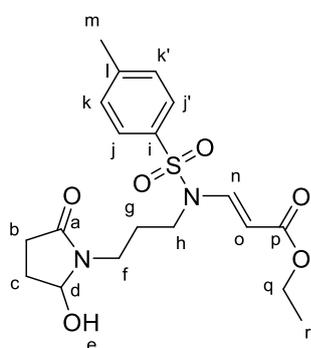
Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.



MW: 410.49 g.mol⁻¹

45% (184.7 mg, 0.45 mmol) *E/Z* (65:35)

- **Description of *E* isomer** : ethyl (*E*)-3-((*N*-(3-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)propyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Yellow oil

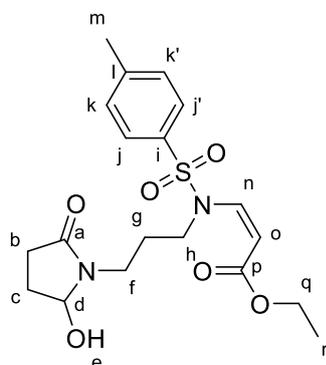
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.04 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_n), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_j), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 5.25 (br, 1 H, H_d), 5.06 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_o), 4.18 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_q), 3.45 – 3.31 (m, 4 H, H_f, H_h), 3.24 (dd, 1 H, *J* = 5.9 Hz, 1.6 Hz, H_c), 2.63 – 2.54 (m, 1 H, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_m), 2.41 – 2.27 (m, 2 H, H_b), 2.04 – 1.86 (m, 3 H, H_g, H_c), 1.28 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_r) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.3 (C_a), 167.3 (C_p), 145.2 (C_i), 141.6 (C_n), 135.0 (C_i), 130.4 (C_k, C_{k'}), 127.3 (C_j, C_{j'}), 98.4 (C_o), 84.1 (C_d), 60.5 (C_q), 43.9 (C_h), 38.2 (C_f), 29.0 (C_b), 28.7 (C_c), 26.3 (C_g), 21.8 (C_m), 14.6 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 2933 (OH), 1699 (CO), 1621 (C=C-N), 1363 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 433.1404; found: 433.1414

R_f: 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)



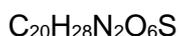
- **Characteristic signals of *Z* isomer:** ethyl (*Z*)-3-((*N*-(3-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)propyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.79 (d, *J* = 10.8 Hz, H_n) ppm.

Compound 301b

N.B.: *E* and *Z* isomers were obtained as a mixture. Only *E* isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound *Z* isomer are given.

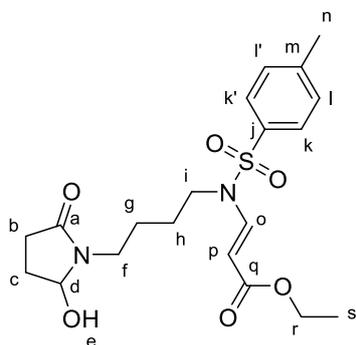


MW: 424.51g.mol⁻¹

63% (267.4 mg, 0.63 mmol) *E/Z* (89:11)

- **Description of E isomer:** ethyl (*E*)-3-((*N*-(4-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)butyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

Orange oil



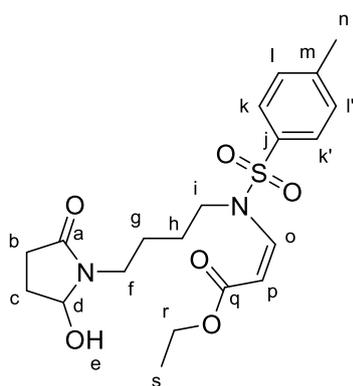
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.03 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_o), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_k, H_{k'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_l, H_{l'}), 5.22 (br, 1 H, H_d), 5.05 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_p), 4.17 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_r), 3.82 (br, 1 H, H_e), 3.50 – 3.30 (m, 3 H, H_f, H_i), 3.26 – 3.14 (m, 1 H, H_f), 2.60 – 2.48 (m, 1 H, H_b), 2.42 (s, 3 H, H_n), 2.36 – 2.25 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.95 – 1.84 (m, 1 H, H_c), 1.69 – 1.51 (m, 4 H, H_g, H_h), 1.27 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_s) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.0 (C_a), 167.3 (C_q), 145.1 (C_m), 141.6 (C_o), 135.2 (C_j), 130.4 (C_l, C_{l'}), 127.2 (C_k, C_{k'}), 98.6 (C_p), 83.2 (C_d), 60.4 (C_r), 45.5 (C_i), 39.1 (C_f), 29.1 (C_b), 28.3 (C_c), 24.5 (C_g or C_h), 23.8 (C_g or C_h), 21.8 (C_n), 14.5 (C_s) ppm.

IR (neat): ν = 2938 (OH), 1697 (CO), 1620 (C=C-N), 1361 (SO₂N), 1150 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 447.1560; found: 447.1541

R_f: 0.47 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)



- **Characteristic signals of Z isomer:** ethyl (*Z*)-3-((*N*-(4-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)butyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.80 (d, *J* = 10.8 Hz, H_o), 5.11 (d, *J* = 10.8 Hz, H_p), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, H_r) ppm.

Compound 321

N.B.: *E* and *Z* isomers were obtained as a mixture. Only *E* isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

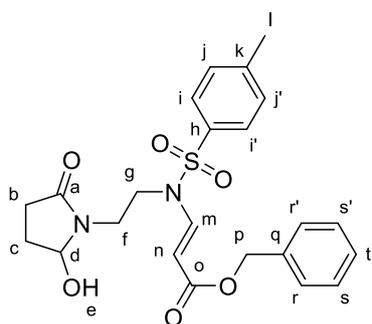
Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound *Z* isomer are given.

C₂₃H₂₆N₂O₆S

MW : 458.53 g.mol⁻¹

67% (307.2 mg, 0.67 mmol) *E/Z* (93:7)

- **Description of E isomer:** benzyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



White solid
mp = 60 - 61 °C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.10 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_m), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.39 – 7.29 (m, 7 H, H_j, H_{j'}, H_r, H_{r'}, H_s, H_{s'}, H_t), 5.35 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_n), 5.22 (m, 1 H, H_d), 5.18 (s, 2 H, H_p), 3.66 – 3.59 (m, 2 H, H_f, H_g), 3.56 – 3.50 (m, 1 H, H_g), 3.45 – 3.38 (m, 1 H, H_f), 3.07 (dd, 1 H, *J* =

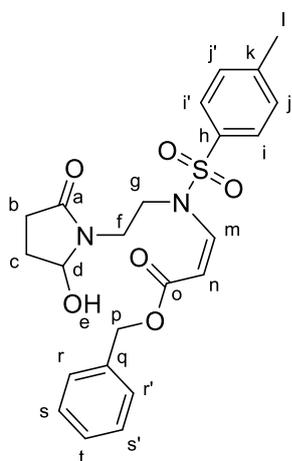
6.8 Hz, 2.0 Hz, H_e), 2.59 – 2.49 (m, 1 H, H_b), 2.42 (s, 3 H, H_k), 2.40 – 2.26 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.92 – 1.83 (m, 1 H, H_c) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.3 (C_a), 167.1 (C_o), 145.4 (C_k), 142.1 (C_m), 136.6 (C_h), 134.6 (C_q), 130.5 (C_j, C_{j'}), 128.7 (C_r, C_{r'}), 128.5 (C_s, C_{s'}), 128.4 (C_t), 127.4 (C_i, C_{i'}), 98.3 (C_n), 84.8 (C_d), 66.3 (C_p), 44.2 (C_g), 36.3 (C_f), 28.9 (C_b), 28.8 (C_c), 21.8 (C_i) ppm.

IR (neat): ν = 2924 (OH), 1696 (CO), 1619 (C=C-N), 1363 (SO₂N), 1147 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 481.1404; found: 481.1405

R_f: 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

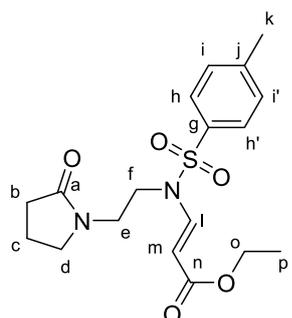


- **Characteristic signals of Z isomer:** benzyl (*Z*)-3-((*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.97 (d, *J* = 10.9 Hz, H_m) ppm.

Side products observed during the reduction of 284

Compound 286



ethyl (*E*)-3-((4-methyl-*N*-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)phenyl)sulfonamido)acrylate

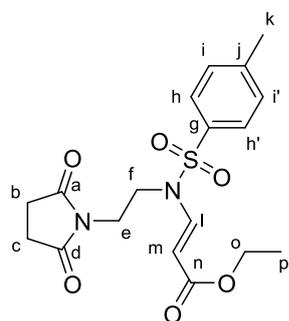
C₁₈H₂₄N₂O₅S
MW : 380.46 g.mol⁻¹
Colorless oil
15%

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.06 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_l), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_h, H_{h'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_i, H_{i'}), 6.29 (br, 1 H, H_d), 5.24 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_m), 4.12 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_o), 3.70 (t, 2 H, *J* = 5.8 Hz, H_e), 2.55 – 2.41 (m, 3 H, H_d, H_f), 2.43 (s, 3 H, H_k), 2.40 – 2.32 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.95 – 1.82 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.27 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.3 (C_a), 167.1 (C_n), 145.0 (C_j), 141.3 (C_i), 134.6 (C_g), 130.1 (C_i, C_{i'}), 127.0 (C_h, C_{h'}), 98.5 (C_m), 61.9 (C_d), 60.2 (C_o), 44.6 (C_f), 36.6 (C_e), 33.3 (C_b), 27.8 (C_c), 21.8 (C_k), 14.5 (C_p) ppm.

R_f: 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 287



ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

C₁₈H₂₂N₂O₆S

MW : 394.44 g.mol⁻¹

Colorless oil

17%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.98 (d, 1 H, *J* = 14.2 Hz, H_l), 7.57 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 5.14 (d, 1 H, *J* = 14.2 Hz, H_m), 4.12 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_o), 3.67 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz, H_e), 3.48 – 3.40 (m, 2 H, H_f), 2.68 (s, 4 H, H_b, H_c), 2.41 (s, 3 H, H_k), 1.22 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_p) ppm.

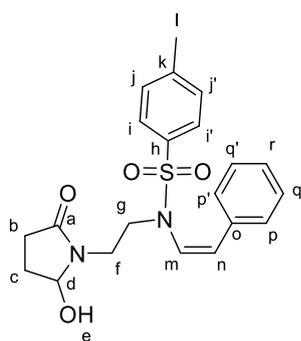
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.2 (C_a, C_d), 166.6 (C_n), 145.0 (C_j), 141.0 (C_i), 134.4 (C_g), 130.1 (C_i, C_{i'}), 127.1 (C_h, C_{h'}), 98.3 (C_m), 60.2 (C_o), 42.5 (C_f), 34.6 (C_e), 28.1 (C_b, C_c), 21.5 (C_k), 14.1 (C_p) pm.

R_f: 0.85 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v, UV, ninhydrin stain)

General procedure: When R = no EWG

To a solution of enamide (1 mmol, 1 equiv) in MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, v/v, 0.1 M) at 0 °C was added NaBH₄ (2 mmol, 2 equiv). Reaction was monitored by TLC, every 2 hours 2 equivalents of NaBH₄ were added until reaction completion (up to 8 equiv). After completion, the mixture was concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and retaken with sat. NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/EtOAc, CH₂Cl₂/MeOH or CH₂Cl₂/acetone as eluent to afford the desired product.

Compound 323



(*Z*)-*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-styrylbenzenesulfonamide

$C_{21}H_{24}N_2O_4S$

MW : 400.49 g.mol⁻¹

Colorless oil

53% (212 mg, 0.53 mmol)

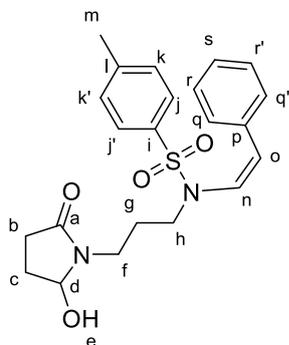
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.41 – 7.19 (m, 5 H, H_p, H_{p'}, H_q, H_{q'}, H_r), 6.85 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 6.19 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, H_m), 6.05 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, H_n), 4.96 (m, 1 H, H_d), 3.54 – 3.40 (m, 4 H, H_f, H_g), 2.58 – 2.48 (m, 1 H, H_c), 2.42 (s, 3 H, H_l), 2.26 – 2.10 (m, 3 H, H_b, H_c), 1.86 – 1.78 (m, 1 H, H_e) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.8 (C_a), 144.1 (C_k), 135.9 (C_o), 134.3 (C_n), 129.6 (C_p, C_{p'}), 128.9 (C_j, C_{j'}), 128.8 (C_m), 128.7 (C_q, C_{q'}), 128.5 (C_r), 127.2 (C_i, C_{i'}), 124.9 (C_n), 82.4 (C_d), 45.2 (C_g), 37.2 (C_f), 28.5 (C_b), 28.1 (C_c), 21.7 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 2941 (OH), 1691 (CO), 1621 (C=C-N), 1363 (SO₂N), 1147 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.38 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 325b



(*Z*)-*N*-(3-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)propyl)-4-methyl-*N*-styrylbenzenesulfonamide

$C_{22}H_{26}N_2O_4S$

MW: 414.52 g.mol⁻¹

Colorless oil

42% (174.1 mg, 0.42 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.71 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 7.41 (dd, 2 H, J = 6.9 Hz, 1.6 Hz, H_q, H_{q'}), 7.34 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_k, H_{k'}), 7.30 – 7.21 (m, 3 H, H_r, H_{r'}, H_s), 6.33 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, H_n), 5.71 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, H_o), 5.00 (td, 1 H, J = 5.9 Hz, 2.4 Hz, H_d), 3.22 – 3.03 (m, 4 H, H_f, H_h), 2.51 – 2.39 (m, 5 H, H_c, H_e, H_m), 2.23 – 2.14 (m, 2 H, H_b, H_c), 1.84 – 1.77 (m, 1 H, H_b), 1.69 – 1.62 (m, 2 H, H_g) ppm.

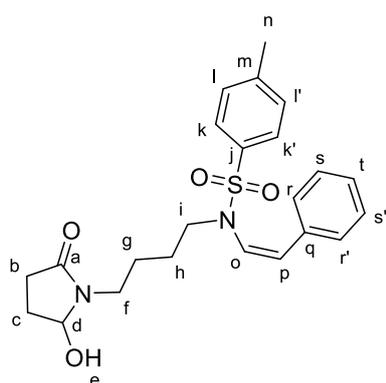
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.1 (C_a), 144.3 (C_i), 134.4 (C_i, C_p), 130.0 (C_k, C_{k'}), 129.4 (C_q, C_{q'}), 129.4 (C_n), 128.5 (C_s), 128.5 (C_r, C_{r'}), 127.7 (C_j, C_{j'}), 125.1 (C_o), 83.9 (C_d), 47.6 (C_h), 38.0 (C_f), 29.0 (C_b), 28.3 (C_c), 26.6 (C_g), 21.8 (C_m) ppm.

IR (neat): ν = 2950 (OH), 1667 (CO), 1447 (C=C-N), 1344 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 437.1505; found: 437.1502

R_f: 0.33 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 325c



(*Z*)-*N*-(4-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)butyl)-4-methyl-*N*-styrylbenzenesulfonamide

$C_{23}H_{28}N_2O_4S$

MW : 428.55 g.mol⁻¹

White solid

63% (270 mg, 0.63 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, H_k, H_{k'}), 7.34 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, H_l, H_{l'}), 7.31 – 7.21 (m, 5 H, H_r, H_{r'}, H_s, H_{s'}, H_t), 6.27 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, H_o), 5.84 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, H_p), 5.12 (td, 1 H, J = 4.3, 1.3 Hz, H_d), 3.39 – 3.28 (m, 1 H, H_f), 3.27 – 3.16 (m, 1 H, H_i), 3.11 – 3.00 (m, 2 H, H_h, H_g), 2.56 – 2.46 (m, 1 H, H_c), 2.45 (s, 3 H, H_n), 2.31 – 2.20 (m, 2 H, H_b, H_e), 1.91 – 1.77 (m, 1 H, H_b), 1.55 – 1.28 (m, 5 H, H_e, H_g, H_h) ppm.

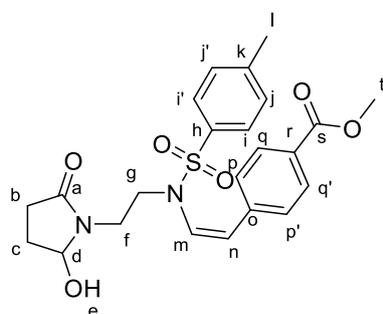
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.4 (C_a), 143.9 (C_m), 134.8 (C_j), 134.3 (C_q), 129.7 (C_i, C_{i'}), 129.0 (C_r, C_{r'}), 128.1 (C_o, C_s, C_{s'}, C_t), 127.7 (C_k, C_{k'}), 124.5 (C_p), 82.8 (C_d), 48.2 (C_i), 38.8 (C_f), 28.8 (C_b), 27.9 (C_c), 24.8 (C_g), 23.8 (C_h), 21.5 (C_n) ppm.

IR (neat): ν = 2928 (OH), 1694 (CO), 1447 (C=C-N), 1348 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 451.1662; found: 451.1653

R_f: 0.48 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 325d



methyl (*Z*)-4-(2-((*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)vinyl)benzoate

$C_{23}H_{26}N_2O_6S$

MW: 458.53 g.mol⁻¹

Colorless oil

9% (41.3 mg, 0.09 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.84 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_i, H_{i'}), 7.70 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, H_q, H_{q'}), 7.32 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, H_p, H_{p'}), 7.18 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 6.27 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, H_m), 6.12 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, H_n), 5.18 (br, 1 H, H_d), 3.88 (s, 3 H, H_t), 3.65 (dd, 1 H, J = 6.7 Hz, 2.1 Hz, H_e), 3.46 -3.38 (m, 1 H, H_g), 3.34 -3.26 (m, 3 H, H_f, H_g), 2.52 -2.38 (m, 4 H, H_l, H_c), 2.35 -2.26 (m, 1 H, H_b), 2.24 -2.16 (m, 1 H, H_b), 1.87 -1.79 (m, 1 H, H_c) ppm.

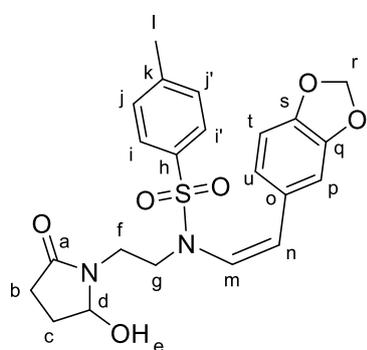
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.1 (C_a), 166.8 (C_s), 144.5 (C_o), 139.0 (C_k), 135.2 (C_h), 130.1 (C_p, C_{p'}), 129.6 (C_j, C_{j'}), 129.5 (C_r), 128.8 (C_i, C_{i'}), 127.4 (C_q, C_{q'}), 126.8 (C_n), 126.0 (C_m), 84.1 (C_d), 52.4 (C_t), 46.9 (C_g), 38.9 (C_f), 28.9 (C_b), 28.6 (C_c), 21.8 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 2952 (OH), 1670 (CO), 1436 (C=C-N), 1348 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[M+Na]^+$ calc: 481.1404; found: 481.1426

R_f: 0.41 (CH₂Cl₂/acetone 70:30 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 325e



(*Z*)-*N*-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinyl)-*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₂H₂₄N₂O₆S

MW : 444.50 g.mol⁻¹

Colorless oil

32% (142.3 mg, 0.32 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.71 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 6.79 (s, 1 H, H_u), 6.67 (s, 2 H, H_p, H_t), 6.19 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, H_m), 5.92 (s, 2 H, H_r), 5.78 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, H_n), 5.26 (br, 1 H, H_d), 3.47 – 3.29 (m, 5 H, H_e, H_f, H_g), 2.42 (s, 3 H, H_l), 2.55 – 2.47 (m, 1 H, H_b or H_c), 2.39 – 2.30 (m, 1 H, H_b or H_c), 2.28 – 2.19 (m, 1 H, H_b or H_c), 1.91 – 1.81 (m, 1 H, H_b or H_c), ppm.

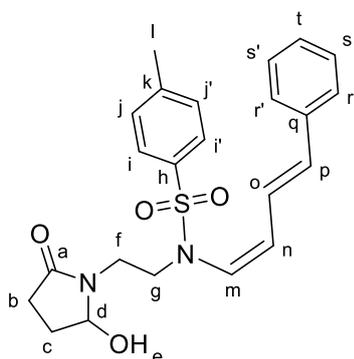
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.8 (C_a), 147.5 (C_q), 147.3 (C_s), 143.8 (C_k), 135.8 (C_h), 129.8 (C_j, C_{j'}), 128.3 (C_m), 128.0 (C_o), 127.3 (C_i, C_{i'}), 123.6 (C_p or C_t), 123.2 (C_n), 108.6 (C_u), 108.0 (C_p or C_t), 101.1 (C_r), 83.9 (C_d), 47.2 (C_g), 38.8 (C_i), 28.7 (C_b or C_c), 28.4 (C_b or C_c), 21.5 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 2866 (OH), 1666 (CO), 1445 (C=C-N), 1345 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: $[M+H]^+$ calc: 445.1428; found: 445.1426

R_f: 0.44 (CH₂Cl₂/acetone 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 325f



N-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-((1*Z*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₃H₂₆N₂O₄S

MW : 426.53 g.mol⁻¹

White solid

mp = 61 – 63 °C

52% (221.8 mg, 0.52 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.65 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.36 - 7.18 (m, 7 H, H_j, H_{j'}, H_r, H_{r'}, H_s, H_{s'}, H_t), 6.91 (dd, 1 H, J = 15.9, 11.2 Hz, H_o), 6.59 (d, 1 H, J = 15.9 Hz, H_p), 6.23 (dd, 1 H, J = 11.1, 7.7 Hz, H_n), 5.45 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, H_m), 5.37 – 5.30 (m, 1 H, H_d), 3.82 – 3.66 (m, 1 H, H_f), 3.59 – 3.42 (m, 2 H, H_e, H_g), 3.40 – 3.25 (m, 2 H, H_f, H_g), 2.58 – 2.47 (m, 2 H, H_b, H_c), 2.33 (s, 3 H, H_l), 2.30 – 2.14 (m, 1 H, H_b or H_c), 1.92 – 1.83 (m, 1 H, H_b or H_c) ppm.

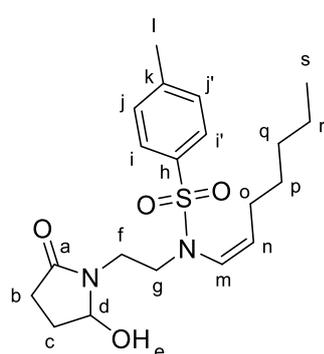
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.4 (C_a), 144.0 (C_k), 136.5 (C_h), 135.9 (C_p), 134.7 (C_q), 132.8 (C_n), 129.7 (C_j, C_{j'}), 128.4 (C_r, C_{r'}), 128.1 (C_t), 127.4 (C_i, C_{i'}), 126.8 (C_s, C_{s'}), 124.9 (C_m), 122.4 (C_o), 84.1 (C_d), 49.1 (C_g), 39.4 (C_f), 28.7 (C_b or C_c), 28.4 (C_b or C_c), 21.4 (C_i) ppm.

IR (neat): ν = 2928 (OH), 1676 (CO), 1451 (C=C-N), 1346 (SO₂N), 1089 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 449.1505; found: 449.1495

R_f: 0.40 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 325h



(*Z*)-*N*-(hept-1-en-1-yl)-*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₀H₃₀N₂O₄S

MW : 394.53 g.mol⁻¹

Colorless oil

41% (161.8 mg, 0.41 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.58 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_i, H_{i'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 5.60 – 5.50 (m, 1 H, H_m), 5.41 – 5.34 (m, 1 H, H_n), 5.33 – 5.26 (m, 1 H, H_d), 3.82 (br, 1 H, H_e), 3.46 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz, H_f), 3.43 – 3.33 (m, 1 H, H_g), 3.27 – 3.12 (m, 1 H, H_g), 2.61 – 2.47 (m, 1 H, H_b or H_c), 2.40 (s, 3 H, H_l), 2.39 – 2.21 (m, 1 H, H_b or H_c), 2.13 – 1.88 (m, 4 H, H_b or H_c, H_o), 1.31 – 1.88 (m, 6 H, H_p, H_q, H_r), 0.85 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, H_s) ppm.

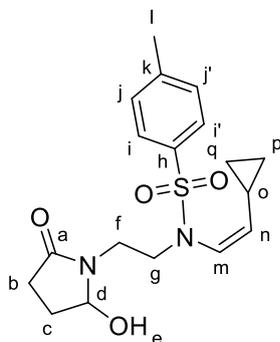
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.0 (C_a), 143.6 (C_k), 136.6 (C_m), 134.8 (C_h), 129.5 (C_j, C_{j'}), 127.3 (C_i, C_{i'}), 124.5 (C_n), 83.8 (C_d), 48.5 (C_g), 39.1 (C_f), 31.5 (C_p or C_q or C_o), 28.8 (C_b or C_c), 28.4 (C_b or C_c), 28.3 (C_p or C_q or C_r), 27.2 (C_o), 22.4 (C_p or C_q or C_r), 21.4 (C_i), 13.9 (C_s) ppm.

IR (neat): ν = 2927 (OH), 1677 (CO), 1455 (C=C-N), 1348 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 417.1818; found: 417.1816

R_f: 0.43 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 325i



(*Z*)-*N*-(2-cyclopropylvinyl)-*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₈H₂₄N₂O₄S

MW : 364.46 g.mol⁻¹

Colorless oil

39% (142 mg, 0.39 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.65 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_i, H_{i'}), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_j, H_{j'}), 5.43 – 5.32 (m, 2 H, H_d, H_m), 4.92 (dd, 1 H, *J* = 10.3, 7.4 Hz, H_n), 3.99 (br, 1 H, H_e), 3.58 – 3.47 (m, 2 H, H_f), 3.45 – 3.30 (m, 2 H, H_g), 2.63 – 2.52 (m, 1 H, H_b or H_c), 2.40 (s, 3 H, H_l), 2.38 – 2.23 (m, 2 H, H_b or H_c), 1.96 – 1.87 (m, 1 H,

H_b or H_c), 1.71 – 1.58 (m, 1 H, H_o), 0.78 – 0.67 (m, 2 H, H_p or H_q), 0.42 – 0.31 (m, 2 H, H_p or H_q) ppm.

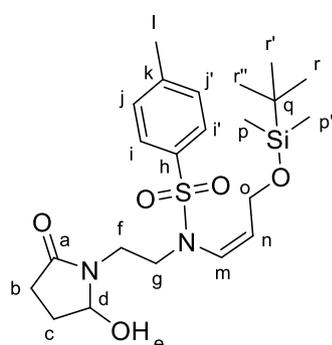
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.0 (C_a), 143.6 (C_k), 140.3 (C_n), 134.6 (C_h), 129.5 (C_j, C_{j'}), 127.4 (C_i, C_{i'}), 123.3 (C_m), 83.9 (C_d), 48.6 (C_g), 39.1 (C_f), 28.8 (C_b or C_c), 28.3 (C_b or C_c), 21.4 (C_l), 9.8 (C_o), 7.3 (C_p, C_q) ppm.

IR (neat): ν = 2928 (OH), 1669 (CO), 1455 (C=C-N), 1345 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 387.1349; found: 387.1333

R_f: 0.44 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 325j



(*Z*)-*N*-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₂H₃₆N₂O₅SSi

MW : 468.68 g.mol⁻¹

Yellow oil

31% (145 mg, 0.31 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.57 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 5.79 (td, 1 H, *J* = 8.5, 5.4 Hz, H_n), 5.51 – 5.46 (m, 1 H, H_d), 5.24 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, H_m), 4.63 (dd, 1 H, *J* = 13.5, 8.5 Hz, H_o), 4.46 (d, 1 H, *J* = 6.9 Hz, H_e), 4.26 (dd, 1 H, *J* = 13.5, 5.4 Hz, H_o), 3.63 – 3.55 (m, 1 H, H_f), 3.54 – 3.45 (m, 1 H, H_g), 3.34 – 3.27 (m, 1 H, H_f), 2.96 – 2.90 (m, 1 H, H_g), 2.56 – 2.45 (m, 1 H, H_b or H_c), 2.42 (s, 3 H, H_l), 2.40 – 2.28 (m, 2 H, H_b or H_c), 1.89 – 1.80 (m, 1 H, H_b or H_c), 0.90 (s, 9 H, H_r, H_{r'}, H_{r''}), 0.12 (s, 3 H, H_p or H_q), 0.11 (s, 3 H, H_p or H_q) ppm.

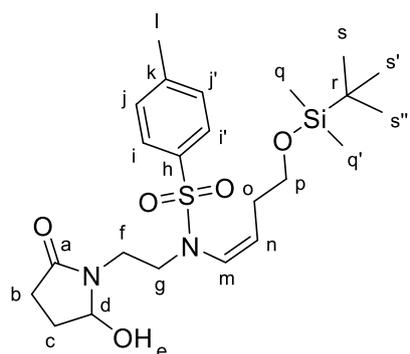
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.6 (C_a), 114.1 (C_k), 133.9 (C_h), 133.7 (C_n), 129.6 (C_j, C_{j'}), 127.2 (C_i, C_{i'}), 126.6 (C_m), 83.7 (C_d), 58.8 (C_o), 50.2 (C_g), 37.8 (C_f), 28.8 (C_b or C_c), 28.5 (C_b or C_c), 25.8 (C_r, C_{r'}, C_{r''}), 21.5 (C_l), 18.2 (C_q), -5.2 (C_p, C_{p'}) ppm.

IR (neat): ν = 2928 (OH), 1669 (CO), 1461 (C=C-N), 1354 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 507.1746; found: 507.1735

R_f: 0.57 (CH₂Cl₂/acetone 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 325k



(*Z*)-*N*-(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-1-en-1-yl)-*N*-(2-(2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₃H₃₈N₂O₅SSi

MW : 482.71 g.mol⁻¹

Colorless oil

19% (91.7 mg, 0.19 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.61 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 5.75 – 5.66 (m, 1 H, H_n), 5.60 – 5.53 (m, 1 H, H_d), 5.37 – 5.32 (m, 1 H, H_m), 4.24 – 4.17 (m, 1 H, H_e), 3.76 – 3.70 (m, 1 H, H_p), 3.69 – 3.56 (m, 1 H, H_p), 3.54 – 3.40 (m, 2 H, H_f, H_g), 3.35 – 3.30 (m, 1 H, H_g), 3.05 – 2.97 (m, 1 H, H_f), 2.67 – 2.49 (m, 2 H, H_o, H_b or H_c), 2.41 (s, 3 H, H_l), 2.38 – 2.34 (m, 3 H, H_o, H_b, H_c), 1.93 – 1.85 (m, 1 H, H_b or H_c), 0.88 (s, 9 H, H_s, H_{s'}, H_{s''}), 0.06 (s, 6 H, H_q, H_{q'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.9 (C_a), 143.8 (C_k), 134.5 (C_h), 134.1 (C_n), 129.6 (C_j, C_{j'}), 127.4 (C_i, C_{i'}), 126.7 (C_m), 83.6 (C_d), 62.2 (C_p), 49.9 (C_g), 38.1 (C_f), 31.0 (C_o), 28.8 (C_b or C_c), 28.2 (C_b or C_c), 25.8 (C_s, C_{s'}, C_{s''}), 21.5 (C_l), 18.5 (C_r), -5.4 (C_q, C_{q'}) ppm.

IR (neat): ν = 2954 (OH), 1700 (CO), 1461 (C=C-N), 1349 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 505.2163; found: 505.2165

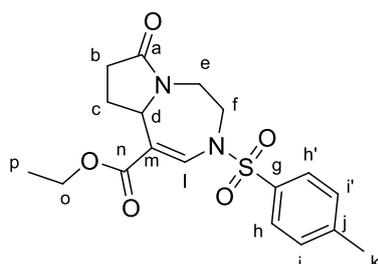
R_f: 0.37 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Synthesis of diaza-heterocycles

General procedure:

To a solution of α-hydroxylamides N-functionalized with a tertiary enamide (0.2 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.07 M), TMSOTf (0.24 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise. After 30 min, the mixture was diluted with water (5 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) and then once with Et₂O (5 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ (10 mL) and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure (15 mbar, 25 °C). The crude material was purified by column chromatography on silica gel using a mixture CH₂Cl₂/acetone as eluent to afford the desired product.

Compound 288



ethyl 7-oxo-3-tosyl-4,5,7,8,9,9a-hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-1-carboxylate

$C_{18}H_{22}N_2O_5S$

MW: 378.44 g.mol⁻¹

Yellow oil

83% (62.8 mg, 0.166 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.10 (s, 1 H, H_l), 7.67 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, H_h, H_{h'}), 7.34 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, H_i, H_{i'}), 4.60 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, H_d), 4.27 – 4.14 (m, 3 H, H_o, H_i), 3.93 (dd, 1 H, J = 12.4 Hz, 4.0 Hz, H_e), 3.35 (t, 1 H, J = 12.4 Hz, H_e), 2.96 (dd, 1 H, J = 14.6 Hz, 10 Hz, H_f), 2.65 – 2.54 (m, 1 H, H_c), 2.43 (s, 3 H, H_k), 2.37 – 2.22 (m, 2 H, H_b), 1.71 – 1.62 (m, 1 H, H_c), 1.30 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_p) ppm.

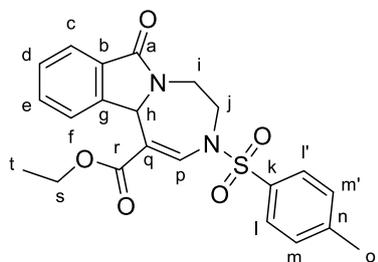
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.1 (C_a), 166.7 (C_n), 145.0 (C_j), 135.2 (C_i), 134.1 (C_g), 130.2 (C_i, C_{i'}), 127.1 (C_h, C_{h'}), 111.1 (C_m), 60.8 (C_o), 58.8 (C_d), 49.6 (C_e), 39.3 (C_i), 29.5 (C_b), 27.0 (C_c), 21.5 (C_k), 14.2 (C_p) ppm.

IR (neat): ν = 1693 (CO), 1627 (C=C-N), 1356 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 417.0881; found: 417.0856

R_f: 0.56 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 295



ethyl 7-oxo-3-tosyl-4,5,7,11b-tetrahydro-3H-[1,4]diazepino[7,1-a]isoindole-1-carboxylate

$C_{22}H_{22}N_2O_5S$

MW: 426.49 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 69 – 70 °C

85% (72.5 mg, 0.17 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.11 (d, 1 H, J = 1.0 Hz, H_p), 7.72 (dd, 2 H, J = 10.2 Hz, 7.6 Hz, H_c, H_e), 7.59 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.48 (td, 1 H, J = 7.6 Hz, 1.1 Hz, H_f), 7.42 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, H_d), 7.24 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 5.76 (s, 1 H, H_h), 4.44 (dt, 1 H, J = 14.9 Hz, 3.2 Hz, H_i), 4.40 – 4.31 (m, 2 H, H_s), 3.96 (ddd, 1 H, J = 13.0 Hz, 3.9 Hz, 2.5 Hz, H_j), 3.64 (ddd, 1 H, J = 13.0 Hz, 11.2 Hz, 2.8 Hz, H_j), 3.44 (ddd, 1 H, J = 14.8 Hz, 11.2 Hz, 2.5 Hz, H_i), 2.38 (s, 3 H, H_o), 1.38 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_t) ppm.

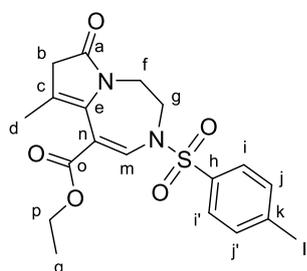
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.7 (C_a, C_r), 145.3 (C_b), 144.3 (C_n), 135.5 (C_p), 134.0 (C_k), 132.2 (C_c), 131.4 (C_g), 130.4 (C_m, C_{m'}), 128.6 (C_e), 127.4 (C_i, C_{i'}), 124.5 (C_d), 123.5 (C_f), 107.4 (C_q), 61.5 (C_h), 61.4 (C_s), 48.5 (C_i), 39.4 (C_j), 21.8 (C_o), 14.5 (C_t) ppm.

IR (neat): ν = 1691 (CO), 1632 (C=C-N), 1358 (SO₂N), 1165 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 427.1322; found: 427.1306

R_f: 0.70 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 296a



ethyl 9-methyl-7-oxo-3-tosyl-4,5,7,8-tetrahydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carboxylate

C₁₉H₂₂N₂O₅S

MW: 390.45 g.mol⁻¹

Colorless oil

59% (46.1 mg, 0.118 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 (s, 1 H, H_m), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_i, H_{i'}), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 4.28 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_p), 3.78 – 3.74 (m, 2 H, H_f), 3.47 – 3.69 (m, 2 H, H_g), 3.02 (d, 2 H, *J* = 1.1 Hz, H_b), 2.46 (s, 3 H, H_l), 1.62 (s, 3 H, H_d), 1.34 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_q) ppm.

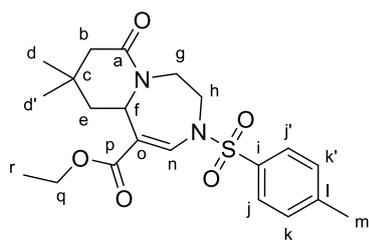
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.5 (C_a), 166.4 (C_o), 145.3 (C_k), 135.8 (C_m), 134.3 (C_h), 130.3 (C_j, C_{j'}), 129.1 (C_e), 127.2 (C_i, C_{i'}), 113.2 (C_n), 102.6 (C_c), 61.5 (C_p), 47.8 (C_g), 42.1 (C_b), 39.1 (C_f), 21.6 (C_l), 14.3 (C_d), 14.2 (C_q) ppm.

IR (neat): ν = 1702 (CO), 1593 (C=C-N), 1365 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 391.1322; found: 391.1306

R_f: 0.60 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 296c



ethyl 9,9-dimethyl-7-oxo-3-tosyl-3,4,5,7,8,9,10,10a-octahydropyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carboxylate

C₂₁H₂₈N₂O₅S

MW: 420.52 g.mol⁻¹

Colorless oil

69% (62.2 mg, 0.138 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.91 (s, 1 H, H_n), 7.69 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.59 (dd, 1 H, *J* = 11.1 Hz, 4.3 Hz, H_f), 4.45 (dt, 1 H, *J* = 14.3 Hz, 2.6 Hz, H_h), 4.29 – 4.15 (m, 2 H, H_q), 3.81 (td, 1 H, *J* = 12.2 Hz, 3.5 Hz, H_g), 3.61 (dt, 1 H, *J* = 12.3 Hz, 2.6 Hz, H_g), 2.96 (ddd, 1 H, *J* = 14.3 Hz, 12.2 Hz, 2.9 Hz, H_h), 2.44 (s, 3 H, H_m), 2.13 (dd, 1 H, *J* = 17.0 Hz, 2.8 Hz, H_b), 2.05 (ddd, 1 H, *J* = 13.0 Hz, 4.3 Hz, 2.5 Hz, H_e), 1.92 (d, 1 H, *J* = 17.2 Hz, H_b), 1.33 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_r), 1.12 (dd, 1 H, *J* = 13.1 Hz, 11.2 Hz, H_e), 0.98 (s, 3 H, H_d or H_{d'}), 0.90 (s, 3 H, H_d or H_{d'}) ppm.

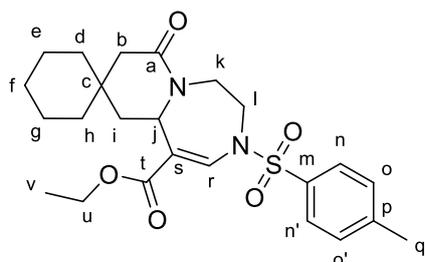
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 169.6 (C_a), 166.6 (C_p), 144.9 (C_i), 134.9 (C_n), 134.5 (C_i), 130.5 (C_k, C_{k'}), 127.5 (C_j, C_{j'}), 114.5 (C_o), 61.5 (C_q), 57.1 (C_f), 49.5 (C_g), 45.7 (C_b), 43.0 (C_e), 41.4 (C_h), 30.7 (C_d or C_{d'}), 29.6 (C_c), 25.2 (C_d or C_{d'}), 21.8 (C_m), 14.4 (C_r) ppm.

IR (neat): $\nu = 1702$ (CO), 1637 (C=C-N), 1362 (SO₂N), 1165 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 421.1792; found: 421.1808

R_f: 0.79 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 296d



ethyl 7'-oxo-3'-tosyl-4',5',7',8',10',10a'-hexahydro-3'H-spiro[cyclohexane-1,9'-pyrido[1,2-d][1,4]diazepine]-1'-carboxylate

C₂₄H₃₂N₂O₅S

MW: 460.59 g.mol⁻¹

colorless oil

63% (58.0 mg, 0.126 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.93$ (s, 1 H, H_r), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, H_n, H_{n'}), 7.35 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, H_o, H_{o'}), 4.58 (dd, 1 H, $J = 11$ Hz, 3.5 Hz, H_j), 4.44 (dt, 1 H, $J = 14.4$ Hz, 2.9 Hz, H_i), 4.32 – 4.17 (m, 2 H, H_u), 3.80 (td, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 3.5 Hz, H_k), 3.62 (dt, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 2.9 Hz, H_k), 2.95 (ddd, 1 H, $J = 14.4$ Hz, 12.2 Hz, 2.9 Hz, H_i), 2.44 (s, 3 H, H_q), 2.30 (d, 1 H, $J = 16.3$ Hz, H_b), 1.85 (d, 1 H, $J = 16.3$ Hz, H_b), 1.52 – 1.39 (m, 7 H, H_d or H_e or H_f or H_g or H_h or H_i), 1.34 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H_v), 1.38 – 1.13 (m, 5 H, H_d or H_e or H_f or H_g or H_h or H_i) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 169.8$ (C_a), 166.7 (C_t), 145.0 (C_p), 135.1 (C_r), 134.5 (C_m), 130.3 (C_o, C_{o'}), 127.5 (C_n, C_{n'}), 114.3 (C_s), 61.2 (C_u), 56.2 (C_j), 49.6 (C_k), 44.2 (C_b), 41.3 (C_i), 39.4 (C_d), 33.5 (C_h), 32.3 (C_c), 29.9 (C_i), 26.2 (C_f), 21.8 (C_q), 21.7 (C_e), 21.6 (C_g), 14.5 (C_v) ppm.

IR (neat): $\nu = 1672$ (CO), 1634 (C=C-N), 1365 (SO₂N), 1147 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 461.2105; found: 461.2119

R_f: 0.55 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 296e/296e'

N.B.: 296e and 296e' were obtained as a mixture. Only 296e' could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

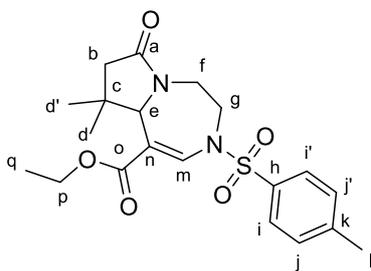
296e couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for 296e are given.

C₂₀H₂₆N₂O₅S

MW: 406.50 g.mol⁻¹

66% (53.6 mg, 0.132 mmol) **296e/296e'** (1:6)

- **Description of 296e':** 9,9-dimethyl-7-oxo-3-tosyl-4,5,7,8,9,9a-hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-1-carboxylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.15 (s, 1 H, H_m), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 4.71 (s, 1 H, H_e), 4.27 – 4.13 (m, 3 H, H_f, H_p), 3.85 (ddd, 1 H, *J* = 12.6 Hz, 3.1 Hz, 2.5 Hz, H_g), 3.35 (td, 1 H, *J* = 12.6 Hz, 2.5 Hz, H_g), 3.01 (ddd, 1 H, *J* = 14.9 Hz, 11.8 Hz, 1.5 Hz, H_f), 2.42 (s, 3 H, H_i), 2.28 (d, 1 H, *J* = 16.1 Hz, H_b), 1.98 (d, 1 H, *J* = 16.1 Hz, H_b), 1.32 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_q), 1.11 (s, 3 H, H_d or H_{d'}), 0.53 (s, 3 H, H_d or H_{d'}) ppm.

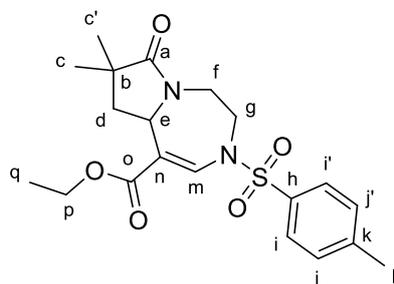
J = 16.1 Hz, H_b), 1.32 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_q), 1.11 (s, 3 H, H_d or H_{d'}), 0.53 (s, 3 H, H_d or H_{d'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 173.1 (C_a), 167.4 (C_o), 145.2 (C_k), 136.8 (C_m), 134.0 (C_h), 130.3 (C_j, C_{j'}), 127.4 (C_i, C_{i'}), 107.6 (C_n), 67.4 (C_e), 61.2 (C_p), 50.1 (C_g), 46.4 (C_b), 40.1 (C_c), 37.6 (C_r), 26.8 (C_d or C_{d'}), 23.4 (C_d or C_{d'}), 21.8 (C_i), 14.4 (C_q) ppm.

IR (neat): ν = 1695 (CO), 1629 (C=C-N), 1361 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 429.1455; found: 429.1447

R_f: 0.57 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, KMnO₄ stain)

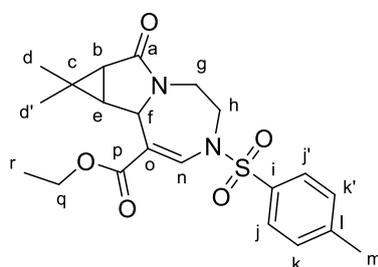


- **Characteristic signals of 296e:** ethyl 8,8-dimethyl-7-oxo-3-tosyl-4,5,7,8,9,9a-hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-1-carboxylate

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.09 (s, H_m), 7.74 (d, CH Ts, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 4.87 (s, e), 4.54 (td, *J* = 7.4 Hz, 1.3 Hz, H_f), 2.54 (d, *J* = 15.9 Hz, H_b), 2.44 (s, H_i), 2.16 (d, *J* = 15.9 Hz, H_d), 1.37 (s, H_c or H_{c'}), 1.05 (s, H_c or H_{c'}) ppm.

R_f: 0.60 (CH₂Cl₂/acetone 8:2 v/v, UV, KMnO₄ stain)

Compound 296f



ethyl 1,1-dimethyl-2-oxo-6-tosyl-1,1a,2,4,5,6,8a,8b-octahydrocyclopropa[3,4]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxylate

C₂₁H₂₆N₂O₅S

MW: 418.51 g.mol⁻¹

colorless oil

94% (78.7 mg, 0.188 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.10 (s, 1 H, H_n), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 4.30 (s, 1 H, H_i), 4.29 – 4.17 (m, 2 H, H_q), 4.02 (ddd, 1 H, *J* = 14.3 Hz, 6.7 Hz, 3.5 Hz, H_g), 3.83 (ddd, 1 H, *J* = 13.1 Hz, 6.7 Hz, 2.2 Hz, H_h), 3.56 (ddd, 1 H, *J* = 13.1 Hz, 8.1 Hz, 3.5 Hz, H_h), 2.84 (ddd, 1 H, *J* = 14.3 Hz, 8.1 Hz, 2.2 Hz, H_g), 2.43 (s, 3 H, H_m), 1.76 (d,

1 H, $J = 6.4$ Hz, H_b), 1.64 (dd, 1 H, $J = 6.4$ Hz, 1.4 Hz, H_e), 1.32 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, H_r), 1.08 (s, 3 H, H_d or H_d'), 1.01 (s, 3 H, H_d or H_d') ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 172.5$ (C_a), 166.7 (C_p), 145.3 (C_i), 137.6 (C_n), 134.5 (C_j), 130.4 (C_k , C_k'), 127.4 (C_j , C_j'), 110.9 (C_o), 61.0 (C_q), 57.7 (C_f), 49.2 (C_h), 39.7 (C_g), 32.3 (C_e), 31.9 (C_b), 26.0 (C_d or C_d'), 23.2 (C_c), 21.8 (C_m), 14.5 (C_d or C_d'), 14.2 (C_r) ppm.

IR (neat): $\nu = 1685$ (CO), 1627 (C=C-N), 1355 (SO_2N), 1166 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 441.1455; found: 441.1443

R_f : 0.70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 296h/296h'

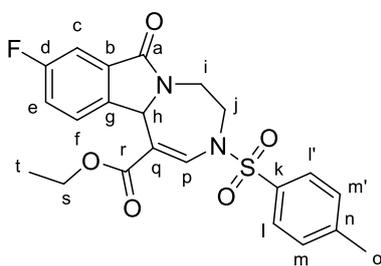
N. B.: 296h and 296h' were obtained as a separable mixture.

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$

MW: 444.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

84% (74.7 mg, 0.168 mmol) **296h/296h'** (1:3)

- Description of 296h:** ethyl 7'-oxo-3'-tosyl-4',5',7',8',10',10a'-hexahydro-3'*H*-spiro[cyclohexane-1,9'-pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine]-1'-carboxylate



Colorless oil

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.13$ (s, 1 H, H_p), 7.72 (dd, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 4.6 Hz, H_f), 7.60 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_i , H_r), 7.39 (dd, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 2.3 Hz, H_c), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_m , H_m'), 7.16 (td, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz, H_e), 5.72 (s, 1 H, H_h), 4.43 (dt, 1 H, $J = 14.3$ Hz, 3.2 Hz, H_i), 4.36 (qd, 2 H, $J = 7.2$ Hz, 2.5 Hz, H_s), 3.97 (ddd, 1 H, $J = 13.0$ Hz, 2.8 Hz, 1.9 Hz, H_j), 3.66 (ddd, 1 H, $J = 13.0$ Hz, 11.3 Hz, 2.8 Hz, H_j), 3.44 (ddd, 1 H, $J = 14.3$ Hz, 11.3 Hz, 1.9 Hz, H_i), 2.41 (s, 3 H, H_o), 1.39 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H_t) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 167.7$ (C_a), 166.7 (C_r), 163.1 (d, $J = 250.5$ Hz, C_d), 156.2 (C_b), 145.5 (C_n), 140.0 (C_g), 135.7 (C_p), 134.0 (C_k), 130.4 (C_m , C_m'), 127.4 (C_l , C_l'), 126.5 (d, $J = 8.2$ Hz, C_f), 119.6 (d, $J = 22.5$ Hz, C_e), 110.2 (d, $J = 23.1$ Hz, C_c), 107.2 (C_q), 61.5 (C_s), 61.3 (C_h), 48.4 (C_j), 39.6 (C_i), 21.8 (C_o), 14.6 (C_t) ppm.

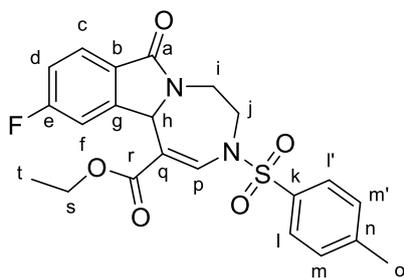
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -113.6$ ppm.

IR (neat): $\nu = 1704$ (CO), 1664 (C=C-N), 1354 (SO_2N), 1164 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 467.1047; found: 467.1022

R_f : 0.68 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

- **Description of 296h':** ethyl 10-fluoro-7-oxo-3-tosyl-4,5,7,11b-tetrahydro-3H-[1,4]diazepino[7,1-a]isoindole-1-carboxylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.17 (s, 1 H, H_p), 7.72 (dd, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 5.0 Hz, H_c), 7.61 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.47 (dd, 1 H, *J* = 9.1 Hz, 2.2 Hz, H_f), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 7.13 (td, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 2.2 Hz, H_d), 5.74 (s, 1 H, H_h), 4.43 (dt, 1 H, *J* = 14.9 Hz, 3.1 Hz, H_i), 4.40 – 4.34 (m, 2 H, H_s), 3.98 (ddd, 1 H, *J* = 12.6 Hz, 3.1 Hz, 2.7 Hz, H_j), 3.63 (ddd, 1 H, *J* = 12.6 Hz, 11.8 Hz, 2.7 Hz, H_j), 3.43 (ddd, 1 H, *J* = 14.9 Hz, 11.8 Hz, 2.7 Hz, H_i), 2.41 (s, 3 H, H_o), 1.40 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_t) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.7 (C_a), 166.8 (C_r), 165.5 (d, *J* = 250.5 Hz, C_e), 146.8 (d, *J* = 10.2 Hz, C_g), 145.5 (C_n), 136.0 (C_p), 134.0 (C_k), 130.5 (C_m, C_{m'}), 127.5 (C_b), 127.5 (C_i, C_{i'}), 125.4 (d, *J* = 9.9 Hz, C_c), 116.4 (d, *J* = 23.5 Hz, C_d), 112.5 (d, *J* = 25.8 Hz, C_f), 106.5 (C_q), 61.6 (C_s), 61.3 (C_h), 48.6 (C_j), 39.5 (C_i), 21.8 (C_o), 14.6 (C_t) ppm.

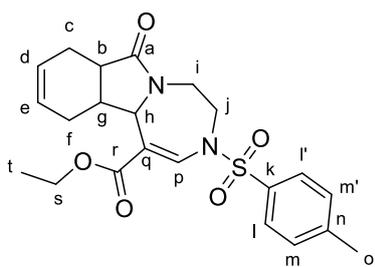
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -107.0 ppm.

IR (neat): ν = 1695 (CO), 1629 (C=C-N), 1261 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 445.1228; found: 445.1215

R_f: 0.55 (CH₂Cl₂/acetone 90:10 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 296i



ethyl 7-oxo-3-tosyl-4,5,7,7a,8,11,11a,11b-octahydro-3H-[1,4]diazepino[7,1-a]isoindole-1-carboxylate

C₂₂H₂₆N₂O₅S

MW: 432.50 g·mol⁻¹

Yellow solid

mp = 158 – 160 °C

82% (70.9 mg, 0.164 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.91 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz, H_p), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 5.69 (s, 2 H, H_d, H_e), 4.27 – 4.16 (m, 3 H, H_s, H_i), 4.15 (s, 1 H, H_h), 3.85 (dt, 1 H, *J* = 14.1 Hz, 5.1 Hz, H_j), 3.61 (ddd, 1 H, *J* = 14.1 Hz, 9.4 Hz, 3.6 Hz, H_j), 2.97 (dt, 1 H, *J* = 14.1 Hz, 4.2 Hz, H_i), 2.56 – 2.47 (m, 1 H, H_b), 2.47 – 2.36 (m, 5 H, H_g, H_o, H_c), 2.35 – 2.26 (m, 1 H, H_i), 2.21 – 2.10 (m, 1 H, H_c), 1.90 – 1.77 (m, 1 H, H_i), 1.30 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_o) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.0 (C_a), 167.2 (C_r), 145.2 (C_n), 139.1 (C_p), 134.8 (C_k), 130.4 (C_m, C_{m'}), 127.3 (C_i, C_{i'}), 126.4 (C_d or C_e), 125.6 (C_d or C_e), 113.1 (C_q), 63.8 (C_h), 61.0 (C_s), 48.3 (C_j), 40.9 (C_i), 37.7 (C_g), 36.1 (C_b), 27.2 (C_i), 22.1 (C_c), 21.8 (C_o), 14.4 (C_t) ppm.

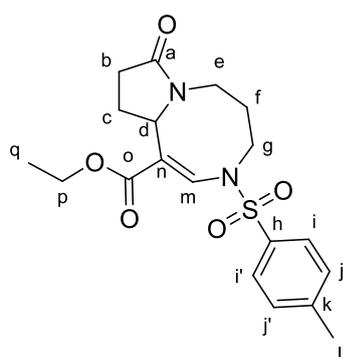
IR (neat): ν = 1689 (CO), 1624 (C=C-N), 1363 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 431.1635; found: 431.1646

R_f: 0.69 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

CCDC 1831780 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.

Compound 302a



ethyl (*E*)-8-oxo-3-tosyl-3,4,5,6,8,9,10,10a-octahydropyrrolo[1,2-a][1,5]diazocine-1-carboxylate

C₁₉H₂₄N₂O₅S
MW: 392.47 g.mol⁻¹
orange oil
51% (40.0 mg, 0.102 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.30 (s, 1 H, H_m), 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 4.79 (dd, 1 H, *J* = 9.2 Hz, 6.8 Hz, H_d), 4.29 – 4.14 (m, 2 H, H_p), 3.84 – 3.77 (m, 2 H, H_e, H_g), 3.08 (ddd, 1 H, *J* = 15.2 Hz, 11.4 Hz, 2.3 Hz, H_g), 2.73 (ddd, 1 H, *J* = 15.2 Hz, 10.3 Hz, 5.1 Hz, H_e), 2.62 – 2.51 (m, 1 H, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_i), 2.41 – 2.28 (m, 2 H, H_b), 2.20 – 2.06 (m, 1 H, H_f), 1.77 – 1.55 (m, 2 H, H_f, H_c), 1.32 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_q) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.8 (C_a), 167.6 (C_o), 145.2 (C_k), 137.6 (C_m), 135.1 (C_h), 130.4 (C_j, C_{j'}), 127.5 (C_i, C_{i'}), 109.9 (C_n), 61.3 (C_p), 58.6 (C_d), 45.7 (C_g), 38.6 (C_e), 30.6 (C_b), 29.4 (C_c), 26.6 (C_f), 21.8 (C_i), 14.5 (C_q) ppm.

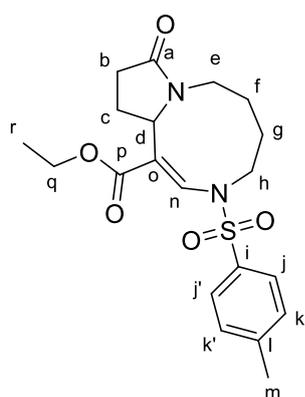
IR (neat): ν = 1684 (CO), 1618 (C=C-N), 1353 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 415.1298; found: 415.1297

R_f: 0.59 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 302b

N.B.: 302b was obtained in mixture with 303. 302b has not been isolated and the description is based on the spectrum of the mixture 302b/303 as 303 was isolated.



ethyl (*E*)-9-oxo-3-tosyl-4,5,6,7,9,10,11,11a-octahydro-3H-pyrrolo[1,2-a][1,5]diazonine-1-carboxylate

C₂₀H₂₆N₂O₅S
MW: 406.50 g.mol⁻¹
Colorless oil
25% (20.3 mg, 0.05 mmol)

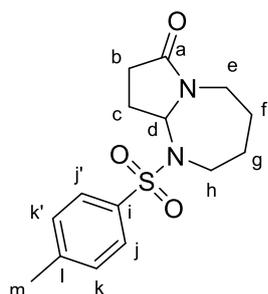
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.13 (s, 1 H, H_n), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.88 (td, 1 H, *J* = 7.9 Hz, 1.6 Hz, H_d), 4.23 (qd, 2 H, *J* = 7.2 Hz, 1.6 Hz, H_q), 4.09 – 4.01

(m, 1 H, H_e), 3.66 – 3.51 (m, 2 H, H_e, H_h), 2.76 – 2.69 (m, 1 H, H_h), 2.52 – 2.46 (m, 1 H, H_f or H_g or H_b or H_c), 2.42 (s, 3 H, H_m), 2.40 – 2.28 (m, 2 H, H_f or H_g or H_b or H_c), 1.79 – 1.42 (m, 5 H, H_f or H_g or H_b or H_c), 1.34 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_r) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.9 (C_a), 167.9 (C_p), 141.1 (C_l), 139.0 (C_n), 135.0 (C_i), 130.3 (C_k, C_{k'}), 127.6 (C_j, C_{j'}), 113.7 (C_o), 61.5 (C_q), 57.6 (C_d), 48.1 (C_h), 42.9 (C_e), 30.1 (C_b or C_c or C_f or C_g), 28.0 (C_b or C_c or C_f or C_g), 27.0 (C_b or C_c or C_f or C_g), 21.8 (C_b or C_c or C_f or C_g), 21.7 (C_m), 14.5 (C_r) ppm.

R_f: 0.41 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 303



1-tosyloctahydro-7*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,3]diazepin-7-one

C₁₅H₂₀N₂O₃S

MW: 308.40 g.mol⁻¹

Colorless oil

29% (18.5 mg, 0.06 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 5.55 (t, 1 H, *J* = 6.7 Hz, H_d), 3.98 (dt, 1 H, *J* = 13.6 Hz, 3.7 Hz, H_e), 3.82 (dt, 1 H, *J* = 13.6 Hz, 3.7 Hz, H_h), 2.82 (ddd, 1 H, *J* = 15.2 Hz, 11.1 Hz, 1.3 Hz, H_h), 2.64 (dd, 1 H, *J* = 14.3 Hz, 11.7 Hz, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_m), 2.39 – 2.31 (m, 2 H, H_b), 2.25 – 2.16 (m, 1 H, H_c), 1.71 – 1.48 (m, 5 H, H_c, H_f, H_g) ppm.

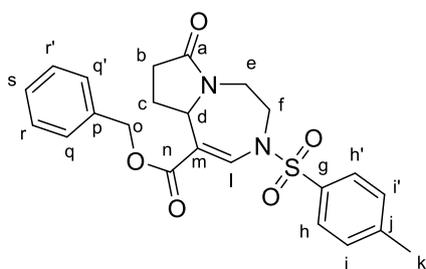
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 173.2 (C_a), 143.9 (C_i), 138.5 (C_i), 130.1 (C_k, C_{k'}), 127.1 (C_j, C_{j'}), 73.0 (C_d), 42.6 (C_h), 41.4 (C_e), 30.2 (C_b), 28.8 (C_f or C_g), 27.0 (C_f or C_g), 25.5 (C_c), 21.7 (C_m) ppm.

IR (neat): ν = 1698 (CO), 1337 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 309.1267; found: 309.1252

R_f: 0.41 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 326a



benzyl 7-oxo-3-tosyl-4,5,7,8,9,9*a*-hexahydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carboxylate

C₂₃H₂₄N₂O₅S

MW: 440.51 g.mol⁻¹

White solid

mp = 87 - 89 °C

85% (74.8 mg, 0.17 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.20 (s, 1 H, H_i), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.42 – 7.34 (m, 5 H, H_q, H_{q'}, H_r, H_{r'}, H_s), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 5.25 (d, 1 H, *J* = 12.3 Hz, H_o), 5.18 (d, 1 H, *J* = 12.3 Hz, H_o), 4.62 (td, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 1.0 Hz, H_d), 4.22 (ddd, 1 H, *J* = 14.5 Hz, 5.1

Hz, 2.7 Hz, H_e), 3.96 (ddd, 1 H, *J* = 13.3 Hz, 5.1 Hz, 2.2 Hz, H_f), 3.36 (ddd, 1 H, *J* = 13.3 Hz, 10.2 Hz, 2.7 Hz, H_f), 2.97 (ddd, 1 H, *J* = 14.5 Hz, 10.2 Hz, 2.2 Hz, H_e), 2.63 – 2.55 (m, 1 H, H_c), 2.44 (s, 3 H, H_k), 2.34 – 2.25 (m, 2 H, H_b), 1.71 – 1.64 (m, 1 H, H_c) ppm.

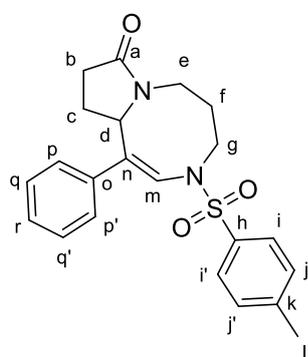
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.3 (C_a), 166.8 (C_n), 145.4 (C_j), 136.0 (C_g), 136.0 (C_i), 134.4 (C_p), 130.5 (C_i, C_{i'}), 128.8 (C_q, C_{q'}), 128.5 (C_s), 128.3 (C_r, C_{r'}), 127.5 (C_h, C_{h'}), 111.0 (C_m), 68.8 (C_o), 59.1 (C_d), 49.9 (C_f), 39.6 (C_e), 29.8 (C_b), 27.3 (C_c), 21.9 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 1691 (CO), 1628 (C=C-N), 1354 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 441.1479; found: 441.1487

R_f: 0.54 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 326b



(*Z*)-1-phenyl-3-tosyl-3,5,6,9,10,10a-hexahydropyrrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8(4*H*)-one

C₂₂H₂₄N₂O₃S

MW: 396.51 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 63 – 64 °C

83% (65.8 mg, 0.166 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_i, H_{i'}), 7.39 – 7.31 (m, 5 H, H_j, H_{j'}, H_p, H_{p'}, H_r), 7.25 – 7.19 (m, 2 H, H_q, H_{q'}), 5.94 (s, 1 H, H_m), 4.78 (dd, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 5.6 Hz, H_d), 3.79 – 3.68 (m, 1 H, H_e), 3.55 – 3.44 (m, 1 H, H_e), 3.37 (ddd, 2 H, *J* = 6.4 Hz, 4.5 Hz, 1.4 Hz, H_g), 2.46 – 2.38 (m, 1 H, H_b), 2.43 (s, 3 H, H_l), 2.38 – 2.28 (m, 1 H, H_b), 2.14 – 2.01 (m, 2 H, H_c, H_f), 1.95 – 1.72 (m, 2 H, H_c, H_f) ppm.

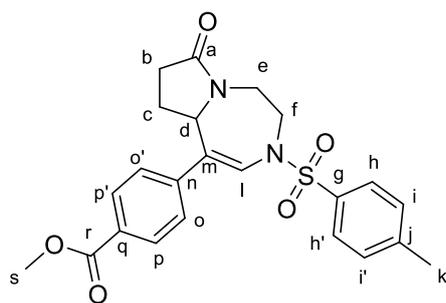
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.0 (C_a), 144.1 (C_o), 143.3 (C_k), 137.9 (C_h), 134.3 (C_n), 130.0 (C_j, C_{j'}), 128.9 (C_p, C_{p'}), 128.6 (C_r), 127.8 (C_i, C_{i'}), 127.6 (C_q, C_{q'}), 126.8 (C_m), 59.8 (C_d), 50.6 (C_g), 41.0 (C_e), 30.4 (C_b), 27.2 (C_c), 24.1 (C_f), 21.7 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 1687 (CO), 1610 (C=C-N), 1346 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 419.1400; found: 419.1406

R_f: 0.51 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 326d



methyl 4-(7-oxo-3-tosyl-4,5,7,8,9,9a-hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepin-1-yl)benzoate

$C_{23}H_{24}N_2O_5S$

MW: 440.51 g.mol⁻¹

Colorless oil

73% (64.3 mg, 0.146 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_q, H_{q'}), 7.70 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.35 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.25 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 6.80 (d, 1 H, J = 1.2 Hz, H_l), 4.84 (tdd, 1 H, J = 6.9 Hz, 1.7 Hz, 1.0 Hz, H_d), 4.28 (dddd, 1 H, J = 14.3 Hz, 7.5 Hz, 3.4 Hz, 1.0 Hz, H_e), 3.93 (s, 3 H, H_s), 3.90 – 3.82 (m, 1 H, H_f), 3.74 – 3.65 (m, 1 H, H_f), 3.07 (dddd, 1 H, J = 12.8 Hz, 5.8 Hz, 2.9 Hz, 1.7 Hz, H_e), 2.44 (s, 3 H, H_k), 2.25 – 2.11 (m, 2 H, H_b), 2.08– 1.99 (m, 1 H, H_c), 1.57– 1.48 (m, 1 H, H_c), ppm.

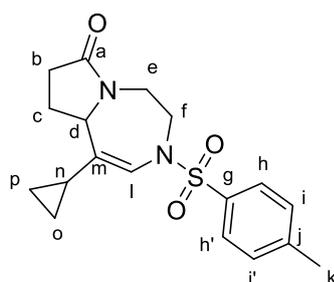
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 174.4 (C_a), 166.8 (C_r), 144.8 (C_q), 144.6 (C_j), 135.5 (C_g), 130.3 (C_q, C_{q'}), 130.2 (C_i, C_{i'}), 129.2 (C_n), 128.1 (C_l), 127.4 (C_h, C_{h'}), 127.2 (C_p, C_{p'}), 124.9 (C_m), 59.7 (C_d), 52.4 (C_s), 49.0 (C_f), 41.2 (C_e), 29.5 (C_b), 26.1 (C_c), 21.8 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 1718, 1700 (CO), 1604 (C=C-N), 1345 (SO₂N), 1163 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 463.1298; found: 463.1286

R_f: 0.58 (CH₂Cl₂/acetone 70:30 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 326i



1-cyclopropyl-3-tosyl-3,4,5,8,9,9a-hexahydro-7H-pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepin-7-one

$C_{18}H_{22}N_2O_3S$

MW: 346.45 g.mol⁻¹

Colorless oil

11% (7.6 mg, 0.022 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.64 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.31 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 6.37 (s, 1 H, H_l), 4.23 (t, 1 H, J = 6.3 Hz, H_d), 4.11 (ddd, 1 H, J = 14.1 Hz, 6.9 Hz, 4.4 Hz, H_e), 3.73 – 3.65 (m, 1 H, H_f), 3.52 (ddd, 1 H, J = 13.6 Hz, 7.9 Hz, 4.4 Hz, H_f), 2.92 (ddd, 1 H, J = 14.1 Hz, 7.9 Hz, 3.8 Hz, H_e), 2.42 (s, 3 H, H_k), 2.29 – 2.11 (m, 3 H, H_b or H_c or H_n or H_p or H_o), 2.01 – 1.87 (m, 1 H, H_b or H_c or H_n or H_p or H_o), 1.32 – 1.19 (m, 1 H, H_b or H_c or H_n or H_p or H_o), 0.78 – 0.59 (m, 2 H, H_b or H_c or H_n or H_p or H_o), 0.52 – 0.44 (m, 1 H, H_b or H_c or H_n or H_p or H_o), 0.39 – 0.29 (m, 1 H, H_b or H_c or H_n or H_p or H_o) ppm.

R_f: 0.41 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

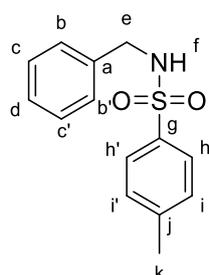
Chapter 3 – Synthesis of ynesulfonamides and enesulfonamides

Synthesis of sulfonamides

General procedure:

The primary amine (4.5 mmol, 1 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.3 M), TsCl (4.95 mmol, 1.1 equiv) and Et₃N (11.25 mmol, 2.5 equiv) were added successively. After stirring at room temperature for 30 minutes, the mixture was diluted with aqueous HCl (10 wt%, 10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) and then once with Et₂O (5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried (Na₂SO₄), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/EtOAc as eluent to afford the desired product.

Compound 377



N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₄H₁₅NO₂S

MW : 261.08 g.mol⁻¹

White solid

mp = 108 – 110 °C

85% (999.94 mg, 3.83 mmol)

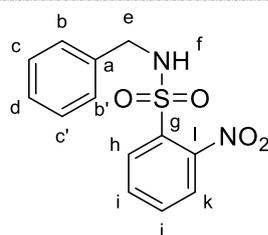
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.28 – 7.24 (m, 3 H, H_b, H_{b'}, H_d), 7.21 – 7.17 (m, 2 H, H_c, H_{c'}), 4.62 (t, 1 H, *J* = 5.6 Hz, H_f), 4.12 (d, 2 H, *J* = 6.1 Hz, H_e), 2.44 (s, 3 H, H_k) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.4 (C_j), 136.7 (C_a), 136.2 (C_g), 129.6 (C_i, C_{i'}), 128.5 (C_c, C_{c'}), 127.8 (C_b, C_{b'}, C_d), 127.1 (C_h, C_{h'}), 47.1 (C_e), 21.5 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 3269 (NHTs), 1323 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.54 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 398a



N-benzyl-2-nitrobenzenesulfonamide

C₁₃H₁₂N₂O₄S

MW : 292.05 g.mol⁻¹

White solid

66% (867.4 mg, 2.97 mmol)

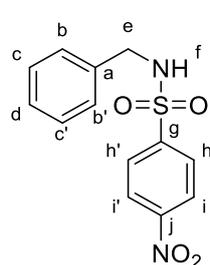
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (dd, 1 H, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, H_k), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, H_h), 7.66 (dtd, 2 H, *J* = 23.1 Hz, 7.6 Hz, 1.6 Hz, H_i, H_j), 7.25 – 7.19 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 5.73 (t, 1 H, *J* = 6.1 Hz, H_f), 4.32 (d, 2 H, *J* = 6.1 Hz, H_e) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 147.7 (C_l), 135.5 (C_a), 133.9 (C_g), 133.3 (C_i), 132.7 (C_j), 130.9 (C_h), 128.6 (C_c, C_{c'}), 128.0 (C_d), 127.8 (C_b, C_{b'}), 125.2 (C_k), 47.8 (C_e) ppm.

IR (neat): ν = 3350 (NHTs), 1516 (NO₂), 1324 (SO₂N), 1184 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.61 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 398b



N-benzyl-4-nitrobenzenesulfonamide

C₁₃H₁₂N₂O₄S

MW : 292.05 g.mol⁻¹

White solid

97% (1.28 g, 4.38 mmol)

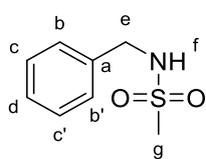
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.29 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, H_i, H_{i'}), 7.97 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, H_h, H_{h'}), 7.26 – 7.22 (m, 3 H, H_b, H_{b'}, H_d), 7.17 – 7.14 (m, 2 H, H_c, H_{c'}), 5.03 (t, 1 H, *J* = 5.4 Hz, H_f), 4.21 (d, 2 H, *J* = 5.4 Hz, H_e) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 149.9 (C_j), 145.9 (C_g), 135.3 (C_a), 128.8 (C_h, C_{h'}), 128.2 (C_c, C_{c'}, C_d), 127.8 (C_b, C_{b'}), 124.2 (C_i, C_{i'}), 47.3 (C_e) ppm.

IR (neat): ν = 3280 (NHTs), 1531 (NO₂), 1349 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.75 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 398c



N-benzylmethanesulfonamide

C₈H₁₁NO₂S

MW : 185.05 g.mol⁻¹

White solid

100% (832.7 mg, 4.50 mmol)

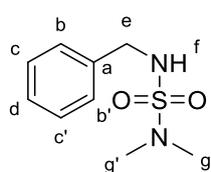
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.38 – 7.29 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 5.00 (t, 1 H, *J* = 5.4 Hz, H_f), 4.30 (d, 2 H, *J* = 6.2 Hz, H_e), 2.83 (s, 3 H, H_g) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 136.6 (C_a), 128.8 (C_c, C_{c'}), 124.8 (C_d), 127.8 (C_b, C_{b'}), 47.0 (C_e), 40.9 (C_g) ppm.

IR (neat): ν = 3230 (NHTs), 1297 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.36 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 398d



N,N-dimethyl-*N*-(phenylmethyl) sulfamide

C₉H₁₄N₂O₂S

MW : 214.08 g.mol⁻¹

White solid

94% (905.6 mg, 4.23 mmol)

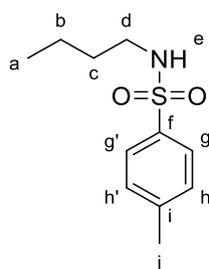
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.39 – 7.28 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 4.52 (t, 1 H, *J* = 5.6 Hz, H_f), 4.22 (d, 2 H, *J* = 6.1 Hz, H_e), 2.77 (s, 6 H, H_g, H_{g'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 136.9 (C_a), 128.7 (C_c, C_{c'}), 127.9 (C_b, C_{b'}, C_d), 47.6 (C_e), 37.8 (C_g, C_{g'}) ppm.

IR (neat): ν = 3273 (NHTs), 1319 (SO₂N), 1141 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.58 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 398e



N-butyl-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₁H₁₇NO₂S

MW : 227.32 g.mol⁻¹

White solid

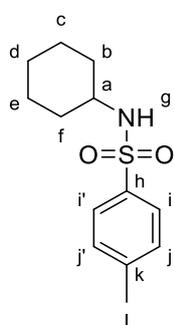
93% (952.5 mg, 4.19 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 4.27 (t, 1 H, *J* = 6.1 Hz, H_e), 2.94 (q, 2 H, *J* = 6.7 Hz, H_d), 2.43 (s, 3 H, H_i), 1.50 – 1.38 (m, 2 H, H_c), 1.36 – 1.22 (m, 2 H, H_b), 0.85 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H_a) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.3 (C_i), 136.8 (C_f), 129.6 (C_h, C_{h'}), 127.0 (C_g, C_{g'}), 42.9 (C_d), 31.5 (C_c), 21.5 (C_j), 19.6 (C_b), 13.5 (C_a) ppm.

R_f: 0.56 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 398f



N-cyclohexyl-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₃H₁₉NO₂S

MW : 253.36 g.mol⁻¹

White solid

100% (1.14 g, 4.5 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 4.54 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_g), 3.19 – 3.05 (m, 1 H, H_a), 2.41 (s, 3 H, H_l), 1.78 – 1.70 (m, 2 H, H_b or H_f), 1.68 – 1.57 (m, 2 H, H_b or H_f), 1.55 – 1.45 (m, 1 H, H_d), 1.29 – 1.06 (m, 5 H, H_c, H_d, H_e) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.0 (C_k), 138.4 (C_h), 129.5 (C_j, C_{j'}), 128.5 (C_i, C_{i'}), 52.9 (C_a), 33.9 (C_b, C_f), 25.1 (C_d), 24.6 (C_c, C_e), 21.4 (C_l) ppm.

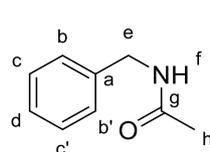
IR (neat): ν = 3281 (NHTs), 1323 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.18 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, ninhydrin stain)

Synthesis of amide 400

To a solution of the benzylamine (1 equiv) in CH₂Cl₂ (c = 0.4 M) at 0 °C were successively added DMAP (0.1 equiv), Ac₂O (1 equiv) and Et₃N (1.5 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. and then diluted with CH₂Cl₂. The mixture was washed with a 10% aqueous solution of HCl (2 x 40 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum (20 °C, 15 mbar) to afford the title compound.

Compound 400



N-benzylacetamide
C₉H₁₁NO
MW : 149.19 g.mol⁻¹
White solid
86% (577 mg, 3.9 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.32 – 7.21 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 6.19 (br, 1 H, H_f), 4.36 (d, 2 H, J = 5.8 Hz, H_e), 1.96 (s, 3 H, H_h) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.0 (C_g), 138.1 (C_a), 128.5 (C_c, C_{c'}), 127.7 (C_b, C_{b'}), 126.6 (C_d), 43.5 (C_e), 23.0 (C_h) ppm.

IR (neat): ν = 3219 (NH), 1641 (CO), 1542 (N-CO) cm⁻¹

R_f: 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10 v/v, UV, ninhydrin stain)

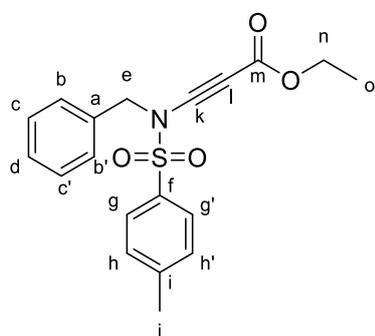
Synthesis of ynesulfonamides bearing an electron-withdrawing group

General procedure:

The secondary sulfonamide (0.8 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (0.04 M). The bromoalkyne (0.88 mmol, 1.1 equiv), followed by Triton B 40%wt in water (1.04 mmol, 1.3 equiv) were added at room temperature. Reaction was monitored by TLC and once judge completed by the full consumption of the starting material; the mixture was diluted with sat. NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and

purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/EtOAc as eluent to afford the desired product.

Compound 378



ethyl 3-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)propiolate

C₁₉H₁₉NO₄S

MW : 357.42 g.mol⁻¹

Yellow oil

90% (257.3 mg, 0.72 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.65 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.28 – 7.20 (m, 7 H, H_h, H_{h'}, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 4.57 (s, 2 H, H_e), 4.14 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_n), 2.9 (s, 3 H, H_i), 1.23 (t, 3

H, *J* = 7.2 Hz, H_o), ppm.

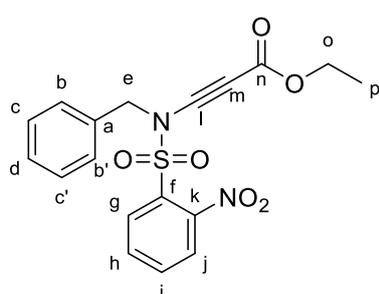
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 154.0 (C_m), 145.3 (C_i), 134.3 (C_a), 133.5 (C_f), 129.8 (C_h, C_{h'}), 128.6 (C_b, C_{b'}, C_c, C_{c'}, C_d), 127.8 (C_g, C_{g'}), 82.7 (C_k), 68.1 (C_l), 61.5 (C_n), 55.5 (C_e), 21.6 (C_j), 14.1 (C_o) ppm.

IR (neat): ν = 2217 (C≡C), 1703 (CO), 1379 (SO₂N), 1171 (SO₂), 1149 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 380.0927; found: 380.0929

R_f: 0.42 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 402a



ethyl 3-((*N*-benzyl-2-nitrophenyl)sulfonamido)propiolate

C₁₈H₁₆N₂O₆S

MW : 388.39 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 71 °C – 73 °C

69% (213.6 mg, 0.55 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.21 (dd, 1 H, *J* = 7.8 Hz, 1.3 Hz, H_j), 7.86 – 7.65 (m, 3 H, H_g, H_h, H_i), 7.43 – 7.34 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 4.85 (s, 2 H, H_e), 4.15 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_o), 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_p), ppm.

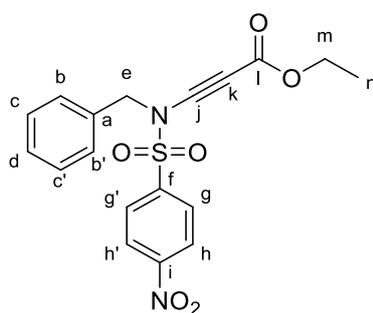
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 153.6 (C_n), 147.7 (C_k), 135.3 (C_h), 133.6 (C_i), 132.8 (C_a), 132.2 (C_g), 130.1 (C_f), 128.8 (C_c, C_{c'}, C_d), 128.7 (C_b, C_{b'}), 124.1 (C_j), 80.7 (C_l), 69.1 (C_m), 61.6 (C_o), 56.2 (C_e), 14.0 (C_p) ppm.

IR (neat): ν = 2221 (C≡C), 1703 (CO), 1544 (NO₂), 1377 (SO₂N), 1176 (SO₂), 1150 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 411.0621; found: 411.0633

R_f: 0.57 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 402b



ethyl 3-((*N*-benzyl-4-nitrophenyl)sulfonamido)propionate

C₁₈H₁₆N₂O₆S

MW : 388.40 g.mol⁻¹

Yellow oil

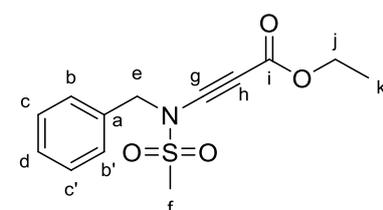
100% (310.7 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.26 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_g, H_{g'}), 7.89 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_h, H_{h'}), 7.35 – 7.27 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 4.72 (s, 2 H, H_e), 4.22 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_m),

1.31 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_n) ppm.

R_f: 0.70 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 402c



ethyl 3-(*N*-benzylmethylsulfonamido)propionate

C₁₃H₁₅NO₄S

MW : 281.33 g.mol⁻¹

Yellow oil

22% (50.6 mg, 0.18 mmol)

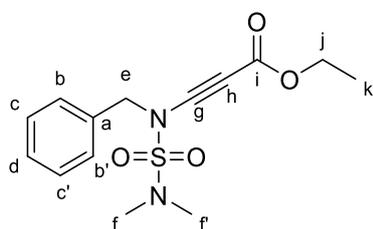
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.47 – 7.33 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 4.72 (s, 2 H, H_e), 4.22 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_j), 2.89 (s, 3 H, H_f), 1.29 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_k) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 153.8 (C_i), 133.6 (C_a), 129.1 (C_d), 129.0 (C_c, C_{c'}), 128.8 (C_b, C_{b'}), 81.6 (C_g), 67.9 (C_h), 31.6 (C_j), 55.8 (C_e), 40.2 (C_f), 14.1 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 2217 (C≡C), 1700 (CO), 1360 (SO₂N), 1143 (SO₂), 1025 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.28 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 402d



ethyl 3-(benzyl(*N,N*-dimethylsulfamoyl)amino)propionate

C₁₄H₁₈N₂O₄S

MW : 310.37 g.mol⁻¹

Yellow oil

51% (127.3 mg, 0.41 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.45 – 7.34 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 4.64 (s, 2 H, H_e), 4.19 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_j), 2.92 (s, 6 H, H_f, H_{f'}), 1.27 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_k), ppm.

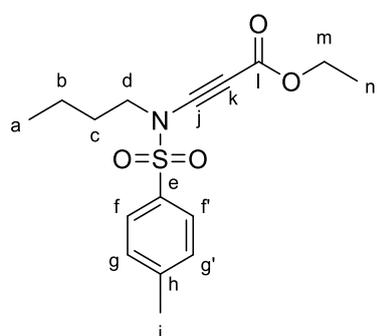
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 154.2 (C_i), 134.6 (C_a), 128.7 (C_c, C_{c'}), 128.7 (C_b, C_{b'}, C_d), 83.9 (C_g), 68.4 (C_h), 61.4 (C_j), 55.6 (C_e), 38.7 (C_f, C_{f'}), 14.1 (C_k) ppm.

IR (neat): $\nu = 2210$ (C \equiv C), 1699 (CO), 1376 (SO₂N), 1163 (SO₂), 1147 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 333.0879; found: 333.0888

R_f: 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 402e



ethyl 3-((*N*-butyl-4-methylphenyl)sulfonamido)propiolate

C₁₆H₂₁NO₄S

MW : 323.41 g.mol⁻¹

Colorless oil

50% (129.4 mg, 0.40 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.81$ (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_f, H_{f'}), 7.37 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_g, H_{g'}), 4.22 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, H_m), 3.41 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz, H_d), 2.46 (s, 3 H, H_i), 1.68 – 1.59 (m, 2 H, H_c), 1.35 – 1.26 (m, 5 H, H_b, H_n), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.4$

Hz, H_a) ppm.

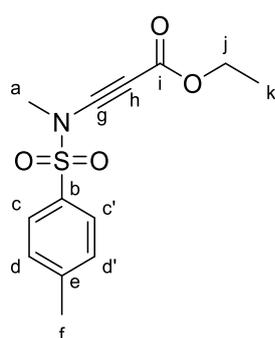
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 154.1$ (C_l), 145.3 (C_h), 134.2 (C_e), 130.0 (C_g, C_{g'}), 127.7 (C_f, C_{f'}), 82.5 (C_j), 67.6 (C_k), 61.5 (C_m), 51.1 (C_d), 29.9 (C_c), 21.6 (C_i), 19.3 (C_b), 14.1 (C_n), 13.4 (C_a) ppm.

IR (neat): $\nu = 2216$ (C \equiv C), 1704 (CO), 1365 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1141 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 346.1083; found: 346.1088

R_f: 0.52 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 402g



ethyl 3-((*N*,4-dimethylphenyl)sulfonamido)propiolate

C₁₃H₁₅NO₄S

MW : 281.33 g.mol⁻¹

Colorless oil

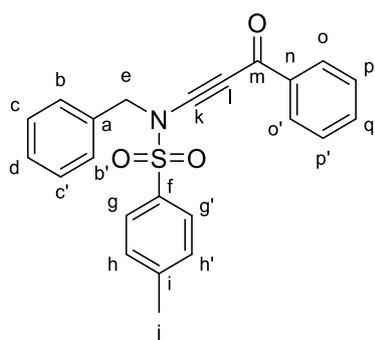
40% (90.0 mg, 0.32 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.82$ (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_c, H_{c'}), 7.39 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_d, H_{d'}), 4.22 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, H_j), 3.17 (s, 3 H, H_a), 2.47 (s, 3 H, H_f), 1.30 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H_k) ppm.

IR (neat): $\nu = 2226$ (C \equiv C), 1703 (CO), 1370 (SO₂N), 1199 (SO₂), 1139 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 417a



N-benzyl-4-methyl-*N*-(3-oxo-3-phenylprop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₃H₁₉NO₃S

MW : 389.47 g.mol⁻¹

Yellow solid

100% (311.6 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.91 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.45 – 7.41 (m, 3 H, H_o, H_{o'}, H_q), 7.35 – 7.32 (m, 3 H, H_p, H_{p'}, H_d); 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.25 – 7.21 (m, 2 H,

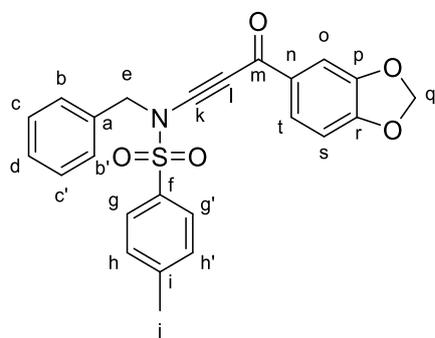
H_b, H_{b'} or H_c, H_{c'}), 7.20 – 7.16 (m, 2 H, H_b, H_{b'} or H_c, H_{c'}), 5.05 (s, 2 H, H_e), 2.41 (s, 3 H, H_i) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 186.4 (C_m), 143.9 (C_i), 139.5 (C_a), 138.4 (C_f), 133.0 (C_n), 132.1 (C_q), 129.3 (C_g, C_{g'}), 129.3 (C_d), 129.2 (C_p, C_{p'}), 128.3 (C_h, C_{h'}), 128.0 (C_o, C_{o'}), 127.9 (C_c, C_{c'}), 127.4 (C_b, C_{b'}), 85.0 (C_k), 76.7 (C_l), 53.5 (C_e), 21.6 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 2096 (C≡C), 1636 (CO), 1376 (SO₂N), 1147 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.59 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 417b



N-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-*N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₄H₁₉NO₅S

MW : 433.48 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 125 °C – 127 °C

90% (312.1 mg, 0.72 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.48 (dd, 1 H, *J* = 8.2 Hz, 1.3 Hz, H_t), 7.38 (d, 1 H, *J* = 1.3 Hz, H_o), 7.36 – 7.29 (m, 7 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_h, H_{h'}), 6.79 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, H_s), 6.04 (s, 2 H, H_q), 4.66 (s, 2 H, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_i) ppm.

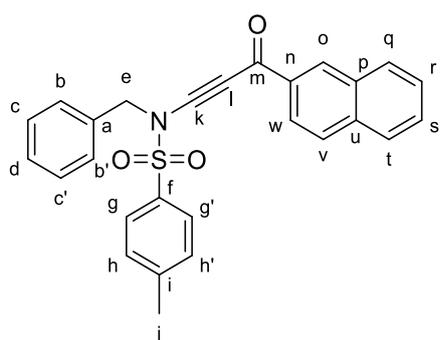
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 175.2 (C_m), 152.5 (C_r), 148.2 (C_i), 145.8 (C_p), 134.4 (C_a), 133.5 (C_f), 132.0 (C_n), 130.3 (C_h, C_{h'}), 129.1 (C_c, C_{c'}), 129.0 (C_b, C_{b'}, C_d), 127.9 (C_g, C_{g'}), 126.5 (C_l), 108.1 (C_o, C_s), 102.1 (C_q), 89.6 (C_k), 76.5 (C_l), 55.6 (C_e), 21.9 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 2215 (C≡C), 1628 (CO), 1376 (SO₂N), 1143 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 434.1057; found: 434.1082

R_f: 0.44 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 417c



N-benzyl-4-methyl-*N*-(3-(naphthalen-2-yl)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₇H₂₁NO₃S

MW : 439.53 g.mol⁻¹

Orange oil

100% (351.6 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.62 (s, 1 H, H_o), 8.00 (dd, 1 H, J = 8.8, 1.7 Hz, H_v), 7.98 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, H_t),

7.79 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.64 – 7.53 (m, 3 H, H_q, H_r, H_w), 7.47 (ddd, 1 H, J = 11.5, 8.2, 1.3 Hz, H_s), 7.38 – 7.33 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 7.28 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 4.72 (s, 2 H, H_e), 2.41 (s, 3 H, H_j) ppm.

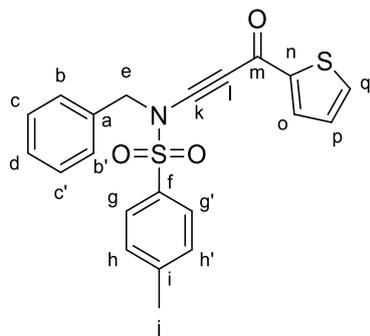
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 176.6 (C_m), 145.6 (C_i), 135.8 (C_a), 134.2 (C_f, C_p), 133.3 (C_n), 132.4 (C_u), 132.0 (C_o), 130.1 (C_h, C_{h'}), 129.8 (C_t), 128.8 (C_r, C_s, C_q), 128.7 (C_c, C_{c'}, C_d), 128.2 (C_b, C_{b'}), 127.7 (C_g, C_{g'}), 126.7 (C_w), 123.6 (C_v), 90.4 (C_k), 76.2 (C_l), 55.5 (C_e), 21.6 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 2190 (C≡C), 1626 (CO), 1371 (SO₂N), 1170 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 462.1134; found: 462.1139

R_f: 0.56 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 417e



N-benzyl-4-methyl-*N*-(3-oxo-3-(thiophen-2-yl)prop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₁H₁₇NO₃S₂

MW: 395.49 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 86 °C – 88 °C

92% (292.6 mg, 0.74 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.65 (dd, 1 H, J = 3.8, 1.1 Hz, H_q), 7.65 (dd, 1 H, J = 5.0, 1.1 Hz, H_o), 7.34 – 7.28 (m, 7 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_{h'}, H_{h'}), 7.09 (dd, 1 H, J = 4.8 Hz, 4.0 Hz, H_p), 4.66 (s, 2 H, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_j) ppm.

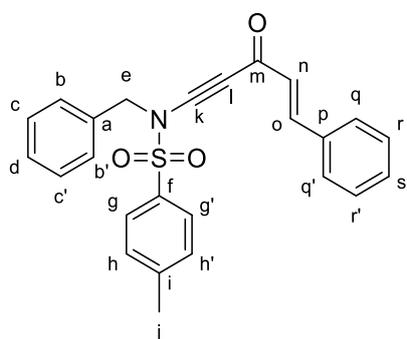
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 168.7 (C_m), 145.6 (C_n), 144.6 (C_i), 134.4 (C_q), 134.2 (C_a), 134.0 (C_o), 133.2 (C_f), 130.0 (C_h, C_{h'}), 128.8 (C_c, C_{c'}), 128.7 (C_b, C_{b'}, C_d), 128.2 (C_p), 127.7 (C_g, C_{g'}), 88.9 (C_k), 75.4 (C_l), 55.5 (C_e), 21.6 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 2180 (C≡C), 1616 (CO), 1413 (SO₂N), 1180 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 396.0723; found: 396.0749

R_f: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 417g



(*E*)-*N*-benzyl-4-methyl-*N*-(3-oxo-5-phenylpent-4-en-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₅H₂₁NO₃S

MW : 415.51 g.mol⁻¹

Yellow oil

100% (332.4 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.76 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.73 (d, 1 H, *J* = 16.3 Hz, H_o), 7.58 – 7.52 (m, 2 H, H_q, H_{q'}), 7.44 – 7.39 (m, 3 H, H_r, H_{r'}, H_s), 7.36 – 7.27 (m, 7 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_h, H_{h'}), 6.67 (d, 1 H, *J* = 16.3 Hz, H_n), 4.65 (s, 2 H, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_i) ppm.

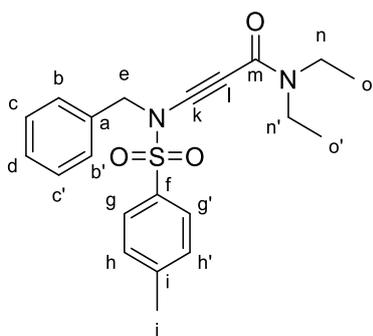
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.2 (C_m), 147.6 (C_o), 145.5 (C_i), 134.3 (C_p), 134.2 (C_a), 133.4 (C_f), 130.8 (C_n), 130.1 (C_h, C_{h'}), 128.9 (C_r, C_{r'}), 128.8 (C_q, C_{q'}), 128.7 (C_s), 128.7 (C_c, C_{c'}), 128.5 (C_g, C_{g'}), 128.2 (C_d), 127.6 (C_b, C_{b'}), 89.0 (C_k), 75.5 (C_l), 55.3 (C_e), 21.6 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 2192 (C≡C), 1596 (CO), 1326 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 438.1134; found: 438.1128

R_f: 0.60 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 417i



3-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N,N*-diethylpropiolamide

C₂₁H₂₄N₂O₃S

MW : 384.50 g.mol⁻¹

Yellow oil

57% (176.9 mg, 0.46 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.29 – 7.24 (m, 7 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_h, H_{h'}), 4.55 (s, 2 H, H_e), 3.32 (qd, 4 H, *J* = 7.4 Hz, 6.7 Hz, H_n, H_{n'}), 2.40 (s, 3 H, H_i), 1.05 (td, 6 H, *J* = 7.4 Hz, 4.0 Hz, H_o, H_{o'}) ppm.

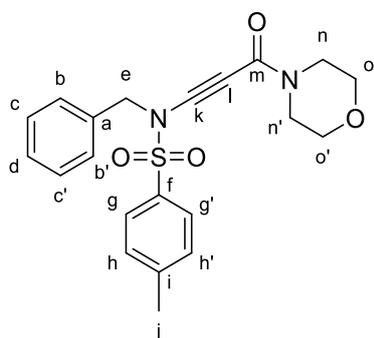
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 153.7 (C_m), 145.2 (C_i), 134.5 (C_a), 133.7 (C_f), 129.9 (C_h, C_{h'}), 128.6 (C_b, C_{b'}, C_c, C_{c'}), 128.5 (C_d), 127.5 (C_g, C_{g'}), 84.0 (C_k), 68.1 (C_l), 55.2 (C_e), 42.9 (C_n or C_{n'}), 38.8 (C_n or C_{n'}), 21.6 (C_j), 14.2 (C_o or C_{o'}), 12.8 (C_o or C_{o'}) ppm.

IR (neat): ν = 2216 (C≡C), 1618 (CO), 1365 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 385.1580; found: 385.1584

R_f: 0.53 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 417j



N-benzyl-4-methyl-*N*-(3-morpholino-3-oxoprop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₁H₂₂N₂O₄S

MW : 398.48 g.mol⁻¹

Colorless oil

54% (171.3 mg, 0.43 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.36 – 7.23 (m, 7 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_h, H_{h'}), 4.57 (s, 2 H, H_e), 3.66 – 3.48 (m, 6 H, H_n, H_{n'} and H_o or H_{o'}), 3.35 (dd, 2 H, *J* = 5.4 Hz, 4.5 Hz, H_o or H_{o'}), 2.45 (s, 3 H, H_i) ppm.

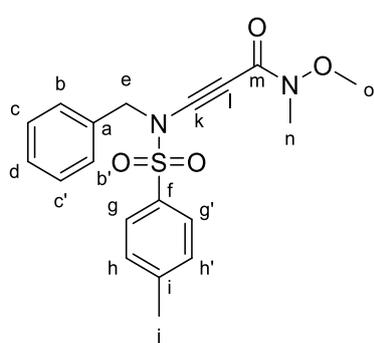
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 153.1 (C_m), 145.6 (C_i), 134.3 (C_a), 133.6 (C_f), 130.1 (C_h, C_{h'}), 129.9 (C_c, C_{c'}), 128.8 (C_b, C_{b'}), 128.7 (C_d), 127.7 (C_g, C_{g'}), 86.1 (C_k), 67.8 (C_l), 66.8 (C_n or C_{n'}), 68.4 (C_n or C_{n'}), 55.1 (C_e), 46.6 (C_o or C_{o'}), 41.6 (C_o or C_{o'}), 21.7 (C_i) ppm.

IR (neat): ν = 2215 (C≡C), 1620 (CO), 1368 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 421.1192; found: 421.1190

R_f: 0.46 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 417k



3-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylpropiolamide

C₁₉H₂₀N₂O₄S

MW : 372.44 g.mol⁻¹

White solid

mp = 102 °C – 104 °C

76% (227.2 mg, 0.61 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.32 – 7.27 (m, 7 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_h, H_{h'}), 4.61 (s, 2 H, H_e), 3.67 (s, 3 H, H_o), 3.18 (s, 3 H, H_n), 2.44 (s, 3 H, H_i) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 154.9 (C_m), 145.2 (C_o), 134.4 (C_a), 133.7 (C_f), 129.8 (C_h, C_{h'}), 128.6 (C_b, C_{b'}, C_c, C_{c'}), 128.5 (C_d), 127.6 (C_g, C_{g'}), 86.1 (C_k), 77.1 (C_l), 62.0 (C_o), 55.4 (C_e), 32.3 (C_n), 21.5 (C_i) ppm.

IR (neat): ν = 2218 (C≡C), 1638 (CO), 1370 (SO₂N), 1171 (SO₂) cm⁻¹

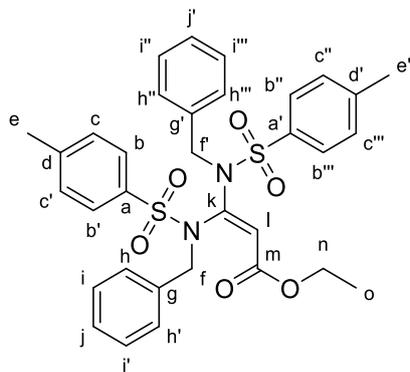
ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 373.1217; found: 373.1236

R_f: 0.55 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Michael double addition side product

Compound 383

N.B. : **383** was obtained with some bases when screening was done.



ethyl 3,3-bis((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

C₃₃H₃₄N₂O₆S₂
MW : 618.76 g.mol⁻¹
Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.51 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_b, H_{b'} or H_{b''}, H_{b'''}), 7.43 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_b, H_{b'} or H_{b''}, H_{b'''}), 7.29 – 7.24 (m, 4 H, H_h, H_{h'}, H_{h''}, H_{h'''}), 7.16 – 7.09 (m, 8 H, H_i, H_{i'}, H_{i''}, H_{i'''}, H_j, H_{j'} and H_c, H_{c'} or H_{c''}, H_{c'''}), 6.84 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_c, H_{c'} or H_{c''}, H_{c'''}), 5.76 (s, 1 H, H_l), 4.63 – 4.54 (m, 4 H, H_f, H_{f'}), 3.98 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, H_n), 2.38 (s, 3 H, H_e or H_{e'}), 2.36 (s, 3 H, H_e or H_{e'}), 1.18 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H_o) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 163.9 (C_k), 144.2 (C_m), 144.1 (C_d or C_{d'}), 144.0 (C_d or C_{d'}), 136.8 (C_g or C_{g'}), 135.9 (C_g or C_{g'}), 135.8 (C_a or C_{a'}), 135.1 (C_a or C_{a'}), 129.4 (C_c, C_{c'} or C_{c''}, C_{c'''}), 129.3 (C_c, C_{c'} or C_{c''}, C_{c'''}), 129.1 (C_b, C_{b'} or C_{b''}, C_{b'''}), 128.8 (C_b, C_{b'} or C_{b''}, C_{b'''}), 128.2 (C_i, C_{i'} or C_{i''}, C_{i'''}), 128.1 (C_i, C_{i'} or C_{i''}, C_{i'''} and C_h, C_{h'} or C_{h''}, C_{h'''}), 127.9 (C_j or C_{j'}), 127.6 (C_h, C_{h'} or C_{h''}, C_{h'''}), 127.1 (C_j or C_{j'}), 108.5 (C_l), 60.2 (C_n), 53.2 (C_f or C_{f'}), 50.7 (C_f or C_{f'}), 21.5 (C_e, C_{e'}), 14.1 (C_o) ppm.

IR (neat): ν = 1715 (CO), 1597 (C=C-N), 1357 (SO₂N), 1161 (SO₂), 1085 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 641.1750; found: 641.1753

R_f: 0.38 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Synthesis of enesulfonamides bearing an electron-withdrawing group

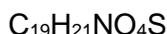
General procedure:

The secondary amide (0.8 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (0.04 M). The alkyne (0.88 mmol, 1.1 equiv), followed by Triton B 40%wt in water (1.04 mmol, 1.3 equiv) were added at room temperature. Reaction was monitored by TLC and once judge completed by the full consumption of the starting material; the mixture was diluted with sat. NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and purified, if needed, by

column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/EtOAc as eluent to afford the desired product.

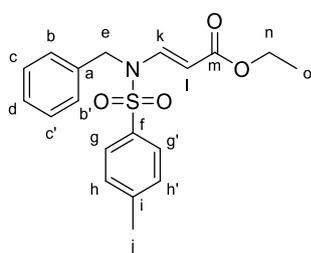
Compound 500/500'

N. B.: The two isomers were isolated



100% (287.5 mg, 0.80 mmol) *E/Z* (73:27)

- **Description of *E* isomer 500:** ethyl (*E*)-3-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.16 (d, 1 H, J = 14.0 Hz, H_k), 7.71 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_g, H_{g'}), 7.35 – 7.27 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_d, H_h, H_{h'}), 7.21 (dd, 2 H, J = 6.9 Hz, 2.0 Hz, H_c, H_{c'}), 4.96 (d, 1 H, J = 14.0 Hz, H_l), 4.59 (s, 2 H, H_e), 4.12 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_n), 2.44 (s, 3 H, H_j), 1.23 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_o), ppm.

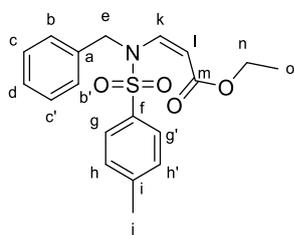
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.8 (C_m), 144.8 (C_i), 141.5 (C_k), 135.2 (C_a), 133.8 (C_f), 130.1 (C_h, C_{h'}), 128.7 (C_c, C_{c'}), 127.7 (C_d), 127.1 (C_b, C_{b'}), 126.6 (C_g, C_{g'}), 99.7 (C_l), 60.1 (C_n), 49.7 (C_e), 21.6 (C_j), 14.2 (C_o) ppm.

IR (neat): ν = 1707 (CO), 1624 (C=C-N), 1355 (SO₂N), 1154 (SO₂), 1080 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+K]⁺ calc: 398.0823; found: 398.0838

R_f: 0.42 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

- **Description of *Z* isomer 500':** ethyl (*Z*)-3-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.70 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.31 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.25 – 7.18 (m, 3 H, H_b, H_{b'}, H_d), 7.13 (dd, 2 H, J = 6.8 Hz, 1.5 Hz, H_c, H_{c'}), 6.93 (d, 1 H, J = 10.4 Hz, H_k), 5.16 (s, 2 H, H_e), 5.03 (d, 1 H, J = 10.4 Hz, H_l), 3.97 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_n), 2.43 (s, 3 H, H_j), 1.12 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_o) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 164.8 (C_m), 144.4 (C_i), 136.0 (C_a), 135.4 (C_k), 135.2 (C_f), 129.9 (C_h, C_{h'}), 128.2 (C_c, C_{c'}), 127.5 (C_b, C_{b'}), 127.3 (C_d), 127.0 (C_g, C_{g'}), 101.8 (C_l), 60.1 (C_n), 50.6 (C_e), 21.6 (C_j), 14.0 (C_o) ppm.

IR (neat): ν = 1705 (CO), 1629 (C=C-N), 1360 (SO₂N), 1161 (SO₂), 1045 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.46 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 502a/502a'

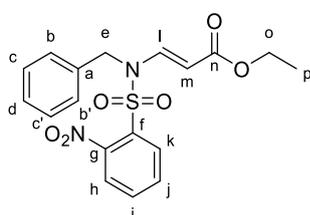
N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.



85% (265.5 mg, 0.68 mmol) *E/Z* (75/25)

- **Description of E isomer 502a:** ethyl (*E*)-3-((*N*-benzyl-2-nitrophenyl)sulfonamido)acrylate



Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.02 (d, 1 H, J = 14.1 Hz, H_l), 8.02 (dd, 1 H, J = 8.3, 0.8 Hz, H_h), 7.77 – 7.72 (m, 2 H, H_j, H_k), 7.67 (td, 1 H, J = 7.3, 2.2 Hz, H_i), 7.30 – 7.17 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 5.09 (d, 1 H, J = 14.1 Hz, H_m), 4.82 (s, 2 H, H_e), 4.12 (q, 2 H, J = 7.2

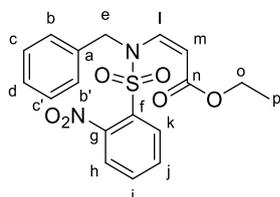
Hz, H_o), 1.22 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.4 (C_n), 147.8 (C_g), 140.8 (C_i), 134.8 (C_j), 133.5 (C_a), 132.5 (C_i), 131.5 (C_f), 131.3 (C_h), 128.8 (C_c, C_{c'}), 127.9 (C_d), 126.5 (C_b, C_{b'}), 124.8 (C_k), 100.9 (C_m), 60.3 (C_o), 50.2 (C_e), 14.2 (C_p) ppm.

IR (neat): ν = 1704 (CO), 1626 (C=C-N), 1541 (NO₂), 1360 (SO₂N), 1152 (SO₂), 1061 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.52 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, ninhydrin stain)

- **Characteristic signals of Z isomer 502a':** ethyl (*Z*)-3-((*N*-benzyl-2-nitrophenyl)sulfonamido)acrylate



Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.85 (d, 1 H, J = 10.5 Hz, H_l), 5.25 (s, 2 H, H_e), 5.18 (d, 1 H, J = 10.5 Hz, H_m), 4.03 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_o), 1.15 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 164.7 (C_n), 135.6 (C_i), 104.6 (C_m), 60.4 (C_o), 51.5 (C_e), 14.1 (C_p) ppm.

R_f: 0.55 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 502b/502b'

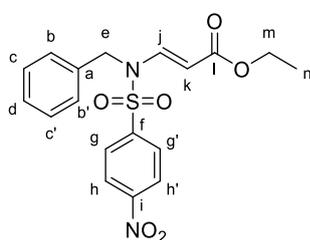
N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.



91% (284.99 mg, 0.73 mmol) *E/Z* 70/30

- **Description of E isomer 502b:** ethyl (*E*)-3-((*N*-benzyl-4-nitrophenyl)sulfonamido)acrylate



Yellow solid
mp = 109 – 111 °C

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.33 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, H_g, H_{g'}), 8.12 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_j), 7.96 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, H_h, H_{h'}), 7.31 – 7.26 (m, 3 H, H_b, H_{b'}, H_d), 7.20 – 7.16 (m, 2 H, H_c, H_{c'}), 5.13 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_k), 4.69 (s, 2 H, H_e), 4.14 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_m),

1.25 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_n), ppm.

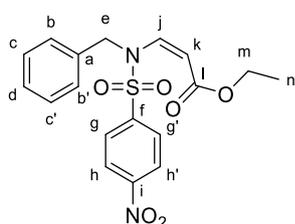
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.6 (C_l), 150.6 (C_i), 144.0 (C_a), 140.8 (C_j), 133.3 (C_f), 129.1 (C_h, C_{h'}), 128.6 (C_c, C_{c'}), 128.4 (C_d), 127.0 (C_b, C_{b'}), 124.9 (C_g, C_{g'}), 101.8 (C_k), 60.7 (C_m), 50.2 (C_e), 14.5 (C_n) ppm.

IR (neat): ν = 1704 (CO), 1624 (C=C-N), 1531 (NO₂), 1348 (SO₂N), 1151 (SO₂), 1054 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 391.0958; found: 391.0960

R_f: 0.43 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

- **Characteristic signals of Z isomer 502b':** ethyl (*Z*)-3-((*N*-benzyl-4-nitrophenyl)sulfonamido)acrylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.97 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, H_g, H_{g'}), 6.85 (d, 1 H, *J* = 10.3 Hz, H_j), 5.22 (d, 1 H, *J* = 10.3 Hz, H_k), 5.16 (s, 2 H, H_e), 4.03 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_m), 1.17 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_n) ppm.

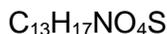
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 164.7 (C_l), 150.4 (C_i), 145.0 (C_f), 134.8 (C_a), 106.2 (C_k), 60.7 (C_m), 51.7 (C_e), 14.3 (C_n) ppm.

R_f: 0.59 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 502c/502c'

N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

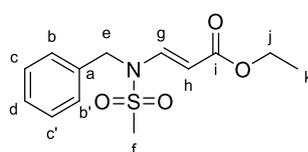
Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.



MW : 283.34 g.mol⁻¹

100% (226.7 mg, 0.80 mmol) *E/Z* 72/28

- **Description of E isomer 502c:** ethyl (*E*)-3-(*N*-benzylmethylsulfonamido)acrylate



White solid

mp = 103 – 105 °C

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_g), 7.39 – 7.34 (m, 2 H, H_b, H_{b'}), 7.33 – 7.28 (m, 3 H, H_c, H_{c'}, H_d), 5.16 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_h), 4.79 (s, 2 H, H_e), 4.15 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_j), 2.97 (s, 3 H, H_f), 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_k) ppm.

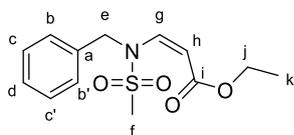
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.9 (C_i), 141.5 (C_g), 134.2 (C_a), 129.2 (C_c, C_{c'}), 128.3 (C_d), 127.1 (C_b, C_{b'}), 100.0 (C_h), 60.5 (C_j), 49.9 (C_e), 41.2 (C_f), 14.5 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 1702 (CO), 1624 (C=C-N), 1357 (SO₂N), 1148 (SO₂), 1084 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 306.0770; found: 306.0782

R_f: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

- **Characteristic signals of Z isomer 502c':** ethyl (*Z*)-3-(*N*-benzylmethylsulfonamido)acrylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.77 (d, 1 H, *J* = 10.4 Hz, H_g), 5.26 (s, 2 H, H_e), 5.14 (d, 1 H, *J* = 10.4 Hz, H_h), 4.08 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_j), 2.95 (s, 3 H, H_f), 1.20 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_k) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.2 (C_i), 136.1 (C_g), 135.7 (C_a), 103.2 (C_h), 60.5 (C_j), 51.2 (C_e), 41.4 (C_f), 14.3 (C_k) ppm.

R_f: 0.67 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 502d/502d'

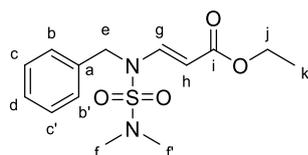
N. B.: The two isomers were isolated.



MW : 312.38 g.mol⁻¹

88% (218.7 mg, 0.70 mmol) *E/Z* 70/30

- **Description of *E* isomer 502d:** ethyl (*E*)-3-(benzyl(*N,N*-dimethylsulfamoyl)amino)acrylate



White solid
mp = 78 - 79 °C

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.00 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_g), 7.33 – 7.29 (m, 2 H, H_b, H_{b'}), 7.27 – 7.21 (m, 3 H, H_c, H_{c'}, H_d), 4.97 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_h), 4.71 (s, 2 H, H_e), 4.09 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_i), 2.78 (s, 6 H, H_f, H_f), 1.20 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_k) ppm.

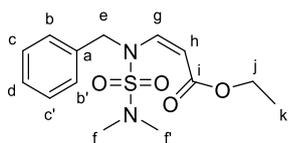
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.3 (C_i), 143.2 (C_g), 134.7 (C_a), 129.0 (C_c, C_{c'}), 128.0 (C_d), 126.8 (C_b, C_{b'}), 97.7 (C_h), 60.3 (C_j), 50.6 (C_e), 38.2 (C_f, C_f), 14.5 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 1704 (CO), 1622 (C=C-N), 1372 (SO₂N), 1148 (SO₂), 1074 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 335.1036; found: 335.1024

R_f: 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

- **Description of *Z* isomer 502d':** ethyl (*Z*)-3-(benzyl(*N,N*-dimethylsulfamoyl)amino)acrylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.30 – 7.18 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 6.81 (d, 1 H, *J* = 10.1 Hz, H_g), 5.20 (s, 2 H, H_e), 4.99 (d, 1 H, *J* = 10.1 Hz, H_h), 4.08 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_i), 2.85 (s, 6 H, H_f, H_f), 1.20 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_k) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.3 (C_i), 137.9 (C_g), 135.8 (C_a), 128.5 (C_c, C_{c'}), 128.0 (C_b, C_{b'}), 127.7 (C_d), 101.4 (C_h), 60.3 (C_j), 52.0 (C_e), 38.4 (C_f, C_f), 14.4 (C_k) ppm.

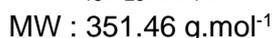
IR (neat): ν = 1707 (CO), 1626 (C=C-N), 1362 (SO₂N), 1150 (SO₂), 1060 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.68 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 502e/502e'

N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

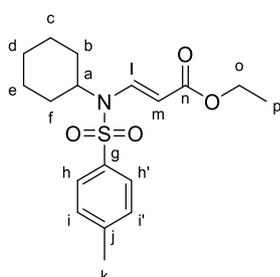
Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.



Colorless oil

62% (174.3 mg, 0.49 mmol) *E/Z* 50/50

- Description of E isomer 502e:** ethyl (*E*)-3-((*N*-cyclohexyl-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.87 (d, 1 H, J = 14.5 Hz, H_l), 7.72 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.31 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 5.50 (d, 1 H, J = 14.5 Hz, H_m), 4.18 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_o), 3.90 (tt, 1 H, J = 12.2 Hz, 3.7 Hz, H_a), 2.43 (s, 3 H, H_k), 1.85 – 1.73 (m, 4 H, H_b, H_f), 1.65 – 1.58 (m, 1 H, H_c or H_d or H_e), 1.55 – 1.50 (m, 2 H, H_c or H_d or H_e), 1.43 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, H_c or H_d or H_e), 1.26 – 1.23 (m, 1 H, H_c or H_d or H_e), 1.14 – 1.05 (m, 1 H, H_c or H_d or H_e), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_p) ppm.

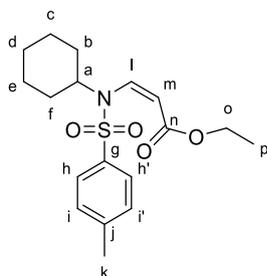
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.5 (C_n), 144.5 (C_j), 140.0 (C_i), 136.3 (C_g), 129.9 (C_i, C_{i'}), 127.1 (C_h, C_{h'}), 99.3 (C_m), 60.0 (C_o), 59.3 (C_a), 29.6 (C_b, C_f), 26.0 (C_c, C_e), 24.9 (C_d), 21.5 (C_k), 14.3 (C_p) ppm.

IR (neat): ν = 1708 (CO), 1618 (C=C-N), 1357 (SO₂N), 1157 (SO₂), 1041 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 352.1577; found: 352.1572

R_f: 0.36 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

- Characteristic signals of Z isomer 502e':** ethyl (*Z*)-3-((*N*-cyclohexyl-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

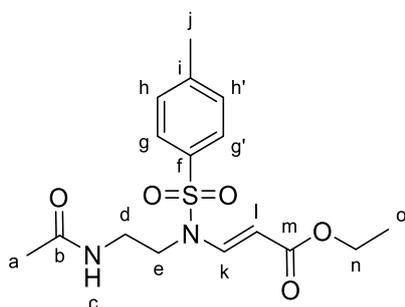


¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.68 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.27 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 6.30 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, H_l), 5.68 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, H_m), 4.18 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, H_o), 3.79 (tt, 1 H, J = 12.2 Hz, 3.7 Hz, H_a), 2.41 (s, 3 H, H_k), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H_p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 164.9 (C_n), 144.3 (C_j), 138.2 (C_g), 133.5 (C_i), 129.5 (C_i, C_{i'}), 126.9 (C_h, C_{h'}), 117.5 (C_m), 60.9 (C_o), 30.9 (C_b, C_f), 25.9 (C_c, C_e), 25.1 (C_d), 21.5 (C_k), 14.0 (C_p) ppm.

R_f: 0.36 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 502f



ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-acetamidoethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate

C₁₆H₂₂N₂O₅S

MW : 354.42 g.mol⁻¹

White solid

mp = 107 °C – 108 °C

74% (209.8 mg, 0.59 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.07 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_k), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 6.05 (t, 1 H, *J* = 5.1 Hz, H_c), 5.27 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_l), 4.18 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_n), 3.51 – 3.41 (m, 4 H, H_d, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_j), 1.99 (s, 3 H, H_a), 1.27 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_o) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.9 (C_b), 166.9 (C_m), 145.0 (C_i), 141.3 (C_k), 134.5 (C_f), 130.2 (C_h, C_{h'}), 127.1 (C_g, C_{g'}), 98.7 (C_l), 60.2 (C_n), 44.7 (C_e), 36.7 (C_d), 23.0 (C_a), 21.6 (C_j), 14.3 (C_o) ppm.

IR (neat): ν = 3373 (NH), 1709 (CO), 1621 (C=C-N), 1366 (SO₂N), 1154 (SO₂), 1054 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 377.1142; found: 377.1145

R_f: 0.31 (CH₂Cl₂/acetone 80:20 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 502g/502g'

N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

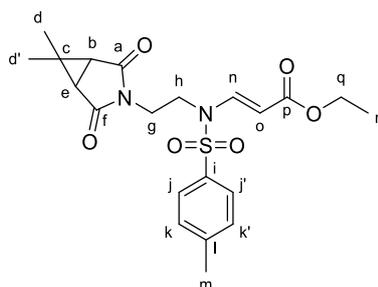
Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.

C₂₁H₂₆N₂O₆S

MW : 434.51 g.mol⁻¹

66% (229.4 mg, 0.53 mmol) *E/Z* 63/37

- **Description of *E* isomer 502g:** ethyl (*E*)-3-((*N*-(2-(6,6-dimethyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_n), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 5.20 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, H_o), 4.22 – 4.14 (m, 2 H, H_q), 3.57 – 3.47 (m, 4 H, H_g, H_h), 2.43 – 2.38 (m, 2 H, H_b, H_e), 2.44

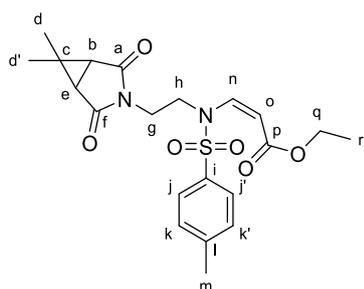
(s, 3 H, H_m), 1.36 (s, 3 H, H_d or H_{d'}), 1.15 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_r), 1.17 (s, 3 H, H_d or H_{d'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 173.4 (C_a, C_f), 166.7 (C_p), 145.3 (C_i), 141.0 (C_n), 134.2 (C_i), 130.3 (C_k, C_{k'}), 127.1 (C_j, C_{j'}), 98.8 (C_o), 60.3 (C_q), 44.3 (C_h), 37.1 (C_g), 36.8 (C_b), 33.8 (C_e), 28.6 (C_d or C_{d'}), 27.9 (C_c), 21.6 (C_m), 15.0 (C_d or C_{d'}), 14.3 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 1704 (CO), 1623 (C=C-N), 1362 (SO₂N), 1161 (SO₂), 1043 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.85 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

- **Characteristic signals of Z isomer 502q':** ethyl (*Z*)-3-((*N*-(2-(6,6-dimethyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)ethyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.55 (d, 1 H, *J* = 10.1 Hz, H_n), 5.37 (d, 1 H, *J* = 10.1 Hz, H_o), 4.05 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_q) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 173.7 (C_a, C_f), 136.1 (C_n), 107.2 (C_o), 60.0 (C_q) ppm.

R_f: 0.88 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 502h/502h'

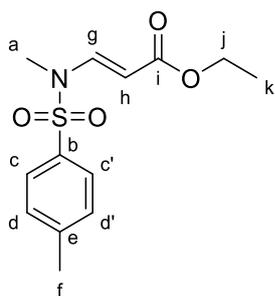
N. B.: The two isomers were isolated

C₁₃H₁₇NO₄S

MW : 283.34 g.mol⁻¹

100% (226.7 mg, 0.80 mmol) *E/Z* 50/50

- **Description of E isomer 502h :** ethyl (*E*)-3-((*N*,4-dimethylphenyl)sulfonamido)acrylate



White oil

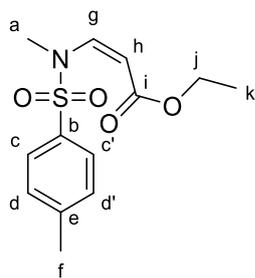
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.14 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, H_g), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_c, H_{c'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_d, H_{d'}), 5.03 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, H_h), 4.18 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_j), 2.94 (s, 3 H, H_a), 2.43 (s, 3 H, H_f), 1.28 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_k) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.9 (C_i), 144.7 (C_e), 142.5 (C_g), 134.3 (C_b), 130.1 (C_d, C_{d'}), 127.0 (C_c, C_{c'}), 98.6 (C_h), 60.1 (C_j), 32.1 (C_a), 21.5 (C_f), 14.3 (C_k) ppm.

IR (neat): ν = 1707 (CO), 1624 (C=C-N), 1358 (SO₂N), 1158 (SO₂), 1036 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.48 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, KMnO₄ stain)

- **Description of Z isomer 502h'**: ethyl (*Z*)-3-((*N*,4-dimethylphenyl)sulfonamido)acrylate



White oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_c, H_{c'}), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_d, H_{d'}), 7.05 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, H_g), 5.04 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, H_h), 4.08 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_i), 3.23 (s, 3 H, H_a), 2.43 (s, 3 H, H_b), 1.283 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_k) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 164.8 (C_i), 144.5 (C_e), 138.2 (C_g), 134.6 (C_b), 129.9 (C_d, C_{d'}), 127.1 (C_c, C_{c'}), 98.6 (C_h), 60.0 (C_j), 36.0 (C_a), 21.5 (C_f), 14.1 (C_k) ppm.

R_f: 0.65 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, KMnO₄ stain)

Compound 502n/502n'

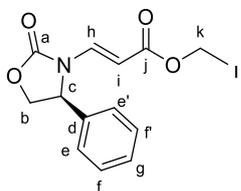
N. B.: The two isomers were isolated.

C₁₄H₁₅NO₄

MW : 261.28 g.mol⁻¹

53% (109.7 mg, 0.42 mmol) *E/Z* (30/70)

- **Description of E isomer 502n**: ethyl (*S,E*)-3-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)acrylate



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.93 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz, H_h), 7.45 – 7.36 (m, 3 H, H_e, H_{e'}, H_g), 7.25 – 7.21 (m, 2 H, H_f, H_{f'}), 5.04 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz, 5.1 Hz, H_c), 4.95 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz, H_i), 4.79 (t, 1 H, *J* = 8.9 Hz, H_b), 4.21 (dd, 1 H, *J* = 8.9 Hz, 5.0 Hz, H_b), 4.17 – 4.07 (m, 2 H, H_k), 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_l) ppm.

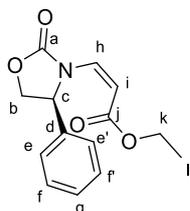
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.3 (C_j), 154.9 (C_a), 137.2 (C_h), 136.6 (C_d), 129.6 (C_f, C_{f'}), 129.3 (C_g), 125.7 (C_e, C_{e'}), 102.2 (C_i), 70.9 (C_b), 60.2 (C_k), 58.2 (C_c), 14.2 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 1774, 1704 (CO), 1631 (C=C-N), 1205 (C-O-C) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 284.0893; found: 284.0893

R_f: 0.69 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

- **Description of Z isomer 502n'**: ethyl (*S,Z*)-3-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)acrylate



White solid
mp = 74 – 75 °C

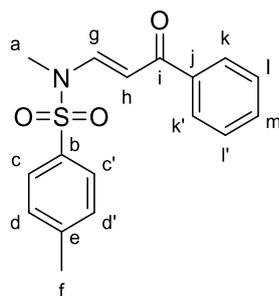
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.36 – 7.29 (m, 3 H, H_e, H_{e'}, H_g), 7.16 – 7.10 (m, 2 H, H_f, H_{f'}), 6.91 (d, 1 H, *J* = 10.4 Hz, H_h), 6.09 (dd, 1 H, *J* = 9.1 Hz, 3.6 Hz, H_c), 5.09 (d, 1 H, *J* = 10.4 Hz, H_i), 4.75 (t, 1 H, *J* = 8.7 Hz, H_b), 4.20 (dd, 1 H, *J* = 8.7 Hz, 3.6 Hz, H_b), 4.06 – 3.91 (m, 2 H, H_k), 1.12 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_l), ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.1 (C_j), 156.4 (C_a), 137.9 (C_d), 132.6 (C_h), 128.9 (C_f, C_{f'}), 128.6 (C_g), 126.1 (C_e, C_{e'}), 101.5 (C_i), 70.6 (C_b), 60.1 (C_k), 58.6 (C_c), 14.0 (C_l) ppm.

IR (neat): ν = 1752, 1702 (CO), 1638 (C=C-N), 1160 (C-O-C) cm⁻¹

R_f: 0.83 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, ninhydrin stain)

Compound 504a



(*E*)-*N*,4-dimethyl-*N*-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide

C₁₇H₁₇NO₃S
MW : 315.39 g.mol⁻¹
White solid
mp = 160 °C
100% (252.3 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.35 (d, 1 H, *J* = 13.5 Hz, H_g), 7.88 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_c, H_{c'}), 7.56 – 7.51 (m, 1 H, H_m), 7.45 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz, H_i, H_{i'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_d, H_{d'}), 6.13 (d, 1 H, *J* = 13.5 Hz, H_h), 3.10 (s, 3 H, H_a), 2.43 (s, 3 H, H_f) ppm.

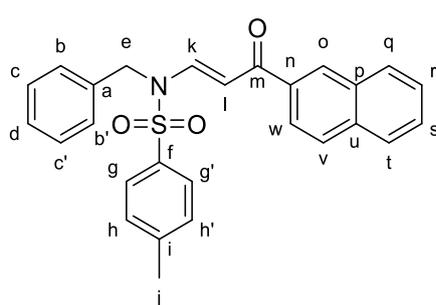
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 189.3 (C_i), 144.9 (C_j), 143.7 (C_g), 138.4 (C_e), 134.3 (C_b), 132.3 (C_m), 130.1 (C_d, C_{d'}), 128.4 (C_l, C_{l'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 127.1 (C_c, C_{c'}), 103.1 (C_h), 32.4 (C_a), 21.6 (C_f) ppm.

IR (neat): ν = 1659 (CO), 1585 (C=C-N), 1356 (SO₂N), 1162 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 316.1002; found: 316.1001

R_f: 0.51 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 504b



(*E*)-*N*-benzyl-4-methyl-*N*-(3-(naphthalen-2-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₇H₂₃NO₃S

MW : 441.55 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 178 – 180 °C

100% (356.24 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.38 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, H_k), 8.03 (s, b, 1 H, H_o), 7.86 – 7.80 (m, 4 H, H_q, H_t, H_v, H_w), 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.59 – 7.47 (m, 2 H, H_r, H_s), 7.42 – 7.28 (m, 7 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_h, H_{h'}), 6.24 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, H_i), 4.80 (s, 2 H, H_e), 2.44 (s, 3 H, H_j) ppm.

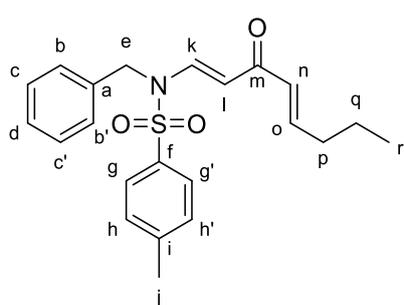
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 189.3 (C_m), 145.2 (C_i), 142.4 (C_k), 135.9 (C_a), 135.4 (C_n), 135.4 (C_f), 134.4 (C_u), 132.6 (C_p), 130.4 (C_h, C_{h'}), 129.5 (C_o), 129.4 (C_q), 129.1 (C_c, C_{c'}), 128.5 (C_s), 128.3 (C_v), 128.2 (C_t), 127.9 (C_r), 127.5 (C_g, C_{g'}), 127.0 (C_b, C_{b'}), 126.8 (C_d), 124.3 (C_w), 105.0 (C_l), 50.5 (C_e), 21.6 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 1658 (CO), 1580 (C=C-N), 1365 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 442.1471; found: 442.1485

R_f: 0.58 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 504c



N-benzyl-4-methyl-*N*-((*4E*)-3-oxoocta-1,4-dien-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₂H₂₅NO₃S

MW : 383.51 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 101 – 102 °C

84% (256.95 mg, 0.67 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.19 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_k), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.32 – 7.25 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 7.22 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 6.69 (dt, 1 H, *J* = 15.6 Hz, 7.3 Hz, H_n), 6.12 (dt, 1 H, *J* = 15.6 Hz, 1.4 Hz, H_o), 5.52 (d, 1 H, *J* = 14.0 Hz, H_i), 4.65 (s, 2 H, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_j), 2.14 (qd, 2 H, *J* = 7.3 Hz, 1.4 Hz, H_p), 1.48 – 1.40 (m, 2 H, H_q), 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H_r) ppm.

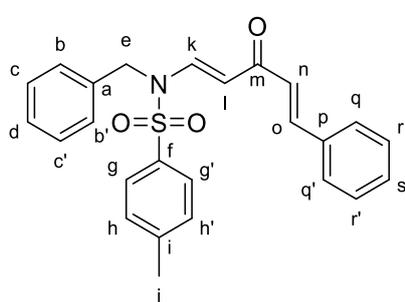
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 188.1 (C_m), 147.1 (C_n), 145.1 (C_i), 141.3 (C_k), 135.4 (C_a), 134.2 (C_f), 130.4 (C_h, C_{h'}), 129.6 (C_o), 129.0 (C_c, C_{c'}), 128.0 (C_d), 127.4 (C_g, C_{g'}), 126.9 (C_b, C_{b'}), 107.7 (C_l), 50.1 (C_e), 34.7 (C_p), 21.8 (C_j), 21.6 (C_q), 13.9 (C_r) ppm.

IR (neat): ν = 1653 (CO), 1564 (C=C-N), 1291 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 384.1628; found: 384.1642

R_f: 0.41 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 504d



N-benzyl-4-methyl-*N*-((1*E*,4*E*)-3-oxo-5-phenylpenta-1,4-dien-1-yl)benzenesulfonamide

C₂₅H₂₃NO₃S

MW : 417.52 g.mol⁻¹

Orange solid

mp = 167 – 169 °C

100% (334.02 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.29 (d, 1 H, *J* = 13.8 Hz, H_k), 7.74 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.52 – 7.42 (m, 3 H, H_q, H_{q'}, H_o), 7.39 – 7.29 – 7.22 (m, 10 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d, H_{d'}, H_h, H_{h'}, H_r, H_{r'}, H_s), 6.73 (d, 1 H, *J* = 15.9 Hz, H_n), 5.64 (d, 1 H, *J* = 13.8 Hz, H_l), 4.70 (s, 2 H, H_e), 2.44 (s, 3 H, H_j) ppm.

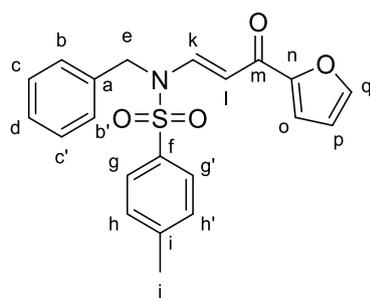
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 187.7 (C_m), 145.2 (C_i), 142.4 (C_o), 141.6 (C_k), 135.4 (C_a), 134.9 (C_p), 134.2 (C_f), 130.4 (C_h, C_{h'}, C_s), 129.0 (C_q, C_{q'}, C_r, C_{r'}), 128.4 (C_c, C_{c'}), 128.1 (C_d), 127.5 (C_g, C_{g'}), 126.9 (C_b, C_{b'}), 125.9 (C_n), 108.2 (C_l), 50.2 (C_e), 21.8 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 1612 (CO), 1576 (C=C-N), 1365 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 418.1471; found: 418.1480

R_f: 0.27 (Petroleum ether/EtOAc 80:20 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 504e



(*E*)-*N*-benzyl-*N*-(3-(furan-2-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

C₂₁H₁₉NO₄S

MW : 381.45 g.mol⁻¹

Yellow solid

mp = 165 - 166 °C

100% (305.16 mg, 0.80 mmol)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.38 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, H_k), 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.49 (dt, 1 H, *J* = 1.4 Hz, 0.4 Hz, H_q), 7.34 – 7.29 (m, 4 H, H_b, H_{b'}, H_h, H_{h'}), 7.29 – 7.26 (m, 3 H, H_c, H_{c'}, H_d), 7.00 (dd, 1 H, *J* = 3.5 Hz, 0.4 Hz, H_o), 6.46 (dd, 1 H, *J* = 3.5 Hz, 1.4 Hz, H_p), 6.03 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, H_l), 4.73 (s, 2 H, H_e), 2.43 (s, 3 H, H_j) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.3 (C_m), 153.4 (C_n), 145.7 (C_q), 144.9 (C_i), 141.9 (C_k), 135.1 (C_a), 134.0 (C_f), 130.1 (C_h, C_{h'}), 128.8 (C_c, C_{c'}), 127.8 (C_d), 127.2 (C_g, C_{g'}), 126.7 (C_b, C_{b'}), 116.2 (C_o), 112.2 (C_p), 103.7 (C_l), 50.1 (C_e), 21.6 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 1649 (CO), 1588 (C=C-N), 1359 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+H]⁺ calc: 382.1108; found: 382.1097

R_f: 0.36 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 504f/504f'

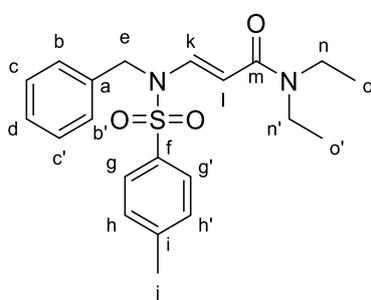
N. B.: The two isomers were isolated.

C₂₁H₂₆N₂O₃S

MW : 386.51 g.mol⁻¹

93% (286.0 mg, 0.74 mmol) *E/Z* (67/33)

- **Description of *E* isomer 504f:** (*E*)-3-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N,N*-diethylacrylamide



White solid

mp = 111 - 113 °C

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.05 (d, 1 H, *J* = 13.5 Hz, H_k), 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.31 – 7.25 (m, 4 H, H_n, H_{n'}, H_b, H_{b'}), 7.24 – 7.20 (m, 3 H, H_c, H_{c'}, H_d), 5.22 (d, 1 H, *J* = 13.5 Hz, H_l), 4.60 (s, 2 H, H_e), 3.29 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_n or H_{n'}), 3.14 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_n or H_{n'}), 2.40 (s, 3 H, H_j), 1.02 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_o or H_{o'}), 0.76 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_o or H_{o'})

ppm.

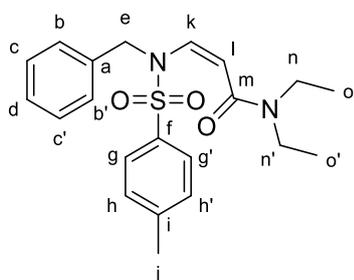
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.2 (C_m), 144.4 (C_i), 139.2 (C_k), 135.5 (C_a), 134.7 (C_f), 130.0 (C_h, C_{h'}), 128.7 (C_c, C_{c'}), 127.7 (C_d), 127.1 (C_g, C_{g'}), 126.5 (C_b, C_{b'}), 100.5 (C_l), 50.3 (C_e), 42.0 (C_n or C_{n'}), 40.7 (C_n or C_{n'}), 21.5 (C_j), 14.3 (C_o or C_{o'}), 13.2 (C_o or C_{o'}) ppm.

IR (neat): ν = 1651 (CO), 1594 (C=C-N), 1360 (SO₂N), 1167 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 409.1556; found: 409.1538

R_f: 0.21 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

- **Description of *Z* isomer 504f':** (*Z*)-3-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-*N,N*-diethylacrylamide



Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.25 – 7.13 (m, 5 H, H_b, H_{b'}, H_c, H_{c'}, H_d), 6.90 (d, 1 H, *J* = 10.7 Hz, H_k), 5.06 (d, 1 H, *J* = 10.7 Hz, H_l), 5.00 (s, 2 H, H_e), 3.14 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_n or H_{n'}), 2.66 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H_n or H_{n'}), 2.41 (s, 3 H, H_j), 0.97 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_o or H_{o'}), 0.76 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H_o or H_{o'}) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.3 (C_m), 144.1 (C_i), 136.3 (C_a), 135.8 (C_f), 130.2 (C_k), 129.9 (C_h, C_{h'}), 128.0 (C_c, C_{c'}), 127.0 (C_d), 127.0 (C_g, C_{g'}), 126.8 (C_b, C_{b'}), 103.6 (C_l), 49.3 (C_e), 42.7 (C_n or C_{n'}), 39.7 (C_n or C_{n'}), 21.5 (C_j), 13.2 (C_o or C_{o'}), 12.9 (C_o or C_{o'}) ppm.

IR (neat): ν = 1641 (CO), 1590 (C=C-N), 1346 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.43 (Petroleum ether/EtOAc 60:40 v/v, UV, vanillin stain)

Compound 504g/504g'

N.B.: E and Z isomers were obtained as a mixture. Only E isomer could be isolated, the proton and carbon spectra interpretation were fully performed.

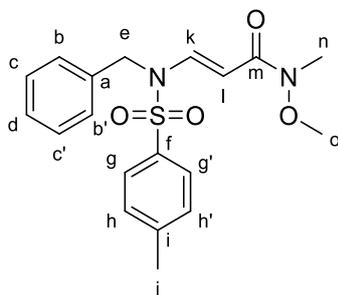
Isomer Z couldn't be isolated from mixture, due to their identical polarity, the proton and/or carbon spectra interpretation could not be performed entirely because of the signal's superposition. For a better understanding, only the characteristic signals for the compound Z isomer are given.

C₁₉H₂₂N₂O₄S

MW : 374.46 g.mol⁻¹

79% (236.7 mg, 0.63 mmol) E/Z (82/18)

- **Description of E isomer 504g:** (E)-3-((N-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylacrylamide



White solid

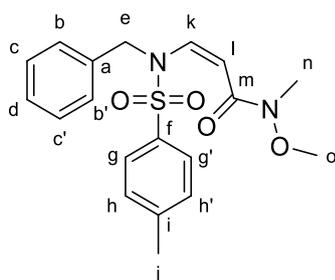
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.13 (d, 1 H, J = 13.9 Hz, H_k), 7.74 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.34 – 7.28 (m, 4 H, H_h, H_{h'}, H_b, H_{b'}), 7.27 – 7.23 (m, 3 H, H_c, H_{c'}, H_d), 5.53 (d, 1 H, J = 13.5 Hz, H_l), 4.65 (s, 2 H, H_e), 3.25 (s, 3 H, H_o), 3.12 (s, 3 H, H_n), 2.43 (s, 3 H, H_j) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.8 (C_m), 144.6 (C_i), 140.4 (C_k), 135.5 (C_a), 134.5 (C_f), 130.1 (C_h, C_{h'}), 128.7 (C_c, C_{c'}), 127.7 (C_d), 127.2 (C_g, C_{g'}), 126.8 (C_b, C_{b'}), 98.4 (C_l), 61.1 (C_o), 50.1 (C_e), 32.1 (C_n), 21.6 (C_j) ppm.

IR (neat): ν = 1662 (CO), 1590 (C=C-N), 1354 (SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

R_f: 0.33 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

- **Characteristic signals of Z isomer 504g':** (Z)-3-((N-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylacrylamide



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.74 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.30 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 6.95 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, H_k), 5.33 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, H_l), 5.06 (s, 2 H, H_e), 2.96 (s, 3 H, H_o), 2.91 (s, 3 H, H_n), 2.41 (s, 3 H, H_j) ppm.

R_f: 0.57 (Petroleum ether/EtOAc 50:50 v/v, UV, vanillin stain)

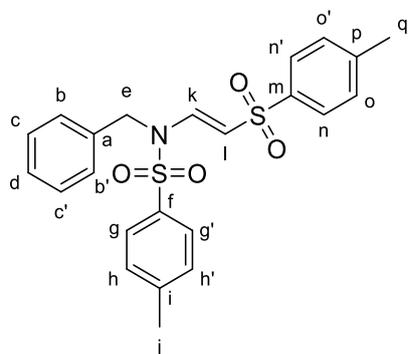
Compound 504h/504h'

N. B.: The two isomers were isolated.



MW : 411.56 g.mol⁻¹

83% (273.3 mg, 0.66 mmol) *E/Z* (35/65)



• **Description of *E* isomer 504h:** (*E*)-*N*-benzyl-4-methyl-*N*-(2-tosylvinyl)benzenesulfonamide

White solid

mp = 174 - 175 °C

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.15 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, H_k), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_n, H_{n'}), 7.55 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_o, H_{o'}), 7.24 – 7.19 (m, 5 H, H_c, H_{c'}, H_d, H_h, H_{h'}), 7.11 – 7.07 (m, 2 H, H_b, H_{b'}), 5.41 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, H_l), 4.57 (s, 2 H, H_e), 2.46 (s, 3 H, H_j or H_q), 2.39 (s, 3 H, H_j or H_q) ppm.

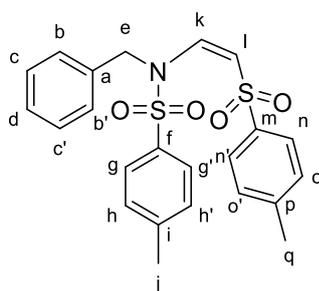
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 145.3 (C_m), 143.5 (C_p), 140.4 (C_k), 139.0 (C_i), 134.7 (C_a), 133.1 (C_f), 130.3 (C_o, C_{o'}), 129.6 (C_h, C_{h'}), 128.8 (C_c, C_{c'}), 127.9 (C_d), 127.2 (C_n, C_{n'}), 126.6 (C_b, C_{b'}), 126.5 (C_g, C_{g'}), 109.0 (C_l), 50.2 (C_e), 21.6 (C_j or C_q), 21.5 (C_j or C_q) ppm.

IR (neat): ν = 1608 (C=C-N), 1360(SO₂N), 1166 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS: [M+Na]⁺ calc: 464.0961; found: 464.0934

R_f: 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

- **Description of *Z* isomer 504h':** (*Z*)-*N*-benzyl-4-methyl-*N*-(2-tosylvinyl)benzenesulfonamide



Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.62 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_n, H_{n'}), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_g, H_{g'}), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o, H_{o'}), 7.22 – 7.17 (m, 3 H, H_c, H_{c'}, H_d), 7.16 – 7.10 (m, 4 H, H_b, H_{b'}, H_h, H_{h'}), 7.07 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, H_k), 5.48 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, H_l), 5.29 (s, 2 H, H_e), 2.44 (s, 3 H, H_j or H_q), 2.36 (s, 3 H, H_j or H_q) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 144.8 (C_m), 143.9 (C_p), 138.6 (C_i), 135.6 (C_a), 135.3 (C_f), 134.2 (C_k), 129.9 (C_o, C_{o'}), 129.5 (C_h, C_{h'}), 128.2 (C_c, C_{c'}), 127.3 (C_n, C_{n'}), 127.2 (C_d), 127.1 (C_b, C_{b'}), 126.8 (C_g, C_{g'}), 110.4 (C_l), 52.6 (C_e), 21.6 (C_j or C_q), 21.5 (C_j or C_q) ppm.

R_f: 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 70:30 v/v, UV, vanillin stain)

General procedure for isomerization of enesulfonamides

The mixture of *E/Z* enesulfonamide or the *Z* enamide (0.5 mmol, 1 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.05 M). Para-toluenesulfonic acid (0.1 mmol, 20 mol %) was then added and the reaction was heated to 40 °C. Reaction was monitored by TLC and once judge completed by the full consumption of the starting material, the mixture was diluted with sat. NaHCO_3 (10 mL). The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), concentrated under reduce pressure (15 mbar, 25 °C) and purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/EtOAc as eluent to afford the desired product.

Index of compounds

Compound 17a	245
Compound 24a	228
Compound 24b	229
Compound 24c	229
Compound 24d	230
Compound 24e	231
Compound 24f	231
Compound 24g	232
Compound 25a	233
Compound 25b	233
Compound 25c	234
Compound 25d	234
Compound 25e	234
Compound 25f	235
Compound 25g	235
Compound 26a and 27a	236
Compound 26b and 27b	237
Compound 26c and 27c	238
Compound 26d and 27d	240
Compound 26e and 27e	241

Compound 26f and 27f	242
Compound 26g and 27g.....	243
Compound 222	247
Compound 244	246
Compound 245	247
Compound 264	250
Compound 266	248
Compound 270	250
Compound 271	256
Compound 272	256
Compound 273	269
Compound 274	270
Compound 277	270
Compound 284	257
Compound 285	277
Compound 286	287
Compound 287	288
Compound 288	295
Compound 290a	251
Compound 290b	251
Compound 290c	252

Compound 290d	252
Compound 290e	253
Compound 290f	253
Compound 290h	254
Compound 290i	254
Compound 291	257
Compound 292a	258
Compound 292c	259
Compound 292d	259
Compound 292e	260
Compound 292f	260
Compound 292h	261
Compound 292i	261
Compound 293	278
Compound 294a	279
Compound 294c	280
Compound 294d	280
Compound 294e/294e'	281
Compound 294f	282
Compound 294h/294h'	283
Compound 294i	284

Compound 295	295
Compound 296a	296
Compound 296c	296
Compound 296d	297
Compound 296e/296e'	297
Compound 296f	298
Compound 296h/296h'	299
Compound 296i	300
Compound 298a	248
Compound 298b	249
Compound 299a	255
Compound 299b	255
Compound 300a	262
Compound 300b	262
Compound 301a	284
Compound 301b	285
Compound 302a	301
Compound 302b	301
Compound 303	302
Compound 305	211
Compound 307	212

Compound 308	215
Compound 310a	211
Compound 310b	212
Compound 312a	220
Compound 312b	220
Compound 318a	221
Compound 318b	222
Compound 318c	222
Compound 318d	222
Compound 318e	222
Compound 318f	223
Compound 318g	223
Compound 318h	223
Compound 318i	224
Compound 318j	224
Compound 318k	224
Compound 319b	263
Compound 319c	263
Compound 319d	264
Compound 319e	265
Compound 319f	266

Compound 319g	266
Compound 319h	267
Compound 319i	267
Compound 319j	268
Compound 319k	268
Compound 320	264
Compound 321	286
Compound 322	271
Compound 323	289
Compound 324b	272
Compound 324c	272
Compound 324d	273
Compound 324e	273
Compound 324f	274
Compound 324h	274
Compound 324i	275
Compound 324j	275
Compound 324k	276
Compound 325b	289
Compound 325c	290
Compound 325d	290

Compound 325e	291
Compound 325f	291
Compound 325h	292
Compound 325i	292
Compound 325j	293
Compound 325k	294
Compound 326a	302
Compound 326b	303
Compound 326d	304
Compound 326i	304
Compound 377	305
Compound 378	309
Compound 383	316
Compound 398a	305
Compound 398b	306
Compound 398c	306
Compound 398d	307
Compound 398e	307
Compound 398f	307
Compound 400	308
Compound 402a	309

Compound 402b	310
Compound 402c	310
Compound 402d	310
Compound 402e	311
Compound 402g	311
Compound 407b	213
Compound 407c	213
Compound 407d	213
Compound 407e	214
Compound 407f	214
Compound 407g	214
Compound 407h	214
Compound 408b	215
Compound 408c	215
Compound 408d	216
Compound 408e	216
Compound 408f	216
Compound 408g	216
Compound 408h	217
Compound 409a	217
Compound 409b	217

Compound 409c	218
Compound 409d	218
Compound 409e	218
Compound 409f	218
Compound 409g	219
Compound 409h	219
Compound 412a	219
Compound 412b	219
Compound 412c	220
Compound 414	221
Compound 416a	224
Compound 416b	225
Compound 416c	225
Compound 416d	225
Compound 416e	226
Compound 416f	226
Compound 416g	226
Compound 416h	227
Compound 416i	227
Compound 416j	227
Compound 416k	227

Compound 416l	228
Compound 417a	312
Compound 417b	312
Compound 417c	313
Compound 417e	313
Compound 417g	314
Compound 417i	314
Compound 417j	315
Compound 417k	315
Compound 500/500'	317
Compound 502a/502a'	318
Compound 502b/502b'	319
Compound 502c/502c'	320
Compound 502d/502d'	321
Compound 502e/502e'	322
Compound 502f	323
Compound 502g/502g'	323
Compound 502h/502h'	324
Compound 502n/502n'	325
Compound 504a	326
Compound 504b	327

Compound 504c	327
Compound 504d	328
Compound 504e	328
Compound 504f/504f'	329
Compound 504g/504g'	330
Compound 504h/504h'	331

Synthèses et réactivités d'ynesulfonamides et d'ènesulfonamides tertiaires : vers la synthèse d'hétérocycles azotés

Résumé

Les travaux décrits dans ce manuscrit de thèse ont porté dans un premier temps sur le développement d'une méthode de spirocyclisation de céto-ynamides non activés. Dans un second temps, la réactivité de *N*-imides équipés d'ynamides a été étudiée et finalement une nouvelle méthode de synthèse permettant à la fois l'obtention d'ynamides et d'énamides a été mise au point.

Les céto-ynamides substitués par un groupement non électroattracteur conduisent à la formation de spiro-énamides exocycliques par traitement avec du Triton B avec stéréocontrôle total au niveau de l'énamide. Au départ de céto-ynamides non substitués les spirocycles endocycliques sont favorisés dans la majorité des cas.

La synthèse d' α -hydroxylamides *N*-fonctionnalisés avec un énamide tertiaire a été mise au point. Ces synthons, de par leur bifonctionnalité, conduisent en présence de TMSOTf à la formation d'aza-hétérocycles de tailles variables, sous structure de psychotropes.

L'addition de sulfonamides sur des bromoalcynes activés ou des alcynes vrais substitués par un groupement électroattracteur constitue une nouvelle méthode d'accès simple et efficace à des yne- et ènesulfonamides tertiaires substitués par un groupement électroattracteur parfois inaccessible autrement.

Mots-clés : spirocyclisation, céto-ynamides, *N*-imides, diazépines, ynesulfonamides, ènesulfonamides tertiaires

Résumé en anglais

In the first part of this manuscript, we developed a spirocyclization of non activated keto-ynamides. The reactivity of *N*-functionalized imides with an enamide was then investigated and finally a new synthesis to access both activated yne- and tertiary enesulfonamides was developed.

When treated with Triton B, keto-ynamides bearing a non electron-withdrawing group led to exocyclic spiro-enamides with a total stereocontrol of the enamide whereas terminal keto-ynamides led mainly to endocyclic spirocycles in almost all cases.

The synthesis of *N*-functionalized imides equipped with a tertiary enamide was developed. In the presence of TMSOTf, these bifunctional building blocks allowed the formation of aza-heterocyclic substructures of psychoactive molecules.

Addition of sulfonamides on activated bromoalkynes or terminal alkynes bearing an electron-withdrawing group stands as a new, easy and efficient methodology to access yne- and enesulfonamides bearing an electron-withdrawing group, sometimes inaccessible otherwise.

Keywords : spirocyclization, keto-ynamides, *N*-imides, diazepines, ynesulfonamides, tertiary enesulfonamides.