

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES**

**Institut de Chimie, UMR 7177**

**THÈSE** présentée par :

**Romain PERTSCHI**

soutenue le : **11 octobre 2019**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Elaboration d'hétérocycles complexes  
par ammoniation catalysée à l'or(I)**

**THÈSE dirigée par :**

**M. BLANC Aurélien**

Chargé de recherche, Université de Strasbourg

**M. PALE Patrick**

Professeur, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**M. BELMONT Philippe**

Professeur, Université Paris Descartes

**M. LANDAIS Yannick**

Professeur, Université Bordeaux 1



# REMERCIEMENTS

---

Parce que la recherche ne se limite pas qu'à des découvertes scientifiques...

J'aimerais tout d'abord adresser mes remerciements les plus sincères aux membres du jury, le Professeur **Yannick Landais** et le Professeur **Philippe Belmont**, pour avoir accepté de juger mes travaux de thèse. Ce fût un véritable plaisir d'interagir avec vous tout au long de cette journée. Je souhaite également remercier les membres du jury de ma mi-thèse, le Professeur **Abderrahmane Amgoune** et le Docteur **Pierre de Fremont**, pour leurs conseils, idées et remarques apportés pour compléter ces travaux.

**Patrick**, merci de m'avoir ouvert les portes du 7<sup>ème</sup>... étage et accueilli au sein de ton laboratoire. J'ai apprécié les nombreuses discussions scientifiques (ou non) qu'on avait habituellement tard le soir. J'ai également apprécié tes « recadrements » qui consistaient à me dire de me refocaliser sur mon sujet pour revenir me voir 15 min après pour partir dans de nouveaux délires.

**Auré**, par où commencer et comment décrire en peu de lignes l'indescriptible ? Je suis arrivé au sein de la Gold Team un peu par hasard et sans te poser trop de questions, tu m'as directement intégré à l'équipe en m'accordant de suite une grande confiance et liberté. Tu m'as ainsi permis de m'épanouir pleinement pendant ces trois années. J'ai également beaucoup appris à tes cotés tant sur le plan scientifique que sur le plan personnel (T-shirts remplacés par des polos). Merci d'avoir supporté et suivi tous mes délires et de les avoir recadrés quand c'était nécessaire. Bien évidemment, notre entente ne s'est pas limitée qu'au plan scientifique, on aura bien rigolé (blagues pourries à longueur de journée) et raconté beaucoup de conneries, bien mangé (Akabé et barbac'), planté des cactus, regardé le Tour de France et parlé vélo... Merci pour ton soutien et pour tous ces bons moments passés.

**Dr. Sir. Rindil Fatih**, le Monster de la Chemistry. Je me souviendrais toujours de ton accueil au laboratoire, en à-peu-près cinq minutes on était passé du stade d'inconnus à potes, en deux/trois jours à amis et à la fin de la semaine, on était déjà comme des frères (j'exagère à peine la situation)... c'est à ce moment-là que tout est parti en n'importe quoi. Une rencontre explosive entre deux pipettes, qui n'a pas été sans conséquence puisque cela nous poussait

à parler à longueur de journée dans un flot incessant de paroles ; à cours de sujet, on en arrivait à des discussions totalement absurdes, sans aucun sens, allant jusqu'à inventer notre propre vocabulaire, ce qui laissait les autres membres du labo dubitatif sur notre état mental et surtout contraint à nous écouter perpétuellement. De temps en temps, pour faire « genre » on est intelligent, on se mettait à utiliser du vocabulaire soutenu... mais bon bien parler ce n'est pas inné... donc on s'est aussi mis à inventer des mots (optoluminal, sélénothérapie, Haïduquisme...). Même lorsqu'on parlait science ça devait forcément finir en n'importe quoi et dans un abus total, jusqu'à planifier une nuit de la chimie dans le but de faire une publication en une nuit, le tout sur des molécules... inexistantes... les fameuses « aziridinones »... la HAINE !

On aura au cours de cette thèse passé de bons moments au labo et en dehors avec ce fameux congrès à Lintz, prétexte à louer une Audi A3, carrosserie en carbone, pour faire des « économies ». J'ai tant de bons souvenirs avec toi qu'il serait difficile de les résumer en une thèse. Cette complicité et entente ont été la condition *sine qua non* à la réussite de cette thèse, puisque cela nous a permis, dans les moments où la science n'était pas de notre côté, d'avoir toujours le moral. Je te souhaite en toute sincérité (et fidélité) tout le bonheur dans ta vie personnelle mais aussi dans ta future carrière académique. T'as le choix ou pas ? NAN NAN !

**Solène (Dr. Kiki)**, merci de m'avoir légué un si beau et passionnant sujet de thèse. Je te remercie également pour m'avoir formé à des techniques RMN qui étaient pour moi obscures, telle que l'INADEQUATE. Ça a été un plaisir de démarrer ma thèse à tes côtés et également que tu sois présente le jour de ma soutenance. Je te souhaite le meilleur pour la suite et je suis persuadé que tu arriveras à tes fins ; tu le mérites amplement.

**Delphine (Dédé)**, la nouvelle recrue de la Gold Team et partenaire de fin de thèse. Ton aide a été précieuse pour terminer mes travaux et je t'en suis reconnaissant. C'était un plaisir de travailler et surtout parler avec toi (une vraie pipelette cette Dédé), rigoler et danser... enfin surtout toi sur Alexandrie et toute la discographie de Cloclo... Bonne continuation au LaSyROC, garde ta folie et prends confiance en toi.

Je remercie bien évidemment mes chers collègues doctorants avec lesquels j'ai pu partager de bons moments au laboratoire et en dehors. **Robin's**, pour toutes les conversations scientifiques qu'on a pu avoir et qui devenaient rapidement farfelues et partaient dans tous



les sens. On aura aussi passé de bons moments ensemble en dehors du laboratoire avec nos traditionnels kebab du mardi qui finissaient « tard »... en tous cas trop tard pour des vieux, ce qui nous mettait dans le mal le lendemain. Garde ta folie, ta motivation et je te souhaite une belle carrière dans la recherche. **Hugo**, le moulin à parole *bis*, expert des techniques d'emballage cadeaux les plus sophistiquées. Avec toi, toute discussion finit toujours très très loin de son point d'origine... et souvent en n'importe quoi. Je te souhaite bonne chance pour la fin de ta thèse, tiens bon avec tes sucres et je te souhaite de trouver ta voie. **Dr. Olesia**, I admire the courage you had to come to France for a PhD. You are a great person and I enjoyed the time we spent together talking about everything. I hope everything is fine for you in Russia and wish you the best in your carrier. See you soon! **Gio'Vanille**, merci pour la « super » musique que tu nous mettais au labo. **Fabian**, le nouveau venu au LaSyROC, dommage que l'on n'ait pas passé plus de temps en commun au labo. Bonne chance pour la suite et juste un petit conseil : PARLE PLUS FORT !

Je souhaite également remercier les permanents du laboratoire. **Pr. Weibel**, pour m'avoir, dès mon arrivée en thèse, associé à tes enseignements de chimie organique, ça a été un réel plaisir. Merci également d'avoir été un bon public pour mes blagues nulles, par contre les tiennes... j'avoue que je ne les ai pas encore toutes comprises. **Valérie**, ça a été un réel plaisir d'enseigner avec toi en TP mais également de papoter avec toi. Merci de nous avoir supporté Fatih et moi avec nos discussions folles et interminables qui avaient souvent peu de sens... **Stefan Healthy Cat**, pour toutes les discussions scientifiques, œnologiques, sur le terroir alsacien (wädele), bourguignon ou bordelais ainsi que pour ta bienveillance naturelle... et désolé pour cet horrible surnom dont tu es affublé maintenant... Capitaine **Victor**, pour toutes les discussions sur le sport (mais aussi scientifiques de temps en temps) et pour l'organisation de la team Lazy-Rock avec laquelle tu nous a emmené en quart de finale. **Chheng**, toujours là pour écouter mes conneries et papoter. Merci également pour tous les bons gâteaux que tu nous as préparé régulièrement et dont je me suis empressé de me goinfrer avec. **Marc**, le colosse du labo, toujours prêt à tout réparer... après avoir râlé bien sûr. Merci pour tous les dépannages de la GC.

Je souhaite également remercier les stagiaires que j'ai pu encadrer ou de passage au laboratoire et qui ont contribué au cours de cette période à créer cette folle ambiance. **Anto**, mon premier stagiaire, ça a été un plaisir de travailler et rigoler avec toi et désolé de t'avoir

autant taxé en te faisant payer un bon nombre de Kebap Game, souvent perdus de manière totalement injustifiée. **Jeannot**, pour avoir retapé ta hotte avec deux explosions de manip' à l'argent et pour tous les fous rires qu'on a pu avoir (bipapapaloupap babapaloupap). **Amandine**, à la fois stagiaire et faisant partie de ma première promo de chimie-bio, tu as fait le bon choix en te tournant vers la chimie. **Arnaud** (Nono), le toulousaing, ton passage au laboratoire aura marqué une période particulière de ma thèse (Ouaiiiiis ouaiiiiis !) et je n'oublierai jamais tous les délires qu'on a eu avec Jeannot et Fatih. Merci de m'avoir fait découvrir l'art culinaire toulousain avec cette tuerie qu'est le friton. **Raph'**, pour avoir contribué à douiller Anto (et Guigues) au Kebap Game et pour cette fameuse grosse dame. **Régina**, la plus assidue des stagiaires que j'ai pu avoir, merci pour ta gentillesse et pour m'avoir appris le russe. **Armelle**, ça m'a fait plaisir de suivre ton évolution au cours de ces trois années et l'assurance que tu as pu gagner au cours du temps. **Thomas Guigues**, « genre » c'était vraiment un plaisir de t'avoir au laboratoire, merci pour ton optimisation des « aziridinones », t'es une personne atypique, reste comme tu es. **Stéphane Google**, toujours à rager sur tout, j'ai vraiment passé une fin de thèse « Tip Top » avec toi et je te souhaite une bonne continuation.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement le personnel des services communs, sans qui ces travaux n'auraient jamais pu être réalisés. J'adresse une mention spéciale à **Maurice** et **Bruno** du service RMN, pour leur gentillesse, les petites discussions pendant les créneaux et pour leur motivation à faire des expériences RMN toujours plus farfelues ( $^{17}\text{O}$ ,  $^{195}\text{Pt}$ , mesure du signe des constantes...) mais aussi à **Stéphanie** du service de masse pour avoir accepté mes abus fréquents de demande.

**Pierre** (pdf), toujours prêt à partir dans de nouveaux délires organométalliques (Au, Pt, Hg et surtout le TI). Merci pour la collaboration sur la chimie du platine et pour toutes les belles structures cristallographiques que tu as pu me résoudre.

Merci **Gaëlle**, pour toute la confiance, le soutien et l'aide que tu as pu m'apporter au cours de mes études et durant cette thèse et ce, malgré le fait que je ne puisse la réaliser avec toi. Je remercie bien évidemment l'ensemble de l'équipe du SOMHet pour leur accueil et soutien : **Mihaela, Jean, Nicolas G., Morgan, Sarah, Thomas, Sultano, Laura...**

J'aimerais à présent remercier tous les amis que j'ai pu rencontrer au cours de mon passage à l'IUT et à la Fac (je m'excuse par avance pour ceux que j'ai oublié citer) : **Lucile** (Lulu'), **Rayan**, **Lucas** (Thevenin), **Elise**, **Marion** (Zwitterion), **Charpes**, **Lucas** (Lethuillier), **Yannick**, **Michouss**, **Doudou**, **Lucas P.** mon binôme de choc, **Max'**, **Jeff**, **Caesar**... et parce que ma vie ne se limite pas à huit années d'études, je remercie aussi mes amis d'enfance pour leur soutien au cours de cette folle aventure qu'est la vie : **Julie & Martin**, **Auré**, **Thib'**, **Barto**, **Romane & Benco**, **Léa**, **Eléa**, **Amandine**, **Eve**, **Louis**...

Je souhaite enfin remercier mes parents, **Brigitte** et **Daniel** ainsi que ma sœur **Anna**, pour leur soutien au cours de ces nombreuses années. Merci de m'avoir accordé une liberté totale dans mes choix et de m'avoir permis de réaliser mes rêves ; parce que tout ça n'est autre que l'aboutissement des rêves d'une petite tête blonde de six ans, émerveillée par la beauté du monde qui l'entoure. Je ne peux bien sûr pas oublier mes grands-parents qui ont joué un rôle primordial dans mon accomplissement personnel, **Laurence**, **Mathilde**, **Alfred** et **Jacques**.

Puisque la vie est une succession de rencontres, j'aimerais remercier de manière générale toutes les personnes qui ont influé à devenir ce que je suis aujourd'hui. J'adresse une mention spéciale à **Marie Cécile Dal Cappello**, professeure au lycée Général Leclerc de Saverne. Merci d'avoir, par votre enthousiasme et folie, transmis votre passion pour la science mais aussi d'avoir cru en moi à un moment où je n'y croyais pas forcément moi-même.

Enfin à toi, **Marine**, ma moitié, pour m'avoir épaulé, soutenu et pour tout le bonheur que tu m'apportes quotidiennement. Tant d'années passées à tes côtés et toujours cette même complicité. J'aimerais tant pouvoir t'écrire simplement ce que je ressens mais aucun mélange de mot ou de son ne permet d'en exprimer la complexité. Notre relation est unique, un coin de l'espace et du temps qui n'appartient qu'à nous. Je te dédie ainsi cette thèse puisque sans l'inspiration et la folie que tu me procures, il m'aurait été impossible d'en arriver là.



<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>3</b>
<b>CHAPITRE 1 .....</b>	<b>5</b>
I. DE LA COORDINATION A L'ACTIVATION D'INSATURATIONS PAR DES METAUX $\pi$ -ACIDES.....	7
<i>I.1. Acides de Lewis <math>\sigma</math> &amp; <math>\pi</math>.....</i>	7
<i>I.2. De la coordination à l'activation électrophile de systèmes <math>\pi</math>.....</i>	10
<i>I.3. Métaux <math>\pi</math>-acides en catalyse, découverte d'un métal particulièrement efficace.....</i>	14
II. L'OR, LE ROI DES METAUX $\pi$ -ACIDES.....	17
<i>II.1. Des propriétés impactées par la relativité.....</i>	17
<i>II.2. Nature de la liaison de coordination .....</i>	20
<i>II.3. Carbénoïdes d'or et impact sur la réactivité .....</i>	23
<i>II.4. Interaction aurophile et liaison hydrogène .....</i>	26
<i>II.5. Degrés d'oxydation, géométries et caractéristiques des complexes d'or .....</i>	28
III. DE L'ACTIVATION DE SYSTEMES $\pi$ AU CONTROLE DE LA REACTIVITE .....	32
<i>III.1. Cycle catalytique général d'un processus catalysé à l'or(I) .....</i>	33
<i>III.2. Formation de l'espèce catalytiquement active .....</i>	34
<i>III.3. Influence du ligand.....</i>	37
<i>III.4. Influence du contre-ion et des additifs.....</i>	53
<i>III.5. Influence du solvant .....</i>	65
<i>III.6. Conclusion .....</i>	68
IV. OBJECTIFS : DE L'AMMONIUMATION CATALYSEE A L'OR(I) A LA SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES COMPLEXES.....	70
<b>CHAPITRE 2 .....</b>	<b>75</b>
I. INTRODUCTION.....	77
II. VOIE DE SYNTHÈSE DES <i>N</i> -SULFONYL 2-(1-HYDROXY/ALCOXYPROPYN-2-YL)AZÉTIDINES .....	80
<i>II.1. Synthèse de N-sulfonyl azétidine-2-carboxylates par contraction de cycle.....</i>	81
<i>II.2. Synthèse de N-sulfonyl 2-(1-hydroxy/alcoxypropyn-2-yl) azétidines à partir de N-sulfonyl azétidine-2-carboxylates .....</i>	82
III. SYNTHÈSE DE <i>N</i> -SULFONYL PYRROLES 2,5-DISUBSTITUÉS PAR RÉACTION EN CASCADE A L'OR .....	84
<i>III.1. Optimisation de la réaction en cascade .....</i>	84
<i>III.2. Etude du champ d'application de la réaction.....</i>	86
<i>III.3. Halodéauration et études mécanistiques.....</i>	88
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	91
<b>CHAPITRE 3 .....</b>	<b>93</b>
I. INTRODUCTION.....	95
II. VOIE DE SYNTHÈSE DES CARBONATES DE <i>N</i> -SULFONYL 2-(1-HYDROXYPROPYN-2-YL) AZÉTIDINE .....	98

III. SYNTHÈSE DE CARBONATES DE 4,5,6,7-TÉTRAHYDROAZÉPINE-4,5-DIOL PAR AMMONIUMATION/EXPANSION DE CYCLE CATALYSÉE À L'OR(I) .....	102
<i>III.1. Optimisation de la réaction</i> .....	102
<i>III.2. Etude du champ d'application de la réaction de formation des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol</i> .....	105
<i>III.3. Etude cinétique et hypothèses mécanistiques</i> .....	109
<i>III.4. Synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol substitués au pied du carbonate</i> .....	113
<i>III.5. Utilisation de nucléophiles azotés</i> .....	114
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	115
<b>CHAPITRE 4 .....</b>	<b>119</b>
I. DECOUVERTE DES ESTERS DE <i>N</i> -SULFONYL ALKYLIDÈNE TETRAHYDROAZÉPINOL .....	121
II. VOIE DE SYNTHÈSE DES ESTERS DE <i>N</i> -SULFONYL 2-(1-HYDROXYPROPYN-2-YL) AZÉTIDINE.....	124
III. SYNTHÈSE D'ESTERS DE <i>N</i> -SULFONYL ALKYLIDÈNE TETRAHYDROAZÉPINOL ET DE <i>CIS</i> -BIS(TÉTRAHYDROAZÉPINYL)CYCLOBUTANES .....	127
<i>III.1. Optimisation de la réaction</i> .....	127
<i>III.2. Etude du champ d'application de la réaction de formation des esters de <i>N</i>-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol</i> .....	130
<i>III.3. Cas particulier des alcynes vrais</i> .....	133
<i>III.4. Utilisation de chaînes latérales ne portant pas d'hydrogène en <math>\alpha</math> de l'alcyne</i> .....	137
<i>III.5. Etude mécanistique de la séquence ammoniation/expansion de cycle avec les esters de <i>N</i>-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine</i> .....	138
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	144
<b>CHAPITRE 5 .....</b>	<b>147</b>
I. INTRODUCTION.....	149
II. SYNTHÈSE DES <i>N</i> -(2-ALCYNYLARYL)SULFONYL AZÉTIDINES .....	151
III. SYNTHÈSE DE BENZOSULTAMES CATALYSÉE À L'OR(I) .....	154
<i>III.1. Optimisation de la réaction de formation des benzosultames</i> .....	154
<i>III.2. Etude du champ d'application de la réaction</i> .....	155
<i>III.3. Etudes mécanistiques et halodéaurations</i> .....	159
<i>III.4. Conclusion et perspectives</i> .....	162
<b>CHAPITRE 6 .....</b>	<b>165</b>
I. INTRODUCTION.....	167
II. SYNTHÈSE DE COMPLEXES NHC/PYRIDINE PLATINE(II) .....	170
<i>II.1. Synthèse d'imidazoliums chiraux précurseurs de carbènes</i> .....	170
<i>II.2. Synthèse des complexes de platine(II)</i> .....	171
III. ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ DES COMPLEXES EN CATALYSE ASYMETRIQUE.....	173

<i>III.1. Synthèse de l'1,5-éthyne hydroxylé</i> .....	174
<i>III.2. Optimisation de la réaction de cycloisomérisation asymétrique</i> .....	174
<i>III.3. Etude de l'influence de la nature des ligands du platine sur la réaction de cycloisomérisation asymétrique</i> .....	176
<i>III.4. Limitations des complexes NHC/Pyridine Platine(II) en tant que catalyseurs</i> .....	177
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	178
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	<b>181</b>
<b>EXPERIMENTAL PART</b> .....	<b>189</b>





# ABREVIATIONS

---

<b>[Al(pftb)<sub>4</sub>]<sup>-</sup></b>	tétrakis((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluorométhyl)propan-2-yl)oxy)aluminate
<b>aq</b>	aqueux
<b>Ar</b>	aryle
<b>BAr<sup>F-</sup></b>	tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	carbonate de di- <i>tert</i> -butyle
<b>CCM</b>	chromatographie sur couche mince
<b>CyJohnPhos</b>	(2-biphényl)dicyclohexylphosphine
<b>DCE</b>	1,2-dichloroéthane
<b>DCM</b>	dichlorométhane
<b>DMAP</b>	diméthylaminopyridine
<b>DMF</b>	diméthylformamide
<b>DMSO</b>	diméthylsulfoxyde
<b>dppe</b>	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
<b>dr</b>	diastereomeric ratio (ratio diastéréoisomérique)
<b>E, E<sup>+</sup></b>	électrophile
<b>ee</b>	excès énantiomérique
<b>Eq.</b>	équation
<b>Éq.</b>	équivalent(s)
<b>ESI-MS</b>	electrospray ionization-mass spectrometry (spectrométrie de masse par ionisation à électrospray)
<b>HMBC</b>	heteronuclear multiple bond connectivity ((spectroscopie de) corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples)
<b>HOMO</b>	highest occupied molecular orbital (orbitale moléculaire la plus haute occupée)
<b>HR-MS</b>	high resolution mass spectrometry (spectrométrie de masse à haute résolution)
<b>IPr</b>	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
<b>IR</b>	(spectroscopie) infrarouge
<b>JohnPhos</b>	(2-biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
<b>L</b>	ligand
<b>LUMO</b>	lowest unoccupied molecular orbital (orbitale moléculaire la plus basse vacante)
<b>M</b>	métal
<b>Mbs</b>	4-méthoxybenzènesulfonyle
<b>m.p</b>	metling point (point de fusion)
<b>MS</b>	molecular sieve (tamis moléculaire)
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimide
<b>NHC</b>	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
<b>NIS</b>	<i>N</i> -iodosuccinimide
<b>NOESY</b>	nuclear overhauser effect spectroscopy (spectroscopie d'effet nucléaire d'overhauser)
<b>NuH, Nu<sup>-</sup></b>	nucléophile
<b>R</b>	alkyle ou groupement fonctionnel
<b>RMN, NMR</b>	résonance magnétique nucléaire
<b>t.a.</b>	température ambiante
<b>TBAF</b>	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
<b>TBDPS</b>	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
<b>Tf</b>	triflate (SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )
<b>TFA</b>	acide trifluoroacétique

<b>THF</b>	tétrahydrofurane
<b>TIPS</b>	triisopropylsilyle
<b>TLC</b>	thin layer chromatography (chromatographie sur couche mince)
<b>Ts</b>	<i>para</i> -toluènesulfonyle

# INTRODUCTION GENERALE

---

Au cours de ces dernières décennies, le fort développement de réactions métallo-catalysées a permis d'apporter aux chimistes des outils de choix pour l'élaboration de molécules de plus en plus complexes, facilitant la création de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. En plus de la réactivité unique de chaque métal offrant une large variété de réactivités différentes, l'emploi de métaux a permis de développer des méthodes de synthèse basées sur des réactions en cascade. Ces dernières offrent un accès rapide, efficace, en un minimum d'étapes, à des molécules de haute complexité.

Un métal qui a longtemps été mis de côté en catalyse homogène est l'or ou plus particulièrement ses sels. Longtemps considéré comme inaltérable et inoxydable, l'or trouve aujourd'hui un gain d'intérêt croissant dû aux capacités uniques des complexes d'or à activer les insaturations carbonées et offre de ce fait un nouveau terrain de jeu aux chimistes pour l'élaboration de nouveaux processus complexes.

C'est dans cette philosophie que s'inscrivent ces travaux de thèse qui reposent sur le développement de processus en cascade catalysés à l'or(I) basés sur la réaction d'ammoniumation afin d'aboutir à une large variété d'hétérocycles azotés.

Le **Chapitre 1** présente les propriétés particulières de l'or par rapport aux autres acides de Lewis carbophiles ainsi que les différents facteurs impactant sur la réactivité des complexes d'or(I) afin de permettre une approche rationnelle lors de l'optimisation des réactions.

L'utilisation de réactions d'ammoniumation a permis l'élaboration d'une large variété d'hétérocycles azotés et ce, à partir d'une plateforme unique, les dérivés de *N*-sulfonylazétidines propargylées. Ces derniers aboutissent, en présence d'or(I), à la formation d'un intermédiaire clé vinyl-ammonium-or(I) qui évolue sélectivement vers une ouverture ou une expansion de cycle conduisant à des dérivés de pyrroles ou de tétrahydroazépines. Cette chimiosélectivité est liée à la nature interne ou externe du nucléophile employé ainsi qu'à la nature de l'azétidine.

Le **Chapitre 2** est consacré à l'étude des *N*-sulfonylazétidines propargylées en présence d'un nucléophile externe pour la formation de *N*-sulfonylpyrroles 2,5-disubstitués. Quant aux **Chapitres 3 & 4**, sont eux consacrés à l'étude des *N*-sulfonylazétidines propargylées en présence d'un nucléophile interne pour la formation de carbonates et d'esters de tétrahydroazépines.

Le **Chapitre 5** constitue une extension du concept de l'ammoniumation catalysée à l'or(I) à partir de *N*-(alcynyl)sulfonyl azétidines pour la formation de dérivés de type Sultams.

Du fait de la géométrie linéaire de l'or(I) et de la faible stabilité des complexes carrés plans d'or(III), l'induction asymétrique reste un problème majeur. Afin de palier à ce problème, une des alternatives est l'emploi de Pt(II) qui possède la stabilité et la géométrie adéquate. De ce fait, dans le **Chapitre 6** ont été étudiés des complexes de Pt(II) impliqués dans des réactions de catalyse asymétrique.

Enfin, une conclusion générale précède le **Chapitre 7** dédié à la description protocolaire des différentes synthèses ainsi qu'à la caractérisation des produits synthétisés.



## CHAPITRE 1

---

# **Des propriétés de l'or à la rationalisation de son activité catalytique**



# I. De la coordination à l'activation d'insaturations par des métaux $\pi$ -acides

## I.1. Acides de Lewis $\sigma$ & $\pi$

En 1923, Gilbert N. Lewis explique pour la première fois la nature de l'interaction entre un acide et une base au sens de Lewis.<sup>1,2</sup> Ainsi, selon sa théorie, toute entité chimique qui possède une orbitale vacante dans sa couche de valence doit être considérée comme un acide au même titre qu'un proton. L'acide peut de ce fait réagir avec une base qui, par opposition, possède un doublet non-liant dans sa couche de valence.

De ce concept simple émerge une nouvelle conception de la liaison chimique, basée non plus sur la mise en commun de deux électrons provenant de deux atomes, mais où les deux électrons formant la liaison proviennent d'un seul et même atome. La théorie de Lewis constitue ainsi le fondement de la chimie organométallique moderne et permet d'expliquer la formation de complexes de coordination lors de réactions entre un métal (acide de Lewis) et un ligand (base de Lewis).

Néanmoins, si tout élément possédant une lacune électronique est considéré comme un acide de Lewis, celui-ci ne réagit pas nécessairement avec toutes les bases de Lewis qui lui sont présentées. Ce constat souligne l'importance du couple acide/base où l'affinité de l'un pour l'autre sera dépendante de leur nature respective. Cette différence d'affinité a pu être rationalisée pour la première fois en 1963 par R. G. Pearson<sup>3</sup>, qui énonce sa théorie des « acides et bases durs et mous » aussi connue sous le nom de théorie HSAB (« Hard and Soft Acids and Bases »). La théorie HSAB prévoit que les acides durs vont réagir avec les bases dures et les acides mous avec les bases molles, ce qui permet de classer les différentes affinités des couples acido-basiques selon leur caractère « dur/mou ». Le caractère « dur/mou » va être attribué selon la taille, la polarisabilité, l'électronégativité et le degré d'oxydation de

---

<sup>1</sup> a) Lewis, Gilbert (1923). *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*. New York. The chemical Catalog Company. 172p. b) G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762–785.

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

<sup>3</sup> a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539. b) T.-L. Ho, *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, 1977. c) Pearson, R. G. *Chem. Eng. News* **1965**, *43*, 90. d) Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581. e) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827.

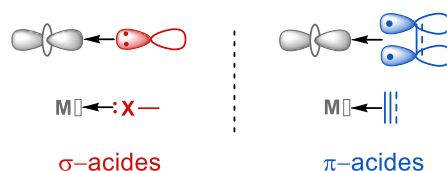
l'élément. Ainsi, plus un élément possède un haut degré d'oxydation et un faible rayon atomique, ce qui implique une polarisabilité moindre et une plus grande électronégativité, plus cet élément sera « dur ». Réciproquement, plus un élément possédera un faible degré d'oxydation et un large rayon atomique, plus il sera considéré comme « mou ».

Bien que la théorie HSAB soit très empirique et doit être considérée avec précaution, elle constitue un outil simple qui permet d'assister la navigation dans la vaste encyclopédie d'acides/bases de Lewis et permet de ce fait de mieux appréhender leurs réactivités. En outre, elle constitue également une première reconnaissance de l'importance des orbitales frontières sur la réactivité. En effet, un acide de Lewis « dur » correspond à une entité chimique possédant une LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) haute en énergie et un acide « mou », une LUMO basse en énergie. Inversement, une base de Lewis « dure » possédera une HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) basse en énergie et une base « molle », une HOMO haute. L'importante différence d'énergie entre un couple acido-basique « dur » implique la formation d'une liaison avec un fort caractère ionique, tandis que la nature de la liaison d'un couple acide/base « mou » aboutira à une liaison à fort caractère covalent.

Ces théories permettent de comprendre aisément la forte affinité des métaux lourds à faible degré d'oxydation envers les insaturations carbonées. En effet, le système  $\pi$  d'une insaturation (alcène, alcyne, allène etc.) n'est autre qu'un doublet situé dans une HOMO haute en énergie ; il peut donc être considéré comme une base de Lewis « molle ». Les métaux lourds, tels que le Pt(II)/(IV), le Pd(II), le Hg(II) ou encore l' Au(I)/(III), peuvent être considérés comme des métaux « mous » du fait de leur important rayon atomique et de leur forte polarisabilité, entraînant un abaissement d'énergie de la LUMO.

Si une insaturation constitue une base de Lewis au même titre que le doublet non liant d'un atome, alors il est possible de distinguer deux types de mode de coordination du ligand avec le métal. Lorsque le métal se coordine avec le doublet non-liant d'un atome par un recouvrement  $\sigma$  entre une orbitale  $s$  ou  $p$  pleine du ligand et une orbitale de symétrie adéquate vide du métal, on parlera d'acidité de Lewis  $\sigma$ . D'autre part, si ce dernier se coordine par un recouvrement  $\sigma$  entre une orbitale  $\pi$  pleine du ligand dans une orbitale vide du métal, on parlera d'acidité de Lewis  $\pi$  (Schéma 1).



Schéma 1 : représentation d'une coordination  $\sigma$  et  $\pi$  sur un métal

Il est de ce fait possible de caractériser un métal à un degré d'oxydation donné par son interaction préférentielle avec une insaturation ou un hétéroatome, on parlera alors de métal  $\pi$  ou  $\sigma$  acide. Cette grandeur est accessible par la mesure des constantes d'équilibre<sup>4</sup> ou par le calcul<sup>5</sup> des rapports d'enthalpies de formation entre les différents complexes. La détermination du caractère  $\pi$  ou  $\sigma$  d'un acide est néanmoins relative puisqu'elle dépend à la fois de la nature de l'hétéroatome et de l'insaturation considérées. Cependant, elle apporte une idée sur la tendance générale du comportement du métal. Par ailleurs, si l'on étudie la coordination des métaux classiquement dits « carbophiles », c'est-à-dire connus pour leur capacité à se coordiner et à activer les insaturations (cuivre, argent, platine et or), en mesurant le rapport d'enthalpie de formation entre un complexe  $\sigma$  (benzaldéhyde ou benzimine) et un complexe  $\pi$  (styrène) (Schéma 2), on remarque un plus faible rapport d'enthalpies pour les métaux dits « carbophiles » en faveur de l'insaturation par rapport à des métaux plus oxo et azaphiles (bore). Toutefois, les métaux dits  $\pi$ -acides possèdent une affinité non négligeable pour les hétéro-éléments. Il est donc important de préciser qu'un acide de Lewis n'est jamais exclusivement  $\pi$  ou  $\sigma$  acide mais il peut avoir une capacité préférentielle à coordiner un système  $\pi$  ou un doublet non liant.

$\Delta H/\Delta H$	MgCl <sub>2</sub>	BCl <sub>3</sub>	AlCl <sub>3</sub>	CuCl	CuCl <sub>2</sub>	AgCl	PtCl <sub>2</sub>	AuCl	AuCl <sub>3</sub>
	2.2	47.3	2.1	1.1	1.4	1.1	0.9	1.0	0.9
	2.8	46.8	2.9	1.5	2.3	1.6	1.3	1.4	1.6

Schéma 2 : rapport des enthalpies de formation calculées pour différents complexes métalliques.<sup>5</sup>

<sup>4</sup> Étude des constantes d'équilibre sur des complexes d'or (I) : A. Zhdanko, M. Ströbele, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18 (46), 14732–14744.

<sup>5</sup> Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817–7831. *Corrigendum* : Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5210–5210.

## I.2. De la coordination à l'activation électrophile de systèmes $\pi$

C'est en 1827 que W. C. Zeise, chimiste danois, synthétise et isole le premier complexe  $\pi$  stable  $K[PtCl_3(C_2H_4)]$  (Schéma 3).<sup>6</sup> Il obtient ce complexe en chauffant un sel de platine dans l'éthanol. La structure de ce complexe, communément appelé sel de Zeise en son honneur, n'a pu être élucidée que bien plus tard avec l'avènement de la cristallographie aux rayons X. La structure moléculaire de ce sel fut en son temps un sujet de débat car rien ne permettait d'expliquer la présence d'éthylène. Cependant, l'idée que Zeise avait effectivement incorporé de l'éthylène au sein de la structure du complexe s'est avérée exacte. L'élucidation de la structure du sel de Zeise constitue une véritable avancée dans la chimie organométallique puisqu'elle constitue le point de départ de l'étude des complexes  $\pi$  conduisant à la compréhension du mode de coordination d'un métal sur une insaturation et au modèle de Dewar-Chatt-Duncanson<sup>7</sup> (modèle DCD). Depuis, de nombreux analogues du complexe originel de Zeise ont été synthétisés, dont des analogues où le platine est coordonné à un alcyne<sup>8</sup> (Schéma 3).

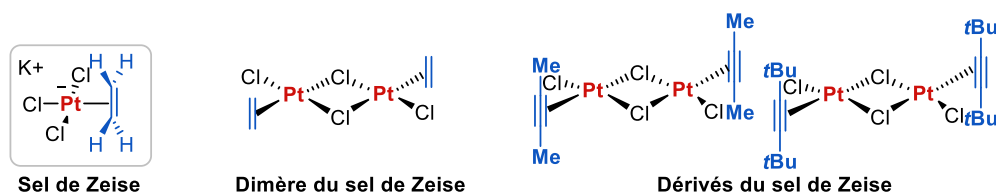


Schéma 3 : sel de Zeise originel et dérivés dimériques coordonnés avec un alcène et des alcyne

La compréhension apportée par les sels de Zeise sur les capacités de coordination d'un métal à une insaturation a permis de considérer les insaturations comme une classe de ligand à part entière. Ainsi, bon nombre de complexes  $\pi$  ont été synthétisés en diversifiant tant la nature du métal que la structure du ligand. Quelques exemples non exhaustifs ont trouvé des applications en catalyse et sont présentés ci-dessous (Schéma 4). Le dimère de chlorure de rhodium(I) bis(cyclooctène) et le bis(1,5-cyclooctadiène)nickel(0) commerciaux sont utilisés

<sup>6</sup> W. C. Zeise, *Ann. Phys.* **1827**, 85, 632.

<sup>7</sup> a) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947. b) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71-C79.

<sup>8</sup> A. König, M. Bette, C. Bruhn, D. Steinborn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2012, 5881–5895.

en tant que précatalyseurs de Rhodium(I)<sup>9</sup> et de Nickel(0)<sup>10</sup> et servent à former *in situ* des espèces catalytiquement actives par échange de ligand. On peut encore citer le catalyseur de Crabtree à base d'iridium(I)<sup>11</sup> qui est un catalyseur devenu commercial tant son efficacité en hydrogénation catalytique est importante. Cependant, si ces complexes oléfiniques stables sont utilisés, ce n'est pas pour leur capacité à activer l'insaturation mais parce qu'elle constitue un ligand labile pouvant être facilement échangé. Si l'on souhaite rendre possible l'addition nucléophile sur une insaturation, sa coordination à un métal ne constitue que la première étape du processus.

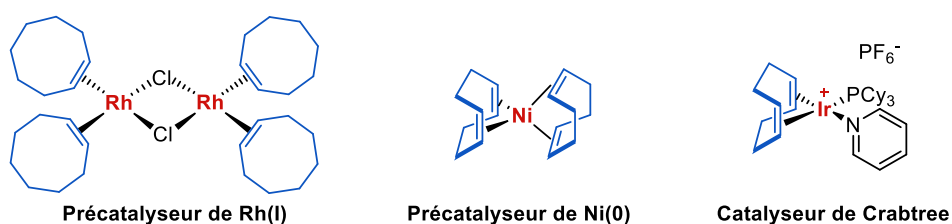


Schéma 4 : structures confirmées par RX de différents complexes  $\pi$  de métaux

La coordination d'une insaturation avec un métal va conduire à la variation du niveau d'énergie des orbitales HOMO et LUMO du système  $\pi$ . Si l'interaction avec le métal engendre un abaissement significatif de la LUMO de l'insaturation, cela rendra cette dernière plus prompte à réagir avec un nucléophile. Des expériences calculatoires<sup>12</sup> corroborées par l'expérience ont montré que, pour la plupart des métaux dits « carbophiles », l'addition du nucléophile se fait en *anti* dans l'orbitale  $\pi^*$  (LUMO) de l'insaturation. L'approche du nucléophile de l'orbitale conduit à un glissement (slippage) du fragment métallique le long de l'axe de l'insaturation, aboutissant à une espèce organométallique qui peut évoluer de différentes manières selon la nature de la réaction et du métal (Schéma 5).

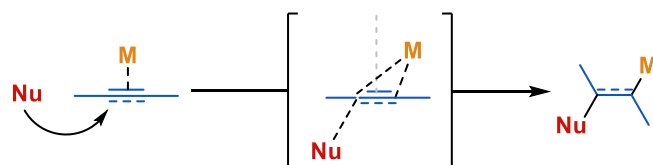


Schéma 5 : mécanisme général d'addition nucléophile sur une insaturation activée

<sup>9</sup> A. van der Ent, A. L. Onderdelinden, R. A. Schunn, *Inorganic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2007, pp. 92–95.

<sup>10</sup> R. A. Schunn, S. D. Ittel, M. A. Cushing, R. Baker, R. J. Gilbert, D. P. Madden, *Inorganic Syntheses*, John Wiley & Sons, Ltd, 2007, pp. 94–98.

<sup>11</sup> R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 331–337.

<sup>12</sup> a) M. J. S. Dewar, K. M. Merz, *Organometallics* 1985, 4, 1967–1972. b) S. Sakaki, K. Maruta, K. Ohkubo, *Inorg. Chem.* 1987, 26, 2499–2505. c) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 3410–3449.

Un des premiers métaux à avoir montré un fort potentiel dans l'activation électrophile d'insaturation est le mercure. En effet, le comportement du cation mercurique peut être considéré comme l'analogie « mou » d'un proton du fait de leur relation isolobale.<sup>13</sup> Cette comparaison simpliste permet d'appréhender facilement sa réactivité vis-à-vis d'une base de Lewis « molle » comme un système  $\pi$ . La solvomercuration<sup>14</sup> fait aujourd'hui encore figure de cas d'école dans l'activation de systèmes  $\pi$ , bien qu'elle soit tombée en désuétude. La cause vient du fait que certes le métal va permettre l'addition d'un nucléophile sur l'insaturation mais l'espèce organomercurielle formée est stable cinétiquement et ce, malgré la libération d'un équivalent d'acide au cours du mécanisme qui devrait favoriser la protodémétallation (Schéma 6). Les réactions de solvomercuration nécessitent, dans la plupart des cas, une étape de réduction ou de traitement en milieu acide fort pour effectuer la rupture de la liaison carbone mercure et conduire au produit d'addition nucléophile. Cette étape supplémentaire implique nécessairement l'emploi d'un équivalent de sel de mercure(II) toxique ou alors l'utilisation de conditions très acides en chauffant pour rendre le processus catalytique. Cette deuxième option est peu utilisée du fait des conditions trop rudes qui aboutissent à un bon nombre de produits de dégradation.

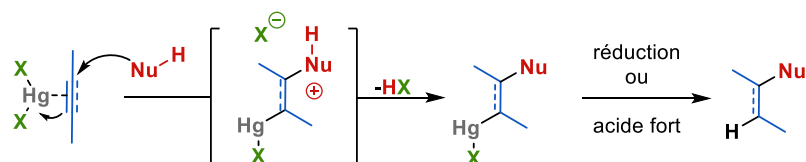


Schéma 6 : réaction classique de solvomercuration

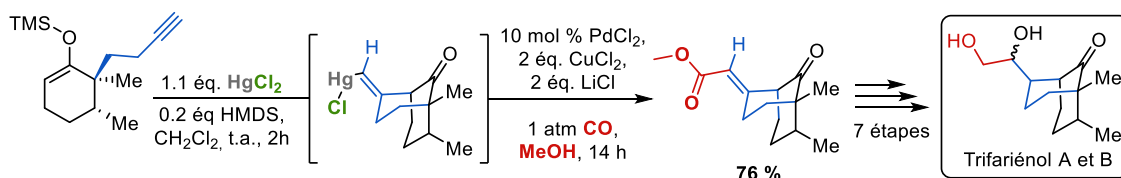
L'importante stabilité de la liaison C-Hg(II) peut néanmoins constituer un avantage puisque l'organomercuriel formé peut être transmétallé afin d'effectuer d'autres transformations à l'aide de cette nouvelle espèce organométallique. Cette stratégie a pu être utilisée pour la synthèse totale des Trifarienols A et B où l'étape clé consiste en une carbomercuration, suivie d'une transmétallation au palladium pour réaliser une carbonylation catalytique (Schéma 7).<sup>15</sup>

<sup>13</sup> R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 711–724.

<sup>14</sup> a) R. C. Larock, *Solvomercuration/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer Berlin, Berlin, **2013**.

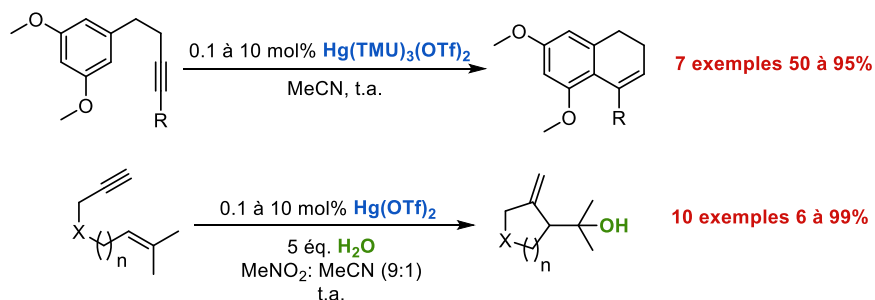
b) F. Freeman, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 439–490.

<sup>15</sup> H. Huang, C. J. Forsyth, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5746–5747.



**Schéma 7 : synthèse totale du trifariénol A et B utilisant une étape clé carbomercuration/transmétallation/carbonylation**

Bien que la liaison C-Hg soit stable, il existe des versions catalytiques dans des conditions douces de réaction. Ces réactions catalytiques s'effectuent davantage sur des alcynes car la liaison C(sp<sup>2</sup>)-Hg est plus labile que la liaison C(sp<sup>3</sup>)-Hg rendant possible la protodémétallation. Cependant, ce sont des réactions très limitées puisque, dès lors que l'on s'éloigne structuralement du substrat modèle, les rendements chutes (deux exemples illustrés dans le Schéma 8).<sup>16</sup>



**Schéma 8 : exemples de réactions catalysées au mercure**

<sup>16</sup> a) M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609–1611. b) M. Nishizawa, H. Takao, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563–4565.

En conclusion, si l'on veut développer un processus catalytiquement viable dans des conditions douces, il faut que la coordination d'un système  $\pi$  au métal induise un abaissement significatif de sa LUMO pour permettre l'addition du nucléophile. De plus, l'espèce organométallique résultant de l'addition doit posséder une labilité suffisante pour que la liaison soit rompue dans les conditions de la réaction afin de pouvoir assurer la régénération du catalyseur en fin de processus (Schéma 9).

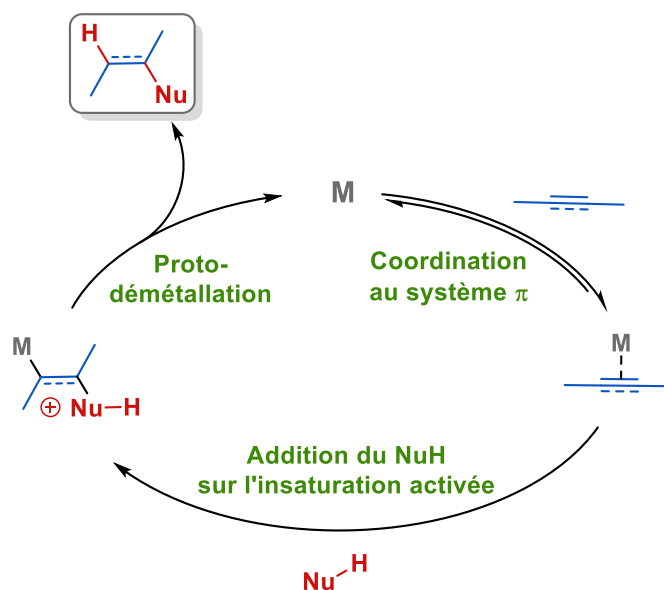


Schéma 9 : mécanisme général d'addition nucléophile sur une insaturation

### I.3. Métaux $\pi$ -acides en catalyse, découverte d'un métal particulièrement efficace

Depuis les débuts avec le mercure, un bon nombre de métaux ont prouvé leur efficacité dans la catalyse  $\pi$ . Les principaux métaux utilisés sont l'argent(I), le gallium(I/III), l'indium(I/III), le palladium(II), le platine(II/IV) et plus récemment l'or(I/III). Dans cette série de métaux, on peut distinguer le gallium, l'indium, l'argent et le palladium qui sont plus « durs » et possèdent de ce fait un caractère plus ambivalent oxo et carbophile. Cette dualité permet d'exploiter le caractère oxophile et carbophile de manière concomitante au sein d'un même processus. Cette dualité est bien illustrée par le groupe de Nakamura (Schéma 10)<sup>17</sup> dans des réactions de type Conia et Conia-ène. L'utilisation d'une quantité catalytique de sel d'indium(III) permet

<sup>17</sup> a) Y. Itoh, H. Tsuji, K. Yamagata, K. Endo, I. Tanaka, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161–17167. Pour une revue plus détaillée sur la réactivité de l'indium : J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, M. M. Martínez, L. Alonso-Marañón, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5733–5747.

de faciliter la réaction en activant à la fois l'énol par complexation avec l'indium et la triple liaison. Cette stratégie a permis d'obtenir des carbocycles de 5 à 7 chaînons avec de bons rendements.

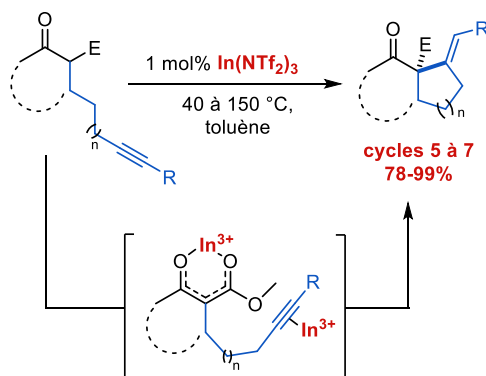


Schéma 10 : réaction de Conia-ène catalysée à l'indium(III)

Le groupe de Gandon a développé en 2017 une sonde moléculaire permettant de révéler le caractère plus ou moins « dur » des principaux métaux  $\pi$ -acides.<sup>18</sup> Cette sonde, simple d'accès, réagit de manière distincte selon la nature de l'acide de Lewis qui lui est présenté. Ainsi, des dérivés d'indène sont obtenus en présence des acides de Lewis les plus « mous » et des dérivés de tétrahydronaphtalène sont obtenus en présence d'acides les plus « durs » (Schéma 11). La différence significative des signaux caractéristiques en  $^1\text{H}$ -RMN des différentes molécules possiblement formées permet une mesure simple et rapide de l'acidité d'un complexe.

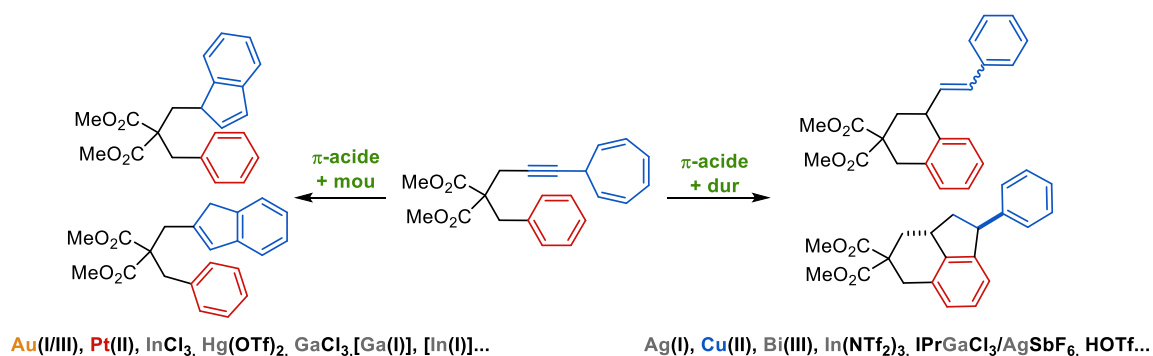


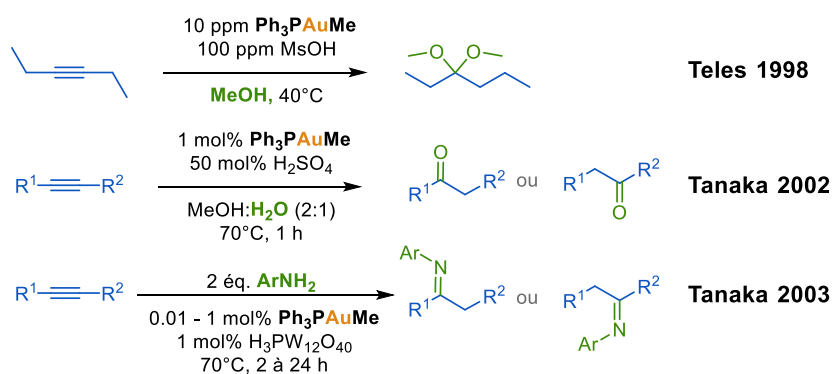
Schéma 11 : détermination de l'acidité  $\pi$  à l'aide d'une sonde moléculaire

Il est également à noter que l'utilisation de métaux  $\pi$ -acides a conduit à l'élaboration d'un des plus gros procédés industriels, le procédé Wacker-Hoechst, utilisant le palladium(II)

<sup>18</sup> M. Vayer, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13901–13905.

comme catalyseur. Cela appuie davantage le fait que les métaux  $\pi$ -acides sont un outil essentiel aux chimistes organiciens.

Parmi l'ensemble des métaux  $\pi$ -acides utilisés en catalyse, un métal s'est avéré être supérieurement actif ; ce métal est l'or ou plus particulièrement ses sels au degré d'oxydation +1 et +3. Longtemps considéré comme un métal faiblement oxydable et de stabilité trop faible sous ses formes salines, les sels d'or n'ont été envisagés que très tardivement comme potentiellement applicables en catalyse. Il a ainsi fallu attendre le tournant du XXI<sup>ème</sup> siècle pour en voir l'avènement. Les groupes de Teles (1998)<sup>19</sup> et Tanaka (2002)<sup>20</sup> ont été pionniers dans ce domaine et ont dévoilé l'activité surprenante de l'or(I) pour des réactions d'alcoxylation ou d'hydratation d'alcynes et ce, dans des conditions douces avec une faible charge catalytique (Schéma 12). En 2003 suit de peu le premier exemple d'hydroamination catalysée à l'or(I).<sup>21</sup>



**Schéma 12 : premières réactions d'alcoxylation, d'hydratation et d'hydroamination d'alcynes catalysées à l'or(I)**

Peu après, les travaux de Toste, Fürstner, Hashmi, Gagosz, Echavarren *et coll.* ont contribué à la démocratisation de l'or(I/III) en tant qu'acide de Lewis à part entière en l'appliquant à la formation de structures complexes et hautement fonctionnalisées, marquant ainsi le début d'une « ruée vers l'or ». Depuis, le nombre d'exemples en catalyse à l'or ne cesse de croître et les recherches sur son utilisation et sur la compréhension de ses propriétés sont plus que jamais un sujet d'actualité.<sup>22</sup>

<sup>19</sup> J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.

<sup>20</sup> E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565

<sup>21</sup> E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349–3352.

<sup>22</sup> Quelques revues de références montrant l'étendue de la chimie de l'or : a) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367. b) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072. c) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208.



## II. L'or, le roi des métaux $\pi$ -acides

### II.1. Des propriétés impactées par la relativité

L'or  $^{79}\text{Au}$ , de configuration électronique  $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$  est le métal du bloc  $d$  le plus électronégatif ( $\chi = 2,54$  sur l'échelle de Pauling), bien plus que les autres éléments du groupe 11, le cuivre ( $\chi = 1,90$ ) et l'argent ( $\chi = 1,93$ ).<sup>23</sup> De plus, cet élément possède aussi une énergie de première ionisation très élevée (9,22 eV), bien plus élevée que l'argent (7,57 eV), ce qui lui confère sa réputation de métal inoxydable et inaltérable. Pour comprendre plus amplement cette différence de propriétés entre les périodes 5 et 6, il faut prendre en compte une augmentation de masse importante due à l'apparition des orbitales  $4f$ . Ainsi, les éléments de la période 6 nécessitent la prise en compte de l'effet relativiste qui impacte fortement leur structure atomique.

La théorie de la relativité restreinte, développée par Einstein<sup>24</sup>, énonce que tout corps possédant une vitesse proche de celle de la célérité de la lumière verra sa masse augmenter de manière proportionnelle à sa masse initiale. Si ce postulat initial avait pour but de décrire l'infiniment grand, il est aussi vrai pour l'infiniment petit.

En 1928, Dirac<sup>25</sup> a développé une nouvelle équation prenant en compte l'effet relativiste pour exprimer l'augmentation de masse d'une particule lorsque celle-ci approche la célérité de la lumière. Cette augmentation de masse suit la relation suivante :

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

$m$  = masse corrigée,  $m_0$  = masse au repos ou masse non relativiste,  $v$  = vitesse de la particule,  $c$  = la célérité de la lumière

Si l'on prend en considération les électrons de la couche  $1s$ , la plus proche du noyau, ceux-ci vont être davantage accélérés par la forte attraction du noyau. Il a été déterminé que pour

<sup>23</sup> D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395–403.

<sup>24</sup> A. Einstein, *Relativity : The Special and General Theory*, **1920**.

<sup>25</sup> Dirac, P. A. M. *Proceeding of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, **1928**, 117, 610.

un élément donné, la vitesse moyenne d'un électron de la couche 1s est proportionnelle au numéro atomique exprimé en unité atomique (équation suivante).<sup>26</sup>

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

Il est ainsi possible de calculer le rapport  $v/c$  puisque  $c = 137$  unités atomiques. Selon ces deux relations, plus un élément est lourd, plus la vitesse des électrons de sa couche 1s sera élevée impliquant de ce fait une augmentation croissante de la masse de l'électron. L'effet relativiste impacte tous les éléments du tableau périodique de masse supérieure à l'hydrogène. Cependant, son impact n'est significatif qu'à partir de la période 5 et d'autant plus perceptible pour la période 6 avec l'apparition d'orbitales  $f$ . Si l'on prend pour exemple un électron 1s du mercure ( $Z = 80$ ), sa vitesse est de 58% celle de la lumière, ce qui entraîne une augmentation de masse de 20%.<sup>27</sup>

Ce gain de masse n'est pas sans conséquence sur la structure atomique puisque d'après la relation suivante, le rayon de Bohr<sup>28</sup> est inversement proportionnel à la masse d'un électron. En conséquence, le gain de masse de l'électron va entraîner une contraction orbitale proportionnelle à l'augmentation de masse de l'électron qui l'occupe (20% pour le mercure).

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

$r_B$  = rayon de Bohr,  $\epsilon_0$  = la permittivité du vide,  $m_e$  = masse d'un électron,  $e$  = charge élémentaire,  $\hbar$  = constante de Dirac

Cet effet de contraction est communément appelé « effet relativiste direct ». Il impacte fortement les orbitales les plus proches du noyau, c'est-à-dire les orbitales  $s$  et  $p$ . Ces électrons se trouvent davantage attirés par le noyau et possèdent ainsi une énergie d'ionisation supérieure. Les travaux de Pyykkö et Desclaux<sup>26b</sup> ont montré que la contraction de l'orbitale 6s atteignait son maximum pour l'or, d'où la terminologie « the gold maximum » (Schéma 13). L'or est l'élément dont la couche électronique de valence est la plus impactée par l'effet relativiste.

<sup>26</sup> a) P. Pyykkö, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563–594. b) P. Pyykkö, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281.

<sup>27</sup> D. R. McKelvey, *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 112.

<sup>28</sup> Bohr, N. *Philos. Mag.* **1913**, *26*, 1.

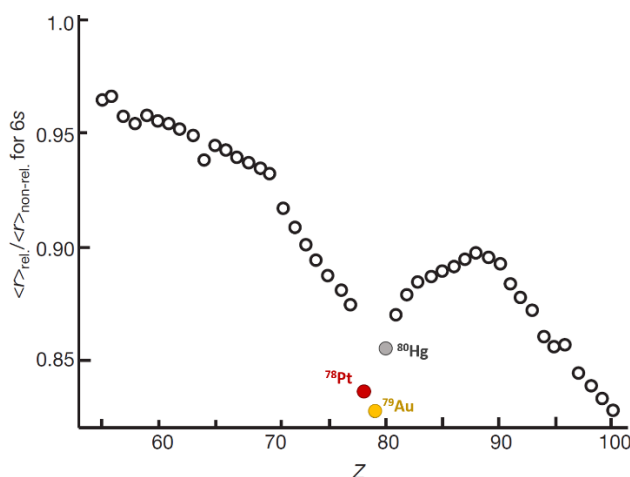


Schéma 13 : impact de la contraction de l'orbitale 6s en fonction du numéro atomique (valeurs calculées)<sup>23</sup>

Une conséquence indirecte de la contraction des orbitales *s* et *p* est l'expansion des orbitales *d* et *f*. Cette expansion, aussi appelée « effet relativiste indirect », est due à l'important effet d'écran généré par la contraction des orbitales *s* et *p*, masquant l'attraction du noyau ; les orbitales *d* et *f*, plus diffuses et donc moins affectées par « l'effet relativiste direct », sont ainsi moins attirées, ce qui engendre leur expansion.

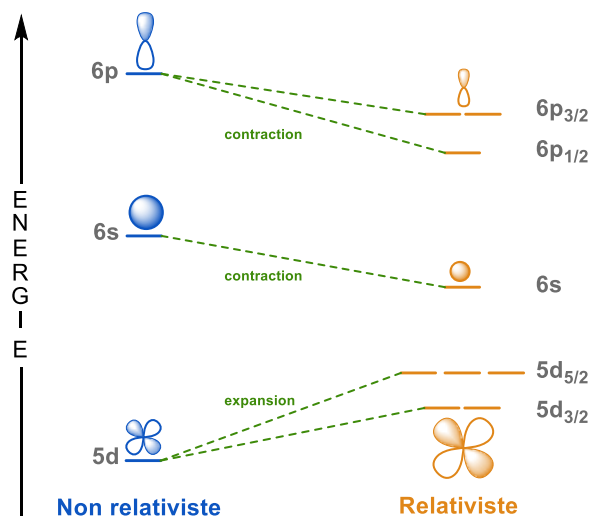


Schéma 14 : représentation schématique de l'impact des effets relativistes sur les orbitales de valence des éléments de la 6<sup>ème</sup> période

Une troisième conséquence purement relativiste est le couplage spin-orbite qui correspond à l'interaction d'un moment magnétique de spin de l'électron avec le moment angulaire de l'orbitale.<sup>29</sup> Cet effet est à l'origine de la levée de dégénérescence des niveaux d'énergie des orbitales *5d* et *6p*.

<sup>29</sup> K. S. Pitzer, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 271–276.

L'influence des effets relativistes sur l'or permet d'expliquer les propriétés qui font de l'or un métal unique et tellement convoité par l'Homme. Son caractère inoxydable est dû à la contraction orbitale 6s abaissant son niveau énergétique et conférant un potentiel d'ionisation très élevé (9,22 eV). Sa couleur jaune est due à l'effet concomitant de l'expansion de l'orbitale 5d et de la contraction de la 6s qui provoque un rapprochement des deux niveaux d'énergie et permet la transition électronique d'un électron 5d au niveau de Fermi qui se produit à 2,38 eV, ce qui correspond à une absorption de la couleur bleue, complémentaire au jaune. Les propriétés chimiques sont également très impactées par la relativité et confèrent à ce métal des propriétés catalytiques particulières.

## II.2. Nature de la liaison de coordination

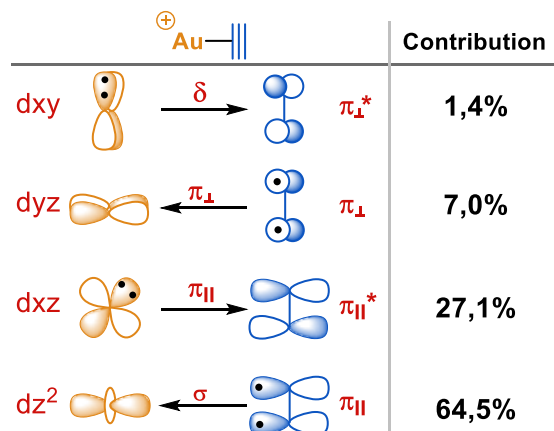
	$\oplus \text{Au-PH}_3$	$\text{H}_3\text{P}^{\oplus}\text{-Au-PH}_3$	$\oplus \text{Ag-PH}_3$	$\text{H}_3\text{P}^{\oplus}\text{-Ag-PH}_3$
<b>6s</b>	0,438 e <sup>-</sup>	0,796 e <sup>-</sup>	0,156 e <sup>-</sup>	0,449 e <sup>-</sup>
<b>6p</b>	0,011e <sup>-</sup>	0,011 e <sup>-</sup>	0,005 e <sup>-</sup>	0,005 e <sup>-</sup>

Schéma 15 : analyse de la population électronique des orbitales s et p de complexes phosphane d'or(I) et d'argent(I)

L'acidité de Lewis supérieure des espèces cationiques d'or(I), comparée aux autres métaux du groupe 11, est due à la contraction relativiste de l'orbitale s qui entraîne un abaissement de son énergie. Or, cette orbitale est vide dans le cas de l'or(I) et constitue la LUMO, responsable de la coordination. Une étude théorique de l'occupation des orbitales NBO (Natural Bond Orbital) entre le phosphane et le cation or(I) a été menée pour corroborer cette hypothèse.<sup>30</sup> Celle-ci indique une occupation de l'orbitale 6s de 0,438 e<sup>-</sup> pour le complexe  $[\text{Au}(\text{PH}_3)]^+$ , tandis que l'orbitale 5s du complexe  $[\text{Ag}(\text{PH}_3)]^+$  ne possède qu'une occupation de 0,156 e<sup>-</sup>, ce qui indique une nature covalente de la liaison et une forte occupation de l'orbitale s dans le cas de l'or (Schéma 15). La complexation d'un second phosphane ( $[\text{Au}(\text{PH}_3)_2]^+$ ) indique une augmentation importante de l'occupation de l'orbitale 6s à 0,796 e<sup>-</sup>, tandis que pour le complexe  $[\text{Ag}(\text{PH}_3)_2]^+$ , elle n'augmente que jusqu'à 0,449 e<sup>-</sup> pour la 5s. De plus, l'orbitale 6p reste largement inoccupée ( $[\text{Au}(\text{PH}_3)_2]^+$ ; 0,011 e<sup>-</sup>) indiquant que la coordination du second ligand s'effectue dans l'orbitale 6s du métal. La forte occupation de l'orbitale s lors de la coordination de deux ligands suggère une réhybridation des orbitales moléculaires de

<sup>30</sup> a) P. Schwerdtfeger, H. L. Hermann, H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1334–1342. b) P. Schwerdtfeger, P. D. W. Boyd, A. K. Burrell, W. T. Robinson, M. J. Taylor, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3593–3607.

$[\text{Au}(\text{PH}_3)_2]^+$  pour ressembler à un système à trois centres et quatre électrons, ce qui atteste le fait que l'orbitale 6s soit responsable de l'activation de l'insaturation.



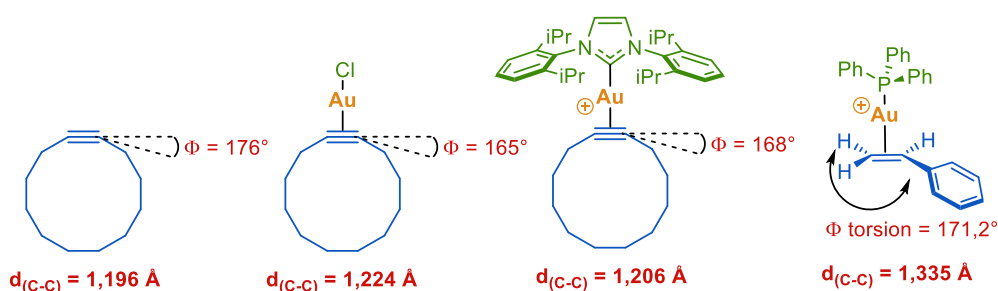
**Schéma 16 : représentation qualitative des contributions orbitales du complexe  $[\text{Au}(\text{C}_2\text{H}_2)]^+$  selon le modèle DCD**

Quand est-il de la nature de la liaison entre une insaturation et le cation Au(I) ?

Des études théoriques avancées indiquent que la nature de la liaison pour un complexe alcyne/alcène-or(I) est plutôt de nature électrostatique (57-58%) avec tout de même une contribution covalente non négligeable (42-43%).<sup>31</sup> De plus, afin de rendre compte de la contribution de chaque interaction orbitale, la décomposition du système a été effectuée. Elle permet une compréhension de la nature de la liaison à l'aide du modèle DCD couramment utilisé pour la description de complexes  $\pi$ .<sup>12</sup> Le modèle DCD fait apparaître quatre interactions orbitales lors la coordination de l'acétylène sur l'or(I) (Schéma 16). La principale contribution à la liaison est la liaison  $\sigma$  issue de la coordination du système  $\pi_{\parallel}$  (64,5 %), la seconde est la rétrodonation du métal dans l'orbitale  $\pi_{\parallel}^*$  (27,1%), la troisième est l'interaction  $\pi_{\perp}$  qui est faible (7%) ; quant à la rétrodonation du métal dans le système  $\pi_{\perp}^*$ , celle-ci est quasi négligeable (1,4%). La même analyse a été effectuée avec la coordination de l'éthylène à la place de l'acétylène qui ne possède pas de système  $\pi_{\perp}$ , la contribution principale reste l'interaction  $\sigma$  (65%) et la rétrodonation reste minoritaire (35%). Ainsi, les insaturations constituent des ligands fortement  $\sigma$  donneur et faiblement  $\pi$  accepteur vis-à-vis de l'or(I) mais cette seconde contribution ne doit pas être négligée. La faible rétrodonation de l'or(I) envers les insaturations, comparé aux autres métaux, engendre une électrodéfiance accrue expliquant de ce fait l'acidité de Lewis supérieure des espèces cationiques d'or(I).

<sup>31</sup> M. S. Nechaev, V. M. Rayon, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134-3142.

L'étude de complexes isolés d'or(I) à l'état solide permet de confirmer la faible contribution de la rétrodonation dans les systèmes  $\pi$ . Contrairement aux études théoriques qui considèrent une espèce de charge simulée  $\text{Au}^+$ , les complexes isolés possèdent des ligands classiquement utilisés lors des réactions et traduisent mieux les espèces réellement impliquées dans l'activation  $\pi$ . Ainsi, la preuve de la faible rétrodonation est la faible variation de l'ordre de liaison de l'insaturation et la non-pyramidalisation des alcènes ainsi que la faible torsion des alcynes, témoignant du remplissage de l'orbitale anti-liante  $\pi^*$ . Les déviations par rapport aux angles standards sont minimales comme le témoigne les structures obtenues par diffraction des rayons X (Schéma 17).<sup>32</sup>



**Schéma 17 : structures cristallographiques de complexes d'or(I) coordonnés à une insaturation (contre-ions omis pour plus de clarté)**

Par ailleurs, l'or, comme les autres métaux carbophiles, est souvent considéré comme alcynophile faisant ainsi l'amalgame entre coordination et activation. En réalité, la coordination de l'or(I) à un alcène est thermodynamiquement favorisée (environ 10 kcal/mol) par rapport à un alcyne.<sup>5,31</sup> L'activation préférentielle des alcynes par rapport aux alcènes n'est pas d'origine thermodynamique mais cinétique. En effet, un alcyne possède une orbitale LUMO plus basse en énergie par rapport à un alcène (environ 0,5 eV)<sup>33</sup>; l'abaissement additionnel de cette dernière par un métal sera d'autant plus marqué, expliquant l'addition nucléophile préférentielle sur l'alcyne. Comparé aux alcènes ou aux alcynes, les allènes possèdent une réactivité intermédiaire.

<sup>32</sup> a) P. Motloch, J. Blahut, I. Císařová, J. Roithová, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *848*, 114–117. b) S. Flügge, A. Anoop, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558–8565. Pour plus de structure voir, la revue : R. E. M. Brouner, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11714–11724.

<sup>33</sup> Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, **1976**.

### II.3. Carbénoïdes d'or et impact sur la réactivité

La considération de l'or comme un simple analogue d'un proton « mou » et onéreux, du fait de leur relation isolobale, passe à côté de la réactivité spécifique de l'or à stabiliser les espèces carbéniques. Cette capacité est encore une fois la conséquence des effets relativistes. En effet, l'expansion des orbitales 5*d* rend ces orbitales disponibles énergétiquement pour une rétrodonation du métal dans une orbitale vide du fragment carbénique. Cette caractéristique contraste avec le fait que le même métal n'est capable d'engager que très faiblement ses électrons 5*d* dans les orbitales anti-liantes d'une insaturation. La raison tient au fait que les orbitales 5*d* de l'or sont trop basses en énergie pour s'engager dans les anti-liantes de l'insaturation mais sont capables de se délocaliser dans des orbitales de plus basses énergies, tel qu'un carbocation. La capacité particulière de l'or à former des espèces carbénoïdes diverge de la réactivité des autres métaux qui possèdent une réactivité plus classique, tels que l'indium ou le gallium.

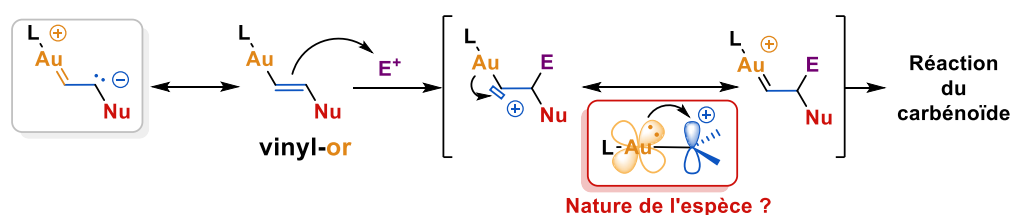


Schéma 18 : réactivité carbénique de l'or

Si la plupart des processus utilisent un nucléophile protique qui conduit rapidement à une étape de protodéauration, l'utilisation d'un nucléophile aprotique neutre engendre un intermédiaire vinyl-or qui ne peut évoluer vers une démétallation; c'est alors que la réactivité carbénique se dévoile. En effet, l'intermédiaire vinyl-or peut être considéré comme une espèce carbénique par délocalisation des orbitales 5*d* du métal dans l'orbitale *p* (Schéma 18), bien que cette forme limite soit purement hypothétique, elle permet d'en appréhender la réactivité et dévoile sa nucléophilie. L'espèce vinyl-or nucléophile est, par conséquent, capable de réagir avec un électrophile afin de générer une espèce possédant un carbocation stabilisé par les orbitales *d* du métal adjacent. Cette nouvelle espèce carbénoïde d'or peut alors réagir selon une réactivité de carbène.

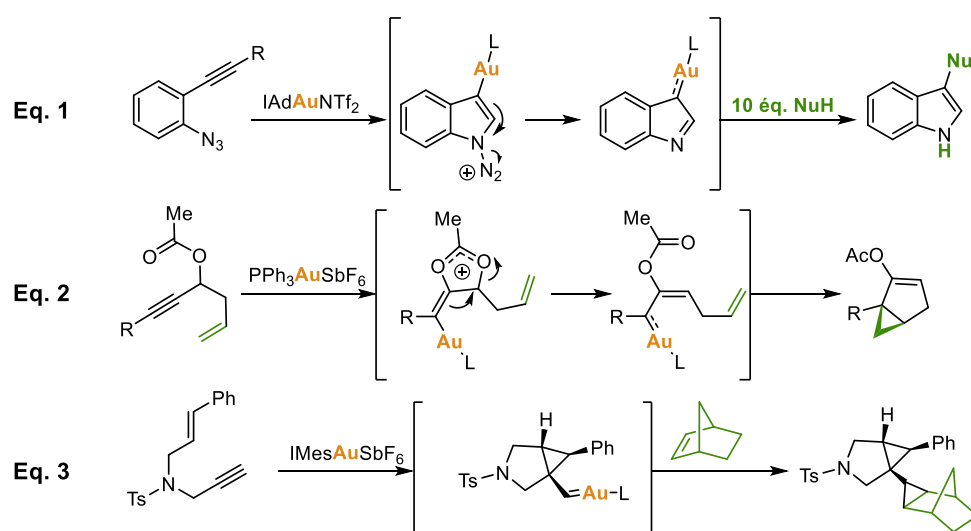


Schéma 19 : exemples classiques de réactions impliquant un intermédiaire carbénoïde d'or

La formation de l'espèce carbénoïde d'or implique l'utilisation d'électrophiles suffisamment réactifs puisque la rétrodonation du métal, bien qu'existante, reste limitée dans le fragment vinylique. Les électrophiles utilisés sont donc toujours constitués d'un bon groupement partant ayant tendance à générer des intermédiaires à caractère carbocationique comme par exemple, la formation *in situ* de diazonium<sup>34</sup> ou d'oxonium<sup>35</sup> (Schéma 19, Eq. 1 et 2) ou encore la formation directe d'un « carbocation »<sup>36</sup> (Schéma 19, Eq. 3). L'espèce carbénoïde peut ensuite évoluer vers une réactivité classique de carbone, tels que des réactions de cyclopropanation.<sup>37</sup> Il est également à noter que ce type de réactivité est caractéristique de l'or et du platine, qui sont tous deux les éléments les plus affectés par l'effet relativiste.<sup>38</sup>

<sup>34</sup> A. Wetzel, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354–7358.

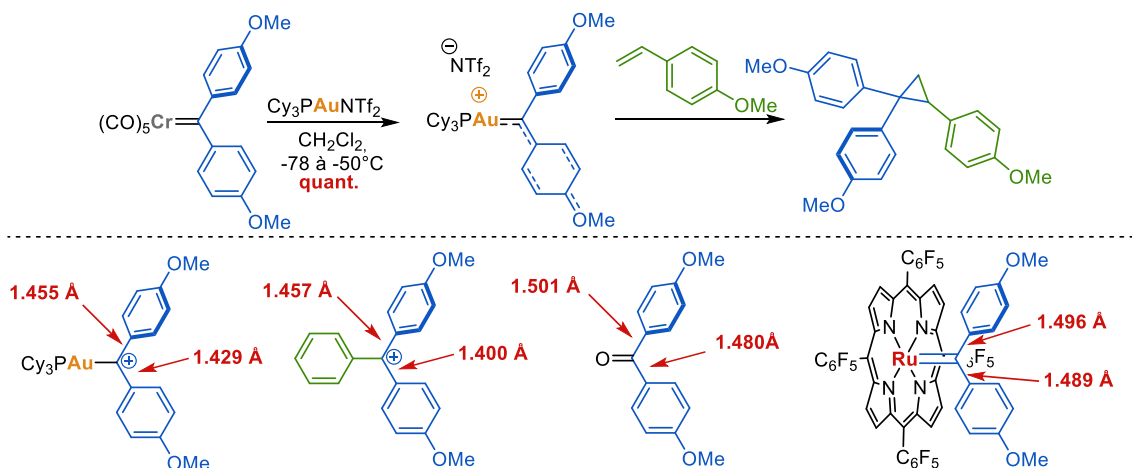
<sup>35</sup> V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655.

<sup>36</sup> S. López, E. Herrero-Gómez, P. Pérez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029–6032.

<sup>37</sup> Pour plus d'exemples de réactions impliquants des espèces carbenoïdes d'or, voir les revues suivantes : a) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296. b) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072.

<sup>38</sup> Pour une comparaison de la réactivité entre l'or les autres métaux : V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315.





**Schéma 20 : synthèse et isolement d'un carbénoïde d'or(I) non stabilisé par un hétéroatome**

Une question subsiste encore sur la nature de la multiplicité de la liaison carbone-or de l'intermédiaire réactionnel, en d'autres termes s'agit-il d'un carbène d'or ou d'un carbocation stabilisé ? Le groupe de Fürstner, suivi de peu par le groupe de Straub, ont tous deux synthétisés les premiers « carbènes » stables non stabilisés par la présence d'un hétéroatome permettant par conséquent d'étudier plus en détail l'influence du métal.<sup>39</sup> Le carbène de Fürstner (Schéma 20) a été synthétisé par transfert de carbène entre le complexe d'or et le carbène de chrome. Ce transfert rapide à basse température témoigne de la forte stabilité thermodynamique des carbènes d'or. Cependant, la réaction de transfert de carbène n'est possible que si le carbène de chrome initial possède les deux groupements anisyles électroniquement riches. L'utilisation de groupements phényles moins stabilisants conduit à la formation d'un carbénoïde mixte d'or et de chrome instable à plus haute température. L'étude de la distance des liaisons du carbénoïde stable obtenu a permis de conclure que la stabilisation du cation était principalement due aux groupements aryles. En effet, les longueurs de liaisons sont plus proches de celles du carbocation stabilisé bis(anisyl)(phényl)méthylum que de celles d'un réel carbène, comme c'est le cas avec le ruthénium (Schéma 20). En conclusion, la rétrodonation des orbitales *d* dans le système  $\pi$  carbénique seule n'est pas suffisante pour stabiliser totalement le « carbène » et ce, même si le métal porte un ligand riche en électrons. L'ordre de liaison est donc plus proche de un que de deux. Cette observation est partagée par le groupe de Straub et soutenue par des études

<sup>39</sup> a) G. Seidel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807–4811. b) M. W. Hussong, F. Rominger, P. Krämer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9372–9375.

théoriques<sup>40</sup>. Cependant, la situation semble très dépendante du fragment organique comme du ligand porté par l'or<sup>41</sup> mais dans tous les cas, la situation réelle semble loin d'une double liaison carbone-or. Quant à la terminologie pour décrire l'espèce, elle reste une question de préférence et de sémantique.<sup>42</sup>

## II.4. Interaction aurophile et liaison hydrogène

L'interaction aurophile constitue encore une fois le témoignage de l'effet relativiste. Si l'attraction de deux cations semble au premier abord contre-intuitive du fait de la répulsion électrostatique, elle est néanmoins rendue possible dans le cas de l'or. C'est Schmidbaur qui en 1988<sup>43</sup> introduit pour la première fois ce terme pour décrire la proximité spatiale des cations d'or(I) dans de nombreux clusters.<sup>44</sup> L'or n'est pas le seul métal à établir des liaisons métalophiles mais l'interaction est maximale pour l'or et atteint une force comparable à une liaison hydrogène (entre 5 et 15 kcal/mol).<sup>45</sup> Cette interaction est due à une proximité des niveaux d'énergie des orbitales 5*d* pleines et 6*p* vides, qui rend possible leur interaction et conduit à la formation de nouvelles orbitales hybrides 5*d*-6*p*.<sup>45,46</sup> La proximité des orbitales 5*d* étendues et 6*p* contractées atteint son maximum pour l'or puisque c'est l'élément le plus affecté par l'effet relativiste.

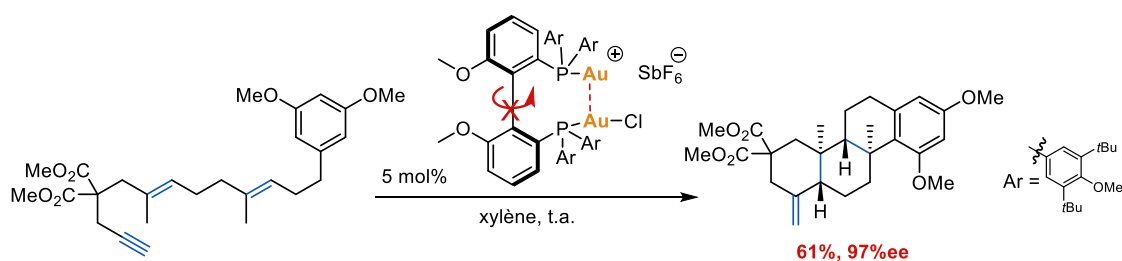


Schéma 21 : polycyclisation asymétrique catalysée grâce à un complexe d'or utilisant l'interaction aurophile

<sup>40</sup> L. Nunes dos Santos Comprido, J. E. M. N. Klein, G. Knizia, J. Kästner, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10336–10340.

<sup>41</sup>D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482.

<sup>42</sup> Pour plus d'informations sur l'étude structurale de carbénoïdes d'or, voir la revue : R. J. Harris, R. A. Widenhofer, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533–4551.

<sup>43</sup> F. Scherbaum, A. Grohmann, B. Huber, C. Krüger, H. Schmidbaur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1544–1546.

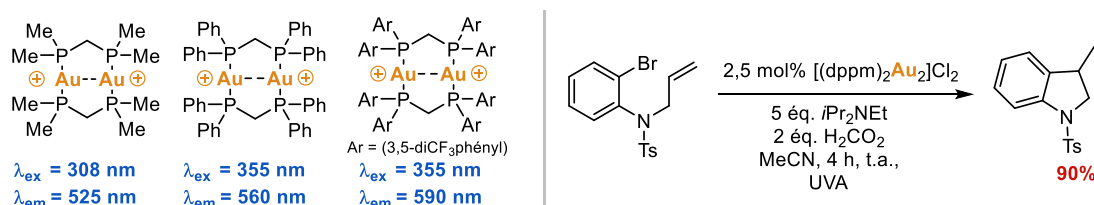
<sup>44</sup>a) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931. b) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370–412.

<sup>45</sup> L. H. Doerrer, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3543.

<sup>46</sup> A. Goerling, N. Roesch, D. E. Ellis, H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3986–3994.

La liaison aurophile a plusieurs impacts et applications en catalyse. Cependant, l'application la plus exploitée reste en catalyse asymétrique où l'utilisation de ligands diphosphines permet de placer à proximité deux atomes d'or(I) qui, par liaison aurophile, vont rigidifier la structure afin de créer une poche chirale bien définie. Cette stratégie a permis au groupe de Toste de réaliser une polycyclisation catalysée à l'or(I) de manière énantiosélective et ce, avec un bon rendement compte tenu de la transformation et un très bon excès énantiomérique (Schéma 21).<sup>47</sup>

La formation de liaison aurophile entraîne l'émergence de propriétés photo-physiques particulières sur des complexes cationiques dinucléaires d'or(I) (Schéma 22).<sup>48</sup> En effet, la réhybridation des orbitales permet une photo-excitation du complexe à un état singulet  $^15d\sigma^*6p\sigma$  de haute énergie qui va évoluer vers un état triplet de plus faible énergie  $^35d\sigma^*6p\sigma$ .<sup>49</sup> Cet état triplet peut retourner à l'état fondamental soit par désactivation radiative (525 à 590 nm) soit par coordination suivie d'un transfert d'énergie en sphère interne. C'est cette seconde voie de désactivation qui permet l'utilisation de ces complexes en tant que photocatalyseurs.<sup>50,51</sup> Le mode de désactivation par sphère interne en fait des photocatalyseurs très complémentaires des catalyseurs classiques au ruthénium et à l'iridium.



**Schéma 22 : complexes cationiques dinucléaires d'or(I) possédant des activités photoluminescentes et application en photocatalyse**

En 2019, le groupe de Bourissou a pour la première fois mis en évidence la formation d'une véritable liaison hydrogène entre l'or et un hydrogène polarisé (Schéma 23).<sup>52</sup> Une étude poussée de RMN des complexes en solution et l'étude de la liaison à l'état solide, le tout appuyé par des calculs théoriques, a permis de confirmer la nature de la liaison. Par

<sup>47</sup> S. G. Sethofer, T. Mayer, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276–8277.

<sup>48</sup> C. D. McTiernan, M. Morin, T. McCallum, J. C. Scaiano, L. Barriault, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 201–207.

<sup>49</sup> C. Ma, C. T. Chan, W. To, W. Kwok, C. Che, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13888–13893.

<sup>50</sup> G. Revol, T. McCallum, M. Morin, F. Gagosz, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342–13345.

<sup>51</sup> Pour des revues sur la photocatalyse à l'or : a) T. McCallum, S. Rohe, L. Barriault, *Synlett* **2016**, *28*, 289–305. b) M. Zidan, S. Rohe, T. McCallum, L. Barriault, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 6019–6028.

<sup>52</sup> M. Rigoulet, S. Massou, E. D. Sosa Carrizo, S. Mallet-Ladeira, A. Amgoune, K. Miqueu, D. Bourissou, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2019**, *116*, 46–51.

conséquent, les interactions faibles possibles par l'or ne se cantonnent pas qu'à l'établissement de contacts aurophiles et ouvrent ainsi la voie vers l'étude d'autres interactions possibles avec ce métal si particulier.

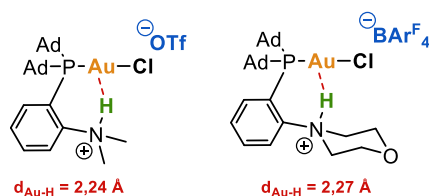


Schéma 23 : évidence de la formation de liaisons hydrogène Au-H

## II.5. Degrés d'oxydation, géométries et caractéristiques des complexes d'or

L'or admet un grand nombre de degré d'oxydation variant de -I à +V mais les plus stables sont +I et +III, d'où leur utilisation en catalyse homogène. Cependant, des complexes d'or(II) stables ont pu être isolés et présentent également une bonne activité catalytique.<sup>53</sup> Cependant, les cas restent rares et cette chimie reste à ce jour peu accessible.

L'or(I), de configuration électronique  $[Xe]4f^{14}5d^{10}6s^0$ , forme préférentiellement des complexes linéaires stables à 14 électrons, par coordination avec deux ligands. Par contraste avec les autres métaux du groupe 11 qui admettent facilement une augmentation de leur sphère de coordination, l'adoption préférentielle d'une géométrie linéaire est très marquée pour l'or. La difficulté d'augmenter sa coordinance se traduit bien par le comportement de l'or à favoriser l'expulsion du ligand chloro de la sphère de coordination lors de l'ajout d'une seconde phosphine (Schéma 24 : C1)<sup>54</sup> ou encore par sa difficulté de chélater des ligands bidentates qui favoriseront la formation d'une espèce polynucléaire avec un contact aurophile plutôt qu'une espèce tricoordinée (Schéma 24 : C2). Néanmoins, il est tout de même possible d'obtenir des espèces tricoordinées d'or(I) et ce, en utilisant un ligand possédant un angle de morsure très faible, ne laissant pas l'espace nécessaire à la coordination d'un second atome d'or comme lors de l'utilisation d'un ligand à base de carborane (Schéma 24 : C3).<sup>55</sup> La

<sup>53</sup> a) E. Tkatchouk, N. P. Mankad, D. Benitez, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14293–14300. b) S. Preiß, C. Förster, S. Otto, M. Bauer, P. Müller, D. Hinderberger, H. Hashemi Haeri, L. Carella, K. Heinze, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1249–1255. c) B. R. Reiner, M. W. Bezpalko, B. M. Foxman, C. R. Wade, *Organometallics* **2016**, *35*, 2830–2835.

<sup>54</sup> J. A. Muir, M. M. Muir, L. B. Pulgar, P. G. Jones, G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. C* **1985**, *41*, 1174–1176.

<sup>55</sup> M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654–14657.

conséquence de cette faible capacité d'extension de coordinance de l'or(I) implique l'utilisation d'un ligand labile ou l'extraction d'un ligand pour générer un site de coordination vacant permettant la coordination de l'insaturation. Les complexes classiquement utilisés possèdent un ligand neutre de type phosphine ou carbène et un contre-ion qui peut facilement être échangé (la question sera traitée plus amplement dans le paragraphe III.2 de ce chapitre).

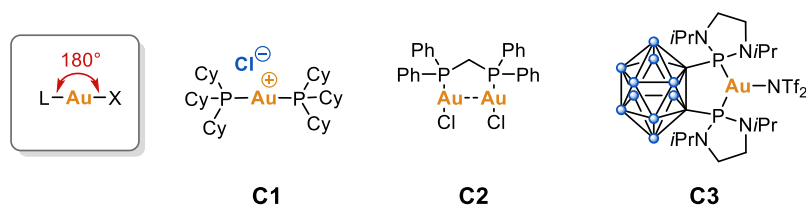


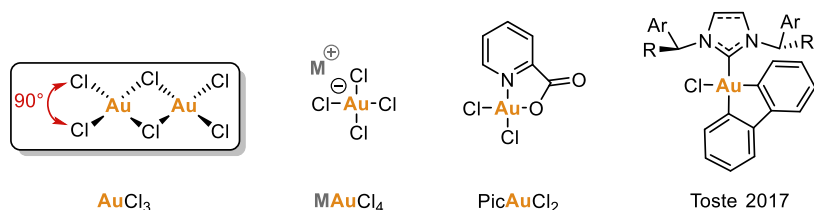
Schéma 24 : géométrie de coordination de l'or(I)

Les sels d'or(III) de configuration  $[\text{Xe}]4f^{14}5d^86s^0$  adoptent quant à eux la géométrie classique des métaux  $d^8$  carré plan tétracoordinée formant des complexes stables à 16 électrons. Les sels de tétrachloroaurate ( $\text{MAuCl}_4$ ) sont les premiers complexes d'or découverts ; ils sont issus de l'oxydation directe de l'or métallique par un mélange d'acides chlorhydrique et nitrique, appelé eau régale du fait de sa capacité à dissoudre le métal des rois. Les sels de tétrachloroaurate et son homologue dimérique  $\text{AuCl}_3$  restent les sels d'or les plus utilisés à ce jour en catalyse. En effet, un désavantage de l'or(III) est sa faible stabilité due à son caractère oxydant et rend ainsi la synthèse de complexes stables moins aisée. Néanmoins, des complexes stables et réactifs sont accessibles, comme par exemple le dichloropicolinate d'or(III) (Schéma 25,  $\text{PicAuCl}_2$ ) qui est un complexe stable, commercial et très utilisé. La synthèse de nouveaux complexes d'or(III) possédant des ligands innovants ne cesse de croître et particulièrement avec des ligands NHC qui stabilisent bien l'or(III) tout en gardant une bonne réactivité.<sup>56</sup> Un exemple particulièrement intéressant a été publié par Toste en 2017 (Schéma 25), son complexe doté d'un carbène chiral permet de réaliser des réactions de résolution cinétique.<sup>57</sup> Ce complexe tire parti de l'avantage géométrique de l'or(III) par rapport à l'or(I) puisque la géométrie carré plan entraîne une proximité spatiale entre le site

<sup>56</sup> S. Orbisaglia, B. Jacques, P. Braunstein, D. Hueber, P. Pale, A. Blanc, P. de Frémont, *Organometallics* **2013**, *32*, 4153–4164.

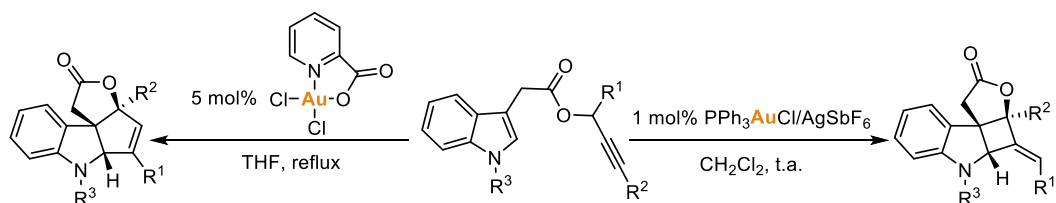
<sup>57</sup> P. T. Bohan, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11016–11019.

de coordination et les centres stéréogènes ( $90^\circ$ ), contrairement à l'or(I) où l'information chirale se trouve nécessairement à l'opposé ( $180^\circ$ ).



**Schéma 25 : géométrie de coordination de l'or(III)**

Si les complexes d'or(I) tendent à être plus utilisés que les complexes d'or(III) de par leur plus grande stabilité et modulabilité en termes de ligand, ils restent très complémentaires d'un point de vue réactivité. Du fait de son plus haut degré d'oxydation, l'or(III) peut être considéré comme plus « dur » que l'or(I), ceci se traduit par son caractère plus oxo/azaphile que l'or(I)<sup>58</sup>. Bien que le caractère oxo/azaphile ne constitue qu'une valeur thermodynamique et ne traduit en rien la capacité d'activation, il reflète toutefois la compétitivité de coordination  $\sigma$  et  $\pi$  qui peut affecter la chimiosélectivité.<sup>58</sup> D'autres différences de sélectivité peuvent être observées comme c'est le cas pour la polycyclisation de l'indole ci-dessous (Schéma 26) qui, en présence d'or(III), conduit au tétracycle avec un motif cyclopentène, tandis qu'en présence d'or(I), un cyclobutane est obtenu.<sup>59</sup>



**Schéma 26 : polycyclisation chimiosélective en fonction du degré d'oxydation de l'or**

La différence importante entre les différents degrés d'oxydation de l'or ( $E^0(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+) = 1,36$  V;  $E^0(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^0) = 1,52$  V) comparée aux autres métaux lui confère une réactivité distincte de ces derniers et rend difficile les processus basés sur son couple red/ox. En plus d'être défavorisée par son haut potentiel, la réticence de l'or(I) à augmenter son nombre de coordination défavorise l'addition oxydante. Par ailleurs, l'élimination réductrice est

<sup>58</sup>A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500–10501.

<sup>59</sup> a) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805. b) G. Zhang, V. J. Catalano, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358–11359.

également un processus défavorisé.<sup>60</sup> De ce fait, pendant longtemps la considération d'impliquer l'or dans des catalyses red/ox fut écartée mais le défi d'outrepasser ces contraintes s'est rapidement manifesté. En 2007, le groupe de Corma<sup>61</sup> publie la première réaction de Sonogashira entre un aryle iodé et un alcyne, catalysée à l'or et ouvre ainsi la voie de la chimie red/ox de l'or. L'intérêt croissant pour ces couplages n'est pas que le résultat d'une pure vanité des chimistes, l'or possède des avantages par rapport aux autres métaux comme sa faible capacité à promouvoir des éliminations d'hydrogène  $\beta$ <sup>62</sup> ou encore des sélectivités inverses dans les couplages par rapport aux autres métaux<sup>63</sup>. Bien que la chimie des couplages soit désormais plus accessible, elle reste souvent critiquée du fait de l'emploi d'oxydants en quantité stœchiométrique pour permettre le changement de degré d'oxydation mais également pour la complexité des systèmes (ajout de catalyseurs photored/ox par exemple).<sup>64</sup>

En 2014, le groupe de Bourissou a montré que l'utilisation d'un ligand adéquat permet de réaliser l'étape d'addition oxydante de manière efficace, à température ambiante et en l'absence d'oxydant. Le ligand basé sur un squelette carborane (Schéma 27) entraîne la formation d'un complexe d'or(I) tricoordiné. Cette géométrie, non habituelle pour un complexe d'or(I), déstabilise l'or(I) d'une part et d'autre part se rapproche de la géométrie carré plan de l'or(III).<sup>55</sup> La déstabilisation de la géométrie de coordination de l'or(I), plus adéquate pour l'or(III), est la clé pour faciliter une addition oxydante. En 2017, le même groupe montre que le passage d'un ligand P,P à un ligand P,N favorise davantage le passage à l'or(III) puisque l'interaction de l'amine plus « dure » est favorable à l'or(III), lui aussi plus « dur » (Schéma 27).<sup>65</sup> Ce nouveau système, plus efficace et plus simple avec un ligand (Me-

<sup>60</sup> a) S. Komiya, T. A. Albright, R. Hoffmann, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7255–7265. b) S. Komiya, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7599–7607.

<sup>61</sup> C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536–1538.

<sup>62</sup> G. Klatt, R. Xu, M. Pernpointner, L. Molinari, T. Quang Hung, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, H. Köppel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3954–3961.

<sup>63</sup> T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512–1513.

<sup>64</sup> a) H. Li, Z. Cheng, C.-H. Tung, Z. Xu, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8237–8243. b) M. P. Robinson, G. C. Lloyd-Jones, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7484–7488. c) P. Garcia, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, L. Fensterbank, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 493–497. d) M. Hofer, A. Genoux, R. Kumar, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1021–1025. e) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254–264. f) A. Tabey, M. Berlande, P. Hermange, E. Fouquet, *Chem. Comm.* **2018**, *54*, 12867–12870. g) M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261–2272. h) C.-Y. Wu, T. Horibe, C. B. Jacobsen, F. D. Toste, *Nature* **2015**, *517*, 449–454.

<sup>65</sup> A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 565.

DalPhos) commercial, permet la mise en œuvre du premier couplage croisé à l'or(I) dans des conditions douces et ouvre ainsi une nouvelle perspective de la chimie de l'or.

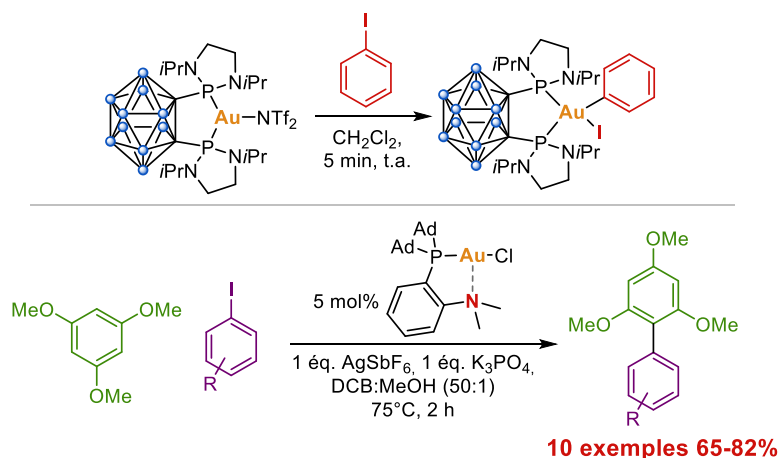


Schéma 27 : addition oxydante à l'or(I) dans des conditions douces et application au couplage croisé

### III. De l'activation de systèmes $\pi$ au contrôle de la réactivité

La simplicité des conditions réactionnelles, la facilité de mise en œuvre des réactions catalysées à l'or et leur efficacité ont largement contribué au succès de la chimie de l'or. Sous l'apparente simplicité des conditions optimales pour une réaction donnée, qui se résume souvent à l'utilisation d'un complexe d'or, un solvant et parfois un additif, se cache un système multiparamétrique complexe où chaque variation minime peut engendrer une réponse très différente du système. Il n'est ainsi pas rare de trouver dans la littérature une recherche erratique de l'optimum du fait d'un manque de compréhension du système et de ses paramètres. L'objectif de l'étude suivante est dans un premier temps d'identifier tous les paramètres affectant une réaction et dans un second temps, de comprendre leurs influences au sein d'un cycle catalytique afin de permettre le développement de réactions catalysées à l'or selon une stratégie plus rationnelle. Il est néanmoins à noter que la somme des paramètres jugés individuellement ne constitue pas nécessairement un optimum, une considération globale de la meilleure combinaison paramétrique devrait être effectuée.

Par ailleurs, l'étude se limitera à l'examen de systèmes catalytiques impliquant l'or(I) car ceux à l'or(III) sont moins documentés, ce qui ne permet pas une rationalisation complète de tous ses paramètres. De plus, l'or(III), du fait de son caractère oxydant, souffre d'un manque de stabilité, ce qui entraîne une limitation dans les paramètres modifiables et explique par ailleurs son utilisation moins répandue.



### III.1. Cycle catalytique général d'un processus catalysé à l'or(I)

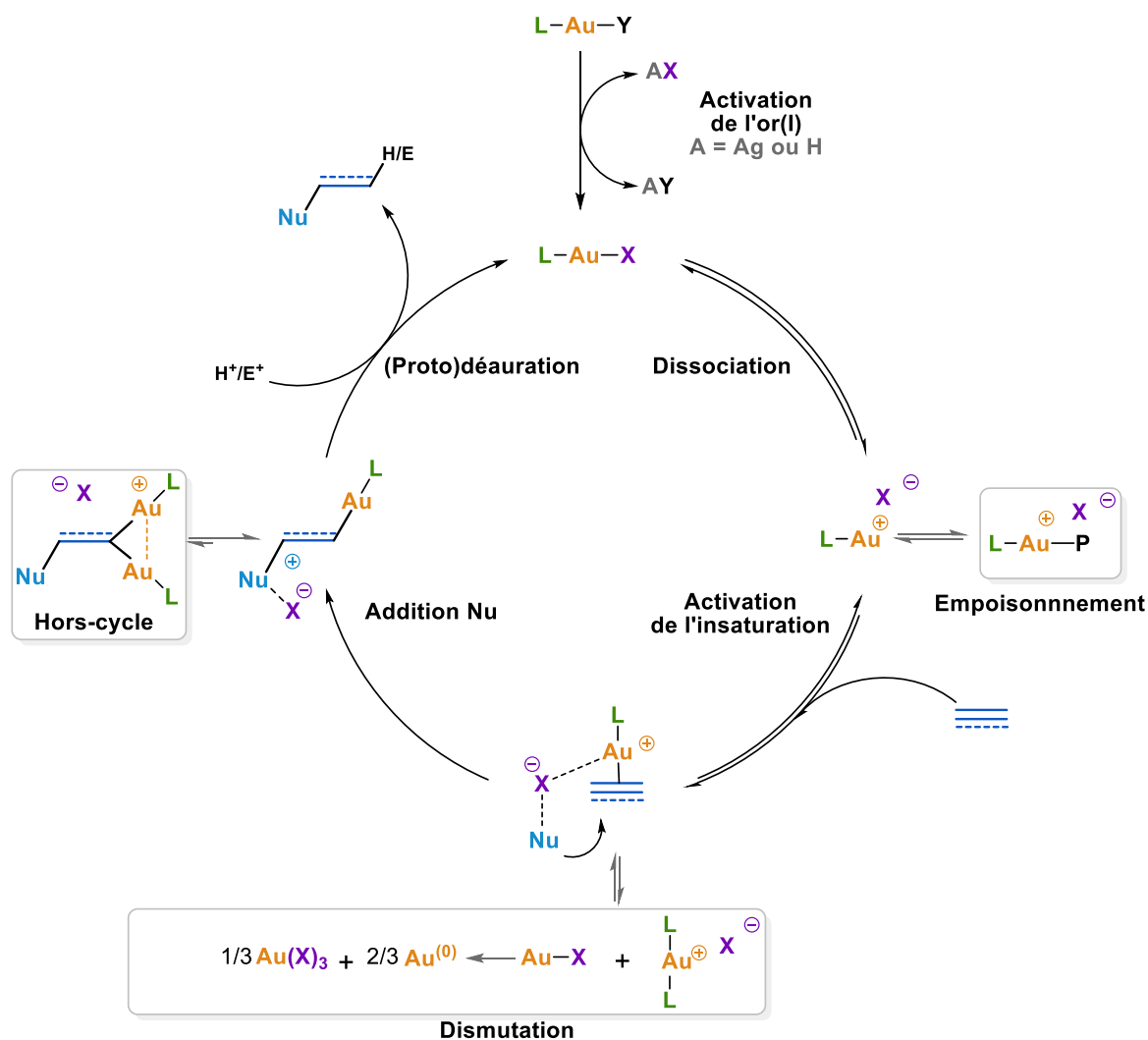


Schéma 28 : cycle catalytique classique d'une addition nucléophile à l'or(I)

L'addition nucléophile sur des insaturations catalysées à l'or(I) fait intervenir une succession d'étapes élémentaires, chacune impactée par plusieurs facteurs (Schéma 28). La première étape consiste à former l'espèce catalytiquement active à partir d'un sel d'or(I) stable, généralement par échange de contre-ion. Selon la nature de ce dernier, une paire d'ions plus lâche se forme, capable de dévoiler un site de coordination permettant la complexation de l'insaturation. Le mode d'activation du complexe de l'or peut avoir un impact crucial sur la suite de la réaction. La dissociation de la paire d'ions est affectée par la nature du contre-ion, du ligand et de la constante diélectrique du solvant. La formation de l'espèce dissociée peut alors se coordonner à l'insaturation ou à un ligand spectateur (impuretés, stabilisants du solvant,

traces de bases, etc...) conduisant à une désactivation du complexe (réversible ou non).<sup>66</sup> La coordination de l'insaturation va la rendre électrophile et apte à réagir avec un nucléophile. L'électrodéficiencia induite par le métal dépend de la nature électronique de son ligand. Si le nucléophile est de nature protique, il va pouvoir interagir plus ou moins fortement avec le contre-ion s'il possède un caractère accepteur de liaison hydrogène et ainsi exacerber sa nucléophilie. Un processus compétitif avec l'addition du nucléophile est la dismutation de l'or(I) en or(III) et or(0) conduisant à une perte de charge catalytique. Ce processus bien étudié se produit lors de la coordination d'une insaturation.<sup>67</sup> Suite à l'addition nucléophile, une espèce vinyl-or est formée, qui est en équilibre avec une forme inactive *gem*-diaurée.<sup>68,69</sup> L'espèce vinyl-or peut évoluer vers une réactivité de carbénoïde d'or ou alors directement vers une déauration. La déauration peut être effectuée par l'ajout d'un électrophile, classiquement un iode électrophile ou alors par un proton généré dans le milieu. Si ce dernier est produit par l'addition nucléophile, alors la capacité du contre-ion à interagir avec le proton va accélérer le processus de déauration en véhiculant ce dernier. Le processus de déauration est également dépendant de la force de la liaison carbone-or et donc du ligand utilisé. Enfin, la déauration permet la régénération du catalyseur afin de commencer un nouveau cycle.

En conclusion, la performance d'un système catalytique à l'or(I) réside dans le choix adéquat du ligand, du contre-ion et donc du mode d'activation du catalyseur, mais aussi des propriétés du solvant. Ces différents aspects sont l'objet des sections suivantes.

### III.2. Formation de l'espèce catalytiquement active

Les précatalyseurs d'or(I) les plus communément utilisés sont les complexes de chlorure d'or(I) et de méthyl or(I) du fait de leur accessibilité, leur praticité d'utilisation et du fait qu'ils permettent de générer une grande variété d'espèces actives. Les complexes de chlorure d'or(I) sont synthétisés à partir de sels de tétrachloroaurate commerciaux par réduction avec deux équivalents de thioéthers, un troisième équivalent permet la formation d'un complexe

---

<sup>66</sup> M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3452–3455.

<sup>67</sup> M. Kumar, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3119–3119.

<sup>68</sup> A. Zhdanko, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1918–1930.

<sup>69</sup> A. Zhdanko, M. E. Maier, *Organometallics* **2013**, *32*, 2000–2006.

de thioéther (Schéma 29, haut).<sup>70</sup> Les complexes de thioéthers constituent une source commode d'or(I) du fait de leur stabilité, ce qui rend leur stockage aisé. Les ligands thioéthers classiquement utilisés sont le diméthylsulfure (dms) et le tétrahydrothiophène (tht). La labilité du ligand thioéther permet la synthèse de complexes d'or(I) plus élaborés grâce à un échange de ligand avec une phosphine, un carbène d'argent(I) ou libre formé *in situ*.

Une autre voie de synthèse des complexes de phosphine d'or(I) en une étape existe. Elle s'effectue à partir de thiodiéthanol dans l'eau, ce qui conduit à la précipitation du complexe d'or(I) lors de l'ajout du ligand. Concernant les complexes méthyl or(I), ils sont obtenus par échange de ligand entre le méthyllithium et un complexe chlorure d'or(I).

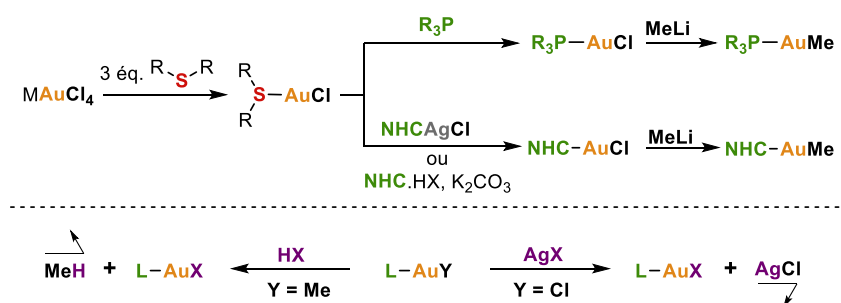


Schéma 29 : synthèse de complexes d'or(I) par réduction d'or(III) et préparation de complexes activés par métathèse d'anions

L'espèce catalytiquement active est produite par métathèse d'anions, soit par protonolyse en milieu acide du complexe méthyl or(I), soit par traitement du complexe chlorure d'or(I) avec un sel d'argent (Schéma 29, bas). La première méthode nécessite l'emploi d'un acide fort pour rendre possible la formation rapide et quantitative de l'espèce active. En effet, le caractère covalent de la liaison carbone-or la rend peu sensible à la protonolyse. L'utilisation d'un acide fort limite le nombre de contre-ions disponibles par cette méthode et implique la présence de traces plus ou moins importantes d'acide de Brønsted fort dans le milieu, ce qui peut conduire à des dégradations si le composé est sensible à l'acide ou au contraire, être un avantage et permettre une co-catalyse acide.<sup>71</sup> D'autre part, cette méthode rend possible l'utilisation d'hétéropolyacides, tels que les polyoxométalates donnant un accès aisé à une large variété de catalyseurs hétérogènes.<sup>72</sup>

<sup>70</sup> Al-Sa'Ady, A. K.; Mcauliffe, C. A.; Parish, R. V.; Sandbank, J. A.; Potts, R. A.; Schneider, W. F. A General Synthesis for Gold(I) Complexes. In *Inorganic Syntheses*; Kirschner, S., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **1985**, Vol. 23, 191.

<sup>71</sup> D. Hueber, M. Hoffmann, P. de Frémont, P. Pale, A. Blanc, *Organometallics* **2015**, *34*, 5065–5072.

<sup>72</sup> A. Blanc, P. de Frémont, *Chem. Eur. J.* **2019**, 9553-9567.

A l'inverse, l'utilisation d'un sel d'argent(I) permet l'accès à une plus grande variabilité du contre-ion, puisque beaucoup de sels d'argent sont commerciaux ou facilement préparables. La force motrice de la métathèse d'anions est, dans ce cas, la précipitation du chlorure d'argent possédant une faible constante de solubilité. Un inconvénient souvent attribué à cette méthode est la possibilité d'obtenir des résultats erratiques dûs à la présence de chlorure d'argent dans le milieu, qui peut former des espèces bimétalliques avec l'or(I) mais également conduire à des métathèses incomplètes formant des espèces dimériques d'or  $\mu$ -chloro de réactivités différentes.<sup>73</sup> De ce fait, l'argent peut avoir des effets néfastes et aboutir à des baisses de réactivité ou des rendements non reproductibles. Il peut aussi avoir des effets positifs et conduire à une augmentation de la réactivité, à des réactivités différentes ou jouer le rôle d'agent protecteur contre l'empoisonnement.<sup>74</sup> Cet « effet de l'argent » est souvent plus perceptible lors de l'abaissement de la charge catalytique. Néanmoins, si l'on veut s'affranchir de cet « effet de l'argent », la meilleure technique est la centrifugation de la solution car la filtration sur Celite®545<sup>74</sup> peut aboutir à une modification ou à un empoisonnement du catalyseur dû à la présence de bases et de silice. Il faut cependant relativiser car dans la majorité des cas, cet « effet de l'argent » est imperceptible.

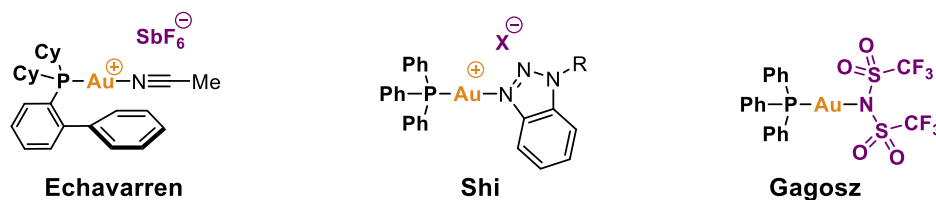


Schéma 30 : catalyseurs d'or(I) préactivés

Afin de s'affranchir de tous les effets néfastes que peuvent avoir les agents d'activation sur l'issue de la réaction, il est possible d'utiliser des catalyseurs préactivés stables. Les plus représentatifs sont ceux d'Echavarren, Shi et Gagosz (Schéma 30). Les deux premiers sont basés sur l'utilisation d'un ligand labile en solution, stabilisant la charge positive de l'or. La différence majeure entre ces deux complexes est l'utilisation d'un ligand benzotriazole plus coordonnant dans le cas de Shi, ce qui permet la synthèse d'une plus grande variété de

<sup>73</sup> a) Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12264–12271. b) A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5994–6004. c) A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782–5785.

<sup>74</sup> a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019. b) M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3452–3455. c) Z. Lu, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4534–4537.

complexes au détriment d'une réactivité moins importante. En effet, les catalyseurs d'Echavarren, plus réactifs, sont souvent instables lorsque l'or(I) n'est pas stabilisé simultanément par le ligand nitrile et une coordination  $\eta^2$  du système biarylique des phosphines de Buchwald. Concernant le catalyseur de Gagosz, il est basé sur l'utilisation du contre-ion bistriflimidure ( $\text{NTf}_2^-$ ), suffisamment coordonnant pour stabiliser le complexe à l'état solide mais toutefois suffisamment labile en solution pour libérer l'espèce active.

Il existe également d'autres précatalyseurs d'or(I) (phtalimide, hydroxydes) moins courants mais néanmoins très accessibles, leur mode d'activation se fait en milieu acide ou en présence d'acide de Lewis et l'espèce catalytique générée est différente.<sup>75</sup> Enfin, il est également possible d'activer les sels d'or(I) en présence d'autres acides de Lewis, ce qui peut permettre une catalyse assistée par un acide de Lewis plus oxo/azaphile.<sup>76</sup> Un exemple particulièrement intéressant est l'utilisation de triflate de cuivre(II) comme agent d'activation, ce dernier amorce une métathèse partielle dynamique et conduit ainsi à la présence d'une faible quantité d'espèce active en solution, ce qui ralentit le processus de dismutation.<sup>77</sup> Cette méthode d'activation est particulièrement adaptée lorsque l'addition nucléophile est l'étape cinétiquement limitante car l'or passe la majeure partie de son temps coordonné au système  $\pi$  qui est responsable de la dismutation (Schéma 28).<sup>67</sup>

### III.3. Influence du ligand

#### III.3.1. Influence des propriétés électroniques

Il n'est pas étonnant de voir que l'activité catalytique de l'or(I) est grandement affectée par les propriétés électroniques du ligand. En effet, la présence d'un unique ligand ainsi que la géométrie linéaire de l'or(I) impliquent une relation *trans* entre le ligand et le site de coordination vacant, qui est de ce fait directement affecté par l'influence *trans* du ligand. Les paramètres électroniques du ligand sont caractérisés par son caractère  $\sigma$  et  $\pi$  donneur. Le

<sup>75</sup> a) S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13729–13740. b) S. R. Patrick, A. Gómez-Suárez, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Organometallics* **2014**, *33*, 421–424. c) J. Han, N. Shimizu, Z. Lu, H. Amii, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3500–3503.

<sup>76</sup> a) F. Kleinbeck, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9178–9179. b) W. Fang, M. Pesset, A. Guérinot, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5439–5446.

<sup>77</sup> a) A. Guérinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848–5852. b) W. Fang, M. Pesset, A. Guérinot, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Org. Synth.* **2015**, *22*.

caractère  $\sigma$  traduit la densité électronique apportée par le ligand ; plus elle est importante, moins l'or sera électrodéficient. D'autre part, sachant que le caractère  $\pi$ -acide accru de l'or est souvent attribué à sa faible rétrodonation<sup>31</sup>, impliquer ses orbitales  $d$  dans un processus de rétrodonation compétitif dans les orbitales anti-liantes d'un ligand va davantage augmenter son électrodéficiency. Par ailleurs, la rétrodonation implique une disponibilité moins importante des électrons  $5d$  du métal, ce qui le rend moins nucléophile et moins apte à stabiliser des espèces carbénoïdes. De manière générale, il est possible de classer les ligands selon leur famille, ce qui permet d'appréhender leur réactivité (Schéma 31). Les NHC sont généralement les meilleurs  $\sigma$  donateurs et sont faiblement  $\pi$  accepteurs. La tendance suit une baisse dans la  $\sigma$  donation et une hausse du caractère  $\pi$  accepteur ; on trouve ainsi dans l'ordre les alkyles phosphines, les aryles phosphines et enfin les phosphites ainsi que les phosphines électrodéficientes, telles que les fluorophosphines.

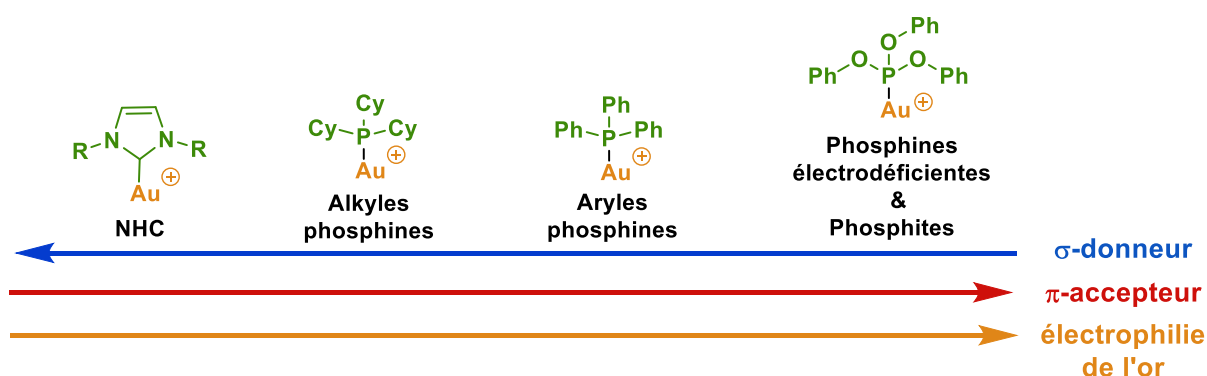


Schéma 31 : influences électroniques du ligand sur la réactivité de l'or(I)

Les propriétés électroniques du ligand affectent de manière significative la vitesse d'addition nucléophile et de protodéauration. Par conséquent, la prise en compte de ces effets est primordiale pour influencer la vitesse de ces étapes élémentaires (Schéma 28). De manière intuitive, l'électrodéficiency accrue de l'or apportée par l'utilisation de ligands  $\pi$  accepteurs laisse à penser que ces ligands vont faciliter l'étape d'addition nucléophile. Cette hypothèse a pu être vérifiée expérimentalement en étudiant la vitesse d'addition nucléophile de la cyclisation de triazoles décrite par Shi (Schéma 32)<sup>78</sup>. Cette réaction a été choisie comme modèle de réactivité car la déauration est impossible et la réaction conduit à un équilibre, ce qui permet d'étudier les paramètres cinétiques et thermodynamiques de l'effet du ligand.<sup>79</sup>

<sup>78</sup> Y. Chen, D. Wang, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6147.

<sup>79</sup> W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5697–5705.

Par ailleurs, l'isomérisation irréversible qui suit l'étape d'addition est un processus très lent comparé à l'addition et ne perturbe pas la mesure. Ainsi, la réaction a été réalisée en présence de trois équivalents du réactif triazole et cinq équivalents de benzotriazole afin de diminuer la vitesse de réaction, trop importante en son absence. Le choix du benzotriazole a été effectué pour que l'inhibiteur possède le même type de fonctionnalité que le réactif de départ. L'influence du ligand suit bien la tendance émise en hypothèse initiale ; l'utilisation d'une triphénylphosphine substituée par un groupement *p*-CF<sub>3</sub> conduit à une vitesse initiale de réaction plus importante que le même ligand substitué avec un groupement électrodonneur dans cette même position (Schéma 32, *p*-CF<sub>3</sub> vs PPh<sub>3</sub> et *p*-OMe à 2 h). De plus, l'équilibre en faveur de la formation du produit est plus prononcé lors de l'utilisation du ligand électroattracteur (Schéma 32, *p*-CF<sub>3</sub> vs PPh<sub>3</sub> et *p*-OMe à 10 h). En conclusion, les ligands électroattracteurs favorisent cinétiquement et thermodynamiquement l'addition du nucléophile sur l'insaturation.

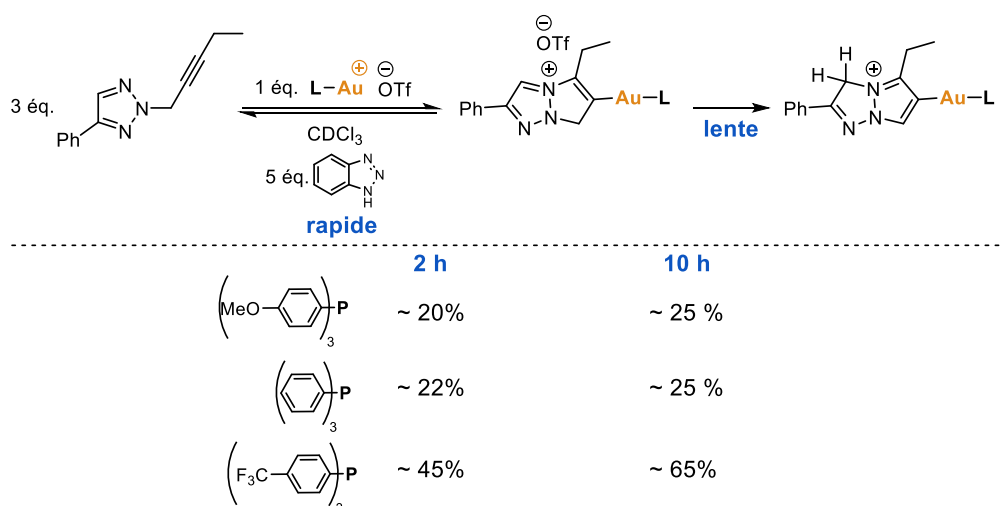
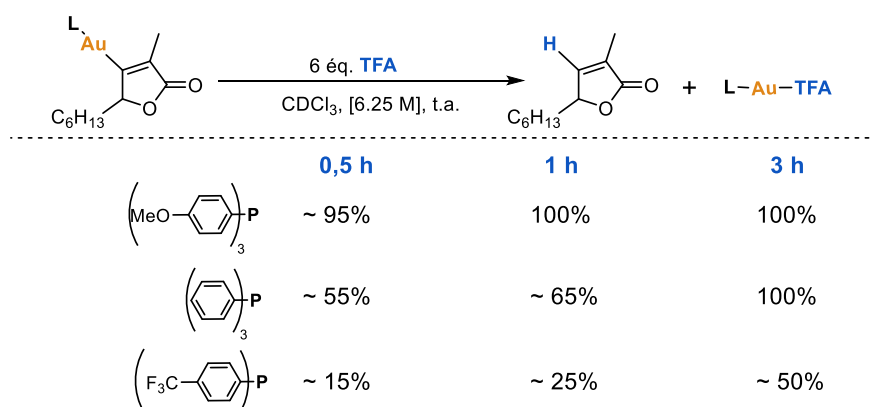


Schéma 32 : étude de la vitesse d'addition nucléophile en fonction de la nature du ligand

D'autre part, l'étape de protodéauration a longtemps été considérée comme une étape rapide du cycle catalytique. Cependant, l'observation d'intermédiaires réactionnels organo-or en solution, ainsi que l'isolement de certains d'entre eux ont remis en question la spontanéité de cette étape élémentaire.<sup>80</sup> Cette étape est également très affectée par l'influence électronique du ligand qui va se répercuter sur la force de la liaison carbone-or et par conséquent, affecter sa cinétique de rupture. Afin de déterminer l'influence du ligand sur la

<sup>80</sup> a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241. b) pour une étude de la vitesse de protodéauration en fonction du substrat : K. E. Roth, S. A. Blum, *Organometallics* **2010**, *29*, 1712–1716.

vitesse de protodéauration, une espèce vinyl-or (Schéma 33), facilement isolable avec une large variété de ligands, a été traitée en présence de six équivalents d'acide trifluoroacétique.<sup>79</sup> L'étude montre qu'à l'inverse de l'étape d'addition nucléophile, la protodéauration est plus rapide avec des ligands électrodonneurs, ce qui semble cohérent avec le fait qu'une plus grande électrodéficiencia du métal va conduire à la formation d'une liaison carbone-or plus forte afin de compenser la forte densité de charge.



**Schéma 33 : étude de la vitesse de protodéauration en fonction de la nature du ligand**

Cependant, lors de l'étude, les phosphines biaryliques de type Buchwald ont montré des réactivités « anormales » lors de la simple considération des paramètres électroniques classiques, tels que les paramètres électroniques de Tolman. Cet effet a été attribué à la stabilisation du cation par coordination  $\eta^2$  avec le système biarylique, connue pour ce type de ligands. Des études théoriques montrent que la seule prise en compte des paramètres électroniques, qui reflètent le transfert de charge globale et non pas sa répartition, ne permettent pas de décrire précisément le système.<sup>81</sup> Ainsi, la considération de la distribution de la densité de charge par le paramètre de transfert de charge de Hirshfeld donne une analyse quantitative de l'effet du ligand sur la protodéauration qui est en adéquation avec les cinétiques mesurées.<sup>79,81b</sup> La prise en compte de ce paramètre permet d'expliquer l'effet de la coordination  $\eta^2$  du ligand biarylique qui entraîne une répartition différente de la densité de charge le long de l'axe L-Au(Substrat) par rapport aux autres ligands. Ce phénomène explique ainsi la particularité des ligands biaryliques, ce qui justifie leur large emploi en catalyse à l'or.

<sup>81</sup> a) G. Ciancaleoni, N. Scafuri, G. Bistoni, A. Macchioni, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, L. Belpassi, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 9907–9916. b) C. A. Gaggioli, G. Ciancaleoni, D. Zuccaccia, G. Bistoni, L. Belpassi, F. Tarantelli, P. Belanzoni, *Organometallics* **2016**, 35, 2275–2285.



Il est ainsi possible de classer les ligands de manière quantitative selon leur transfert de charges. Les valeurs de transfert de charges ont été normalisées en attribuant la valeur la plus élevée du CO à 10 et la valeur la plus faible du JohnPhos à 0 (Figure 1, valeurs issues de la réf 81b). Par ailleurs, il est à noter que la valeur du transfert de charge est inversement proportionnelle à la force de la liaison carbone-or.

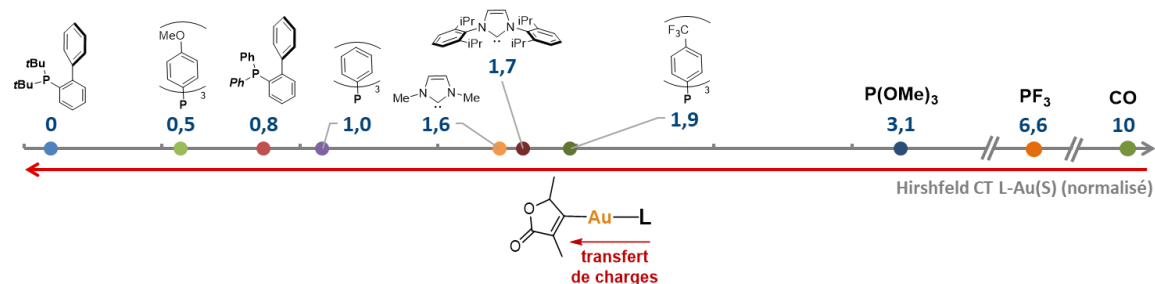


Figure 1 : répartition du transfert de charges L-Au(S) (paramètre électronique de Hirshfeld normalisé)

Ces études montrent que la demande électronique des deux étapes élémentaires est inverse. Ce fait impose de distinguer deux cas de figure (Schéma 34) : le premier où l'étape cinétiquement limitante du processus est l'addition nucléophile et le second où la protodéauration est cinétiquement limitante. Dans le premier cas, il faut favoriser l'utilisation de ligands électroattracteurs pour exacerber l'électrophilie de l'insaturation ; ce cas est courant lors de l'activation d'alcènes ou d'allènes mais également lors de l'utilisation de nucléophiles oxygénés ou aromatiques, qui sont peu nucléophiles mais génèrent souvent un proton très acide facilitant la déauration. Dans le second cas, il faut à l'inverse utiliser un ligand électrodonneur conduisant à une liaison carbone-or plus fragile ; ce cas de figure est courant lors de l'utilisation de nucléophiles azotés, très nucléophiles mais dont leurs basicités importantes bloquent l'étape de protodéauration.

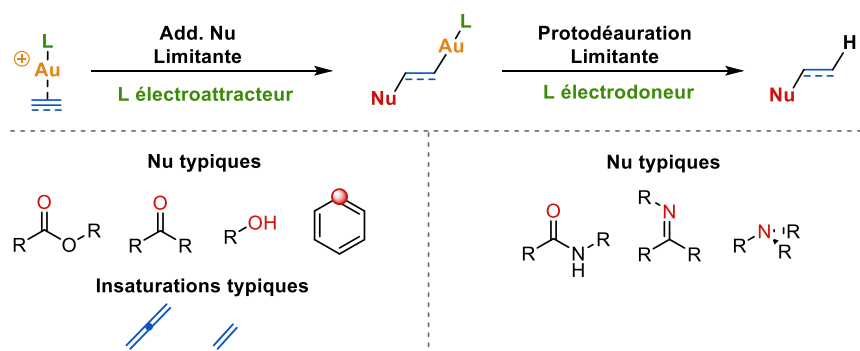
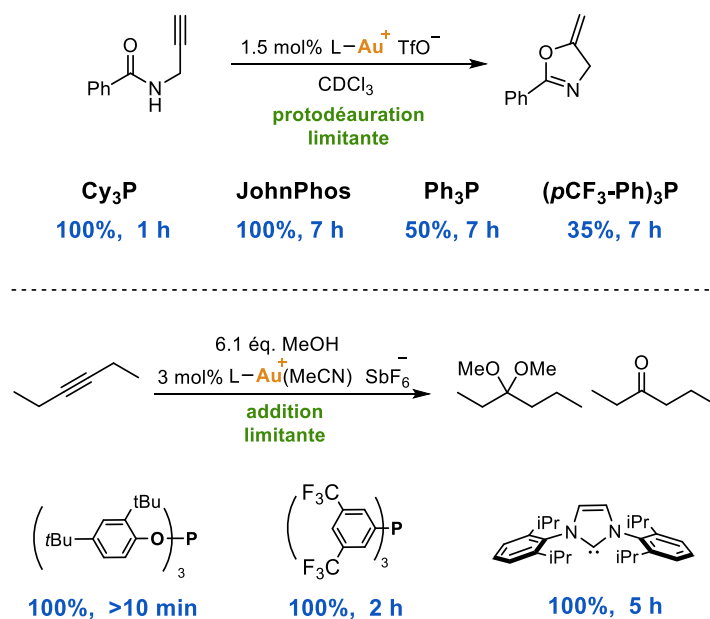


Schéma 34 : influence de la nature de l'insaturation et du nucléophile sur l'addition nucléophile et sur la protodéauration

Les effets électroniques se manifestent bien sur des systèmes catalytiques réels, comme c'est le cas avec la cyclisation d'amides propargyliques<sup>79</sup> et l'hydroalcoxylation d'alcynes<sup>68</sup> qui sont les archétypes de réactions impliquant une étape cinétiquement limitante de protodéauration et d'addition nucléophile (Schéma 35). Dans les deux cas, on note une différence importante de cinétique en fonction de la nature électronique du ligand qui suit bien les prédictions faites en termes de ligand sur ce type de réactions.



**Schéma 35 : influence du ligand sur la vitesse de cyclisation d'amides propargyliques et d'hydroalcoxylation d'alcynes**

Afin de pallier le manque de diversité disponible en termes de ligands électrodéficients, le groupe d'Alcarazo a développé une nouvelle classe de ligands basée sur la présence de cations en  $\alpha$  d'une phosphine.<sup>82</sup> Ces ligands  $\alpha$ -cationiques possèdent une électrodéfiance remarquable et permettent de réaliser avec une efficacité surprenante des hydroarylations de systèmes contraints (Schéma 36). La synthèse de phénanthrènes stériquement contraints est connue pour la difficulté de l'étape d'addition nucléophile comme en témoigne l'utilisation des systèmes catalytiques classiques (Schéma 36, phosphite, triphénylphosphine). Des études théoriques ont montré que l'efficacité supérieure des ligands  $\alpha$ -cationiques n'est pas uniquement attribuable à son électrodéfiance plus importante mais également à une plus

<sup>82</sup> a) J. Carreras, G. Gopakumar, L. Gu, A. Gimeno, P. Linowski, J. Petušková, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815–18823. b) M. Alcarazo, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7868–7877. c) M. Alcarazo, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1797–1805.

grande interaction entre le métal et le substrat au cours de la réaction, ce qui a pour effet de stabiliser les différents états de transition.<sup>83</sup>

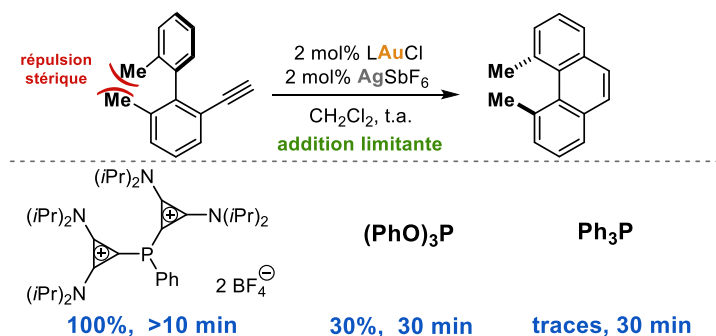


Schéma 36 : synthèse de phénanthrènes par hydroarylation de systèmes contraints

Il est également important de préciser que les propriétés électroniques n'impactent pas que le processus d'activation et de démétallation, mais aussi de manière significative l'affinité avec le contre-ion. Par conséquent, l'utilisation d'un ligand électroattracteur va se répercuter sur la coordination et la dissociation du contre-ion. Si le contre-ion associé est connu pour posséder une grande affinité envers l'or, il va être d'autant plus coordonné, ce qui peut conduire à l'inhibition du catalyseur. L'exemple suivant illustre bien cet effet. Le ligand le plus électroattracteur est plus performant avec le contre-ion moins coordinant triflate qu'avec le contre-ion trifluoroacétate qui inhibe totalement la réactivité alors que le ligand carbénique moins électroattracteur continue d'avoir une faible activité (Schéma 37).<sup>84</sup> Afin d'éviter ce phénomène, il est recommandé de ne pas utiliser de contre-ions trop coordinants lors de l'utilisation de ligands pauvres en électrons. Par ailleurs, les propriétés électroniques du ligand affectent de manière plus ou moins marquée chaque étape du processus du cycle catalytique, telle que la formation d'espèces hors cycles (*gem*-diaurées)<sup>68,69</sup> ou encore la dismutation<sup>67</sup>.

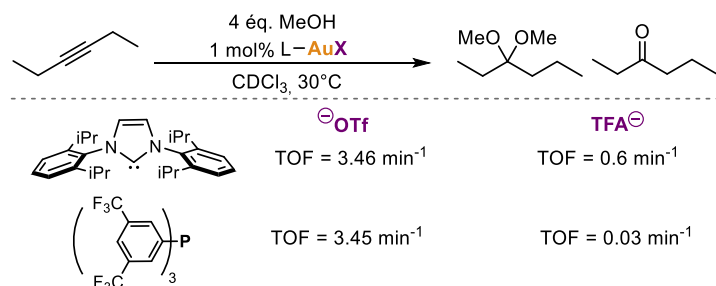


Schéma 37 : influence des propriétés électroniques du ligand sur la coordination du contre-ion

<sup>83</sup> Y. García-Rodeja, I. Fernández, *Organometallics* **2017**, *36*, 460–466.

<sup>84</sup> L. Biasiolo, A. Del Zotto, D. Zuccaccia, *Organometallics* **2015**, *34*, 1759–1765.

### III.3.2. Influence des effets stériques du ligand

Parmi tous les paramètres, l'influence de l'effet stérique reste le plus empirique et la prédiction de son influence reste approximative. Il a pour rôle principal d'induire des sélectivités particulières sur la réaction par confinement du métal mais il possède également un rôle secondaire de stabilisation de l'or(I) qui permet de le protéger de la désactivation (dismutation et formation d'espèces *gem*-diaurées).

Le rôle stabilisant de l'effet stérique a pu être mis en évidence par le groupe de Hammond et Xu lors de l'étude de réactions connues pour aboutir à une forte désactivation du catalyseur. Le premier exemple est une réaction de réarrangement d'esters alléniques où l'étape d'addition nucléophile est cinétiquement limitante (Schéma 38). De manière générale, les ligands électroattracteurs montrent une vitesse initiale de réaction plus importante, ce qui est attendu pour ce type de réaction. Cependant, une rapide chute de la cinétique suivie d'une désactivation totale du catalyseur est observée. L'ajout d'encombrement stérique additionnel ainsi qu'une coordination  $\eta^2$  permet d'augmenter la durée de vie du catalyseur et d'achever la réaction.<sup>79</sup> Cette désactivation peut être attribuée à la coordination de l'or au substrat conduisant à une importante dismutation<sup>67</sup> : l'addition nucléophile étant limitante, l'or passe la majeure partie de son temps coordonné au système  $\pi$ .

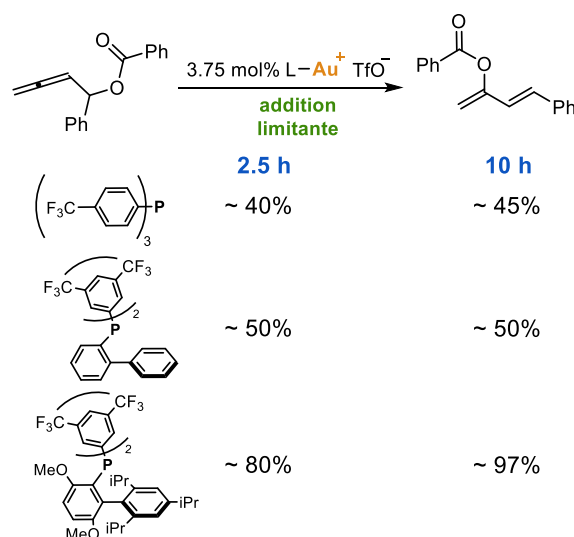


Schéma 38 : influence du ligand sur le réarrangement d'esters alléniques

Le second exemple est une réaction d'hydroamination qui, contrairement à la réaction précédente, est limitée par sa vitesse de démétallation (Schéma 39). Dans ce cas, un ligand électrodonneur, telle que la tricyclohexylphosphine, devrait constituer un ligand de choix mais la réaction ne se produit pas car le catalyseur est désactivé trop rapidement.<sup>79</sup> Là encore, l'augmentation de l'encombrement stérique, tout en gardant les propriétés électroniques requises, permet d'achever la réaction. Une augmentation de la vitesse de réaction est observée lors de l'utilisation de ligand plus encombré, ce qui a conduit à la conception d'un ligand possédant deux biaryles riches en électrons afin d'augmenter davantage le confinement du métal.<sup>85</sup> L'utilisation de ce nouveau ligand a conduit à une augmentation significative de la vitesse de réaction ainsi qu'à une plus grande robustesse du catalyseur, ce qui a permis de diminuer la charge catalytique jusqu'à 25 ppm.

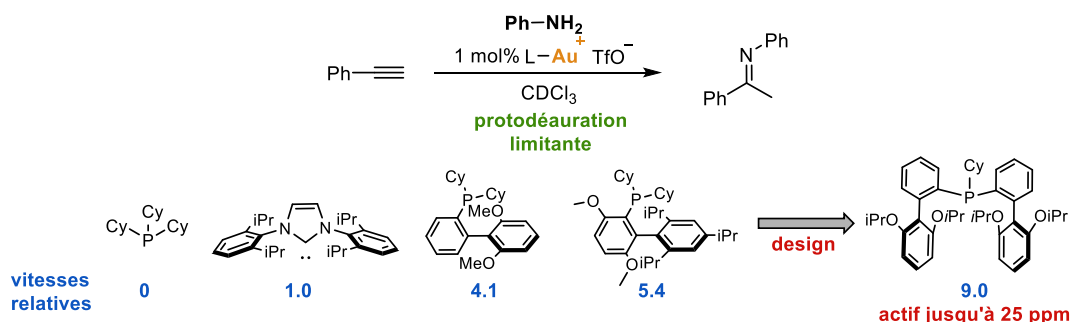


Schéma 39 : influence du ligand sur l'hydroamination du phénylacétylène

En conclusion de cette étude, si l'on identifie une réaction qui conduit à une forte désactivation, quel que soit son étape cinétiquement limitante, l'augmentation de l'encombrement stérique autour du métal tout en gardant les propriétés électroniques pré-requises pour la réaction permet en général de diminuer la désactivation du catalyseur. Les ligands biaryliques de Buchwald sont particulièrement adaptés puisque la coordination  $\eta^2$  apporte une stabilisation stérique et électronique.

<sup>85</sup> D. Malhotra, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, B. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4456–4459.

Comme énoncé précédemment, l'encombrement autour du métal peut également moduler la sélectivité d'une réaction. Le groupe de Toste a récemment réussi à rationaliser l'influence de l'effet stérique sur la sélectivité d'une réaction de cycloisomérisation d'ène-allènes catalysée à l'or(I). Cette réaction peut conduire aux adduits issus formellement d'une cycloaddition [3+2] ou [2+2] en fonction de la nature du ligand (Schéma 40).<sup>86</sup>

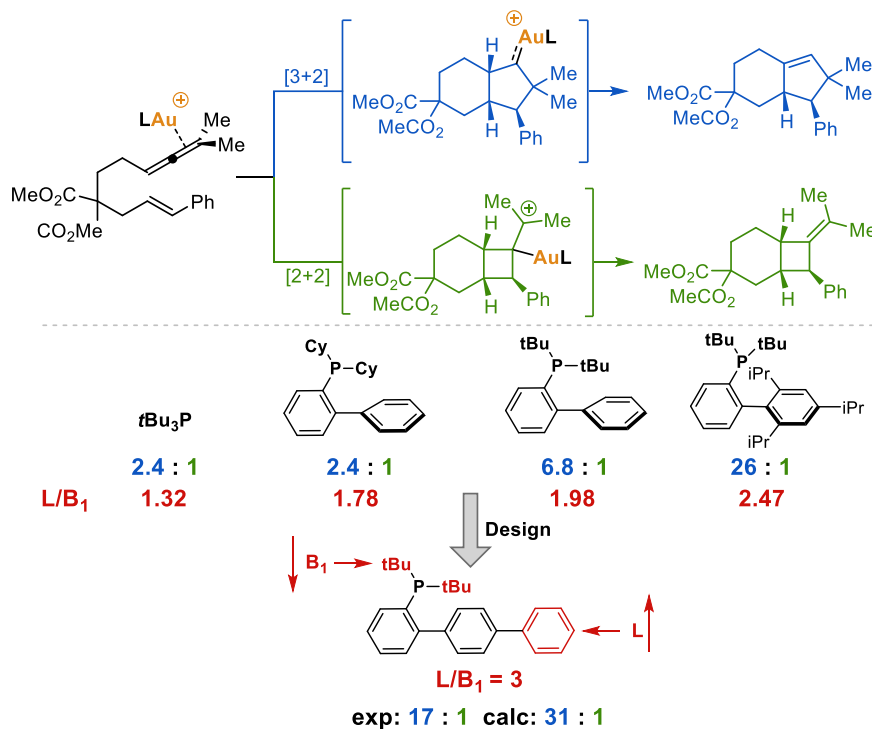


Schéma 40 : influence de l'effet confinant du ligand sur la régiosélectivité d'une cycloisomérisation [3+2]/[2+2] catalysée à l'or(I)

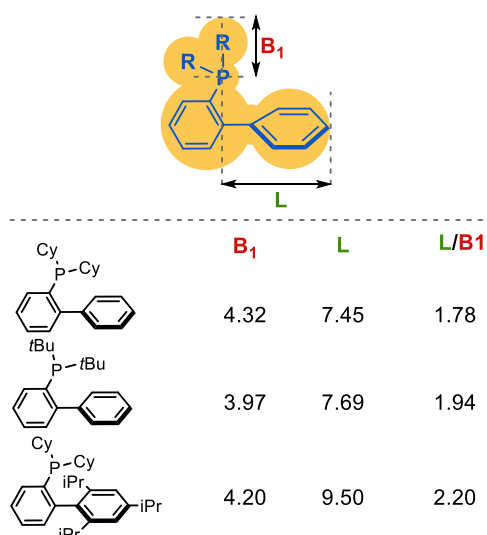
Une première étude mécanistique a permis de déterminer que l'étape où la régiosélectivité prenait naissance n'était pas affectée par les propriétés électroniques du ligand. En effet, le mécanisme passe par une cycloaddition concertée catalysée à l'or(I), ce qui implique que la régiosélectivité provient de l'approche des deux partenaires et est par conséquent d'origine stérique. Des études théoriques supplémentaires combinées à une petite bibliothèque de données expérimentales ont permis de déterminer que la sélectivité de la réaction était proportionnelle au paramètre Stérimol  $L/B_1$  modélisé.<sup>87,88</sup> Le paramètre  $B_1$  décrit la largeur minimale orthogonale à la première liaison du centre étudié et  $L$  la longueur du substituant à travers la première liaison. Le rapport  $L/B_1$  représente de ce fait la profondeur du ligand et

<sup>86</sup> A. H. Christian, Z. L. Niemeyer, M. S. Sigman, F. D. Toste, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3973–3978.

<sup>87</sup> Verloop, A. *In Drug Design*, Vol. III; Ariëns, E.J., Ed.; Academic Press: New York

<sup>88</sup> Les paramètres Stérimol sont des mesures tridimensionnelles de substituants non sphériques.

l'encombrement proximal de l'or et traduit bien le confinement du métal, plus il est élevé, plus le ligand est « profond » (Schéma 41).<sup>89</sup> Dans cet exemple, l'augmentation du rapport  $L/B_1$  est proportionnelle à l'augmentation de la sélectivité envers l'adduit [3+2]. Pour le confirmer, les auteurs ont conçu un nouveau ligand dont la modélisation indique une diminution du facteur  $B_1$  lors du passage d'un groupement cyclohexyle à un *tert*-butyle sur la phosphine et une augmentation du paramètre  $L$  lors de l'ajout d'un aryle supplémentaire sur le système biarylique (Schéma 41 et Schéma 40, Xphos vs CyJohnPhos). Ce nouveau ligand possédant un rapport  $L/B_1 = 3$ , conduit avec une sélectivité de 17:1 au produit de [3+2] vs [2+2] ce qui est en dessous de la valeur prévue de 31:1 mais reste dans la gamme de prédiction. Cela démontre qu'avec une petite bibliothèque de données et la considération des bons paramètres, il est possible de prédire l'influence du ligand.



**Schéma 41 : représentation schématique du paramètre  $L/B_1$  et impact sur les ligands biaryliques**

L'efficacité de ce nouveau ligand, conçu spécifiquement pour confiner le métal a également été testée sur la réaction en cascade de cycloisomérisation/arylation de 1,6-ényne. Son utilisation conduit majoritairement au produit d'arylation sur l'intermédiaire carbocationique avec 91% de rendement et un ratio de 95:5 (Schéma 42). Cependant, bien que le ligand du groupe de Toste présente une excellente sélectivité, il n'atteint pas la sélectivité record pour cette transformation. En effet, d'autres ligands basés sur l'utilisation de NHC permettent d'atteindre une sélectivité supérieure à 99%. On remarque une similitude de ces ligands avec

<sup>89</sup> D. J. Durand, N. Fey, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 6561–6594.

la phosphinetriarylique de Toste puisque les ligands bis(alkylfluorényl)benzimidazole<sup>90</sup> et imidazolo[1,5-a]pyridine<sup>91</sup> possèdent tous deux le caractère confinant recherché.

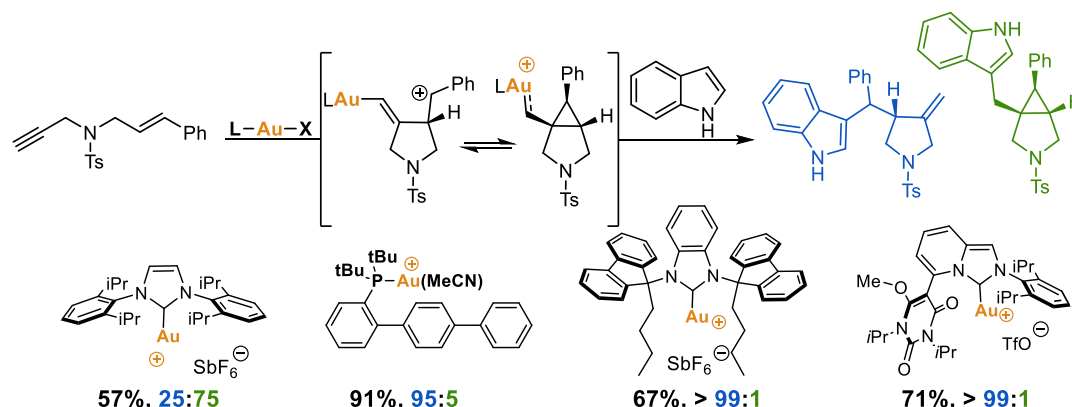


Schéma 42 : influence de l'effet confinant du ligand sur la régiosélectivité de la réaction en cascade de cycloisomérisation/arylation de 1,6-éne-yne

Par contraste avec les précédents ligands, enfouissant l'or dans une poche stérique, les ligands triéthynylphosphine qualifiés de « semi-croix » mènent à des régiosélectivités différentes du fait de leurs géométries particulières (Schéma 43). L'utilisation d'alcynes substitués par des groupements très encombrants entraîne peu d'encombrement proximal au phosphore mais crée une véritable ceinture stérique distale autour de ce dernier. Le faible encombrement proximal au phosphore entraîne une faible profondeur du ligand, d'où son appellation « semi-croix ». La faible profondeur du ligand couplée à la ceinture stérique permet, lors de la coordination de l'alcyne à l'or(I), de repousser ses longues chaînes latérales portant la fonction nucléophile, les rapprochant ainsi du centre réactif (Schéma 43, cyclisation d'éthers d'énol silylé). Cette catégorie de ligands rend possible les cyclisations à longue distance afin de former des cycles étendus<sup>92</sup> mais conduit également à de meilleures régiosélectivités<sup>93</sup> lorsque des cyclisations *endo* ou *exo* sont possibles.

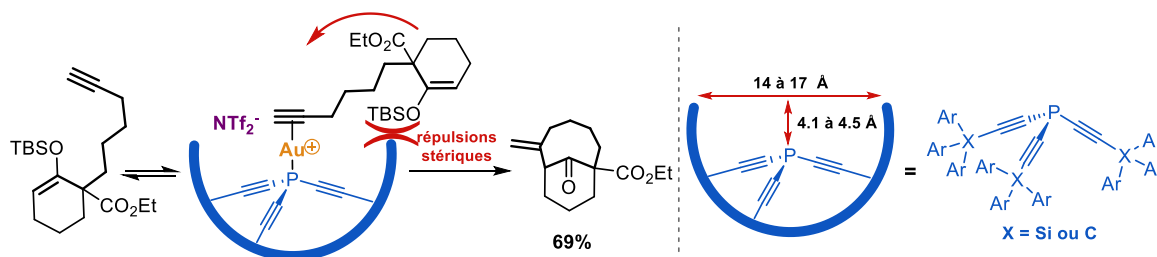
<sup>90</sup> M. Teci, D. Hueber, P. Pale, L. Toupet, A. Blanc, E. Brenner, D. Matt, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7809–7818.

<sup>91</sup> V. Michelet, Y. Tang, I. Benaissa, M. Huynh, L. Vendier, N. Lugan, S. Bastin, P. Belmont, V. César, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, DOI 10.1002/anie.201901090.

<sup>92</sup> a) T. Iwai, H. Okochi, H. Ito, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4239–4242. b) H. Ito, T. Harada, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 951–959. c) H. Ito, A. Harada, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 647–652.

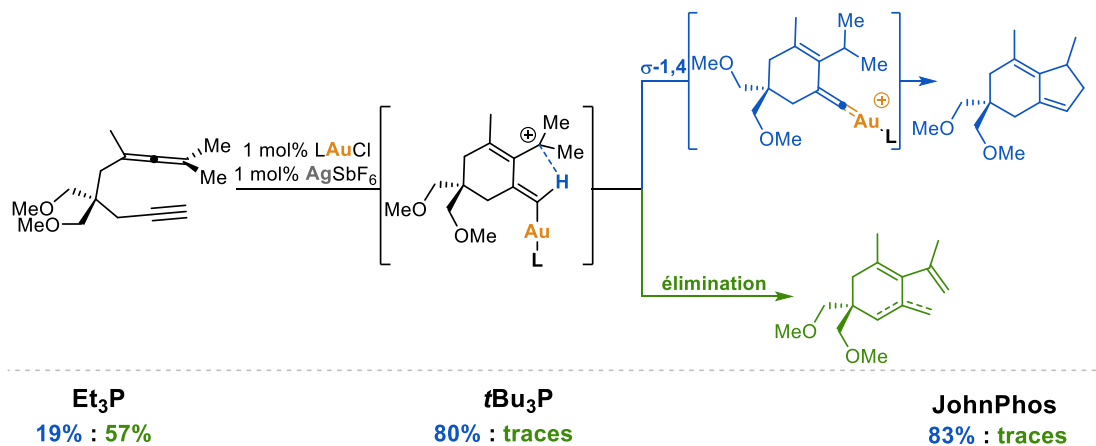
<sup>93</sup> a) A. Ochida, H. Ito, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16486–16487. b) H. Ito, Y. Makida, A. Ochida, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5051–5054.





**Schéma 43 : utilisation de ligands triéthynylphosphine possédant une ceinture stérique pour les cyclisations à longue distance**

Un autre exemple de l'influence stérique du ligand sur la régiodivergence d'une réaction a été observé sur la cycloisomérisation d'allényne<sup>94</sup> (Schéma 44). Cette réaction conduit soit à un hydrindène (bleu) par formation d'un vinylidène or(I) suivie d'une C-H insertion<sup>95</sup>, soit au produit d'Alder-ène (vert) par élimination. L'augmentation de l'encombrement stérique autour du métal favorise la formation de l'hydrindène par rapport au produit d'Alder-ène (Schéma 44, Et<sub>3</sub>P vs tBu<sub>3</sub>P vs JohnPhos). Cette sélectivité a été étudiée par des calculs théoriques et indique une diminution de l'énergie de l'état de transition menant à l'hydrindène, proportionnelle à l'augmentation de l'encombrement. Une explication raisonnable de cet effet de ligand est probablement dû à la décompression stérique occasionnée lors du passage de l'espèce vinyl-or(I) digonale au vinylidène linéaire ; cette décompression est d'autant plus importante que le ligand est encombrant.



**Schéma 44 : cycloisomérisation régiodivergente allényne**

<sup>94</sup> F. Jaroschik, A. Simonneau, G. Lemièrre, K. Cariou, N. Agenet, H. Amouri, C. Aubert, J.-P. Goddard, D. Lesage, M. Malacria, et al., *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5146–5160.

<sup>95</sup> a) L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31–34. b) A. S. K. Hashmi, M. Wieteck, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10633–10637. c) A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wieteck, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456–4460.

Là où l'encombrement tient un rôle particulièrement important, c'est en catalyse asymétrique. En effet, la création d'une poche chirale bien définie autour du métal constitue souvent la clé du succès pour l'obtention d'une énantiosélectivité importante.<sup>96</sup> Cet aspect est parfaitement bien illustré par l'exemple du groupe de Fürstner utilisant un ligand à base de TADDOL très enveloppant qui permet de réaliser une cycloaddition [2+2] asymétrique avec 99% d'excès énantiomérique (Schéma 45).<sup>97</sup>

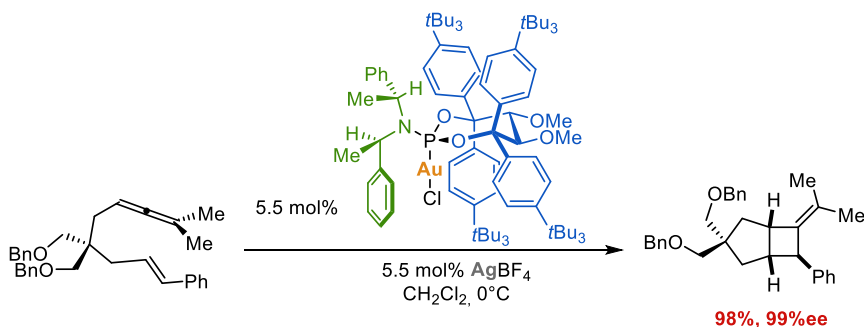


Schéma 45: cycloisomérisation asymétrique [2+2] catalysée à l'or(I)

### III.3.3. Effets combinés stériques et électroniques du ligand sur la régiodivergence des réactions

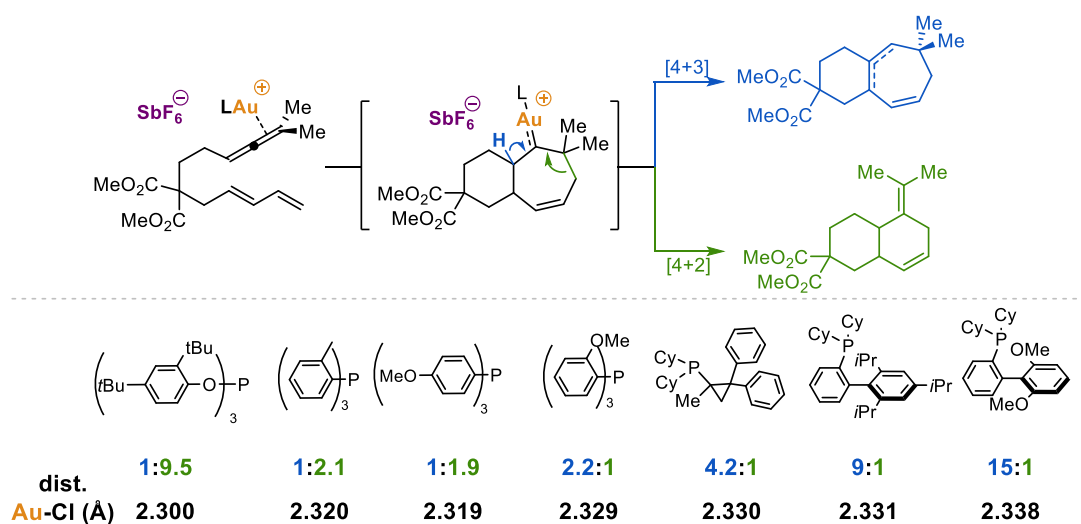
Selon la réaction, la seule prise en compte de l'effet stérique ou électronique du ligand ne suffit pas pour décrire son influence et il est nécessaire de faire intervenir ces deux paramètres simultanément. Il est néanmoins important de préciser que la rationalisation des effets stériques et électroniques implique la connaissance du mécanisme de la réaction considérée.

La cycloisomérisation de dièneallènes catalysée à l'or(I) (Schéma 46) constitue un bel exemple de réaction régiodivergente influencée à la fois par les paramètres stériques et électroniques.<sup>86</sup> La réaction aboutit selon la nature du ligand, soit au cycloadduit [4+2], soit au cycloadduit [3+2]. La nature du ligand permet dans ce cas de former quasi exclusivement l'un ou l'autre produit, contrairement à la cycloisomérisation [3+2]/[2+2] (Schéma 40) d'énallènes vue précédemment qui ne permet que de favoriser un seul produit par rapport à l'autre. Si de manière intuitive, cette réaction semble gouvernée par les paramètres électroniques (Schéma 46, phosphite vs (*o*-MeOPh)<sub>3</sub>P vs XPhos), l'étude mécanistique en accord avec les calculs théoriques sont en faveur d'une influence stérique (Schéma 46,

<sup>96</sup> W. Zi, F. Dean Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4567–4589.

<sup>97</sup> H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1949–1953.

phosphite vs XPhos).<sup>98</sup> Cependant, aucun des paramètres pris individuellement ne permet de décrire parfaitement l'influence du ligand et une prise en compte simultanée des deux paramètres est nécessaire. Un paramètre affecté par les deux effets à la fois est la distance de la liaison Au-Cl. En effet, celle-ci traduit bien l'altération de la liaison du carbénoïde d'or(I) intermédiaire par l'effet subtil des paramètres électroniques et stériques du ligand, c'est pourquoi cette distance semble adéquate pour décrire l'origine de la régiodivergence. En effet, cette valeur corrèle bien avec les ratios mesurés et par conséquent, la simple considération de la longueur de la liaison Au-Cl calculée permet de prédire avec une précision suffisante l'issue de la réaction.



**Schéma 46 : influence de l'effet stérique et électronique sur la distance Au-Cl et impact sur la régiodivergence d'une cycloisomérisation [4+3]/[4+2] catalysée à l'or(I)**

Un autre exemple de régiodivergence impliquant les effets stériques et électroniques du ligand est l'hydroarylation intramoléculaire de dérivés de *N*-méthoxy benzamides. La réaction conduit de manière sélective au produit d'hydroarylation en position *ortho* ou *para* selon la nature du ligand (Schéma 47).<sup>99</sup> L'utilisation d'un ligand électroattracteur phosphite peu encombrant conduit à une réaction *ortho* sélective. La raison évoquée initialement par les auteurs est la formation d'une espèce tricoordinée due à la présence du *N*-méthoxy amide et de l'utilisation d'un ligand électroattracteur. Cependant, des études théoriques ont remis en question la formation de l'espèce tricoordinée et ont montré qu'il s'agissait en fait d'une

<sup>98</sup> a) D. Benitez, E. Tkatchouk, A. Z. Gonzalez, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798–4801. b) I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020–13030.

<sup>99</sup> D. Ding, T. Mou, M. Feng, X. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5218–5221.

interaction  $\pi-\pi$  entre l'alcyne et le *N*-méthoxy benzamide.<sup>100</sup> A l'inverse, le ligand biarylique Xphos, rigide et très encombré, conduit sélectivement à l'obtention du régioisomère issu de la cyclisation en *para*, dû aux interactions stériques et à l'effet additionnel d'une liaison CH- $\pi$  entre l'isopropyle et l'alcyne.

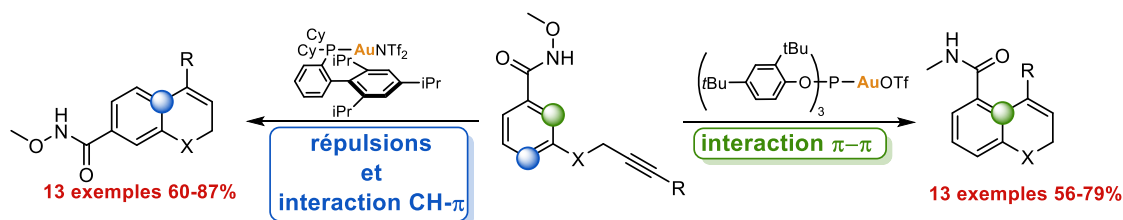


Schéma 47 : hydroarylation de benzamides régiodivergente contrôlée par le ligand

La combinaison des propriétés électroniques et stériques est particulièrement intéressante en catalyse asymétrique. Le design de ligands adaptés à une réaction est la clé pour obtenir une réaction efficace et énantiosélective. Ainsi, la combinaison des propriétés des ligands  $\alpha$ -cationiques, particulièrement efficace dans les réactions d'hydroarylation, combinées au caractère confinant des TADDOL, a permis la synthèse énantiosélective de carbohélicènes et ce, avec d'excellents excès énantiomériques et de bons rendements (Schéma 48).<sup>101</sup>

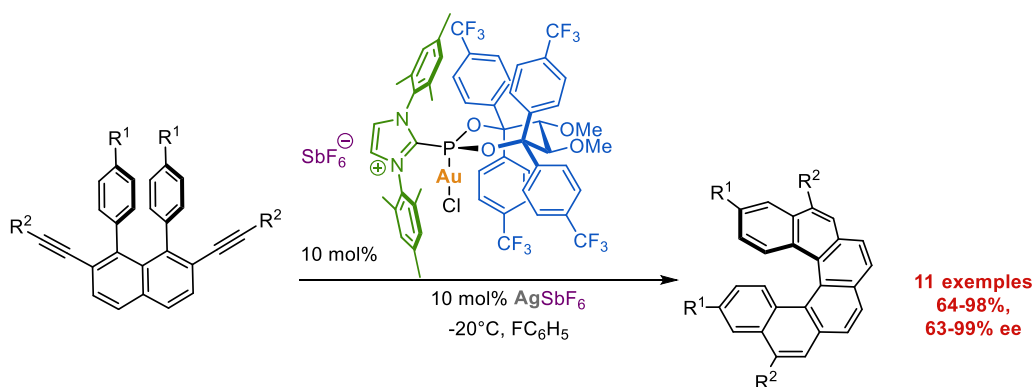


Schéma 48 : synthèse énantiosélective de carbohélicènes à l'aide d'un complexe d'or(I)  $\alpha$ -cationique

<sup>100</sup> Y. Yang, Y. Liu, P. Lv, R. Zhu, C. Liu, D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2763–2772.

<sup>101</sup> a) E. González-Fernández, L. D. M. Nicholls, L. D. Schaaf, C. Farès, C. W. Lehmann, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1428–1431. b) L. D. M. Nicholls, M. Marx, T. Hartung, E. González-Fernández, C. Golz, M. Alcarazo, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6079–6085.

### III.4. Influence du contre-ion et des additifs

#### III.4.1. Contre-ions : propriétés et influences sur l'issue de la réaction

Longtemps considéré comme spectateur et ne servant qu'à compenser la charge positive de l'or, le contre-ion a souvent été négligé dans l'élaboration de systèmes catalytiques. Aujourd'hui, le contre-ion est reconnu comme jouant un rôle primordial dans la réactivité de l'or. En effet, celui-ci peut être ni plus ni moins considéré comme un ligand de l'or se trouvant dans une seconde sphère de coordination et ses propriétés accompagnent la réactivité de l'or.<sup>102</sup> Ainsi, l'impact du contre-ion dépend de sa nature et celui-ci peut être caractérisé par sa taille, sa charge, son  $pK_a$ , sa capacité à accepter des liaisons hydrogène ainsi que son caractère coordinant vis-à-vis de l'or. Par conséquent, la considération de l'ensemble de ces paramètres est nécessaire pour appréhender l'impact du contre-ion sur l'issue de la réaction. La taille et la charge traduisent la capacité du contre-ion à établir des interactions électrostatiques. Plus un ion est petit et chargé, plus l'interaction sera forte du fait de l'importante densité de charge. Cette interaction sera étudiée ultérieurement en concomitance avec le solvant (Chapitre 1, III.5).

Le caractère accepteur de liaisons hydrogène et le  $pK_a$  expriment la capacité du contre-ion à interagir avec des liaisons hydrogène et permet de conduire à une assistance nucléophile ou à une assistance à la libération d'un proton pour la démétallation .

La taille, la charge mais surtout la nature des atomes portant la charge va influencer sur la coordination de l'anion et se répercuter sur la dissociation du complexe avec son contre-ion.

Hammond et Xu ont récemment développé deux échelles permettant une meilleure compréhension de la réactivité des contre-ions.<sup>103</sup> Ces échelles quantifient la capacité à former des liaisons hydrogène et la capacité de coordination du contre-ion facilitant de ce fait la navigation dans la vaste bibliothèque de contre-ions disponibles, mais permet avant tout de rationaliser leur choix. Afin que les échelles puissent être complétées facilement, elles sont toutes basées sur des modélisations théoriques accessibles, mais peuvent également être corrélées avec d'autres bases de données déjà existantes.

---

<sup>102</sup> Pour une revue récente sur l'effet des contre-ions : M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638–1652.

<sup>103</sup> Z. Lu, J. Han, O. E. Okoromoba, N. Shimizu, H. Amii, C. F. Tormena, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5848–5851.

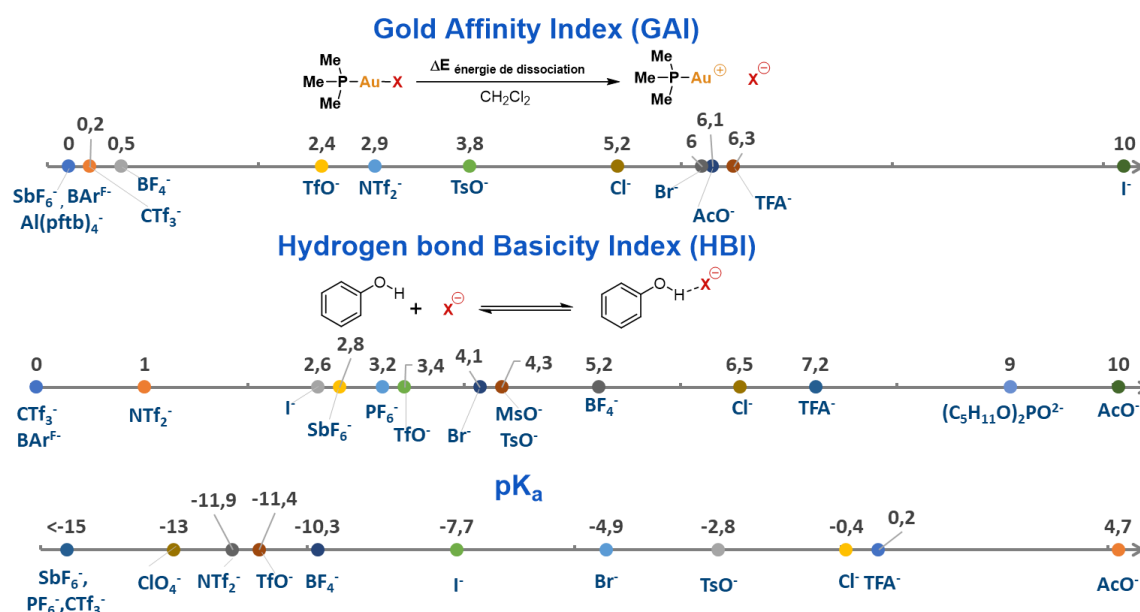
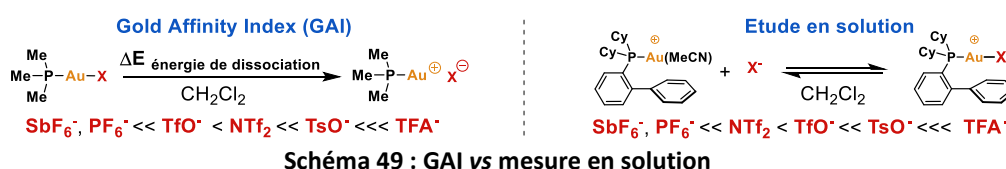


Figure 2 : indice d'affinité avec l'or(I), indice de basicité des liaisons hydrogène et pK<sub>a</sub> d'une série de contre-ions<sup>104</sup>

La première échelle est basée sur le calcul de l'énergie de dissociation du contre-ion du complexe d'or(I) triméthylphosphine dans le dichlorométhane, ce qui traduit la capacité de coordination du contre-ion. Dans l'optique de créer une échelle simple, la valeur d'indice de 10 a été attribuée au contre-ion le plus coordonnant I<sup>-</sup> et la valeur 0 aux contre-ions les moins coordinants SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, BARF<sup>-</sup> et [Al(pftb)<sub>4</sub>]<sup>-</sup> (pftb = tétrakis(hexafluoro *tert*-butoxy)aluminate ; BARF = tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate).<sup>105</sup> Cette échelle a été appelée indice d'affinité avec l'or(I) (Gold Affinity Index : GAI) (Schéma 48).

Il est important de préciser que l'ordre des contre-ions calculé avec le GAI diffère de la série mesurée en solution par le groupe de Maier<sup>106</sup>, ce qui est probablement dû à l'utilisation d'un ligand (JohnPhos) différent qui modifie les paramètres électroniques de l'or et par conséquent son affinité avec le contre-ion (Schéma 49). Néanmoins, les différences dans la série de contre-ions restent faibles et n'affectent que marginalement la considération de ce paramètre.



<sup>104</sup> pK<sub>a</sub> pour les superacides mesurés dans le DCE: A. Kütt, T. Rodima, J. Saame, E. Raamat, V. Mäemets, I. Kaljurand, I. A. Koppel, R. Yu. Garlyauskayte, Y. L. Yagupolskii, L. M. Yagupolskii, et al., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 391–395.

<sup>105</sup> I. Krossing, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 490–502.

<sup>106</sup> a) A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770–2775. b) A. Zhdanko, M. Ströbele, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14732–14744.

La seconde échelle exprime la capacité de l'anion à accepter des liaisons hydrogène transcrite par l'indice de basicité des liaisons hydrogène (Hydrogen bond Basicity Index : HBI). L'indice est basé sur le calcul de la constante de formation de la liaison hydrogène entre l'anion et le phénol, les valeurs calculées corrèlent bien avec les grandeurs mesurées de  $pK_{\text{BH}X}$ <sup>107</sup> et le paramètre  $\beta$ <sup>108</sup>. Ces deux constantes mesurées expriment la capacité d'une espèce à accepter une liaison hydrogène. Là encore, l'anion ayant la constante d'équilibre la plus élevée se voit attribuer la valeur de 10 (acétate) et celui dont la valeur est la plus faible, la valeur de 0 (CTf<sub>3</sub>). Il est néanmoins important de différencier la capacité d'un contre-ion à interagir avec un hydrogène polarisé (HBI) et sa capacité à rompre cette liaison ( $pK_a$ ) ; ces deux propriétés ne montrent que très peu de corrélation l'une envers l'autre comme le montre par exemple le contre-ion BF<sub>4</sub><sup>-</sup> ( $pK_a = -10,3$  ; HBI = 5,2) ou TsO<sup>-</sup> ( $pK_a = -2,8$  ; HBI = 4,3). Cela signifie qu'un fort accepteur de liaisons hydrogène n'est pas forcément une base forte. Par ailleurs, des études ont montré que le HBI semble être de manière générale un meilleur descripteur pour exprimer l'assistance par liaison hydrogène observée lors des réactions. Néanmoins, le  $pK_a$  associé au contre-ion n'est pas à négliger pour autant et particulièrement lorsque celui-ci est élevé. En effet, le  $pK_a$  donne une indication sur la force de la liaison et peut ainsi jouer un rôle coopératif avec le HBI ou au contraire, s'il est trop important, conduire à la déprotonation. Si l'étape cinétiquement limitante est la protodéauration, cela va ralentir la protodémétallation puisque le proton sera retenu sur la forme acide de l'anion.

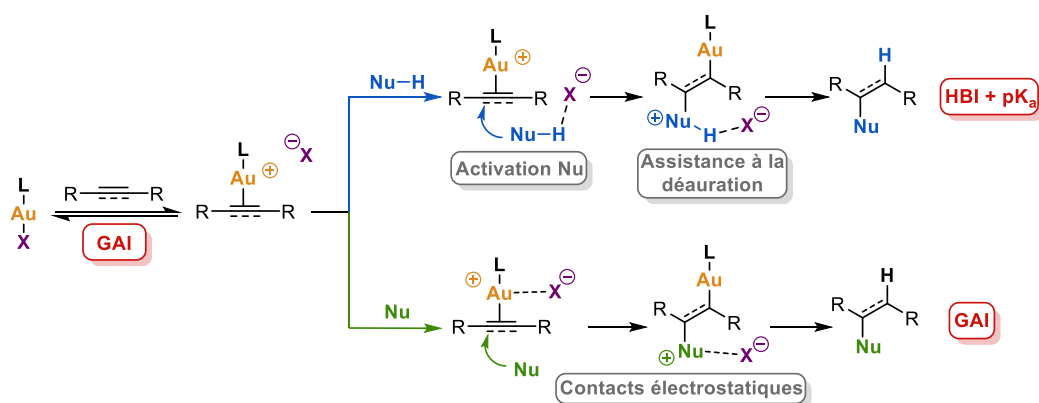


Schéma 50 : influence du contre-ion sur l'addition d'un nucléophile sur une insaturation catalysée à l'or(I)

Afin de mieux appréhender l'impact des différentes caractéristiques de l'anion sur la réaction, il est nécessaire d'étudier plus en détail les différentes étapes du cycle catalytique

<sup>107</sup> C. Laurence, K. A. Brameld, J. Graton, J.-Y. Le Questel, E. Renault, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4073–4086.

<sup>108</sup> S. J. Pike, J. J. Hutchinson, C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6700–6706.

d'une addition nucléophile sur une insaturation (Schéma 50). La dissociation de l'anion va permettre la coordination et l'activation de l'insaturation. Cet équilibre va dépendre de l'affinité du contre-ion avec l'or(I), traduisant la compétition entre la complexation de l'anion et l'insaturation qui est directement proportionnelle à l'activité du catalyseur. Il est ensuite possible de distinguer deux cas de figure, soit le nucléophile est aprotique, soit il est protique. Dans le premier cas, le contre-ion n'interagit pas avec le nucléophile et seule une interaction coulombienne existe entre les espèces de charges opposées. Cette interaction peut avoir un effet sur la sélectivité de la réaction (Chapitre 1, III.5, Schéma 62) mais il ne peut y avoir d'intervention de liaison hydrogène dans le processus et seul le GAI doit être pris en compte. Ce dernier doit être minimisé pour exacerber au maximum la réactivité du catalyseur. Il est également important de signifier que si un intermédiaire carbocationique est formé, la basicité et le HBI peuvent conduire à la formation de sous-produits d'élimination (comme classiquement dans les cycloisomérisations d'énynes).

Dans le second cas, le nucléophile protique peut interagir avec l'anion au moyen de l'établissement d'une liaison hydrogène. La formation de cette liaison entraîne une activation du nucléophile facilitant l'étape d'addition mais permet également une préorganisation du système par le maintien du nucléophile proche du centre réactif. Suite à l'addition, la formation d'un intermédiaire protoné va pouvoir à nouveau interagir avec l'anion par liaison hydrogène, ce qui va atténuer la forte densité de charge de l'intermédiaire mais également faciliter la libération et le transfert du proton pour l'étape de démétallation. En conclusion pour ce second cas, lorsque le nucléophile est protique, l'utilisation d'un contre-ion accepteur de liaisons hydrogène doit être privilégiée car celui-ci permet d'exalter la réactivité lorsque l'étape d'addition nucléophile ou la protodémétallation est limitante.

La corrélation entre la diminution du GAI lorsque le nucléophile est aprotique se traduit bien dans la variation de la cinétique de réaction de cycloisomérisation d'1,6-énynes (Schéma 51).<sup>103</sup> On observe un effet important de l'affinité du contre-ion pour l'or sans aucune corrélation avec son HBI. De plus, les faibles interactions électrostatiques du large et polarisable contre-ion  $[Al(pftb)_4]^-$  exacerbe davantage la réactivité par rapport au contre-ion  $SbF_6^-$ , relativement petit.



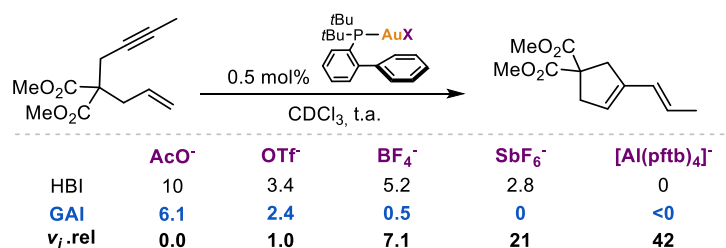


Schéma 51 : influence du GAI sur la cycloisomérisation d'1,6-ènynes

Si la basicité du contre-ion ne nécessite pas une évaluation spécifique pour une réaction impliquant un nucléophile aprotique, elle doit néanmoins être considérée non pas pour la réaction principale mais pour les éventuelles réactions secondaires. La cycloaddition [2+2] intermoléculaire entre un alcyne et un alcène est un bon exemple (Schéma 52).<sup>109</sup> La réaction en elle-même ne nécessite pas la considération du HBI, cependant l'utilisation d'un contre-ion possédant un faible HBI permet d'atteindre une conversion plus élevée (Schéma 52, BAr<sup>F-</sup> vs SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> et BF<sub>4</sub><sup>-</sup>). Des études ont montré que la formation d'alcynures d'or(I) inhibait la réaction, or cette dernière est exacerbée en présence de contre-ions facilitant la déprotonation de l'alcyne comme SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> et BF<sub>4</sub><sup>-</sup> puisqu'ils possèdent un HBI et plus élevé.

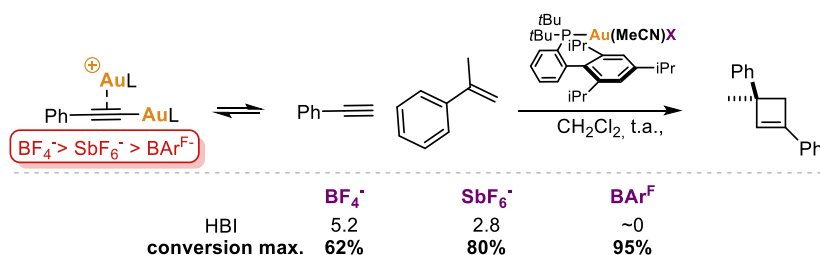


Schéma 52 : influence du contre-ion sur la cycloaddition [2+2] intermoléculaire entre un alcyne et un alcène

Dans d'autres cas, l'utilisation d'un contre-ion plus basique et accepteur de liaisons hydrogène peut conduire jusqu'à une inversion de la sélectivité comme c'est le cas pour la réaction de cycloisomérisation d'allényne (Schéma 53).<sup>94</sup> Cette régiosélectivité s'explique par la formation d'un intermédiaire cationique vinyl-or(I), qui, en présence d'un anion accepteur de liaison hydrogène, tel qu'un triflate, entraîne un processus d'élimination E<sub>1</sub> et forme le produit d'Alder-ène. En présence de l'hexafluoroantimonate moins accepteur de liaisons hydrogène, c'est le processus aboutissant à l'hydrindienne qui est favorisé.<sup>110</sup>

<sup>109</sup> A. Homs, C. Obradors, D. Leboeuf, A. M. Echavarren, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 221–228.

<sup>110</sup> Pour une autre réaction similaire voir : L. Zhou, Y. Zhang, R. Fang, L. Yang, *ACS Omega* **2018**, 3, 9339–9347.

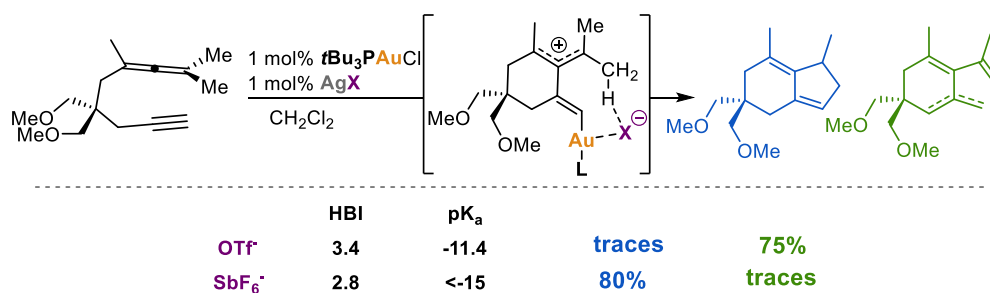


Schéma 53 : influence de la nature du contre-ion sur la sélectivité de la cycloisomérisation d'alléneynes

Un autre exemple typique de réaction passant par un carbocation pouvant être rationalisé par l'effet du contre-ion est le réarrangement d'alcyne aziridines. Le contre-ion tosylate, plus basique et possédant un HBI supérieur, va conduire au produit d'élimination tandis que l'utilisation d'un contre-ion moins basique favorise la migration sigmatropique 1,2 du groupement phényle (Schéma 54).<sup>111</sup> Cette réaction met également en avant l'impact de l'effet inhibiteur du contre-ion puisque le tosylate plus coordinant nécessite de réaliser la réaction à plus haute température. Par ailleurs, cette plus haute température favorise entropiquement le processus d'élimination.<sup>112</sup>

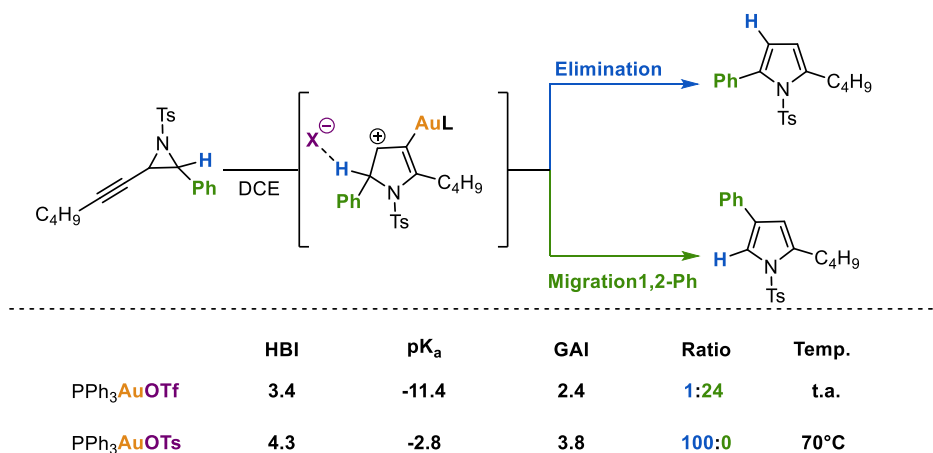


Schéma 54 : régiosélectivité du réarrangement d'alcyne aziridines en fonction de la nature du contre-ion

<sup>111</sup> P. W. Davies, N. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293–2296.

<sup>112</sup> Pour une autre réaction régiodivergente en fonction de la nature du contre, impliquant une sigmatropie 1,2 voir : Y. Xia, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6940–6941.

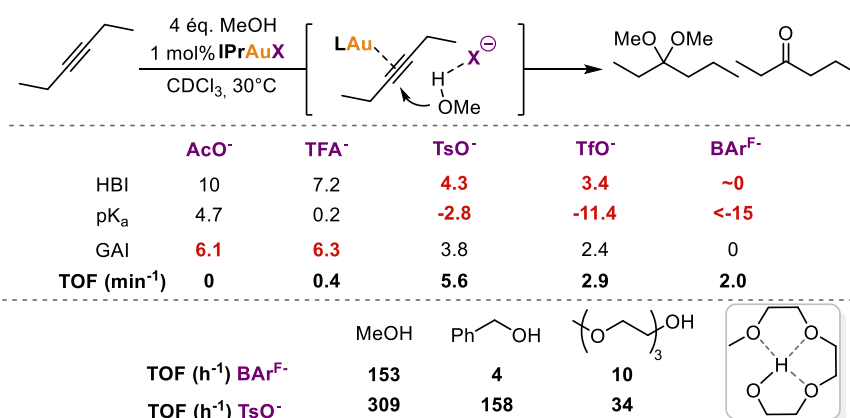


Schéma 55 : influence de la nature du contre-ion et de l'alcool utilisés lors de la réaction d'hydroalcoxylation

Comme énoncé précédemment, la capacité du contre-ion à interagir avec un nucléophile protique entraîne une variation importante de la cinétique de réaction. Si l'on considère une réaction où l'addition nucléophile est cinétiquement limitante, telle que l'hydroalcoxylation d'alcyne<sup>113</sup> (Schéma 55), on observe bien une augmentation de la vitesse de réaction coïncidant avec l'augmentation du HBI (Schéma 55, BAr<sup>F-</sup> vs TfO<sup>-</sup> vs TsO<sup>-</sup>). Il faut néanmoins noter qu'une telle différence de réactivité entre TfO<sup>-</sup> et TsO<sup>-</sup> ne peut pas s'expliquer par la seule prise en compte du HBI et la considération de la basicité est nécessaire. Le tosylate, plus basique que le triflate, permet une interaction plus forte avec l'hydrogène ; cet effet coopératif du pK<sub>a</sub> et du HBI active davantage l'alcool.<sup>114</sup> L'utilisation de l'anion acétate et trifluoroacétate conduit à une inhibition de la réaction à cause de leur trop forte coordination avec l'or. Par conséquent, lors d'un processus qui implique une addition nucléophile limitante, l'utilisation de contre-ions trop coordinants doit être évitée.

D'autre part, cette réaction souligne l'influence de la nature du nucléophile et sa capacité à interagir par liaisons hydrogène avec lui-même, minimisant l'effet du contre-ion. En effet, l'utilisation de l'alcool benzylique, moins apte à établir un réseau de liaisons hydrogène avec lui-même du fait de la présence du large groupement phényle adjacent à l'alcool, conduit à une importante différence de cinétique lors du passage d'un contre-ion à faible caractère accepteur de liaisons hydrogène à un contre-ion à fort caractère accepteur (Schéma 55, alcool

<sup>113</sup> a) L. Biasiolo, M. Trinchillo, P. Belanzoni, L. Belpassi, V. Busico, G. Ciancaleoni, A. D'Amora, A. Macchioni, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14594–14598. b) M. Trinchillo, P. Belanzoni, L. Belpassi, L. Biasiolo, V. Busico, A. D'Amora, L. D'Amore, A. Del Zotto, F. Tarantelli, A. Tuzi, et al., *Organometallics* **2016**, *35*, 641–654.

<sup>114</sup> Pour d'autres publications sur le sujet : a) A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770–2775. b) L. D'Amore, G. Ciancaleoni, L. Belpassi, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, P. Belanzoni, *Organometallics* **2017**, *36*, 2364–2376.

benzylique,  $\text{BAR}^{\text{F}^-}$  (TOF = 4  $\text{h}^{-1}$ ) vs  $\text{TsO}^-$  (TOF = 158  $\text{h}^{-1}$ ). Par contraste avec l'alcool benzylique, le triéthylèneglycol, qui possède des oxygènes accepteurs de liaisons hydrogène au sein de sa structure, mène à l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires, ce qui génère une assistance nucléophile établie par l'alcool lui-même. Ces liaisons hydrogène intramoléculaires minimisent par conséquent l'effet d'assistance nucléophile du contre-ion, ce qui se traduit par une différence de cinétique moins marquée lors de la variation de la nature du contre-ion (Schéma 55, triéthylèneglycol,  $\text{BAR}^{\text{F}^-}$  (TOF = 10  $\text{h}^{-1}$ ) vs  $\text{TsO}^-$  (TOF = 34  $\text{h}^{-1}$ )).

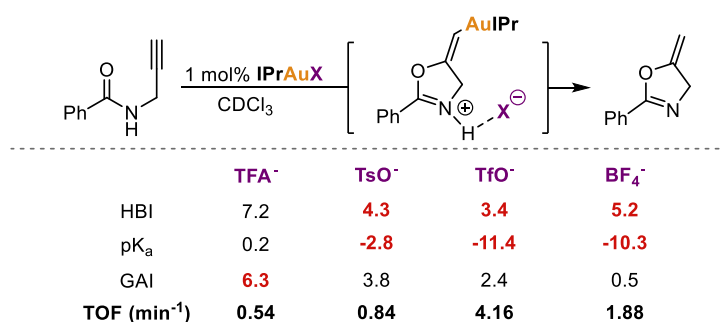


Schéma 56 : influence du contre-ion sur la cyclisation d'amides propargyliques

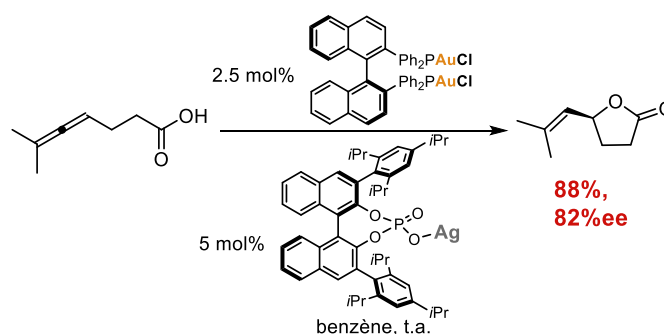
Si le caractère accepteur de liaisons hydrogène est perceptible sur l'addition nucléophile, il l'est aussi sur l'étape de protodéauration. Dans ce cas, l'anion sert à stabiliser la charge positive et à faciliter le transfert du proton pour la démétauration. Cet effet a pu être étudié sur la réaction de cyclisation d'amides propargyliques dont l'étape cinétiquement limitante est la démétauration (Schéma 56).<sup>84</sup> Dans ce cas, on observe également une augmentation de la vitesse lors de l'utilisation de contre-ions possédant un caractère accepteur de liaisons hydrogène<sup>115</sup>. La différence entre les contre-ions triflate et tétrafluoroborate peut être attribuée à la plus grande densité de charge portée par l'oxygène du triflate que le fluorure du tétrafluoroborate.<sup>116</sup> De manière surprenante, l'anion tosylate, qui possède un meilleur HBI, entraîne une diminution de la vitesse de réaction. En effet, le tosylate, plus basique que le triflate, entraîne cette fois-ci à une déprotonation effective de l'intermédiaire et le proton nécessaire à la démétauration est retenu sur la forme acide de l'anion.<sup>117</sup> Cet effet non coopératif du  $\text{pK}_a$  et du HBI diminue la vitesse de réaction. Comme dans le cas précédent,

<sup>115</sup> Pour l'étude avec des anions moins coordinants, voir la réf. 103

<sup>116</sup> S. U. Son, J. A. Reingold, G. B. Carpenter, P. T. Czech, D. A. Sweigart, *Organometallics* **2006**, 25, 5276–5285.

<sup>117</sup> N.B : il est important de noter que le solvant, dans ce cas, est le chloroforme, moins dissociant que le DCE du fait de sa plus faible valeur de constante diélectrique, ce qui entraîne une augmentation des  $\text{pK}_a$  relatifs (Figure 4, Chapitre 1, III.5).

l'utilisation d'un contre-ion trop coordinant, tel que le trifluoroacétate, inhibe totalement la réactivité. Par conséquent, lors d'un processus où l'étape cinétiquement limitante est la démétallation, il est primordial de tenir compte de la valeur du  $pK_a$  ; si son augmentation peut agir de manière synergique avec le HBI pour des faibles valeurs, une valeur trop haute conduit à une déprotonation et inhibe la réaction.

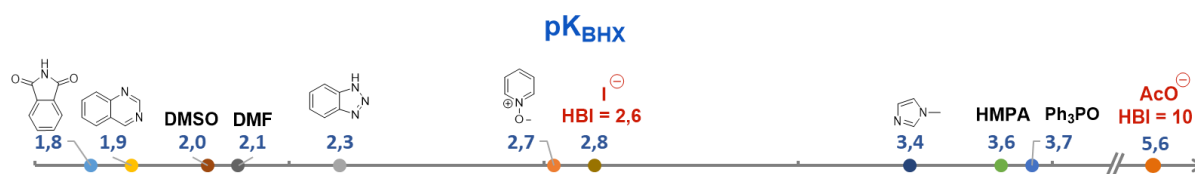


**Schéma 57 : hydrocarboxylation asymétrique utilisant un ligand et un contre-ion chiral**

La considération du contre-ion comme un ligand se trouvant dans une seconde sphère de coordination se manifeste particulièrement bien en catalyse asymétrique. L'utilisation d'un anion chiral permet un transfert de l'information chirale lors de la réaction. L'effet de l'anion, combiné à l'utilisation d'un ligand chiral adéquat, aboutit à un effet synergique et à une importante énantiosélectivité (Schéma 57).<sup>118</sup>

### III.4.2. Influence des additifs en chimie de l'or(I)

L'addition d'un additif au milieu réactionnel peut avoir un impact important sur la cinétique de la réaction, la durée de vie du catalyseur ou même sur l'issue de la réaction.



**Figure 3 : basicité de liaisons hydrogène (pK<sub>BHX</sub>) de différents additifs<sup>107</sup>**

Un des intérêts d'utiliser un additif est de favoriser l'étape d'addition de nucléophiles protiques ou la démétallation grâce à l'établissement de liaisons hydrogène à l'instar des contre-ions. A la différence de ces derniers, les additifs peuvent également être neutres. Leurs choix s'effectuent à nouveau davantage par la considération de leur caractère accepteur de

<sup>118</sup> G. L. Hamilton, E. J. Kang, F. D. Toste, **2007**, 317, 5.

liaisons hydrogène ( $pK_{\text{BHX}}$ ) plutôt que de leur basicité ( $pK_a$ ). L'utilisation de la table de  $pK_{\text{BHX}}$  de Laurence<sup>107</sup> semble en effet plus appropriée que le HBI dans le sens où la plupart des additifs neutres possèderaient un  $\text{HBI} < 0$ . Or, ces derniers conduisent souvent à un effet positif supérieur du fait de leur doublet plus localisé comparé aux anions non coordinants de charge diffuse et ils ne peuvent de ce fait être directement confrontés aux anions (Figure 3). Si le  $pK_{\text{BHX}}$  permet une bonne description de l'effet de l'additif, le  $pK_a$  ne doit pas être négligé pour autant puisqu'une basicité trop importante va conduire à une inhibition de la réactivité par protonation de l'additif. Le caractère coordinant de l'additif est aussi primordial pour éviter la désactivation de l'or(I).

Lors du choix de l'additif, il faut à nouveau différencier deux cas de figure : lorsque l'addition nucléophile est cinétiquement limitante et lorsque la protodéauration est cinétiquement limitante. Ainsi, l'étude de l'effet de l'additif sur la classique cyclisation d'amides propargyliques et l'hydroalcoxylation d'alcynes constitue cette fois encore un bon modèle de réactivité pour ces deux cas de figure (Schéma 58).<sup>119</sup>

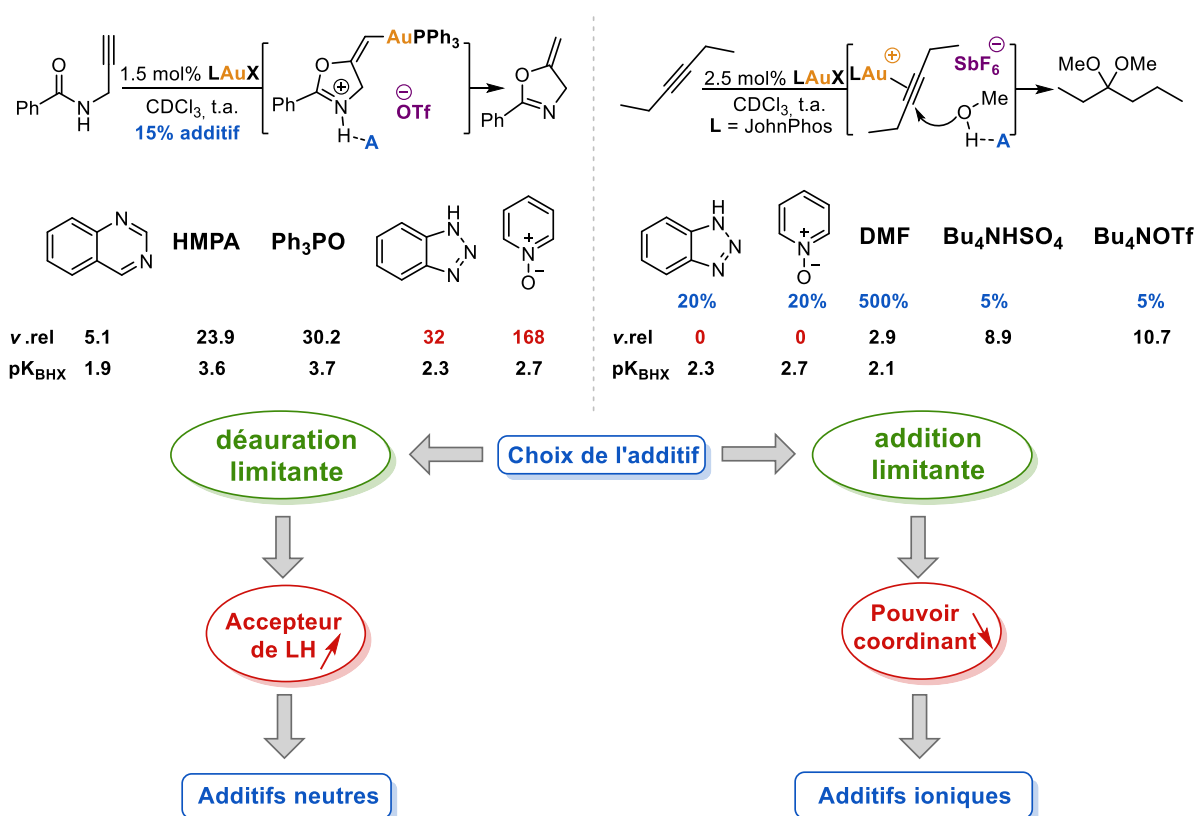


Schéma 58 : influence des additifs sur des réactions typiques impliquant une étape de protodémallation et d'addition nucléophile cinétiquement limitantes

<sup>119</sup> W. Wang, M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 636–639.

Lorsque la protodéauration est l'étape limitante (Schéma 58, cyclisation d'amides propargyliques), l'additif permet, tout comme dans le cas des contre-ions, de diminuer la densité de charge de l'intermédiaire et de faciliter la libération et le transport du proton nécessaire à l'étape de démétallation par l'établissement de liaisons hydrogène, ce qui a pour effet d'augmenter la cinétique de cette dernière (Schéma 58, vitesse relative lors d'ajout d'additifs). Ainsi, les additifs possédant une forte basicité de liaisons hydrogène ( $pK_{\text{BHX}}$ ) vont conduire à une plus grande augmentation de la cinétique (Schéma 58, quinazoline vs benzotriazole vs *N*-oxyde de pyridine). Outre son caractère accepteur de liaisons hydrogène, l'additif constitue également un ligand compétitif de l'alcyne et peut conduire à une inhibition de l'activité catalytique. Cependant, dans le cas où l'étape d'addition n'est pas cinétiquement limitante, cette inhibition est peu perceptible et l'utilisation d'additifs coordinants comme le benzotriazole conduit à une forte augmentation de la cinétique. Ainsi, bien que l'additif puisse jouer un rôle inhibiteur par sa coordination, son impact est négligeable par rapport au gain sur la démétallation (Schéma 58, cyclisation d'amides propargyliques). Il faut par conséquent privilégier le caractère accepteur de liaisons hydrogène au détriment d'un caractère coordinant important et les additifs neutres sont particulièrement adaptés (Schéma 58, benzotriazole).

A l'inverse, lorsque l'addition est cinétiquement limitante (Schéma 58, hydroalcoxylation), l'utilisation d'additifs coordinants inhibe totalement la réaction (Schéma 58, benzotriazole). Il faut dans ce cas privilégier une faible affinité de l'additif avec l'or au détriment d'un caractère accepteur de liaisons hydrogène moins important. Les additifs anioniques faiblement coordinants sont particulièrement bien adaptés dans ce cas.

Cet effet d'additifs justifie également l'activité supérieure des catalyseurs préactivés, stabilisés par un phtalimide ou un benzotriazole pour certaines réactions.<sup>120,75c</sup>

---

<sup>120</sup> Y. Chen, W. Yan, N. G. Akhmedov, X. Shi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 344–347.

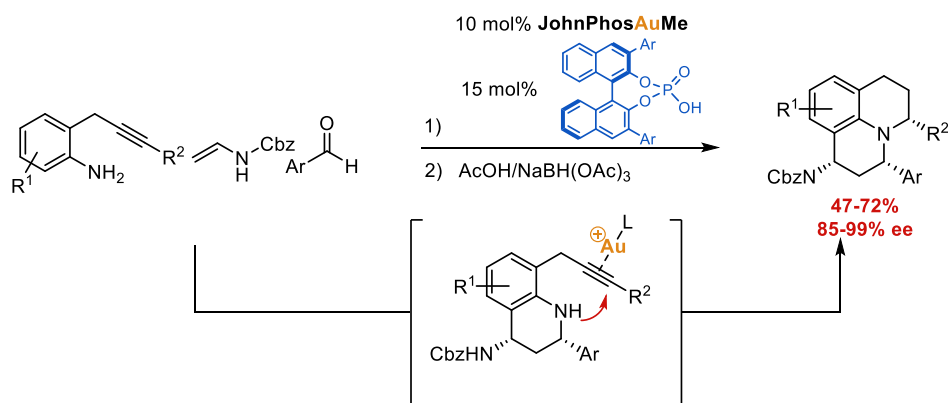


Schéma 59 : réaction multicomposante de polycyclisation impliquant une catalyse synergique Au/H<sup>+</sup>

L'utilisation d'additifs permet également de réaliser des catalyses synergiques impliquant deux cycles catalytiques connexes, comme par exemple la réaction multicomposante de polycyclisation asymétrique du groupe de Gong, qui implique une catalyse acide formant le substrat pour la catalyse à l'or(I) (Schéma 59).<sup>72,121,122</sup>

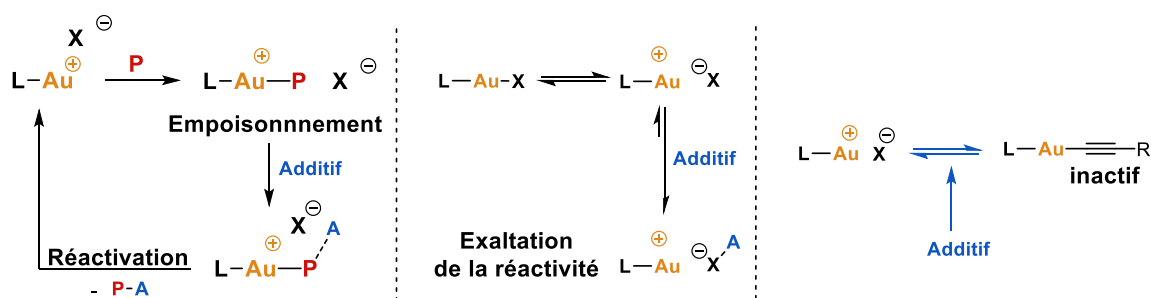


Schéma 60 : effets des additifs sur l'empoisonnement, la stimulation du catalyseur, l'équilibre de formes inactives

Par ailleurs, l'ajout d'un additif peut inhiber le phénomène de désactivation par empoisonnement du catalyseur en servant d'agent sacrificiel qui va se lier à l'impureté (traces de bases, stabilisants, etc.) et réactiver le catalyseur (Schéma 60, gauche). Il permet aussi de stimuler la réactivité du complexe d'or(I) par interaction avec le contre-ion ou encore stimuler la déauration (additifs acides) (Schéma 60, milieu). D'autre part, il peut impacter les équilibres entre les formes inactives, comme la formation d'alcyne d'or(I) (Schéma 60, droite).<sup>66,123</sup>

<sup>121</sup> C. Wang, Z.-Y. Han, H.-W. Luo, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2266–2269.

<sup>122</sup> Pour plus de réactions basées sur ce principe voir : a) S. M. Inamdar, A. Konala, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15124–15135.

<sup>123</sup> a) P. Barrio, M. Kumar, Z. Lu, J. Han, B. Xu, G. B. Hammond, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16410–16414. b) J. Han, Z. Lu, W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13740–13743. c) Z. Lu, G. B. Hammond, B. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1275–1288.



### III.5. Influence du solvant

#### III.5.1. Propriétés du solvant et influence sur la catalyse

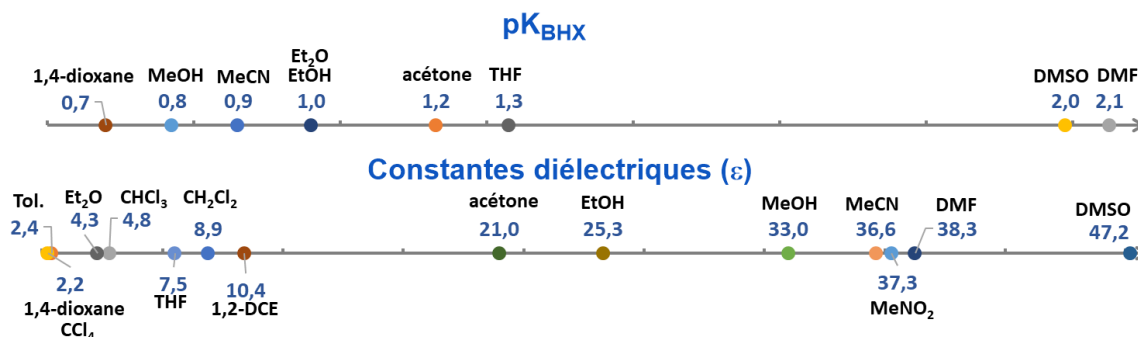


Figure 4 : basicité de liaisons hydrogène et constantes diélectriques des solvants classiquement utilisés<sup>124</sup>

Le solvant joue un rôle important en chimie de l'or(I) puisqu'il permet la séparation du contre-ion de l'or(I) dévoilant le site de coordination vacant nécessaire à la coordination de l'insaturation. La dissociation du contre-ion est dépendante de la constante diélectrique du solvant (Figure 4,  $\epsilon$ ), plus elle est élevée, plus le contre-ion sera dissocié et plus l'activité du catalyseur sera exaltée. C'est pourquoi un contre-ion qui va avoir une forte affinité avec l'or(I) verra son activité fortement augmentée lors de l'augmentation de la constante diélectrique du solvant. Mise à part sa capacité à séparer les charges, son caractère accepteur ou donneur de liaisons hydrogène (Figure 4,  $pK_{BHX}$ ) permet d'assister l'addition de nucléophiles protiques à l'instar du contre-ion et de l'additif (Schéma 58, ajout de DMF lors de l'hydroalcoxylation) et de ce fait, entre en compétition avec ces derniers (Schéma 61). Il est important de signifier que si l'interaction entre l'anion et le substrat est primordiale pour la sélectivité, comme ça peut l'être lors d'une stratégie d'induction asymétrique par un contre-ion chiral, alors l'utilisation de solvants accepteurs de liaisons hydrogène est à proscrire.

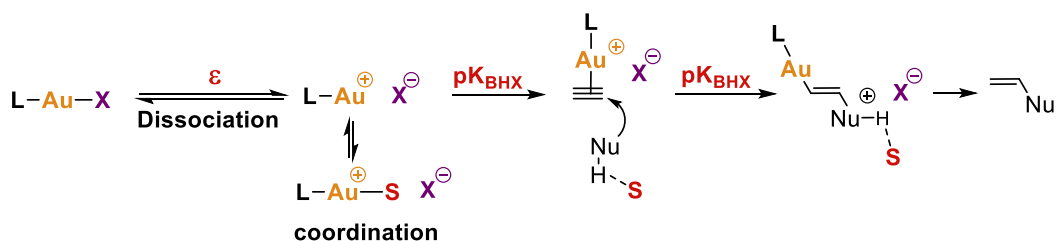


Schéma 61 : influence du solvant sur les différentes étapes d'un cycle catalytique

<sup>124</sup> Valeurs prises de la réf. 108 pour le  $pK_{BHX}$  et pour les  $\epsilon$  voir : D. R. Lide, CRC Handbook of Chemistry and Physics - Internet Version, Taylor and Francis, Boca Raton, 2006.

Une autre caractéristique à prendre en compte est le pouvoir coordinant du solvant. Si celui-ci peut avoir un effet stabilisant pour le complexe d'or<sup>67</sup>, son caractère trop coordinant peut également conduire à l'inhibition du cycle catalytique (Schéma 61).<sup>125</sup>

### III.5.2. Influence de la constante diélectrique sur la sélectivité

Il est possible de distinguer trois états de séparation de charges : la paire de contact, lorsque le solvant n'est pas suffisamment dissociant ; la paire d'ions intime où l'ion est séparé mais il subsiste des interactions coulombiennes entre les deux entités qui restent proches ; la paire d'ions dissociée où les deux entités n'interagissent plus et leurs charges sont stabilisées entièrement par le solvant.<sup>126</sup> Par conséquent, la capacité d'un solvant à dissocier un contre-ion de l'or influe sur sa localisation autour du complexe et peut s'avérer primordiale pour la réactivité et la sélectivité.

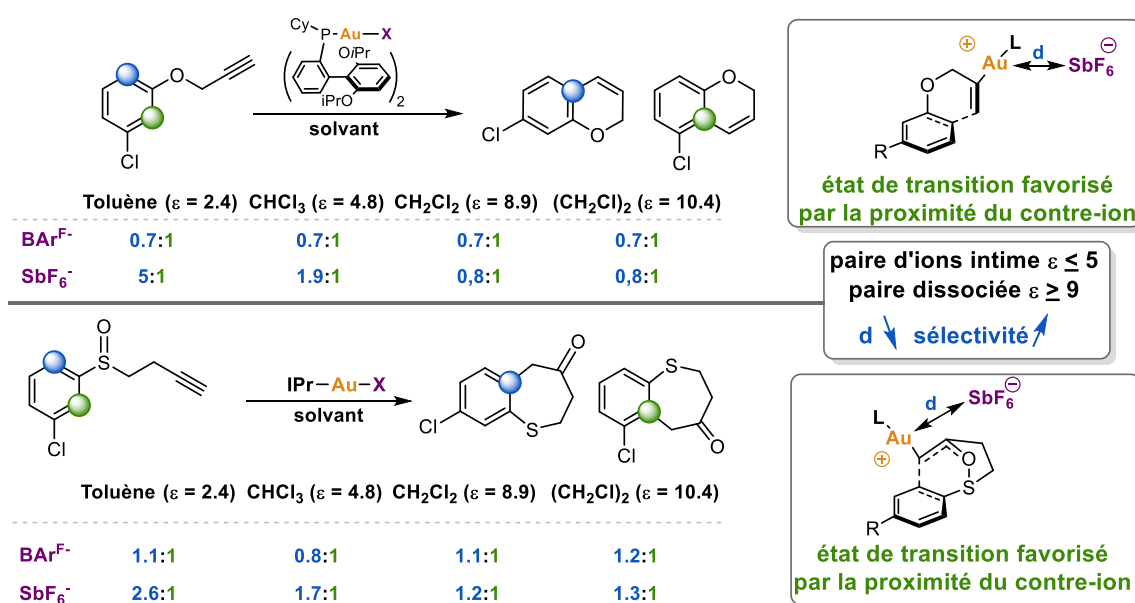


Schéma 62 : influence de la constante diélectrique du solvant sur la stéréosélectivité d'hydroarylations

Le groupe de Kanan a démontré l'influence de la dissociation d'une paire d'ions sur la sélectivité de deux réactions d'hydroarylation (Schéma 62).<sup>127</sup> Ces réactions montrent une augmentation exponentielle de la sélectivité envers le régioisomère issu de la cyclisation en position 6 du (thio)phénol substitué en position 3, lors de la diminution de la constante

<sup>125</sup> Réaction où l'effet du solvant est étudié : M. Gatto, W. Baratta, P. Belanzoni, L. Belpassi, A. Del Zotto, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *Green Chem.* **2018**, *20*, 2125–2134.

<sup>126</sup> N. Bjerrum, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 287-304

<sup>127</sup> a) V. M. Lau, W. C. Pfalzgraff, T. E. Markland, M. W. Kanan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4035–4041. b) V. M. Lau, C. F. Gorin, M. W. Kanan, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4975–4979.

diélectrique du solvant (Schéma 62, toluène vs  $\text{CHCl}_3$  vs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  avec  $\text{SbF}_6^-$ ). Par ailleurs, cette sélectivité est très affectée par la nature du contre-ion et plus particulièrement par sa densité de charge. En effet, le contre-ion non coordonnant, hexafluoroantimonate ( $\text{SbF}_6^-$ ), de petite taille et de charge importante, mène à une importante amplitude de sélectivité dépendante du solvant, tandis que le contre-ion large et polarisable,  $\text{BAR}^{\text{F}-}$ , n'influe pas sur la sélectivité, quel que soit le solvant utilisé (Schéma 62, bas,  $\text{BAR}^{\text{F}-}$  vs  $\text{SbF}_6^-$ ). Ces résultats suggèrent que les plus fortes interactions coulombiennes du contre-ion hexafluoroantimonate, du fait de sa forte densité de charge, permettent de mieux stabiliser les états de transition menant à l'hydroarylation en position 6 lors de la formation d'une paire d'ions intimes, c'est-à-dire dans un solvant faiblement dissociant. Cette rationalisation est en accord avec les études théoriques qui montrent que la formation d'une paire d'ions intimes permet de mieux stabiliser l'état de transition présentant la plus grande séparation de charges (Schéma 62), ce qui n'est possible que si le contre-ion est de faible taille et de forte densité de charge, maximisant par conséquent les interactions coulombiennes.

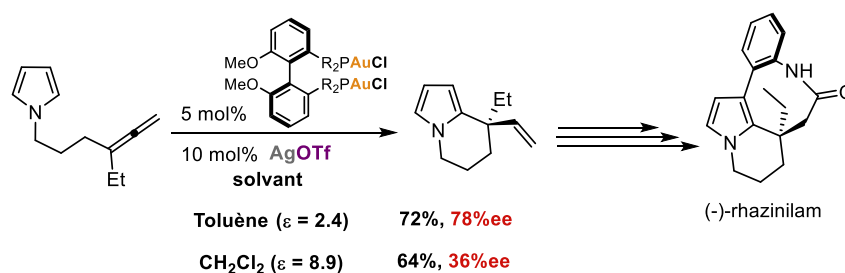


Schéma 63 : impact de la constante diélectrique du solvant sur l'énantiosélectivité

D'autre part, la formation d'une paire d'ions intimes peut être un avantage lorsque l'on considère un processus d'induction asymétrique. En effet, le placement du contre-ion autour de l'or va être affecté par la présence de la chiralité du ligand et va participer à la création d'une poche chirale bien définie et ainsi permettre une meilleure transmission de l'information chirale. Il n'est donc pas étonnant de voir une augmentation de l'énantiosélectivité lors du passage d'un solvant fortement dissociant à un solvant faiblement dissociant. Cet effet de solvant sur l'énantiosélectivité est bien illustré lors de la variation du

solvant utilisé pour la réaction d'hydroarylation asymétrique de pyrrole (Schéma 63, toluène vs  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).<sup>128</sup>

### III.6. Conclusion

L'étude des différents paramètres impactant le processus catalytique de l'or(I) permet une meilleure rationalisation des résultats observés. La démystification de l'effet du ligand, du contre-ion et des additifs (Schéma 64) ainsi que du solvant permet une meilleure approche pour la conception et l'optimisation de nouvelles réactions mais également pour l'élaboration de nouveaux systèmes catalytiques plus performants. Par ailleurs, la considération de chaque paramètre de manière individuelle ne constitue pas nécessairement la meilleure approche mais une considération de l'ensemble des paramètres devrait être effectuée (Schéma 64). Si pour des processus simples il est possible de prédire les conditions réactionnelles, pour des processus plus complexes, impliquant la formation successive de plusieurs espèces organométallées, la prédiction reste complexe et la recherche de l'optimum est souvent empirique. Néanmoins, la compréhension du système peut être effectuée à l'aide d'une petite bibliothèque de données permettant la compréhension de l'impact de chaque paramètre et réduire l'étape d'optimisation par une recherche plus rationnelle.

Ces principes ont guidé le développement de nouvelles cascades réactionnelles catalysées à l'or(I) au cours de ces travaux de thèse. Ces derniers sont présentés dans le paragraphe suivant.

---

<sup>128</sup> a) V. Magné, C. Lorton, A. Marinetti, X. Guinchard, A. Voituriez, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4794–4797. b) Pour d'autres exemples non exhaustifs voir :  $\alpha$ ) S. G. Sethofer, T. Mayer, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276–8277.  $\beta$ ) Z. Wu, D. Lebœuf, P. Retailleau, V. Gandon, A. Marinetti, A. Voituriez, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7026–7029.

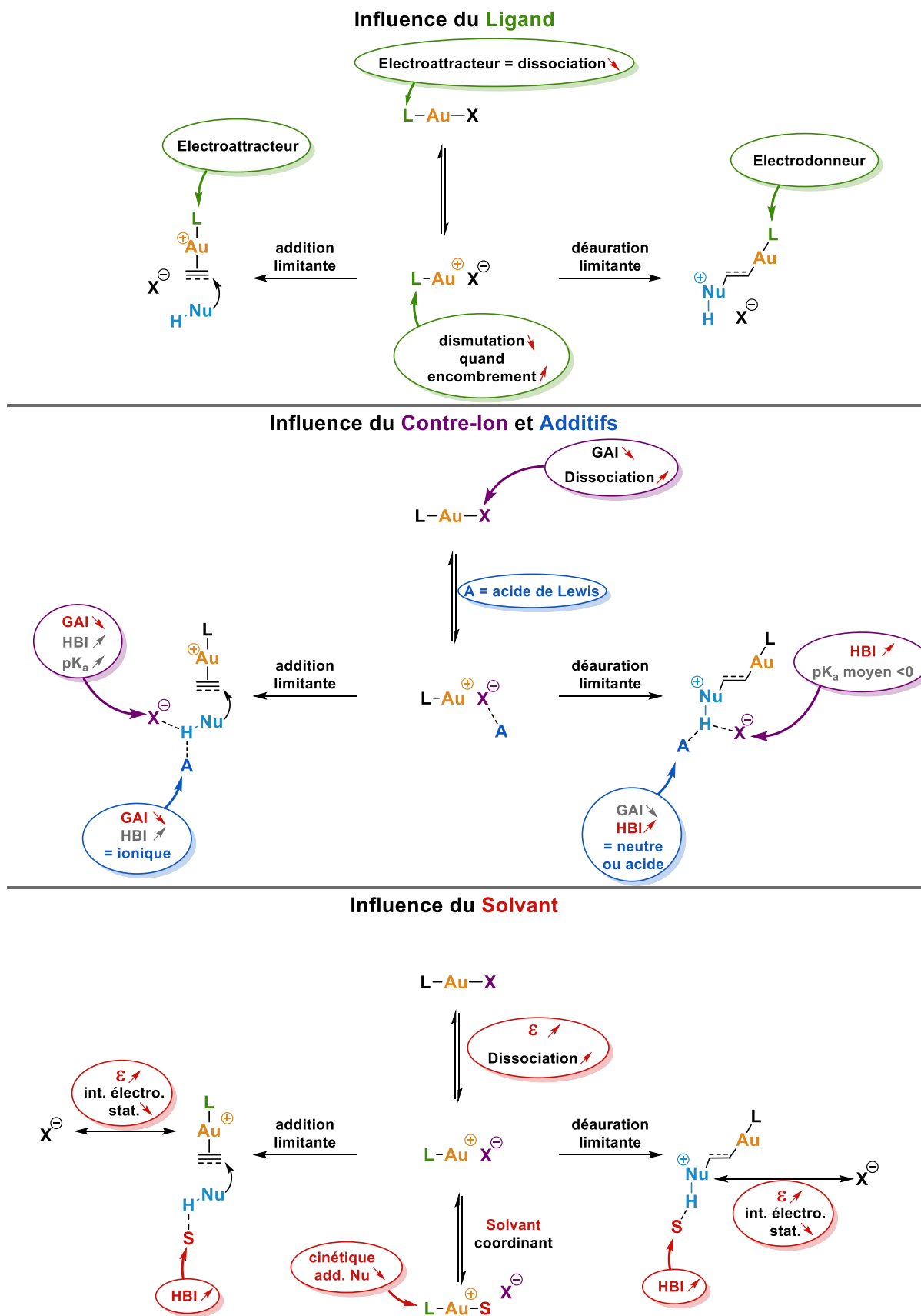


Schéma 64 : influence du ligand, du contre-ion, des additifs et du solvant en catalyse à l'or(I)

## IV. Objectifs : de l'ammoniumation catalysée à l'or(I) à la synthèse d'hétérocycles complexes

L'étude et la compréhension de l'influence de chaque paramètre sur les différentes étapes élémentaires d'un cycle catalytique à l'or(I) offrent un puissant outil pour la conception rationnelle de systèmes catalytiques complexes et performants. C'est dans cette philosophie que s'inscrivent ces travaux de thèse basés sur la conception de réactions en cascade reposant sur l'ammoniumation catalysée à l'or(I) afin d'accéder à une large variété d'hétérocycles azotés.

L'ammoniumation à l'or(I) consiste en une addition nucléophile d'une amine tertiaire sur une insaturation activée à l'or(I). Cette réaction, décrite pour la première fois à l'or(I) par le groupe de Bertrand<sup>129</sup> en 2010, contraste avec la réaction d'amination classique. En effet, si l'on considère une réaction d'amination classique impliquant une amine primaire ou secondaire, son addition sur l'insaturation va conduire à la libération d'un proton nécessaire à l'étape de protodémétallation et la régénération du catalyseur (Schéma 65, gauche).<sup>130</sup> Si en revanche une amine tertiaire est utilisée, l'intermédiaire vinyl-ammonium-or obtenu ne peut évoluer vers un processus de démétallation et la réaction est bloquée à ce stade (Schéma 65, droite). L'ajout d'un équivalent d'acide fort permet de forcer la démétallation et rend le processus catalytiquement viable. Cette stratégie a été employée par le groupe de Bertrand pour la formation de diméthylindoliums.

Une stratégie alternative consiste à considérer l'ammonium formé comme un électrophile capable de réagir avec un nucléophile protique permettant la génération du proton nécessaire à la protodémétallation (Schéma 65, bas).

---

<sup>129</sup> X. Zeng, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 942–945.

<sup>130</sup> K. D. Hesp, M. Stradiotto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18026–18029.

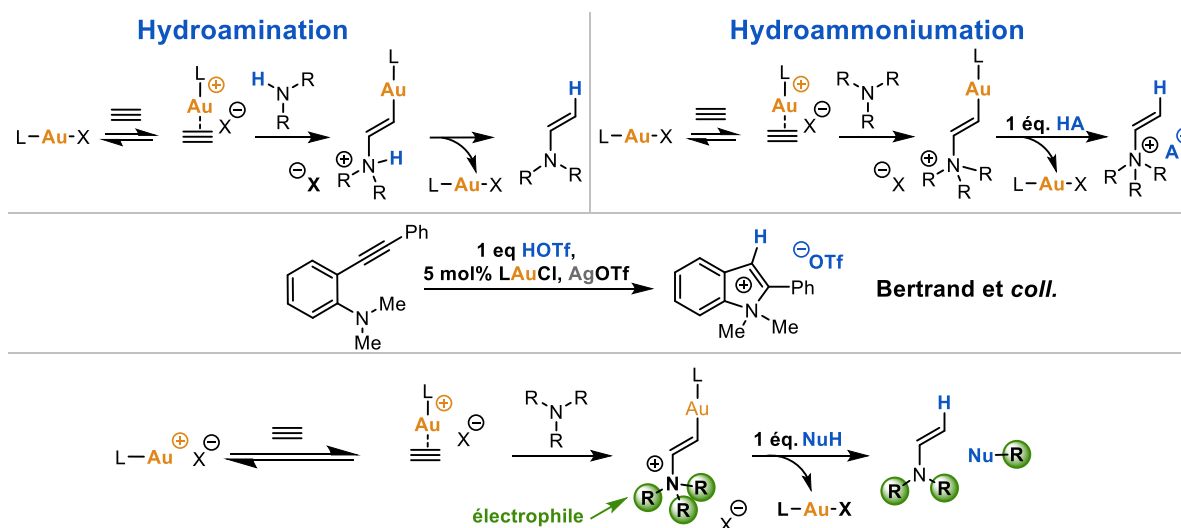


Schéma 65 : réaction d'hydroamination vs l'hydroammoniumation catalysée à l'or(I)

Cette stratégie d'ammoniumation (Schéma 65, bas) est particulièrement adaptée pour la conception de réactions en cascade. Celle-ci a déjà été utilisée au laboratoire, couplée à la réactivité singulière des azétidines (Schéma 66). Ainsi, les (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones conduisent en présence d'un catalyseur d'or à un intermédiaire bicyclique vinyl-ammonium-or qui conduit à l'obtention d'une large variété d'hétérocycles en fonction des conditions réactionnelles.

En présence d'un nucléophile protique dur, classiquement un alcool, la réaction aboutit à l'obtention de *N*-sulfonyl pyrrolidin-2-ones 2,5-disubstitués (Schéma 66, droite).<sup>131</sup> L'utilisation du ligand encombré JohnPhos permet d'éviter la désactivation du catalyseur. Quant à l'utilisation du contre-ion NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, il inhibe la tautomérisation de la pyrrolidinone qui constitue un nucléophile compétitif.

En présence d'un nucléophile protique mou, tel que le *m*-nitrophénol, la réaction conduit à des dérivés bicycliques analogues des carpapénèmes par *N*-désulfonylation. Le choix judicieux du contre-ion BF<sub>4</sub><sup>-</sup> assiste l'activation nucléophile du phénol exaltant ainsi le processus de désulfonylation (Schéma 66, bas).<sup>132</sup>

Avec des cycles de taille supérieure à l'azétidine ou en l'absence de cycle, la réaction aboutit à une migration σ-1,5 du groupement sulfonylé de l'azote vers l'oxygène. Cette réaction se produit par tautomérisation de la fonction carbonyle, inévitable lors de l'absence du motif azétidine bloquant ce phénomène. Cette stratégie très intéressante valorise le groupement

<sup>131</sup> S. Miaskiewicz, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 844–847.

<sup>132</sup> S. Miaskiewicz, B. Gaillard, N. Kern, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9088–9092.

protecteur sulfonyle en le transformant en partenaire de couplage, ce qui a permis la synthèse totale du rhazinilam.<sup>133</sup>

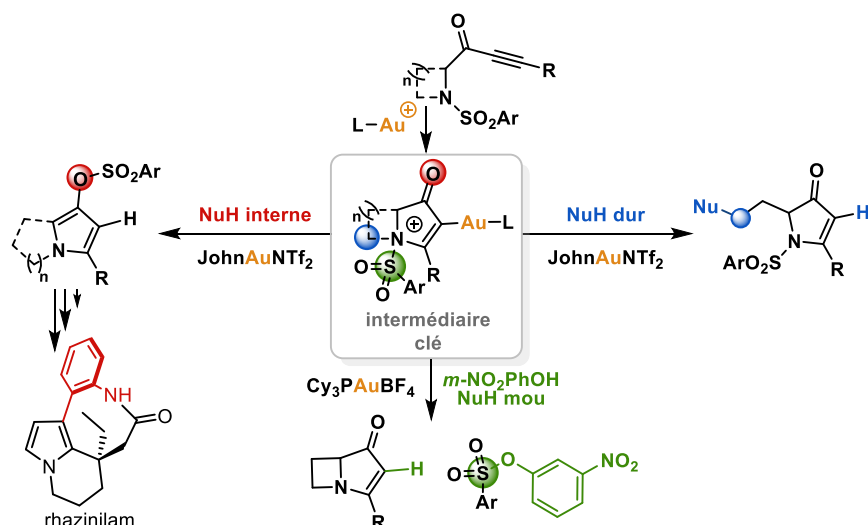


Schéma 66 : utilisation de (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones dans des réactions d'ammoniation à l'or(I)

Ces travaux de thèse ont pour objectif d'étendre davantage la diversité structurale atteinte par la réaction d'ammoniation. Pour ce faire, des *N*-sulfonyl azétidines propargylées ont été étudiées (Schéma 67). Ces dernières devraient également conduire en présence d'or(I) à la formation d'un intermédiaire bicyclic vinyl-ammonium-or. Ce dernier pourrait évoluer de manière sélective vers une ouverture ou une expansion du cycle à quatre chaînons conduisant à des dérivés d'azépines ou de pyrroles. Cette chimiosélectivité devrait dépendre de la nature interne ou externe du nucléophile employé ainsi que de la nature de l'azétidine propargylée.

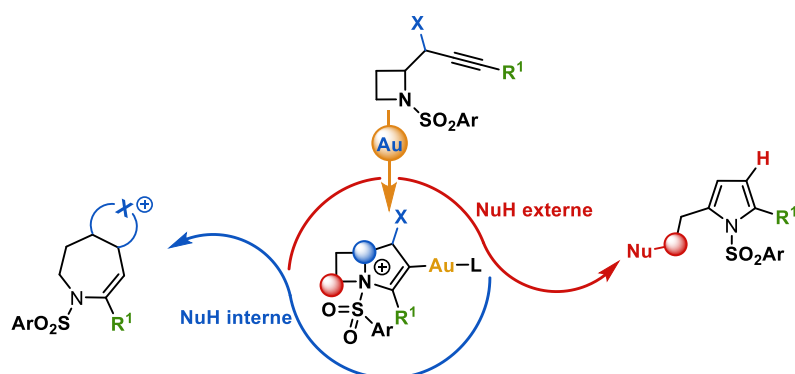


Schéma 67 : formation de pyrroles et d'azépines obtenus par réactions d'ammoniation en cascade catalysée à l'or(I) à partir de dérivés de *N*-sulfonyl-2-(1-propargyl)azétidines

<sup>133</sup> a) F. Sirindil, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5542–5546.

b) « Développement de réactions catalysées à l'or et au palladium : Synthèse totale d'alcaloïdes de la famille du Rhazinilam », thèse, Fatih Sirindil.







## CHAPITRE 2

---

# Formation de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués par ouverture de *N*-sulfonyl-2-(1-éthoxypropyn-2-yl)azétidines

R. Pertschi, S. Miaskiewicz, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, "Gold(I)-Catalyzed Cascade: Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrroles from *N*-Sulfonyl-2-(1-ethoxypropargyl)azetidines through Cyclization/Nucleophilic Substitution/Elimination" *Synthesis* **2017**, 49, 4151–4162.



Ces travaux s'inscrivent dans la continuité des travaux de thèse effectués par Solène Miaskiewicz.<sup>134</sup>

## I. Introduction

Les pyrroles sont une classe d'hétérocycles qui a toujours retenu une attention particulière auprès des chimistes du fait de leur présence dans de nombreux produits naturels<sup>135</sup> mais également pour leurs diverses propriétés biologiques<sup>136</sup>, telles que leurs activités anticancéreuses<sup>137</sup>, antivirales<sup>138</sup> et antibiotiques<sup>139</sup>. Si de nombreux systèmes pyrroliques ayant des activités biologiques sont d'une grande complexité à l'instar des chlorophylles et des autres cofacteurs porphyriniques, de simples pyrroles substitués ont également dévoilé des activités intéressantes (Figure 5).<sup>140</sup> Par conséquent, le développement de méthodologies permettant un accès efficace, rapide et en un minimum d'étapes à ces hétérocycles constitue un enjeu majeur pour pouvoir explorer pleinement leurs potentiels.

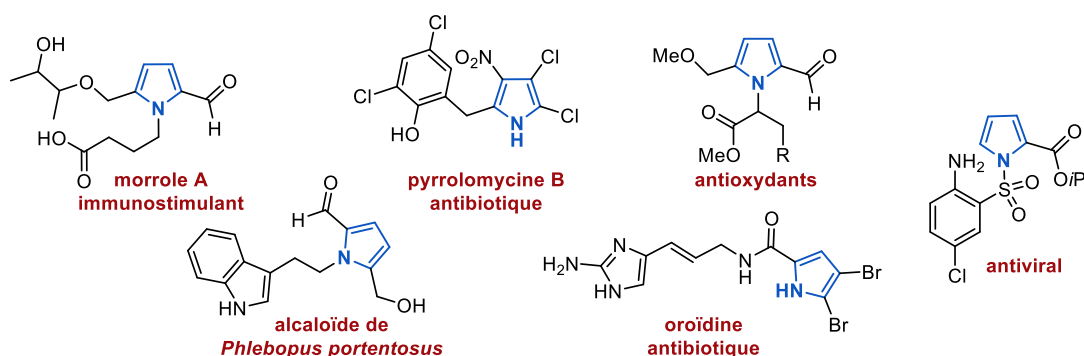


Figure 5 : pyrroles naturels et non naturels possédant une activité biologique

<sup>134</sup> S. Miaskiewicz, "Or et azacycles : vers la synthèse totale de molécules naturelles", 2017.

<sup>135</sup> J. Bergman, T. Janosik, in *Modern Heterocyclic Chemistry* (Eds.: J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero, J. Barluenga), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**, 269–375.

<sup>136</sup> V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhiman, P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233–15266.

<sup>137</sup> J. T. Gupton, in *Heterocyclic Antitumor Antibiotics* (Ed.: M. Lee), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2006**, 53–92.

<sup>138</sup> a) G. He, E. Vasilieva, G. D. Harris, K. J. Koeller, J. K. Bashkin, C. M. Dupureur, *Biochimie* **2014**, *102*, 83–91. b) P. A. Keifer, R. E. Schwartz, M. E. S. Koker, R. G. Hughes, D. Rittschof, K. L. Rinehart, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965–2975.

<sup>139</sup> a) R. Raju, A. M. Piggott, L. X. Barrientos Diaz, Z. Khalil, Robert. J. Capon, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5158–5161. b) J. J. Richards, C. S. Reed, C. Melander, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4325–4327.

<sup>140</sup> a) R. Silvestri, M. Artico, G. De Martino, E. Novellino, G. Greco, A. Lavecchia, S. Massa, A. G. Loi, S. Doratiotto, P. La Colla, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2305–2309.

b) B. Chang, S. Kim, M. Lee, H. Park, S. Kim, *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 24139–24158. c) S. B. Kim, B. Y. Chang, Y. H. Jo, S. H. Lee, S.-B. Han, B. Y. Hwang, S. Y. Kim, M. K. Lee, *J. Ethnopharm.* **2013**, *145*, 393–396. d) U. Joung Youn, Y.-S. Kil, J.-W. Nam, Y. Jin Lee, J. Kim, D. Lee, J.-H. Lee, E.-K. Seo, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1482–1487. e) F. R. da Silva, A. C. Tassis, P. F. Ferreira, L. P. Rangel, A. S. Garcia-Gomes, F. R. Pereira, R. G. S. Berlinck, G. Muricy, A. Ferreira-Pereira, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 279–282. f) Z. Sun, M. Hu, Z. Sun, N. Zhu, J. Yang, G. Ma, X. Xu, *Molecules* **2018**, *23*, 1198.

De nombreuses méthodes de synthèse ont vu le jour pour accéder à des systèmes pyrroliques polysubstitués, à commencer par la synthèse originelle de Paal-Knorr<sup>141</sup> et la première version multicomposante de Hantzsch<sup>142</sup>. Plus récemment, le fort développement des réactions métallo-catalysées a offert un outil de choix pour l'élaboration d'hétérocycles azotés complexes.<sup>143</sup> Parmi l'ensemble des métaux, l'or, avec sa capacité à former des liaisons carbone-hétéroatome dans des conditions réactionnelles douces, est devenu, ces dernières années, un outil particulièrement adapté pour la construction d'une large variété d'hétérocycles fonctionnalisés, incluant les pyrroles.<sup>144</sup>

Différentes stratégies ont été développées pour accéder à ces derniers (Schéma 68). La cyclisation d'amines homopropargyliques<sup>145</sup> ou ses variantes multi-composantes<sup>146</sup> et azoture<sup>147</sup> conduisent au pyrrole après élimination d'un groupement partant. De manière similaire, la cyclisation d'allénylimines<sup>148</sup> aboutit au pyrrole après une migration 1,2 d'un groupement alkyle. Une autre stratégie très différente consiste à effectuer une double hydroamination de diyne<sup>149</sup> ou de diynamide<sup>150</sup>. Par ailleurs, l'hydroamination d'alcyne par un dérivé de glycine<sup>151</sup> conduit à une énamine intermédiaire qui après addition nucléophile et élimination d'une molécule d'eau conduit au pyrrole. Cette stratégie est proche de la réaction de cycloisomérisation de *N*-vinyl amines propargyliques<sup>152</sup>. Une autre stratégie moins intuitive est l'expansion de cycles tendus, telles que les aziridines<sup>153</sup>.

<sup>141</sup> (a) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2756. (b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635.

<sup>142</sup> Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474

<sup>143</sup> a) V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633–4657. b) C. Schmuck, D. Rupprecht, *Synthesis* **2007**, *2007*, 3095–3110. c) A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084–3213.

<sup>144</sup> a) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367. b) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536.

<sup>145</sup> a) A. Aponick, C.-Y. Li, J. Malinge, E. F. Marques, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624–4627. b) M. Egi, K. Azechi, S. Akai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002–5005. c) T. Ishikawa, T. Aikawa, S. Watanabe, S. Saito, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3881–3884. d) S. R. K. Minkler, N. A. Isley, D. J. Lippincott, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 724–726.

<sup>146</sup> H. Ueda, M. Yamaguchi, H. Kameya, K. Sugimoto, H. Tokuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948–4951.

<sup>147</sup> a) D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260–11261. b) Y. Wu, L. Zhu, Y. Yu, X. Luo, X. Huang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11407–11416.

<sup>148</sup> E. Benedetti, G. Lemièrre, L.-L. Chapellet, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4396–4399

<sup>149</sup> V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadiou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224–5228.

<sup>150</sup> S. Kramer, J. L. H. Madsen, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2758–2761.

<sup>151</sup> X. Li, M. Chen, X. Xie, N. Sun, S. Li, Y. Liu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2984–2987.

<sup>152</sup> a) J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2151–2153. b) A. Saito, T. Konishi, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 372–374.

<sup>153</sup> a) P. W. Davies, N. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293–2296. b) A. Blanc, A. Alix, J.-M. Weibel, P. Pale, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1644–1647.

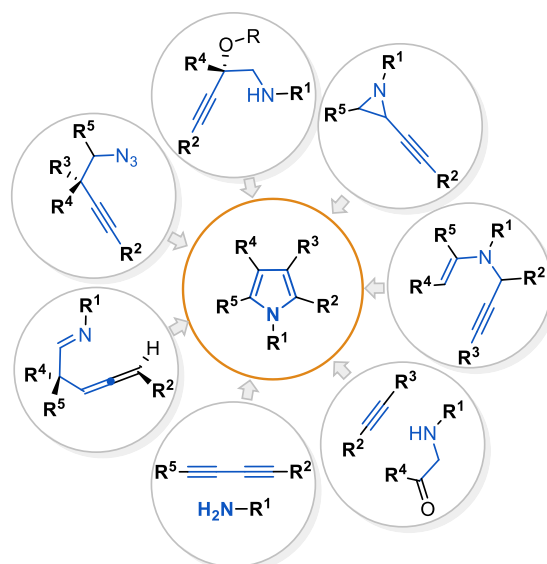


Schéma 68 : vue d'ensemble des différentes stratégies de synthèse des pyrroles catalysées à l'or(I)

Parmi l'ensemble des méthodes de synthèse de pyrrole catalysée à l'or, peu d'entre elles utilisent une stratégie basée sur l'ammoniation (Schéma 69).<sup>154</sup> Les rares synthèses employant ce type de réaction sont essentiellement basées sur la migration [1,3] ou [1,5] du groupement *N*-sulfonyle de l'espèce vinyl-ammonium-or(I) résultant de l'ammoniation vers un atome de carbone ou d'oxygène.

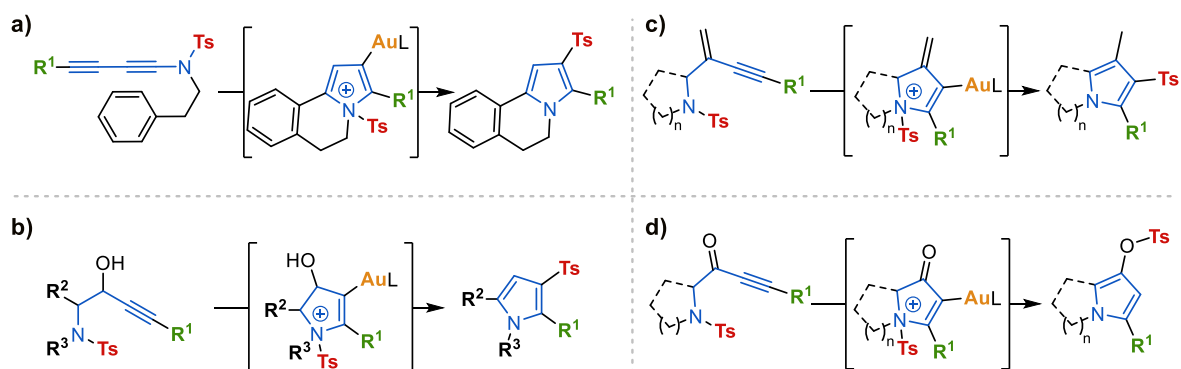


Schéma 69 : synthèse de pyrroles utilisant une stratégie basée sur la réaction d'ammoniation

Dans ce chapitre sera décrit une nouvelle stratégie inspirée des travaux récents sur la synthèse de pyrrolidinones<sup>155</sup>. Cette dernière exploite la réactivité particulière des azétidines couplée à la réaction d'ammoniation (Schéma 70, **1** vers **I**). L'approche est également basée

<sup>154</sup> a) J. Liu, P. Chakraborty, H. Zhang, L. Zhong, Z.-X. Wang, X. Huang, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2610–2617. b) W. T. Teo, W. Rao, M. J. Koh, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508–7517. c) F. Wu, L. Chen, Y. Wang, S. Zhu, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 480–485. d) S. Miaskiewicz, B. Gaillard, N. Kern, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9088–9092.

<sup>155</sup> S. Miaskiewicz, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 844–847.

sur la formation d'un intermédiaire vinyl-ammonium-or, obtenu par addition de l'azote sulfonylé de la *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxy/alcoxypropyn-2-yl)azétidine sur la triple liaison (Schéma 70, **2, 3** vers **4**). La formation d'un tel intermédiaire permet d'exacerber l'électrophilie du motif azétidine qui peut alors réagir avec un nucléophile protique présent dans le milieu réactionnel. La substitution génère un proton acide, ce qui rend possible la déauration. Enfin, l'élimination du groupement hydroxy ou alcoxy entraîne l'aromatisation du système et conduit au pyrrole couplé au nucléophile correspondant. L'avantage de cette stratégie est de donner accès à une large variété d'analogues de pyrroles et ce, par la simple modification du nucléophile et de l'azétidine.

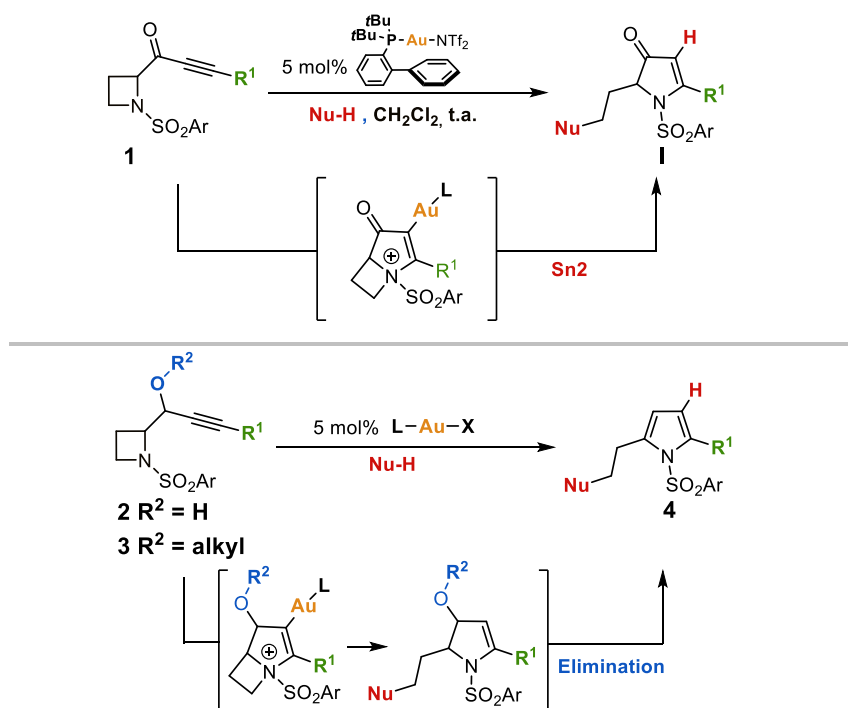


Schéma 70 : réaction en cascade envisagée basée sur une séquence ammoniation/substitution/élimination

## II. Voie de synthèse des *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxy/alcoxypropyn-2-yl)azétidines

Les *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxy/alcoxypropyn-2-yl)azétidines **2** sont facilement accessibles à partir des *N*-sulfonyl azétidine-2-carboxylates **IV**. En effet, une méthode de synthèse a été spécialement développée au laboratoire pour accéder aisément à ces synthons.<sup>156</sup>

<sup>156</sup> a) F. Sirindil, S. Miaskiewicz, N. Kern, A. Lalaut, A.-S. Felten, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Tetrahedron* **2017**, 73, 5096–5106. b) N. Kern, A.-S. Felten, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6104–6107.



## II.1. Synthèse de *N*-sulfonyl azétidine-2-carboxylates par contraction de cycle

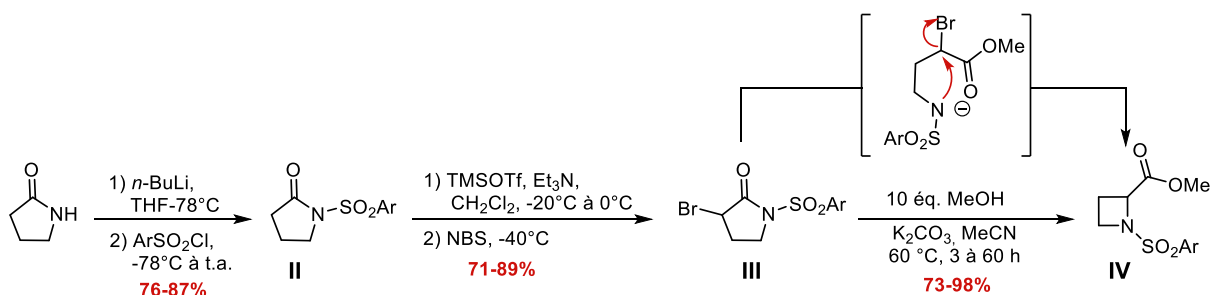


Schéma 71 : voie de synthèse des *N*-sulfonylazétidine-2-carboxylates

La synthèse des *N*-sulfonyl azétidine-2-carboxylates **IV** est effectuée en 3 étapes à partir de pyrrolidin-2-ones commerciales (Schéma 71). La synthèse débute par la sulfonation de la pyrrolidin-2-one par déprotonation de l'amide avec du *n*-BuLi, suivie de l'ajout du chlorure de sulfonyle correspondant. La *N*-sulfonyl pyrrolidin-2-one **II** ainsi obtenue est ensuite monobromée en  $\alpha$  de la fonction carbonyle *via* la formation *in situ* d'un éther d'énol triméthylsilylé ; ce dernier est directement engagé à basse température dans la réaction de bromation avec du *N*-bromosuccinimide, aboutissant sélectivement à la *N*-sulfonyl 3-bromosulpyrrolidin-2-one **III** (71 à 89% de rendement). L'étape clé de la synthèse est la contraction de cycle par une réaction de type Favorskii. L'ouverture de l' $\alpha$ -bromosulfonylpyrrolidin-2-one par une addition d'un alcool en milieu basique induit la formation d'un intermédiaire sulfonamide nucléophile, capable de substituer le brome du motif  $\alpha$ -bromoester. Cette substitution intramoléculaire 4-*exo-tet* conduit aux *N*-sulfonyl azétidine-2-carboxylates **IV** avec des rendements de 73 à 98%. Il est à noter que la réaction tolère une large variété d'alcools en tant que nucléophiles et fonctionne également avec des anilines. Cependant, dans l'optique d'une post-fonctionnalisation de la fonction ester, seul le méthanol qui constitue l'alcool le plus simple et donnant le meilleur rendement a été utilisé pour la synthèse multi-gramme.

## II.2. Synthèse de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxy/alcoxypropyn-2-yl) azétidines à partir de *N*-sulfonyl azétidine-2-carboxylates

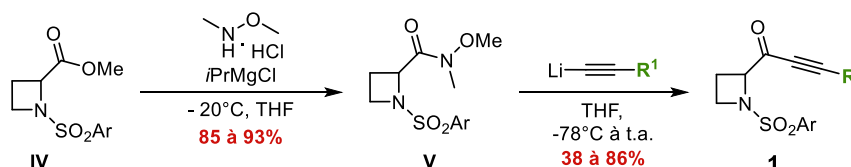
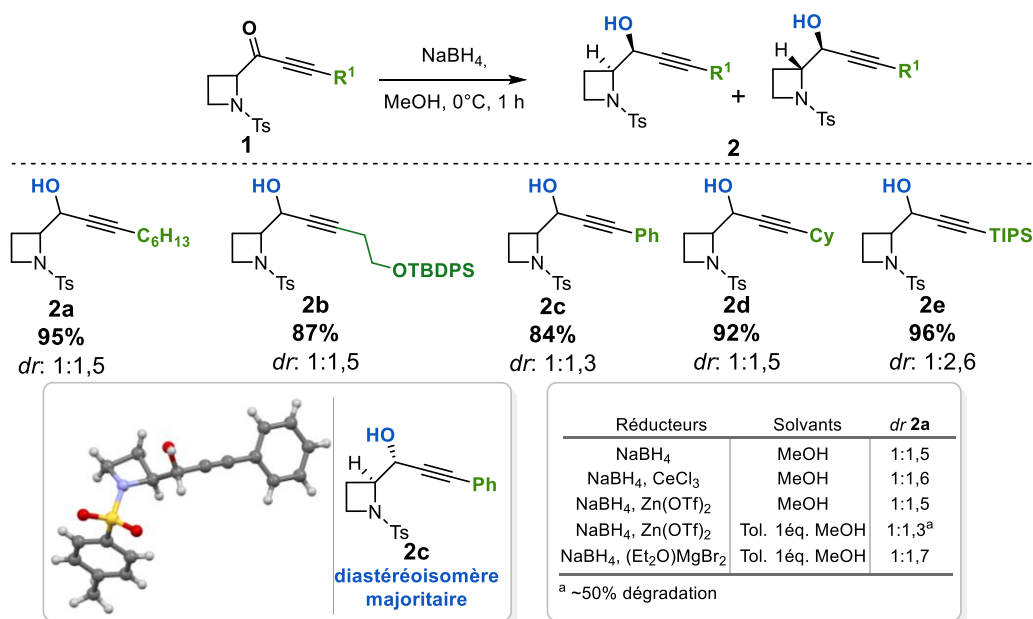


Schéma 72 : synthèse des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones **1** à partir *N*-sulfonyl azétidine-2-carboxylates

La transformation de la fonction ester des *N*-sulfonyl azétidine-2-carboxylates en amide de Weinreb **V** est réalisée classiquement, par addition de l'amine de Weinreb en présence d'*i*PrMgCl. Cette étape permet la synthèse de l'ynone **1** par monoaddition sélective d'une alcynure de lithium (Schéma 72).<sup>154d,155</sup> Si de manière générale la séquence fonctionne bien, la dernière étape d'addition nucléophile peut conduire à des rendements aléatoires. En effet, selon la nature de l'alcyne utilisé et celle du groupement sulfonylé, la réaction peut aboutir à une conversion incomplète avec un taux de conversion aléatoire. Il faut néanmoins relativiser puisque cela reste des cas isolés qui ne constituent pas un frein à l'utilisation de cette séquence réactionnelle étant donné que dans tous les cas, l'ynone **1** n'ayant pas réagi est récupérable.

Les ynones **1** conduisent aux ynols **2a-e** par réduction au borohydrure de sodium et ce, avec de bons rendements (Schéma 73). Du fait de la présence d'un centre stéréogène initial sur la molécule, la réduction du motif ynone engendre la formation d'un couple de diastéréoisomères avec une sélectivité très faible sauf pour le dérivé silylé **2e**. Ce couple est dans la majeure partie des cas inséparable. Néanmoins, la séparation des diastéréoisomères du dérivé phényl propargylique **2a** a permis de confirmer la relation stéréochimique des différents centres par diffraction des rayons X (Schéma 73, bas). La stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire **2a** a pu être extrapolée à l'ensemble des ynols **2** par analyse des déplacements chimiques et des constantes de couplage en <sup>1</sup>H-RMN. Afin d'augmenter le rapport diastéréomérique, des tests de réduction ont été réalisés en faisant varier le métal, l'agent réducteur ainsi que le solvant. Toutefois, aucun d'eux n'a permis d'augmenter de manière significative ce dernier (Schéma 73).



**Schéma 73** : réduction des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones **1** en (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2** et confirmation de la structure par analyse RX

Afin d'éviter d'avoir une fonction nucléophile pouvant entrer en compétition avec le nucléophile externe ajouté à la réaction, les alcools ont été transformés en éther méthylique et éthylique (Schéma 74). Si la synthèse du dérivé méthylique **3a** emploie des conditions classiques de méthylation en présence d'hydru de sodium et d'iodométhane, l'éthylation est plus complexe. La cause provient de la nature secondaire de l'alcool ainsi que de l'utilisation d'un électrophile éthylique qui est moins réactif et peut conduire à l'élimination. Ainsi, seule l'utilisation du *n*-BuLi en tant que base, suivie d'un rajout constant d'iodoéthane dans le milieu permet d'aboutir le plus efficacement au dérivé éthylique. La difficulté de l'éthylation se traduit également par un temps de réaction important (en moyenne 3 jours). Il a ainsi été possible de synthétiser cinq dérivés éthyliques avec des rendements de 28 à 78% (Schéma 74, **3b** à **3g**). Le dérivé **3f** possédant un alcyne protégé par un groupement silylé a été déprotégé en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), conduisant à l'alcyne vrai **3g** avec un rendement de 76%.

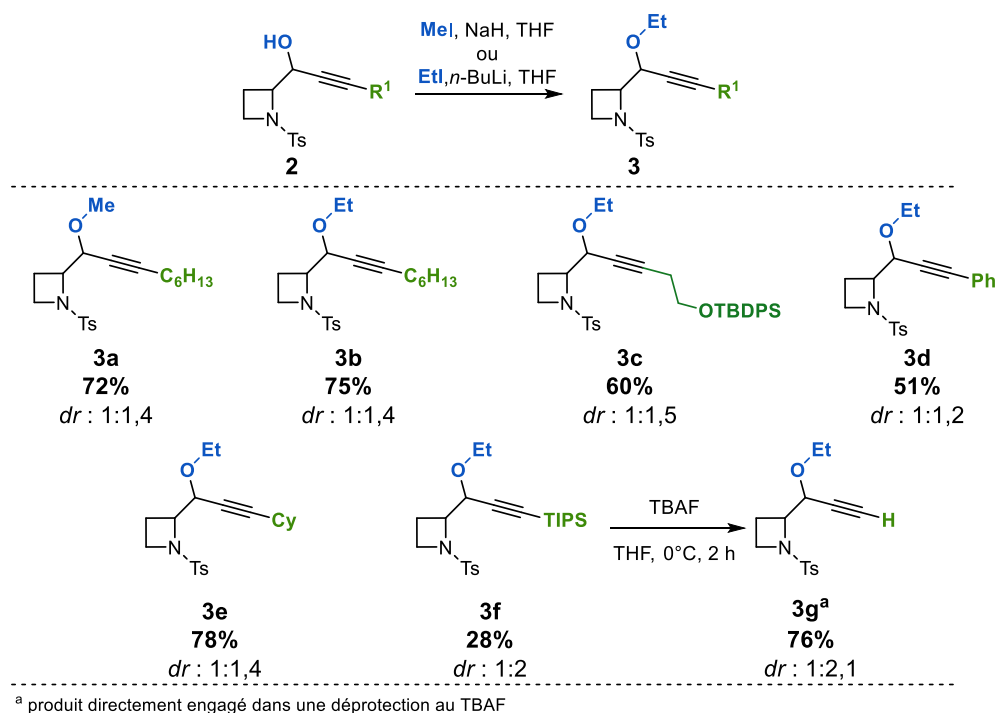


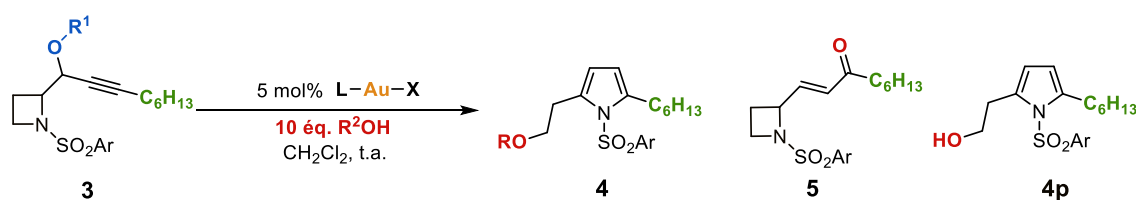
Schéma 74 : alkylation des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2** en *N*-sulfonyl 2-(1-méthoxypropyn-2-yl) azétidine **3b** et *N*-sulfonyl 2-(1-éthoxypropyn-2-yl) azétidine **3b** à **3g**

### III. Synthèse de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués par réaction en cascade à l'or

Avec cette série de *N*-sulfonyl azétidines propargylées fonctionnalisés en main, les conditions optimales pour leur transformation en *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués ont été recherchés.

#### III.1. Optimisation de la réaction en cascade

L'optimisation de la réaction a été effectuée à l'aide des *N*-sulfonyl azétidines propargylées fonctionnalisées par une chaîne hexyle **2a**, **3a**, **3b** portant respectivement les fonctionnalités OH, Me et Et sur la position propargylique. Les réactions ont été réalisées dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de 5 mol% de catalyseur d'or(I) et 10 équivalents d'alcool.

Tableau 1 : optimisation de la synthèse de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> OH	Catalyseurs	t(h)	Additifs	Ratio <b>4/5/4p</b> (%) <sup>a</sup>		
1	H, <b>2a</b>	MeOH	[CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	0,1	-	6	94	-
2	H, <b>2a</b>	MeOH	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	5	-	50	45	5
3	H, <b>2a</b>	MeOH	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	48	MS4 Å	61	39	-
4	Me, <b>3a</b>	MeOH	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	5	-	91	9	-
5 <sup>b</sup>	Me, <b>3a</b>	MeOH	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	5	MS4 Å	85	15	-
6	Et, <b>3b</b>	MeOH	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	4	-	<b>95</b>	5	-
7	Et, <b>3b</b>	EtOH	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	4	-	<b>93</b>	7	-

<sup>a</sup> ratios déterminés par RMN du brut réactionnel. <sup>b</sup> 35% de produit de départ **3a** récupéré.

L'utilisation du catalyseur [CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub> en présence de la *N*-sulfonylazétidine ynol **2a** et de méthanol mène bien au pyrrole souhaité **4** mais celui-ci est obtenu très minoritairement et c'est le produit issu du réarrangement de Meyer-Schuster **5** qui est obtenu de manière majoritaire (Tableau 1, Entrée 1).<sup>157</sup> L'obtention majoritaire du produit de réarrangement de Meyer-Schuster **5** peut s'expliquer par le caractère encombrant de la phosphine favorisant l'approche de petits nucléophiles de l'alkyne plutôt que du sulfonamide encombré. Un autre élément en faveur de ce réarrangement est l'utilisation d'un contre-ion possédant une capacité à établir des liaisons hydrogène. Sachant que celles-ci jouent un rôle important dans cette réaction<sup>158</sup>, la nature du contre-ion doit être prise en compte (Schéma 75). Ainsi, le remplacement du ligand CyJohnPhos par la triphénylphosphine moins encombrée et le changement du contre-ion SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> par NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> a conduit à une augmentation conséquente du ratio en faveur du pyrrole **4** (Tableau 1, Entrée 2 vs 1). L'ajout de tamis moléculaire pour enlever les traces d'eau résiduelles a permis de favoriser davantage la formation du pyrrole au détriment du temps de réaction, ce qui peut être attribué à la désactivation du catalyseur par le tamis moléculaire (Tableau 1, Entrée 3). Raisonant sur le

<sup>157</sup> a) Meyer, K. H.; Schuster, K. *Chem. Ber.* **1922**, 55, 819. b) V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4015. c) M. Yu, G. Li, S. Wang, L. Zhang, *Adv. Syn. Cat.* **2007**, 349, 871–875. d) J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, 18, 484–487.

<sup>158</sup> S. Yamabe, N. Tsuchida, S. Yamazaki, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 1379–1387.

fait que l'alcool propargylique conduit à la libération d'eau dans le milieu réactionnel amplifiant le réarrangement de Meyer-Schuster, ce dernier a été transformé en éther méthylique **3a**, ce qui a permis la formation quasi exclusive du pyrrole **4**. Là encore, l'utilisation de tamis moléculaire entraîne l'inhibition du catalyseur sans gain particulier en sélectivité. Le remplacement du motif éther de méthyl par un éther éthylique entraîne un gain de sélectivité en faveur du pyrrole. Ce dernier est ainsi formé de manière quasi exclusive (Tableau 1, Entrées 6). Par ailleurs, la variation de la nature du nucléophile n'affecte pas de manière significative la sélectivité (Tableau 1, Entrées 6 vs 7).

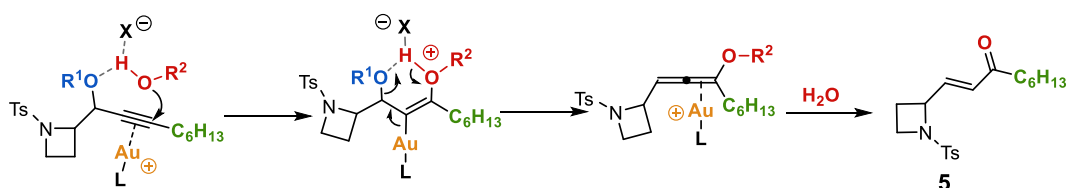
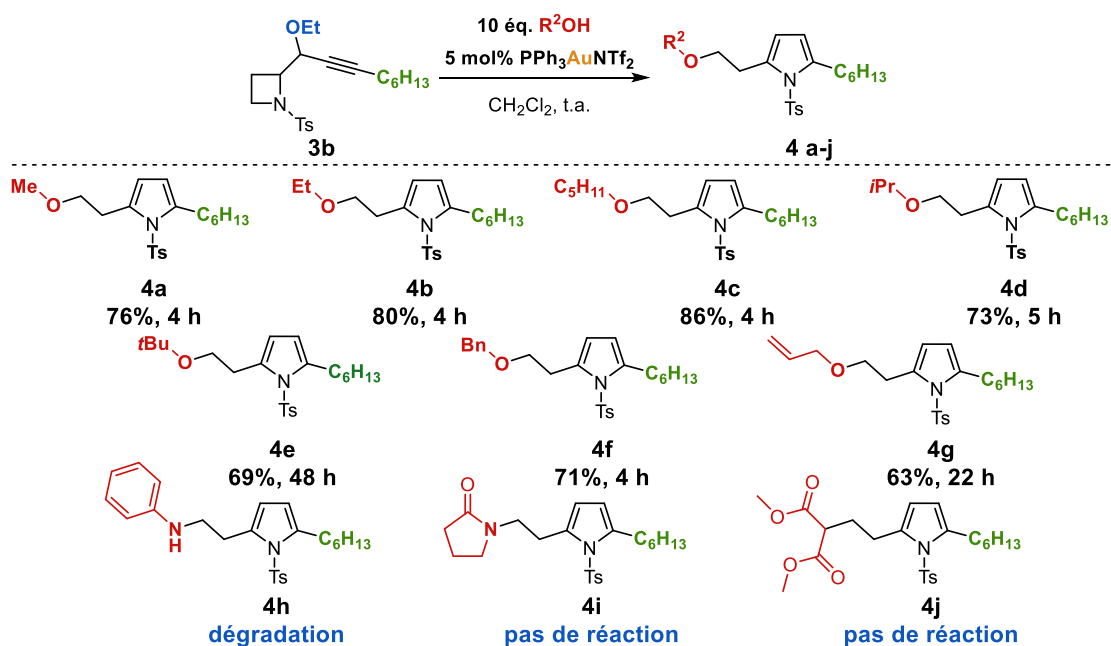


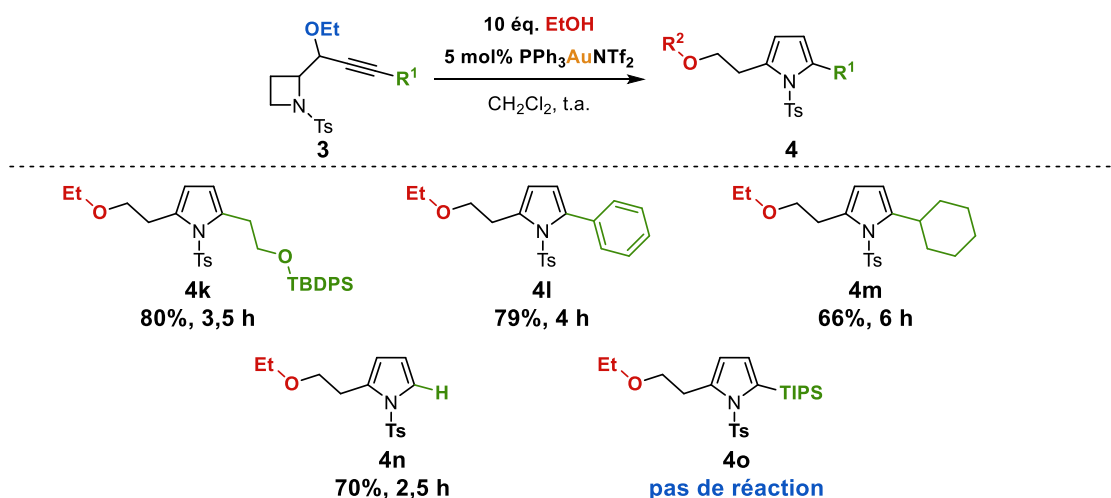
Schéma 75 : réarrangement de Meyer-Schuster des *N*-sulfonylazétidines propargylées

### III.2. Etude du champ d'application de la réaction

A l'aide de ces conditions optimales, il a été possible de déterminer l'étendue de la réaction. Dans un premier temps, la variation de la nature du nucléophile a été explorée en utilisant l'azétidine **3b** comme point de référence (Schéma 76). La réaction tolère une large variété d'alcools en tant que nucléophiles. Les alcools primaires mènent aux pyrroles souhaités avec de bons rendements en 4 h (**4a**, **4b**, **4c**). Il est intéressant d'observer une faible amélioration du rendement lors de l'augmentation de la taille de chaîne de l'alcool du fait de la diminution de la formation du produit Meyer-Schuster. L'augmentation de l'encombrement de l'alcool s'accompagne d'un temps de réaction croissant (**4a** vs **4d** vs **4e**). Malgré cela, la réaction reste efficace même avec un alcool tertiaire **4e**. L'utilisation d'alcools fonctionnalisés, tels que l'alcool benzylique **4f** ou allylique **4g** est également tolérée, bien que ce dernier conduise à un temps de réaction supérieur et à une légère baisse de rendement, probablement attribuable à la compétition de complexation de l'or sur l'insaturation. L'utilisation d'amine **4h**, d'amide **4i**, d' $\alpha$ -cétoester **4j** est totalement inefficace pour la formation de pyrroles dû à un manque de réactivité ou à une trop forte réactivité ; ils constituent ainsi la limitation de l'étendue de la réaction en termes de nucléophiles.

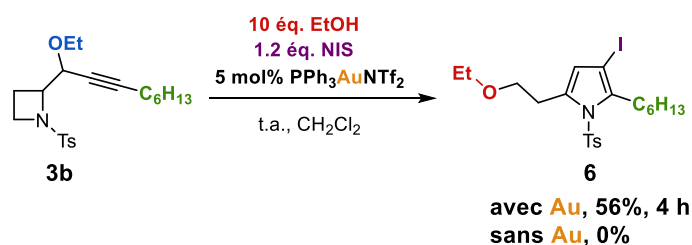
Schéma 76 : étude la variation du nucléophile sur la synthèse de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués

Dans un second temps, la nature de la substitution de l'alcyne a été évaluée (Schéma 77). La mise en place d'une chaîne fonctionnalisée linéaire n'affecte pas l'efficacité de la réaction (**4k**). Le constat est similaire pour le groupement aryle (**4h**). Cependant, l'augmentation de l'encombrement stérique engendre une légère baisse de rendement accompagnée d'un temps de réaction plus long (**4m**). De manière surprenante, l'utilisation d'un alcyne vrai est bien tolérée (**4n**) compte tenu de la possible implication de complexes alcynures  $\sigma, \pi$ -diaurés. Cependant, la fonctionnalisation de l'alcyne par un groupement silylé inhibe totalement la réactivité (**4o**).

Schéma 77 : étude la variation de la substitution de l'alcyne sur la synthèse de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués

### III.3. Halodéauration et études mécanistiques

Afin de mieux appréhender le déroulement du processus, des études mécanistiques ont été menées. Dans un premier temps, l'interception de l'espèce organo-or(I) intermédiaire a été effectuée par une réaction de halodéauration.<sup>159</sup> La réaction a été réalisée à partir de l'azétidine **3b**, dans les conditions optimisées en présence d'éthanol comme nucléophile et de *N*-iodosuccinimide comme agent de déauration (Schéma 78). La réaction conduit à la formation du dérivé pyrrolique souhaité mono iodé **6h** avec un rendement de 56%. Afin d'attester qu'il s'agisse bien de l'interception d'une espèce organo-or, la réaction a été réalisée en l'absence d'or(I). En effet, les *N*-halosuccinimides sont connus pour effectuer des activations stœchiométriques d'insaturation. Néanmoins dans ce cas, aucune conversion n'est observée à température ambiante après un jour et l'augmentation de température du milieu réactionnel s'accompagne d'une dégradation du produit de départ. L'obtention du pyrrole **6** atteste donc de la formation d'une espèce intermédiaire énamine-or comme attendu (Schéma 70). Si cette réaction constitue une preuve mécanistique, elle permet également la synthèse de dérivés *N*-sulfonyl iodopyrroles 2,3,5-trisubstitués permettant d'envisager une post-fonctionnalisation par couplage croisé.



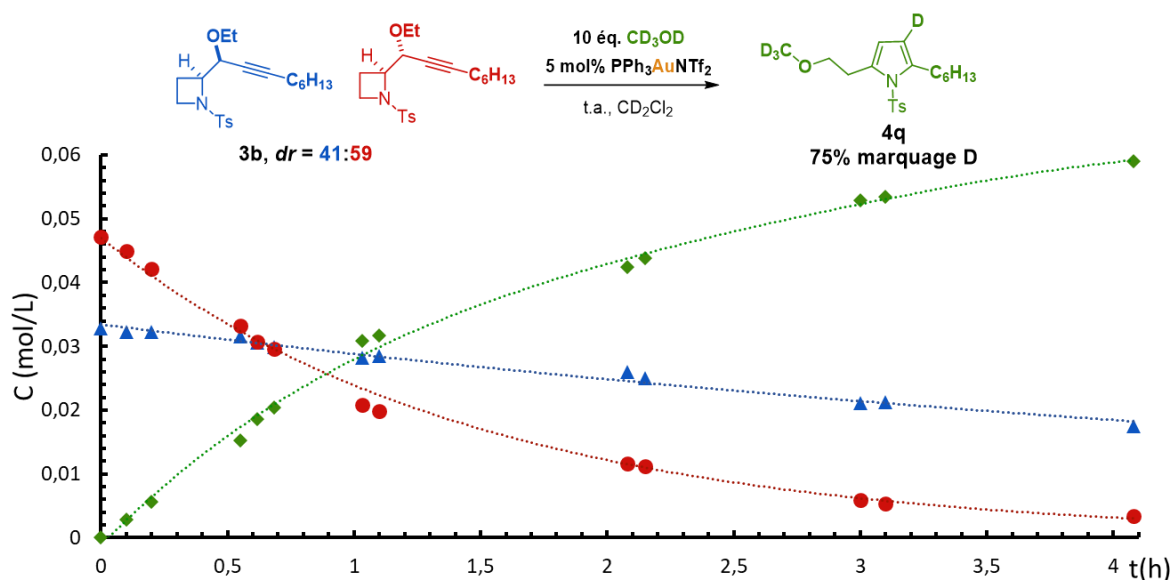
**Schéma 78** : étude de la séquence réactionnelle ammoniumation/substitution nucléophile/halodéauration/élimination sur le substrat modèle **3b**

Etant donné que le produit de départ est utilisé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, la relation stéréochimique des deux centres doit conduire à la formation de deux intermédiaires ammonium bicyclique, l'un *cis* et l'autre *trans*. Leurs formations, ainsi que les évolutions ultérieures, doivent être impactées par la relation stéréochimique. Afin de vérifier cette hypothèse, un suivi de la cinétique de la réaction a été effectué par <sup>1</sup>H-RMN, en réalisant la réaction dans du dichlorométhane deutéré en présence de 10 équivalents de

<sup>159</sup> a) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 592–597. b) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, M. H. Todd, A. S.-K. Tsang, K. Graf, *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 1619.



méthanol deutéré et 5 mol% de complexe d'or(I). Comme attendu, une différence de cinétique est observée entre les deux diastéréoisomères (Graphique 1, courbe bleue vs courbe rouge). Le diastéréoisomère majoritaire conduit rapidement au pyrrole selon une cinétique exponentielle décroissante tandis, que le diastéréoisomère minoritaire est consommé lentement selon une cinétique quasi linéaire.<sup>160</sup>



Graphique 1 : étude cinétique de la séquence réactionnelle ammoniumation/substitution nucléophile/élimination sur le substrat modèle 3b

Par ailleurs, des calculs simples ont montré une différence non significative d'énergie de tous les différents intermédiaires réactionnels postulés.<sup>161</sup> En revanche, si la différence d'énergie est faible entre les deux intermédiaires obtenus avant l'élimination et l'aromatisation finale, leurs situations géométriques sont très différentes (Schéma 79). D'un côté, le diastéréoisomère majoritaire possède l'antiliante  $\sigma^*$  du groupement éthoxy coplanaire au système  $\pi$  de la *N*-tosyl énamine et *syn* par rapport au doublet de l'azote, tandis que l'autre non. L'élimination du groupement éthoxy serait ainsi facilitée par une interaction entre le doublet de l'azote et l'orbitale  $\sigma^*$ , au travers du système  $\pi$ . Cette conjugaison permettrait d'expliquer la différence importante de cinétique du diastéréoisomère majoritaire qui s'aromatiserait plus rapidement du fait de cette assistance à l'élimination.

<sup>160</sup> Diastéréoisomère majoritaire : cinétique 1<sup>er</sup> ordre  $k = 0,011 \text{ min}^{-1}$ ; diastéréoisomère minoritaire : cinétique ordre 0  $k = 0,0037 \text{ mol.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$  ou cinétique ordre 1  $k = 0,0025 \text{ min}^{-1}$

<sup>161</sup> Expériences calculatoires effectuées à l'aide du logiciel Spartan v16 par minimisation de l'énergie conformationnelle par mécanique moléculaire (MMFF) suivit d'une analyse d'énergie à l'état fondamental dans le vide en utilisant une méthode semi-empirique PM6.

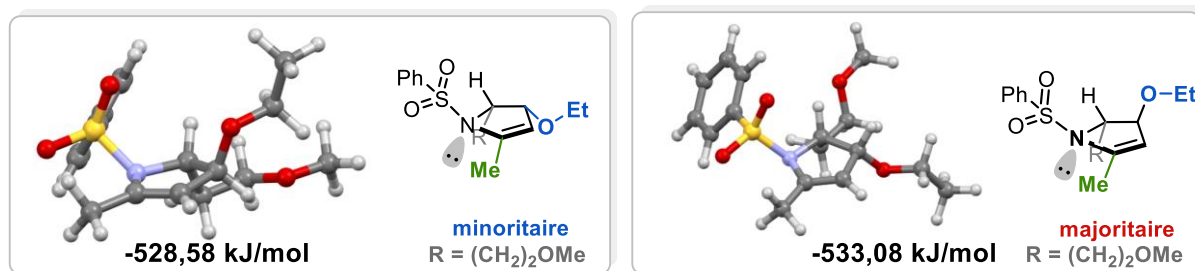
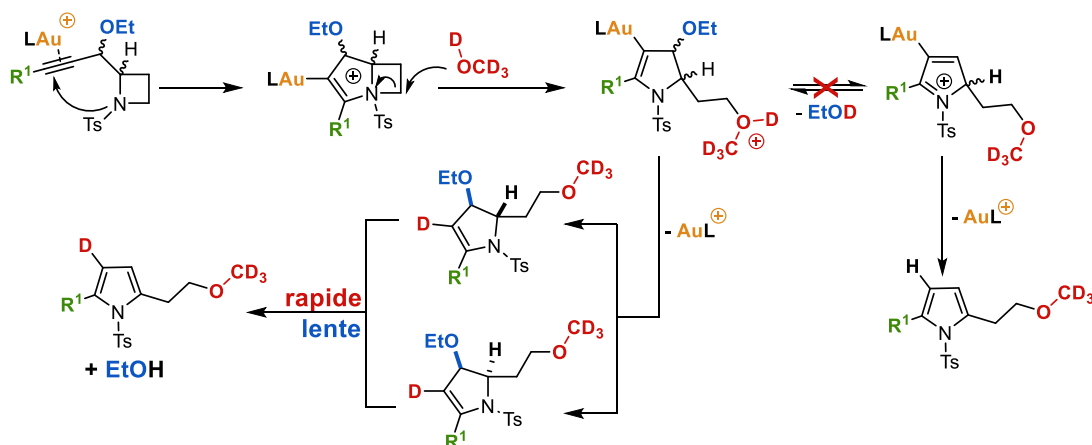


Schéma 79 : modélisation des deux intermédiaires réactionnels avant élimination

D'autre part, l'importante deutération observée lors de la réaction est en accord avec un mécanisme impliquant une déauration prioritaire à l'élimination. En effet, si cette dernière intervenait prioritairement, elle conduirait à une perte de marquage dans la position de l'or due à l'élimination d'EtOD suivie de la libération du proton assurant la démétallation (Schéma 80). Cependant, la deutération n'est pas totale mais de 75%. Cette perte de marquage est due à la présence d'eau résiduelle dans le méthanol observable en  $^1\text{H}$ -RMN. De plus, ce pourcentage de pyrrole non deutéré est atteint après 5 min de réaction et ne varie pas de manière significative par la suite ( $\pm 1\%$ ). Bien sûr, il est toujours imaginable que le proton et le deutérium de l'EtOD et du  $\text{HNTf}_2$  s'échangent mais sachant que la démétallation est très affectée par l'effet isotopique et est plus lente avec le deutérium, il est assez intuitif de penser que la libération d' $\text{HNTf}_2$  devrait conduire à une plus grande incorporation de proton. Cette hypothèse est par ailleurs soutenue par la réaction d'halodéauration. Malgré l'étude réalisée, des expériences additionnelles théoriques et expérimentales seraient nécessaires pour mieux appréhender le cours de la réaction. Il est cependant possible de proposer un mécanisme raisonnable tenant compte des mesures effectuées pour la réaction de formation de pyrroles.

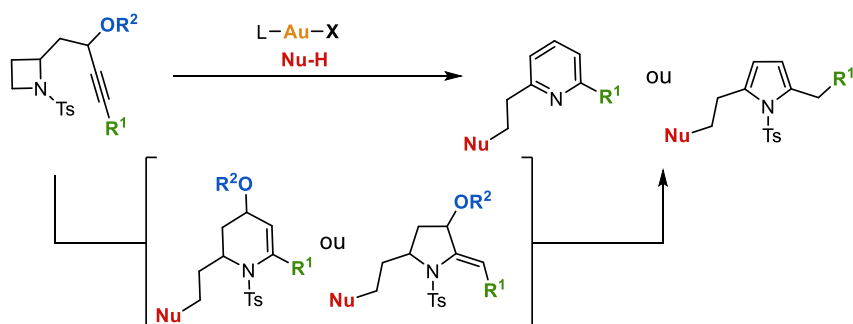
Le mécanisme proposé est le suivant (Schéma 80) : après activation de l'alcyne par l'or(I), l'addition de l'azote sulfonylé conduit à une espèce bicyclique vinyl-ammonium-or(I). L'azétidinium électrophile résultant est ensuite ouvert par le nucléophile externe, ce qui libère un proton nécessaire à la démétallation. Ensuite intervient l'élimination d'éthanol, qui est plus ou moins rapide selon la stéréochimie de l'intermédiaire, ce qui conduit à l'aromatization et la formation du pyrrole souhaité.

Schéma 80 : mécanisme proposé pour la réaction de formation de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués

#### IV. Conclusion et perspectives

A partir de cette nouvelle réaction en cascade exploitant la réactivité singulière des azétidines couplées à la réaction d'ammoniumation, une large variété de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués a pu être synthétisée. Un des avantages de cette méthode est la grande tolérance de la nature de l'alcool utilisé en tant que nucléophile, ce qui permet la création rapide d'une large variété de dérivés pyrroliques par la simple variation du nucléophile. De plus, cette séquence réactionnelle couplée à la réaction d'halodéauration permet d'atteindre des pyrroles trisubstitués et l'introduction d'un halogène permet d'envisager des réactions de couplage ultérieures pour d'autres fonctionnalisations.

En perspective, cette séquence réactionnelle d'ammoniumation/ouverture de cycle/élimination pourrait être généralisable à d'autres hétérocycles. Il est aussi envisageable d'augmenter l'espacement entre la fonction propargylique et le motif azétidine afin d'envisager la synthèse de pyridines 2,6-disubstituées ou de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués selon la régiosélectivité de la cyclisation (Schéma 81).

Schéma 81 : extension du concept d'ammoniumation/substitution à la formation de pyridines 2,6-disubstituées ou de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués



## CHAPITRE 3

---

**Expansion de cycle par ammoniation :  
formation de carbonates de 4,5,6,7-  
tétrahydroazépine-4,5-diol**



## I. Introduction

Tout comme les pyrroles mais à moindre degré, les hétérocycles azotés à sept chaînons sont des motifs récurrents dans les produits naturels et synthétiques présentant diverses activités biologiques dont certaines d'intérêt thérapeutique (Figure 6).<sup>162</sup> Par conséquent, l'obtention de ces motifs azépanes devrait constituer un atout majeur pour la découverte de nouveaux médicaments. Cependant, leur potentiel pharmaceutique reste sous-exploité à ce jour. La principale raison provient du fait que les cycles à sept chaînons sont moins accessibles que leurs homologues de tailles inférieures.<sup>163</sup> L'élaboration de méthodes de synthèse efficaces donnant un accès aisé à une large variété de dérivés d'azépane est donc nécessaire pour exploiter pleinement leur potentiel.

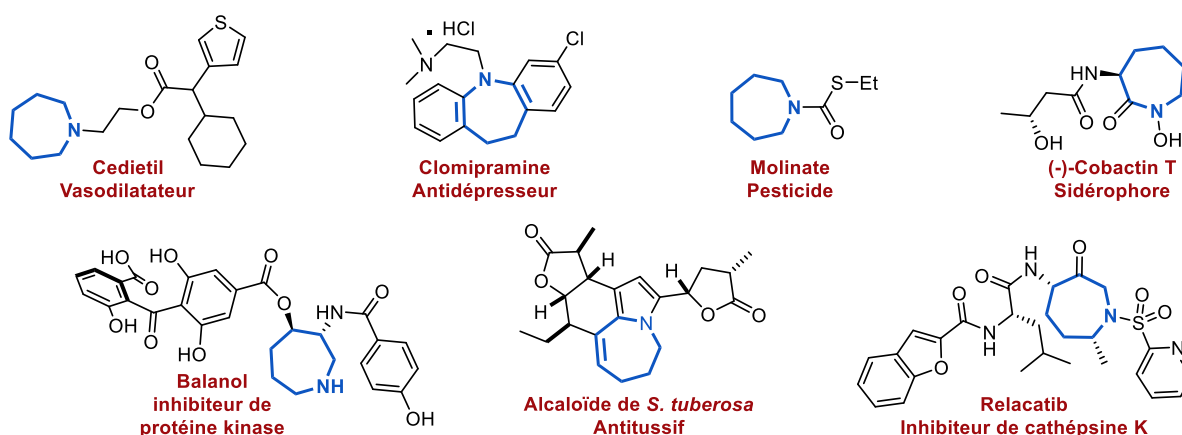


Figure 6 : hétérocycles azotés à 7 chaînons naturels et non naturels présentant des activités biologiques

<sup>162</sup> a) S. Kumar, L. Dare, J. A. Vasko-Moser, I. E. James, S. M. Blake, D. J. Rickard, S.-M. Hwang, T. Tomaszek, D. S. Yamashita, R. W. Marquis, H. Oh, J. U. Jeong, D. F. Veber, M. Gowen, M. W. Lark, G. Stroup, *Bone* **2007**, *40*, 122–133. b) P. J. Maurer, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2835–2836. c) L.-G. Lin, H. Pak-Ho Leung, J.-Y. Zhu, C.-P. Tang, C.-Q. Ke, J. A. Rudd, G. Lin, Y. Ye, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10155–10161. d) E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

<sup>163</sup> a) A. G. Meyer, A. C. Bissember, C. Hyland, J. A. Smith, C. C. Williams, F. Zamani, S.-A. G. Abel, in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, **2017**, pp. 579–633. Publications sélectionnées b) J. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2134–2137. c) G. Masson, S. Riouton, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5019–5022. d) A. Nortcliffe, C. J. Moody, *Bio. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2730–2735. e) D. G. Wishka, M. Bédard, K. E. Brighty, R. A. Buzon, K. A. Farley, M. W. Fichtner, G. S. Kauffman, J. Kooistra, J. G. Lewis, H. O'Dowd, I. J. Samardjiev, B. Samas, G. Yalamanchi, M. C. Noe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1937–1940. f) J. Chen, Z. Yin, Y. Huang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 17, 7060-7064.

Parmi les méthodes de synthèse connues, les réactions métallocatalysées en cascade constituent une approche efficace permettant d'accéder à divers dérivés d'azépines plus ou moins fonctionnalisés. Différentes stratégies ont été développées employant les propriétés des différents métaux pour accéder à ces hétérocycles, comme par exemple la C-H activation/carbonylation de carbamates vinyliques au rhodium(II) (Schéma 82, Eq. a),<sup>164</sup> la métathèse cyclisante d'oléfines au ruthénium (Schéma 82, Eq. b),<sup>165</sup> l'allénylation allylique catalysée au palladium (Schéma 82, Eq. c)<sup>166</sup> ou encore l'annulation [4+3] intermoléculaire à l'or(III) (Schéma 82, Eq. d).<sup>167</sup>

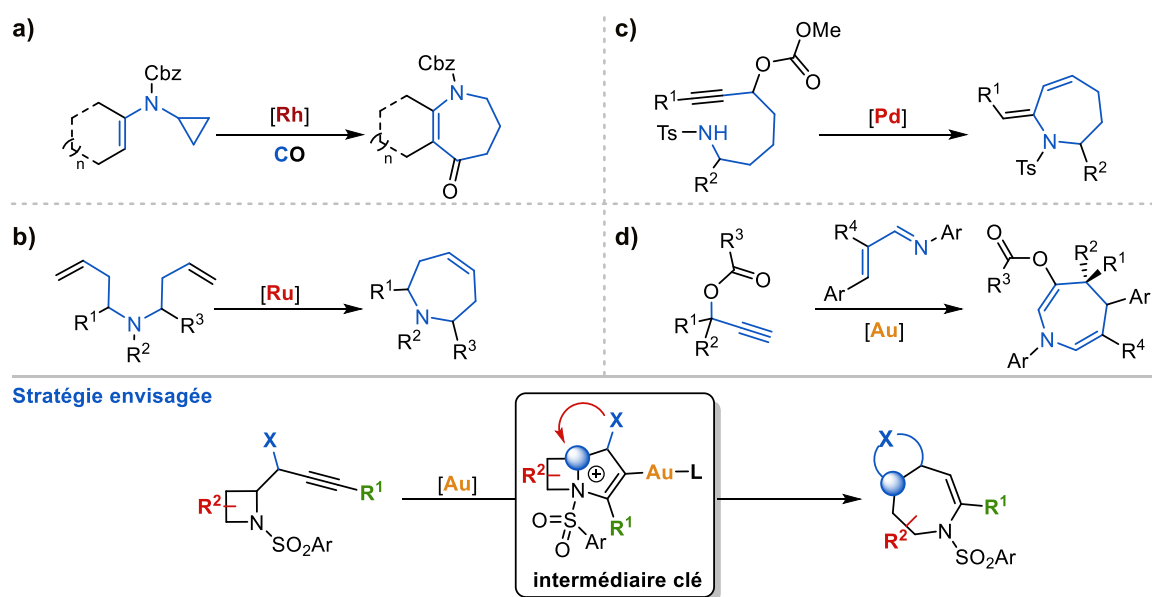


Schéma 82 : stratégies de synthèse métallo-catalysée et stratégie envisagée pour accéder aux cycles à sept chaînons

Du fait de la difficulté de réaliser des cyclisations 7-*exo/endo* conduisant sélectivement aux cycles à sept, la stratégie envisagée exploite le réarrangement catalysé à l'or(I) de *N*-sulfonyl azépidines propargylées (Schéma 82). A la différence de la synthèse des pyrroles, cette nouvelle stratégie est non plus basée sur l'ouverture du cycle azépidine par un nucléophile externe mais sur son expansion. Tout comme pour la formation des pyrroles, la cyclisation 5-

<sup>164</sup> a) G.-W. Wang, J. F. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2743–2747. b) variante par transmétallation de dérivés diazo : S. Cui, Y. Zhang, D. Wang, Q. Wu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3912. c) pour une stratégie basée sur l'ouverture d'azépidines, voir : J.-J. Feng, T.-Y. Lin, C.-Z. Zhu, H. Wang, H.-H. Wu, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2178–2181.

<sup>165</sup> a) W. H. Pearson, A. Aponick, A. L. Dietz, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3533–3539. b) T. J. Senter, M. L. Schulte, L. C. Konkol, T. E. Wadzinski, C. W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1645–1648.

<sup>166</sup> D. S. B. Daniels, A. S. Jones, A. L. Thompson, R. S. Paton, E. A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1915–1920.

<sup>167</sup> N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244–9245.



*endo-dig* catalysée à l'or(I) conduirait à l'espèce vinyl-ammonium-or(I) mais, à l'inverse de la stratégie précédente, la fonctionnalisation de la position propargylique par un groupement nucléophile permettrait l'ouverture sélective de l'azétidinium bicyclique dans la position adjacente à cette fonction, ce qui entraînerait une expansion de cycle.

Afin d'introduire en position propargylique un groupement suffisamment nucléophile et qui permet à la fois la libération du proton nécessaire à l'étape de démétallation, l'utilisation de carbonates *tert*-butyliques a été envisagée. En effet, ces derniers sont connus pour conduire en milieu acide à l'élimination du groupement *tert*-butylique générant un proton et de l'isobutène. Par ailleurs, ces groupements ont déjà montré leur efficacité dans des réactions de cyclisation/élimination conduisant à des carbonates cycliques (Schéma 83).<sup>168, 169</sup> Néanmoins, il est à noter que dans ces cas, le groupement Boc réagit directement comme nucléophile sur la triple liaison, ce qui rend envisageable une compétition entre l'ammoniumation et l'addition de l'oxygène sur la triple liaison dans la stratégie visée. Cependant, l'addition d'un tosylamide sur une triple liaison activée à l'or(I) est favorisée par rapport à un nucléophile oxygéné et ne devrait donc pas être compétitif (Chapitre 1 : III.3.1, page 37).

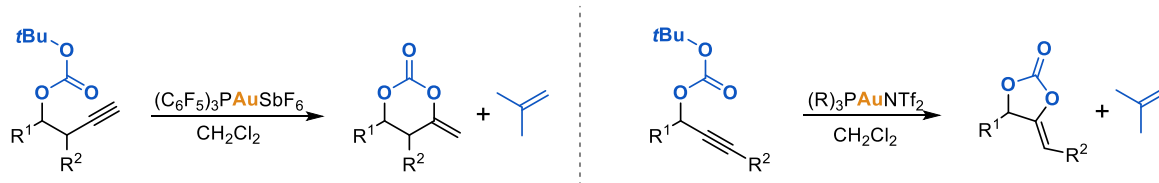


Schéma 83 : utilisation de groupements Boc impliqués dans des cyclisations à l'or(I)

Afin de confirmer la possibilité d'expansion par ouverture intramoléculaire de l'azétidinium intermédiaire par un nucléophile interne, un premier essai a été réalisé sur le carbonate de *tert*-butyle de l'azétidine propargylée **7a** en présence du catalyseur de Gagosz Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> dans le 1,2-dichloroéthane (DCE) à 40 °C (Schéma 84). La réaction mène au carbonate **8a** souhaité avec un rendement correct de 50%, validant ainsi la stratégie d'ammoniumation/expansion imaginée.

<sup>168</sup> J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717–720.

<sup>169</sup> a) A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1889–1901. b) A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515–518.

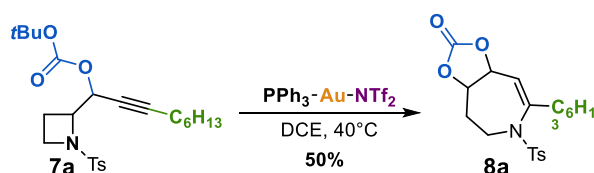


Schéma 84 : premier essai de la séquence réactionnelle menant aux carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol

Afin de rationaliser la formation du carbonate **8a**, le mécanisme suivant peut être proposé sur la base des résultats précédents (Schéma 85) : à la suite de la formation de l'espèce bicyclique vinyl-ammonium-or(I), le groupement Boc adjacent à l'azétidinium mènerait à une expansion de cycle par substitution nucléophile intramoléculaire formant un dioxolanium intermédiaire. Cette cationisation du groupement permettrait vraisemblablement de déclencher l'élimination du groupement *tert*-butylique, libérant l'isobutène et le proton, rendant possible la démétallation et la libération du produit final, le carbonate de tétrahydroazépidinediol.

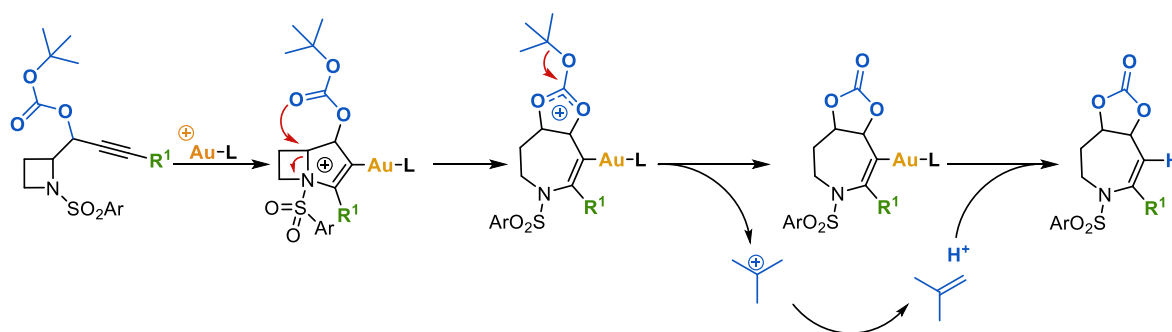


Schéma 85 : cascade réactionnelle envisagée pour la synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol par expansion de cycle

## II. Voie de synthèse des carbonates de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine

Les carbonates de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine **7** sont obtenus à partir des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2**. La synthèse de ces derniers a été décrite au chapitre précédent (Chapitre 2, II.2,82). Cependant, afin de pouvoir produire une large variété de carbonates, de nouvelles fonctionnalisations ont été introduites aussi bien sur l'alcyne que sur l'azétidine dans l'objectif d'évaluer l'impact des paramètres stériques et électroniques sur la réaction.

Ainsi, dix nouvelles (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones **1** ont été synthétisées (Schéma 86) par addition d'un alcynure de lithium formé *in situ* sur l'amide de Weinreb **V** correspondant. Ces nouveaux dérivés d'azétidine viennent ainsi compléter le panel d'azétinylynonnes **1** déjà obtenu (page 82). Des chaînes fonctionnalisées (**1a**), des groupements encombrants (**1b-c**), des groupements aromatiques aux propriétés électroniques variées (**1e-h**) ont pu être introduits avec des rendements corrects sauf pour **1h** obtenu avec un rendement inférieur. La variation du groupement sulfonylé **1i** et de l'azétidine **1j** avec un spirocycle a aussi pu être modulée.

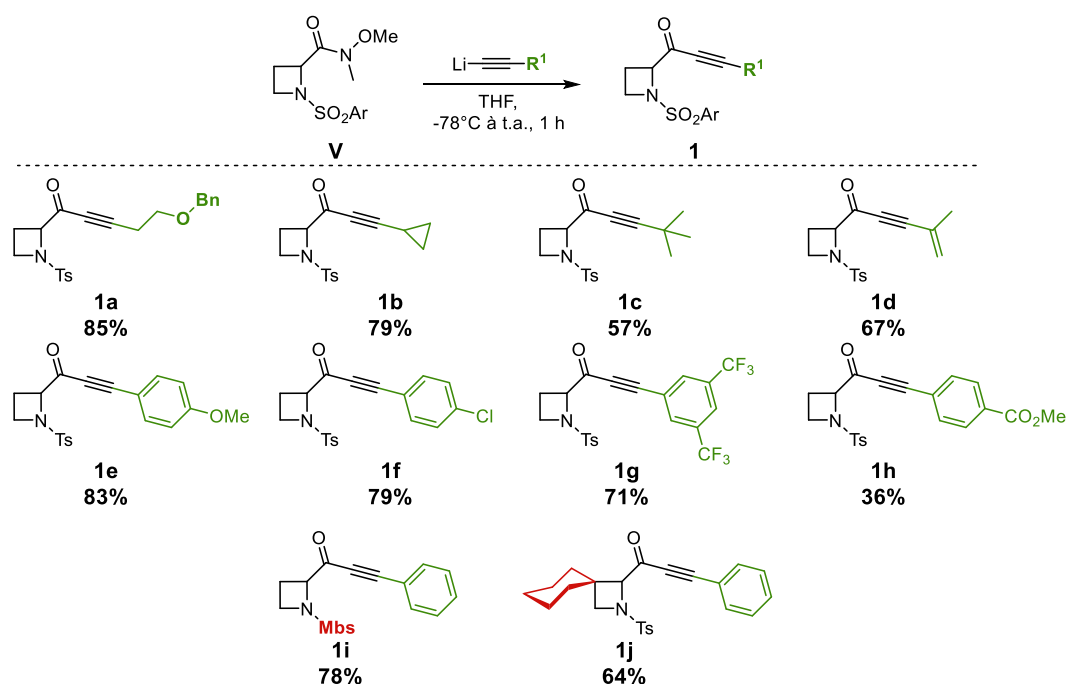


Schéma 86 : synthèse de nouvelles (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones **1** à partir de l'amide de Weinreb **V** correspondante

Ces ynones **1a-j** ont ensuite été réduites avec du borohydrure de sodium dans du méthanol (Schéma 87), ce qui a permis de préparer divers ynols **2** avec des rendements corrects dans la majeure partie des cas et une diastéréosélectivité similaire à celle observée précédemment. Seule l'azétidine possédant une fonction ényne **2i** a conduit à un faible rendement. Par ailleurs, la réduction de l'ynone **1e** par du borodeutéride de sodium conduit à l'ynol **2q** correspondant avec 95% de marquage au deutérium.

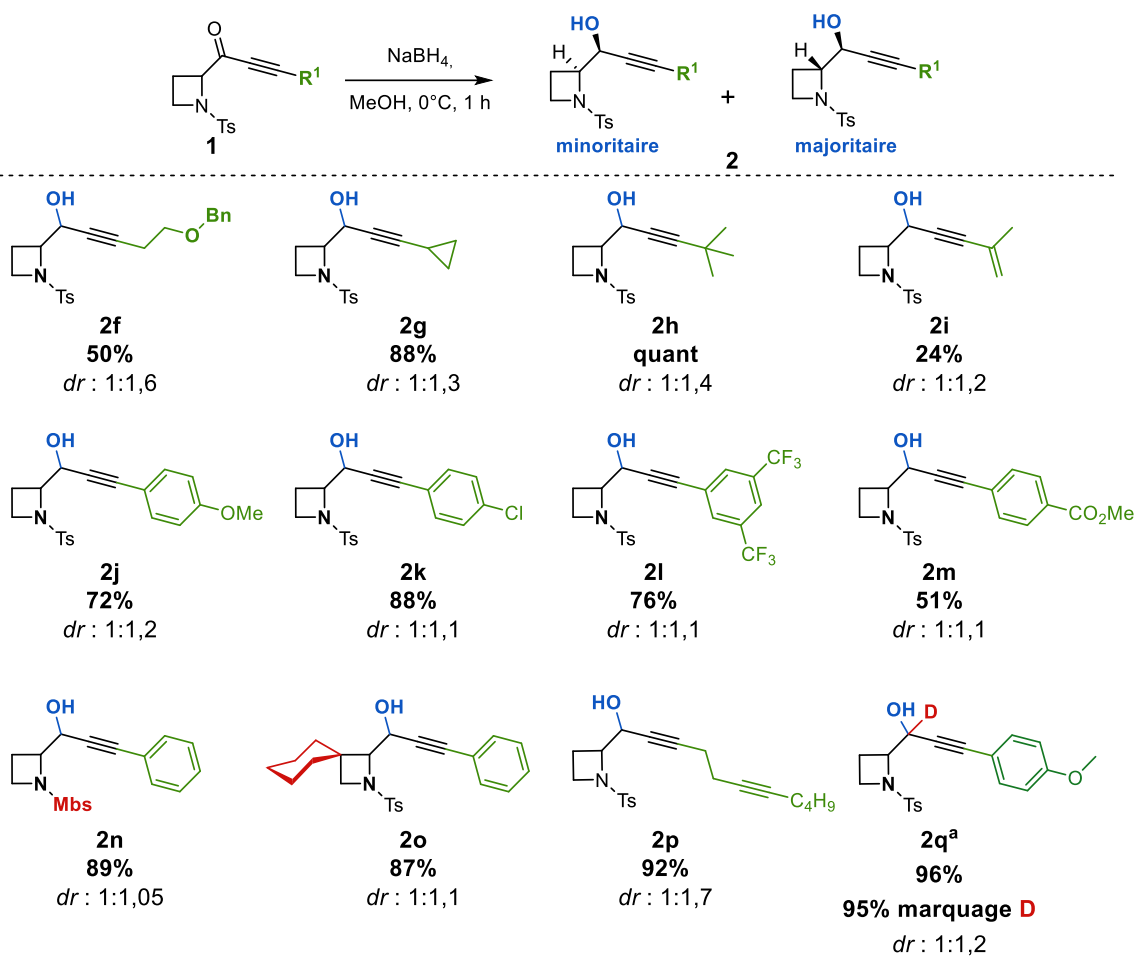


Schéma 87 : réduction des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones **1** en (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2**

A partir de l'ensemble des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2** obtenus ont pu être synthétisés les carbonates **7** correspondants par estérification de l'alcool en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle et d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 88). Les carbonates **7** ont été obtenus avec de bons rendements (67 à 97%). Il est intéressant de noter que dans quelques cas, une inversion du rapport diastéréoisomérique a été observée. Cette inversion semble être due à une réactivité inférieure du diastéréoisomère majoritaire des ynols **2k-m** portant un alcyne électrodéficient.

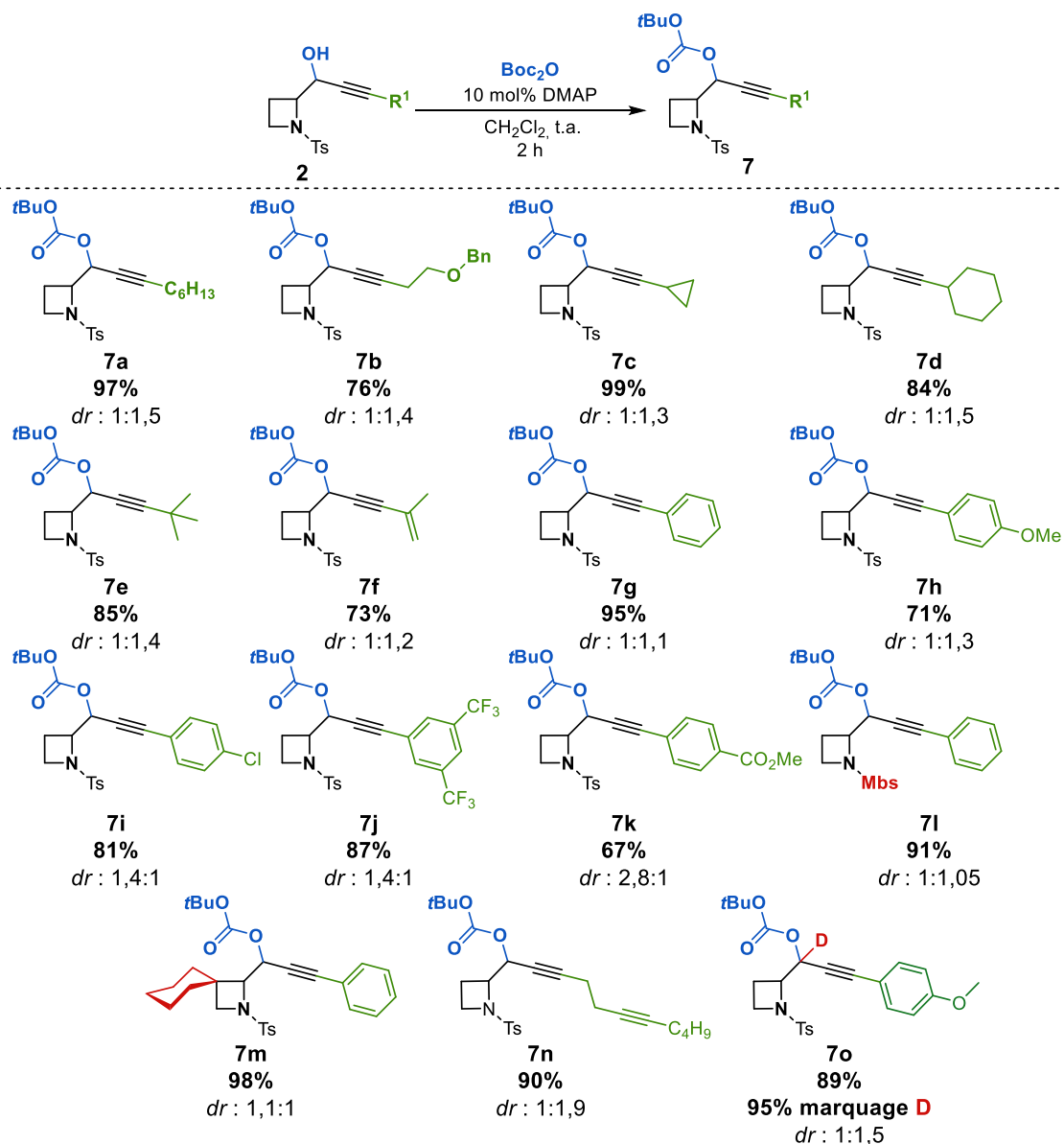


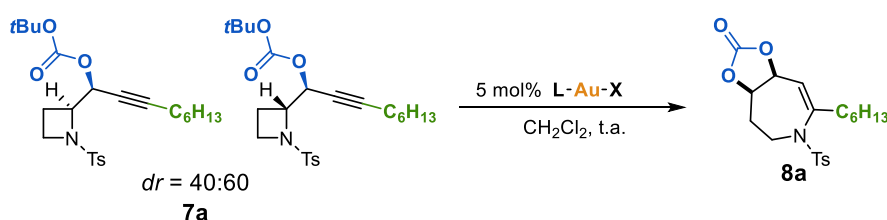
Schéma 88 : synthèse des carbonates de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine **7** à partir des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)nols **2**

### III. Synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol par ammoniumation/expansion de cycle catalysée à l'or(I)

#### III.1. Optimisation de la réaction

L'optimisation de la réaction a été effectuée à l'aide du carbonate de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine portant une chaîne hexyle **7a** en présence de 5 mol% de catalyseur d'or à température ambiante dans le dichlorométhane (Tableau 2).

Tableau 2 : optimisation de la réaction de la synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol



Entrée	Catalyseur	t (h)	7a <sup>a</sup>	8a <sup>a</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	48	50% ( <i>dr</i> = 0 : 100)	50%
2	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	4	-	47%
3	( <i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	4	-	62%
4	[(ArO) <sub>3</sub> PAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	4	-	64%
5	[IPrAu(MeCN)]PF <sub>6</sub>	20	43% ( <i>dr</i> = 35 : 65)	29%
6	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	12	-	45%
7	CyJohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	6	-	70%
8	[JohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	6	-	72%
9	[CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	4	-	<b>72%</b>
10	Cy <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	1	-	<b>85%</b> <sup>c</sup>
11	Cy <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	20	15% ( <i>dr</i> = 0 : 100)	47%
13	Cy <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub>	20	71% ( <i>dr</i> = 30 : 70)	28% <sup>d</sup>
14	[Me <sub>3</sub> PAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	4	-	69%
15	AgSbF <sub>6</sub>	48 h	100% ( <i>dr</i> = 40 : 60)	0%

<sup>a</sup> rendements déterminés par RMN grâce à un étalonnage interne (téréphtalate de diméthyle). <sup>b</sup> Ar = 2,4-di-*tert*-butylphényl. <sup>c</sup> réaction non reproductible, variabilité de 40 à 80% sur 0,1 mmol. <sup>d</sup> rapide décroissance du catalyseur (suivi cinétique) après 3 h : 20% de produit formé.

L'utilisation du catalyseur de Gagosz (Tableau 1, entrée 1) à température ambiante pendant 48 h mène au carbonate souhaité **8a** avec un rendement de 50% accompagné de 50% de produit de départ, composé uniquement du diastéréoisomère majoritaire.

Afin de pallier le manque de réactivité de ce dernier, la réactivité du complexe d'or(I) a été augmentée en remplaçant le contre-ion  $\text{NTf}_2^-$  par le contre-ion moins coordinant  $\text{SbF}_6^-$  (Tableau 2, entrée 2). Bien que cette modification permette d'achever la réaction en trois heures, le rendement ne s'en trouve pas amélioré du fait de l'importante dégradation observée. Augmenter davantage l'électrophilie du complexe d'or(I) par la modification du ligand permet un léger accroissement du rendement (Tableau 1, entrées 3 et 4). L'analyse du brut de ces réactions indique la formation de plusieurs sous-produits vinyliques. Bien que ces derniers soient trop instables pour être isolés, ils semblent indiquer des processus d'élimination compétitifs. Si l'on raisonne sur les besoins électroniques de la réaction, l'utilisation de ligands électroattracteurs ne semble pas adéquate puisque l'addition d'un nucléophile azoté sur un alcyne constitue rarement l'étape cinétiquement limitante. L'observation de ces produits de dégradation peut ainsi être attribuée à une espèce organométallée de longue durée de vie conduisant à des processus d'élimination compétitifs. Par conséquent, l'utilisation de ligands plus électrodonneurs a été envisagée. Si le ligand carbénique électrodonneur IPr ne conduit qu'à une faible réactivité (Tableau 2, entrée 5), l'utilisation d'une biarylphosphine permet d'atteindre une conversion complète avec un bon rendement (Tableau 2, entrées 6 à 9). Le ligand CyJohnPhos montre une activité supérieure au ligand JohnPhos (Tableau 2, entrées 6 et 8 vs entrées 7 et 9), ce qui peut être attribué au caractère plus confinant du JohnPhos. Dans les deux cas, un contre-ion possédant une faible affinité avec l'or permet d'exacerber la réactivité. Afin d'augmenter davantage le caractère donneur du ligand sans engendrer d'encombrement trop important, la tricyclohexylphosphine a été employée (Tableau 2, entrée 10). Cette dernière, associée au contre-ion faiblement coordinant  $\text{SbF}_6^-$ , conduit à une amélioration du rendement ainsi qu'à une diminution du temps de réaction. Cependant, ces conditions conduisent à une faible reproductibilité de la réaction lors de la montée en échelle. Cette faible reproductibilité peut être attribuée à l'effet erratique des sels d'argent (Chapitre 1, III.2, p 34). Afin de s'affranchir de la présence de sels d'argent, les tentatives d'isolement du complexe par filtration sur Celite® ou par la synthèse du complexe  $[\text{Cy}_3\text{PAu}(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$  n'ont pas été concluantes en raison de sa faible stabilité. La modification du contre-ion n'a pas permis de solutionner le problème (Tableau 2, entrées 11 et 12). Dans le premier cas, l'emploi du contre-ion  $\text{NTf}_2^-$  conduit à une trop forte inhibition de la réaction due à son affinité trop importante pour l'or. Dans le second cas, l'utilisation du

contre-ion lâche  $\text{BF}_4^-$  conduit à une rapide décroissance de l'activité catalytique qui a pu être observée par RMN.

Une alternative à la tricyclohexylphosphine est l'utilisation du ligand triméthylphosphine, formant un complexe cationique stable et possédant des propriétés électroniques similaires au complexe précédent. L'emploi de ce complexe conduit au carbonate **8a** souhaité avec un rendement de 69% en 4 h (Tableau 2, entrée 14). Ce temps de réaction plus long est attribuable à la plus faible stabilité du complexe  $[\text{Me}_3\text{PAu}(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$  puisque la vitesse initiale de réaction est similaire à la tricyclohexylphosphine et une forte décroissance de la cinétique est observée au cours du temps.

En fin de compte, c'est le  $[\text{CyJohnPhosAu}(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$  (Tableau 2, entrée 9) qui a été retenu comme catalyseur de choix puisqu'il possède le meilleur rapport stabilité/activité tout en donnant accès au carbonate **8a** avec un bon rendement, un minimum de dégradation et de manière reproductible. Par ailleurs, afin de s'assurer que l'or(I) est bien le métal de choix pour cette transformation, un test à l'argent a été réalisé ; celui-ci ne conduit pas au carbonate **8a** (Tableau 2, entrée 15) .

Il est important de noter que dans ces conditions, les deux diastéréoisomères du carbonate de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine **7a** sont convertis en un seul diastéréoisomère dérivé d'azépine, **8a**. Cette observation a des implications évidentes en termes de mécanisme qui seront discutées ultérieurement.



### III.2. Etude du champ d'application de la réaction de formation des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol

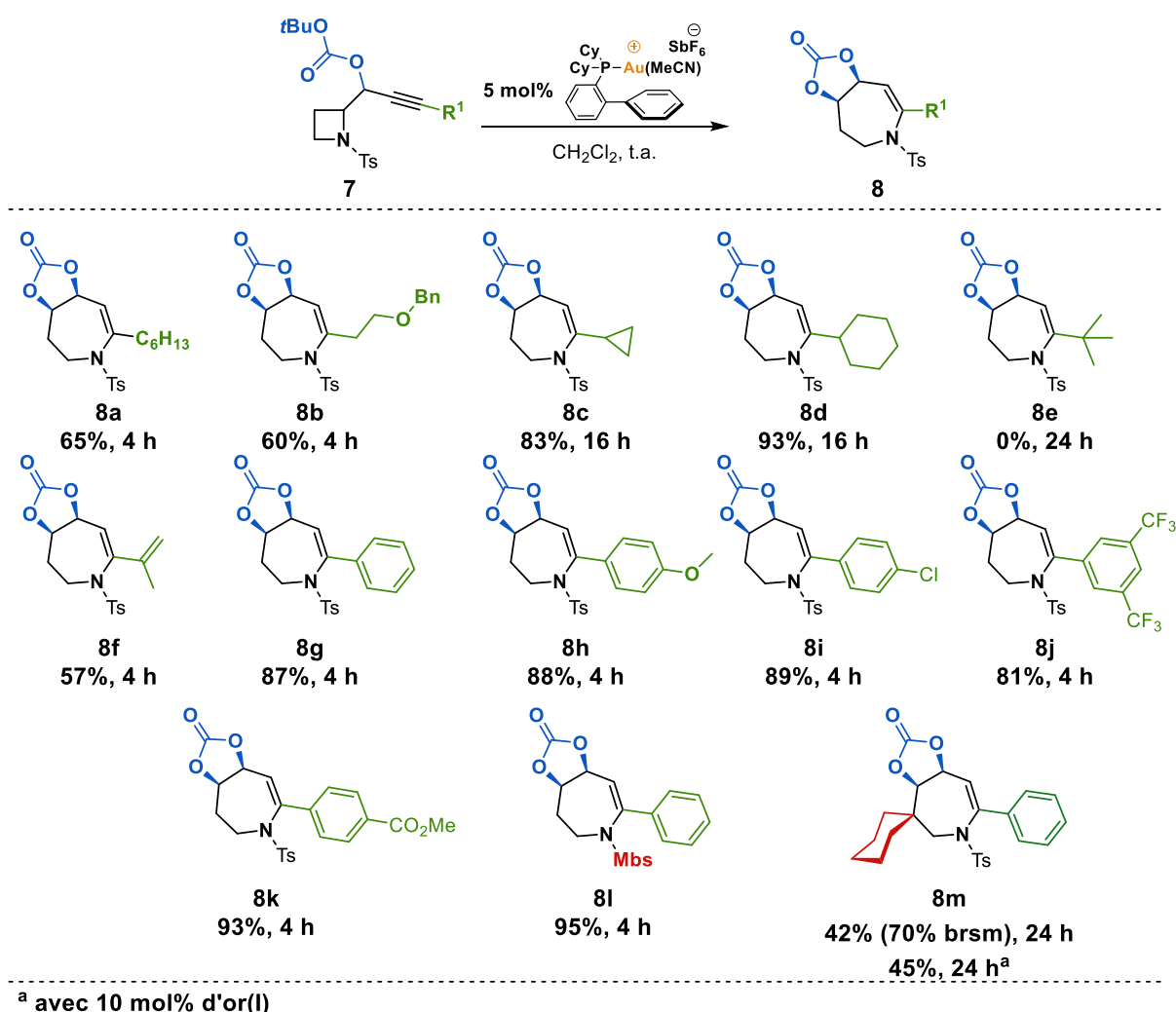


Schéma 89 : étude de l'étendue de la séquence ammoniation/expansion de cycle pour la synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol **8**

A l'aide de ces conditions optimales, il a été possible d'étudier l'étendue de la réaction. La réaction fonctionne avec des rendements modérés avec des chaînes primaires sur l'alcyne de départ (Schéma 89, **8a** et **8b**). Le passage d'une chaîne primaire à une chaîne secondaire (Schéma 89, **8c** vs **8d**) entraîne une augmentation du temps de réaction, ce qui est en accord avec l'augmentation de l'encombrement stérique, rendant l'approche du nucléophile azoté moins aisée mais s'accompagne globalement par une augmentation de l'efficacité de la réaction. Ainsi, les carbonates **8c** et **8d** ont pu être obtenus avec un rendement supérieur par rapport à leurs analogues portant une chaîne primaire **8a** et **8b**. Augmenter davantage l'encombrement en instaurant un groupement *tert*-butylique inhibe totalement la réaction et

ne permet pas la formation du carbonate **8e** et ce, même en forçant la réaction à plus haute température (70 °C). La réaction tolère également la présence d'une insaturation sur la chaîne latérale, ce qui conduit au carbonate **8f** avec un rendement modéré. Ce dernier, bien que possédant un diène électroniquement enrichi dans sa structure, est non réactif vis-à-vis des diénophiles, ce qui est attribuable au fait que le système  $\pi$  ne soit pas coplanaire. Par ailleurs, l'utilisation de chaînes fonctionnalisées par des groupements aromatiques mène aux carbonates avec de bons rendements compris entre 81 et 93% (Schéma 89, **8g-k**) et ce, avec peu d'influence des effets électroniques du groupement aromatique. Ainsi, des groupements électrodonneurs (**8h**), électroattracteurs par effet inductif (**8i** et **8j**) ou par effet mésomère (**8k**), sont très bien tolérés. De plus, la variation du groupement sulfonylé d'un tosylé au *p*-méthoxybenzènesulfonyle (Mbs) n'altère pas l'efficacité de la réaction. La substitution de l'azétidine a également été explorée et l'introduction d'un système spirocyclique proximal à la fonction réactive a tout de même conduit à l'obtention du carbonate **8m** souhaité avec certes un rendement plus modeste, un temps de réaction plus important et une conversion incomplète avec 5 mol% de catalyseur. Augmenter la charge catalytique à 10 mol% a permis d'aboutir à une conversion totale mais sans accroissement significatif du rendement. Cet effet peut être attribué à une différence significative de réactivité des deux diastéréoisomères ; le plus réactif conduit au carbonate souhaité, tandis que le second réagit en suivant un chemin réactionnel différent et génère les produits de dégradation observés lors du suivi de la réaction par  $^1\text{H}$ -RMN. Le carbonate **8m** est néanmoins obtenu avec un rendement correct de 45% compte tenu de la complexité de la molécule.

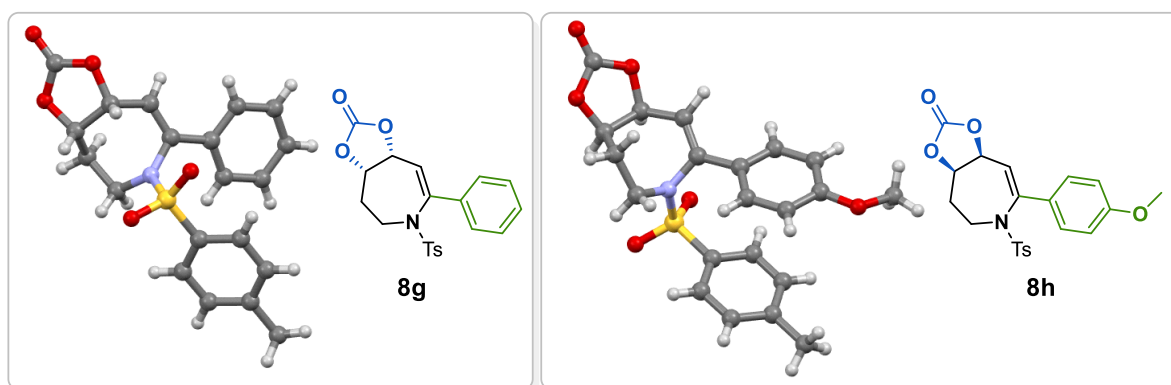


Schéma 90 : structure déterminée par rayons X des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol **8g** et **8h**

Il est également important de noter que malgré le fait que les azétidines **7** de départ soient présentes sous forme de mélanges de diastéréoisomères, seuls des carbonates de relation stéréochimique *cis* ont été obtenus. Ceci a pu être mis en évidence par les clichés RX obtenus pour deux différents carbonates **8g** et **8h** (Schéma 90) et a pu être généralisé à l'ensemble des composés par comparaison de leurs constantes de couplage et leurs similarités de signaux en  $^1\text{H-RMN}$ .

Raisonnant sur le fait que le carbonate obtenu possède dans sa structure un motif ènesulfonamide, nucléophile, capable de réagir avec une insaturation activée par l'or(I)<sup>170</sup>, un nouveau carbonate de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine **7n** (Schéma 91) a été conçu. Ce dernier conduit en présence d'or(I) au carbonate **8n** intermédiaire en 4 heures, qui évolue ensuite vers la formation de la dihydrobenzoazépine **9** en 8 heures avec 63% de rendement. Il est important de souligner le fait que cette seconde cascade réactionnelle peut également être catalysée en milieu acide puisque l'intermédiaire **8n** mène en quelques heures à la formation de la dihydrobenzoazépine **9** en présence de traces d'acide. L'intermédiaire **8n**, bien que peu stable, a néanmoins pu être isolé et caractérisé.

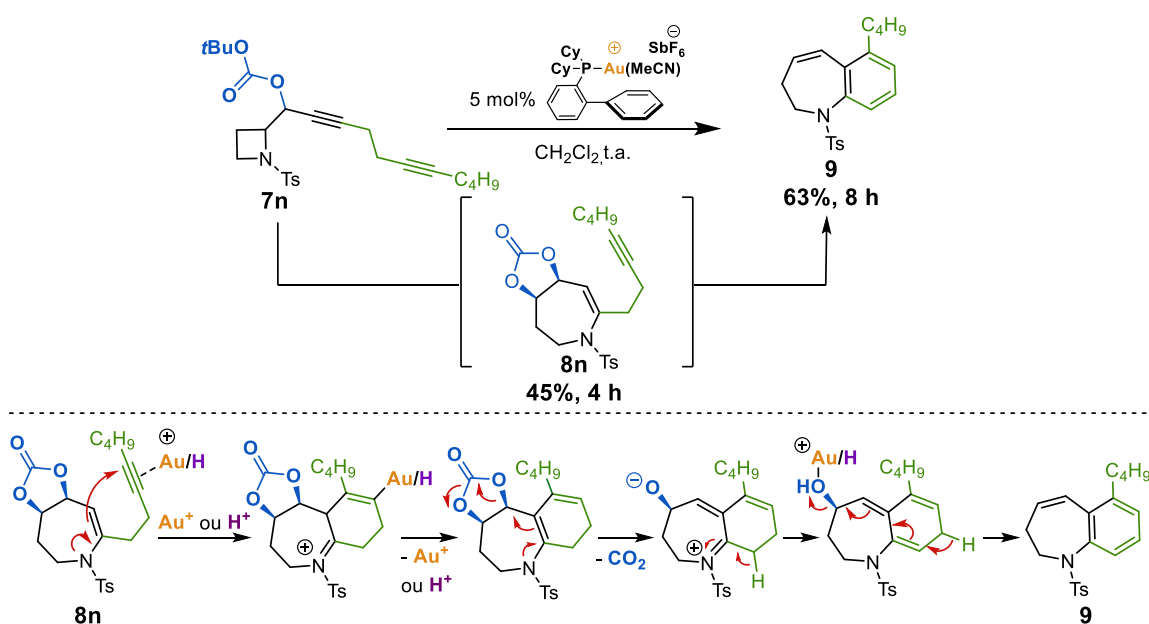


Schéma 91 : extension de la réaction en cascade à la formation de dihydrobenzoazépine **9** par formation du noyau aromatique

<sup>170</sup> a) T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023–5026. b) T. J. Harrison, B. O. Patrick, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367–370. c) H. Deng, X. Yang, Z. Tong, Z. Li, H. Zhai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1791–1793. d) 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.

Afin d'expliquer la formation de la dihydrobenzoazépine **9**, le mécanisme suivant peut être proposé (Schéma 91, bas) : l'addition nucléophile de l'ènesulfonamide du carbonate **8n** formé *in situ* sur l'insaturation activée mène à un iminium intermédiaire qui par tautomérisation conduit à un nouvel ènesulfonamide. Ce dernier évolue vers une élimination de CO<sub>2</sub> assistée par l'ènesulfonamide formant intermédiairement une espèce zwitterionique qui par prototropie aboutit à une espèce tétrahydrobenzoazépine. L'élimination finale d'une molécule d'eau permet la formation du noyau aromatique de la dihydrobenzoazépine **9**.

Si la structure de l'hydrobenzoazépine **9** obtenue est relativement simple, ce processus reste conceptuellement intéressant puisque l'ensemble du processus génère à la fois le cycle à sept et le noyau aromatique et ce, avec un bon rendement compte tenu de l'ensemble des étapes impliquées pour sa formation.

Cependant, l'élucidation structurale de la dihydrobenzoazépine **9** n'a pas été triviale. En effet, les hydrogènes portés par les deux carbones en  $\alpha$  et  $\beta$  de l'azote apparaissent sous forme de signaux larges sur le spectre <sup>1</sup>H-RMN réalisé à température ambiante (Figure 7, 295 K). Cette largeur de signal est particulièrement importante pour les hydrogènes en  $\alpha$  qui s'étale sur 1 ppm, ce qui les rend quasiment imperceptibles et crée un paradoxe RMN puisque le CH<sub>2</sub> est assimilé à un carbone quaternaire sur le spectre <sup>13</sup>C-DEPT. L'origine de ce phénomène provient d'une barrière conformationnelle particulièrement élevée. Cette hypothèse a pu être prouvée par une analyse <sup>1</sup>H-RMN à température variable (Figure 7) du composé dans le toluène deutéré. La diminution de la température d'analyse conduit à un dédoublement et un affinement des signaux  $\alpha$  et  $\beta$  (Figure 7, de 295 K à 201 K). A l'inverse, l'augmentation de la température conduit à une coalescence des signaux et à l'apparition d'un triplet, signe d'un équilibre conformationnel dynamique seulement perceptible en tant que moyenne (Figure 7, de 295 K à 269 K). La température de coalescence a été déterminée comme étant de 295 K (Figure 7, bas), ce qui correspond à une barrière conformationnelle de  $12,5 \pm 0,5$  kcal.mol<sup>-1</sup>, grâce à la résolution de l'équation d'Eyring. Cette valeur est proche de celle mesurée pour l'équilibre conformationnel de 1,5-benzodiazépines ( $\approx 13$  kcal.mol<sup>-1</sup>).<sup>171</sup>

<sup>171</sup> N. A. Meanwell, M. A. Walker, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: A.R. Katritzky, C.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, R.J.K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 183–235.

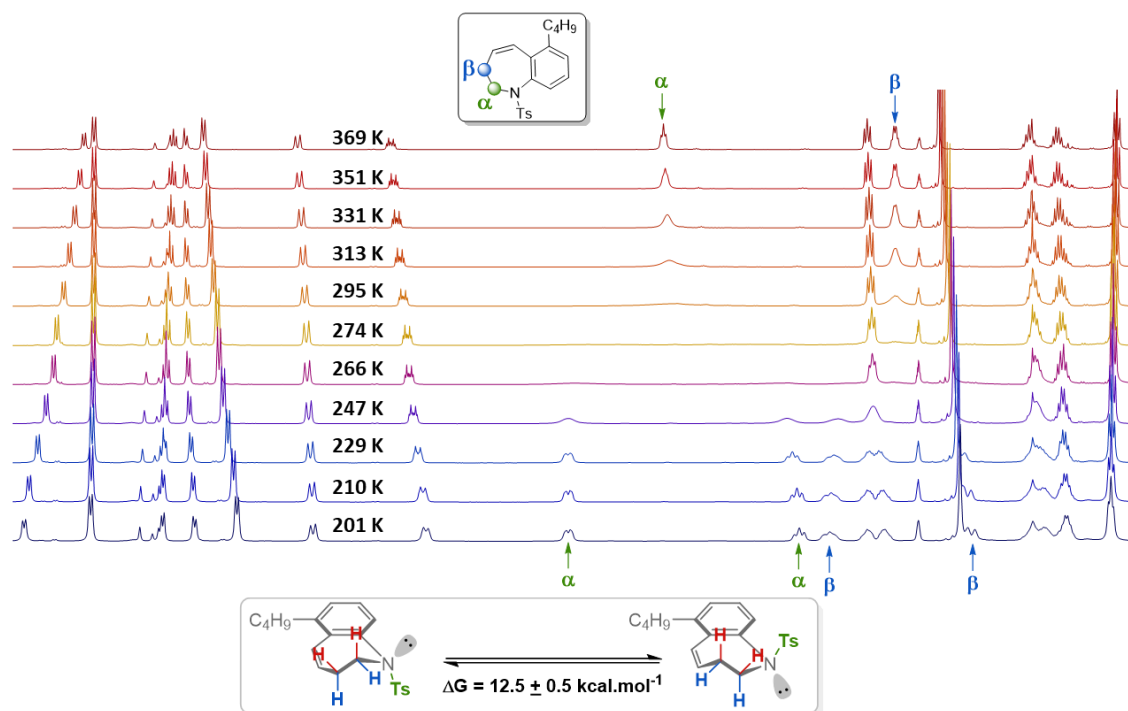
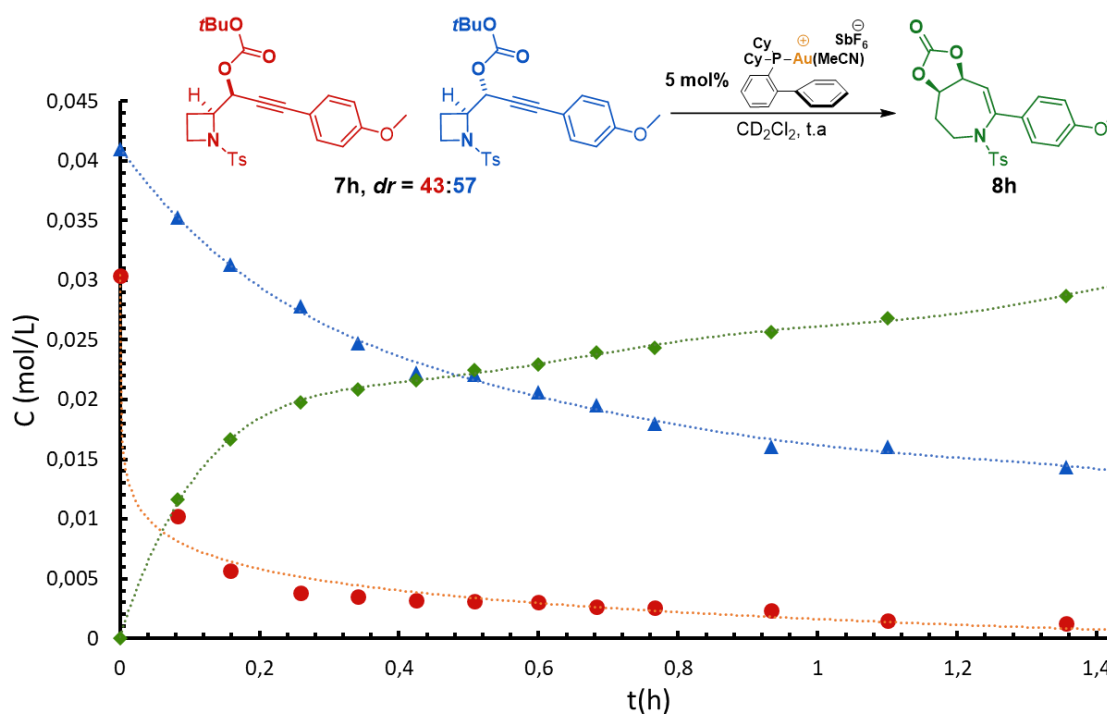


Figure 7 : Analyse  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, toluène- $d$ ) à température variable de la dihydrobenzoazépine 9

### III.3. Etude cinétique et hypothèses mécanistiques

Afin de mieux appréhender le déroulement du processus, une étude cinétique couplée à des marquages isotopiques a été réalisée. L'étude cinétique de la réaction indique que les deux diastéréoisomères sont consommés selon une cinétique exponentielle décroissante, en accord avec une réaction d'ordre 1 (Graphique 2). Si l'ordre de la réaction est le même pour les deux diastéréoisomères, une différence significative de vitesse est tout de même observée.<sup>172</sup> Contrairement au cas des pyrroles, le diastéréoisomère majoritaire est consommé plus lentement que le diastéréoisomère minoritaire. La similarité d'ordre de réaction semble indiquer que l'étape cinétiquement limitante émane d'une même étape élémentaire du processus.

<sup>172</sup> Diastéréoisomère majoritaire : cinétique 1<sup>er</sup> ordre  $k = 0,016 \text{ min}^{-1}$ ; diastéréoisomère minoritaire : cinétique 1<sup>er</sup> ordre  $k = 0,235 \text{ min}^{-1}$



**Graphique 2 : étude cinétique de la séquence réactionnelle ammoniumation/expansion de cycle/élimination sur le substrat modèle 8h**

Par ailleurs, afin de vérifier que le processus se déroule bien selon le mécanisme initialement postulé et n'implique pas de réarrangement de la fonction propargylique, la position au pied de l'ester carbonique a été deutérée afin de conduire au carbonate de deutéré **8o** (Schéma 92). Dans cette réaction, aucune perte de marquage ni de migration du deutérium n'est observée, confortant ainsi l'hypothèse initialement émise.

Une expérience supplémentaire de marquage au deutérium a été envisagée afin de valider que l'origine du proton nécessaire à l'étape de démétallation provient bien du groupement *tert*-butylique (Schéma 92, bas). Cependant, la synthèse du carbonate de *tert*-butyl deutéré a été infructueuse du fait de l'impossibilité de former le groupement Boc à partir de *tert*-butanol- $d_{10}$  et ce, que ce soit avec le phosgène, le triphosgène, le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) ou encore en milieu basique ainsi qu'en présence de divers catalyseurs. Le seul produit observé est la formation du carbonate dimérique de l'azétidine de départ **2a** (Schéma 92). Du fait de l'inaccessibilité du dérivé deutéré, une expérience d'halodéauration a été réalisée. Cependant, cette dernière n'a pas permis de conduire sélectivement au carbonate attendu.

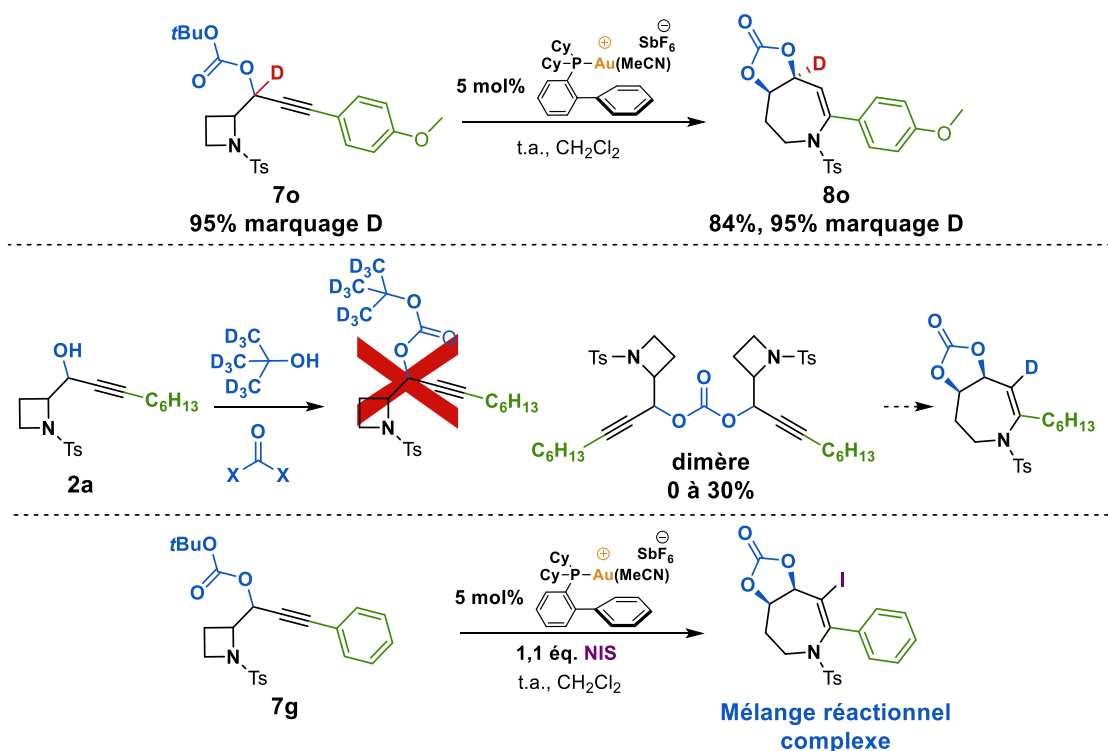
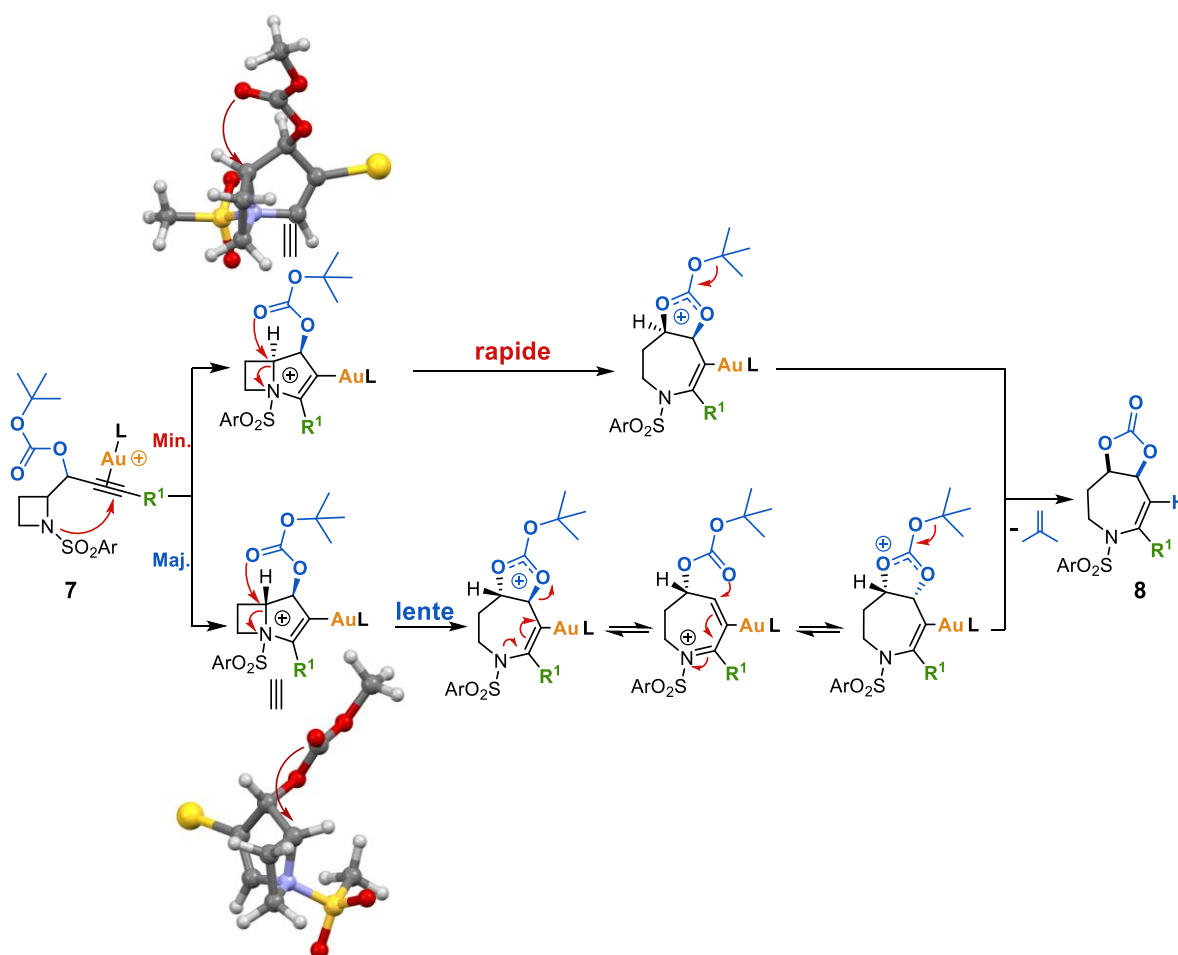


Schéma 92 : expérience de marquage au deutérium au pied du carbonate et tentatives de synthèse du groupement Boc deutéré

Néanmoins, les études effectuées permettent de proposer un mécanisme tenant compte de la différence de réactivité des deux diastéréoisomères de départ et de l'obtention exclusive du carbonate de stéréochimie *cis*, quel que soit la relation stéréochimique de l'azétidine de départ (Schéma 93). Ainsi, l'addition nucléophile de l'azote sulfonyle sur l'insaturation activée par l'or(I) mène à deux intermédiaires bicycliques vinyl-ammonium-or(I) *cis* et *trans*, selon la stéréochimie de l'azétidine de départ. De ces deux intermédiaires émanent deux situations très différentes.

D'une part, le diastéréoisomère minoritaire conduit à une situation où le groupement Boc nucléophile se trouve placé de manière adéquate pour interagir avec le système  $\sigma^*$  de la liaison C-N (Schéma 93, haut) et rencontre peu d'encombrement lors de l'approche du centre réactif. L'ouverture par substitution nucléophile intramoléculaire concertée peut donc se faire plus facilement, expliquant de ce fait sa cinétique plus rapide. Une modélisation moléculaire simple basée sur la mécanique moléculaire (MMF) rend bien compte de cette situation (Schéma 93, haut). L'expansion de cycle conduit dans ce cas à un intermédiaire dioxolanium qui possède la stéréochimie adéquate *cis* et conduit directement au carbonate de tétrahydroazépinediol **8** par élimination du groupement *tert*-butylique suivie de la protodéauration.

D'autre part, le diastéréoisomère majoritaire mène à une situation très différente où le carbonyle du groupement Boc nucléophile n'est pas bien orienté et rencontre l'encombrement de l'hydrogène voisin empêchant une approche optimale du nucléophile (Schéma 93, bas, voir modélisation). Cette géométrie expliquerait sa cinétique moins importante. Dans ce cas, l'expansion de cycle conduit au dioxolanium de stéréochimie *trans*, ce qui entraîne des contraintes conformationnelles sur le cycle. Afin de diminuer ces contraintes, une isomérisation *trans-cis* se produirait grâce à l'assistance du doublet de l'azote via l'ouverture du dioxolanium suivie de l'addition du groupement Boc sur l'ène-iminium formée. Suite à l'isomérisation, l'élimination du groupement *tert*-butylique conduit au carbonate de stéréochimie *cis* **8**.



**Schéma 93 : mécanisme proposé pour la formation des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol **8** (les structures modélisées ont été simplifiées pour plus de clarté ; la chaîne latérale a été omise ; le groupement *t*-Bu et le tolyl du sulfonyle ont été remplacés par un méthyle ; le complexe d'or a été remplacé par un atome d'or)<sup>173</sup>**

<sup>173</sup> Modélisation moléculaire MMF réalisée sur Spartan V16



### III.4. Synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol substitués au pied du carbonate

Si comme l'indique l'expérience de deutération (Schéma 92), la position au pied de l'ester carbonique n'est jamais touchée, alors sa fonctionnalisation ne devrait pas affecter grandement le cours de la réaction. Pour le vérifier, de nouveaux carbonates de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine (**7p** à **7s**) ont été synthétisés (Schéma 94). Ces derniers ont été obtenus en une seule étape par addition nucléophile d'un organolithien ou d'un organomagnésien sur l'ynone **1** correspondante conduisant à l'alcoolate intermédiaire qui, à son tour, sert de nucléophile pour la formation de l'ester carbonique par addition de dicarbonate de di-*tert*-butyle dans le milieu réactionnel. Ces nouveaux dérivés **7p** à **7s** ont pu être obtenus avec des rendements de 25 à 67 % et une diastéréosélectivité légèrement plus marquée que dans le cas de l'addition d'hydrures. Il a ainsi été possible de faire varier la nature du substituant au pied de l'ester carbonique **7p** à **7r** mais également le substituant de la fonction alcyne **7s**.

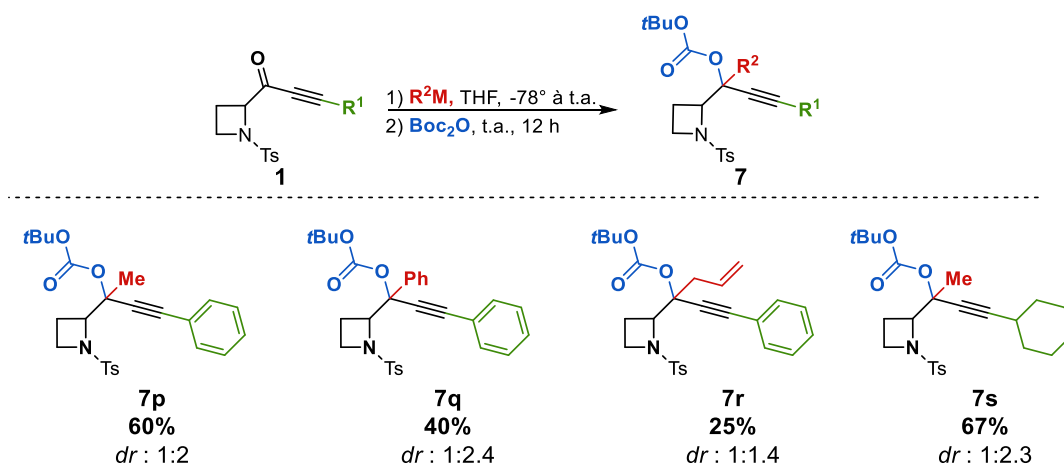


Schéma 94 : synthèse de carbonates de 1-(*N*-sulfonylazétidin-2-yl)yn-1-yle **7** substitués au pied de la fonction propargylique

Avec ces nouveaux dérivés en main (Schéma 94, **7p** à **7s**), il a été possible d'explorer l'impact de la substitution de cette position sur la réaction de formation des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol **8** (Schéma 95). La fonctionnalisation par un groupement méthyle conduit au carbonate **8p** avec un rendement similaire (81%) à son homologue non substitué dans cette position **8g** (87%). Une érosion du rendement ainsi qu'une diminution de la cinétique de la réaction sont observées lors de la variation du méthyle par un groupement phényle plus volumineux (Schéma 95, **8q**). Ce plus faible rendement peut également être attribué à une stabilité plus faible du carbonate formé du fait de sa plus forte aptitude à générer des carbocations stabilisés par élimination du carbonate. L'incorporation d'une chaîne portant une insaturation, tel que le dérivé allylique **7r**, aboutit également au carbonate **8r** avec un rendement correct de 66%. Sans surprise, la variation du substituant porté par l'alcyne d'un phényle à un cyclohexyle, plus volumineux, conduit à une augmentation importante du temps de réaction ainsi qu'à un rendement plus faible.

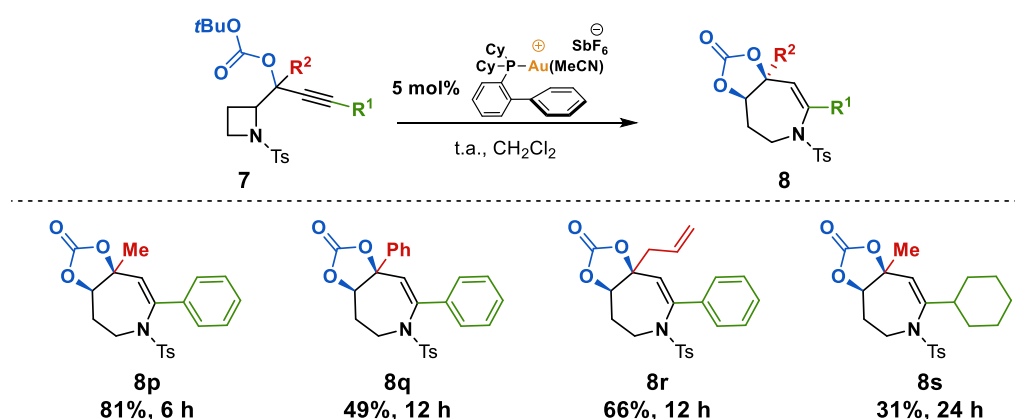


Schéma 95 : synthèse de carbonates de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine substitués au pied du carbonate

### III.5. Utilisation de nucléophiles azotés

Afin d'étendre davantage le concept d'ammoniumation/expansion de cycle par un nucléophile interne, l'utilisation de nucléophiles azotés a été évaluée (Schéma 97). Ainsi, le carbamate **10**, analogue des carbonates **7**, ainsi que le trichloroacétimide **12** ont été synthétisés et engagés dans les conditions optimales pour la synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol **8**. Cependant, ni le carbamate de tétrahydroazépine **11**, ni le trichlorométhylidihydrooxazole de tétrahydroazépine **13** n'ont été obtenus ; dans les deux cas, la réaction conduit à la formation rapide de produits de dégradation. La réactivité très

différente de ces dérivés peut être attribuée à la nucléophilie supérieure de ces groupements par rapport au groupement Boc. Ces derniers, s'additionnent ainsi plus rapidement sur l'alcyne que l'azote sulfonylé de l'azétidine. En effet, le concept initial de cette réaction en cascade repose sur le fait que le nucléophile oxygéné n'est pas un nucléophile compétitif par rapport au motif sulfonylazétidine lors de l'addition sur l'insaturation. Or, l'utilisation de carbamates ou de trichloroacétimidates ne satisfait plus ces conditions initiales.

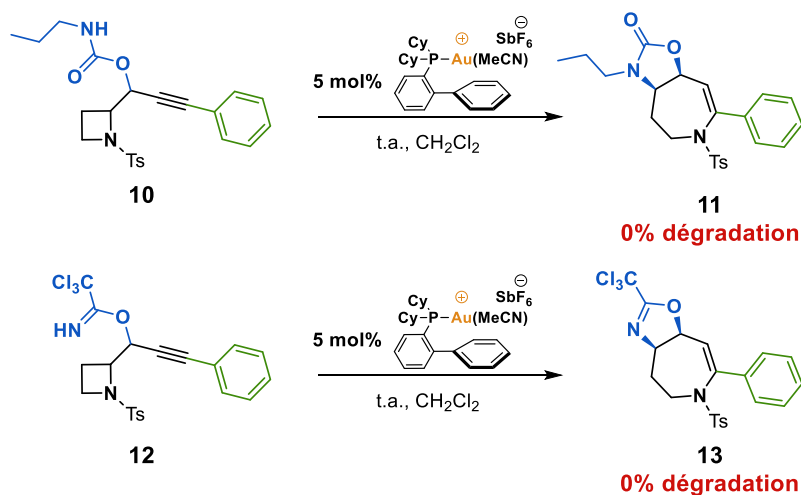


Schéma 96 : tentatives d'ammoniumation/expansion de cycle avec des nucléophiles azotés

#### IV. Conclusion et perspectives

La mise en place d'une fonction nucléophile en position propargylique des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2** a permis d'étendre le concept d'ammoniumation à l'expansion de cycle conduisant à la formation de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol **8**. Cette nouvelle stratégie de synthèse permet un accès efficace à une large variété de carbonates de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine hautement fonctionnalisés (18 exemples). La séquence réactionnelle en cascade a également pu être étendue, ce qui a permis la synthèse d'une benzoazépine **9** et ce, par création du cycle aromatique. Si le composé obtenu reste structuralement simple, il reste conceptuellement intéressant et devrait être davantage exploré. Par ailleurs, afin d'étendre davantage la séquence réactionnelle, des nucléophiles « protiques » oxygénés, alternatifs, devraient être considérés afin d'étendre le champ d'application de cette stratégie de synthèse (Schéma 97). Il est ainsi envisageable d'utiliser des fonctions acétals fonctionnalisées avec des groupements silyl éther ou *tert*-butyle en tant que nucléophiles alternatifs (Schéma 97, gauche). Ces derniers

conduisent aisément à des processus d'élimination permettant la libération d'un proton. Une autre alternative est la mise en place d'alcools fonctionnalisés qui permettraient l'accès à des motifs hétérocycliques (Schéma 97, droite).

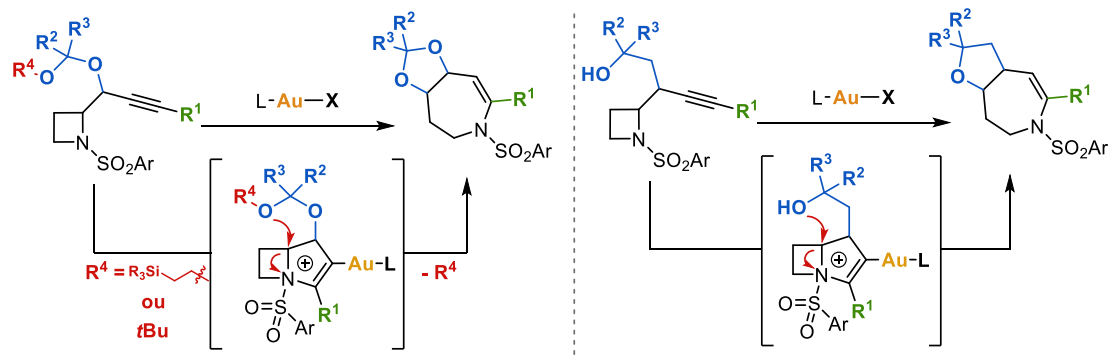


Schéma 97 : extension du concept d'ammoniumation/expansion de cycle à l'utilisation de nucléophiles alternatifs





## CHAPITRE 4

---

**Expansion de cycle par ammoniation :  
formation d'esters de *N*-sulfonyl alkylidène  
tétrahydroazépinol et de *cis*-  
bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes**





Ces travaux s'inscrivent dans la continuité des travaux de thèse effectués par Solène Miaskiewicz.<sup>134</sup>

## I. Découverte des esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol

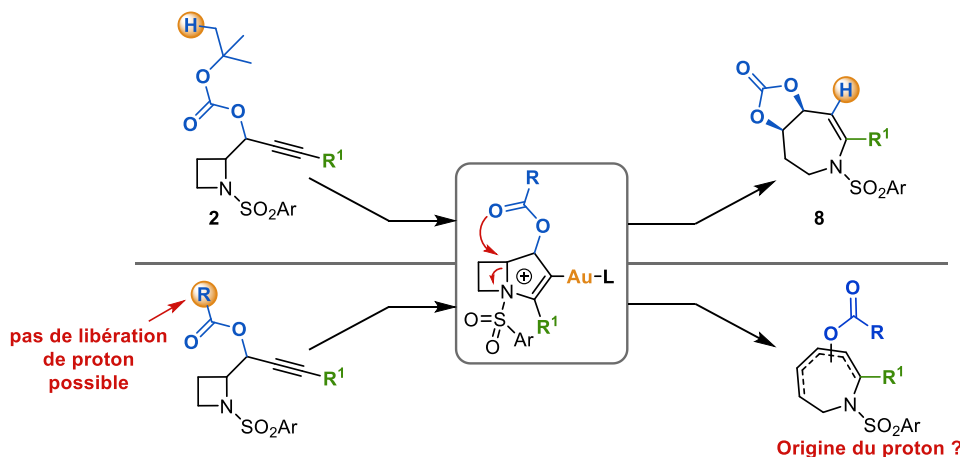
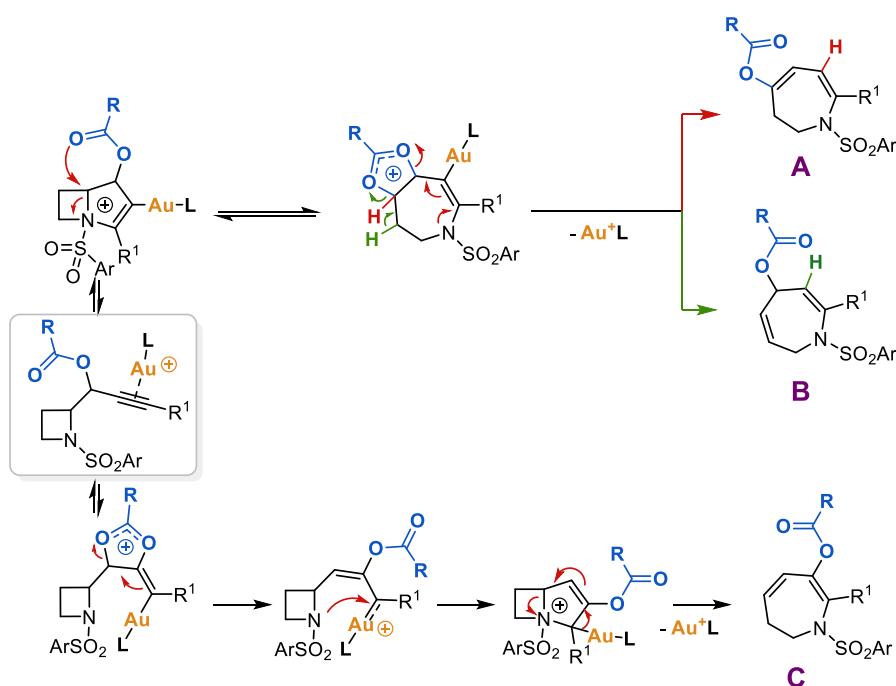


Schéma 98 : stratégie d'ammoniation/expansion de cycle par un nucléophile permettant la libération d'un proton vs un nucléophile aprotique

La synthèse de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol **8**, décrite dans le chapitre précédent par réarrangement de carbonates de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine **2**, corrobore la formation d'un intermédiaire bicyclique vinyl-ammonium-or(I). De plus, la formation de ces carbonates **8** montre la possibilité d'ouvrir cet intermédiaire par un nucléophile interne dans sa position la plus encombrée, en jonction de cycle (Schéma 98, haut). Lors de ce processus, l'élimination du groupement *tert*-butylique assure la libération du proton nécessaire à la déauration. Ces faits laissent à penser que l'ouverture intermoléculaire de cet intermédiaire pourrait être explorée différemment et étendue à d'autres expansions de cycle. En effet, si le nucléophile interne ne permet pas la libération du proton, indispensable à l'étape de déauration, l'ensemble du cycle catalytique serait alors conditionné par la capacité du substrat à libérer l'or au cours du processus (Schéma 98, bas). Il est ainsi possible d'envisager au moins deux scénarios bien distincts (Schéma 99).

Le premier est similaire à la formation des carbonates de tétrahydroazépinediol **8** (Schéma 99, haut). La formation de l'espèce bicyclique vinyl-ammonium-or(I) permet une ouverture intramoléculaire du motif azétidinium, conduisant à la formation d'un dioxolanium de tétrahydroazépine. A ce stade, seules deux évolutions semblent possibles, soit une élimination assistée par le doublet de l'azote sulfonylé (Schéma 99, **A**), soit une élimination de type E<sub>1</sub> ou E<sub>2</sub> (Schéma 99, **B**).

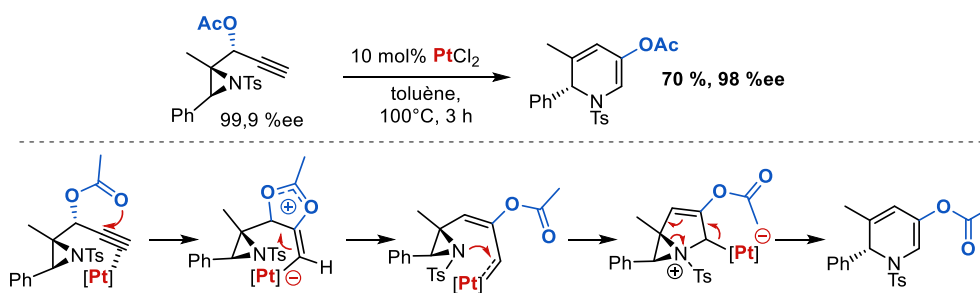
Le second scénario consiste à considérer un processus non plus basé sur l'ammoniumation mais sur l'addition de l'ester sur la triple liaison (Schéma 99, bas). En effet, l'addition de l'ester est envisageable. Cependant, celle-ci est cinétiquement défavorisée (Chapitre 3) et ne peut donc se produire que si le processus d'ammoniumation/expansion est réversible et qu'il constitue une voie sans issue ne conduisant pas à la libération de l'espèce organo-or(I). L'addition de l'ester mènerait alors à la formation d'une espèce carbénoïde d'or(I) électrophile qui, par addition de l'azote sulfonylé suivie d'une expansion de cycle déclenchée par la libération de l'or(I), conduirait au dérivé d'azépine (Schéma 99, C).



**Schéma 99 : réarrangements envisageables lors de l'utilisation d'esters de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine**

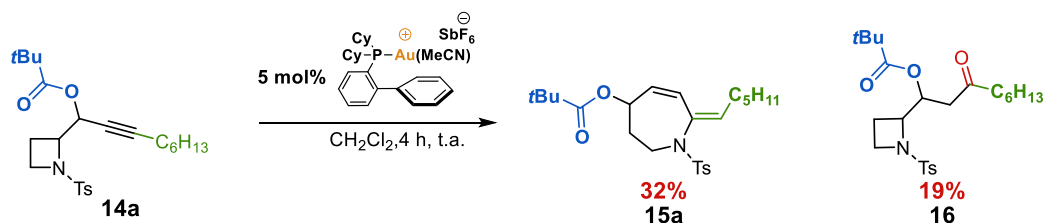
La considération de ce second scénario provient de travaux antérieurs réalisés par le groupe de Sarpong. Ce groupe a décrit la synthèse de 1,2-dihydropyridines substituées par réarrangement d'esters d'aziridines propargylées catalysé au platine(II) (Schéma 100).<sup>174</sup> Les similarités structurales entre l'aziridine impliquée dans ce réarrangement et l'azétidine employée permettent d'envisager un mécanisme similaire pour les deux processus.

<sup>174</sup> M. Motamed, E. M. Bunnelle, S. W. Singaram, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2167–2170.



**Schéma 100 : synthèse de 1,2-dihydropyridines par réarrangement d'esters d'aziridinyl propargyliques catalysé au platine(II) décrit par le groupe de Sarpong**

Afin de déterminer quel processus prend place prioritairement, un premier essai a été réalisé avec le pivalate de (azétidin-2-yl)non-2-yn-1-ol **14a** en présence de 5 mol% de complexe d'or(I) [CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub> dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 101). La réaction mène en quelques heures à la formation de l'ester de tétrahydroazépinol **15a**, non envisagé initialement, à hauteur de 32% ainsi qu'au produit d'hydratation de l'alcyne **16** (19%). La structure unique du tétrahydroazépinol **15a** possédant une double liaison exocyclique a pu être confirmée par des études <sup>1</sup>H-RMN poussées ainsi que par la corrélation carbone-carbone en <sup>13</sup>C-RMN (INADEQUATE). Ces études ont notamment permis de confirmer la localisation et l'enchaînement des insaturations ainsi que l'obtention d'un unique stéréoisomère pour la double liaison exocyclique.



**Schéma 101 : découverte des esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol**

Afin de rationaliser l'obtention de l'ester de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol **15a** possédant une double liaison exocyclique, un mécanisme basé sur l'ammoniation peut être proposé (Schéma 102) : l'activation de l'insaturation par l'or(I) permet la formation de l'espèce bicyclique vinyl-ammonium-or(I) qui, par ouverture intramoléculaire, conduit à un dioxolanium intermédiaire similaire au cas des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol. Ce dioxolanium semble s'ouvrir pour conduire à un èniminium intermédiaire, vraisemblablement par assistance du doublet de l'ènesulfonamide. La présence d'une chaîne aliphatique adjacente à cet iminium permet une tautomérisation en énamine qui conduirait

à la libération du proton nécessaire à l'étape de démétallation ainsi qu'à la formation du produit **15a** obtenu. Cette dernière étape élémentaire de tautomérisation rend l'ensemble de la transformation catalytiquement viable et permet d'expliquer la formation de la double liaison exocyclique.

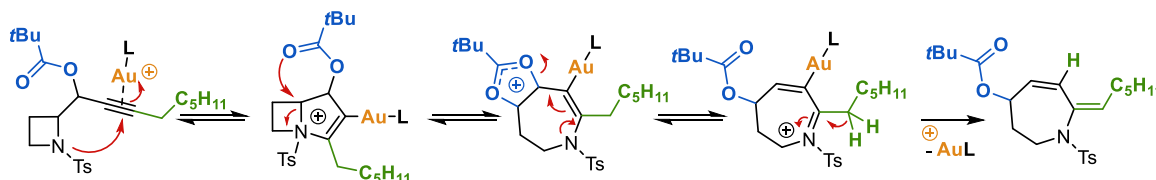


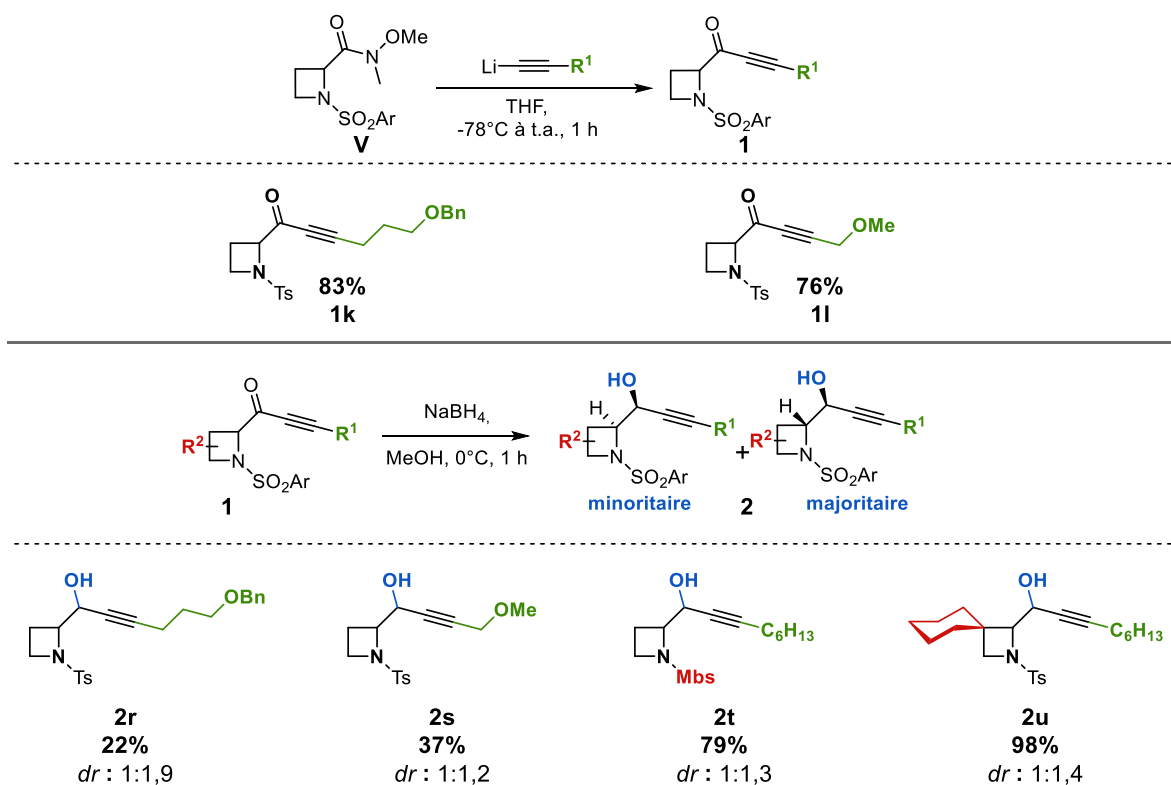
Schéma 102 : mécanisme proposé pour la formation de la *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol

Fort de ce résultat et compte tenu de l'intérêt des structures obtenues, cette nouvelle séquence réactionnelle a été davantage investiguée.

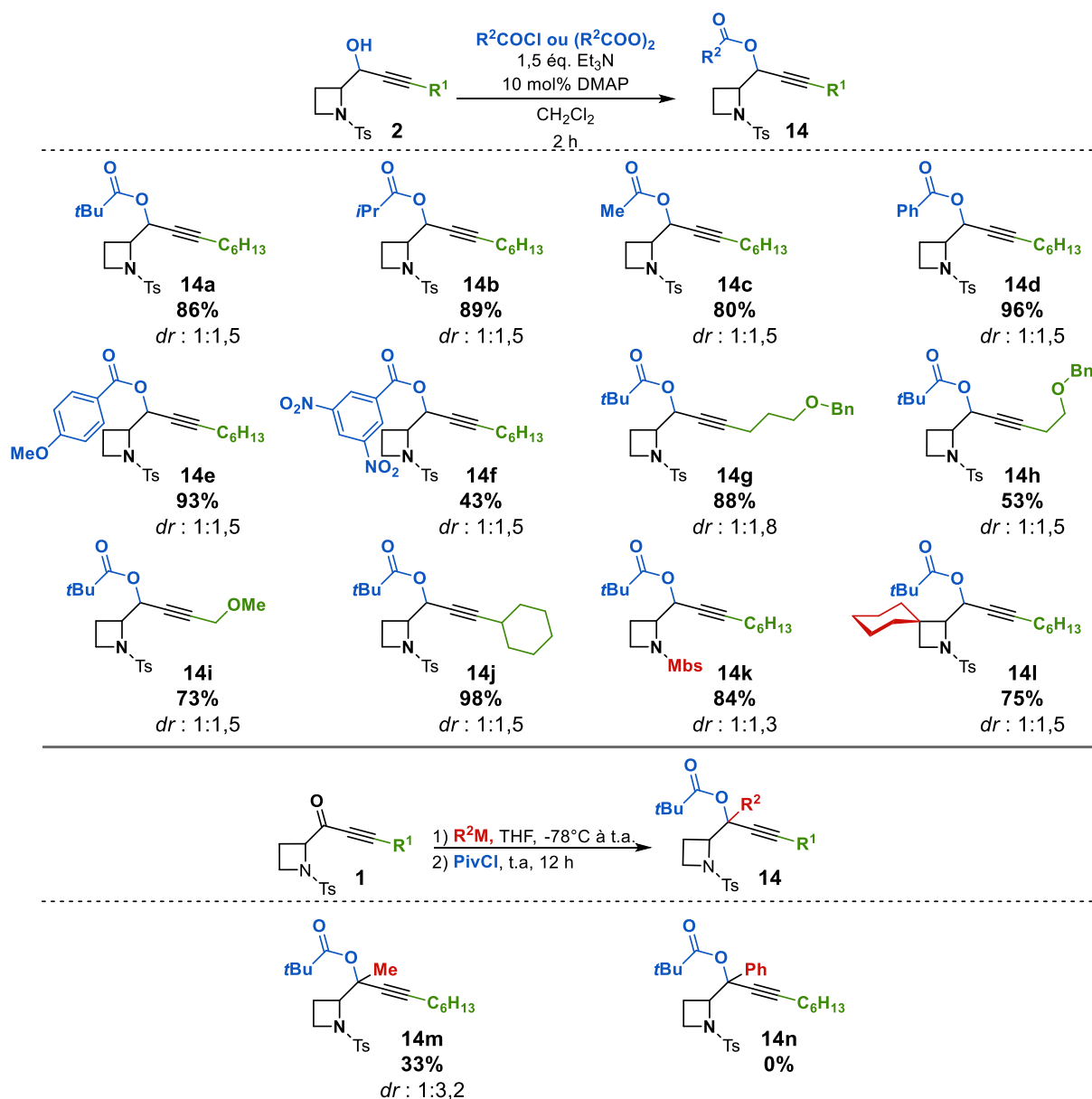
## II. Voie de synthèse des esters de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine

Pour pouvoir accéder à une large variété de dérivés esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol, de nouveaux dérivés d'azétidine ont été synthétisés. Leurs substitutions ont été choisis afin d'évaluer l'impact des paramètres stériques et électroniques sur la réaction. Puisque la réaction nécessite la présence d'une chaîne latérale permettant la libération d'un proton au cours du processus, différentes chaînes ont été introduites et leurs rôles ont été étudiés avec quelques composés spécifiques.

Dans un premier temps, deux nouvelles (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones **1k-l** ont été synthétisées. Ces ynones ainsi que deux autres précédemment synthétisées ont été réduites en leurs ynols **2r-u** correspondants à l'aide de borohydrure de sodium (Schéma 103).

Schéma 103 : réduction des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones **1** en (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2**

A partir de l'ensemble du panel de (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2** disponible, divers esters de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine ont été synthétisés (Schéma 104). L'estérification a été réalisée avec le chlorure ou l'anhydride d'acide correspondant en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante. L'ensemble des esters a pu être obtenu avec de bons rendements (Schéma 104, 53 à 98%) sauf pour l'ester dinitrobenzoïque **14f** (43%) obtenu avec un rendement inférieur du fait de sa stabilité moindre. Le choix des esters introduits permet d'étudier l'influence de son effet stérique **14a-c** ainsi que ses effets électroniques **14d-f**.


 Sch\u00e9ma 104 : synth\u00e8se d'esters de 1-(*N*-sulfonylaz\u00e9tidin-2-yl)yn-1-yle

D'autre part, afin d'\u00e9tudier l'impact de la substitution au pied de l'ester, le d\u00e9riv\u00e9 **14m** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 (Sch\u00e9ma 104). Ce dernier a \u00e9t\u00e9 obtenu par addition nucl\u00e9ophile du complexe MeLi.LiBr sur l'ynone **1** correspondante suivie du pi\u00e9geage de l'interm\u00e9diaire par le chlorure de pivaloyle. Si le d\u00e9riv\u00e9 **14m** a pu \u00eatre obtenu avec des rendements modestes (33%), le passage d'une substitution m\u00e9thyle \u00e0 ph\u00e9nyle n'a pas permis de conduire au compos\u00e9 **14n**. L'inaccessibilit\u00e9 au compos\u00e9 **14n** est sans doute due \u00e0 l'augmentation de l'encombrement de l'alcoolate interm\u00e9diaire form\u00e9, trop peu r\u00e9actif pour r\u00e9agir avec le chlorure de pivaloyle ; seul l'alcool est obtenu en fin de r\u00e9action.

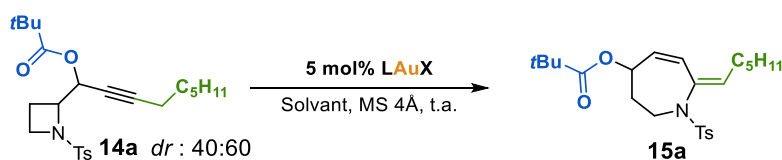
### III. Synthèse d'esters de *N*-sulfonyl alkyldène tétrahydroazépinol et de *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes

Avec cette série d'esters en mains, les conditions optimales de formation des esters de *N*-sulfonyl alkyldène tétrahydroazépinol ont été recherchées.

#### III.1. Optimisation de la réaction

L'optimisation de la réaction a été effectuée à l'aide de l'ester d'azétidine **14a**, fonctionnalisé par une chaîne hexyle sur l'alcyne en présence de 5 mol% de catalyseur à température ambiante dans le dichlorométhane (Tableau 3).

Tableau 3 : optimisation de la réaction de formation des d'esters de *N*-sulfonyl alkyldène tétrahydroazépinol



Entrée	Catalyseur	Solvant	t(h)	14a <sup>a</sup>	15a <sup>a</sup>
1	[CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub> <sup>b,c</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	-	32%
2	[CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	-	54%
3	[JohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	20%	28%
4	Cy <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	-	52%
5	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	-	66%
6	[(ArO) <sub>3</sub> PAu/AgSbF <sub>6</sub> <sup>d</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	-	63%
7	( <i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	-	71%
8	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>4</b>	-	<b>80%</b>
9	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	50%	30%
10	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgOTf	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	68%	31%
11	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	21%	54%
13	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	6	30% ( <i>dr</i> : 0:1)	32%
14	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	<b>Toluène</b>	6	-	20% <sup>e</sup>
15	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	<b>THF</b>	6	-	30% <sup>e</sup>
16	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	<b>MeCN</b>	6	-	27% <sup>e</sup>
17	<b>AuCl<sub>3</sub></b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	-	48%
18	<b>PtCl<sub>2</sub></b>	Toluène <sup>f</sup>	3	-	42%
19	AgSbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	100%	-

<sup>a</sup> rendements déterminés par RMN grâce à un étalonnage interne (téréphtalate de diméthyle). <sup>b</sup> réaction réalisée sans tamis moléculaire. <sup>c</sup> formation de 19% de produit d'hydratation **16**. <sup>d</sup> Ar = 2,4-di-tert-butylphényl. <sup>e</sup> formation de produits de dégradation non identifiées. <sup>f</sup> réaction réalisée à 100 °C.

L'utilisation du complexe préactivé [CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub> mène à l'ester de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol **15a** avec un rendement de 32% accompagné de 19% de produit d'hydratation **16** (Tableau 3, Entrée 1). Afin de s'affranchir de cette réaction parasite, du tamis moléculaire 4 Å a été ajouté au milieu réactionnel, permettant une augmentation du rendement en faveur du composé **15a** de 32 à 54% (Tableau 3, Entrée 1 vs Entrée 2). La variation du ligand CyJohnPhos par le JohnPhos, plus encombré, conduit à une diminution de la réactivité du complexe (Tableau 3, Entrée 2 vs Entrée 3). Augmenter le caractère électrodonneur de la phosphine n'entraîne pas de variation significative du rendement (Tableau 3, Entrée 2 vs Entrée 4). De manière générale, l'utilisation de ligands électrodonneurs conduit à la formation de plusieurs sous-produits vinyliques, trop instables pour être isolés, ce qui semble indiquer des processus d'élimination compétitifs.

Si l'on raisonne sur le mécanisme initialement proposé (Schéma 102), la formation successive de plusieurs espèces organométallées implique que la liaison carbone-or formée soit suffisamment robuste pour permettre à cet ensemble d'équilibre de prendre place. Dans le cas contraire, une protodéauration erratique prend place, expliquant la formation de sous-produits vinyliques. Par conséquent, afin de ralentir la vitesse de démétallation pour permettre une protodéauration sélective et former exclusivement le composé **15a**, l'utilisation de ligands électroattracteurs semble plus appropriée. Cette tendance est observée expérimentalement (Tableau 3, Entrées 5 à 8) et l'emploi de ces ligands conduit de manière générale à une réaction plus sélective. C'est avec le ligand le plus électroattracteur tris(pentafluorophényl)phosphine que le meilleur rendement est obtenu (Tableau 3, Entrée 8).

L'influence du contre-ion sur la réaction a également été étudiée. La substitution du contre-ion SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> par NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> conduit à une inhibition de l'activité catalytique (Tableau 3, Entrée 9) tandis que l'utilisation d'autres contre-ions peu coordinants, tels que BF<sub>4</sub><sup>-</sup> et TfO<sup>-</sup>, montre une rapide décroissance de l'activité catalytique, signe d'une désactivation du catalyseur (Tableau 3, Entrées 10 et 11).

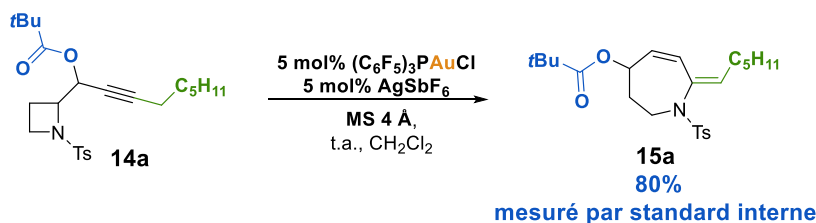
Par ailleurs, l'influence du solvant a également été évaluée. La diminution de la constante diélectrique lors du passage du dichlorométhane ( $\epsilon = 8,9$ ) au chloroforme ( $\epsilon = 4,8$ ) engendre une diminution de la réactivité qui se traduit par une conversion incomplète. Il est intéressant de noter la forte différence de réactivité entre les deux diastéréoisomères (Tableau 3, Entrée



13). En effet, dans ces conditions, un seul diastéréoisomère est converti en *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol. L'utilisation d'un solvant aromatique (Tableau 3, Entrée 14) ou de solvants possédant un caractère accepteur de liaisons hydrogène, tels que le THF ( $pK_{\text{BHX}} = 1,3$ ) ou le MeCN ( $pK_{\text{BHX}} = 0,9$ ) a conduit à la formation d'une importante quantité de sous-produits non indentifiables (Tableau 3, Entrées 15 et 16). L'importante dégradation observée avec les solvants avec un  $pK_{\text{BHX}}$  élevé peut être attribuée à l'assistance du solvant à générer des processus d'élimination parasites. L'utilisation du sel d'or(III),  $\text{AuCl}_3$ , mène au tétrahydroazépinol **15a** avec un rendement plus modeste (Tableau 3, Entrées 15 et 16) tout comme l'utilisation du platine(II) (Tableau 3, Entrées 17 et 18). Par ailleurs, un test avec un sel d'argent a été réalisé, celui-ci ne conduit pas à l'ester de tétrahydroazépinol **15a** (Tableau 3, Entrée 19).

C'est au final l'emploi du complexe chloro[tris(pentafluorophényl)phosphine] or(I) activé avec l'héxafluoroantimonate d'argent(I) en présence de tamis moléculaire 4 Å dans le dichlorométhane à température ambiante, qui constitue les conditions optimales pour réaliser cette transformation.

Tableau 4 : optimisation de la purification des *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol



Entrée	Purification	Rendements isolés <sup>a</sup>
1	$\text{SiO}_2$	42-72%
2	$\text{Al}_2\text{O}_3$	0-60%
3	$\text{Al}_2\text{O}_3$ basique	0-66%
4	$\text{SiO}_2$ , $\text{Et}_3\text{N}^b$	71-72%

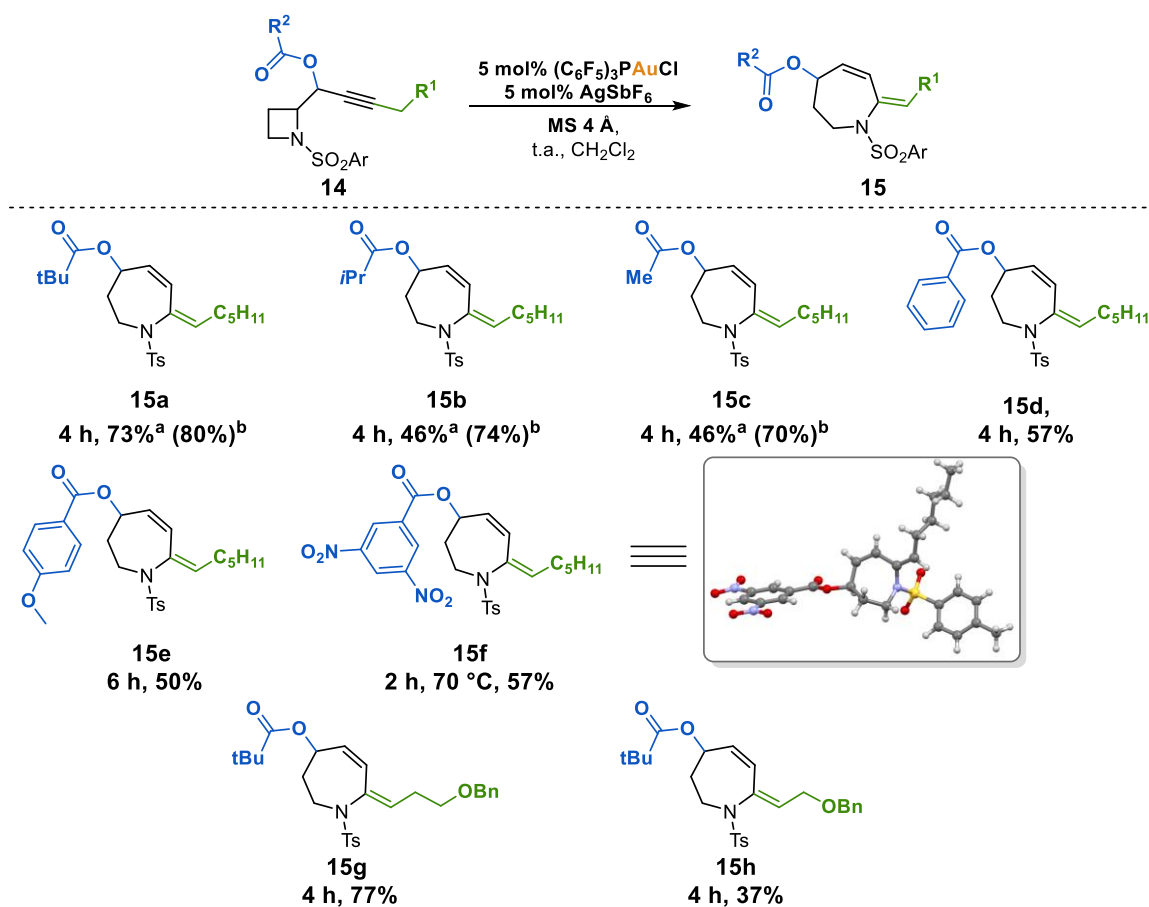
<sup>a</sup> réaction reproduite au minimum trois fois. <sup>b</sup> silice lavée 3 fois avec une solution de 10% de  $\text{Et}_3\text{N}$  dans le pentane, séchée sous vide et rincée avec l'éluant de chromatographie lors de l'utilisation.

Lors de l'optimisation des conditions réactionnelles, les rendements ont été déterminés par étalonnage interne. Cependant, du fait de l'enchaînement particulier des insaturations et de la présence d'un ester en position allylique, les *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol possèdent une réactivité importante et ce, particulièrement en milieu acide de Brønsted, ce

qui rend leur purification difficile. Il a de ce fait été nécessaire d'optimiser l'étape de purification afin d'obtenir les *N*-sulfonyl alkyldène tétrahydroazépinol avec le rendement le plus élevé et de manière reproductible (Tableau 4). Compte tenu de l'acidité de la silice, celle-ci a conduit comme attendu à des rendements non reproductibles (Tableau 4, Entrée 1). le constat a été le même avec des supports moins acides, tels que l'alumine ou l'alumine basique (Tableau 4, Entrées 2 et 3). Seule l'utilisation d'une silice désactivée à la triéthylamine puis lavée lors de son utilisation a permis d'obtenir une bonne reproductibilité avec de bons rendements (Tableau 4, Entrée 4).

### III.2. Etude du champ d'application de la réaction de formation des esters de *N*-sulfonyl alkyldène tétrahydroazépinol

A l'aide de ces conditions optimales, il a été possible d'étudier l'étendue de la réaction (Schéma 105).



<sup>a</sup> rendements isolés. <sup>b</sup> rendements mesurés sur le brut réactionnel à l'aide d'un standard interne (diméthyltéréphtalate).

Schéma 105 : étude de l'étendue de la séquence ammoniation/expansion de cycle pour la synthèse des esters de *N*-sulfonyl alkyldène tétrahydroazépinol

L'influence du nucléophile interne a dans un premier temps été évaluée. Si l'effet stérique de l'ester montre peu d'influence sur l'efficacité de la réaction lors de la détermination du rendement par étalonnage interne, la stabilité des produits formés est très différente, ce qui se traduit par une importante différence entre le rendement mesuré et le rendement isolé (Schéma 105, **15a** vs **15b** vs **15c**). Ainsi, les esters moins encombrés, isobutyrate **15b** et acétate **15c**, ont été obtenus avec des rendements isolés inférieurs à celui du pivalate **15a**. Les esters aromatiques sont également tolérés et l'influence des propriétés électroniques du noyau aromatique a pu être évaluée (Schéma 105, **15d** à **15f**). Ces esters aromatiques se sont également avérés être de stabilité inférieure au pivalate et une perte de rendement a été observée durant la purification. L'instabilité des produits formés n'a pas permis de clairement distinguer l'effet électronique du groupement aromatique sur le rendement. Finalement, c'est le temps de réaction qui a donné quelques informations sur leurs influences. Ainsi, l'utilisation d'un benzoate conduit au tétrahydroazépinol **15d** avec un temps de réaction similaire au pivalate, tandis que l'utilisation d'un *para*-méthoxybenzoate (**15d**) nécessite un temps plus long, ce qui est en accord avec la stabilisation de l'intermédiaire dioxolanium par effet mésomère donneur du substituant méthoxy (Schéma 102). A l'inverse, l'utilisation du 3,5-dinitrobenzoate (**15f**), de nucléophilie inférieure, a nécessité une activation thermique afin de promouvoir la réaction. L'obtention du tétrahydroazépinol **15f** a permis de confirmer la structure des esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol par diffraction des rayons X. Les clichés RX obtenus sont en accord avec la détermination structurale effectuée par RMN et confirment aussi la stéréochimie *E* de la double liaison exocyclique.

Dans un second temps, l'influence de la substitution de l'alcyne a été évaluée. La fonctionnalisation de la chaîne primaire par un éther benzylique n'affecte pas de manière significative le rendement, à condition que celle-ci ne se trouve pas en position allylique (Schéma 105, **15g** vs **15h**). De manière intéressante, réduire davantage la taille de la chaîne séparant l'alcyne et la fonctionnalisation (**14i**) conduit non pas à la formation de l'ester de tétrahydroazépinol **15i** mais à la 2-formyl-6,7-dihydroazépine **16** (Schéma 106). Cependant, l'ester **15i** a pu être observé lors du suivi de la réaction ; le composé **16** est donc essentiellement produit lors de la purification. On peut en conclure que sa formation provient de l'élimination du pivalate **15i** en milieu acide suivie de l'hydrolyse de l'oxonium formé, générant ainsi l'aldéhyde. Si la structure de **16** laisse apparaître un motif diène

électrodéficient, ce dernier est non réactif vis-à-vis de divers diénophiles (anhydride maléique, *N*-phényl maléimide, acétylènedicarboxylate de diméthyle).

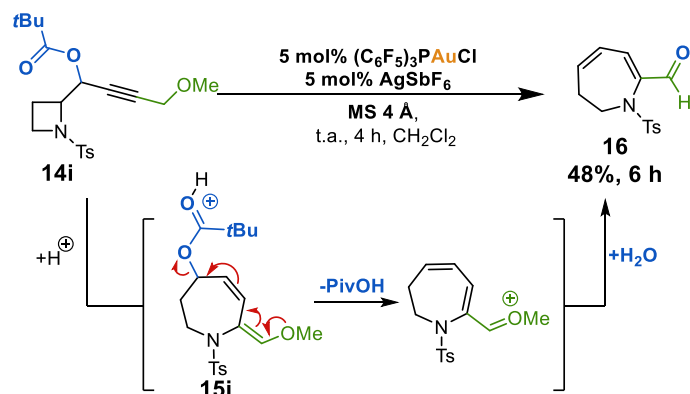


Schéma 106 : formation de l'aldéhyde de 2-formyl-6,7-dihydroazépine 16

L'introduction d'une chaîne cyclohexyle sur l'alcyne ne permet pas de conduire à l'ester de tétrahydroazépinol souhaité **15j** mais conduit à la formation de dérivés pyrroliques (Schéma 107). L'incapacité de former le tétrahydroazépinol souhaité lors de l'utilisation d'une chaîne secondaire sur l'alcyne peut s'expliquer par l'encombrement trop important qu'elle apporte, qui ne permet pas l'alignement des orbitales de l'hydrogène avec le système  $\pi$  de l'éniminium (Schéma 102). Or, cette condition est *sine qua non* pour la libération d'un proton nécessaire à la viabilité du processus.

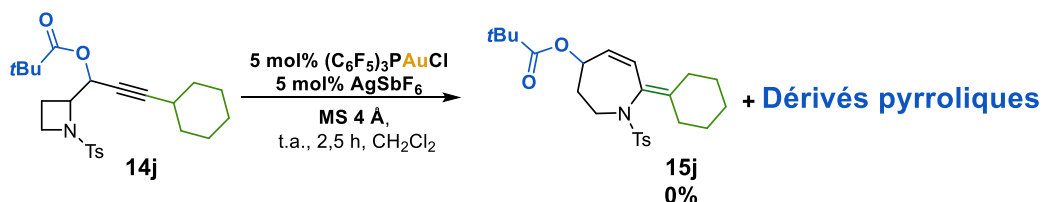


Schéma 107 : limite de la réaction avec les chaînes ramifiées

Par ailleurs, le remplacement du groupement sulfonylé, tosyle, par le groupement *para*-méthoxybenzènesulfonylé (Mbs) électroniquement plus riche, permet la formation de l'ester de tétrahydroazépinol **15k** (Schéma 108) avec une cinétique plus rapide (2,5 h vs 4 h) sans affecter de manière significative le rendement (67% vs 73%). L'effet de la substitution sur l'azétidine a également été évaluée avec l'introduction d'un spirocycle, adjacent au pivalate dans le composé **14l**. Ce dernier réagit plus lentement que son homologue non substitué (Schéma 108, **15l**, 12 h vs 4 h) et avec un rendement bien plus faible (11% vs 73%). Ce rendement peut néanmoins être nettement augmenté avec une augmentation de la charge

catalytique (47% vs 11%). Ces résultats reflètent bien l'effet de l'encombrement produit par le spirocycle. La fonctionnalisation au pied de l'ester a également conduit à la formation du tétrahydroazépinol correspondant **15m** avec un rendement modeste à température ambiante (33%) mais qui peut être augmenté lors de l'abaissement de la température de la réaction à 0°C (47%).

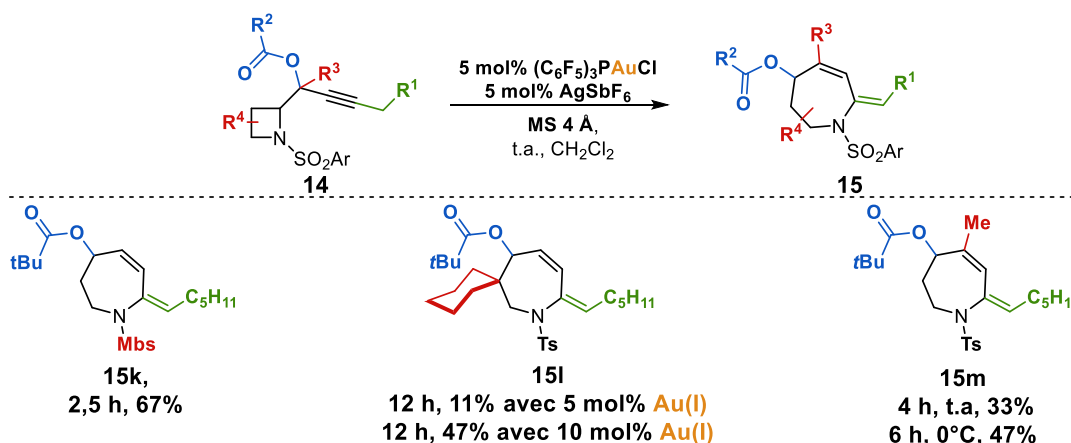


Schéma 108 : étude de l'influence du groupement sulfonylé, de la substitution de l'azétidine et de la fonction propargylique du substrat de départ

### III.3. Cas particulier des alcynes vrais

Comme mentionné précédemment, l'ensemble du cycle catalytique repose sur la capacité du substrat à libérer l'or au cours du processus. Si la présence d'une chaîne latérale à l'alcyne assure la génération d'un proton permettant la déauration, l'utilisation d'un alcyne vrai soulève à nouveau la question du chemin réactionnel emprunté pour conduire à la libération de l'or(I). Ainsi, lorsque l'azétidine **14m** (Schéma 109) est mis en présence de 5 mol% du complexe  $[CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF_6$ , elle conduit en quatre heures à la formation d'une structure dimérique unique, constituée de deux tétrahydroazépinols fusionnés par un pont cyclobutane **17a**. Cet homodimère de bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutane **17a** a été obtenu avec un rendement élevé, sous forme d'un mélange de trois diastéréoisomères (Schéma 109).

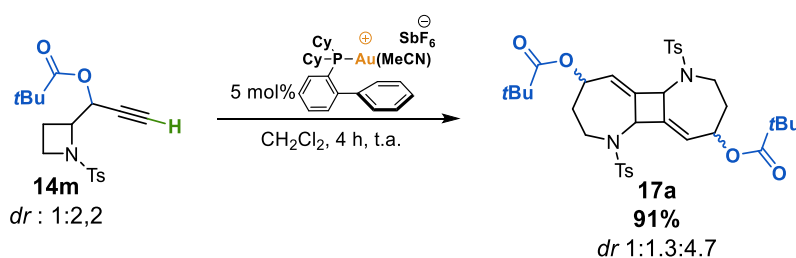


Schéma 109 : découverte des *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes

Pour essayer de rationaliser cette nouvelle réaction, six nouveaux esters de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine **14** ont été synthétisés (Schéma 110). Ces derniers ont été obtenus avec de bons rendements (73-86%) par estérification et déprotection du groupement silylé au TBAF à partir des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols silylés **2**.

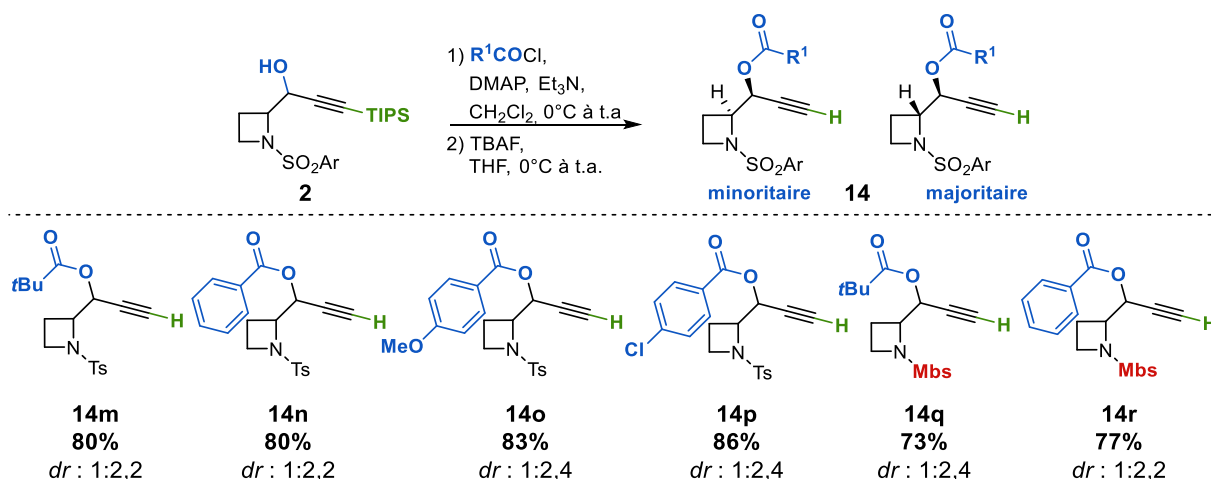
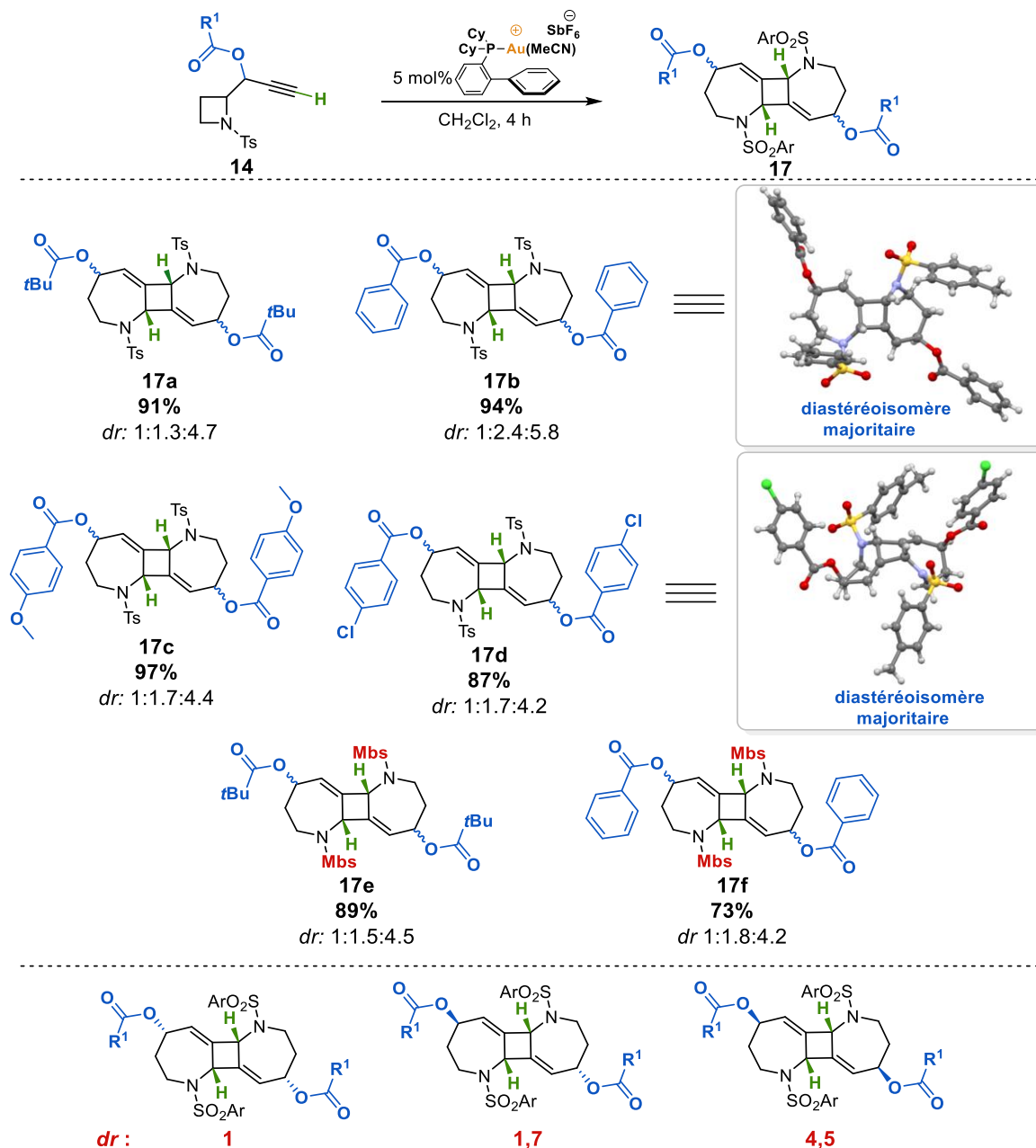


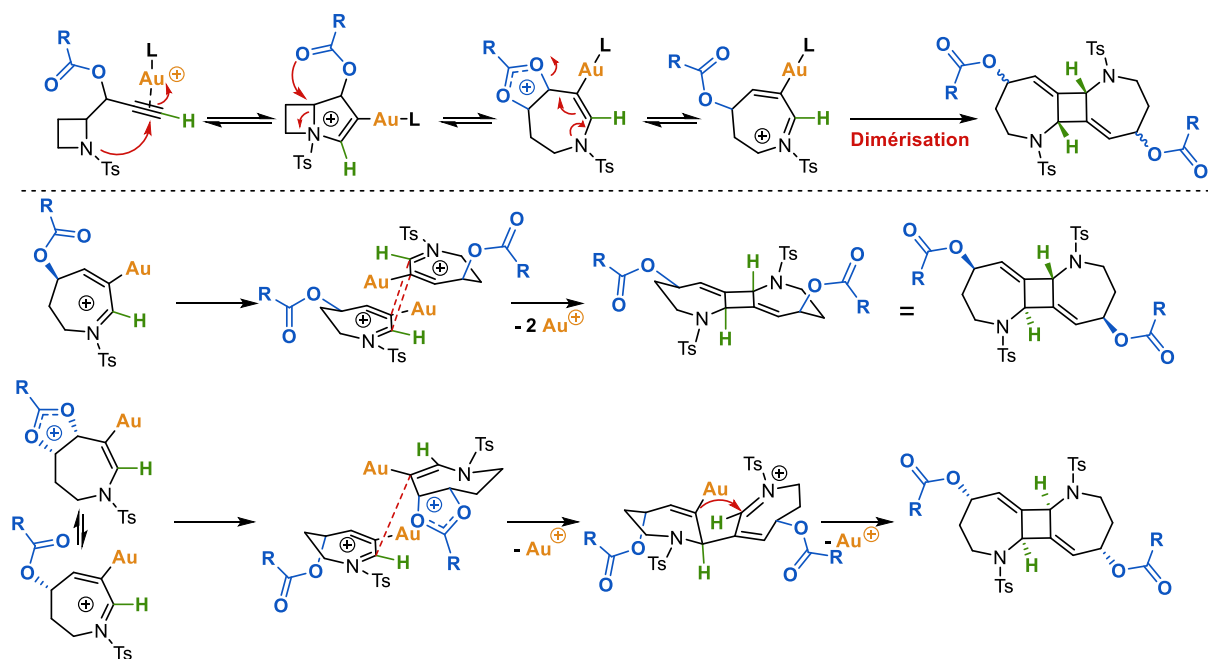
Schéma 110 : synthèse d'esters de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine

L'obtention de ces esters de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine (**14m** à **14r**) a permis la synthèse de six esters de bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutane **17** (Schéma 111). Ces derniers ont été obtenus avec de bons rendements (73-94%) avec peu d'influence de la nature du groupement sulfonylé ou du nucléophile interne sur le rendement mais également sur la diastéréosélectivité puisque les proportions sont similaires ( $\approx 4,5 : 1,7 : 1$ ). L'obtention de structures cristallographiques a permis de révéler la nature *cis* du pont cyclobutyle. Par ailleurs, les RMN  $^{13}C$  et  $^1H$  des trois différents diastéréoisomères ont montré que deux d'entre eux étaient symétriques. L'étude  $^1H$ -RMN NOE a, quant à elle, révélé la même relation spatiale entre les hydrogènes du cyclobutane sur les trois diastéréoisomères. C'est avec l'ensemble de ces informations qu'a pu être déterminée la relation structurale entre les trois diastéréoisomères (Schéma 111, bas).



**Schéma 111 : synthèse des *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes par ammoniation/expansion/dimérisation**

Pour expliquer la formation de ces tricycles, le mécanisme suivant peut être proposé (Schéma 112). L'activation de l'insaturation par l'or(I) permet la formation de l'espèce bicyclique vinyl-ammonium-or(I) qui, par ouverture intramoléculaire, conduit à un dioxolanium. Ce dernier peut être ouvert par assistance du doublet de l'ènesulfonamide et conduire à un èninium-or(I) intermédiaire. L'absence d'hydrogène sur la chaîne latérale ne permet pas de conduire à la protodéauration et l'espèce èninium-or(I) dipolaire conduit à l'homodimérisation permettant la régénération de l'espèce catalytique.



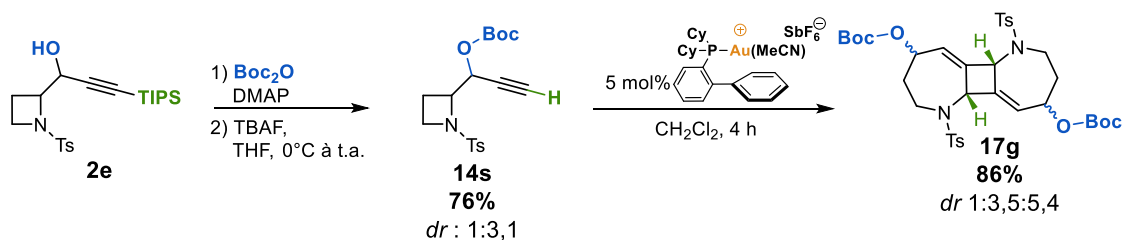
**Schéma 112 : mécanisme proposé pour la formation des *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes tenant compte de la stéréochimie du cyclobutane (dans un souci de clarté, un seul diastéréomère ainsi qu'un seul énantiomère a été représenté pour chaque cas)**

Afin d'expliquer la formation du cyclobutane par homodimérisation, deux mécanismes peuvent être envisagés. Le premier (Schéma 112, haut) reposerait sur une double addition de l'intermédiaire èneiminium-or(I) dipolaire sur lui-même conduisant à la formation du cyclobutane et à la libération des deux complexes d'or(I). Cependant, ce mécanisme peut être rapidement réfuté puisqu'il devrait conduire exclusivement à la formation de cyclobutanes *trans*.

Le second mécanisme envisageable est une addition séquentielle possible du fait de la probable coexistence de l'ènesulfonamide et de l'èniminium. Ainsi, l'addition nucléophile de l'ènesulfonamide sur l'èneiminium permet la libération d'un premier complexe d'or et conduit à un intermédiaire ouvert bisazépinique. Ce dernier évolue vers la formation d'un nouvel èneiminium qui, par addition nucléophile intramoléculaire de l'organo-or(I) restant, permet la libération du second complexe d'or et la formation du *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutane.<sup>175</sup>

<sup>175</sup> Pour un autre exemple d'addition nucléophile d'une espèce organo-or(I) formant des cyclobutanes, voir : L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16804–16805.



Schéma 113 : formation du carbonate de *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes

De manière surprenante, l'utilisation de la 1-(1-sulfonylazétidin-2-yl)prop-2-yn-1-yle **14s** fonctionnalisée avec un groupement Boc ne conduit pas à la formation du carbonate de tétrahydroazépinediol correspondant mais à la formation de l'espèce dimérique **17g** (Schéma 113). Ce résultat suggère que le processus de dimérisation est cinétiquement favorisé par rapport au processus d'élimination du groupement *tert*-butylique. De plus, ce résultat constitue une preuve mécanistique pour la formation des carbonates de tétrahydroazépinediol puisque la formation des dimères nécessite un équilibre entre l'ènesulfonamide et l'èneiminium ; or, cet équilibre est requis pour que le diastéréoisomère majoritaire puisse conduire à la stéréochimie *cis* du carbonate **8** final (Schéma 114).

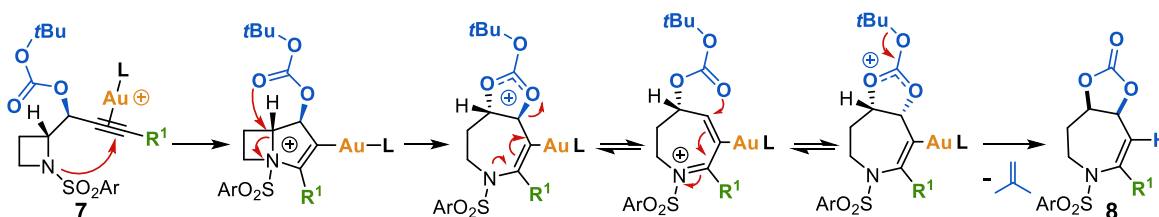


Schéma 114 : rappel mécanistique de la formation des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol avec le diastéréoisomère majoritaire

### III.4. Utilisation de chaînes latérales ne portant pas d'hydrogène en $\alpha$ de l'alcyne

Afin d'étendre le concept initial d'expansion de cycle suivi d'une démétallation dictée par la nature du substrat, la substitution de la chaîne latérale de l'alcyne par un groupement incapable de libérer un proton a été évaluée. Ainsi, les esters portant une chaîne phényle **14t** et *tert*-butyle **14u** ont été synthétisés et engagés dans les conditions optimales pour la synthèse des esters de tétrahydroazépinol (Schéma 115). Si pour le dérivé phényle **14t**, le pyrrole **18** a pu être isolé avec un rendement modeste de 9%, l'utilisation du groupement *tert*-butyle **14u** n'a pas conduit à la formation d'un produit identifiable.

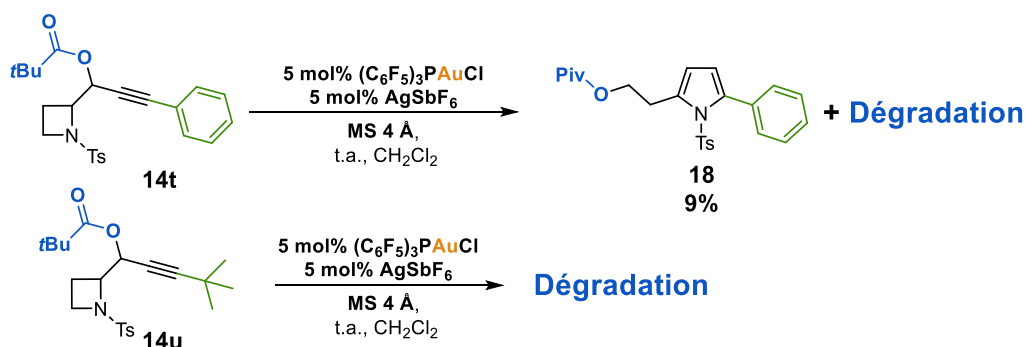


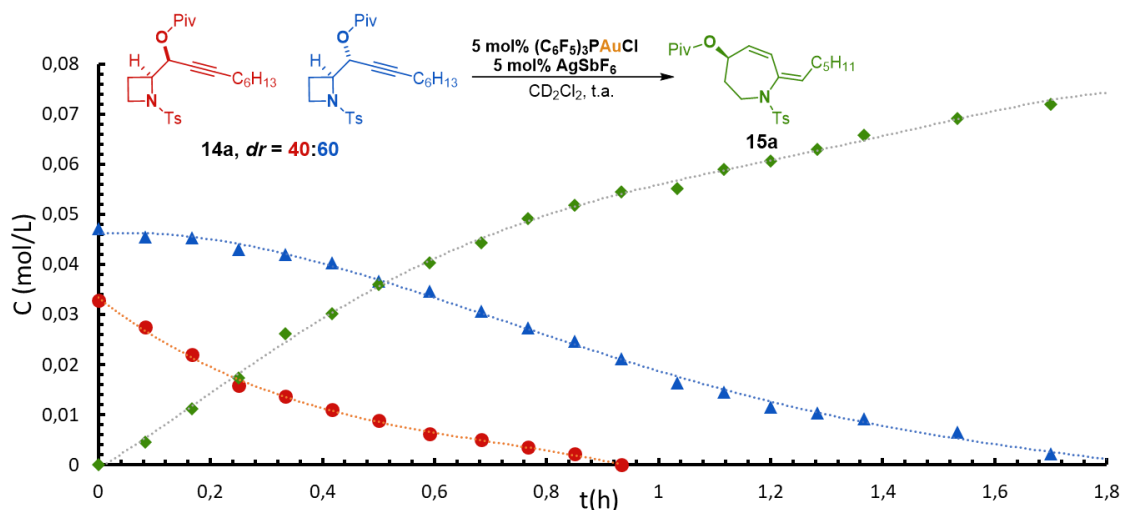
Schéma 115 : tentatives d'ammoniumation/expansion de cycle avec des chaînes latérales « aprotiques »

### III.5. Etude mécanistique de la séquence ammoniumation/expansion de cycle avec les esters de *N*-sulfonyl 2-(1-hydroxypropyn-2-yl) azétidine

Afin de mieux appréhender le déroulement du processus, une étude cinétique couplée à des marquages isotopiques a été réalisée. L'étude cinétique de la réaction de formation des esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol indique une différence de cinétique plus marquée entre les deux diastéréoisomères que dans le cas des carbonates de tétrahydroazépinediol (Graphique 3). En effet, durant les vingt-cinq premières minutes<sup>176</sup> de réaction, la concentration du diastéréoisomère majoritaire reste quasi inchangée, signe que le diastéréoisomère minoritaire est principalement consommé. Dès lors que la concentration du diastéréoisomère minoritaire devient négligeable par rapport au majoritaire (25 min), ce dernier adopte un régime cinétique exponentiel similaire au diastéréoisomère minoritaire. Ces deux profils sont tous deux en accord avec l'ordre 1 de la vitesse de réaction.<sup>177</sup> La similarité d'ordre de réaction semble à nouveau indiquer que l'étape cinétiquement limitante émane du processus d'expansion.

<sup>176</sup> Cet effet se traduit également par la faible corrélation lors de la détermination de la loi cinétique ; si le palier des 25 minutes est considéré, une corrélation de 90% est obtenue. En s'affranchissant de ce palier, la corrélation est de 99%.

<sup>177</sup> Diastéréoisomère majoritaire : cinétique 1<sup>er</sup> ordre  $k = 0,0279 \text{ min}^{-1}$  ; diastéréoisomère minoritaire : cinétique 1<sup>er</sup> ordre  $k = 0,0506 \text{ min}^{-1}$ .



Graphique 3 : étude cinétique de la formation des esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol

Par ailleurs, afin de vérifier que le processus se déroule bien selon le mécanisme initialement postulé, différents marquages ont été effectués dans le but de prouver que : l'ammoniation est bien le processus prioritaire (Schéma 116, rouge), qu'aucun réarrangement de la position propargylique n'est impliqué (Schéma 116, vert), que le proton provient bien de la chaîne latérale de l'alcyne (Schéma 116, bleu).

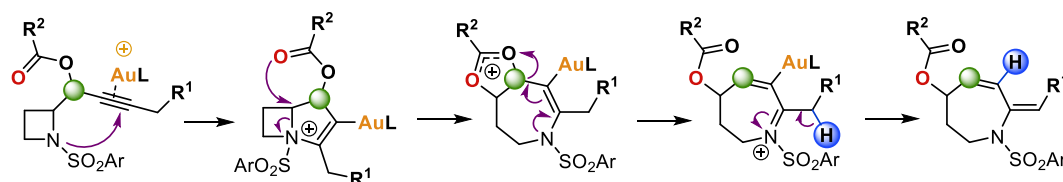


Schéma 116 : marquages envisagés en tant que preuves mécanistiques du processus d'ammoniation/expansion/élimination

Le marquage de la position au pied de l'ester par un deutérium ne montre aucune perte de marquage ni de migration du deutérium lors de la réaction. Ce résultat prouve bien que cette position n'est pas impliquée dans le réarrangement (Schéma 117).

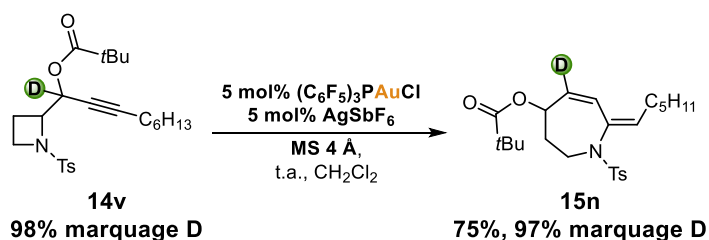
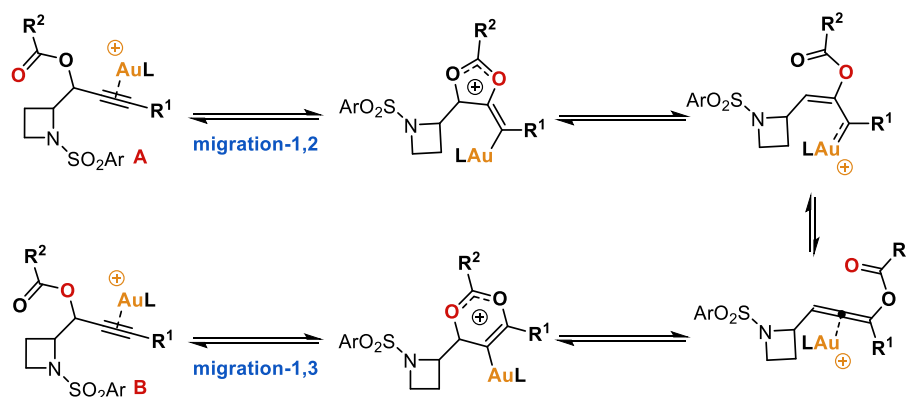


Schéma 117 : expérience de marquage au deutérium en  $\alpha$  de l'ester

Dans le but de prouver que le mécanisme passe par une réaction d'ammoniation et qu'aucune migration de l'ester sur l'insaturation ne se produit au préalable, le marquage spécifique d'un des deux oxygènes du carbonyle de l'ester à l'oxygène 17 a été envisagé.

L'isotope  $^{17}\text{O}$  visible en RMN permet aisément de distinguer l'ordre de la liaison C-O.<sup>178</sup> Par conséquent, si une migration préalable de l'ester à l'ammoniumation se produisait, cela se traduirait par l'obtention de deux signaux en  $^{17}\text{O}$ -RMN du fait de l'équilibre entre les deux isotopomères (Schéma 118, équilibres entre A et B). A l'inverse, si l'ammoniumation est prioritaire, alors un seul signal est observé avec pour seule variation le déplacement chimique, signe du changement d'ordre de la liaison C-O.



**Schéma 118** : équilibres entre migrations 1,2 et 1,3 de l'ester permettant l'interconversion des isotopomères

L'ester marqué à l'oxygène 17 a été synthétisé à l'aide d'une procédure décrite dans la littérature.<sup>179</sup> L'hydrolyse du chlorure de pivaloyle avec de l'eau marquée à 20% à l'oxygène 17 suivie d'un couplage au DCC avec l'azétidine **2a** conduit au composé **14w** sous forme d'un unique isotopomère marqué à 10% (Schéma 119, haut). Ce dernier a été engagé dans les conditions standards pour la formation d'esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol et a conduit à l'ester **15o** en tant qu'unique isotopomère, comme l'atteste la  $^{17}\text{O}$ -RMN (Schéma 119, bas). Ce résultat confirme bien l'hypothèse initiale.

<sup>178</sup> W. G. Klemperer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 246–254.

<sup>179</sup> T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868–9878

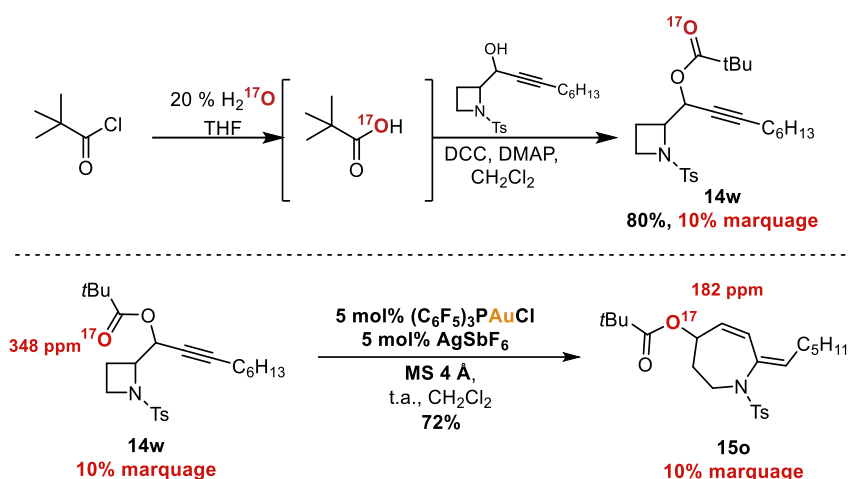
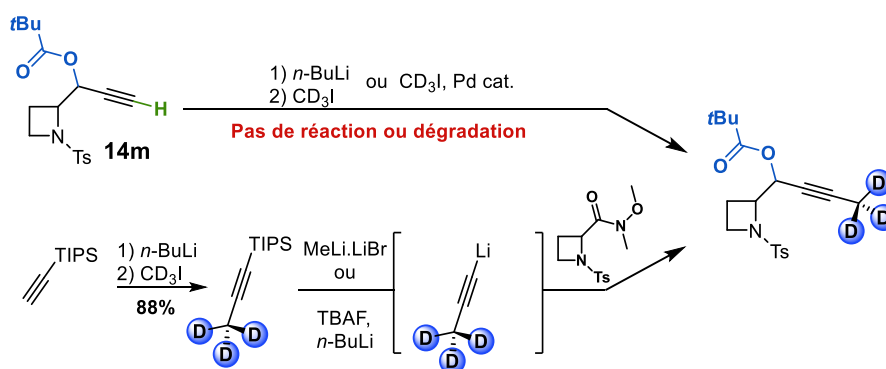


Schéma 119 : expérience de marquage à l'oxygène 17

D'autre part, afin de prouver que la protodéauration provient bien de la libération d'un proton de la chaîne adjacente à l'alcyne, le marquage au deutérium de celle-ci a été envisagé. La première stratégie de synthèse envisagée a été d'incorporer le motif méthyl- $d_3$  sur l'alcyne vrai de l'azétidine **14m**, par déprotonation de l'alcyne vrai ou par réaction de Sonogashira (Schéma 120, haut). Cependant, cette stratégie n'a pas été concluante et a conduit soit à une dégradation de l'azétidine de départ, soit à aucune réaction. Une stratégie alternative consistant à former un alcynure de lithium, par préfonctionnalisation du TIPS-acétylène avec le groupement méthyl- $d_3$  a également été explorée. Cependant, ni la formation de l'alcynure par déprotection/métallation au MeLi.LiBr<sup>180</sup>, ni la déprotection au TBAF suivie de la déprotonation n'a été concluante (Schéma 120, bas). Une des raisons de l'échec de cette dernière stratégie est la volatilité de l'alcyne formé.

Schéma 120 : stratégie de synthèse d'incorporation du motif méthyl- $d_3$  sur l'alcyne<sup>180</sup> F. Fecourt, C. Carlier, P. Pale, *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 65–70.

Dans le but de palier à cette problématique, un alcyne marqué au deutérium peu volatil a été synthétisé, rendant sa manipulation plus aisée. Cette chaîne a été synthétisée en 3 étapes à partir de l'acide 5-phényl valérique (Schéma 121, haut). L'activation de l'alcyne au CDI permet une réduction de l'acide dans des conditions douces à l'aide du NaBD<sub>4</sub>, ce qui mène à l'alcool **19** marqué à 80% au deutérium.<sup>181</sup> Ce dernier a été activé avec de l'anhydride triflique, permettant la synthèse de l'alcyne vrai **20** par substitution nucléophile avec l'alcynure de TIPS acétylène suivie d'une déprotection du groupement silylé au TBAF. L'alcyne **20** obtenu est ensuite additionné sur l'amide de Weinreb **V** suivi de la séquence classique de réduction, estérification pour conduire à l'azétidine **14x** portant la chaîne marquée dans la position adéquate.

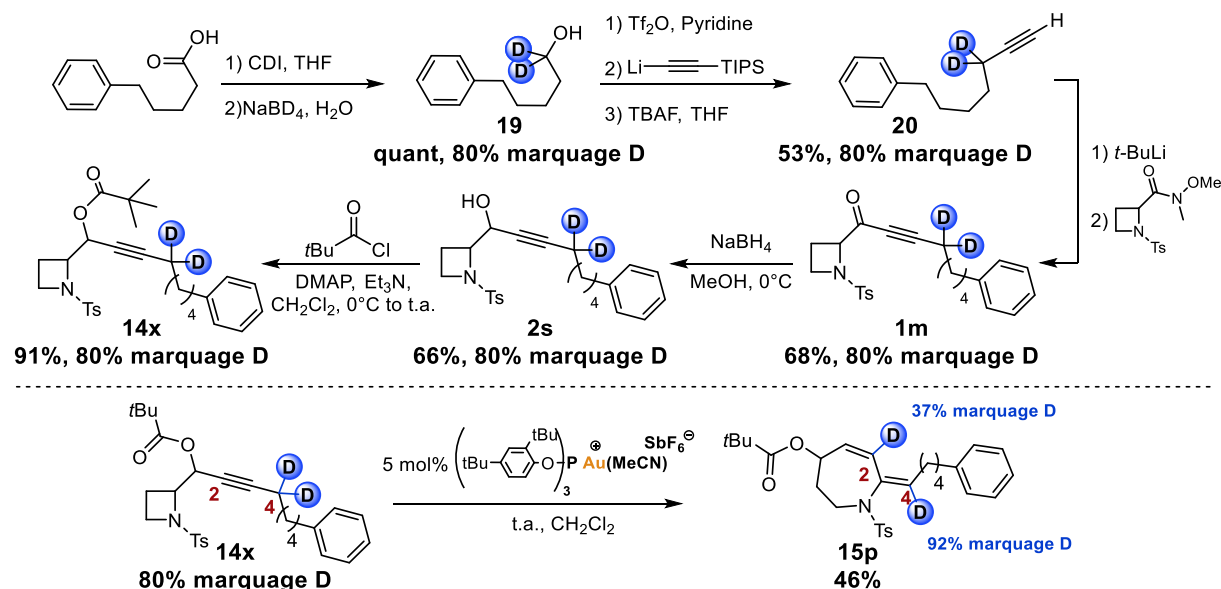


Schéma 121 : marquage isotopique de la chaîne latérale de l'alcyne en vue de prouver le mécanisme de protodéauration

L'azétidine marquée **14x** obtenue a été mise en présence de 5 mol% du complexe phosphite préactivé dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 121, bas). L'utilisation de ce complexe, électroniquement proche du complexe utilisé dans les conditions standards, permet de s'affranchir au maximum de la présence d'eau qui conduirait à une perte de marquage par échange hydrogène/deutérium. Ces conditions permettent d'obtenir l'ester de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol **14x** avec 37% de marquage au deutérium en position C2 et 92% en position C4. L'enrichissement isotopique de la position C4 peut s'expliquer par l'influence isotopique. En effet, l'élimination d'un proton est plus favorable que celle d'un

<sup>181</sup> S.-H. Hwang, M. A. Blaskovich, H.-O. Kim, *Open Org. Chem. J.* **2008**, 2, 107–109.

deutérium et implique par conséquent que le pourcentage de chaîne non marquée à 100% au deutérium (chaîne mono deutérée) va réagir plus vite que celle marquée et ainsi conduire à un enrichissement de la position C2. Par ailleurs, l'enrichissement de cette position va de pair avec le plus faible marquage observé en position C2 et explique en partie sa valeur plus faible. Quoiqu'il en soit, cette expérience de marquage est en accord avec le mécanisme proposé initialement où le proton est généré par la chaîne latérale.

L'ensemble de ces études permet de proposer le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 122). L'addition nucléophile de l'azote sulfonylé sur l'insaturation activée par l'or(I) mène à l'intermédiaire bicyclique vinyl-ammonium-or(I) clé. De manière similaire aux carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol étudiés précédemment, deux situations très différentes émanent de l'addition dépendante de la relation stéréochimique de l'azétidine de départ. D'une part, le diastéréoisomère minoritaire conduit à une situation où le nucléophile se trouve placé de manière adéquate pour une substitution nucléophile intramoléculaire concertée (Schéma 122, haut) et rencontre peu d'encombrement lors de l'approche du centre réactif, expliquant sa cinétique plus rapide. A l'inverse, le diastéréoisomère minoritaire mène à une situation où le nucléophile n'a pas une approche optimale et rencontre l'encombrement des atomes voisins. La cinétique de cette expansion de cycle est donc plus lente. Le dioxolanium formé par l'expansion de cycle est ouvert par assistance du doublet de l'azote, ce qui forme un èniminium. Ces deux intermédiaires en équilibre permettent, en l'absence de chaîne latérale capable de libérer un proton, de conduire aux dimères de tétrahydroazépinol **17**. En revanche, si l'élimination d'un proton est possible, une tautomérisation de l'èniminium entraîne la libération du proton nécessaire à la démétallation et conduit à la formation des esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol **15**.

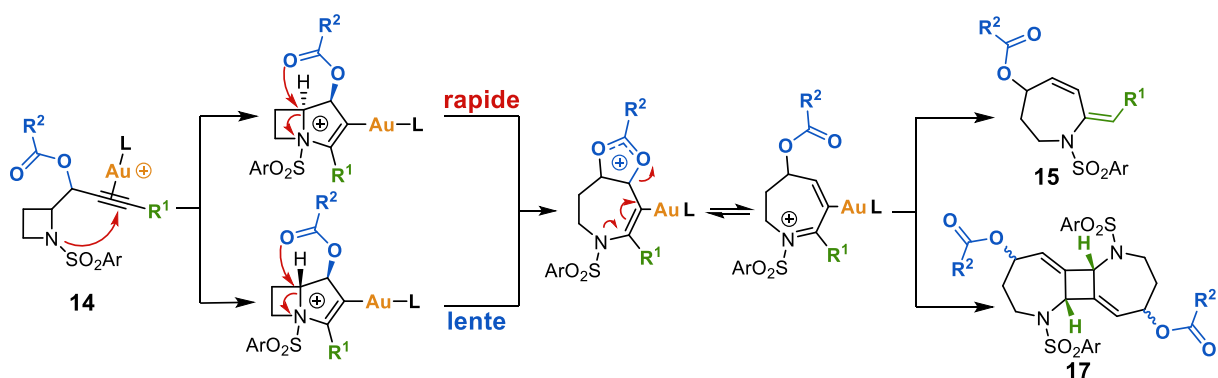


Schéma 122 : mécanisme proposé pour la formation d'esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol et de *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes

## IV. Conclusion et perspectives

Tout comme dans le cas des carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol, la mise en place d'une fonction nucléophile ester en position propargylique des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynols **2** permet de réaliser une séquence d'ammoniation/ expansion de cycle. L'impossibilité de libérer un proton par le nucléophile implique dans ce cas que l'ensemble du cycle catalytique repose sur la capacité du substrat à libérer l'or au cours du processus. Ainsi, la présence d'une chaîne latérale possédant des hydrogènes en  $\alpha$  de l'alcyne permet la libération du proton nécessaire à la démétallation au cours du processus et mène à la formation d'esters de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol **15**. L'absence de chaîne latérale conduit à un processus unique d'homodimérisation formant des *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes **17**. Par ailleurs, afin d'étendre davantage le concept d'ammoniation/expansion d'azétidines, la localisation du nucléophile interne devrait être considérée. Cette nouvelle stratégie permettrait d'atteindre une plus grande complexité structurale de dérivés d'azépinines.

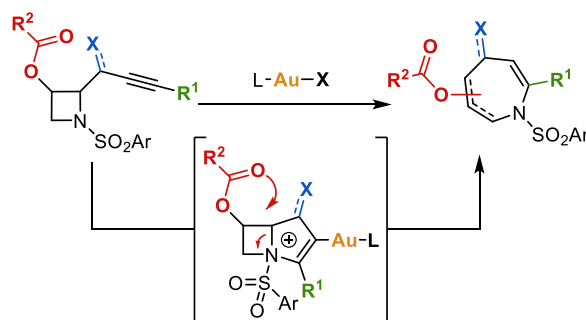


Schéma 123 : extension du concept d'ammoniation/expansion à la formation de dérivés d'azépinines hautement fonctionnalisés







## CHAPITRE 5

---

# Synthèse de benzosultames par ammoniumation/substitution nucléophile catalysée à l'or(I)

R. Pertschi, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc. "Benzosultam Synthesis by Gold(I)-Catalyzed Ammonium Formation/Nucleophilic Substitution." *Org. Lett.* **2019**, 5616–5620.



## I. Introduction

Les sulfonamides sont une classe de molécules faisant partie des premiers antibiotiques développés à partir de sources non naturelles (Schéma 124, haut) dont certains sont encore utilisés à l'heure actuelle (Schéma 124, Sulfadiazine).<sup>182</sup> Leurs analogues cycliques, aussi connus sous le nom de sultames, ont également été largement étudiés pour leurs propriétés thérapeutiques. Ces derniers présentent un large spectre d'activité<sup>183</sup> (antiviral, antimicrobienne, antiparasitaire, anticancéreuse, antidiabétique et anti-inflammatoire). Parmi eux, certains sont actuellement utilisés comme traitement de l'épilepsie (sultiame), de l'hypertension oculaire (brinzolamide), comme antagonistes des récepteurs de l'endothéline (CI-1034) ou encore comme anti-inflammatoires (Piroxicam et famille de l'Oxicam).<sup>184</sup> En marge de leurs propriétés thérapeutiques, les sultames ont également contribué au développement de nouvelles synthèses stéréo et énantiosélectives.<sup>185</sup>

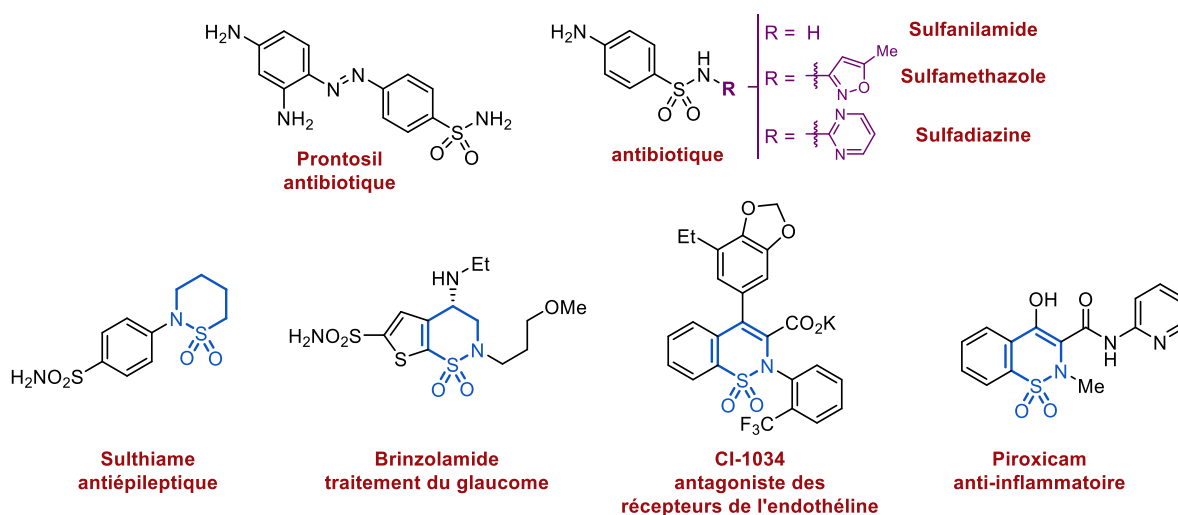


Schéma 124 : sulfonamides et sultames d'intérêt thérapeutique

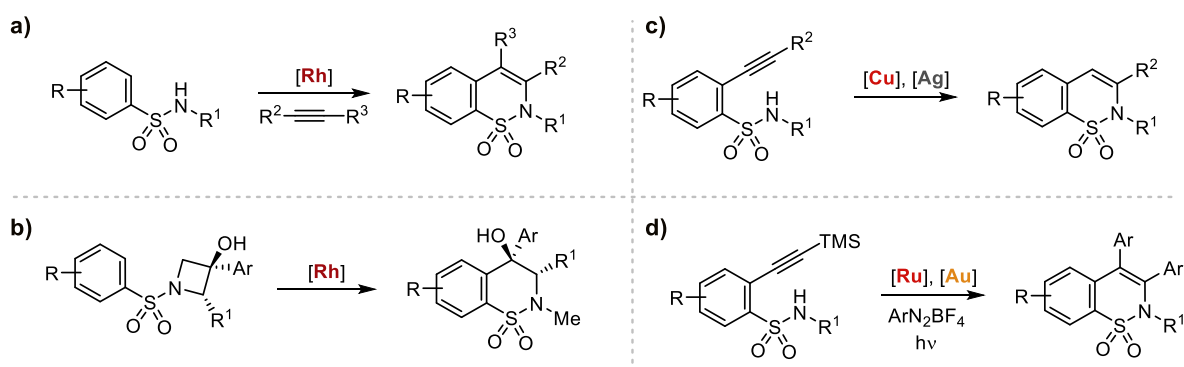
<sup>182</sup> a) G. Domagk, *Deutsch. Med. Wschr.* **1935**, *61*, 250, b) J. Tréfouël, T. Tréfouël, F. Nitti, D. Bovet, *C. R. Soc. Biol.* **1935**, *120*, 756.

<sup>183</sup> a) E. S. Lazer, C. K. Miao, C. L. Cywin, R. Sorcek, H.-C. Wong, Z. Meng, I. Potocki, M. Hoermann, R. J. Snow, M. A. Tschantz, T. A. Kelly, D. W. McNeil, S. J. Coutts, L. Churchill, A. G. Graham, E. David, P. M. Grob, W. Engel, H. Meier, G. Trummlitz, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 980. b) D. D. Winkle, K. M. Schaab, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 450. c) E. W. Brooke, S. G. Davies, A. W. Mulvaney, M. Okada, F. Pompeo, E. Sim, R. J. Vickers, I. M. Westwood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2527. d) R. Bihovsky, M. Tao, J. P. Mallamo, G. J. Wells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1035. e) M. Zia-ur-Rehman, J. A. Choudary, S. Ahmad, H. L. Siddiqui, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1175.

<sup>184</sup> a) D. Croxtall, L. J. Scott, *Drugs & Aging* **2009**, *26*, 437. b) T. E. Jacks, D. T. Belmont, C. A. Briggs, N. M. Horne, G. D. Kanter, G. L. Karrick, J. J. Krikke, R. J. McCabe, J. G. Mustakis, T. N. Nanninga, G. S. Risedorph, R. E. Seamans, R. Skeeane, D. D. Winkle, T. M. Zennie, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 201. c) C. J. Hawkey, *Lancet* **1999**, *353*, 307.

<sup>185</sup> a) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241; b) F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.

Avec un tel potentiel, de nombreuses méthodes de synthèse ont été développées pour accéder aux sultames. Comme la plupart des applications appartiennent au domaine médical, ces méthodes sont souvent orientées vers des approches divergentes permettant d'atteindre une grande diversité de molécules.<sup>186</sup> Néanmoins, des méthodes douces, simples et efficaces donnant un accès rapide à une large variété de benzosultames, sont toujours très recherchées. Une solution répondant à ces impératifs est le développement de nouvelles méthodologies impliquant des réactions métallocatalysées. Si la plupart de ces méthodes implique une « C-H » activation, une cyclisation électrophile ou des cyclisations par métathèse, peu d'entre elles exploitent une stratégie de cyclisation sur des alcynes ou l'ouverture d'azétidines (Schéma 125). Les rares synthèses de benzosultames employant ce type de stratégie sont basées sur : la carbométallation/cyclisation<sup>187</sup> ou l'ouverture d'azétidine<sup>188</sup> au rhodium ; l'hydroamination d'alcynes catalysée à l'argent<sup>189</sup>, au cuivre<sup>190</sup> ou par un système coopératif or/ruthénium<sup>191</sup>. Cependant, aucune stratégie basée exclusivement sur une catalyse à l'or n'a été reportée à ce jour.



**Schéma 125 : synthèse de benzosultames utilisant une stratégie basée sur la cyclisation d'alcynes et d'ouverture d'azétidines**

<sup>186</sup> a) K. C. Majumdar, S. Mondal, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7749–7773. b) V. A. Rassadin, D. S. Grosheva, A. A. Tomashevskii, V. V. Sokolov, “Methods of Sultams Synthesis” in *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2013**, *49*, 39. c) S. Debnath, S. Mondal, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 933.

<sup>187</sup> M. V. Pham, B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10610–10614.

<sup>188</sup> N. Ishida, Y. Shimamoto, T. Yano, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19103–19106.

<sup>189</sup> a) D. Rambabu, P. V. N. S. Murthy, K. R. S. Prasad, A. Kandale, G. S. Deora, M. V. Basaveswara Rao, M. Pal, *Tet. Lett.* **2012**, *53*, 6577–6583. b) D. K. Barange, T. C. Nishad, N. K. Swamy, V. Bandameedi, D. Kumar, B. R. Sreekanth, K. Vyas, M. Pal, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8547–8550. c) B. Maheshwar Rao, J. S. Yadav, B. Sridhar, B. V. Subba Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5163–5166.

<sup>190</sup> a) D. K. Barange, T. C. Nishad, N. K. Swamy, V. Bandameedi, D. Kumar, B. R. Sreekanth, K. Vyas, M. Pal, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8547–8550. b) S. Debnath, S. Mondal, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3940–3948.

<sup>191</sup> B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, F. Herrera, C. Lázaro-Milla, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2640–2652.

Afin d'étendre le concept d'ammoniation catalysée à l'or(I) à d'autres systèmes, une nouvelle méthode de synthèse de benzosultames a été envisagée en s'inspirant des travaux précédemment réalisés dans les chapitres deux à quatre (Schéma 126). Ainsi, les *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidines **21** devraient conduire en présence d'or(I) à la formation d'un intermédiaire spirocyclique vinyl-ammonium-or *via* une addition nucléophile 6-*endo*-dig de l'azote sulfonylé sur la triple liaison. Cet intermédiaire devrait évoluer vers l'ouverture de l'azétidine spirocyclique en présence d'un nucléophile protique externe permettant de générer le proton nécessaire à l'étape de déauration, ce qui conduirait à la formation de dérivés sulfonamides bicycliques **22**.

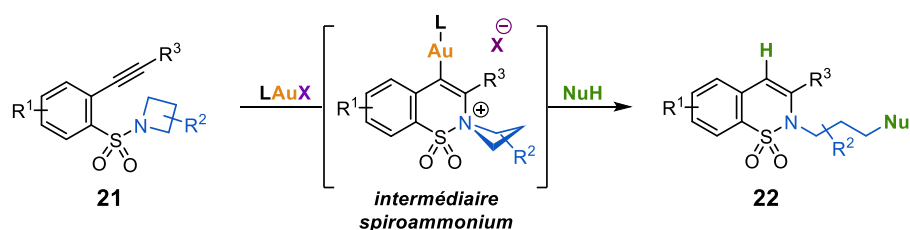


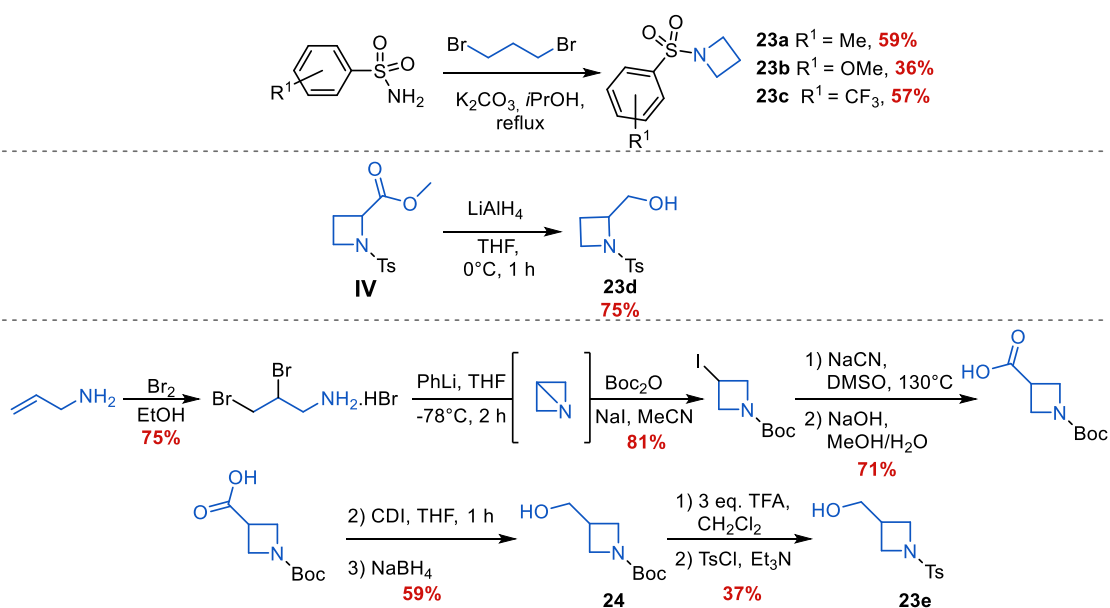
Schéma 126: stratégie d'ammoniation/substitution nucléophile envisagée

## II. Synthèse des *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidines

Afin de pouvoir explorer pleinement le potentiel de la séquence réactionnelle d'ammoniation/substitution nucléophile envisagée, une large variété de *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidines **21** a été synthétisée. Celles-ci ont été obtenues en deux étapes à partir des *N*-sulfonylazétidines correspondantes. Ces dernières peuvent être aisément obtenues en une étape par substitution nucléophile suivie d'une cyclisation à partir du 1,3-dibromopropane et du tosylamide correspondant.

Cependant, cette stratégie ne permet pas l'accès à des azétidines substituées (Schéma 127, haut). Dans le but de pouvoir évaluer l'impact de la substitution de l'azétidine, deux dérivés d'azétidines substituées respectivement en position deux et trois par un groupement hydroxyméthyle ont été synthétisés (Schéma 127, milieu, bas). La *N*-sulfonylazétidine **23d** substituée en position deux a pu être facilement obtenue par réduction au LiAlH<sub>4</sub> du 1-tosylazétidine-2-carboxylate de méthyle **IV** obtenu précédemment (Schéma 71).

A l'inverse, l'azétidine **23e** substituée en position trois a nécessité six étapes à partir de l'allylamine. Les quatre premières étapes sont issues de la littérature.<sup>192</sup> La synthèse démarre par la bromation de l'allylamine conduisant au sel d'ammonium de la 2,3-dibromopropan-1-amine. Cette espèce possédant deux centres électrophiles et une fonction nucléophile conduit, en présence de trois équivalents de phényllithium, à la formation du 1-azabicyclo[1.1.0]butane<sup>193,194</sup>, stable en solution. Cette espèce bicyclique tendue, ambivalente, peut réagir avec un nucléophile en position trois et un électrophile sur l'azote. Ainsi, l'ajout de NaI et de dicarbonate de di-*tert*-butyle au milieu réactionnel mène à la formation du 3-iodoazétidine-1-carboxylate de *tert*-butyle. La substitution de l'iode avec du cyanure de sodium, suivie de l'hydrolyse basique du nitrile formé mène à l'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)azétidine-3-carboxylique. <sup>181</sup> Cet acide peut être réduit dans des conditions douces par activation de l'acide au CDI et réduction au NaBH<sub>4</sub> (**24**). Une déprotection du groupement Boc de l'azétidine **24** et une reprotection par un tosylo conduit à la *N*-sulfonylazétidine fonctionnalisée en position trois **23e**.

Schéma 127 : synthèse de *N*-sulfonylazétidines

<sup>192</sup> Y. Ji, L. Wojtas, J. M. Lopchuk, *Arkivoc* **2018**, 2018, 195–214.

<sup>193</sup> b) J. M. Lopchuk, P. S. Baran, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2017**, pp. 1–3. c) W. Funke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 70–71.

<sup>194</sup> Pour d'autres exemples non exhaustifs de réactivité d'azabicyclo[1.1.0]butane, voir : a) R. Gianatassio, J. M. Lopchuk, J. Wang, C.-M. Pan, L. R. Malins, L. Prieto, T. A. Brandt, M. R. Collins, G. M. Gallego, N. W. Sach, et al., *Science* **2016**, *351*, 241–246. b) A. Fawcett, A. Murtaza, C. H. U. Gregson, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4573–4578. c) R. Gianatassio, D. Kadish, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2060–2063.



L'ensemble des *N*-sulfonyl azétidines obtenu a ensuite pu être sélectivement iodé par *ortho*-lithiation au *n*-BuLi à -78 °C suivi d'un ajout de diiode (Schéma 128).<sup>195</sup> Cette stratégie permet de conduire sélectivement aux *N*-(2-iodoaryl)sulfonyl azétidines **25** (55 à 88%) du fait du fort pouvoir *ortho*-directeur du sulfonamide.

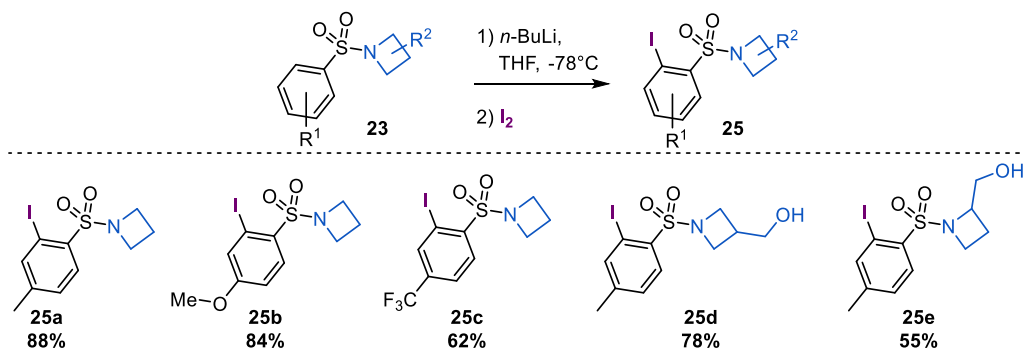
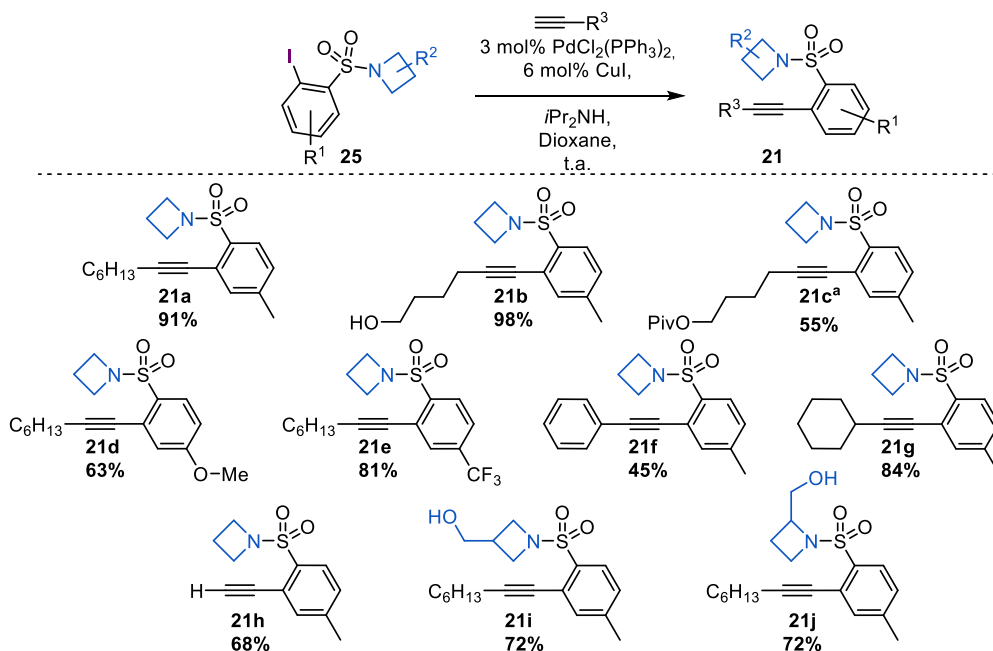


Schéma 128 : formation des *N*-(2-iodoaryl)sulfonylazétidines par *ortho*-lithiation/iodation des *N*-sulfonylazétidines

Un couplage de Sonogashira sur les dérivés iodés **25** permet d'accéder à une large variété de *N*-(2-iodoaryl)sulfonyl azétidines **21** avec de bons rendements (Schéma 129 ; 45 à 98%). Ainsi, les composés **21** obtenus forment un panel varié de molécules qui devrait permettre d'étudier l'impact des propriétés électroniques du noyau aromatique (**21d-e**), de la fonctionnalisation de l'alcyne (**21f-g**) et de l'azétidine (**21h-j**) sur la réaction.



<sup>a</sup> préparé à partir de **21b** par estérification (PivCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Schéma 129 : synthèse des *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidines par couplage de Sonogashira des *N*-(2-iodo)sulfonylaryl azétidines

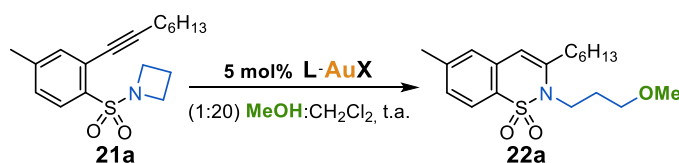
<sup>195</sup> S. L. MacNeil, O. B. Familoni, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3662–3670.

### III. Synthèse de benzosultames catalysée à l'or(I)

#### III.1. Optimisation de la réaction de formation des benzosultames

L'optimisation de la réaction a été effectuée à l'aide de la *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidine **21a** portant une chaîne hexyle sur l'alcyne en présence de 5 mol% de catalyseur d'or(I) à température ambiante dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (20:1) (Tableau 5).

Tableau 5 : optimisation de la réaction de formation des benzosultames



Entrée	Catalyseur	t(h)	<b>21a</b> <sup>a</sup>	<b>22a</b> <sup>a</sup>
1	[(ArO) <sub>3</sub> PAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	24	100%	-
2	IPrAuNTf <sub>2</sub>	8	66% <sup>c</sup>	30% <sup>c</sup>
3	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	8	55% <sup>c</sup>	37% <sup>c</sup>
4	CyJohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	8	10%	80%
5	[CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	1	-	<b>94%</b>
6	CyJohnPhosAuCl/AgOTf	1	-	90%
7	CyJohnPhosAuCl/AgBF <sub>4</sub>	1	-	78%
8	[CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	24	100%	- <sup>d</sup>
9	HSbF <sub>6</sub>	24	100%	-

<sup>a</sup> rendements déterminés par RMN grâce à un étalonnage interne (diméthyle téréphtalate). <sup>b</sup> Ar = 2,4-di-*tert*-butylphényle. <sup>c</sup> rendement inchangé après 24 h. <sup>d</sup> réaction réalisée en l'absence de MeOH.

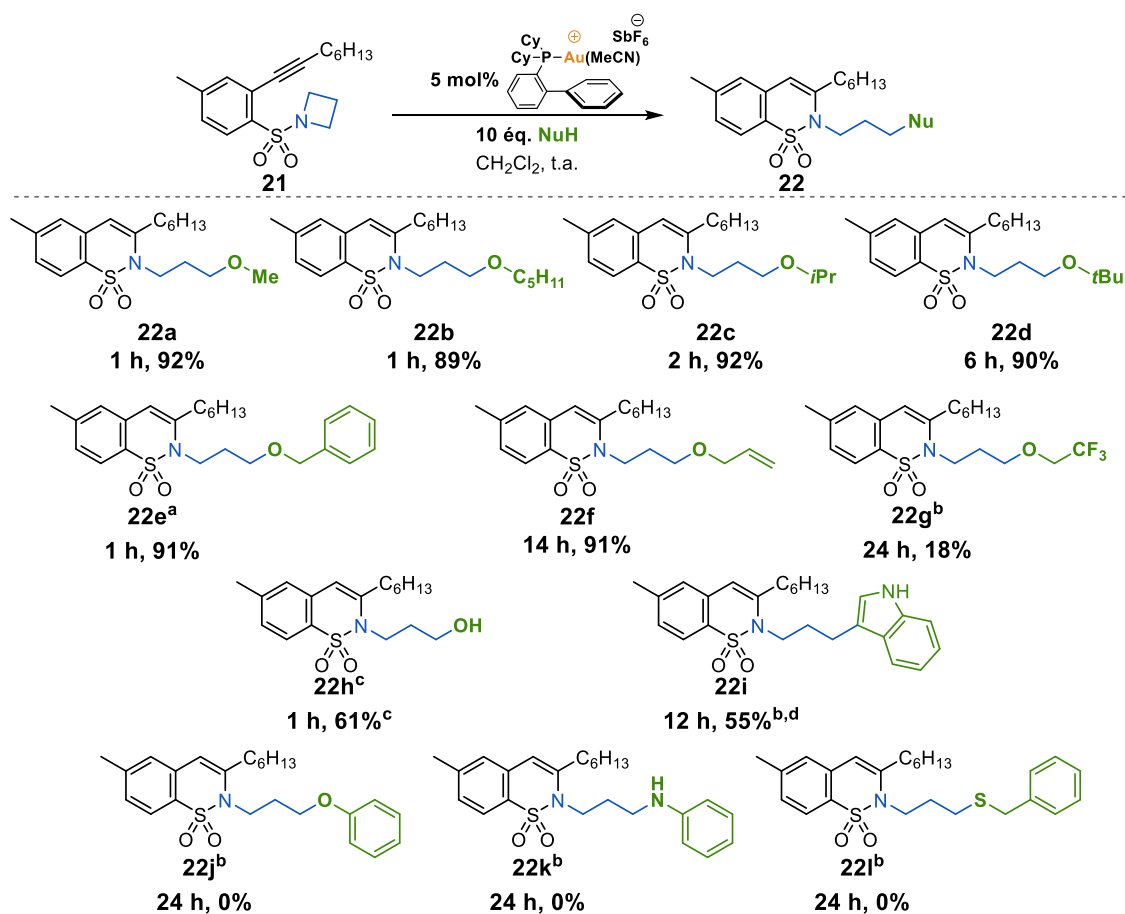
L'utilisation du ligand électroattracteur phosphite n'a pas conduit à la formation du benzosultame **22a** attendu (Tableau 5, Entrée 1). La formation d'un miroir d'or indique la rapide désactivation du catalyseur. Le passage à des ligands plus électrodonneurs, tels que le carbène NHC IPr ou la triphénylphosphine (Tableau 5, Entrées 2 et 3), permet de conduire au sultame **22a** souhaité avec respectivement 30% et 37% de rendement. Cependant, l'emploi de ces ligands ne permet pas d'aboutir à une conversion complète. L'inhibition de l'activité catalytique après 8 h suggère également une désactivation du catalyseur. Stabiliser davantage l'or par une coordination  $\eta^2$  tout en augmentant l'encombrement autour du métal avec l'utilisation du ligand CyJohnPhos permet d'aboutir à une meilleure conversion en 8 h (Tableau 5, Entrée 4). Afin d'augmenter l'activité du catalyseur et permettre une conversion totale, le

contre-ion  $\text{NTf}_2^-$  a été remplacé par le contre-ion moins coordinant  $\text{SbF}_6^-$ , ce qui a conduit à l'obtention du benzosultame souhaité avec 94% de rendement en seulement une heure (Tableau 5, Entrée 5). Les anions  $\text{TfO}^-$  et  $\text{BF}_4^-$  ont également été évalués (Tableau 5, Entrées 6 et 7). Ces derniers mènent à une conversion complète en une heure tout comme l'utilisation de  $\text{SbF}_6^-$ . Cependant, les rendements obtenus sont inférieurs du fait de la formation mineure de produits de dégradation. Sachant que l'établissement de liaisons hydrogène joue un rôle important dans la préactivation des nucléophiles protiques, la sur-réactivité de ces anions peut être attribuée à leur caractère accepteur de liaisons hydrogène plus important ( $\text{SbF}_6^-$ , HBI = 2,8 ;  $\text{TfO}^-$ , HBI = 3,4 ;  $\text{BF}_4^-$ , HBI = 5,2). Enfin, sans nucléophile ou en présence d'acide hexafluoroantimonique (Tableau 5, Entrées 8 et 9), aucune conversion n'est observée.

### III.2. Etude du champ d'application de la réaction

A l'aide des conditions optimales obtenues, l'étendue de la réaction a été étudiée. Dans un premier temps, la variation de la nature du nucléophile a été évaluée en utilisant toujours l'azétidine **21a** comme composé de référence (Schéma 130). L'utilisation d'alcanols conduit à la formation des benzosultames correspondants avec de bons rendements (~90%) et ce, avec peu d'impact de la taille ou de l'encombrement stérique (Schéma 130, **22a-d**). Les alcools plus encombrés, tels que l'isopropanol (**22c**, 2 h) ou le *tert*-butanol (**22d**, 6 h) conduisent cependant à un abaissement de la cinétique de la réaction. L'emploi d'alcools fonctionnalisés, tels que l'alcool benzylique **22e** ou allylique **22f**, est également bien toléré avec toutefois une augmentation du temps de réaction pour ce dernier, due à la compétition de complexation de l'or sur l'insaturation. L'utilisation de l'alcool benzylique permet également de souligner le faible impact du nombre d'équivalent de nucléophile utilisé sur la vitesse et sur le rendement de la réaction (1,6 éq. vs 10 éq.). L'utilisation du 2,2,2-trifluoroéthanol faiblement nucléophile est également compatible avec la réaction et permet la formation du sultame **22g** correspondant avec, comme attendu, un rendement plus modeste, un temps de réaction plus élevé ainsi que la nécessité d'une activation thermique. Par ailleurs, bien que l'eau devrait constituer un bon nucléophile, sa non-miscibilité avec le solvant ne permet pas à la réaction de se produire lors de l'ajout de dix équivalents d'eau. Afin de pallier ce problème, l'introduction d'eau a été réalisée par l'ajout d'héxafluoroantimonate d'argent(I) hydraté sur le précatalyseur CyJohnPhosAuCl. Si le temps de réaction est comparable aux meilleurs nucléophiles, le rendement est inférieur, ce qui peut être attribué au fait que l'hydroxysultame

**22h** formé joue le rôle de nucléophile compétitif à l'eau et conduit à une dimérisation.<sup>196</sup> L'utilisation de nucléophiles non oxygénés a également été évaluée. Ainsi, l'utilisation d'un nucléophile carboné riche en électrons, tel que l'indole, mène à l'indolylbenzosultame **22i** avec 55% de rendement. L'utilisation d'indole en tant que nucléophile nécessite tout de même une activation thermique afin d'aboutir au sultame souhaité avec une conversion complète en un temps de réaction raisonnable. En revanche, l'utilisation du phénol **22j**, trop faiblement nucléophile, d'une amine **22k** trop basique et coordinante ou d'un thiol **22l** trop coordinant, ne permet pas à la réaction de se dérouler.



<sup>a</sup> 1,6 \u00e9q. BnOH. <sup>b</sup> r\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 70\u00b0C dans le DCE.

<sup>c</sup> r\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e avec le [CyJohnPhosAuCl] activ\u00e9 par du AgSbF<sub>6</sub> hydrat\u00e9. <sup>d</sup> 3 \u00e9q d'indole.

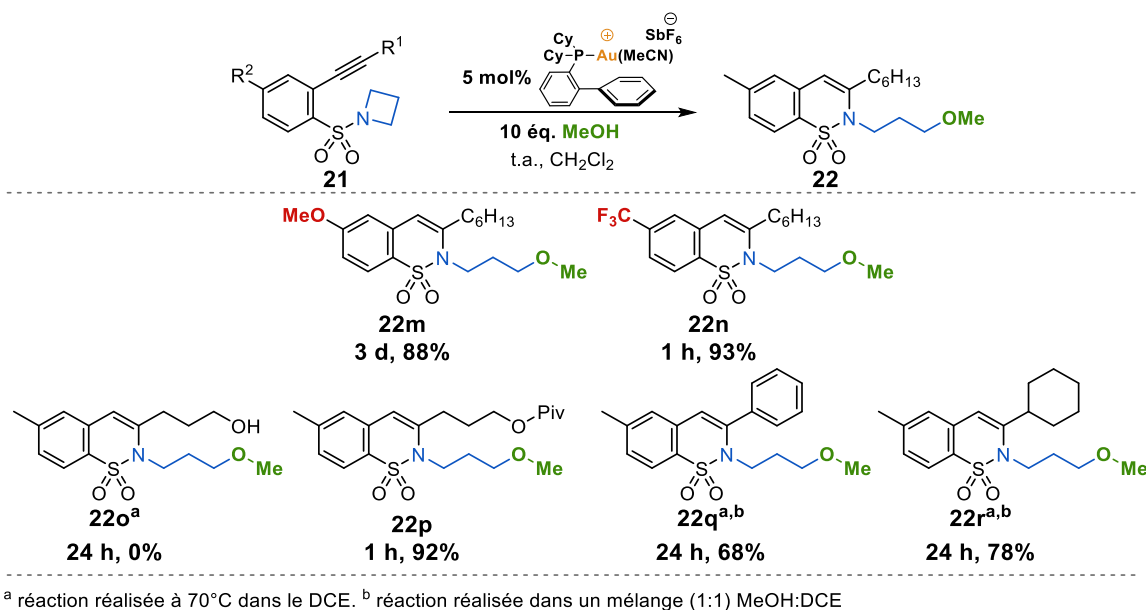
### Sch\u00e9ma 130 : \u00e9tude de la variation du nucl\u00e9ophile sur la r\u00e9action de formation des benzosultames

Dans un second temps, l'influence de la nature de la *N*-(2-alkynylaryl)sulfonyl az\u00e9tidine **21** utilis\u00e9e a \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9e (Sch\u00e9ma 131). Les r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es dans les conditions optimales en utilisant le m\u00e9thanol en tant que nucl\u00e9ophile de r\u00e9f\u00e9rence. Les effets

<sup>196</sup> S. Miaskiewicz, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett* **2016**, *18*, 844–847.

électroniques du noyau aromatique de la *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidine **21** ont été brièvement examinés en substituant le groupement méthyle par un méthoxy **22m** ou un trifluorométhyle **22n**. Ces derniers affectent grandement la réaction comme l'atteste la cinétique lente obtenue avec le groupement électrodonneur méthoxy **22m**, tandis que le groupement électroattracteur trifluorométhyle **22n** conduit à un comportement plus classique. Si la cinétique est très affectée par les paramètres électroniques, ces derniers n'impactent pas significativement le rendement final.

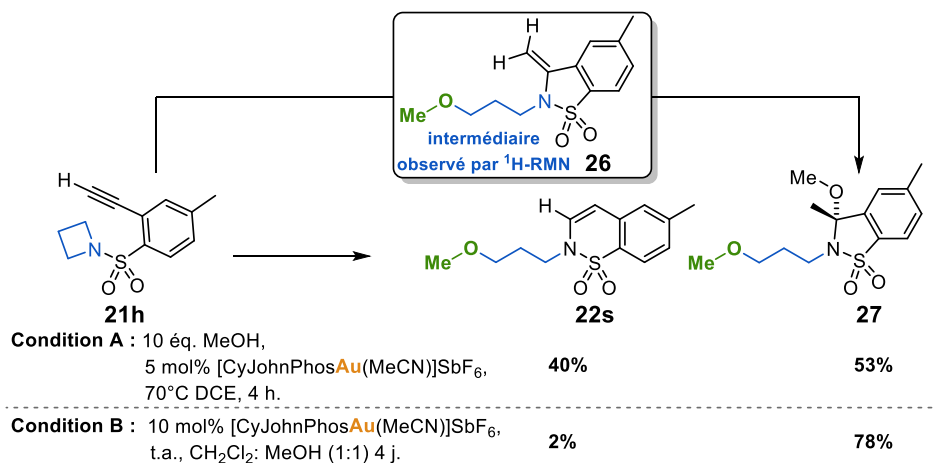
La fonctionnalisation de la chaîne latérale à l'alcyne a également été évaluée. La mise en place d'une fonction alcool sur la chaîne linéaire n'affecte pas l'efficacité de la réaction à condition que cette dernière soit protégée (Schéma 131, Entrées **22o** vs **22p**). Augmenter l'encombrement du groupement nécessite un nombre plus important d'équivalent de nucléophile ainsi qu'un chauffage à 70 °C afin de conduire à une conversion complète en 24 h (Schéma 131, Entrées **22q-r**). Cette augmentation de l'encombrement s'accompagne également par une baisse du rendement de la réaction.



**Schéma 131 : étude de la variation de la substitution de l'alcyne, de l'azétidine et du noyau aromatique sur la réaction de formation des benzosultames**

De manière surprenante, l'utilisation de l'alcyne vrai dans les conditions standards à 70 °C ne conduit pas exclusivement au benzosultame **22s** mais également à la formation de l'aminal **27** (Schéma 132). Diminuer la température tout en augmentant la quantité de catalyseur permet après 4 jours de réaction la formation quasi exclusive de l'aminal **27**. Le suivi de la réaction par <sup>1</sup>H-RMN a permis d'identifier le méthylène sultame à cinq chaînons **26** en tant

qu'intermédiaire réactionnel. Celui-ci atteste bien que l'aminal **27** provient d'une réaction d'ammoniation où la cyclisation 5-*exo*-dig est favorisée par rapport à la cyclisation 6-*endo*-dig habituellement observée. Le fait que la cyclisation 5-*exo*-dig soit favorisée à plus basse température est en accord avec l'implication d'un complexe alcynure  $\sigma,\pi$ -diauré dans le mécanisme.<sup>197</sup>



**Schéma 132 : régiosélectivité de la cyclisation dépendante de la température dans le cas particulier des alcynes**

Enfin, des azétidines substituées ont été employées dans la réaction de formation de benzosultames (Schéma 133). Ainsi, les azétidines **21i** et **21j**, possédant un groupement hydroxyméthyle, respectivement en position deux et trois, ont été engagées dans les conditions standards de la réaction. Dans les deux cas, en l'absence de nucléophile externe, ni la formation de l'oxétane **22t**, ni la formation de l'époxyde **22u** n'a pu être observée. L'obtention de ces deux composés résulterait d'une ouverture intramoléculaire de l'azétidine par le groupement hydroxyméthyle. En revanche, en présence d'un nucléophile externe, les azétidines **21i** et **21j** conduisent à la formation des benzosultames **22v** et **22w** en cinq heures et avec de bons rendements. De manière intéressante, l'ouverture par le méthanol de l'intermédiaire azétidinium dissymétrique issu de la cyclisation de **21j** s'effectue exclusivement dans la position la plus encombrée et seul le sultame **22w** est obtenu. Cette substitution hautement régiosélective peut être attribuée à la formation d'une liaison hydrogène entre le groupement hydroxyméthyle et le méthanol permettant une approche optimale du nucléophile dans cette position (Schéma 133, **21j** à **22w**, mécanisme).

<sup>197</sup> a) T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, *Organometallics* **2011**, *30*, 6003–6009. b) J. Wang, S. Lv, H. Chen, M. Shi, J. Zhang, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 17091–17094.

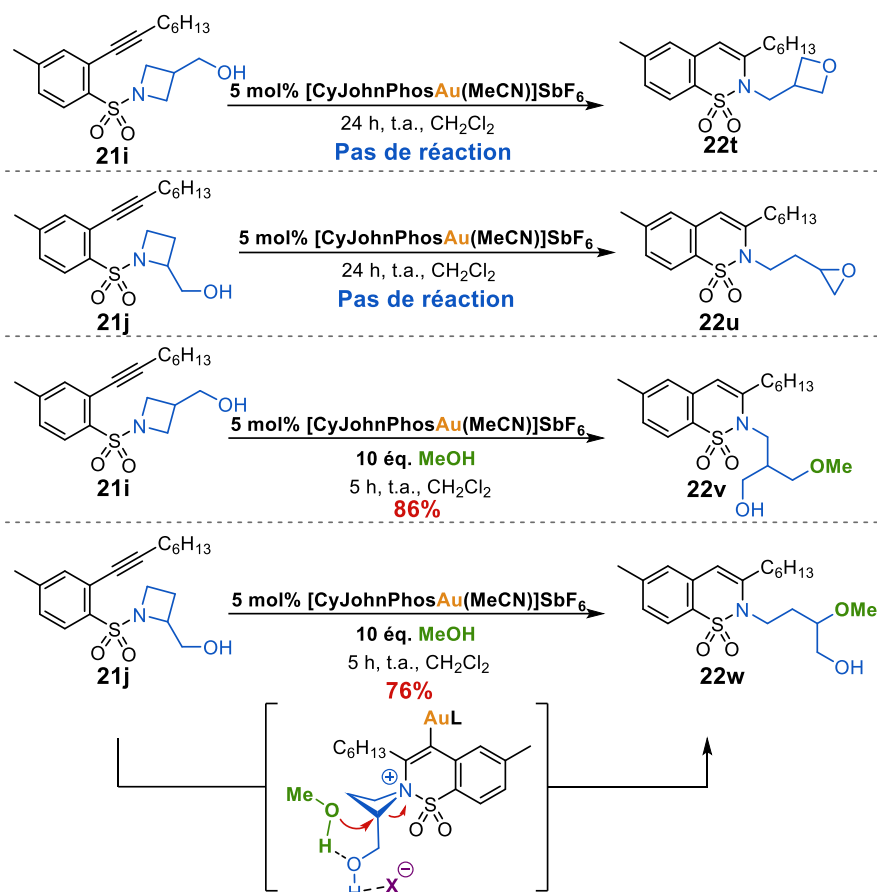


Schéma 133 : étude de la substitution de l'azétidine sur la réaction de formation des benzosultames

### III.3. Etudes mécanistiques et halodéaurations

Afin de confirmer le mécanisme initialement proposé, une série d'expériences à blanc et avec marquages a été réalisée (Schéma 134). Lorsque l'azétidine **23a**, ne possédant pas la fonction alcyne, est soumise aux conditions standards de réaction, aucune ouverture du motif azétidine par le méthanol n'est observée, ce qui exclut un processus basé sur l'ouverture de cycle par activation  $\sigma$  de l'acide de Lewis.<sup>198</sup> D'autre part, lorsque la réaction est réalisée en présence de méthanol deutéré, elle conduit au benzosultame **22x** marqué à 90% au deutérium dans la position où devrait se trouver l'or(I) d'après le mécanisme postulé. Ces résultats sont bien en faveur de la formation d'un intermédiaire spiroammonium-or(I) suite à l'activation de l'alcyne par l'or(I).

<sup>198</sup> B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, N. R. Salgado, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9596–9604.

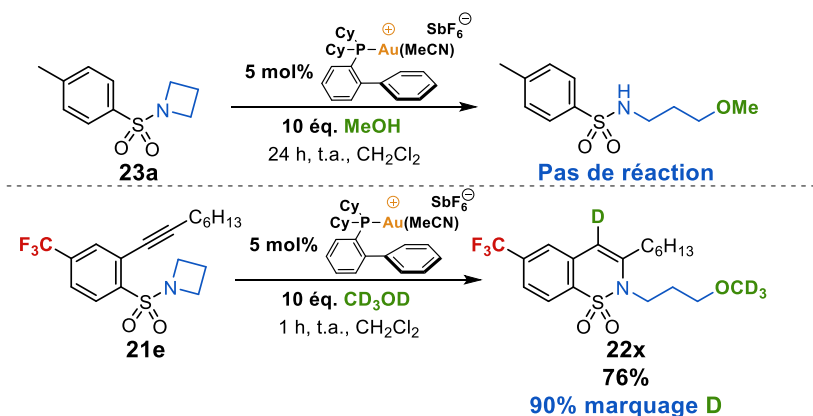


Schéma 134 : étude mécanistique de la réaction de formation des benzosultames

En complément du marquage au deutérium, la cascade réactionnelle a été réalisée en présence du *N*-iodosuccinimide (Schéma 135). Ce dernier, connu pour conduire à des réactions d'halodéauration, permet d'intercepter l'espèce organo-or(I) intermédiaire. Ainsi, lorsque les *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidines **21a** et **21e** sont soumises aux conditions standards en présence de l'agent d'halodéauration, la réaction conduit sélectivement à la formation du iodosultame avec un rendement de 52% pour le dérivé méthylé **22y** et de 92% pour le dérivé trifluorométhylé **22z**. L'obtention exclusive de ces deux iodosultames appuie davantage le passage par un mécanisme basé sur l'ammoniation.

En plus de constituer une preuve mécanistique, cette extension de la séquence réactionnelle initiale permet d'incorporer un iode pouvant facilement être post-fonctionnalisé par couplage croisé métallocatalysé. Pour le montrer, la synthèse du sultame **28**, analogue de l'antagoniste des récepteurs de l'endothéline CI-1034, a été réalisée en appliquant un couplage de Suzuki-Miyaura. Dans des conditions décrites dans la littérature et non optimisées pour ce cas, un rendement satisfaisant a pu être obtenu (Schéma 136).<sup>199</sup>

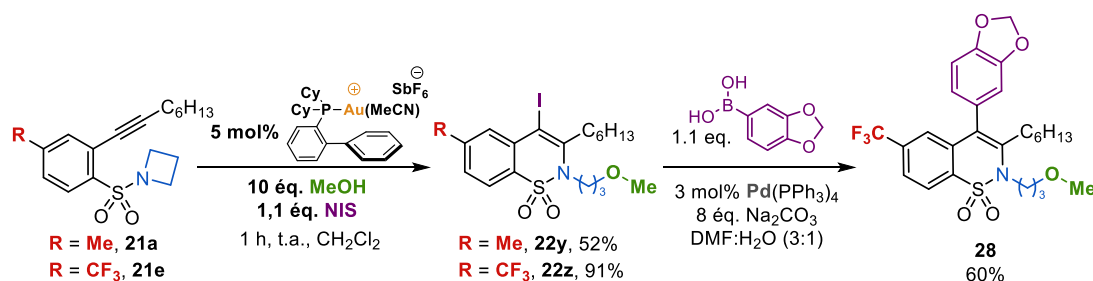


Schéma 135 : synthèse d'iodobenzosultames par réaction d'ammoniation/substitution nucléophile/halodéauration

<sup>199</sup> D. K. Barange, V. R. Batchu, D. Gorja, V. R. Pattabiraman, L. K. Tatini, J. M. Babu, M. Pal, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1775–1789.



L'ensemble de ces études permet de proposer les mécanismes réactionnels suivants pour la formation des benzosultames à cinq et six chaînons (Schéma 136). Dans le cas des benzosultames à six chaînons (Schéma 135, haut), l'addition 6-*endo*-dig de l'azote sulfonyle sur l'alcyne activé par l'or(I) mène à l'intermédiaire spiroammonium-or(I) clé. Cet azétidinium, électrophile, est ensuite ouvert par le nucléophile protique présent dans le milieu libérant le proton nécessaire à la déméallation, ce qui conduit à la formation du sultame **22**. Dans le cas où la *N*-(2-alcynylaryl) sulfonyle azétidine de départ est un alcyne vrai, un mécanisme similaire prend place à la différence que ce dernier passe vraisemblablement par la formation d'un complexe alcynure  $\sigma,\pi$ -diauré. Ce dernier orienterait la cyclisation en 5-*exo*-dig et conduirait ainsi à la formation du sultame à cinq chaînons possédant un méthylène exocyclique. Celui-ci réagit ensuite avec un second équivalent du nucléophile pour former l'aminal **27**.

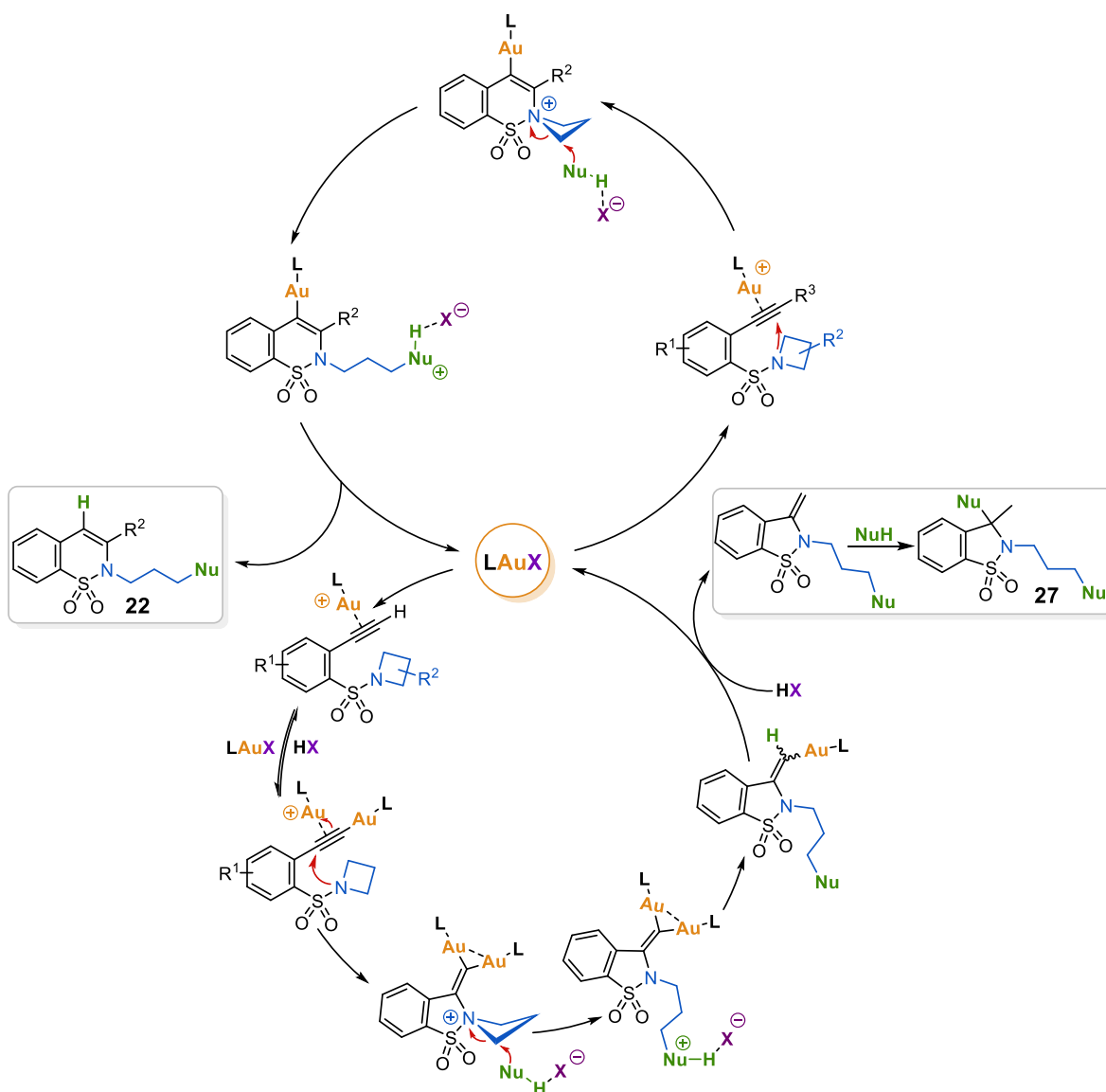


Schéma 136 : mécanisme proposé pour la formation des benzosultames

### III.4. Conclusion et perspectives

L'étude de la réactivité des *N*-(alcynylaryl)sulfonyl azétidines a permis d'étendre le concept d'ammoniation catalysée à l'or(I), ce qui a permis l'obtention d'une large variété de sulfonamides cycliques. L'importance du motif benzosultame en chimie médicinale ainsi que la grande modulabilité de cette méthode de synthèse fournissent un outil attrayant pour la génération rapide d'une large variété d'analogues par simple modification du nucléophile. De plus, lorsque la séquence réactionnelle est étendue par une halodéauration finale, l'halogène ainsi introduit permet une post-fonctionnalisation par couplage croisé métallocatalysé. Par conséquent, cette séquence permet d'augmenter l'espace chimique pouvant être exploré pour des applications thérapeutiques ultérieures.

En perspective, afin d'explorer plus amplement la formation de benzosultames à cinq chaînons, il est dans un premier temps nécessaire d'optimiser leur formation. Dans un second temps, il est envisageable de faire varier le nucléophile utilisé mais également de jouer sur la différence de réactivité entre l'azétidinium et le méthylène sulfonamide intermédiaire pour introduire deux nucléophiles de nature ou d'encombrement différent (Schéma 137). Par ailleurs, le méthylène sulfonamide formé peut également être considéré comme un nucléophile secondaire pouvant réagir avec d'autres électrophiles présents dans le milieu.<sup>200</sup>

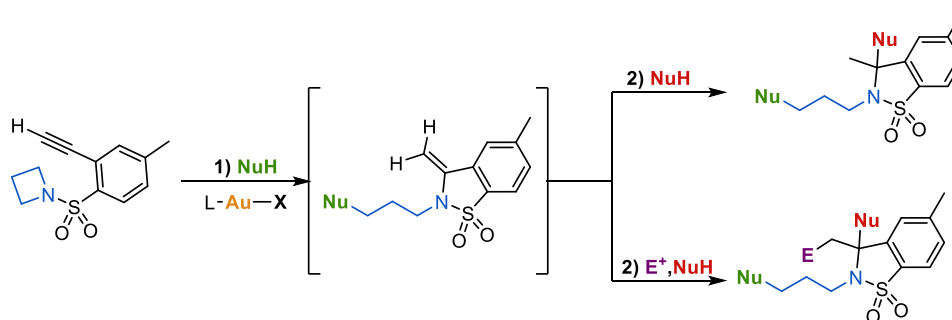


Schéma 137 : extension de la réaction de formation de sultames à cinq chaînons

<sup>200</sup> V. Dalla, P. Pale, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 2777–2780.





## CHAPITRE 6

---

### **Synthèse et caractérisation de complexes chiraux de platine(II) pour la catalyse asymétrique**



## I. Introduction

Les bicyclo[3.1.0]hexanones et ses dérivés sont une classe importante de composés précurseurs ou présents dans de nombreux produits naturels (Schéma 138).<sup>201</sup> Les récents progrès en catalyse organométallique ont offert un outil de choix pour la formation de ces motifs par cycloisomérisation d'énynes.<sup>202</sup>

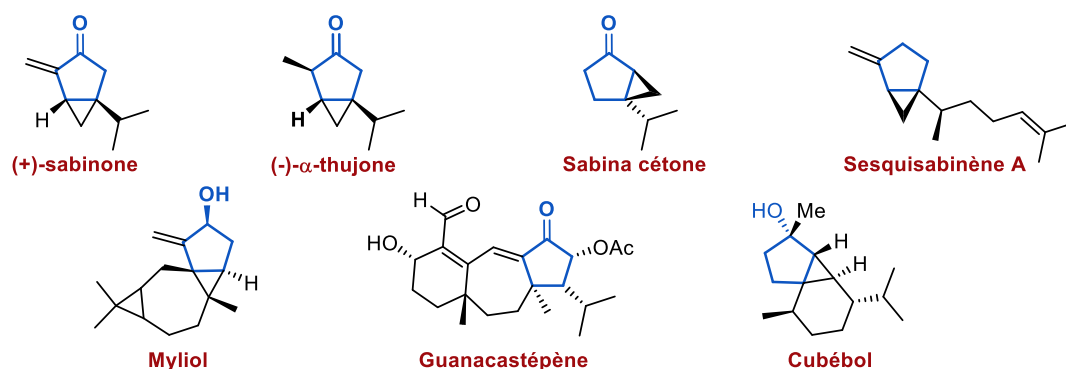


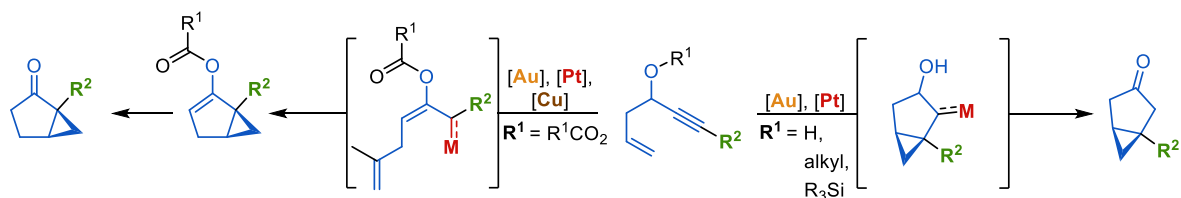
Schéma 138 : produits naturels présentant le motif bicyclo[3.1.0]hexanone ou dérivé de ce dernier

Parmi ces méthodes, les métaux  $\pi$ -acides et plus particulièrement le platine et l'or se sont révélés particulièrement efficaces pour ces transformations. En effet, leur capacité à former des espèces carbénoïdes rend possible les réactions de cyclopropanation entre un alcène et un alcyne, ce qui permet la formation du motif bicyclique d'intérêt. Les bicyclo[3.1.0]hexanones sont ainsi aisément accessibles par cycloisomérisation d'1,5-énynes hydroxylés (Schéma 139). Par ailleurs, selon la fonctionnalisation de l'alcool, ces dernières conduisent soit à la formation de la bicyclo[3.1.0]hexan-3-one (Schéma 139, droit), soit de la bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (Schéma 139, gauche). La formation de la bicyclo[3.1.0]hexan-3-one résulte de la cyclopropanation directe entre l'alcène et l'alcyne activé par le métal suivie d'une migration 1,2 de l'hydrogène lorsque l'alcool est non fonctionnalisé ou masqué sous

<sup>201</sup> a) J. D. Williams, J. A. Yazarians, C. C. Almeyda, K. A. Anderson, G. R. Boyce, *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 4319–4326. b) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655. c) V. P. Demertzidou, A. L. Zografos, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6942–6946. d) C. Blaszykowski, Y. Harrak, C. Brancour, K. Nakama, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Synthesis* **2007**, 2037–2049. e) Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouriès, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656–8657. f) C. Fehr, B. Winter, I. Magpantay, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9773–9784. g) F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129–4132.

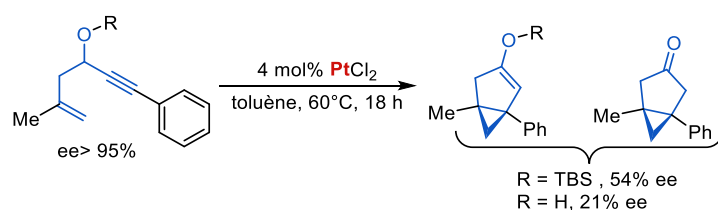
<sup>202</sup> a) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315. b) C. I. Stathakis, P. L. Gkizis, A. L. Zografos, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1093–1117.

forme d'éther.<sup>201b,f,g,203,204</sup> D'autre part, la bicyclo[3.1.0]hexan-2-one est obtenue lorsque l'alcool est fonctionnalisé par un groupement nucléophile et conduit au réarrangement d'Ohloff-Rautenstrauch.<sup>201e-f,203,204</sup> L'avantage de cette cycloisomérisation est de donner accès à deux régioisomères de bicyclo[3.1.0]hexanone et ce, à partir du même précurseur.



**Schéma 139 : cycloisomérisation d'1,5-éynes hydroxylés en fonction de la nature de la fonctionnalisation**

Si cette stratégie a pour avantage de conduire de manière efficace et rapide au motif bicyclique d'intérêt, les cycloisomérisations d'1,5-éynes hydroxylés ont pour désavantage de ne pas conduire à une rétention efficace de l'information chirale du centre stéréogène initialement présent au cours du processus (Schéma 140).<sup>205</sup>



**Schéma 140 : cycloisomérisation d'1,5-éynes hydroxylés à partir d'alcool énantio pur**

Afin de tirer tous les avantages de cette stratégie de formation des motifs bicyclo[3.1.0]hexanones, le développement de catalyseurs chiraux simples et efficaces est donc nécessaire. Si la chimie du platine a, à l'heure actuelle, été supplantée par l'arrivée de l'or, jugé comme plus réactif et plus efficace, le platine ne doit pas être laissé-pour-compte puisque ce dernier possède des avantages particulièrement intéressants lors du design de nouveaux catalyseurs asymétriques (Schéma 142). Si l'or(I) permet la formation aisée d'une large variété de complexes du fait de la bonne stabilité des catalyseurs, la géométrie linéaire du métal impose que l'information chirale du ligand se trouve distante du site réactif. Pour contrer cette distance, l'élaboration de ligands volumineux, souvent de structure complexe,

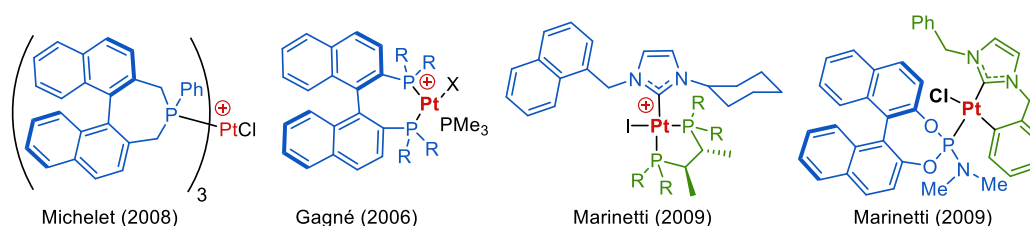
<sup>203</sup> Etude mécanistique : E. Soriano, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9345–9353.

<sup>204</sup> C. Blaszykowski, Y. Harrak, M.-H. Gonçalves, J.-M. Cloarec, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3771–3774.

<sup>205</sup> a) Z. Wu, P. Retailleau, V. Gandon, A. Voituriez, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 70–75. b) H. Jullien, D. Brissy, P. Retailleau, A. Marinetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 5083–5086.

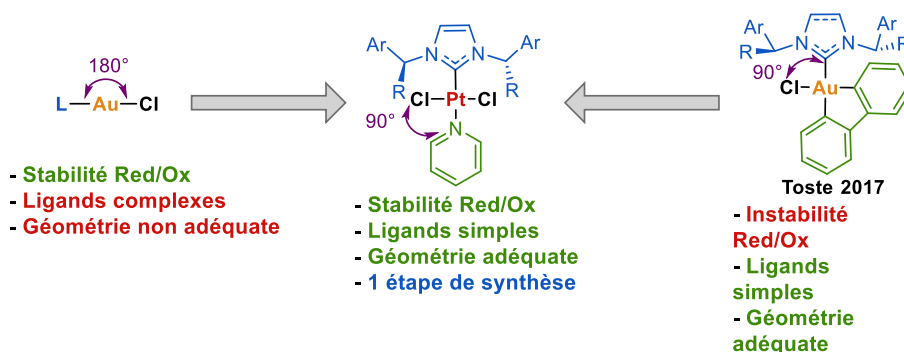


est nécessaire.<sup>206</sup> D'autre part, l'or(III), quant à lui, possède la géométrie carré plan adéquate pour le transfert de l'information chirale. Cependant, sa faible stabilité vis-à-vis de la réduction rend la synthèse de complexe moins aisée, ce qui ne permet pas le même degré de liberté structural du ligand que l'or(I).<sup>207</sup> Entre ces deux situations se trouve le platine qui possède à la fois la géométrie et la stabilité adéquate pour développer une large variété de complexes chiraux. Quelques complexes chiraux de platine ont par ailleurs déjà prouvé leur efficacité dans des réactions de cycloisomérisation asymétrique (Schéma 141).<sup>208</sup>



**Schéma 141 : catalyseurs de platine(II) connus pour promouvoir des réactions de cycloisomérisation asymétrique**

C'est dans cette philosophie que s'inscrit l'étude décrite dans ce chapitre dont l'objectif est la synthèse de complexes chiraux de NHC/Pyridine Platine(II) afin d'évaluer leur efficacité en tant que catalyseur sur la cycloisomérisation asymétrique d'1,5-énynes hydroxylés. Les complexes envisagés sont basés sur l'utilisation de carbènes NHC chiraux C<sub>2</sub>-symétriques. Ces ligands chiraux sont facilement obtenus en une étape à partir d'amines chirales très accessibles (Schéma 142). Les complexes correspondants peuvent également être obtenus en une étape à partir du dichlorure de platine(II).



**Schéma 142 : conception des complexes de platine(II) NHC/Pyridine Platine(II)**

<sup>206</sup> W. Zi, F. Dean Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4567–4589.

<sup>207</sup> a) P. T. Bohan, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 11016–11019. b) J. Rodriguez, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 386–388.

<sup>208</sup> a) P. Y. Toullec, C.-M. Chao, Q. Chen, S. Gladiali, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2401–2408. b) J. A. Feducia, A. N. Campbell, M. Q. Doherty, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13290–13297. c) D. Brissy, M. Skander, P. Retailleau, G. Frison, A. Marinetti, *Organometallics* **2009**, 28, 140–151. d) D. Brissy, M. Skander, H. Jullien, P. Retailleau, A. Marinetti, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2137–2139.

Ces catalyseurs simples structurellement pourront ainsi être directement confrontés aux catalyseurs plus sophistiqués décrits dans la littérature et connus pour réaliser cette cycloisomérisation (Schéma 143). On note par ailleurs une meilleure induction asymétrique des catalyseurs au platine(II) reportée à ce jour par rapport à l'or pour cette transformation (Schéma 143, 46% ee vs 79% ee).<sup>205</sup>

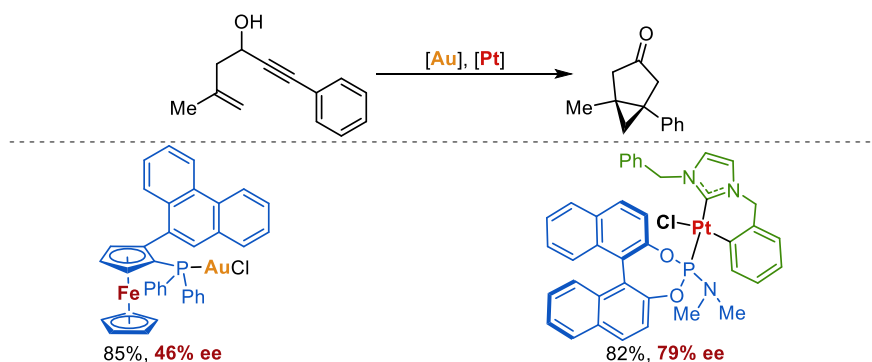


Schéma 143 : cycloisomérisation asymétrique d'1,5-énynes hydroxylés reportée dans la littérature

## II. Synthèse de complexes NHC/Pyridine Platine(II)

Les complexes de type NHC envisagés sont classiquement obtenus par métallation des sels d'imidazoliums correspondants. Ces derniers sont eux-mêmes produits en une ou deux étapes par condensation d'amines sur le glyoxal et le formaldéhyde. La stratégie en une étape a été retenue pour accéder aux différents sels d'imidazoliums.

### II.1. Synthèse d'imidazoliums chiraux précurseurs de carbènes

Les différents chlorures d'imidazoliums chiraux **29** ont été synthétisés en une étape par polycondensation de dérivés de benzylamine, commercialement disponibles sur le glyoxal et le formaldéhyde dans l'acide acétique à 60 °C durant 1 h (Schéma 144).<sup>209</sup> Le contre-ion acétate des imidazoliums ainsi obtenu a été échangé par le contre-ion chlorure en milieu biphasique CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:10% HCl<sub>aq</sub>. Cette procédure a permis d'obtenir les chlorures d'imidazoliums chiraux **29** sur une échelle multi-gramme, sans purification, avec de bons rendements (Schéma 144, 62% à quantitatif).

<sup>209</sup> R. Tarrieu, A. Dumas, J. Thongpaen, T. Vives, T. Roisnel, V. Dorcet, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1880–1887.

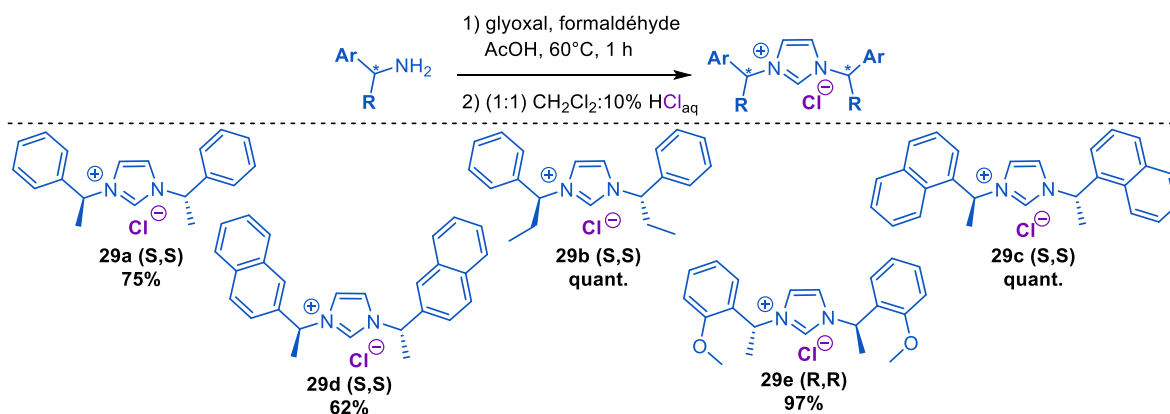


Schéma 144 : synthèse de chlorures d'imidazoliums chiraux

## II.2. Synthèse des complexes de platine(II)

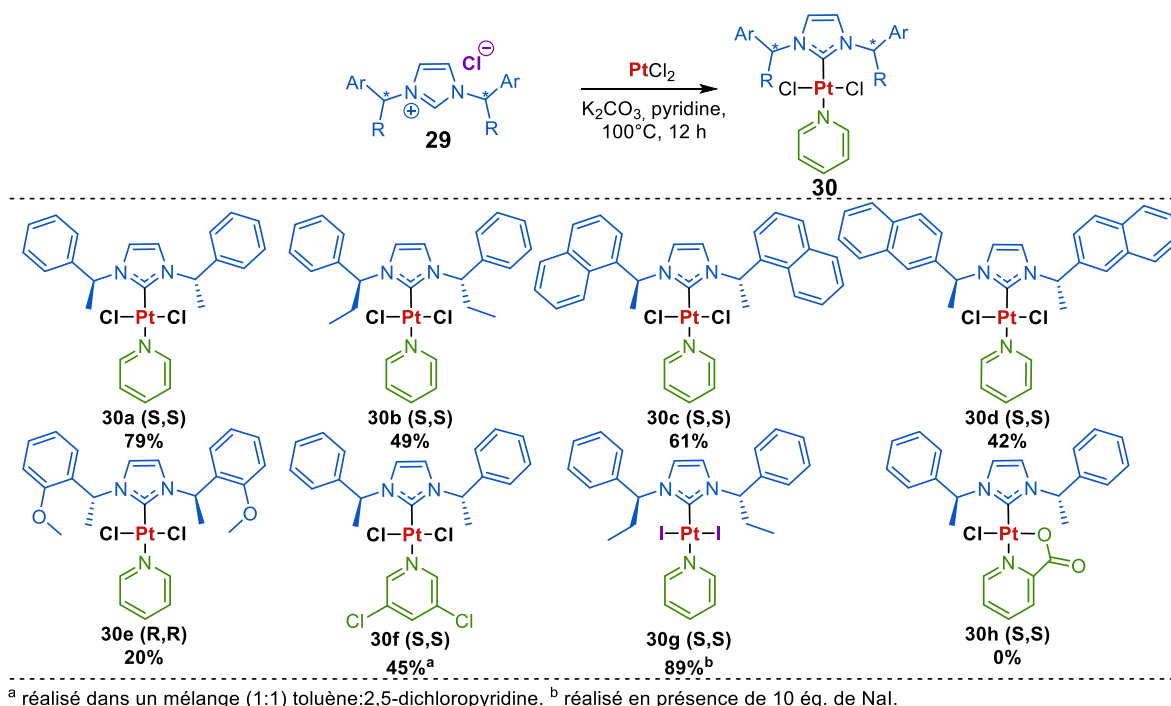
De façon remarquable, chacun des sels d'imidazoliums **29** obtenus a permis la synthèse des complexes de platine(II) **30** (Schéma 145). Ces derniers ont été obtenus par formation *in situ* du carbène libre en présence de carbonate de potassium à 100 °C dans la pyridine.<sup>210,211</sup> La réaction conduit à la formation des complexes **30** avec des rendements moyens à bons lors de l'augmentation de l'encombrement dans la position benzylique ou sur la partie aromatique (Schéma 145, **30a-d**). Modifier les propriétés électroniques de la partie aromatique par l'introduction d'un groupement méthoxy **30e** mène à une érosion du rendement et s'accompagne de la formation d'un nombre important de sous-produits. La modification du ligand pyridine par la 2,5-dichloropyridine électrodéficiente a conduit au complexe correspondant **30f** avec néanmoins un rendement inférieur à son homologue pyridine (45%). La substitution du ligand chloro par un ligand iodo mène quant à lui à une augmentation de l'efficacité de la réaction (Schéma 145, **30g** vs **30b**). Afin de désymétriser le centre métallique et masquer un site de coordination, l'utilisation d'un ligand chélatant<sup>212</sup>, tel que le carboxylate

<sup>210</sup> Pour la synthèse de complexes de platine(II) (imidazol-2-ylidène)(pyridine) exploitant la même stratégie de synthèse, voir : a) G. Dahm, C. Bailly, L. Karmazin, S. Bellemin-Lapponnaz, *J. Organomet. Chem.* **2015**, 794, 115–124. b) E. Bolbat, K. Suarez-Alcantara, S. E. Canton, O. F. Wendt, *Inorg. Chim. Acta* **2016**, 445, 129–133. c) C. J. Adams, M. Lusi, E. M. Mutambi, A. G. Orpen, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9632–9635.

<sup>211</sup> Pour la synthèse de complexes carbéniques de platine analogue, voir : a) M. Bouché, G. Dahm, A. Maisse-François, T. Achard, S. Bellemin-Lapponnaz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2828–2836. b) C. P. Newman, R. J. Deeth, G. J. Clarkson, J. P. Rourke, *Organometallics* **2007**, 26, 6225–6233. c) N. Schneider, S. Bellemin-Lapponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5587–5598. d) M. Skander, P. Retailleau, B. Bourrié, L. Schio, P. Mailliet, A. Marinetti, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2146–2154.

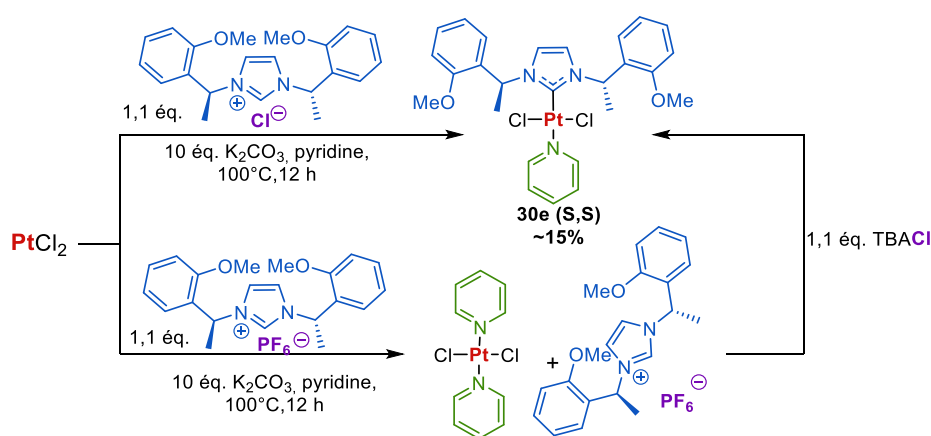
<sup>212</sup> S. M. O. Quintal, Y. Qu, A. G. Quiroga, J. Moniodis, H. I. S. Nogueira, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 5247–5253.

de pyridine, a été envisagée. Cependant, cette dernière ne conduit pas au complexe souhaité, quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées (Schéma 145, **30h**).



**Schéma 145 : synthèse des complexes de platine(II) *trans*-dichloro-(imidazol-2-ylidène)(pyridine) à partir des chlorures d'imidazoliums**

De manière surprenante, l'utilisation du sel d'hexafluorophosphate de l'imidazolium **29e** ne mène pas à la formation du complexe NHC de platine(II) mais au complexe *trans*-dichloro bis(pyridine) (Schéma 146). L'ajout de chlorure de tétrabutylammonium permet de déplacer la réaction vers le complexe souhaité, ce qui suggère la nécessité de la formation d'une paire d'ions entre l'imidazolium et le complexe pyridine trichloroplatinate formé *in situ*.<sup>210c</sup>



**Schéma 146 : tentative de formation du complexe de platine(II) à partir du sel d'hexafluorophosphate d'imidazolium**

Par ailleurs, des clichés RX des complexes **30f** et **30g** ont permis d'obtenir des informations sur leurs géométries (Schéma 147). Ces derniers possèdent bien la géométrie carré plan qui est attendue pour ce type de complexe. Le ligand pyridine est coplanaire avec le système aromatique du carbène, tandis que les deux ligands chloro ou iodo sont contenus dans un plan formant un angle de  $\approx 70^\circ$  avec ce premier plan. Afin de minimiser les interactions stériques entre les deux bras chiraux du ligand et le platine, l'hydrogène de la position benzylique fait face au platine. Cette situation géométrique se manifeste également en solution comme l'atteste le fort déblindage de l'hydrogène, très affecté par le cône d'anisotropie du platine (**30f**, 7,03 ppm ; **30g**, 6,56 ppm). L'ensemble de ces données est en accord avec les complexes de platine(II) de même nature décrits précédemment (Schéma 147, tableaux) .<sup>210, 211</sup>

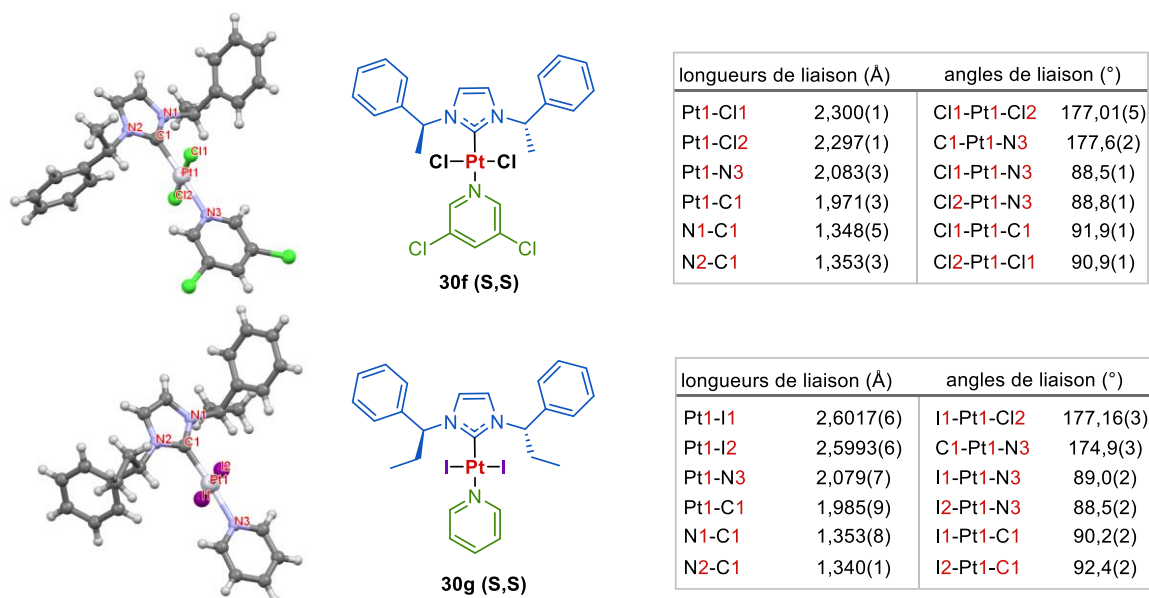


Schéma 147 : détermination structurale des complexes **30f** et **30g** par diffraction des RX

### III. Evaluation de l'activité des complexes en catalyse asymétrique

A l'aide de cette petite bibliothèque de complexes, il a été possible d'évaluer leurs efficacités dans la cycloisomérisation d'ényne. Pour ce faire, un ényne simple a été synthétisé.

### III.1. Synthèse de l'1,5-éyne hydroxylé

La synthèse de l'1,5-éyne hydroxylé **32** a été réalisée en deux étapes à partir du 3-phénylprop-2-yn-1-ol selon une procédure décrite dans la littérature.<sup>213</sup> Celle-ci consiste en une alkylation de Williamson du 3-phénylprop-2-yn-1-ol conduisant à la 1,6-éyne **31**, suivie d'un réarrangement [2,3] de Wittig au *n*-BuLi à -78 °C.

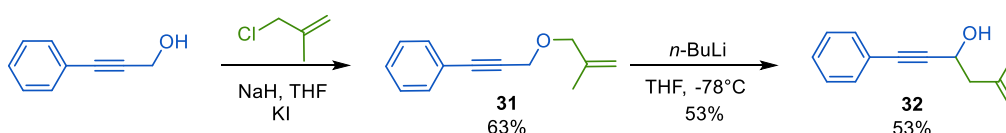


Schéma 148 : synthèse de la 1,5-éyne hydroxylée **32**

### III.2. Optimisation de la réaction de cycloisomérisation asymétrique

L'optimisation de la cycloisomérisation de l'1,5-éyne hydroxylé **32** a été effectuée à l'aide du complexe **30a**, dans le toluène à température ambiante. L'activation du catalyseur par abstraction de ligand chloro pour générer un site de coordination vacant a été effectuée par ajout d'une quantité déterminée d'un sel d'argent, dont l'influence a été étudiée (Tableau 6).

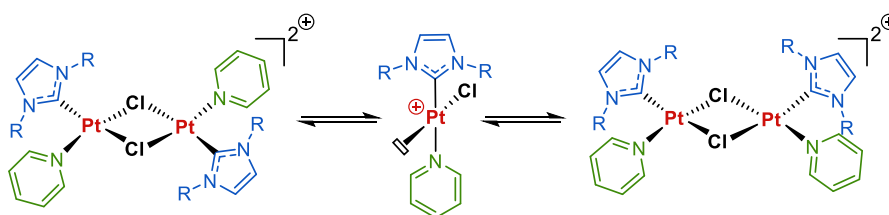
Tableau 6 : optimisation de la réaction de cycloisomérisation asymétrique catalysée au platine(II)

Entrée	Catalyseur	AgX(mol%)	t (h)	<b>33</b> (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	5 mol% IPrAu(MeCN)PF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	-	1	82	0
2	<b>30a</b>	-	24	0	-
3	<b>30a</b>	AgNTf <sub>2</sub> (5)	12	55	1
4	<b>30a</b>	AgBF <sub>4</sub> (5)	12	57	5
5	<b>30a</b>	AgSbF <sub>6</sub> (10)	4	57	3
6	<b>30a</b>	AgOTf (10)	4	70	16
7	<b>30a</b>	AgBF <sub>4</sub> (10)	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>18</b>
8	<b>30a</b>	AgNTf <sub>2</sub> (10) <sup>c</sup>	4	60	22

<sup>a</sup> rendements déterminés par RMN grâce à un étalonnage interne (diméthyle téréphtalate). <sup>b</sup> réaction réalisée à température ambiante pendant 1 h dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, avec le carbène d'or(I) à la place du carbène de platine. <sup>c</sup> résultat non reproductible.

<sup>213</sup> B. Liu, R.-J. Song, X.-H. Ouyang, Y. Li, M. Hu, J.-H. Li, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12819–12822. b) M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3085–3093.

L'utilisation du complexe NHC d'or(I) achiral (Tableau 6, Entrée 1) conduit à la formation de bicyclo[3.1.0]hexan-3-one sous forme d'un racémate, ce qui a permis la validation de la méthode de mesure de l'excès énantiomérique par GC-FID. L'utilisation du complexe de platine **30a** seul ne permet pas de catalyser la réaction (Tableau 6, Entrée 2). Ce résultat montre la nécessité de libérer un site de coordination par extraction d'un chlorure grâce à l'ajout d'un sel d'argent. L'utilisation de 5 mol% d'argent mène à la formation de la bicyclo[3.1.0]hexan-3-one attendue à température ambiante avec  $\approx 55\%$  de rendement (Tableau 6, Entrées 3 et 4). Si ces premiers résultats montrent la bonne activité du catalyseur et ce, même à température ambiante<sup>214</sup>, les excès énantiomériques sont très faibles. Cela peut être attribué à la formation de plusieurs espèces non définies en solution due à l'extraction d'un seul ligand chloro, ce qui conduirait à la formation de complexes di- $\mu$ -chloro en solution, possédant des réactivités différentes (Schéma 149). Augmenter la charge d'agent d'activation à 10 mol% afin d'abstraire les deux chlores permet à la fois d'améliorer de manière générale l'excès énantiomérique mais également le rendement et la vitesse de réaction (Tableau 6, Entrées 5 à 8). L'utilisation du contre-ion faiblement coordonnant  $\text{SbF}_6^-$  ne permet pas un meilleur transfert de l'information chirale (Tableau 6, Entrée 5). Modifier le contre-ion par un contre-ion accepteur de liaisons hydrogène, tels que le  $\text{TfO}^-$  ou le  $\text{BF}_4^-$  (Tableau 6, Entrées 6 et 7), permet une importante amélioration de l'énantiosélectivité de la réaction avec un excès record de 18% avec  $\text{BF}_4^-$ . Quant au contre-ion  $\text{NTf}_2^-$ , bien qu'il conduise à un meilleur excès énantiomérique, l'obtention d'excès faiblement reproductible ne permet pas de conduire à des résultats fiables (Tableau 6, Entrée 8).



**Schéma 149 : représentation simplifiée de la formation d'espèces di- $\mu$ -chloro non contrôlée lors de la mono-extraction d'un ligand chloro**

<sup>214</sup> Température ambiante vs 60 °C dans la réf : 205

### III.3. Etude de l'influence de la nature des ligands du platine sur la réaction de cycloisomérisation asymétrique

A l'aide de ces conditions optimales, l'influence de la nature des ligands du platine sur la cycloisomérisation asymétrique a pu être étudiée (Schéma 150).

L'augmentation de l'encombrement dans la position benzylique du ligand NHC permet un léger accroissement de l'excès énantiomérique au détriment du rendement et du temps de réaction (Schéma 150, **30b** vs **30a**). De manière surprenante, augmenter davantage l'encombrement du groupement benzylique en le remplaçant par le 1-naphtyle conduit à une diminution de l'efficacité de la réaction et de l'excès énantiomérique (Schéma 150, **30c** vs **30a**). En revanche, le passage du 1-naphtyle au 2-naphtyle engendre une augmentation importante de l'énantiosélectivité (Schéma 150, **30d** vs **30a**). La plus importante énantiosélectivité du 2-naphtyle est probablement due à la formation d'un complexe  $\pi$  entre le platine et le naphtyle, générant un plus grand encombrement stérique proximal au platine.

Les propriétés électroniques du groupement aromatique ont également été brièvement explorées grâce au complexe méthoxybenzyle **30e**. L'effet électronique impacte peu l'énantiosélectivité mais fortement le rendement qui passe de 70 à 48%. L'utilisation du ligand **30e** de configuration absolue (R,R), contrairement aux autres ligands de configuration (S,S), a permis de vérifier l'inversion de l'énantiosélectivité. Les propriétés électroniques du ligand pyridine ont également été modifiées par l'introduction de substituants électroattracteurs chloro afin de rendre le complexe de platine plus électrodéficient. Si cette électrodéficiance accrue conduit bien à une augmentation de l'activité catalytique, cette dernière se produit au détriment de l'énantiosélectivité qui devient quasi nulle (Schéma 150, **30f**). Enfin, comme attendu, la nature des halogènes n'impacte pas l'énantiosélectivité de la réaction (Schéma 150, **30g** vs **30b**).



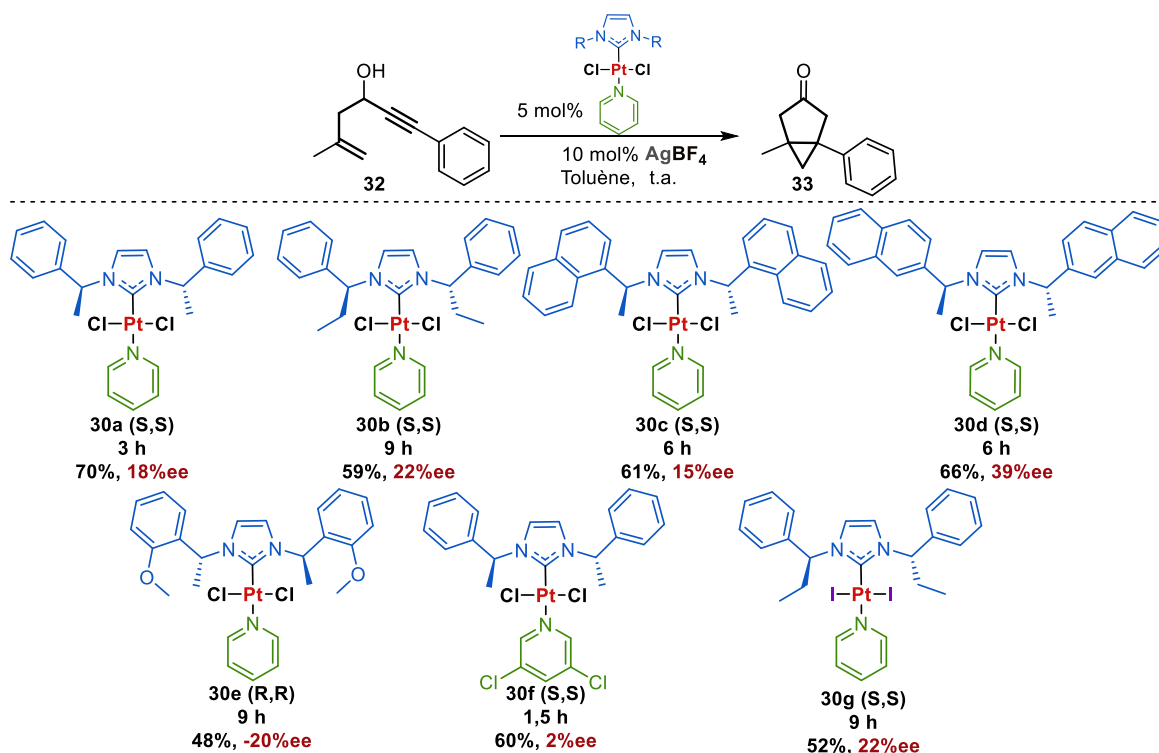


Schéma 150 : influence de la nature des ligands sur la réaction de cycloisomérisation asymétrique de l'1,5-énone hydroxylé

### III.4. Limitations des complexes NHC/Pyridine Platine(II) en tant que catalyseurs

Pour mieux évaluer l'efficacité des complexes de platine(II) **30** en tant que catalyseurs, ces derniers ont été testés dans d'autres réactions (Schéma 151). Le réarrangement d'Ohloff-Rautenstrauch de la 1,5-énone acétylée **34** en présence du complexe **30a** activé à l'argent, ne conduit pas à la formation de la bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **35** et ce, même à 80 °C (Schéma 151, haut). En revanche, le catalyseur **30a** est actif dans la réaction de cycloisomérisation de la 1,6-*N*-tosyl-énone **36** et mène à l'azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène **37** avec 50% de conversion en douze heures, lorsque la réaction est réalisée à 100 °C (Schéma 151).<sup>215</sup> Cependant, l'énantiosélectivité de la réaction est très faible (3%ee). Abaisser la température permet une amélioration de l'énantiosélectivité au détriment de la conversion, la meilleure énantiosélectivité (33%) est atteinte à température ambiante mais ne conduit qu'à 7% de conversion.

<sup>215</sup> D. Brissy, M. Skander, H. Jullien, P. Retailleau, A. Marinetti, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2137–2139.

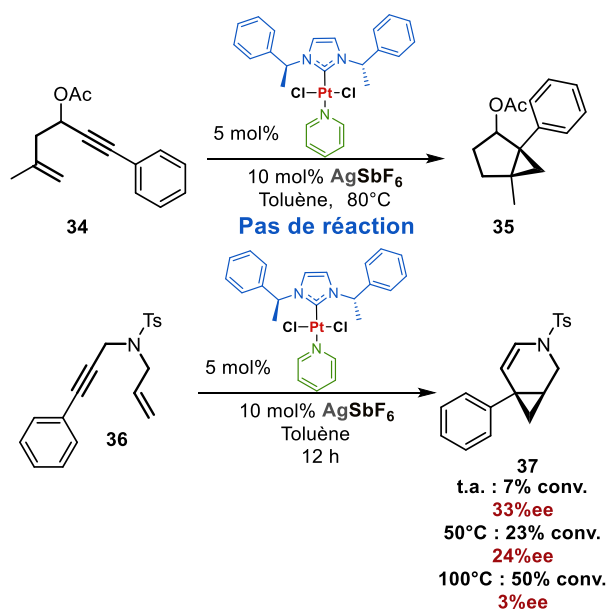


Schéma 151 : application des complexes de platine à d'autres cycloisomérisations

## IV. Conclusion et perspectives

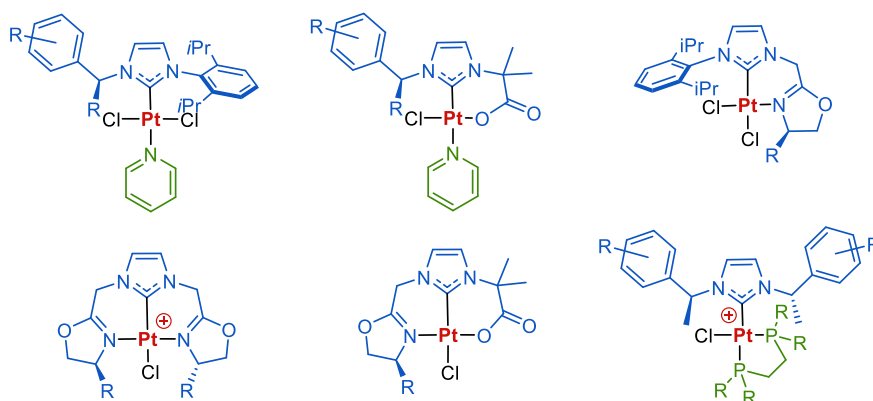


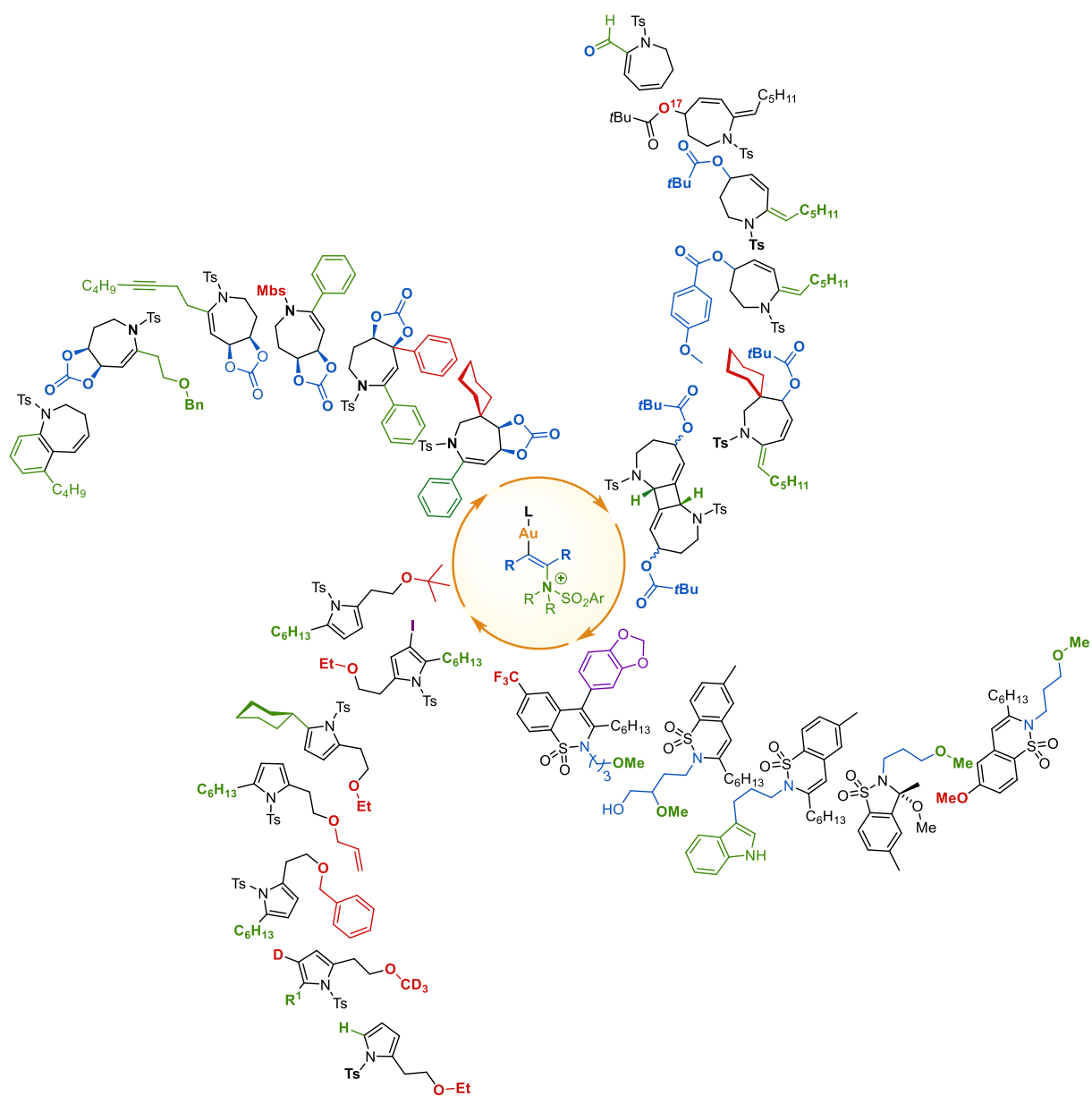
Schéma 152 : nouveaux complexes de platine envisagés

Une nouvelle bibliothèque de complexes de platine(II) basés sur des carbènes *N*-hétérocycliques chiraux a été synthétisée et caractérisée. Leur activité catalytique a été évaluée sur la cycloisomérisation énantiosélective d'1,5-éynes hydroxylés pour la formation du motif bicyclo[3.1.0]hexan-3-one d'intérêt. Si la simplicité d'accès des ligands et des complexes constitue un avantage synthétique, leur structure simple et possédant peu de contraintes stériques ne permet pas d'atteindre de hautes énantiosélectivités malgré leur bonne activité catalytique. Afin d'améliorer l'énantiosélectivité, une augmentation de la complexité et des contraintes stériques autour du métal est nécessaire (Schéma 152). Il est ainsi envisageable de désymétriser le ligand NHC<sup>209</sup> en introduisant un substituant volumineux ou une fonction

chélatante permettant à la fois de bloquer un site de coordination et de figer la géométrie carré plan du complexe dans une conformation où le site de coordination du substrat se trouvera proximal au centre stéréogène. Cette stratégie peut être étendue à l'introduction d'un second bras chélatant sur le ligand NHC, confinant davantage le métal au sein de la poche chirale. Enfin, une stratégie basée sur la substitution de la pyridine et d'un chlore par l'ajout d'une phosphine chélatante, tel que le dppe (1,2-bis(diphénylphosphino)éthane), permet simplement de figer un site de coordination mais également d'apporter plus d'encombrement autour du métal.<sup>211a</sup>

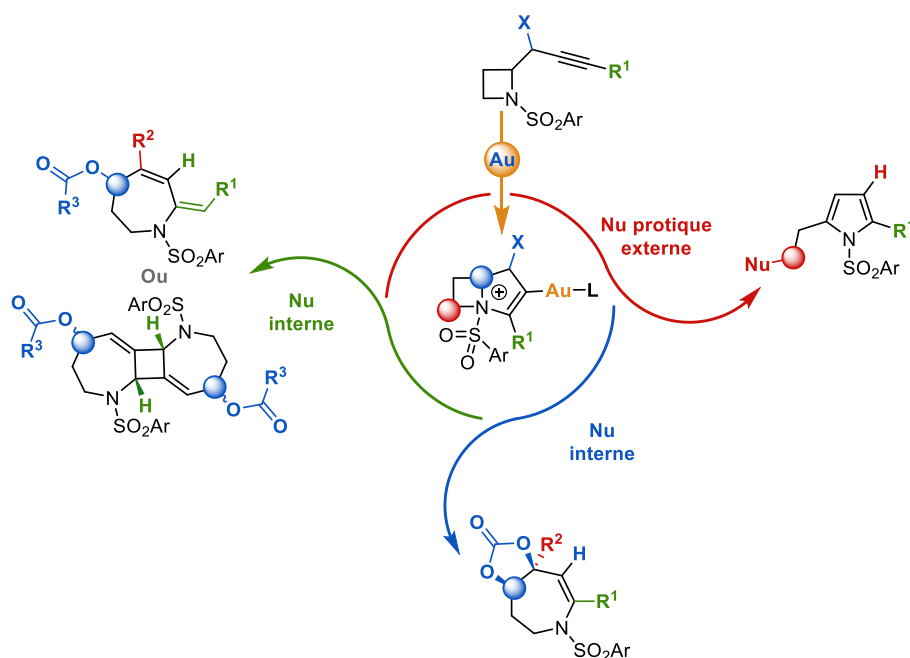


# CONCLUSION GENERALE





L'étude de la réactivité singulière des azétidines couplée à la réaction d'ammoniumation catalysée à l'or(I) a permis le développement de processus en cascade menant à une large variété d'hétérocycles azotés.



**Schéma 153** : espace chimique pouvant être exploré à l'aide de la plateforme *N*-sulfonyl-2-(1-propargyl)azétidine

Si l'étude préalable des (*N*-sulfonylazétidin-2-yl)ynones constitue une première preuve de concept,<sup>216</sup> les *N*-sulfonyl-2-(1-propargyl)azétidines ont permis de l'étendre à la formation d'une nouvelle variété d'hétérocycles azotés. Ainsi, ces azétidines conduisent, en présence d'or(I), à la formation d'un intermédiaire bicyclique vinyl-ammonium-or(I) pouvant être sélectivement ouvert de manière intra ou intermoléculaire et ce, selon la fonctionnalisation de l'azétidine de départ ainsi que des conditions réactionnelles utilisées (Schéma 153).

La fonctionnalisation de l'alcool propargylique de la *N*-sulfonyl-2-(1-propargyl)azétidine par un éther éthylique, ainsi que la présence d'un nucléophile externe permet une ouverture intermoléculaire du motif azétidinium, menant à la formation de *N*-sulfonyl pyrroles 2,5-disubstitués (Schéma 153, droite).

Lors de la fonctionnalisation de l'azétidine par un nucléophile interne capable de libérer un proton, une expansion de cycle par ouverture intramoléculaire de l'intermédiaire bicyclique

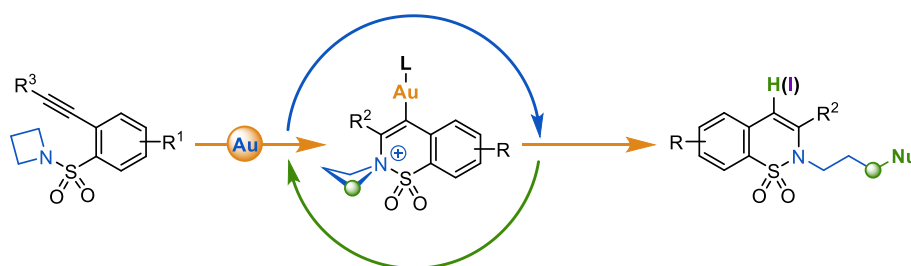
<sup>216</sup> a) S. Miaskiewicz, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 844–847. b) S. Miaskiewicz, B. Gaillard, N. Kern, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9088–9092.

est obtenue, ce qui mène à la formation de carbonates de 4,5,6,7-tétrahydroazépine-4,5-diol (Schéma 153, bas).

Enfin, en l'absence de proton libéré par le nucléophile interne, comme c'est le cas avec les esters, le processus conduit à la formation de *N*-sulfonyl alkylidène tétrahydroazépinol par élimination d'un proton sur la chaîne latérale. En son absence, un processus unique d'homodimérisation formant des *cis*-bis(tétrahydroazépinyl)cyclobutanes (Schéma 153, gauche) prend place.

Les *N*-sulfonyl-2-(1-propargyl)azétidines constituent ainsi une plateforme divergente menant rapidement et efficacement à un vaste espace chimique et ce, par la simple modification de la fonctionnalisation de l'azétidine ainsi que des conditions réactionnelles.

Afin d'étendre ce concept d'activation d'azétidine par ammoniation à d'autres réactions mais également faire varier la nature de l'intermédiaire formé au cours du processus, les *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidines ont été étudiées (Schéma 154). Celles-ci conduisent en présence d'or(I) à la formation d'une espèce spirocyclique vinyl-ammonium-or(I) qui peut évoluer vers une ouverture du motif azétidine par un nucléophile externe. Cette stratégie donne un accès rapide à une large variété de benzosultames possédant un fort potentiel d'application en chimie médicinale, par la simple modification du nucléophile employé, du groupement aryle ou de la substitution de l'alcyne.



**Schéma 154 : extension du concept d'ammoniation à la formation de benzosultames fonctionnalisés**

En perspective, afin d'étendre davantage l'espace chimique pouvant être exploré par cette stratégie, la fonctionnalisation de la position trois, inexplorée de l'azétidine par une chaîne portant un alcyne, est envisageable (Schéma 156). Cette dernière devrait conduire à la formation d'une espèce bicyclique pontée inédite dont le motif azétidinium pourrait également être ouvert par un nucléophile externe et conduire, selon la fonctionnalisation du composé de départ, à des tétrahydropyridinones ou à des dihydropyridines.



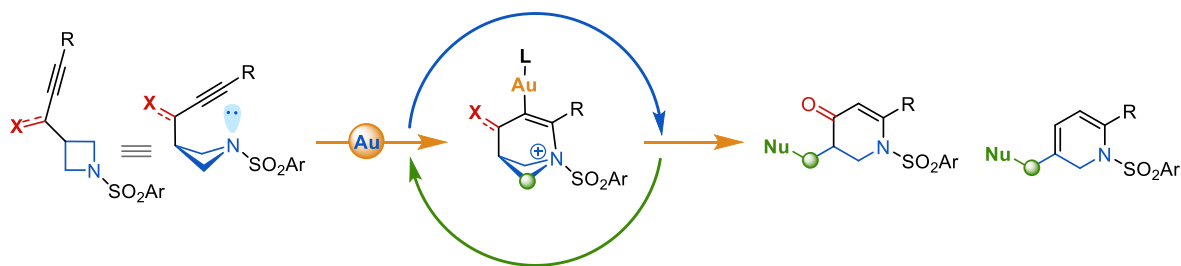


Schéma 155 : perspectives d'extension du concept d'ammoniumation pour la plateforme azétidine

Pour finir, afin d'étendre la réaction d'ammoniumation à son paroxysme, une version intermoléculaire de cette réaction est envisageable (Schéma 156). Cette dernière permettrait la formation d'ènesulfonamides ou d'énamines selon le caractère « dur » et « mou » du nucléophile employé. La formation de l'énamine est particulièrement intéressante puisqu'elle permettrait de contourner le problème de basicité et de coordination des amines non désactivées par un groupement électroattracteur.

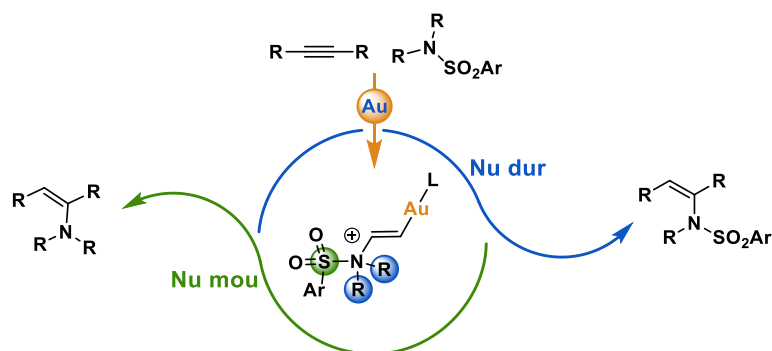


Schéma 156 : perspectives d'ammoniumation intermoléculaire

En parallèle de ces études sur l'ammoniumation, la synthèse de nouveaux complexes NHC/pyridine platines(II) chiraux a été effectuée afin de répondre aux problématiques rencontrées en catalyse asymétrique avec les métaux carbophiles (Schéma 157). Ces derniers permettent de promouvoir la cycloisomérisation asymétrique d'1,5-énynes hydroxylés avec une bonne activité catalytique mais des excès énantiomériques pour l'instant modestes. Compte tenu de la simplicité structurale des complexes et de leur facilité d'accès, ces résultats sont encourageants. Ainsi, il est envisageable de synthétiser des complexes de platine plus élaborés, tout en gardant cet esprit de simplicité et d'accessibilité (Schéma 157, gauche). D'autre part, ce type de complexe NHC/pyridine conviendrait également pour la formation de complexes d'or(III), avec une souplesse dans la conception du ligand (Schéma 157, droite).

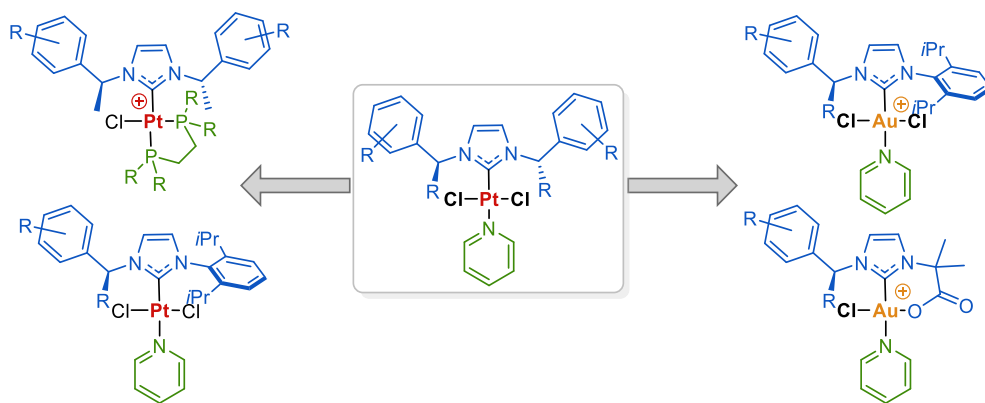


Schéma 157 : perspectives de catalyse asymétrique





## EXPERIMENTAL PART

---



## General Information

$^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on 300, 400, or 500 MHz instruments. The chemical shifts are given in ppm on the  $\delta$  scale. The solvent peak was used as reference value. For  $^1\text{H}$  NMR:  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2 = 5.32$  ppm, Toluene-*d* $8 = 2.30, 7.19$  ppm. For  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2 = 53.84$  ppm.  $^{17}\text{O}$  spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  on a Bruker 600 MHz spectrometer at 298 K and are referenced externally to the natural abundant  $\text{H}_2^{17}\text{O}$  in water at 0.0 ppm and chemical shift were compared with  $^{17}\text{O}$  NMR tables.<sup>217</sup>Data are presented as follows; chemical shift, multiplicity (standard abbreviations), coupling constants (J in Hz), integration, and carbons with same chemical shift (x carbons). Assignments were determined either based on unambiguous chemical shifts or coupling patterns, and COSY, HSQC, HMBC, NOESY or INADEQUATE experiments were sometimes needed to fully interpret spectra for related compounds. IR spectra were recorded neat. Wavelengths of maximum absorbance are quoted in wave numbers ( $\text{cm}^{-1}$ ). High-resolution mass spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with orthogonal electrospray interface (ESI). The parent ions  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ,  $[\text{M} + \text{K}]^+$  are quoted. Analytical TLC was carried out on silica gel 60 F254 plates with visualization by ultraviolet light, vanillin or anisaldehyde dip. Chromatography was carried out using silica gel 60 (40–63  $\mu\text{m}$ ). Reagents and solvents were purified using standard methods. Anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF, and MeOH were dried by passing through activated alumina under a positive pressure of argon using GlassTechnology GTS100 devices. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under an argon atmosphere. All other chemicals were used as received. phosphines gold chloride precatalyst were prepared by reduction of  $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  with 2,2'-thiodiethanol followed by subsequent addition of the phosphine. Phosphines gold bistriflimide complexes were prepared from corresponding phosphine gold chloride and  $\text{AgNTf}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  followed by a filtration over a pad of Celite.<sup>218</sup> (acetonitrile) [tris[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenyl phosphite] gold (I) hexafluoroantimonate, (acetonitrile) [(2-biphenyl)di-tert-butylphosphine] gold(I) hexafluoroantimonate and (acetonitrile) [(2-biphenyl)di-cyclohexyl-butylphosphine] gold(I) hexafluoroantimonate complexes were prepared from corresponding phosphine gold chloride using standard conditions in MeCN with  $\text{AgSbF}_6$  (1 eq.) during 6 h followed by a filtration over a pad of Celite®.<sup>219</sup> Deactivated silica was prepared by stirring 1 h commercial silica gel 60 (40–63  $\mu\text{m}$ ), in a 10% solution of  $\text{Et}_3\text{N}$  in pentane. The resulting suspension was filtered and washed with fresh solution of 10%  $\text{Et}_3\text{N}$ /pentane (2 x). The resulting silica was dried under reduced pressure.

<sup>217</sup> W. G. Klemperer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 246–254.

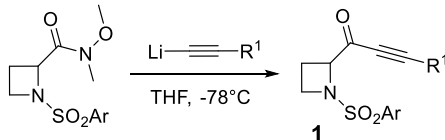
<sup>218</sup> N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.

<sup>219</sup> M. Gaydou, A. M. Echavarren, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed.: John Wiley & Sons, Ltd), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2011**, p. rn01339.

## Synthesis of *N*-sulfonylazetidines-2-carboxylate derivatives

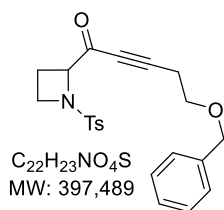
### General Procedure 1: Alkynylation of *N*-methoxy-*N*-methyl-sulfonylazetidines-2-carboxamide to 1-(1-Sulfonylazetidines-2-yl)yn-1-ones (**1**)

The 1-(1-Sulfonylazetidines-2-yl)yn-1-ones have been synthesized following a previously described procedure. Only the undescribed azetidines-2-yn-1-ones are reported in this section.<sup>220</sup>



To a solution of the appropriate alkyne (1.2 eq.) in THF ( $c = 0.2$  M) at  $-78$  °C was dropwise added a solution of *n*-BuLi ( $c = 1.6$  M in hexane, 1.2 eq.) and the solution was stirred for 30 min. Then a solution of *N*-methoxy-*N*-methyl-sulfonylazetidines-2-carboxamide (1 eq.) in THF ( $c = 0.2$  M) was added and stirred until completion of the reaction (typically 20 min to 1 h). The reaction mixture was quenched with 10% HCl<sub>aq</sub>. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 ×) and brine (1 ×), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/heptane) leading to the desired azetidines-2-yn-1-one **1**.

### 5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetidines-2-yl)pent-2-yn-1-one (**1a**)



Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetidines-2-carboxamide (1.23 g, 4.12 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 25 to 40 % EtOAc/heptane). **1a** was obtained as an orange oil (1.39 g, 3.50 mmol, **85%**).  $R_f = 0.17$  (30 % EtOAc/heptane).

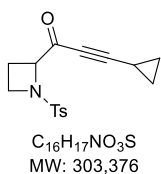
**IR (neat):** 460, 499, 605, 697, 743, 818, 912, 999, 1012, 1179, 1248, 1289, 1302, 1408, 1454, 1484, 1594, 1674, 2213, 2794, 2858, 3002, 3022 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2.20 – 2.30 (m, 1 H), 2.30 – 2.40 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.73 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 3.68 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 3.70 (ddd,  $J = 4.3, 7.5, 8.8$  Hz, 1 H), 3.82 (dt,  $J = 7.9, 9.2$  Hz, 1 H), 4.52 – 4.58 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 7.27 – 7.43 (m, 7 H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  19.6, 21.0, 21.8, 47.7, 67.2, 67.6, 73.3, 79.0, 96.6, 127.9 (x2), 128.0, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 129.9 (x2), 133.1, 137.8, 144.5, 184.0.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S: 398.1421; found: 398.1414

### 3-cyclopropyl-1-(1-tosylazetidines-2-yl)prop-2-yn-1-one (**1b**)



Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetidines-2-carboxamide (417.7 mg, 1.4 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 to 30 % EtOAc/heptane). **1b** was obtained as a colorless oil (413.5 mg, 1.11 mmol, **79%**).  $R_f = 0.26$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 63 °C.

**IR (neat):** 417, 499, 550, 595, 650, 710, 750, 778, 813, 886, 923, 945, 981, 1026, 1074, 1088, 1143, 1170, 1180, 1232, 1265, 1291, 1301, 1343, 1401, 1427, 1449, 1474, 1493,

1509, 1597, 1666, 2183, 2896, 2923, 2965, 2992 cm<sup>-1</sup>.

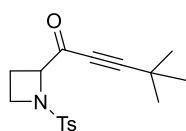
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.95 – 1.09 (m, 4 H), 1.40 – 1.51 (m, 1 H), 2.21 – 2.39 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.72 (ddd,  $J = 4.4, 7.6, 8.9$  Hz, 1 H), 3.81 (dt,  $J = 7.9, 9.2$  Hz, 1 H), 4.52 (dd,  $J = 7.6, 9.6$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.3, 10.4, 10.5, 19.8, 21.8, 47.7, 67.6, 74.5, 105.2, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 133.0, 144.4, 184.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>SK: 342.0561; found: 342.0568.

<sup>220</sup> a) N. Kern, A.-S. Felten, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6104–6107. b) S. Miaskiewicz, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 844–847. c) S. Miaskiewicz, B. Gaillard, N. Kern, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9088–9092.



**4,4-dimethyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-one (1c)**

$C_{17}H_{21}NO_3S$   
MW: 319,419

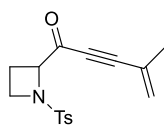
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetididine-2-carboxamide (0.5 g, 1.68 mmol) in 1 h with *t*-BuLi (1.9 M in pentane). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 20 % EtOAc/heptane). **1c** was obtained as a colorless solid (0.308 g, 0.964 mmol, **57%**). mp: 75-76 °C.  $R_f$  = 0.31 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 431, 500, 526, 549, 606, 650, 709, 768, 800, 819, 871, 920, 947, 967, 1028, 1072, 1090, 1136, 1150, 1185, 1214, 1235, 1276, 1306, 1345, 1382, 1402, 1460, 1493, 1595, 1665, 2197, 2248, 2870, 2927, 2970  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.31 (s, 9 H), 2.24 – 2.40 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.72 (ddd,  $J$  = 4.5, 7.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.84 (dt,  $J$  = 7.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.57 (dd,  $J$  = 7.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.35 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  19.7, 21.8, 28.2, 30.1 (x3), 47.6, 67.6, 77.4, 107.5, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 133.3, 144.4, 184.5.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  calcd for  $C_{17}H_{21}NO_3SNa$ : 342.1134; found: 342.1128.

**4-methyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-4-en-2-yn-1-one (1d)**

$C_{16}H_{17}NO_3S$   
MW: 303,376

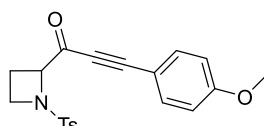
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetididine-2-carboxamide (0.5 g, 1.68 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 20 to 30 % EtOAc/heptane). **1d** was obtained as a colorless oil (0.342 g, 1.13 mmol, **67%**).  $R_f$  = 0.22 (30% EtOAc/heptane). mp: dec > 150 °C

**IR (neat):** 498, 601, 700, 708, 750, 764, 814, 947, 1016, 1038, 1089, 1150, 1184, 1238, 1260, 1286, 1305, 1343, 1374, 1399, 1446, 1494, 1559, 1596, 1669, 1732, 2193, 2920, 2969,  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.32 (dd,  $J$  = 1.1, 1.6 Hz, 3H), 2.53 – 2.88 (m, 2H), 2.79 (s, 4H), 4.02 – 4.15 (m, 1H), 4.20 (dt,  $J$  = 7.9, 9.4 Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J$  = 7.9, 9.4 Hz, 1H), 5.94 (quint,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.02 (dq,  $J$  = 1.1, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 8.12 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  19.7, 21.8, 22.5, 47.7, 60.6, 67.5, 84.3, 97.1, 124.8, 128.4 (x2), 130 (x2), 133.1, 144.5, 184.4.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  calcd for  $C_{16}H_{17}NO_3SNa$ : 326.0821; found: 326.0848.

**3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (1e)**

$C_{20}H_{19}NO_4S$   
MW: 369,435

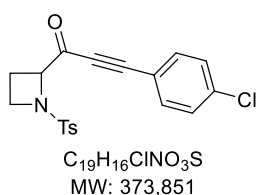
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetididine-2-carboxamide (0.763 g, 2.56 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 30 to 40 % EtOAc/heptane). **1e** was obtained as a colorless oil (0.784 g, 2.12 mmol, **83%**).  $R_f$  = 0.34 (30% EtOAc/heptane). m.p : 130 °C.

**IR (neat):** 429, 468, 499, 533, 550, 594, 609, 637, 700, 711, 765, 802, 814, 828, 855, 923, 953, 1020, 1079, 1091, 1142, 1150, 1181, 1229, 1266, 1292, 1303, 1353, 1419, 1441, 1493, 1510, 1565, 1603, 1663, 2151, 2184, 2917, 2967  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.29 – 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.79 (ddd,  $J$  = 4.4, 7.6, 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (dt,  $J$  = 7.9, 9.2 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J$  = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  19.9, 21.8, 47.8, 55.6, 67.6, 86.0, 98.1, 111.5, 114.5 (x2), 128.5 (x2), 130.0 (x2), 133.1, 135.9 (x2), 144.4, 162.2, 184.6.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [ $M + H$ ] $^+$  calcd for  $C_{20}H_{19}NO_4SK$ : 408.0666; found: 408.0665.

**3-(4-chlorophenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-one (1f)**

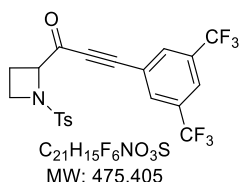
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (417.7 mg, 1.4 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 to 30 % EtOAc/heptane). **1f** was obtained as a colorless oil (413.5 mg, 1.11 mmol, **79%**).  $R_f = 0.4$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 113 °C.

**IR (neat):** 424, 489, 505, 535, 547, 635, 766, 793, 805, 825, 847, 923, 957, 1010, 1018, 1050, 1102, 1150, 1236, 1295, 1303, 1341, 1400, 1443, 1483, 1590, 1656, 2137, 2193 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.25 – 2.39 (m, 1H), 2.38 – 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.80 (td,  $J = 4.5, 7.9$  Hz, 1H), 3.85 (dt,  $J = 7.9, 9.2$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 7.5, 9.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 19.8, 21.8, 47.9, 67.6, 86.5, 95.2, 118.2, 128.4 (x2), 129.3 (x2), 130.0 (x2), 132.8, 134.9 (x2), 137.9, 144.6, 184.6.

**HRMS (ESI-μTOF):**  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NClO<sub>3</sub>SK: 412.0171; found: 412.0184.

**3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)prop-2-yn-1-one (1g)**

Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (180 mg, 0.603 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 25 % EtOAc/heptane). **1g** was obtained as a colorless oil (203 mg, 0.427 mmol, **71%**).  $R_f = 0.43$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 113 °C.

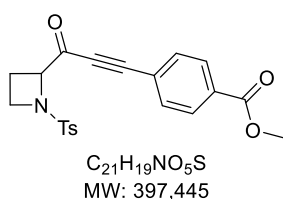
**IR (neat):** 428, 473, 515, 547, 573, 615, 662, 680, 699, 763, 809, 847, 908, 975, 1019, 1037, 1074, 1090, 1150, 1187, 1239, 1300, 1345, 1384, 1461, 1493, 1599, 1615, 1662, 2206, 2891, 2927, 2960, 3000, 3070 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.29 – 2.49 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.74 – 3.83 (m, 1 H), 3.87 (dt,  $J = 7.9, 9.2$  Hz, 1 H), 4.66 (dd,  $J = 7.6, 9.6$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.97 (brs, 1 H), 8.06 (brs, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 19.6, 21.7, 48.1, 67.4, 87.3, 91.2, 122.3, 122.7 (q,  $J = 272.9$  Hz, 2 C), 124.4 – 124.6 (m), 128.4 (x2), 130.1 (x2), 132.6 (q,  $J = 34.2$  Hz, 2 C), 132.7, 33.1 – 133.3 (m, x2), 144.8, 184.3.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -63.2.

**HRMS (ESI-μTOF):**  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NF<sub>6</sub>O<sub>3</sub>SK: 514.0308; found: 514.0335.

**methyl 4-(3-oxo-3-(1-tosylazetid-2-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoate (1h)**

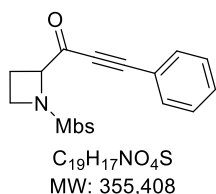
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (0.46 g, 1.54 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 to 30 % EtOAc/heptane). **1h** was obtained as a pale yellow oil (220 mg, 0.55 mmol, **36%**).  $R_f = 0.2$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 149 °C.

**IR (neat):** 451, 500, 524, 535, 550, 603, 636, 650, 687, 713, 764, 790, 803, 816, 855, 929, 953, 1017, 1024, 1072, 1090, 1104, 1150, 1181, 1235, 1280, 1307, 1348, 1402, 1433, 1494, 1562, 1596, 1658, 1725, 2142, 2191, 2905, 2955 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.26 – 2.48 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.78 (dt,  $J = 4.1, 8.0$  Hz, 1H), 3.85 (dt,  $J = 7.9, 9.1$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.64 (dd,  $J = 7.6, 9.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 19.7, 21.8, 47.9, 52.7, 67.6, 87.3, 94.5, 124.2, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 130.0 (x2), 132.2, 132.8, 133.4 (x2), 144.6, 166.2, 184.5.

**HRMS (ESI-μTOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>SH: 398.1057; found: 398.1072.

**1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (1i)**

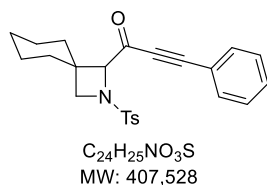
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (417 mg, 1.33 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 to 30 % EtOAc/heptane). **1i** was obtained as a colorless oil (371 mg, 1.04 mmol, **78%**).  $R_f = 0.2$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 92-97 °C.

**IR (neat):** 439, 519, 533, 580, 603, 629, 680, 718, 728, 766, 803, 834, 927, 957, 971, 1030, 1070, 1091, 1112, 1200, 1262, 1289, 1299, 1341, 1414, 1443, 1456, 1495, 1574, 1593, 1677, 1706, 2186, 2570, 2838, 2893, 2939, 2963, 3021, 3078, 3100 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2.26 – 2.59 (m, 2H), 3.63 – 3.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 – 4.06 (m, 1H), 4.67 (dd,  $J = 7.7, 9.5$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 1.3, 7.5$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  19.8, 47.7, 55.8, 67.5, 85.8, 96.4, 114.5 (x2), 119.7, 127.6, 128.8 (x2), 130.6 (x2), 131.4, 133.7 (x2), 163.6, 184.6.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 378.0770; found: 378.0781.

**3-phenyl-1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)prop-2-yn-1-one (1j)**

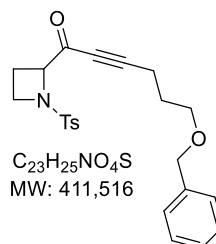
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (203 mg, 0.55 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 to 20 % EtOAc/heptane). **1j** was obtained as a colorless oil (144 mg, 0.354 mmol, **64%**).  $R_f = 0.37$  (30% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 406, 424, 461, 501, 510, 522, 537, 550, 576, 593, 641, 670, 693, 719, 765, 801, 823, 847, 921, 931, 942, 968, 998, 1020, 1041, 1064, 1086, 1102, 1140, 1165, 1286, 1307, 1347, 1401, 1443, 1488, 1572, 1598, 1651, 2191, 2215, 2857, 2932 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.09 – 1.23 (m, 3 H), 1.37 – 1.44 (m, 1 H), 1.46 – 1.64 (m, 5 H), 1.81 – 1.89 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.54 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 3.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.49 (tt,  $J = 1.3, 7.5$  Hz, 1 H), 7.60 – 7.64 (m, 2 H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  21.7, 22.2, 22.6, 25.0, 31.3, 37.2, 40.9, 58.4, 76.6, 87.3, 96.4, 119.8, 128.3 (x2), 128.7 (x2), 129.8 (x2), 131.2, 133.1, 133.5 (x2), 144.2, 184.4.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>SH: 408.1628; found: 408.1612.

**6-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetid-2-yl)hex-2-yn-1-one (1k)**

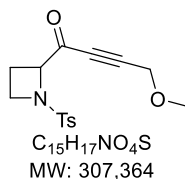
Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (1.2 g, 4.02 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 to 30 % EtOAc/heptane). **1k** was obtained as a colorless oil (1.37 g, 3.34 mmol, **83%**).  $R_f = 0.23$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 460, 499, 548, 603, 650, 699, 738, 816, 946, 1026, 1092, 1150, 1255, 1290, 1306, 1348, 1453, 1494, 1597, 1669, 2208, 2861, 2926, 3030 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.9 – 2.0 (m, 2 H), 2.2 – 2.4 (m, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 2.6 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.6 (dd,  $J = 1.7, 6.0$  Hz, 2 H), 3.7 (ddd,  $J = 4.3, 7.5, 8.9$  Hz, 1 H), 3.8 (dt,  $J = 7.9, 9.3$  Hz, 1 H), 4.5 (s, 3 H), 7.3 – 7.3 (m, 1 H), 7.3 – 7.4 (m, 6 H), 7.8 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  16.4, 19.6, 21.8, 28.0, 47.7, 67.6, 68.4, 73.2, 78.6, 99.6, 127.8, 127.8 (x2), 128.4 (x2), 128.6 (x2), 129.9 (x2), 133.1, 138.4, 144.4, 184.3.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>SH: 412.1577; found: 412.1573.

**4-methoxy-1-(1-tosylazetid-2-yl)but-2-yn-1-one (1l)**

Prepared according to **General Procedure 1** from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (1 g, 3.35 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30 % EtOAc/heptane). **1l** was obtained as an orange oil (779 mg, 2.53 mmol, **76%**).  $R_f = 0.17$  (30 % EtOAc/heptane).

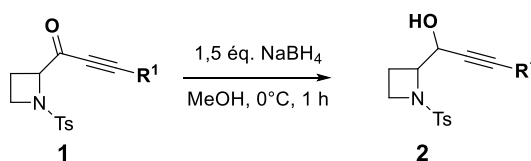
**IR (neat):** 500, 602, 654, 711, 821, 904, 1001, 1035, 1256, 1338, 1426, 1443, 1494, 1596, 1670, 2204, 2825, 2895, 2933, 3002 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 – 2.43 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.74 (ddd,  $J = 4.2, 7.5, 8.9$  Hz, 1 H), 3.83 (dt,  $J = 7.9, 9.0$  Hz, 1 H), 4.31 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2 H), 4.57 (dd,  $J = 7.7, 9.5$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.5, 21.8, 47.8, 58.3, 59.8, 67.4, 83.0, 93.1, 128.4 (x2), 130.0 (x2), 132.8, 144.6, 183.7.

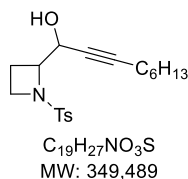
**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 330.0770; found: 330.0779.

### General Procedure 2: Reduction of 1-(1-Sulfonylazetidine-2-yl)yn-1-ones to 1-(1-Sulfonylazetidine-2-yl)yn-1-ols (2)



To a solution of the appropriate 1-(1-tosylazetidine-2-yl)yn-1-one (1 equiv) in anhydrous MeOH ( $c = 0.15$  M) at  $0^\circ\text{C}$  was added  $\text{NaBH}_4$  (2 equiv). The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h and quenched with 10% aq HCl. The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$ ). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$ ) and brine (1  $\times$ ), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was passed through a short pad of silica gel ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/pentane) to afford the desired pure 1-(1-sulfonylazetidine-2-yl)yn-1-ol.

#### 1-(1-Tosylazetidine-2-yl)non-2-yn-1-ol (2a)



Prepared according to **General Procedure 2** from 1-(1-tosylazetidine-2-yl)non-2-yn-1-one (4.24 g, 12.2 mmol). **2a** was obtained as a pale yellow oil (4.04 g, 11.6 mmol, **95%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.45$  (40% EtOAc/cyclohexane).

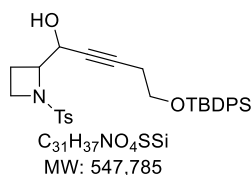
**IR (neat):** 3487, 2926, 2857, 1597, 1456, 1402, 1339, 1305, 1291, 1233, 1157, 1092, 1032, 1018, 970, 941, 816, 709, 670, 606, 549, 504  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.74$ – $7.69$  (m, 4 H),  $7.40$ – $7.34$  (m, 4 H), 4.60 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 0.7 H), 4.49 (brs, 1.3 H), 4.00 (dt,  $J = 8.1, 2.3$  Hz, 1.3 H), 3.83 (brs, 0.7 H), 3.79 (dt,  $J = 8.3, 7.9$  Hz, 0.7 H), 3.72–3.64 (m, 2 H), 3.50 (dt,  $J = 8.3, 8.6$  Hz, 1.3 H), 3.42 (dt,  $J = 8.2, 8.5$  Hz, 0.7 H), 3.23 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1.3 H), 2.44 (s, 6 H), 2.32 (ddt,  $J = 8.0, 8.9, 11.2$  Hz, 1.3 H), 2.18 (dt,  $J = 8.1, 2.3$  Hz, 2.6 H), 2.14 (dt,  $J = 2.0, 7.4$  Hz, 1.4 H), 2.04 (ddt,  $J = 8.6, 8.6, 11.7$  Hz, 0.7 H), 1.96–1.88 (m, 0.7 H), 1.88–1.79 (m, 1.3 H), 1.51–1.38 (m, 4 H), 1.38–1.30 (m, 4 H), 1.30–1.15 (m, 8 H), 0.87–0.81 (m, 6 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.6, 144.4, 131.3, 130.5, 130.0$  (4x), 128.6 (2x), 128.4 (2x), 87.6, 87.4, 76.0, 75.4, 67.8, 67.0, 66.9, 63.5, 47.7, 47.3, 31.3 (2x), 28.5 (3x), 28.4, 22.6, 22.5, 21.7 (2x), 18.7 (2x), 16.6 (2x), 14.1 (2x).

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 372.1604; found: 372.1639.

#### 5-[(tert-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-(1-tosylazetidine-2-yl)pent-2-yn-1-ol (2b)



Prepared according to **General Procedure 2** from 5-[(tert-butyl-diphenylsilyl)oxy]-1-(1-tosylazetidine-2-yl)pent-2-yn-1-one (268.1 mg, 0.491 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/pentane). **2b** was obtained as a pale yellow oil (232.7 mg, 0.425 mmol, **87%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.36$  (30% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 3484, 3070, 2930, 2857, 1597, 1472, 1428, 1339, 1305, 1291, 1158, 1106, 1092, 1056, 1035, 1009, 940, 912, 820, 734, 703, 671, 607, 550, 504, 490  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Minor Diastereomer

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.66–7.62 (m, 4 H), 7.45–7.40 (m, 2 H), 7.40–7.35 (m, 6 H), 4.61 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1 H), 3.84 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 3.80–3.76 (m, 1 H), 3.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.72–3.67 (m, 1 H), 3.40 (ddd,  $J = 8.7, 8.7, 7.7$  Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.45 (td,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 2 H), 1.99 (dddd,  $J = 11.6, 8.6, 8.6, 8.6$  Hz, 1 H), 1.90–1.82 (m, 1 H), 1.01 (s, 9 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.7, 135.6 (4x), 133.6 (2x), 130.4, 130.1 (2x), 129.8 (2x), 128.8 (2x), 127.8 (4x), 84.6, 76.7, 67.9, 67.1, 62.3, 47.4, 26.9 (3x), 23.0, 21.8, 19.3, 18.9.

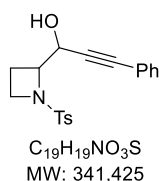
#### Major Diastereomer

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.68–7.64 (m, 4 H), 7.45–7.40 (m, 2 H), 7.40–7.35 (m, 6 H), 4.52 (dd,  $J = 5.4, 2.2$  Hz, 1 H), 3.99 (td,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1 H), 3.76 (t,  $J = 6.8, 2$  H), 3.67 (ddd,  $J = 9.3, 7.4, 4.3$  Hz, 1 H), 3.48 (ddd,  $J = 9.3, 9.3, 8.0$  Hz, 1 H), 3.08 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 2.50 (td,  $J = 6.9, 1.8, 2$  H), 2.46 (s, 3 H), 2.32 (dddd,  $J = 11.3, 9.3, 8.3, 7.4$  Hz, 1 H), 1.79 (dddd,  $J = 11.3, 9.3, 8.6, 4.0$  Hz, 1 H), 1.04 (s, 9 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.5, 135.7 (4x), 133.6 (2x), 131.3, 130.1 (2x), 129.8 (2x), 128.5 (2x), 127.8 (4x), 84.4, 77.3, 66.8, 63.4, 62.4, 47.8, 26.9 (3 C), 23.1, 21.8, 19.3, 16.5.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}^{31}\text{H}^{38}\text{NO}^4\text{SSi}$ : 548.2285; found: 548.2311.

### 3-Phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (2c)



Prepared according to **General Procedure 2** from 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (538 mg, 1.59 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30% EtOAc/pentane). **2c** was obtained as a white (475 mg, 1.34 mmol, **84%**).  $dr = 1:1.3$ . mp : 119 °C.  $R_f = 0.18$  (30% EtOAc/cyclohexane).

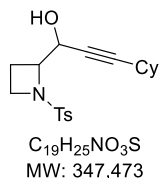
IR (neat): 3473, 2970, 2888, 2238, 1597, 1490, 1443, 1400, 1336, 1305, 1291, 1239, 1154, 1090, 1028, 938, 913, 815, 757, 731, 708, 691, 670, 605, 548, 526, 504  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4 H), 7.47–7.44 (m, 2 H), 7.43–7.38 (m, 6 H), 7.34–7.27 (m, 6 H), 4.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.7 H), 4.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1.3 H), 4.17 (ddd,  $J = 8.2, 7.6, 2.2$  Hz, 1.3 H), 3.96 (ddd,  $J = 8.0, 8.1, 8.2$  Hz, 0.7 H), 3.80–3.74 (m, 2 H), 3.57 (ddd,  $J = 8.7, 8.6, 8.1$  Hz, 1.3 H), 3.50 (ddd,  $J = 8.9, 8.6, 8.1$  Hz, 0.7 H), 2.48 (s, 2.1 H), 2.47 (s, 3.9 H), 2.47–2.38 (m, 1.3 H), 2.22–2.12 (m, 0.7 H), 2.07–1.99 (m, 0.7 H), 1.99–1.91 (m, 1.3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.8, 144.6, 132.0 (2x), 131.9 (2x), 131.4, 130.5, 130.2 (2x), 130.1 (2x), 128.8 (4x), 128.6 (2x), 128.4 (4x), 122.3, 122.1, 86.6 (2x), 85.1, 84.4, 67.7, 67.4, 66.8, 64.2, 47.9, 47.6, 21.8 (2x), 18.9, 16.9.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 364.0978; found: 364.0992.

### 3-Cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (2d)



Prepared according to **General Procedure 2** from 3-cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (277.0 mg, 0.802 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 25% EtOAc/pentane). **2d** was obtained as a colorless oil (257 mg, 0.740 mmol, **92%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.33$  (30% EtOAc/cyclohexane).

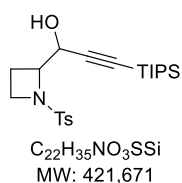
IR (neat): 3482, 2927, 2852, 2237, 1597, 1494, 1448, 1403, 1328, 1153, 1119, 1089, 1039, 912, 814, 778, 731, 709, 670, 548  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4 H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 4.64 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 0.7 H), 4.49 (dd,  $J = 5.9, 2.6$  Hz, 1.3 H), 4.03 (td,  $J = 8.1, 2.6$  Hz, 1.3 H), 3.81 (d,  $J = 1.7$  Hz, 0.7 H), 3.80 (td,  $J = 8.1, 8.4$  Hz, 0.7 H), 3.73–3.66 (m, 2 H), 3.52 (dt,  $J = 8.0, 9.4$  Hz, 1.3 H), 3.43 (dt,  $J = 7.8, 8.9$  Hz, 0.7 H), 3.19 (d,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1.3 H), 2.46 (s, 2.1 H), 2.45 (s, 3.9 H), 2.44–2.37 (m, 1.3 H), 2.37–2.27 (m, 2 H), 2.11–2.01 (m, 0.7 H), 1.97–1.90 (m, 0.7 H), 1.89–1.82 (m, 1.3 H), 1.80–1.72 (m, 4 H), 1.71–1.57 (m, 4 H), 1.52–1.33 (m, 6 H), 1.32–1.19 (m, 6 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.6, 144.5, 131.4, 130.5, 130.1 (x2), 130.0 (x2), 128.7 (x2), 128.4 (x2), 91.7, 91.5, 76.0, 75.3, 68.0, 67.1, 67.0, 63.6, 47.8, 47.3, 32.6, 32.5, 28.9 (x2), 25.9 (x2), 25.8 (x2), 24.8 (x4), 21.7 (x2), 18.8, 16.7.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SK}$ : 386.1187; found: 386.1181.



**1-(1-Tosylazetididin-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol (2e)**

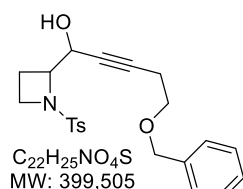
Prepared according to **General Procedure 2** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-one (2.60 g, 6.20 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 10% EtOAc/pentane). **2e** was obtained as a waxy solid (2.50 g, 5.93 mmol, **96%**).  $dr = 1:2.6$ .  $R_f = 0.53$  (30% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 3463, 2942, 2864, 1597, 1462, 1340, 1157, 1092, 1017, 882, 814, 670, 605, 549  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 3 H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3 H), 4.72 (dd,  $J = 7.9, 2.0$  Hz, 0.5 H), 4.48 (dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz, 1.5 H), 4.12 (td,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1.5 H), 3.89 (q,  $J = 8.1$  Hz, 0.5 H), 3.73 (d,  $J = 2.0$  Hz, 0.5 H), 3.73–3.67 (m, 2 H), 3.56 (ddd,  $J = 8.9, 8.5, 8.1$  Hz, 1.5 H), 3.47 (ddd,  $J = 8.9, 8.5, 8.1$  Hz, 0.5 H), 3.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1.5 H), 2.48 (s, 1.5 H), 2.47 (s, 4.5 H), 2.41–2.31 (m, 1.5 H), 2.18–2.09 (m, 0.5 H), 2.04–1.98 (m, 0.5 H), 1.99–1.87 (m, 1.5 H), 1.36–0.75 (m, 6 H), 1.08 (brs, 27 H), 1.04 (brs, 9 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  144.8, 144.5, 131.7 (2 x), 130.1 (2x), 130.1 (2x), 128.7 (2x), 128.5 (2x), 103.5 (2x), 87.9 (2x), 67.7, 67.6, 66.7, 64.5, 47.5, 47.4, 21.8 (2x), 18.7 (12x), 17.2 (2x), 11.2 (6x).

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $C_{22}H_{36}NO_3SSi$ : 422.2180; found: 422.2173.

**5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-ol (2f)**

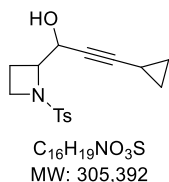
Prepared according to **General Procedure 2** from 4-methoxy-5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-one **1a** (628 mg, 1.58 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 50% EtOAc/heptane). **2f** was obtained as colorless waxy solid (316.4 mg, 0.79 mmol, **50%**).  $dr = 1:1.6$ .  $R_f = 0.15$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 503, 548, 605, 699, 736, 816, 941, 1028, 1091, 1157, 1290, 1305, 1337, 1401, 1453, 1495, 1597, 2867, 3030, 3480  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.76 (dtd,  $J = 4.0, 9.0, 11.1$  Hz, 1.2 H), 1.84 (dtd,  $J = 3.7, 8.9, 12.0$  Hz, 0.8 H), 1.98 (dq,  $J = 8.7, 11.6$  Hz, 0.8 H), 2.26 (dq,  $J = 8.3, 11.0$  Hz, 1.2 H), 2.40 (s, 3.6 H), 2.41 (s, 2.4 H), 2.43 (td,  $J = 2.0, 7.0$  Hz, 1.6 H), 2.49 (td,  $J = 2.0, 7.0$  Hz, 2.4 H), 3.10 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1.2 H), 3.37 (q,  $J = 8.6$  Hz, 0.8 H), 3.44 (dt,  $J = 8.0, 9.3$  Hz, 1.2 H), 3.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.6 H), 3.53 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2.4 H), 3.58–3.68 (m, 2 H), 3.74 (q,  $J = 8.1$  Hz, 0.8 H), 3.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 0.8 H), 3.96 (td,  $J = 2.6, 8.1$  Hz, 1.2 H), 4.44 (s, 1.6 H), 4.45 (dd,  $J = 2.4, 4.4$  Hz, 1.2 H), 4.47 (s, 2.4 H), 4.56 (dq,  $J = 2.1, 8.2$  Hz, 0.8 H), 6.93–7.29 (m, 10 H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.6 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  16.7, 18.8, 20.3, 20.4, 21.8 (x2), 47.5, 47.9, 63.6, 66.8, 67.1, 67.8, 68.3, 68.4, 73.1, 73.1, 76.7, 77.2, 84.2, 84.2, 127.8(x2), 127.8(x2), 127.8 (x2), 128.5 (x2), 128.6 (x4), 128.8 (x2), 130.1 (x2), 130.1 (x2), 130.6, 131.4, 138.1, 138.1, 144.6, 144.7.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $C_{22}H_{25}NO_4SH$ : 400.1577; found: 400.1595.

**3-cyclopropyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (2g)**

Prepared according to **General Procedure 2** from 4-methoxy-5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-one **1b** (177.5 mg, 0.585 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 30% EtOAc/heptane). **2g** was obtained as colorless waxy solid (157 mg, 0.514 mmol, **88%**).  $dr = 1:1.3$ .  $R_f = 0.32$  (40 % EtOAc/heptane). m.p : 100-101 °C.

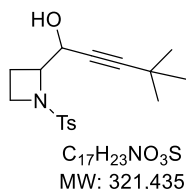
**IR (neat):** 428, 482, 495, 507, 550, 576, 635, 670, 710, 727, 762, 800, 819, 854, 882, 936, 983, 1030, 1089, 1103, 1155, 1178, 1245, 1270, 1290, 1305, 1320, 1330, 1358, 1393, 1443, 1493, 1594, 2245, 2905, 2975, 3007, 3481  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.62–0.82 (m, 8 H), 1.16–1.31 (m, 2 H), 1.80–1.90 (m, 0.8 H), 1.90–1.98 (m, 1.2 H), 2.00–2.11 (m, 0.8 H), 2.28–2.39 (m, 1.2 H), 2.47 (s, 3.6 H), 2.48 (s, 2.4 H), 3.08 (d,  $J = 6.1$  Hz, 0.8 H), 3.44 (q,  $J = 8.9$  Hz, 0.8 H), 3.48–3.58 (m, 1.2 H), 3.70 (ddd,  $J = 4.2, 7.9, 9.2$  Hz, 2 H), 3.76–3.85 (m, 0.8 H), 3.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1.2 H), 4.02 (td,  $J = 2.6, 7.7$  Hz, 1.2 H), 4.48 (dt,  $J = 2.3, 6.3$  Hz, 1.2 H), 4.60 (dt,  $J = 1.9, 8.1$  Hz, 0.8 H), 7.36–7.43 (m, 4H), 7.73 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.5, -0.4, 8.4, 8.4, 8.5, 8.6, 16.7, 18.9, 21.8, 21.8, 47.4, 47.8, 63.6, 67.0, 67.2, 68.0, 70.7, 71.2, 90.6, 90.7, 128.6 (x2), 128.8 (x2), 130.1 (x2), 130.1 (x2), 130.6, 131.5, 144.5, 144.7.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 328.0978; found: 328.0972.

#### 4,4-dimethyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-ol (**2h**)



Prepared according to **General Procedure 2** from 4,4-dimethyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-one **1c** (260.6 mg, 0.816 mmol). Used without further purification. **2h** was obtained as colorless oil (260 mg, 0.809 mmol, **quant**).  $dr = 1:1.4$ .  $R_f = 0.26$  (30 % EtOAc/heptane).

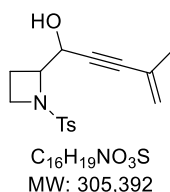
IR (neat): 447, 501, 548, 575, 605, 650, 709, 780, 815, 841, 940, 968, 1031, 1091, 1150, 1184, 1204, 1262, 1290, 1305, 1337, 1401, 1455, 1475, 1494, 1597, 2927, 2968, 3488  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (s, 7.6 H), 1.22 (s, 10.4 H), 1.82 – 1.97 (m, 2 H), 2.06 (dq,  $J = 8.4, 10.6$  Hz, 0.8 H), 2.19 – 2.38 (m, 1.2 H), 2.47 (s, 3.6 H), 2.48 (s, 2.4 H), 3.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1.2 H), 3.44 (q,  $J = 8.5$  Hz, 0.8 H), 3.54 (dt,  $J = 7.9, 9.2$  Hz, 1.2 H), 3.64 – 3.76 (m, 2 H), 3.76 – 3.90 (m, 1.6 H), 3.95 – 4.16 (m, 1.2 H), 4.49 (dd,  $J = 2.6, 6.4$  Hz, 1.2 H), 4.64 (dd,  $J = 1.9, 8.1$  Hz, 0.8 H), 7.37 – 7.49 (m, 4 H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.7, 18.9, 21.8, 21.8, 27.5, 27.5, 31.0 (x3), 31.1 (x3), 47.4, 47.8, 63.6, 66.9, 67.1, 68.0, 73.8, 74.5, 95.7, 95.9, 128.5 (x2), 128.8 (x2), 130.1 (x2), 130.1 (x2), 130.6, 131.7, 144.5, 144.7.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SH}$ : 322.1471; found: 322.1476.

#### 4-methyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-4-en-2-yn-1-ol (**2i**)



Prepared according to **General Procedure 2** from 4-methyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-4-en-2-yn-1-one (**1d**) (320.0 mg, 1.06 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30 % EtOAc/heptane). **2i** was obtained as a colorless oil (76.0 mg, 0.250 mmol, **24%**).  $dr = 1:1.2$ .  $R_f = 0.36$  (40% EtOAc/heptane).

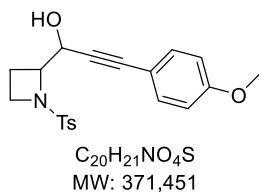
IR (neat): 449, 501, 548, 605, 680, 708, 780, 815, 902, 943, 968, 1016, 1033, 1090, 1130, 1238, 1289, 1305, 1337, 1374, 1401, 1445, 1494, 1597, 1614, 2922, 2965, 3482  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (s, 2.7 H), 1.88 – 1.91 (m, 1 H), 1.90 (s, 3.3 H), 1.93 – 2.03 (m, 1 H), 2.03 – 2.15 (m, 1 H), 2.30 – 2.41 (m, 1 H), 2.47 (s, 3.3 H), 2.48 (s, 2.7 H), 3.25 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1.1 H), 3.47 (q,  $J = 8.6$  Hz, 0.9 H), 3.55 (dt,  $J = 7.9, 9.4$  Hz, 1.1 H), 3.70 – 3.78 (m, 2 H), 3.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.9 H), 3.90 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.9 H), 4.04 – 4.15 (m, 1.1 H), 4.64 (dd,  $J = 2.6, 6.6$  Hz, 1.1 H), 4.77 (dd,  $J = 2.0, 8.1$  Hz, 0.9 H), 5.23 (t,  $J = 1.7$  Hz, 0.9 H), 5.27 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1.1 H), 5.28 (brs, 0.9 H), 5.33 (s, 1.1 H), 7.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2.2 H), 7.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1.8 H), 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.8, 18.8, 21.8, 21.8, 23.4, 23.5, 47.5, 47.9, 64.0, 66.7, 67.3, 67.7, 83.4, 84.0, 87.8, 87.8, 123.1, 123.2, 126.0, 126.1, 128.6 (x2), 128.8 (x2), 130.1 (x2), 130.2 (x2), 130.5, 131.4, 144.6, 144.8.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SK}$ : 344.0717; found: 344.0719.

#### 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2j**)



Prepared according to **General Procedure 2** from 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (**1e**) (234.3 mg, 0.634 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50 % EtOAc/heptane). **2j** was obtained as a colorless waxy solid (214 mg, 0.454 mmol, **72%**).  $dr = 1:1.4$ .  $R_f = 0.29$  (40% EtOAc/heptane).

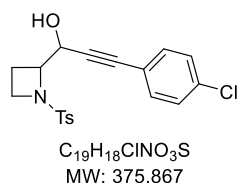
IR (neat): 417, 431, 467, 498, 550, 564, 604, 670, 708, 738, 777, 811, 830, 933, 956, 980, 1088, 1108, 1152, 1246, 1290, 1328, 1405, 1442, 1459, 1508, 1567, 1604, 2839, 2889, 2964, 3471  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.88 – 1.98 (m, 1.2 H), 1.98 – 2.07 (m, 0.8 H), 2.09 – 2.26 (m, 1.2 H), 2.32 – 2.45 (m, 0.8 H), 2.47 (s, 3.6 H), 2.48 (s, 2.4 H), 3.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.2 H), 3.49 (q, *J* = 8.5 Hz, 0.8 H), 3.57 (dt, *J* = 7.9, 9.2 Hz, 1.2 H), 3.67 – 3.78 (m, 2 H), 3.79 (s, 2.4 H), 3.81 (s, 3.6 H), 3.86 (s, 0.8 H), 3.91 – 4.01 (m, 1.2 H), 4.11 – 4.25 (m, 0.8 H), 4.74 (dd, *J* = 2.6, 6.3 Hz, 1.2 H), 4.86 (dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 0.8 H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.6 H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2.4 H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.6 H), 7.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 2.4 H), 7.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2.4 H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1.6 H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 16.8, 18.8, 21.7, 21.7, 47.4, 47.8, 55.3, 55.3, 64.1, 66.7, 67.4, 67.7, 82.9, 83.6, 86.5, 86.5, 113.9 (x2), 114.0 (x2), 114.3, 114.4, 128.5 (x2), 128.7 (x2), 130.0 (x2), 130.1 (x2), 130.5, 131.4, 133.3 (x2), 133.4 (x2), 144.5, 144.7, 159.9, 159.9.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>SK: 410.0823; found: 410.0804.

### 3-(4-chlorophenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2k**)



Prepared according to **General Procedure 2** from 3-(4-chlorophenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-one (**1f**) mg (254 mg, 0.68 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 to 30 % EtOAc/heptane). **2k** was obtained as colorless waxy solid (225 mg, 0.60 mmol, **88%**). *dr* = 1:1.1. *R<sub>f</sub>* = 0.31 (40% EtOAc/heptane).

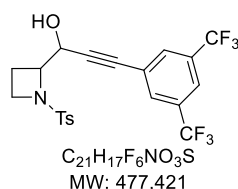
**IR (neat):** 525, 549, 607, 680, 708, 760, 779, 817, 828, 940, 1015, 1036, 1050, 1130, 1258, 1291, 1305, 1338, 1398, 1489, 1596, 2853, 2923, 2958, 3474 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.84 – 1.99 (m, 1 H), 2.00 – 2.10 (m, 1 H), 2.15 (dq, *J* = 8.6, 11.6 Hz, 1 H), 2.40 (dq, *J* = 8.3, 10.8 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.47 – 3.52 (m, 1 H), 3.54 – 3.61 (m, 1 H), 3.73 – 3.85 (m, 2 H), 3.96 (q, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 3.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 4.16 (td, *J* = 2.6, 8.1 Hz, 1 H), 4.73 (dd, *J* = 2.6, 6.9 Hz, 1 H), 4.86 (dd, *J* = 2.2, 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 17.0, 18.8, 21.8, 21.8, 47.6, 47.9, 64.3, 66.7, 67.4, 67.6, 85.5, 85.5, 85.6, 86.1, 120.6, 120.8, 128.6 (x2), 128.8 (x2), 128.8 (x2), 128.8 (x2), 130.1 (x2), 130.2 (x2), 130.5, 131.3, 133.2 (x2), 133.3 (x2), 134.9, 135.0, 144.7, 144.9.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>SK: 414.0328; found: 414.0339.

### 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2l**)



Prepared according to **General Procedure 2** from 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)prop-2-yn-1-one (**2g**) mg (163.2 mg, 0.343 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 to 30 % EtOAc/heptane). **2l** was obtained as colorless waxy solid (127.1 mg, 0.266 mmol, **76%**). *dr* = 1:1.1. *R<sub>f</sub>* = 0.43 (40% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 426, 504, 548, 606, 670, 682, 700, 722, 732, 777, 815, 847, 897, 941, 974, 1017, 1090, 1106, 1150, 1234, 1250, 1306, 1341, 1380, 1463, 1494, 1598, 1615, 2924, 2968, 3474 cm<sup>-1</sup>.

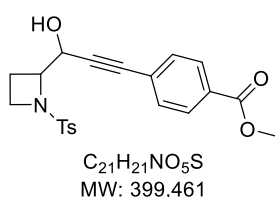
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.90 – 2.00 (m, 1 H), 2.00 – 2.10 (m, 1 H), 2.10 – 2.21 (m, 1 H), 2.32 – 2.43 (m, 1 H), 2.47 (brs, 6 H), 3.51 (q, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.57 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1 H), 3.76 (dtd, *J* = 3.8, 7.5, 9.0 Hz, 2 H), 3.96 (q, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 4.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 4.17 (td, *J* = 2.6, 8.1 Hz, 1 H), 4.73 (dd, *J* = 2.5, 7.4 Hz, 1 H), 4.87 (dd, *J* = 2.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.37 – 7.44 (m, 4 H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 4 H), 7.79 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.82 (s, 2 H), 7.87 (s, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 17.0, 18.6, 21.7, 21.7, 47.5, 47.8, 64.3, 66.3, 67.1, 67.1, 83.4, 83.6, 88.2, 88.9, 122.0 – 122.4 (m, 2 C), 122.8 (q, *J* = 272.8 Hz), 122.8 (q, *J* = 272.8 Hz), 124.4, 124.6, 128.5 (x2), 128.6 (x2), 130.1 (x2), 130.1 (x2), 130.4, 131.0, 131.8 (x4), 132.0 (q, *J* = 34.1 Hz, 4 C), 144.7, 144.9.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -63.19, -63.13.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NF<sub>6</sub>O<sub>3</sub>SNa: 500.0726; found: 500.0755.



**methyl 4-(3-hydroxy-3-(1-tosylazetid-2-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoate (2m)**

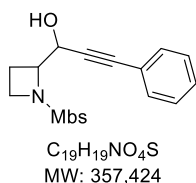
Prepared according to **General Procedure 2** from methyl 4-(3-oxo-3-(1-tosylazetid-2-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoate (**2h**) (134.5 mg, 0.340 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 30 % to 40 EtOAc/heptane). **2m** was obtained as a colorless oil (70 mg, 0.175 mmol, **51%**).  $dr = 1:1$ .  $R_f = 0.25$  (30% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 423, 464, 505, 528, 540, 569, 605, 617, 680, 699, 710, 747, 771, 804, 822, 860, 936, 959, 1017, 1038, 1085, 1109, 1146, 1156, 1180, 1277, 1315, 1332, 1406, 1439, 1493, 1560, 1597, 1605, 1690, 1710, 2888, 2917, 2956, 2982, 3053, 3457  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.89 – 2.00 (m, 1 H), 2.01 – 2.09 (m, 1 H), 2.12 – 2.23 (m, 1 H), 2.30 – 2.47 (m, 1 H), 2.48 (s, 6 H), 3.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.52 (q,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.58 (dt,  $J = 7.9, 9.3$  Hz, 1 H), 3.73 – 3.82 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 3.99 (q,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.15 – 4.28 (m, 1 H), 4.75 (dd,  $J = 2.6, 7.1$  Hz, 1 H), 4.89 (dd,  $J = 2.3, 7.9$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.43 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H), 7.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.99 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  17.0, 18.8, 21.8, 21.8, 47.6, 48.0, 52.4 (x2), 64.4, 66.7, 67.4, 67.5, 85.9, 85.9, 87.5, 88.2, 126.8, 127.1, 128.6 (x2), 128.8 (x2), 129.6 (x2), 129.6 (x2), 130.1, 130.2 (x2), 130.2, 130.2 (x2), 130.6, 131.4, 131.9 (x2), 132.0 (x2), 144.7, 144.9, 166.5, 166.6.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [ $M + K$ ] $^+$  calcd for  $C_{21}H_{21}NO_5SK$ : 438.0772; found: 438.0800.

**1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (2n)**

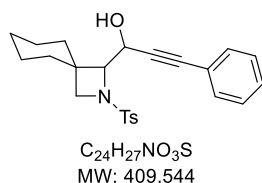
Prepared according to **General Procedure 2** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (**2i**) (336 mg, 0.945 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 40 % EtOAc/heptane). **2n** was obtained as a colorless oil (302 mg, 0.845 mmol, **89%**).  $dr = 1:1.05$ .  $R_f = 0.25$  (40% EtOAc/heptane). mp : 100-101  $^{\circ}C$ .

**IR (neat):** 410, 441, 472, 504, 427, 739, 578, 587, 628, 680, 718, 766, 803, 838, 901, 936, 952, 998, 1020, 1054, 1071, 1150, 1181, 1241, 1264, 1300, 1325, 1400, 1440, 1457, 1496, 1574, 1594, 2839, 2926, 2967, 302, 3076, 3465  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.91 – 2.00 (m, 1 H), 2.00 – 2.10 (m, 1 H), 2.17 (dq,  $J = 8.8, 11.4$  Hz, 1 H), 2.44 (dq,  $J = 8.0, 11.3$  Hz, 1 H), 3.36 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.50 (q,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.58 (q,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 3.71 – 3.84 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.94 – 4.01 (m, 2 H), 4.17 (td,  $J = 2.7, 7.8$  Hz, 1 H), 4.74 (dd,  $J = 2.6, 6.7$  Hz, 1 H), 4.88 (dd,  $J = 2.1, 7.9$  Hz, 1 H), 7.03 – 7.11 (m, 4 H), 7.27 – 7.36 (m, 6 H), 7.38 – 7.43 (m, 2 H), 7.43 – 7.50 (m, 2 H), 7.83 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  16.9, 18.9, 47.5, 47.8, 55.8, 55.9, 64.2, 66.7, 67.5, 67.6, 84.5, 85.2, 86.6, 86.7, 114.7 (x2), 114.7 (x2), 122.2, 122.4, 125.1, 126.0, 128.4 (x2), 128.4 (x2), 128.8, 128.9, 130.7 (x2), 130.9 (x2), 132.0 (x2), 132.1 (x2), 163.7, 163.8.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  calcd for  $C_{19}H_{19}NO_4SNa$ : 380.0927; found: 380.0904.

**3-phenyl-1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)prop-2-yn-1-ol (2o)**

Prepared according to **General Procedure 2** from 3-phenyl-1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)prop-2-yn-1-one (**2j**) (124.4 mg, 0.305 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 20 % EtOAc/heptane). **2o** was obtained as a white solid (108.4 mg, 0.265 mmol, **87%**).  $dr = 1:1.1$ .  $R_f = 0.54$  (40% EtOAc/heptane). mp : 112-116  $^{\circ}C$ .

**IR (neat):** 423, 484, 502, 527, 540, 589, 600, 635, 680, 692, 718, 759, 824, 852, 873, 917, 941, 971, 996, 1017, 1031, 1060, 1092, 1122, 1150, 1188, 1202, 1245, 1255, 1293, 1308, 1331, 1394, 1441, 1449, 1489, 1596, 2848, 2858, 2924, 3059, 3442, 3528  $cm^{-1}$ .

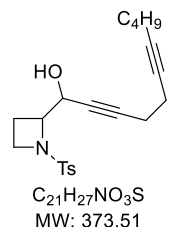
**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.84 – 1.33 (m, 10 H), 1.33 – 1.53 (m, 4 H), 1.60 – 1.78 (m, 3 H), 1.79 – 1.91 (m, 1 H), 1.96 – 2.06 (m, 1 H), 2.23 – 2.30 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.15 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 3.29 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.39 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 3.44 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 3.62 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.66

(d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 4.18 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H), 4.80 (dd,  $J = 2.8, 7.6$  Hz, 1 H), 4.91 (dd,  $J = 1.7, 9.2$  Hz, 1 H), 7.28 – 7.35 (m, 6 H), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.40 – 7.45 (m, 4 H), 7.44 – 7.52 (m, 2 H), 7.77 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.8, 21.8, 22.3, 22.7, 22.7, 22.8, 25.5, 25.7, 29.9, 30.6, 31.1, 36.9, 37.8, 38.5, 38.9, 59.2, 59.5, 62.8, 63.0, 75.5, 76.2, 85.8, 86.8, 87.7, 122.3, 122.7, 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.7, 128.8, 128.9 (x2), 130.0 (x2), 130.0, 130.1 (x2), 131.7 (x2), 131.8, 131.9 (x2), 144.4, 144.8.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{K}^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SK}$ : 448.1343; found: 448.1314.

### 1-(1-tosylazetididin-2-yl)undeca-2,6-diyn-1-ol (**2p**)



Prepared according to **General Procedure 2** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)undeca-2,6-diyn-1-one (526.7 mg, 1.418 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20 % EtOAc/heptane). **2p** was obtained as a colorless oil (485.4 mg, 1.30 mmol, **92%**):  $dr = 1:1.7$ .  $R_f = 0.27$  (30% EtOAc/heptane).

IR (neat): 549, 606, 670, 709, 816, 942, 1017, 1035, 1092, 1158, 1236, 1258, 1291, 1305, 1338, 1402, 1432, 1494, 1597, 2872, 2929, 2956, 3486  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Minor diastereomer:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.31–1.46 (m, 4 H), 1.89–1.98 (m, 1 H), 2.04–2.13 (m, 2 H), 2.28–2.42 (m, 5 H), 2.47 (s, 3 H), 3.43 (ddd,  $J = 8.2, 8.6, 8.6$  Hz, 1 H), 3.67–3.75 (m, 2 H), 3.80 (ddd,  $J = 8.2, 8.2, 8.6$  Hz, 1 H), 4.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 18.4, 18.8, 18.9, 19.5, 21.7, 22.0, 31.1, 47.4, 67.0, 67.8, 76.3, 78.2, 81.4, 86.1, 128.7 (x2), 130.1 (x2), 130.5, 144.7.

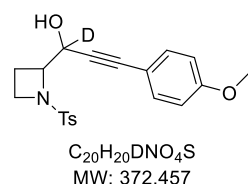
#### Major diastereomer:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.32–1.48 (m, 4 H), 1.87 (dddd,  $J = 4.2, 8.9, 8.9, 11.3$  Hz, 1 H), 2.09–2.17 (m, 2 H), 2.33–2.39 (m, 3 H), 2.39–2.44 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 3.53 (ddd,  $J = 7.9, 7.9, 9.2$  Hz, 1 H), 3.73 (ddd,  $J = 4.1, 7.6, 9.3$  Hz, 1 H), 4.04 (ddd,  $J = 2.7, 7.6, 8.6$  Hz, 1 H), 4.51 (dd,  $J = 2.1, 6.2$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 16.7, 18.5, 19.1, 19.6, 21.8, 22.0, 31.2, 47.9, 63.7, 66.8, 77.3, 78.3, 81.5, 86.0, 128.5 (x2), 130.1 (x2), 131.4, 144.5.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SH}$ : 374.1784; found: 374.1794.

### 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-d-1-ol (**2q**)



Prepared according to **General Procedure 2** from 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (**1e**) (100 mg, 0.27 mmol) in 1 h. Reduced with  $\text{NaBD}_4$  instead of  $\text{NaBH}_4$ . Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50 % EtOAc/heptane). **2q** was obtained as a colorless waxy solid (97 mg, 0.26 mmol, **96%**, **95% D labeled**).  $dr = 1:1.2$ .  $R_f = 0.29$  (40% EtOAc/heptane).

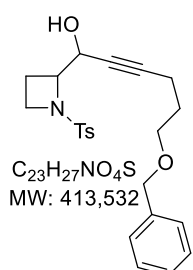
IR (neat): 417, 426, 476, 498, 510, 561, 601, 621, 695, 708, 732, 760, 812, 830, 893, 918, 939, 959, 961, 1000, 1054, 1091, 1156, 1246, 1269, 1292, 1326, 1365, 1400, 1442, 1459, 1508, 1570, 1605, 2228, 2851, 2889, 2922, 2959, 3472  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88 – 1.97 (m, 1.2 H), 1.98 – 2.06 (m, 0.8 H), 2.10 – 2.26 (m, 1.2 H), 2.35 – 2.45 (m, 0.8 H), 2.47 (s, 3.6 H), 2.48 (s, 2.4 H), 3.29 (s, 1.2 H), 3.44 – 3.53 (m, 0.8 H), 3.52 – 3.65 (m, 1.2 H), 3.69 – 3.85 (m, 2H), 3.79 (s, 2.4 H), 3.81 (s, 3.6 H), 3.92 (s, 0.8 H), 3.94 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1.2 H), 4.15 (t,  $J = 8.2$  Hz, 0.8 H), 4.74 (d,  $J = 3.5$  Hz, 0.05 H, **5% no D**), 4.86 (d,  $J = 6.7$  Hz, 0.05 H, **5% no D**), 6.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1.6 H), 6.83 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 H), 7.34 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.37 – 7.46 (m, 6 H), 7.77 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $^{221}$   $\delta$  16.9, 18.9, 21.8, 21.8, 47.5, 48.0, 55.4, 55.4, 66.8, 67.7, 83.0, 83.6, 86.6, 86.6, 114.0 (x2), 114.0 (x2), 114.2, 114.4, 128.6 (x2), 128.8 (x2), 130.1 (x2), 130.2 (x2), 130.6, 131.4, 133.5 (x2), 133.6 (x2), 144.6, 144.8, 160 (x2).

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{DNO}_4\text{SH}$ : 373.1327; found: 373.1342.

<sup>221</sup> The carbon carrying the deuterium cannot be detected due to its high multiplicity

**6-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)hex-2-yn-1-ol (2r)**

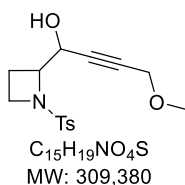
Prepared according to **General Procedure 2** from 6-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)hex-2-yn-1-one **1k** (711 mg, 1.73 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/heptane). **2r** was obtained as colorless oil (160 mg, 0.387 mmol, **22%**). *dr* = 1:1.9. *R<sub>f</sub>* = 0.15 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 458, 504, 548, 605, 680, 699, 737, 778, 816, 942, 1028, 1091, 1156, 1207, 1235, 1290, 1305, 1337, 1401, 1453, 1494, 1597, 1724, 2239, 2861, 2923, 3029, 3476 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.73 – 1.88 (m, 6.6 H), 1.99 (dq, *J* = 8.6, 11.5 Hz, 1.4 H), 2.31 (td, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 2.6 H), 2.37 (td, *J* = 2.0, 7.0 Hz, 1.4 H), 2.47 (s, 2.1 H), 2.48 (s, 3.9 H), 3.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.7 H), 3.42 (q, *J* = 8.5 Hz, 1.3 H), 3.47 – 3.53 (m, 0.7 H), 3.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 2.6 H), 3.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 1.4 H), 3.64 – 3.73 (m, 2 H), 3.78 (q, *J* = 8.5 Hz, 1.3 H), 3.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1.3 H), 4.01 (td, *J* = 2.6, 8.2 Hz, 0.7 H), 4.45 – 4.53 (m, 0.7 H), 4.48 (s, 4 H), 4.61 (dq, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1.3 H), 7.21 – 7.28 (m, 2 H), 7.28 – 7.35 (m, 8 H), 7.37 – 7.43 (m, 4 H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2.6 H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 15.7, 15.8, 16.7, 18.8, 21.8, 21.8, 28.7, 28.9, 47.4, 47.8, 63.7, 66.9, 67.1, 67.9, 68.7, 68.8, 73.0, 73.1, 75.8, 76.4, 86.9, 87.0, 127.7 (x2), 127.8 (x2), 127.8 (x2), 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.6 (x2), 128.8 (x2), 130.1 (x2), 130.1 (x2), 130.5, 131.4, 138.5, 138.6, 144.6, 144.7.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 436.1553; found: 436.1552.

**4-methoxy-1-(1-tosylazetididin-2-yl)but-2-yn-1-ol (2s)**

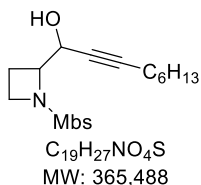
Prepared according to **General Procedure 2** from 4-methoxy-1-(1-tosylazetididin-2-yl)but-2-yn-1-one **1l** (486 mg, 1.58 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/heptane). **2s** was obtained as pale-yellow oil (183 mg, 0.592 mmol, **37%**). *dr* = 1:1.2. *R<sub>f</sub>* = 0.09 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 503, 548, 605, 669, 709, 816, 844, 903, 943, 971, 1017, 1035, 1089, 1156, 1186, 1236, 1291, 1305, 1336, 1378, 1401, 1449, 1494, 1597, 2824, 2925 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.60 (brs, 1.1 H), 1.84 – 1.94 (m, 0.9 H), 1.95 – 2.02 (m, 1.1 H), 2.09 (dq, *J* = 8.6, 11.5 Hz, 1.1H), 2.35 (dq, *J* = 8.3, 11.1 Hz, 0.9 H), 2.48 (s, 6 H), 3.34 (s, 3.3 H), 3.39 (s, 2.7 H), 3.46 (q, *J* = 8.5 Hz, 1.1 H), 3.53 (t, *J* = 8.4 Hz, 0.9 H), 3.72 (m, 2 H), 3.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1.1H), 3.89 (brs, 0.9 H), 4.07 (dt, *J* = 4.1, 8.2 Hz, 0.9 H), 4.10 (d, *J* = 1.0 Hz, 2.2 H), 4.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1.8 H), 4.47 – 4.62 (m, 0.9 H), 4.70 (dd, *J* = 2.0, 8.1 Hz, 1.1 H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.8 H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.2 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 16.8, 18.8, 21.8, 21.8, 47.5, 47.9, 57.8, 57.8, 59.9, 60.0, 63.8, 66.6, 67.0, 67.5, 82.0, 82.6, 82.6, 82.6, 128.6 (x2), 128.7 (x2), 130.1 (x2), 130.2 (x2), 130.4, 131.2, 144.7, 144.9.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>SH: 310.1108; found: 310.1107.

**1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)non-2-yn-1-ol (2t)**

Prepared according to **General Procedure 2** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)non-2-yn-1-one (70.1 mg, 0.193 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/heptane). **2t** was obtained as colorless oil (56.1 mg, 0.153 mmol, **79%**). *dr* = 1:1.3. *R<sub>f</sub>* = 0.21 (30 % EtOAc/Cyclohexane).

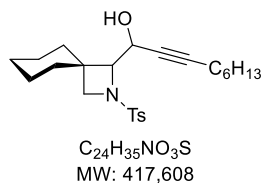
**IR (neat):** 557, 606, 630, 674, 729, 804, 835, 911, 1023, 1093, 1152, 1260, 1303, 1338, 1413, 1442, 1462, 1498, 1577, 1595, 2858, 2930, 3482 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 0.81–0.87 (m, 6 H), 1.18 – 1.31 (m, 8 H), 1.32 – 1.40 (m, 2 H), 1.40 – 1.53 (m, 4 H), 1.81 – 1.90 (m, 1.2 H), 1.90 – 1.98 (m, 0.8 H), 2.05 (dq, *J* = 8.5, 11.2 Hz, 0.8 H), 2.15 (dt, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 3.6 H), 2.20 (td, *J* = 2.2, 7.1 Hz, 2.4 H), 2.34 (dq, *J* = 8.4, 11.5 Hz, 1.2 H), 3.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.2 H), 3.43 (dt, *J* = 7.9, 9.1 Hz, 0.8 H), 3.51 (dt, *J* = 8.0, 9.3 Hz, 1.2 H), 3.64 – 3.72 (m, 2 H), 3.79 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 0.8 H), 3.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.8 H), 3.88 (s, 3.6 H), 3.89 (s, 2.4 H), 4.02 (dt, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 1.2 H), 4.49 (dtd, *J* = 1.8, 2.5, 6.2 Hz, 1.2 H), 4.62 (dddd, *J* = 2.1, 2.1, 2.1, 8.0 Hz, 0.8 H), 7.03 – 7.07 (m, 4 H), 7.76–7.80 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14.1, 14.2, 16.6 (x2), 18.8 (x2), 18.9, 22.6 (x2), 28.5, 28.6 (x2), 31.3, 31.4, 47.3, 47.7, 55.8 (x2), 63.6, 66.8, 67.1, 67.9, 75.4, 76.0, 87.5, 87.7, 114.6 (x4), 125.0, 126.0, 130.6 (x2), 130.8 (x2), 163.6, 163.7.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 388.1553; found: 388.1568.

### 1-(2-Tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)non-2-yn-1-ol (2u)



Prepared according to **General Procedure 2** from 1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)non-2-yn-1-one (125.5 mg, 0.302 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/heptane). **2u** was obtained as colorless oil (120 mg, 0.297 mmol, **98%**).  $dr = 1:1.4$ .

IR (neat): 548, 576, 600, 636, 692, 815, 853, 911, 1015, 1044, 1093, 1157, 1340, 1401, 1494, 1598, 2854, 2927, 3497  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 440.2230; found: 440.2235.

#### Minor Diastereomer

$R_f = 0.21$  (10 % EtOAc/Cyclohexane)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.90–1.06 (m, 3 H), 1.10–1.19 (m, 1 H), 1.19–1.30 (m, 4 H), 1.31–1.40 (m, 3 H), 1.42–1.50 (m, 3 H), 1.52–1.59 (m, 1 H), 1.62–1.70 (m, 1 H), 1.75 (ddd,  $J = 3.9, 12.4, 13.7$  Hz, 1 H), 1.88–1.95 (m, 1 H), 2.20 (tt,  $J = 1.9, 7.2$  Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.09 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 3.28 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 3.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 4.03 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 4.65 (dd,  $J = 1.2, 1.8, 9.2$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 18.8, 21.8, 22.3, 22.6, 22.7, 25.6, 28.4, 28.8, 29.6, 31.4, 36.8, 38.3, 59.1, 62.6, 76.4, 76.7, 87.9, 128.8 (x2), 130.0 (x3), 144.6.

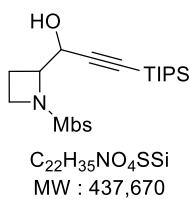
#### Major Diastereomer

$R_f = 0.14$  (10 % EtOAc/Cyclohexane)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.90–1.15 (m, 4 H), 1.18–1.33 (m, 6 H), 1.34–1.43 (m, 3 H), 1.44–1.55 (m, 3 H), 1.55–1.67 (m, 2 H), 2.24 (td,  $J = 2.0, 7.2$  Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.49 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 3.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 4.65 (ddt,  $J = 2.1, 2.8, 7.1$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 19.0, 21.8, 22.6, 22.7, 22.8, 25.4, 28.5, 28.7, 30.5, 31.5, 37.7, 38.9, 59.1, 62.4, 75.5, 76.4, 88.6, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 131.6, 144.3.

### 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol (2v)



Prepared according to **General Procedure 1 and 2** without any purification between the two steps, from *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetid-2-carboxamide (309.9 mg, 0.986 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20 to 30% EtOAc/heptane). **2v** was obtained as colorless oil (235 mg, 0.537 mmol, **54%**).  $dr = 1:2.6$ .  $R_f = 0.47$  (40 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 415, 459, 517, 550, 606, 630, 650, 719, 742, 805, 835, 882, 938, 958, 1020, 1093, 1111, 1150, 1180, 1260, 1303, 1339, 1384, 1413, 1443, 1462, 1498, 1578, 1595, 2172, 2864, 2891, 2942, 3481  $\text{cm}^{-1}$ .

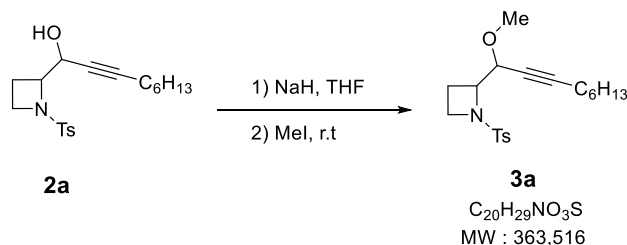
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 – 1.14 (m, 6 H), 1.03 (s, 10.8 H), 1.08 (s, 25.2 H), 1.83 – 1.96 (m, 1.4 H), 1.96 – 2.07 (m, 0.6 H), 2.07 – 2.21 (m, 0.6 H), 2.27 – 2.48 (m, 1.4 H), 3.36 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1.4 H), 3.46 (q,  $J = 8.5$  Hz, 0.6 H), 3.55 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1.4 H), 3.61 – 3.74 (m, 2 H), 3.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 0.6 H), 3.81 – 3.89 (m, 0.6 H), 3.90 (s, 4.2 H), 3.91 (s, 1.8 H), 4.11 (td,  $J = 2.6, 8.2$  Hz, 1.4 H), 4.48 (dd,  $J = 2.6, 7.5$  Hz, 1.4 H), 4.71 (dd,  $J = 1.9, 8.0$  Hz, 0.6 H), 7.06 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2.8 H), 7.07 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1.2 H), 7.80 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2.8 H), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1.2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.1 (x3), 11.2 (x3), 17.2, 18.7, 18.7 (x12), 47.3, 47.7, 55.8, 55.9, 64.5 (x2), 66.6, 67.6, 87.9, 88.1, 102.6, 103.5, 114.6 (x2), 114.7 (x2), 125.3 (x2), 126.2 (x2), 130.7, 130.9, 163.7, 163.8.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SSiH}$ : 438.2129; found: 438.2099.

## Gold(I)-Catalyzed Cascade: Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrroles from *N*-Sulfonyl-2-(1-ethoxypropargyl)azetidines

### Methylation of 1-(1-Tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-ol (**2a**) in 2-(1-Methoxynon-2-yn-1-yl)-1-tosylazetidine (**3a**)



A solution of **2a** (1.15 g, 3.3 mmol) in anhyd THF (20 mL) was carefully added to a suspension of NaH (181 mg, 4.3 mmol, 57% suspension in mineral oil) in THF (10 mL) at 0 °C. MeI (0.2 mL, 3.6 mmol) was then slowly added to the reaction mixture. The reaction mixture was then allowed to stir at r.t. overnight. The mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and diluted with Et<sub>2</sub>O. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 ×). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and evaporated. The crude residue was purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 to 10% EtOAc/cyclohexane). **3a** was obtained as a pale yellow oil (865.0 mg, 2.380 mmol, **72%**). *dr* = 1:1.4. *R<sub>f</sub>* = 0.5 (30% EtOAc/cyclohexane).

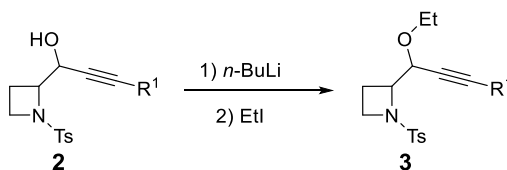
**IR (neat):** 2929, 2858, 1598, 1464, 1347, 1305, 1234, 1161, 1092, 1041, 944, 815, 709, 670, 606, 548, 502 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 4.24 (dt, *J* = 5.0, 2.1 Hz, 0.8 H), 4.18 (dt, *J* = 2.1, 1.8 Hz, 1.2 H), 4.09–4.03 (m, 2 H), 3.75–3.61 (m, 2.8 H), 3.57 (ddd, *J* = 9.2, 8.2, 7.5 Hz, 1.2 H), 3.48 (s, 3.6 H), 3.33 (s, 2.4 H), 2.45 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.44–2.37 (m, 1.2 H), 2.36–2.28 (m, 0.8 H), 2.26 (td, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1.6 H), 2.16 (td, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2.4 H), 1.96 (dtd, *J* = 11.2, 9.1, 4.5 Hz, 0.8 H), 1.89 (dtd, *J* = 11.2, 9.1, 4.5 Hz, 1.2 H), 1.62–1.57 (m, 2 H), 1.56–1.43 (m, 4 H), 1.43–1.31 (m, 4 H), 1.31–1.21 (m, 6 H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 144.0, 143.8, 132.9, 132.8, 129.8 (2x), 129.7 (2x), 128.5 (2x), 128.4 (2x), 89.1, 88.0, 75.2, 74.8, 74.4, 71.3, 65.8, 64.0, 57.7, 56.8, 48.1, 47.7, 31.4 (2x), 28.8, 28.6 (3x), 21.7 (4x), 18.9, 18.8, 18.0, 16.2, 14.2 (2x).

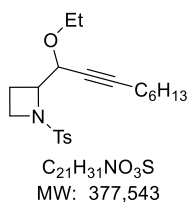
**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>SNa : 386.1760; found: 386.1776.

### General Procedure 3: of 1-(1-Sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ols to 2-(1-Ethoxy-1-alkynyl)sulfonylazetidines (**3**)



To a solution of the appropriate 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ol **2** (1 equiv) in anhyd THF (*c* = 0.1 M) at –78 °C was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.3 equiv) and the solution was stirred for 30 min. EtI (10 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at r.t. until completion (typically 3 to 4 days). In some cases, an additional amount of EtI was added to obtain a total conversion. The reaction mixture was then treated with 10% HCl<sub>aq</sub> and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 ×), brine (1 ×), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was then purified by chromatography to afford the desired pure 2-(1-ethoxy-1-alkynyl)sulfonylazetidine **3**.



**2-(1-Ethoxynon-2-yn-1-yl)-1-tosylazetidide (3b)**

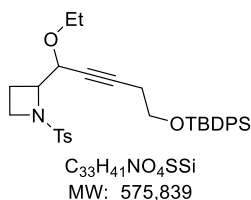
Prepared according to **General Procedure 3** from **2a** (341.0 mg, 0.976 mmol) and EtI (0.8 mL, 1.55 g, 9.94 mmol) in 3 days. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 7% EtOAc/pentane). **3b** was obtained as a colorless solid (276.0 mg, 0.731 mmol, **75%**). mp : 48–49 °C. *dr* = 1:1.5. *R<sub>f</sub>* = 0.28 (10% EtOAc/pentane).

**IR (neat):** 2959, 2928, 2858, 1598, 1456, 1399, 1341, 1235, 1154, 1087, 1036, 976, 942, 885, 814, 711, 669, 603, 547 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 4.35 (dt, *J* = 5.0, 2.1 Hz, 0.8 H), 4.29 (dt, *J* = 2.1, 1.8 Hz, 1.2 H), 4.12–4.01 (m, 2 H), 3.85–3.74 (m, 1.6 H), 3.74–3.66 (m, 2.4 H), 3.66–3.52 (m, 3.2 H), 3.42 (qd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 0.8 H), 2.44 (brs, 6 H), 2.41–2.29 (m, 1.6 H), 2.26 (td, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1.6 H), 2.16 (td, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 2.4 H), 2.03–1.82 (m, 2.4 H), 1.50–1.31 (m, 8 H), 1.31–1.23 (m, 8 H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3.6 H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 2.4 H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 143.9 (2x), 133.1, 133.0, 129.8 (2x), 129.7 (2x), 128.5 (2x), 128.3 (2x), 88.6, 87.3, 76.0, 75.5, 72.6, 69.4, 66.1, 65.7, 64.8, 64.3, 48.2, 47.8, 31.5, 31.4, 28.8, 28.6 (3x), 22.7 (2x), 21.7 (2x), 18.9, 18.8, 18.2, 16.3, 15.3, 15.1, 14.2 (2x)

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S: 378.2097; found: 378.2121.

**2-{5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-ethoxypent-2-yn-1-yl}-1-tosylazetidide (3c)**

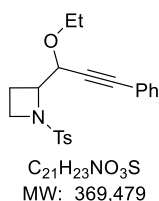
Prepared according to **General Procedure 3** from **2b** (163.4 mg, 0.298 mmol) and EtI (0.5 mL, 0.98 g, 6.3 mmol) in 4 days. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/pentane). **3c** was obtained as a colorless oil (103.3 mg, 0.179 mmol, **60%**). *dr* = 1:1.5. *R<sub>f</sub>* = 0.19 (10% EtOAc/pentane).

**IR (neat):** 2930, 2857, 1598, 1428, 1347, 1305, 1162, 1090, 915, 819, 737, 701, 670, 606, 548, 503, 430 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.6 H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2.4 H), 7.69–7.62 (m, 8 H), 7.45–7.35 (m, 12 H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.6 H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2.4 H), 4.34–4.31 (m, 0.8 H), 4.30–4.27 (m, 1.2 H), 4.06–3.98 (m, 2 H), 3.83–3.63 (m, 7.8 H), 3.64–3.50 (m, 3.4 H), 3.39 (qd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 0.8 H), 2.65–2.35 (m, 5.6 H), 2.17 (brs, 6 H), 1.96–1.78 (m, 2.4 H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3.6 H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 2.4 H), 1.04 (s, 7.2 H), 1.03 (s, 10.8 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 143.9 (2x), 135.6 (8x), 133.6 (4x), 132.8, 132.7, 129.8 (4x), 129.8 (4x), 128.5 (2x), 128.3 (2x), 127.8 (8x), 85.4, 84.2, 76.9, 76.4, 72.6, 69.3, 66.1, 65.9, 64.8, 64.3, 62.6, 62.3, 48.2, 47.8, 26.9 (6x), 23.2, 23.1, 21.7 (2x), 19.3 (2x), 18.2, 16.2, 15.3, 15.1.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>SSiK : 614.2157; found: 614.2100.

**2-(1-Ethoxy-3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1-tosylazetidide (3d)**

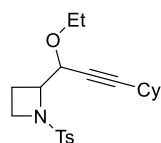
Prepared according to **General Procedure 3** from **2c** (163.4 mg, 0.298 mmol) and EtI (0.5 mL, 0.98 g, 6.3 mmol) in 4 days. Purified by chromatography (101.0 mg, 0.296 mmol) and EtI (1.0 mL, 1.96 g, 12.6 mmol) in 4 days. **3d** was obtained as a colorless oil (55.7 mg, 0.151 mmol, **51%**). *dr* = 1:1.21. *R<sub>f</sub>* = 0.16 (10% EtOAc/pentane).

**IR (neat):** 2974, 2875, 1597, 1490, 1443, 1345, 1236, 1161, 1091, 1018, 940, 816, 758, 671, 606, 549 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.8 H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2.2 H), 7.49–7.44 (m, 1.8 H), 7.42–7.38 (m, 2.2 H), 7.36–7.26 (m, 10 H), 4.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.9 H), 4.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 1.1 H), 4.22–4.15 (m, 2 H), 3.93–3.82 (m, 2 H), 3.82–3.73 (m, 2.2 H), 3.73–3.65 (m, 1.8 H), 3.62 (qd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1.1 H), 3.42 (qd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 0.9 H), 2.57–2.39 (m, 1.8 H), 2.45 (brs, 6 H), 2.11–1.93 (m, 2.2 H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3.3 H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2.7 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 144.0 (2x), 133.0, 132.9, 132.0 (2x), 131.9 (2x), 129.9 (2x), 129.8 (2x), 128.7, 128.7, 128.5–128.3 (8x), 122.6, 122.4, 87.8, 86.4, 85.1, 84.8, 72.9, 69.9, 66.0, 65.8, 65.2, 64.2, 48.3, 47.9, 21.7 (2x), 18.3, 16.5, 15.3, 15.2.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>SK: 408.1030; found: 408.1041.

**2-[3-Cyclohexyl-1-ethoxyprop-2-yn-1-yl]-1-tosylazetidine (3e)**

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S  
MW: 375,527

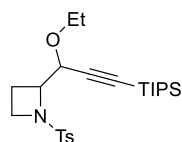
Prepared according to **General Procedure 3** from **2d** (108.7 mg, 0.313 mmol) and EtI (0.85 mL, 1.67 g, 10.7 mmol) in 3 days. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/pentane). **3e** was obtained as a colorless solid (91.5 mg, 0.244 mmol, **78%**). mp 48–50 °C. *dr* = 1:1.4. *R<sub>f</sub>* = 0.23 (10% EtOAc/pentane).

**IR (neat):** 2927, 2853, 1598, 1448, 1341, 1235, 1156, 1087, 974, 943, 889, 814, 710, 670, 603, 547 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 4.36 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 0.8 H), 4.29 (t, *J* = 2.3 Hz, 1.2 H), 4.12–4.04 (m, 2 H), 3.83–3.74 (m, 1.6 H), 3.74–3.66 (m, 2.4 H), 3.66–3.54 (m, 3.2 H), 3.42 (qd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 0.8 H), 2.45 (brs, 6 H), 2.45–2.40 (m, 1.6 H), 2.40–2.31 (m, 2.4 H), 2.03–1.95 (m, 0.8 H), 1.95–1.86 (m, 1.2 H), 1.83–1.62 (m, 8 H), 1.53–1.43 (m, 4 H), 1.42–1.24 (m, 8 H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3.6 H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 2.4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 143.9 (2x), 133.3, 133.1, 129.8 (4x), 128.4 (2x), 128.3 (2x), 92.6, 91.4, 75.8, 75.4, 72.6, 69.5, 66.1, 65.5, 64.7, 64.3, 48.2, 47.8, 32.8 (2x), 32.7 (2x), 29.1 (2x), 26.0 (2x), 24.9 (4x), 21.7 (2x), 18.1, 16.3, 15.3, 15.1.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>SK: 414.1500; found: 414.1507.

**2-[1-Ethoxy-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-1-tosylazetidine (3f)**

C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>SSi  
MW: 449,725

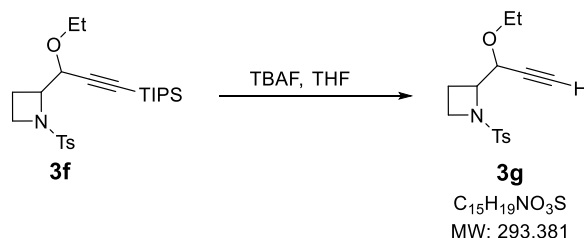
Prepared according to **General Procedure 3** from **2e** (163.4 mg, 0.298 mmol) and EtI (0.95 mL, 1.84 g, 11.8 mmol) in 3 days. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5 to 10% EtOAc/pentane). **3f** was obtained as a colorless oil (59.3 mg, 0.132 mmol, **28%**). *dr* = 1:2. *R<sub>f</sub>* = 0.34 (10% EtOAc/pentane).

**IR (neat):** 2942, 2865, 2170, 1598, 1462, 1349, 1305, 1162, 1094, 1016, 939, 882, 815, 671, 606, 549 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.2 H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2.8 H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H), 4.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.6 H), 4.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1.4 H), 4.20–4.13 (m, 2 H), 3.85–3.74 (m, 2 H), 3.71–3.60 (m, 4 H), 3.55 (qd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1.4 H), 3.45 (qd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 0.6 H), 2.50–2.34 (m, 2 H), 2.45 (brs, 6 H), 2.07–1.98 (m, 0.6 H), 1.97–1.88 (m, 1.4 H), 1.28–1.09 (m, 6 H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 4.2 H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 1.8 H), 1.06 (brs, 12 H), 1.02 (brs, 24 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 143.9 (2x), 133.6, 133.3, 129.8 (2x), 129.7 (2x), 128.4 (2x), 128.2 (2x), 103.4, 102.9, 88.9, 87.7, 72.8, 69.7, 65.6, 65.3, 64.8, 63.7, 48.1, 47.7, 21.7 (2x), 18.7(12x), 18.2, 16.3, 15.2, 15.1, 11.3 (3x), 11.2 (3x).

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>SSiK: 488.2051; found: 488.2024.

**Deprotection of 2-[1-Ethoxy-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-1-tosylazetidine (3f) to 2-(1-Ethoxyprop-2-yn-1-yl)-1-tosylazetidine (3g)**

To a solution of 2-[1-ethoxy-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-1-tosylazetidine **3f** (46.7, 0.104 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C was added a solution of TBAF (1 M, 120 μL, 0.120 mmol) and the resulting mixture was stirred at this temperature for 2 h. The reaction mixture was treated with H<sub>2</sub>O and extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 ×) and brine (1 ×), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was then purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/pentane) to afford the pure 2-(1-ethoxyprop-2-yn-1-yl)-1-

tosylazetidone (**3g**) (23.1 mg, 0.079 mmol, **76%**) as a pale yellow solid yield. mp 47–48 °C;  $d_r = 1:2.1$ ;  $R_f = 0.16$  (10% EtOAc/pentane).

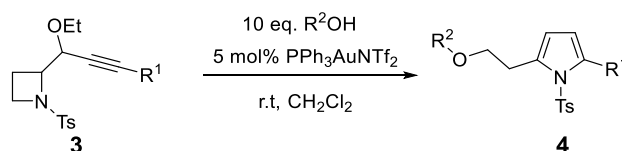
**IR (neat):** 3256, 2983, 2917, 2893, 2861, 2110, 1599, 1447, 1402, 1335, 1238, 1160, 1089, 1038, 989, 970, 938, 814, 788, 667, 603, 546, 497  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.2 H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2.8 H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4 H), 4.39 (dd,  $J = 4.8, 2.1$  Hz, 0.6 H), 4.32 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1.4 H), 4.12–4.05 (m, 2 H), 3.86–3.69 (m, 4 H), 3.66–3.54 (m, 3.4 H), 3.46 (qd,  $J = 8.8, 7.0$  Hz, 0.6 H), 2.54–2.32 (m, 1.2 H), 2.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 0.6 H), 2.46 (brs, 6 H), 2.37 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1.4 H), 2.03–1.87 (m, 2.8 H), 1.25 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4.2 H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1.8 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  144.1, 144.1, 132.8, 132.6, 129.9 (4x), 128.5 (2x), 128.3 (2x), 79.9, 79.4, 75.8, 74.5, 72.2, 69.1, 66.1, 65.6, 65.2, 63.6, 48.3, 47.8, 21.8 (2x), 18.1, 16.2, 15.2, 15.1.

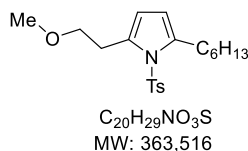
**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 316.0978; found: 316.0959.

### **General Procedure 4: Gold-Catalyzed Cyclization/Nucleophilic Substitution/Elimination of 2-(1-Ethoxy-1-alkynyl) sulfonylazetidines (**3**) to 2,5-disubstituted *N*-sulfonylpyrrole **4****



To a solution of the appropriate 2-(1-ethoxy-1-alkynyl)sulfonylazetidone **3** (1 equiv) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 0.1$  M) at r.t. was added the nucleophile (10 equiv) followed by the gold catalyst  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (5 mol%). The reaction mixture was stirred at r.t. until completion (TLC monitored), from 2.5 to 48 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/pentane) leading to the desired pure 2,5-disubstituted *N*-sulfonylpyrrole **4**.

#### **2-Hexyl-5-(2-methoxyethyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (**4a**)**



Prepared according to **General Procedure 4** from **3b** (62.8 mg, 0.166 mmol) and MeOH (67  $\mu\text{L}$ , 53.0 mg, 1.65 mmol) in 4 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 7% EtOAc/pentane). **4a** was obtained as a colorless oil (45.7 mg, 0.126 mmol, **76%**).  $R_f = 0.25$  (10% EtOAc/pentane).

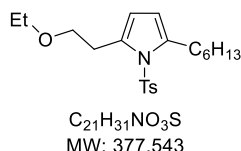
**IR (neat):** 2954, 2926, 2858, 1597, 1531, 1495, 1457, 1361, 1177, 1113, 1063, 1017, 927, 811, 667, 585, 544  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.00 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 5.93 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.63 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.07 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 2.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.53 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 144.4, 138.3, 137.7, 133.9, 130.0 (2x), 126.0 (2x), 112.3, 111.1, 72.0, 58.7, 31.8, 29.6, 29.2, 29.1, 29.0, 22.7, 21.7, 14.2.  $\delta$

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SK}$ : 402.1500; found: 402.1459.

#### **2-(2-Ethoxyethyl)-5-hexyl-1-tosyl-1H-pyrrole (**4b**)**



Prepared according to **General Procedure 4** from **3b** (61.6 mg, 0.163 mmol) and EtOH (95  $\mu\text{L}$ , 75.0 mg, 1.63 mmol) in 4 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 5 to 10% EtOAc/pentane). **4b** was obtained as pale yellow solid (49.0 mg, 0.130 mmol, **80%**). mp 48–49 °C.  $R_f = 0.34$  (10% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 2937, 2893, 2854, 1595, 1535, 1465, 1367, 1291, 1178, 1151, 1104, 1020, 818, 803, 774, 726, 663, 585, 539, 498  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.00 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 5.92 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.66 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.49 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.08 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.73 (t,

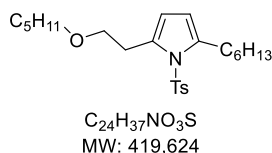


$J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.54 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  144.4, 138.2, 137.7, 134.0, 130.0 (2x), 126.0 (2x), 112.3, 111.0, 70.0, 66.2, 31.8, 29.7, 29.2, 29.1 (2x), 22.7, 21.7, 15.4, 14.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SK}$ : 416.1656; found: 402.1599.

### 2-Hexyl-5-[2-(pentyloxy)ethyl]-1-tosyl-1H-pyrrole (4c)



Prepared according to **General Procedure 4** from **3b** (4.6 mg, 0.171 mmol), pentanol (190 mL, 154.5 mg, 1.75 mmol) in 4 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/pentane). **4c** was obtained as a colorless oil (61.8 mg, 0.147 mmol, **86%**).  $R_f = 0.43$  (40% EtOAc/cyclohexane).

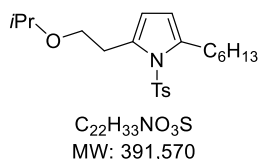
**IR (neat):** 2927, 2857, 1731, 1597, 1465, 1362, 1190, 1163, 1111, 1018, 810, 682, 667, 586, 544  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 5.99 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 5.92 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.65 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.54 (m, 4 H), 1.36–1.22 (m, 10 H), 0.89 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  144.4, 138.2, 137.8, 134.1, 130.0 (2x), 126.0 (2x), 112.3, 111.1, 71.1, 70.2, 31.8, 29.7, 29.6, 29.2 (2x), 29.1, 28.5, 22.8, 22.7, 21.7, 14.2, 14.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SK}$ : 458.2126; found: 458.2086.

### 2-Hexyl-5-(2-isopropoxyethyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (4d)



Prepared according to **General Procedure 4** from **3b** (66.0 mg, 0.175 mmol) and *i*-PrOH (135  $\mu\text{L}$ , 106 mg, 1.76 mmol) in 5 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/pentane). **4d** was obtained as a colorless oil (50.1 mg, 0.128 mmol, **73%**).  $R_f = 0.40$  (10% EtOAc/cyclohexane).

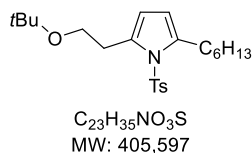
**IR (neat):** 2954, 2935, 2853, 1595, 1549, 1464, 1365, 1217, 1176, 1148, 1110, 1062, 1019, 936, 818, 775, 724, 662, 585, 541, 477  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.00 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 5.92 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.65 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.57 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1 H), 3.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.74 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.54 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 1.14 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6 H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  144.4, 138.2, 137.7, 134.2, 130.0 (2x), 126.0 (2x), 112.4, 111.1, 71.6, 67.7, 31.8, 30.8, 29.2 (2 C), 29.1, 22.8, 22.3 (2x), 21.7, 14.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SK}$ : 430.1813; found: 430.1778.

### 2-[2-(tert-Butoxy)ethyl]-5-hexyl-1-tosyl-1H-pyrrole (4e)



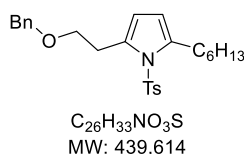
Prepared according to **General Procedure 4** from **3b** (68.1 mg, 0.180 mmol) and *t*-BuOH (170  $\mu\text{L}$ , 133.6 mg, 1.80 mmol) in 48 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/pentane). **4e** was obtained as a colorless oil (50.1 mg, 0.124 mmol, **69%**).  $R_f = 0.42$  (10% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 2973, 2922, 2854, 1735, 1596, 1466, 1360, 1189, 1151, 1117, 1081, 1015, 956, 887, 815, 764, 711, 665, 591, 543  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.00 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 5.91 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.58 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.74 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.54 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 1.17 (s, 9 H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  144.4, 138.2, 137.7, 134.4, 130.0 (2x), 126.0 (2x), 112.6, 111.1, 73.1, 61.8, 31.8, 30.9, 29.2 (2 C), 29.1, 27.7 (3x), 22.8, 21.7, 14.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{SK}$ : 444.1969; found: 444.1956.

**2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-5-hexyl-1-tosyl-1H-pyrrole (4f)**

Prepared according to **General Procedure 4** from **3b** (163.4 mg, 0.298 mmol) in 4 h. (70.6 mg, 0.187

mmol) and BnOH (195  $\mu$ L, 204.8 mg, 1.89 mmol) in 4 h. Excess of BnOH was removed by bulb-to-bulb evaporation and then purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/pentane). **4f** was obtained as a colorless white solid (58.5 mg,

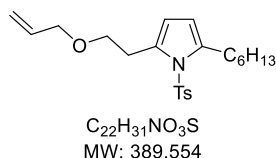
0.133 mmol, **71%**). mp 46–48 °C.  $R_f$  = 0.37 (10% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 2948, 2929, 2854, 1597, 1361, 1309, 1291, 1217, 1178, 1151, 1115, 954, 815, 768, 727, 695, 664, 585, 540, 487 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.47 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.36–7.27 (m, 5 H), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 6.01 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 5.92 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.73 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.13 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 2.74 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.54 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 0.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  144.4, 138.6, 138.3, 137.7, 134.0, 130.0 (2x), 128.5 (2x), 127.8 (2x), 127.6, 126.0 (2x), 112.5, 111.1, 73.0, 69.8, 31.8, 29.7, 29.2 (2x), 29.1, 27.8, 21.7, 14.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>SK: 478.1813; found: 478.1802.

**2-[2-(Allyloxy)ethyl]-5-hexyl-1-tosyl-1H-pyrrole (4g)**

Prepared according to **General Procedure 4** from **3b** (69.6 mg, 0.184 mmol) and allyl alcohol (125  $\mu$ L, 106.3 mg, 1.83 mmol) in 22 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/pentane). **4g** was obtained as a pale yellow oil (45.2 mg, 0.116 mmol, **63%**).  $R_f$  = 0.33 (10% EtOAc/cyclohexane).

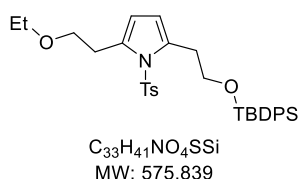
**IR (neat):** 2954, 2927, 2857, 1597, 1531, 1495, 1456, 1361, 1178, 1162, 1017,

991, 923, 810, 784, 667, 584, 544 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.48 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 6.00 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 5.92 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 5.90 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1 H), 5.23 (ddt,  $J$  = 17.2, 1.6, 1.5 Hz, 1 H), 5.14 (ddt,  $J$  = 10.4, 1.6, 1.2 Hz, 1 H), 3.97 (ddd,  $J$  = 5.6, 1.5, 1.2 Hz, 2 H), 3.68 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.01 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 2.3 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.54 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 0.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  144.4, 138.2, 137.7, 135.0, 133.9, 130.0 (2x), 126.0 (2x), 117.0, 112.4, 111.1, 71.9, 61.7, 31.8, 29.7, 29.2 (2x), 29.1, 22.7, 21.7, 14.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S: 390.2097; found: 390.2088.

**2-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl]-5-(2-ethoxyethyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (4k)**

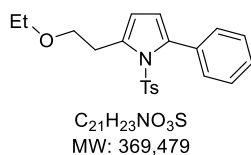
Prepared according to **General Procedure 4** from **3c** (78.8 mg, 0.137 mmol) and EtOH (80  $\mu$ L, 63.1 mg, 1.37 mmol) in 3.5 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5 to 10% EtOAc/pentane). **4k** was obtained as a colorless oil (63.0 mg, 0.109 mmol, **80%**).  $R_f$  = 0.27 (10% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 3070, 2958, 2930, 2856, 1597, 1443, 1427, 1361, 1166, 1105, 919, 811, 737, 701, 612, 584, 545, 503, 428 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.61 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 4 H), 7.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (tt,  $J$  = 7.3, 1.5 Hz, 2 H), 7.39–7.34 (m, 4 H), 7.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 6.00 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 5.98 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 3.87 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.65 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 3.48 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 3.31 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 1.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 1.05 (s, 9 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  144.5, 137.6, 135.7 (4x), 134.3, 134.2, 134.0 (2x), 130.0 (2x), 129.7 (2x), 127.7 (4x), 126.0 (2x), 113.1, 112.5, 70.0, 66.2, 63.3, 32.5, 29.7, 27.0 (3x), 21.7, 19.3, 15.3.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>SSiK: 614.2157; found: 614.2121.

**2-(2-Ethoxyethyl)-5-phenyl-1-tosyl-1H-pyrrole (4l)**

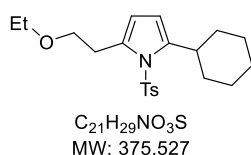
Prepared according to **General Procedure 4** from **3d** (42.0 mg, 0.114 mmol) and EtOH (66  $\mu$ L, 52.1 mg, 1.13 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5 to 10% EtOAc/pentane). **4l** was obtained as a colorless oil (33.4 mg, 0.090 mmol, **79%**).  $R_f$  = 0.22 (10% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 2972, 2928, 2860, 1730, 1597, 1528, 1482, 1444, 1369, 1291, 1188, 1170, 1106, 1028, 815, 810, 761, 695, 658, 588, 544  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.36–7.21 (m, 5 H), 7.28–7.26 (m, 2 H), 7.14 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 6.13 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 6.08 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 3.77 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.55 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 3.22 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  144.5, 138.4, 136.3, 136.2, 133.3, 130.1 (2x), 129.5 (2x), 128.0, 127.4 (2x), 126.6 (2x), 115.9, 114.1, 70.1, 68.3, 30.3, 21.7, 15.4.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: 408.1030; found: 408.0994.

**2-Cyclohexyl-5-(2-ethoxyethyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (4m)**

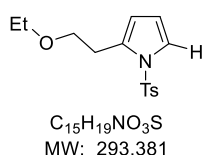
Prepared according to **General Procedure 4** from **3e** (68.9 mg, 0.183 mmol) and EtOH (108  $\mu$ L, 85.2 mg, 1.85 mmol) in 6 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/pentane). **4m** was obtained as a colorless oil (4.9 mg, 0.120 mmol, **66%**)  $R_f$  = 0.33 (10% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 2925, 2852, 1731, 1597, 1525, 1495, 1448, 1358, 1177, 1107, 892, 811, 786, 750, 730, 670, 591, 545  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 6.00 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 5.95 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 3.66 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.48 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 3.11–3.04 (m, 1 H), 3.06 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.94–1.85 (m, 2 H), 1.79–1.66 (m, 2 H), 1.42–1.16 (m, 6 H), 1.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  144.6, 144.3, 137.9, 133.9, 130.0 (2x), 125.8 (2x), 112.5, 109.5, 69.9, 66.2, 37.4, 34.9 (2x), 29.8, 26.9 (2x), 26.4, 21.7, 15.3.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S: 414.1500; found: 414.1485.

**2-(2-Ethoxyethyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (4n)**

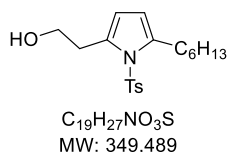
Prepared according to **General Procedure 4** from **3g** (18.0 mg, 0.061 mmol) and EtOH (37  $\mu$ L, 29.2 mg, 0.63 mmol) in 2.5 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 7% EtOAc/pentane). **4n** was obtained as a colorless solid (12.6 mg, 0.043 mmol, **70%**). mp : 47–49 °C.  $R_f$  = 0.23 (10% EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 2925, 2885, 2858, 1596, 1485, 1357, 1170, 1107, 1031, 871, 816, 732, 703, 676, 588, 541, 496  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.31–7.26 (m, 3 H), 6.20 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 6.07 (br s, 1 H), 3.59 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 3.46 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 2.97 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  144.9, 136.5, 132.3, 130.1 (2x), 126.9 (2x), 122.5, 113.3, 111.6, 69.5, 66.3, 27.9, 21.8, 15.3.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S: 294.1158; found: 294.1190.

**2-(5-Hexyl-1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)ethan-1-ol (4p)**

By-product obtained during the optimization study of **2a**. colorless oil.  $R_f$  = 0.29 (30% EtOAc/cyclohexane)

**IR (neat):** 3274, 2926, 2856, 1599, 1567, 1457, 1330, 1159, 1094, 814, 764, 662, 550  $cm^{-1}$ .

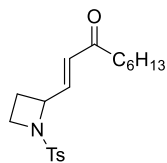
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 7.30 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 5.87 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H), 5.83 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H), 4.47 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H), 3.21 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 2.72 (t,  $J$  =

6.4 Hz, 2 H), 2.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.62–1.53 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.2, 149.7, 143.6, 137.1, 126.9 (2x), 127.2 (2x), 107.6, 105.3, 41.9, 31.7, 29.0, 28.4, 28.2, 28.1, 22.7, 21.7, 14.2.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SK}$ : 388.1343; found: 388.1360.

### (E)-1-(1-Tosylazetididin-2-yl)non-1-en-3-one (5)



By-product obtained during the optimization study of **2a**. colorless oil.  $R_f = 0.29$  (30% EtOAc/cyclohexane).

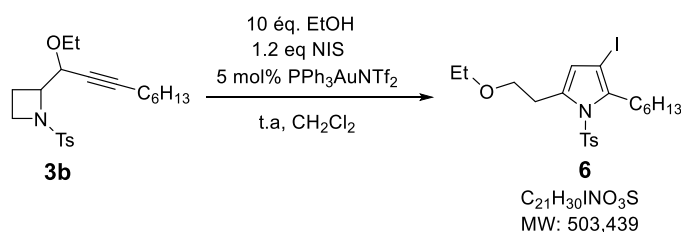
IR (neat): 3274, 2926, 2856, 1599, 1567, 1457, 1330, 1159, 1094, 814, 764, 662, 550  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 5.87 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 5.83 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 4.47 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1 H), 3.21 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.72 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.62–1.53 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.2, 149.7, 143.6, 137.1, 126.9 (2x), 127.2 (2x), 107.6, 105.3, 41.9, 31.7, 29.0, 28.4, 28.2, 28.1, 22.7, 21.7, 14.2.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SK}$ : 388.1343; found: 388.1360.

### Gold-Catalyzed Cyclization/Nucleophilic Substitution/Halodeauration/Elimination of 2-(1-Ethoxy-1-alkynyl)sulfonylazetidines (3b) to 2,5-disubstituted N-sulfonylpyrrole 6



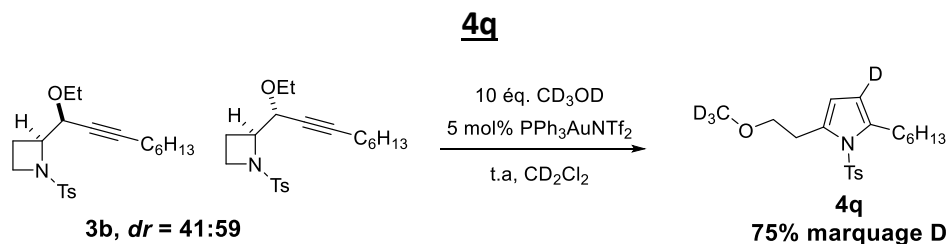
To a solution of **3b** (63.0 mg, 0.167 mmol) in anhyd  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.7 mL) at r.t. was added EtOH (98  $\mu\text{L}$ , 77.3 mg, 1.68 mmol) and *N*-iodosuccinimide (42.2 mg, 0.188 mmol) followed by the gold catalyst  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (6.3 mg, 0.0085 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h. The solvent was then removed in vacuo and the crude residue was purified twice by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ : 5% EtOAc/pentane) leading to pyrrole **6** (46.7 mg, 0.093 mmol, **56%**) as a white solid. mp 48–50  $^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.30$  (10% EtOAc/pentane).

IR (neat): 2923, 2862, 1596, 1572, 1368, 1188, 1162, 1131, 1102, 974, 835, 810, 755, 702, 674, 592, 544, 496  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 3.63 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 3.46 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.04 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 3.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.56–1.44 (m, 2 H), 1.41–1.24 (m, 6 H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.9, 138.1, 137.2, 135.1, 130.2 (2x), 126.1 (2x), 119.3, 71.4, 69.5, 66.3, 31.6, 30.4, 29.7, 29.6, 29.3, 22.8, 21.7, 15.3, 14.2.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{INO}_3\text{SK}$ : 542.0623; found: 542.0590.

**Kinetic Study of Diastereomer Consumption of **3b** into Deuterium-Labeled Pyrrole**

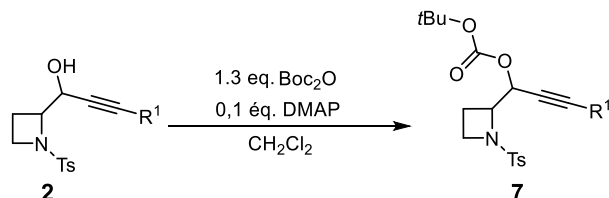
In an NMR tube was added **3b** (18.3 mg, 0.048 mmol), CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL), CD<sub>3</sub>OD (20 μL, 17.8 mg, 0.49 mmol) and finally a solution of gold catalyst PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub> (1.9 mg, 0.0026 mmol) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL). The reaction mixture was vigorously stirred and immediately placed in the spectrometer. Between two analyses the NMR tube was fitted with a magnetic stir bar and stirred at r.t.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.99 (br s, 1 H), 5.94 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.3 H), 3.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62–1.53 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 6 H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 145.1, 138.4, 137.8, 134.3, 130.3 (2x), 126.2 (2x), 112.6 (0.3x), 112.5 (0.7x), 111.3, 72.0, 64.7, 32.0, 29.8, 29.4 (2x), 29.2, 23.0, 21.7, 14.2.

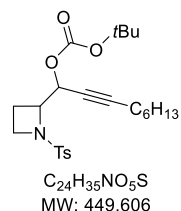
## Gold(I)-Catalyzed Ammoniumation/Ring expansion of 1-(N-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl Carbonates toward Formation of Tetrahydroazepine Carbonates

### General Procedure 5: Esterification of 1-(1-Sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ols (**2**) to 1-(N-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl carbonates (**7a-o**)



To a solution of the appropriate 1-(1-Sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ols **2** (1 eq.) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 0.1 \text{ M}$ ) at room temperature was added DMAP (0.1 eq.) followed by the Boc anhydride (1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature until completion (typically 2 h). The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/heptane) to afford the desired pure 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl carbonate **7**.

#### **tert-butyl 1-(1-(tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-yl) carbonate (7a)**



Prepared according to **General Procedure 5** from 1-(1-Tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-ol (**2a**) (279.4 mg, 0.80 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **7a** was obtained as a waxy solid (330 mg, 0.733 mmol, **92%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.40$  (30% EtOAc/heptane).

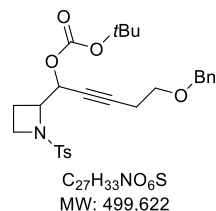
**IR (neat):** 498, 548, 604, 668, 709, 741, 767, 790, 816, 864, 941, 966, 1040, 1058, 1082, 1150, 1253, 1270, 1330, 1347, 1368, 1395, 1457, 1597, 1747, 2859, 2930  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 6 H), 1.18 – 1.41 (m, 12 H), 1.41 – 1.47 (m, 4 H), 1.50 (s, 7.2 H), 1.50 (s, 10.8 H), 1.95 – 2.09 (m, 2.4 H), 2.16 (td,  $J = 2.1, 7.2 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 2.23 (td,  $J = 2.0, 7.0 \text{ Hz}$ , 1.6 H), 2.31 – 2.44 (m, 1.6 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.45 (s, 2.4 H), 3.58 – 3.76 (m, 4 H), 4.10 (ddd,  $J = 5.5, 7.2, 8.5 \text{ Hz}$ , 0.8 H), 4.26 (ddd,  $J = 2.7, 7.0, 9.3 \text{ Hz}$ , 1.2 H), 5.41 (q,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1.2 H), 5.46 (dt,  $J = 2.1, 5.6 \text{ Hz}$ , 0.8 H), 7.33 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 7.35 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1.6 H), 7.74 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 7.77 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1.6 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 14.2, 16.7, 18.2, 18.8, 18.9, 21.7, 21.8, 22.7, 22.7, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 28.3, 28.5, 28.5, 28.6, 31.4, 31.4, 47.4, 47.9, 63.1, 64.0, 67.0, 69.2, 73.4, 73.6, 82.8, 83.1, 88.5, 89.3, 128.3 (x2), 128.6 (x2), 129.8 (x2), 129.8 (x2), 132.5, 133.5, 144.0, 144.1, 152.2, 152.6.

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 472.2128; found: 472.2129.

#### **5-(benzyloxy)-1-(1-(tosylazetid-2-yl)pent-2-yn-1-yl) tert-butyl carbonate (7b)**



Prepared according to **General Procedure 5** from 5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetid-2-yl)pent-2-yn-1-ol (**2f**) (91.2 mg, 0.23 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30% EtOAc/heptane). **7b** was obtained as a waxy solid (92 mg, 0.184 mmol, **80%**).  $dr = 1:1.4$ .  $R_f = 0.27$  (30% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 462, 500, 549, 605, 680, 699, 737, 768, 789, 816, 858, 945, 1037, 1080, 1150, 1252, 1271, 1328, 1349, 1368, 1395, 1455, 1477, 1495, 1597, 1744, 2868, 2932, 2979  $\text{cm}^{-1}$ .

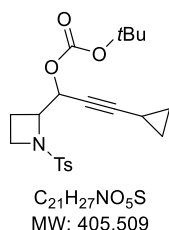
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.49 (s, 7.2 H), 1.50 (s, 10.8 H), 1.89 – 2.06 (m, 2.4 H), 2.27 – 2.41 (m, 1.6 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.45 (s, 2.4 H), 2.49 (td,  $J = 2.1, 7.0 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 2.56 (td,  $J = 2.1, 7.0 \text{ Hz}$ , 1.6 H), 3.54 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 3.60 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1.6 H), 3.63 – 3.81 (m, 4 H), 4.07 (ddd,  $J = 5.4, 7.1, 8.4 \text{ Hz}$ , 0.8 H), 4.25 (ddd,  $J = 2.8, 7.2, 9.6 \text{ Hz}$ , 1.2 H), 4.52 (s, 2.4 H), 4.53 (s, 1.6 H), 5.44 (d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ , 1.2 H), 5.47 (dt,  $J = 2.0, 5.5 \text{ Hz}$ , 0.8 H), 7.27 – 7.41 (m, 14 H), 7.73 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 7.76 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1.6 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  16.7, 18.2, 20.3, 20.4, 21.7, 22.8, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 29.2, 32.0, 47.5, 48.0, 63.0, 63.9, 66.9, 68.1, 68.3, 69.1, 73.1, 74.7, 83.0, 83.2, 85.0, 85.9, 127.8 (x4), 127.8 (x2), 127.9 (x2), 128.4 (x2), 128.6 (x4), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.3, 133.3, 138.1, 138.1, 144.1, 144.1, 152.1, 152.5.



**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + K]^+$  calcd for  $C_{27}H_{33}NO_5SK$ : 538.166; found: 538.1626.

**tert-butyl (3-cyclopropyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7c)**



Prepared according to **General Procedure 5** from 3-cyclopropyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2g**) (138 mg, 0.452 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 20% EtOAc/heptane). **7b** was obtained as a waxy solid (181.9 mg, 0.449 mmol, **99%**).  $dr = 1:1.3$ .  $R_f = 0.33$  (30% EtOAc/heptane).

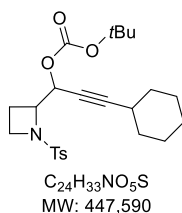
**IR (neat):** 461, 499, 549, 604, 650, 709, 738, 768, 789, 815, 854, 890, 942, 1033, 1054, 1150, 1252, 1270, 1326, 1349, 1369, 1395, 1456, 1476, 1494, 1597, 1743, 2245, 2980  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.61 – 0.71 (m, 4 H), 0.71 – 0.81 (m, 4 H), 1.14 – 1.29 (m, 2 H), 1.49 (s, 8.1H), 1.50 (s, 9.9H), 1.93 – 2.14 (m, 2 H), 2.30 (ddt,  $J = 7.6, 9.2, 11.4$  Hz, 0.9 H), 2.35 – 2.41 (m, 1.1 H), 2.44 (s, 3.3 H), 2.45 (s, 2.7 H), 3.60 (dt,  $J = 7.9, 9.5$  Hz, 0.9 H), 3.66 (dd,  $J = 6.9, 8.7$  Hz, 2.2 H), 3.72 (ddd,  $J = 4.3, 7.7, 9.2$  Hz, 0.9 H), 4.06 (ddd,  $J = 5.5, 7.2, 8.5$  Hz, 0.9 H), 4.18 – 4.36 (m, 1.1 H), 5.40 (dd,  $J = 1.9, 2.8$  Hz, 1.1 H), 5.44 (dd,  $J = 1.9, 5.6$  Hz, 0.9 H), 7.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2.2 H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1.8 H), 7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.2 H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.8 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  8.9, 9.0, 9.1, 9.1, 14.7, 17.2, 18.6, 22.2, 22.2, 23.3, 28.3 (x3), 28.4 (x3), 29.6, 32.5, 47.9, 48.4, 63.6, 64.5, 67.5, 68.9, 69.2, 69.7, 83.3, 83.6, 91.9, 92.8, 128.8 (x2), 129.0 (x2), 130.3 (x2), 130.3 (x2), 133.9, 144.5, 152.6, 153.0.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{21}H_{27}NO_5SH$ : 406.1683; found: 406.1692.

**tert-butyl (3-cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7d)**



Prepared according to **General Procedure 5** from 3-Cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2d**) (166.7 mg, 0.48 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 15 % EtOAc/heptane). **7d** was obtained as a colorless oil (180 mg, 0.402 mmol, **84%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.43$  (40% EtOAc/heptane).

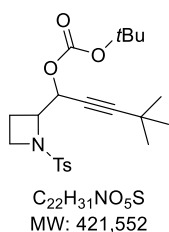
**IR (neat):** 462, 500, 549, 605, 635, 670, 683, 709, 738, 768, 790, 815, 856, 889, 942, 1039, 1091, 1150, 1251, 1270, 1326, 1350, 1368, 1395, 1449, 1476, 1597, 1745, 2855, 2930, 2978  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.23 – 1.32 (m, 6 H), 1.29 – 1.44 (m, 6 H), 1.50 (s, 7.2 H), 1.50 (s, 10.8 H), 1.58 – 1.80 (m, 8 H), 1.95 – 2.10 (m, 2 H), 2.31 – 2.44 (m, 4 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.45 (s, 2.4 H), 3.59 – 3.76 (m, 4 H), 4.12 (ddd,  $J = 5.4, 7.1, 8.5$  Hz, 0.8 H), 4.29 (ddd,  $J = 2.7, 7.0, 9.4$  Hz, 1.2 H), 5.40 – 5.45 (m, 1.2 H), 5.47 (dd,  $J = 1.8, 5.5$  Hz, 0.8 H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2.4 H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1.6 H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2.6 H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1.6 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  16.7, 18.1, 21.7 (x2), 21.8 (x2), 24.7 (x2), 25.9 (x2), 26.0 (x2), 27.8 (x3), 27.9 (x3), 29.0, 29.0, 32.3, 32.4, 47.4, 47.9, 63.1, 64.0, 67.1, 69.3, 73.5, 73.6, 82.8, 83.1, 92.3, 93.1, 128.3 (x2), 128.5 (x2), 129.8 (x2), 129.8 (x2), 132.6, 133.6, 144.0, 144.1, 152.1, 152.5.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{24}H_{33}NO_5SNa$ : 470.1972; found: 470.1984.

**tert-butyl (3-cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7e)**



Prepared according to **General Procedure 5** from 4,4-dimethyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-ol (**2h**) (56.1 mg, 0.175 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 20 % EtOAc/heptane). **7d** was obtained as a colorless solid (62.2mg, 0.148 mmol, **85%**).  $dr = 1:1.4$ .  $R_f = 0.30$  (20% EtOAc/heptane).  $m.p$  : 96-97  $^{\circ}C$

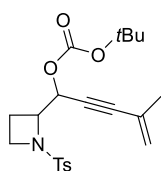
**IR (neat):** 407, 439, 465, 487, 497, 549, 570, 602, 635, 700, 710, 747, 767, 814, 850, 861, 915, 942, 973, 1019, 1040, 1079, 1112, 1125, 1190, 1238, 1254, 1275, 1307, 1327, 1347, 1370, 1394, 1456, 1476, 1494, 1597, 1737, 2243, 2869, 2923, 2969  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.17 (s, 10.8 H), 1.22 (s, 7.2 H), 1.50 (s, 7.2 H), 1.50 (s, 10.8 H), 1.96 – 2.08 (m, 2 H), 2.25 – 2.43 (m, 2 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.45 (s, 2.4 H), 3.57 – 3.85 (m, 4 H), 4.11 (ddd,  $J = 5.3, 7.5, 8.7$  Hz, 0.8 H), 4.29 (ddd,  $J = 2.8, 7.0, 9.3$  Hz, 1.2 H), 5.41 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1.2 H), 5.46 (d,  $J = 5.5$  Hz, 0.8 H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2.4 H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.78 (s, 1.6 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.7, 18.1, 21.7, 21.8, 27.5, 27.6, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 30.8 (x3), 30.9 (x3), 47.4, 47.9, 63.1, 63.9, 67.1, 69.2, 72.0, 72.0, 82.8, 83.1, 96.4, 97.2, 128.3 (x2), 128.5 (x2), 129.8 (x2), 129.8 (x2), 132.7, 133.8, 144.0, 144.1, 152.1, 152.5.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SK}$ : 460.1555; found: 460.1575.

### **tert-butyl (4-methyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-4-en-2-yn-1-yl) carbonate (7f)**



$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$   
MW: 405,509

Prepared according to **General Procedure 5** from 4-methyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-4-en-2-yn-1-ol (**2j**) (61 mg, 0.2 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15 % EtOAc/heptane). **7f** was obtained as a waxy solid (58.6 mg, 0.145 mmol, **73%**).  $dr = 1:1.2$ .  $R_f = 0.30$  (20% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 416, 431, 456, 509, 576, 621, 656, 743, 780, 853, 903, 943, 968, 1017, 1092, 1150, 1240, 1290, 1305, 1338, 1374, 1494, 1597, 1737, 1572, 2243, 2869, 2923, 2969  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Major diastereomer**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (s, 9 H), 1.84 (s, 3 H), 2.06 (dtd,  $J = 6.3, 8.2, 11.5$  Hz, 1H), 2.35 – 2.47 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 3.69 (dd,  $J = 6.8, 8.8$  Hz, 2 H), 4.31 (ddd,  $J = 2.8, 7.2, 9.6$  Hz, 1 H), 5.26 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 5.57 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.6, 21.6, 23.1, 27.8 (x3), 47.4, 63.6, 66.9, 81.3, 83.0, 88.1, 123.5, 125.7, 128.2 (x2), 129.7 (x2), 133.3, 144.0, 152.3.

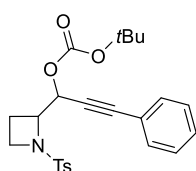
#### **Minor diastereomer**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (s, 9 H), 1.86 – 1.91 (m, 3 H), 1.99 – 2.05 (m, 1 H), 2.30 – 2.39 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.59 – 3.67 (m, 1 H), 3.71 – 3.82 (m, 1 H), 4.31 (ddd,  $J = 2.8, 7.1, 9.8$  Hz, 1 H), 5.24 – 5.27 (m, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 5.61 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.2, 21.8, 23.3, 27.8 (x3), 48.0, 63.0, 69.2, 81.3, 83.4, 89.1, 123.6, 125.9, 128.6 (x2), 129.9 (x2), 132.4, 144.2, 152.1.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 444.1242; found: 444.1250.

### **tert-butyl (3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7g)**



$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$   
MW: 441,542

Prepared according to **General Procedure 5** from 3-Phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2c**) (225 mg, 0.66 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20 % EtOAc/heptane). **7g** was obtained as a colorless solid (277 mg, 0.627 mmol, **95%**).  $dr = 1:1.1$ .  $R_f = 0.29$  (20% EtOAc/heptane). m.p : 117 .

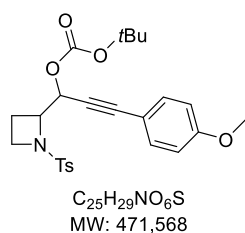
**IR (neat):** 437, 501, 546, 569, 603, 635, 680, 693, 710, 737, 757, 787, 819, 845, 862, 940, 957, 993, 1029, 1046, 1057, 1086, 1109, 1150, 1238, 1255, 1274, 1306, 1347, 1368, 1394, 1443, 1455, 1475, 1492, 1597, 1733, 1751, 2230, 2920, 2980  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (s, 8.1 H), 1.53 (s, 9.9 H), 2.01 – 2.15 (m, 2 H), 2.44 (s, 3.3 H), 2.45 (s, 2.7 H), 2.47 – 2.66 (m, 2 H), 3.66 (dt,  $J = 7.9, 9.5$  Hz, 0.9 H), 3.73 (dd,  $J = 6.9, 8.7$  Hz, 2.2H), 3.78 (ddd,  $J = 4.3, 7.7, 9.0$  Hz, 0.9 H), 4.22 (ddd,  $J = 5.4, 7.2, 8.5$  Hz, 0.9 H), 4.39 (ddd,  $J = 2.9, 7.0, 9.6$  Hz, 1.1 H), 5.68 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1.1 H), 5.72 (d,  $J = 5.5$  Hz, 0.9 H), 7.27 – 7.37 (m, 10 H), 7.40 (dd,  $J = 1.7, 8.1$  Hz, 2.2 H), 7.43 – 7.48 (m, 1.8 H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.2 H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.8 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.9, 18.3, 21.8, 21.8, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 47.6, 48.1, 63.0, 63.8, 67.2, 69.3, 82.4, 82.5, 83.2, 83.5, 87.1, 87.9, 121.9, 122.1, 128.4 (x2), 128.4 (x4), 128.6 (x2), 129.0, 129.1, 129.9 (x2), 129.9 (x2), 132.1 (x2), 132.1 (x2), 132.4, 133.4, 144.1, 144.2, 152.1, 152.5.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SK}$ : 470.1242; found: 480.1234.



**tert-butyl (3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7h)**

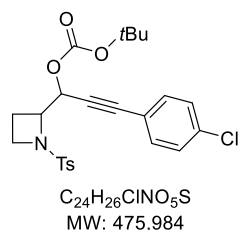
Prepared according to **General Procedure 5** from 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2j**) (188 mg, 0.506 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 25 % EtOAc/heptane). **7h** was obtained as a colorless solid (169 mg, 0.358 mmol, **71%**). *dr* = 1:1.3. *R<sub>f</sub>* = 0.27 (30% EtOAc/heptane). m.p : 128 °C.

**IR (neat):** 441, 460, 504, 548, 563, 604, 680, 708, 747, 765, 791, 813, 832, 860, 940, 949, 998, 1032, 1046, 1058, 1084, 1108, 1170, 1249, 1275, 1330, 1346, 1367, 1394, 1455, 1476, 1510, 1568, 1604, 1747, 2229, 2891, 2918, 2982 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.51 (s, 8.1 H), 1.52 (s, 9.9 H), 2.03 – 2.16 (m, 2 H), 2.44 (s, 3.3 H), 2.45 (s, 2.7 H), 2.38 – 2.59 (m, 2 H), 3.62 – 3.79 (m, 4 H), 3.80 (s, 3.3 H), 3.81 (s, 2.7 H), 4.20 (ddd, *J* = 5.5, 7.2, 8.5 Hz, 0.9 H), 4.38 (ddd, *J* = 2.9, 7.0, 9.6 Hz, 1.1 H), 5.66 (d, *J* = 2.9 Hz, 1.1 H), 5.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.9 H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2.2 H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1.8 H), 7.30 – 7.50 (m, 8 H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.2 H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.8 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 16.9, 18.3, 21.7, 21.8, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 47.5, 48.1, 55.4, 55.5, 63.2, 63.9, 67.3, 69.5, 81.0, 81.1, 83.1, 83.3, 87.2, 88.0, 113.9, 114.0 (x4), 114.1, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.5, 133.5, 133.6 (x2), 133.7 (x2), 144.1, 144.2, 152.2, 152.5, 160.2, 160.2.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>SNa: 494.1608; found: 494.1620.

**tert-butyl (3-(4-chlorophenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7i)**

Prepared according to **General Procedure 5** from 3-(4-chlorophenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2k**) (140 mg, 0.37 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20 % EtOAc/heptane). **7i** was obtained as a colorless solid (141.1 mg, 0.30 mmol, **81%**). *dr* = 1.4:1. *R<sub>f</sub>* = 0.40 (30% EtOAc/heptane). m.p : 145 °C.

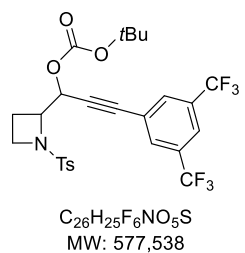
**IR (neat):** 411, 437, 463, 500, 526, 547, 568, 604, 680, 692, 709, 758, 791, 819, 846, 860, 941, 1015, 1030, 1046, 1085, 1108, 1150, 1254, 1273, 1306, 1329,

1347, 1368, 1395, 1444, 1455, 1490, 1597, 1750, 2232, 2921, 2980 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.52 (s, 10.8 H), 1.52 (s, 7.2 H), 2.03 – 2.15 (m, 2 H), 2.34 – 2.57 (m, 2 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.45 (s, 3.6 H), 3.65 (dt, *J* = 7.9, 9.5 Hz, 1.2 H), 3.72 (dd, *J* = 7.0, 8.5 Hz, 1.6 H), 3.77 (ddd, *J* = 4.4, 7.8, 9.2 Hz, 1.2 H), 4.20 (ddd, *J* = 5.3, 7.2, 8.5 Hz, 1.2 H), 4.38 (ddd, *J* = 3.1, 7.2, 9.0 Hz, 0.8 H), 5.67 (d, *J* = 2.9 Hz, 0.8 H), 5.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 1.2 H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.35 – 7.42 (m, 4H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.6 H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 16.9, 18.3, 21.8, 21.8, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 47.6, 48.1, 62.9, 63.7, 67.1, 69.2, 83.3, 83.5, 83.5, 83.6, 86.0, 86.8, 120.4, 120.5, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 128.8 (x4), 129.9 (x2), 129.9 (x2), 132.3 (x2), 133.3 (x2), 133.4 (x2), 135.2, 135.2, 144.2, 144.3, 152.1, 152.4.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>SK: 514.0852; found: 514.0828.

**3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl tert-butyl carbonate (7j)**

Prepared according to **General Procedure 5** from 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2l**) (104.4 mg, 0.219 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 % EtOAc/heptane). **7j** was obtained as a waxy solid (110.2 mg, 0.191 mmol, **87%**). *dr* = 1.4:1. *R<sub>f</sub>* = 0.47 (30% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 427, 460, 503, 549, 605, 669, 683, 700, 768, 789, 816, 847, 898, 945, 992, 1035, 1089, 1106, 1150, 1160, 1253, 1280, 1325, 1353, 1371, 1384, 1462, 1495, 1598, 1747, 2981 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.53 (s, 10.8 H), 1.53 (s, 7.2 H), 2.05 – 2.22 (m, 2 H), 2.34 – 2.58 (m, 2 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.46 (s, 3.6 H), 3.60 – 3.87 (m, 4 H), 4.26 (ddd, *J* = 5.3, 7.2, 8.5 Hz, 1.2 H), 4.40 (ddd, *J* = 3.1, 7.1, 8.9 Hz, 0.8 H), 5.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 0.8 H), 5.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1.2 H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.8 H),

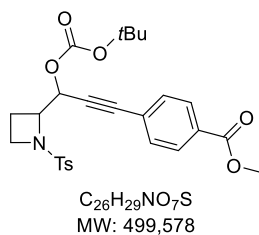
7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2.2 H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.8 H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2.2 H), 7.84 (brs, 4 H), 7.87 (brs, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.8, 18.2, 21.6, 21.6, 27.7 (x3), 27.8 (x3), 47.5, 48.1, 62.4, 63.4, 66.8, 68.6, 83.5, 83.8, 83.9, 84.7, 86.1, 86.1, 119.6, 122.2 – 122.5 (m, 2 C), 122.8 (q,  $J = 273.0$  Hz), 122.8 (q,  $J = 273.0$  Hz), 124.1, 124.2, 126.1, 128.2 (x2), 128.4 (x2), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 131.9 (m, 4 C), 132.1, 132.3 (q,  $J = 34$  Hz, 2C), 132.3 (q,  $J = 34$  Hz, 2C), 133.1, 144.2, 144.3, 151.9, 152.2.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.14.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 600.125; found: 600.1227.

### **methyl 4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)-3-(1-tosylazetid-2-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoate (7k)**



Prepared according to **General Procedure 5** from methyl 4-(3-hydroxy-3-(1-tosylazetid-2-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoate (**2m**) (55 mg, 0.138 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20 to 30% EtOAc/heptane). **7k** was obtained as a white solid (46.1 mg, 0.092 mmol, **67%**).  $dr = 2.8:1$ .  $R_f = 0.27$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 137 °C.

IR (neat): 452, 498, 548, 607, 670, 696, 709, 770, 795, 815, 863, 955, 1018, 1037, 1092, 1150, 1255, 1270, 1308, 1328, 1349, 1370, 1396, 1436, 1606,

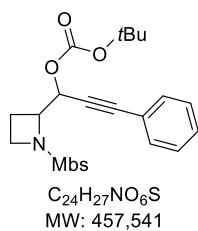
1720, 1748, 2980  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (s, 12.6 H), 1.51 (s, 5.4 H), 2.00 – 2.19 (m, 2 H), 2.35 – 2.54 (m, 2 H), 2.42 (s, 4.2 H), 2.43 (s, 1.8 H), 3.64 (dt,  $J = 7.9, 9.3$  Hz, 1.4 H), 3.68 – 3.74 (m, 1.2 H), 3.76 (ddd,  $J = 4.3, 7.6, 9.0$  Hz, 1.4 H), 3.90 (s, 1.8 H), 3.90 (s, 4.2 H), 4.20 (ddd,  $J = 5.3, 7.2, 8.5$  Hz, 1.4 H), 4.37 (ddd,  $J = 2.9, 7.0, 8.9$  Hz, 0.6 H), 5.67 (d,  $J = 3.1$  Hz, 0.6 H), 5.72 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1.4 H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1.2 H), 7.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2.8 H), 7.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1.2 H), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2.8 H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.2 H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.8 H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.2 H), 7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2.8 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.9, 18.3, 21.8, 21.8, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 47.6, 48.1, 52.5 (x2), 62.8, 63.7, 67.1, 69.1, 83.4, 83.7, 85.4 (x2), 86.3, 87.1, 126.5, 126.7, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 129.6 (x2), 129.6 (x2), 129.9 (x2), 129.9 (x2), 130.3, 130.3, 132.0 (x2), 132.1 (x2), 132.3, 133.3, 144.2, 144.3, 152.0, 152.4, 166.5, 166.5.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{SNa}$ : 522.1557; found: 522.1516.

### ***tert*-butyl 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl) carbonate (7l)**



Prepared according to **General Procedure 5** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (**2n**) (109 mg, 0.305 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30% EtOAc/heptane). **7l** was obtained as a white solid (127.7 mg, 0.279 mmol, **91%**).  $dr = 1:1.05$ .  $R_f = 0.25$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 102-106 °C.

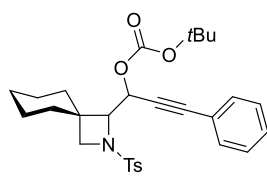
IR (neat): 418, 434, 495, 519, 537, 557, 571, 607, 629, 674, 694, 719, 762, 790, 805, 825, 839, 850, 937, 970, 993, 1025, 1046, 1096, 1110, 1150, 1184, 1252, 1284, 1309,

1322, 1341, 1367, 1395, 1443, 1462, 1493, 1576, 1595, 1748, 2841, 2932, 2979  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (s, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 2.02 – 2.16 (m, 2 H), 2.40 – 2.68 (m, 2 H), 3.62 – 3.82 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.22 (ddd,  $J = 5.5, 7.2, 8.5$  Hz, 1 H), 4.39 (ddd,  $J = 2.7, 7.1, 9.9$  Hz, 1 H), 5.67 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 5.71 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 6.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.28 – 7.38 (m, 6 H), 7.41 (dd,  $J = 1.7, 8.1$  Hz, 2 H), 7.45 (dd,  $J = 1.7, 7.9$  Hz, 2 H), 7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.8, 18.3, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 47.4, 48.0, 55.8, 55.8, 62.9, 63.8, 67.2, 69.3, 82.4, 82.5, 83.2, 83.4, 87.1, 87.9, 114.4 (x2), 114.4 (x2), 121.9, 122.1, 127.0, 128.0, 128.4 (x4), 129.0, 129.1, 130.5 (x2), 130.7 (x2), 132.1 (x2), 132.2(x2), 152.1, 152.5, 163.4, 163.5.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{SNa}$ : 480.1451; found: 480.1421.

**tert-butyl (3-phenyl-1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7m)**

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 509,661

Prepared according to **General Procedure 5** from 3-phenyl-1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)prop-2-yn-1-ol (**2o**) (87 mg, 0.212 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/heptane). **7m** was obtained as a white solid (106 mg, 0.208 mmol, **98%**). *dr* = 1.1:1. *R<sub>f</sub>* = 0.4 (30% EtOAc/heptane). *m.p.* : 80 °C.

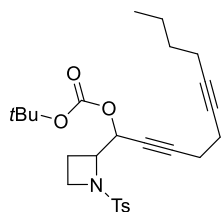
**IR (neat):** 500, 532, 550, 589, 601, 630, 691, 712, 756, 798, 816, 850, 950, 994, 1033, 1090, 1150, 1252, 1273, 1349, 1369, 1395, 1450, 1491, 1597, 1745,

2853, 2929 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.99 – 1.36 (m, 10 H), 1.34 – 1.59 (m, 4 H), 1.51 (s, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 1.64 – 1.76 (m, 3 H), 1.84 (td, *J* = 3.3, 12.8 Hz, 1 H), 2.09 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 2.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.35 (dd, *J* = 1.4, 7.5 Hz, 1 H), 3.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 3.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 5.69 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 5.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.26 – 7.48 (m, 14 H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.8, 21.8, 22.6, 22.7, 22.8, 22.8, 25.6, 25.7, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 30.1, 30.8, 36.9, 37.7, 38.2, 39.3, 59.0, 59.3, 66.2, 66.4, 72.2, 72.5, 83.1, 83.1, 83.5, 83.6, 87.8, 88.3, 122.0, 122.2, 128.4 (x2), 128.4 (x2), 128.5 (x2), 128.8 (x2), 129.0, 129.1, 129.7 (x2), 129.8 (x2), 131.8 (x2), 132.0 (x2), 132.1, 133.5, 143.9, 143.9, 152.4, 152.5.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>SNa: 532.2128; found: 532.2125.

**tert-butyl (1-(1-tosylazetididin-2-yl)undeca-2,6-diyn-1-yl) carbonate (7n)**

C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 473,628

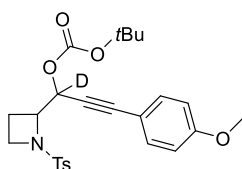
Prepared according to **General Procedure 5** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)undeca-2,6-diyn-1-ol (**2p**) (257 mg, 0.688 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/heptane). **7n** was obtained as a waxy solid (294 mg, 0.621 mmol, **90%**). *dr* = 1:1.9. *R<sub>f</sub>* = 0.4 (30% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 463, 498, 547, 565, 603, 668, 709, 745, 765, 790, 817, 865, 943, 1041, 1059, 1083, 1108, 1150, 1253, 1270, 1283, 1307, 1330, 1346, 1368, 1394, 1457, 1597, 1755, 2873, 2931, 2959, 2979 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.9 H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 2.1 H), 1.33 – 1.46 (m, 4 H), 1.49 (s, 5.4 H), 1.50 (s, 12.6 H), 1.94 – 2.08 (m, 1.2 H), 2.11 (qq, *J* = 2.1, 4.1 Hz, 2.8 H), 2.24 – 2.43 (m, 6 H), 2.44 (s, 4.2 H), 2.45 (s, 1.8 H), 3.61 (dt, *J* = 7.9, 9.5 Hz, 0.6 H), 3.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 2.8 H), 3.75 (ddd, *J* = 4.3, 7.6, 9.2 Hz, 0.6 H), 4.09 (ddd, *J* = 5.3, 7.2, 8.5 Hz, 0.6 H), 4.26 (ddd, *J* = 2.7, 7.0, 9.3 Hz, 1.4 H), 5.42 (q, *J* = 2.0 Hz, 1.4 H), 5.46 (dt, *J* = 2.0, 5.3 Hz, 0.6 H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.8 H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.2 H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.8 H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13.7 (x2), 16.7, 18.1, 18.5 (x2), 18.9, 19.0, 19.5, 19.7, 21.7, 21.7, 22.0, 22.0, 27.8 (x3), 27.9 (x3), 31.1 (x2), 47.4, 48.0, 63.0, 63.9, 66.9, 69.1, 74.3, 74.4, 78.1, 78.2, 81.6, 81.6, 82.9, 83.2 (x2), 86.9 (x2), 87.7, 128.3 (x2), 128.6 (x2), 129.8 (x2), 129.8 (x2), 132.4, 133.4, 144.0, 144.1, 152.1, 152.5.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>SNa: 496.2128; found: 496.2138.

**tert-butyl (3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl-1-d) carbonate (7o)**

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>DNO<sub>6</sub>S  
MW: 472,574

Prepared according to **General Procedure 5** from 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-d-1-ol (**2q**) (84 mg, 0.226 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 25 % EtOAc/heptane). **7o** was obtained as a colorless solid (95.4 mg, 0.202 mmol, **89%**). *dr* = 1:1.15. *R<sub>f</sub>* = 0.27 (30% EtOAc/heptane). *m.p.* : 128 °C.

**IR (neat):** 441, 460, 504, 548, 563, 604, 680, 708, 747, 765, 791, 813, 832, 860, 940, 949, 998, 1032, 1046, 1058, 1084, 1108, 1170, 1249, 1275, 1330, 1346, 1367, 1394, 1455, 1476, 1510, 1568, 1604, 1747, 2229, 2891, 2918, 2982 cm<sup>-1</sup>.

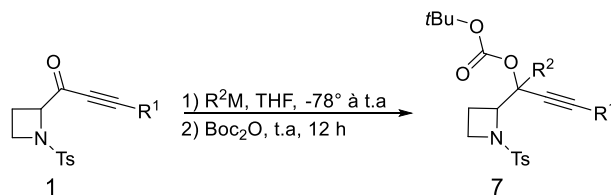
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.51 (s, 9 H), 1.52 (s, 9 H), 2.01 – 2.20 (m, 2 H), 2.36 – 2.53 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.65 (dt, *J* = 7.9, 9.3 Hz, 1 H), 3.69 – 3.75 (m, 2 H), 3.75 – 3.79 (m, 1 H), 3.80 (s, 3

H), 3.81 (s, 3 H), 4.14 – 4.23 (m, 1 H), 4.37 (dd,  $J = 7.0, 9.0$  Hz, 1 H), 5.66 (d,  $J = 2.7$  Hz, 0.05H, **5% no D**), 5.70 (d,  $J = 5.5$  Hz, 0.05H, **5% no D**), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.38 (d,  $J = 8.9$  Hz, 8 H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>221</sup>  $\delta$  16.8, 18.3, 21.7, 21.8, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 47.6, 48.1, 55.4, 55.5, 63.1, 63.9, 81.0, 81.1, 83.1, 83.3, 87.2, 88.0, 113.9, 114.0 (x4), 114.1, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.4, 133.4, 133.6 (x2), 133.7 (x2), 144.1, 144.2, 152.1, 152.5, 160.2, 160.2.

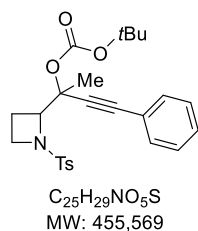
HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{SNa}$ : 495.1271; found: 495.1276.

### **General Procedure 6: One Pot Nucleophilic Addition/Esterification of 1-(1-Sulfonylazetidine-2-yl)yn-1-ones (1) to 1-(*N*-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl carbonates (7p-s)**



To a solution of the appropriate 1-(1-Sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ones (**1**) (1 eq.) in anhydrous THF ( $c = 0.1$  M) at  $-78$  °C was added the organometallic nucleophile (1.5 eq.) then the reaction was allowed slowly warm to room temperature and stirred 1 h. Once this temperature reached. Boc anhydride (2 eq.) was then added and the reaction allowed to stir over night at room temperature. The reaction mixture was quenched with 1 M aqueous HCl and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$ ). The combined organic layers were washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and evaporated. The crude residue was purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/heptane) leading to the desired 1-(*N*-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl carbonates **7** derivatives.

#### **tert-butyl (4-phenyl-2-(1-tosylazetid-2-yl)but-3-yn-2-yl) carbonate (7p)**



Prepared according to **General Procedure 6** from 3-phenyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-one (89.6 mg, 0.264 mmol). Nucleophilic addition realized in 1 h with  $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$  (1.5 M). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15 to 20 % EtOAc/heptane). **7p** was obtained as a white solid (72 mg, 0.158 mmol, **60%**).  $dr = 1:2$ .  $R_f = 0.24$  (20% EtOAc/heptane).  $m.p$ : 55–60 °C.

**IR (neat)**: 459, 509, 550, 571, 607, 669, 690, 757, 788, 816, 847, 879, 948, 1020, 1047, 1100, 1150, 1254, 1279, 1349, 1369, 1395, 1445, 1474, 1490, 1598, 1739, 2933, 2978  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Major diastereomer**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53 (s, 9 H), 1.89 (s, 3 H), 2.06 – 2.16 (m, 1 H), 2.16 – 2.26 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.67 – 3.75 (m, 1 H), 3.78 – 3.96 (m, 1 H), 4.72 (dd,  $J = 6.3, 9.4$  Hz, 1 H), 7.27 – 7.34 (m, 3 H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.40 (dd,  $J = 1.8, 7.9$  Hz, 2 H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

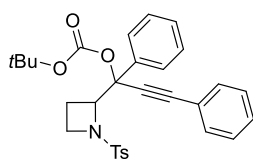
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.9, 21.7, 22.5, 28.0 (x3), 48.0, 66.4, 78.0, 82.6, 85.9, 86.9, 122.3, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 128.8, 129.9 (x2), 132.0 (x2), 133.1, 144.0, 151.3.

#### **Major diastereomer**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (s, 9 H), 1.81 (s, 3 H), 2.05 – 2.15 (m, 1 H), 2.24 – 2.34 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.76 – 3.91 (m, 2 H), 4.53 (dd,  $J = 6.4, 9.3$  Hz, 1 H), 7.27 – 7.38 (m, 5 H), 7.42 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.9, 22.2, 22.8, 27.9 (x3), 47.9, 68.1, 77.8, 82.4, 86.3, 86.6, 122.3, 128.4 (x2), 128.4 (x2), 128.8, 129.9 (x2), 132.0 (x2), 134.0, 143.7, 151.4.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{SK}$ : 494.1398; found: 494.1373.

**tert-butyl (1,3-diphenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (7q)**

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 517,640

Prepared according to **General Procedure 6** from 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (119 mg, 0.350 mmol). Nucleophilic addition realized in 1 h with PhLi (1.8 M in Bu<sub>2</sub>O). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15 to 20 % EtOAc/heptane). **7q** was obtained as a white solid (73 mg, 0.141 mmol, **40%**). *dr* = 1:2.4. *R<sub>f</sub>* = 0.24 (20% EtOAc/heptane). *m.p.* : 66-70 °C.

**IR (neat):** 419, 460, 548, 571, 605, 681, 755, 786, 814, 862, 946, 983, 1030, 1068, 1090, 1150, 1253, 1273, 1349, 1368, 1395, 1449, 1473, 1491, 1521, 1575, 1598, 1752, 2233, 2926, 2969 cm<sup>-1</sup>.

**Major diastereomer**

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.55 (s, 9 H), 1.83 – 1.97 (m, 1 H), 2.13 – 2.25 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 3.74 – 3.88 (m, 1 H), 4.06 (dt, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 1 H), 4.67 (dd, *J* = 6.8, 9.1 Hz, 1 H), 7.18 – 7.46 (m, 8 H), 7.48 – 7.56 (m, 2 H), 7.58 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 2 H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

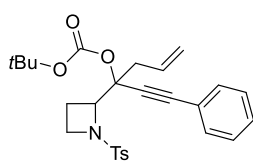
**Minor diastereomer**

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.41 (s, 9 H), 2.07 – 2.28 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.49 (td, *J* = 6.3, 8.7 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, *J* = 6.9, 8.4, 9.9 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 6.3, 9.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.32 – 7.41 (m, 6 H), 7.52 (dd, *J* = 1.6, 7.4 Hz, 2 H), 7.60 – 7.63 (m, 2 H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

**Mixture of diastereomers**

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 17.8, 18.7, 21.7, 22.8, 27.6 (x3), 27.8 (x3), 27.9, 29.2, 47.2, 48.0, 68.6, 69.3, 81.8, 82.4, 82.5, 82.9, 84.4, 84.7, 89.2, 89.4, 122.2, 122.4, 126.0 (x2), 127.5 (x2), 128.0 (x2), 128.1 (x2), 128.3 (x2), 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.6 (x2), 128.7, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3 (x2), 129.6 (x2), 132.1, 132.2, 134.0, 136.6, 136.9, 137.2, 143.0, 143.7, 150.5, 150.8.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>SNa: 540.1815; found: 540.1838.

**tert-butyl (1-phenyl-3-(1-tosylazetididin-2-yl)hex-5-en-1-yn-3-yl) carbonate (7r)**

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 481,607

Prepared according to **General Procedure 6** from 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (295 mg, 0.869 mmol). Nucleophilic addition realized in 1 h with allylmagnesium chloride (1.4 M in THF). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/heptane). **7r** was obtained as a white solid (89.2 mg, 0.213 mmol, **25%**). *dr* = 1:1.4. *R<sub>f</sub>* = 0.29 (20% EtOAc/heptane). *m.p.* : 125-130 °C.

**IR (neat):** 418, 458, 500, 523, 548, 612, 669, 710, 753, 767, 799, 818, 856, 869, 918, 830, 949, 998, 1032, 1068, 1091, 1150, 1234, 1258, 1272, 1305, 1343, 1396, 1458, 1490, 1598, 1739, 2854, 2923, 2956 cm<sup>-1</sup>.

**Major diastereomer**

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.47 (s, 9 H), 2.10 (dtd, *J* = 5.9, 9.3, 11.4 Hz, 1 H), 2.29 (ddt, *J* = 6.9, 8.9, 11.4 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.82 (dd, *J* = 6.7, 14.1 Hz, 1 H), 2.99 (dd, *J* = 7.7, 14.1 Hz, 1 H), 3.80 – 3.94 (m, 2 H), 4.80 (dd, *J* = 6.5, 9.2 Hz, 1 H), 5.18 – 5.22 (m, 1 H), 5.25 (dd, *J* = 2.0, 17.1 Hz, 1 H), 5.92 – 6.02 (m, 1 H), 7.28 – 7.36 (m, 5 H), 7.40 – 7.44 (m, 2 H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 18.6, 21.7, 27.9 (x3), 38.4, 47.9, 66.0, 81.1, 82.4, 85.3, 87.6, 119.8, 122.4, 128.3 (x2), 128.4 (x2), 128.9, 129.7 (x2), 131.7, 132.1 (x2), 134.5, 143.5, 151.4.

**Minor diastereomer**

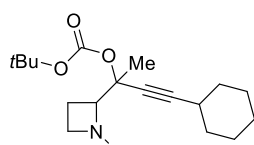
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.51 (s, 9 H), 2.04 – 2.14 (m, 1 H), 2.23 – 2.35 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.05 (dd, *J* = 7.7, 14.4 Hz, 1 H), 3.17 (dd, *J* = 6.6, 14.5 Hz, 1 H), 3.65 – 3.74 (m, 1 H), 3.81 – 3.91 (m, 2 H), 4.78 – 4.86 (m, 1 H), 5.20 – 5.32 (m, 1 H), 5.98 – 6.08 (m, 1 H), 7.30 – 7.38 (m, 5 H), 7.43 (dd, *J* = 1.5, 6.9 Hz, 2 H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 18.8, 21.7, 27.9 (x3), 38.9, 48.3, 64.9, 80.5, 82.7, 85.2, 87.9, 119.7, 122.3, 128.4 (x2), 128.5 (x2), 128.9, 129.9 (x2), 132.0, 132.1 (x2), 133.0, 144.1, 151.2.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>SK: 520.1555; found: 520.1586.

16.8, 18.3, 21.7, 21.8



**tert-butyl (4-cyclohexyl-2-(1-tosylazetididin-2-yl)but-3-yn-2-yl) carbonate (7s)**

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 461,617

Prepared according to **General Procedure 6** from 3-cyclohexyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-one (165.4 mg, 0.479 mmol). Nucleophilic addition realized in 1 h with MeLi.LiBr (1.5 M). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/heptane). **7s** was obtained as a waxy solid (147.4 mg, 0.319 mmol, **67%**). *dr* = 1:2.3. *R<sub>f</sub>* = 0.33 (20% EtOAc/heptane).

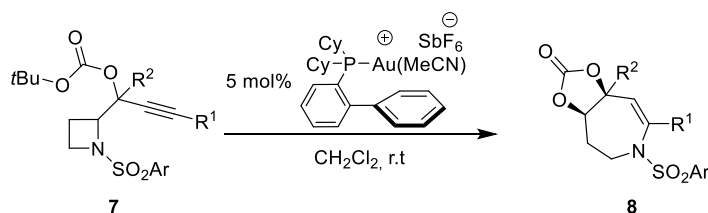
**IR (neat):** 459, 509, 550, 571, 607, 669, 690, 757, 788, 816, 847, 879, 948, 1020, 1047, 1150, 1254, 1279, 1349, 1369, 1395, 1445, 1457, 1490, 1598, 1739, 2933,

2978 cm<sup>-1</sup>.

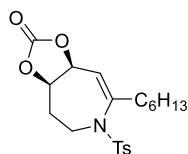
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.17 – 1.37 (m, 8 H), 1.45 (s, 12.6 H), 1.51 (s, 5.4 H), 1.38 – 1.59 (m, 6 H), 1.67 (s, 4.2 H), 1.69 – 1.75 (m, 6 H), 1.77 (s, 1.8 H), 1.97 – 2.16 (m, 2.8 H), 2.16 – 2.31 (m, 1.2 H), 2.38 – 2.50 (m, 2 H), 2.44 (s, 4.2 H), 2.45 (s, 1.8 H), 3.55 – 3.70 (m, 0.6 H), 3.73 – 3.78 (m, 0.6 H), 3.76 – 3.86 (m, 2.8 H), 4.43 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1.4 H), 4.62 (dd, *J* = 6.6, 9.3 Hz, 0.6 H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.8 H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.2 H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.2 H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.8 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 18.3, 18.9, 21.7 (x2), 22.4 (x2), 22.7 (x2), 24.6 (x2), 26.0, 26.0, 27.6, 27.9 (x3), 27.9 (x3), 28.9, 32.4 (x2), 32.4 (x2), 47.7, 47.9, 66.4, 68.2, 77.4, 77.6, 77.8, 78.0, 82.0, 82.2, 91.1, 91.9, 128.3 (x2), 128.6 (x2), 129.6 (x2), 129.8 (x2), 133.1, 134.5, 143.5, 143.9, 151.3, 151.5.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S: 520.1555; found: 520.1586.

**General Procedure 7 : Gold(I)-Catalyzed Ammoniumation/Ring expansion toward formation of Tetrahydroazepines carbonates 8**

To the appropriate 1-(1-sulfonylazetididin-2-yl)yn-1-yl carbonate **7** (1 eq.) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (*c* = 0.1 M) was added CyJohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%). The reaction mixture was stirred at room temperature until completion (typically 4 h). The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/heptane) leading to the desired tetrahydroazepine derivatives **8**.

**(3aR\*,8aS\*)-7-hexyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8a)**

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 393,498

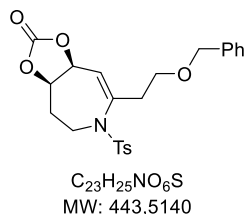
Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl) carbonate (**7a**) (57.4 mg, 0.128 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 45% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8a** was obtained as a colorless oil (32.7 mg, 0.083 mmol, **65%**). *R<sub>f</sub>* = 0.32 (30% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 451, 515, 545, 585, 621, 660, 685, 709, 769, 815, 840, 974, 1018, 1054, 1076, 1110, 1150, 1220, 1305, 1347, 1450, 1495, 1598, 1669, 1750, 2858, 2927 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.02 – 1.17 (m, 4 H), 1.18 – 1.34 (m, 4 H), 1.99 (qd, *J* = 6.1, 12.2, 13.8 Hz, 1 H), 2.10 – 2.19 (m, 1 H), 2.23 – 2.35 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.17 (ddd, *J* = 1.4, 6.1, 12.8 Hz, 1 H), 3.86 (td, *J* = 5.6, 12.6 Hz, 1 H), 4.65 (ddd, *J* = 3.3, 8.3, 11.7 Hz, 1 H), 5.24 (brd, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 14.1, 21.7, 22.6, 27.1, 28.1, 29.0, 31.6, 35.1, 42.6, 75.1, 76.8, 123.5, 127.0 (x2), 130.1 (x2), 137.4, 139.2, 144.3, 153.5.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S: 394.1683; found: 394.1700.

**(3aR\*,8aS\*)-7-(2-(benzyloxy)ethyl)-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8b)**

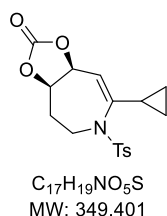
Prepared according to **General Procedure 7** from 5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetid-2-yl)pent-2-yn-1-yl *tert*-butyl carbonate (**7b**) (34 mg, 0.068 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 45% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8b** was obtained as a waxy solid (18 mg, 0.041 mmol, **60%**).  $R_f = 0.19$  (30% EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 420, 433, 454, 501, 525, 570, 629, 687, 709, 741, 776, 800, 821, 856, 874, 904, 981, 1031, 1044, 1062, 1090, 1120, 1150, 1178, 1226, 1260, 1305, 1346, 1378, 1426, 1454, 1481, 1594, 1666, 1746, 1783, 2852, 2922 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.94 – 2.01 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.62 – 2.68 (m, 2 H), 3.06 (ddd,  $J = 2.4, 4.8, 12.5$  Hz, 1 H), 3.36 – 3.47 (m, 2 H), 3.61 – 3.70 (m, 1 H), 4.37 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 4.42 – 4.48 (m, 1 H), 4.45 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 4.98 (dq,  $J = 2.6, 8.5$  Hz, 1 H), 5.62 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 7.19 – 7.26 (m, 2 H), 7.27 – 7.41 (m, 3 H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.69 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  21.8, 27.9, 36.0, 42.6, 66.5, 73.2, 75.2, 76.5, 125.8, 126.9 (x2), 128.1 (x2), 128.1, 128.6 (x2), 130.2 (x2), 136.3, 137.3, 137.7, 144.5, 153.5.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 449.1505; found: 449.1524.

**(3aR\*,8aS\*)-7-cyclopropyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8c)**

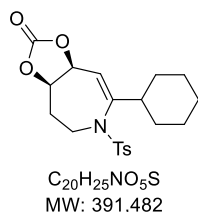
Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (3-cyclopropyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (**7c**) (45.9 mg, 0.113 mmol) in 16 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 60% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8c** was obtained as a white solid (32.8 mg, 0.094 mmol, **83%**).  $R_f = 0.19$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 136 °C.

**IR (neat):** 465, 491, 530, 568, 625, 667, 695, 713, 724, 773, 814, 839, 865, 894, 921, 956, 977, 1050, 1090, 1122, 1150, 1178, 1204, 1223, 1255, 1271, 1293, 1301, 134, 1371, 1382, 1429, 1451, 1495, 1665, 1801, 1843, 2876, 2925, 2954 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.43 – 0.54 (m, 1 H), 0.57 – 0.65 (m, 1 H), 0.66 – 0.72 (m, 1 H), 0.73 – 0.81 (m, 1 H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 1.84 – 2.05 (m, 1 H), 2.12 – 2.24 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.22 (ddd,  $J = 1.2, 6.3, 12.5$  Hz, 1 H), 3.86 (td,  $J = 5.7, 12.5$  Hz, 1 H), 4.73 (ddd,  $J = 3.2, 8.3, 11.7$  Hz, 1 H), 5.34 (dt,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1 H), 5.48 (dd,  $J = 1.2, 2.4$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  6.8, 8.5, 14.6, 21.8, 28.1, 42.1, 75.2, 76.8, 121.6, 127.2 (x2), 130.0 (x2), 137.6, 140.5, 144.2, 153.5.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>SH: 350.1057; found: 350.1078.

**(3aR\*,8aS\*)-7-cyclohexyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8d)**

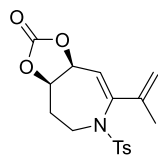
Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (3-cyclohexyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (**7d**) (62 mg, 0.139 mmol) in 16 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 60% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8d** was obtained as a colorless oil (50.5 mg, 0.129 mmol, **93%**).  $R_f = 0.2$  (20% EtOAc/heptane). m.p : 60–65 °C.

**IR (neat):** 546, 590, 629, 659, 715, 769, 817, 973, 986, 1027, 1059, 1079, 1160, 1182, 1221, 1307, 1350, 1449, 1663, 1750, 2853, 2929 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.76 – 0.87 (m, 1 H), 0.92 – 1.21 (m, 4 H), 1.44 – 1.54 (m, 1H), 1.52 – 1.60 (m, 1 H), 1.63 (dt,  $J = 3.7, 12.9$  Hz, 1 H), 1.74 – 1.83 (m, 1 H), 1.86 – 2.04 (m, 2 H), 2.11 – 2.20 (m, 1 H), 2.25 – 2.36 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 3.16 (ddd,  $J = 1.4, 6.0, 12.7$  Hz, 1 H), 3.87 (td,  $J = 5.3, 12.7$  Hz, 1 H), 4.65 (ddd,  $J = 3.4, 8.4, 11.8$  Hz, 1 H), 5.26 (dt,  $J = 2.5, 8.4$  Hz, 1 H), 5.50 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.23 – 7.46 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  21.7, 25.9, 26.0, 26.2, 28.0, 30.2, 32.2, 42.9, 43.3, 75.1, 77.0, 122.1, 126.9 (x2), 130.1 (x2), 137.6, 143.4, 144.3, 153.6.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>SH: 392.1526; found: 392.1540.

**(3aR\*,8aS\*)-7-(prop-1-en-2-yl)-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8f)**

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 349,401

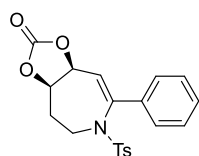
Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (4-methyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)pent-4-en-2-yn-1-yl) carbonate (**7f**) (39 mg, 0.096 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8f** was obtained as a colorless oil (19.2 mg, 0.055 mmol, **57%**). R<sub>f</sub> = 0.20 (30% EtOAc/heptane). m.p : 150 °C.

**IR (neat):** 430, 482, 497, 527, 538, 560, 576, 618, 636, 691, 709, 725, 742, 771, 811, 847, 905, 974, 1018, 1050, 1174, 1217, 1288, 1307, 1333, 1355, 1402, 1446, 1493, 1595, 1633, 1652, 1804, 1852, 2853, 2923 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.90 (s, 3 H), 1.97 (dtd, *J* = 6.2, 12.8, 13.2 Hz, 1 H), 2.15 – 2.25 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.20 (ddd, *J* = 1.0, 6.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.98 (td, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1 H), 4.78 (brs, 1 H), 4.76 – 4.84 (m, 1 H), 4.96 (brs, 1 H), 5.54 (dd, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1 H), 5.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 19.8, 21.8, 28.5, 42.1, 75.0, 117.1, 125.7, 127.3 (x2), 130.0 (x2), 137.6, 137.9, 138.1, 144.3, 153.5.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>Na: 372.0876; found: 372.0890.

**(3aR\*,8aS\*)-7-phenyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8g)**

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 385,434

Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (3-phenyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (**7g**) (78.0 mg, 0.177 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8g** was obtained as a colorless oil (59.4 mg, 0.154 mmol, **87%**). R<sub>f</sub> = 0.19 (30% EtOAc/heptane). m.p : 168–170 °C.

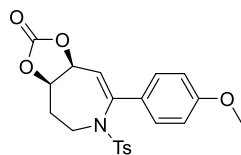
**IR (neat):** 433, 452, 490, 528, 540, 566, 596, 631, 666, 692, 708, 727, 763, 776, 799, 814, 850, 899, 926, 977, 1010, 1091, 1123, 1150, 1217, 1256, 1287, 1309, 1340,

1373, 1448, 1496, 1526, 1598, 1640, 1802, 2923 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.12 (dtd, *J* = 6.0, 12.3, 13.9 Hz, 1 H), 2.25 – 2.35 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.48 (ddd, *J* = 1.4, 6.0, 12.8 Hz, 1 H), 4.14 (td, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1 H), 4.82 (ddd, *J* = 3.3, 8.3, 11.7 Hz, 1 H), 5.54 (dd, *J* = 2.6, 8.3 Hz, 1 H), 6.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.08 – 7.18 (m, 2 H), 7.16 – 7.25 (m, 4 H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.7, 28.5, 43.2, 75.2, 77.3, 125.0, 126.3 (x2), 127.3 (x2), 128.7 (x2), 129.4, 129.8 (x2), 135.5, 137.0, 137.2, 144.3, 153.5.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>SH: 386.1057; found: 386.1067.

**(3aR\*,8aS\*)-7-(4-methoxyphenyl)-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8h)**

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S  
MW: 415,460

Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (**7h**) (58.2 mg, 0.123 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 60% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8h** was obtained as a colorless oil (45.0 mg, 0.108 mmol, **88%**). R<sub>f</sub> = 0.12 (30% EtOAc/heptane). m.p : 128–130 °C.

**IR (neat):** 409, 441, 528, 566, 628, 668, 689, 708, 718, 767, 812, 834, 866, 896, 976, 1048, 1091, 1150, 1178, 1212, 1247, 1290, 1305, 1346, 1418, 1445, 1510,

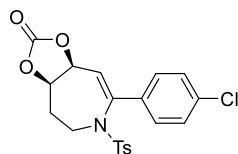
1576, 1606, 1642, 1800, 2852, 2926 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.11 (dtd, *J* = 6.0, 12.3, 13.9 Hz, 1 H), 2.21 – 2.35 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.39 – 3.61 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.11 (td, *J* = 5.5, 12.7 Hz, 1 H), 4.78 (ddd, *J* = 3.3, 8.3, 11.7 Hz, 1 H), 5.49 (dd, *J* = 2.7, 8.3 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.7, 28.5, 43.1, 55.5, 75.3, 77.5, 114.0 (x2), 122.8, 127.3 (x2), 127.7 (x2), 128.0, 129.8 (x2), 136.8, 137.2, 144.2, 153.6, 160.6.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>SH: 416.1162; found: 416.1176.



**(3aR\*,8aS\*)-7-(4-chlorophenyl)-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8i)**

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>5</sub>S  
MW: 419,876

Prepared according to **General Procedure 7** from tert-butyl (3-(4-chlorophenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (**7i**) (49.0 mg, 0.103 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 60% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8i** was obtained as a colorless oil (38.6 mg, 0.092 mmol, **89%**). R<sub>f</sub> = 0.17 (30% EtOAc/heptane). m.p : 163-165 °C.

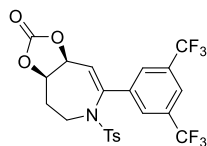
**IR (neat):** 410, 430, 453, 485, 545, 567, 609, 627, 665, 677, 715, 735, 765, 799, 814, 834, 899, 978, 1010, 1050, 1088, 1150, 1220, 1250, 1291, 1304, 1352, 1402,

1452, 1491, 1595, 1644, 1799, 1850, 2924 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.09 (dtd, *J* = 5.9, 12.2, 14.0 Hz, 1 H), 2.30 (dddd, *J* = 1.5, 3.4, 5.2, 14.0 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.46 (ddd, *J* = 1.6, 5.9, 12.9 Hz, 1 H), 4.11 (td, *J* = 5.3, 12.9 Hz, 1 H), 4.78 (ddd, *J* = 3.3, 8.4, 11.8 Hz, 1 H), 5.47 (dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz, 1 H), 6.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.7, 28.4, 43.1, 75.0, 77.2, 125.3, 127.2 (x2), 127.6 (x2), 128.9 (x2), 129.9 (x2), 134.1, 135.4, 136.3, 136.9, 144.6, 153.3.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>5</sub>S: 420.0667; found: 420.0669.

**(3aR\*,8aS\*)-7-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8j)**

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 521,430

Prepared according to **General Procedure 7** from 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl tert-butyl carbonate (**7j**) (27.7 mg, 0.048 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8j** was obtained as a colorless oil (20.4 mg, 0.039 mmol, **81%**). R<sub>f</sub> = 0.20 (30% EtOAc/heptane). m.p : 185 °C.

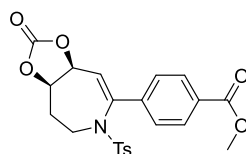
**IR (neat):** 451, 491, 531, 543, 586, 614, 648, 681, 699, 712, 724, 767, 810, 824, 843, 899, 918, 989, 1018, 1050, 1090, 1140, 1155, 1168, 1217, 1235, 1307, 1336, 1354, 1378, 1443, 1470, 1496, 1599, 1643, 1812, 1842, 2927, 2955 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.99 – 2.21 (m, 1 H), 2.35 – 2.41 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 3.52 (ddd, *J* = 1.7, 5.8, 12.7 Hz, 1 H), 4.25 (td, *J* = 5.3, 12.7 Hz, 1 H), 4.95 (ddd, *J* = 3.3, 8.4, 11.7 Hz, 1 H), 5.64 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1 H), 6.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.6, 28.5, 43.3, 74.8, 77.4, 122.9 (d, *J* = 272.9 Hz, 2 C), 122.4 – 123.5 (m), 126.1 – 126.4 (m, 2 C), 126.9 (x2), 128.7, 130.2 (x2), 132.3 (q, *J* = 33.9 Hz, 2 C), 134.9, 136.3, 137.8, 145.2, 153.1.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -63.06.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S: 544.0624; found: 544.0600.

**methyl 4-((3aR\*,8aS\*)-2-oxo-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-7-yl)benzoate (8k)**

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S  
MW: 443,470

Prepared according to **General Procedure 7** from methyl 4-(3-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-3-(1-tosylazetid-2-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoate (**7k**) (29.3 mg, 0.059 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 70% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8k** was obtained as a colorless oil (24.2 mg, 0.055 mmol, **93%**). R<sub>f</sub> = 0.12 (30% EtOAc/heptane). m.p : 90 °C.

**IR (neat):** 445, 529, 545, 568, 606, 624, 667, 710, 729, 768, 815, 844, 905, 976, 1016, 1050, 1088, 1106, 1150, 1218, 1250, 1350, 1408, 1436, 1494, 1598, 1608,

1642, 1716, 1800, 2926, 2953 cm<sup>-1</sup>.

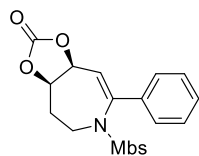
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.10 (dtd, *J* = 5.9, 12.3, 14.0 Hz, 1 H), 2.32 (dddd, *J* = 1.5, 3.4, 5.1, 14.0 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.50 (ddd, *J* = 1.5, 5.9, 13.0 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.07 – 4.30 (m, 1 H), 4.81 (ddd, *J* =

3.3, 8.4, 11.8 Hz, 1 H), 5.52 (dd,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1 H), 6.25 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 28.4, 43.2, 52.5, 75.0, 77.3, 126.2 (x2), 127.0, 127.2 (x2), 130.0 (x2), 130.0 (x2), 130.8, 136.5, 136.8, 139.9, 144.7, 153.3, 166.5.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{SNa}$ : 466.0931; found: 466.0894.

**(3aR\*,8aS\*)-6-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-7-phenyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8l)**



$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$   
MW: 401,433

Prepared according to **General Procedure 7** from tert-butyl (1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl) carbonate (**7l**) (54.2 mg, 0.118 mmol) in 4 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 70%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **8l** was obtained as a colorless oil (45.0 mg, 0.112 mmol, **95%**).  $R_f = 0.12$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane). m.p : 139 °C.

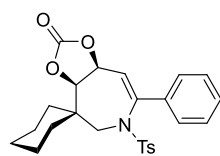
IR (neat): 449, 512, 545, 570, 599, 631, 651, 669, 720, 729, 801, 820, 840, 853, 894, 918, 977, 1022, 1050, 1090, 1122, 1216, 1255, 1303, 1331, 1352, 1373, 1415, 1447, 1461, 1498, 1577, 1594, 1644, 1796, 2847, 2924, 2955  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12 (dtd,  $J = 5.9, 12.2, 13.9$  Hz, 1 H), 2.22 – 2.43 (m, 1 H), 3.47 (ddd,  $J = 1.5, 6.0, 12.8$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.07 – 4.18 (m, 1 H), 4.85 (ddd,  $J = 3.3, 8.4, 11.8$  Hz, 1 H), 5.58 (dd,  $J = 2.6, 8.4$  Hz, 1 H), 6.12 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.5, 43.1, 55.8, 75.2, 77.5, 114.3 (x2), 125.0, 126.4 (x2), 128.7 (x2), 129.4, 129.5 (x2), 131.5, 135.5, 137.3, 153.5, 163.3.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{SNa}$ : 424.0825; found: 424.0849.

**(3a'R,8a'S)-7'-phenyl-6'-tosyl-3a',5',6',8a'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,4'-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin]-2'-one (8m)**



$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$   
MW: 453,553

Prepared according to **General Procedure 7** from tert-butyl (3-phenyl-1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (**7m**) (54.3 mg, 0.107 mmol) in 24 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **8k** was obtained as a colorless oil (20.3 mg, 0.045 mmol, **42%**, **70% brsm**).  $R_f = 0.12$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane). m.p : 162-165 °C.

With 10 mol% of gold (21.8 mg, 0.048 mmol, **45%**)

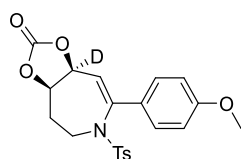
IR (neat): 461, 513, 530, 543, 561, 580, 628, 697, 732, 765, 800, 845, 911, 973, 1010, 1088, 1121, 1155, 1211, 1260, 1279, 1304, 1349, 1400, 1447, 1493, 1597, 1656, 1805, 2854, 2924  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 – 1.37 (m, 6 H), 1.57 – 1.92 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.76 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1 H), 3.92 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1 H), 4.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 5.73 (dd,  $J = 2.2, 8.2$  Hz, 1 H), 6.22 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.06 – 7.13 (m, 2 H), 7.11 – 7.22 (m, 4 H), 7.23 – 7.32 (m, 1 H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 21.4, 21.7, 25.0, 27.4, 36.6, 39.4, 51.8, 77.8, 82.5, 125.1, 126.2 (x2), 127.3 (x2), 128.7 (x2), 129.4, 129.7 (x2), 134.5, 137.4, 138.7, 144.1, 154.0.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 476.1502; found: 476.1492.

**(3aR\*,8aS\*)-7-(4-methoxyphenyl)-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one-8a-d (8o)**



$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{DNO}_6\text{S}$   
MW: 416,466

Prepared according to **General Procedure 7** from tert-butyl (3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-tosylazetidin-2-yl)prop-2-yn-1-yl-1-d) carbonate (**7o**) (29.0 mg, 0.061 mmol) in 4 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 75%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **8o** was obtained as a white solid (21.3 mg, 0.051 mmol, **84%**, **95% D labelled**).  $R_f = 0.12$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane). m.p : 128-130 °C.

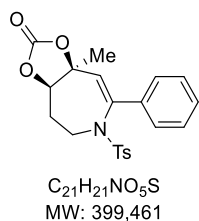
IR (neat): 433, 452, 490, 528, 540, 566, 596, 631, 666, 692, 708, 727, 763, 776, 799, 814, 850, 899, 926, 977, 1010, 1091, 1123, 1150, 1217, 1256, 1287, 1309, 1340, 1373, 1448, 1496, 1526, 1598, 1640, 1802, 2923  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10 (dtd,  $J = 6.0, 12.2, 13.8$  Hz, 1 H), 2.23 – 2.32 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.44 (ddd,  $J = 1.4, 6.0, 12.9$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.11 (td,  $J = 5.5, 12.7$  Hz, 1 H), 4.78 (dd,  $J = 3.4, 11.8$  Hz, 1 H), 5.49 (dt,  $J = 1.3, 8.4$  Hz, 0.05 H, 5% no D), 6.00 (s, 1 H), 6.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>221</sup>  $\delta$  21.7, 28.4, 43.0, 55.5, 75.2, 114.0 (x2), 122.7, 127.5 (x2), 127.7 (x2), 127.9, 129.8 (x2), 136.8, 137.1, 144.2, 153.6, 160.6.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{SNa}$ : 439.1045; found: 439.1037

**(3aR\*, 8aS\*)-8a-methyl-7-phenyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8p)**



Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (4-phenyl-2-(1-tosylazetid-2-yl)but-3-yn-2-yl) carbonate (**7p**) (36.7 mg, 0.081 mmol) in 6 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **8p** was obtained as a white solid (26.5 mg, 0.066 mmol, **81%**).  $R_f = 0.17$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane). m.p : 142 °C.

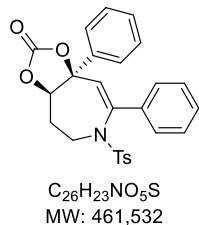
IR (neat): 437, 468, 533, 545, 566, 581, 609, 629, 669, 690, 706, 726, 762, 813, 844, 897, 966, 1019, 1050, 1087, 1114, 1146, 1162, 1198, 1223, 1306, 1328, 1346, 1369, 1380, 1447, 1494, 1598, 1647, 1728, 1797, 2855, 2925, 2958  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87 (s, 3 H), 2.12 – 2.22 (m, 1 H), 2.25 – 2.34 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 3.41 (ddd,  $J = 1.6, 6.2, 12.4$  Hz, 1 H), 4.25 (ddd,  $J = 6.1, 11.8, 12.4$  Hz, 1 H), 4.73 (dd,  $J = 2.6, 11.7$  Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 6.93 – 7.02 (m, 2 H), 7.07 – 7.15 (m, 3 H), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.24 – 7.34 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 26.5, 29.0, 44.1, 81.3, 86.7, 127.1 (x2), 127.4 (x2), 128.4, 128.4, 129.2 (x2), 129.5 (x2), 135.8, 136.6, 136.7, 143.9, 153.1.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{SNa}$ : 439.1045; found: 439.1037

**(3aR\*, 8aR\*)-7,8a-diphenyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8q)**



Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (1,3-diphenyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (**7q**) (60.8 mg, 0.117 mmol) in 12 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **8q** was obtained as a white solid (26.3 mg, 0.057 mmol, **49%**).  $R_f = 0.23$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane). m.p : 192 °C.

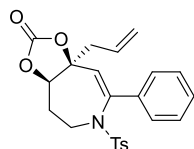
IR (neat): 411, 440, 470, 491, 513, 536, 547, 578, 608, 627, 652, 671, 691, 719, 740, 759, 775, 811, 851, 867, 902, 912, 945, 975, 1050, 1134, 1156, 1188, 1200, 1214, 1241, 1291, 1319, 1344, 1374, 1402, 1446, 1492, 1597, 1642, 1667, 1806, 2853,

2923, 2959, 3044  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.39 (s, 3 H), 2.40 – 2.45 (m, 2 H), 3.63 (dt,  $J = 4.6, 12.7$  Hz, 1 H), 4.22 (dt,  $J = 7.6, 12.7$  Hz, 1 H), 5.00 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 7.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 7.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.11 – 7.20 (m, 4 H), 7.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 29.0, 44.7, 82.5, 89.5, 125.1, 125.5 (x2), 127.6 (x2), 127.7 (x2), 128.3 (x2), 129.1, 129.4 (x2), 129.5 (x2), 129.6, 136.4, 136.6, 138.6, 138.9, 143.9, 153.2.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SH}$ : 462.1370; found: 462.1392.

**(3aR,8aS)-8a-allyl-7-phenyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8r)**

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 425,499

Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (1-phenyl-3-(1-tosylazetid-2-yl)hex-5-en-1-yn-3-yl) carbonate (**7r**) (60.8 mg, 0.126 mmol) in 12 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8r** was obtained as a white solid (35.4 mg, 0.083 mmol, **66%**). *R<sub>f</sub>* = 0.17 (30% EtOAc/heptane). m.p : 161 °C.

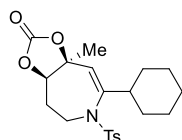
**IR (neat):** 435, 472, 489, 547, 577, 609, 629, 692, 705, 716, 732, 766, 810, 839, 858, 904, 821, 950, 968, 998, 1020, 1034, 1050, 1091, 1106, 1131, 1143, 1150, 1204, 1260, 1302, 1326, 1345, 1431, 1446, 1493, 1598, 1649, 1796, 2877, 2926, 2961,

3067 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.11 – 2.23 (m, 1 H), 2.23 – 2.32 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.86 (dd, *J* = 7.0, 14.4 Hz, 1 H), 2.96 (dd, *J* = 7.5, 14.4 Hz, 1 H), 3.40 (ddd, *J* = 1.6, 6.2, 12.2 Hz, 1 H), 4.23 (td, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1 H), 4.78 (dd, *J* = 2.7, 11.7 Hz, 1 H), 5.38 (dd, *J* = 1.8, 10.2 Hz, 1 H), 5.45 (dd, *J* = 1.6, 17.1 Hz, 1 H), 5.87 – 6.00 (m, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 6.91 – 7.00 (m, 2 H), 7.12 (q, *J* = 7.9 Hz, 3 H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.25 – 7.32 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.6, 29.1, 43.9, 44.0, 79.5, 88.2, 122.5, 127.2 (x2), 127.4 (x2), 128.1, 128.4 (x2), 129.1, 129.3, 129.5 (x2), 135.8, 136.6, 136.6, 143.9, 153.1.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>SH: 426.1370; found: 426.1396.

**(3aR\*,8aS\*)-7-cyclohexyl-8a-methyl-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8s)**

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 405,509

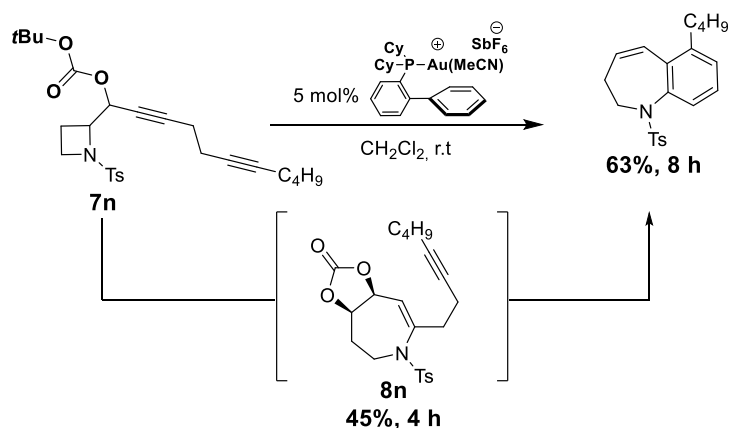
Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (4-cyclohexyl-2-(1-tosylazetid-2-yl)but-3-yn-2-yl) carbonate (**7s**) (89.6 mg, 0.194 mmol) in 24 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8s** was obtained as a colorless oil (24.7 mg, 0.061 mmol, **31%**). *R<sub>f</sub>* = 0.21 (30% EtOAc/heptane). m.p : 150 °C.

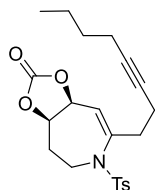
**IR (neat):** 421, 455, 497, 523, 542, 557, 587, 608, 638, 658, 685, 708, 727, 742, 766, 800, 829, 878, 897, 941, 964, 990, 1050, 1083, 1107, 1147, 1159, 1179, 1218, 1236, 1263, 1287, 1323, 1346, 1445, 1594, 1667, 1745, 1802, 2853, 2926 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.67 – 0.91 (m, 2 H), 0.99 – 1.24 (m, 4 H), 1.55 – 1.64 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.76 – 1.84 (m, 1 H), 1.95 (dtd, *J* = 7.3, 12.1, 14.0 Hz, 2 H), 2.12 (dddd, *J* = 1.2, 2.6, 6.1, 13.8 Hz, 1 H), 2.20 – 2.29 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 3.04 (ddd, *J* = 1.2, 6.4, 12.2 Hz, 1 H), 4.01 (td, *J* = 6.1, 12.1 Hz, 1 H), 4.61 (dd, *J* = 2.6, 11.9 Hz, 1 H), 5.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.7, 26.0, 26.0, 26.1, 26.8, 28.8, 30.1, 32.1, 41.9, 44.1, 81.3, 86.4, 125.0, 126.9 (x2), 130.0 (x2), 137.6, 141.9, 144.0, 153.2.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>SH: 406.1683; found: 406.1694.

**Synthesis of 6-butyl-1-tosyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepine (9) from *tert*-butyl (1-(1-tosylazetid-2-yl)deca-2,6-diyn-1-yl)carbonate (7n)**

**(3aR\*,8aS\*)-7-(hept-3-yn-1-yl)-6-tosyl-3a,5,6,8a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-d]azepin-2-one (8n)**

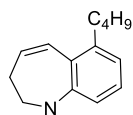
C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 417,520

Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (1-(1-tosylazetidino-2-yl)deca-2,6-diyn-1-yl) carbonate (**7n**) mg (152 mg, 0.32 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 40% Et<sub>2</sub>O/heptane). **8n** was obtained as a colorless oil (60 mg, 0.144 mmol, **45%**). *R<sub>f</sub>* = 0.31 (50% EtOAc/heptane). This transient intermediate readily reacts in presence of Lewis/Brønsted acid to form the 6-butyl-1-tosyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepine **9**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.28 – 1.47 (m, 4 H), 2.01 – 2.15 (m, 3 H), 2.17 – 2.29 (m, 1 H), 2.38 – 2.44 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.53 – 2.66 (m, 2 H), 3.32 (ddd, *J* = 1.8, 5.8, 12.7 Hz, 1 H), 3.82 (td, *J* = 5.8, 12.7 Hz, 1 H), 4.55 (ddd, *J* = 3.4, 8.2, 11.7 Hz, 1 H), 5.09 (dt, *J* = 2.4, 8.2 Hz, 1 H), 5.66 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.7, 16.6, 18.4, 21.8, 22.1, 28.0, 31.1, 35.2, 43.0, 75.2, 76.6, 78.1, 82.5, 125.5, 126.9 (x2), 130.3 (x2), 137.2, 137.2, 144.5, 153.5.

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>SH: 418.1683; found: 418.1691.

**6-butyl-1-tosyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepine (9)**

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S  
MW: 355,496

Prepared according to **General Procedure 7** from *tert*-butyl (1-(1-tosylazetidino-2-yl)deca-2,6-diyn-1-yl) carbonate (**7n**) (43.1 mg, 0.091 mmol) in 8 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20% Et<sub>2</sub>O/heptane). **9** was obtained as a colorless oil (20.4 mg, 0.057 mmol, **63%**). *R<sub>f</sub>* = 0.21 (10% EtOAc/heptane).

IR (neat): 423, 436, 456, 501, 542, 573, 621, 671, 707, 730, 774, 812, 875, 936, 967, 1019, 1093, 1115, 1150, 1214, 1257, 1288, 1305, 1346, 1399, 1425, 1467, 1494, 1570, 1597, 2341, 2363, 2870, 2929, 2955, 3031 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293.6 K) δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.25 (hex, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.35 – 1.67 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 2.15 – 2.44 (m, 2 H), 2.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 3.01 – 4.61 (m, 2 H), 5.52 (dt, *J* = 4.7, 12.4 Hz, 1 H), 6.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 6.96 (dd, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.88 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293.6 K) δ 14.1, 21.6, 22.6, 30.5, 33.0, 33.9, 51.9, 124.8, 127.2, 127.2 (x2), 127.4, 129.1 (x2), 129.2, 131.0, 132.9, 138.2, 139.3, 142.6, 142.9.

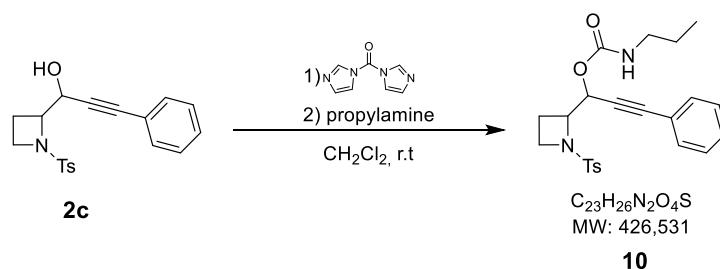
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Tol, 294.8 K) δ 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.16 (dq, *J* = 7.1, 14.6 Hz, 2 H), 1.34 (dq, *J* = 7.4, 7.9, 12.0 Hz, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 2.17 – 2.28 (m, 2 H), 2.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 3.14 – 4.55 (m, 2 H), 5.43 (dt, *J* = 4.6, 12.4 Hz, 1 H), 6.07 (dt, *J* = 2.1, 12.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.84 (dd, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 1 H), 6.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Tol, 210.5 K) δ 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.11 (hept, *J* = 6.6, 7.5 Hz, 2 H), 1.22 – 1.41 (m, 2 H), 1.60 – 1.93 (m, 1 H), 1.82 (s, 3 H), 2.30 (ddd, *J* = 6.0, 9.6, 14.3 Hz, 1 H), 2.41 (ddd, *J* = 5.2, 9.9, 14.8 Hz, 1 H), 2.65 (ddt, *J* = 4.5, 10.0, 19.9 Hz, 1H), 2.87 (td, *J* = 3.7, 13.5, 14.7 Hz, 1 H), 4.36 (dd, *J* = 5.8, 14.5 Hz, 1 H), 5.30 (dt, *J* = 4.3, 12.8 Hz, 1 H), 6.02 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.95 – 7.02 (m, 1 H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Tol, 369.3 K) δ 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.14 – 1.26 (m, 2 H), 1.28 – 1.43 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.16 – 2.29 (m, 2 H), 2.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.52 (ddd, *J* = 4.2, 5.4, 11.8 Hz, 1 H), 6.12 (dt, *J* = 1.8, 12.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.78 – 6.89 (m, 1 H), 6.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H)

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SK: 394.1238; found: 394.1249.

### Synthesis of 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl butylcarbamate (**10**)



To a solution of 3-Phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2c**) (96.6 mg, 0.283 mmol) in anhydrous  $CH_2Cl_2$  ( $c = 0.1$  M) was added  $N,N'$ -carbonyldiimidazole (92 mg, 0.57 mmol). The reaction was stirred for 2 h at room temperature, then propylamine (27  $\mu$ l, 0.64 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. Then the reaction mixture was quenched with 10%  $HCl_{aq}$  and the aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2  $\times$ ). The combined organic layers were washed with brine, dried ( $MgSO_4$ ), filtered, and evaporated. The crude residue was purified by chromatography ( $SiO_2$ , 50% EtOAc/heptane) leading to the desired 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl butylcarbamate (**10**) (103 mg, 0.24 mmol, **85%**) as a waxy solid.  $dr = 1:1.05$ .  $R_f = 0.2$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 105  $^{\circ}C$ .

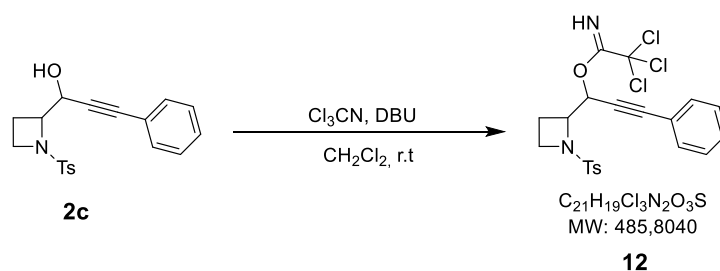
**IR (neat):** 488, 502, 514, 548, 566, 570, 680, 708, 754, 802, 819, 884, 916, 937, 952, 971, 993, 1013, 1035, 1088, 1127, 1155, 1236, 1289, 1306, 1320, 1347, 1371, 1383, 1403, 1443, 1491, 1526, 1595, 1694, 2899, 2838, 2969, 3288  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 0.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H), 1.53 (dq,  $J = 7.3, 10.0$  Hz, 4 H), 2.05 – 2.17 (m, 2 H), 2.27 – 2.42 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.06 – 3.23 (m, 4 H), 3.69 – 3.82 (m, 4 H), 4.25 (dt,  $J = 6.8, 8.7$  Hz, 1 H), 4.38 (ddd,  $J = 3.0, 7.0, 9.5$  Hz, 1 H), 4.71 – 4.79 (m, 2 H), 5.70 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 5.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 7.27 – 7.37 (m, 10 H), 7.41 – 7.49 (m, 4 H), 7.77 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 7.79 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  11.4, 11.4, 17.4, 18.4, 21.7, 21.8, 23.2, 23.3, 43.1, 43.1, 47.7, 47.9, 63.4, 64.1, 65.6, 67.2, 83.2, 83.2, 86.7, 87.2, 122.1, 122.1, 128.4 (x3), 128.4 (x3), 128.4, 128.5, 129.0, 129.0, 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.2 (x4), 132.9, 133.6, 144.0, 144.1, 155.1, 155.1.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $C_{23}H_{26}N_2O_4SNa$ : 449,1511; found: 449.1524.

### Synthesis of 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl 2,2,2-trichloroacetimidate (**12**)



To a solution of 3-Phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2c**) (66 mg, 0.193 mmol) in anhydrous  $CH_2Cl_2$  ( $c = 0.1$  M) was added trichloroacetonitrile (21  $\mu$ l, 0.57 mmol) and a drop of DBU. The reaction was stirred overnight at room temperature. Then the reaction mixture was quenched with 10%  $HCl_{aq}$  and the aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2  $\times$ ). The combined organic layers were washed with brine, dried ( $MgSO_4$ ), filtered, and evaporated. The crude residue was purified by chromatography ( $SiO_2$ , 20 to 25% EtOAc/heptane) leading to the desired 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl 2,2,2-trichloroacetimidate (**12**) (93 mg, 0.191 mmol, **99%**) as a waxy solid.  $dr = 1:1.1$ .  $R_f = 0.2$  (30% EtOAc/heptane). m.p : 128  $^{\circ}C$ .



**IR (neat):** 436, 501, 526, 548, 578, 604, 646, 670, 690, 709, 756, 793, 816, 932, 989, 1069, 1091, 1160, 1238, 1291, 1305, 1334, 1443, 1490, 1597, 1658, 1695, 1730, 1771, 2923, 2972, 3331  $\text{cm}^{-1}$ .

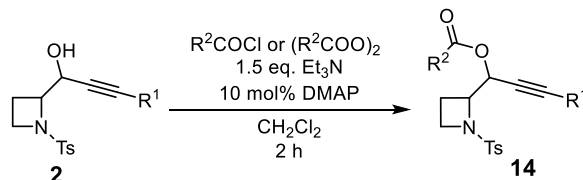
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  2.09 – 2.31 (m, 2 H), 2.44 (s, 6 H), 2.50 – 2.71 (m, 2 H), 3.65 – 3.80 (m, 3 H), 3.79 – 3.91 (m, 1 H), 4.42 (ddd,  $J = 4.6, 7.0, 8.5$  Hz, 1 H), 4.46 (ddd,  $J = 2.5, 6.9, 9.2$  Hz, 1 H), 5.96 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 6.01 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 7.27 – 7.38 (m, 10 H), 7.39 – 7.44 (m, 2 H), 7.47 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 2 H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  16.8, 18.1, 21.6, 47.5, 48.1, 62.1, 64.1, 68.8, 71.0, 81.7, 81.9, 87.2, 88.1, 90.9, 91.1, 121.6, 121.9, 128.1 (x2), 128.3 (x4), 128.4 (x2), 129.0, 129.1, 129.8 (x4), 132.0 (x2), 132.1 (x2), 132.5, 133.3, 144.0, 144.1, 160.9, 161.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{SK}$ : 522.9814; found: 522.9799.

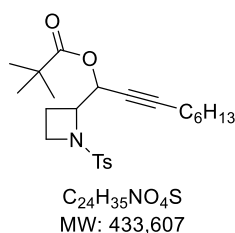
## Gold(I)-Catalyzed Ammoniumation/Ring expansion of 1-(N-sulfonylazetid-2-yl) Propargyl Esters towards Azepine Derivatives

### General Procedure 8: Esterification of 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ols to 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl esters (**14**)



To a solution of the appropriate 1-(1-Sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ols **2** (1 eq.) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 0.1 \text{ M}$ ) at  $0^\circ\text{C}$  was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.5 eq.), DMAP (0.1 eq.) and finally the corresponding acid chloride (1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature until completion (typically 2 h) and quenched with 1N NaOH. The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x) and brine (1 x), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/heptane) to afford the desired pure 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl esters **14**.

#### 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate (**14a**)



Prepared according to **General Procedure 8** from 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-ol **2a** (339 mg, 0.970 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **14a** was obtained as colorless oil (373 mg, 0.830 mmol, **86%**).  $dr = 1:1.5$   $R_f = 0.51$  (30 % EtOAc/Cyclohexane).

**IR (neat):** 550, 606, 636, 670, 708, 736, 766, 815, 939, 969, 1031, 1093, 1138, 1162, 1275, 1306, 1350, 1459, 1735, 2859, 2930, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Mixture of the two diastereomers

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 6 H), 1.20 (s, 7.7 H), 1.21 (s, 10.3 H), 1.22 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.38 (m, 4 H), 1.40 – 1.51 (m, 4 H), 1.95 – 2.12 (m, 2 H), 2.14 (td,  $J = 2.1, 6.9 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 2.19 (td,  $J = 2.1, 6.9 \text{ Hz}$ , 1.6 H), 2.25 – 2.43 (m, 2 H), 2.43 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 3.58 – 3.65 (m, 2 H), 3.68 – 3.75 (m, 2 H), 4.05 – 4.11 (m, 0.8 H), 4.27 (ddd,  $J = 2.7, 6.8, 9.1 \text{ Hz}$ , 1.2 H), 5.53 – 5.57 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 7.35 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1.6 H), 7.70 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 7.74 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1.6 H).

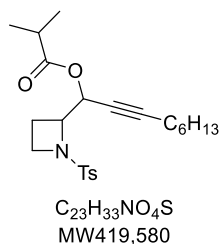
#### Major diastereomer

**$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 16.8, 18.7, 22.6, 22.6, 27.2 (x3), 28.5 (x2), 31.3, 39.0, 47.3, 63.7, 64.2, 73.9, 87.6, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.6, 144.0, 176.8.

**Minor diastereomer**  **$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.3, 18.2, 18.8, 22.6, 22.6, 27.1 (x3), 28.4 (x2), 31.4, 38.9, 47.9, 62.9, 66.5, 73.9, 88.3, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 132.6, 144.0, 177.0.

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 456.2179; found: 456.2218.

#### 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-yl isobutyrate (**14b**)



Prepared according to **General Procedure 8** 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-ol **2a** (66 mg, 0.19 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/heptane). **14b** was obtained as colorless oil (71.3 mg, 0.170 mmol, **89%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.46$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 502, 549, 605, 650, 709, 754, 815, 947, 973, 1018, 1061, 1093, 1150, 1185, 1241, 1291, 1306, 1349, 1468, 1494, 1598, 1740, 2859, 2930  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 6 H), 1.18 (d,  $J = 7.0, 7.2 \text{ Hz}$ ), 1.18 (d,  $J = 7.0, 4.8 \text{ Hz}$ ), 1.20 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.38 (m, 4 H), 1.42 – 1.52 (m, 4 H), 1.95 – 2.04 (m, 0.8 H), 2.06 – 2.05 (m, 1.2 H), 2.15 (td,  $J = 2.1, 7.1 \text{ Hz}$ , 2.4 H), 2.21 (td,  $J = 2.1, 7.0 \text{ Hz}$ , 1.6 H), 2.31 (ddt,  $J = 7.8, 9.2, 11.5 \text{ Hz}$ , 0.8 H), 2.39 (ddt,  $J = 7.4, 9.1, 11.4 \text{ Hz}$ , 1.2 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.53 (hept,  $J =$

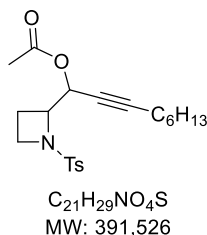


7.0 Hz, 0.8 H), 2.59 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1.2 H), 3.60 – 3.67 (m, 2 H), 3.70 – 3.77 (m, 2 H), 4.08 (dt,  $J = 6.9$ , 8.7 Hz, 0.8 H), 4.29 (ddd,  $J = 2.5$ , 7.0, 9.5 Hz, 1.2 H), 5.55 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1.2 H), 5.57 (dt,  $J = 2.0$ , 6.3 Hz, 0.8 H), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 14.2, 16.8, 18.2, 18.8, 18.8, 18.9, 18.9, 19.1, 19.1, 21.7, 22.7, 28.4, 28.5, 28.6 (x2), 31.4, 31.4, 33.95, 34.13, 47.4, 47.8, 55.6, 62.8, 63.2, 63.9, 64.1, 66.5, 73.8, 73.9, 87.8, 88.4, 128.2 (x2), 128.2 (x2), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.6, 133.6, 144.0, 144.1, 175.6, 175.8.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 442.2023; found: 442.2015.

### 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl acetate (14c)



Prepared according to **General Procedure 8** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-ol **2a** (180 mg, 0.515 mmol) in 4.5 h with acetic anhydride. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/heptane). **14c** was obtained as colorless oil (162 mg, 0.414 mmol, **80%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.22$  (20 % EtOAc/cyclohexane).

IR (neat): 548, 601, 670, 709, 815, 903, 935, 958, 1016, 1091, 1157, 1223, 1344, 1431, 1456, 1598, 1744, 2858, 2929, 2955  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Mixture of the two diastereomers:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H), 1.20–1.39 (m, 12 H), 1.42–1.52 (m, 4 H), 1.99 – 2.08 (m, 2 H), 2.06 (s, 2.1 H), 2.10 (s, 3.9 H), 2.15 – 2.29 (m, 5 H), 2.44 (s, 3.9 H), 2.45 (s, 2.1 H), 2.31 – 2.40 (m, 1 H), 3.61 – 3.73 (m, 4 H), 4.06 (dt,  $J = 6.8$ , 8.6 Hz, 0.7 H), 4.25 (ddd,  $J = 2.7$ , 6.8, 9.0 Hz, 1.3 H), 5.52 (td,  $J = 1.8$ , 2.4 Hz, 1.3 H), 5.64 (dt,  $J = 2.0$ , 6.8 Hz, 0.7 H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.6 H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.4 H), 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.6 H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.4 H).

#### Major diastereomer:

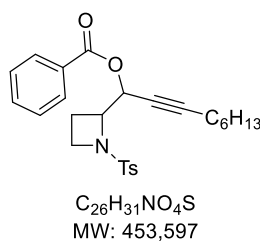
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 17.1, 18.8, 21.1, 21.8, 22.7, 28.4, 28.6, 31.4, 47.6, 63.9, 64.5, 73.7, 88.0, 128.3 (x2), 129.8 (x2), 133.4, 144.1, 169.8.

#### Minor diastereomer:

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 18.5, 18.9, 21.0, 21.8, 22.7, 28.5, 28.6, 31.4, 47.7, 63.4, 66.6, 73.6, 88.7, 128.5 (x2), 129.9 (x2), 132.4, 144.2, 169.9.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{SH}$ : 392.1890; found: 392.1905.

### 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl benzoate (14d)



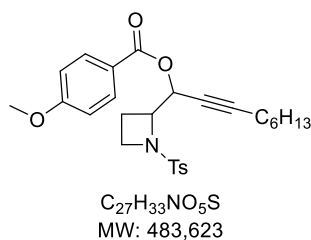
Prepared according to **General Procedure 8** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-ol **2a** (317.2 mg, 0.908 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **14d** was obtained as colorless oil (0.394 mg, 0.870 mmol, **96%**). mp: 60–65 °C.  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.38$  (30 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 443, 496, 516, 580, 602, 650, 670, 803, 815, 850, 873, 937, 962, 1026, 1040, 1069, 1130, 1142, 1158, 1255, 1283, 1314, 1344, 1369, 1398, 1452, 1466, 1492, 1598, 1716, 1726, 2241, 2856, 2930, 2953, 3065  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.21 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.39 (m, 4 H), 1.43 – 1.50 (m, 4 H), 2.09 – 2.28 (m, 6 H), 2.30 – 2.58 (m, 2 H), 2.37 (s, 2.4 H), 2.40 (s, 3.6 H), 3.61 – 3.83 (m, 4 H), 4.27 – 4.39 (m, 2 H), 5.71 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1.2 H), 5.76 (dt,  $J = 2.1$ , 6.5 Hz, 0.8 H), 7.23 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1.6 H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.35 – 7.52 (m, 4 H), 7.52 – 7.60 (m, 2 H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H), 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 8.01 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1.6 H), 8.07 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2.4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2 (x2), 17.3, 18.4, 18.9, 18.9, 21.7, 21.7, 22.7 (x2), 28.4, 28.5, 28.6 (x2), 31.4, 31.4, 47.6, 47.7, 63.0, 64.1, 64.8, 67.2, 73.5 (x2), 88.1, 88.7, 128.2 (x2), 128.2 (x2), 128.4 (x2), 128.4, 128.5 (x2), 129.6, 129.8 (x2), 129.8 (x2), 130.0(x2), 130.0(x2), 133.2, 133.3 (x2), 133.5, 144.0, 144.0, 165.3, 165.3.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SH}$ : 454.2047; found: 454.2061.

**1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl 4-methoxybenzoate (14e)**

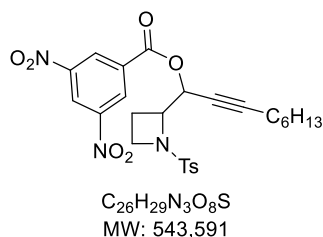
Prepared according to **General Procedure 8** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-ol **2a** (149.5 mg, 0.428 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/heptane). **14e** was obtained as colorless oil (191.5 mg, 0.396 mmol, **93%**). mp: 71–75 °C. *dr* = 1:1.5. *R<sub>f</sub>* = 0.30 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 431, 459, 497, 509, 548, 604, 635, 695, 710, 767, 804, 822, 849, 878, 933, 975, 1030, 1043, 1066, 1100, 1143, 1150, 1181, 1284, 1302, 1312, 1343, 1371, 1420, 1443, 1456, 1509, 1580, 1605, 1676, 1680, 2241, 2855, 2925, 2955 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.21 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.39 (m, 4 H), 1.43 – 1.50 (m, 4 H), 2.09 – 2.28 (m, 6 H), 2.37 (s, 2.4 H), 2.40 (s, 3.6 H), 2.29 – 2.58 (m, 2 H), 3.61 – 3.83 (m, 4 H), 3.86 (s, 2.4 H), 3.87 (s, 3.6 H), 4.27 – 4.39 (m, 2 H), 5.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1.2 H), 5.76 (dt, *J* = 2.1, 6.5 Hz, 0.8 H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.6 H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2.4 H), 7.22 – 7.32 (m, 4 H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2.4 H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.6 H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2.4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 14.2 (x2), 17.3, 18.4, 18.9, 18.9, 21.7, 21.7, 22.7 (x2), 28.4, 28.5, 28.6 (x2), 31.4, 31.4, 47.6, 47.7, 55.6 (x2), 63.2, 64.4, 64.7, 67.0, 73.9 (x2), 88.1, 88.7, 113.6 (x2), 113.7 (x2), 122.2, 122.4, 128.2 (x2), 128.2 (x2), 129.8 (x2), 129.8 (x2), 132.1 (x2), 132.1(x2), 133.3, 133.6, 143.9, 144.0, 163.6 (x2), 165.0, 165.0.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>SNa: 506.1972; found: 506.1989.

**1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl 3,5-dinitrobenzoate (14f)**

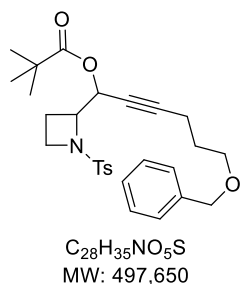
Prepared according to **General Procedure 8** 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-ol **2a** (125.3 mg, 0.359 mmol) in 16 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/heptane). **14f** was obtained as colorless oil (84.5 mg, 0.155 mmol, **43%**). *dr* = 1:1.5. *R<sub>f</sub>* = 0.32 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 506, 549, 605, 650, 719, 729, 770, 816, 920, 951, 1073, 7091, 1150, 1265, 1350, 1399, 1459, 1494, 1543, 1597, 1629, 1736, 2858, 2928, 3103 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.78 – 0.90 (m, 6 H), 1.20 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.40 (m, 4 H), 1.45 – 1.55 (m, 4 H), 2.10 – 2.32 (m, 6 H), 2.42 – 2.51 (m, 2 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 3.60 – 3.72 (m, 0.8 H), 3.72 – 3.77 (m, 3.2 H), 4.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.8 H), 4.43 (ddd, *J* = 2.7, 7.0, 9.3 Hz, 1.2 H), 5.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1.2 H), 5.97 (dt, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 0.8 H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2.4 H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.6 H), 9.17 – 9.28 (m, 6 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 14.2, 17.4, 18.8, 18.9, 21.7 (x2), 22.6 (x2), 28.2, 28.3, 28.6 (x2), 31.3, 31.4, 47.7, 47.9, 63.5, 63.7, 67.3, 69.3, 72.4, 72.5, 89.9, 90.3, 122.7, 122.5, 128.2 (x2), 128.4 (x2), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 130.1 (x4), 132.0, 133.0, 133.8, 133.8, 144.4, 144.5, 148.7 (x2), 148.8 (x2), 161.5, 161.6.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>SH: 544.1748; found: 544.1722.

**6-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)hex-2-yn-1-yl pivalate (14g)**

Prepared according to **General Procedure 8** from 6-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetididin-2-yl)hex-2-yn-1-ol **2r** (126.0 mg, 0.310 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc/heptane). **14g** was obtained as colorless oil (135.2 mg, 0.272 mmol, **88%**). *dr* = 1:1.8. *R<sub>f</sub>* = 0.35 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 500, 550, 606, 650, 699, 737, 816, 940, 969, 1029, 1093, 1150, 1170, 1234, 1277, 1306, 1349, 1397, 1455, 1479, 1495, 1597, 1733, 2871, 2932, 2969 cm<sup>-1</sup>.

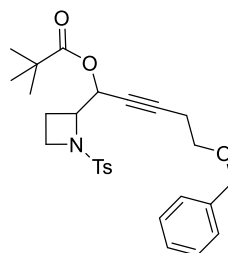
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.20 (s, 11.7 H), 1.22 (s, 6.3 H), 1.72 – 1.89 (m, 4 H), 1.88 – 1.99 (m, 1.3 H), 1.98 – 2.11 (m, 0.7 H), 2.19 – 2.28 (m, 2 H), 2.30 (td, *J* = 1.8, 7.0 Hz, 1.4 H), 2.35 (dt, *J* = 3.6, 7.1 Hz, 2.6 H), 2.44 (s, 2.6 H), 2.45 (s, 3.4 H), 3.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 1.4 H), 3.54 (t, *J* = 6.2 Hz, 2.6 H), 3.60 (q, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 3.69 (td, *J* = 4.9, 8.4 Hz, 2 H), 3.99 – 4.15 (m, 1.3

H), 4.20 – 4.34 (m, 0.7 H), 4.48 (s, 1.4 H), 4.49 (s, 2.6 H), 5.43 – 5.67 (m, 2 H), 7.23 – 7.30 (m, 2 H), 7.31 – 7.34 (m, 9.4 H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.6 H), 7.71 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1.4 H), 7.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2.6 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.7, 15.8, 16.8, 18.2, 21.7, 21.7, 27.2 (x3), 27.2 (x3), 28.7, 28.8, 39.0, 39.1, 47.3, 47.9, 62.9, 63.7, 64.1, 66.4, 68.7, 68.8, 73.1, 73.2, 74.3, 74.3, 86.8, 87.5, 127.7 (x2), 127.7 (x4), 127.8, 128.2, 128.4 (x2), 128.5 (x4), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.5, 133.6, 138.5, 138.5, 144.0, 144.1, 176.8, 177.1.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 520.2128; found: 520.2151.

#### 5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetid-2-yl)pent-2-yn-1-yl pivalate (14h)



$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}$   
MW: 483,623

Prepared according to **General Procedure 8** from 5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetid-2-yl)pent-2-yn-1-ol **2f** (121.5 mg, 0.304 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/heptane). **14h** was obtained as colorless oil (78.0 mg, 0.161 mmol, **53%**).  $dr = 1:1.6$ .  $R_f = 0.32$  (30 % EtOAc/heptane).

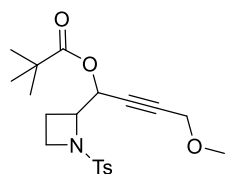
IR (neat): 466, 512, 550, 606, 637, 650, 698, 737, 801, 815, 903, 939, 970, 1028, 1092, 1162, 1202, 1236, 1276, 1307, 1348, 1397, 1454, 1479, 1495, 1597, 1732, 2871, 2930, 2970  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (s, 7.2 H), 1.22 (s, 10.8 H), 1.97 (dtd,  $J = 4.5, 9.2, 11.6$  Hz, 0.8 H), 2.06 (dtd,  $J = 4.7, 9.3, 11.3$  Hz, 1.2 H), 2.29 (ddt,  $J = 7.3, 8.9, 11.6$  Hz, 0.8 H), 2.37 (ddt,  $J = 7.4, 9.2, 11.4$  Hz, 1.2 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.45 (s, 2.4 H), 2.49 (td,  $J = 2.0, 6.9$  Hz, 2.4 H), 2.54 (td,  $J = 2.1, 7.0$  Hz, 1.6 H), 3.55 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2.4 H), 3.59 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1.6 H), 3.58 – 3.65 (m, 2 H), 3.66 – 3.76 (m, 2 H), 4.09 (ddd,  $J = 5.6, 7.1, 8.7$  Hz, 0.8 H), 4.28 (ddd,  $J = 2.7, 6.9, 9.3$  Hz, 1.2 H), 4.52 (s, 2.4 H), 4.53 (s, 1.6 H), 5.53 – 5.60 (m, 2 H), 7.25 – 7.38 (m, 14 H), 7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2.4 H), 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1.6 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.9, 18.3, 20.3, 20.4, 21.7, 21.8, 27.2 (x3), 27.2 (x3), 39.0, 39.1, 47.3, 47.9, 62.9, 63.7, 64.1, 66.4, 68.2, 68.4, 73.2 (x2), 75.1, 75.1, 84.2, 84.9, 127.8 (x2), 127.8 (x2), 127.9 (x2), 128.2 (x2), 128.5 (x2), 128.6 (x2), 128.6 (x2), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.7, 133.7, 138.1, 138.2, 144.0, 144.1, 176.8, 177.1.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 506.1972; found: 506.1938.

#### 4-methoxy-1-(1-tosylazetid-2-yl)but-2-yn-1-yl pivalate (14i)



$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$   
MW: 393,498

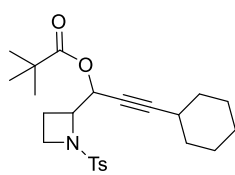
Prepared according to **General Procedure 8** from 4-methoxy-1-(1-tosylazetid-2-yl)but-2-yn-1-ol **11c** (118.0 mg, 0.381 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20% to 30% EtOAc/heptane). **14i** was obtained as colorless oil (109.5 mg, 0.278 mmol, **73%**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.25$  (30 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 504, 550, 607, 650, 709, 766, 802, 816, 904, 942, 974, 1033, 1120, 1150, 1186, 1235, 1276, 1306, 1348, 1397, 1461, 1479, 1597, 1734, 2824, 2934, 2973  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (s, 10.3 H), 1.23 (s, 7.7 H), 1.97 – 2.08 (m, 1.2 H), 2.07 – 2.16 (m, 0.8 H), 2.28 – 2.35 (m, 1.2 H), 2.36 – 2.43 (m, 0.8 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.46 (s, 3.6 H), 3.33 (s, 2.4 H), 3.36 (s, 3.6 H), 3.60 – 3.69 (m, 2 H), 3.69 – 3.79 (m, 2 H), 4.09 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1.6 H), 4.10 – 4.14 (m, 1.2 H), 4.14 (brs, 2.4 H), 4.32 (ddd,  $J = 2.6, 6.9, 9.3$  Hz, 0.8 H), 5.60 – 5.66 (m, 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1.6 H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2.4 H), 7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1.6 H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2.4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.8 (x2), 18.3 (x2), 21.7, 21.8, 27.1 (x3), 27.2 (x3), 39.0, 39.1, 47.4, 48.0, 57.7, 57.7, 59.9, 59.9, 62.5, 63.4, 63.9, 66.1, 80.4 (x2), 82.5, 83.2, 128.2 (x2), 128.5 (x2), 129.9 (x2), 129.9 (x2), 132.5, 133.5, 144.2, 144.2, 176.8, 177.0.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SH}$ : 394.1683; found: 394.1692.

**3-Cyclohexyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (14j)**

$C_{24}H_{33}NO_4S$   
MW: 431,591

Prepared according to General Procedure 3 from 4-methoxy-1-(1-tosylazetid-2-yl)but-2-yn-1-ol **2d** (62.6 mg, 0.18 mmol) in 6 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20% to 30% EtOAc/heptane). **14j** was obtained as colorless oil (76.8 mg, 0.178 mmol, **98%**). *dr* = 1:1.5. *R<sub>f</sub>* = 0.21 (20 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 549, 606, 669, 709, 815, 939, 968, 1030, 1092, 1138, 1162, 1276, 1350, 1397, 1449, 1479, 1598, 1734, 2855, 2929 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>SH: 432.2203; found:

432.2175.

**Mixture of the two diastereomers**

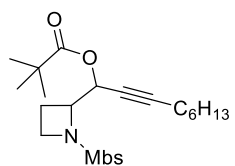
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.20 (s, 3.6 H), 1.21 (s, 14.4 H), 1.21–1.34 (m, 4 H), 1.33–1.52 (m, 8 H), 1.67–1.78 (m, 8 H), 1.97–2.06 (m, 0.4 H), 2.06–2.16 (m, 1.6 H), 2.29–2.42 (m, 4 H), 2.43 (s, 4.8 H), 2.45 (s, 1.2 H), 3.58–3.68 (m, 2 H), 3.68–3.78 (m, 2 H), 4.11 (ddd, *J* = 5.6, 7.0, 8.8 Hz, 0.4 H), 4.30 (ddd, *J* = 2.6, 6.9, 9.1 Hz, 1.6 H), 5.55–5.58 (m, 2 H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 3.2 H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.8 H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 3.2 H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.8 H).

**Major diastereomer**

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  16.8 (x2), 21.7, 24.7, 25.9, 27.2 (x3), 28.9, 32.4 (x2), 38.9, 47.3, 63.8, 64.2, 74.0, 91.5, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.8, 144.0, 176.8.

**Minor diastereomer**

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  18.2 (x2), 21.8, 24.7, 26.0, 27.1 (x3), 28.9, 32.4, 32.5, 39.0, 47.9, 62.9, 66.5, 77.3, 92.2, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 132.8, 144.0, 177.0.

**1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate (14k)**

$C_{24}H_{35}NO_5S$   
MW: 449,606

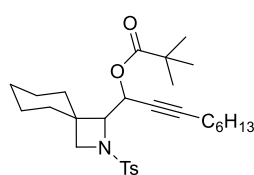
Prepared according to **General Procedure 8** 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)non-2-yn-1-ol **2t** (190 mg, 0.520 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/heptane). **14k** was obtained as colorless oil (192.1 mg, 0.427 mmol, **84%**). *dr* = 1:1.3. *R<sub>f</sub>* = 0.35 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 412, 434, 457, 527, 559, 607, 630, 607, 630, 674, 719, 767, 804, 835, 903, 940, 969, 1025, 1094, 1160, 1260, 1307, 1349, 1396, 1414, 1443, 1461, 1498, 1578, 1595, 1735, 2860, 2931, 2957 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H), 1.21 (s, 7.7 H), 1.23 (s, 10.3H), 1.24 – 1.30 (m, 8 H), 1.30–1.38 (m, 4 H), 1.42 – 1.52 (m, 4 H), 1.95 – 2.04 (m, 0.8 H), 2.06 – 2.05 (m, 1.2 H), 2.15 (td, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 2.4 H), 2.21 (td, *J* = 2.1, 7.0 Hz, 1.6 H), 2.31 (ddt, *J* = 7.8, 9.2, 11.5 Hz, 0.8 H), 2.39 (ddt, *J* = 7.4, 9.1, 11.4 Hz, 1.2 H), 3.56 – 3.67 (m, 1.6 H), 3.69 – 3.77 (m, 2.4 H), 3.88 (s, 3.6 H), 3.89 (s, 2.4 H), 4.06 – 4.16 (m, 0.8 H), 4.29 (ddd, *J* = 2.5, 7.0, 9.5 Hz, 1.2 H), 5.52 – 5.58 (m, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2.4 H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.6 H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2.4 H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.6 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.2, 14.2, 16.8, 18.2, 18.8, 18.9, 22.7, 22.7, 27.2 (x3), 27.2 (x3), 28.4, 28.5, 28.5, 28.5, 31.4, 31.4, 39.0, 39.1, 47.2, 47.8, 55.8 (x2), 62.8, 63.8, 64.1, 66.5, 74.0, 74.0, 87.6, 88.3, 114.3 (x2), 114.4 (x2), 127.4, 128.5, 130.3 (x2), 130.6 (x2), 163.4, 163.4, 176.9, 177.1.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>SH: 450.2309; found: 540.2275.

**1-(2-tosyl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-yl)non-2-yn-1-yl pivalate (14l)**

$C_{29}H_{43}NO_4S$   
MW: 501,726

Prepared according to **General Procedure 8** 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)non-2-yn-1-ol **2u** (119 mg, 0.285 mmol) in 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/heptane). **14l** was obtained as a waxy solid (107.4 mg, 0.214 mmol, **75%**). *dr* = 1:1.5. *R<sub>f</sub>* = 0.65 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 467, 497, 550, 568, 606, 650, 692, 719, 768, 803, 818, 865, 912, 967, 1034, 1048, 1091, 1150, 1170, 1279, 1306, 1349, 1397, 1451, 1478, 1597, 1728, 2855, 2928 cm<sup>-1</sup>.

**Major diastereomer**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.00 – 1.19 (m, 4 H), 1.21 (s, 9 H), 1.27 – 1.52 (m, 12 H), 1.63 – 1.75 (m, 2 H), 2.16 (td,  $J = 2.1, 7.0$  Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 3.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 3.69 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H), 5.57 (dt,  $J = 2.1, 4.1$  Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H).

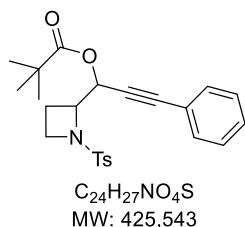
$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 18.9, 21.7, 22.7, 22.9 (x2), 25.5, 27.2 (x3), 28.4, 28.7, 30.9, 31.4, 37.7, 38.9, 39.3, 59.0, 62.9, 72.5, 74.8, 88.4, 128.2 (x2), 129.7 (x2), 133.8, 143.9, 177.0.

**Minor diastereomer**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (s, 3 H), 0.99 – 1.18 (m, 4 H), 1.17 – 1.53 (m, 12 H), 1.25 (s, 9 H), 1.62 – 1.76 (m, 2 H), 2.16 (td,  $J = 2.1, 6.9$  Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 3.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 5.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 18.9, 21.8, 22.3, 22.7, 22.7, 25.6, 27.2 (x3), 28.4, 28.7, 30.3, 31.4, 37.1, 38.2, 39.1, 59.4, 63.8, 71.7, 75.5, 88.2, 128.5 (x2), 129.7 (x2), 132.4, 143.9, 177.4.

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{SH}$ : 502.2986; found: 502.2989.

**3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (14t)**

Prepared according to **General Procedure 8** from 3-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol **2c** (425 mg, 1.24 mmol) in 4 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/heptane). **14t** was obtained as colorless oil I (162 mg, 0.414 mmol, **80%**).  $dr = 1:1.2$ . mp: 99 °C.  $R_f = 0.39$  (30 % EtOAc/cyclohexane).

**IR (neat):** 505, 546, 556, 606, 669, 710, 754, 839, 904, 936, 1055, 1095, 1154, 1276, 1352, 1443, 1460, 1478, 1490, 1595, 1731, 2871, 2911, 2970  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 448.1553; found: 448.1518.

**Major diastereomer**

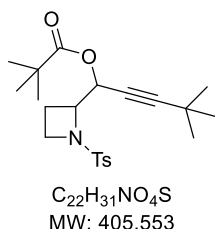
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (s, 9 H), 2.13 (dtd,  $J = 4.9, 9.6, 11.5$  Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.40 – 2.48 (m, 1 H), 3.65 (ddd,  $J = 4.9, 7.5, 9.6$  Hz, 1 H), 3.72 (dt,  $J = 7.5, 9.6$  Hz, 1 H), 4.37 (ddd,  $J = 2.7, 6.9, 9.0$  Hz, 1 H), 5.82 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 7.23 – 7.32 (m, 5 H), 7.35–7.38 (m, 2 H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.9, 21.6, 27.1 (x3), 39.0, 47.4, 63.8, 63.9, 82.7, 86.2, 121.8, 128.1 (x2), 128.3 (x2), 128.9, 129.8 (x2), 132.0 (x2), 133.3, 144.0, 176.7.

**Minor diastereomer**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (s, 9 H), 2.04 – 2.13 (m, 1 H), 2.31–2.45 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.69 (dt,  $J = 8.4, 9.5$  Hz, 1 H), 3.78 (dt,  $J = 4.6, 8.4$  Hz, 1 H), 4.23 (ddd,  $J = 5.6, 7.1, 8.6$  Hz, 1 H), 5.81 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.28 – 7.38 (m, 5 H), 7.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.3, 21.8, 27.2 (x3), 39.1, 48.0, 62.9, 66.5, 82.9, 87.1, 122.2, 128.4 (x4), 128.9, 129.9 (x2), 132.1 (x2), 132.6, 144.2, 177.0.

**4,4-dimethyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-yl pivalate (14u)**

Prepared according to **General Procedure 8** from 4,4-dimethyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)pent-2-yn-1-ol **2h** (118 mg, 0.367 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/heptane). **14u** was obtained as colorless oil I (109 mg, 0.269 mmol, **73%**).  $dr = 1:1.3$ .  $R_f = 0.53$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 501, 549, 606, 650, 709, 767, 801, 816, 848, 904, 940, 967, 1031, 1092, 1150, 1204, 1235, 1265, 1277, 1306, 1350, 1397, 1458, 1479, 1598, 1735, 2871, 2932, 2969  $\text{cm}^{-1}$ .

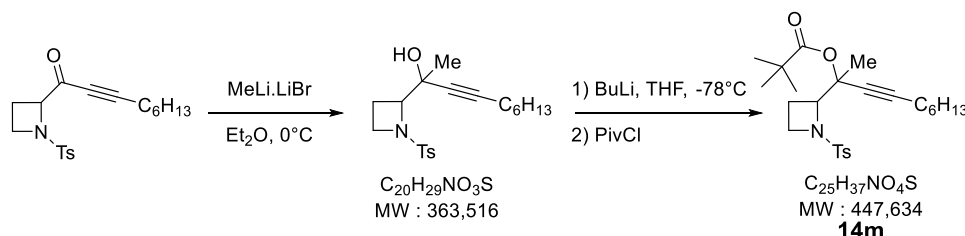
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (s, 8 H), 1.20 (s, 8 H), 1.20 (s, 10 H), 1.21 (s, 10 H), 1.85 – 2.05 (m, 0.9 H), 2.06 – 2.18 (m, 1.1 H), 2.20 – 2.34 (m, 0.9 H), 2.33 – 2.40 (m, 1.1 H), 2.44 (s, 3.4 H), 2.45 (s, 2.6 H), 3.51 – 3.84 (m, 4 H), 4.11 (ddd,  $J = 5.6, 7.0, 8.7$  Hz, 0.9 H), 4.30 (ddd,  $J = 2.7, 6.9, 9.4$  Hz, 1.1 H), 5.45 – 5.68 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.2 H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.8 H), 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.2 H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.8 H).



$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.8, 18.1, 21.7, 21.8, 27.1 (x3), 27.2 (x3), 27.5, 27.6, 30.9 (x3), 30.9 (x3), 38.9, 39.0, 47.3, 47.8, 62.9, 63.7, 64.1, 66.4, 72.3, 72.4, 95.6, 96.3, 128.1 (x2), 128.4 (x2), 129.8 (x2), 129.8 (x2), 132.9, 134.0, 144.0, 144.0, 176.8, 177.0.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 428.1866; found: 428.1861.

### Methylation and Esterification of 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-one to 2-(1-tosylazetididin-2-yl)dec-3-yn-2-yl pivalate (14m)



### 2-(1-tosylazetididin-2-yl)dec-3-yn-2-ol

To a solution of 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-one **2a** (285 mg, 0.820 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (12 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was dropwise added a solution of  $\text{MeLi.LiBr}$  (1.7 mL, 2.55 mmol,  $c = 1.5$  M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) and the solution was stirred for 30 min at this temperature. Then the reaction mixture was quenched with 10%  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (10 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 15$  mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30%  $\text{EtOAc}$ /heptane). 2-(1-tosylazetididin-2-yl)dec-3-yn-2-ol was obtained as waxy solid (210 mg, 0.578 mmol, **70%**).  $dr = 1:2.7$ .  $R_f = 0.37$  and  $0.30$  (30 %  $\text{EtOAc}$ /heptane).

IR (neat): 447, 499, 548, 575, 613, 674, 710, 815, 905, 945, 996, 1018, 1039, 1069, 1090, 1160, 1237, 1292, 1305, 1334, 1370, 1456, 1494, 1597, 2858, 2929, 2956  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4.2 H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1.8 H), 1.17 – 1.37 (m, 8 H), 1.38 – 1.49 (m, 6 H), 1.50 – 1.59 (m, 2 H), 1.56 (s, 1.8 H), 1.64 (s, 4.2 H), 1.86 – 1.97 (m, 2 H), 1.99 – 2.08 (m, 2 H), 2.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2.8 H), 2.27 (td,  $J = 1.1, 7.1$  Hz, 1.2 H), 2.47 (s, 6 H), 3.46 (dt,  $J = 8.0, 9.3$  Hz, 1.4 H), 3.52 (dt,  $J = 8.0, 9.4$  Hz, 0.6 H), 3.57 (s, 1.4 H), 3.64 – 3.78 (m, 2.6 H), 3.98 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1.4 H), 4.06 (s, 0.6 H), 7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1.2 H), 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2.8 H), 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 14.2, 18.8, 18.9, 19.1, 19.2, 21.8, 21.8, 22.7, 22.7, 24.2, 24.8, 28.6, 28.6, 28.6, 28.9, 31.4, 31.5, 46.9, 47.5, 69.5, 70.4, 71.1, 71.6, 79.6, 80.0, 85.9, 86.1, 128.6 (x2), 128.7 (x2), 130.0 (x2), 130.1 (x2), 130.9, 131.4, 144.4, 144.6.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ : 402.1500; found: 402.1483.

### 2-(1-tosylazetididin-2-yl)dec-3-yn-2-yl pivalate (14m)

To a solution of 2-(1-tosylazetididin-2-yl)dec-3-yn-2-ol (150 mg, 0.413 mmol) in THF at  $-78^\circ\text{C}$  (4 mL) was dropwise added a solution of  $n\text{-BuLi}$  (0.4 mL, 0.64 mmol,  $c = 1.6$  M in hexane) and the solution was stirred for 30 min at this temperature. Then pivaloyl chloride (80  $\mu\text{L}$ , 0.650 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight and was then quenched with 10%  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (10 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 15$  mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10%  $\text{EtOAc}$ /heptane). 2-(1-tosylazetididin-2-yl)dec-3-yn-2-yl pivalate (**14m**) was obtained as colorless oil (87.5 mg, 0.195 mmol, **47%**).  $dr = 1:3.2$ .  $R_f = 0.54$  (30 %  $\text{EtOAc}$ /heptane).

IR (neat): 442, 497, 550, 577, 610, 669, 710, 767, 802, 816, 867, 911, 946, 1032, 1063, 1091, 1150, 1219, 1284, 1305, 1350, 1396, 1459, 1479, 1598, 1734, 2860, 2931, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

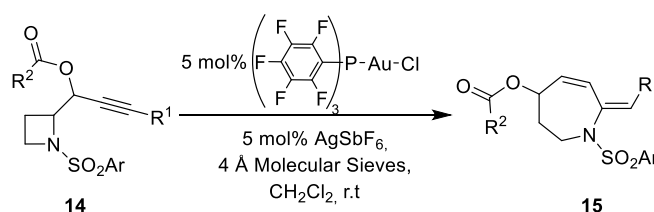
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.20 (s, 18 H), 1.22 – 1.31 (m, 8 H), 1.32 – 1.37 (m, 4 H), 1.41 – 1.50 (m, 4 H), 1.69 (s, 1.5 H), 1.78 (s, 4.5 H), 1.93 – 1.97 (m, 2 H), 1.97 – 2.16 (m, 2H), 2.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4 H), 2.46 (s, 6 H), 3.62 (ddd,  $J = 7.0, 8.4, 9.9$  Hz, 1.5 H), 3.69 – 3.78 (m, 2 H), 3.78 –

3.86 (m, 0.5 H), 4.20 (dd,  $J = 5.9, 9.4$  Hz, 0.5 H), 4.49 (dd,  $J = 6.5, 9.3$  Hz, 1.5 H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3 H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2 (x2), 18.5, 18.8 (x3), 18.9(x2), 21.7 (x2), 22.4, 22.7 (x2), 22.8, 27.2 (x6), 28.5, 28.5, 28.6, 28.6, 31.4, 31.4, 39.5, 39.5, 47.8, 48.0, 67.2, 69.4, 75.5, 76.6, 87.0, 87.5, 128.3 (x2), 128.5 (2x), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.8, 133.6, 144.0, 144.0, 176.6, 176.9.

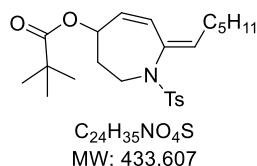
HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 470.2336; found: 470.2343.

### General Procedure 9: Synthesis of *N*-Sulfonyl alkylidene Tetrahydroazepines Esters (15)



The appropriate 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl esters **14** (1 eq.) and 4 Å molecular sieves were dried under reduced pressure and placed under argon atmosphere, then anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 0.2$  M) was added. Chloro[tris(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)phosphine]gold(I) (5 mol%) and  $\text{AgSbF}_6$  (5mol%) were dissolved in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 0.2$  M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min shielded from light. This solution was added to the solution of 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl esters **1**. The reaction mixture was stirred at r.t. shielded from light until completion (typically 4 h). The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane) leading to the desired tetrahydroazepine derivatives **15**.

#### (E)-7-hexylidene-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl pivalate (15a)



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **14a** (65.8 mg, 0.152 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 20%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15a** was obtained as a colorless oil (47.3 mg, 0.109 mmol, **72%**).  $R_f = 0.51$  (20%  $\text{EtOAc}$ /Cyclohexane).

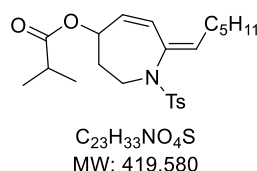
**IR (neat):** 544, 578, 648, 686, 709, 730, 770, 813, 912, 991, 1033, 1092, 1156, 1279, 1345, 1460, 1479, 1726, 2858, 2927, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.21 – 1.32 (m, 4 H), 1.32 – 1.40 (m, 2 H), 1.94 – 2.14 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.51 (dt,  $J = 5.2, 12.9$  Hz, 1 H), 3.80 (ddd,  $J = 5.2, 9.1, 12.9$  Hz, 1 H), 5.20 (ddt,  $J = 2.7, 3.1, 9.1$  Hz, 1 H), 5.43 (dd,  $J = 3.1, 11.8$  Hz, 1 H), 5.67 (ddd,  $J = 1.5, 6.6, 8.8$  Hz, 1 H), 6.24 (ddd,  $J = 1.5, 2.7, 11.8$  Hz, 1 H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 21.6, 22.5, 27.1 (x3), 28.0, 28.6, 31.4, 32.1, 38.7, 45.1, 71.4, 126.0, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 131.2, 131.7, 136.5, 137.6, 143.3, 177.4.

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SK}$ : 472.1918 found: 472.1933.

#### (E)-7-hexylidene-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl isobutyrate (15b)



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-yl isobutyrate **14b** (41.5 mg, 0.099 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 15%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15b** was obtained as a colorless oil (19.1 mg, 0.046 mmol, **46%**).  $R_f = 0.32$  (30%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane).

**IR (neat):** 544, 568, 585, 651, 686, 709, 754, 813, 857, 929, 993, 1018, 1066, 1092, 1176, 1186, 1255, 1290, 1304, 1345, 1386, 1468, 1494, 1598, 1731, 2857, 2927, 2956  $\text{cm}^{-1}$ .

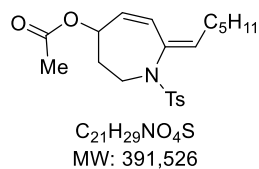
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.13 (d,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1.22 – 1.32 (m, 4 H), 1.32 – 1.40 (m, 2 H), 1.97 – 2.14 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.49 (hept,  $J = 7$  Hz, 1 H), 3.51 (dt,  $J = 5.3, 13.0$  Hz, 1 H), 3.80 (ddd,  $J = 5.3, 9.1, 12.9$  Hz, 1 H), 5.20 (ddt,  $J = 2.7, 3.1, 9.1$  Hz, 1 H), 5.44 (dd,  $J = 3.1, 11.8$  Hz, 1

H), 5.69 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.25 (dt,  $J = 1.5, 11.8$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 19.0, 19.1, 22.7, 22.6, 28.1, 28.6, 31.5, 32.2, 34.1, 45.2, 71.3, 126.1, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 131.2, 131.7, 136.8, 137.6, 143.4, 176.2.

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 442.2023 found: 442.2045.

### (E)-7-hexylidene-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl acetate (15c)



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-tosylazetidino-2-yl)non-2-yn-1-yl acetate **14c** (52.1 mg, 0.133 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 15%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15c** was obtained as a colorless solid (23.9 mg, 0.061 mmol, **46%**).  $R_f = 0.24$  (20%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

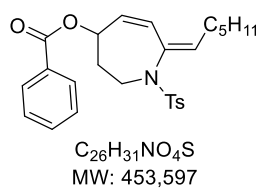
IR (neat): 419, 520, 545, 577, 621, 662, 689, 710, 815, 862, 986, 1028, 1093, 1160, 1183, 1238, 1290, 1305, 1346, 1371, 1455, 1494, 1598, 1737, 2858, 2928, 2955  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.21 – 1.32 (m, 4 H), 1.32 – 1.40 (m, 2 H), 1.94 – 2.14 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.51 (dt,  $J = 5.3, 13.0$  Hz, 1 H), 3.80 (ddd,  $J = 5.3, 8.9, 13.0$  Hz, 1 H), 5.20 (ddt,  $J = 2.7, 3.2, 8.9$  Hz, 1 H), 5.45 (dd,  $J = 3.2, 11.7$  Hz, 1 H), 5.69 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.25 (dt,  $J = 1.5, 11.7$  Hz, 1 H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 21.3, 21.7, 22.6, 28.1, 28.6, 31.5, 32.3, 45.2, 71.7, 126.3, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 131.0, 131.7, 136.8, 137.6, 143.4, 170.1.

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 414.1710 found: 414.1734.

### (E)-7-hexylidene-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl benzoate (15d)



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-tosylazetidino-2-yl)non-2-yn-1-yl benzoate **14d** (79.4 mg, 0.175 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 30%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15d** was obtained as a colorless solid (44.9 mg, 0.099 mmol, **57%**). mp: 85–87 °C.  $R_f = 0.42$  (30%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane).

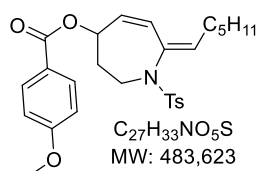
IR (neat): 459, 543, 567, 613, 639, 670, 700, 755, 811, 850, 924, 973, 996, 1026, 1072, 1096, 1113, 1159, 1214, 1275, 1314, 1333, 1366, 1410, 1453, 1600, 1641, 1712, 2853, 2920, 2954, 3037  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.22 – 1.34 (m, 4 H), 1.34 – 1.44 (m, 2 H), 2.08 – 2.30 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.62 (dt,  $J = 5.3, 13.0$  Hz, 1 H), 3.87 (ddd,  $J = 5.3, 8.9, 13.0$  Hz, 1 H), 5.47 (ddt,  $J = 2.7, 3.2, 8.9$  Hz, 1 H), 5.61 (dd,  $J = 3.2, 11.7$  Hz, 1 H), 5.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.32 (dt,  $J = 1.5, 11.7$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.43 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 8.01 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 21.7, 22.6, 28.1, 28.6, 31.5, 32.3, 45.2, 72.2, 126.5, 127.6 (x2), 128.5 (2x), 129.5 (x2), 129.8 (x2), 130.2, 130.9, 131.7, 133.2, 137.0, 137.6, 143.4, 165.6.

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 476.1866 found: 476.1851.

### (E)-7-hexylidene-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl 4-methoxybenzoate (15e)



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-tosylazetidino-2-yl)non-2-yn-1-yl 4-methoxybenzoate **14e** (71.8 mg, 0.148 mmol) in 6 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 40%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15e** was obtained as a colorless solid (35.6 mg, 0.074 mmol, **50%**). mp: 78–83 °C.  $R_f = 0.43$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

IR (neat): 416, 486, 514, 535, 566, 612, 638, 648, 693, 769, 787, 801, 828, 852, 912, 964, 983, 912, 964, 9683, 1007, 1023, 1115, 1170, 1217, 1304, 1339, 1420, 1455, 1494, 1511, 1578, 1604, 1705, 2855, 2927  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.22 – 1.34 (m, 4 H), 1.34 – 1.44 (m, 2 H), 2.08 – 2.30 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.62 (dt,  $J = 5.3, 13.0$  Hz, 1 H), 3.83 (ddd,  $J = 5.3, 8.9, 13.0$  Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 5.43 (ddt,  $J = 2.7, 3.2, 8.9$  Hz, 1 H), 5.60 (dd,  $J = 3.2, 11.7$  Hz, 1 H), 5.72 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.30 (dt,

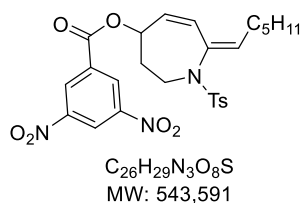


$J = 1.5, 11.7$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.96 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 21.7, 22.6, 28.1, 28.6, 31.5, 32.2, 45.2, 55.6, 71.8, 113.7 (x2), 122.6, 126.4, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 131.1, 131.7, 131.8 (x2), 136.9, 137.6, 143.3, 163.6, 165.3.

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{SK}$ : 522.1711 found: 522.1700.

### **(E)-7-hexylidene-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl 3,5-dinitrobenzoate (15f)**



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-tosylazetidino-2-yl)non-2-yn-1-yl 3,5-dinitrobenzoate **14f** (51.4 mg, 0.095 mmol). The reaction was run in 1,2-dichloroethane at 70 °C for 2 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 40%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15f** was obtained as a pale-yellow solid (29.3 mg, 0.054 mmol, **57%**). mp: 105–110 °C.  $R_f = 0.47$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

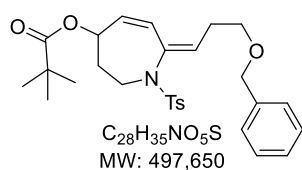
**IR (neat):** 430, 477, 497, 525, 544, 585, 604, 647, 671, 686, 729, 755, 772, 815, 868, 917, 939, 993, 1018, 1070, 1092, 1150, 1217, 1286, 1340, 1401, 1459, 1539, 1597, 1629, 1723, 2856, 2925, 3106  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.22 – 1.34 (m, 4 H), 1.34 – 1.40 (m, 2 H), 2.13 (qd,  $J = 2.2, 7.4$ , 2 H), 2.31 (q,  $J = 6.1$ , 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.69 (dt,  $J = 5.6, 13.1$  Hz, 1 H), 3.86 (dt,  $J = 7.3, 13.1$  Hz, 1 H), 5.59 – 5.70 (m, 3 H), 6.46 (dt,  $J = 1.5, 11.7$  Hz, 1 H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 9.19 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2 H), 9.23 (t,  $J = 2.1$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 21.7, 22.6, 28.1, 28.6, 31.5, 32.6, 45.2, 74.2, 122.61, 127.5 (x2), 128.2, 129.2, 129.6(x2), 129.8(x2), 132.2, 133.9, 136.9, 137.9, 143.6, 148.8 (x2), 161.8.

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8\text{SNa}$ : 566.1568 found: 566.1539.

### **(E)-7-(3-(benzyloxy)propylidene)-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl pivalate (15g)**



Prepared according to **General Procedure 9** from 6-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetidino-2-yl)hex-2-yn-1-yl pivalate **14g** (58.0 mg, 0.117 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 25%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15g** was obtained as a colorless oil (44.6 mg, 0.090 mmol, **77%**).  $R_f = 0.40$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

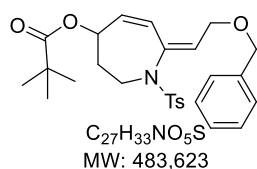
**IR (neat):** 464, 544, 578, 594, 648, 692, 709, 730, 770, 814, 911, 990, 1030, 1092, 1165, 1211, 1276, 1344, 1397, 1455, 1479, 1495, 1598, 1724, 2254, 2869, 2932, 2959, 3031  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.17 (s, 9 H), 1.95 – 2.05 (m, 1 H), 2.15 – 2.23 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.39 – 2.50 (m, 2 H), 3.47 – 3.54 (m, 3 H), 3.82 (ddd,  $J = 5.3, 8.9, 13.0$  Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 5.22 (ddt,  $J = 2.7, 3.2, 8.9$  Hz, 1 H), 5.47 (dd,  $J = 2.3, 11.7$  Hz, 1 H), 5.76 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.26 (dt,  $J = 1.5, 11.7$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.26 – 7.38 (m, 5 H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  21.6, 27.1 (x3), 28.9, 32.0, 38.7, 45.0, 68.9, 71.2, 73.1, 125.7, 127.6 (x2), 127.7 (x3), 128.5 (x2), 129.5 (x2), 131.8, 132.0, 133.4, 137.4, 138.3, 143.3, 177.4.

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 520.2128 found: 520.2110.

### **(E)-7-(2-(benzyloxy)ethylidene)-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl pivalate (15h)**



Prepared according to **General Procedure 9** from 5-(benzyloxy)-1-(1-tosylazetidino-2-yl)pent-2-yn-1-yl pivalate **14h** (32.5 mg, 0.067 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 25%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15h** was obtained as a colorless oil (12.0 mg, 0.025 mmol, **37%**).  $R_f = 0.40$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

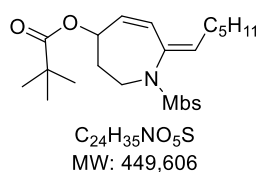
**IR (neat):** 464, 544, 579, 595, 652, 694, 708, 737, 813, 874, 916, 940, 993, 1030, 1090, 1180, 1279, 1305, 1345, 1397, 1454, 1479, 1495, 1598, 1645, 1724  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.17 (s, 9 H), 1.95 – 2.05 (m, 1 H), 2.15 – 2.23 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 3.51 (dt,  $J = 5.6, 13.0$  Hz, 1 H), 3.85 (ddd,  $J = 5.3, 8.9, 13.0$  Hz, 1 H), 4.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 4.49 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 5.29 (ddt,  $J = 2.7, 3.2, 8.9$  Hz, 1 H), 5.53 (dd,  $J = 3.2, 11.7$  Hz, 1 H), 5.73 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 6.16 (dt,  $J = 1.5, 11.7$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.29 – 7.38 (m, 5 H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 27.2 (x3), 30.5, 32.3, 38.8, 65.3, 71.0, 72.3, 125.0, 127.6 (x2), 127.9, 128.0 (x2), 128.6 (x2), 129.5, 129.7 (x2), 133.1, 135.5, 137.5, 138.0, 143.7, 177.5.

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 506.1972 found: 506.1956.

**(E)-7-hexylidene-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl pivalate (15k)**



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **14k** (68.8 mg, 0.153 mmol) in 2.5 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 25%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15k** was obtained as a colorless oil (46.0 mg, 0.102 mmol, **67%**).  $R_f = 0.21$  (30%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane).

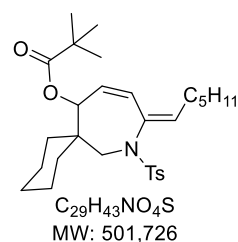
IR (neat): 483, 535, 554, 593, 629, 645, 689, 720, 770, 803, 833, 874, 915, 940, 989, 1028, 1093, 1170, 1210, 1257, 1279, 1303, 1343, 1397, 1413, 1442, 1460, 1479, 1497, 1579, 1596, 1724, 2871, 2930, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.22 – 1.32 (m, 4 H), 1.32 – 1.40 (m, 2 H), 1.95 – 2.14 (m, 4 H), 3.51 (dt,  $J = 5.3, 13.0$  Hz, 1 H), 3.80 (ddd,  $J = 5.3, 8.9, 13.0$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.20 (ddt,  $J = 2.7, 3.2, 8.9$  Hz, 1 H), 5.42 (dd,  $J = 3.2, 11.7$  Hz, 1 H), 5.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.22 (dt,  $J = 1.5, 11.7$  Hz, 1 H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.72 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 22.6, 27.1 (x3), 28.1, 28.6, 31.5, 32.1, 38.7, 45.1, 55.7, 71.4, 114.1 (x2), 126.0, 129.7 (x2), 131.2, 131.8, 132.2, 136.6, 162.9, 177.5.

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 472.2128 found: 472.2104.

**(E)-9-hexylidene-8-tosyl-8-azaspiro[5.6]dodec-10-en-12-yl pivalate (15l)**



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **14l** (28.3 mg, 0.056 mmol) in 12 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 10%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15l** was obtained as a colorless oil (3 mg, 0.006 mmol, **11%**).

Reaction run with 10 mol% of gold from **14l** (66.5 mg, 0.133 mmol) in 12 h. **15l** (31.2 mg, 0.062 mmol, **47%**).  $R_f = 0.60$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

IR (neat): 418, 446, 530, 544, 561, 580, 608, 628, 650, 697, 732, 765, 812, 845, 909, 973, 1026, 1050, 1089, 1120, 1150, 1211, 1260, 1281, 1305, 1349, 1447,

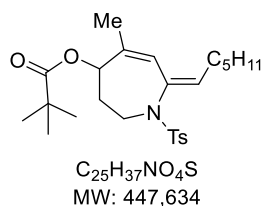
1493, 1597, 1806, 2855, 2924  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.08 – 1.37 (m, 9 H), 1.22 (s, 9 H), 1.56 (dddd,  $J = 3.2, 7.3, 15.0, 33.7$  Hz, 6 H), 1.85 (dd,  $J = 4.0, 13.4$  Hz, 1 H), 1.95 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.17 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1 H), 4.30 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1 H), 5.40 (ddd,  $J = 1.6, 5.0, 11.7$  Hz, 1 H), 5.52 (dd,  $J = 1.8, 5.0$  Hz, 1 H), 5.56 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.11 (dt,  $J = 1.2, 11.8$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 22.0, 22.6, 26.0 (x2), 27.3 (x3), 27.6, 29.0 (x2), 31.4, 31.6, 31.8, 39.0, 44.3, 54.1, 75.6, 124.4, 127.0, 128.2 (x2), 129.6 (x2), 131.1, 136.4, 137.4, 143.5, 177.7.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{SH}$ : 502.2986; found: 502.2978.

**(E)-7-hexylidene-5-methyl-1-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl pivalate (15m)**



Prepared according to **General Procedure 9** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **14m** (38.9 mg, 0.087 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 15 to 20%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15m** was obtained as a colorless oil (13.2 mg, 0.029 mmol, **33%**).

from **14m** (26.7 mg, 0.06 mmol) in 6 h at 0 °C. **15m** (12.5 mg, 0.028 mmol, **47%**).

$R_f = 0.47$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

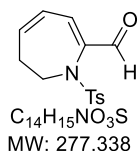
IR (neat): 550, 578, 611, 675, 714, 768, 815, 899, 947, 976, 1032, 1091, 1150, 1220, 1280, 1305, 1347, 1396, 1459, 1479, 1598, 1727, 2871, 2930, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.18 (s, 9 H), 1.23 – 1.34 (m, 4 H), 1.34 – 1.41 (m, 2 H), 1.56 (s, 3 H), 1.93 – 2.05 (m, 1 H), 2.06 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.54 – 3.67 (m, 2 H), 5.12 (brd, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 5.66 (td, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1 H), 6.00 (brs, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 14.2, 21.5, 21.6, 22.6, 27.2 (x3), 28.2, 28.6, 30.2, 31.5, 39.0, 44.4, 73.5, 124.2, 127.8 (x2), 129.3 (x2), 130.3, 136.6, 137.4, 137.8, 143.1, 177.7.

**HR-MS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>SK: 486.2075 found: 486.2059.

### 1-tosyl-6,7-dihydro-1H-azepine-2-carbaldehyde (17)



Prepared according to **General Procedure 9** from 4-methoxy-1-(1-tosylazetid-2-yl)but-2-yn-1-one **14i** (45.3 mg, 0.115 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using Et<sub>3</sub>N deactivated silica (SiO<sub>2</sub>, 70% to 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptane). **17** was obtained as a colorless oil (15.3 mg, 0.055 mmol, **48%**). *R<sub>f</sub>* = 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

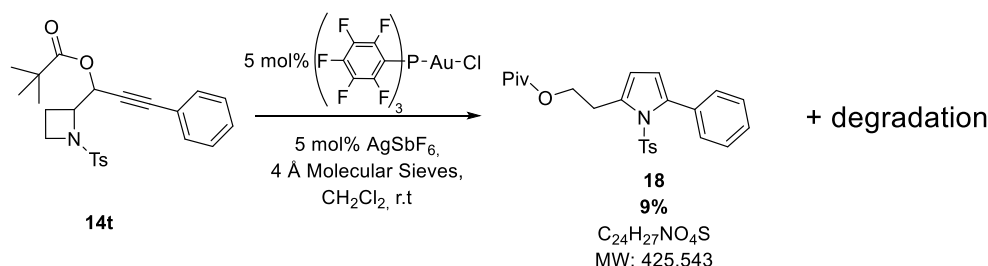
**IR (neat):** 465, 504, 545, 599, 629, 661, 698, 707, 731, 780, 815, 844, 931, 949, 1019, 1058, 1072, 1090, 1103, 1158, 1186, 1219, 1256, 1294, 1348, 1380, 1405, 1450, 1495, 1585, 1629, 1697, 2853, 2924, 3027 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 2.42 (s, 3 H), 2.61 (qd, *J* = 1.9, 5.3 Hz, 2 H), 3.39 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 6.08 (ddt, *J* = 2.0, 7.8, 11.8 Hz, 1 H), 6.26 (dt, *J* = 4.8, 11.8, 1 H), 6.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 9.52 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.8, 33.8, 45.8, 121.8, 128.2 (x2), 129.4, 129.7 (x2), 136.9, 140.0, 142.0, 144.3, 188.7.

**HR-MS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>SNa: 300.0665 found: 300.0653.

### 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-yl esters 14t Submitted to Standard Conditions

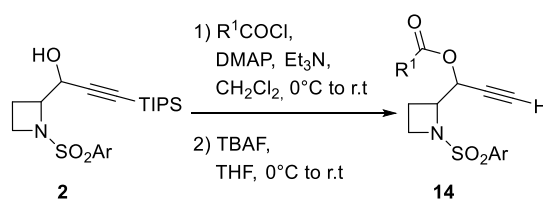


Prepared according to **General Procedure 9** from 4-methoxy-1-(1-tosylazetid-2-yl)but-2-yn-1-one **14t** (69 mg, 0.162 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using Et<sub>3</sub>N deactivated silica (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/heptane). 2-(5-phenyl-1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl pivalate **18** was obtained as a colorless oil (6.4 mg, 0.0150 mmol, **9%**). *R<sub>f</sub>* = 0.45 (30% EtOAc/heptane).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.23 (s, 9 H), 2.39 (s, 3 H), 2.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 5.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.23 – 7.30 (m, 5 H), 7.43 – 7.48 (m, 2 H).

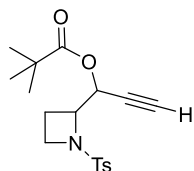
**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.7, 27.1 (x3), 34.4, 39.0, 46.4, 113.2, 115.7, 127.6 (x2), 127.7 (x2), 128.1 (x2), 128.3, 129.3 (x2), 137.4, 138.7, 142.9, 143.7, 153.2, 176.9.

### General Procedure 10: Esterification/Deprotection of TIPS protected 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)yn-1-ols to 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl esters



Esterification of 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol **2** was performed following the **General Procedure 9**. The crude reaction mixture was dissolved in dry THF ( $c = 0.1$  M) and cooled to 0 °C. A solution of TBAF (2 eq.,  $c = 1$  M in THF) was then added and the reaction mixture was allowed to stir at r.t until completion (typically 1-2 h). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 ×) and brine (1 ×), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/heptane) to afford the desired pure 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl esters **14**.

### **1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (14m)**



C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S  
MW: 349,445

Prepared according to **General Procedure 10** from 1-(1-tosylazetid-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol **2e** (286.3 mg, 0.679 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/heptane). **14m** was obtained as colorless oil (189.7 mg, 0.543 mmol, **80%**).  $dr = 1:2.2$ . mp: 120–125 °C.  $R_f = 0.5$  (40 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 500, 549, 605, 670, 709, 817, 938, 1050, 1069, 1098, 1147, 1273, 1289, 1308, 1337, 1478, 1596, 1738, 2906, 2974, 3260 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>SH: 350.1421; found: 350.1456.

#### **Mixture of the two diastereomers**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.20 (s, 2.4 H), 1.23 (s, 3.6 H), 1.96 – 2.18 (m, 2 H), 2.27 – 2.47 (m, 2 H), 2.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1.2 H), 2.43 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 2.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.8 H), 3.58 – 3.79 (m, 4 H), 4.12 (ddd,  $J = 5.7, 7.0, 8.7$  Hz, 0.8 H), 4.31 (ddd,  $J = 2.7, 7.0, 8.9$  Hz, 1.2 H), 5.55 – 5.58 (m, 2 H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2.4 H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1.6 H) 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2.4 H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1.6 H).

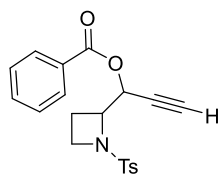
#### **Major diastereomer**

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  16.7, 21.7, 27.1 (x3), 39.0, 47.4, 63.1, 63.7, 74.8, 75.6, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.2, 144.2, 176.7.

#### **Minor diastereomer**

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  18.1, 21.7, 27.1 (x3), 38.9, 48.0, 62.3, 65.8, 74.8, 75.5, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 132.2, 144.3, 176.9.

### **1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl benzoate (14n)**



C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S  
MW: 369,435

Prepared according to **General Procedure 10** from 1-(1-tosylazetid-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol **2e** (110 mg, 0.261 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/heptane). **14n** was obtained as colorless oil (77.2 mg, 0.209 mmol, **80%**).  $dr = 1:2.2$ . mp: 110–120 °C.  $R_f = 0.24$  (30 % EtOAc/heptane).

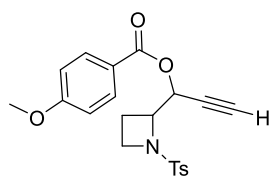
**IR (neat):** 475, 499, 550, 606, 636, 647, 684, 718, 821, 850, 876, 934, 983, 995, 1023, 1044, 1068, 1093, 1110, 1153, 1179, 1240, 1259, 1278, 1293, 1325, 1338,

1401, 1451, 1494, 1598, 1720, 2889, 2923, 2956, 2985, 3266, 3301 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2.20 (dtd,  $J = 5.6, 8.5, 11.5$  Hz, 2.6 H), 2.38 (s, 2.1 H), 2.40 (s, 3.9 H), 2.49 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2.6 H), 2.43 – 2.67 (m, 1.4 H), 2.54 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1.4 H), 3.68 – 4.09 (m, 4 H), 4.26 – 4.39 (m, 2 H), 4.42 (ddd,  $J = 2.7, 7.0, 9.3$  Hz, 1.3 H), 5.82 (dd,  $J = 2.2, 6.2$  Hz, 0.7 H), 7.26 – 7.31 (m, 4 H), 7.36 – 7.55 (m, 4 H), 7.55 – 7.66 (m, 2 H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.4 H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2.6 H), 7.95 – 8.06 (m, 1.4 H), 8.05 – 8.27 (m, 2.6 H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  17.2 (x2), 21.7 (x2), 47.7, 47.9, 62.6, 63.8, 64.4, 66.6, 75.4 (x2), 77.4 (x2), 128.2 (x2), 128.3 (x2), 128.5 (x2), 128.6 (x2), 129.6, 129.9 (x4), 130.0 (x4), 130.3, 133.3, 133.5 (x2), 133.8, 144.2 (x2), 165.2 (x2).

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 392.0927; found: 392.0919.

**1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl 4-methoxybenzoate (14o)**

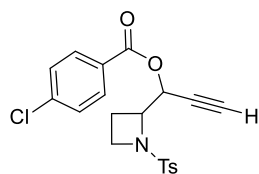
C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 399,461

Prepared according to **General Procedure 10** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol **2e** (199.9 mg, 0.474 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 to 50% EtOAc/heptane). **14o** was obtained as colorless oil (157.7 mg, 0.395 mmol, **83%**). *dr* = 1:2.4. mp: 102–107 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.16 (30 % EtOAc/heptane).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.09 – 2.31 (m, 2 H), 2.39 (s, 1.8 H), 2.41 (s, 4.2 H), 2.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1.4 H), 2.43 – 2.67 (m, 2 H), 2.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.6 H), 3.69 – 3.82 (m, 4 H), 3.86 (s, 2.8 H), 3.87 (s, 4.2 H), 4.34 (dt, *J* = 6.7, 8.7 Hz, 0.6 H), 4.39 (ddd, *J* = 2.7, 7.0, 9.4 Hz, 1.4 H), 5.73 (t, *J* = 2.5 Hz, 1.4 H), 5.78 (dd, *J* = 2.2, 6.2 Hz, 0.6 H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1.2 H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.8 H), 7.26 – 7.32 (m, 4 H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.8 H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.2 H), 7.95 – 8.01 (m, 1.2 H), 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.8 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 17.2, 18.3, 21.7, 21.8, 47.7, 47.9, 55.6 (x2), 62.6, 63.9, 64.1, 66.3, 75.3, 75.8, 77.6, 77.6, 113.7 (x2), 113.8(x2), 128.2 (x2), 128.3 (x2), 129.9 (x4), 129.9 (x2), 132.2(x2), 132.2 (x2), 133.2 (x2), 144.2 (x2), 163.8 (x2), 164.9 (x2).

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>SNa: 422.1033; found: 422.1045.

**1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl 4-chlorobenzoate (14p)**

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>S  
MW: 403,877

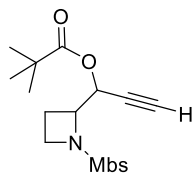
Prepared according to **General Procedure 10** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol **2e** (63.3 mg, 0.157 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 to 50% EtOAc/heptane). **14p** was obtained as colorless oil (56.7 mg, 0.134 mmol, **86%**). *dr* = 1:2.4. mp: 114–117 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.25 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 464, 499, 548, 603, 650, 694, 709, 730, 768, 816, 847, 875, 940, 990, 1026, 1047, 1110, 1150, 1187, 1254, 1281, 1307, 1339, 1421, 1445, 1471, 1509, 1581, 1602, 1705, 1719, 2124, 2848, 2885, 2914, 2962, 3264 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.15 – 2.26 (m, 2 H), 2.36 – 2.51 (m, 2 H), 2.40 (s, 1.8 H), 2.42 (s, 4.2 H), 2.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1.4 H), 2.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.6 H), 3.73 – 3.80 (m, 4 H), 4.29 – 4.45 (m, 2 H), 5.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1.4 H), 5.80 (dd, *J* = 2.2, 6.7 Hz, 0.6 H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.2 H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2.8 H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2.8 H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1.2 H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2.8 H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1.2 H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1.2 H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2.8 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 17.2 (x2), 21.7 (x2), 47.7, 47.8, 62.6, 63.7, 64.7, 66.9, 75.7, 76.2, 77.4 (x2), 128.0, 128.2 (x2), 128.3 (x2), 128.9, 129.0 (x4), 129.9 (x2), 129.9 (x2), 131.5 (x2), 131.5 (x2), 132.8, 133.0, 140.1 (x2), 144.3 (x2), 164.4 (x2).

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>SClNa: 426.0537; found: 426.0549.

**1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (14q)**

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S  
MW: 365,444

Prepared according to **General Procedure 10** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol **2v** (65.6 mg, 0.150 mmol). Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30 to 40% EtOAc/heptane). **14q** was obtained as colorless oil (40 mg, 0.11 mmol, **73%**). *dr* = 1:2.4. mp: 99–103 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.22 (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 409, 482, 520, 559, 606, 628, 640, 675, 721, 764, 804, 834, 896, 935, 987, 1022, 1054, 1068, 1096, 1145, 1179, 1238, 1265, 1308, 1337, 1366, 1396, 1416, 1445, 1479, 1498, 1575, 1595, 1735, 2872, 2903, 2969, 3268 cm<sup>-1</sup>.

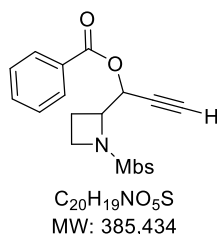
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.22 (s, 5.4 H), 1.24 (s, 12.6 H), 2.04 (dtd, *J* = 4.4, 9.0, 11.5 Hz, 0.6 H), 2.13 (dtd, *J* = 4.7, 9.3, 11.3 Hz, 1.4 H), 2.26 – 2.49 (m, 2 H), 2.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1.4 H), 2.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.6 H), 3.57 – 3.67 (m, 2 H), 3.71 – 3.78 (m, 2 H), 3.88 (s, 4.2 H), 3.90 (s, 1.8 H), 4.13 (ddd, *J* = 5.6, 7.3, 8.6 Hz, 0.6 H), 4.32 (ddd, *J* = 2.7, 7.0, 9.4 Hz, 1.4 H), 5.50 – 5.69 (m, 2 H), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2.8 H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.2 H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2.8 H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.2 H).



$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.7, 18.1, 27.1 (x3), 27.2 (x3), 39.0, 39.1, 47.3, 47.9, 55.8 (x2), 62.2, 63.1, 63.6, 65.8, 74.8, 75.5, 77.6, 77.7, 114.4 (x2), 114.5 (x2), 126.9, 127.9, 130.4 (x2), 130.6 (x2), 163.5, 163.5, 176.8, 176.9.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 388.1189; found: 388.1183.

### 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl benzoate (14r)



Prepared according to **General Procedure 10** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetididin-2-yl)prop-2-yn-1-ol **2v** (144.9 mg, 0.331 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30 to 40% EtOAc/heptane). **14r** was obtained as colorless oil (98.4 mg, 0.255 mmol, **77%**).  $dr = 1:2.2$ . mp: 111–115 °C.  $R_f = 0.16$  (30 % EtOAc/heptane).

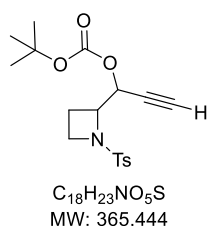
IR (neat): 414, 450, 523, 550, 606, 629, 650, 682, 702, 803, 835, 872, 935, 949, 1023, 1068, 1090, 1110, 1150, 1180, 1230, 1308, 1338, 1415, 1451, 1496, 1574, 1593, 1721, 2124, 2966, 3250, 3290  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.11 – 2.30 (m, 2 H), 2.35 – 2.62 (m, 2 H), 2.49 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1.3 H), 2.55 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.7 H), 3.71 – 3.83 (m, 4 H), 3.83 (s, 1.8 H), 3.85 (s, 4.2 H), 4.26 – 4.38 (m, 0.7 H), 4.41 (ddd,  $J = 2.6, 7.0, 9.3$  Hz, 1.3 H), 5.76 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1.3 H), 5.81 (dd,  $J = 2.2, 6.2$  Hz, 0.7 H), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1.6 H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 H), 7.38 – 7.53 (m, 4 H), 7.55 – 7.65 (m, 2 H), 7.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 H), 7.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1.6 H), 8.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1.6 H), 8.09 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2.4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.2, 18.3, 47.5, 47.8, 55.7, 55.8, 62.4, 63.7, 64.3, 66.6, 75.4 (x2), 76.0 (x2), 114.4 (x2), 114.4 (x2), 128.5 (x2), 128.6 (x2), 129.6 (x2), 130.1 (x2), 130.1 (x2), 130.4 (x2), 130.5 (x2), 133.5 (x4), 163.4 (x2), 165.2 (x2).

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 408.0876; found: 408.0874.

### tert-butyl (1-(1-tosylazetididin-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbonate (14s)



Prepared according to **General Procedure 10** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol **2e** (212 mg, 0.503 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 25% EtOAc/heptane). **14s** was obtained as colorless oil (140.5 mg, 0.384 mmol, **76%**).  $dr = 1:3.1$ .  $R_f = 0.28$  (30 % EtOAc/heptane). mp: 147–150 °C.

#### Major diastereomer

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (s, 9 H), 1.99 – 2.16 (m, 1 H), 2.34 – 2.48 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.56 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 3.69 (dd,  $J = 6.8, 8.9$  Hz, 2 H), 4.30 (ddd,  $J = 2.7, 7.0, 9.6$  Hz, 1 H), 5.43 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.6, 21.8, 27.9 (x3), 47.5, 63.6, 66.3, 75.5, 77.4, 83.3, 128.4 (x2), 129.9 (x2), 133.2, 144.2, 152.4.

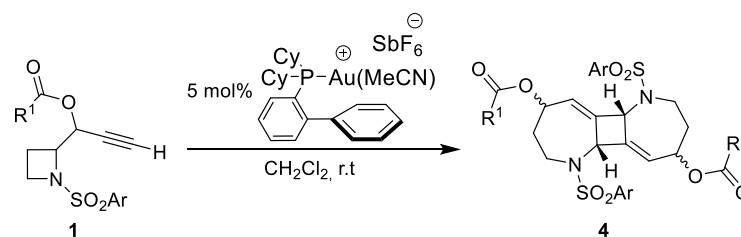
#### Minor diastereomer

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (s, 9 H), 1.99 – 2.14 (m, 1 H), 2.33 – 2.52 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.56 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 3.63 (dt,  $J = 7.9, 9.5$  Hz, 1 H), 3.75 (ddd,  $J = 4.3, 7.8, 9.2$  Hz, 1 H), 4.15 (ddd,  $J = 5.4, 7.2, 8.7$  Hz, 1 H), 5.47 (dd,  $J = 2.1, 5.5$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.1, 21.8, 27.8 (x3), 48.1, 62.4, 68.5, 76.4, 77.2, 83.6, 128.6 (x2), 129.9 (x2), 132.3, 144.3, 152.0.

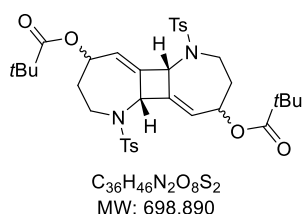
HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SK}$ : 404.0929; found: 404.0926.

## General Procedure 11: Synthesis of *cis*-bis(azepinyl)cyclobutane Derivatives (17)



To a solution of the appropriate 1-(1-sulfonylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl esters **1** (1 eq.) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 0.1 \text{ M}$ ) at r.t. was added the gold catalyst  $\text{CyJohnPhosAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$  (5 mol%). The reaction mixture was stirred at r.t. until completion (typically 3 h). The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /heptane) leading to the desired *cis*-bis(azepinyl)cyclobutane derivatives **4**.

### **1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (17a)**



Prepared according to **General Procedure 11** from 1-(1-tosylazetid-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate **14m** (413 mg, 1.18 mmol) in 3 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 5% to 20%  $\text{EtOAc}$ /cyclohexane). The 3 diastereomers of **17a** were obtained as white solids (376 mg, 0.538 mmol, **91%**);  $dr = 1:1.3:4.7$ .

**IR (neat):** 547, 580, 648, 673, 716, 815, 942, 1018, 1089, 1341, 1454, 1725, 2851, 2920, 2958  $\text{cm}^{-1}$ .

### **(4R\*,5bS\*,9R\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate):**

$R_f = 0.21$  (20 %  $\text{EtOAc}$ /Cyclohexane), mp: dec > 200 °C.

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.15 (s, 18 H), 1.62 – 1.82 (m, 4 H), 2.44 (s, 6 H), 3.43 (ddd,  $J = 3.2, 10.0, 15.7 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.78 (dt,  $J = 4.4, 15.8 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.92 – 4.97 (m, 2 H), 5.27–5.34 (m, 2 H), 5.60 – 5.63 (m, 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 4 H), 7.73 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 4 H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21.7 (x2), 27.2 (x6), 31.8 (x2), 38.8 (x2), 40.7 (x2), 58.4 (x2), 69.3 (x2), 122.4 (x2), 127.3 (x4), 130.3 (x4), 136.1 (x2), 136.7 (x2), 144.3 (x2), 177.3 (x2).

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{K}$ : 737.2327 found: 737.2386.

### **(4R\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate):**

$R_f = 0.17$  (20 %  $\text{EtOAc}$ /Cyclohexane), mp: dec > 200 °C.

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.12 (s, 9 H), 1.16 (s, 9 H), 1.40 – 1.47 (m, 1 H), 1.58 – 1.67 (m, 1 H), 1.71 – 1.80 (m, 1 H), 1.91 – 2.00 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.03 (ddd,  $J = 2.3, 9.8, 15.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.33 (ddd,  $J = 3.9, 10.4, 15.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.72 (ddd,  $J = 3.6, 5.4, 15.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.80 (ddd,  $J = 2.7, 5.4, 16.0 \text{ Hz}$ , 1 H), 5.03 – 5.08 (m, 2 H), 5.17 – 5.23 (m, 1 H), 5.24 – 5.30 (m, 1 H), 5.38 – 5.43 (m, 1 H), 5.78 – 5.84 (m, 1 H), 7.31 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.72 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.75 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2 H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21.7 (x2), 27.1 (x3), 27.2 (x3), 31.9, 32.0, 38.8, 38.9, 40.5, 41.6, 53.6, 58.6, 69.1, 69.2, 120.2, 121.8, 127.3 (x4), 130.1 (x2), 130.3 (x2), 136.0, 136.9, 137.0, 139.3, 144.1, 144.3, 177.2, 177.7.

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{K}$ : 737.2327 found: 737.2366.

### **(4S\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate):**

$R_f = 0.08$  (20 %  $\text{EtOAc}$ /Cyclohexane), mp: dec > 200 °C.

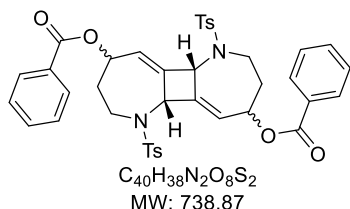
**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.16 (s, 18 H), 1.44 – 1.53 (m, 2 H), 1.90 (dddd,  $J = 2.3, 5.7, 6.0, 15.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 2.42 (s, 6 H), 2.93 (ddd,  $J = 2.3, 10.1, 15.7 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.72 (ddd,  $J = 3.0, 5.7, 15.7 \text{ Hz}$ , 2 H), 5.09 – 5.14

(m, 2 H), 5.17 (bs, 2 H), 5.59 (ddd,  $J = 2.3, 3.0, 5.7$  Hz, 2 H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4 H), 7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.7 (x2), 27.1 (x6), 32.2 (x2), 38.8 (x2), 41.3 (x2), 58.8 (x2), 69.0 (x2), 119.4 (x2), 127.2 (x4), 130.2 (x4), 137.1 (x2), 139.2 (x2), 144.1 (x2), 177.6 (x2).

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [M + K] $^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{K}$ : 737.2327 found: 737.2341.

**1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate (17b)**



Prepared according to **General Procedure 11** from 1-(1-tosylazetidino-2-yl)prop-2-yn-1-yl benzoate **14n** (89.0 mg, 0.241 mmol) in 3 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30% EtOAc/heptane). The 3 diastereomers of **17b** were obtained as white solids (83.9 mg, 0.114 mmol, **92%**).  $dr = 1:2.4:5.8$ .

**IR (neat):** 423, 450, 476, 523, 550, 568, 583, 618, 651, 662, 676, 688, 692, 762, 793, 823, 837, 862, 883, 931, 996, 1023, 1069, 1092, 1156,

1186, 1211, 1264, 1315, 1337, 1363, 1400, 1451, 1494, 1598, 1711, 2924, 3064  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4R\*,5bS\*,9R\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate:**

$R_f = 0.57$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 150  $^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87 (q,  $J = 5.7$  Hz, 4 H), 2.37 (s, 6 H), 3.57 (dt,  $J = 6.6, 15.4$  Hz, 2 H), 3.74 – 4.07 (m, 2 H), 5.02 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2 H), 5.61 (q,  $J = 2.8$  Hz, 2 H), 5.67 – 5.92 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4 H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4 H), 7.58 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4 H), 7.99 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.6 (x2), 31.9 (x2), 41.0 (x2), 58.4 (x2), 70.3 (x2), 122.5 (x2), 127.3 (x4), 128.6 (x4), 129.8 (x4), 130.0 (x2), 130.3 (x4), 133.4 (x2), 136.3 (x2), 136.6 (x2), 144.4 (x2), 165.5 (x2).

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ : 761.1962 found: 761.1944.

**(4R\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate:**

$R_f = 0.5$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 150  $^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 – 1.66 (m, 1 H), 1.77 – 1.87 (m, 1 H), 1.87 – 1.98 (m, 1 H), 2.06 – 2.16 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.98 – 3.22 (m, 1 H), 3.46 (ddd,  $J = 3.6, 10.4, 15.6$  Hz, 1 H), 3.82 (dt,  $J = 4.1, 15.6$  Hz, 1 H), 3.93 (ddd,  $J = 2.7, 6.1, 15.7$  Hz, 1 H), 5.06 – 5.10 (m, 1 H), 5.10 – 5.24 (m, 1 H), 5.47 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1 H), 5.51 – 5.74 (m, 2 H), 5.80 – 5.99 (m, 1 H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.40 – 7.46 (m, 4 H), 7.53 – 7.62 (m, 2 H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 8.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.6, 21.7, 31.9, 32.0, 40.7, 41.7, 58.6, 58.7, 70.0, 70.0, 120.2, 122.1, 127.3 (x4), 128.5 (x2), 128.5 (x2), 129.7 (x2), 129.9 (x2), 130.0 (x2), 130.2 (x2), 130.3 (x2), 133.3, 133.3, 136.0, 136.6, 136.8, 139.6, 144.2, 144.4, 165.4, 165.7.

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ : 761.1962 found: 761.1948.

**(4S\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate:**

$R_f = 0.43$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 150  $^\circ\text{C}$

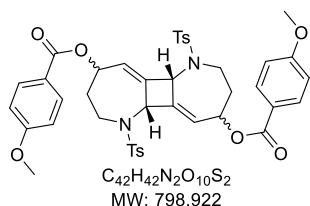
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.61 – 1.72 (m, 2 H), 1.99 – 2.16 (m, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 3.09 (ddd,  $J = 2.4, 10.1, 15.8$  Hz, 2 H), 3.86 (ddd,  $J = 2.9, 5.6, 15.7$  Hz, 2 H), 5.19 – 5.26 (m, 2 H), 5.44 (dt,  $J = 5.9, 7.4$  Hz, 2 H), 5.80 (dq,  $J = 1.7, 4.8$  Hz, 2 H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4 H), 7.44 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4 H), 7.53 – 7.63 (m, 2 H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4 H), 8.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7 (x2), 32.2 (x2), 41.4 (x2), 58.9 (x2), 69.8 (x2), 119.6 (x2), 127.3 (x4), 128.5 (x4), 130.0 (x2), 130.0(x4), 130.2 (x2), 133.3 (x2), 136.9 (x2), 139.8 (x2), 144.1 (x2), 165.7 (x2).

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ : 761.1962 found: 761.1958.



**1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-methoxybenzoate) (17c)**



Prepared according to **General Procedure 11** from 1-(1-tosylazetidino-2-yl)prop-2-yn-1-yl 4-methoxybenzoate **14o** (119.7 mg, 0.30 mmol) in 3 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30% to 40% EtOAc/heptane). The 3 diastereomers of **17c** were obtained as white solids (117.9 mg, 0.148 mmol, **92%**). *dr* = 1:1.7:4.4.

**IR (neat):** 443, 513, 545, 571, 610, 636, 654, 662, 695, 714, 769, 813, 847, 913, 942, 1017, 1120, 1180, 1211, 1250, 1318, 1340, 1421, 1456, 1495, 1510, 1581, 1604, 1703, 2841, 2925 cm<sup>-1</sup>.

**(4R\*,5bS\*,9R\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-methoxybenzoate):**

*R<sub>f</sub>* = 0.42 (100% Et<sub>2</sub>O), mp: dec > 150 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.75 – 1.90 (m, 4 H), 2.38 (s, 6 H), 3.57 (ddd, *J* = 3.3, 9.8, 15.6 Hz, 2 H), 3.71 – 3.87 (m, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 4.95 – 5.01 (m, 2 H), 5.53 – 5.62 (m, 2 H), 5.69 – 5.85 (m, 2 H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 4 H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 22.9 (x2), 32.0 (x2), 41.1 (x2), 55.6 (x2), 58.3 (x2), 70.0 (x2), 113.7 (x4), 126.8 (x2), 127.3 (x4), 130.3 (x4), 131.9 (x4), 136.2 (x2), 136.4 (x2), 144.4 (x2), 145.2 (x2), 163.6 (x2), 165.3 (x2).

**HR-MS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>Na: 821.2173 found: 821.2162.

**(4R\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-methoxybenzoate):**

*R<sub>f</sub>* = 0.37 (100% Et<sub>2</sub>O), mp: dec > 150 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.71 – 1.94 (m, 3 H), 2.08 (dt, *J* = 6.8, 14.7 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.16 (ddd, *J* = 2.2, 10.0, 15.6 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, *J* = 3.6, 10.0, 15.6 Hz, 1 H), 3.64 – 3.95 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.09 (brs, 1 H), 5.11 (brs, 1 H), 5.44 (q, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 5.50 – 5.56 (m, 2 H), 5.84 – 6.03 (m, 1 H), 6.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8.2, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.2, 2 H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.98 (d, *J* = 9 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.6, 21.7, 32.0, 32.1, 40.7, 41.8, 55.6 (x2), 58.7 (x2), 69.7 (x2), 113.7 (x4), 120.4, 122.3, 122.3 (x2), 127.3 (x2), 127.3 (x2), 130.2 (x2), 130.3 (x2), 131.8 (x2), 132.1 (x2), 135.8, 136.7, 136.8, 139.4, 144.1, 144.4, 163.7 (x2), 165.2, 165.4.

**HR-MS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>K: 837.1912 found: 837.1895.

**(4S\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-methoxybenzoate):**

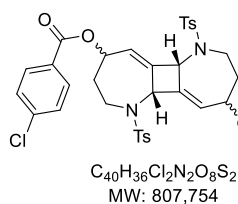
*R<sub>f</sub>* = 0.33 (100% Et<sub>2</sub>O), mp: dec > 150 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.65 (dddd, *J* = 2.9, 7.1, 10.0, 14.7 Hz, 2 H), 1.95 – 2.08 (m, 2 H), 2.35 (s, 6 H), 3.07 (ddd, *J* = 2.4, 10.1, 15.7 Hz, 2 H), 3.79 – 3.89 (m, 2 H), 3.86 (s, 6 H), 5.23 (tt, *J* = 1.3, 2.5 Hz, 2 H), 5.36 – 5.44 (m, 2 H), 5.75 (dt, *J* = 2.5, 5.7 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 4 H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 8.00 (d, *J* = 9 Hz, 4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.7 (x2), 32.3 (x2), 41.4 (x2), 55.6 (x2), 58.9 (x2), 69.4 (x2), 113.7 (x4), 119.8 (x2), 122.4 (x2), 127.3 (x4), 130.2 (x4), 132.1 (x4), 137.0 (x2), 139.6 (x2), 144.1 (x2), 163.6 (x2), 165.4 (x2).

**HR-MS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>Na: 821.2173 found: 821.2157.

**1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-chlorobenzoate) (17d)**



Prepared according to **General Procedure 11** from 1-(1-tosylazetidino-2-yl)prop-2-yn-1-yl 4-chlorobenzoate **14p** (76.0 mg, 0.180 mmol) in 3 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 40% to 50% EtOAc/heptane). The 3 diastereomers of **17d** were obtained as white solids (63.0 mg, 0.078 mmol, **87%**). *dr* = 1:1.7:4.4.

**IR (neat):** 439, 478, 510, 528, 547, 588, 655, 685, 709, 735, 759, 813, 848, 902, 917, 944, 970, 1013, 1056, 1100, 1150, 1209, 1238, 1280, 1305, 1319, 1336, 1401, 1448, 1488, 1593, 1711, 2926, 3063 cm<sup>-1</sup>.

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na: 829.1182 found: 829.1216.

**(4R\*,5bS\*,9R\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-chlorobenzoate):**

*R<sub>f</sub>* = 0.31 (35% EtOAc/heptane), dec > 150 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.75 – 1.91 (m, 4 H), 2.39 (s, 6 H), 3.50 – 3.63 (m, 2 H), 3.81 – 3.97 (m, 2 H), 4.86 – 5.10 (m, 2 H), 5.51 – 5.65 (m, 2 H), 5.69 – 5.91 (m, 2 H), 7.30 – 7.35 (m, 4 H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  21.7 (x2), 31.8 (x2), 41.0 (x2), 58.4 (x2), 70.6 (x2), 122.4 (x2), 127.4 (x4), 127.8 (x2), 128.9 (x4), 130.4 (x4), 131.2 (x4), 136.5 (x2), 136.6 (x2), 139.9 (x2), 144.5 (x2), 164.7 (x2).

**(4R\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-chlorobenzoate):**

*R<sub>f</sub>* = 0.25 (35% EtOAc/heptane), mp: dec > 150 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.61 – 1.74 (m, 1 H), 1.75 – 1.84 (m, 1 H), 1.87 – 1.98 (m, 1 H), 2.05 – 2.13 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.16 (ddd, *J* = 2.4, 10.1, 15.7 Hz, 1 H), 3.44 (ddd, *J* = 3.6, 10.3, 15.5 Hz, 1 H), 3.81 (dt, *J* = 4.2, 15.6 Hz, 1 H), 3.92 (ddd, *J* = 2.9, 5.8, 15.7 Hz, 1 H), 5.11 (dd, *J* = 2.3, 4.3 Hz, 2 H), 5.47 (q, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 5.49 – 5.54 (m, 1 H), 5.53 – 5.61 (m, 1 H), 5.90 – 6.00 (m, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  21.6, 21.7, 32.0, 32.1, 40.6, 41.6, 58.7 (x2), 70.2 (x2), 120.1, 121.9, 127.2 (x2), 127.3 (x2), 128.3, 128.3, 128.8 (x2), 128.9 (x2), 130.2 (x2), 130.3 (x2), 131.1 (x2), 131.4 (x2), 136.1, 136.7, 139.8, 139.9 (x3), 144.2, 144.4, 164.6, 164.8.

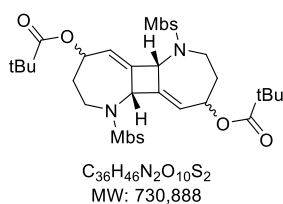
**(4S\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-ditosyl-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(4-chlorobenzoate):**

*R<sub>f</sub>* = 0.16 (35% EtOAc/heptane), mp: dec > 150 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.71 – 1.83 (m, 2 H), 1.92 – 2.15 (m, 2 H), 2.36 (s, 6 H), 3.06 (ddd, *J* = 2.7, 10.3, 15.7 Hz, 2 H), 3.82 (ddd, *J* = 3.5, 5.1, 15.7 Hz, 2 H), 5.25 (p, *J* = 1.2 Hz, 2 H), 5.41 (q, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 5.69 (dt, *J* = 2.5, 5.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  21.7 (x2), 32.4 (x2), 41.2 (x2), 59.0 (x2), 69.8 (x2), 119.5 (x2), 127.2 (x4), 128.4 (x4), 128.8 (x2), 130.2 (x4), 131.5 (x4), 137.1 (x2), 139.8 (x2), 140.1 (x2), 144.2 (x2), 164.8 (x2).

**1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (17e)**



Prepared according to **General Procedure 11** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidino-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate **14q** (31.0 mg, 0.087 mmol) in 3 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30% to 40% EtOAc/heptane). The 3 diastereomers of **17e** were obtained as white solids (28.3 mg, 0.0387 mmol, **89%**). *dr* = 1:1.5:4.5.

**IR (neat):** 455, 478, 499, 524, 550, 571, 586, 627, 658, 670, 710, 727, 762, 785, 803, 814, 832, 854, 882, 935, 956, 1006, 1021, 1074, 1093, 1150, 1181, 1210, 1262, 1307, 1337, 1398, 1415, 1442, 1460, 1480, 1498, 1576, 1595, 1723, 2934, 2973 cm<sup>-1</sup>.

**(4R\*,5bS\*,9R\*,10bS\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate):**

$R_f = 0.42$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 200 °C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.1 (s, 18 H), 1.6 – 1.7 (m, 2 H), 1.8 (tt,  $J = 5.0, 9.6$  Hz, 2 H), 3.4 (ddd,  $J = 3.4, 10.1, 15.6$  Hz, 2 H), 3.8 (dt,  $J = 4.2, 15.6$  Hz, 2 H), 3.9 (s, 6 H), 4.9 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2 H), 5.3 (s, 2 H), 5.6 (td,  $J = 1.6, 2.9$  Hz, 2 H), 7.0 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4 H), 7.8 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.2 (x6), 31.8 (x2), 38.8 (x2), 40.6 (x2), 55.8 (x2), 58.4 (x2), 69.3 (x2), 114.8 (x4), 122.4 (x2), 129.4 (x4), 131.2 (x2), 136.1 (x2), 163.5 (x2), 177.4 (x2).

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ : 753.2486 found: 753.2452.

**(4R\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate):**

$R_f = 0.36$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 200 °C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.11 (s, 9 H), 1.16 (s, 9 H), 1.36 – 1.50 (m, 1 H), 1.58-1.62 (m, 1 H), 1.76 (dq,  $J = 4.9, 10.1$  Hz, 1 H), 1.89 – 2.05 (m, 1 H), 3.02 (ddd,  $J = 2.1, 9.8, 15.9$  Hz, 1 H), 3.32 (ddd,  $J = 3.5, 10.4, 15.7$  Hz, 1 H), 3.71 (dt,  $J = 4.2, 15.9$  Hz, 1 H), 3.81 (ddd,  $J = 2.6, 6.4, 16.0$  Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 5.02 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 5.06 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 5.19 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 5.26 (qd,  $J = 2.6, 4.8$  Hz, 1 H), 5.40 – 5.43 (m, 1 H), 5.78 (dd,  $J = 2.3, 4.0$  Hz, 1 H), 6.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2 H), 7.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.1 (x3), 27.2 (x3), 31.9 (x2), 38.7, 38.8, 40.5, 41.6, 55.8, 55.8, 58.5, 58.6, 69.2, 69.2, 114.7 (x2), 114.8 (x2), 120.2, 121.8, 129.4 (x2), 129.4 (x2), 131.4, 131.4, 136.0, 139.1, 163.3, 163.4, 177.3, 177.7.

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ : 753.2486 found: 753.2453.

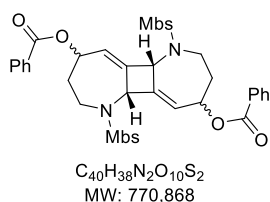
**(4S\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate):**

$R_f = 0.27$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 200 °C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16 (s, 18 H), 1.44 – 1.57 (m, 2 H), 1.82 – 1.99 (m, 2 H), 2.93 (ddd,  $J = 2.2, 10.0, 15.9$  Hz, 2 H), 3.73 (ddd,  $J = 2.8, 5.9, 15.8$  Hz, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 5.12 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 5.58 (dd,  $J = 2.0, 4.4$  Hz, 2 H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4 H), 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.1 (x6), 32.2 (x2), 38.8 (x2), 41.3 (x2), 55.8 (x2), 58.8 (x2), 69.1 (x2), 114.7 (x4), 119.4 (x2), 129.3 (x4), 131.7 (x2), 139.2 (x2), 163.3 (x2), 177.6 (x2).

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ : 753.2486 found: 753.2486.

**1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate (17f)**

Prepared according to **General Procedure 11** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidino-2-yl)prop-2-yn-1-yl benzoate **14r** (79.6 mg, 0.206 mmol) in 3 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50% to 60% EtOAc/heptane). The 3 diastereomers of **17f** were obtained as white solids (57.8 mg, 0.075 mmol, **73%**).  $dr = 1:1.8:4.2$

**IR (neat):** 455, 560, 572, 628, 667, 710, 765, 803, 833, 919, 940, 1018, 1068, 1092, 1155, 1178, 1209, 1270, 1314, 1339, 1414, 1451, 1497, 1578, 1594, 1709, 2842, 2926, 3067  $\text{cm}^{-1}$ .

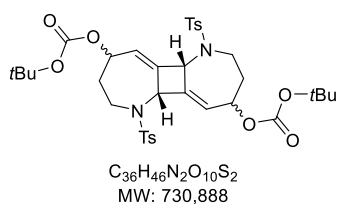
**(4R\*,5bS\*,9R\*,10bS\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate:**

$R_f = 0.37$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 150 °C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 – 1.95 (m, 4 H), 3.56 (ddd,  $J = 4.8, 8.5, 15.5$  Hz, 2 H), 3.77 – 3.85 (m, 2 H), 3.81 (s, 6 H), 5.01 (p,  $J = 2.4$  Hz, 2 H), 5.64 (brs, 2 H), 5.74 (dt,  $J = 2.5, 4.6$  Hz, 2 H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4 H), 7.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4 H), 7.56 – 7.62 (m, 2 H), 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H), 7.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.0 (x2), 40.9 (x2), 55.8 (x2), 58.4 (x2), 70.1 (x2), 114.9 (x4), 122.5 (x2), 128.5 (x4), 129.4 (x4), 129.8 (x2), 129.9 (x4), 131.1 (x2), 133.3 (x2), 139.6 (x2), 163.5 (x2), 165.5 (x2).

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ : 793.1860 found: 793.1844.

**(4R\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate:** $R_f = 0.3$  (50% EtOAc/heptane), mp: dec > 150 °C $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 – 1.67 (m, 1 H), 1.76 – 1.88 (m, 1 H), 1.89 – 1.97 (m, 1 H), 2.02 – 2.23 (m, 1 H), 3.16 (ddd,  $J = 2.2, 9.9, 15.8$  Hz, 1 H), 3.46 (ddd,  $J = 3.6, 10.4, 15.7$  Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.77 – 4.01 (m, 2 H), 5.09 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 5.13 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 5.43 – 5.50 (m, 1 H), 5.57 – 5.69 (m, 2 H), 5.92 (dt,  $J = 1.6, 4.8$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.35 – 7.48 (m, 4 H), 7.52 – 7.62 (m, 2 H), 7.76 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 8.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H). $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.9, 32.1, 40.6, 41.7, 55.7, 55.8, 58.6, 58.7, 70.1 (x2), 114.7 (x2), 114.9 (x2), 120.2, 122.0, 128.5 (x2), 128.5 (x2), 129.4 (x2), 129.4 (x2), 129.8 (x3), 130.0 (x3), 131.2, 131.3, 133.3, 133.3, 136.1, 139.6, 163.3, 163.5, 165.5, 165.7.**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ : 793.1860 found: 793.1846.**(4S\*,5bS\*,9S\*,10bS\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl dibenzoate:** $R_f = 0.23$  (50% EtOAc/heptane), mp.: dec > 150 °C $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (dddd,  $J = 2.9, 7.6, 10.3, 14.9$  Hz, 2 H), 2.02 – 2.11 (m, 2 H), 3.09 (ddd,  $J = 2.3, 10.0, 15.7$  Hz, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 3.85 (ddd,  $J = 2.8, 5.6, 15.5$  Hz, 2 H), 5.22 (tt,  $J = 1.3, 2.5$  Hz, 2 H), 5.41 – 5.48 (m, 2 H), 5.82 (ddd,  $J = 1.9, 3.2, 5.4$  Hz, 2 H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4 H), 7.44 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4 H), 7.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4 H), 8.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4 H). $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.1 (x2), 41.3 (x2), 55.6 (x2), 58.8 (x2), 69.8 (x2), 114.6 (x4), 119.4 (x2), 128.4 (x4), 129.3 (x4), 129.9 (x2), 130.0 (x4), 131.3 (x2), 133.2 (x2), 139.7 (x2), 163.2 (x2), 165.6 (x2).**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ : 793.1860 found: 793.1848.**5bR\*,10bR\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl di-tert-butyl bis(carbonate) (17g)**Prepared according to **General Procedure 11** from 1-(1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidino-2-yl)prop-2-yn-1-yl benzoate **14r** (49.2 mg, 0.135 mmol) in 3 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50% to 70%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). The 3 diastereomers of **17g** were obtained as white solids (42.3 mg, 0.058 mmol, **86%**).  $dr = 1:3.5:5.4$ **IR (neat):** 501, 526, 552, 570, 623, 652, 664, 702, 719, 739, 771, 802, 855, 883, 931, 953, 995, 1021, 1037, 1089, 1150, 1207, 1254, 1273, 1317, 1342, 1369, 1396, 1458, 1494, 1597, 1736, 2933, 2976  $\text{cm}^{-1}$ .**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ : 753.286 found: 753.2490.**(4S\*,5bR\*,9S\*,10bR\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl di-tert-butyl bis(carbonate):** $R_f = 0.35$  (70%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane), mp: dec > 200 °C $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (s, 18 H), 1.60 – 1.71 (m, 2 H), 1.74 – 1.84 (m, 2 H), 2.44 (s, 6 H), 3.46 (ddd,  $J = 3.0, 10.0, 15.8$  Hz, 2 H), 3.76 (dt,  $J = 4.5, 16.0$  Hz, 2 H), 4.92 (quint,  $J = 2.5$  Hz, 2 H), 5.09 – 5.17 (m, 2 H), 5.70 – 5.75 (m, 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4 H), 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H). $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7 (x2), 27.9 (x6), 31.6 (x2), 40.9 (x2), 58.3 (x2), 72.5 (x2), 82.8 (x2), 121.8 (x2), 127.3 (x4), 130.3 (x4), 136.5 (x2), 136.7 (x2), 144.2 (x2), 152.7 (x2).**(4R\*,5bR\*,9S\*,10bR\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl di-tert-butyl bis(carbonate):** $R_f = 0.24$  (70%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane), mp: dec > 200 °C $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 – 1.21 (m, 1 H), 1.45 (s, 9H), 1.46 (s, 9 H), 1.61 – 1.74 (m, 1 H), 1.72 – 1.83 (m, 1 H), 1.97 (dt,  $J = 6.9, 14.3$  Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.99 – 3.08 (m, 1 H), 3.40 (ddd,  $J = 3.4, 10.0, 15.8$  Hz, 1 H), 3.77 (dt,  $J = 4.2, 15.8$  Hz, 1 H), 3.91 (dd,  $J = 7.7, 15.9$  Hz, 1 H), 4.79 (h,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 4.94 – 4.99 (m, 1 H), 5.01 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 5.09 – 5.17 (m, 1 H), 5.91 (dq,  $J = 2.1, 4.4$  Hz, 1 H), 5.96 (ddt,  $J = 1.6, 3.4, 4.7$  Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 21.8, 27.9 (x6), 30.7, 31.6, 40.8, 42.0, 58.1, 58.5, 72.4, 72.8, 82.8, 82.8, 119.6, 121.9, 127.3 (x2), 127.6 (x2), 130.3 (x2), 130.3 (x2), 135.8, 136.6, 136.9, 138.5, 144.2, 144.3, 152.5, 152.7.

**(4R\*,5bR\*,9R\*,10bR\*)-1,6-bis((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2,3,4,5b,6,7,8,9,10b-decahydrocyclobuta[1,2-b:3,4-b']bis(azepine)-4,9-diyl di-tert-butyl bis(carbonate):**

$R_f = 0.14$  (70%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane), mp.: dec > 200 °C

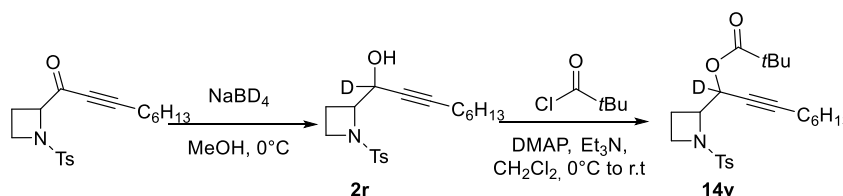
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (dtd,  $J = 1.7, 9.5, 14.8$  Hz, 2 H), 1.46 (s, 18 H), 1.89 – 2.06 (m, 2 H), 2.45 (s, 6 H), 2.99 (ddd,  $J = 1.6, 9.2, 16.0$  Hz, 2 H), 3.90 (ddd,  $J = 1.8, 7.6, 16.0$  Hz, 2 H), 4.88 – 4.97 (m, 2 H), 4.97 – 5.12 (m, 2 H), 6.07 – 6.13 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4 H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.8 (x2), 27.9 (x6), 31.0 (x2), 41.8 (x2), 58.4 (x2), 72.7 (x2), 82.7 (x2), 119.4 (x2), 127.6 (x4), 130.3 (x4), 136.1 (x2), 138.6 (x2), 144.3 (x2), 152.6 (x2).

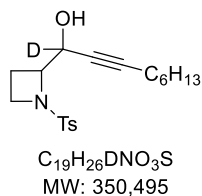
## Synthesis of $^{17}\text{O}$ and Deuterium Labeled Molecules

### Synthesis of Deuterium Labeled 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-yl-1-d pivalate

#### 14v



#### 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-d-1-ol (2r)



To a solution of 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-one (141.0 mg, 0.406 mmol, 1 eq.) in anhydrous MeOH (2 mL) at 0 °C was added  $\text{NaBD}_4$  (25 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h and quenched with 10%  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ . The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 15 mL) and brine (1 × 15 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 40%  $\text{EtOAc}$ /heptane) to afford the desired pure 1-(1-tosylazetid-2-yl)non-2-yn-1-d-1-ol **2r** (114.0 mg, 0.325 mmol, **80%**, **98%D labeled**) as a colorless oil.  $dr = 1:1.6$ .  $R_f = 0.45$  (40%  $\text{EtOAc}$ /Cyclohexane)

**IR (neat):** 504, 549, 606, 670, 709, 816, 941, 970, 1018, 1032, 1092, 1157, 1233, 1291, 1305, 1339, 1402, 1456, 1597, 2857, 2926, 3487  $\text{cm}^{-1}$ .

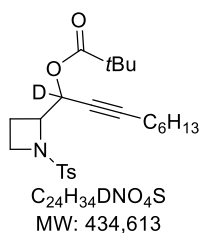
#### Mixture of the two diastereomers

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 – 0.87 (m, 6 H), 1.19 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.41 (m, 4 H), 1.42 – 1.54 (m, 4 H), 1.82 – 1.90 (m, 1.3 H), 1.91 – 1.99 (m, 0.7 H), 2.04 (qd,  $J = 8.7, 11.4$  Hz, 0.7 H), 2.16 (td,  $J = 2.0, 7.4$  Hz, 1.5 H), 2.22 (td,  $J = 2.3, 7.1$  Hz, 2.5 H), 2.35 (ddt,  $J = 8.0, 8.9, 11.2$  Hz, 1.3 H), 2.47 (brs, 6 H), 3.12 (s, 1.3 H), 3.44 (q,  $J = 8.4$  Hz, 0.7 H), 3.53 (q,  $J = 8.6$  Hz, 1.3 H), 3.68 – 3.75 (m, 2 H), 3.79 (t,  $J = 8.2$  Hz, 0.7 H), 3.81 (bs, 0.7 H), 4.03 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1.3 H), 4.49 – 4.60 (m, 0.4 H, 2% no D), 7.36 – 7.42 (m, 4 H), 7.72 – 7.76 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 (x2), 16.6 (x2), 18.7 (x2), 21.7 (x2), 22.5, 22.6, 28.4, 28.5 (x3), 31.3 (x2), 47.3, 47.9, 63.5 – 66.9 (m, 2 C), 66.8, 67.9, 75.4, 76.0, 87.6, 87.8, 128.4 (x2), 128.6 (x2), 130.0 (x4), 130.5, 131.3, 144.4, 144.6;

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{SDNa}$ : 373.1667; found: 373.1639.



**1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl-1-d pivalate (14v)**

To a solution of 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-d-1-ol **2r** (44.8 mg, 0,128 mmol, 1 eq) in anhydrous  $CH_2Cl_2$  (1.3 mL) at 0 °C was added  $Et_3N$  (26  $\mu$ L, 0.187 mmol, 1.45 eq.), DMAP (1.6 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq.) and finally the pivaloyl chloride (20  $\mu$ L, 0.162 mmol, 1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, then quenched with NaOH (10 mL,  $c = 1$  M). The aqueous layer was then extracted with  $CH_2Cl_2$  (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were washed with  $H_2O$  (2  $\times$  10 mL) and brine (1  $\times$  10 mL), dried ( $MgSO_4$ ), filtered, and the solvent was removed

under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $SiO_2$ , 15% EtOAc/heptane) to afford the desired pure 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl-1-d pivalate **14v** (44.8 mg, 0.103 mmol, **80%, 98%D labeled**) as a colorless oil.  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.51$  (30 % EtOAc /Cyclohexane). **IR (neat):** 469, 500, 549, 604, 669, 710, 769, 803, 816, 939, 984, 1019, 1032, 1046, 1076, 1090, 1133, 1170, 1240, 1289, 1307, 1344, 1396, 1459, 1478, 1495, 1598, 1732, 2245, 2859, 2929,2957  $cm^{-1}$ .

**Mixture of the two diastereomers**

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H), 1.20 (s, 7.7 H), 1.21 (s, 10.3 H), 1.22 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.38 (m, 4 H), 1.40 – 1.51 (m, 4 H), 1.95 – 2.12 (m, 2 H), 2.14 (td,  $J = 2.1, 6.9$  Hz, 2.4 H), 2.19 (td,  $J = 2.1, 6.9$  Hz, 1.6 H), 2.25 – 2.43 (m, 2 H), 2.43 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 3.58 – 3.65 (m, 2 H), 3.68 – 3.75 (m, 2 H), 4.05 – 4.11 (m, 0.8 H), 4.27 (ddd,  $J = 2.7, 6.8, 9.1$  Hz, 1.2 H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H).

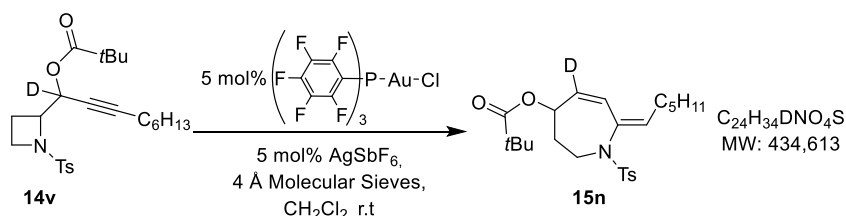
**Major diastereomer<sup>221</sup>**

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  14.2, 16.8, 18.7, 22.6, 22.6, 27.2 (x3), 28.5 (x2), 31.3, 39.0, 47.3, 64.2, 73.9, 87.6, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.6, 144.0, 176.8.

**Minor diastereomer<sup>221</sup>**

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  14.3, 18.2, 18.8, 22.6, 22.6, 27.1 (x3), 28.4 (x2), 31.4, 38.9, 47.9, 62.9, 73.9, 88.3, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 132.6, 144.0, 177.0.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{24}H_{34}DNO_4SNa$ : 457.2242; found: 457.2218.

**Gold Catalyzed Cascade Reaction of Deuterium labeled 14v to Deuterium Labeled Tetrahydroazepine 2n**

Prepared according to **General Procedure 5** from 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl-1-d pivalate **14v** (20.8 mg, 0.048 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $Et_3N$  deactivated silica ( $SiO_2$ , 20%  $Et_2O$ /heptane). **15n** was obtained as a colorless oil (15.5 mg, 0.036 mmol, **75%, 97%D labeled**).  $R_f = 0.51$  (20 % EtOAc/Cyclohexane).

**IR (neat):** 544, 578, 648, 686, 709, 730, 770, 813, 912, 991, 1033, 1092, 1156, 1279, 1345, 1460, 1479, 1726, 2858, 2927, 2957  $cm^{-1}$ .

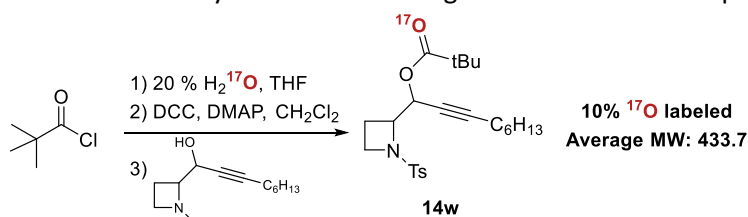
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.21 – 1.32 (m, 4 H), 1.32 – 1.40 (m, 2 H), 1.94 – 2.14 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.51 (dt,  $J = 5.2, 12.9$  Hz, 1 H), 3.80 (ddd,  $J = 5.2, 9.1, 12.9$  Hz, 1 H), 5.20 (ddt,  $J = 2.7, 3.1, 9.1$  Hz, 1 H), 5.67 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )<sup>221</sup>**  $\delta$  14.1, 21.6, 22.5, 27.1 (x3), 28.0, 28.6, 31.4, 32.1, 38.7, 45.1, 71.4, 126.0, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 131.2, 131.0 (t,  $J = 26.0$  Hz), 136.5, 137.6, 143.3, 177.4.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{24}H_{34}DNO_4SNa$ : 457.2242; found: 457.2237.

## Synthesis of $^{17}\text{O}$ Labeled 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **14w**

The  $^{17}\text{O}$  labeled material have been synthesized following a modified described procedure.<sup>222</sup>



In a sealed tube under argon atmosphere pivaloyl chloride (41  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry degassed THF (0.3 mL),  $\text{H}_2^{17}\text{O}$  (6  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol, 20%  $\text{H}_2^{17}\text{O}$ , 1eq.) was subsequently added. The reaction was stirred for 4 hours. Solid DMAP (88 mg, 0.72 mmol, 2.2 eq.) was added followed by dicyclohexylcarbodiimide (75 mg, 0.36 mmol, 1.1 eq.). Once all solids had dissolved, a solution of 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-ol **2a** (115 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added and the reaction mixture was heated to 40  $^\circ\text{C}$  for 2 days. The solvent was evaporated, and the crude residue was purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/heptane). The pure  $^{17}\text{O}$  labeled 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **14w** (115 mg, 0.265 mmol, **80%**) was obtained as colorless oil.  $d_r = 1:1.5$ .

$R_f = 0.51$  (30 % EtOAc/Cyclohexane).

**IR (neat):** 550, 606, 636, 670, 708, 736, 766, 815, 939, 969, 1031, 1093, 1138, 1162, 1275, 1306, 1350, 1459, 1735, 2859, 2930, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

### Mixture of the two diastereomers

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H), 1.20 (s, 7.7 H), 1.21 (s, 10.3 H), 1.22 – 1.30 (m, 8 H), 1.30 – 1.38 (m, 4 H), 1.40 – 1.51 (m, 4 H), 1.95 – 2.12 (m, 2 H), 2.14 (td,  $J = 2.1, 6.9$  Hz, 2.4 H), 2.19 (td,  $J = 2.1, 6.9$  Hz, 1.6 H), 2.25 – 2.43 (m, 2 H), 2.43 (s, 3.6 H), 2.44 (s, 2.4 H), 3.58 – 3.65 (m, 2 H), 3.68 – 3.75 (m, 2 H), 4.05 – 4.11 (m, 0.8 H), 4.27 (ddd,  $J = 2.7, 6.8, 9.1$  Hz, 1.2 H), 5.53 – 5.57 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H).

### Major diastereomer

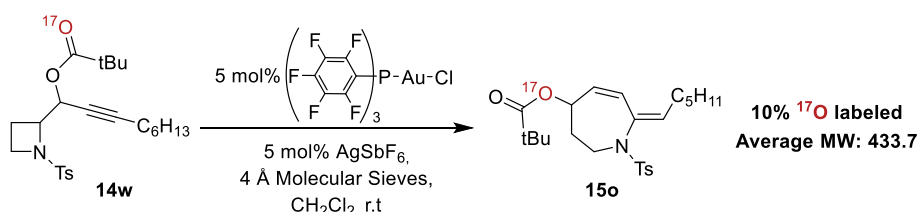
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 16.8, 18.7, 22.6, 22.6, 27.2 (x3), 28.5 (x2), 31.3, 39.0, 47.3, 63.7, 64.2, 73.9, 87.6, 128.1 (x2), 129.8 (x2), 133.6, 144.0, 176.8.

**Minor diastereomer**  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.3, 18.2, 18.8, 22.6, 22.6, 27.1 (x3), 28.4 (x2), 31.4, 38.9, 47.9, 62.9, 66.5, 73.9, 88.3, 128.4 (x2), 129.8 (x2), 132.6, 144.0, 177.0.

$^{17}\text{O}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  349 ( $W_{1/2} = 1200$  Hz).

**HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [ $M + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SH}$ : 434.236 found: 434.2356.

## Gold Catalyzed Cascade Reaction of $^{17}\text{O}$ Labeled **14x** to $^{17}\text{O}$ Labeled Tetrahydroazepine **15o**



Prepared according to **General Procedure 9** from  $^{17}\text{O}$  labeled 1-(1-tosylazetididin-2-yl)non-2-yn-1-yl pivalate **1r** (63.2 mg, 0.146 mmol) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 20%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15o** was obtained as a colorless oil (45.6 mg, 0.105 mmol, **72%**).  $R_f = 0.51$  (20 % EtOAc/Cyclohexane).

**IR (neat):** 544, 578, 648, 686, 709, 730, 770, 813, 912, 991, 1033, 1092, 1156, 1279, 1345, 1460, 1479, 1726, 2858, 2927, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>222</sup> T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868–9878.

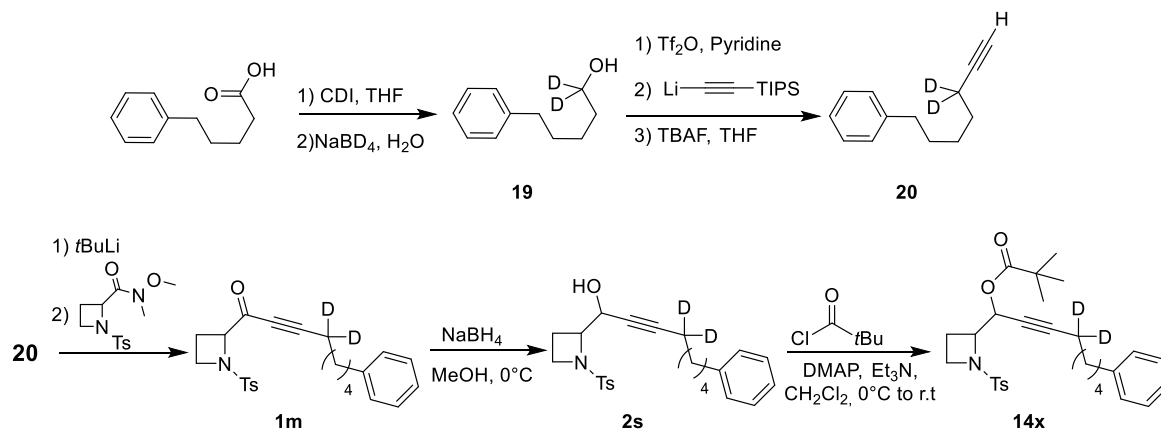
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.21 – 1.32 (m, 4 H), 1.32 – 1.40 (m, 2 H), 1.94 – 2.14 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.51 (dt,  $J = 5.2, 12.9$  Hz, 1 H), 3.80 (ddd,  $J = 5.2, 9.1, 12.9$  Hz, 1 H), 5.20 (ddt,  $J = 2.7, 3.1, 9.1$  Hz, 1 H), 5.43 (dd,  $J = 3.1, 11.8$  Hz, 1 H), 5.67 (ddd,  $J = 1.5, 6.6, 8.8$  Hz, 1 H), 6.24 (ddd,  $J = 1.5, 2.7, 11.8$  Hz, 1 H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 21.6, 22.5, 27.1 (x3), 28.0, 28.6, 31.4, 32.1, 38.7, 45.1, 71.4, 126.0, 127.6 (x2), 129.5 (x2), 131.2, 131.7, 136.5, 137.6, 143.3, 177.4.

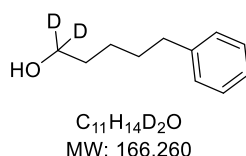
$^{17}\text{O NMR}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182 ( $W_{1/2} = 1450$  Hz).

HR-MS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$  [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 456.2179 found: 456.2188.

### Synthesis of Deuterium Labeled 8-phenyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)oct-2-yn-1-yl-4,4-d<sub>2</sub> pivalate 1s



### 5-phenylpentan-1,1-d<sub>2</sub>-1-ol (19)<sup>223</sup>



To a solution of 5-phenylpentanoic acid (1.40 g, 7.86 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (15 mL) was added 1,1'-Carbonyldiimidazole (1.66 g, 10.24 mmol, 1.3 eq) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min then cooled to 0 °C and  $\text{NaBD}_4$  (0.486 g, 11.61 mmol, 1.5 eq.) was added in one portion. Then  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) was slowly added and the reaction mixture

was stirred at this temperature for 1 h. The excess of hydride was quenched with a solution of 10% HCl (50 mL) and the solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3X20 mL). The combined organic layers were washed with a solution of saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 mL), brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and passed through a short pad of silica gel to provide the 5-phenylpentan-1,1-d<sub>2</sub>-1-ol **19** (1.29 g, 7.76 mmol, **quant**, **80% D labeled**), as a colorless oil.  $R_f = 0.27$  (30%  $\text{EtOAc}$ /heptane).

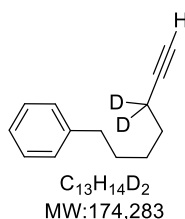
IR (neat): 481, 512, 570, 630, 744, 908, 964, 1030, 1067, 1101, 1133, 1172, 1350, 1453, 1495, 1603, 1707, 2088, 2192, 2856, 2929, 3026, 3061, 3084, 3331  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.21 (s, 1 H), 1.35 – 1.47 (m, 2 H), 1.55 – 1.63 (m, 2 H), 1.63 – 1.70 (m, 2 H), 2.63 (t,  $J = 7.7$ , 2 H), 3.56 – 3.68 (m, 0.2 H, 20% no D), 7.14 – 7.22 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 25.5, 31.4, 32.7, 36.0, 62.3 (m, 1 C), 125.8, 128.4 (x2), 128.5 (x2), 142.7.

<sup>223</sup> S.-H. Hwang, M. A. Blaskovich, H.-O. Kim, *Open Org. Chem. J.* **2008**, *2*, 107–109.



**(hept-6-yn-1-yl-5,5-d<sub>2</sub>)benzene (20)**<sup>224</sup>

To a solution of 5-phenylpentan-1,1-d<sub>2</sub>-1-ol **19** (2.44 g, 14.85 mmol, 1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL, *c* = 0.25 M) at -20 °C was added pyridine (1.2 mL, 14.85 mmol, 1 eq.) followed by a slow addition of triflic anhydride (3.6 mL, 21.6 mmol, 1.45 eq.). The reaction mixture was stirred 5 min at -20 °C then allowed to stir 1 h at 0 °C. Then the excess of triflic anhydride was quenched with water (20 mL) and the bilayer system was separated. The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>) and heptane was added (120 mL) and passed through a celite pad. The solvent was removed under reduced pressure.

The 5-phenylpentyl-1,1-d<sub>2</sub> trifluoromethanesulfonate (3.42 g, 11.46 mmol, **77%**) was obtained as a colorless oil and used without further purification. The obtention of the triflate as a unique product was checked by <sup>1</sup>H NMR <sup>19</sup>F NMR.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.4 – 1.5 (m, 2 H), 1.6 – 1.7 (m, 2 H), 1.8 – 1.9 (m, 2 H), 2.6 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 4.5 (q, *J* = 6.3 Hz, 0.2 H), 7.1 – 7.2 (m, 3 H), 7.2 – 7.4 (m, 2 H).

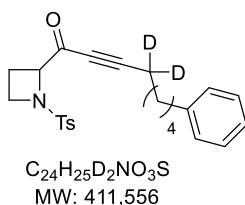
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.8.

To a solution of (Triisopropylsilyl)acetylene (2.8 mL, 12.5 mmol, 1.2 eq.) at -78 °C in THF (21 mL) was added BuLi (5.5 mL, 12.5 mmol, *c* = 2.28 M in hexane, 1.2 eq.). The reaction was warmed at 0 °C and stirred for 15 min then cooled to -78 °C and a solution of 5-phenylpentyl-1,1-d<sub>2</sub> trifluoromethanesulfonate (3.14 g, 10.53 mmol, 1 eq) in THF (21 mL) was dropwise added. Once the addition completed the reaction mixture was allowed to warm to 0 °C for 1 h. The reaction mixture was quenched with 10% HCl<sub>aq</sub> (100 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (30 mL). After separation of the bilayer system, the aqueous layer was then extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) and brine (1 × 50 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was passed through a thin pad of silica eluting with heptane. The solvent was removed under reduced pressure. The crude triisopropyl(7-phenylhept-1-yn-1-yl-3,3-d<sub>2</sub>)silane was dissolved in THF (18 mL), cooled to 0 °C and tetrabutylammonium fluoride (18 mL, 18 mmol, *c* = 1 M in THF, 1.7 eq.) was added. The reaction was allowed to stir at room temperature for 3 h then water (100 mL) and Et<sub>2</sub>O (50 mL) were added. After separation of the bilayer system, the aqueous layer was then extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) and brine (1 × 50 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, heptane) to afford the desired pure (hept-6-yn-1-yl-5,5-d<sub>2</sub>)benzene **20** (1.26 g, 7.23 mmol, **69% over two steps, 80% D labeled**) as a colorless oil. *R*<sub>f</sub> = 0.33 (Heptane).

IR (neat): 420, 491, 526, 571, 608, 690, 745, 881, 909, 1030, 1049, 1082, 1180, 1259, 1454, 1496, 1604, 2118, 2858, 2932, 3026, 3085, 3301 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.4 – 1.5 (m, 2 H), 1.5 – 1.6 (m, 2 H), 1.7 (quint, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 1.9 (s, 1 H), 2.1 – 2.2 (m, 0.2 H, 20% *no D*), 2.6 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.2 – 7.2 (m, 2 H), 7.3 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.0 – 21.3 (m, 1 C), 28.3, 28.5, 31.1, 35.9, 68.3, 84.7, 125.8, 128.4 (x2), 128.5 (x2), 142.7.

**8-phenyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)oct-2-yn-1-one-4,4-d<sub>2</sub> (1m)**

To a solution of (hept-6-yn-1-yl-5,5-d<sub>2</sub>)benzene **20** (370 mg, 2.14 mmol, 1.27 eq.) in THF (11 mL) at -78 °C was dropwise added a solution of *t*-BuLi (1.1 mL, 2.09 mmol, *c* = 1.9 M in pentane, 1.24 eq.) and the solution was stirred for 30 min. Then a solution of *N*-methoxy-*N*-methyl-1-tosylazetidine-2-carboxamide (0.5 g, 1.68 mmol, 1 eq.) in THF (11 mL) was added and stirred for 1 h. The reaction was quenched with 10% HCl<sub>aq</sub> (50 mL). Aqueous layer was extracted

with EtOAc (2 × 25 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) and brine (1 × 50 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/heptane) leading to the desired 8-phenyl-

<sup>224</sup> R. J. Armstrong-Chong, K. Matthews, J. M. Chong, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10239–10244.

1-(1-tosylazetididin-2-yl)oct-2-yn-1-one-4,4-d2 **1m** (595 mg, 1.45 mmol, **68%**, **80% D labeled**) as a colorless solid. mp: 60-62 °C.  $R_f = 0.33$  (30 % EtOAc/heptane).

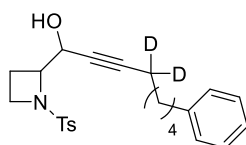
**IR (neat):** 499, 513, 550, 588, 604, 638, 650, 704, 721, 753, 802, 815, 863, 913, 945, 969, 1027, 1043, 1094, 1155, 1181, 1258, 1291, 1303, 1346, 1455, 1463, 1493, 1595, 1668, 1721, 2202, 2234, 2869, 2892, 2933  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.42 – 1.52 (m, 2 H), 1.59 – 1.70 (m, 4 H), 2.19 – 2.36 (m, 2 H), 2.37 – 2.44 (m, 0.2 H, 20% *no D*), 2.45 (s, 3 H), 2.63 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 3.66 – 3.73 (m, 1 H), 3.83 (dt,  $J = 7.9, 9.2$  Hz, 1 H), 4.55 (dd,  $J = 7.7, 9.5$  Hz, 1 H), 7.18 (dt,  $J = 3.0, 6.9$  Hz, 3 H), 7.28 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  19.6, 21.8, 27.4, 27.5, 28.5, 28.5, 35.8, 47.7, 67.7, 78.5, 100.1, 125.9, 128.4 (x2), 128.5 (x2), 128.6 (x2), 129.9 (x2), 133.2, 142.5, 144.4, 184.3.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 434.1729; found: 434.1735.

### **8-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)oct-2-yn-4,4-d2-1-ol (2s)**



$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{D}_2\text{NO}_3\text{S}$   
MW: 413.572

To a solution of the appropriate 8-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)oct-2-yn-1-one-4,4-d2 **1m** (504 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) in anhydrous MeOH (6 mL) at 0 °C was added  $\text{NaBH}_4$  (1.85 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h and quenched with 10%  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (15 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  15 mL) and brine (1  $\times$  15 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was

passed through a short pad of silica gel ( $\text{SiO}_2$ , 20 to 50 % EtOAc/heptane) to afford the desired pure 8-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)oct-2-yn-4,4-d2-1-ol **2s** (329 mg, 0.80 mmol, **66 %**, **80% D labeled**).

$dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.25$  (30 % EtOAc/heptane).

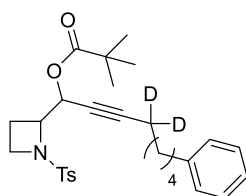
**IR (neat):** 503, 548, 605, 680, 700, 747, 815, 940, 967, 1028, 1091, 1156, 1233, 1262, 1290, 1305, 1338, 1401, 1453, 1495, 1597, 2241, 2857, 2928, 3025, 3061, 3485  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.28 – 1.40 (m, 1.6 H), 1.38 – 1.45 (m, 2.4 H), 1.43 – 1.50 (m, 1.6 H), 1.50 – 1.56 (m, 2.4 H), 1.57 – 1.65 (m, 4 H), 1.81 (m, 2 H), 1.99 (dq,  $J = 8.6, 11.5$  Hz, 0.8 H), 2.30 (dq,  $J = 8.3, 11.0$  Hz, 1.2 H), 2.47 (s, 3.6 H), 2.48 (s, 2.4 H), 2.59 (dt,  $J = 7.6, 12.4$  Hz, 4 H), 3.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1.2 H), 3.42 (q,  $J = 8.5$  Hz, 0.8 H), 3.51 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1.2 H), 3.64 – 3.73 (m, 2 H), 3.78 (q,  $J = 8.2$  Hz, 0.8 H), 3.84 (d,  $J = 1.9$  Hz, 0.8 H), 4.02 (td,  $J = 2.6, 8.1$  Hz, 1.2 H), 4.50 (dd,  $J = 2.5, 6.4$  Hz, 1.2 H), 4.62 (dd,  $J = 1.9, 8.2$  Hz, 0.8 H), 7.09 – 7.19 (m, 6 H), 7.20 – 7.29 (m, 4 H), 7.40 (t,  $J = 8.4$  Hz, 4 H), 7.74 (dd,  $J = 1.8, 8.3$  Hz, 4 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  16.7 (x2), 18.8 (x2), 21.8 (x2), 28.1, 28.2, 28.3, 28.4, 30.9, 31.0, 35.8, 35.8, 47.3, 47.7, 63.6, 66.8, 67.1, 67.9, 75.5, 76.1, 87.3, 87.4, 125.6 (x2), 128.3 (x4), 128.4 (x6), 128.7 (x2), 129.9 (x2), 130.0 (x2), 130.5, 131.4, 142.5, 142.6, 144.4, 144.6.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{D}_2\text{NO}_3\text{SNa}$ : 436.1886; found: 436.1905.

### **8-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)oct-2-yn-1-yl-4,4-d2 pivalate (14x)**



$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{D}_2\text{NO}_4\text{S}$   
MW: 497.690

To a solution of 8-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)oct-2-yn-4,4-d2-1-ol **2s** (269 mg, 0.650 mmol, 1 eq.) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) at 0 °C was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.140 mL, 1.0 mmol, 1.5 eq.), DMAP (8 mg, 0.065 mmol, 0.1 eq.) and finally the corresponding pivaloyl chloride (0.105 mL, 0.838 mmol, 1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h and quenched with 1 N  $\text{NaOH}$  (10 mL). The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  20 mL) and brine (1  $\times$  10 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced

pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/heptane) to afford the desired pure 8-phenyl-1-(1-tosylazetididin-2-yl)oct-2-yn-1-yl-4,4-d2 pivalate **14x** (295.1 mg, 0.593 mmol, **91%**, **80% D labeled**).  $dr = 1:1.5$ .  $R_f = 0.44$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 496, 550, 606, 636, 682, 700, 747, 768, 815, 903, 939, 967, 1030, 1092, 1162, 1234, 1276, 1306, 1350, 1397, 1454, 1479, 1495, 1598, 1734, 2860, 2932, 2972, 3026  $\text{cm}^{-1}$ .

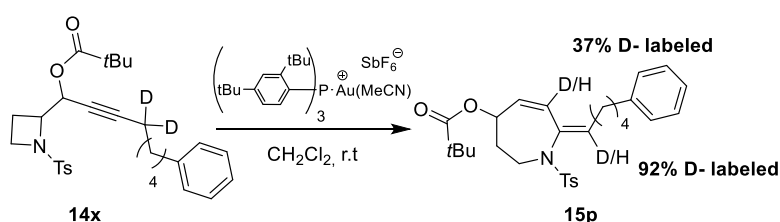
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (s, 7.2 H), 1.22 (s, 10.8 H), 1.39 (dh,  $J = 6.1, 6.8, 21.3$  Hz, 4 H), 1.49 (dt,  $J = 7.6, 15.9$  Hz, 4 H), 1.55 – 1.66 (m, 4 H), 1.94 (ddt,  $J = 5.3, 9.2, 13.1$  Hz, 0.8 H), 2.03 (qd,  $J = 5.1, 9.4$  Hz, 1.2 H), 2.14 (m, 0.4 H, 20 % *no D*), 2.24 (dq,  $J = 8.5, 20.3$  Hz, 0.8 H), 2.34 (dq,  $J = 7.8, 10.2$  Hz, 1.2 H), 2.44 (s, 3.6 H), 2.45 (s, 2.4 H), 2.59 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4 H), 3.56 – 3.66 (m, 2 H), 3.65 – 3.77 (m, 2 H), 4.08 (q,  $J = 7.2$  Hz, 0.8 H), 4.27 (ddd,  $J = 2.5, 7.0, 9.1$  Hz, 1.2 H), 5.52 – 5.58 (m, 2 H), 7.13 – 7.20 (m, 6 H), 7.22 – 7.30 (m, 4 H), 7.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2.4 H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1.6 H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1.6 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{221}$   $\delta$  16.8, 18.2, 21.7, 21.8, 27.2 (x3), 27.2 (x3), 28.1, 28.2, 28.4 (x2), 31.1, 31.1, 35.9 (x2), 39.0, 39.1, 47.3, 47.9, 62.9, 63.7, 64.1, 66.5, 74.1 (x2), 87.3, 88.1, 125.8 (2x), 128.2 (x2), 128.4 (x4), 128.5 (x2), 128.5 (x4), 129.8 (x2), 129.9 (x2), 132.6, 133.7, 142.6, 142.7, 144.0, 144.1, 176.9, 177.1.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{D}_2\text{NO}_4\text{SH}$ : 498.2642; found: 498.2621.

### Gold Catalyzed Cascade Reaction of Deuterium Labeled **14x** to Tetrahydroazepine

#### **15p**



Prepared according to **General Procedure 9** from 8-phenyl-1-(1-tosylazetid-2-yl)oct-2-yn-1-yl-4,4-d<sub>2</sub> pivalate **14x** (35.5 mg, 0.071 mmol) using [tris[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenyl] phosphite] gold (acetonitrile) hexafluoroantimonate complex (4.5 mg, 0.0036 mmol, 5 mol%) in 4 h. Purified by chromatography using  $\text{Et}_3\text{N}$  deactivated silica ( $\text{SiO}_2$ , 15%  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane). **15p** was obtained as a colorless oil (16.3 mg, 0.033 mmol, **46** %).  $R_f = 0.42$  (40 %  $\text{Et}_2\text{O}$ /heptane).

IR (neat): 471, 545, 576, 648, 680, 698, 709, 731, 770, 813, 910, 990, 1032, 1092, 1180, 1208, 1279, 1304, 1344, 1397, 1454, 1479, 1495, 1599, 1724, 2857, 2929, 3027  $\text{cm}^{-1}$ .

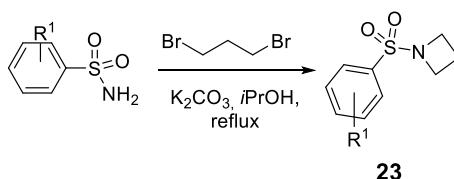
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16 (s, 9 H), 1.34 – 1.50 (m, 2 H), 1.54 – 1.71 (m, 2 H), 1.89 – 2.19 (m, 2 H), 2.12 (td,  $J = 2.7, 7.3$  Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 3.51 (dt,  $J = 5.2, 12.8$  Hz, 1 H), 3.81 (ddd,  $J = 5.2, 8.9, 12.8$  Hz, 1 H), 5.16 – 5.23 (m, 1 H), 5.37 – 5.50 (m, 1 H), 5.68 (t,  $J = 7.9$  Hz, 0.08 H), 6.23 (dd,  $J = 2.1, 11.8$  Hz, 0.63 H), 7.10 – 7.36 (m, 7 H), 7.60 – 7.73 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{221}$   $\delta$  21.7, 27.2 (x3), 28.5, 31.0, 32.1, 32.1, 35.8, 38.8, 45.1, 71.4, 125.9, 126.0, 127.6 (x2), 128.5 (x2), 128.5 (x2), 129.5 (x2), 131.3, 131.4, 131.8, 137.6, 142.5, 143.4, 177.5.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{D}_2\text{NO}_4\text{SNa}$ : 520.2461; found: 520.2430; calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{DNO}_4\text{SNa}$ : 519.2398; found: 519.2390; calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 520.2336; found: 518.2323.

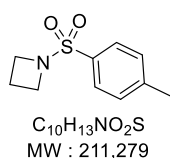
## Synthesis of N-Sulfonylazetidines Building Blocks

### General Procedure 12: Synthesis of N-Sulfonyl Azetidines (I) from Dibromopropane



To a solution of sulfonamide (1 eq.) in *i*PrOH ( $c = 0.2$  M) was added  $K_2CO_3$  (3 eq.) and dibromopropane (1.1 eq.). The reaction was stirred at reflux of the solvent until completion. Then the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in EtOAc, washed with 10%  $NaOH_{aq}$  (2X) and water (1X). Then the organic layer was dried ( $MgSO_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ /heptane) leading to the desired N-Sulfonyl Azetidines (**23**).

#### 1-tosylazetidine (**23a**)



Prepared according to **General Procedure 12** from *p*-toluenesulfonamide (3.25 g, 18.9 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 70%  $CH_2Cl_2$ /heptane) in 6 h. **23a** was obtained as a white solid (2.34 g, 11.08 mmol, **59%**).  $R_f = 0.40$  (40 % EtOAc/heptane). **m.p** : 120-121 °C.

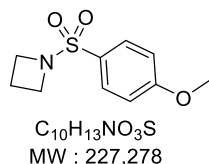
**IR (neat)**: 498, 540, 566, 650, 665, 688, 708, 749, 800, 817, 868, 929, 952, 1017, 1059, 1088, 1110, 1129, 1140, 1253, 1290, 1301, 1336, 1397, 1446, 1489, 1593, 2871, 2914, 2995  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.06 (quint,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.46 (s, 3H), 3.77 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4 H), 7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  15.3, 21.6, 50.9 (x2), 128.4 (x2), 129.7 (x2), 131.5, 144.0.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF)**:  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{10}H_{13}NO_2SNa$ : 234.0559; found: 234.0551.

#### (1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidines (**23b**))



Prepared according to **General Procedure 12**. 4-methoxybenzenesulfonamide was generated *in situ* by reacting 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (3.4 g, 16.45 mmol) with  $NH_4Cl$  (0.93 g, 17.5 mmol) in presence of an extra equivalent of  $K_2CO_3$ . The reaction was refluxed overnight. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 70% to 100%  $CH_2Cl_2$ /heptane). **23b** was obtained as a white solid (1.34 g, 5.9 mmol, **36%**).

$R_f = 0.28$  (40 % EtOAc/heptane). **m.p** : 68-70 °C.

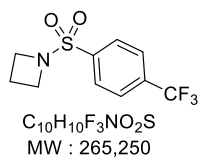
**IR (neat)**: 409, 476, 504, 550, 605, 629, 670, 719, 751, 802, 819, 837, 892, 950, 980, 1028, 1049, 1090, 1112, 1146, 1177, 1252, 1294, 1308, 1335, 1412, 1441, 1462, 1477, 1494, 1575, 1592, 2841, 2882, 2944, 2974, 3004, 3074, 3099,  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.06 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 3.76 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 7.01 – 7.07 (m, 2 H), 7.74 – 7.82 (m, 2 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  15.4, 50.9 (x2), 55.8, 114.4 (x2), 126.3, 130.7 (x2), 163.4.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF)**:  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{10}H_{13}NO_3SH$ : 228.0689; found: 228.0683.

#### 1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidines (**23c**)



Prepared according to **General Procedure 12**. 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide was generated *in situ* by reacting 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (3.4 g, 13.9 mmol) with  $NH_4Cl$  (0.8 g, 14.96 mmol) in presence of an extra equivalent of  $K_2CO_3$ . The reaction was refluxed overnight. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 70% to 100%  $CH_2Cl_2$ /heptane). **23c**

was obtained as a white solid (2.09 g, 7.9 mmol, **57%**).  $R_f = 0.48$  (40 % EtOAc/heptane).

**m.p** : 129-131 °C.

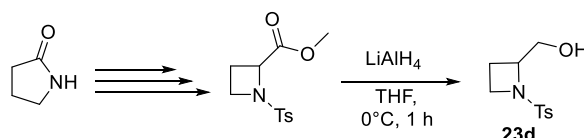
**IR (neat):** 409, 428, 502, 576, 580, 630, 708, 754, 786, 803, 838, 892, 929, 947, 968, 1010, 030, 1170, 1100, 1190, 1210, 1245, 1299, 1319, 1339, 1401, 1462, 1481, 1610, 1743, 1939, 2889, 2978, 3002, 3106  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  2.13 (quint,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 3.83 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4 H), 7.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  15.4, 51.2 (x2), 123.4 (q,  $J = 273.1$  Hz), 126.4 (q,  $J = 3.7$  Hz, 2 C), 128.9 (x2), 134.9 (q,  $J = 33.1$  Hz), 138.8.


**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{SF}_3\text{Na}$ : 288.0277; found: 288.0265.

### Synthesis of (1-tosylazetid-2-yl)methanol (Id) from methyl 1-tosylazetid-2-carboxylate (23d)



methyl 1-tosylazetid-2-carboxylate have been synthesized from pyrrolidin-2-one following a previously described procedure and are not reported here.<sup>220</sup>

### (1-tosylazetid-2-yl)methanol (23d)

  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$   
 MW : 241,305

To a solution of 1-tosylazetid-2-carboxylate (539 mg, 2.23 mmol, 1 eq.) in THF (20 mL) at 0 °C was added a solution of  $\text{LiAlH}_4$  (5 mL, 5 mmol,  $c = 1$  M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ). The reaction was stirred 1 h maintaining the temperature at 0 °C. The excess of  $\text{LiAlH}_4$  was quenched with  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (5 mL,  $c = 1$  M) and stirred 5 min at r.t, then  $\text{MgSO}_4$  was added and the resulting organic layer was filtered through a plug of silica affording. The (1-tosylazetid-2-yl)methanol(23d) (404.0 mg, 1.67 mmol, **75%**) was obtained as a white solid and used without further purification.  $R_f = 0.16$  (40 %  $\text{EtOAc}$ /heptane). **m.p.** : 102-104 °C.

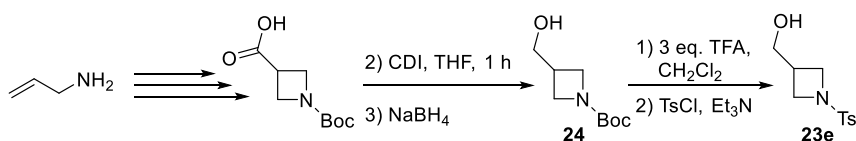
**IR (neat):** 430, 480, 502, 527, 540, 615, 670, 707, 731, 800, 819, 897, 944, 969, 1028, 1049, 1086, 1100, 1185, 1235, 1265, 1291, 1304, 1325, 1363, 1405, 1448, 1493, 1595, 2867, 2892, 2923, 2947, 2986, 3519  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.79 – 1.90 (m, 1 H), 2.09 (quint,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.91 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.49 (q,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.67 – 3.74 (m, 2 H), 3.74 – 3.81 (m, 1 H), 3.96 – 4.05 (m, 1 H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  17.7, 21.8, 48.0, 65.6, 65.7, 128.7 (x2), 130.1 (x2), 131.0, 144.5.

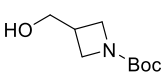
**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na] $^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 264.0665; found: 264.0667.

### Synthesis of (1-tosylazetid-3-yl)methanol (Id) from allyl amine (23e)



1-(tert-Butoxycarbonyl)azetid-3-carboxylic acid have been synthesized from allyl amine following a previously described procedure and are not reported here

### tert-butyl 3-(hydroxymethyl)azetid-1-carboxylate (24)<sup>225</sup>

  
 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$   
 MW : 187,239

To a solution of 1-(tert-butoxycarbonyl)azetid-3-carboxylic (0.82 g, 4.08 mmol) in THF (30 mL) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (0.8 g, 4.93 mmol). The reaction was stirred 1 h at r.t, then  $\text{NaBH}_4$  (230 mg, 6.08 mmol) was added and the reaction stirred for a further hour. The excess of hydride was quenched with a 1 M  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (50 mL) solution. The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  50 mL). The combined organic layers

<sup>225</sup> Y. Ji, L. Wojtas, J. M. Lopchuk, *Arkivoc* **2018**, 2018, 195–214.

were washed with H<sub>2</sub>O (1 × 20 mL) and brine (1 × 20 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The tert-butyl 3-(hydroxymethyl)azetidine-1-carboxylate **24** (447.0 mg, 2.39 mmol, **59 %**), was obtained as a colorless oil and used without further purification. *R<sub>f</sub>* = 0.10 (40 % EtOAc/heptane).

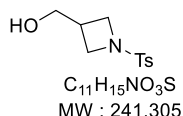
**IR (neat):** 461, 510, 560, 616, 662, 702, 771, 823, 858, 930, 930, 992, 1051, 1150, 1253, 1295, 1300, 1404, 1478, 1672, 2883, 2971, 3399 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.4 (s, 9 H), 2.7 (dddd, *J* = 1.5, 4.1, 6.7, 13.4 Hz, 1 H), 3.7 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 2 H), 3.8 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 4.0 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 28.5 (x3), 30.6 (x2), 64.8 (x2), 79.6, 156.6.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na: 210.1101; found: 210.1105.

### **(1-tosylazetid-3-yl)methanol (23e)**



To a solution of tert-butyl 3-(hydroxymethyl)azetidine-1-carboxylate (337 mg, 1.80 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added trifluoroacetic acid (0.8 mL, 10.5 mmol). The reaction was stirred 6 h at r.t. Then Et<sub>3</sub>N (2.5 mL, 18 mmol) was slowly added at r.t. followed by tosylchloride (411 mg, 2.16 mmol). The reaction was stirred overnight at r.t. The reaction was treated with 10% HCl<sub>aq</sub> (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and brine (1 × 20 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) leading to the desired (1-tosylazetid-3-yl)methanol (**23e**) (160 mg, 0.66 mmol, **37 %**). *R<sub>f</sub>* = 0.10 (40 % EtOAc/heptane). **m.p** : 98-100 °C.

**IR (neat):** 421, 471, 504, 544, 614, 650, 709, 754, 800, 820, 860, 881, 917, 962, 982, 990, 1058, 1085, 1108, 1170, 1201, 1248, 1292, 1306, 1325, 1404, 1455, 1493, 1594, 1690, 1744, 2873, 2926, 2963, 2980, 3495 cm<sup>-1</sup>.

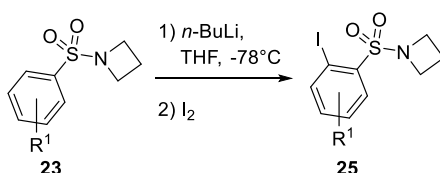
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.35 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.53 – 2.65 (m, 1 H), 3.54 – 3.62 (m, 4 H), 3.84 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.8, 30.2, 52.8 (x2), 63.7, 128.5 (x2), 129.9 (x2), 131.7, 144.2.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>SH: 242.0845; found: 242.0835.

## Synthesis of *N*-(2-alkynyl)sulfonylaryl Azetidines (**21**)

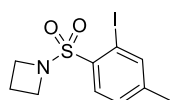
### **General Procedure 13: Iodination of *N*-Sulfonylaryl Azetidines (**23**) to *N*-(2-iodo)sulfonylaryl Azetidines (**25**)**<sup>226</sup>



To a solution of *N*-Sulfonylaryl Azetidines (**23**) (1 eq.) in dry THF (*c* = 0.2 M) at -78 °C was added *n*-BuLi (1.5 eq., 1.6 M in hexane). The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h. Then a solution of I<sub>2</sub> (1.6 eq.) in THF (*c* = 0.32 M) was dropwise added and the reaction was stirred for a 1 h at -78 °C. Then the reaction was quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4(aq)</sub>. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 ×) and brine (1 ×), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/heptane) leading to the desired *N*-(2-iodo)sulfonylaryl Azetidines (**25**).

<sup>226</sup> S. L. MacNeil, O. B. Familoni, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3662–3670.



**1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (25a)**

$C_{10}H_{12}INO_2S$   
MW : 337,175

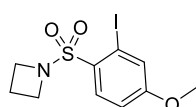
Prepared according to **General Procedure 13** from tosylazetidine **23a** (2.28 g, 10.79 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 15% EtOAc/heptane). **25a** was obtained as a colorless solid (3.21 g, 9.52 mmol, **88%**).  $R_f = 0.40$  (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 96-100 °C.

**IR (neat)**: 409, 433, 499, 534, 550, 600, 657, 680, 700, 742, 827, 837, 882, 941, 972, 1022, 1071, 1104, 1156, 1191, 1211, 1242, 1260, 1278, 1321, 1372, 1447, 1477, 1549, 1583, 2886, 2929, 2975, 3086  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.22 (quint,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 4.00 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4 H), 7.23 – 7.29 (m, 1 H), 7.93 – 7.94 (brs, 1 H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  15.3, 20.9, 50.9 (x2), 93.3, 129.0, 131.3, 137.7, 143.5, 144.7.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF)**:  $m/z$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup> calcd for  $C_{10}H_{12}INO_2SH$ : 337.9706; found: 337.9677.

**1-((2-iodo-4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidine (25b)**

$C_{10}H_{12}INO_3S$   
MW : 353,174

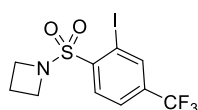
Prepared according to **General Procedure 13** from 1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidine (**23b**) (0.690 mg, 3.04 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 20 to 30% EtOAc/heptane). **25b** was obtained as a white solid (0.899 mg, 2.55 mmol, **84%**).  $R_f = 0.26$  (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 63-65 °C.

**IR (neat)**: 439, 484, 516, 530, 576, 607, 655, 682, 701, 820, 838, 863, 946, 1026, 1100, 1113, 1150, 1228, 1273, 1295, 1307, 1386, 431, 1461, 1557, 1578, 2840, 2877, 2944, 2975, 3018, 3096  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.21 (quint,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4 H), 6.93 (ddd,  $J = 0.8, 2.6, 8.9$  Hz, 1 H), 7.60 (dd,  $J = 0.8, 2.6$  Hz, 1 H), 8.00 (dd,  $J = 0.8, 8.9$  Hz, 1 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  15.1, 50.6 (x2), 55.9, 94.2, 113.0, 128.4, 132.1, 132.8, 162.3.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF)**:  $m/z$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup> calcd for  $C_{10}H_{12}NIO_3SH$ : 353.9655; found: 353.9652.

**1-((2-iodo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidine (25c)**

$C_{10}H_9F_3INO_2S$   
MW : 391,147

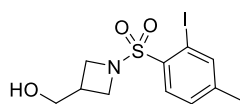
Prepared according to **General Procedure 13** from 1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**23c**) (1.14 g, 4.66 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 10% EtOAc/heptane). **25c** was obtained as a white (1.13 g, 2.90 mmol, **62%**).  $R_f = 0.40$  (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 87-90 °C.

**IR (neat)**: 421, 442, 513, 578, 640, 655, 712, 752, 810, 837, 891, 948, 976, 1019, 1041, 1170, 1095, 1130, 1190, 1, 1241, 1261, 1300, 1343, 1374, 1449, 1461, 1482, 1559, 1780, 1942, 2887, 2971, 3040, 3101  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.28 (quint,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 4.09 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4 H), 7.73 (dd,  $J = 1.8, 8.3$  Hz, 1 H), 8.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.32 (brs, 1 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  15.2, 51.5 (x2), 93.3, 122.3 (q,  $J = 273.2$  Hz), 125.3 (q,  $J = 3.6$  Hz), 131.4, 134.8 (q,  $J = 33.5$  Hz), 139.8 (q,  $J = 3.6$  Hz), 145.0.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF)**:  $m/z$  [ $M + Na$ ]<sup>+</sup> calcd for  $C_{10}H_9NIO_2SF_3Na$ : 413.9243; found: 413.9211.

**1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetid-3-yl)methanol (25d)**

$C_{11}H_{14}INO_3S$   
MW : 367,201

Prepared according to **General Procedure 13** from (1-tosylazetid-2-yl)methanol (**23e**) (151.6 mg, 0.628 mmol). Reaction was run with an additional equivalent of *n*-BuLi. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 50% EtOAc/heptane). **25d** was obtained as a white solid (176 mg, 0.488 mmol, **78%**).  $R_f = 0.04$  (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 97-98 °C.

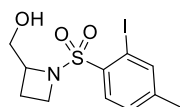
**IR (neat)**: 415, 446, 478, 518, 580, 613, 653, 705, 816, 834, 864, 879, 906, 983, 1050, 1058, 1148, 1225, 1251, 1269, 1322, 1376, 1401, 1461, 1550, 1586, 2883, 2926, 2955, 2972, 3077, 3540  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.4 (s, 3 H), 2.7 – 2.8 (m, 1 H), 3.8 (dd,  $J = 5.3, 7.9$  Hz, 2 H), 3.8 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 4.1 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.3 (ddd,  $J = 0.9, 1.7, 8.1$  Hz, 1 H), 7.9 – 7.9 (m, 1 H), 8.0 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.9, 31.1, 52.7 (x2), 64.1, 93.4, 129.0, 131.4, 137.8, 143.5, 144.8.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{SIH}$ : 367.9812; found: 367.9811.

### 1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetid-2-yl)methanol (25e)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$   
MW : 367,201

Prepared according to **General Procedure 13** from (1-tosylazetid-3-yl)methanol (**23d**) (404 mg, 1.67 mmol). Reaction was run with an additional equivalent of *n*-BuLi. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 7%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **25e** was obtained as a white solid (313.3 mg, 0.85 mmol, **55%**).  $R_f = 0.10$  (30 %  $\text{EtOAc}/\text{heptane}$ ). **m.p** : 58-62 °C.

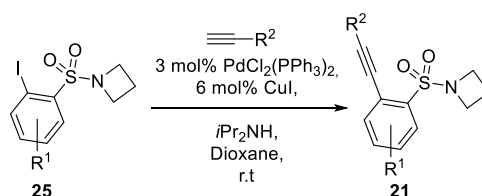
**IR (neat)**: 446, 511, 550, 570, 650, 661, 674, 721, 830, 879, 942, 966, 982, 1023, 1049, 1070, 1099, 1112, 1200, 1216, 1235, 1261, 1326, 1372, 1456, 1546, 1585, 1734, 2899, 2917, 2970, 3521  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.06 – 2.19 (m, 1 H), 2.23 – 2.35 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.49 (dd,  $J = 6.0$ , 7.6 Hz, 1 H), 3.53 – 3.65 (m, 2 H), 3.73 (ddd,  $J = 2.5$ , 6.0, 12.5 Hz, 1 H), 3.97 (dt,  $J = 7.8$ , 9.2 Hz, 1 H), 4.60 (tdd,  $J = 2.5$ , 4.5, 7.7 Hz, 1 H), 7.29 (ddd,  $J = 0.8$ , 1.7, 8.1 Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 0.8$ , 1.7 Hz, 1 H), 7.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.3, 21.0, 47.8, 64.3, 64.9, 93.4, 129.3, 131.9, 136.6, 143.8, 145.4.

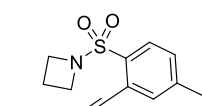
HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{SINa}$ : 389.9631; found: 389.9642.

### General Procedure 14: Alkynylation of *N*-(2-iodo)sulfonylaryl Azetidines (25) to *N*-(2-alkynyl)sulfonylaryl Azetidines (21)



In an argon flushed Schlenk tube, the *N*-(2-iodo)sulfonylaryl azetidine (**25**) (1 eq.),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3 mol%) and  $\text{CuI}$  (6 mol%) were dissolved in 1,4-dioxane ( $c = 0.3$  M). The solution was degassed with argon using three cycles Freeze-Pump-Thaw, then the alkyne (1.5 eq.) and finally  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (3 eq.) were added. The reaction mixture was stirred at r.t until completion (8 h to overnight). The reaction was treated with 10%  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$ ). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$ ) and brine (1  $\times$ ), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{heptane}$ ) leading to the desired *N*-(2-alkynyl)sulfonylaryl azetidines (**21**).

### 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (21a)



$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$   
MW : 319,463

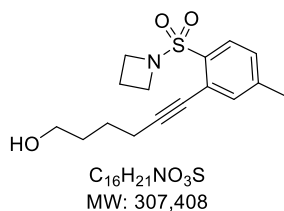
Prepared according to **General Procedure 14** from 1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (**25a**) (1.5 g, 4.45 mmol) in 8 h at room temperature. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10%  $\text{EtOAc}/\text{heptane}$ ). **21a** was obtained as a colorless oil (1.3 g, 4.07 mmol, **91%**).  $R_f = 0.51$  (30 %  $\text{EtOAc}/\text{heptane}$ ). **IR (neat)**: 430, 540, 582, 595, 650, 685, 728, 822, 888, 947, 1050, 1085, 1144, 1159, 1184, 1246, 1265, 1327, 1347, 1391, 1466, 1564, 1595, 2228, 2858, 2928, 2954  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.25 – 1.37 (m, 4 H), 1.41 – 1.51 (m, 2 H), 1.62 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.12 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4 H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.41 (brs, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 15.4, 20.0, 21.3, 22.7, 28.6, 28.8, 31.5, 51.3 (x2), 78.3, 98.3, 123.6, 128.3, 130.2, 134.6, 135.8, 143.1.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SNa}$ : 342.1498; found: 342.1488.



**6-(2-(azetidin-1-ylsulfonyl)-5-methylphenyl)hex-5-yn-1-ol (21b)**

Prepared according to **General Procedure 14** from 1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (**25a**) (253 mg, 0.75 mmol) and stirred overnight at room temperature. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/heptane). **21b** was obtained as a pale-yellow oil (226.1 mg, 0.736 mmol, **98%**).  $R_f$  = 0.06 (30 % EtOAc/heptane).

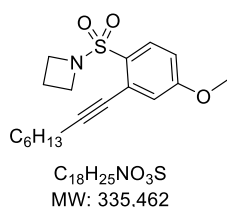
**IR (neat):** 420, 486, 570, 581, 600, 685, 728, 740, 822, 886, 946, 1063, 1145, 1159, 1183, 1246, 1266, 1339, 1382, 1467, 1562, 1595, 1623, 2228, 2873,

2933, 2960, 3286 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.59 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 1.68 – 1.78 (m, 2 H), 1.75 – 1.84 (m, 2 H), 2.12 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.39 (s, 2 H), 2.53 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 3.71 (q,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 3.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 4 H), 7.20 (ddd,  $J$  = 0.8, 1.7, 8.1 Hz, 2 H), 7.39 – 7.44 (m, 1 H), 7.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  15.4, 19.8, 21.3, 24.8, 31.8, 51.3 (x2), 62.6, 78.7, 97.8, 123.4, 128.5, 130.3, 134.3, 135.8, 143.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>SNa: 330.1134; found: 330.1125.

**1-((4-methoxy-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (21d)**

Prepared according to **General Procedure 14** from 1-((2-iodo-4-methoxyphenyl)sulfonyl)azetidine (**25b**) (317 mg, 0.90 mmol) and stirred overnight at room temperature. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 to 15% EtOAc/heptane). **21d** was obtained as a grey oil (191.1 mg, 0.57 mmol, **63%**).  $R_f$  = 0.34 (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 64-67 °C.

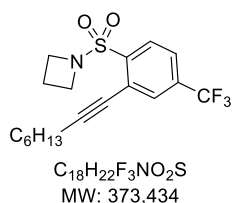
**IR (neat):** 407, 468, 493, 500, 598, 628, 668, 696, 723, 729, 822, 857, 893, 950,

978, 1025, 1100, 1140, 1150, 1177, 1206, 1223, 14, 1278, 1294, 1340, 1380, 1394, 1425, 1467, 1559, 1589, 2232, 2854, 2877, 2919, 2877, 2919, 2960, 2970, 3675 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.90 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 1.26 – 1.38 (m, 4 H), 1.39 – 1.51 (m, 2 H), 1.63 (quint,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 2.12 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.47 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.92 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 4 H), 6.88 (dd,  $J$  = 2.7, 8.9 Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H), 7.86 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.2, 15.4, 20.0, 22.7, 28.5, 28.9, 31.5, 51.2 (x2), 55.8, 78.1, 98.7, 113.3, 120.0, 125.5, 129.4, 132.3, 162.4.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>SNa: 358.1447; found: 358.1454.

**1-((2-(oct-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidine (21e)**

Prepared according to **General Procedure 14** from 1-((2-iodo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**25c**) (548 mg, 1.40 mmol) and stirred overnight at room temperature. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 EtOAc/heptane). **21e** was obtained as a brown oil (425 mg, 1.138 mmol, **81%**).  $R_f$  = 0.52 (30 % EtOAc/heptane).

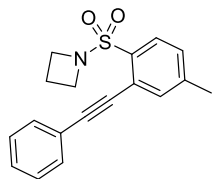
**IR (neat):** 409, 437, 498, 542, 581, 610, 631, 659, 683, 719, 739, 808, 838, 902,

948, 012, 1054, 1086, 1100, 1150, 1234, 1288, 13311407, 1470, 1571, 2230, 2860, 2931 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.90 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 1.28 – 1.40 (m, 4 H), 1.42 – 1.52 (m, 2 H), 1.64 (quint,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 2.19 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.49 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 4.02 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 4 H), 7.61 (dd,  $J$  = 1.9, 8.4 Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.2, 15.4, 20.1, 22.7, 28.4, 31.1, 31.5, 51.6 (x2), 77.6, 101.2, 123.0 (q,  $J$  = 273.4 Hz), 124.1 (q,  $J$  = 3.6 Hz), 124.5, 130.3, 132.2 (q,  $J$  = 3.5 Hz), 134.2 (q,  $J$  = 33.3 Hz), 141.7.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>SF<sub>3</sub>Na: 396.1216; found: 396.1186.

**1-((4-methyl-2-(phenylethynyl)phenyl)sulfonyl)azetidine (21f)**

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S  
MW: 311,399

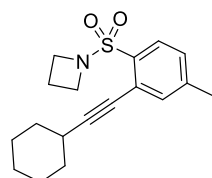
Prepared according to **General Procedure 14** from 1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (**25a**) (124 mg, 0.368 mmol). The reaction was heated to 50 °C overnight. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 % EtOAc/heptane). **21f** was obtained as a white solid (51.4 mg, 0.165 mmol, **45%**). *R<sub>f</sub>* = 0.37 (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 102-104 °C.

**IR (neat):** 471, 509, 543, 579, 608, 664, 693, 722, 741, 764, 810, 879, 893, 935, 948, 1050, 1129, 1161, 1230, 1249, 1339, 1381, 1394, 1405, 1442, 1452, 1471, 1493, 1541, 1559, 1592, 1652, 2901, 2972, 2988, 3675 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.11 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.23 – 7.29 (m, 1 H), 7.32 – 7.41 (m, 3 H), 7.55 (brs, 1 H), 7.58 – 7.62 (m, 2 H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 15.4, 21.3, 51.3 (x2), 87.2, 96.4, 122.7, 123.0, 128.6 (x2), 129.0, 129.0, 130.4, 131.9 (x2), 134.9, 135.3, 143.3.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>SNa: 334.0872; found: 334.0864.

**1-((2-(cyclohexylethynyl)-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (21g)**

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S  
MW: 317,447

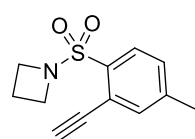
Prepared according to **General Procedure 14** from 1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (**25a**) (117 mg, 0.347 mmol) and stirred overnight at room temperature. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10 to 15% EtOAc/heptane). **21g** was obtained as a grey solid (92 mg, 0.290 mmol, **84%**). *R<sub>f</sub>* = 0.43 (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 88-90 °C.

**IR (neat):** 429, 444, 472, 510, 545, 581, 611, 666, 727, 749, 782, 834, 889, 950, 971, 1050, 1105, 1130, 1151, 1160, 1185, 1231, 1244, 1290, 1342, 1394, 1406, 1447, 1476, 1559, 1592, 2226, 2851, 2851, 2902, 2970, 2987, 3675 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.28 – 1.41 (m, 3 H), 1.50 – 1.61 (m, 3 H), 1.72 – 1.82 (m, 2 H), 1.86 – 1.95 (m, 2 H), 2.11 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.59 – 2.69 (m, 1 H), 3.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.18 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 21.3 (x2), 25.0, 26.0 (x2), 30.2, 32.4 (x2), 51.3 (x2), 78.3, 102.1, 123.7, 128.3, 130.3, 134.2, 135.9, 143.1.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SNa: 340.1342; found: 340.1335.

**1-((2-ethynyl-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (21h)**

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S  
MW: 235,301

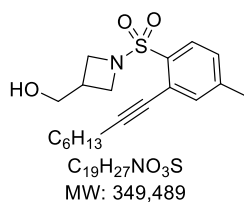
Prepared according to **General Procedure 14** from 1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (**25a**) (208 mg, 0.617 mmol) and (triisopropylsilyl)acetylene (1.5 eq.). The reaction was stirred overnight at room temperature. The crude 1-((4-methyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)sulfonyl)azetidine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) and treated with TBAF (1 M in THF, 3eq), the reaction was stirred at room temperature 2 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30 % EtOAc/heptane). **21h** was obtained as a pale yellow solid (108 mg, 0.459 mmol, **68%**). *R<sub>f</sub>* = 0.28 (30 % EtOAc/heptane). **m.p** : 95-97 °C.

**IR (neat):** 475, 501, 550, 569, 579, 585, 600, 697, 712, 726, 754, 819, 880, 893, 927, 949, 975, 1042, 1094, 1126, 1138, 1153, 1166, 1244, 1262, 1286, 1336, 1386, 1452, 1473, 1563, 1593, 2108, 2890, 2970, 2991, 3015, 3051, 3245 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2.14 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.28 (dd, *J* = 0.6, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 15.2, 21.2, 51.3 (x2), 80.8, 84.2, 121.3, 129.6, 130.1, 135.6, 136.4, 143.2.

**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>SNa: 258.0559; found: 258.0562.

**1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidin-3-yl)methanol (21i)**

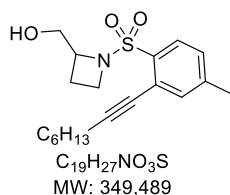
Prepared according to **General Procedure 14** from (1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidin-3-yl)methanol (**25d**) (150 mg, 0.408 mmol) and stirred overnight at room temperature. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 40% EtOAc/heptane). **21i** was obtained as a pale-yellow oil (100 mg, 0.293 mmol, **72%**).  $R_f = 0.09$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 420, 485, 503, 550, 582, 614, 710, 727, 821, 889, 983, 1035, 1142, 1157, 1184, 1248, 1265, 1328, 1391, 1467, 1564, 1595, 2228, 2858, 2928, 2953, 3522 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.26 – 1.37 (m, 4 H), 1.38 – 1.51 (m, 2 H), 1.55 (brs, 1 H), 1.63 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.60 – 2.71 (m, 1 H), 3.68 – 3.77 (m, 4 H), 4.01 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.19 (dq,  $J = 0.6, 8.1$  Hz, 1 H), 7.41 (brs, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.2, 20.0, 21.3, 22.7, 28.6, 28.9, 30.2, 31.5, 53.1 (x2), 64.1, 78.3, 98.5, 123.5, 128.3, 130.2, 134.6, 135.9, 143.2.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>SH: 350.1784; found: 350.1781.

**1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)methanol (21j)**

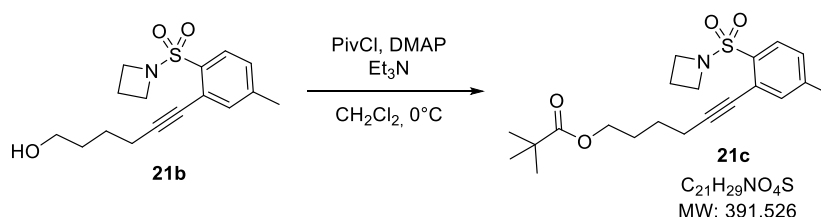
Prepared according to **General Procedure 14** from (1-((2-iodo-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidin-3-yl)methanol (**25e**) (136 mg, 0.37 mmol) and stirred overnight at room temperature. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30 to 40% EtOAc/heptane). **21j** was obtained as a grey oil (32.5 mg, 0.092 mmol, **72%**).  $R_f = 0.21$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 418, 478, 490, 582, 620, 684, 730, 777, 821, 889, 942, 977, 1039, 1078, 1141, 1150, 1185, 1247, 1266, 1341, 1391, 1467, 1563, 1595, 2228, 2858, 2927, 3513 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.28 – 1.39 (m, 4 H), 1.39 – 1.50 (m, 2 H), 1.63 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 1.94 – 2.05 (m, 1 H), 2.14 – 2.26 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.79 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.55 – 3.67 (m, 2 H), 3.72 (ddd,  $J = 2.5, 6.6, 12.3$  Hz, 1 H), 3.87 (q,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.47 (tdd,  $J = 2.4, 4.9, 7.9$  Hz, 1 H), 7.21 (dd,  $J = 1.9, 8.3$  Hz, 1 H), 7.44 (brs, 1 H), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.2, 17.4, 20.0, 21.3, 22.7, 28.5, 28.9, 31.5, 47.8, 64.8, 65.0, 78.1, 99.0, 123.7, 128.5, 130.7, 133.6, 136.3, 143.7.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S: 350.1784; found: 350.1787.

**Esterification of 6-(2-(azetidin-1-ylsulfonyl)-5-methylphenyl)hex-5-yn-1-ol (21b) to 6-(2-(azetidin-1-ylsulfonyl)-5-methylphenyl)hex-5-yn-1-yl pivalate (21c)**

To a solution of the 6-(2-(azetidin-1-ylsulfonyl)-5-methylphenyl)hex-5-yn-1-ol (**21b**) (51.2 mg, 0.167 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.7 mL) at 0 °C was added Et<sub>3</sub>N (30  $\mu$ L, 0.222 mmol), DMAP (2 mg, 0.017 mmol) and finally the Pivaloyl chloride (30  $\mu$ L, 0.243 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 2 h and then quenched with a 1 M NaOH<sub>aq</sub> solution (1 mL). The aqueous layer was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  15 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2  $\times$  10 mL) and brine (1  $\times$  10 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/heptane). **21c** was obtained as a pale-yellow oil (36 mg, 0.092 mmol, **55%**).  $R_f = 0.36$  (30 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 485, 541, 558, 646, 664, 701, 130, 825, 887, 967, 1040, 1071, 1100, 1180, 1277, 1310, 1333, 1379, 1414, 1467, 1562, 1601, 1622, 2856, 2928 cm<sup>-1</sup>.

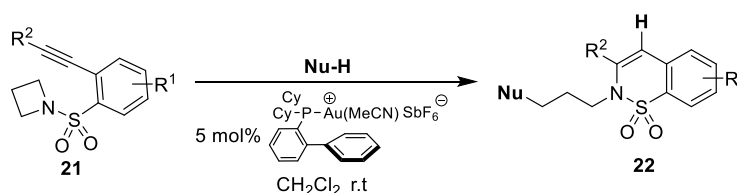
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (s, 9 H), 1.66 – 1.76 (m, 2 H), 1.79 – 1.89 (m, 2 H), 2.12 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.52 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.93 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4 H), 4.11 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 7.20 (ddd,  $J = 0.8, 1.8, 8.1$  Hz, 1 H), 7.41 (brs, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4, 19.7, 21.3, 25.1, 27.4 (x3), 28.0, 38.9, 51.2 (x2), 64.0, 78.8, 97.3, 123.3, 128.5, 130.2, 134.5, 135.8, 143.2, 178.8.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SNa}$ : 414.1710; found: 414.1704.

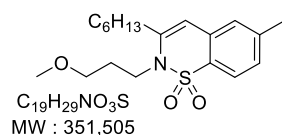
## Synthesis of benzosultams & 4-iodobenzosultams (22)

### General Procedure 15: Gold(I) Catalyzed Ammoniation/Nucleophilic Substitution of *N*-(2-alkynyl)sulfonylaryl Azetidines (21) to Substituted 2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22a-w)



To a solution of the appropriate *N*-(2-alkynyl)sulfonylaryl azetidines **21** (1 eq.) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 0.1$  M) was added the nucleophile (number of equivalents specified for each reaction) and finally the gold catalyst  $[\text{CyJohnPhosAu}(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$  (5 mol%). The reaction was stirred at room temperature until completion (from 1 h to 4 d). The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/heptane) leading to the desired to Substituted 2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**22a-h**).

### 1 mmol scale synthesis of 3-hexyl-2-(3-methoxypropyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22a)



$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$   
MW : 351,505

To a solution of in anhydrous 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21a**) (320 mg, 1 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added MeOH (0.4 mL, 9.89 mmol) and finally the gold catalyst  $[\text{CyJohnPhosAu}(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$  (41 mg, 0.05 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was then removed under reduced

pressure and the crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10 to 15% EtOAc/heptane) leading to the desired to 3-hexyl-2-(3-methoxypropyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**22a**) (324 mg, 0.92 mmol, **92%**).  $R_f = 0.35$  (20 % EtOAc/heptane).

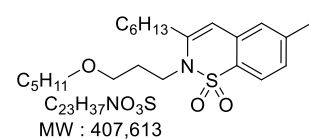
IR (neat): 460, 495, 542, 560, 577, 646, 684, 699, 729, 812, 857,883, 913, 945, 986, 1022, 1088, 1147, 1170, 1235, 1249, 1320, 1362, 1390, 1413, 1467, 1562, 1601, 1621, 2859, 2927, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.28 – 1.35 (m, 4 H), 1.36 – 1.45 (m, 2 H), 1.61 – 1.79 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 3.17 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 21.8, 22.7, 27.7, 28.8, 29.9, 31.7, 33.5, 42.9, 58.7, 69.5, 110.8, 121.5, 127.0, 128.2, 129.3, 132.9, 142.4, 143.7.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 374.176; found: 374.1756.

### 3-hexyl-6-methyl-2-(3-(pentyloxy)propyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22b)



$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{S}$   
MW : 407,613

Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21a**) (56.8 mg, 0.178 mmol) and *n*-pentanol (190  $\mu\text{L}$ , 1.75 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **22b** was obtained as a colorless oil (64.4 mg, 0.158 mmol, **89%**).  $R_f = 0.48$  (20 % EtOAc/heptane).

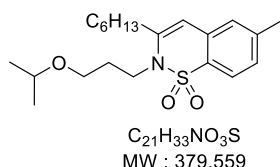
**IR (neat):** 426, 447, 482, 540, 559, 646, 684, 700, 729, 812, 885, 950, 1040, 1070, 1120, 1147, 1247, 1273, 1300, 1413, 1466, 1562, 1601, 1621, 2803, 2857, 2927, 2954  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.85 – 0.93 (m, 6 H), 1.20 – 1.31 (m, 2H), 1.33 (dtd,  $J = 2.1, 5.5, 8.8$  Hz, 6 H), 1.33 – 1.45 (m, 2 H), 1.49 (p,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 1.59 – 1.73 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 3.20 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.27 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 3.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 7.09 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.21 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 14.2, 21.8, 22.7, 22.7, 27.7, 28.5, 28.8, 29.5, 30.0, 31.7, 33.5, 42.9, 67.4, 71.2, 110.6, 121.5, 126.9, 128.2, 129.3, 132.9, 142.4, 143.7.

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 430.2386; found: 430.2381.

### **3-hexyl-2-(3-isopropoxypropyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22c)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21a**) (60.0 mg, 0.188 mmol) and *i*PrOH (140  $\mu\text{L}$ , 1.83 mmol) in 2 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **22c** was obtained as a colorless oil (65.5 mg, 0.173 mmol, **92%**).  $R_f = 0.42$  (20 % EtOAc/heptane).

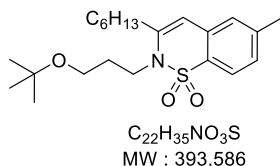
**IR (neat):** 422, 455, 484, 541, 559, 577, 649, 684, 700, 728, 821, 884, 925, 988, 1071, 1087, 1125, 1130, 1140, 1273, 1300, 1367, 1379, 1412, 1466, 1562, 1601, 1621, 2857, 2927, 2956  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.05 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H), 1.32 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4 H), 1.35 – 1.45 (m, 2 H), 1.57 – 1.71 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 3.18 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 3.41 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1 H), 3.81 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.21 (dd,  $J = 1.6, 8.1$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 21.7, 22.1 (x2), 22.7, 27.7, 28.8, 30.3, 31.7, 33.5, 42.8, 64.7, 71.6, 110.7, 121.5, 126.9, 128.1, 129.3, 132.9, 142.3, 143.7.

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 402.2073; found: 402.2088.

### **2-(3-(tert-butoxy)propyl)-3-hexyl-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22d)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21a**) (52.6 mg, 0.165 mmol) and *t*-BuOH (160  $\mu\text{L}$ , 0.168 mmol) in 6 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **22d** was obtained as a colorless oil (58.4 mg, 0.148 mmol, **90%**).  $R_f = 0.45$  (20 % EtOAc/heptane).

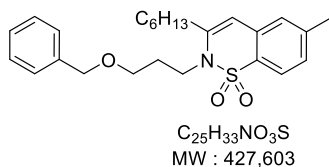
**IR (neat):** 46, 495, 542, 560, 646, 684, 699, 726, 812, 857, 883, 913, 945, 986, 1022, 1088, 1147, 1150, 1235, 1249, 1320, 1362, 1390, 1413, 1467, 1562, 1601, 1621, 2859, 2927, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.06 (s, 9 H), 1.26 – 1.36 (m, 4 H), 1.36 – 1.46 (m, 2 H), 1.56 – 1.71 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.49 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 3.11 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.21 (dt,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 21.8, 22.7, 27.5 (x3), 27.7, 28.8, 30.6, 31.7, 33.6, 43.0, 58.4, 72.8, 110.8, 121.5, 126.9, 128.1, 129.3, 132.9, 142.3, 143.6.

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 416.2230; found: 416.2216.

### **2-(3-(benzyloxy)propyl)-3-hexyl-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22e)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21a**) (38.0 mg, 0.119 mmol) and benzyl alcohol (20  $\mu\text{L}$ , 0.193 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **22e** was obtained as a colorless oil (47.2 mg, 0.110 mmol, **92%**).  $R_f = 0.40$  (20 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 426, 450, 488, 541, 559, 611, 646, 650, 734, 814, 886, 949, 1027, 1070, 1100, 1147, 1150, 1273, 1300, 1411, 1454, 1495, 1562, 1600, 1621, 1720, 2856, 2926, 3031  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.85 – 0.92 (m, 3 H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4 H), 1.34 – 1.43 (m, 2 H), 1.64 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 1.72 (quint,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.46 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 3.27 (t,  $J = 6.0$

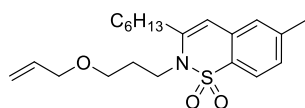


H<sub>z</sub>, 2 H), 3.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.21 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 8.1 Hz, 1 H), 7.24 – 7.33 (m, 3 H), 7.28 – 7.36 (m, 2 H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.8, 22.7, 27.7, 28.8, 30.0, 31.7, 33.5, 42.9, 67.1, 73.1, 110.8, 121.5, 127.0, 127.8 (x3), 128.2, 128.5 (x2), 129.3, 132.9, 138.3, 142.4, 143.6.

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>SNa: 450.2073; found: 450.2051.

### 2-(3-(allyloxy)propyl)-3-hexyl-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22f)



C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>S  
MW : 377,543

Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetididine (**21a**) (69 mg, 0.216 mmol) and allyl alcohol (150 μL, 2.21 mmol) in 4 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/heptane). **22f** was obtained as a colorless oil (74.5 mg, 0.197 mmol, **91%**). *R<sub>f</sub>* = 0.41 (20 % EtOAc/heptane).

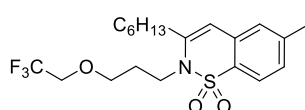
IR (neat): 485, 541, 558, 578, 646, 664, 701, 730, 825, 887, 967, 1040, 1100, 1180, 1277, 1310, 1333, 1379, 1414, 1467, 1562, 1601, 1622, 2859, 2928 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.26 – 1.36 (m, 4 H), 1.36 – 1.45 (m, 2 H), 1.59 – 1.67 (m, 2 H), 1.70 (p, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.44 – 2.52 (m, 2 H), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 3.82 – 3.87 (m, 3 H), 5.13 (dq, *J* = 1.4, 10.4 Hz, 1 H), 5.20 (dq, *J* = 1.7, 17.2 Hz, 1 H), 5.83 (ddt, *J* = 5.6, 10.4, 17.2 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 0.9, 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.8, 22.7, 27.7, 28.8, 30.0, 31.7, 33.5, 42.9, 67.0, 71.9, 110.8, 117.0, 121.5, 127.0, 128.2, 129.3, 132.9, 134.7, 142.4, 143.7.

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SNa: 400.1917; found: 400.1902.

### 3-hexyl-6-methyl-2-(3-(2,2,2-trifluoroethoxy)propyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22g)



C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S  
MW : 419,503

Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetididine (**21a**) (50.0 mg, 0.157 mmol) and 2,2,2-trifluoroethanol (110 μL, 1.52 mmol). The reaction was run in DCE at 70 °C for 24 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptane). **22g** was obtained as a colorless oil (12.0 mg, 0.029 mmol, **18%**). *R<sub>f</sub>* = 0.35 (20 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 485, 541, 558, 578, 646, 664, 701, 730, 825, 887, 967, 1040, 1071, 1100, 1180, 1277, 1310, 1333, 1379, 1414, 1467, 1562, 1601, 1622, 2859, 2928 cm<sup>-1</sup>.

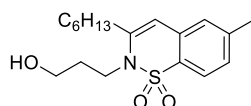
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.27 – 1.37 (m, 4 H), 1.34 – 1.43 (m, 2 H), 1.65 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.74 (quint, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.40 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.69 (q, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 3.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 7.10 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.23 (dt, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.8, 22.7, 27.7, 28.7, 29.9, 31.7, 33.5, 42.3, 68.5 (q, *J* = 34.0 Hz), 69.5, 110.9, 121.5, 124.0 (q, *J* = 279.7 Hz), 127.0, 128.3, 129.2, 132.8, 142.5, 143.5.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.2.

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SNa: 442.1634; found: 442.1613.

### 3-hexyl-2-(3-hydroxypropyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22h)



C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S  
MW : 337,478

Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetididine (**21a**) (20.5 mg, 0.064 mmol). The JohnPhosAuCl/hydrated AgSbF<sub>6</sub> system was used to introduce water as a nucleophile. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/heptane). **22h** was obtained as a colorless oil (13.0 mg, 0.039 mmol, **61%**). *R<sub>f</sub>* = 0.06 (20 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 425, 448, 482, 541, 559, 645, 684, 7728, 816, 888, 1054, 1069, 1123, 1150, 1271, 1250, 1378, 1411, 466, 1562, 1600, 1622, 2856, 2925, 3545 cm<sup>-1</sup>.

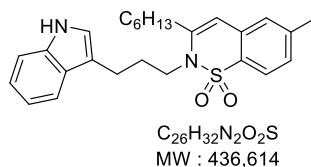
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.27 – 1.38 (m, 4 H), 1.35 – 1.46 (m, 2 H), 1.61 (dd, *J* = 0.6, 6.0 Hz, 2 H), 1.66 (quint, *J* = 6.1, 6.8 Hz, 2 H), 2.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.46 (t, *J* = 7.6

H<sub>z</sub>, 2 H), 3.32 (q, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 7.11 (brs, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.8, 22.7, 28.8, 29.9, 31.7, 32.3, 33.5, 41.4, 58.7, 110.9, 121.5, 127.1, 128.5, 128.6, 132.6, 142.7, 142.8.

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>SNa: 360.1604; found: 360.1598.

### **2-(3-(1H-indol-3-yl)propyl)-3-hexyl-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22i)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidide (**21a**) (36.3 mg, 0.113 mmol) and indole (40 mg, 0.341 mmol). Reaction was run in DCE at 70 °C overnight. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/heptane). **22i** was obtained as a light brown waxy solid (27.1 mg, 0.062 mmol, **55%**). *R<sub>f</sub>* = 0.20 (20 %

EtOAc/heptane).

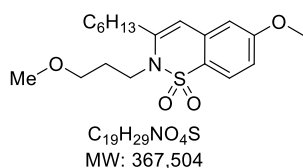
IR (neat): 424, 460, 490, 539, 557, 609, 645, 699, 710, 812, 887, 923, 946, 1009, 1037, 1069, 1118, 1150, 1179, 1227, 1247, 1270, 1300, 1377, 1456, 1561, 1600, 1620, 2854, 2925, 3055, 3402 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.19 – 1.36 (m, 6 H), 1.53 – 1.63 (m, 2 H), 1.82 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.27 – 7.35 (m, 2 H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.8, 22.2, 22.7, 27.7, 28.7, 30.1, 31.6, 33.5, 45.4, 111.0, 111.2, 115.2, 118.7, 119.3, 121.4, 121.5, 122.1, 127.0, 127.3, 128.3, 129.3, 132.9, 136.4, 142.4, 143.3.

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 437.2257; found: 437.224.

### **3-hexyl-6-methoxy-2-(3-methoxypropyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22m)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methoxy-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidide (**21d**) (59.6 mg, 0.178 mmol) and MeOH (70 μL, 1.73 mmol) in 3 days. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15 to 20% EtOAc/heptane). **22m** was obtained as a colorless oil (57.8 mg, 0.157 mmol, **88%**). *R<sub>f</sub>* = 0.18 (20 % EtOAc/heptane).

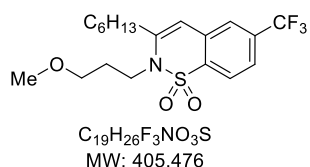
IR (neat): 487, 503, 561, 615, 654, 700, 728, 755, 812, 868, 9511025, 1078, 1120, 1133, 1150, 1179, 1199, 1255, 1283, 1329, 1420, 1476, 1562, 1595, 1622, 285, 2927, cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.26 – 1.38 (m, 4 H), 1.35 – 1.45 (m, 2 H), 1.64 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.70 (quint, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 3.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.23 (s, 1 H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.5, 23.0, 28.0, 29.1, 30.2, 32.0, 33.8, 43.1, 56.0, 58.9, 69.7, 110.5, 110.8, 114.3, 123.8, 124.9, 135.1, 144.6, 162.5.

HRMS (ESI-μTOF): *m/z* [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>SK: 406.1449; found: 406.1437.

### **3-hexyl-2-(3-methoxypropyl)-6-(trifluoromethyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22n)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((2-(oct-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidide (**21e**) (59.7 mg, 0.160 mmol) and MeOH (65 μL, 1.60 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/heptane). **22n** was obtained as a colorless oil (60.5 mg, 0.149 mmol, **93%**). *R<sub>f</sub>* = 0.32 (20 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 422, 476, 556, 594, 638, 661683, 703, 71826, 869, 899, 914, 1028, 1059, 1070, 1100, 1150, 1199, 1304, 1330, 1423, 1460, 1568, 1619, 2860, 2928 cm<sup>-1</sup>.

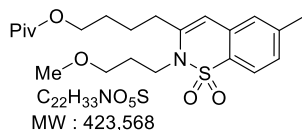
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.28 – 1.38 (m, 4 H), 1.34 – 1.46 (m, 2 H), 1.61 – 1.75 (m, 4 H), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 7.56 – 7.62 (m, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 22.7, 27.7, 28.7, 30.1, 31.7, 33.5, 43.1, 58.7, 69.3, 110.0, 122.5, 123.5 (q,  $J = 273.7$  Hz), 123.7 (q,  $J = 3.5$  Hz), 123.9 (q,  $J = 3.9$  Hz), 133.4, 133.8, 133.8 (t,  $J = 32.8$  Hz), 145.6.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.0.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 428.1478; found: 428.1476.

#### **4-(2-(3-methoxypropyl)-6-methyl-1,1-dioxido-2H-benzo[e][1,2]thiazin-3-yl)butyl pivalate (22p)**



Prepared according to **General Procedure 15** 6-(2-(azetidin-1-ylsulfonyl)-5-methylphenyl)hex-5-yn-1-yl pivalate (**21c**) (25.5 mg, 0.065 mmol) and MeOH (40 mg, 0.74 mmol) in 1h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/heptane). **22p** was obtained as a colorless oil (27.0 mg, 0.064 mmol,

**98%**).  $R_f = 0.18$  (20 % EtOAc/heptane).

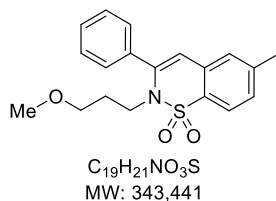
IR (neat): 485, 543, 559, 578, 646, 700, 733, 771, 817, 868, 886, 943, 1034, 1070, 1115, 1150, 1180, 1283, 1333, 383, 1398, 1460, 1479, 1562, 1601, 1622, 1723, 2871, 2929, 2957  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (s, 9 H), 1.66 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 1.70 – 1.77 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.48 – 2.56 (m, 2 H), 3.15 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.79 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 4.10 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 7.07 – 7.13 (brs, 1 H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.8, 24.0, 27.4 (x3), 27.9, 29.8, 32.9, 38.9, 43.0, 58.7, 63.9, 69.4, 111.6, 121.5, 127.1, 128.4, 129.5, 132.6, 142.5, 142.9, 178.8.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 446.1972; found: 446.1958.

#### **2-(3-methoxypropyl)-6-methyl-3-phenyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22q)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((4-methyl-2-(phenylethynyl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21f**) (30.6 mg, 0.098 mmol). Reaction run in a sealed tube using a 1:1 mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH during 24 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15 to 20% EtOAc/heptane). **22q** was obtained as a waxy solid (22.9 mg, 0.067 mmol, **68%**).  $R_f = 0.23$  (20 % EtOAc/heptane).

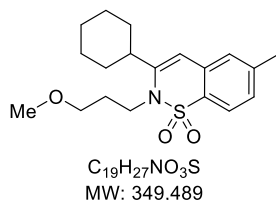
IR (neat): 431, 484, 539, 570, 591, 610, 644, 666, 697, 733, 756, 770, 814, 841, 892, 940, 1008, 1037, 1071, 1100, 1145, 1180, 1225, 1253, 1310, 1385, 1449, 1474, 1492, 1560, 1601, 2829, 2872, 2924, 3057  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.98 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 7.27 (brs, 1 H), 7.31 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1 H), 7.40 – 7.52 (m, 3 H), 7.63 – 7.69 (m, 2 H), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.8, 28.2, 46.0, 58.4, 69.6, 114.0, 121.9, 127.9 (x2), 128.0, 129.1 (x2), 129.3, 129.9, 130.6, 132.8, 135.0, 142.7, 143.3.

HRMS (ESI- $\mu$ TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 366.1134; found: 366.1131.

#### **3-cyclohexyl-2-(3-methoxypropyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22r)**



Prepared according to **General Procedure 15** from 1-((2-(cyclohexylethynyl)-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (**21g**) (42.6 mg, 0.134 mmol). Reaction run in a sealed tube using a 1:1 mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH during 24 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **22r** was obtained as a colorless oil (36.4 mg, 0.104 mmol, **78%**).  $R_f = 0.27$  (20 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 426, 447, 482, 540, 559, 646, 684, 700, 729, 812, 885, 950, 1040, 1070, 1147, 1247, 1273, 1310, 1413, 1466, 1562, 1601, 1621, 2803, 2857, 2954  $\text{cm}^{-1}$ .

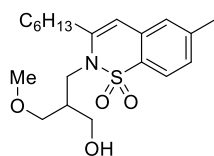
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 – 1.30 (m, 1 H), 1.32 – 1.40 (m, 4 H), 1.64 (quint,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 1.72 – 1.79 (m, 1 H), 1.89 (d,  $J = 3.4, 9.3$  Hz, 2 H), 2.03 – 2.12 (m, 2 H), 2.30 – 2.40 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.75 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 7.12 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.22 (dd,  $J = 1.6, 8.1$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.8, 26.4, 26.6 (x2), 29.8, 31.9 (x2), 39.9, 43.5, 58.7, 69.5, 109.8, 121.6, 127.5, 128.5, 129.8, 132.8, 142.3, 148.4.



**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{19}H_{27}NO_3SNa$ : 372.1604; found: 372.1594.

**3-hexyl-2-(3-hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22v)**



$C_{20}H_{31}NO_4S$   
MW: 381,531

Prepared according to **General Procedure 15** from (1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidin-3-yl)methanol (**21i**) (34.1 mg, 0.093 mmol) and MeOH (40  $\mu$ L, 0.99 mmol) in 5 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 30 to 40% EtOAc/heptane). **22v** was obtained as a colorless oil (30.6 mg, 0.08 mmol, **86%**).

$R_f$  = 0.08 (20 % EtOAc/heptane).

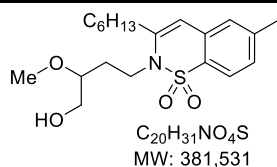
**IR (neat):** 488, 505, 540, 577, 647, 685, 736, 821, 886, 936, 966, 1039, 1070, 1105, 1070, 1100, 1310, 1379, 1412, 1465, 1562, 1600, 1621, 2858, 2925, 3536  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.28 – 1.37 (m, 4 H), 1.35 – 1.45 (m, 2 H), 1.65 (quint,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 1.78 – 1.87 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.42 – 2.59 (m, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.30 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 3.32 – 3.36 (m, 1 H), 3.45 (ddd,  $J$  = 3.2, 6.8, 11.8 Hz, 1 H), 3.82 (dd,  $J$  = 5.8, 15.5 Hz, 1 H), 3.94 (dd,  $J$  = 8.7, 15.5 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 7.11 (brs, 1 H), 7.23 (dd,  $J$  = 1.6, 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  14.2, 21.8, 22.7, 27.6, 28.7, 31.7, 33.3, 41.9, 42.9, 59.2, 61.8, 72.8, 110.5, 121.5, 127.1, 128.4, 128.7, 132.7, 142.7, 143.4.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{20}H_{32}NO_4S$ : 382.2047; found: 382.2038.

**3-hexyl-2-(4-hydroxy-3-methoxybutyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22w)**



$C_{20}H_{31}NO_4S$   
MW: 381,531

**(22w)**

Prepared according to **General Procedure 15** from (1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)methanol (**21j**) (23.0 mg, 0.066 mmol) and MeOH (30  $\mu$ L, 0.74 mmol) in 5 h. Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 30 to 40% EtOAc/heptane). **22w** was obtained as a colorless oil (19.1 mg, 0.05

mmol, **76%**).  $R_f$  = 0.05 (20 % EtOAc/heptane).

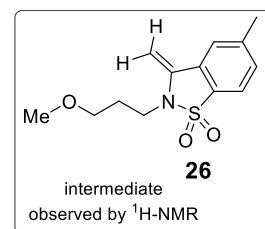
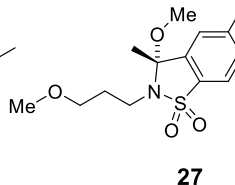
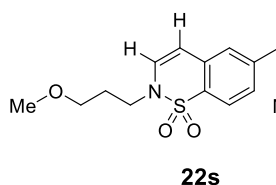
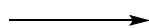
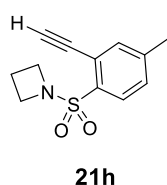
**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.89 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 1.28 – 1.36 (m, 4 H), 1.35 – 1.44 (m, 2 H), 1.58 (brs, 1 H), 1.60 – 1.71 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.46 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 3.02 – 3.09 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.36 (dt,  $J$  = 4.9, 11.0 Hz, 1 H), 3.65 (dt,  $J$  = 3.6, 11.8 Hz, 1 H), 3.72 – 3.89 (m, 2 H), 6.25 (s, 1H), 7.10 (s, 1 H), 7.22 (dd,  $J$  = 1.6, 8.1 Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  14.2, 21.8, 22.7, 27.7, 28.8, 30.9, 31.7, 33.5, 42.2, 57.1, 63.0, 78.6, 111.2, 121.5, 127.0, 128.3, 129.3, 132.8, 142.5, 143.2.

**IR (neat):** 421, 541, 486, 541, 559, 577, 647, 683, 704, 730, 822, 894, 1044, 1070, 1111, 1146, 1170, 1190, 1320, 1379, 1411, 1465, 1561, 1601, 1622, 2858, 2927, 3465  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{20}H_{31}NO_4SNa$ : 404.1866; found: 404.1875.

**Gold(I)-Catalyzed Ammoniation/Nucleophilic Substitution using 1-((2-ethynyl-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidine (22h)**

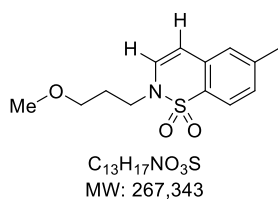


**Condition A:** 10 eq. MeOH,  
5 mol% [CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub>, **40 %**  
70°C DCE [0.1 M], 4h.

**53 %**

**Condition B:** 10 mol% [CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub>, **2 %**  
r.t. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH (1:1) [0.1 M], 4d.

**78 %**

**2-(3-methoxypropyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide(22s)**

**Condition A:** from 1-((2-ethynyl-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidide (**21h**) (48.5 mg, 0.206 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 5 to 10%  $Et_2O$ /toluene). **22s** was obtained as a pale-yellow oil (22.1 mg, 0.083 mmol, **40 %**).

**Condition B:** from 1-((2-ethynyl-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidide (**21h**) (20.0 mg, 0.085 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 5 to 10%

$Et_2O$ /toluene). **22s** was obtained as a pale-yellow oil (0.6 mg, 0.002 mmol, **2 %**).

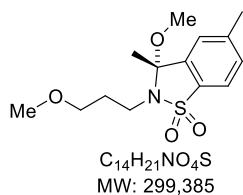
$R_f = 0.11$  (20 %  $EtOAc$ /heptane).

**IR (neat):** 430, 483, 511, 522, 546, 567, 603, 634, 646, 692, 734, 762, 810, 883, 928, 951, 1005, 1034, 1069, 1100, 1150, 1216, 1242, 1310, 1368, 1384, 1428, 1459, 1472, 1556, 1602, 1615, 2832, 2874, 2925  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.98 (quint,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 2.43 (s, 3H), 3.31 (s, 3 H), 3.41 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.84 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 6.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 6.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.15 (brs, 1 H), 7.26 (brd,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  22.0, 25.9, 29.4, 35.9, 51.2, 58.7, 69.9, 92.4, 121.0, 124.0, 131.7, 133.0, 138.0, 144.6.

**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{13}H_{17}NO_3SH$ : 268.1002; found: 268.1008.

**3-methoxy-2-(3-methoxypropyl)-3,5-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[d]isothiazole 1,1-dioxide (27)**

**Condition A:** from 1-((2-ethynyl-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidide (**21h**) (48.5 mg, 0.206 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 5 to 10%  $Et_2O$ /toluene). **27** was obtained as a pale-yellow oil (32.8 mg, 0.110 mmol, **53 %**).

**Condition B:** from 1-((2-ethynyl-4-methylphenyl)sulfonyl)azetidide (**21h**) (20.0 mg, 0.085 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 5 to 10%  $Et_2O$ /toluene). **27** was obtained as a pale-yellow oil (19.7 mg, 0.066 mmol, **78 %**).

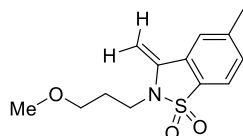
$R_f = 0.11$  (20 %  $EtOAc$ /heptane).

**IR (neat):** 411, 439, 477, 520, 548, 573, 599, 615, 688, 685, 698, 743, 760, 816, 874, 947, 1036, 1060, 1077, 1158, 1178, 1209, 1379, 1456, 1604, 2831, 2875, 2930  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.69 (s, 3 H), 2.03 – 2.20 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.31 – 3.51 (m, 2 H), 3.52 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.40 (dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  21.9, 25.8, 29.3, 35.8, 51.0, 58.6, 69.8, 92.3, 120.9, 131.6, 132.9, 137.9, 144.5.

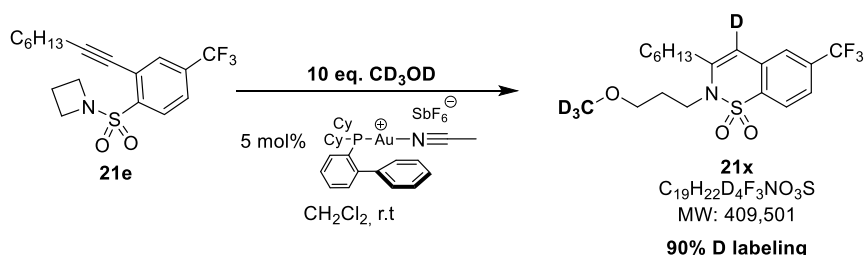
**HRMS (ESI- $\mu$ TOF):**  $m/z$   $[M + K]^+$  calcd for  $C_{14}H_{21}NO_4SK$ : 338.0823; found: 338.0822.

**2-(3-methoxypropyl)-5-methyl-3-methylene-2,3-dihydrobenzo[d]isothiazole 1,1-dioxide (27)**

The intermediate of the reaction (**26**) could be clearly identified on the crude NMR.

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.99 – 2.16 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.49 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.75 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 4.55 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 4.95 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.50 – 7.52 (m, 1 H), 7.68 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1 H).

### Deuterium Labeling experiment



To a solution of the appropriate 1-((2-(oct-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21e**) (37,8 mg, 0.1 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added CD<sub>3</sub>OD (40 μL, 0.98 mmol) and finally the gold catalyst [CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub> (4 mg, 5 mol%). The reaction was stirred at r.t 1 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/heptane) leading to the desired to 3-hexyl-2-(3-(methoxy-d<sub>3</sub>)propyl)-6-(trifluoromethyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide-4-d (**21x**). (31 mg, 0.076 mmol, **76** %). *R<sub>f</sub>* = 0.32 (20 % EtOAc/heptane).

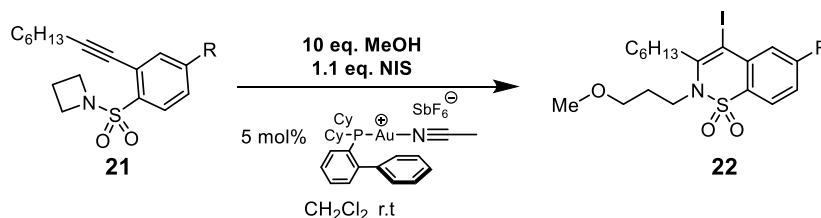
**IR (neat):** 419, 471, 551, 590, 616, 641, 701, 715, 749, 828, 876, 899, 1008, 1059, 1080, 1110, 1170, 1267, 1307, 1331, 1419, 1470, 1568, 1605, 2056, 2189, 2859, 2930 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.28 – 1.37 (m, 4 H), 1.37 – 1.46 (m, 2 H), 1.61 – 1.75 (m, 4 H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.36 (s, 0.1H, **10% no D**), 7.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 1.7, 8.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** <sup>221</sup> δ 14.1, 22.6, 27.5, 28.6, 30.0, 31.5, 33.3, 43.0, 69.0, 109.6 – 110.1 (m), 122.4, 123.3 (q, *J* = 273.1 Hz), 123.6 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.7 (q, *J* = 3.9 Hz), 133.2, 133.6 (q, *J* = 32.8 Hz), 133.6, 145.4.

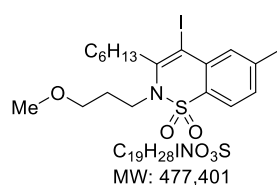
**HRMS (ESI-μTOF):** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub> D<sub>4</sub>H<sub>22</sub>NF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SNa: 432.1729; found: 432.1731.

### General Procedure 16: Gold(I) Catalyzed Ammoniation/Nucleophilic Substitution/Halodeauration of *N*-(2-alkynyl)sulfonylaryl Azetidines (**21**) to Substituted 4-iodo-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**22y-z**)



To a solution of the appropriate *N*-(2-alkynyl)sulfonylaryl Azetidines X (1 eq.) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (*c* = 0.1 M) was added MeOH (10 eq.), N-iodosuccinimide (1.1 eq.) and finally the gold catalyst [CyJohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub> (5 mol%). The reaction was stirred at r.t 1 h, then the solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/heptane) leading to the 4-iodo-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**2u-v**).

#### 3-hexyl-4-iodo-2-(3-methoxypropyl)-6-methyl-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**22y**)



Prepared according to **General Procedure 16** from 1-((4-methyl-2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)sulfonyl)azetidine (**21a**) (26.4 mg, 0.083 mmol) in 1 h. Purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/heptane). **22y** was obtained as a colorless oil (20.4 mg, 0.043 mmol, **52%**). *R<sub>f</sub>* = 0.32 (20 % EtOAc/heptane).

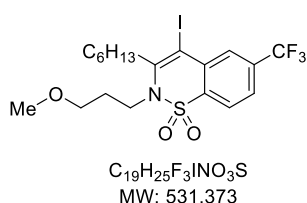
**IR (neat):** 458, 548, 582, 612, 654, 688, 706, 728, 815, 873, 944, 1029, 1072, 1090, 1130, 1150, 1300, 1381, 1459, 1551, 1572, 1596, 2856, 2925, 2953, cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.28 – 1.41 (m, 4 H), 1.39 – 1.51 (m, 2 H), 1.55 – 1.67 (m, 2 H), 1.64 – 1.75 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.77 – 2.85 (m, 2 H), 3.11 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.64 (brs, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 21.9, 22.6, 27.2, 28.9, 29.5, 31.6, 37.7, 44.9, 58.6, 69.2, 86.1, 121.6, 129.5, 130.7, 132.8, 134.1, 143.0, 145.4.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{SIH}$ : 478.0907; found: 478.0894.

### **3-hexyl-4-iodo-2-(3-methoxypropyl)-6-(trifluoromethyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22z)**



Prepared according to **General Procedure 16** from 1-((2-(oct-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)azetidene (**21e**) (92 mg, 0.246 mmol) in 1 h. Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/heptane). **22z** was obtained as a colorless oil (119 mg, 0.223 mmol, **91%**).  $R_f = 0.45$  (20 % EtOAc/heptane).

IR (neat): 421, 485, 512, 553, 587, 604, 639, 666, 692, 720, 831, 874, 896, 935, 1028, 1050, 1100, 1200, 1263, 1304, 1327, 1349, 1409, 1467, 1551,

2858, 2927, 2956  $\text{cm}^{-1}$ .

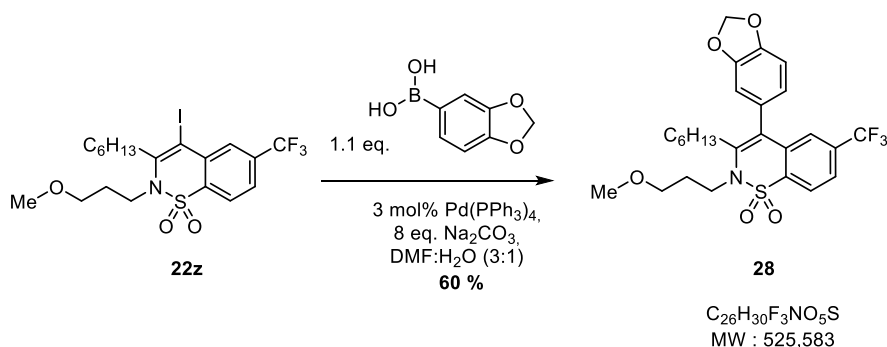
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.32 – 1.39 (m, 4 H), 1.44 – 1.51 (m, 2 H), 1.57 – 1.67 (m, 2 H), 1.67 – 1.76 (m, 2 H), 2.82 – 2.90 (m, 2 H), 3.13 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.72 (dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.16 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 22.7, 27.3, 29.0, 29.9, 31.7, 37.8, 45.2, 58.8, 69.1, 84.0, 122.7, 123.3 (q,  $J = 273.2$  Hz), 125.4 (q,  $J = 3.7$  Hz), 129.8 (q,  $J = 4.0$  Hz), 134.3 (q,  $J = 33.1$  Hz), 135.3, 135.4, 147.2.

$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.9.

HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NF}_3\text{IO}_3\text{SH}$ : 532.0625; found: 532.0623.

### **Suzuki-Miyaura Cross-Coupling on 3-hexyl-4-iodo-2-(3-methoxypropyl)-6-(trifluoromethyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (22z) to 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-hexyl-2-(3-methoxypropyl)-6-(trifluoromethyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (28)**<sup>227</sup>



3-hexyl-4-iodo-2-(3-methoxypropyl)-6-(trifluoromethyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**22z**) (53.5 mg, 0.100 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3.5 mg, 0.003 mmol), 3,4-(methylenedioxy)phenylboronic acid (18 mg, 0.108 mmol) and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (85 mg, 0.802 mmol) were dissolved in a mixture of DMF:H $_2$ O (3:1) (6 mL). The reaction mixture was degassed with argon and then heated to 80 °C for 2 h. The mixture was poured on water (30 mL) and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The resulting organic layer was dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10 to 15 % EtOAc: heptane). The 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-hexyl-2-(3-methoxypropyl)-6-(trifluoromethyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazine

227 D. K. Barange, V. R. Batchu, D. Gorja, V. R. Pattabiraman, L. K. Tatini, J. M. Babu, M. Pal, Tetrahedron 2007, 63, 1775–1789.

1,1-dioxide (**28**) (31.5 mg, 0.06 mmol, **60 %**), was obtained as a pale yellow oil.  $R_f = 0.30$  (20 % EtOAc/heptane).

**IR (neat):** 434, 451, 489, 507, 559, 586, 603, 238, 678, 721, 800, 814, 829, 866, 905, 934, 970, 1037, 1050, 1150, 1175, 1200, 1235, 1263, 1307, 1330, 1412, 1437, 1488, 1504, 1562, 1603, 2859, 2927, 2955  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.07 – 1.19 (m, 2 H), 1.15 – 1.30 (m, 4 H), 1.52 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 1.68 (quint,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 2.33 – 2.41 (m, 2 H), 3.17 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 6.07 (brs, 2 H), 6.66 – 6.71 (m, 2 H), 6.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.18 (brs, 1 H), 7.66 (dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz, 1 H), 7.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

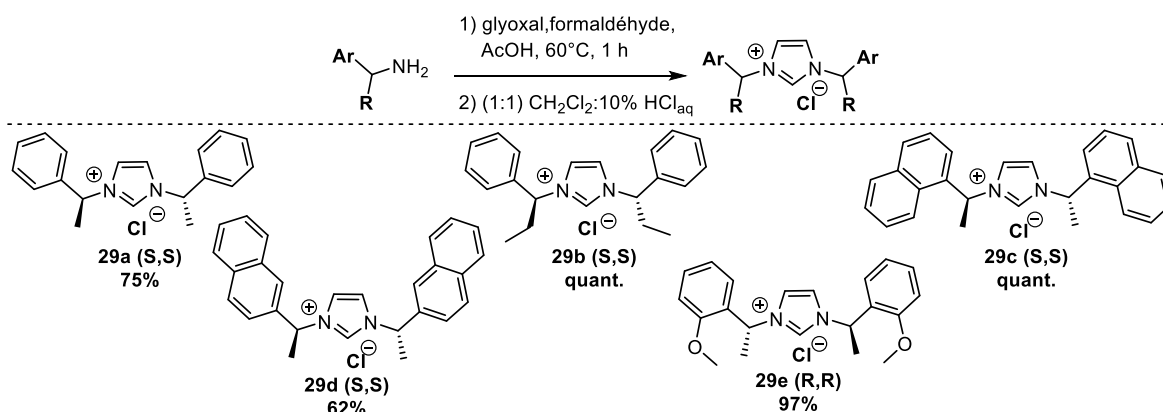
**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.1, 22.6, 27.7, 28.6, 29.8, 30.1, 31.5, 43.8, 58.8, 69.4, 101.6, 108.9, 111.0, 122.3, 123.2 (q,  $J = 274.6$  Hz), 124.1 (q,  $J = 3.6$  Hz), 124.3, 124.3 (q,  $J = 3.6$  Hz), 124.5, 129.5, 133.5 (q,  $J = 32.7$  Hz), 134.8 (q,  $J = 1.4$  Hz), 135.5, 142.6, 147.7, 148.3.

**HRMS (ESI- $\mu\text{TOF}$ ):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NF}_3\text{O}_3\text{SiH}$ : 526.1870; found: 526.188.

## Synthesis, Characterization and Catalytic Activity of NHC Platinum(II) Pyridine Dihalide Complexes

### Synthesis of imidazolium chloride salts **29**

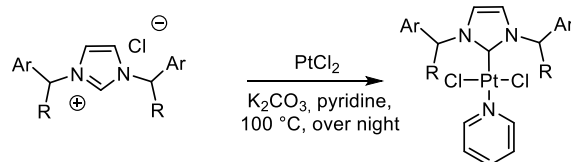
The pro-ligands L1-5 were synthesized from corresponding chiral amines following previously described procedures and data were in agreement with literature.<sup>228</sup>



To a solution of chiral amine (1 eq.) in AcOH (10 eq.) heated to 60 °C was added aqueous solution of glyoxal (0.5 eq., 40 wt. %,  $c = 8.7$  M) and formaldehyde (0.5 eq., 37 wt. %,  $c = 13.4$  M), the reaction was stirred at this temperature for 1h. Then the reaction was treated with 10%  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (about 25 mL for 200 mg of amine) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (about 25 mL for 200 mg of amine). The bilayer system was vigorously stirred for 1 h and then separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) and the combined organic layers dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained solid was dried under reduced pressure overnight and the imidazolium chloride salt **29** was used without further purification.

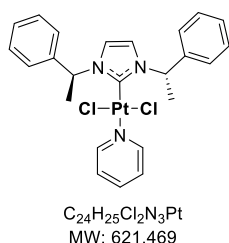
<sup>228</sup> a) Y. Suzuki, K. Muramatsu, K. Yamauchi, Y. Morie, M. Sato, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 302–310. b) C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney, A. Alexakis, *J. Org. Chem.* **2005**, *690*, 5672–5695. c) S. Urban, N. Ortega, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3803–3806. d) W. A. Herrmann, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, C. Köcher, *Organometallics* **1997**, *16*, 2472–2477. e) R. Tarrieu, A. Dumas, J. Thongpaen, T. Vives, T. Roisnel, V. Dorcet, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1880–1887.

### General Procedure 17: Synthesis of *trans*-dichloro-(imidazol-2-ylidene)(pyridine)platinum(II) complexes (**30**) from platinum(II)



To a solution of chiral imidazolium chloride salt **29** (1.05 eq.) in anhydrous pyridine ( $c = 0.1$  M) was added platinum dichloride (1eq.),  $K_2CO_3$  (10 eq.) and the reaction mixture was heated to  $100$  °C overnight. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in  $CH_2Cl_2$  and filtered through a Celite plug and the solvent was evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ /heptane) leading to the desired *trans*-dichloro-(imidazol-2-ylidene)(pyridine)platinum **30**.

#### (1,3-bis((S)-1-phenylethyl)imidazol-2-ylidene) platinum(II) pyridine dichloride (**30a**)



Prepared according to **General Procedure 17** from imidazolium salt **29a** (84 mg, 0.269 mmol) and  $PtCl_2$  (67.8 mg, 0.255 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 50 to 100%  $CH_2Cl_2$ /heptane). **30a** was obtained as a pale yellow solid (125.3 mg, 0.202 mmol, **79%**).  $R_f = 0.58$  ( $CH_2Cl_2$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -189.6^\circ$  ( $c = 0.94$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

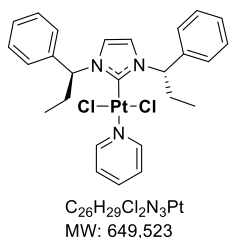
**IR (neat):** 451, 525, 592, 647, 734, 760, 790, 919, 963, 1011, 1027, 1055, 1070, 1115, 1155, 1180, 1210, 1240, 1269, 1287, 1331, 1377, 1427, 1449, 1485, 1497, 1563, 1606, 1967, 2932, 2976, 3030  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6  $H_{CH_3}$ ), 6.55 (s, 2  $H_{Im}$ ), 7.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2  $H_{CH}$ ), 7.31 (tt,  $J = 1.2, 7.6$  Hz, 2  $H_{m-pyr}$ ), 7.35 – 7.42 (m, 6  $H_{Ar}$ ), 7.60 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4  $H_{Ar}$ ), 7.81 (tt,  $J = 1.7, 7.6$  Hz, 1  $H_{p-pyr}$ ), 9.11 (dt,  $J = 1.6, 5.1$  Hz, 2  $H_{o-pyr}$ ).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  20.4 (2  $C_{CH_3}$ ), 58.5 (2  $C_{CH_2}$ ), 118.4 (2  $C_{Im}$ ), 125.0 (2  $C_{m-pyr}$ ), 127.8 (4  $C_{Ar}$ ), 128.2 (2  $C_{Ar}$ ), 128.8 (4  $C_{Ar}$ ), 138.1 ( $C_{p-pyr}$ ), 139.0 ( $C_{C-Pt}$ ), 139.9 (2  $C_{Ar}$ ), 151.6 (2  $C_{o-pyr}$ ).

**Elemental analysis:** calcd for  $C_{24}H_{25}Cl_2N_3Pt$ : 6.76 N%, 46.38 %C, 4.05 H%. Found: 6.78 N%, 46.14 %C, 4.06 H%.

#### (1,3-bis((S)-1-phenylpropyl)imidazol-2-ylidene) platinum(II) pyridine dichloride (**30b**)



Prepared according to **General Procedure 17** from imidazolium salt **29b** (150 mg, 0.440 mmol) and  $PtCl_2$  (111 mg, 0.417 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 50 to 100%  $CH_2Cl_2$ /heptane). **30b** was obtained as a pale yellow solid (133.7 mg, 0.206 mmol, **49%**).  $R_f = 0.58$  ( $CH_2Cl_2$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -179.9^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

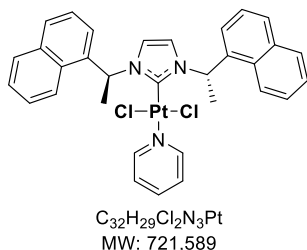
**IR (neat):** 452, 521, 647, 691, 724, 760, 806, 846, 915, 930, 1030, 1050, 1070, 1121, 1156, 1177, 1202, 1261, 1354, 1380, 1425, 1449, 1485, 1495, 1565, 1606, 1965, 2037, 2148, 2225, 2875, 2931, 2964, 3030  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6  $H_{CH_3}$ ), 2.24 – 2.46 (m, 4  $H_{CH_2}$ ), 6.65 (s, 2  $H_{Im}$ ), 6.78 (dd,  $J = 6.4, 9.2$  Hz, 2  $H_{CH}$ ), 7.31 (dd,  $J = 6.4, 8.3$  Hz, 2  $H_{m-pyr}$ ), 7.39 (td,  $J = 5.4, 7.5$  Hz, 6  $H_{Ar}$ ), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4  $H_{Ar}$ ), 7.81 (tt,  $J = 1.7, 7.7$  Hz, 1  $H_{p-pyr}$ ), 9.07 – 9.12 (m, 2  $H_{o-pyr}$ ).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  11.5 (2  $C_{CH_3}$ ), 27.6 (2  $C_{CH_2}$ ), 64.6 (2  $C_{CH}$ ), 118.2, (2  $C_{Im}$ ) 125.0 (2  $C_{m-pyr}$ ), 128.2 (2  $C_{Ar}$ ), 128.5 (4  $C_{Ar}$ ), 128.9 (4  $C_{Ar}$ ), 138.0 ( $C_{p-pyr}$ ), 138.4 (2  $C_{Ar}$ ), 138.9 ( $C_{C-Pt}$ ), 151.7 (2  $C_{o-pyr}$ ).

**Elemental analysis:** calcd for  $C_{29}H_{29}Cl_2N_3Pt$ : 6.47 N%, 48.08 %C, 4.50 H%. Found: 6.18 N%, 48.64 %C, 4.68 H%.



**(1,3-bis((S)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)imidazol-2-ylidene) platinum(II) pyridine dichloride (30c)**

Prepared according to **General Procedure 17** from imidazolium salt **29c** (108.4 mg, 0.263 mmol) and  $PtCl_2$  (66.5 mg, 0.25 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 75%  $CH_2Cl_2$ /heptane). **30c** was obtained as a pale yellow solid (109.5 mg, 0.152 mmol, **61%**).  $R_f = 0.65$  ( $CH_2Cl_2$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -135.4^\circ$  ( $c = 0.25$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

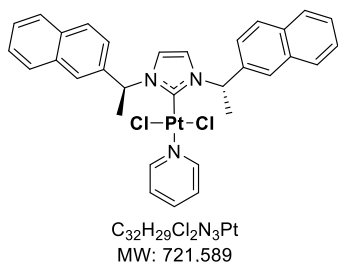
**IR (neat):** 416, 434, 471, 507, 524, 559, 648, 690, 736, 760, 805, 851, 868, 956, 999, 1027, 1049, 1070, 1106, 1184, 1214, 1237, 1268, 1313, 1328, 1378, 1419, 1449, 1485, 1510, 1565, 1606, 1819, 1994, 2005, 2073, 2194,

2229, 2922, 3043  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6  $H_{CH_3}$ ), 6.36 (s, 2  $H_{Im}$ ), 7.35 (ddd,  $J = 1.5, 5.0, 7.6$  Hz, 2  $H_{m-pyr}$ ), 7.42 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2  $H_{CH}$ ), 7.51 (ddd,  $J = 2.2, 4.6, 10.1$  Hz, 4  $H_{Ar}$ ), 7.61 (ddd,  $J = 1.5, 6.9, 8.5$  Hz, 2  $H_{Ar}$ ), 7.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2  $H_{Ar}$ ), 7.78 (tt,  $J = 1.6, 7.6$  Hz, 1  $H_{p-pyr}$ ), 7.87 (dd,  $J = 4.3, 8.1$  Hz, 4  $H_{Ar}$ ), 8.90 – 8.98 (m, 4  $H_{Ar+o-pyr}$ ).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  21.8 (2  $C_{CH_3}$ ), 55.9 (2  $C_{CH}$ ), 118.3 (2  $C_{Im}$ ), 124.8 (2  $C_{m-pyr}$ ), 124.9 (2  $C_{Ar}$ ), 125.1 (2  $C_{Ar}$ ), 125.4 (2  $C_{Ar}$ ), 126.2 (2  $C_{Ar}$ ), 127.3 (2  $C_{Ar}$ ), 128.5 (2  $C_{Ar}$ ), 129.5 (2  $C_{Ar}$ ), 131.7 (2  $C_{Ar}$ ), 133.9 (2  $C_{Ar}$ ), 135.8 (2  $C_{Ar}$ ), 137.9 ( $C_{p-pyr}$ ), 139.5 ( $C_{C-Pt}$ ), 151.7 (2  $C_{o-pyr}$ ).

**Elemental analysis:** calcd for  $C_{32}H_{29}Cl_2N_3Pt$ : 5.82 N%, 53.26 %C, 4.05 H%. Found: 5.69 N%, 52.95 %C, 4.25 H%.

**(1,3-bis((S)-2-(naphthalen-1-yl)ethyl)imidazol-2-ylidene) platinum(II) pyridine dichloride (30d)**

Prepared according to **General Procedure 17** from imidazolium salt **29d** (113 mg, 0.274 mmol) and  $PtCl_2$  (69.3 mg, 0.26 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 60 to 75%  $CH_2Cl_2$ /heptane). **30d** was obtained as a pale yellow solid (79.2 mg, 0.110 mmol, **42%**).  $R_f = 0.65$  ( $CH_2Cl_2$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -231.5^\circ$  ( $c = 0.1$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

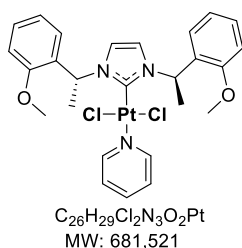
**IR (neat):** 420, 475, 521, 587, 619, 647, 690, 713, 742, 753, 821, 860, 895, 967, 1018, 1033, 1069, 1127, 1191, 1214, 1242, 1271, 1314, 1330, 1379, 1426, 1449, 1485, 1507, 1562, 1605, 1633, 1730, 1917, 2130,

2218, 2924, 2975, 3050  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6  $H_{CH_3}$ ), 6.52 (s, 2  $H_{Im}$ ), 7.29 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2  $H_{CH}$ ), 7.38 – 7.44 (m, 2  $H_{m-pyr}$ ), 7.46 – 7.55 (m, 4  $H_{Ar}$ ), 7.77 (dd,  $J = 1.8, 8.7$  Hz, 2  $H_{Ar}$ ), 7.79 – 7.87 (m, 5  $H_{Ar+p-pyr}$ ), 7.87 – 7.92 (m, 2  $H_{Ar}$ ), 8.04 (brs, 2  $H_{Ar}$ ), 9.15 (dt,  $J = 1.6, 5.2$  Hz, 2  $H_{o-pyr}$ ).

**$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  20.3 (2  $C_{CH_3}$ ), 58.7 (2  $C_{CH}$ ), 118.5 (2  $C_{Im}$ ), 125.0 (2  $C_{m-pyr}$ ), 125.9 (2  $C_{Ar}$ ), 126.4 (2  $C_{Ar}$ ), 126.5 (2  $C_{Ar}$ ), 126.7 (2  $C_{Ar}$ ), 127.8 (2  $C_{Ar}$ ), 128.4 (2  $C_{Ar}$ ), 128.8 (2  $C_{Ar}$ ), 133.2 (2  $C_{Ar}$ ), 133.2 (2  $C_{Ar}$ ), 137.4 (2  $C_{Ar}$ ), 138.1 ( $C_{p-pyr}$ ), 139.2 ( $C_{C-Pt}$ ), 151.7 (2  $C_{o-pyr}$ ).

**Elemental analysis:** calcd for  $C_{32}H_{29}Cl_2N_3Pt$ : 5.82 N%, 53.26 %C, 4.05 H%. Found: 5.71 N%, 53.29 %C, 4.20 H%.

**(1,3-bis((R)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl)imidazol-2-ylidene) platinum(II) pyridine dichloride (30e)**

Prepared according to **General Procedure 17** from imidazolium salt **29e** (160 mg, 0.43 mmol) and  $PtCl_2$  (110 mg, 0.41 mmol). Purified by chromatography ( $SiO_2$ , 50%  $CH_2Cl_2$ /heptane to 10%  $Et_2O/CH_2Cl_2$ ). **30e** was obtained as a pale yellow solid (56.9 mg, 0.084 mmol, **20%**).  $R_f = 0.33$  ( $CH_2Cl_2$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +133.6^\circ$  ( $c = 0.23$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

**IR (neat):** 454, 470, 516, 576, 632, 691, 752, 816, 855, 937, 961, 1026, 1048, 1070, 1114, 1130, 1165, 1183, 1208, 1244, 1288, 1329, 1377, 1424, 1449, 1460,

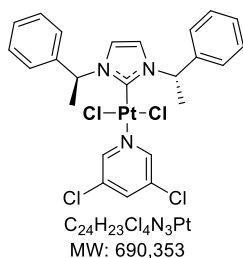
1492, 1586, 1601, 1743, 1892, 1973, 2005, 2054, 2132, 2182, 2205, 2334, 2835, 2928, 3561, 3672, 3870, 3903  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6  $\text{H}_{\text{CH}_3}$ ), 3.85 (s, 6  $\text{H}_{\text{OCH}_3}$ ), 6.84 (s, 2  $\text{H}_{\text{Im}}$ ), 6.90 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.97 (brt,  $J = 7.4$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.01 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{CH}}$ ), 7.30 (td,  $J = 1.7, 7.6$  Hz, 2  $\text{H}_{m\text{-pyr}}$ ), 7.33 – 7.38 (m, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (dd,  $J = 1.7, 7.6$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.77 (tt,  $J = 1.7, 7.6$  Hz, 1  $\text{H}_{p\text{-pyr}}$ ), 9.03 (dt,  $J = 1.6, 5.2$  Hz, 2  $\text{H}_{o\text{-pyr}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.9 (2  $\text{C}_{\text{CH}_3}$ ), 55.5 (2  $\text{C}_{\text{OCH}_3}$ ), 55.6 (2  $\text{C}_{\text{CH}}$ ), 111.3 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.1 (2  $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 120.4 (2  $\text{C}_{m\text{-pyr}}$ ), 124.8 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{p\text{-pyr}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{C-Pt}}$ ), 151.7 (2  $\text{C}_{o\text{-pyr}}$ ), 157.8 ( $\text{C}_{\text{C-Pt}}$ ).

**Elemental analysis:** calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pt}$ : 6.17 N%, 45.82 %C, 4.29 H%. Found: 5.93 N%, 45.63 %C, 4.39 H%.

### **(1,3-bis((S)-1-phenylethyl)imidazol-2-ylidene) platinum(II) 3,5-dichloropyridine dichloride (30f)**



Prepared according to **General Procedure 17** from imidazolium salt **29a** (103 mg, 0.33 mmol),  $\text{PtCl}_2$  (80.0 mg, 0.30 mmol) and 3,5-dichloropyridine (1.4 g, 9.5 mmol). Reaction run at 100 °C in toluene ( $c = 0.2$  M). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50 to 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heptane). **30f** was obtained as a pale yellow solid (94.0 mg, 0.136 mmol, **45%**).  $R_f = 0.78$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -89^\circ$  ( $c = 0.7, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR (neat):** 449, 496, 518, 539, 590, 632, 678, 714, 745, 760, 779, 788, 825, 852, 872, 918, 961, 1012, 1029, 1057, 1104, 1122, 1166, 1184, 1218, 1273, 1299,

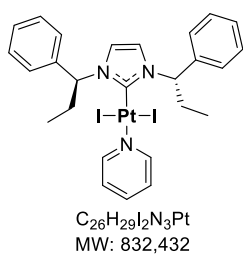
1335, 1378, 1388, 1421, 1433, 1455, 1497, 1556, 1604, 1699, 1963, 2052, 2187, 2940, 2984, 3068, 3117, 3154  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.94 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6  $\text{H}_{\text{CH}_3}$ ), 6.56 (s, 2  $\text{H}_{\text{Im}}$ ), 7.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{CH}}$ ), 7.29 – 7.36 (m, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.37 – 7.44 (m, 4  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (dd,  $J = 1.8, 7.3$  Hz, 4  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.86 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1  $\text{H}_{m\text{-pyr}}$ ), 9.11 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2  $\text{H}_{o\text{-pyr}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.4 (2  $\text{C}_{\text{CH}_3}$ ), 58.7 (2  $\text{C}_{\text{CH}_2}$ ), 118.6 (2  $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 127.8 (4  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (4  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{m\text{-pyr}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{C-Pt}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{p\text{-pyr}}$ ), 139.7 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 148.8 (2  $\text{C}_{o\text{-pyr}}$ ).

**Elemental analysis:** calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{Pt}$ : 6.09 N%, 41.76 %C, 3.36 H%. Found: 5.82 N%, 41.94 %C, 3.52 H%.

### **1,3-bis((S)-1-phenylpropyl)imidazol-2-ylidene(pyridine)platinum(II) pyridine diiodide (30g)**



Prepared according to **General Procedure 17** from imidazolium salt **29b** (102.7 mg, 0.3 mmol),  $\text{PtCl}_2$  (73 mg, 0.274 mmol) and  $\text{NaI}$  (450 mg, 3 mmol). Purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heptane). **30g** was obtained as a yellow solid (203 mg, 0.244 mmol, **89%**).  $R_f = 0.83$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -178.0^\circ$  ( $c = 0.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR (neat):** 415, 454, 520, 605, 630, 647, 710, 723, 758, 805, 846, 914, 928, 973, 1029, 1050, 1069, 1121, 1050, 1069, 1121, 1155, 1176, 1200, 1261, 1323, 1352, 1379, 1423, 1149, 1484, 1495, 1566, 1605, 1722, 1910, 1955, 2149, 2342, 2874, 2931, 2964, 3030, 3060, 3135  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6  $\text{H}_{\text{CH}_3}$ ), 2.15 – 2.29 (m, 2  $\text{H}_{\text{CH}_2}$ ), 2.50 – 2.62 (m, 2  $\text{H}_{\text{CH}_2}$ ), 6.56 (dd,  $J = 4.7, 10.6$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{CH}}$ ), 6.70 (s, 2  $\text{H}_{\text{Im}}$ ), 7.30 – 7.37 (m, 4  $\text{H}_{m\text{-pyr+Ar}}$ ), 7.37 – 7.44 (m, 4  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.65 – 7.71 (m, 4  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.73 (tt,  $J = 1.6, 7.7$  Hz, 1  $\text{H}_{p\text{-pyr}}$ ), 9.09 (dt,  $J = 1.6, 5.1$  Hz, 2  $\text{H}_{o\text{-pyr}}$ ).

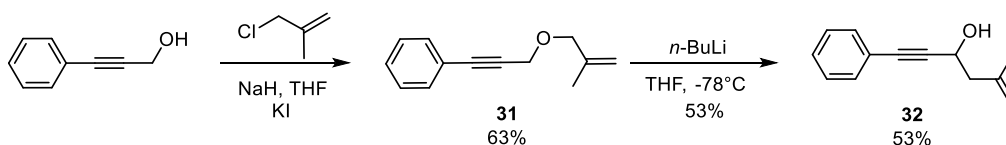
$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.5 (2  $\text{C}_{\text{CH}_3}$ ), 27.3 (2  $\text{C}_{\text{CH}_2}$ ), 64.8 (2  $\text{C}_{\text{CH}}$ ), 118.5 (2  $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 125.1 (2  $\text{C}_{m\text{-pyr}}$ ), 128.3 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 (4  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 (4  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.1 ( $\text{C}_{\text{C-Pt}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{p\text{-pyr}}$ ), 138.1 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 154.0 (2  $\text{C}_{o\text{-pyr}}$ ).

**Elemental analysis:** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{I}_2\text{N}_3\text{Pt}$ : 5.05 N%, 37.51 %C, 3.51 H%. Found: 5.11 N%, 37.58 %C, 3.64 H%.



### Synthesis of 5-methyl-1-phenylhex-5-en-1-yn-3-ol (**32**)

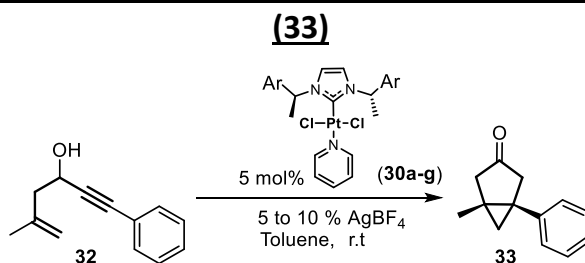
5-methyl-1-phenylhex-5-en-1-yn-3-ol **32** was synthesized from 3-phenylprop-2-yn-1-ol following a previously described procedures and data were in agreement with literature.<sup>229</sup>



To a solution of 3-phenylprop-2-yn-1-ol (1.5 g, 11.35 mmol) in anhydrous THF (40 mL) at 0 °C was added NaH (0.6g, 15.0 mmol), the reaction was stirred at this temperature for 15 min. Then 3-chloro-2-methylpropene (1,7 mL, 17 mmol) and KI (1.9 g, 11.45 mmol) were added to the reaction mixture and refluxed 4 h. The reaction was treated with 10% HCl<sub>aq</sub> (200 mL) and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude oil was purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/heptane) leading to the pure 3-((2-methylallyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene **31** (1.34, 7.2 mmol, **63%**) as a colorless oil. The NMR datas were in agreement with the literature.

To a solution of 3-((2-methylallyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene **31** (0.79, 4.24 mmol) in anhydrous THF (21 mL) at -78 °C was dropwise added n-buLi (2.25 mL, 5.1 mmol, c = 2.28 M in hexane), the reaction was stirred at this temperature for 1 h. The reaction was quenched with 10% HCl<sub>aq</sub> (150 mL) and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude oil was purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5 to 20% EtOAc/heptane) leading to the pure 5-methyl-1-phenylhex-5-en-1-yn-3-ol **31** (420, 2.25 mmol, **53%**) as a pale yellow oil. The NMR datas were in agreement with the literature.

### General Procedure 18: Enantioselective cycloisomérisation of 5-methyl-1-phenylhex-5-en-1-yn-3-ol (**32**) to *cis*-1-methyl-5-phenylbicyclo[3.1.0]hexan-3-one (**33**)



In toluene the NHC platinum(II) complex **30a-g** (5 mol%, c = 0.2 M, relative to the ynol **32**) and silver(I) tetrafluoroborate (10 mol%) were stirred for 15 min. Then a solution of 5-methyl-1-phenylhex-5-en-1-yn-3-ol (**32**) (1 eq.) in toluene (c = 0.2 M) was added along with of dimethyl terephthalate (0.1 to 0.25 eq.), used as internal reference, to monitor the reaction by <sup>1</sup>H NMR upon full conversion. Once achieved, under air conditions, the toluene was removed under reduced pressure and the crude residue dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over a small plug of silica. In order to determine the enantiomeric excess, the crude 1-methyl-5-phenylbicyclo[3.1.0]hexan-3-one (**33**) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~1 mg/mL) and analyzed by GC. The retention times of the dimethyl terephthalate was equal to 22.2 min. The retention times for both *cis*-1-methyl-5-phenylbicyclo[3.1.0]hexan-3-one enantiomers **33** were equal to 19.6 min and 20.5 min.

<sup>229</sup> a) B. Liu, R.-J. Song, X.-H. Ouyang, Y. Li, M. Hu, J.-H. Li, Chem. Commun. 2015, 51, 12819–12822. b) M. Journet, M. Malacria, J. Org. Chem. 1992, 57, 3085–3093.

**1-methyl-5-phenylbicyclo[3.1.0]hexan-3-one (33)**<sup>230</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.63 (brd, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 1.24 (dt, *J* = 2.3, 5.1 Hz, 1 H), 2.48 (brd, *J* = 18.9 Hz, 1 H), 2.63 (brd, *J* = 19.0 Hz, 1H), 2.69 (dq, *J* = 1.9, 19.0 Hz, 1 H), 2.85 – 2.99 (m, 1 H), 7.24 – 7.43 (m, 5 H).

**Reaction runs**

5 mol% **30a**, 10 mol% AgBF<sub>4</sub> in 4 h, 70%, 18%ee.  
5 mol% **30b**, 10 mol% AgBF<sub>4</sub> in 9 h, 59%, 22%ee.  
5 mol% **30c**, 10 mol% AgBF<sub>4</sub> in 6 h, 61%, 15%ee.  
5 mol% **30d**, 10 mol% AgBF<sub>4</sub> in 9 h, 66%, 39%ee.  
5 mol% **30e**, 10 mol% AgBF<sub>4</sub> in 9 h, 48%, -20%ee.  
5 mol% **30f**, 10 mol% AgBF<sub>4</sub> in 3 h, 60%, 2%ee.  
5 mol% **30g**, 10 mol% AgBF<sub>4</sub> in 9 h, 53%, 22%ee.

**GC separation**

**GC:** HP 6850 Series GC System

**Column:** LIPODEX®-E, 25 m x 0.25 mm ID (Macherey-Nagel)

**Flow:** 5.5 ml.min<sup>-1</sup>

**Program:** 70 °C hold 5 min, ramp 9 °C/min to 120 °C, hold 13 min, ramp 40 °C/min to 140 °C, hold 1 min.

---

<sup>230</sup> H. Jullien, D. Brissy, P. Retailleau, A. Marinetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2011, 5083–5086.



# Elaboration d'hétérocycles complexes par ammoniation catalysée à l'or(I)

## Résumé

Les hétérocycles azotés ont toujours retenu l'attention des chimistes du fait de leurs potentielles activités biologiques mais également pour leurs grandes occurrences dans les produits naturels. De ce fait émerge la nécessité de développer de nouvelles méthodes de synthèse innovantes permettant un accès rapide et efficace à ces hétérocycles. C'est dans cette philosophie que s'inscrivent ces travaux de thèse dont l'objectif est le développement de nouvelles approches basées sur l'utilisation de réactions d'ammoniation catalysées à l'or(I) afin d'induire des cascades réactionnelles donnant accès à une large variété d'hétérocycles azotés. Ainsi, un motif de base *N*-sulfonyl-2-(1-propargyl)azétidine a permis d'accéder à une large variété de dérivés pyrroliques et de tétrahydroazépines. L'extension du concept d'ammoniation lors de l'utilisation des *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azétidines a conduit à l'obtention de benzosultames.

Un autre défi majeur de la chimie de synthèse moderne est l'obtention de molécules énantiopures. Pour répondre à cette problématique, de nouveaux complexes chiraux NHC platine(II) ont été synthétisés et évalués en tant que catalyseurs sur des réactions de cycloisomérisation.

Mots-clés : Catalyse homogène, or, hétérocycles, réactions en cascade, pyrroles, tétrahydroazépines, benzosultames, azétidines, platine, cycloisomérisations énantiosélectives.

## Abstract

Nitrogen-containing heterocycles have always retained the attention of chemists considering their potent biological properties as well as their large occurrence in natural product structures. Therefore, the development of new innovative synthetic methods that allow a rapid and efficient access to these heterocycles is highly sought. It is in this philosophy that these PhD works take place, whose aims at the development of new approaches based on gold(I) catalyzed ammoniation reactions in order to trigger cascade reactions and to reach important nitrogen-containing heterocycles. The *N*-sulfonyl-2-(1-propargyl) azetidine scaffold allows formation of a large variety of pyrroles and tetrahydroazepines derivatives. The extension of the concept of ammoniation by using *N*-(2-alcynylaryl)sulfonyl azetidines allowed the formation of benzosultam derivatives.

Another major challenge of modern synthetic chemistry is the formation of enantiopur molecules. To reach this goal, new chiral NHC platinum(II) complexes have been synthesized and evaluated as catalysts for cycloisomerization reactions.

Keywords: homogeneous catalysis, gold, heterocycles, cascade reactions, pyrroles, tetrahydroazepines, benzosultams, azetidine, platinum, enantioselective cycloisomerizations.