

Synthèse d'hétérocycles chiraux par catalyse à l'Au(I) et développement de nouveaux phosphahélicènes pour la catalyse énantiosélective

Valentin Magné

▶ **To cite this version:**

Valentin Magné. Synthèse d'hétérocycles chiraux par catalyse à l'Au(I) et développement de nouveaux phosphahélicènes pour la catalyse énantiosélective. Catalyse. Université Paris-Saclay, 2017. Français. NNT : 2017SACLS386 . tel-02338414v2

HAL Id: tel-02338414

https://theses.hal.science/tel-02338414v2

Submitted on 29 Nov 2019

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

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

université PARIS-SACLAY

NNT : 2017SACLS386

Thèse de doctorat

Synthèse d'hétérocycles chiraux par catalyse à l'Au(I) et développement de nouveaux phosphahélicènes pour la catalyse énantiosélective

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud,
Institut de Chimie des Substances Naturelles

École doctorale n° 571 Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 30 octobre 2017, par

Valentin Magné

Composition du Jury :

Pr. Vincent Gandon Professeur, Université Paris-Saclay (ICMMO)	Président
Dr. Sami Lakhdar Chargé de recherche, Université de Caen Normandie (LCMT)	Rapporteur
Pr. Philippe Belmont Professeur, Paris Descartes (UMR 8638 CNRS)	Rapporteur
Pr. Jieping Zhu Professeur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (LSPN)	Examinateur
Dr. Xavier Guinchard Chargé de recherche, Université Paris-Saclay (ICSN)	Examinateur
Dr. Angela Marinetti Directrice de recherche, Université Paris-Saclay (ICSN)	Directrice de thèse
Dr. Arnaud Voituriez Directeur de recherche, Université Paris-Saclay (ICSN)	Invité

Remerciements :

Ces travaux de thèse ont été réalisés à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles sur une durée de trois ans (déjà !), ce qui m'a amené à rencontrer de nombreuses personnes. Qu'elles le sachent ou pas, c'est grâce à toutes ces personnes que ces travaux ont pu arriver là où ils en sont.

Je souhaite tout d'abord vous remercier, Angela Marinetti, pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe. Lorsque je suis arrivé à l'institut, vous avez rapidement été promue à la tête de la direction. Mais bien que vous ayez eu une quantité de travail phénoménale, vous avez été là pour moi du début de ma thèse jusqu'à la fin de la rédaction. Vous avez toujours su rester présente pour la direction de mes thématiques de recherche, en témoignant d'une culture scientifique rare. J'ai beaucoup apprécié travailler sous votre direction le long de ces trois courtes années.

Je voudrais remercier les chefs, Xavier Guinchard et Arnaud Voituriez. Pendant ces trois ans, vous avez été mes mentors au quotidien. Avant tout, je voudrais vous remercier de la confiance que vous m'avez témoignée pendant ces trois années, vous m'avez laissé faire ma chimie en m'apportant simplement l'encadrement nécessaire. En arrivant, j'étais un petit chimiste, et je repars avec plus de compétences que je n'en ai jamais eues. Ça va me faire bizarre de ne plus entendre ton humour sarcastique Xav', autant que de plus t'entendre, Arnaud, parler du vrai cinéma (en parlant de films québécois…), et pas de ces trucs américains qui valent rien. Sinon, continuez d'organiser des écoles Charm3at, les thésards en ont bien besoin !

Je souhaite remercier Philippe Belmont et Sami Lakhdar d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit. J'espère qu'il vous plaira.
Je souhaite également remercier vivement Vincent Gandon et Jieping Zhu d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse.

Ensuite, je souhaite remercier tous ces gens avec qui j'ai pu avoir des conversations au laboratoire, qu'elles aient été scientifiques ou autres… Notamment mon CEI, avec Charlotte, Roxane, Laurent, Tiphaine et Margaux, mais aussi Romain, Tanya et Rémi, avec qui ces trois années sont passées si vite. Je veux également remercier le bar12 et tous les gens qui y gravitent ou y ont gravité, c'est une sacré bande et j'y ai passé des soirées complètement épiques.

Tous les gens passés ou présents dans mon équipe sont aussi à remercier,
- Jean-François : tu n'étais pas mon chef, mais tu as toujours été là pour t'intéresser à ce que je faisais, discuter de chimie et de pleins de choses. Maintenant que je pars, je te souhaite de pouvoir continuer à écouter Amy Winehouse en paix au labo sans que je sois là pour râler !
- Les post-docs : Charles avec qui j'ai passé une dernière année à faire un régime à base de crêpes, de malbouffe, de bières et de caïpirinhas, Nidal la machine, Fanny, Nayan.
- Les thésards : Julie qui a apporté un sacré bol d'air (il y a une contrepèterie…) au labo, Nico, Xu, Zhiyong, et les trois vieux, Paul, Valérian, et Maxime.
- Finalement, je dois remercier les stagiaires passés au laboratoire, sachez que vous avez totalement contribué au plaisir que j'ai eu à venir au labo : Guillaume, Meije, Charlotte, Yvette, Hortense.

Je ne pourrais pas citer toutes les personnes que j'ai fréquenté à l'ICSN sans en oublier. Entre autres, j'aimerais remercier : les services communs d'informatique, d'HPLC, de RMN, de Rx, de masse ; les chercheurs avec qui j'ai partagé certaines interrogations et frustrations ; j'aimerais également remercier Catherine Guillou pour m'avoir accueilli dans son laboratoire (grâce à Gus) pendant quelques semaines, le temps de faire des travaux dans mon labo ; et (et je m'arrêterai là) merci à Gwendal et Coralie pour les sessions escalade du mardi soir qui m'ont bien vidé la tête et les bras.

Je souhaite remercier tous mes potes de l'Isle-Jourdain, de Toulouse, de Colomiers, et de Strasbourg, c'est toujours sacrément bon de vous voir.

Je souhaite remercier ma famille, et plus particulièrement mes parents et ma sœur, pour le soutien indéfectible dont ils ont fait preuve pendant ces trois années, durant lesquelles je ne les ai pas beaucoup vus, pour le temps qu'ils ont passé à m'écouter parler de chimie, et pour la patience qu'ils ont témoigné lorsque je leur faisais des « dessins » de molécules pour essayer d'illustrer mes propos. Les personnes qui m'ont tout appris c'est vous, et je sais que vous serez toujours là pour moi. Vous entendre, vous voir, et passer du temps avec vous est à chaque fois un bonheur indescriptible. Merci d'être ce que vous êtes.
En termes de générosité et de gentillesse, ma famille élargie n'est pas en reste. Merci à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines, et grands-parents. Un petit peu de chacun de vous m'aide à avancer chaque jour.

Pour finir, je veux te remercier Lucie. Sans toi cette thèse n'aurait pas été la même. Tu m'as épaulé du début à la fin de ces trois années et tu m'as soutenu jours et nuits malgré la distance qui nous séparait. Ta présence et ta confiance m'ont remonté le moral un nombre incalculable de fois.

Avant-propos :

Ce manuscrit de thèse constitue l'achèvement d'un cycle de trois ans. Durant cette période, j'ai eu l'occasion de travailler sur de nombreux sujets dont la majeure partie sera détaillée dans les pages ci-après.

Lors de tout travail de recherche, certaines découvertes et avancées découlent les unes des autres, et permettent la constitution de thématiques cohérentes et logiques ; mais au long d'un travail de thèse, il arrive également que certains projets coexistent sans se recouper dans un contexte bibliographique commun. C'est le cas dans ce manuscrit.

Cette thèse comporte trois chapitres indépendants en termes de thématique :
- Le Chapitre 1 traite de la synthèse d'un nouveau ligand phosphoré à chiralité hélicoïdale et de son application en catalyse énantiosélective à l'Au(I).
- Le Chapitre 2 traite du développement de deux nouvelles méthodologies de synthèse de composés spiroindoliques par une étape de catalyse à l'Au(I).
- Le Chapitre 3 traite de la synthèse totale d'une molécule naturelle *via* la valorisation d'un produit obtenu par catalyse énantiosélective à l'Au(I).

Bien qu'étant indépendantes, les recherches effectuées pour la rédaction de ces trois chapitres ont été réalisées dans un optique commune : celle de traiter de la catalyse à l'Au(I) au sens général, du développement très fondamental d'un nouveau catalyseur chiral à diverses applications en catalyse. Dans ce cadre, ce manuscrit comportera une introduction générale très brève portant sur la nature et la réactivité des complexes d'Au(I). Ensuite, parce que les thématiques étudiées au long de ma thèse n'ont pas de base bibliographique commune, chaque chapitre sera précédé d'une introduction indépendante plus conséquente, présentant les antécédents mais aussi les enjeux de chaque projet.

Synthèse d'hétérocycles chiraux par catalyse à l'Au(I) et développement de nouveaux phosphahélicènes pour la catalyse énantiosélective

Table des matières

Introduction 1

I. Généralités sur les complexes d'Au(I) en catalyse 1

II. Présentation des travaux de thèse 8

CHAPITRE 1 : Synthèse de nouveaux phosphahélicènes et applications en catalyse énantiosélective à l'Au(I) 11

I. Introduction bibliographique : les hélicènes phosphorés, synthèses et applications 11

I.A. Généralités 11

I.B. Synthèse d'hélicènes phosphorés 13

I.C. Les hélicènes phosphorés en catalyse énantiosélective 24

II. Résultats préliminaires et objectifs de nos travaux 31

III. Synthèse d'un phosphathiahélicène par cyclotrimérisation d'alcynes 35

III.A. Synthèse du fragment phosphindole énantiopur 40 36

III.B. Synthèse du 4-éthynyl-benzothiophène 38

III.C. Synthèse du triyne 41

III.D. Cyclotrimérisation [2+2+2] intramoléculaire 44

IV. Fonctionnalisation du phosphathiahélicène (S_P, P)-57b 48

V. Évaluation des phosphathiahélicènes comme ligands de l'Au(I) 51

V.A. Synthèse des complexes d'Au(I) 51

V.B. Évaluation des complexes d'Au(I) en cycloisomérisation d'énynes 54

VI. Conclusion 57

CHAPITRE 2 : Synthèse de dérivés de spiroindoliques par catalyse à l'Au(I) 59

I. Introduction 59

I.A. Généralités sur les indoles et les spiroindoles 59

I.B. Synthèse de spiroindoles par désaromatisation promue par des complexes métalliques 63

I.C. Objectifs de ce projet 70

II. Synthèse de spiro[piperidine-3,3'-oxindoles] par catalyse à l'Au(I) 71

II.A. Rappels bibliographiques et présentation du projet 71

II.B. Synthèse des substrats 72

II.C. Optimisation des conditions réactionnelles de la cyclisation auro-catalysée..... 78
II.D. Étude du champ d'application de la réaction 80
II.E. Développement de spirocyclisations énantiosélectives à l'aide de complexes d'Au(I) chiraux. 82
II.F. Suivi de la réaction par RMN ^{1}H..... 85
II.G. Extension de la réaction de spirocyclisation aux 2-phénylthio-propargyltryptamines 88
II.H. Limitations du champ d'application de la réaction de spirocyclisation..... 91
II.I. Extension de la méthodologie aux *N*-homoallényl-2-bromo-tryptamines 92
II.J. Réactions de post-fonctionnalisation des spirooxindoles..... 96
II.K. Conclusion 97
III. Synthèse de Spiroindolénines par catalyse à l'Au(I)..... 99
III.A. Introduction : une réactivité inattendue..... 99
III.B. Objectifs 100
III.C. Synthèse des substrats..... 101
III.D. Optimisation des conditions réactionnelles 104
III.E Effet de l'acide..... 105
III.F. Etendue de la réaction..... 108
III.G Limitations..... 109
III.H. Réactivité des spiroindolénines 110
III.I Spirocyclisation énantiosélective 112
III.J. Étude du mécanisme par DFT 115
III.K. Conclusion 118
IV. Conclusion générale 120
CHAPITRE 3 : Hydroarylation auro-catalysée de dérivés pyrroliques, application à la synthèse totale du (-)Rhazinilame. 121
I. Introduction..... 121
I.A. Contexte bibliographique..... 121
I.B. Les synthèses totales asymétriques du (*R*)-(-)-Rhazinilame..... 124
I.C. Projet..... 133
II. Synthèse totale du (-)-Rhazinilame. 134
II.A. Approche rétrosynthétique envisagée..... 134
II.B. Étude de l'étape d'hydroarylation énantiosélective..... 135
II.C. Synthèse du (-)-Rhazinilame..... 140
III. Conclusion 146

Conclusion générale 147
Experimental part 151
I. Molecules from chapter 1: 151
I.A. Synthesis of a new phosphathiahelicene 151
I.B. Synthesis of Au(I)-complexes 162
II. Molecules from Chapter 2.II. Spirooxindoles synthesis 168
I.A. Preparation of sulfonylated tryptamines: 168
II.B. Preparation of bromo-tryptamines 170
II.C. Preparation of N-Propargyl-2-halo-tryptamines 77a-h 175
II.D. Synthesis of allenamines derivatives 84a-c 180
II.E. Au(I) catalyzed cyclization of N-propargyltryptamines 77 182
II.F. Au(I) catalyzed cyclization on allene functions 188
II.G. Post-functionalizations 192
III. Molecules from chapter 2.III. Spiroindolenines synthesis 195
III.A. Synthesis of *N*-benzyl-tryptamines 195
III.B. Synthesis of N-propargyl tryptamines 89 197
III.C. Synthesis of spiro(3.3'-piperidine)-indolenine 90 204
III.D. Functionalization of spiroindolenines 90 211
IV. Molecules from Chapter 3. Total synthesis of (-)-Rhazinilam 215
Bibliographie 222

Introduction

I. Généralités sur les complexes d'Au(I) en catalyse

La catalyse organométallique est un outil central dans le monde de la chimie, et permet d'accéder à des molécules à forte valeur ajoutée. Parmi les très nombreux processus catalytiques existants, notre attention s'est portée sur ceux impliquant les complexes d'Au(I). L'or est le troisième élément de la colonne 11 du tableau périodique. Classé en tant que métal noble, il a longtemps été considéré comme inerte. Ce n'est qu'à partir des années 1970 que l'utilisation de l'or en catalyse a pris son essor, d'abord en conditions hétérogènes, avec notamment le remplacement avantageux des sels de mercure utilisés pour promouvoir l'hydrochloration de l'acétylène, par de l'acide chloroaurique adsorbé sur charbon (Schéma 1).[1]

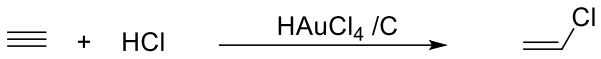


Schéma 1

Depuis les années 2000, une véritable expansion de la catalyse homogène à l'or a lieu. En 1998, lors de travaux préliminaires, Teles a décrit l'addition de nucléophiles oxygénés sur des dérivés acétyléniques activés par un complexe d'Au(I) en phase homogène, lui-même activé par protolyse.[2] La réaction a été réalisée à l'échelle du kilogramme, avec une charge catalytique de 10^{-5} mol% (Schéma 2). Ces travaux précurseurs ont par la suite entrainé les équipes de Hashmi, Toste, Fürstner, Echavarren, Gagosz et d'autres, à contribuer à étendre le potentiel de l'or en catalyse homogène.

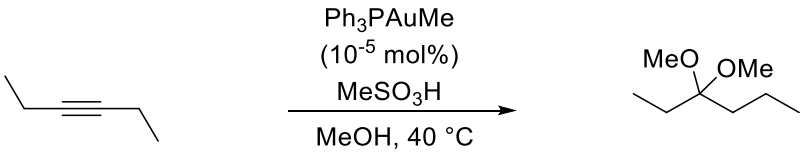


Schéma 2

Le développement de la catalyse par des complexes d'or est essentiellement motivé par leurs propriétés π-acide qui permettent de réaliser une grande variété de transformations et de conduire à des molécules complexes à haute valeur ajoutée.[3]

Les complexes d'or dans les degrés d'oxydation (I) et (III) ont pour particularité de se coordiner facilement aux insaturations carbonées et de les rendre électrophiles envers des nucléophiles variés, réagissant de manière inter- ou intramoléculaire. Les composés du platine (II) ou du mercure (II)

possèdent aussi une affinité forte pour les insaturations carbonées[4] : tous ces métaux sont dits carbophiles.

L'élément [^{79}Au] ayant pour structure électronique [Xe] $4f^{14}$ $5d^{10}$ $6s^{1}$, les complexes d'Au(I) ont pour structure électronique [Xe] $4f^{14}$ $5d^{10}$ $6s^{0}$. Ces complexes sont dicoordinés et adoptent une géométrie linéaire. Ils sont communément notés **L**Au**X**. Pour les applications en catalyse, le ligand **L** est fortement coordinant et permet la stabilisation du centre métallique. La modulation de ce ligand peut avoir des conséquences importantes en catalyse, aussi bien sur l'activité catalytique que sur la sélectivité.[5] Les ligands les plus souvent rencontrés dans ces complexes peuvent se classer en trois grandes familles (Figure 1) :

- Les phosphites **I** et phosphoramidites **II** : avec un caractère π-accepteur fort mais un caractère σ-donneur assez limité, l'électrophilie du centre métallique est augmentée.
- Les phosphines **III** : avec un bon caractère π-accepteur ainsi qu'un bon caractère σ-donneur, ce sont des ligands intermédiaires entre les phosphoramidites et les NHCs. Leurs propriétés sont modulables en fonction des substituants de l'atome de phosphore. C'est dans cette catégorie que se rangeront la majorité des ligands utilisés dans cette thèse.
- Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) **IV** : avec un caractère π-accepteur faible mais un caractère σ-donneur fort, le centre métallique est peu électrophile, mais bien stabilisé. Les complexes d'or de ces ligands présentent généralement un TON (TurnOver Number) élevé.[6]

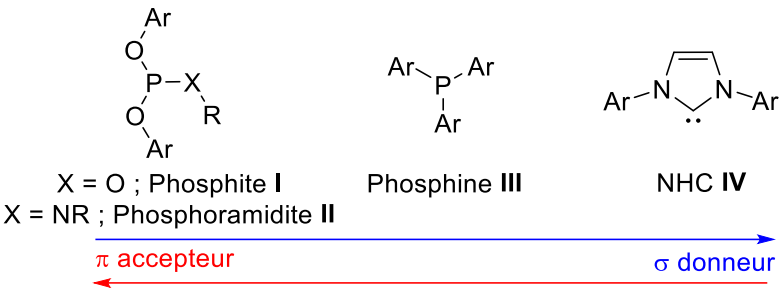


Figure 1

Le ligand **X**, au contraire du ligand **L**, est faiblement coordinant. Sa décoordination est primordiale pour que le centre métallique, cationique, puisse activer un substrat.

On trouve parmi les ligands **X** le chlorure, formant une liaison quasi covalente avec l'or, puis des bases conjuguées d'acides forts qui se comportent comme contre-ions des complexes cationiques. La modulation de ce ligand influe sur la nature plus ou moins ionique de la liaison Au**X**, ce qui a pour conséquence de modifier son électrophilie, et donc sa réactivité.[7] Les complexes neutres d'Au(I) de type **L**Au**Cl** ne sont pas (ou peu) actifs en catalyse, mais ils sont très stables. C'est pourquoi les complexes d'Au(I) sont souvent préparés sous cette forme précatalytique. Il est ensuite nécessaire

d'abstraire le ligand Cl^- pour obtenir des espèces cationiques **L**Au^+ **X**$^-$, plus électrophiles et donc plus actives. Ces espèces peuvent être générées par deux méthodes : par métathèse d'anions à l'aide d'un sel métallique, généralement Ag^+, portant un contre-ion faiblement coordinant (tels que OTf^-, NTf_2^-, SbF_6^-, BF_4^-, PF_6^-) (Schéma 3, **I**). Le chlorure d'argent formé lors de la transmétallation précipite ensuite dans le milieu. Une stratégie différente procède par addition d'un acide fort sur un précatalyseur de structure générale LAuMe[2, 8] (Schéma 3, **II**).

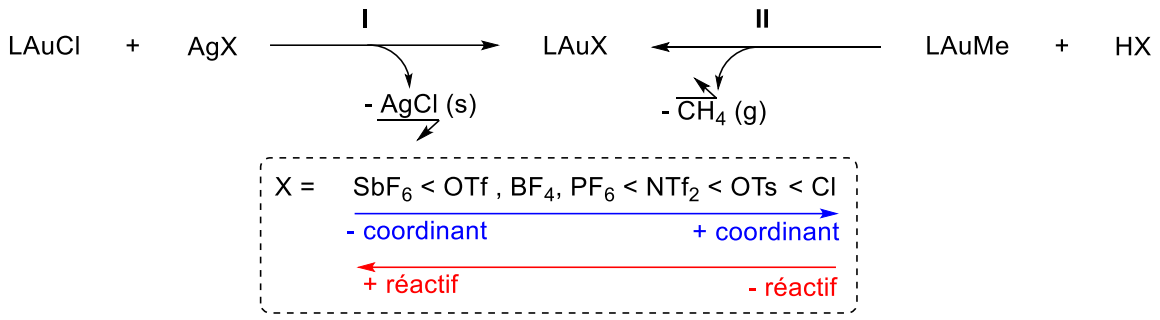


Schéma 3

Dans le domaine de la catalyse à l'Au(I), la nature exacte de l'espèce active générée *in situ* est souvent sujette à caution. La présence résiduelle de sels métalliques ou d'acides de Brønsted dans le milieu pouvant modifier la réactivité des catalyseurs, il est parfois difficile de décrire l'espèce catalytique active. Les groupes de Gagné,[9] Shi,[10] Bo Xu,[11] Patil,[12] ou Jones[13] ont notamment mis en évidence des différences de réactivité importantes dues à la présence ou l'absence de sels d'argent. Pour cette raison l'équipe de Gandon a mis au point une méthode pour l'abstraction de l'atome de chlore par divers métaux (Cu^+, Zn^+, Bi^+, In^+…),[14] pour éviter l'utilisation de sels d'argent.

Les complexes d'Au(I) sont des acides de Lewis carbophiles. Ils sont par ailleurs considérés comme des électrophiles mous, et se complexent facilement aux systèmes π d'insaturations carbonées. L'interaction π qui en résulte prive le substrat d'une partie de sa densité électronique ; celui-ci est alors susceptible de subir l'addition d'un nucléophile (oxygéné, azoté, carboné…), pour former une espèce vinyl- ou alkyl-or de stéréochimie *anti* (Schéma 4), due à l'activation par sphère externe de l'insaturation par l'Au(I). L'intermédiaire vinyl-or généré peut ensuite se réarranger, ou être piégé par un électrophile permettant la régénération du catalyseur. L'étape finale du processus est souvent la protodéauration.

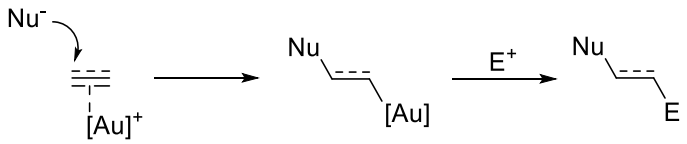


Schéma 4

L'affinité de l'Au(I) est plus grande envers les alcènes qu'envers les alcynes puisque les barrières énergétiques de complexations sont plus faible dans le cas des alcènes que des alcynes.[15] Pourtant, les additions de nucléophiles sur des insaturations en présence de catalyseurs d'Au(I) se font préférentiellement sur les alcynes. L'explication réside dans le fait que l'orbitale basse vacante résultant de l'activation d'un alcyne par un complexe d'Au(I) est plus basse en énergie que celle d'un alcène activé par le même métal. La barrière énergétique d'addition d'un nucléophile sur un alcyne activé est donc plus faible (Figure 2). D'autre part, les allènes possèdent une réactivité intermédiaire entre les alcynes et les alcènes.

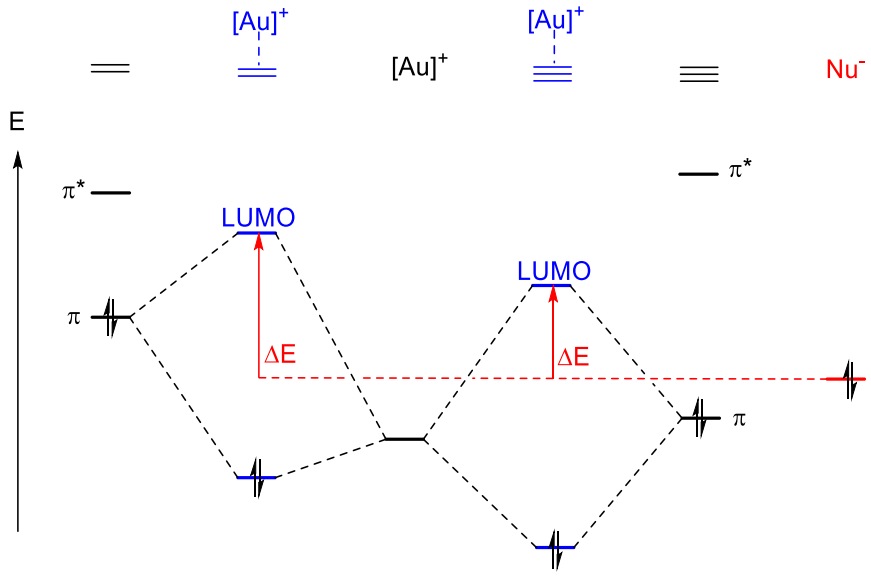


Figure 2

Les produits issus des réactions catalysées par des complexes d'Au(I) présentent parfois un centre stéréogène, ce qui a encouragé certaines équipes à développer des réactions énantiosélectives promues par des complexes d'or (I) coordinés à des ligands chiraux.[16]

La catalyse énantiosélective utilisant des complexes d'Au(I) s'avère difficile, principalement à cause de la géométrie linéaire adoptée par ces complexes, qui place le site de coordination au substrat loin de l'environnement chiral du ligand (Figure 3).

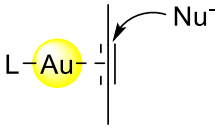


Figure 3

Malgré cette difficulté, trois stratégies faisant intervenir des ligands phosphorés ont été mises en place avec succès en catalyse asymétrique, et des méthodes faisant appel à des carbènes chiraux ont

également reportées.[17] Dans ce paragraphe, nous évoquerons exclusivement les espèces phosphorées utilisées comme ligands ou contre-ions chiraux de l'Au(I).

Les trois stratégies, représentées dans la figure ci-dessous, font intervenir soit une diphosphine chirale générant un complexe bimétallique, soit une monophosphine chirale, soit un contre-ion chiral (Figure 4).

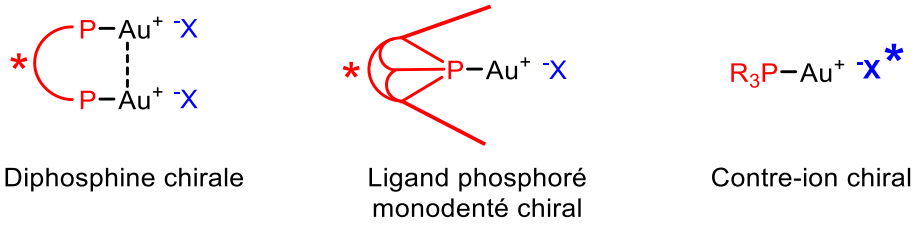


Figure 4

Les diphosphines à chiralité axiale sont très utilisées en catalyse énantiosélective à l'Au(I), notamment celles basées sur des squelettes BINAP,[18] SEGPHOS,[19] ou MeO-BIPHEP[20] (Figure 5).

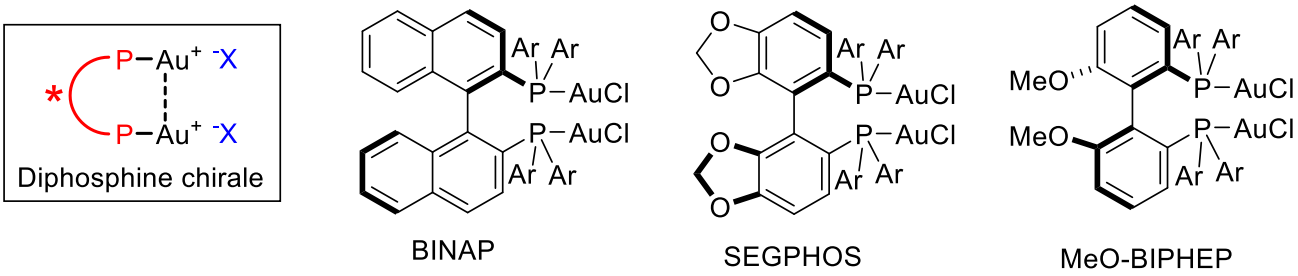


Figure 5

Toutes ces phosphines forment avec l'Au(I) des complexes bimétalliques. Suivant la nature de la structure biarylique et des substituants du phosphore, une interaction aurophile Au-Au est possible,[21] ce qui peut avoir des effets sur l'activité et l'énantiosélectivité des complexes en catalyse.[22] Egalement pour assurer le meilleur degré d'énantiosélectivité possible, l'abstraction du ou des atomes de chlore doit être précisément contrôlée pour obtenir des espèces mono ou dicationiques, aux activités catalytiques très différentes.

Un exemple représentatif d'utilisation du complexe d'Au(I) de la DTBM-MeO-BIPHEP[23] est donné ci-après. Il s'agit de l'hydroamination d'allène avec des rendements de 42 à 99 % et des excès énantiomériques de 60 à 92 % (Schéma 5).[20e]

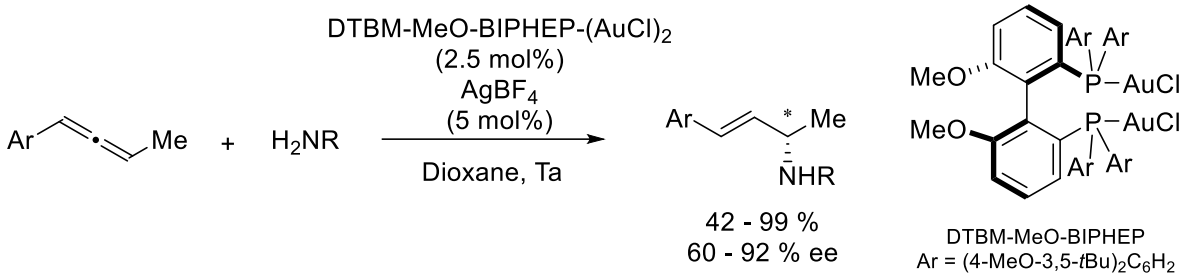


Schéma 5

Dans la littérature, l'utilisation de ligands monodentés chiraux en catalyse à l'Au(I) s'est principalement concentrée sur les phosphoramidites dérivés de BINOL (série des MONOPHOS) ou de TADDOL (Figure 6).[24]

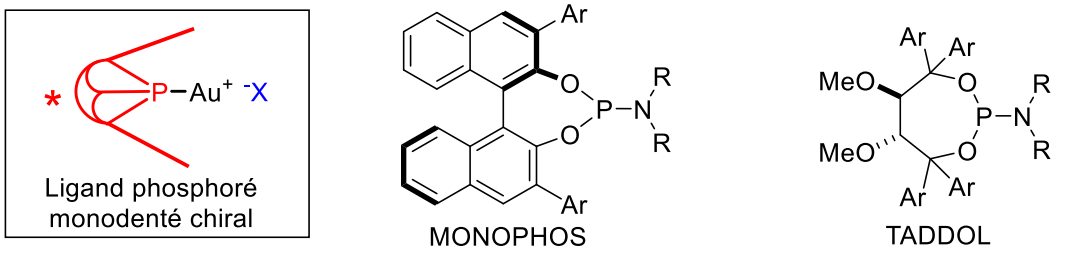


Figure 6

Le phosphoramidite issu du TADDOL a notamment été utilisé par Fürstner[24c] pour promouvoir la cyclisation [2+2] d'allène-ène avec un rendement de 91 % et un excès énantiomérique de 99 % (Schéma 6).

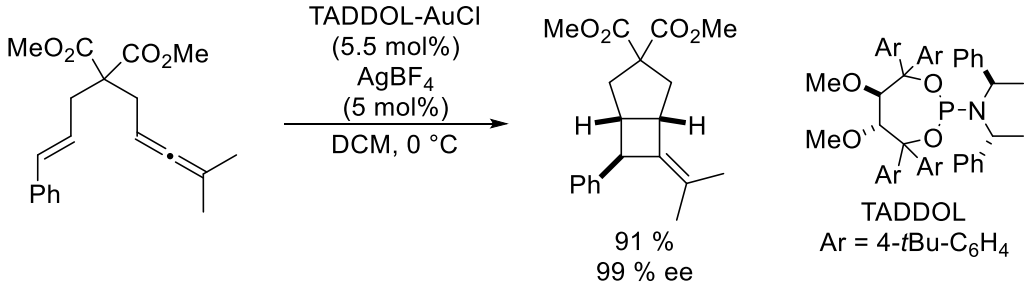
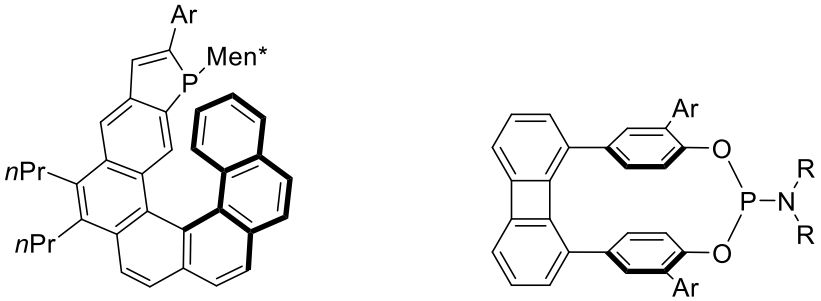


Schéma 6

Au sein de notre équipe, nous travaillons depuis 2014 au développement de nouvelles monophosphines pour la catalyse à l'Au(I). Notre attention s'est particulièrement tournée vers l'utilisation de la chiralité hélicoïdale[25] et planaire (Figure 7).[26]



Chiralité hélicoïdale Chiralité planaire

Figure 7

Les phosphahélicènes ont donné des résultats particulièrement bons dans le domaine de la catalyse à l'Au(I), et de nouveau développements ont été apportés par ces travaux de thèse.

Le premier exemple de catalyse énantiosélective à l'Au(I) à l'aide d'un contre-ion chiral a été publié par Toste en 2007.[27] Cette méthode d'induction asymétrique par sphère externe est basée sur la formation d'une paire d'ions intime entre l'or cationique et un anion phosphate chiral.

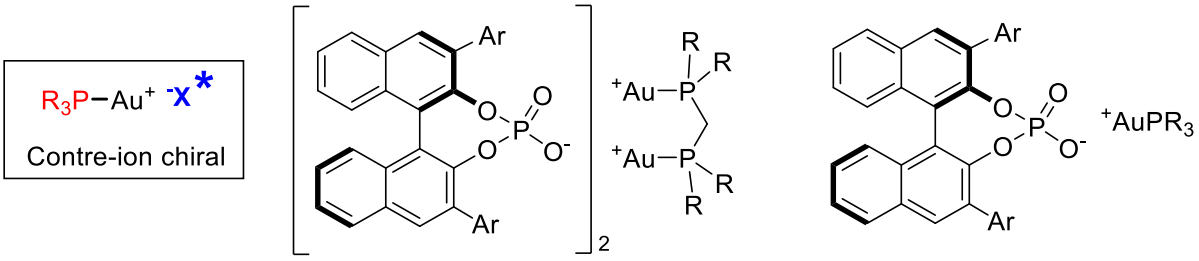


Figure 8

Cette approche a fourni de bons résultats, notamment dans des réactions de désymétrisation de dialcynes ou de diols.[28] Par exemple, Toste a décrit l'utilisation du complexe d'Au(I) de la diphosphine 3-F-dppe en combinaison avec le phosphate d'argent chiral *R*-C_8TRIPAg pour la désymétrisation par hydroalcoxylation intramoléculaire de l'allénodiol. Le tétrahydrofurane est obtenu avec des rendements de 71 à 91 % et des excès énantiomériques de 69 à 98 % (Schéma 7).[28b]

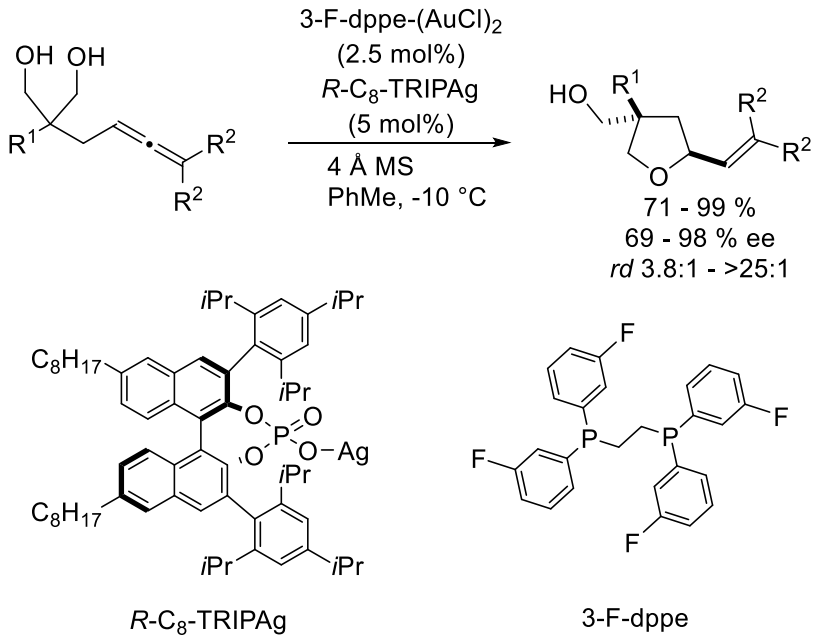


Schéma 7

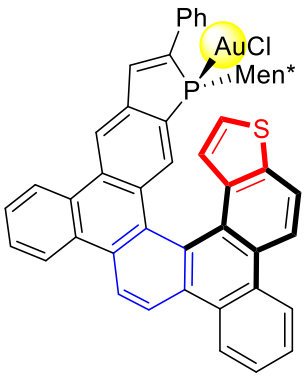
Cette approche peut-être combinée avec l'emploi de phosphines chirales pour atteindre de très bonnes énantiosélectivités grâce aux effets match.[29]

II. Présentation des travaux de thèse

La catalyse à l'Au(I) étant un outil très performant pour la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée, son développement est en plein essor et de nouvelles réactivités restent encore à découvrir. D'autre part, les outils existant pour la catalyse énantiosélective sont encore assez limités en nombre et ne donnent pas toujours d'excellents résultats. Il reste encore à développer des outils capables de couvrir un large éventail de réactions, ou de résoudre certains problèmes ponctuels de catalyse asymétrique.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre du développement de nouveaux ligands de l'Au(I) pour la catalyse asymétrique, du développement de nouvelles réactions catalytiques, et de la valorisation en synthèse des produits ainsi obtenus.

Nous allons tout d'abord discuter de la synthèse d'un nouveau ligand à chiralité hélicoïdale : la HelPhos-V. Nous l'évaluerons ensuite en catalyse énantiosélective (Chapitre 1). Ce ligand tirera parti des meilleures stratégies pour la synthèse de phosphahélicènes pour la catalyse à l'Au(I) développées au sein du laboratoire (Figure 9).



HelPhos-V

Figure 9

Nous développerons ensuite deux méthodologies de synthèse de spiroindoles, et plus particulièrement de spirooxindoles et de spiroindolénines par des réactions catalysées par les complexes d'Au(I) (Chapitre 2) (Schéma 8).

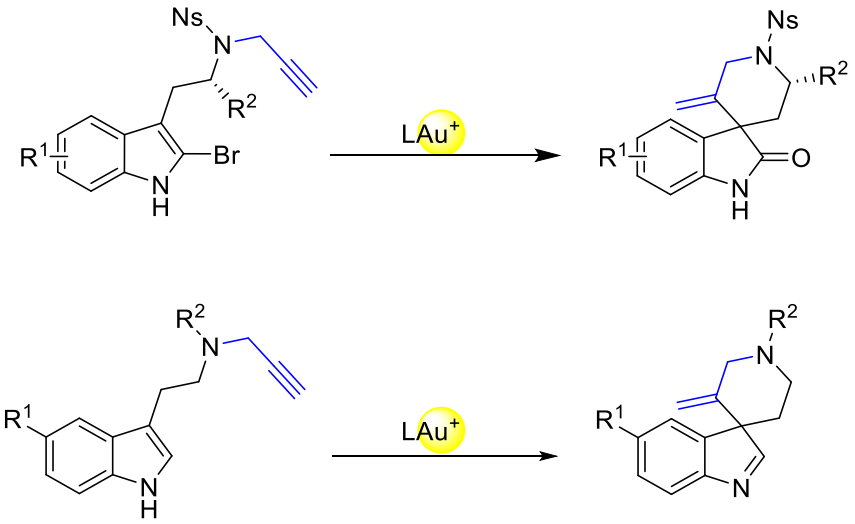
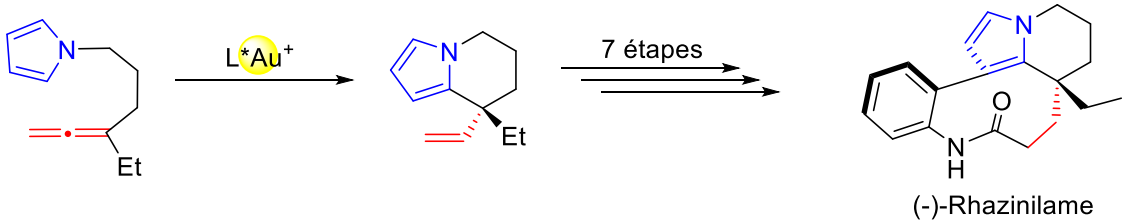


Schéma 8

Dans le dernier chapitre nous décrirons une nouvelle synthèse totale du (-)-Rhazinilame qui fait appel à une étape clé d'hydroarylation énantiosélective catalysée par un complexe d'Au(I) chiral (Chapitre 3) (Schéma 9).



(-)-Rhazinilame

Schéma 9

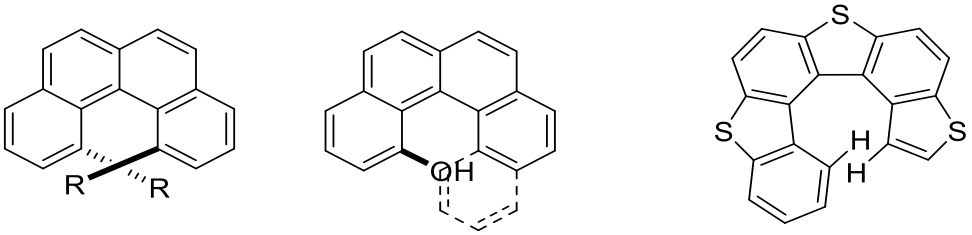
CHAPITRE 1 : Synthèse de nouveaux phosphahélicènes et applications en catalyse énantiosélective à l'Au(I)

Nous avons décrit brièvement dans l'introduction bibliographique certaines des approches les plus utilisées afin de réaliser des réactions de catalyse énantiosélective à l'Au(I). L'objectif de ce chapitre de thèse étant de développer un nouvel outil pour la catalyse énantiosélective, nous allons traiter de la synthèse de complexes d'Au(I) de phosphines à chiralité hélicoïdale et de leur utilisation en catalyse. Les ligands seront composés d'une unité hélicoïdale comportant un atome de phosphore. Quelques généralités sur les hélicènes vont être présentées avant de décrire plusieurs synthèses de phosphahélicènes.

I. Introduction bibliographique : les hélicènes phosphorés, synthèses et applications

I.A. Généralités

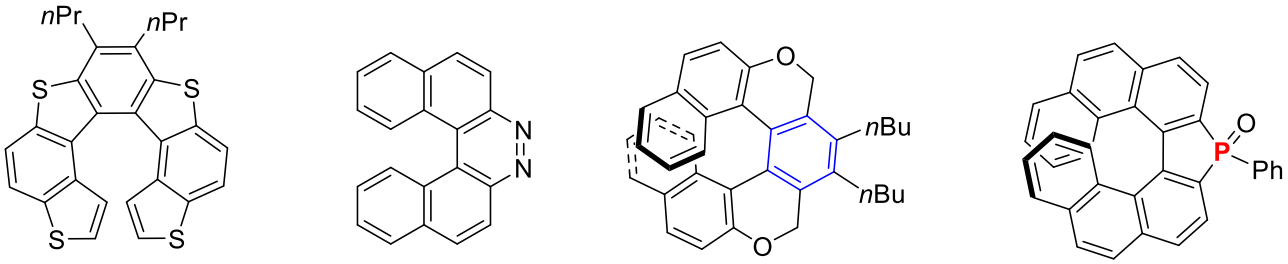
Les hélicènes sont des composés polycycliques formés d'une séquence de benzènes - ou d'autres cycles aromatiques - orthocondensés. A partir de quatre à six cycles consécutifs, selon la nature des cycles aromatiques et leur schéma de substitution, la molécule doit adopter une structure tridimensionnelle hélicoïdale chirale (Figure 10).[30] Dans le but de simplifier la nomenclature IUPAC des hélicènes, certaines conventions ont été adoptées. Newman et Lednicer ont tout d'abord introduit en 1956 le terme [6]hélicène ou hexahélicène pour décrire le phénanthro[3,4-*c*]phénanthrène.[31] Cette nomenclature a ensuite été adoptée et étendue aux autres hélicènes : le préfixe grec ou le nombre entre crochet [*n*] est ajouté pour indiquer de combien de cycles aromatiques orthocondensés est constitué l'hélicène.



[4]hélicène [5]hélicène [6]hélicène

Figure 10

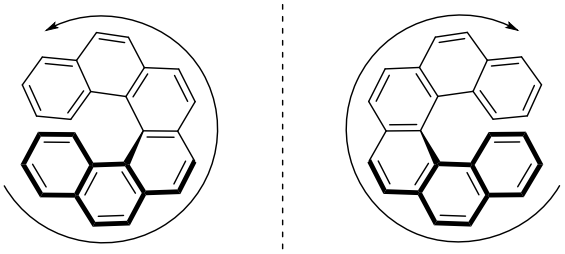
Les hélicènes uniquement constitués d'unités benzéniques ont été appelés carbo[n]hélicènes alors que les hélicènes comportant des hétérocycles aromatiques tels que des thiophènes, pyrroles, pyridines, furanes ou phospholes ont été respectivement appelés thia[*n*]hélicènes, aza[*n*]hélicènes, oxa[*n*]hélicènes, ou phospha[*n*]hélicènes (Figure 11).[32] Des molécules n'étant pas totalement aromatiques mais possédant une chiralité hélicoïdale ont été également synthétisées, par simplification de langage, nous les nommerons hélicènes dans ce manuscrit.



Thia[7]hélicène | Aza[5]hélicène | Oxa[7]hélicène | Phospha[7]hélicène

Figure 11

D'après les règles édictées par Cahn, Ingold et Prelog en 1966,[33] une hélice dont l'enroulement est antihoraire sera dite « minus » et notée *M*, alors qu'une hélice dont l'enroulement est horaire sera dite « plus » et notée *P*. De plus, il a été possible de définir une relation entre la configuration absolue d'un hélicène et le signe de son pouvoir rotatoire : de manière générale un hélicène *M* sera lévogyre (-) alors qu'un hélicène *P* sera dextrogyre (+) (Figure 12).[34] Il existe à notre connaissance une exception à cette règle, découverte par Henkel en 1996, due à la présence d'un deuxième élément chiral dans la molécule.[35]



(*M*)-(-) (*P*)-(+)

Figure 12

Depuis leur découverte, les hélicènes fascinent les scientifiques et de nombreuses études les concernant ont été réalisées dans des domaines allant de la catalyse énantiosélective à la conception de machines moléculaires,[36] en passant par leur utilisation en biologie.[37] Nous allons décrire plus particulièrement les méthodes de synthèse d'hélicènes phosphorés et leurs applications en catalyse énantiosélective.

I.B. Synthèse d'hélicènes phosphorés

Avec le souci d'organiser la bibliographie existante, nous avons établi trois classes d'hélicènes phosphorés différant par la position de l'atome de phosphore par rapport à la structure hélicoïdale (Figure 13). Tout d'abord, la fonction phosphorée peut être greffée sur l'enchainement polyaromatique (**I**). Ensuite, l'atome de phosphore peut faire partie intégrante de la structure hélicoïdale sous la forme d'un cycle phosphoré : nous parlerons alors de « phospha[*n*]hélicènes ». Deux choix sont alors envisageables : le cycle phosphoré peut être au milieu de la séquence de noyaux aromatiques (**II**), où à son extrémité (**III**).

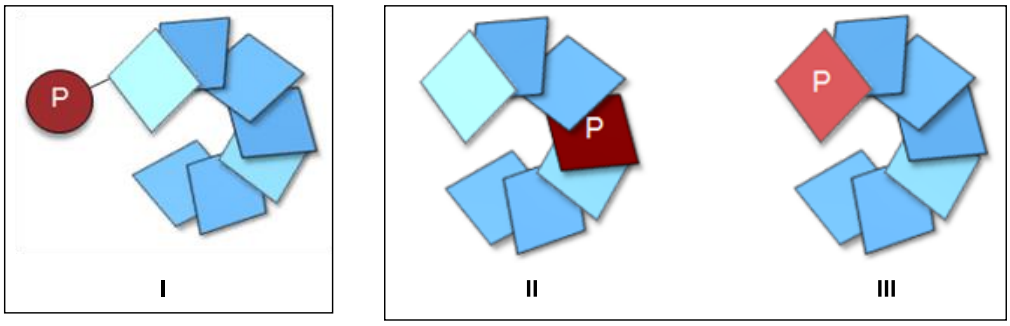


Figure 13

Dans la première catégorie, plusieurs hélicènes comportant des substituants phosphorés sur l'enchainement polyaromatique ont été synthétisés. Le but de leur synthèse était de les utiliser comme ligands en catalyse organométallique, de tirer profit de leur chiralité hélicoïdale pour des processus organocatalytiques, ou d'étudier leurs propriétés photophysiques (Figure 14). Dans ce domaine nous pouvons citer notamment le travail de Reetz,[38] Licandro,[39] Tsujihara,[40] et Yamamoto.[41]

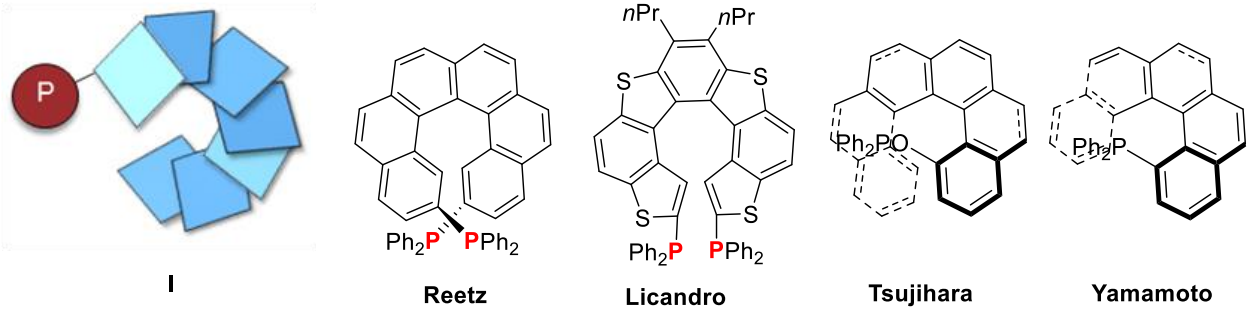
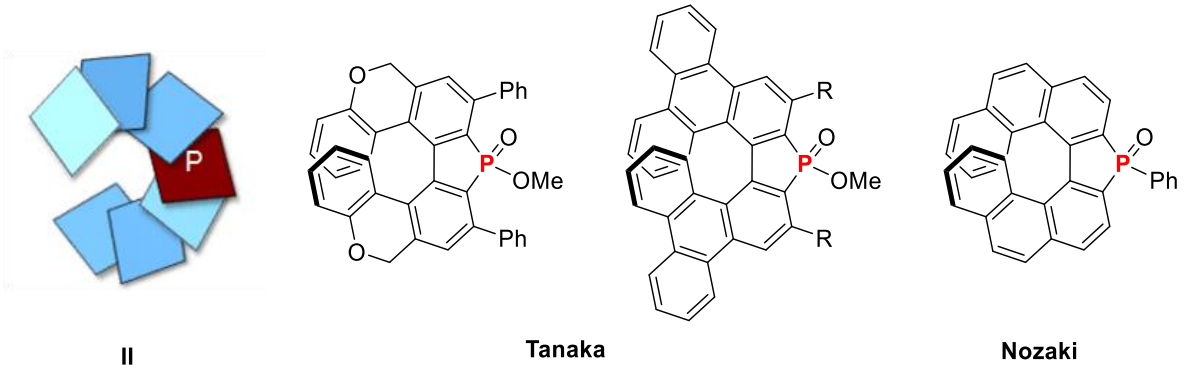


Figure 14

En Figure 15 sont présentés les hélicènes de la catégorie **II**, décrits par Tanaka[42] et Nozaki,[32d] ceux-ci comportent leur fonction phosphorée au cœur de l'hélice. Ces hélicènes ont été synthétisés dans

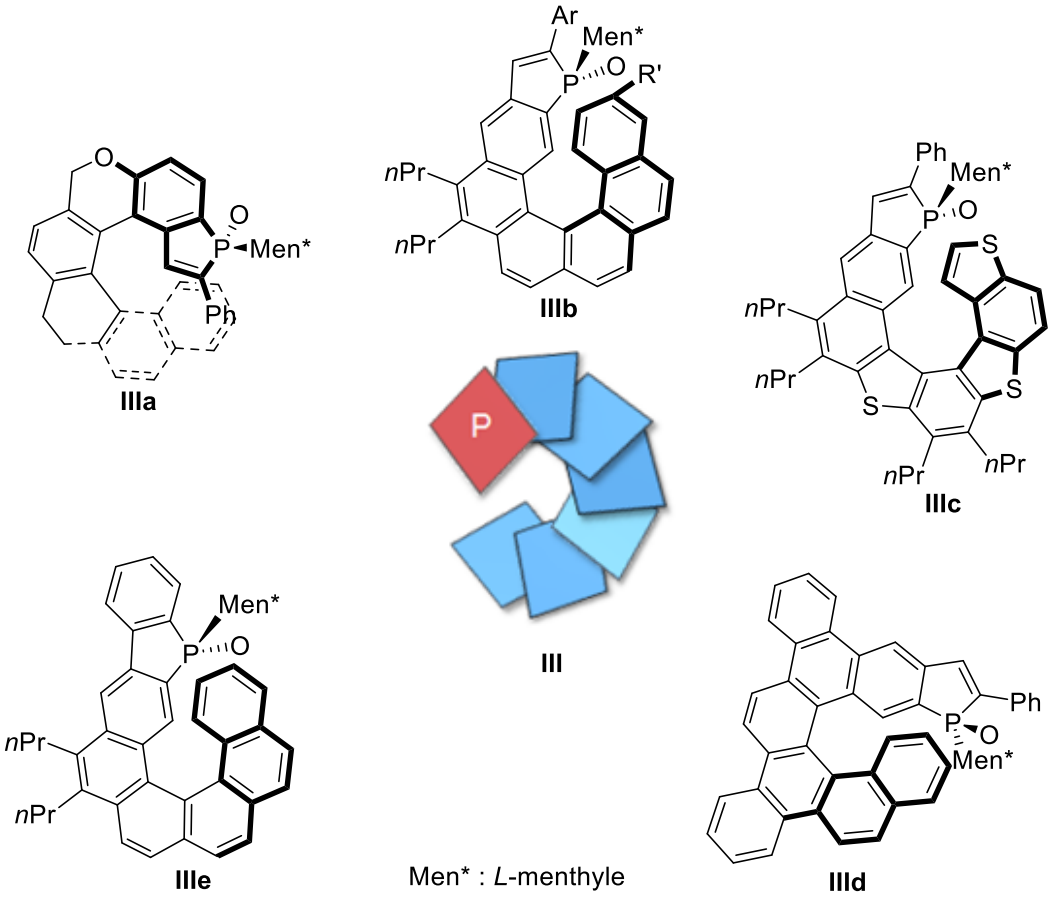
le cadre d'études fondamentales, et à notre connaissance, aucun n'a été utilisé pour promouvoir des réactions catalytiques.



II **Tanaka** **Nozaki**

Figure 15

Les hélicènes phosphorés synthétisés au sein de l'équipe appartiennent à la catégorie **III** (Figure 16), avec l'atome de phosphore à l'extrémité de l'hélice. Pour des raisons de simplicité d'écriture, nous appellerons toutes ces espèces des phosphahélicènes. Dans certaines de ces phosphines, le noyau phosphindole est orthocondensé aux noyaux aromatiques (**IIIa**), tandis que pour d'autres, le noyau phosphole est condensé en méta (**IIIb**-**e**).



IIIa **IIIb** **IIIc** **III** **IIIe** **IIId**

Figure 16

Le squelette hélicoïdal des hélicènes phosphorés peut-être obtenu *via* différentes approches synthétiques,[30, 41, 43] dont les plus utilisées sont la photocyclisation de diarylalcènes et la cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes. Ces deux méthodes sont présentées brièvement ci-après.

I.B.1) Synthèse d'hélicènes phosphorés par photocyclisation oxydante

a) Introduction à la photocyclisation

Les réactions de photocyclisations oxydantes sont des réactions s'appliquant notamment aux diaryloléfines. Par exemple, sous irradiation, le stilbène **1** effectue une péricyclisation [4+2] conrotatoire pour former l'intermédiaire **2** (Schéma 10).[44] Ce composé tricyclique est susceptible de se ré-aromatiser en présence d'un oxydant tel que le diiode ou l'oxygène de l'air. Sous l'effet de la lumière, le diiode génère un radical $I^{\cdot}$ captant un des hydrogènes et permettant l'oxydation de **2** en phénanthrène **3**.

La réaction est classiquement faite dans un solvant tel que le benzène, l'acétone, le tétrahydrofurane ou encore le cyclohexane et le milieu peut-être irradié à différentes longueurs d'ondes.

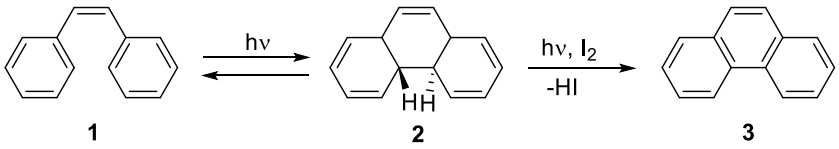


Schéma 10

La première synthèse d'hélicène par photocyclisation a été décrite par Martin en 1967 pour l'obtention d'un heptahélicène (Schéma 11).[45] Sous irradiation, l'oléfine **4** substituée par deux groupements 2-phénanthryles subit une péricyclisation, qui forme une liaison entre les deux carbones en position β. Le [7]hélicène **5** est obtenu avec un rendement de 12.5 %.

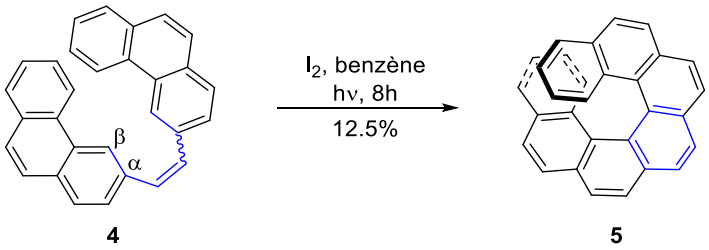


Schéma 11

Les conditions expérimentales de ces réactions de photocyclisations oxydantes ont été optimisées par la suite, et l'utilisation de certains additifs a permis d'augmenter les rendements. En 1991, Katz *et al.* ont notamment montré qu'une quantité sur-stœchiométrique d'oxyde de propylène permettait de piéger les sous-produits de réaction tels que HI, susceptible de réagir avec le substrat.[46] La concentration est aussi un paramètre important de la photocyclisation. En effet, une solution trop concentrée en oléfine peut conduire à des réactions d'addition [2+2] intermoléculaires non désirées. Il est alors souvent nécessaire de travailler à des concentrations très faibles de l'ordre de 0.3 à 0.5 mg/mL.[25a, 25b]

L'un des avantages majeurs de la synthèse d'hélicènes par voie photochimique est la relative facilité d'obtention des diaryloléfines par réaction de Wittig. Naturellement, de nombreuses équipes se sont intéressées à la réaction de photocyclisation oxydante pour la synthèse d'hélicènes et d'hétérohélicènes, y compris des hélicènes phosphorés que nous allons décrire.

b) Hélicènes portant des fonctions phosphorées greffées sur le squelette hélicoïdal

La stratégie la plus utilisée pour la synthèse des phosphines hélicéniques est la construction du squelette hélicoïdal, suivie de l'incorporation du groupe phosphoré dans la dernière étape de synthèse.

Le plus couramment, une hélice bromée est lithiée par échange halogène-métal puis engagée en réaction avec un dérivé phosphoré chloré, mais il est aussi possible de réaliser un couplage palladocatalysé entre un bromohélicène et une phosphine secondaire (R_2PH).[47] Pour la synthèse de phosphites ou de phosphinites, la procédure classique engage un phénol hélicoïdal en réaction avec le chlorophosphane désiré (Schéma 12).[40, 48]

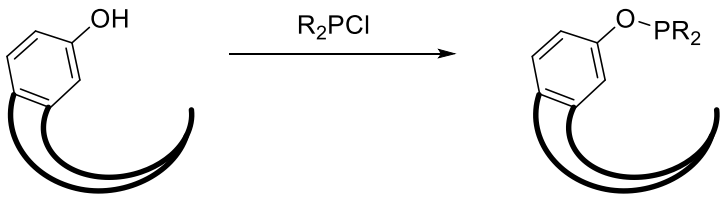


Schéma 12

Le premier ligand phosphoré à chiralité hélicoïdale a été décrit par Brunner en 1997 (Schéma 13).[49] Après la synthèse du dibromohélicène **7** par voie photochimique avec un rendement de 50 %, deux groupes diphénylphosphine sont introduits, avec un rendement de 35 à 40 %, par un échange halogène-métal suivi de l'addition du chlorure de diphénylphosphine. La diphosphine **8** ainsi formée a été nommée PHelix. La diphosphine a tout d'abord été synthétisée sous sa forme racémique, mais

a ensuite été obtenue sous forme énantioenrichie par Reetz.[38] Ce dernier a en effet séparé les énantiomères du dibromohélicène **7** par HPLC sur phase stationnaire chirale, puis a réalisé la phosphorylation sur un des énantiomères, isolé avec 96 % d'excès énantiomérique.

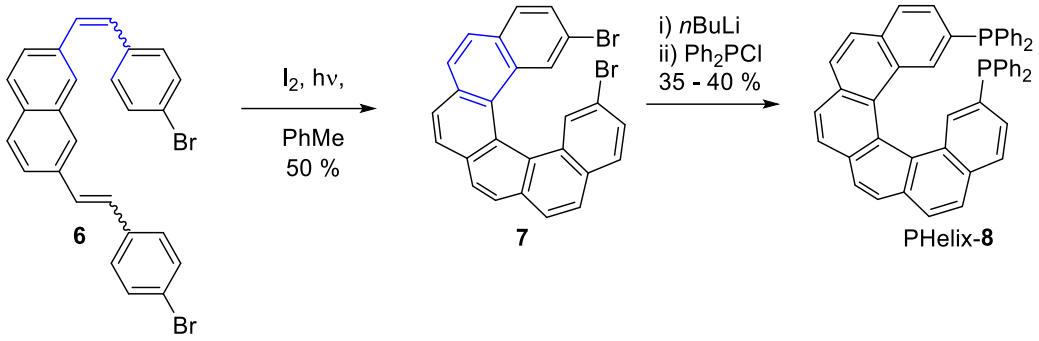


Schéma 13

Une stratégie différente pour introduire le groupe phosphoré sur l'hélicène a été décrite par Licandro (Schéma 14).[39, 50] À l'origine synthétisé pour l'étude de ses propriétés photochimiques,[32a] le thiahélicène **10** a été obtenu par photocyclisation oxydante avec un rendement de 68 %. Il a ensuite été possible de fonctionnaliser régiosélectivement les thiophènes terminaux *via* la métallation par le *n*BuLi, suivie de l'introduction du groupement phosphoré par le chlorure de diphénylphosphine, puis d'obtenir la diphosphine protégée **11** sous la forme d'adduits phosphines-boranes, avec un rendement de 73 %.

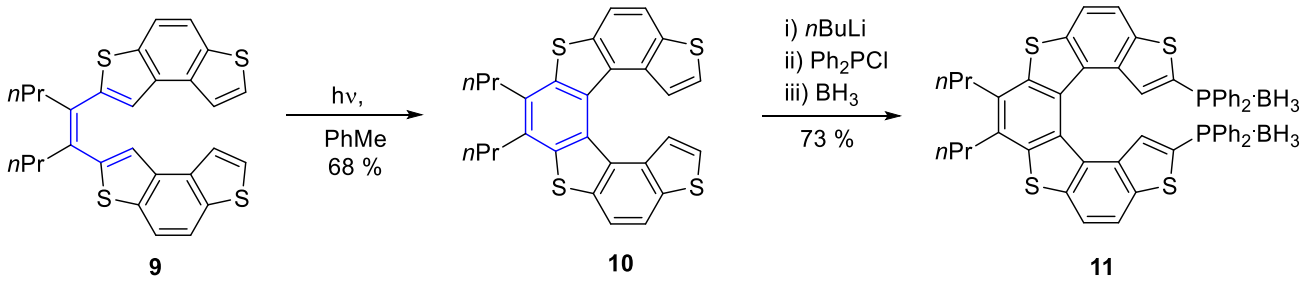


Schéma 14

Finalement, une autre stratégie a été développée, employant des substrats déjà phosphorés dans l'étape de photocyclisation. Cette stratégie a été décrite pour la première fois en 2007 par notre équipe. L'hélicène phosphoré **13** a été obtenu par photocyclisation oxydante du diène **12** incorporant déjà la fonction $P(O)Ph_2$, avec un rendement de 57 % (Schéma 15).[51]

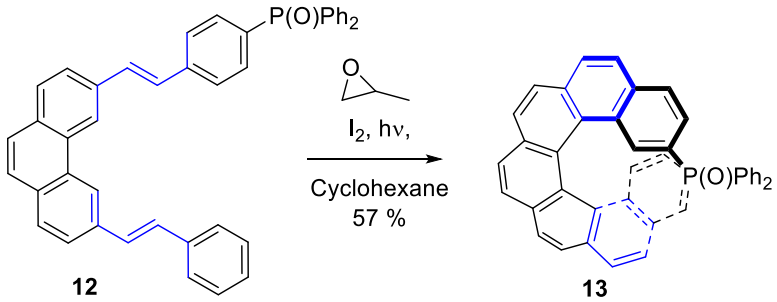


Schéma 15

c) Phosphahélicènes

Dans l'optique de synthétiser des hélicènes pour la catalyse, la stratégie que nous avons adopté a été de préparer des phosphahélicènes possédant une fonction phosphorée au bout de la structure hélicoïdale. L'emplacement du phosphore serait alors là où la désymétrisation de l'espace est la plus grande. Dans ce but, nous avons envisagé la synthèse d'un synthon phosphindole (Figure 17). Cette molécule possède un phosphore stéréogène. En tirant parti de la P-stéréogénie, et en choisissant un groupement R énantiopur (menthyle ou isopinocamphéyle), des diastéréoisomères de phosphindole ont été obtenus, puis séparés par chromatographie sur gel de silice.

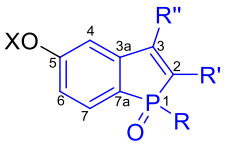


Figure 17

De plus, la présence de l'oxygène en position 5 permet, après triflation, d'engager le phosphindole dans un couplage de Suzuki avec le substrat de notre choix, et le phosphindole a été introduit sur divers précurseurs d'hélices.

Une fois rattaché au squelette adéquat, ce synthon diastéréomériquement et énantiomériquement pur a montré une capacité à diriger la photocyclisation de façon totalement diastéréosélective pour fournir les isomères **15a** et **15b** (Schéma 16), issus des cyclisations entre a et a', et entre a et b'.
Le phosphindole de départ étant énantiopur, les hélicènes phosphorés obtenus sont alors énantiomériquement purs.

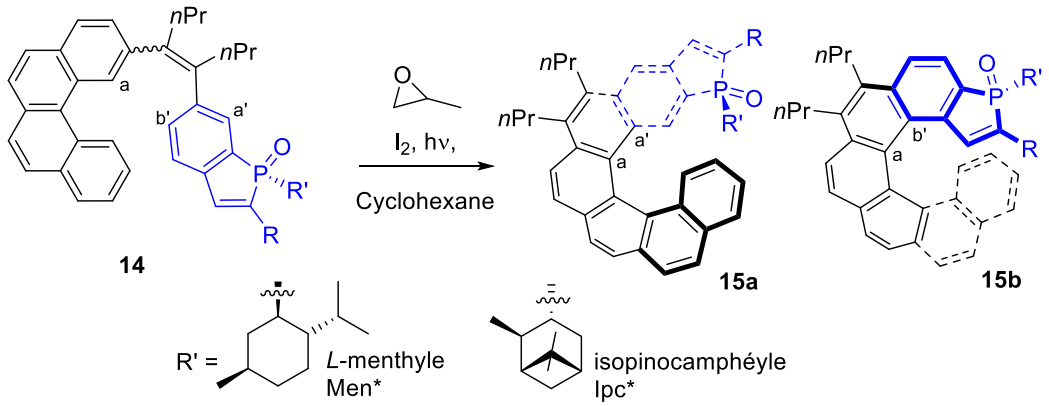


Schéma 16

Cette approche a permis la synthèse de multiples hélicènes phosphorés, dont notamment ceux présenté en Figure 18.[25a, 25b, 25d, 52]

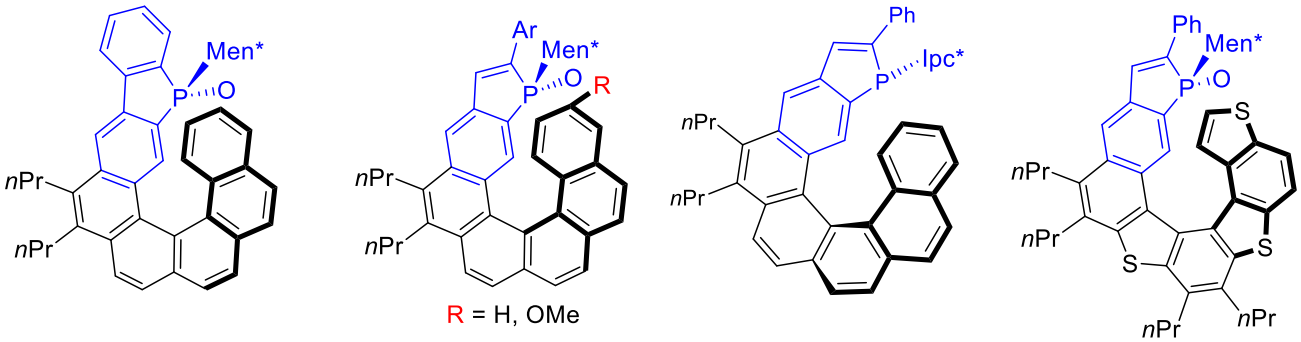


Figure 18

La photocyclisation d'oléfine est une méthode de choix pour la synthèse des hélicènes, notamment pour la facilité d'obtention des précurseurs de cyclisation par des réactions de Wittig ou métalo-catalysées. Son plus gros désavantage réside dans le fait que la photocyclisation doit être mise en œuvre à très faible concentration (0.3-0.5 mg/mL) pour éviter les réactions parasites, il faut donc réitérer plusieurs fois la réaction de photocyclisation pour avoir une quantité suffisante d'hélicène.

I.B.2) Synthèse d'hélicènes phosphorés par cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcyne

a) Introduction à la cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcyne

La cyclotrimérisation d'alcynes catalysée par les métaux de transition est un outil performant pour l'obtention en une étape de cycles aromatiques hautement substitués ou fonctionnalisés.[53]

Berthelot a réalisé la première cyclotrimérisation d'alcynes en 1866 par activation thermique de l'acétylène pour former du benzène.[54] La réaction est fortement exothermique (ΔH = -594 kJ.mol^{-1}), mais nécessite une température très élevée (400 °C). Ce n'est ensuite qu'en 1948 que Reppe découvre que l'utilisation de sels de nickel (0) étaient à même de promouvoir cette réaction en conditions douces.[55] Désormais un grand nombre de métaux sont susceptibles de catalyser cette réaction dont notamment les métaux du groupe 9 et 10, comme le Co(I), le Rh(I), l'Ir(I) et le Ni(0).

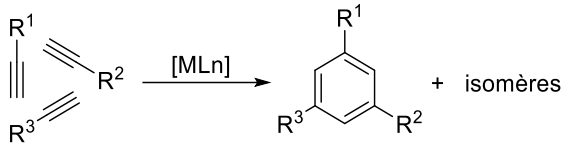


Schéma 17

L'utilisation de ligands sur le centre métallique a permis de réaliser cette transformation avec une grande efficacité de façon intra- ou intermoléculaire en modulant la stéréo,[56] et la chimiosélectivité.[57]

La réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes a été largement étudiée afin d'élucider son mécanisme. Les différents mécanismes postulés suivant la nature du métal ou du ligand utilisé sont supportés par des calculs DFT et l'observation de certains intermédiaires.[58]
Le mécanisme couramment admis débute par la substitution de deux ligands auxiliaires (CO, C_2H_4, cyclooctadiène (cod) ou PR_3) par deux alcynes pour former le complexe **I**. Un couplage oxydant entre les deux alcynes coordinés au métal permet la formation des métallacycles **II**. Cette étape est connue pour être l'étape cinétiquement déterminante. L'intermédiaire **II** est décrit par deux formes de résonance, le métallacyclopentadiène (**IIa**) et le métallacyclopentatriène (**IIb**) (Schéma 18).[59]

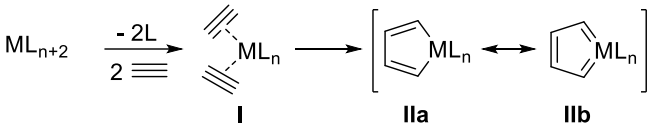


Schéma 18

Après coordination d'un troisième alcyne sur le métallacycle **II**, l'intermédiaire **III** est susceptible d'évoluer selon trois mécanismes différents (Schéma 19). Le premier postulé par Schore consiste en l'insertion de l'alcyne dans la liaison carbone métal pour former le métallacycloheptatriène **IV**.[60] Le second consiste en une réaction de cycloaddition [4+2] donnant accès au métallanorbornadiène **V**. Enfin, une cycloaddition [2+2] sur le complexe **IIb** conduirait à l'intermédiaire **VI**.
Puis une étape d'élimination réductrice donne accès au benzène **VII** à partir **IV et V** et régénère le complexe métallique. L'élimination réductrice directe à partir de **VI** est impossible. Dans ce cas la

génération du benzène **VII** procèderait *via* l'isomérisation en métallacycle à sept chaînons **IV**, suivi d'une élimination réductrice.

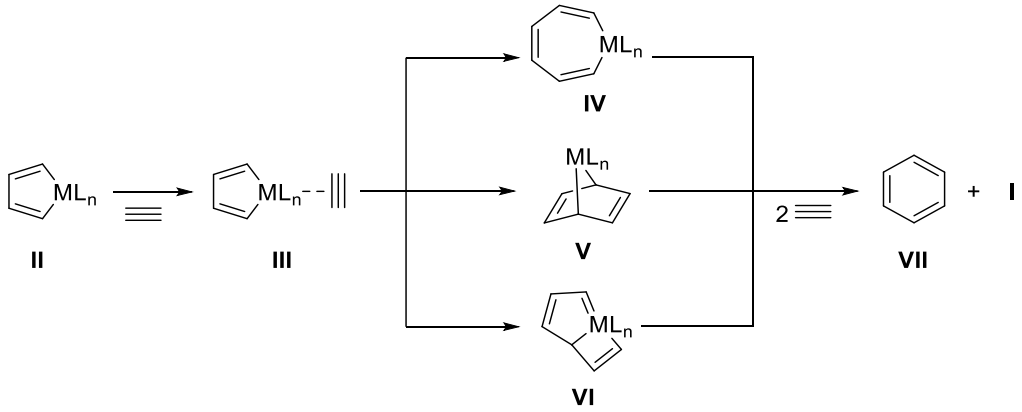


Schéma 19

La méthodologie de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes a été appliquée à la synthèse d'un hétérohélicène pour la première fois en 1998 par Starý (Schéma 20).[61] Le substrat triyne **16** subit une cyclotrimérisation intramoléculaire à l'aide du promoteur mis au point par Vollhardt en 1984 (un équivalent de $CpCo(CO)_2$ en présence de deux équivalents de PPh_3).[62] Le produit **17** est obtenu avec 74 % de rendement.

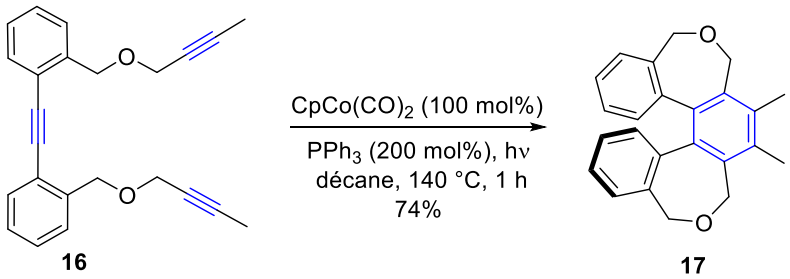


Schéma 20

Le même groupe a ensuite publié une version énantiosélective de la cyclotrimérisation [2+2+2] de triynes, utilisant un complexe de Ni(0) en quantité catalytique et une monophosphine chirale, la (*S*)-MOP. Les tétrahydrohélicènes ont été obtenus avec des excès énantiomériques atteignant 48 % (Schéma 21).[63]

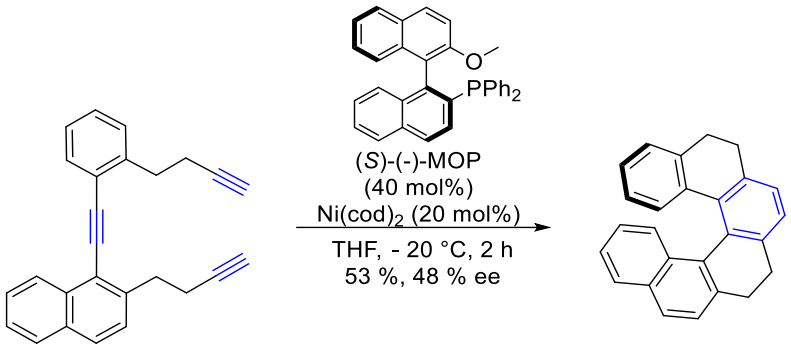


Schéma 21

En 2007, Tanaka a introduit l'utilisation d'un complexe cationique de Rh(I) pour la synthèse d'hétérohélicènes. En associant le rhodium à des diphosphines chirales énantiopures, des structures hélicoïdales ont pu être obtenues avec des excès énantiomériques jusqu'à 85 % (Schéma 22).[32c]

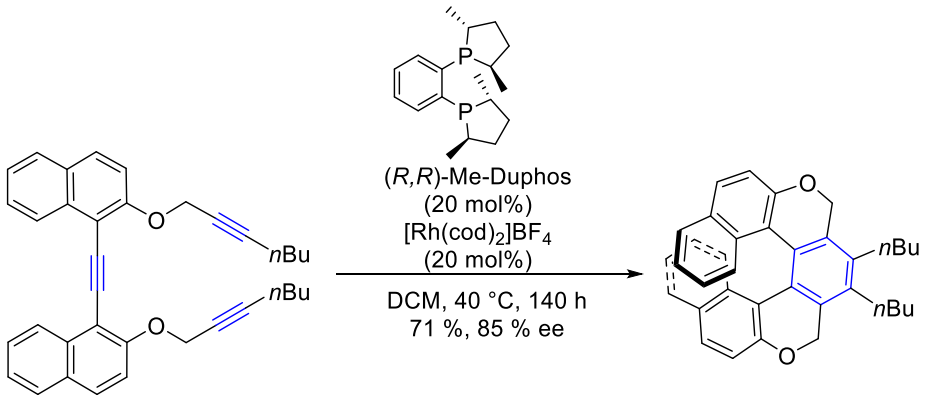


Schéma 22

b) <u>Synthèse d'hélicènes phosphorés par cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcyne</u>

La cyclotrimérisation d'alcyne est une méthode très efficace d'obtention des hélicènes, quelles que soient leurs fonctionnalisations. Elle a notamment été utilisée pour la synthèse d'hélicènes phosphorés par Tanaka, par double cyclotrimérisation intermoléculaire entre une dialcyne-phosphine et un tétrayne (Schéma 23).[42]

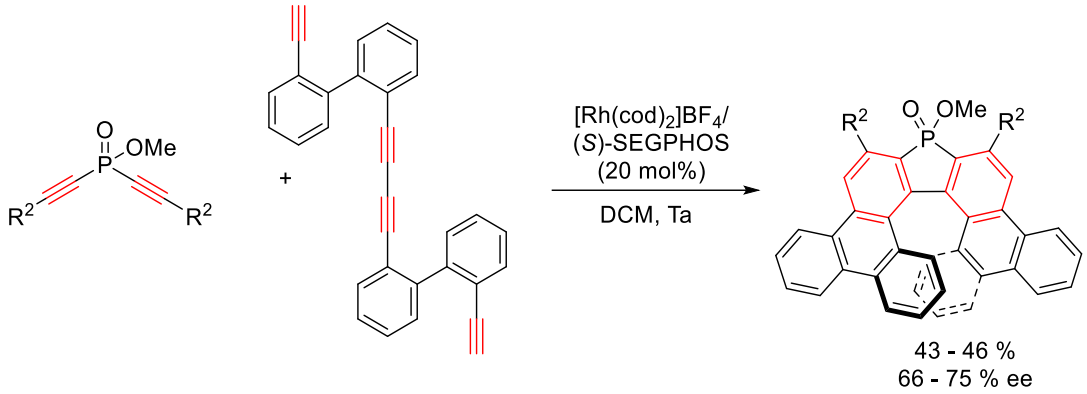


Schéma 23

Cette méthode a également été utilisée au sein de notre équipe.[25c, 64] La stratégie repose sur le même synthon que celui utilisé pour la synthèse des phosphahélicènes obtenus par photocyclisation : un phosphindole P-stéréogène énantiopur. Celui-ci est inclus dans le squelette du triyne qui sera soumis à la cyclotrimérisation.

Dans l'exemple ci-dessous, les hélicènes ont été obtenus avec des rendements de 68 à 71 % en fonction de la configuration du phosphindole. La cyclisation du triyne **18a** greffé au phosphindole de chiralité (S_P) a conduit aux hélices avec un ratio (*M*/*P*) de 67/33, alors que la cyclisation du triyne **18b** greffé au phosphindole de chiralité (R_P) a conduit aux hélices avec un ratio (*M*/*P*) de 14/86 (Schéma 24).

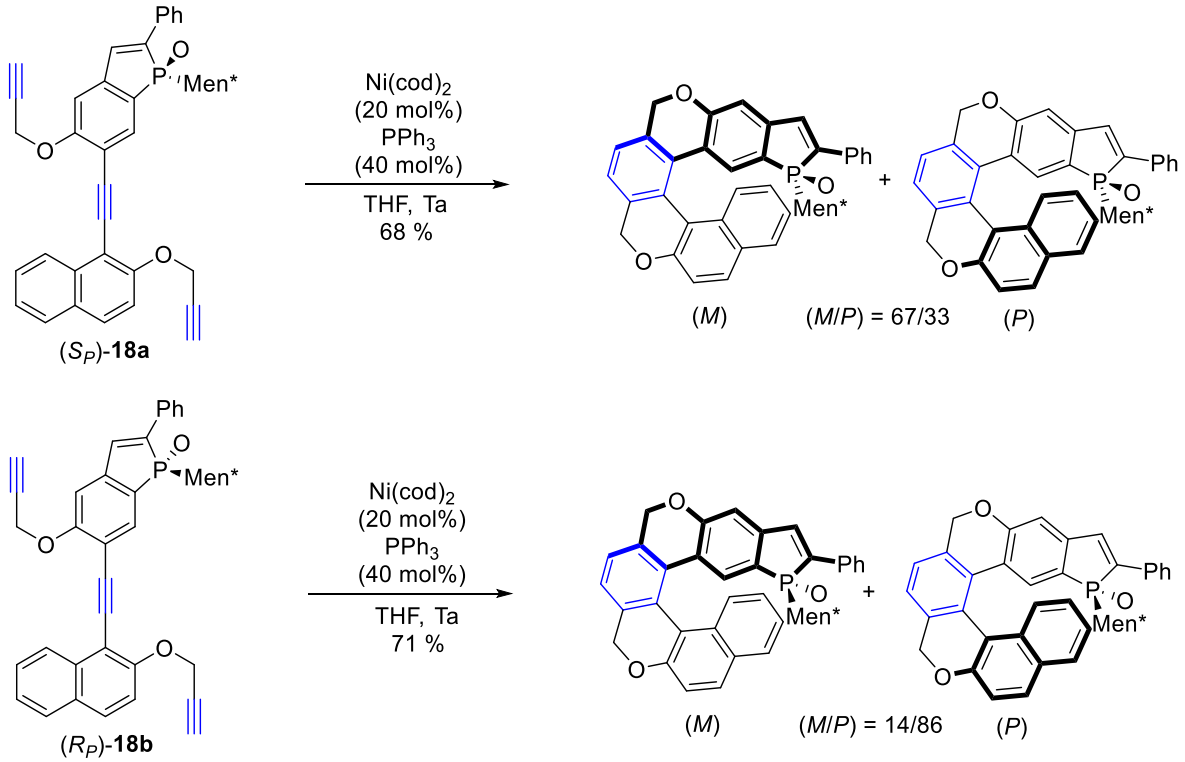


Schéma 24

Lorsque le triyne **19** comportant un phosphindole de chiralité S_P a été engagé dans l'étape de cyclotrimérisation, les hélicènes **20a** et **20b** ont été obtenus avec un ratio (*M*/*P*) de 40/60 (Schéma 25). Ces hélicènes seront nommés HelPhos-P.

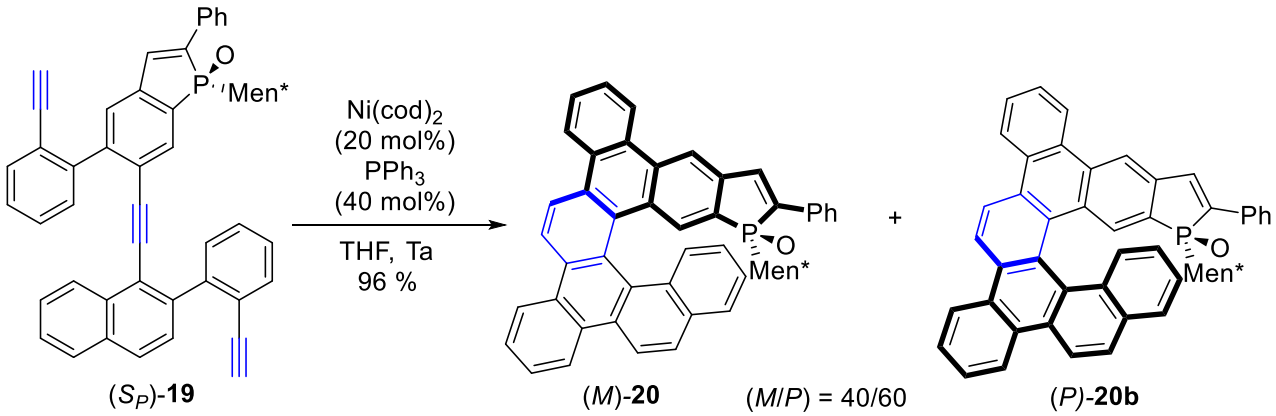


Schéma 25

Comparée aux réactions photochimiques décrites dans la partie précédente, la cyclotrimérisation d'alcyne est une méthode avantageuse dans la mesure où elle permet une montée en échelle facile. Par contre, elle est moins favorable en termes de diastéréosélectivité dans la formation de l'hélice, là où la photocyclisation oxydante est très performante (voir Schéma 16).

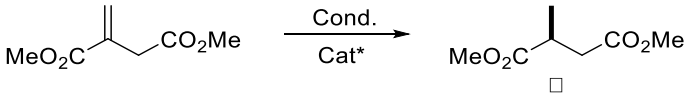
I.C. Les hélicènes phosphorés en catalyse énantiosélective

De nos jours les ligands phosphorés sont très largement utilisés en catalyse organométallique énantiosélective. De nombreuses phosphines à chiralité centrale, axiale, et planaire ont été synthétisées mais seuls de rares exemples de phosphines à chiralité hélicoïdale ont été publiés. Dans les pages à venir, nous nous attacherons à illustrer leurs applications en catalyse en traitant séparément les trois catégories d'hélicènes phosphorés définies en introduction de ce chapitre.

I.C.1) Ligands portant un fonction phosphorée greffée sur la structure hélicoïdale

En utilisant le [6]hélicène phosphoré préalablement décrit par Brunner,[49] et en en obtenant un échantillon énantioenrichi, Reetz a été le premier en 1997 à démontrer la capacité des hélices phosphorées à induire de l'énantiosélectivité dans des réactions catalytiques.[38] La diphosphine PHelix-**8** a été évaluée dans une réaction d'hydrogénation de l'itaconate de méthyle, catalysée par du Rh(I) cationique. Dans ce cas, l'équipe de Reetz a obtenu un excès énantiomérique faible de 39 %

(Tableau 1). Cette réaction a été par la suite utilisée pour évaluer d'autres ligands hélicoïdaux tels que le monophosphite **21** développé par Yamaguchi[65] et la diphosphine hélicoïdale **22** synthétisée par Licandro.[39] Le ligand développé par Yamaguchi possède trois sortes de chiralité : hélicoïdale, axiale et centrale par le substituant *L*-menthyle. La réaction d'hydrogénation se fait avec une bonne énantiosélectivité (96 % ee) si le ligand est de configuration (*M,M,S,L*). Dans le cas du ligand développé par Licandro, un excès énantiomérique de 31% a été mesuré.



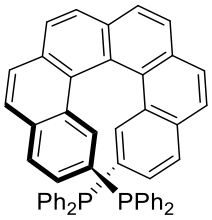
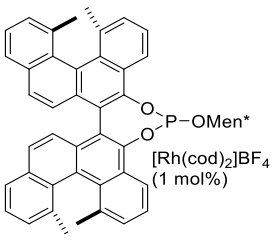
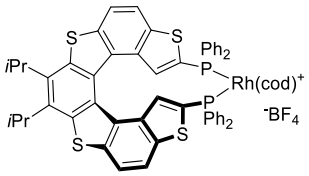
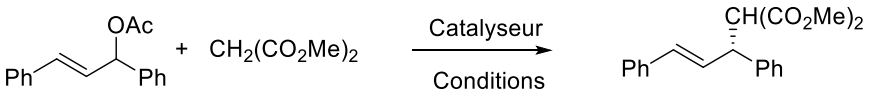
Auteur	Reetz (1997)	Yamaguchi (2003)	Licandro (2011)
Catalyseur	 PHelix-**8** $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.1mol%)	 **21** Men* = *L*-menthyle Configuration (*M,M,S,L*)	 **22**
Conditions	H_2 (1 bar), DCM, ta	H_2 (5 bar), DCM, ta	H_2 (90 bar), DCM, -78°C
ee (%)	39	96	31

Tableau 1

D'autres études comparatives ont porté sur la réaction de Tsuji-Trost palladocatalysée entre l'acétate de 1,3-diphénylpropényle et le malonate de diméthyle (Tableau 2). Cette réaction a été premièrement décrite par Reetz en 2000 en utilisant le ligand PHelix-**8**.[66] Le complexe palladium-PHelix est formé *in situ* et la réaction conduit à l'allylmalonate avec un excès énantiomérique de 82 %. La réaction a ensuite été reprise par Tsujihara en 2016,[40] pour évaluer deux hélicènes phosphorés **23**, dont l'un est un hélicène insaturé, et l'autre son pendant aromatisé. Suivant le degré d'insaturation, le produit a été obtenu avec 90 et 84 % d'excès énantiomérique. Finalement, Yamamoto a évalué des [5]hélicènes **24** dans cette réaction et a obtenu le produit désiré avec des excès énantiomériques de 94 et de 71 %, en fonction du degré d'insaturation des hélices.[41] Dans ces deux dernières études, les hélicènes saturés ont montré de très bonnes activités catalytiques.



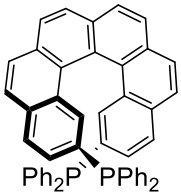
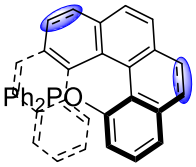
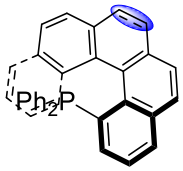
Auteur	Reetz (2000)	Tsujihara (2016)	Yamamoto (2016)
Catalyseur	 PHelix-**8** (1 mol%), $[(h^3\text{-}C_3H_5)PdCl]_2$ (0.25 mol%)	 **23** (10 mol%) $[(\eta^3\text{-}C_3H_5)PdCl]_2$ (2.5 mol%)	 **24** (10 mol%) $[(\eta^3\text{-}C_3H_5)PdCl]_2$ (0.5 mol%)
Conditions	BSA, KOAc, DCM, Ta	BSA, LiOAc, DCM, 0 °C	Cs_2CO_3, DCM, Ta
Résultats	100 % (conversion) 82 % ee	96 % 90 % ee (saturé) 84 % ee (insaturé)	99 % 94 % ee (saturé) 71 % ee (insaturé)

Tableau 2

En 2011, Starý a décrit l'utilisation de l'hélicène phosphoré **26** comme ligand de l'Ir(I).[67] Le complexe formé a été évalué dans la réaction d'amination de **25** par la pipéridine. Le produit d'amination **27** est alors obtenu avec une conversion de 70 % et un excès énantiomérique de 94 % (Schéma 26).

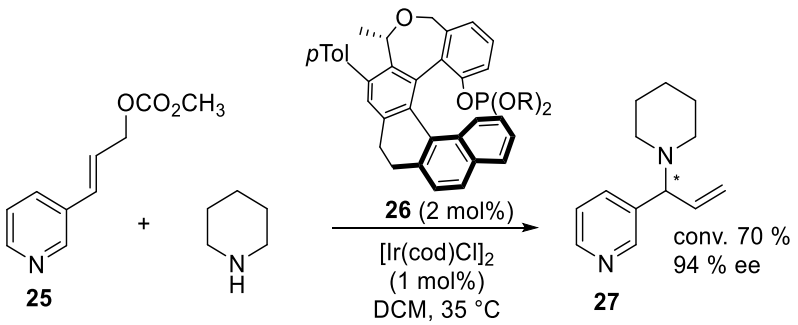


Schéma 26

Plus récemment, Yamamoto a décrit l'utilisation du [5]hélicène phosphoré **24** comme ligand du Pd(II) pour le couplage de Suzuki-Miyaura entre un 1-bromo-naphtyle et un phényle borylé encombré (Schéma 27).[41] Le composé diarylique obtenu, possédant une chiralité axiale, est obtenu avec 97 % de rendement et 95 % d'excès énantiomérique.

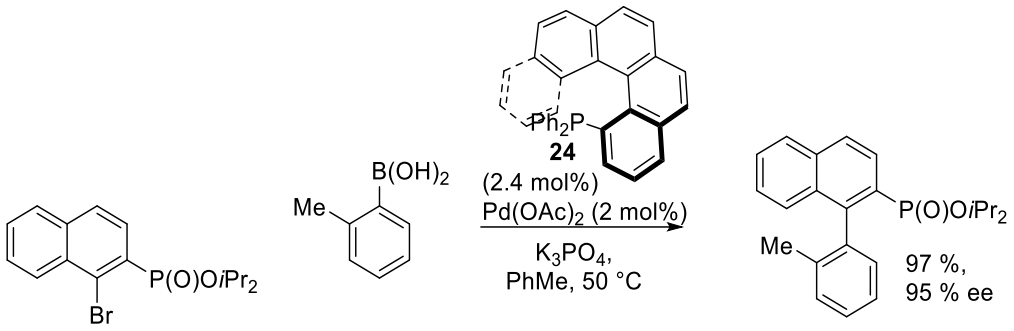


Schéma 27

Ces études montrent que les hélicènes phosphorés ont un grand potentiel en tant que ligands pour la catalyse énantiosélective, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96 %. Les meilleurs résultats sont obtenus avec des phosphines où le phosphore est au plus proche du cœur de la structure hélicénique, là où la désymétrisation de l'espace imposé par la structure hélicoïdale est la plus marquée.

I.C.2) Phosphahélicènes

Les phosphahélicènes synthétisés au sein de l'équipe, comportant un cycle phosphoré condensé avec leur structure hélicoïdale en position terminale (voir Figure 16), ont été évalués en tant que ligands de l'Au(I) dans de nombreuses réactions.[25, 64]

Les complexes d'Au(I) ont été préparés par réduction de l'oxyde de phosphine d'un hélicène diastéréomériquement pur, en utilisant le système réducteur décrit par Beller[68] ($(EtO)_2MeSiH$ / $(4\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4O)_2P(O)OH$ à 100 °C), ou $HSiCl_3$ / Et_3N à température ambiante, ou encore $PhSiH_3$ / $(4\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4O)_2P(O)OH$ à 100 °C (Schéma 28). Le phosphindole trivalent obtenu est connu pour s'épimériser rapidement. En effet, Mislow a montré que le phosphore contenu dans un cycle phosphindole possède une barrière énergétique d'inversion relativement faible, de l'ordre de 23 kcal/mol, ce qui le rend configurationnellement instable à température ambiante.[69] Étant donnée la géométrie pyramidale du phosphore trivalent, le doublet non liant n'est pas délocalisé et l'unité phosphindole n'est donc pas aromatique (seulement 8 électrons π délocalisables). Cependant, l'inversion du phosphore implique un état de transition plan stabilisé par la contribution du doublet non liant du phosphore à l'aromaticité du système. La barrière d'inversion s'en trouve diminuée et l'épimérisation du phosphore est facilitée.

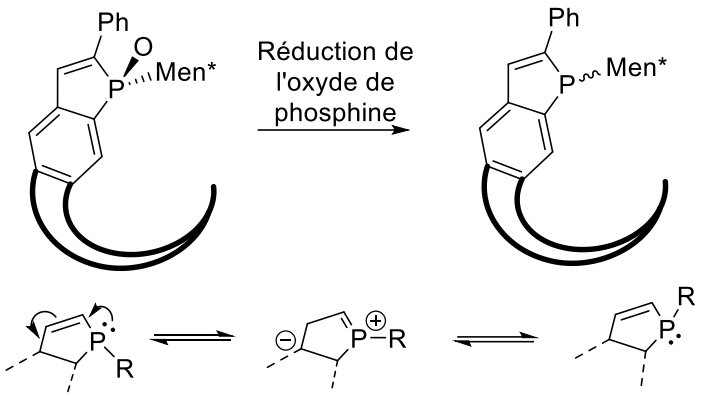


Schéma 28

Finalement l'atome d'or est coordiné à l'aide de $[(HOCH_2CH_2)_2S]AuCl$ formé *in situ*, ou à l'aide du complexe commercial $(Me_2S)AuCl$ (étape **II**, Schéma 29). Les ligands thioéthers sont faiblement coordinants, ils sont donc déplacés en présence d'une phosphine trivalente très coordinante pour former le complexe d'Au(I) désiré. Les complexes diastéréomériques d'Au(I) obtenus sont alors nommés *endo* lorsque l'atome d'or est orienté vers le cœur de l'hélicène, et *exo* lorsque qu'il est orienté vers l'extérieur.

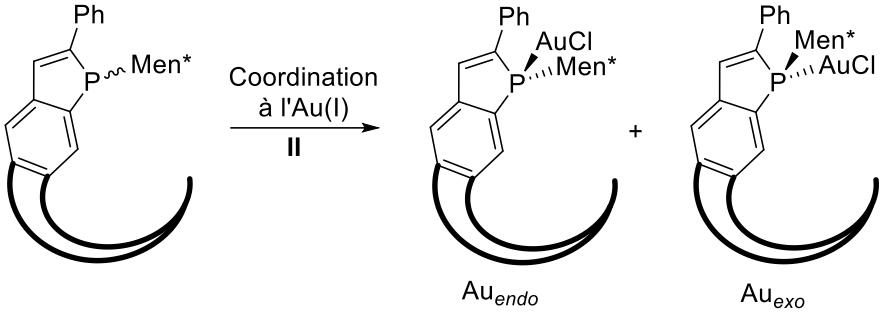
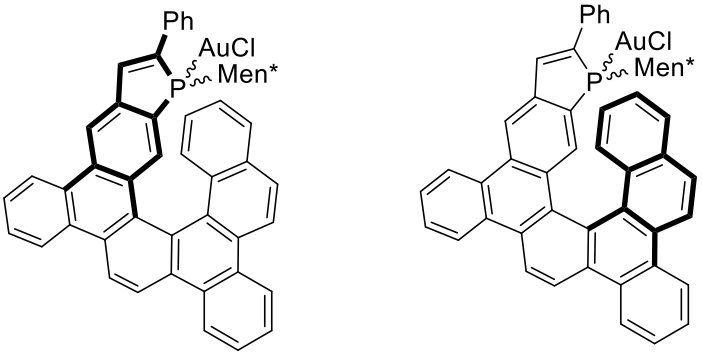


Schéma 29

Afin d'illustrer les résultats obtenus en catalyse avec ces phosphahélicènes, nous avons choisi de présenter l'un de ces ligands, la HelPhos-P, et ses activités dans des réactions catalysées par l'Au(I).

Les complexes d'or des ligands HelPhosP, dont la synthèse est présentée au Schéma 25, ont été synthétisés. La première étape a été la réduction de l'oxyde de phosphine à l'aide de phénylsilane en présence de *p*nitrophénylphosphate, puis l'Au(I) a été coordiné par déplacement de ligands avec $(Me_2S)AuCl$ et les complexes *endo* et *exo* correspondants ont été obtenus avec des rendements de 19 à 59 % (Figure 19).



(R_p,*M*)-*endo*-**28a**, 19 %
(S_p,*M*)-*exo*-**28b**, 59 %

(S_p,*P*)-*endo*-**29a**, 40 %
(R_p,*P*)-*exo*-**29b**, 33 %

Figure 19

Ces complexes possèdent trois éléments chiraux : la chiralité hélicoïdale, la P-stéréogénie, et le groupe *L*-menthyle (Figure 20). Cette dernière chiralité étant fixe, il y a quatre diastéréoisomères possibles.

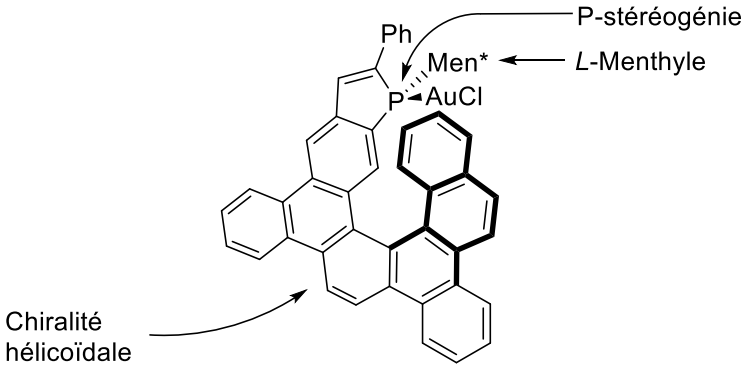


Figure 20

Les complexes d'Au(I) du ligand HelPhos-P ont été évalués dans une réaction de cycloaddition d'allène-ène [2+2] (Tableau 3). Tout d'abord, nous constatons une inversion de la configuration absolue du produit obtenu lorsqu'on passe de l'hélicène de chiralité *M* à celui de chiralité *P* (entrées 1 et 2 *vs* 3 et 4). La chiralité hélicoïdale semble donc être celle qui dirige le sens de l'induction asymétrique. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'hélice de chiralité *P*, combinée au motif *L*-menthyle sur le phosphore (conv. > 95 %, 79 % ee).

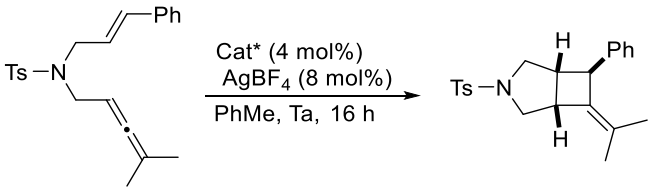
Finalement, une différence significative d'excès énantiomérique et de conversion est observée pour les complexes *endo* et *exo* de chaque hélice, le complexe *endo* étant le plus efficace (entrées 1 et 3 *vs* 2 et 4) :

- Pour ce qui est de la conversion, notre hypothèse est que l'or est stabilisé lorsqu'il est encapsulé au cœur de la structure hélicoïdale dans le complexe *endo*. Il est connu que la dégradation d'un complexe d'or (I) intervient en présence d'une insaturation pour former une espèce d'Au(0) et un

complexe biligandé d'Au(I).[70] Les espèces correspondantes sont connues pour être inactives en catalyse. Ce phénomène semble ralenti dans le cas des complexes *endo.*

- Concernant l'excès énantiomérique, la plus grande sélectivité donnée par l'isomère *endo* était attendue puisque c'est au sein de la structure hélicoïdale que la désymétrisation de l'espace est la plus marquée.

Il y a donc des effets *match/mismatch* dans les différents diastéréoisomères de l'hélice.



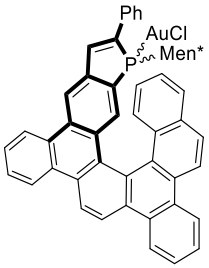
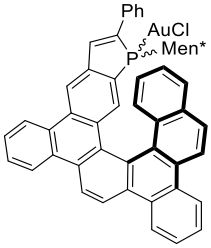
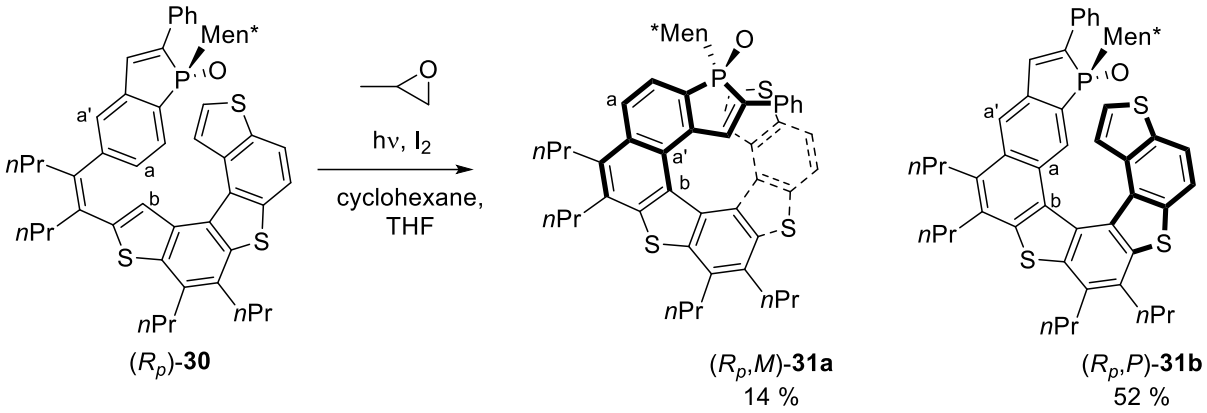
Entrée	Catalyseur		Conv. (%)	ee (%)
1		(*R*$_P$,*M*)-*endo*-**28a**	>95	(+) 38
2		(*S*$_P$,*M*)-*exo*-**28b**	30	(+) 23
3		(*S*$_P$,*P*)-endo-**29a**	>95	(-) **79**
4		(*R*$_P$,*P*)-*exo*-**29b**	30	(-) 41

Tableau 3

Ce travail, ainsi que d'autres études analogues, a démontré l'efficacité remarquable des phosphahélicènes de cette famille en catalyse énantiosélective et plus particulièrement en catalyse à l'Au(I). Mes travaux de thèse sur les phosphahélicènes s'inscrivent dans la suite de ces études.

II. Résultats préliminaires et objectifs de nos travaux

Les travaux plus récents de l'équipe dans le domaine des phosphahélicènes ont portés sur le développement d'un nouveau ligand pour la catalyse à l'Au(I) appelé HelPhos-S.[25b] Celui-ci a été obtenu par photocyclisation oxydante de l'oléfine **30** portant un phosphindole de configuration R_P. Les isomères **31a** et **31b** formés ont été obtenus avec un rendement global de 66 % dans un ratio 80/20 en faveur du [7]hélicène, dont le phosphore est orienté vers l'intérieur de l'hélicène (Schéma 30). Les phosphahélicènes sont obtenus sous forme diastéréomériquement pure.



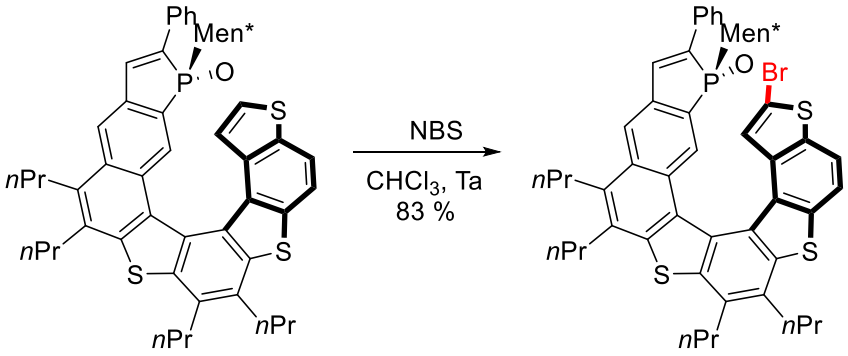
(R_p)-**30**

(R_p,M)-**31a**
14 %

(R_p,P)-**31b**
52 %

Schéma 30

Dans le cadre de la thèse du Dr. Paul Aillard, et avec une contribution de ma part, nous avons envisagé de tirer parti de la présence du groupement thiophène en position terminale de l'hélicène **31b** pour réaliser une fonctionnalisation tardive et ainsi moduler aisément les substituants à l'extrémité de l'hélice.[25d] Lors de cette étude, il a été possible de fonctionnaliser régiosélectivement la position 2 du thiophène par une réaction de bromation par du *N*-bromosuccinimide (NBS). Le composé bromé **32** a été isolé avec un rendement de 83 % (Schéma 31).



(R_p,P)-**31b**

(R_p,P)-**32**

Schéma 31

Puis des couplages palladocatalysés ont été effectués pour introduire divers aryles, un phénylacétylure et un styryle (Figure 21).[25d]

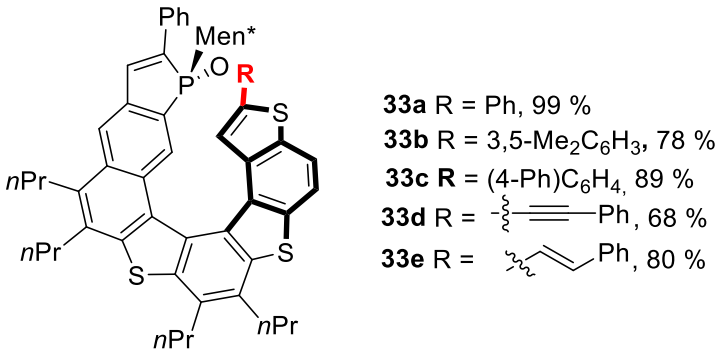


Figure 21

Les complexes d'or des ligands hélicoïdaux préalablement obtenus ont ensuite été synthétisés, à l'exception du complexe de **33e** fonctionnalisé par un styryle, qui s'est avéré être instable à la lumière. Après réduction de l'oxyde de phosphine à l'aide de phénylsilane en présence de *p*nitrophénylphosphate, l'Au(I) a été coordiné par échange de ligands à partir de $(Me_2S)AuCl$. De manière très intéressante, seuls les complexes *endo* ont été formés lors de ce processus, et ces complexes sont obtenus avec des rendements de 37 à 78 % (Figure 22).

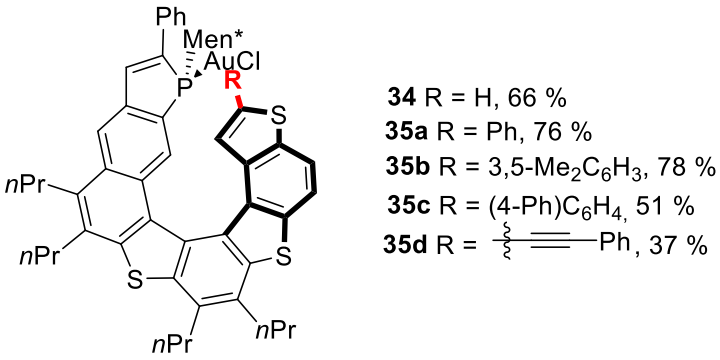
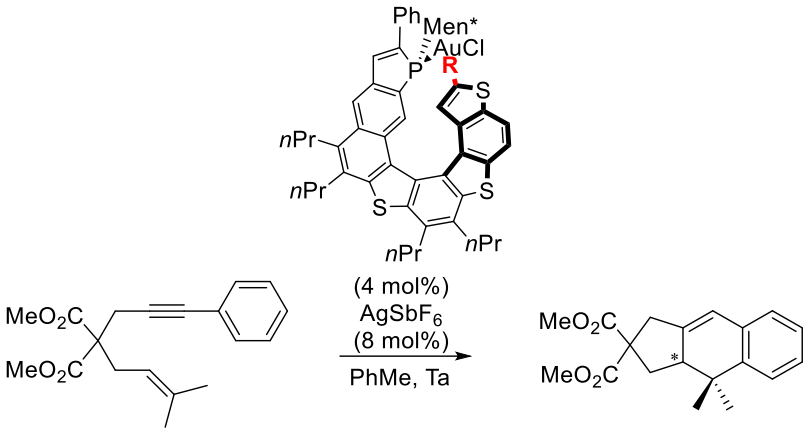


Figure 22

Les complexes d'or **34** et **35a**-**d** ont ensuite été évalués dans la réaction de cycloisomérisation d'une ényne-1,6 (Tableau 4). Un effet important de la fonctionnalisation a pu être montré. En effet, la HelPhos-S non substituée fournit le produit avec 70 % d'excès énantiomérique, alors que la substitution de l'hélice par un phényle augmente l'excès énantiomérique à 84 %. Pour leur part, les HelPhos-S fonctionnalisées par un xyllyle et un biphényle ont fourni le produit avec 80 et 82 % ee respectivement. Finalement, le complexe d'Au(I) de l'hélice portant un phénylacétylure a conduit au produit de cycloisomérisation avec un excès énantiomérique atteignant 91 %.

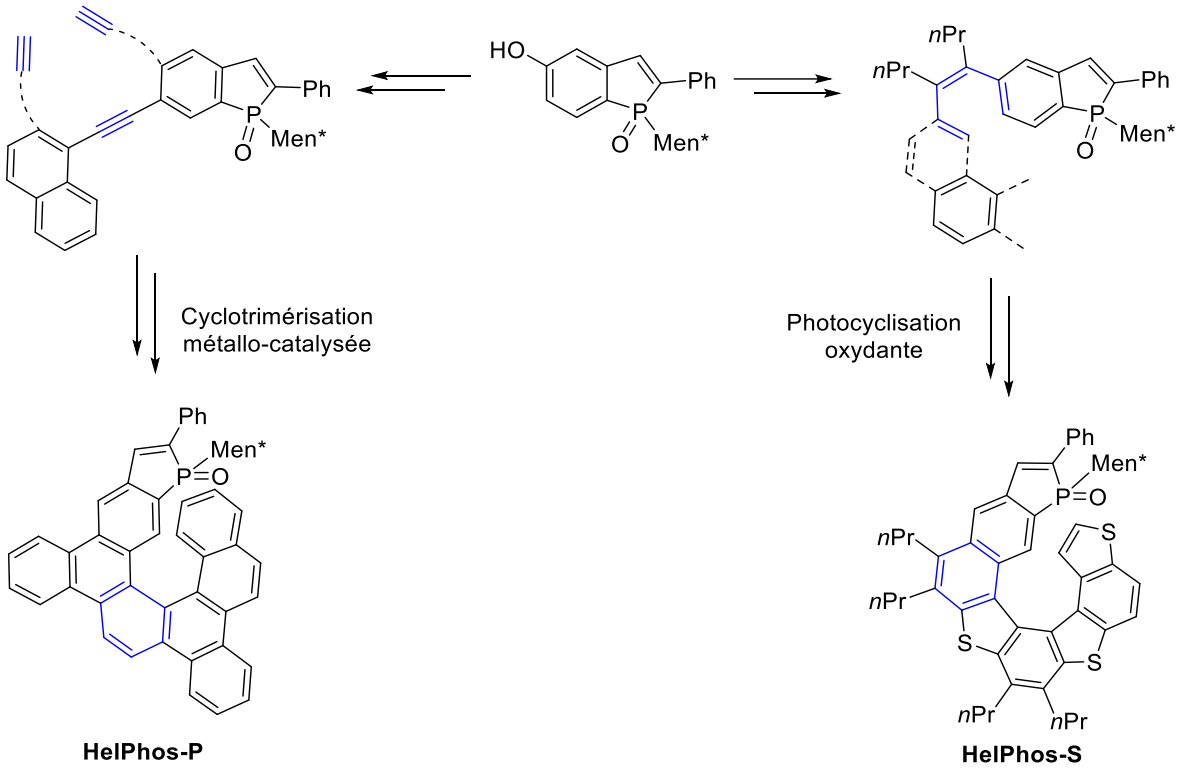


Entrée	**Catalyseur**, R	Rdt (%)	ee (%)
1	**34**, H	95	70
2	**35a**, Ph	99	84
3	**35b**, Xylyle	80	80
4	**35c,** (4-Ph)C_6H_4	81	82
5	**35d**, ≡—Ph	**99**	**91**

Tableau 4

Comme nous venons de le montrer, les phosphahélicènes sont des ligands très intéressants pour la catalyse à l'Au(I). Les synthèses de ces composés présentent les avantages et désavantages résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

- La voie de synthèse du ligand HelPhos-P permet une montée en échelle facile, mais souffre d'une faible diastéréosélectivité dans l'étape de cyclotrimérisation conduisant à la structure hélicoïdale. De plus, il n'est pas possible de fonctionnaliser le ligand pour diversifier les espèces catalytiques.
- Le ligand HelPhos-S présente la particularité de posséder un groupement thiophène en position terminale permettant sa fonctionnalisation, ce qui est très intéressant dans le but d'optimiser le ligand pour chaque réaction catalytique. Cependant, la synthèse de ce ligand souffre de certaines limitations lors de la photocyclisation. La réaction nécessite en effet une concentration très faible. Il n'est pas possible de faire de montée en échelle sans effectuer de nombreux batchs, très chronophages.



	HelPhos-P	HelPhos-S
Rendement	✓	✗
Régiosélectivité	✓	✗
Diastéréosélectivité	✗	✓
Diversité structurale	✓	✓
Fonctionnalisation tardive	✗	✓

Tableau 5

Après avoir étudié ces deux hélices, nous avons décidé de synthétiser un nouvel hélicène, combinant les points positifs des deux. D'une part, nous avons choisi de synthétiser le squelette hélicénique par cyclotrimérisation [2+2+2] de triyne, ce qui nous permettra de réaliser la synthèse à l'échelle du gramme. Et d'autre part, le squelette de l'hélicène incorporera un thiophène en position terminale, ce qui permettra de réaliser sa fonctionnalisation tardive (Schéma 32). Nous appellerons ce nouveau ligand HelPhos-V.

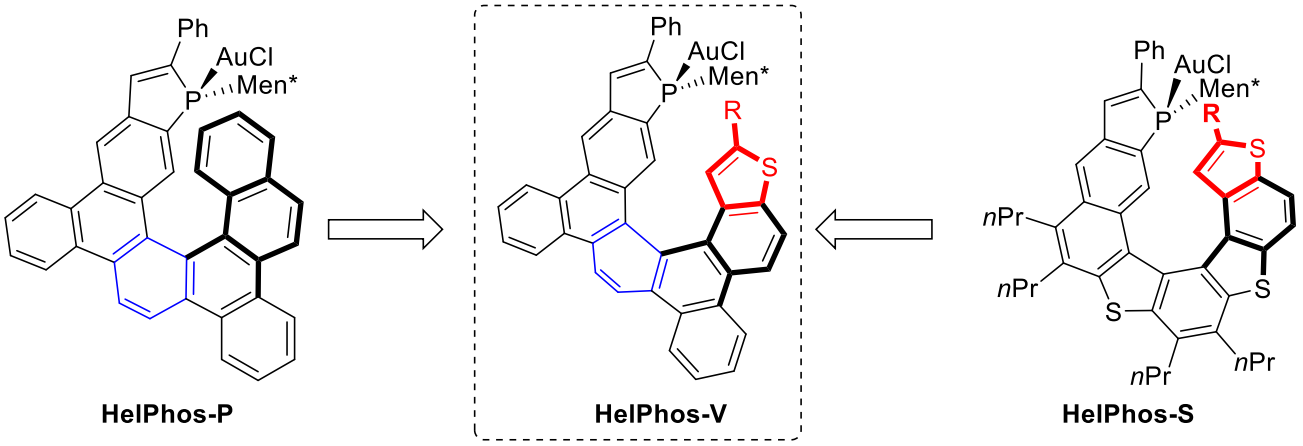


Schéma 32

III. Synthèse d'un phosphathiahélicène par cyclotrimérisation d'alcynes

Selon notre schéma rétrosynthétique (Schéma 33), le ligand HelPhos-V sera issu de la cyclotrimérisation du triyne **36**, lui-même pouvant être issu d'un double couplage de Suzuki-Miyaura entre le di-triflate **38** et le phénylacétylène borylé **37**, dont la préparation est connue en deux étapes.[71] Le squelette du di-triflate sera issu en deux étapes du 4-éthynyl-benzothiophène **39** et du phosphindole iodé **40**, dont la synthèse est connue.[25c]

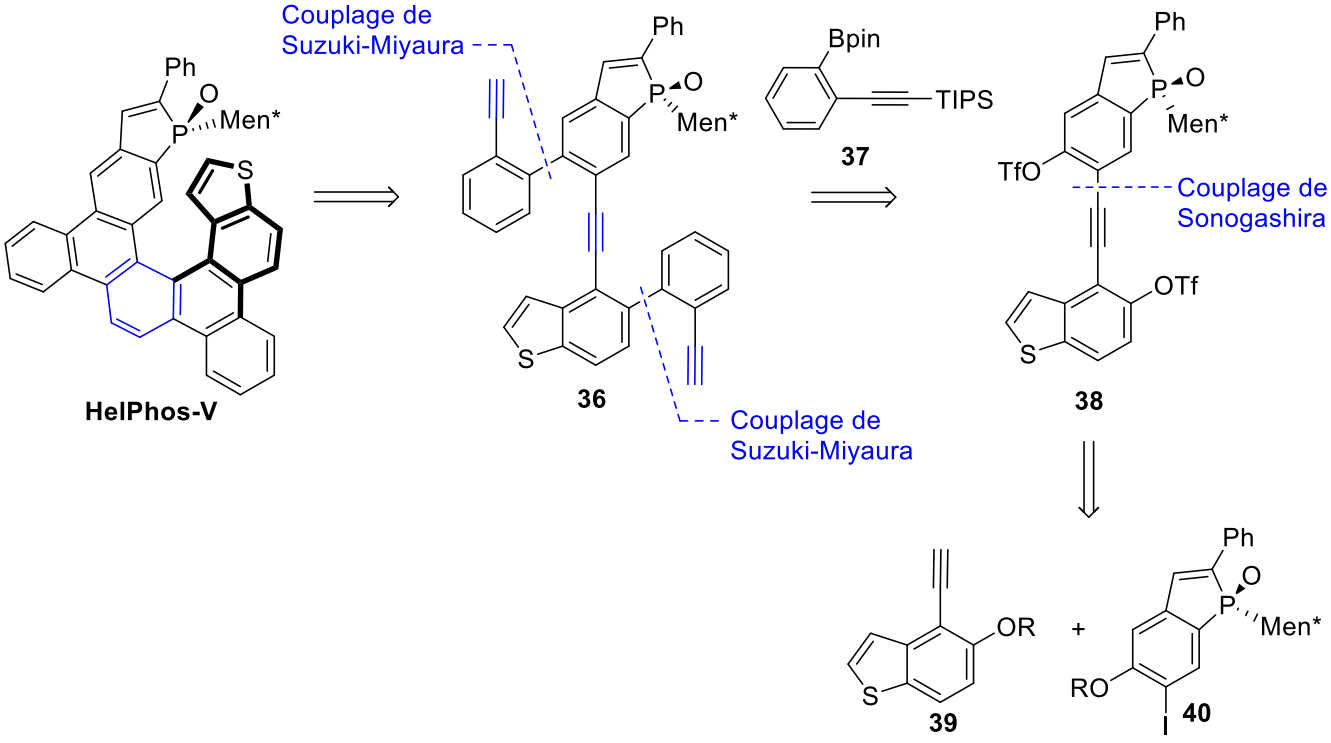
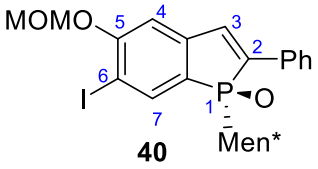


Schéma 33

Nous allons décrire ci-après la synthèse du ligand HelPhos-V. Nous décrirons séparément la synthèse des différents fragments en commençant par le phosphindole énantiopur **40** et en passant ensuite à la synthèse du benzothiophène **39**.

III.A. Synthèse du fragment phosphindole énantiopur 40



40

Figure 23

L'oxyde de phosphindole dont nous avons besoin pour la synthèse du phosphathiahélicène (Figure 23) est un substrat largement utilisé au sein de l'équipe, et sa préparation est très bien maitrisée à grande échelle (dizaine de grammes). Parmi les nombreuses méthodes de synthèse de phosphindoles existantes,[72] notre équipe a choisi d'utiliser la méthodologie développée par Tsuchiya[72b] dans laquelle le phosphindole est obtenu par dilithiation d'un β-bromo-2-bromo-styrène et addition du lithien sur une dichlorophosphine (Schéma 34). Nous avons ensuite adapté cette méthode pour l'accès à un phosphindole correctement fonctionnalisé.

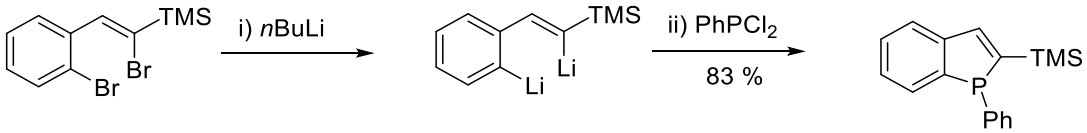


Schéma 34

La synthèse du β-bromostyrène **44** portant une fonction OTBS en position 3 débute avec la bromation régiosélective de l'hydroxybenzaldéhyde avec un rendement de 80 %, suivie la protection de l'alcool avec un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS). Le bromobenzaldéhyde **42** est ensuite engagé dans une réaction de Ramirez pour conduire à l'oléfine dibromée **43** avec 98 % de rendement. Finalement, un couplage de Suzuki régiosélectif est effectué en tirant parti de la plus grande réactivité de la position (*E*) vinylique dans les réactions palladocatalysées. Afin d'obtenir le produit **44** désiré avec de bons rendements, il est nécessaire d'utiliser la trifurylphosphine comme ligand.[73]

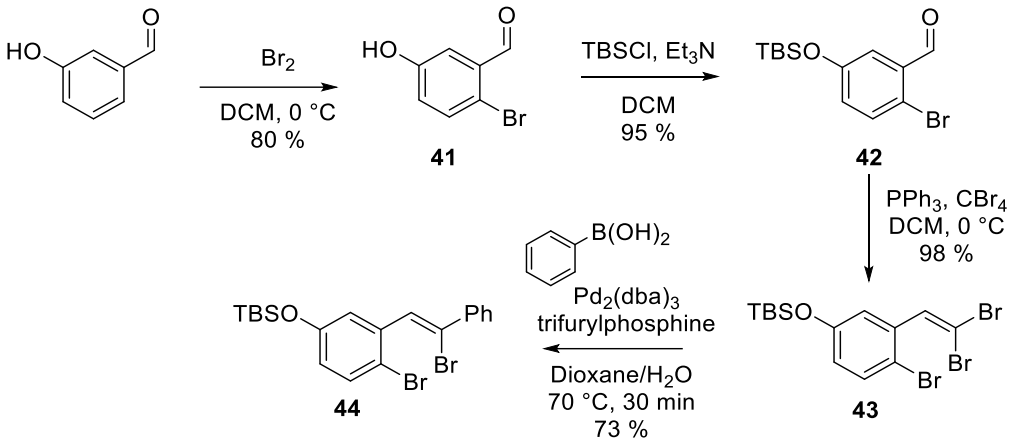


Schéma 35

Souhaitant réaliser la synthèse d'un ligand énantiopur, nous avons envisagé d'utiliser une stratégie qui a déjà fait ses preuves au sein de l'équipe : la fonctionnalisation du phosphore du phosphindole par un groupement énantiopur. Cette stratégie permet la formation de diastéréoisomères séparables sur colonne de silice. Le substrat phosphoré utilisé dans notre étude pour la synthèse du phosphindole est la *L*-menthyl-dicholorophosphine dont la synthèse est présentée dans le Schéma 36. Celle-ci commence par une chloration du *L*-menthol dans les conditions de Lucas,[74] qui procède *via* l'élimination d'eau assistée par le $ZnCl_2$, puis l'addition d'un chlorure nucléophile de façon complètement diastéréosélective pour conduire au chlorure de *L*-menthyle **45**. Le réactif de Grignard de ce composé est ensuite engagé en réaction avec la trichlorophosphine pour former la *L*-menthyl-dicholorophosphine **46**. Cette réaction a été réalisée sur 60 g de *L*-menthol et a fourni le produit avec un rendement global de 66%.

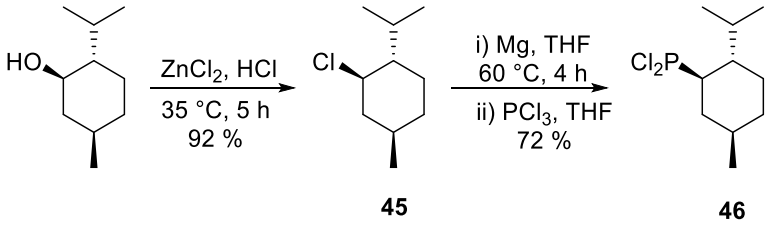


Schéma 36

Le P-(*L*-menthyl)-phosphindole **47** a ensuite été synthétisé à une échelle de 10 grammes dans les conditions de Tsuchiya. Le β-bromostyrène a été engagé dans l'échange halogène-métal avec le *t*BuLi puis cyclisé sur la *L*-menthyl-dichlorophosphine **46**. Après oxydation de la phosphine à l'aide d'eau oxygénée, et déprotection du phénol à l'aide de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), les phosphindoles **47a** et **47b**, respectivement de configuration absolue S_P et R_P, sont obtenus dans un ratio de 3/2 avec 92 % de rendement (Schéma 37).

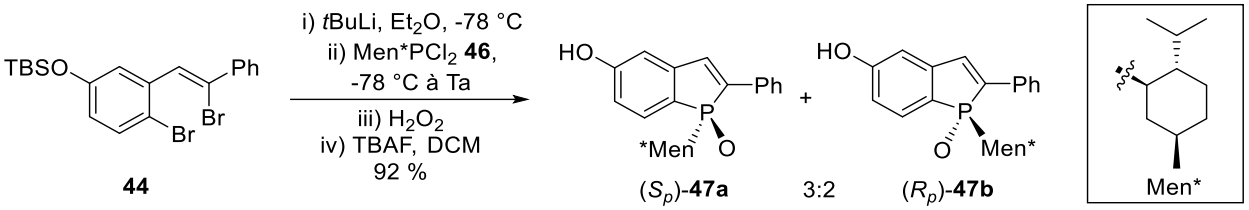


Schéma 37

Les épimères du phosphindole ont été séparés par chromatographie sur gel de silice et caractérisé par RMN ^{31}P. L'isomère S_P étant le plus abondant, c'est celui que nous avons considéré comme produit de départ dans le cadre de la synthèse de la HelPhos-V.

Le phosphindole diastéréomériquement pur **47a** a été iodé régiosélectivement en position 6 par le diiode en milieu basique dans le DMF, puis le phénol a été protégé *in situ* par un groupement méthoxyméthyle. Le phosphindole iodé (S_P)-**40** a ainsi été obtenu avec 57 % de rendement sur deux étapes (Schéma 38).

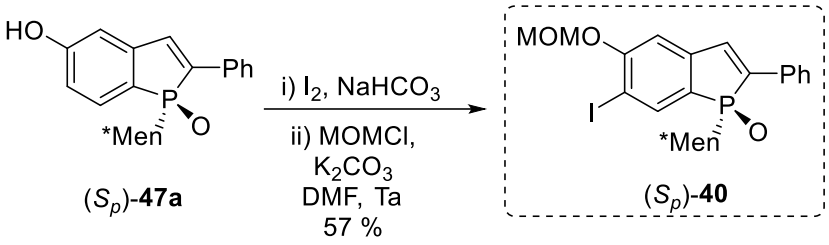


Schéma 38

III.B. Synthèse du 4-éthynyl-benzothiophène

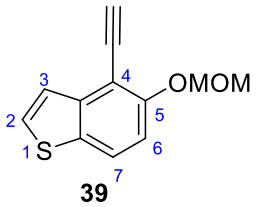


Figure 24

Le 4-éthynyl-benzothiophène **39** (Figure 24) n'a jamais été décrit dans la littérature. Nous avons donc étudié la bibliographie pour définir une voie d'accès assez efficace pour réaliser la synthèse à l'échelle du gramme. Notre rétrosynthèse prévoit que le substituant éthynyle soit introduit par un couplage de Sonogashira sur le benzothiophène halogéné, lui-même obtenu par halogénation régiosélective et protection du 5-hydroxybenzothiophène (Schéma 39).

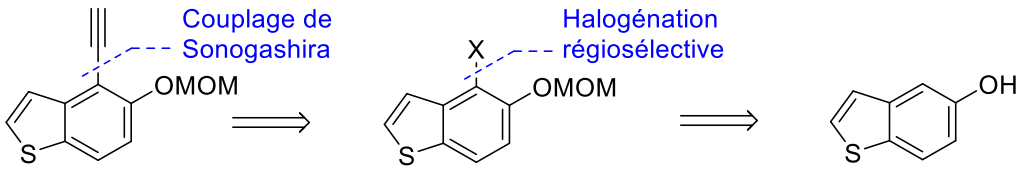


Schéma 39

Le 5-hydroxybenzothiophène étant très cher (environ 450 € / gramme), nous avons réalisé sa synthèse en trois étapes dans les meilleures conditions de la littérature.[75] Nous avons engagé le *p*méthoxythiophénol **48** en réaction avec le diéthylacétal-bromoacétaldéhyde en présence de base. L'acétal **49** est ensuite engagé dans une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire en présence d'acide polyphosphorique (PPA), au reflux du chlorobenzène, pour former le 5-méthoxy-benzothiophène **50** avec 43 % de rendement sur deux étapes. Finalement, la déprotection de la fonction phénol a été réalisée au reflux du chlorobenzène par le complexe $Me_2S{\cdot}BBr_3$ pour obtenir le 5-hydroxybenzothiophène **51** avec 77 % de rendement (Schéma 40).

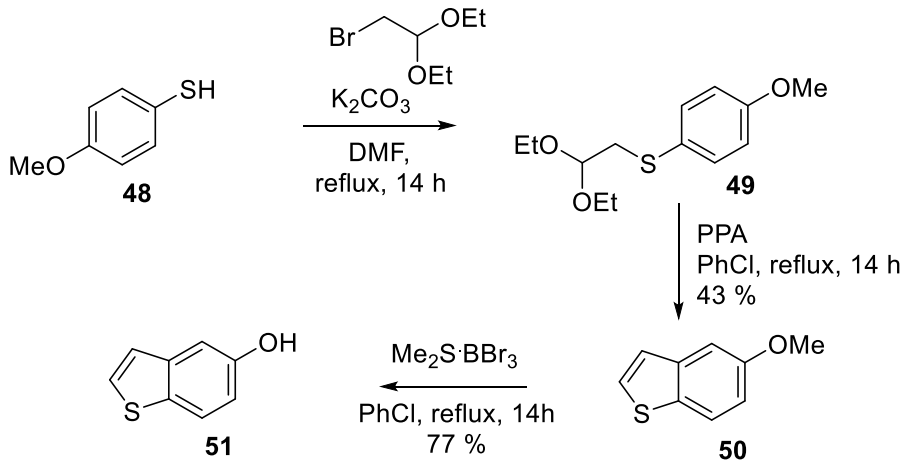


Schéma 40

Disposant du benzothiophène **51**, nous avons cherché des méthodes d'halogénation régiosélective en position 4. Nous nous sommes alors intéressés au travail de Bordwell et Stange[76] inspiré des travaux de Frie, Heering, Hemmecke et Siebert en 1937.[77] Dans ces deux articles est décrite la même réaction de bromation régiosélective en position 4 du 5-hydroxybenzothiophène, par le dibrome dans l'acide acétique. Cette réaction a été mise en œuvre à une échelle de 7 g. Une fois la réaction terminée, l'ajout d'eau entraîne la précipitation du produit bromé. Après filtration et séchage, 11 g de produit bromé sont obtenus ce qui correspond à un rendement de 98 % (Schéma 41).

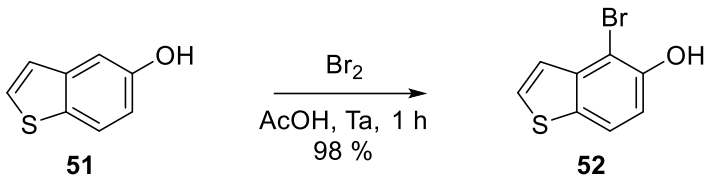


Schéma 41

Après avoir obtenu **52**, le couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène a été mis en oeuvre. Cependant, les différents essais effectués sur le benzothiophène bromé, protégé sur l'alcool ou non, n'ont conduit qu'à la récupération des produits de départ. Nous avons alors effectué une trans-halogénation afin d'avoir un substrat iodé plus réactif que son équivalent bromé. Il faut préciser à ce stade de la synthèse que la iodation directe du 5-hydroxybenzothiophène **51** a été envisagée, mais malgré différentes conditions employées, des mauvaises conversions, régiosélectivités et rendements ont été obtenus, nous encourageant à passer par l'intermédiaire bromé **52**.

Pour la trans-halogénation, nous avons reproduit le mode opératoire décrit par Starý.[78] Ce mode opératoire utilise du *n*BuLi pour effectuer l'échange halogène métal sur un phénol protégé par un groupement méthoxyméthyl (MOM). Le groupement MOM en position ortho stabilise l'espèce lithiée en position 4. Ensuite, le diiodoéthane est ajouté en tant que source d'iode électrophile. Le benzothiophène iodé, synthétisé selon ce mode opératoire, a été obtenu avec 79 % de rendement (Schéma 42).

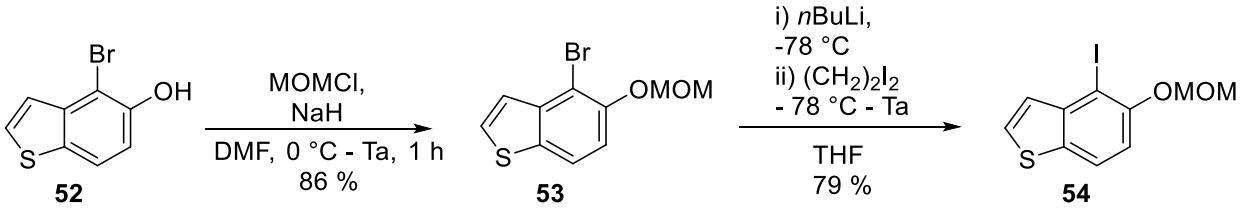


Schéma 42

Finalement, le benzothiophène iodé **54** a été engagé dans un couplage de Sonogashira avec le triisopropylsilylacétylène, catalysé par le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et le iodure de cuivre, à une échelle de 3.9 g. Le produit est directement déprotégé à l'aide de fluorure de tétrabutylammonium pour obtenir le 4-éthynyl-benzothiophène **39** avec 79 % de rendement sur deux étapes (Schéma 43).

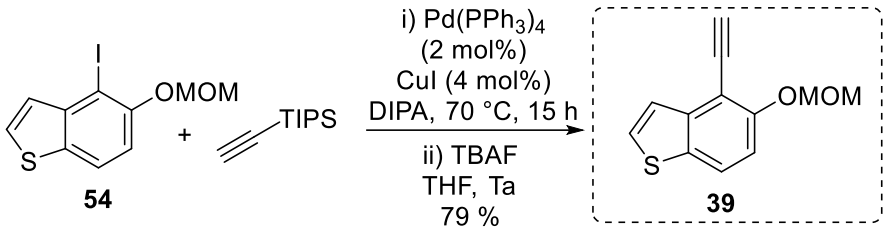


Schéma 43

III.C. Synthèse du triyne

Une fois les deux briques phosphindole et benzothiophène synthétisées en grandes quantités et avec de bons rendements, la synthèse du triyne (S_P)-**36** a été réalisée. Comme rappelé dans le Schéma 44, le triyne sera issu du double couplage de Suzuki-Miyaura entre le ditriflate (S_P)-**38** et deux équivalents du phénylacétylène borylé **37**. Le ditriflate sera issu du précurseur (S_P)-**55** par interconversion de groupements protecteurs. Le composé (S_P)-**55** sera obtenu après le couplage de Sonogashira entre le phosphindole (S_P)-**40** et l'éthynyl-benzothiophène **39**.

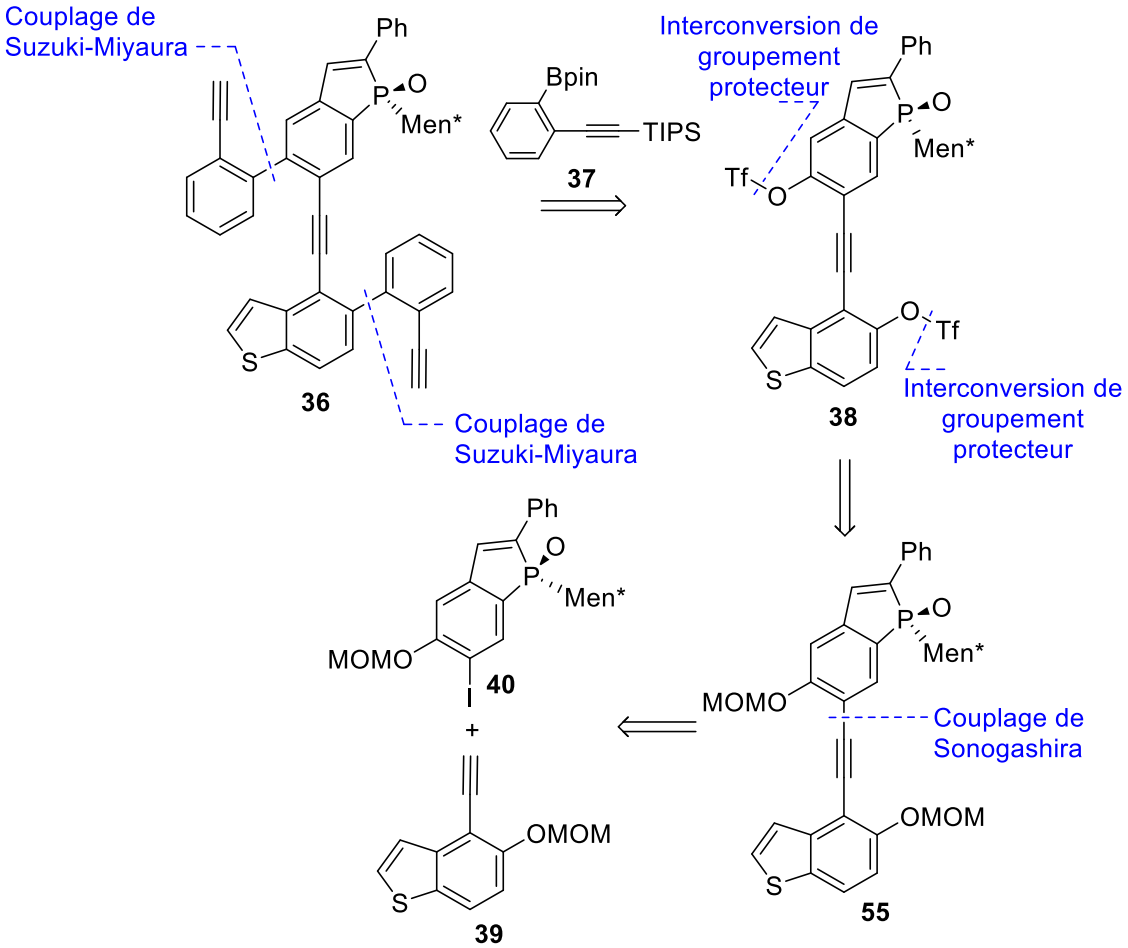


Schéma 44

III.C.1) Couplage de Sonogashira et synthèse du bistriflate 38

Les deux substrats **39** et **40** préalablement synthétisés ont été engagés dans des conditions classiques de couplage de Sonogashira. 4.9 g de phosphindole et 2.4 g de benzothiophène ont été mis en réaction en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et de iodure de cuivre dans la diisopropylamine, 5.2 g de (S_P)-**55** ont été obtenus, ce qui correspond à 91 % de rendement (Schéma 45).

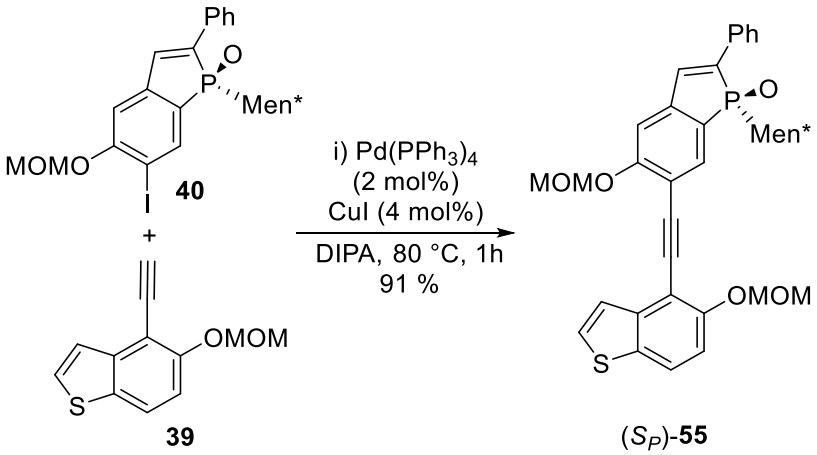


Schéma 45

L'introduction des fonctions triflates a été effectuée par la déprotection des groupements méthoxyméthyles suivie de leur protection par des triflates. Un mode opératoire a déjà été mis au point par le Dr. Paul Aillard pour une étape similaire de la synthèse de la HelPhos-P. Nous avons alors reproduit ces conditions. La réaction de déprotection requiert l'utilisation d'un acide de Lewis fort, le trichlorure de bore, dans le dichlorométhane à - 78 °C. Les phénols déprotégés sont ensuite triflés à l'aide de phényl-triflimide pour conduire au produit (S_P)-**38** avec 82 % de rendement sur deux étapes (Schéma 46).

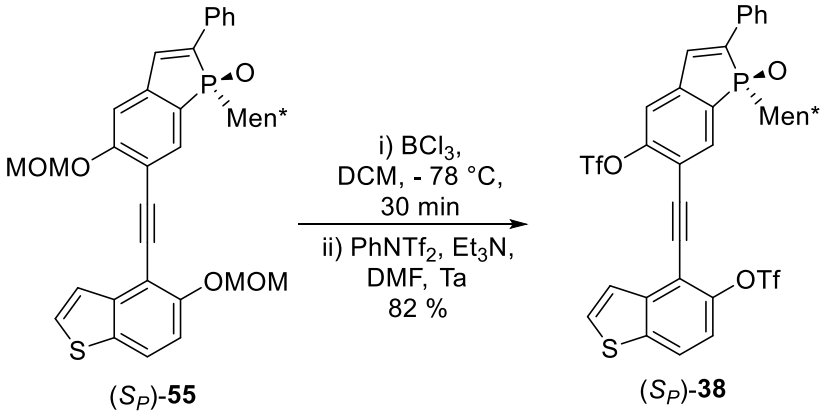


Schéma 46

III.C.2) Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura pour former le triyne (S_P)-**36** nécessite le phénylacétylène borylé **37** (Schéma 47). Cette molécule a été obtenue en deux étapes en partant du 2-bromo-iodobenzène. Premièrement, un couplage de Sonogashira entre le dérivé iodé et le triisopropylsilylacétylène a été réalisé avec un rendement de 98 % à une échelle de 10 g. Ensuite, le phénylacétylène bromé **56** a subit un échange halogène-métal en présence de *n*BuLi puis est borylé à l'aide de l'isopropoxy-tétraméthyl-dioxaborolane pour obtenir le phénylacétylène borylé **37** avec un rendement de 95 %.

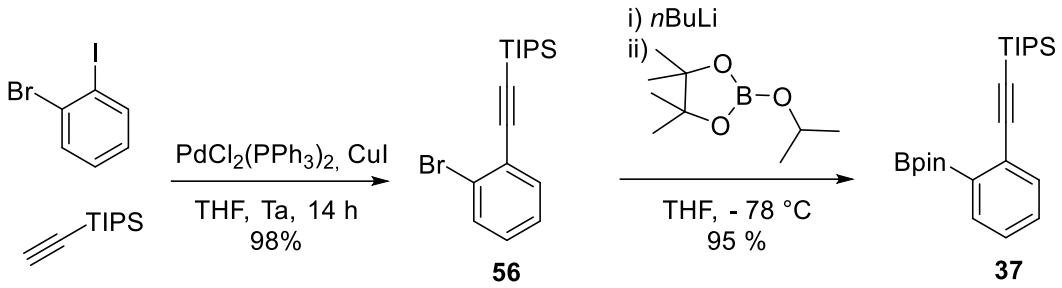


Schéma 47

Le bistriflate (S_P)-**38** a ensuite été engagé dans un double couplage de Suzuki-Miyaura avec le phénylacétylène borylé **37**, catalysé par le complexe $PdCl_2(SPhos)_2$ en milieu basique. Le couplage a été réalisé à une échelle de 4.9 g de ditriflate, pour obtenir 3.4 g de triyne (S_P)-**36** (79 % de rendement) (Schéma 48).

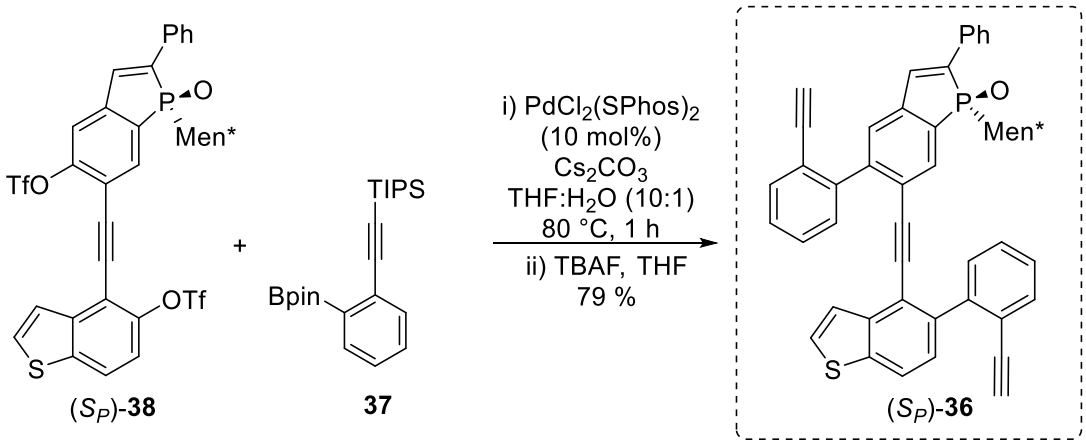
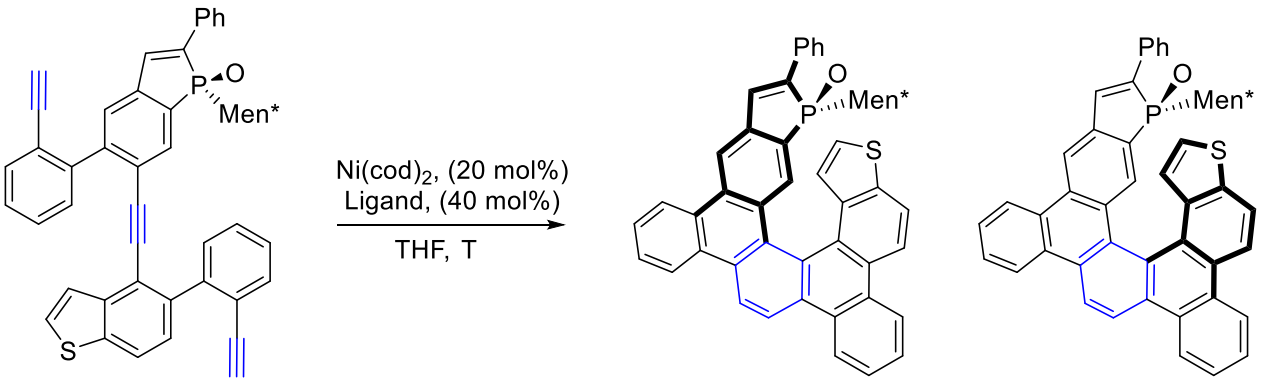


Schéma 48

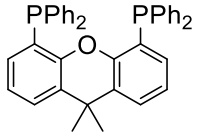
III.D. Cyclotrimérisation [2+2+2] intramoléculaire

La cyclotrimérisation de triynes est une réaction métallocatalysée conduisant généralement aux hélicènes avec de bons rendements. Dans les synthèses de phosphahélicènes réalisées jusqu'ici, le meilleur catalyseur utilisé était le Ni(0) en présence de phosphines, c'est donc celui que nous avons retenu pour la synthèse. L'étape de cyclotrimérisation pour la synthèse de la HelPhos-V a été optimisée afin d'avoir la meilleure conversion et la meilleure diastéréosélectivité possible en faveur de l'hélice de configuration *P*. Dans cet objectif, une étude de l'influence des phosphines sur la réaction a été réalisée. Le triyne (S_P)-**36** a été solubilisé dans du THF dégazé et une solution de $Ni(cod)_2$ et de phosphine dans le THF a été ajoutée. Après une heure de réaction, le milieu a été évaporé puis une RMN ^1H a été enregistrée afin d'avoir le ratio (*M*/*P*). La configuration des hélicènes a été déterminée à l'aide de leurs pouvoirs rotatoires. Nous avons tout d'abord envisagé l'utilisation de triphénylphosphine comme ligand du nickel. Nous avons alors obtenu un mélange des deux phosphathiahélicènes dans un ratio *M*/*P* encourageant de 40/60 (Tableau 6, entrée 1). La diminution de la température n'a pas conduit à une amélioration du ratio, et a diminué la réactivité (Tableau 6, entrées 2 et 3). La diméthylphénylphosphine a ensuite été évaluée. Ce ligand a une richesse électronique plus importante que la triphénylphosphine et il est beaucoup moins volumineux. Son utilisation a conduit aux deux hélices dans un ratio 50/50, de même que l'utilisation de la tricyclohexylphosphine, plus riche en électron et plus volumineuse que la triphénylphosphine (Tableau 6, entrées 4 et 5). Des phosphines électroniquement pauvres ont ensuite été testées. La tris(parafluorophényl)phosphine a conduit aux hélicènes dans un ratio (*M*/*P*) de 45/55, alors que le triphénylphosphite n'a pas conduit au produit désiré (Tableau 6, entrées 6 et 7). Finalement, deux phosphines bidentates ont été évaluées, différant par leur angle de morsure. La dppf avec un angle de morsure de 99°[79] a conduit aux produits avec un ratio (*M*/*P*) de 40/60 équivalent à celui obtenu avec la triphénylphosphine. L'utilisation de la XantPhos, qui a un angle de morsure de 108°,[79] a conduit à une inversion de la diastéréosélectivité, avec un ratio (*M*/*P*) de 60/40 (Tableau 6, entrées 8 et 9).

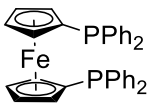


(S_P)-**36** (S_P,M)-**57a** (S_P,P)-**57b**

Entrée	Ligand, T	Ratio (*M*/*P*)
1	PPh_3, Ta	40/60
2	PPh_3, 10 °C	40/60[a]
3	PPh_3, -10 °C	-[b]
4	PMe_2Ph, Ta	50/50
5	PCy_3, Ta	50/50
6	$P(p\text{-}F\text{-}C_6H_4)_3$, Ta	45/55
7	$P(OPh)_3$, Ta	-[b]
8	dppf[c], Ta	40/60
9	XantPhos[c], Ta	60/40



Xantphos



dppf

[a] Conversion incomplète. [b] Pas de réaction. [c] 20 mol% de ligand utilisé.

Tableau 6

Pour compléter cette étude, l'utilisation d'une phosphine chirale resterait à étudier. Dans nos travaux, l'utilisation de triphénylphosphine à température ambiante a été retenue. 2.4 g de triyne ont été engagés dans la réaction en présence de 20 mol% de $Ni(cod)_2$ et 40 mol% de PPh_3 dans le THF dégazé pour fournir les hélicènes dans un ratio (*M*/*P*) de 47/53 avec un rendement global de 81 %.

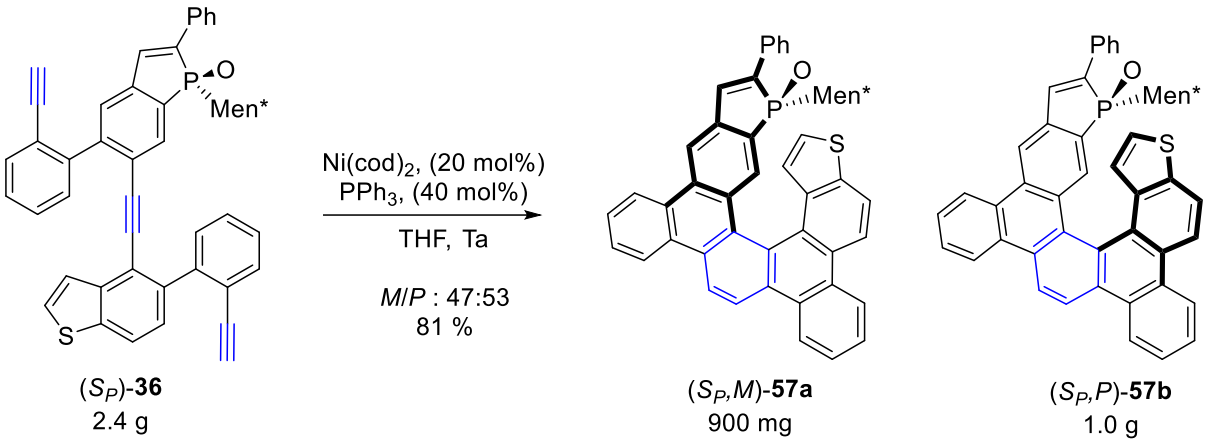


Schéma 49

Les nouveaux phosphathiahélicènes ont été obtenus avec un bon rendement global (48 % sur 4 étapes depuis le couplage de Sonogashira entre le phosphindole iodé (S_P)-**40** et le 4-éthynyl-benzothiophène **39**), et la synthèse a été réalisée à l'échelle de plusieurs grammes. Cette méthode est robuste et permet l'accès à une bonne quantité de ligands. Les diastéréoisomères *M* et *P*, ont été cristallisés, et des clichés de diffraction des rayons X ont pu être obtenus (Figure 25 et Figure 26). Une fois les ligands obtenus, nous nous sommes tournés vers la fonctionnalisation tardive de ces composés en exploitant la réactivité de son noyau thiophène, de manière à moduler l'encombrement stérique de la partie terminale de l'hélicène, cette stratégie ayant déjà montré de bons résultats en catalyse énantiosélective à l'Au(I) avec la HelPhos-S.

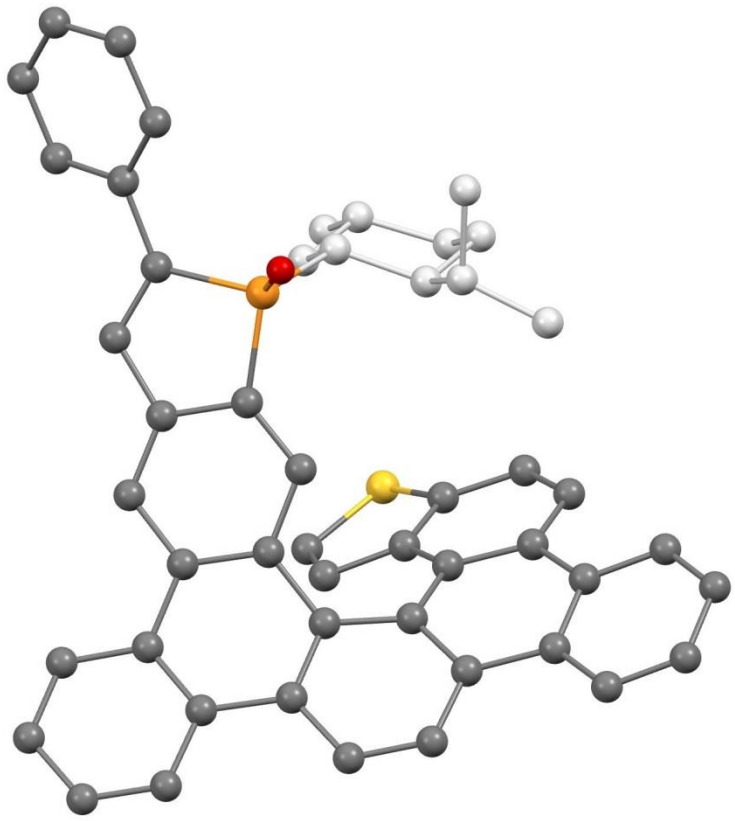


*Figure 25 : (S_P,*M*)-**57a***

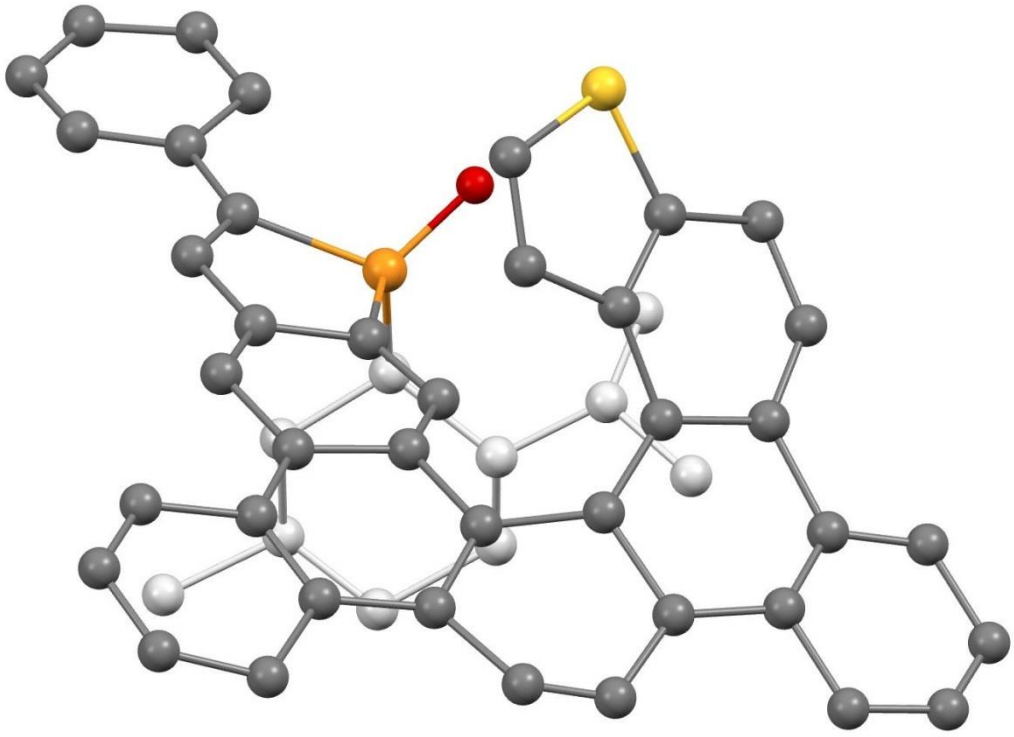
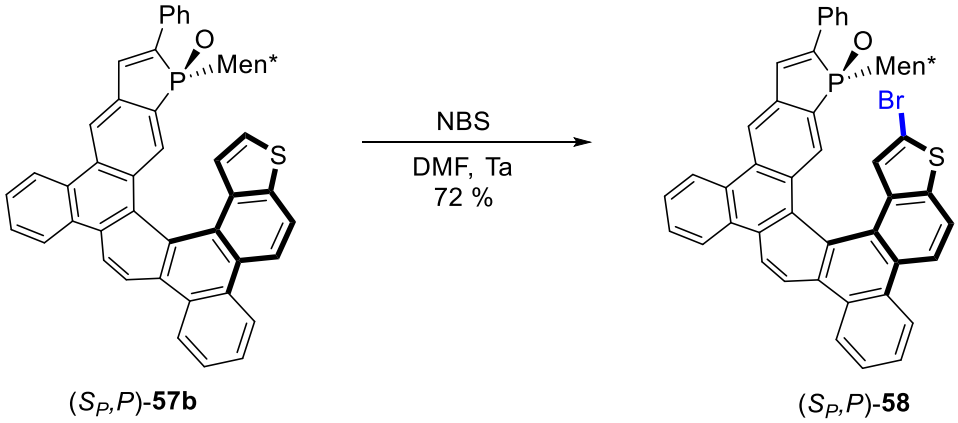


*Figure 26 : (S_P,*P*)-**57b***

IV. Fonctionnalisation du phosphathiahélicène (S_P, P)-57b

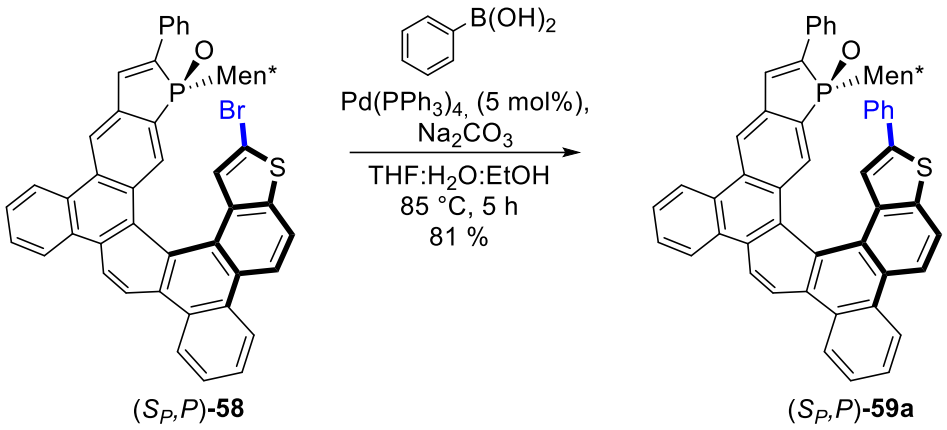
Il existe de multiples méthodes de fonctionnalisation des thiophènes,[80] certaines par activations directes de liaison C-H palladocatalysées[81] ou aurocatalysées.[82] Nous avons entrepris de suivre le chemin réactionnel nous parraisant le plus simple, et susceptible d'apporter le plus de diversité structurale, *via* la bromation du thiophène, suivie de couplages palladocatalysés. Le phosphathiahélicène (S_P,P)-**57b** a été engagé dans une réaction de bromation régiosélective. La méthode de bromation développée pour la HelPhos-S (voir Schéma 31) se révélant lente et conduisant à de nombreux sous-produits, une optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée. L'emploi de *N*-bromosuccinimide dans le diméthylformamide s'est révélé le plus efficace, et l'hélicène bromé (S_P,P)-**58** a été obtenu avec 72 % de rendement (Schéma 50).



(S_P,P)-**57b** (S_P,P)-**58**

Schéma 50

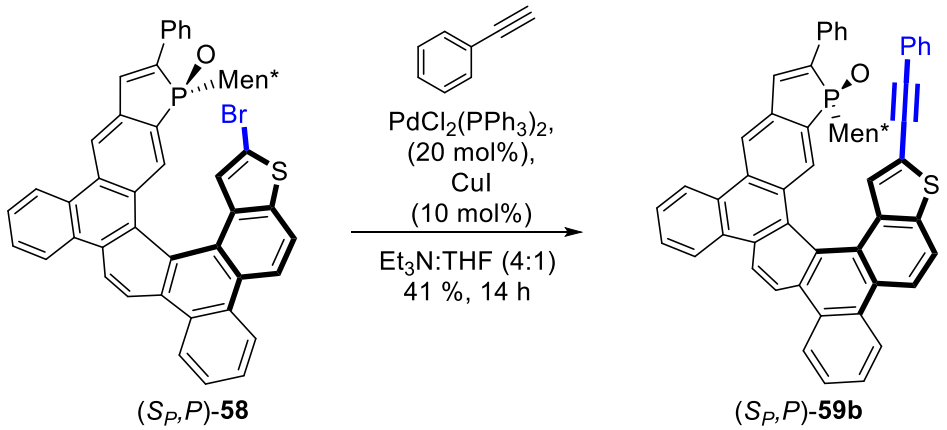
L'hélicène bromé (S_P,P)-**58** a ensuite été engagé dans deux couplages palladocatalysés, un couplage de Suzuki-Miyaura pour introduire un groupement phényle, et un couplage de Sonogashira pour introduire un groupement phénylacétylure. Les conditions employées ont été les mêmes que celles employées pour la HelPhos-S ($Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur, en présence de Na_2CO_3). Le couplage de Suzuki a conduit au produit fonctionnalisé par un phényle avec un bon rendement de 81 % (Schéma 51).



(S_P,P)-**58** (S_P,P)-**59a**

Schéma 51

Le couplage de Sonogashira visant à synthétiser le phényléthynyl-hélicène (S_P,P)-**59b** a ensuite été effectué. Le produit a été obtenu avec un rendement de 41 % par réaction du bromohélicène (S_P,P)-**58** avec le phénylacétylène (Schéma 52)



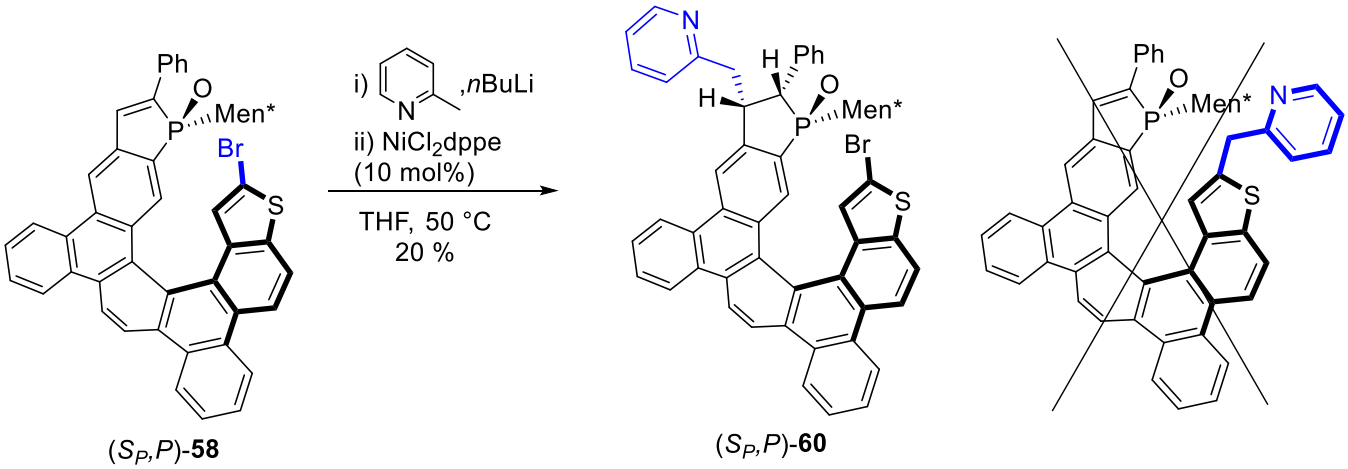
(S_P,P)-**58** (S_P,P)-**59b**

Schéma 52

<u>Autre essai de fonctionnalisation du phosphathiahélicène :</u>

Les phosphahélicènes synthétisés jusqu'à présent au sein de l'équipe sont des ligands monodentates. Dans le cadre des fonctionnalisations tardives de la HelPhos-V, nous avons envisagé le développement d'un phosphahélicène bidentate. Cette nouvelle fonctionnalisation permettra alors la synthèse de complexes chélate de métaux tels que le platine ou le palladium. Nous avons alors essayé d'introduire une pyridin-2-yl-méthyl en position terminale, pouvant être à même de participer à la coordination d'un métal. La méthode de synthèse envisagée a été de coupler le lithien de la pyridin-2-yl-méthyl avec l'hélice bromée par couplage catalysé au nickel. Aucune trace du produit attendu n'a été obtenue après une nuit à 50 °C, mais un autre produit a été obtenu. Après une étude

attentive des spectres RMN ^{1}H en une et deux dimensions du composé isolé, nous avons pu établir que le lithien de la pyridin-2-yl-méthyl s'est additionné sur le phosphindole en position 3 de manière totalement diastéréosélective. Le composé (S_P,P)-**60** a été obtenu avec 20 % de rendement (Schéma 53).



(S_P,P)-**58** (S_P,P)-**60**

Schéma 53

Dans la littérature il existe d'autres méthodes d'introduction de pyridin-2-yl-méthyl sur des aromatiques halogénés,[83] mais elles nécessitent la synthèse d'une pyridine fonctionnalisée, et par manque de temps nous n'avons pas pu essayer ces méthodes.

V. Évaluation des phosphathiahélicènes comme ligands de l'Au(I)

Dans la partie précédente, la synthèse de deux nouveaux phosphathiahélicènes a été présentée, de plus, des hélicènes fonctionnalisés par un phényle et par un phénylacétylure ont été préparés. Dans cette partie, les complexes d'Au(I) des phosphahélicènes vont être synthétisés puis seront évalués dans des réactions de catalyse énantiosélective.

V.A. Synthèse des complexes d'Au(I)

La synthèse des complexes d'Au(I) a été réalisée en deux étapes successives.

- Premièrement, l'oxyde de phosphahélicène a été réduit dans les conditions mises au point par Beller[68] pour obtenir une phosphine trivalente à même de coordiner un métal. Cette méthode a pour avantage de réduire chimiosélectivement l'oxyde de phosphine dans des conditions douces (Schéma 54).

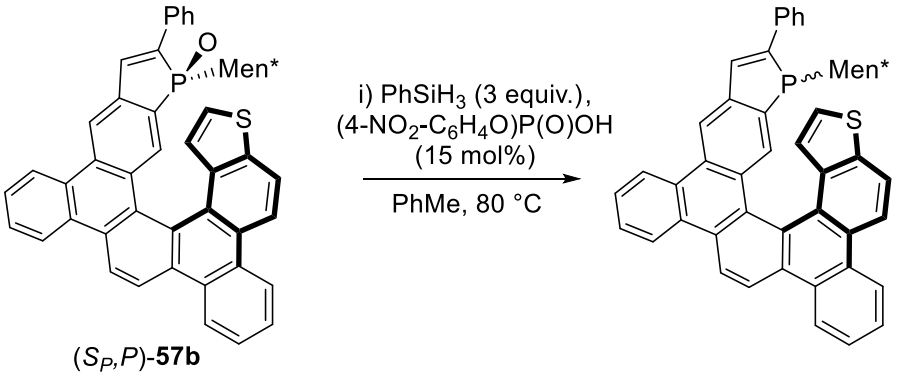
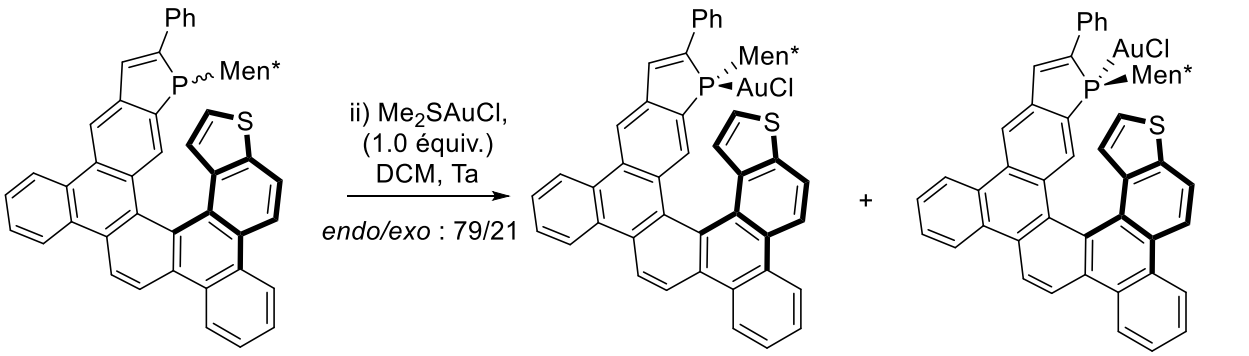


Schéma 54

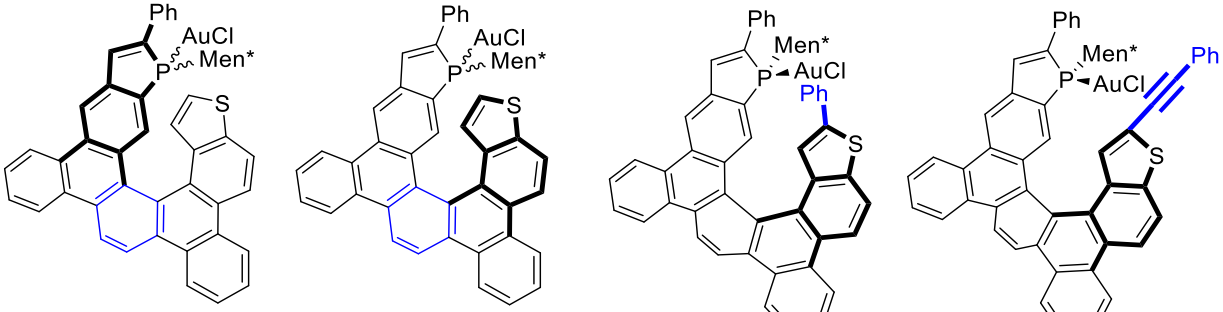
- Deuxièmement, le chlorure d'Au(I) a été coordiné à la phosphine trivalente. Pour cela, nous avons utilisé le complexe commercial Me_2SAuCl. La phosphine étant configurationnellement instable, deux isomères du complexe sont formés. Comme indiqué précédemment, ces molécules sont définies par le terme *endo* lorsque l'or sera orienté vers la structure hélicoïdale, et *exo* dans le cas où l'or sera à l'extérieur (Schéma 55).



(S_P,P)-*endo*-**62a**, 57 % (R_P,P)-*exo*-**62b**, 15 %

Schéma 55

Le processus de réduction/complexation a été réalisé pour chacun des quatre phosphathiahélicènes préparés (Figure 27). Dans le cas des hélicènes non fonctionnalisés (S_P,M)-**57a et** (S_P,P)-**57b**, les complexes *endo* et *exo* ont été obtenus dans des ratios de 26/74 et 79/21 respectivement avec des rendements globaux de l'ordre de 70 %. Les complexes ont ensuite été purifiés par HPLC sur colonne de gel de silice. De manière surprenante, dans le cas des hélicènes **59a-b** portant des substituants phényle et phénylacétylure, seuls les complexes *endo* ont été obtenus.



endo/exo : 26/74
(R_P,M)-*endo*-**61a**, 19 %
(S_P,M)-*exo*-**61b**, 54 %

endo/exo : 79/21
(S_P,P)-*endo*-**62a**, 57 %
(R_P,P)-*exo*-**62b**, 15 %

(Ph)-(S_P,P)-*endo*-**63a**, 55 %

(CCPh)-(S_P,P)-*endo*-**63b**, 21 %

Figure 27

Les configurations relatives et absolues de ces complexes ont été déterminées par diffractions de rayons X (Figure 28 et Figure 29). Cependant, parfois la simple comparaison de leurs spectres RMN ^{1}H et ^{13}C permet de connaitre leur géométrie.

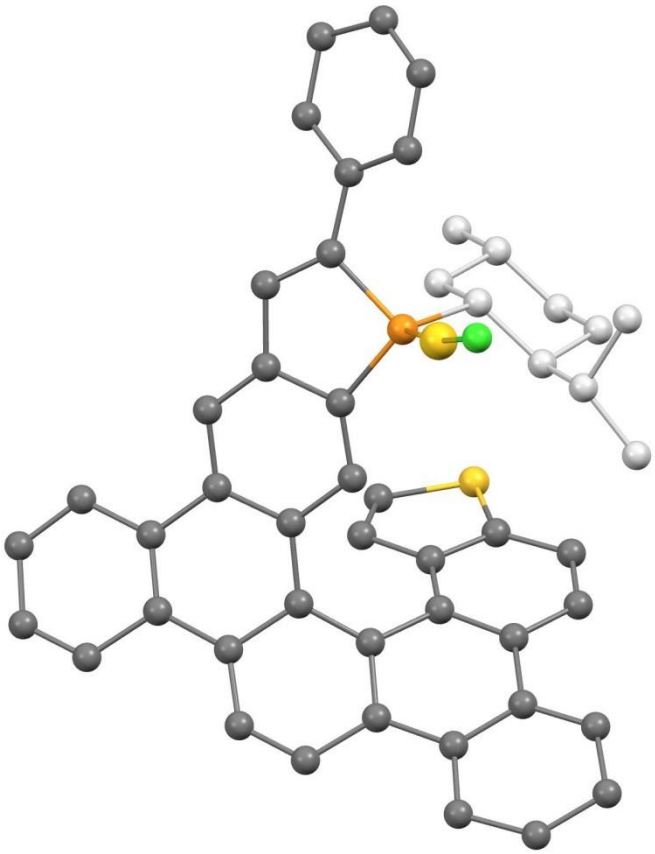


*Figure 28 : (S_P,M)-exo-**61b***

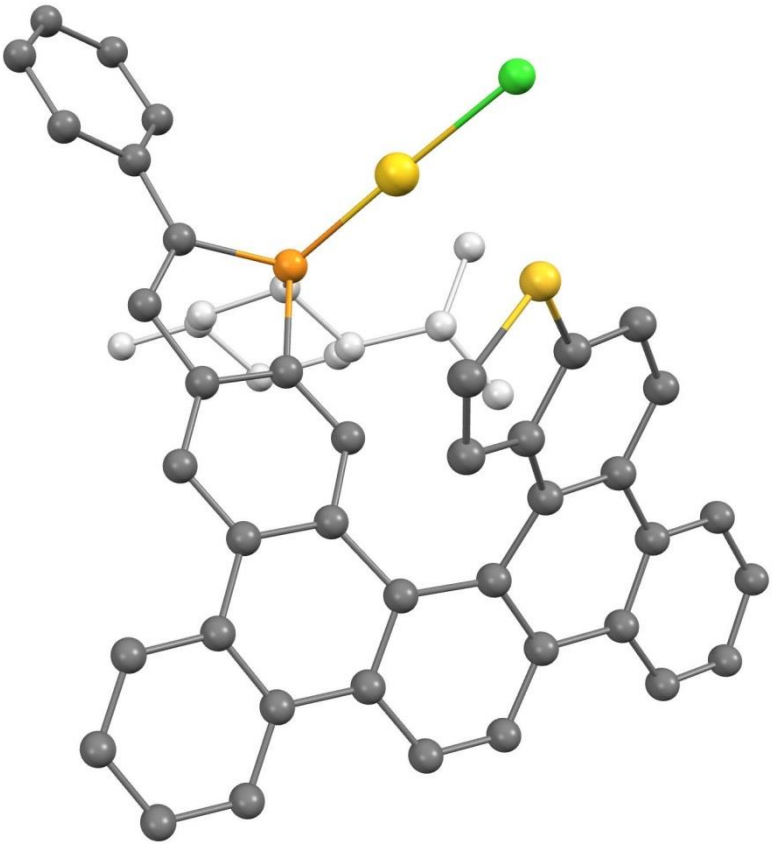
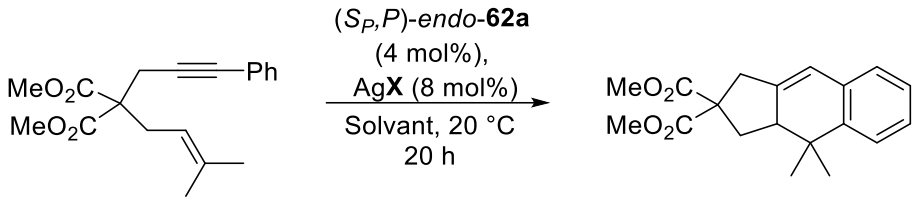


*Figure 29 : (S_P,P)-endo-**62a***

V.B. Évaluation des complexes d'Au(I) en cycloisomérisation d'énynes

Les complexes d'or du ligand HelPhos-S et ses dérivés fonctionnalisés avaient montré de très bonnes activités catalytiques pour la réaction de cycloisomérisation de l'ényne-1,6 présentée au Tableau 4. A titre de comparaison, la même réaction a été envisagée avec les complexes d'or du ligand HelPhos-V. Les conditions réactionnelles ont tout d'abord été optimisées en utilisant le phosphathiahélicène (S_P,P)-*endo*-**62a** de configuration *endo* et de chiralité *P* (Tableau 7). Nous avons tout d'abord fait varier les sels d'argent utilisés pour l'abstraction du chlorure, et générer l'espèce cationique active. Le catalyseur et le substrat sont solubilisés dans le toluène et le sel d'argent est ajouté. Un précipité blanc apparait dans la solution, traduisant la formation de chlorure d'argent insoluble dans le milieu réactionnel, et la formation de l'espèce cationique d'Au(I). Après 20 h, le solvant est évaporé puis un spectre RMN ^{1}H est enregistré pour connaitre le taux de conversion de l'ényne en produit tricyclique. Les deux produits ayant le même rapport frontal sur silice, il est impossible de les séparer, la conversion par RMN est donc la seule valeur numérique par laquelle nous pouvons comparer les résultats des divers essais.



Entrée	**X**	Solvant	Conv. RMN (%)	ee (%)
1	SbF_6	PhMe	80	78
2	NTf_2	PhMe	83	78
3	OTf	PhMe	52	62
4	BF_4	PhMe	33	25
5	OTs	PhMe	-	-
6	PF_6	PhMe	**100**	**86**
7	PF_6	Xylène	76	58
8	PF_6	DCM	47	62
9	PF_6	THF	33	60
10	PF_6	Acétone	**52**	**88**

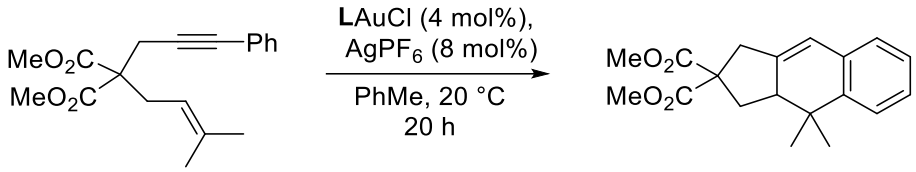
Tableau 7

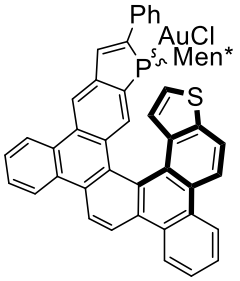
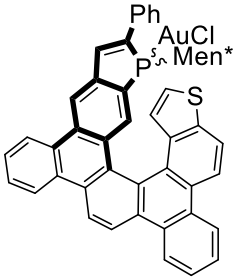
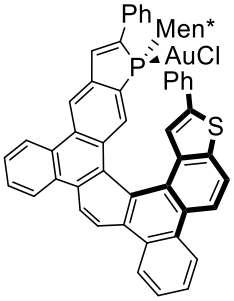
Nous avons commencé les tests catalytiques avec le sel d'argent ayant donné les meilleurs résultats avec la HelPhos-S, qui est l'hexafluoroantimonate d'argent. Nous avons alors obtenu le produit attendu avec 80 % de conversion et un excès énantiomérique encourageant de 78 % (Tableau 7,

entrée 1). Par la suite ont été engagés dans la réaction d'autres sels d'argents tels que $AgNTf_2$, donnant le produit avec de 83 % de conversion et 78 % ee, AgOTf, $AgBF_4$, et AgOTs donnant le produit avec des résultats modestes en terme d'excès énantiomérique et de conversion (Tableau 7, entrées 3 à 5). Finalement, l'utilisation de $AgPF_6$ a permis d'obtenir le produit désiré avec une conversion totale et 86 % d'excès énantiomérique (Tableau 7, entrée 6).

Afin de compléter l'étude des conditions réactionnelles, nous avons étudié l'influence de divers solvants, tels que le xylène, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane et l'acétone (Tableau 7, entrées 7 à 10). Des résultats moins satisfaisants ont été obtenus dans tous les cas, sauf pour l'acétone, qui a permis d'obtenir le produit avec 88 % ee, mais avec une faible conversion de 52 %. Nous avons par conséquent choisi de garder le toluène comme solvant.

Les trois autres complexes isomères du même ligand (R_P,*P*)-*exo*-**62b**, (R_P,*M*)-*endo*-**61a**, et (S_P,*M*)-*exo*-**61b**, ainsi que les hélicènes substitués (S_P,*P*)-*endo*-**63a** et (S_P,*P*)-*endo*-**63b** ont ensuite été engagé dans la réaction de cycloisomérisation dans les conditions optimisées (Tableau 8).



Entrée	**LAuCl**		Conv. (%)	ee (%)
1		(S_P,*P*)-*endo*-**62a**	100	(+) 86
2		(R_P,*P*)-*exo*-**62b**	56	(+) 37
3		(R_P,*M*)-*endo*-**61a**	39	(-) 34
4		(S_P,*M*)-*exo*-**61b**	17	(-) 23
5		(Ph)-(S_P,*P*)-*endo*-**63a**	45	(+) 83

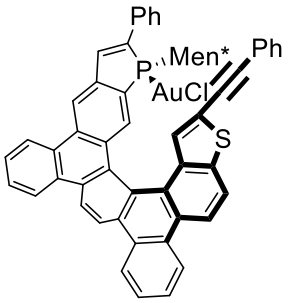
6		(CCPh)-(*S*$_P$,*P*)-*endo*-**63b**	**100**	**(+) 94**

Tableau 8

L'entrée 1 rappelle le résultat obtenu précédemment avec le complexe (*S*$_P$,*P*)-*endo*-**62a**. Le complexe (*R*$_P$,*P*)-*exo*-**62b** correspondant a donné une conversion de 56 % et un faible excès énantiomérique de 37 % (entrée 2).

Nous avons par la suite engagé les hélicènes de chiralité *M* dans la réaction de cycloisomérisation (entrées 3 et 4). Le complexe (*R*$_P$,*M*)-*endo*-**61a** a fourni le produit tricyclique avec une conversion de 39 % et un excès énantiomérique de 34 %. La configuration absolue du produit tricyclique obtenue avec ces catalyseurs est opposée à celle obtenue avec les hélices de chiralité *P*. Le complexe (*S*$_P$,*M*)-*exo*-**61b** a fourni le produit avec une conversion de 17 % et 23 % ee.

Comme observé précédemment, les complexes *endo* présentent une meilleure activité catalytique que leurs homologues *exo*. Leur encapsulation dans la structure hélicoïdale les protège très probablement de la dismutation conduisant à des espèces diligandées d'or et à l'or colloïdal, les deux étant connus pour être inactifs en catalyse.[70] De plus, nous avons noté que les hélices de chiralité *P* induisent une meilleure énantiosélectivité que leurs homologues *M*. Cette sélectivité a été remarquée pour tous les complexes synthétisés au laboratoire et montre un effet *match* entre la chiralité du *L*-menthyle et la chiralité hélicoïdale *P*.

Finalement, nous avons engagé les complexes d'Au(I) des hélicènes fonctionnalisés **63a** et **63b** dans la réaction de cycloisomérisation-1,6. L'utilisation de (Ph)-(*S*$_P$,*P*)-*endo*-**63a** a conduit au produit avec une conversion de 45 % et un excès énantiomérique de 83 %, un résultat inférieur à celui obtenu avec le complexe de HelPhos-V non substitué **62a** (86 % ee). L'utilisation de l'hélicène (CCPh)-(*S*$_P$,*P*)-*endo*-**63b** a conduit au produit avec une conversion totale et un excès énantiomérique augmenté à 94 %, ce qui constitue le meilleur résultat obtenu jusqu'à présent.[25d, 84]

VI. Conclusion

Dans cette première partie, nous avons réalisé la synthèse d'un nouveau phosphathiahélicène combinant les avantages synthétiques de deux familles d'hélicènes précédemment synthétisées au sein du laboratoire :
- La HelPhos-V est obtenue par cyclotrimérisation intramoléculaire d'un triyne, ce qui permet de réaliser sa synthèse à grande échelle.
- D'autre part la HelPhos-V comporte un groupement thiophène en position terminale qui permet d'introduire divers susbtituants lors d'une étape de fonctionnalisation tardive. Ces substituants sont à même de moduler l'environnement de l'or dans les complexes correspondants, et de moduler finement les excès énantiomériques obtenus.

Les phosphathiahélicènes obtenus ont été coordinés à l'Au(I) et évalués comme catalyseurs dans une réaction de cycloisomérisation d'ényne-1,6. L'étude montre que ces complexes donnent d'excellentes activités catalytiques. De plus l'intérêt de moduler leur schéma de substitution a été prouvé puisque la réaction de cycloisomérisation conduit à des excès énantiomériques de 86 % pour le complexe (*S*$_P$,*P*)-*endo*-**62a**, et de 94 % pour le complexe substitué par un phénylacétylure à l'extrémité de l'hélice.
La supériorité des complexes substitués par un phénylacétylure avait déjà été prouvée par les tests catalytiques réalisés avec les complexes de HelPhos-S,[25d] même s'il reste très difficile de rationnaliser ces effets.

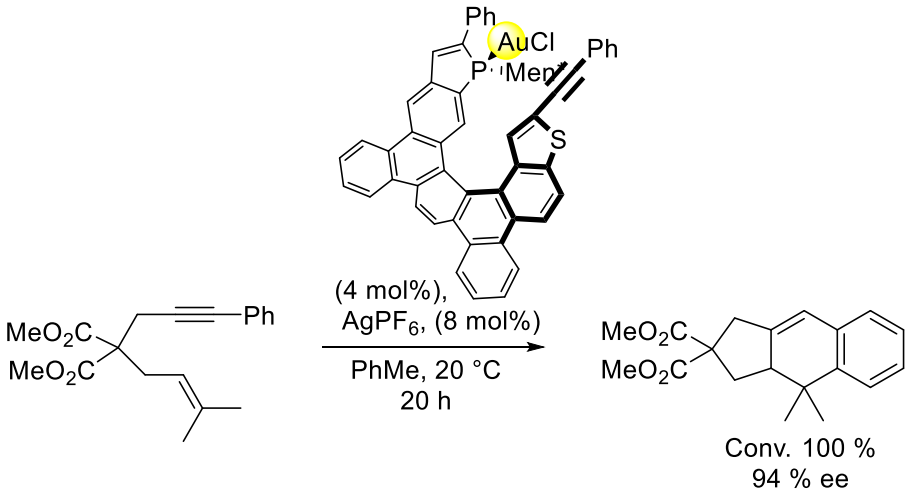


Schéma 56

Pour compléter l'étude des propriétés catalytiques des complexes d'or de la HelPhos-V, nous avons testé ces catalyseurs dans des nouvelles réactions qui sont décrites dans la suite de ce manuscrit

CHAPITRE 2 : Synthèse de dérivés de spiroindoliques par catalyse à l'Au(I)

I. Introduction

Le travail résumé dans ce chapitre est axé sur la mise au point de nouvelles réactions aurocatalysées pour la synthèse de spiroindoles (Figure 30). Ces réactions auront lieu de manière intramoléculaire entre le noyau indole et diverses fonctions insaturées, de plus, elles se fonderont sur la réactivité propre des noyaux indoles. Il parait donc important de rappeler quelques généralités sur ce motif, nous présenterons ensuite trois famille de spiroindoles : les spiroindolines, les spiroindolénines, et les spirooxindoles.

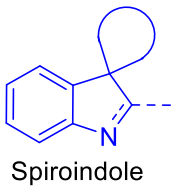


Figure 30

I.A. Généralités sur les indoles et les spiroindoles

L'**indole** ou benzo[*b*]pyrrole (Figure 31) est un solide incolore. Il possède une forte odeur désagréable lorsqu'il est concentré, alors qu'il possède une odeur douçâtre lorsqu'il est présent en faible concentration. Il est notamment présent dans la composition de nombreux parfums de fleurs tels que la fleur d'oranger ou le colza.[85]

L'indole est un composé aromatique plan ayant une structure bicyclique constitué d'un noyau benzénique condensé à un pyrrole. Son aromaticité est due à un système électronique formé de 10 électrons π provenant de huit atomes de carbone et du doublet non-liant de l'azote.[86] Les atomes de l'indole se numérotent de 1 à 7 en partant de l'azote. Les deux carbones quaternaires sont numérotés 3a et 7a.

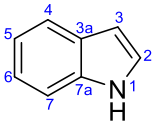


*Figure 31 : Numérotation des atomes de l'**indole***

Le motif indolique est présent dans de très nombreux produits naturels et/ou biologiquement actifs.[87] Il est notamment présent dans plusieurs molécules constitutives de la physiologie humaine. Par exemple, la sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine, est un vasoconstricteur puissant, principalement stocké dans les plaquettes sanguines. Elle a des fonctions régulatrices sur les sécrétions gastriques et les contractions intestinales, mais elle joue également un rôle de neurotransmetteur, impliqué dans la conduction d'impulsion entre les cellules nerveuses.[88] Le 5,6-dihydroxyindole est quant à lui un composant essentiel de la mélanine, un pigment brun colorant la peau. Finalement, le L-tryptophane est un acide aminé essentiel, composant de nombreux systèmes enzymatiques. Devant une telle multitude de produits naturels et produits bioactifs comportant le noyau indolique, c'est naturellement que le chimiste organicien, axant ses travaux sur de nouvelles réactivités et de nouvelles structures d'intérêt biologique, porte un intérêt fort pour ce motif.

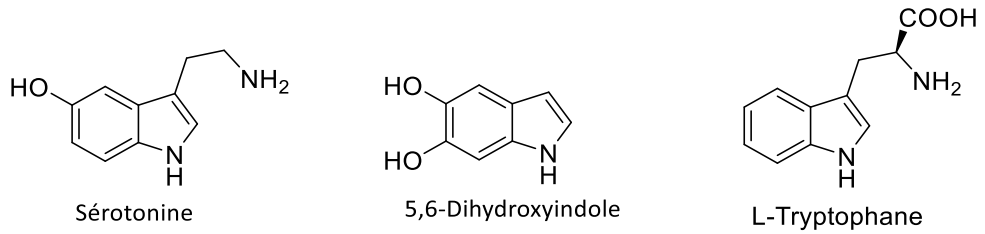


Figure 32

L'indole est un noyau aromatique riche en électrons, susceptible de réaliser des additions nucléophiles. La position la plus nucléophile est la position 3, suivie par la position 2, comme indiqué par les formes de résonnance ci-dessous (Figure 33).

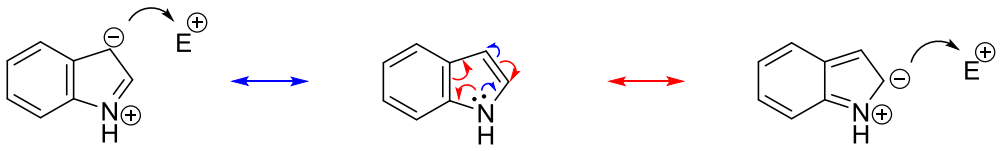


Figure 33

Les résultats expérimentaux décrits par Sundberg en 1970 viennent confirmer cette analyse et établissent l'ordre de réactivité des positions du noyau indolique suivant : 3>2>6>4>5>7.[86] Il faut tout de même noter que cet ordre est susceptible d'être modifié suivant la nature des substituants du noyau indolique.[89]

Malgré la présence d'un atome d'azote possédant un doublet libre, l'indole est nettement moins basique qu'une aniline ou qu'une amine aliphatique. Cette propriété s'explique car le doublet électronique est délocalisé et participe à l'aromaticité du système. La forme basique est donc plus stable que la forme protonnée, pour laquelle l'aromaticité est perdue. La forme acide possède un

pKa de -3.6, et il faut utiliser un acide fort, tel que de l'acide chlorhydrique, pour protoner l'azote d'un indole. D'autre part, l'atome d'hydrogène porté par l'azote est très faiblement acide et possède un pKa de 20.95, mesuré dans le DMSO. La déprotonation nécessite alors l'utilisation de bases fortes telles que de l'hydrure de sodium ou des bases lithiées.

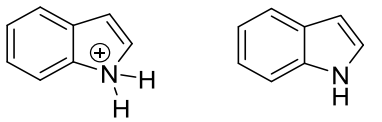


Figure 34

Un spiroindole est un motif bicyclique spiranique dont l'un des cycles est un indole. Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur les spiroindoles comportant un cycle spiranique sur leur position 3. Ces spiroindoles se subdivisent en trois catégories, relatives à la fonctionnalisation en position 2 de l'indole. Les exemples représentés pour chacune de ces trois catégories seront tous des dérivés spiroindoliques fusionnés à une pipéridine, par analogie avec les composés dont la synthèse fera l'objet de ce chapitre :

1) Les spiroindolines se caractérisent un carbone saturé en position 2 (Figure 35). L'azote possède alors des propriétés proches de l'aniline. Des composés de cette famille sont très recherchés pour leurs propriétés biologiques. L'ibutamoren, notamment, est un candidat potentiel pour le traitement de la sarcopénie, une pathologie responsable de la fonte musculaire lié à l'âge,[90] par son effet stimulant la sécrétion d'hormone de croissance.[90a]

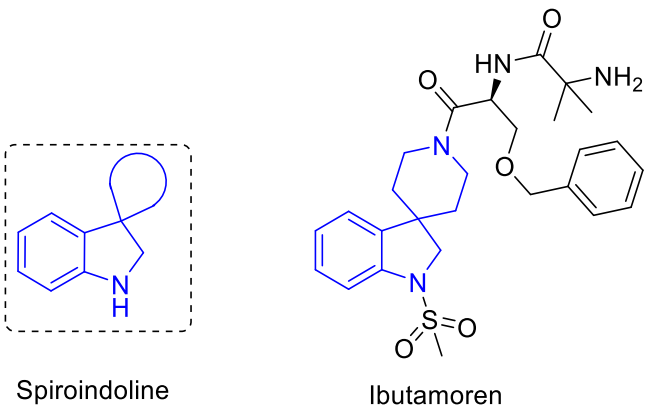
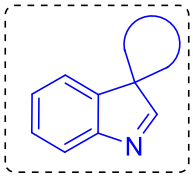
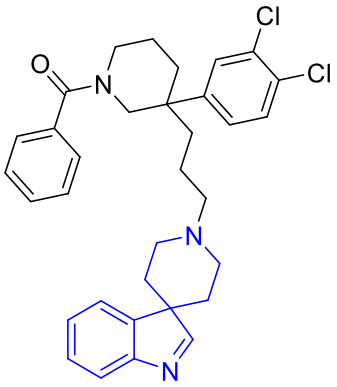


Figure 35

2) Les spiroindolénines se caractérisent par la présence d'une fonction imine dans leur cycle pyrrolique (Figure 36). L'imine peut être réduite pour former une spiroindoline ou oxydée pour former un spirooxindole.[91] Les spiroindolénines sont donc une plateforme de choix pour la synthèse de dérivés spiroindoliques. De plus, elles peuvent posséder des activités biologiques. La molécule **64** possède par exemple une activité inhibitrice des récepteurs de la neuromédine K, espèce impliquée dans de nombreux processus, du vieillissement à la régulation de la pression sanguine, en passant par la régularisation des processus dopaminergiques.[92]



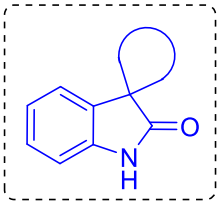
Spiroindolénine



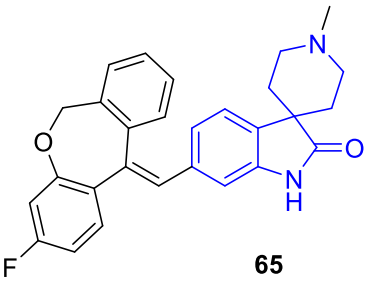
64

Figure 36

3) Les spirooxindoles sont la dernière classe de spiroindoles que nous allons décrire. Ils comportent une fonction carbonyle en position 2, ce sont donc des amides cycliques (Figure 37). Ces molécules sont extrêmement étudiées pour leurs activités biologiques et leur synthèse a été largement développée.[93] La molécule **65** est notamment un très bon agent d'inhibition des récepteurs de la sérotonine, de l'histamine, et des systèmes adrénergiques.[94]



Spirooxindole



65

Figure 37

I.B. Synthèse de spiroindoles par désaromatisation promue par des complexes métalliques

En raison de leurs fortes activités biologiques, les spiroindoles ont fait l'objet d'un intérêt grandissant au sein de la communauté scientifique et de nombreuses méthodes de synthèse existent à ce jour. Nous décrirons ici seulement une stratégie particulière : la désaromatisation d'indoles métallocatalysée.

Cette méthode de choix pour la synthèse des spiroindoles consiste en une attaque nucléophile de la position 3 du noyau indolique aromatique sur un électrophile lié à l'indole par sa position 3. Dans le cas général, l'électrophile est d'abord introduit sur la molécule, puis il est activé par un métal de transition pour réaliser la spirocyclisation désaromatisante (Schéma 57).

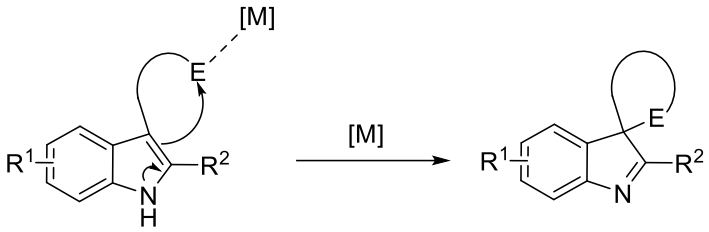


Schéma 57

De nombreux métaux ont été utilisés comme catalyseurs pour la synthèse de spiroindoles.[95] Dans les pages qui suivent vont être présentées certaines de ces synthèses, impliquant des dérivés tryptamines. Tout d'abord nous présenterons les réactions procédant *via* des intermédiaires π-allyle, puis des réactions d'addition sur des fonctions insaturées. Dans cette dernière catégorie nous axerons particulièrement notre choix bibliographique sur les méthodologies impliquant des complexes d'Au(I).

I.B.1) Additions spirocyclisantes via *des intermédiaires π-allyles*

A notre connaissance, le premier exemple de spirocyclisation d'indole via un intermédiaire π-allyle a été décrit par Sakai en 1986 dans le cadre de la synthèse totale de la Koumine.[96] Cette cyclisation est promue par du palladium. Après la formation du complexe palladium π-allyle par élimination de l'acétate, le complexe est attaqué par le noyau indolique pour former le cycle spiranique représenté en rouge dans le Schéma 58. Cette réaction fournit le produit désiré avec un rendement de 56 %.

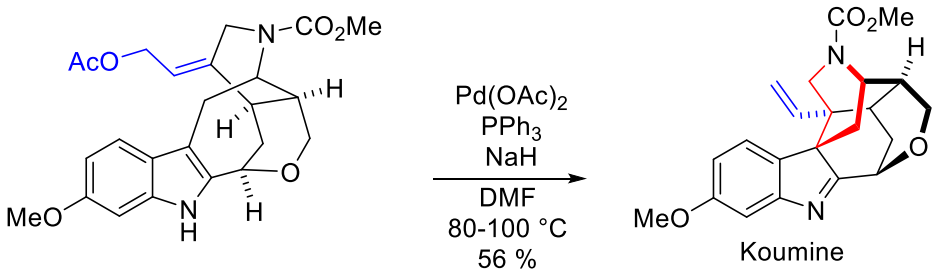


Schéma 58

En 2010, You décrit la spirocyclisation de *N*-allyltryptamines assistée par l'Ir(I) complexé à un phosphonite chiral dérivé du BINOL.[97] Dans cette méthodologie, les produits sont obtenus avec d'excellents rendements allant de 92 à 98 %, d'excellentes diastéréosélectivités (> 99/1) et de très bons excès énantiomériques, de l'ordre de 97 % (Schéma 59, a). L'étape clé est ici la formation du complexe π-allyle chiral d'Ir(III). Un an plus tard, You a publié un autre article décrivant la synthèse de spiro-cyclopentane-indolénines énantioenrichies, promue par un système catalytique similaire, un complexe d'Ir(I) portant un phosphoramidite chiral dérivé du BINOL (Schéma 59, b).[98]

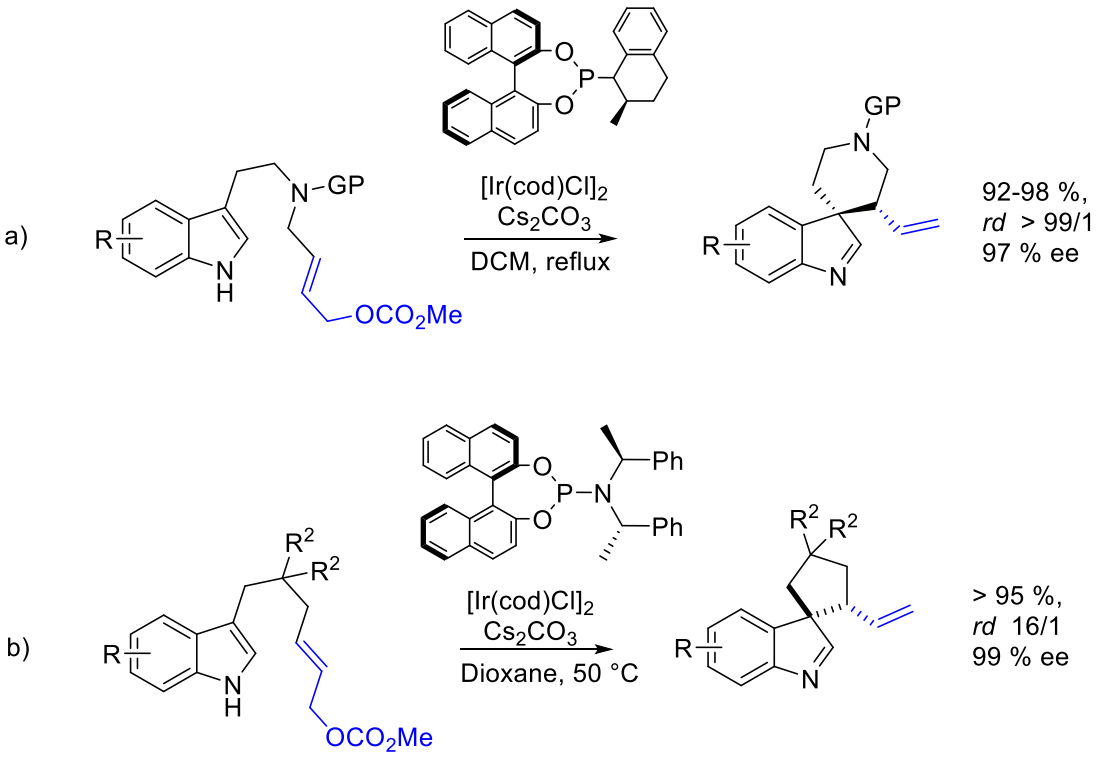


Schéma 59

You a ensuite décrit en 2013 la synthèse de spiroindolénines similaires par catalyse au ruthénium *via* la formation de ruthénium π-allyles (Schéma 60). Cette réaction fournit les produits attendus avec des rendements de l'ordre de 95 % et des diastéréosélectivités atteignant 91/9.[99]

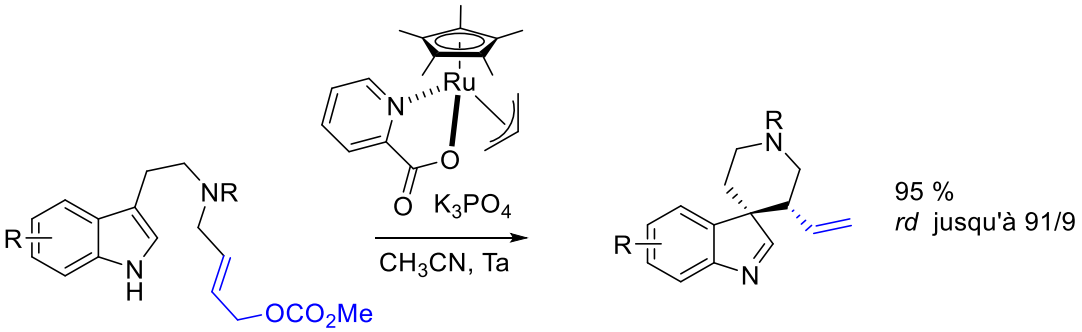


Schéma 60

Un dernier exemple intéressant mettant à profit la formation d'un π-allyle a été décrit par Unsworth en 2016 (Schéma 61).[100] Le complexe d'Ir(I) d'un phosphoramidite chiral dérivé du BINOL a été utilisé pour promouvoir la spirocyclisation énantiosélective d'une *N*-allyl-2-iodotryptamine et ainsi fournir la 2-halo-spiroindolénine correspondante avec un rendement de 97 % et 62 % d'excès énantiomérique. Grace à la présence de l'atome d'iode en position 2 sur la spiroindolénine, il a été possible de réaliser par la suite plusieurs réactions palladocatalysées, des réactions de substitution nucléophile ainsi que l'hydrolyse de la 2-iodo-spiroindolénine pour donner le spirooxindole correspondant.

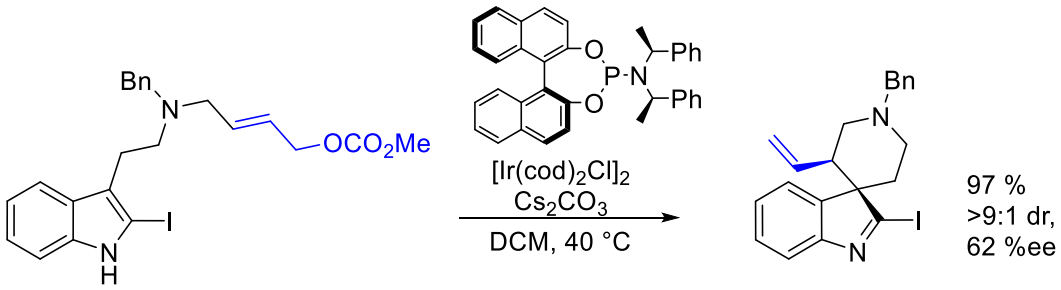


Schéma 61

I.B.2) Spirocyclisations par hydroarylation de fonctions insaturées

Les fonctions insaturées impliquées habituellement dans les spirocyclisations par hydroarylation sont de trois sortes : alcène, allène, et alcyne. De façon générale, les cyclisations procèdent via l'activation de l'insaturation par des complexes métalliques π-acides suivie de l'addition nucléophile du noyau indolique. À notre connaissance, il n'existe dans la littérature qu'un seul exemple de spirocyclisation d'indole utilisant des alcènes ou des allènes.

a) Addition spirocyclisante sur un alcène

La seule spirocyclisation de tryptamine utilisant un alcène a été décrite par Tang et Shi en 2015 (Schéma 62).[101] Les auteurs sont parvenus à activer le motif cyclopropène avec de l'AgOTf pour former les spiroindolénines correspondantes avec des rendements de 15 à 82 %.

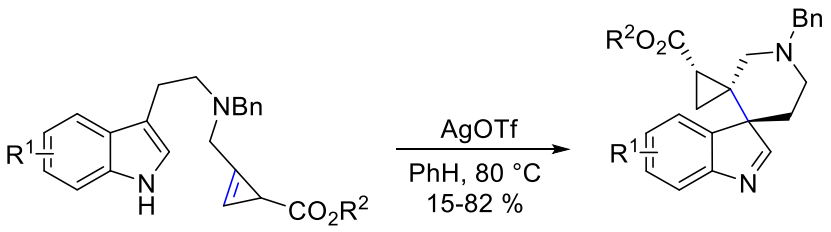


Schéma 62

b) Addition spirocyclisante sur un allène

Le seul exemple de spirocyclisation de tryptamine impliquant une fonction allène a été décrit par Bandini en 2014 (Schéma 63).[102] Cette réaction a lieu sur un allénamide activé par un complexe phosphite-Au(I) et conduit à la spiro-pyrrolidyl-indolénine avec 86 % de rendement et un ratio diastéréomérique de 4.6/1.

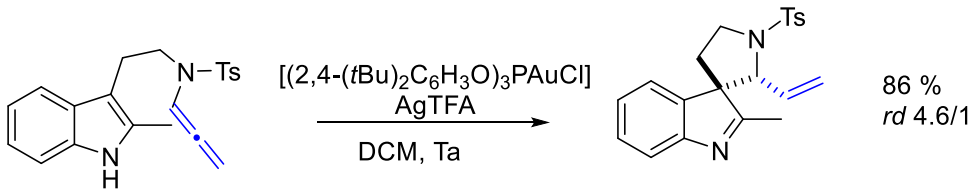


Schéma 63

c) Addition spirocyclisante sur les alcynes

Les spirocyclisations impliquant l'activation d'une fonction alcyne portée par une tryptamine sont plus nombreuses dans la littérature.

Le premier exemple a été décrit par Echavarren en 2007[103] et rapporte la formation de la spiro-pipéridine-indoline **67** par activation, par le catalyseur d'Echavarren, de la 2-méthyl-*N*-tosyl-*N*-propargyltryptamine **66** (Schéma 64, a). Cet exemple fait suite à un article publié par la même équipe

en 2006[104] dans lequel est décrite la synthèse d'azépinoindoles **69** par activation de *N*-phénylsulphonyl-*N*-propargyltryptamines **68** ne possédant pas de substituant en position 2, avec le même système catalytique (Schéma 64, b).

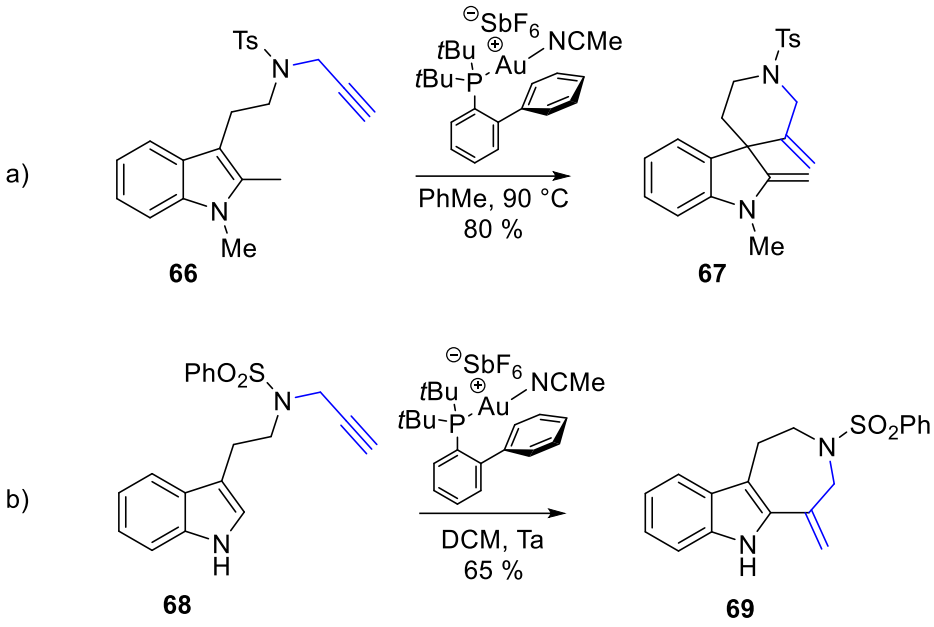


Schéma 64

En se basant sur les résultats obtenus, Echavarren a proposé un mécanisme réactionnel (Schéma 65), commençant par l'activation de la triple liaison par le complexe cationique d'Au(I). L'indole s'additionne ensuite sur la triple liaison par sa position 3 formant l'intermédiaire spiroindolénine **70**. Celui-ci peut alors réagir différemment suivant son schéma de substitution :

- Il peut, d'une part, subir directement une protodéauration dans le cas où la position 2 du noyau indolique est bloquée, par exemple par un méthyle. Celle-ci s'accompagne ici d'un réarrangement qui conduit à la formation d'une spiroindoline avec une fonction méthylène exocyclique.
- D'autre part, le même intermédiaire peut former l'azépinoindole dans le cas où la position 2 est substituée par un hydrogène, via un processus de migration 1,2, suivi d'une réaromatisation et de la protodéauration.

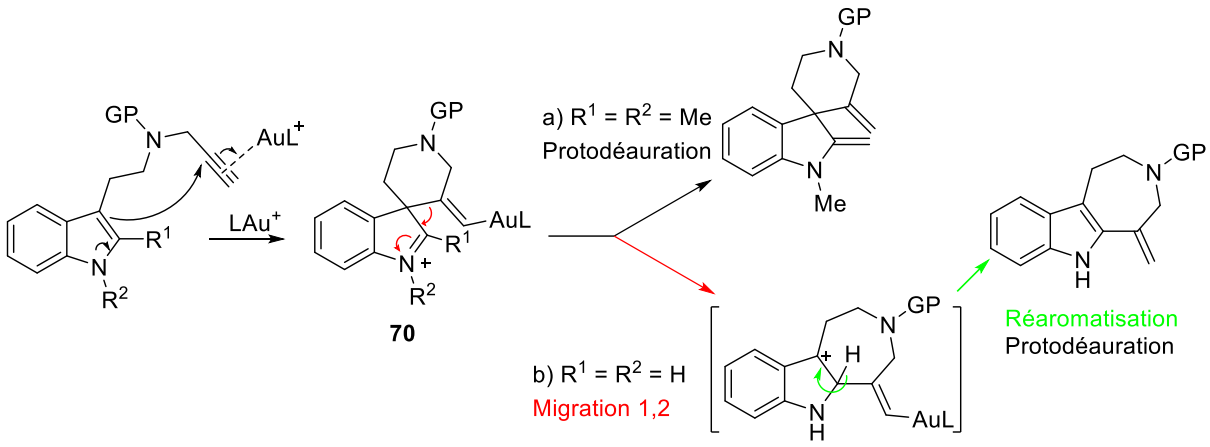


Schéma 65

En 2011, Enders rapporté la synthèse d'une 2-méthylspiroindolénine dans le cadre d'une étude mécanistique (Schéma 66).[105] Celle-ci est obtenue à hauteur de 8 % à partir du composé portant une triple liaison en utilisant le catalyseur de Gagosz préactivé. L'obtention du composé spiranique est permise, comme pour les exemples d'Echavarren, par la présence d'une fonction méthyle en position 2 du noyau indolique. En effet, sans ce groupe, exclusivement les produits de cyclisation en position 2 sont obtenus.

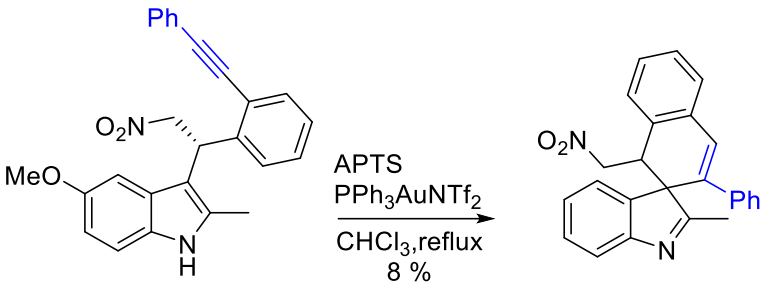


Schéma 66

Van der Eycken a ensuite décrit en 2012 la synthèse d'une spiroindolénine, obtenue de manière involontaire.[106] En essayant de synthétiser un azépinoindole par l'activation de la *N*-benzyl-*N*-propionyltryptamine avec le complexe PPh_3AuCl, un mélange de la spiroindolénine et de l'azépinoindole a été obtenu en quantités égales (Schéma 67). La spiroindolénine est alors supposée être issue de la protodéauration de l'intermédiaire spiranique décrit par Echavarren.

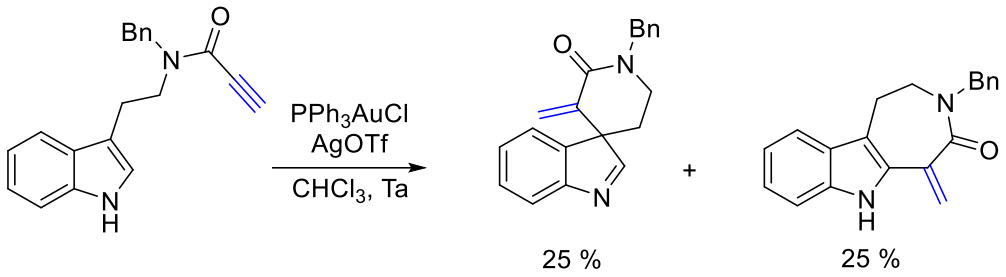


Schéma 67

En 2015, Tailor et Unsworth ont publié deux synthèses de spiroindolénines catalysées par des complexes d'argent ou de cuivre. Dans le premier article est décrite la synthèse des composés spiraniques **71** à partir des indoles **70**, rendue possible par l'utilisation de sels de cuivre ou de sels d'argent comme catalyseurs (Schéma 68, a).[107] Puis la même année, est décrite la synthèse divergente, des produits spiraniques **73** ou des produits de cyclisation en position 2 (**74**), à partir des indoles **72** par un simple changement de sel d'argent et de solvant (Schéma 68, b).[108] Les produits spiraniques sont ici obtenus même si la position 2 n'est pas substituée. Lorsque la cyclisation se fait en position 2, elle est suivie de la réaromatisation de la molécule en carbazole **74** par perte d'une molécule d'eau.

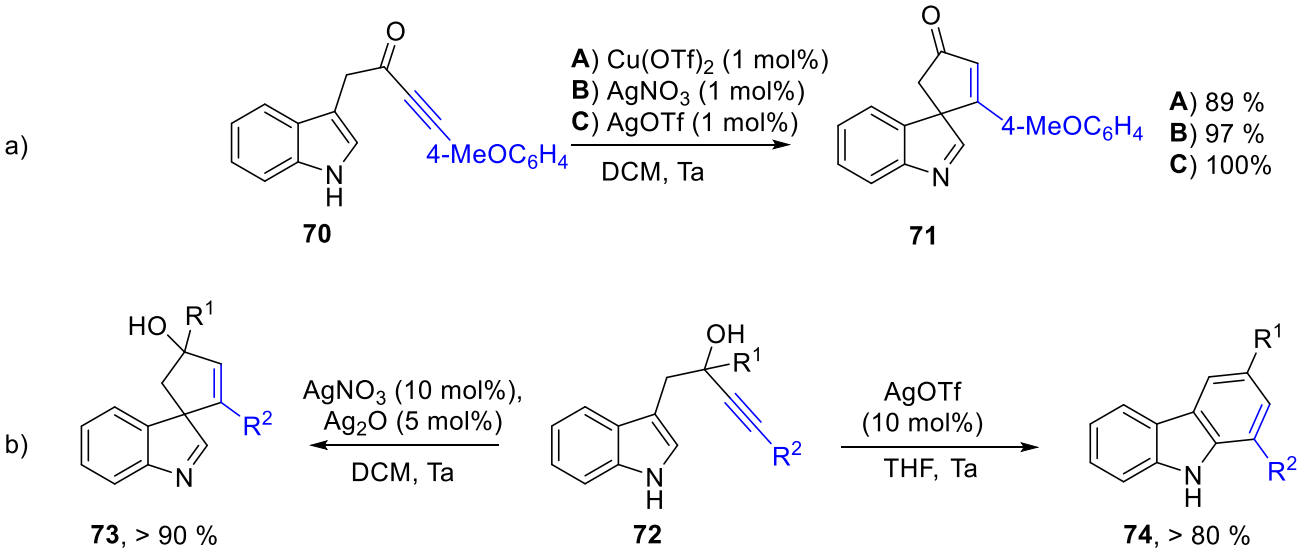


Schéma 68

Comme le montre la bibliographie présentée ci-dessus, la synthèse de composés spiroindoliques par hydroarylation de fonctions insaturées promue par des métaux est bien étudiée et de nombreux systèmes catalytiques ont été mis au point. Mais jusqu'à présent, assez peu de méthodologies impliquant des complexes d'Au(I) existent. La limitation de l'utilisation de l'or a surement pour cause la tendance de ce métal à former l'azépinoindole lorsque la position 2 n'est pas substituée (Schéma 64, b).

I.C. Objectifs de ce projet

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux réactions de spirocyclisation qu'on vient de décrire. En particulier, nous avons voulu développer la méthode de synthèse de spiroindoles décrite par Echavarren, Enders, et Van der Eycken qui fait appel aux complexes d'Au(I) comme catalyseurs. Plus précisément, nous avons d'abord envisagé de nous servir de cette réaction pour accéder à des spirooxindoles. Pour cela nous mettrons en place une fonctionnalisation judicieuse de la position 2 du noyau indolique. Dans une seconde partie nous montrerons que dans le cas de certaines *N*-propargyltryptamines il est possible d'inverser la régiosélectivité par rapport à celle observée par Echavarren. Une méthodologie pour la synthèse de spiroindolénines sera présentée.
Les produits spiraniques synthétisés étant chiraux, nous essaierons également de développer des versions énantiosélectives de ces réactions.

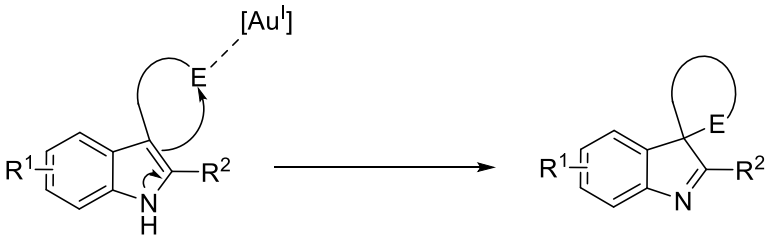


Schéma 69

II. Synthèse de spiro[piperidine-3,3'-oxindoles] par catalyse à l'Au(I)

II.A. Rappels bibliographiques et présentation du projet

Les spirooxindoles (Figure 38) sont des molécules d'intérêt, notamment pour leurs propriétés biologiques.[93f] De nombreuses voies organocatalytiques ont été mises au point pour leur synthèse,[109] mais seules de rares méthodes catalytiques employant des métaux de transition existent.[93b, 93e]

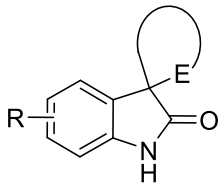


Figure 38 : Spirooxindole

Pour atteindre le motif spirooxindole, nous avons mis au point une stratégie reposant principalement sur les travaux d'Echavarren sur la cyclisation aurocatalysée de *N*-propargyltryptamines.[103-104] Comme nous l'avons indiqué précédemment, lorsque le noyau indolique porte un hydrogène en position 2, la spirocyclisation auro-catalysée conduit à l'obtention d'un azépinoindole. Dans le cas où la position 2 est fonctionnalisée par un méthyle, le composé spiranique est obtenu (Schéma 64). La substitution de la position 2 est donc capitale pour l'obtention des produits spirocycliques.

Dans le but de synthétiser des spirooxindoles, nous avons décidé de développer une réaction avec une fonction labile en position 2. Cela permettra de pouvoir réaliser une spirocyclisation, et d'obtenir aussi un produit fonctionnalisable. Nous avons également fait le choix de ne pas protéger l'atome d'azote de l'indole pour s'affranchir d'étapes de protection/déprotection.

Dans le cadre de la recherche d'un groupement fonctionnalisable, nous nous sommes intéressés à un article de 2004 décrivant une synthèse totale de l'Élacomine.[110] Dans ce travail, Horne a décrit une réaction d'iso-Pictet-Spengler impliquant une 2-bromo-tryptamine et de l'isovaléraldéhyde (Schéma 70). La présence d'un atome de brome permet de bloquer la position 2 du noyau indolique, ce qui rend la réaction régiosélective en position 3. De plus, une fois la 2-bromo-spiroindolénine obtenue, celle-ci est hydrolysée en milieu acide aqueux pour former le spirooxindole correspondant.

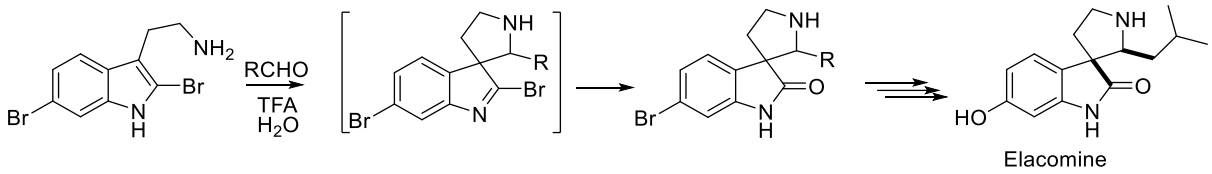


Schéma 70

En étant inspirés par ces différents travaux, nous avons imaginé une stratégie de synthèse de spiro[indoline-3,4'piperidin]-2-ones catalysée par des complexes d'Au(I). Notre précurseur sera une tryptamine, devra posséder une insaturation réactive vis-à-vis d'un complexe d'Au(I), et porter un halogène en position 2 de son noyau indolique.

Nous avons ainsi opté pour :

- Un électrophile de type propargyle, car celui-ci est facile à introduire sur la tryptamine.
- Un atome de brome en position 2.
- Un groupe protecteur sulfonylé de type nosyle, car sa déprotection est facile en utilisant du thiophénate.[111]

Après activation du propargyle par le complexe d'Au(I), le noyau indolique devrait s'additionner par sa position 3 sur le propargyle, pour conduire après protodéauration à une 2-bromospiroindolénine. Finalement, l'hydrolyse en milieu acide de la 2-bromo-sproindolénine devrait former le spirooxindole correspondant.

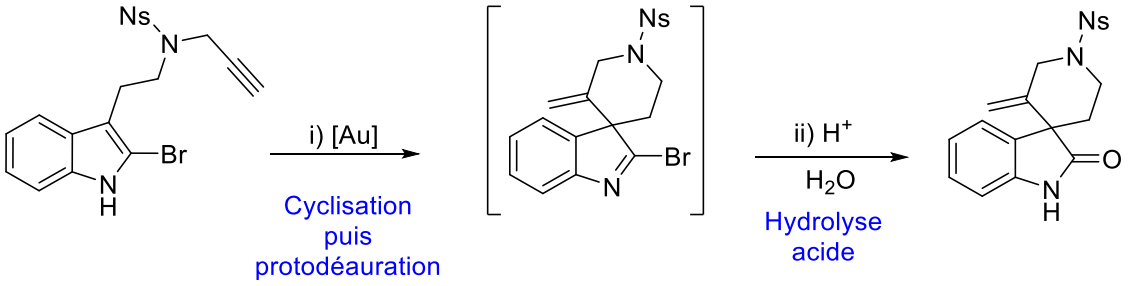


Schéma 71

II.B. Synthèse des substrats

Afin de synthétiser les tryptamines correctement fonctionnalisées, nous avons réalisé une séquence réactionnelle de trois étapes (Schéma 72). Les tryptamines commerciales ont été protégées, propargylées et bromées régiosélectivement en position 2. L'ordre dans lequel réaliser ces trois étapes a été réfléchi attentivement, et il a été décidé d'effectuer :

1) Protection de l'amine primaire de la tryptamine. D'une part cette étape permet d'obtenir des substrats beaucoup moins polaires que la tryptamine de départ, ce qui facilite grandement le travail de purification. D'autre part, l'introduction initale d'un groupe sulfonylé permettra de réaliser la propargylation de l'azote terminal sans craindre de dialkylations. Nous avons opté pour l'évaluation de deux groupements protecteurs différents : le nosyle (4-$NO_2C_6H_4$)SO_2NR_2 facilement déprotégeable et le tosyle (4-$CH_3C_6H_4$)SO_2NR_2.

2) Halogénation régiosélective de la position 2 du noyau indolique. Il est nécessaire d'effectuer cette étape à ce stade de la synthèse, car une fois le propargyle introduit, il sera sensible à l'halogénation et pourrait fournir l'alcène dibromé correspondant.[112] Nous avons choisi de faire varier l'halogène en utilisant soit le chlore, soit le brome.

3) Propargylation de l'azote terminal de la tryptamine.

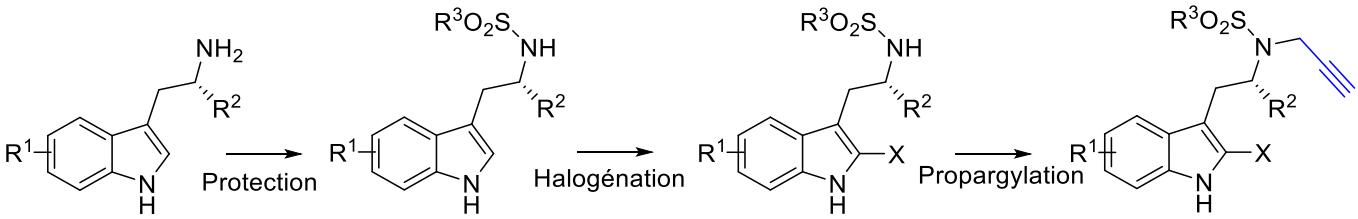
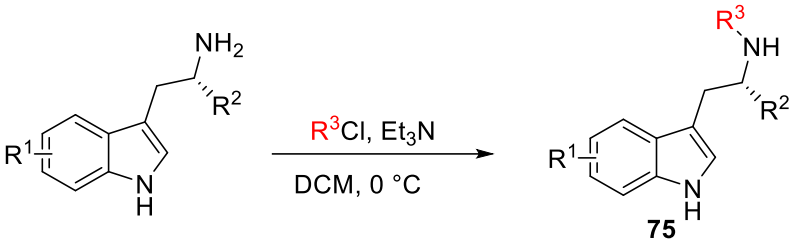


Schéma 72

II.B.1) Sulfonylation des tryptamines commerciales

Nous avons commencé la synthèse des substrats par la protection par un groupe sulfonylé de différentes tryptamines et de l'ester éthylique du L-tryptophane. La réaction a été réalisée à 0 °C dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et du chlorure de sulfonyle désiré (Tableau 9).



Entrée	R^1	R^2	R^3	Rdt en **75** (%)
1	H	H	Ns	quant. (**75a**)
2	H	H	Ts	90 (**75b**)
3	5-Me	H	Ns	82 (**75c**)
4	5-OMe	H	Ns	quant. (**75d)**
5	6-OMe	H	Ns	87 (**75e**)
6	H	H	CO_2Et	94 (**75f**)

Tableau 9

L'étape de protection de l'amine primaire des tryptamines par un groupe nosyle a conduit à des rendements quantitatifs dans le cas de la tryptamine et de la 5-methoxytryptamine (entrées 1 et 4). La tryptamine a également été protégée par un tosyle avec un rendement de 90 % (entrée 2). Finalement, la nosylation a été réalisée sur les 5-Me-, 6-OMe-tryptamine, et sur le tryptophane (entrées 3, 5, et 6).

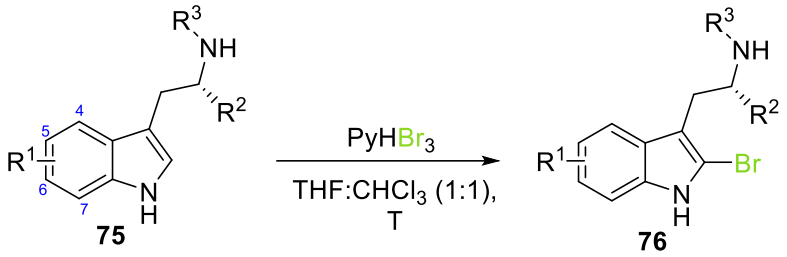
II.B.2) Halogénation régiosélective des tryptamines

a) Monobromation des tryptamines :

Nous avons ensuite engagé les tryptamines protégées dans des réactions de bromation électrophile (Tableau 10). De nombreux modes opératoires ont été décrits, mais beaucoup souffrent toutefois de faibles régiosélectivités.[113] Nous avons par conséquent opté pour une méthode décrite dans la littérature par Stewart en 2010,[114] impliquant l'utilisation de tribromure de pyridinium. Ce réactif, décrit par Djerassi en 1948,[115] est une source de dibrome et son utilisation conduit généralement aux composés indoliques halogénés avec de bonnes régiosélectivités.[112b, 116] De plus, ce produit étant un solide, sa manipulation est plus facile que celle du dibrome, liquide et volatil.

Les résultats de l'étape de bromation régiosélective sont présentés dans le Tableau 10. La bromation des tryptamines nosylée et tosylée a conduit à l'obtention des produits attendus avec de bons rendements de 95 % et 90 % (entrée 1 et 2). La bromation de la 5-méthyltryptamine fournit le produit avec 86 % de rendement (entrée 3). Les rendements assez faibles de bromation des tryptamines fonctionnalisées par des groupements méthoxy (entrées 4 et 5), s'expliquent par la mauvaise régiosélectivité de la réaction. En effet la présence du groupe méthoxy sur le cycle

benzénique favorise la bromation en position 4 pour la 5-méthoxytryptamine et en position 5 pour la 6-méthoxytryptamine. Diminuer la température à - 10 °C a permis de réduire la formation du produit secondaire dans les deux cas. Finalement, la bromation du tryptophane a conduit au produit désiré avec un rendement de 72 % (entrée 6).



Entrée	R^1	R^2	R^3	T (°C)	Rdt en **76** (%)
1	H	H	Ns	0	95 (**76a**)
2	H	H	Ts	0	90 (**76b**)
3	5-Me	H	Ns	0	86 (**76c**)
4	5-OMe	H	Ns	- 10	38 (**76d**)
5	6-OMe	H	Ns	- 10	45 (**76e**)
6	H	CO_2Et	Ns	0	72 (**76f**)

Tableau 10

b) Dibromation de la tryptamine et du tryptophane :

Dans un second temps, nous avons saisi l'opportunité qui nous était donnée par l'étape de bromation pour augmenter la diversité structurale de nos substrats et obtenir des produits dibromés (Schéma 73). Pour cela la méthode décrite par Smith en 1986[117] a été retenue. Il s'agit d'une dibromation régiosélective d'indole qui implique l'utilisation de deux équivalents de *N*-bromosuccinimide (NBS) en présence de silice dans le dichlorométhane. Le rôle de la silice dans cette réaction n'a pas été clairement défini, les auteurs avançant qu'elle jouerait le rôle d'acide activant le NBS. Cette méthodologie avait été décrite sur des dérivés de scatole (3-methylindole) pour donner les produits dibromés en position 2 et 6 correspondants. Nous l'avons appliqué à la synthèse de la dibromotryptamine **76g** et du dibromotryptophane **76h**.

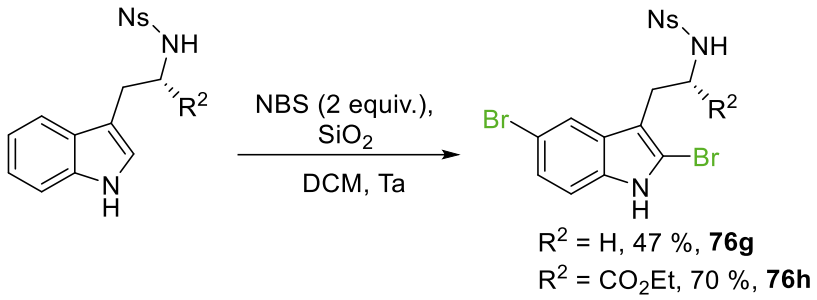


Schéma 73

La dibromation régiosélective nous a permis de synthétiser une tryptamine dibromée avec un rendement de 47 % et un tryptophane dibromé avec un bon rendement de 70 %. Pour identifier le site de bromation, des expériences de NOESY en RMN ^{1}H 2D ont été réalisées (Figure 39). Des corrélations dans l'espace ont ainsi pu être observées entre les protons de la chaine éthyle de la tryptamine et le proton en position 4 du noyau indolique. Celui-ci n'ayant pas de couplage observable en COSY, nous en avons déduit que la bromation avait eu lieu en position 5, au contraire de ce qui avait été décrit pour la bromation du scatole par Smith en 1986.

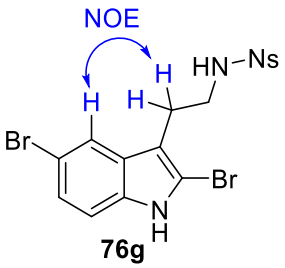


Figure 39

Le dibromotryptophane a également été étudié par des expériences de NOESY, et la même régiosélectivité a été observée.

c) Monochloration de la tryptamine:

Dans la continuité de ce travail et à des fins de comparaison, nous avons également réalisé la synthèse d'un analogue chloré de la bromotryptamine. Pour cela, nous avons dû suivre un chemin réactionnel différent que dans le cas des dérivés bromés, car l'étape de chloration de la *N*-nosyl-tryptamine ne donnait pas de bons rendements. Nous avons alors appliqué le mode opératoire décrit par Horne en 2004.[110] Il s'agit de faire réagir le chlorhydrate de la tryptamine dans l'acide acétique avec le *N*-chlorosuccinimide (NCS). Nous avons alors obtenu la 2-chlorotryptamine avec un

rendement de 32%. Celle-ci a ensuite été propargylée dans du THF anhydre sous atmosphère inerte, ce qui a permis d'obtenir le produit protégé avec 78 % de rendement.

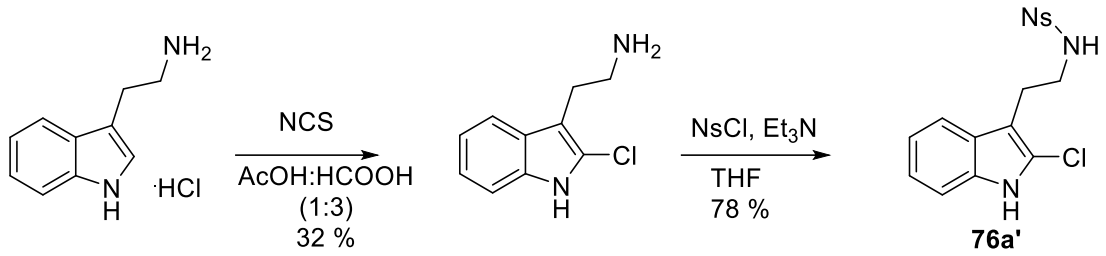
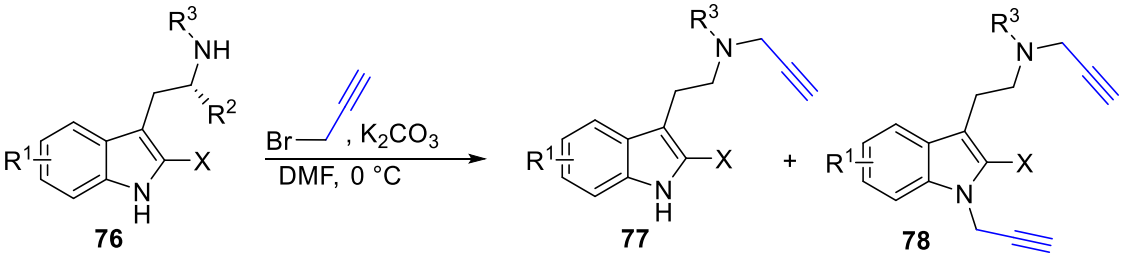


Schéma 74

II.B.3) Propargylation chimiosélective des 2-halotryptamines

Une fois une série de neuf 2-halotryptamines synthétisée, nous avons effectué la propargylation de leurs fonctions amine terminale. Cette étape a été réalisée dans des conditions classiques d'alkylation de *N*-sulfonylamines en utilisant un solvant aprotique polaire, une base et du bromure de propargyle. Les synthèses de *N*-propargyl-tryptamines décrites par d'Echavarren présageaient de bons résultats lors de cette étape.[103-104] Cependant, nous avons fait face à un problème de régiosélectivité. En effet, nous avons observé l'alkylation de l'azote indolique dans des proportions variables. Il apparait que la présence du brome en position 2 de l'indole augmente l'acidité du NH indolique, causant une compétition pour l'alkylation. Après optimisation, l'utilisation de K_2CO_3 dans le DMF à 0 °C a permis de minimiser la formation du produit dipropargylé. Dans la majorité des cas, il a été nécessaire de purifier les composés obtenus par HPLC préparative, entraînant une diminution des rendements.



Entrée	X	R^1	R^2	R^3	Ratio (**77**/**78**)	Rdt en **77** (%)
1	Br	H	H	Ns	91/9	73 (**77a**)
2	Cl	H	H	Ns	82/18	53 (**77a'**)
3	Br	H	H	Ts	55/45	14 (**77b**)
4	Br	5-Me	H	Ns	87/13	16 (**77c**)

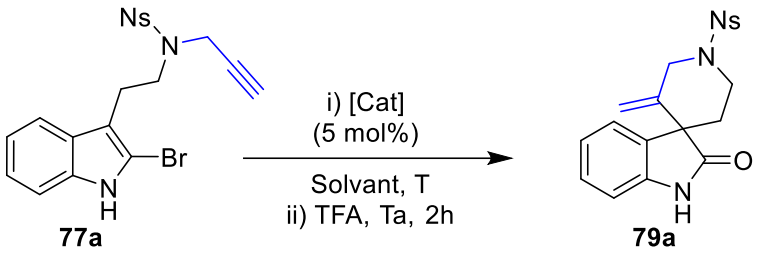
5	Br	5-OMe	H	Ns	90/10	57 (**77d**)
6	Br	6-OMe	H	Ns	70/30	40 (**77e**)
7	Br	H	CO_2Et	Ns	88/12	73 (**77f**)
8	Br	5-Br	H	Ns	67/33	32 (**77g**)
9	Br	5-Br	CO_2Et	Ns	82/18	31 (**77h**)

Tableau 11

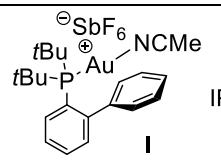
La propargylation de la *N*-nosyl-2-bromotryptamine **76a** a été réalisée avec un bon rendement de 73 % alors que la *N*-nosyl-2-chlorotryptamine **76a'** a fourni le produit **77a'** avec 53 % de rendement en raison entre autres d'une mauvaise régiosélectivité (entrée 1 et 2). La propargylation de la *N*-tosyl-2-bromotryptamine **76b** a fourni le produit **77b** avec seulement 14 % de rendement (entrée 3). Ce résultat pourrait s'expliquer par l'effet éléctroattracteur du tosyle, plus faible que celui du nosyle. L'amine tosylée étant moins acide, la compétition entre les deux sites lors de l'alkylation serait plus forte. La propargylation des tryptamines **76c-e** et **76g** différemment substituées a permis d'obtenir les produits désirés avec des rendements de 16 à 57 % (entrée 4-6 et 8). Le dérivé de tryptophane non substitué **76f** a été propargylé avec un rendement de 73 %, le 2,5-dibromotryptophane a quant à lui fourni le produit **77h** avec 31 % de rendement (entrées 7 et 9).
Nous avons ainsi pu synthétiser sept substrats de type tryptamine et deux dérivés de L-tryptophane énantiopurs.

II.C. Optimisation des conditions réactionnelles de la cyclisation auro-catalysée

Une fois nos substrats synthétisés, nous avons étudié la spirocyclisation désaromatisante catalysée par l'Au(I). Nous avons commencé par l'optimisation des conditions réactionnelles en faisant varier séquentiellement le catalyseur, le solvant, puis la température. Les rendements et conversions ont ensuite été déterminés par RMN du proton à l'aide d'un étalon interne (Tableau 12).



Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Conversion (%)	Rdt (%)[a]
1	**I**	PhMe	50	49	44
2	**II**	PhMe	50	38	32
3	**III**	PhMe	50	61	55
4	**IV**	PhMe	50	33	32
5	**V**	PhMe	50	83	**82** (**75**)[c]
6	AgOTf	PhMe	50	0	0
7	$Cu(OTf)_2$	PhMe	50	0	0
8	**V**	DCE	50	59	49
9	**V**	$MeNO_2$	50	<10	<5
10	**V**	THF	50	15	14
11	**V**	PhMe	40	63	60
12	**V**	PhMe	Ta	43	41



I

IPrAuNCMe·BF_4 **II**

Ph_3PAuX
X= SbF_6, **III**[b]
X= PF_6, **IV**[b]
X= NTf_2, **V**

[a] Les rendements ont été déterminés par ^1H NMR en utilisant du triméthoxybenzène comme étalon interne. [b] Préparé par la réaction de PPh_3AuCl avec le sel d'argent correspondant. [c] Rendement isolé.

Tableau 12

Nous avons tout d'abord engagé la *N*-nosyl-*N*-propargyl-2-bromo-tryptamine **77a** dans la réaction d'hydroarylation cyclisante en présence de 5 mol% de catalyseur d'Echavarren **I** dans le toluène à 50 °C pendant 20 h. Après hydrolyse acide avec du TFA à température ambiante, nous avons obtenu le spiro[pipéridine-3,3'-oxindole] **79a** avec un rendement encourageant de 44 % (entrée 1). L'utilisation du catalyseur IPrAuNCMe·BF_4, possédant un ligand carbénique a fait chuter le rendement à 32 % (entrée 2). Nous avons ensuite considéré l'utilisation de complexes cationiques de type PPh_3AuX générés *in situ* par réaction de PPh_3AuCl avec un sel d'argent. Le complexe PPh_3AuSbF_6 a conduit au produit désiré avec un rendement de 55 % (entrée 3). Différents contre-ions ont été ensuite testés pour la réaction. L'utilisation de l'anion PF_6 a conduit à un rendement de 32 % (entrée 4), alors que dans le cas de l'utilisation de l'anion NTf_2 comme contre-ion (catalyseur de Gagosz[118] **V**), le produit a

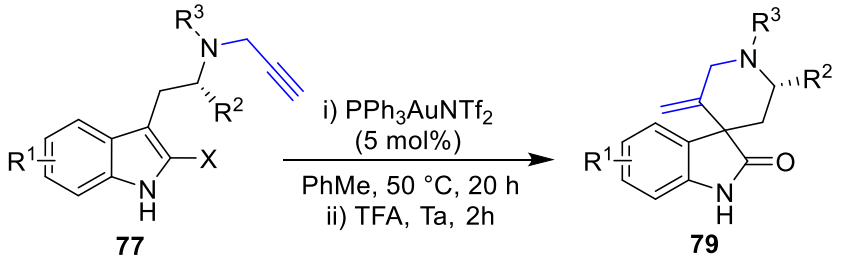
été obtenu avec un rendement RMN de 82 % (entrée 5) et le spirooxindole a été isolé ensuite avec 75 % de rendement.

L'activité catalytique de deux sels métalliques susceptibles de catalyser des réactions d'hydroarylation similaires à la nôtre a ensuite été évaluée.[107, 119] AgOTf et $Cu(OTf)_2$ n'ont pas présenté d'activité catalytique pour notre réaction et le produit de départ a été récupéré dans chaque cas (entrées 6 et 7). De plus, nous avons vérifié que le TFA n'était pas réactif sur la 2-bromo-tryptamine de départ, dans ce cas, le produit de départ est récupéré.

Nous avons ensuite évalué l'influence du solvant sur la réaction promue par le catalyseur de Gagosz. Il s'est avéré que l'utilisation de dichloroéthane, de nitrométhane ou de tétrahydrofurane diminuait l'activité catalytique (entrées 8 - 10). La diminution de la température de réaction à 40 °C ou à température ambiante a conduit à une diminution du rendement à 60 % et 41 %, respectivement (entrées 1 et 12). L'utilisation de 5 mol% du catalyseur de Gagosz dans le toluène à 50 °C a donc été choisie pour l'étude de l'étendue de la réaction.

II.D. Étude du champ d'application de la réaction

Nous avons engagé les 2-bromo-*N*-propargyl-tryptamines préalablement préparées dans la synthèse de spirooxindoles dans les conditions optimisées. Les essais ont été réalisé à l'échelle de 0.1 mmole et tous les spirooxindoles ont été isolés et caractérisés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 13.



Entrée	X	R^1	R^2	R^3	Rdt en **79** (%)	*rd*
1	Br	H	H	Ns	75 (**79a**)	-
2	Cl	H	H	Ns	63 (**79a**)	-
3	Br	H	H	Ts	54 **(79b)**	-
4	Br	5-Me	H	Ns	88 (**79c**)	-
5	Br	5-MeO	H	Ns	77 (**79d**)	-
6	Br	6-MeO	H	Ns	65 (**79e**)	-
7	Br	H	CO_2Et	Ns	95 (**79f**)	> 93/7
8	Br	5-Br	H	Ns	63 (**79g**)	-
9	Br	5-Br	CO_2Et	Ns	99 (**79h**)	> 91/9

Tableau 13

Comme indiqué précédemment, la réaction de cyclisation de la 2-bromo-*N*-propargyltryptamine nosylée **77a** avec le catalyseur de Gagosz a donné le spirooxindole **79a** avec un rendement en produit isolé de 75 % (entrée 1). Les substrats analogues de **77a** ont été évalué dans la spirocyclisation auro-catalysée, la 2-chloro-*N*-propargyltryptamine nosylée **77a'** a fourni le spirooxindole correspondant **79a** avec 63 % de rendement, et la 2-bromo-*N*-propargyltryptamine tosylée **77b** a fourni le spirooxindole **79b** avec 54 % de rendement. La spirocyclisation a conduit aux spirooxindoles avec des rendements de 65 à 88 % en présence de groupes électrodonneurs en position 5 et 6, tels que des méthyles ou des méthoxys (entrées 2-4). La réaction avec la tryptamine bromée en position 5 a également donné le produit désiré (entrée 6). De plus, la réaction impliquant les deux dérivés 2-bromotryptophanes a conduit aux spirooxindoles correspondants avec d'excellents rendements, supérieurs à 95 %, et de très bonnes diastéréosélectivités, avec des ratios diastéréomériques supérieurs à 91/9 (entrées 5 et 7). Les diastéréoisomères ainsi formés ont pu être séparés et le diastéréoisomère majoritaire **79fa** a été analysé par NOESY afin de déterminer la configuration relative des deux centres stéréogènes (Figure 40).

Nous savons que H^a couple avec le proton H^b avec une constante de couplage $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, alors que H^a couple avec H^c avec une constante $^3J_{HH}$ = 14.5 Hz. D'après la courbe de Karplus,[120] les protons H^a et H^b sont en configuration *cis* dans une pipéridine qui adopterait une conformation chaise. Puisque H^b corrèle avec le proton en position 4 du noyau indolique, celui-ci est donc en position axiale de la pipéridine dessinée sur la Figure 40. La configuration relative proposée de **79fa** est alors (S,S). Celle-ci a ensuite été confirmée en réalisant une étude de diffraction de rayons X sur monocristal. De même, **79ha** a été cristallisé et sa configuration (S,S) a pu être déterminée par obtention d'un cliché de diffraction des rayons X (Figure 41). A cette occasion nous avons également pu confirmer la régiosélectivité en position 5 de la réaction de dibromation de tryptamine (Schéma 73), qui avait été supposée sur la base de l'étude de la RMN (Figure 39).

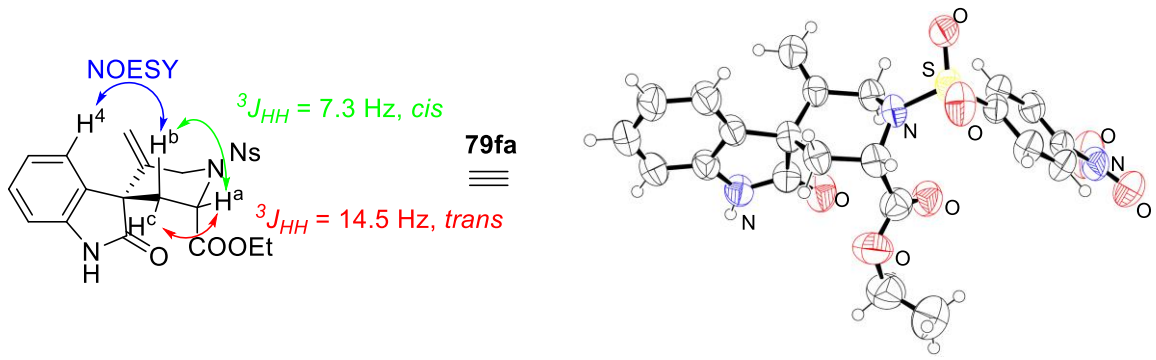


*Figure 40: Expérience NOESY et cliché de diffraction des rayons X pour la détermination structurale de **79fa***

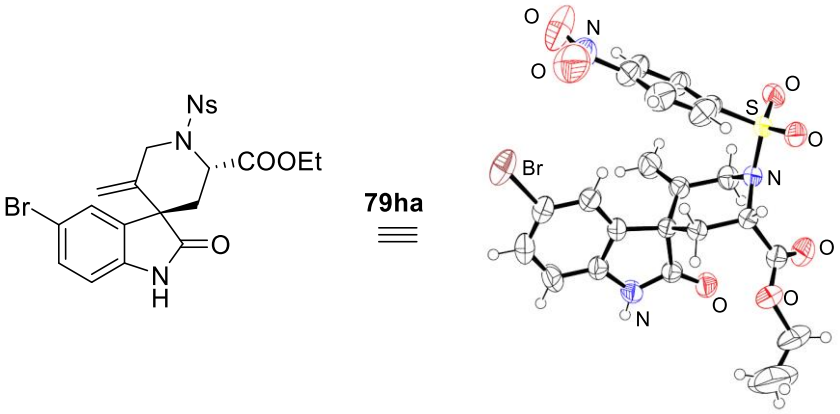
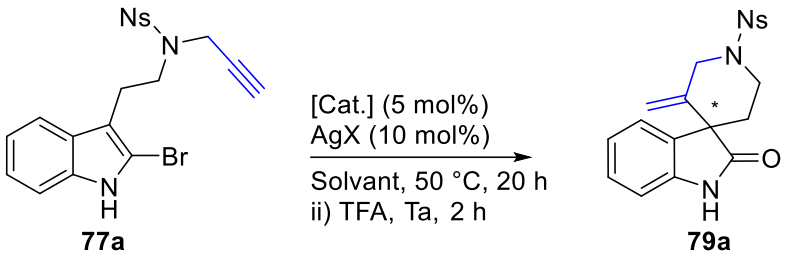


*Figure 41 : Cliché de diffraction des rayons X pour la détermination structurale et **79ha***

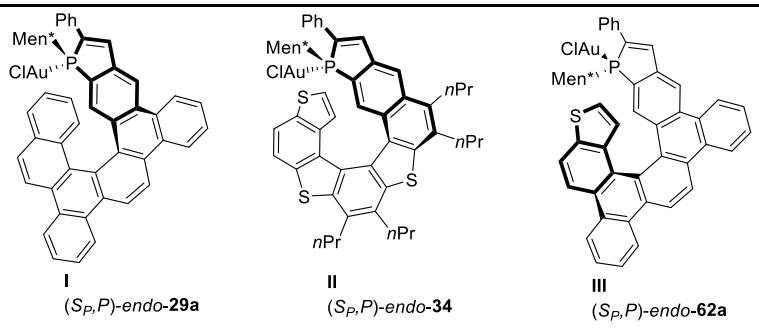
II.E. Développement de spirocyclisations énantiosélectives à l'aide de complexes d'Au(I) chiraux

Après avoir montré que nous pouvions obtenir des spirooxindoles avec une grande diversité structurale par spirocyclisation de 2-bromo-*N*-propargyltryptamines, nous avons tourné notre attention vers le développement d'une version énantiosélective de la méthodologie.

Dans cette étude, nous avons évalué d'abord les catalyseurs synthétisés au sein du laboratoire, à savoir les complexes phosphahélicènes-Au(I) décrits dans le Chapitre 1, puis nous avons élargi l'étude aux complexes bimétalliques de diphosphines.
Différents catalyseurs ont été évalués et les conditions réactionnelles ont été optimisées afin d'obtenir les meilleurs rendements et excès énantiomériques avec le substrat modèle *N*-propargyl-2-bromotryptamine **77a** (Tableau 14).



Entrée	[Cat.]	X	Solvant	Rdt (%)	ee (%)[a]
1	I	SbF_6	PhMe	55	34
2	I	BF_4	PhMe	57	7
3	I	OTf	PhMe	40	39
4	I	PF_6	PhMe	82	41
5	I	OTs	PhMe	0	0
6	I	BAr_F	PhMe	0	0
7	I	NTf_2	PhMe	68	45
8[b]	I	NTf_2	PhMe	**53**	**48**
9	I	NTf_2	$MeNO_2$	21	25
10	I	NTf_2	$PhNO_2$	37	23
11	I	NTf_2	DCE	51	41
12	I	NTf_2	THF	22	15
13	II	NTf_2	PhMe	100	41
14	III	NTf_2	PhMe	93	37
15	IV	NTf_2[c]	PhMe	31	0
16	IV	NTf_2	PhMe	38	0
17	V	NTf_2 [c]	PhMe	46	13
18	V	NTf_2	PhMe	77	22



[a] Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC sur phase stationnaire chirale en utilisant la colonne Chiracel IA, 70-30 Heptane-*i*PrOH. [b] Réaction effectuée à Ta. [c] 5 mol% de sel d'argent.

Tableau 14

Le premier catalyseur considéré est le complexe d'or du ligand HelPhos-P (S_P,P)-*endo*-**29a** (**I**). Nous l'avons engagé dans la réaction en présence de divers sels d'argent pour abstraire l'atome de chlore. Il est à noter que les réactions ont été effectuées en présence de deux équivalents de sel d'argent par rapport au complexe d'or, en raison de la difficulté de pesée des sels d'argent, souvent très hygroscopiques. Un test avait déjà été réalisé avec un sel d'argent seul pour vérifier que l'argent ne catalysait pas la réaction (Tableau 12, entrée 6). Le ratio [Au]/[Ag] est donc de 1/2 dans ces tests catalytiques.

En premier lieu le sel $AgSbF_6$ a été utilisé et la réaction dans le toluène à 50 °C a fourni le spirooxindole **79a** avec 55 % de rendement et 34 % d'excès énantiomérique (entrée 1). $AgBF_4$ a ensuite été évalué et a fourni le produit avec un rendement de 57 % et un excès énantiomérique de 7 % (entrée 2). AgOTf, et $AgPF_6$ ont pour leur part conduit au produit avec 40 et 82 % de rendement et 39 et 41 % d'excès énantiomérique (entrées 3 et 4). La *N*-propargyl-2-bromo-tryptamine **77a** a été récupérée intacte avec l'emploi de AgOTs et de $NaBAr_F$ (entrées 5 et 6). Finalement l'utilisation de $AgNTf_2$ a conduit au meilleur résultat avec 68 % de rendement et 45 % d'excès énantiomérique (entrée 7).

Nous avons alors décidé de garder $AgNTf_2$ et d'effectuer la réaction à température ambiante au lieu de 50 °C. Le spirooxindole a alors été obtenu avec un rendement plus faible de 53 % mais avec une légère amélioration de l'excès énantiomérique à 48 % (entrées 7 et 8). L'amélioration de l'excès énantiomérique étant insuffisante, nous avons conservé une température de 50 °C comme température de référence.

Le solvant de la réaction a ensuite été modifié. Les solvants nitrés tels que le nitrométhane et le nitrobenzène, le dichloroéthane, ou le tétrahydrofurane n'ont pas permis une amélioration des résultats (entrées 9-12). Le toluène a donc été retenu comme étant le meilleur solvant pour cette réaction.

Nous avons évalué ensuite d'autres complexes de phophines à chiralité hélicoïdale. Les complexes d'Au(I) des ligands HelPhos-S (**II**) et HelPhos-V (**III**) en présence de $AgNTf_2$ dans le toluène à 50 °C ont fourni le produit **79a** désiré avec d'excellents rendements de 100 et 93 % et des excès énantiomériques de 41 et 37 % (entrées 13 et 14). Néanmoins, ces résultats étant encore peu satisfaisants en terme d'excès énantiomériques, nous avons évalué deux catalyseurs commerciaux, les complexes bimétalliques de DTBM-SEGPHOS et de DTBM-MeO-BIPHEP communément utilisés dans la littérature.[16d]

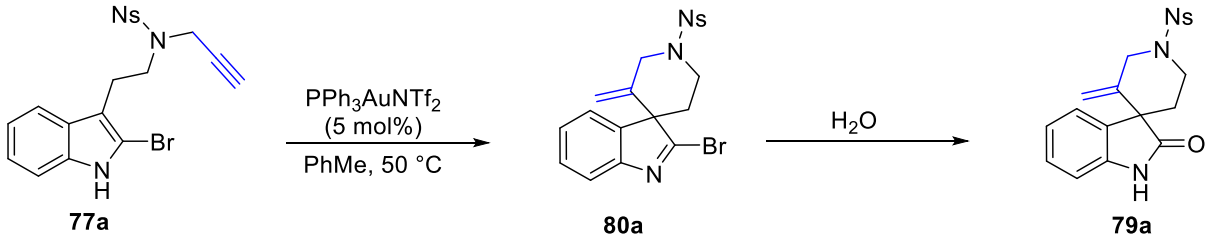
L'utilisation du complexe de DTBM-SEGPHOS a conduit au spirooxindole avec un rendement de l'ordre de 35 % et un excès énantiomérique proche de zéro, que le ratio [Au]/[Ag] soit de 2/1 ou de 1/1 (entrées 15-16). Nous avons finalement évalué le complexe d'or de la DTBM-MeO-BIPHEP dans cette réaction et nous avons obtenu le produit avec 46 % de rendement et 13 % d'excès énantiomérique en utilisant un équivalent de sel d'argent (ratio [Au]/[Ag] de 2/1) (entrée 17). En utilisant deux équivalents (ratio [Au]/[Ag] de 1/1), le rendement a été augmenté à 77 % avec 22 % ee (entrée 18). Les complexes étant bimétalliques, il est possible de former des espèces mono-

cationiques ou di-cationiques suivant le nombre d'équivalents de sel d'argent utilisé, ce qui explique les différences de résultats.

Le développement de notre test catalytique en version asymétrique s'est révélé compliqué, les complexes de phosphines commerciales classiquement utilisées conduisant à des rendements et des excès énantiomériques faibles. Les complexes de phosphahélicènes ont quant à eux montré de bonnes activités catalytiques et sont jusqu'ici les catalyseurs fournissant les meilleurs excès énantiomériques, même si le meilleur excès énantiomérique obtenu est de 48 %. Ces résultats confirment néanmoins l'intérêt des phosphahélicènes de type HelPhos en catalyse énantiosélective à l'Au(I).

II.F. Suivi de la réaction par RMN ^{1}H

Le mécanisme de la réaction de spirocyclisation mise en œuvre pour l'obtention de spirooxindoles, doit passer par l'intermédiaire *N*-bromo-spiroindolénine **80a**. L'hydrolyse de cet intermédiaire est rapide, et nous n'avons pas été en mesure de l'isoler en quantité significative malgré tous nos efforts pour effectuer des réactions en milieu parfaitement anhydre. Nous avons cependant réussi à isoler quelques milligrammes de **80a** par purification sur gel de silice, ce qui nous a permis de le caractériser par RMN ^{1}H et HRMS (Schéma 75). Nous avons ainsi pu confirmer la formation de la 2-bromospiroindolénine dans le milieu réactionnel.



[M + H]$^+_{théorique}$: 462.0123
[M + H]$^+_{expérimentale}$: 462.0128

Schéma 75

Nous avons décidé de réaliser une étude par RMN ^{1}H pour observer la *N*-bromo-spiroindolénine **80a** dans le milieu réactionnel. La réaction a été réalisée dans du toluène deutéré dans un tube RMN à 50 °C afin de faire un suivi dans le temps par RMN ^{1}H. Un spectre proton a été enregistré toutes les 50 secondes pendant 14 h, ce qui a permis d'obtenir le jeu de données suivant (Figure 42).

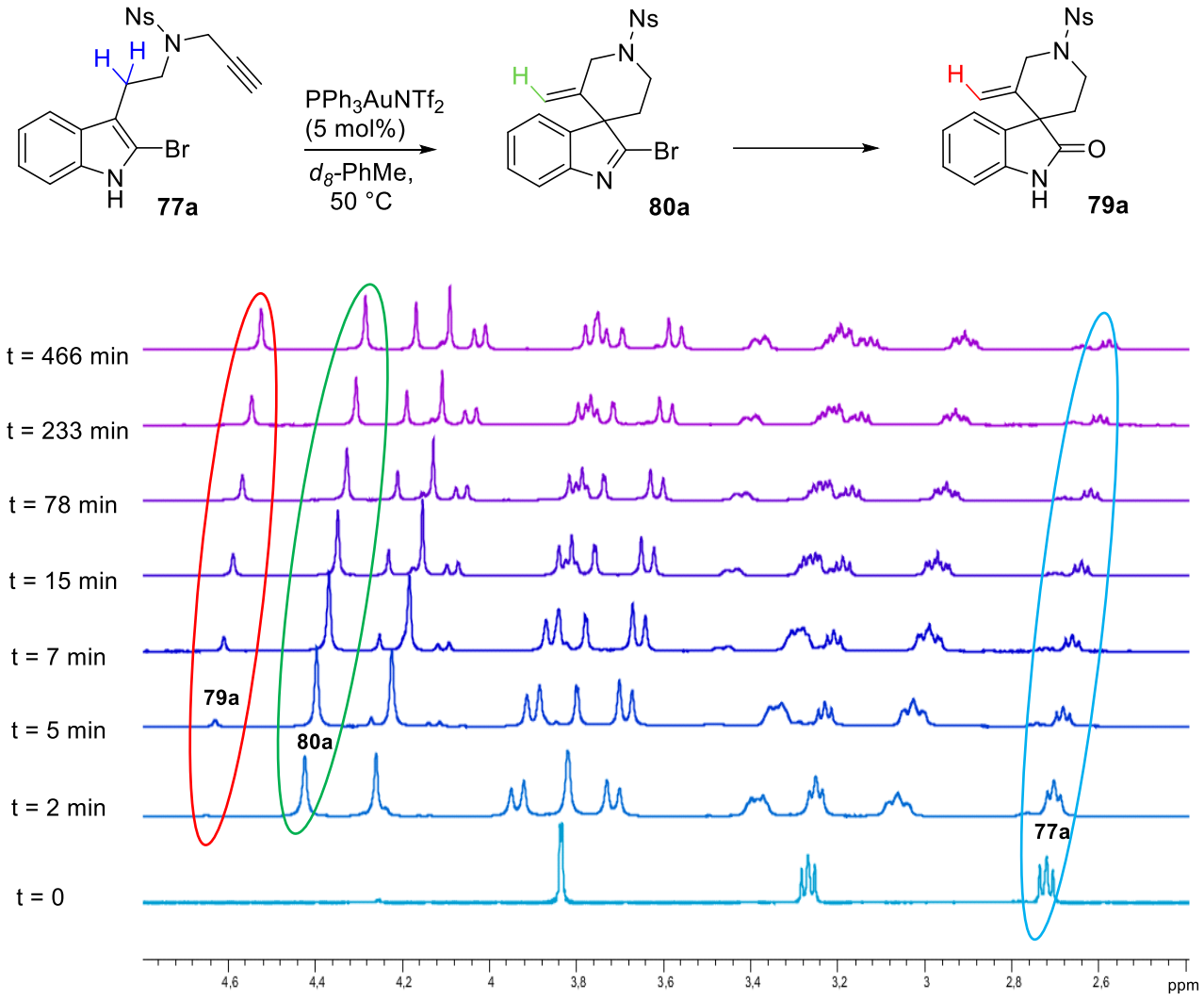
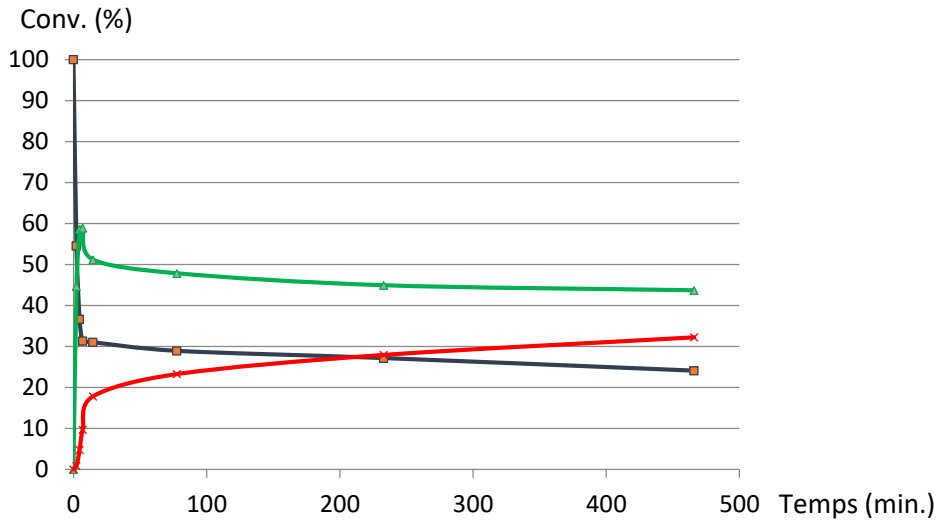
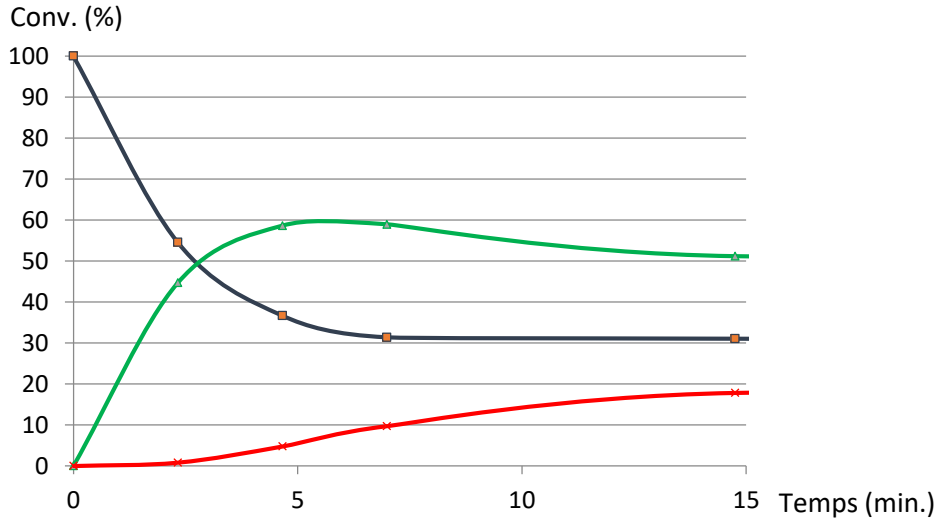


Figure 42

Dans la Figure 42, nous voyons l'évolution du spectre RMN ^{1}H du milieu réactionnel au cours du temps. A t = 0 minutes, nous observons le spectre, à 50 °C, du produit de départ **77a** et ses signaux caractéristiques (en bleu). Dès 2 minutes après l'ajout du catalyseur, un nouveau produit identifié comme la 2-bromospiroindolénine **80a** est apparu, le signal caractéristique étant le H_{80a} (en vert). Ensuite, après 5 minutes de réaction, le spirooxindole **79a** apparait (en rouge). En mesurant les intégrations relatives des signaux caractéristiques du substrat, de la 2-bromo-spiroindolénine et du spirooxindole, nous avons pu tracer le Graphique 1, représentant les ratios de **77a**, **80a**, et **79a** au cours du temps. Le Graphique 2 représente plus précisément les quinze premières minutes de la réaction.



*Graphique 1 : ratios de **77a**, **80a** et **79a** au cours du temps*



*Graphique 2 : ratios de **77a**, **80a** et **79a** au cours du temps (agrandissement)*

Dès l'ajout du catalyseur, la spirocyclisation est très rapide et en deux minutes nous observons 45 % de conversion en 2-bromo-spiroindolénine **80a**. Ensuite, nous observons l'hydrolyse *in-situ* de la spiroindolénine en spirooxindole **79a**. Après 7h30 de réaction, la conversion en **79a** est de 33 %, et l'intermédiaire **80a** est toujours présent à un taux de 45 %. L'hydrolyse de **80a**, généralement promue par un acide de Brønsted, a sûrement lieu à cause de traces d'eau dans le toluène deutéré et pourrait être promue par l'acidité de Lewis du complexe d'or.

II.G. Extension de la réaction de spirocyclisation aux 2-phénylthio-propargyltryptamines

Au cours de notre étude sur la spirocyclisation auro-catalysée de 2-halo-tryptamines, nous n'avons jamais été en mesure d'isoler la 2-halospiroindolénine intermédiaire de la réaction. Il aurait pourtant été intéressant de pouvoir faire des réactions de post-fonctionnalisation sur ce noyau, comme cela a été fait par Unsworth (Schéma 61, Introduction).[100] Nous avons alors imaginé un substrat différent, portant une fonction phénylthio au lieu d'un halogène en position 2 du noyau indolique. Si la réaction se fait comme prévu, les produits formés devraient être stables et la fonction phénylthio pourra nous permettre des étapes de post-fonctionnalisation. Il est notamment possible d'oxyder le motif 2-phénylthioindolénine en son oxindole correspondant,[121] mais aussi de réaliser une réaction de substitution nucléophile sur la position 2 de la 2-phénylthioindolénine.[122] Finalement, des couplages palladocatalysés pourraient être envisagés, des résultats encourageants ayant déjà été obtenus sur des substrats assez proches.[123]

Le substrat aura donc pour structure générale **81**, et devrait conduire au dérivé spirocyclique **82** correspondant en présence d'un complexe d'Au(I) (Schéma 76). Afin de pouvoir comparer les résultats avec ceux obtenus en série bromée, nous avons choisi un groupement protecteur nosyle et un propargyle en guise de fonction électrophile activable par un complexe d'or.

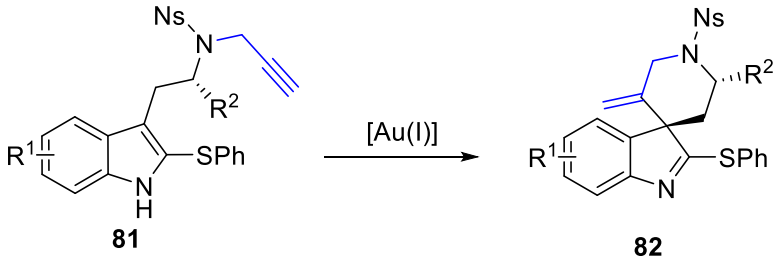


Schéma 76

II.G.1) Synthèse des substrats

L'ordre des étapes retenu pour la synthèse du substrat est différent de celui de la synthèse des *N*-propargyl-2-bromo-tryptamines. En effet, la méthode d'introduction du groupement phénylthio que nous avons sélectionnée est compatible avec la présence du propargyle, ce qui nous a permis de l'insérer lors de la dernière étape de la synthèse. Nous avons alors opté pour la séquence réactionnelle suivante :

- Propargylation de l'amine protégée par le nosyle.
- Introduction du substituant phénylthio.

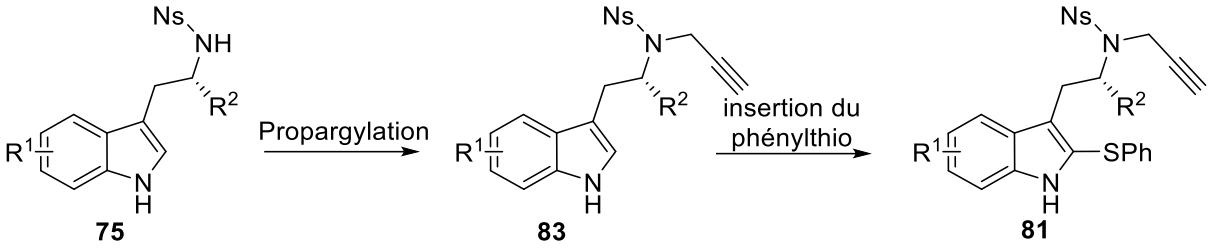


Schéma 77

Deux substrats ont été synthétisés, l'un avec un squelette tryptamine et l'autre avec un squelette tryptophane (Schéma 78). La propargylation des dérivés nosylés **75a** et **75f** s'est réalisée sans problème de chimiosélectivité et a permis d'obtenir les produits monoalkylés **83a** et **83b** correspondants avec des rendements de 94 et 85 %. Le groupe phénylthio a ensuite été introduit par une méthode de sulfuration électrophile décrite par Cossy en 2015.[124] Les indoles riches en électrons réagissent avec le *N*-(phénylthio)succinimide en présence de TFA et les produits **81a** et **81b** sont obtenus avec des rendements de 93 et 56 %. Il faut souligner que la fonction propargyle n'est pas affectée par ce réactif.

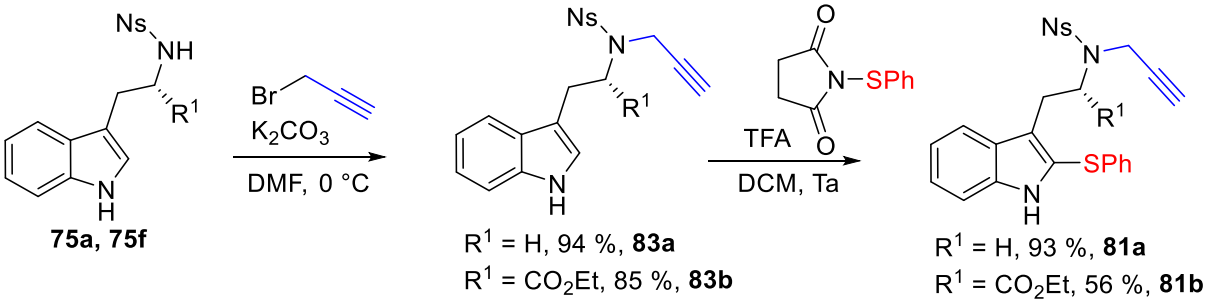


Schéma 78

II.G.2) Cyclisation auro-catalysée

Nous avons ensuite engagé les produits ainsi synthétisés dans la réaction de spirocyclisation dans les conditions optimisées pour les *N*-propargyl-2-halotryptamines. Lorsque le substrat **81a** a été engagé dans la réaction de spirocyclisation à 50 °C, seule une faible conversion a été observée après 20 h. La température de réaction a alors été augmentée à 70 °C et le produit **82a** a été obtenu avec un rendement de 76 %. De manière intéressante, la cyclisation réalisée avec le dérivé de tryptophane **81b** a fourni le produit **82b** avec 95 % de rendement et une bonne diastéréosélectivité (rapport diastéréomérique de 88/12) (Schéma 79).

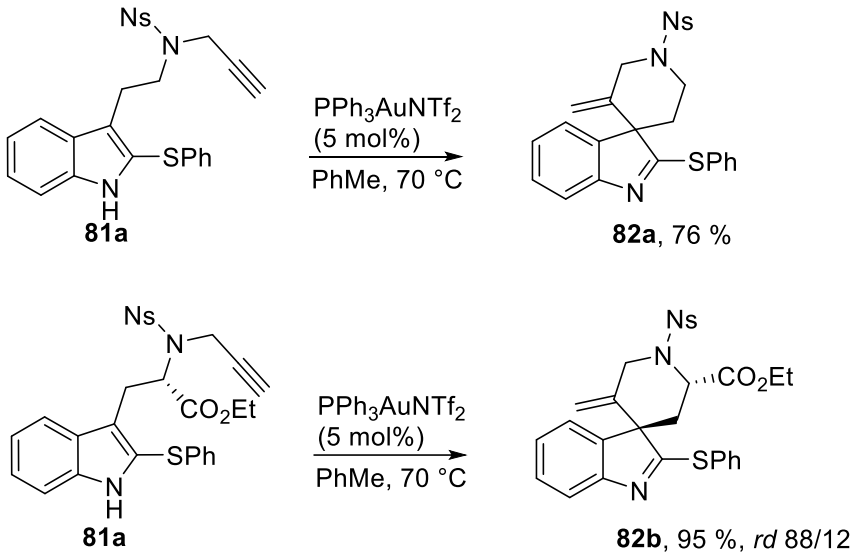


Schéma 79

82a étant cristallin, nous avons pu obtenir un cliché de diffraction de rayons X, ce qui a permis de confirmer sa structure (Figure 43).

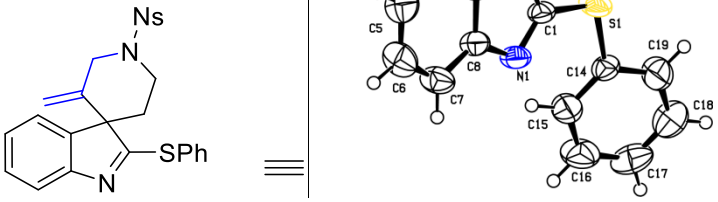


*Figure 43 : Cliché de diffraction des rayons X de **82a***

Pour **82b**, il a été possible de caractériser le mélange de diastéréoisomères et de déterminer la configuration (*S*,*S*) du diastéréoisomère majoritaire par des expériences de NOESY (Figure 44).

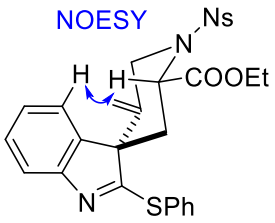


Figure 44

La spirocyclisation de thiophényltryptamines fournit les produits cyclisés avec de bons rendements, et une bonne diastéréosélectivité dans le cas du tryptophane. Cette approche est prometteuse, et le travail de post-fonctionnalisation est encore à étudier.

II.H. Limitations du champ d'application de la réaction de spirocyclisation

Certaines limitations du champ d'application de la réaction ont été observées :

- Tout d'abord, il est apparu que l'atome d'azote de l'indole ne pouvait être alkylé, sous peine de voir disparaître totalement la réactivité du substrat en présence d'or. En effet, lorsqu'un substrat *N*-méthylé a été synthétisé puis engagé dans la réaction catalysée par un complexe d'Au(I), nous avons récupéré la totalité du produit de départ (Schéma 80). Ce résultat laisse supposer que le proton de l'indole est impliqué dans l'étape de protodéauration par un transfert d'hydrogène. Réaliser la réaction en présence d'eau ou d'acide pourrait permettre de restaurer l'activité catalytique.

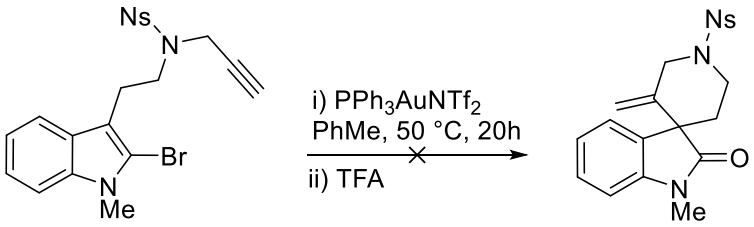


Schéma 80

- D'autre part, lorsque nous avons essayé de mettre en œuvre la réaction avec une 2-bromo-tryptamine portant non plus un alcyne vrai, mais un alcyne substitué par un phényle, nous avons également observé une absence totale de réactivité (Schéma 81). Cela pourrait s'expliquer par l'existence intermédiaire d'un acétylure d'or dans le cas des alcynes vrais, qui est impossible à former dans le cas où l'alcyne est substitué. L'acétylure d'or réagirait après activation par un second complexe d'or.[125]

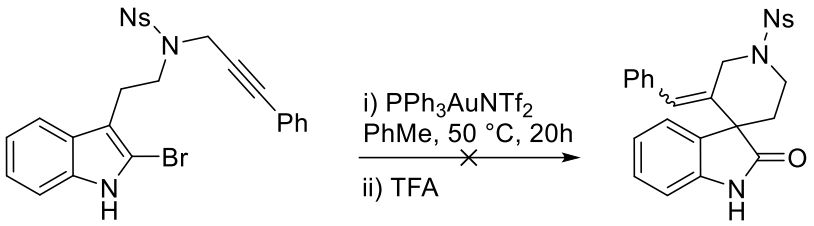


Schéma 81

II.I. Extension de la méthodologie aux *N*-homoallényl-2-bromo-tryptamines

Dans le but d'étendre la spirocyclisation désaromatisante à d'autres composés, nous avons décidé d'incorporer une fonction homoallényle à la place du groupement propargyle. En effet, les allènes sont des fonctions pouvant être activées par des complexes d'Au(I) et ont la particularité de pouvoir réagir ensuite vis-à-vis d'un nucléophile par leurs deux positions terminales. Nous avons supposé que les *N*-homoallényl-2-bromo-tryptamines **84** pourraient réagir par le même type d'activation et pourraient conduire à des spirooxindoles **85** encore plus élaborés, avec la formation d'un centre stéréogène supplémentaire ou la formation d'un spiro[azocine-4,3'-oxindole] **86** (Schéma 82).

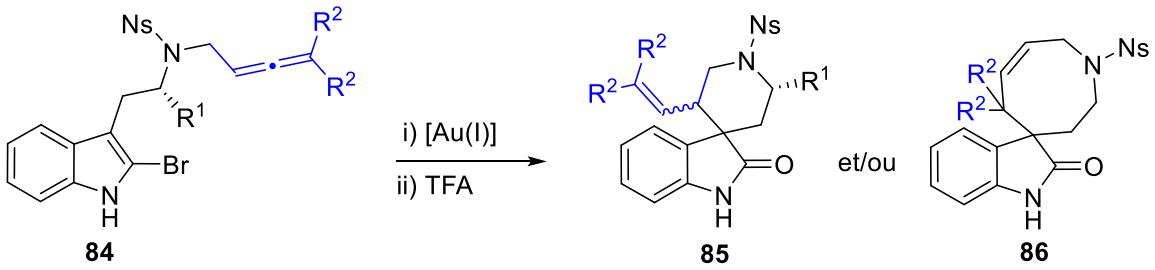
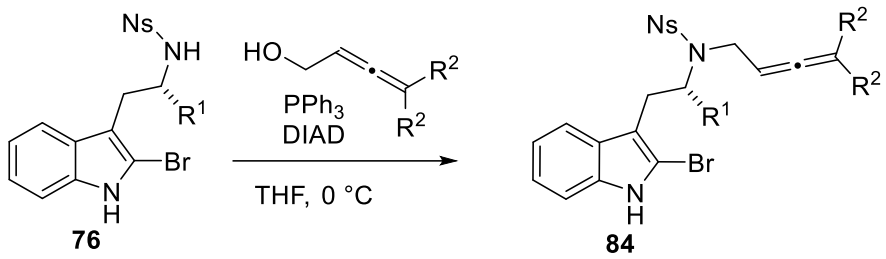


Schéma 82

II.I.1) Synthèse des N-homoallényl-2-bromo-tryptamines :

L'approche synthétique des *N*-homoallényl-2-bromo-tryptamines que nous avons choisie implique une réaction de Mitsunobu entre l'azote terminal de la tryptamine et des alcools homoalléniques préalablement synthétisés au laboratoire. Nous avons engagé la réaction entre les 2-bromo-tryptamines **76** et les alcools homoalléniques dans des conditions de Mitsunobu classiques, en utilisant le diisopropyl-azodicarboxylate (DIAD) et la triphénylphosphine dans le THF à 0 °C (Tableau 15). La réaction de Mitsunobu souffre du même problème de chimiosélectivité que la réaction de propargylation décrite précédemment et conduit dans la majorité des cas à un mélange de produits mono et dialkylés.



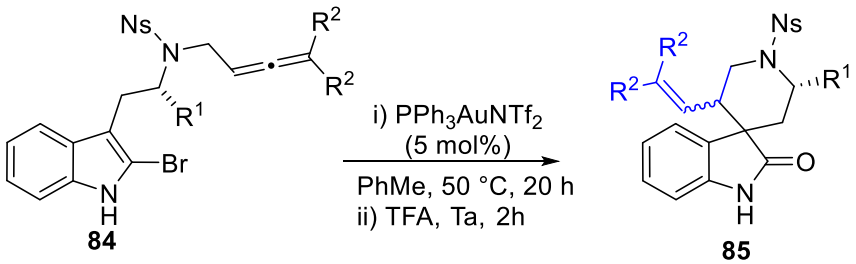
Entrée	R^1	R^2	Rdt en **84** (%)
1	H	CH_3	33 (**84a**)
2	H	$(CH_2)_5$	18 (**84b**)
3	CO_2Me	CH_3	35 (**84c**)

Tableau 15

En effectuant la réaction avec la 2-bromotryptamine protégée par le nosyle **76a** et le 4-méthylpenta-2,3-diénol, nous avons pu obtenir le produit **84a** avec un rendement de 33 % (entrée 1). Le produit **84b,** synthétisé à partir du 3-cyclohexylidèneprop-2-énol, a été obtenu avec un rendement de 18 % (entrée 2). Finalement, le 2-bromotryptophane **76f** a été engagé dans la réaction de Mitsunobu pour former l'homoallényle correspondant avec un rendement de 35 % (entrée 3).

II.I.2) Cyclisation auro catalysée :

Les *N*-homoallényl-tryptamines synthétisées ont ensuite été engagées dans la réaction de spirocyclisation dans les conditions préalablement optimisées pour les dérivés propargylés en utilisant 5 mol% de catalyseur de Gagosz, dans le toluène à 50 °C, suivi de l'ajout de TFA (Tableau 16).



Entrée	R^1	R^2	Rdt en **85**(%)	*rd*
1	H	CH_3	68 (**85a**)	50/50
2	H	$(CH_2)_5$	39 (**85b**)	78/22
3	CO_2Me	CH_3	53 (**85c**)	50/50

Tableau 16

La réaction de spirocyclisation de **84a** a fourni le spiro[pipéridine-3,3'-oxindole] **85a** correspondant avec un rendement de 68 % et sous la forme de deux diastéréoisomères (**85aa** et **85ab**) dans un rapport de 1 :1 (entrée 1). Lorsque la réaction a été réalisée sur le substrat **84b** possédant un motif cyclohexylidène, le spirocycle **85b** correspondant a été formé avec 39 % de rendement et un rapport diastéréomérique de 78/22 (entrée 2). Le dérivé du tryptophane **84c** a quant à lui fourni le produit attendu avec 53 % de rendement, sous forme de deux diastéréoisomères, sur les quatre pouvant être obtenus (*rd* : 50/50) (entrée 3). Dans chaque cas, les diastéréoisomères formés ont pu être séparés par HPLC et leurs configurations relatives déterminées par des expériences de NOESY.

La configuration de **85aa** a pu être déduite par la corrélation entre le proton H^4 indolique et le proton H^a en position allylique. **85ab** étant diastéréoisomère de **85aa**, il devrait avoir la structure proposée, ce que les corrélations NOESY ont confirmé. En effet, le proton H^4 indolique corrèle avec le proton H^d de la pipéridine. Ce dernier corrèle à son tour avec le proton H^c, et H^b, porté par le même carbone, corrèle finalement avec H^a au pied du vinyle (Figure 45).

Les configurations relatives des diastéréoisomères **85ba** et **85bb** ont été déduites par le même raisonnement (Figure 46).

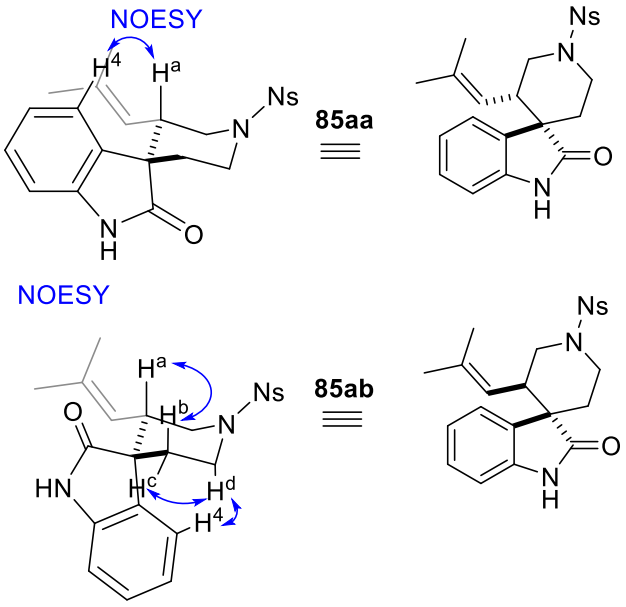


*Figure 45 : diastéréoisomères de **85a***

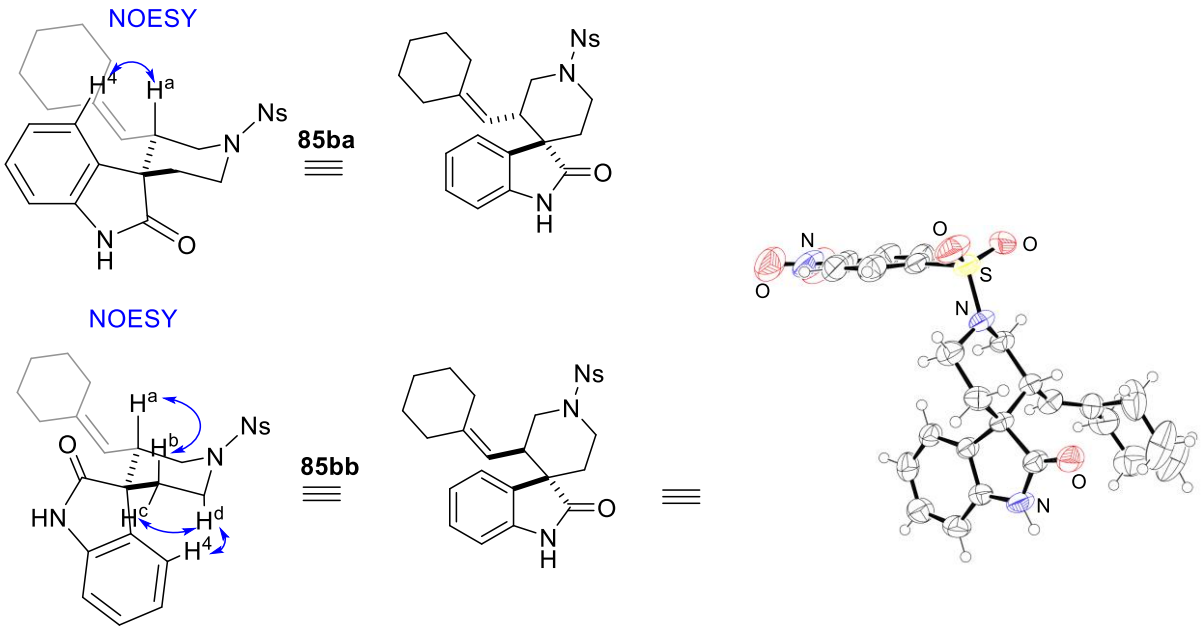


*Figure 46 : diastéréoisomères de **85b***

La configuration relative de **85ca** a pu été déduite d'une part par la corrélation entre le proton H^4 indolique et le proton H^a en position allylique. D'autre part, le proton H^4 corrèle également avec le proton H^c de la pipéridine, ce dernier ayant une constante de couplage de 6.6 Hz avec H^e au pied de l'ester, nous pouvons en déduire que H^c et H^e sont en configuration *cis*. La configuration proposée de **85cb** a été déterminée par plusieurs corrélations NOESY. Tout d'abord, une corrélation NOESY existe entre le proton H^4 indolique et H^g. Le proton H^f, porté par le même carbone que H^g, corrèle à son tour avec H^a au pied du vinyle. D'autre part, H^a corrèle à son tour avec H^c. Ce dernier ayant une constante de couplage de 7.3 Hz avec H^e au pied de l'ester, ces deux protons sont en configuration *cis* (Figure 47).

L'obtention de clichés de diffraction de rayons X de certains diastéréoisomères a ensuite permis de confirmer ces attributions.

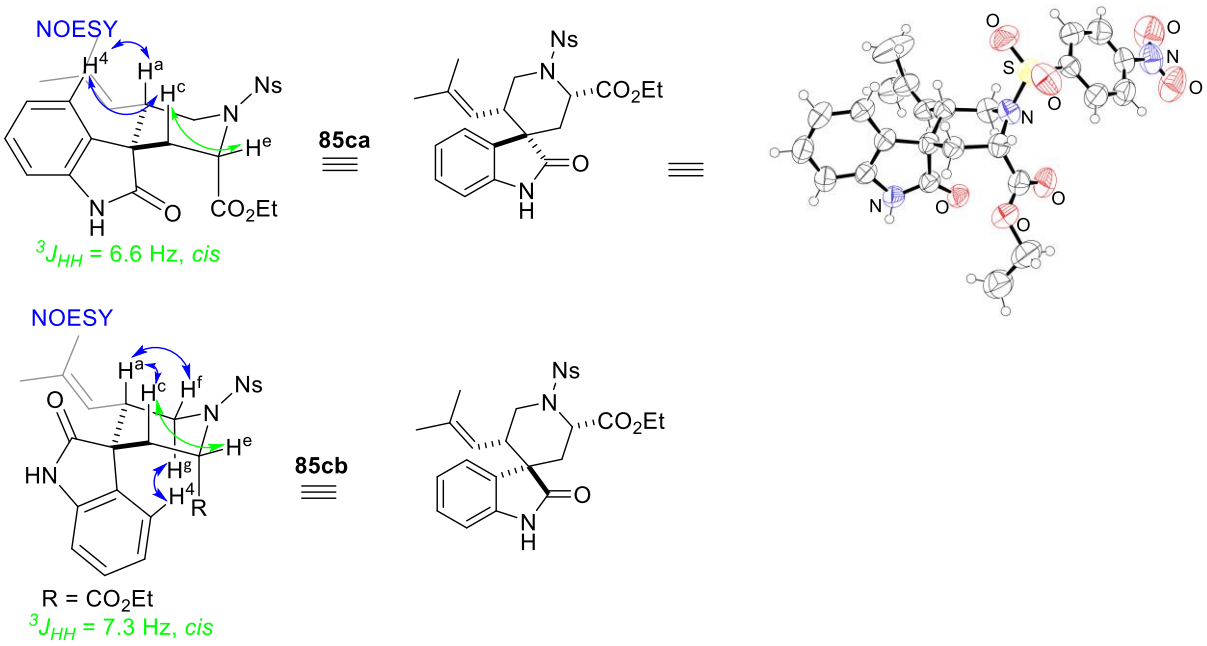


*Figure 47 : diastéréoisomères de **85c***

Cette étude spectroscopique nous permet de dire que la réaction de spirocyclisation contrôle parfaitement la configuration du carbone substitué par le vinyle, tandis que la stéréochimie du carbone quaternaire spiranique n'est pas contrôlée. Deux isomères sont alors formés, sur quatre possibles.

II.J. Réactions de post-fonctionnalisation des spirooxindoles

Dans l'objectif de valoriser les spirooxindoles obtenus et de montrer la diversité structurale qu'il est possible d'atteindre à partir de ces composés, nous avons envisagé quelques étapes de post-fonctionnalisation.

Tout d'abord, nous avons voulu démontrer la faisabilité de la déprotection du groupe nosyle des spirooxindoles. Une méthode connue est l'utilisation de thiophénate,[111] suffisamment nucléophile pour s'additionner sur l'aryle du nosyle et former un complexe de Meisenheimer. Ensuite, la sulfonylamine est éliminée, puis l'amine est libérée avec un dégagement de dioxide de soufre (SO_2). La déprotection du groupe nosyle du spiro[piperidine-3,3'-oxindole] **79a** a été réalisée à l'aide de thiophénate de potassium, généré à partir de thiophénol et de K_2CO_3 dans le DMF. La réaction a conduit au produit déprotégé **87a** avec 87 % de rendement (Schéma 83, a). La déprotection du spirooxindole **85ca** issu de la cyclisation d'un homoallénéyltryptophane a fourni également le produit déprotégé **87b**, avec un rendement de 73 % (Schéma 83, b).

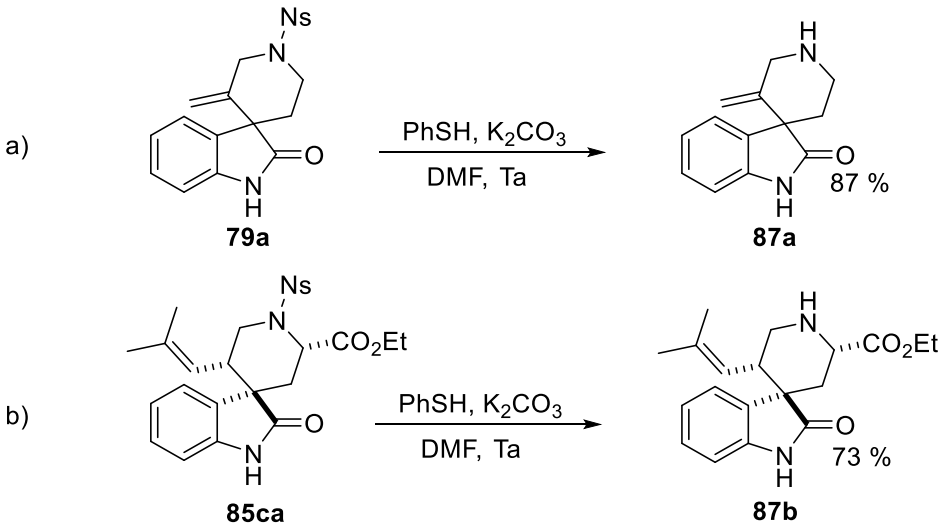


Schéma 83

Nous nous sommes ensuite intéressés à la coupure oxydante du méthylène exocyclique du spirooxindole **79a** par ozonolyse. Nous avons mené l'oxydation sous un flux d'ozone dans le dichlorométhane à -78 °C. Une fois la solution saturée en ozone, l'ozonure formé a été réduit à l'aide d'un excès de diméthylsulfure à -78 °C. La réaction a fourni la cétone correspondante **88** avec un excellent rendement de 97 % (Schéma 84).

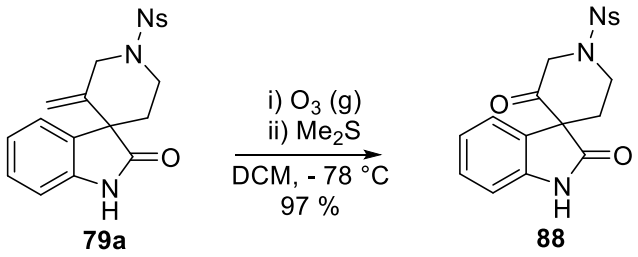


Schéma 84

II.K. Conclusion

Dans ce projet nous avons mis au point une méthode générale de synthèse de spirooxindoles par spirocyclisation de *N*-propargyl-2-halotryptamines catalysée par des complexes d'Au(I), suivie d'une étape d'hydrolyse acide. L'utilisation de substrats analogues, dérivés du tryptophane, a conduit aux produits correspondants avec de bons rapports diastéréomériques.

De plus, l'utilisation de *N*-homoallényl-2-halotryptamines a permis d'obtenir les spirooxindoles correspondants avec des rendements de 39 à 68 %. Il est à noter que l'utilisation d'un allène entraîne la formation d'un centre stéréogène supplémentaire et que les produits sont obtenus sous la forme

d'un mélange de diastéréoisomères. La diastéréosélectivité est faible, en effet, la configuration du carbone quaternaire spiranique n'est pas contrôlée.

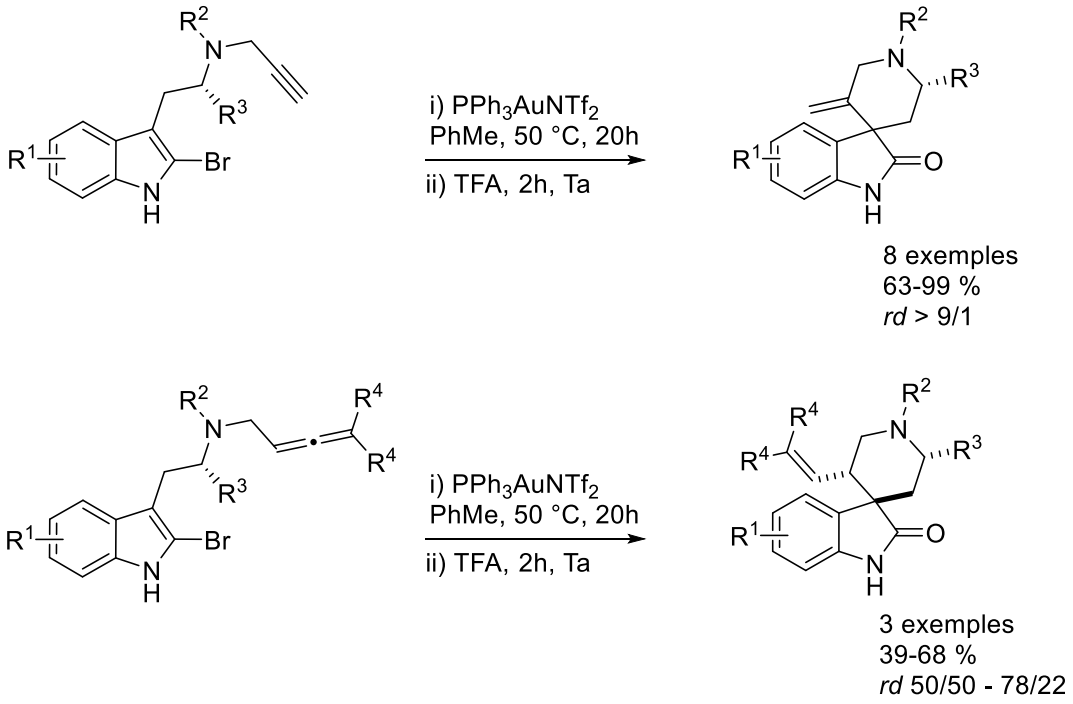


Schéma 85

D'autre part, nous avons envisagé une approche énantiosélective pour la synthèse du spirooxindole **79a** énantioenrichi. Cette étude a conduit au produit désiré avec un rendement de 53 % et un excès énantiomérique de 48 % dans les conditions réactionnelles optimisées.

Finalement, une évaluation des activités biologiques des composés synthétisés sur différentes cibles est en cours dans le cadre de différentes collaborations.

III. Synthèse de Spiroindolénines par catalyse à l'Au(I)

III.A. Introduction : une réactivité inattendue

Dans l'étude bibliographique sur la synthèse de spirooxindoles, nous avons vu que la cyclisation d'une *N*-propargyltryptamine non protégée en position 2 conduit habituellement à la formation d'un azépinoindole.[104] Cette molécule résulterait, d'après Echavarren, du réarrangement d'une spiroindolénine intermédiaire, suivi d'une réaromatisation et de la protodéauration (Schéma 86).[103] Dans l'étude décrite dans la partie précédente du chapitre de ce manuscrit, nous avions favorisé la formation des spiroindolénines par la substitution de la position 2 du noyau indolique par des halogènes. Des 2-bromo-*N*-propargyltryptamines ont pu ainsi être converties en spirooxindoles.[126]

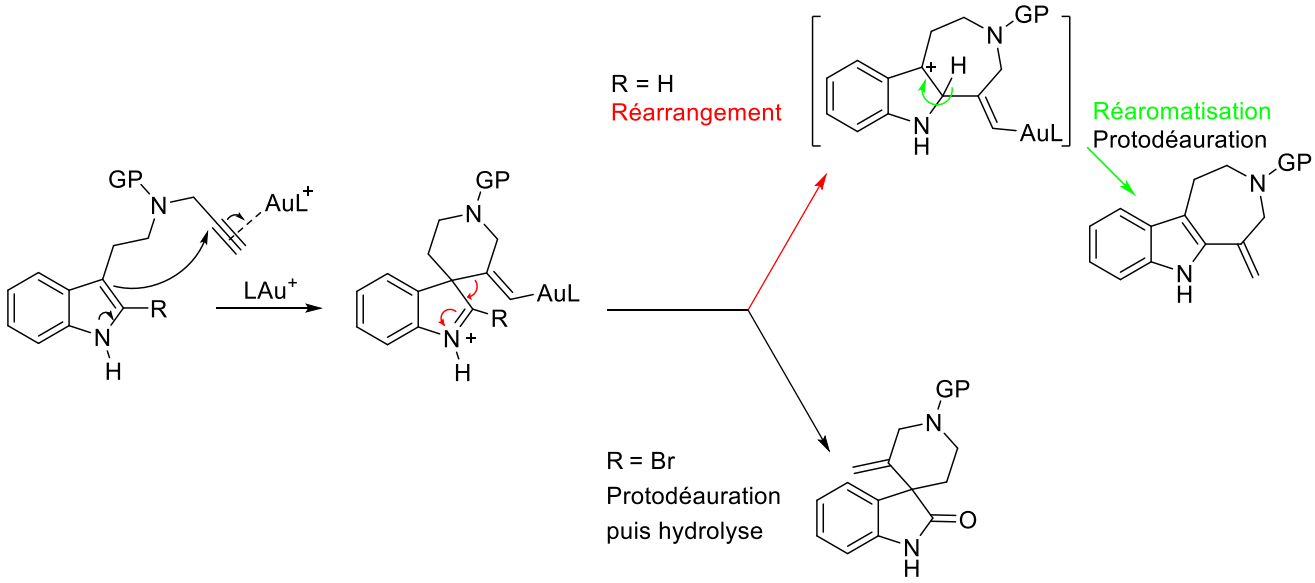


Schéma 86

En examinant diverses stratégies pour la synthèse des *N*-propargyltryptamines qui devaient nous servir comme substrats, nous avons isolé la *N,N*-dipropargyltryptamine **89a**. Disposant de ce composé, nous l'avons engagé dans une réaction en présence du catalyseur d'Echavarren. Nous avons obtenu l'azépinoindole attendu **91a**, formellement issu d'une cyclisation 7-*exo-dig*. Cependant, nous avons obtenu, comme produit majoritaire et de manière surprenante, la spiroindolénine correspondante **90a**, avec un rendement de 49 %. Le ratio **90**/**91** dans le brut réactionnel est de 85/15 (Schéma 87). Cette spiroindolénine est issue de la cyclisation 6-*exo-dig*, sans migration successive du groupement vinyle. Cette réactivité surprenante pourrait être due à la nature du substituant de l'azote de la tryptamine. Dans le cas où ce substituant est un arylsulfonyle (cas décrit par Echavarren), seul l'azépinoindole est observé,[103-104] alors que dans le cas où le groupe est un propargyle, le produit spiranique est observé de façon majoritaire.

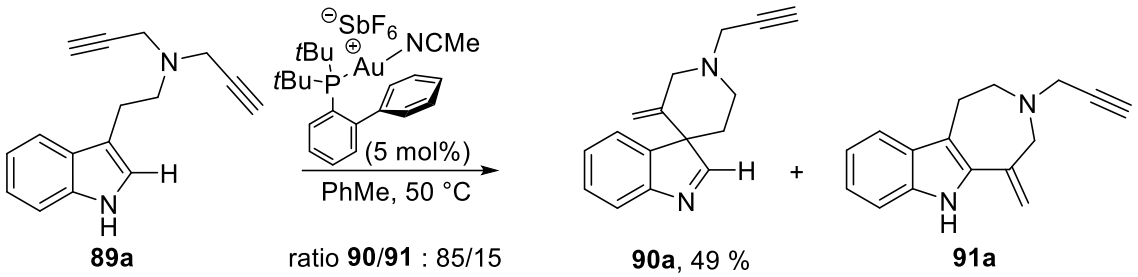


Schéma 87

III.B. Objectifs

A notre connaissance, la formation de spiroindolénine par désaromatisation cyclisante de *N*-propargyltryptamine n'a jamais été décrite catalysée par un métal. Ce résultat est d'autant plus surprenant que Echavarren a montré que la *N*-benzyl-*N*-propargyltryptamine ne réagit pas en présence d'Au(III), invoquant le fait que l'amine tertiaire est apte à coordiner l'or et ainsi le désactiver (Schéma 88).[127] Il n'a toutefois pas évoqué l'utilisation de complexes d'Au(I) sur ce substrat.

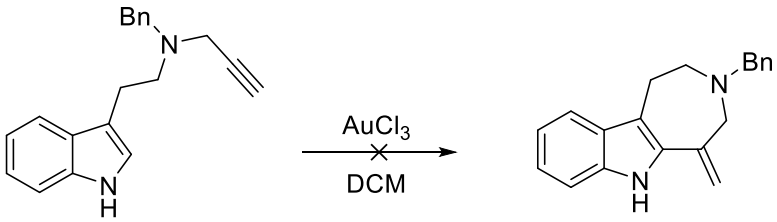


Schéma 88

En faisant l'hypothèse que la différence de réactivité entre les substrats d'Echavarren et le substrat **89a** soit due à la nature du groupe spectateur porté par l'azote de la tryptamine, nous avons décidé d'étudier plus en détail cette réaction inattendue. Nous optimiserons les conditions de formation de la spiroindolénine et généraliserons la réaction à d'autres substrats. De plus, des calculs DFT ont été réalisés de manière à comprendre cette différence de réactivité. Finalement, nous avons développé une version énantiosélective de cette réaction.

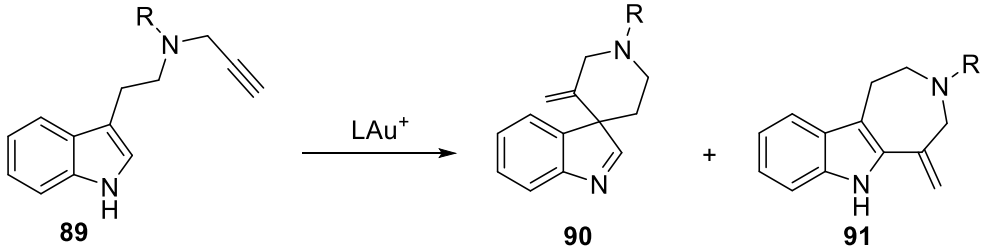


Schéma 89

III.C. Synthèse des substrats

Pour l'étude de cette nouvelle réaction catalytique, nous avons synthétisé divers substrats, possédant un motif *N*-propargyltryptamine, où l'azote est substitué par divers groupements, tels que des propargyles, des allyles, un alkyle ou bien des benzyles.

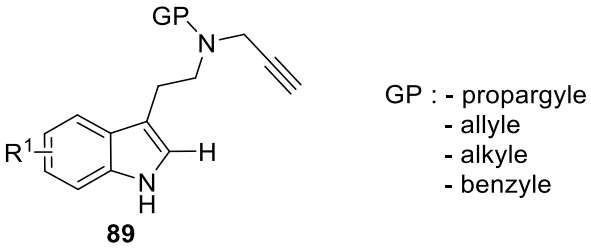
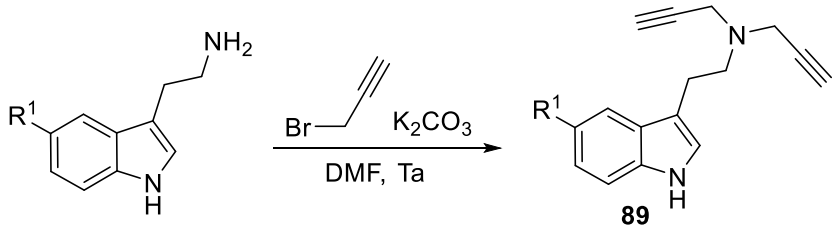


Figure 48

Ces substrats ont été préparés par diverses méthodes décrites ci-dessous.

III.C.1) N,N-dipropargyltryptamines

Les *N,N*-dipropargyltryptamines ont été facilement préparées par double propargylation de l'amine terminale des tryptamines correspondantes. Les tryptamines ont été traitées par 2.2 équivalents de bromure de propargyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF. La *N*,*N*-dipropargyltryptamine a été obtenue avec 83 % de rendement (entrée 1, Tableau 17), et trois autres composés ont été préparés avec d'excellents rendements quels que soient les substituants du noyau indolique (R = Cl, OMe, Me) (entrées 2-4, Tableau 17).



Entrée	R^1	Rdt en **89** (%)
1	H	83 (**89a**)
2	Cl	95 (**89b**)
3	OMe	80 (**89c**)
4	Me	99 (**89d**)

Tableau 17

III.C.2) N-allyl-N-propargyltryptamines

La stratégie de synthèse des *N*-allyl-*N*-propargyltryptamines a été différente. En effet, une méthode de synthèse des *N*-allyltryptamines avait déjà été mise en œuvre au laboratoire en deux étapes,[128] ce qui nous a permis de nous en servir comme intermédiaire et d'effectuer leur propargylation. Les *N*-nosyl-tryptamines **75** ont été allylées, puis déprotégées en utilisant le thiophénate de potassium (Schéma 90).[111]

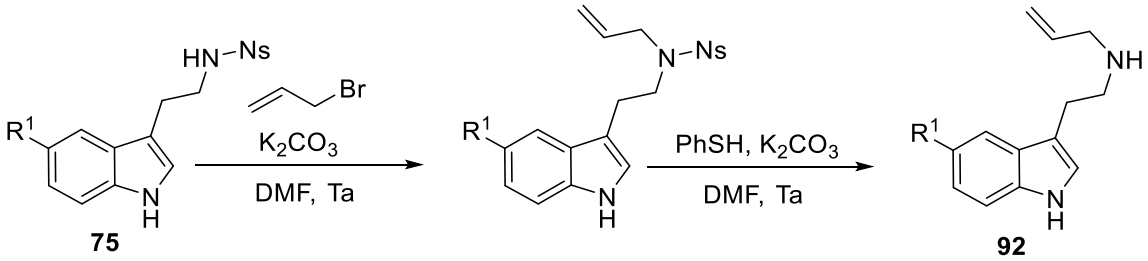


Schéma 90

Les *N*-allyltryptamines **92** ont été mises en réaction avec 1.1 équivalents de bromure de propargyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF, conduisant aux *N*-allyl-*N*-propargyltryptamines. Ces composés ont été obtenus avec un rendement de 80 % pour le dérivé non substitué **89e** et 98 % pour le substrat **89f** fluoré en position 5 (Schéma 91).

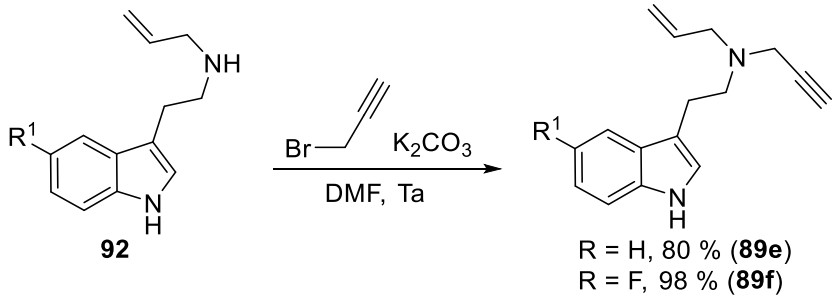


Schéma 91

III.C.3) N-éthyl-N-propargyltryptamine

Des essais d'alkylation de la *N*-propargyltryptamine par divers bromures d'alkyles n'ayant pas fourni les produits désirés, nous avons synthétisé un seul substrat de cette famille. La *N*-éthyl-*N*-propargyltryptamine **89g** a été obtenue par amination réductrice de la *N*-propargyltryptamine, en engageant cette dernière en réaction avec l'acétaldéhyde et le cyanoborohydrure de sodium, en

conditions acides dans le méthanol. Nous avons ainsi isolé **89g** avec un rendement de 38 % (Schéma 92).

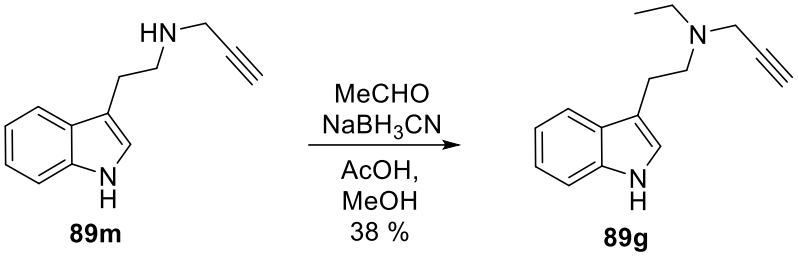
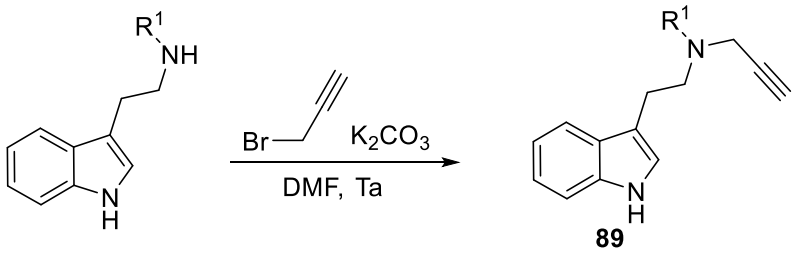


Schéma 92

III.C.4) N-benzyl-N-propargyltryptamines

Pour la synthèse des *N*-benzyl-*N*-propargyltryptamines, la voie synthétique retenue est la propargylation des *N*-benzyl-tryptamines. Celles-ci sont aisément accessibles par amination réductrice des benzaldéhydes correspondants par la tryptamine. L'étape de propargylation a ensuite été réalisée dans le DMF en présence de 1.1 équivalents de bromure de propargyle et de carbonate de potassium (Tableau 18).

La propargylation de la *N*-benzyltryptamine a fourni le produit attendu **89h** avec 80 % de rendement. Le produit **89i** portant un *p*bromobenzyle a été obtenu avec 82 % de rendement. La propargylation de la *p*méthoxy-benzyltryptamine a conduit à un rendement de 50 %. Finalement, les tryptamines portant des substituants volumineux mésitylméthyle **89k** et 1-naphtylméthyle **89l** ont été propargylées avec de bons rendements (entrées 4 et 5).



Entrée	R^1	Rdt en X (%)
1	Bn	80 (**89h**)
2	*p*-BrBn	82 (**89i**)
3	*p*-MeOBn	50 (**89j**)
4	$MesCH_2$[a]	99 (**89k**)
5	NAP[b]	96 (**89l**)

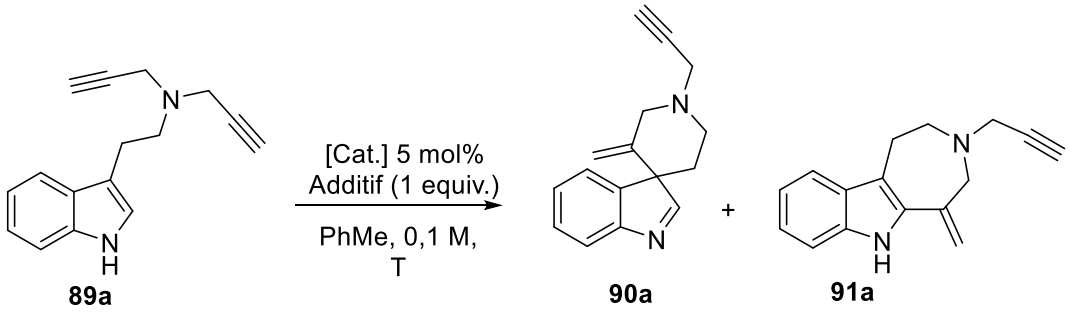
[a] 2,4,6-triméthylbenzyle. [b] 1-naphtylméthyl

Tableau 18

En utilisant ces différentes approches synthétiques, nous avons synthétisé douze *N*-propargyltryptamines qui seront soumises à la catalyse à l'Au(I) pour définir l'étendue de la réaction de spirocyclisation.

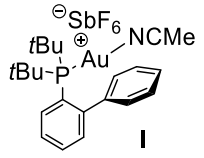
III.D. Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons tout d'abord optimisé les conditions réactionnelles pour la spirocyclisation.
Nous avons engagé la *N*,*N*-dipropargyltryptamine **89a** dans la réaction aurocatalysée en modulant les conditions réactionnelles pour obtenir les meilleurs rendements et ratios possibles en faveur de la spiroindolénine **90a**. Pour cela, nous avons fait varier le complexe d'or, évalué l'impact de divers additifs, puis modifié le solvant et enfin la température (Tableau 19).



89a **90a** **91a**

Entrée	T	[Cat.]	Additif	**90a** /**91a**	Rdt en **90a** (%)[a]
1	50 °C	**I**	-	85/15	49[b]
2	70 °C	**I**	-	90/10	64
3	70 °C	**II**	-	65/35	23
4	70 °C	**III**	-	70/30	4
5	70 °c	**I**	AcOH	**>99/1**	**74**[b]
6	70 °c	**I**	APTS-H_2O	>99/1	65[b]
7	70 °C	**I**	PPTS	-	-[c]
8	70 °C	**I**	TFA	-	-[c]
9	70 °C	-	AcOH	-	-[d]
10	60 °C	**I**	AcOH	96/4	70
11	50 °C	**I**	AcOH	85/15	56
12	40 °C	**I**	AcOH	89/11	68



I

PPh_3AuX
X= SbF_6, **II**
X= NTf_2, **III**

[a] Les rendements ont été déterminés par RMN en utilisant du triméthoxybenzène comme étalon interne. [b] Rendement isolé en produit **90a**. [c] Dégradation. [d] Récupération du produit de départ.

Tableau 19

Comme indiqué précédemment, le substrat **89a** a été engagé dans la réaction de spirocyclisation dans le toluène en présence du catalyseur d'Echavarren à 50 °C conduit à la spiroindolénine **90a** avec un ratio **90a**/**91a** de 85/15 et un rendement isolé de 49 % (entrée 1). La conversion étant de l'ordre de 60 %, nous avons augmenté la température à 70 °C, ce qui a permis d'augmenter le rendement à 64 % et le ratio **90a**/**91a** à 90/10 (entrée 2). La conversion étant supérieure à 80 %, nous avons choisi d'optimiser les autres conditions réactionnelles à cette température.

Deux autres catalyseurs ont été évalués, issus de la métathèse d'anions entre le précatalyseur PPh_3AuCl et deux sels d'argent différents. L'emploi des complexes $Ph_3PAuSbF_6$ et PPh_3AuNTf_2[118] a conduit au produit désiré **90a** avec de faibles sélectivités et de mauvais rendements (entrées 3 et 4). Le catalyseur d'Echavarren a donc été choisi comme étant le meilleur catalyseur pour la réaction.

Dans le souci d'augmenter le rendement, nous avons décidé d'utiliser comme additifs des acides, qui devraient protoner l'azote tertiaire de la tryptamine. En effet, comme l'avait postulé Echavarren, celle-ci pourrait coordiner le complexe d'or et le désactiver partiellement.[127] L'activité catalytique serait alors restaurée par protonation de l'amine. Lorsque nous avons utilisé un équivalent d'acide acétique, la réaction a eu lieu avec une conversion totale, et, à notre surprise, le produit a été obtenu avec une sélectivité totale en faveur du produit **90a**, qui est alors isolé avec un rendement de 74 % (entrée 5). D'autres acides ont par la suite été utilisés comme additifs, mais de moins bons rendements ont été obtenus, voire de la dégradation a été observée (entrées 6-8).
Nous avons ensuite vérifié que l'acide acétique n'était pas catalyseur de la réaction (entrée 9) et nous l'avons choisi comme additif pour la suite de l'étude.

Nous avons enfin cherché à changer la température de la réaction, ce qui a conduit dans tous les cas à une érosion de la sélectivité et du rendement (entrées 10-12).

Les meilleures conditions réactionnelles retenues sont l'utilisation de 5 mol% du catalyseur d'Echavarren dans le toluène à 70 °C en présence d'un équivalent d'acide acétique.

III.E Effet de l'acide

L'utilisation d'acide acétique comme additif a permis d'améliorer à la fois les rendements et la sélectivité de la spirocyclisation. Nous avons cherché à rationaliser son rôle.

1) Comme nous l'avons dit plus haut, l'acide pourrait protoner l'amine tertiaire et ainsi éviter la coordination du complexe d'or. De l'acide méthanesulfonique a notamment déjà été utilisé dans ce but par Yu en 2015 sur des substrats assez proches structuralement des tryptamines **89**.[129]

2) Xu et Hammond ont postulé qu'un acide de Brønsted pourrait, aussi bien qu'un acide de Lewis, assister la dissociation des espèces d'or cationiques de leur contre-anion (Schéma 93), formant des acides de Lewis encore plus forts. Ce processus est appelé catalyse par acide de Lewis assistée par un acide de Brønsted.[130]

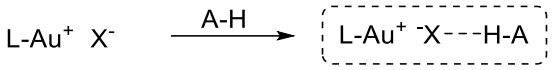


Schéma 93

3) Il a été décrit dans la littérature que la formation d'acétylures d'or, réputés inactifs, était possible en milieu basique.[125b] Dans notre cas, celle-ci pourrait être favorisée par la basicité de la tryptamine. Or, il a été montré que l'utilisation d'acide peut renverser l'équilibre de formation de l'acétylure d'or (Schéma 94).[125b] La formation d'acétylure dans notre réaction pouvant conduire à une inactivation du complexe d'or, l'ajout d'acide pourrait alors restaurer l'activité catalytique.[131]

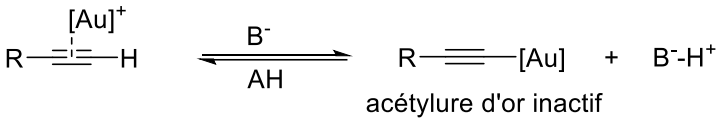


Schéma 94

Afin de vérifier l'hypothèse de formation d'acétylures d'or dans le milieu, une expérience de deutération a été menée. Le substrat a préalablement été deutéré sur son azote indolique en le solubilisant dans du methanol deutéré puis en évaporant ce dernier sous vide. En répétant ce cycle trois fois, il a été possible de deutérer le substrat par échange proton/deutérium à hauteur de 96 %. Le substrat deutéré a été ensuite engagé dans la réaction catalytique en présence d'un équivalent d'acide acétique deutéré (Schéma 95).

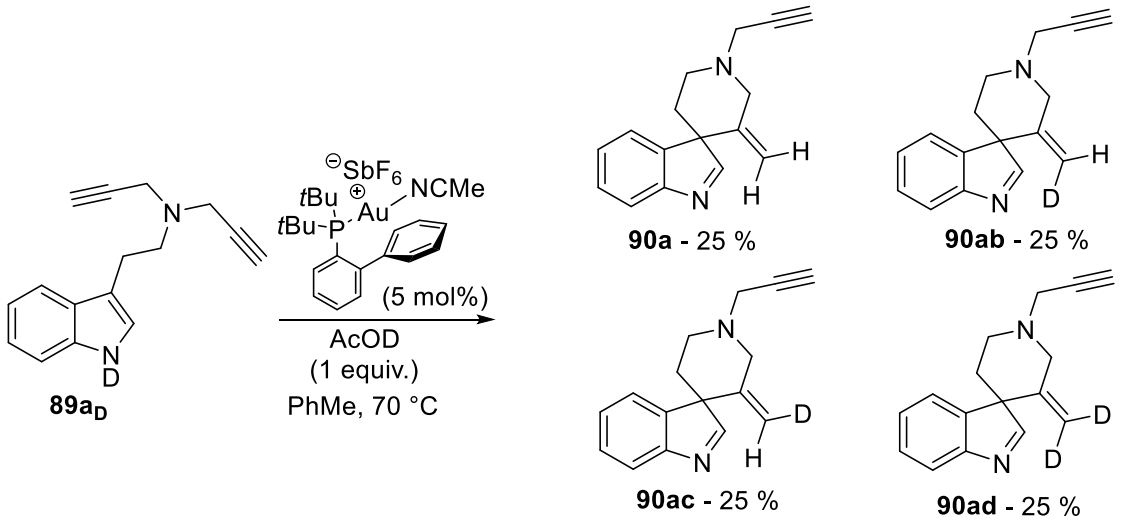


Schéma 95

Les ratios d'incorporation du deutérium sur le méthylène ont pu être calculés à partir de la RMN ^{1}H du mélange de produits formés. En effet, le signal d'un proton est dédoublé lorsqu'un deutérium est introduit sur le même carbone. De plus, en RMN ^{13}C, un triplet est observé pour le carbone oléfinique, prouvant également la présence d'un atome de deutérium.

De manière très étonnante, les signaux des deux protons oléfiniques se sont dédoublés, ce qui implique que ces deux positions ont été partiellement deutérées. De plus, nous pouvons voir par intégration que l'incorporation du deutérium s'est faite à égale mesure sur les deux positions du méthylène.

La spiroindolénine di-hydrogénée **90a** a été formée dans une proportion d'environ 25 %, tandis que les spiroindolénines **90ab** et **90ac**, avec la mono-incorporation d'un atome de deutérium, ont été formées dans une proportion de 25 % sur chaque position du méthylène. La di-deutération est quant à elle estimée à 25 %.

Cela a tendance à montrer est que la formation d'acétylure d'or a lieu, et que son équilibre de formation doit être rapide en présence d'acide. Dans le milieu, nous avons alors la formation de propargyles deutérés en quantité non négligeable (Schéma 96, a).

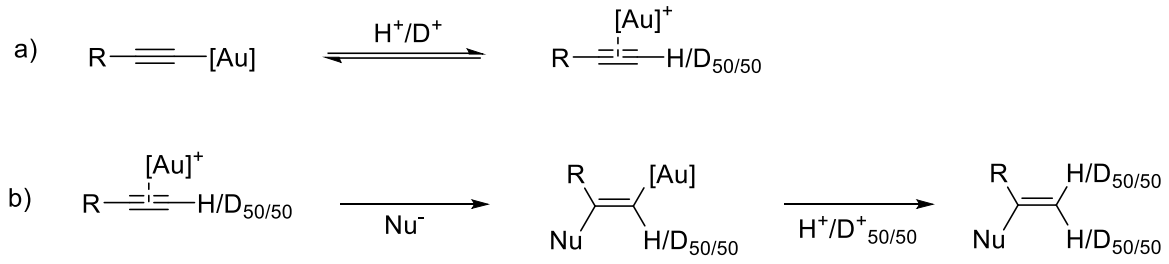


Schéma 96

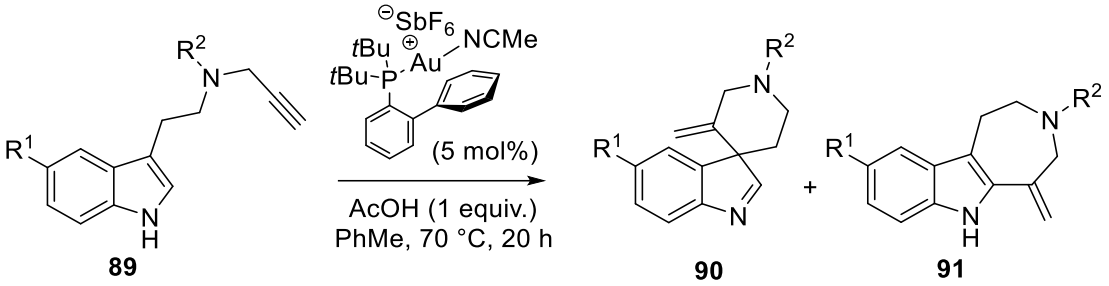
Ensuite, l'alcyne activé subit une attaque nucléophile conduisant à une espèce vinyle-or partiellement deutérée. Xu ayant montré qu'un acide pouvait promouvoir la protodauration d'un complexe d'or,[5b] le vinyle-or peut se reprotoner aussi bien avec un hydrogène qu'avec un deutérium présents dans le milieu, conduisant à la répartition d'espèces hydrogénées et deutérées observée (Schéma 96, b).

L'hypothèse énoncée précédemment sur la formation d'acétylure d'or semble donc validée.

L'effet de l'acide sur la réaction est surement une combinaison des trois rôles énoncés, agissant tous dans le même sens.

III.F. Etendue de la réaction

Une fois les conditions réactionnelles optimisées, nous avons engagé les substrats préalablement préparés dans la réaction de spirocyclisation désaromatisante. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 20.



Entrée	R^1	R^2	Ratio **90**/**91**	Rdt en **90** (%)
1	H	propargyle	99/1 (96/4)[a]	74 (62)[a] (**90a**)
2	Cl	propargyle	99/1	45 (**90b**)
3	OMe	propargyle	99/1	69 (**90c**)
4	Me	propargyle	92/8	71 (**90d**)
5	H	allyle	96/4	73 (**90e**)
6	F	allyle	78/22	58 (**90f**)
7	H	Et	81/19	57 (**90g**)
8	H	Bn	83/17	73 (**90h**)
9	H	*p*-BrBn	85/15	81 (**90i**)
10	H	*p*-MeOBn	83/17	79 (**90j**)
11	H	$MesCH_2$[b]	91/9	86 (**90k**)
12	H	NAP[c]	85/15	84 (**90l**)
13	H	H	-	-

[a] La réaction a été réalisée à l'échelle du gramme. [b] 2,4,6-triméthylbenzyle. [c] 1-naphtylméthyl

Tableau 20

Nous avons déjà vu que la réaction de désaromatisation spirocyclisante de la *N*,*N*-dipropargyltryptamine fournissait la spiroindolénine **90a** avec une régiosélectivité totale et 74 % de rendement. Lorsque la réaction a été réalisée à l'échelle du gramme, un résultat comparable a été obtenu avec un rendement de 62 % et une légère baisse de la sélectivité à 96/4. Ainsi, 615 mg de la spiroindolénine **90a** ont pu être isolés (entrée 1). La réaction fournit les produits pour les *N*,*N*-dipropargyltryptamines diversement substituées, avec une excellente sélectivité dans le cas des tryptamines substituées par un chlore ou un méthoxy (entrées 2 et 3). Il est à noter une diminution

du rendement dans le cas de la 5-chlorotryptamine. Dans le cas de la 5-méthyltryptamine, la sélectivité diminue avec un ratio **90d**/**91d** de 92/8 et le produit spiranique a été isolé avec 71 % de rendement (entrée 4).
Lorsque la *N*-allyl-*N*-propargyltryptamine **90e** a été engagée dans la réaction, nous avons obtenu la spiroindolénine correspondante avec 73 % de rendement et un rapport d'isomères de 96/4 (entrée 5). L'introduction d'un fluor en position 5 a provoqué une chute de la régiosélectivité. En effet, le ratio **90f**/**91f** observé est de 78/22 et le produit est obtenu avec 58 % de rendement (entrée 6).
Nous avons ensuite évalué la réactivité de la *N*-éthyl-*N*-propargyltryptamine **90g** dans les conditions réactionnelles. Nous avons alors obtenu la spiroindolénine avec un rendement de 57 % dans un ratio **90g**/**91g** de 81/19 (entrée 7).
Nous avons par la suite engagé une série de *N*-benzyl-*N*-propargyltryptamines dans cette réaction. Nous avons obtenu les produits correspondants avec un ratio **90**/**91** de l'ordre de 85/15 et des rendements de 73 à 86 %, quelle que soit la nature des benzyles (entrées 8-10 et 12). De manière intéressante, lorsque le substrat **90k** très encombré a été engagé dans la réaction, la sélectivité de la réaction a augmenté avec un ratio **90k**/**91k** de 91/9 (entrée 11).
Finalement, nous avons évalué la réactivité du substrat **89m** non substitué sur son atome d'azote. Mais les produits correspondants n'ont pas été obtenus.

Au cours de cette étude de l'étendue réactionnelle de la spirocyclisation déaromatisante de *N*-propargyltryptamines, nous avons montré que la réaction est transposable à de nombreux substrats portant comme substituant spectateur un propargyle, un allyle, un éthyle ou un benzyle. La réaction permet d'obtenir le produit issu de la spirocyclisation dans une gamme de rendements de 57 à 86 % et des rapports **90**/**91** de 78/22 jusqu'à 99/1. De plus, la réaction peut se faire à l'échelle du gramme sans nécessiter d'optimisation supplémentaire des conditions réactionnelles.

III.G Limitations

Dans ce projet, d'autres substrats n'ont pas donné de bons résultats :
- Un *N*,*N*-dipropargyltryptophane a été préparé et engagé dans la réaction catalytique (Schéma 97). Le produit spiranique **90n** correspondant a été formé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un ratio de 50/50. De plus, la réaction forme environ 20 % de l'azépine **91n** et le mélange de produits obtenu s'est révélé très compliqué à séparer.

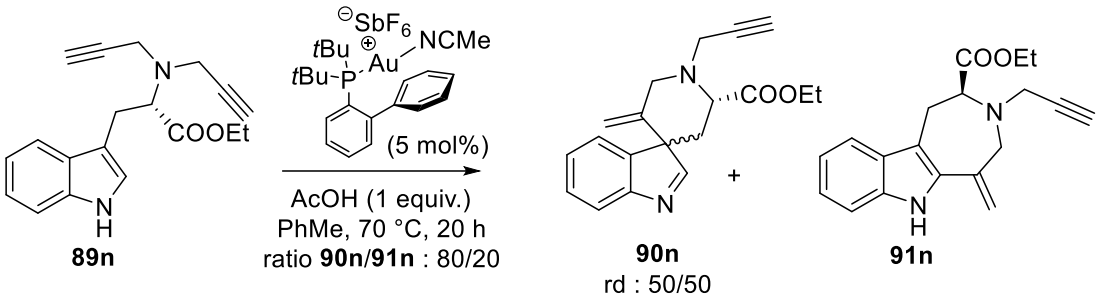


Schéma 97

- Une *N*,*N*-dibut-2-yn-1-yltryptamine a été préparée, mais elle n'a pas réagi dans les conditions définies précédemment.

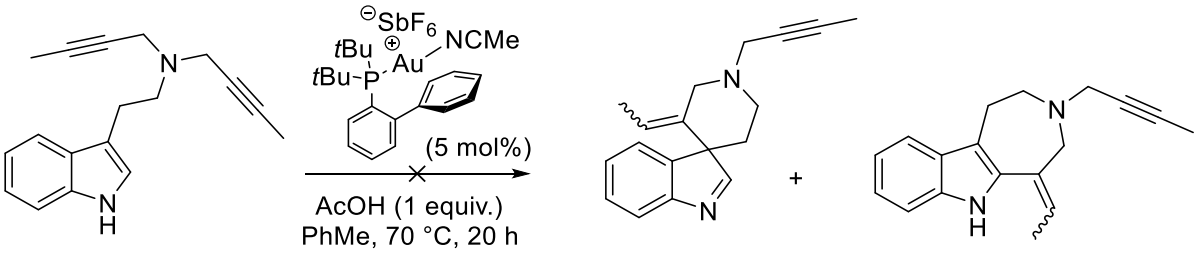


Schéma 98

III.H. Réactivité des spiroindolénines

Dans l'objectif de valoriser les composés spiraniques **90** en synthèse, nous avons réalisé une brève étude de leur réactivité. Tout d'abord, nous avons cherché à exploiter la réactivité du propargyle restant après la cyclisation des *N*,*N*-dipropargyl-tryptamines. Pour cela, nous avons engagé la spiroindolénine **90a** dans une cycloaddition [3+2] de Huysgen[132] avec l'azoture de benzyle, ce qui nous a permis d'obtenir le triazole **92** correspondant avec 72 % de rendement (Schéma 99).

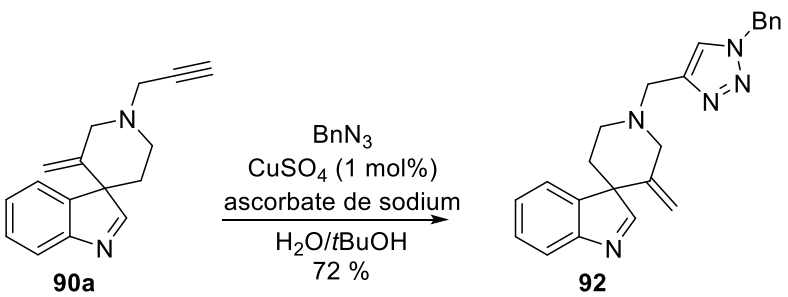


Schéma 99

Toujours en tirant avantage de la présence du propargyle résiduel, nous avons engagé **90a** dans un couplage de Sonogashira avec du iodobenzène en présence de iodure de cuivre et de Pd(II). Nous avons obtenu le produit de couplage **93** avec 43 % de rendement (Schéma 100).

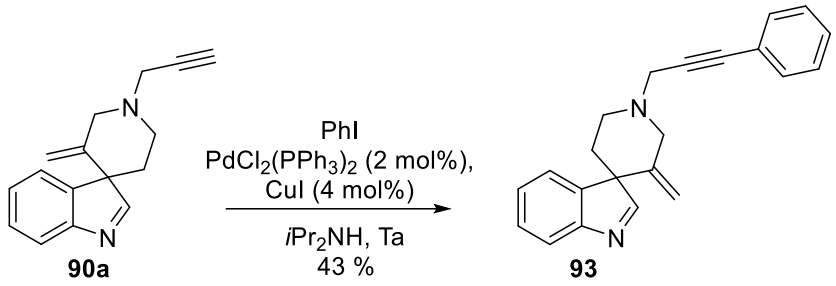


Schéma 100

Nous avons ensuite réalisé un couplage de Suzuki-Miyaura palladocatalysé en tirant parti de la présence d'un bromure aromatique dans le dérivé **90i**. Nous avons engagé ce composé dans la réaction avec l'acide phényl-boronique en présence de Pd(0). Nous avons alors obtenu le produit **94** de couplage avec un rendement de 63 % (Schéma 101).

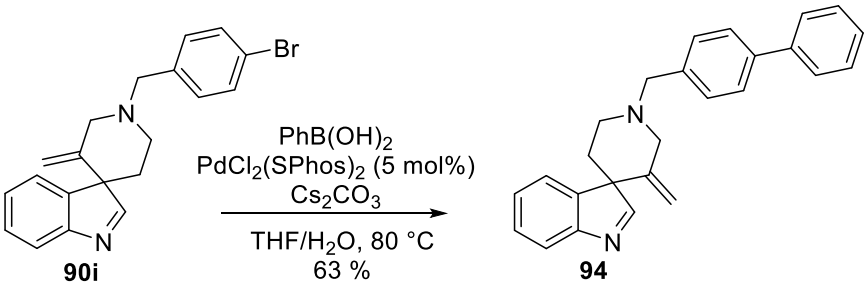


Schéma 101

Finalement nous avons pu réaliser la réduction de la spiroindolénine **90a** avec du borohydrure de sodium dans le méthanol à -20 °C. En effet, le produit se dégrade si la réduction est effectuée à température ambiante. Nous avons obtenu la spiroindoline **95** correspondante avec un rendement de 45%.

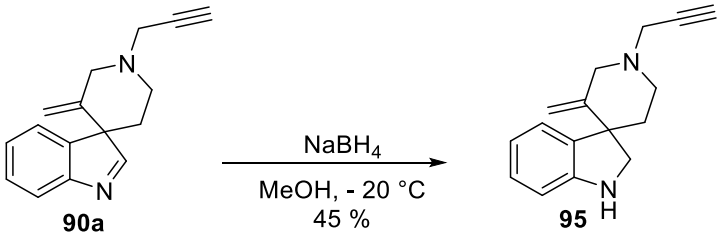
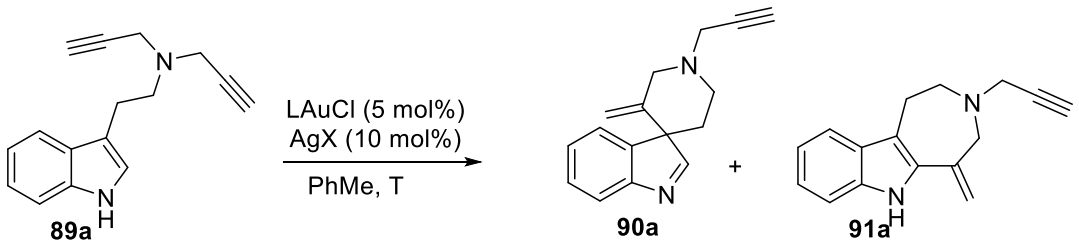


Schéma 102

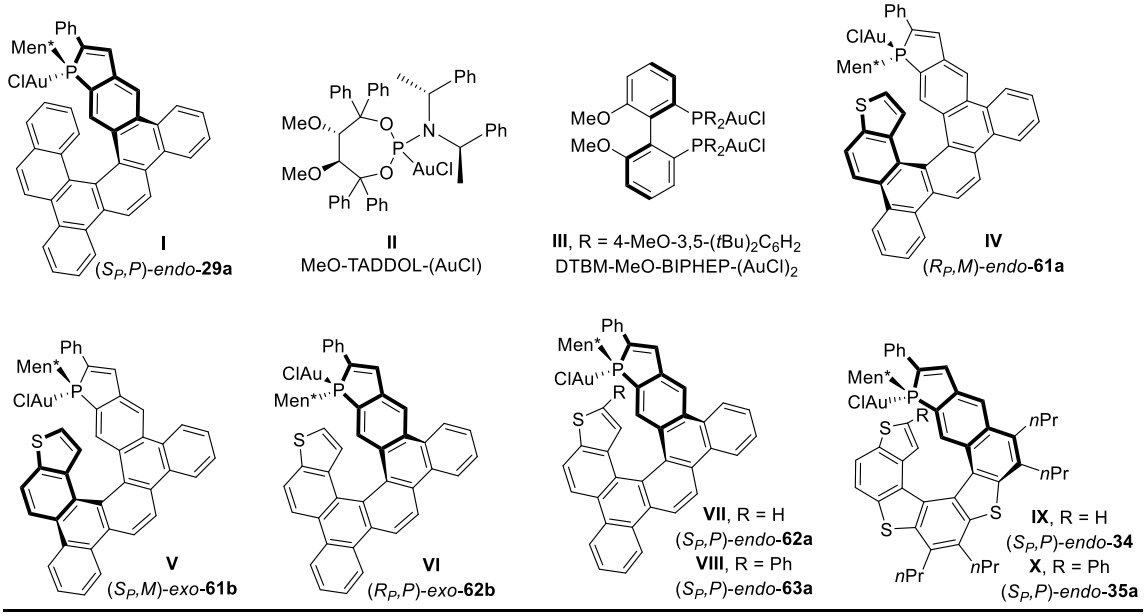
Après avoir démontré que les spiroindolénines **90** pouvaient servir de plateforme pour de multiples transformations, nous avons voulu élargir le potentiel synthétique de la spirocyclisation en évaluant la faisabilité d'une version asymétrique.

III.I Spirocyclisation énantiosélective

La spirocyclisation asymétrique métallocatalysée de *N*-propargyltryptamines n'a jamais été reportée à ce jour dans la littérature. Cependant, des complexes chiraux de métaux tels que l'iridium,[97, 100] ruthénium,[99] ou l'argent[107] ont déjà permis l'accès à des spiroindolénines énantioenrichies par activation d'électrophiles greffés sur des noyaux indoliques. Forts de notre expérience au laboratoire en catalyse énantiosélective par des complexes d'or chiraux, nous avons voulu utiliser ces catalyseurs pour développer une version asymétrique de la spirocyclisation de N-propargyltryptamines.
Nous avons engagé la N,N-dipropargyltryptamine **89a** dans la réaction de spirocyclisation dans différentes conditions (Tableau 21).



Entrée	LAuCl	X	T	Ratio **90a**/**91a**	Rdt en **90a** (%)	ee (%)[a]
1	I	BF_4	50	75/25	29	40
2	I	SbF_6	50	90/10	8	38
3	I	OTf	50	80/20	19	44
4	I	PF_6	50	75/25	41	50
5	I	NaBArF	50	90/10	62	10
6	I	NTf_2	50	75/25	33	56
7	I	NTf_2	70	**80/20**	**81**	**58**
8	II	NTf_2	70	80/20	16	22
9	III	NTf_2	70	**99/1**	**33**	**62**
10[b]	III	NTf_2	70	99/1	28	60
11	IV	NTf_2	70	83/17	35	30
12	V	NTf_2	70	80/20	21	12
13	VI	NTf_2	70	80/20	20	46
14	VII	NTf_2	70	85/15	23	50
15	VIII	NTf_2	70	80/20	27	54
16	IX	NTf_2	70	90/10	63	60
17	X	NTf_2	70	**99/1**	**59**	**68**



[a] les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC sur phase stationnaire chirale en utilisant la colonne Chiracel IE, 95-5 Heptane-EtOH + 0.1 % Et_3N. [b] réaction effectuée en présence d'un équivalent d'acide acétique.

Tableau 21

Nous avons dans un premier temps évalué l'activité catalytique du complexe d'or du ligand HelPhos-P (*S*P,*P*)-*endo*-**29a** (**I**)[25c] dans le toluène à 50 °C, en faisant varier les sels d'argent utilisés (entrées 1 à 6). Les sels d'argent ont une forte influence dans cette réaction, aussi bien sur le ratio **90a**/**91a**, que sur le rendement ou l'excès énantiomérique. Dans un premier temps nous avons cherché le meilleur excès énantiomérique. Nous avons alors sélectionné le bistriflimidate d'argent comme étant le meilleur sel d'argent pour cette réaction, puisqu'il a conduit à la spiroindolénine avec 56 % d'excès énantiomérique et un rendement de 33 % (entrée 6).

Dans cette réaction, la conversion était incomplète, nous avons ensuite augmenté la température à 70 °C et nous avons été heureux d'obtenir un rendement de 81 % grâce à un meilleur taux de conversion. Le ratio **90a**/**91a** a par ailleurs augmenté de 75/25 à 80/20 et l'excès énantiomérique a également été amélioré à 58 % (entrée 7).

Nous avons comparé ensuite le catalyseur **I** avec d'autres complexes chiraux classiquement utilisés en catalyse à l'or, en conservant les conditions optimisées (5 mol% de catalyseur, 10 mol% de $AgNTf_2$, dans le toluène à 70 °C).

L'utilisation du complexe d'Au(I) du phosphoramidite dérivé de TADDOL (**II**)[24c, 133] a conduit à la spiroindolénine avec des résultats moins bons que ceux obtenus avec le complexe de HelPhosP (entrée 8).

La DTBM-MeO-BIPHEP-$(AuCl)_2$ (**III**)[23] a permis d'obtenir **90a** avec une régiosélectivité totale, un rendement faible de 33% et un bon excès énantiomérique de 62 % (entrée 9). Contrairement à ce qui

avait été observé dans la réaction catalysée par le catalyseur d'Echavarren (Tableau 19), l'addition d'acide acétique n'a pas permis d'améliorer les résultats (entrée 10).

Nous avons ensuite étudié l'activité catalytique des complexes d'Au(I) du ligand HelPhos-V. Tous les diastéréoisomères de ces complexes d'Au(I) ont été testé dans la réaction (voir Chapitre 1). Le catalyseur (*R*$_P$,*M*)-*endo*-**61a** (**IV**) a fourni la spiroindolénine avec un rendement de 35 % et 30 % ee, alors que son diastéréoisomère (*S*$_P$,*M*-*exo*-**61b** (**V**) l'a fourni avec 21 % de rendement et un excès énantiomérique de 12 % (entrées 11 et 12). Ce résultat illustre l'importance de l'encapsulation de l'atome d'or dans l'environnement chiral de l'hélice pour atteindre de meilleurs excès énantiomériques.
Ensuite, les ligands dont l'hélice est de chiralité *P* ont été utilisés pour promouvoir la réaction de spirocyclisation. Le catalyseur (*R*$_P$,*P*)-*exo*-**62b** (**VI**) a conduit au produit avec 20 % de rendement et 46 % ee, alors que le catalyseur (*S*$_P$,*P*)-*endo*-**62a** (**VII**) a permis d'obtenir le produit avec un rendement de 23 % et un excès énantiomérique de 50 % (entrées 13 et 14). On observe que l'hélice de chiralité *P* donne la meilleure induction asymétrique.
Finalement, étant donné que nous avons pu introduire un groupement phényle sur la position 2 du thiophène terminal du ligand HelPhos-V, nous avons évalué dans la réaction ce nouveau catalyseur (*S*$_P$,*P*)-*endo*-**63a** (**VIII**). Nous avons alors obtenu la spiroindolénine avec 27 % de rendement et 54 % ee (entrée 15). Ce résultat prouve que la modification du schéma de substitution du thiophène terminal, et donc de l'environnement chiral du métal, peut améliorer légèrement l'excès énantiomérique des produits formés.

Nous avons ensuite engagé dans cette réaction les complexes d'or du ligand HelPhos-S[25b, 25d] développés au laboratoire. Dans cette série également, le noyau thiophène terminal peut-être substitué pour moduler les propriétés catalytiques des complexes d'Au(I) correspondants. En utilisant le catalyseur (*S*$_P$,*P*)-*endo*-**34** (**IX**), nous avons obtenu la spiroindolénine avec un rendement de 63 % et 60 % ee. De manière très intéressante, lorsque le ligand fonctionnalisé avec un phényle (*S*$_P$,*P*)-*endo*-**35a** (**X**) a été utilisé, le produit a été obtenu avec un rendement comparable de 59 %, le rapport **90a**/**91a** a augmentée de 90/10 à 99/1, et un excès énantiomérique augmenté de 8 points, passant à 68 % ee. Ce résultat est le meilleur obtenu jusqu'ici.

De manière générale, le développement d'une version asymétrique de cette réaction de spirocyclisation est un véritable défi que les catalyseurs utilisés jusqu'ici n'ont pas totalement relevé. L'utilisation des catalyseurs hélicéniques a cependant conduit à des résultats encourageants, particulièrement le complexe (*S*$_P$,*P*)-*endo*-**35a** du ligand HelPhos-S (**X**).

III.J. Étude du mécanisme par DFT

Afin de comprendre la sélectivité de la réaction, nous avons entrepris d'effectuer une étude du mécanisme par DFT en collaboration avec le Pr. Vincent Gandon. Dans le but de modéliser la spirocyclisation observée, nous avons établi les différents chemins réactionnels plausibles. Après une activation de la triple liaison du propargyle de **A** par le complexe d'or, l'attaque nucléophile du noyau indolique devrait conduire *via* un processus de cyclisation 6-*exo*-*dig* à l'intermédiaire spiranique **B** postulé par Echavarren[103] et Van der Eycken.[106] Ensuite, deux processus pourraient intervenir. D'une part une protodéauration directe de l'intermédiaire spiranique pour libérer la spiroindolénine **C**, et d'autre part un processus de réarrangement conduisant à **D**, suivi d'une réaromatisation et d'une protodéauration pour libérer l'azépinoindole **E**.

Dans le but de comprendre pourquoi avec des substrats portant un groupe R riche en électrons nous obtenons majoritairement la spiroindolénine **C** et, dans le cas d'un groupe R électroattracteur Echavarren obtient exclusivement l'azépinoindole **E**, nous avons modélisé les chemins réactionnels suivis par ces différents substrats. Seront présentés ici les résultats obtenus pour Z = N-CH_2-CΞCH (série a), Z = NH^+-CH_2-CΞCH (série b), et Z = N-SO_2Ph (série c).

Les structures **A**, **B**, **C**, **D**, et **E** ont été optimisées en utilisant Gaussian 09 [134]au niveau B3LYP[134b-e] de la théorie de la fonctionnelle de densité. L'or a été décrit au moyen de la base LANL2DZ, les autres éléments par la base 6-31G(d,p). De simples points ont ensuite été réalisés à l'aide de la fonctionnelle M06, de la base def2-QZVP pour l'or, et de la 6-311+G(2d,p) pour les autres éléments. Les énergies libres de Gibbs (kcal/mol) présentées sont celles obtenues au niveau M06 et prennent en compte l'effet du solvant, obtenu par correction CPCM pour le toluène (ΔG_{298}, kcal/mol).

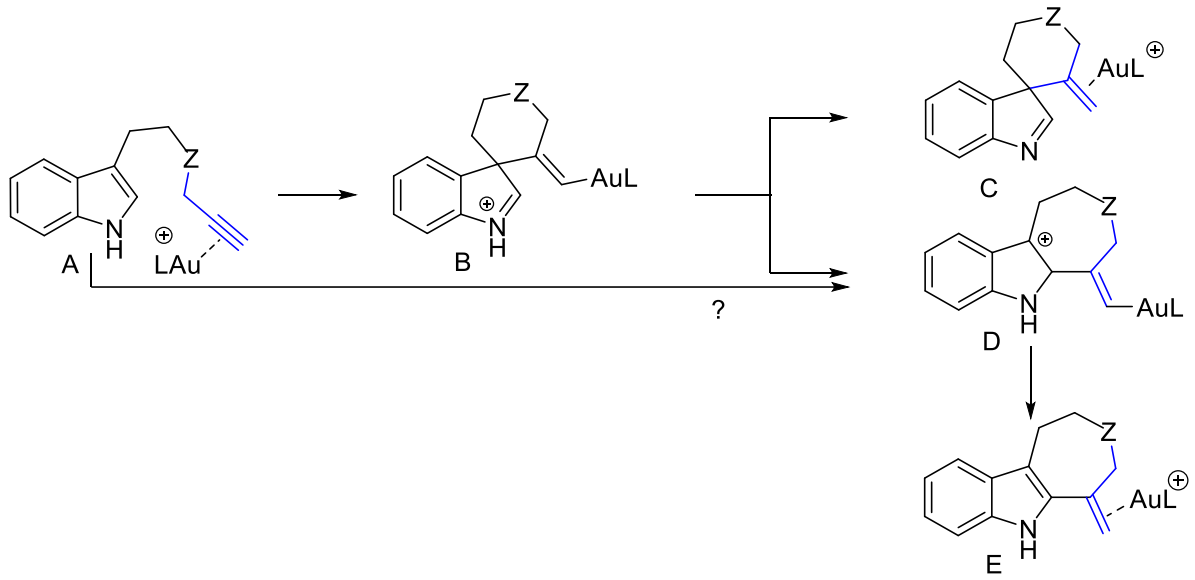


Schéma 103

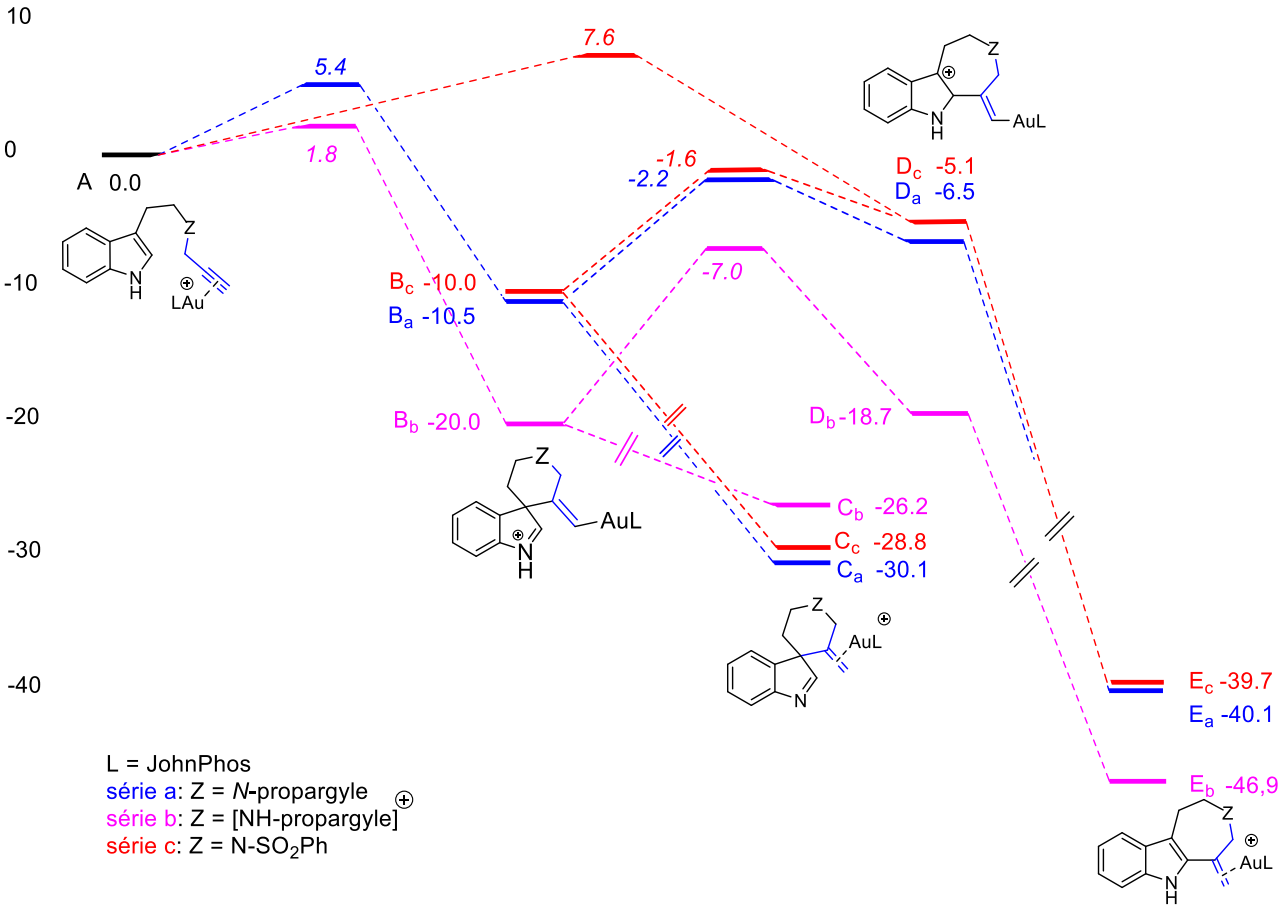


Schéma 104

Le complexe $\mathbf{A_a}$ Lau-(*N*,*N*-dipropargyltryptamine) donne le complexe spiranique $\mathbf{B_a}$ en nécessitant seulement 5.4 kcal/mol d'énergie libre d'activation et en libérant 10.5 kcal/mol. La protodéauration convertissant le complexe $\mathbf{B_a}$ en le complexe $\mathbf{C_a}$ ne peut pas avoir lieu de manière intramoléculaire pour des raisons géométriques. Cette étape a probablement lieu *via* un processus intermoléculaire et n'a donc pas pu être calculée. Le complexe $\mathbf{C_a}$ se trouve à - 30.1 kcal/mol par rapport au complexe de départ. D'autre part, le complexe $\mathbf{B_a}$ peut se réarranger en complexe $\mathbf{D_a}$, *via* un état de transition accessible, à 8.3 kcal/mol au-dessus de $\mathbf{B_a}$. $\mathbf{D_a}$ reste cependant moins stable que $\mathbf{B_a}$. La protodéauration de $\mathbf{D_a}$ peut ensuite conduire à $\mathbf{E_a}$ mais n'a pas pu être calculée car elle correspondrait à un shift de proton 1,3 interdit par symétrie si elle était intramoléculaire. Néanmoins, $\mathbf{E_a}$ est plus bas en énergie de 10.0 kcal/mol que $\mathbf{C_a}$ et est de 40.1 kcal/mol plus stable que $\mathbf{A_a}$. Nos résultats expérimentaux (Tableau 20, entrées 1 à 4) nous fournissant majoritairement le produit spiranique tendent à montrer que la protodéauration de **B** pour donner **C** est un processus plus rapide que le chemin **B**-**D**-**E**.

De manière très intéressante, le même chemin réactionnel calculé avec l'espèce protonée Z = [NH-propargyle]$^+$ est encore plus favorable. La conversion de $\mathbf{A_b}$ en $\mathbf{B_b}$ libère 20.0 kcal/mol d'énergie libre avec une barrière d'activation de seulement 1.8 kcal/mol, ce qui représente un gain de 9.5 kcal/mol

par rapport à la série non-protonée. Le passage de $\mathbf{B_b}$ à $\mathbf{D_b}$ nécessite plus d'énergie avec une barrière d'activation de 13.0 kcal/mol. Et $\mathbf{D_b}$ est moins stable que $\mathbf{B_b}$.

Comme précédemment, si l'étape de protodéauration est assez rapide, la réaction conduit à l'intermédiaire **C**, car l'étape de réarrangement de **B** en **D** est moins favorable. De plus, au-delà de l'effet de l'ajout d'acide sur les énergies de transition du chemin réactionnel, celui-ci est à même d'assister l'étape de protodéauration et par là favoriser encore plus le chemin **B**-**C** plutôt que **B**-**D**. Comme cela a été évoqué précédemment, il a été prouvé par Hammond et Xu que des vinyles d'or pouvaient être déaurés en présence d'acide.[125b]

Pour conclure sur la série [NH-propargyle]$^+$, il faut préciser que nous avons présenté ici le chemin réactionnel emprunté par l'un des diastéréoisomères existants. En effet, une fois l'amine protonée et le centre spiranique formé, chaque intermédiaire existe sous la forme d'un couple de diastéréoisomères. Les calculs ont été effectués sur les deux isomères et la série que nous avons choisi de présenter ici est la plus favorable des deux.

Pour compléter cette étude théorique, qui explicite partiellement la régiosélectivité observée expérimentalement, nous avons mené des calculs sur le substrat décrit par Echavarren protégé par un phénylsulfonyle. Ceux-ci ont permis de mettre en évidence un chemin réactionnel que nous n'avions pas prévu au début de notre étude. En effet, alors que le complexe spiranique **B** était imaginé comme l'intermédiaire unique pour la réaction, nous n'avons pas pu trouver de chemin réactionnel direct entre $\mathbf{A_c}$ et $\mathbf{B_c}$. Au contraire, un état de transition entre $\mathbf{A_c}$ et $\mathbf{D_c}$ a été trouvé (Figure 49), possédant une barrière énergétique faible de 7.6 kcal/mol et libérant une énergie libre de 5.1 kcal/mol. Il faut noter que cet état de transition n'a pas pu être trouvé dans la série des dipropargylamines préalablement étudiées. L'intermédiaire $\mathbf{D_c}$ peut évoluer suivant deux chemins réactionnels, le premier étant la réaromatisation et la protodéauration conduisant à $\mathbf{E_c}$ situé à -39.7 kcal/mol, et le deuxième étant la contraction du cycle azépine de $\mathbf{D_c}$ en pipéridine dans $\mathbf{B_c}$ avec une barrière énergétique faible de 3.5 kcal/mol. Il semble de nouveau que la protodéauration soit le processus le plus rapide étant donné qu'expérimentalement, la réaction conduit exclusivement à l'azépinoindole.

La différence de chemin réactionnel observée peut s'expliquer en comparant les états de transition TS_{AaBa} et TS_{AcDc} (Figure 49). En effet, nous pouvons constater sur ces représentations des états de transition calculés que les distances entre le carbone du propargyle activé par le catalyseur d'Echavarren et les carbones 2 et 3 du noyau indolique varient suivant la fonctionnalisation de la propargylamine. Dans le cas de TS_{AcDc}, le carbone du propargyle activé se trouve plus proche du carbone 2 du noyau indolique que du carbone 3 (2.27 et 2.52 Å), la cyclisation a donc lieu sur le carbone 2. Cette différence entre les distances est due à une probable gêne stérique entre le phénylsulfonyle et le ligand JohnPhos. Dans le cas de la *N,N*-dipropargylamine, le second propargyle ne crée aucune gêne stérique, le carbone du propargyle activé se trouve à égale distance des carbones 2 et 3 du noyau indolique, la cyclisation a alors lieu sur le carbone 3 plus nucléophile. Le cas des cyclisations sur les tryptamines fonctionnalisées par des benzyles encombrés n'a pas été traité. Puisque nous obtenons le produit spiranique majoritairement, nous pouvons supposer que le

caractère sp_3 de l'azote permet un degré de liberté suffisant pour que la molécule adopte une configuration n'entraînant que peu de gêne stérique.

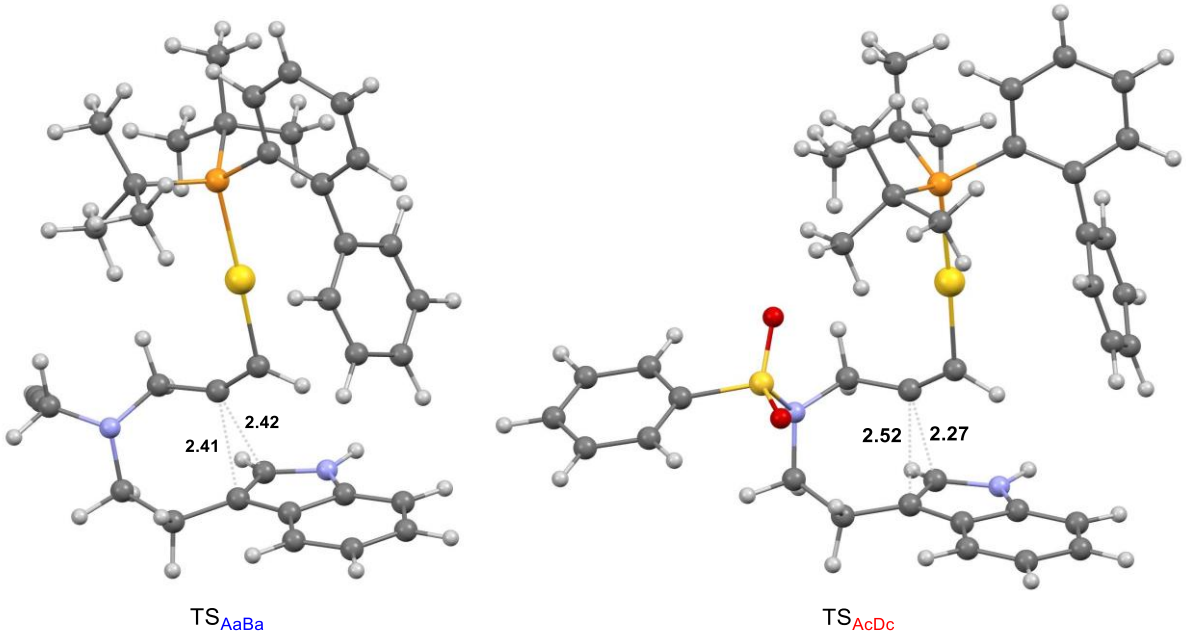


Figure 49

Par des calculs de DFT nous avons pu modéliser la réaction de spirocyclisation catalysée par un complexe d'or de *N*-propargyltryptamines substituées par différents groupements. En supposant que la protodéauration est l'étape la plus rapide, les calculs corroborent nos résultats. De plus, les calculs montrent que l'intermédiaire spiranique généralement postulé n'est pas nécessairement un intermédiaire du cycle catalytique pour tous les substrats, et que cela dépend de leur fonctionnalisation. Il apparait que la formation de l'azépinoindole est un cas particulier, spécifique aux *N*-propargyltryptamines fonctionnalisées par des groupes sulfonyles. Par conséquent, ce qui était établi comme une règle dans la littérature devrait être revu en fonction du groupe porté par l'atome d'azote de la tryptamine.

III.K. Conclusion

Dans cette partie, nous avons décrit la synthèse de spiroindolénines par spirocyclisation déaromatisante de *N*-propargyl, *N*-allyl, *N*-éthyl et *N*-benzyl *N*-propargyltryptamines promue par des complexes d'or. Cette réaction forme le produit spiranique **90** avec de hautes régiosélectivités, au contraire de ce qui avait été préalablement décrit dans la littérature pour les *N*-sulfonylphényl-*N*-propargyltryptamines pour lesquels seuls les azépinoindoles avaient été obtenus.[103-104] Nous avons synthétisé 12 spiroindolénines avec des rendements de 45 à 86 % et des régiosélectivités excellentes.

De plus, la montée en échelle de cette réaction jusqu'au gramme est facile. Le développement préliminaire d'une version asymétrique de la réaction a été réalisé et la spiroindolénine **90a** a pu être obtenue avec un excès énantiomérique encourageant de 68 % à l'aide d'un complexe d'Au(I) de phosphahélicène. Par des calculs de DFT, nous avons pu apporter des pistes pour la compréhension de la régiosélectivité observée, et compléter les hypothèses faites par Echavarren[103] et Van Der Eycken[106] sur la formation d'un intermédiaire spiranique préalable à la formation d'un azépinoindole. La réactivité des spiroindolénines obtenues par cette méthodologie peut être exploitée par différentes réactions pallado- ou cupro- catalysées ou par réduction. Bien que la majorité des réactions catalysées par des complexes d'Au(I), et impliquant des amines, soit décrite avec des groupements électroattracteurs sur l'azote, sur la base de l'hypothèse que les amines basiques désactiveraient l'activité catalytique des complexes d'Au(I), cette étude contribue à montrer que la catalyse à l'or n'est pas incompatible avec les substrats possédant des amines nucléophiles. Dans ce cas, les acides peuvent néanmoins être des additifs de choix pour augmenter l'activité catalytique.

IV. Conclusion générale

Dans ce chapitre nous avons décrit des spirocyclisations de *N*-propargyltryptamines catalysées par des complexes d'Au(I).

Dans une première partie, nous avons souligné l'importance de la fonctionnalisation des *N*-propargyltryptamines en position 2, pour garantir une régiosélectivité de la cyclisation en position 3. Nous avons alors proposé la fonctionnalisation astucieuse par un atome de brome pour obtenir, après cyclisation, des 2-bromo-spiroindolénines facilement hydrolysables en spirooxindoles. Nous avons, à cette occasion, synthétisé dix spirooxindoles avec des rendements de 39 à 99 % et des ratios diastéréomériques de 50/50 à 93/7.

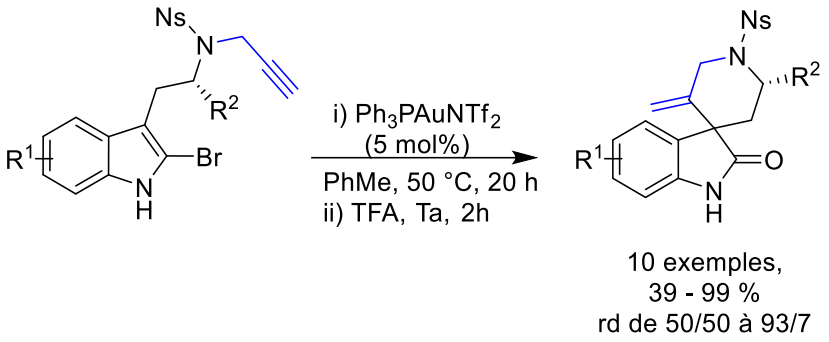


Schéma 105

Dans une seconde partie nous avons exploité une réactivité totalement inattendue. En effet, nous avons été capables de nous affranchir de la substitution sur la position 2 et de synthétiser néanmoins des spiroindolénines. Nous avons mis à profit cette réactivité pour effectuer la synthèse de douze dérivés spiroindolénines. Même si la spiroindolénine et l'azépinoindole sont formés conjointement, les spiroindolénines sont largement majoritaires et sont isolées avec de bons rendements.

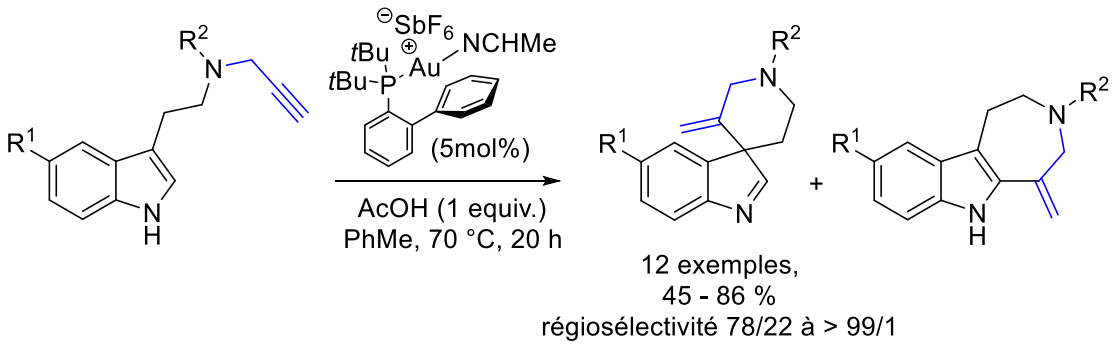


Schéma 106

CHAPITRE 3 : Hydroarylation auro-catalysée de dérivés pyrroliques, application à la synthèse totale du (-)Rhazinilame.

I. Introduction

I.A. Contexte bibliographique

Jusqu'à présent, nous avons travaillé sur des méthodologies de spirocyclisations intramoléculaires d'indoles catalysées par des complexes d'Au(I). Celles-ci portaient sur des dérivés fonctionnalisés en position 3 par des chaines insaturées (Schéma 107, a). Pour élargir notre étude, nous avons voulu mettre en œuvre la réaction d'hydroarylation intramoléculaire de pyrroles ou d'indoles portant un électrophile greffé en position 1. L'hydroarylation de ces composés devrait conduire à des motifs cycliques, incorporant un méthylène à partir d'alcyne (Schéma 107, b), ou incorporant un vinyle exocyclique à partir d'allènes (Schéma 107, c). L'utilisation d'un alcyne comme électrophile conduirait à un produit achiral, il nous a alors paru plus intéressant d'étudier l'hydroarylation de fonctions allène, à même de conduire à un produit chiral (Schéma 107, c).

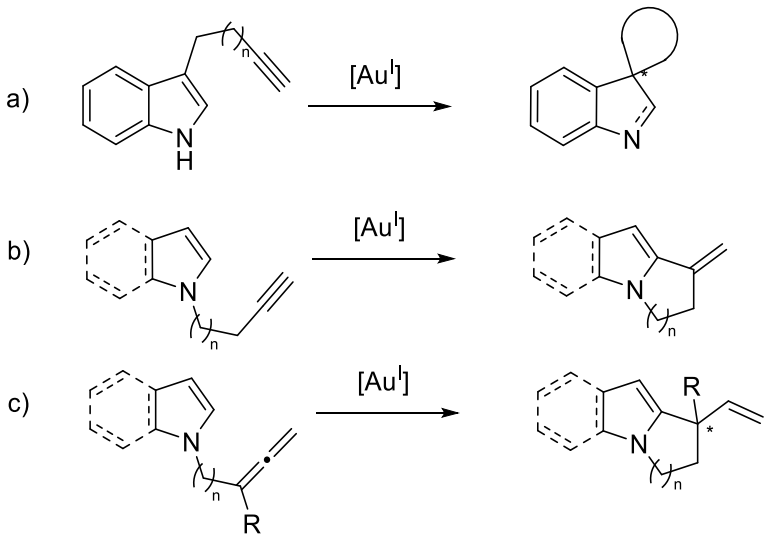


Schéma 107

À notre connaissance, le seul exemple d'hydroarylation de 1-homoallénylindole a été décrit par Toste dans le cadre de la synthèse totale des Flinderoles B et C (Schéma 108).[135] La cycloisomérisation 5-*exo-trig* de **96** catalysée par l'Au(I) conduit au produit **97** désiré avec une très bonne diastéréosélectivité.

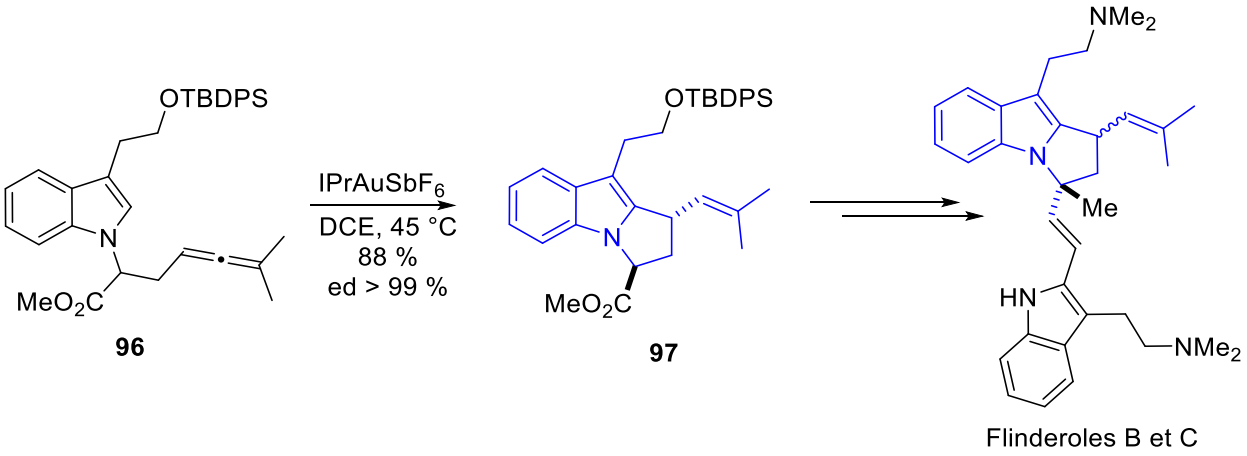


Schéma 108

L'hydroarylation de pyrroles catalysée par des complexes d'Au(I) est également rare dans la littérature. En 2006 Nelson a publié le seul exemple de cyclisation diastéréosélective d'un *N*-homoallénylpyrrole énantiopur **98** conduisant à la tétrahydroindolizine **99** énantioenrichie. Celle-ci a par la suite été utilisée comme brique de base pour la synthèse totale du (-)-Rhazinilame.[136]

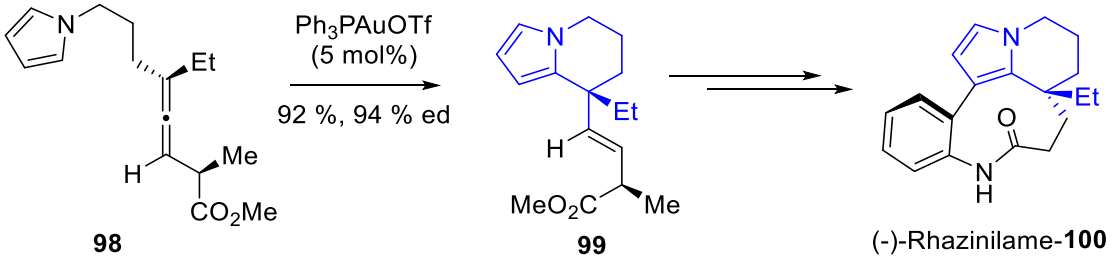


Schéma 109

Dans les deux seuls exemples d'hydroarylation de *N*-homoallényl-indole ou -pyrrole, l'étape de cyclisation à l'Au(I) est réalisée de manière diastéréosélective.

Étant particulièrement intéressés par la structure tétracyclique complexe du (-)-Rhazinilame, nous avons décidé d'en réaliser la synthèse totale en nous inspirant du travail de Nelson. De plus, nous chercherons à raccourcir la synthèse en incluant une étape énantiosélective.

Depuis son isolement de *Melodinus australis* en 1965,[137] le (-)-Rhazinilame a été isolé de *Rhazya stricta*[138] et de l'*Apocynaceae* malaisienne.[139] Cette molécule fait partie d'une famille d'alcaloïdes indoloterpéniques naturels, dérivée d'*Aspidosperma* (Figure 50). En 1997, une équipe de l'ICSN a montré que cette molécule n'était pas en réalité un produit naturel, mais un artéfact issu du dihydro-Rhazinilame, oxydé pendant son extraction.

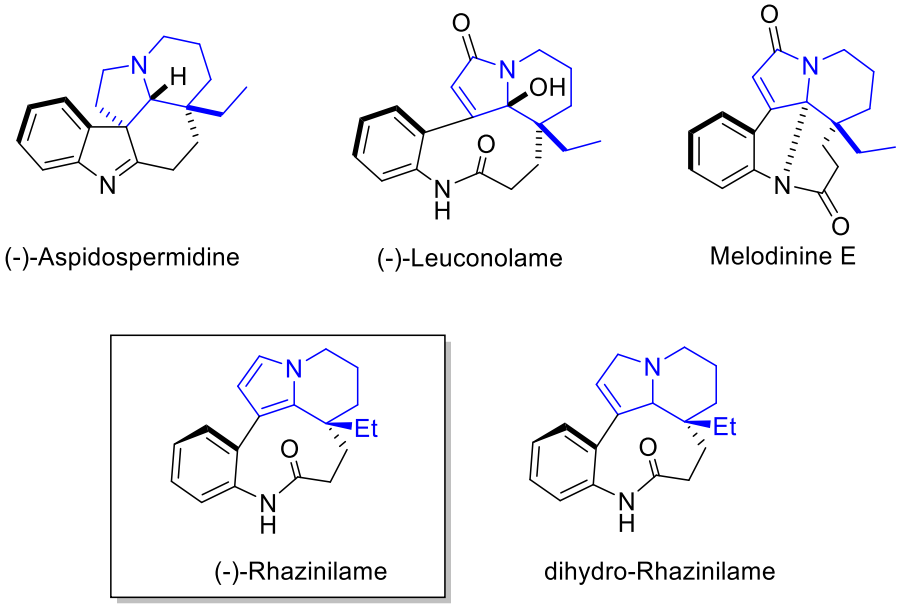


Figure 50

Le (-)-Rhazinilame a grandement attiré l'attention de la communauté scientifique car il a induit une forte inhibition de l'équilibre microtubule-tubuline.[140] Il interfère donc dans la réplication cellulaire, ce qui en avait fait un bon candidat pour le traitement de cancer. Finalement, cette molécule s'est révélée inactive *in vivo*, probablement à cause de son oxydation dans les microsomes du foie.[141] De nombreux analogues de cette molécule ont été synthétisés pour contourner ce problème, mais jusqu'à maintenant aucun n'a encore été envisagé comme candidat médicament.

I.B. Les synthèses totales asymétriques du (*R*)-(-)-Rhazinilame.

Depuis son isolement, de nombreuses synthèses totales du Rhazinilame ont été publiées. Parmi celles-ci, sept sont énantiosélectives et fournissent le produit avec des rendements globaux de 1.6 à 19.8 % et des excès énantiomériques de 74 à plus de 99 % (Figure 51).[136, 142] Sames a été le premier à décrire une synthèse totale du (-)-Rhazinilame.[142a] Son approche élégante a consisté à synthétiser une tétrahydroindolizine achirale, puis à la désymétriser par activation CH catalysée par un complexe de platine chiral.

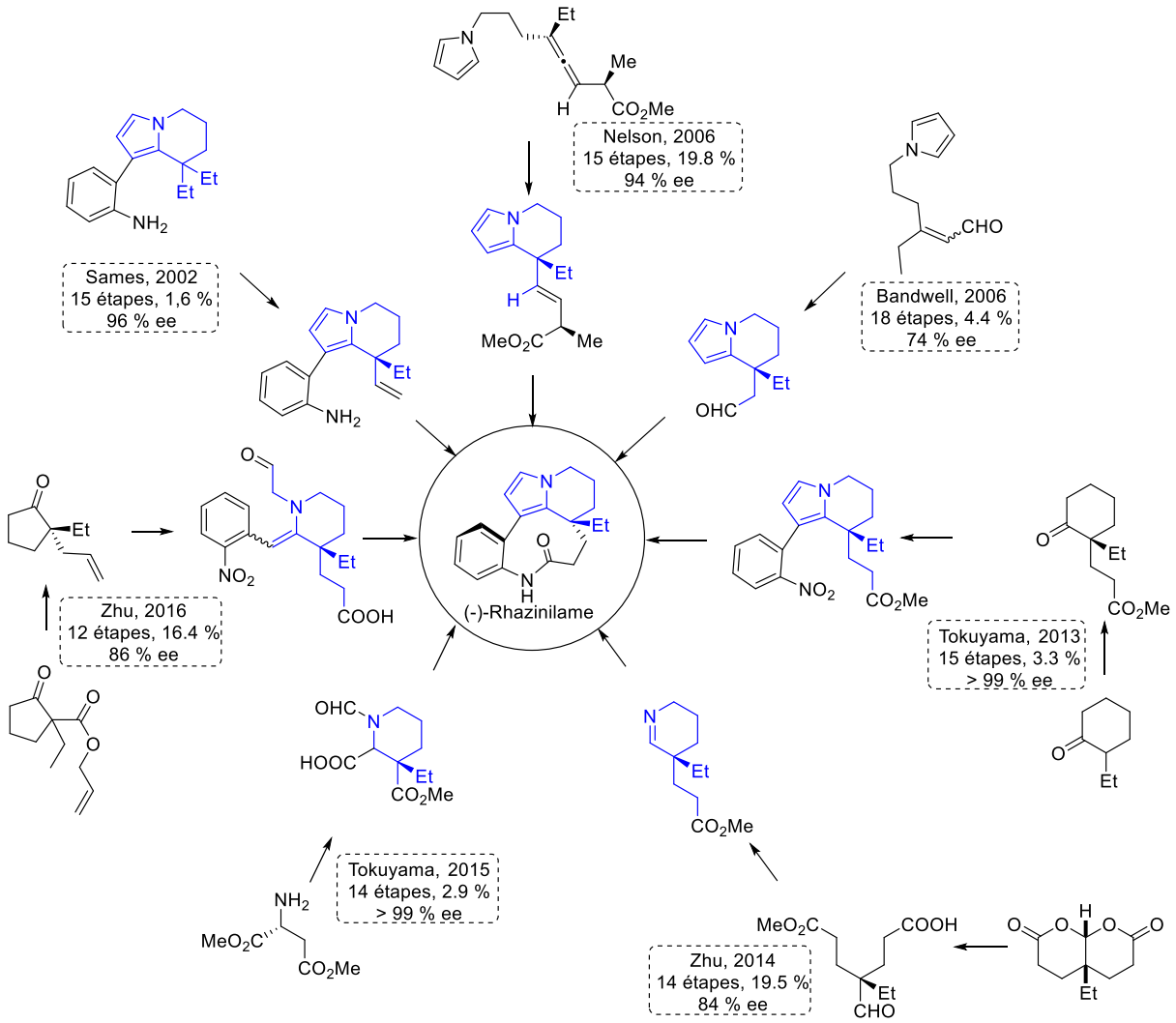


Figure 51

Dans les pages suivantes vont être décrites plus en détail trois synthèses énantiosélectives du (-)-Rhazinilame : celles de Nelson en 2006, de Tokuyama en 2013, et de Zhu en 2016. Les deux premières ont été sélectionnées pour la présence d'une étape catalysée par un complexe d'Au(I),

alors que la troisième et dernière sera la synthèse totale la plus récente et la plus courte publiée à ce jour. L'accent sera notamment mis sur les étapes énantiosélectives employées par les auteurs.

I.B.1) Synthèse totale du (-)-Rhazinilame par Nelson en 2006

Nelson fut le second à publier une synthèse totale du (-)-Rhazinilame après Sames en 2002. La stratégie employée pour la synthèse du noyau tétrahydroindolizine chiral est basée sur une réaction d'hydroarylation diastéréosélective d'un *N*-homoallénylpyrrole énantioenrichi, promue par un complexe d'Au(I) achiral.[136]

La synthèse totale commence par la synthèse de l'allène **98**, obtenu en deux étapes à partir du pent-2-ynal. La synthèse de la lactone **101** est l'étape énantiosélective de la synthèse, et consiste en une aldolisation catalysée par la *O*-triméthylsilyl-quinine fournissant le produit avec 72 % de rendement, un excellent excès énantiomérique de 99 %, et un excès diastéréomérique supérieur à 98 % (Schéma 110, étape **I**).
La lactone **101** a ensuite été engagée dans une réaction de substitution nucléophile de type S_N2' dans laquelle le cuprate du *N*-(3-bromopropyl)pyrrole, généré *in situ*, s'additionne diastéréosélectivement sur la triple liaison en formant l'allène **102** avec 89 % de rendement (Schéma 110, **II**).
Enfin, la fonction acide de **102** a été protégée sous forme d'ester méthylique avec un rendement de 94 % (Schéma 110, **III**).

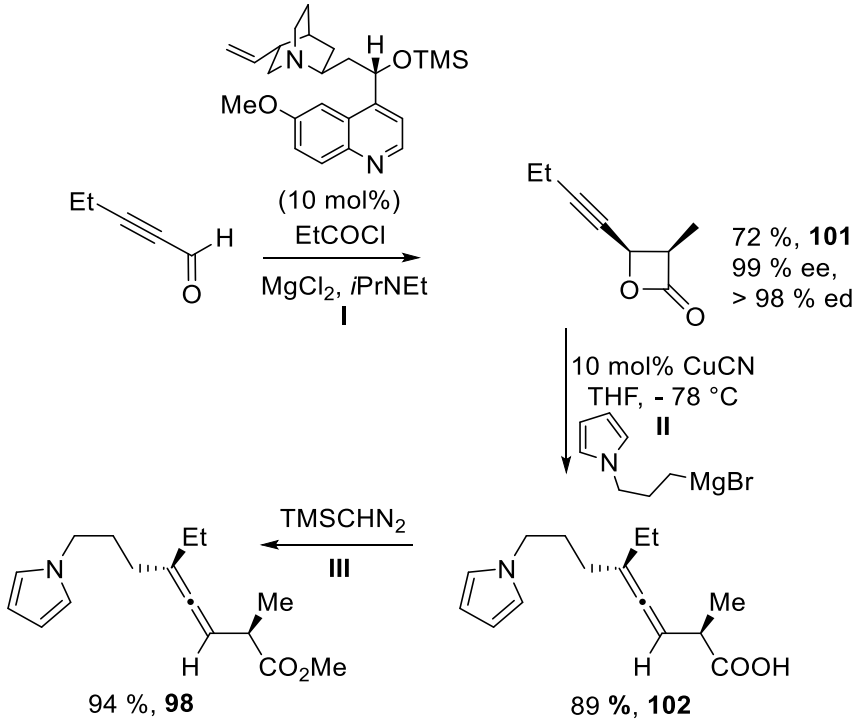


Schéma 110

L'étape suivante est la réaction d'hydroarylation de l'allène. Les auteurs ont optimisé le système catalytique et ont déterminé que l'utilisation de 5 mol% du complexe $Ph_3PAuOTf$ conduit au produit **103** avec 92 % de rendement et un excès diastéréomérique de 94 % (Schéma 111). Il y a donc un transfert quasi total de la chiralité de l'allène à la tétrahydroindolizine **103**, intermédiaire clé de la synthèse totale du (-)-Rhazinilame.

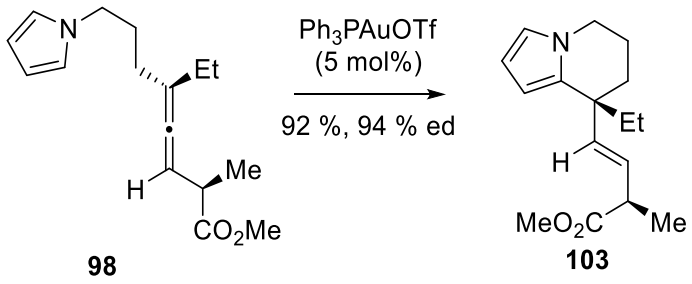


Schéma 111

Une série de réactions a ensuite été réalisée pour transformer la chaîne 3-méthyl-3-méthoxycarbonyl-1-propyle en 2-méthoxycarbonyl-1-éthyle. Le noyau pyrrolique a été désactivé par l'introduction d'une fonction ester avec 99 % de rendement (Schéma 112, **I**). La dihydroxylation de la double liaison a ensuite été réalisée en présence d'une quantité catalytique de tétroxyde d'osmium et de *N*-méthylmorpholine-*N*-oxide, puis une coupure oxydante du diol à l'aide de periodate de sodium a été effectuée pour obtenir l'aldéhyde **105** correspondant avec 76 % de rendement (Schéma 112, **II**). Celui-ci a ensuite été engagé dans une oléfination de Wittig en présence de triphénylphosphoranylidène, puis l'oléfine a été réduite par hydrogénation catalytique, conduisant au propylester désiré **106** avec 95 % de rendement (Schéma 112, **III**).

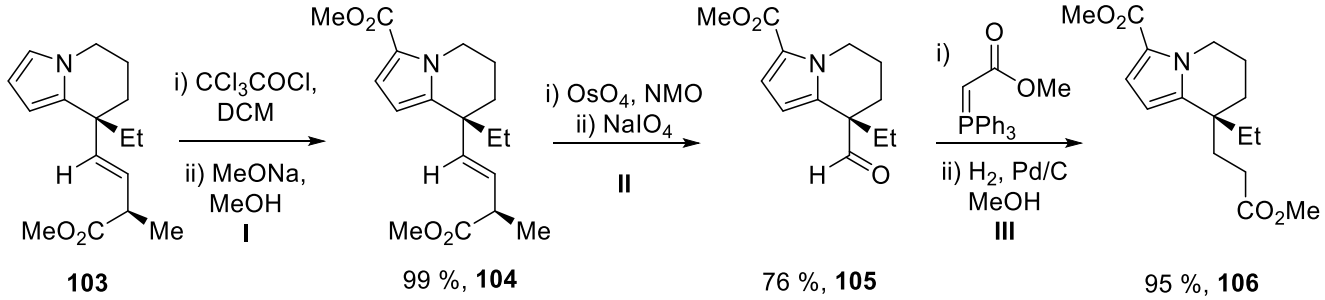


Schéma 112

Dans la suite de la synthèse, le diester **106** a été iodé régiosélectivement sur le noyau pyrrolique avec 89 % de rendement (Schéma 113, **I**). Le dérivé iodé a été engagé dans un couplage de Suzuki avec la 2-pinacolboronate-aniline protégée par une fonction Boc. À l'issue du couplage, le produit **108** a été obtenu avec 86 % de rendement (Schéma 113, **II**). La fonction propylester a ensuite été déprotégée sélectivement à l'aide d'hydroxyde de barium, et le Boc a été déprotégé en présence d'acide

trifluoroacétique. L'aminoacide **109** formé a été engagé dans un couplage peptidique promu par le HATU et la diisopropyléthylamine pour former le précurseur du (-)-Rhazinilame **110** avec 74 % de rendement sur trois étapes (Schéma 113, **III**). Finalement, le (-)-Rhazinilame **100** a été obtenu avec 96 % de rendement après la décarboxylation du pyrrole, effectué en deux étapes et consistant en une saponification suivie d'un traitement acide promouvant la décarboxylation (Schéma 113, **IV**).

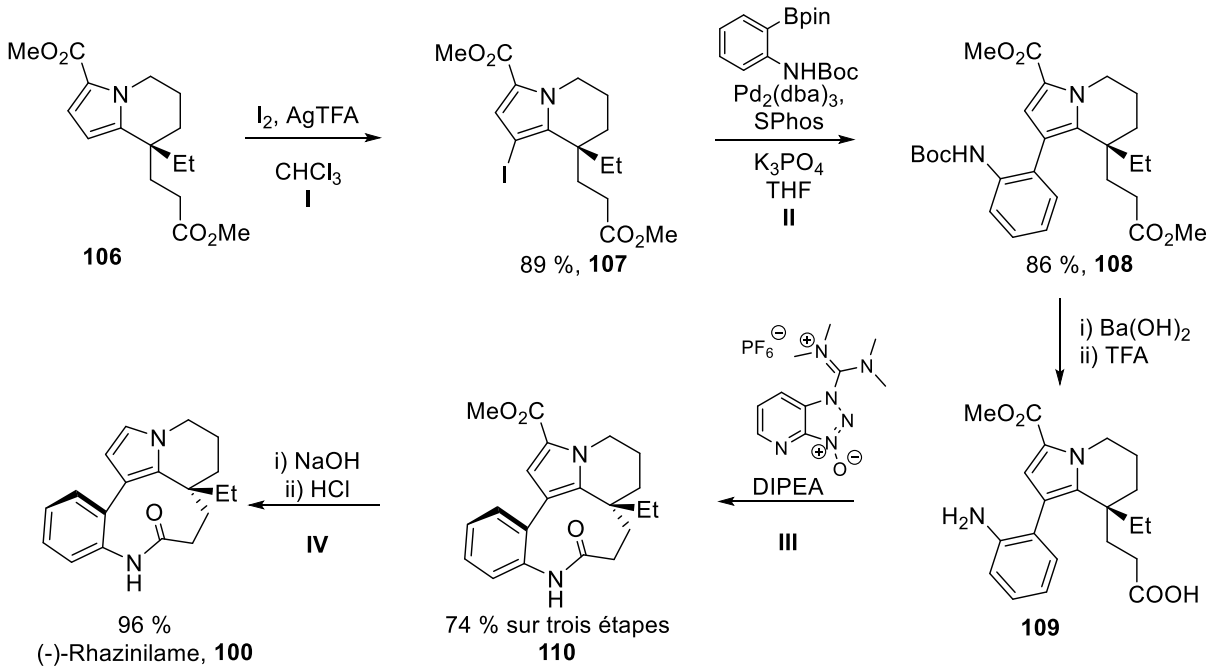


Schéma 113

La synthèse du (-)-Rhazinilame décrite par Nelson en 2006 est réalisée en 15 étapes et fournit le produit final avec 19.8 % de rendement et 94 % d'excès énantiomérique. Cette synthèse est très efficace mais souffre d'un grand nombre d'étapes, notamment due à la transformation de la chaine 3-méthyl-3méthoxy-carbonyl-1-propyle de **103** en 2-méthoxycarbonyl-1-éthyle présentée Schéma 112.

I.B.2) Synthèse totale du (-)-Rhazinilame par Tokuyama en 2013

La synthèse totale présentée par Tokuyama en 2013 implique, pour la synthèse du noyau indolizine, une cascade catalytique promue par un complexe d'Au(I) sur une ynamine énantioenrichie.[142c]

La synthèse débute par l'obtention en dix étapes du substrat de cette réaction catalytique (Schéma 114).

Tout d'abord, la cyclohexanone est condensée sur la (*S*)-phényléthylamine pour former l'énamine chirale correspondante, ensuite alkylée de manière totalement diastéréosélective par l'acrylate de méthyle. Cette suite réactionnelle de deux étapes conduit à la cyclohexanone énantiopure **111** avec un rendement de 83 % sur deux étapes (Schéma 114, étape **I**).

L'énol de la cyclohexanone est ensuite formé en présence de chlorure de triméthylsilyle, puis oxydé en cyclohexénone avec de la dichlorodicyanoquinone. Cette molécule est ensuite oxydée en présence de peroxyde d'hydrogène pour former l'époxyde **112** correspondant, obtenu avec 74 % de rendement total sur les trois étapes (Schéma 114, **II**).

Une fragmentation de type Eschenmoser-Tanabe est ensuite réalisée : tout d'abord, un semicarbazone est formé par réaction avec le semicarbazide, puis celui-ci est clivé par le tétra-acétate de plomb pour former l'aldéhyde et l'alcyne correspondants. Finalement, l'aldéhyde est converti en acide carboxylique dans les conditions d'oxydation de Pinnick en utilisant du chlorite de sodium. Le produit **114** est obtenu avec 69 % de rendement après ces trois étapes (Schéma 114, **III**).

Un couplage peptidique avec la 2,2-diisopropoxyéthan-1-amine est ensuite réalisé pour former l'amide **115** avec 79 % de rendement (Schéma 114, **IV**).

Finalement, un couplage de Sonogashira avec le 2-bromo-iodobenzène permet d'obtenir le produit **116** avec un rendement de 86 % (Schéma 114, **V**).

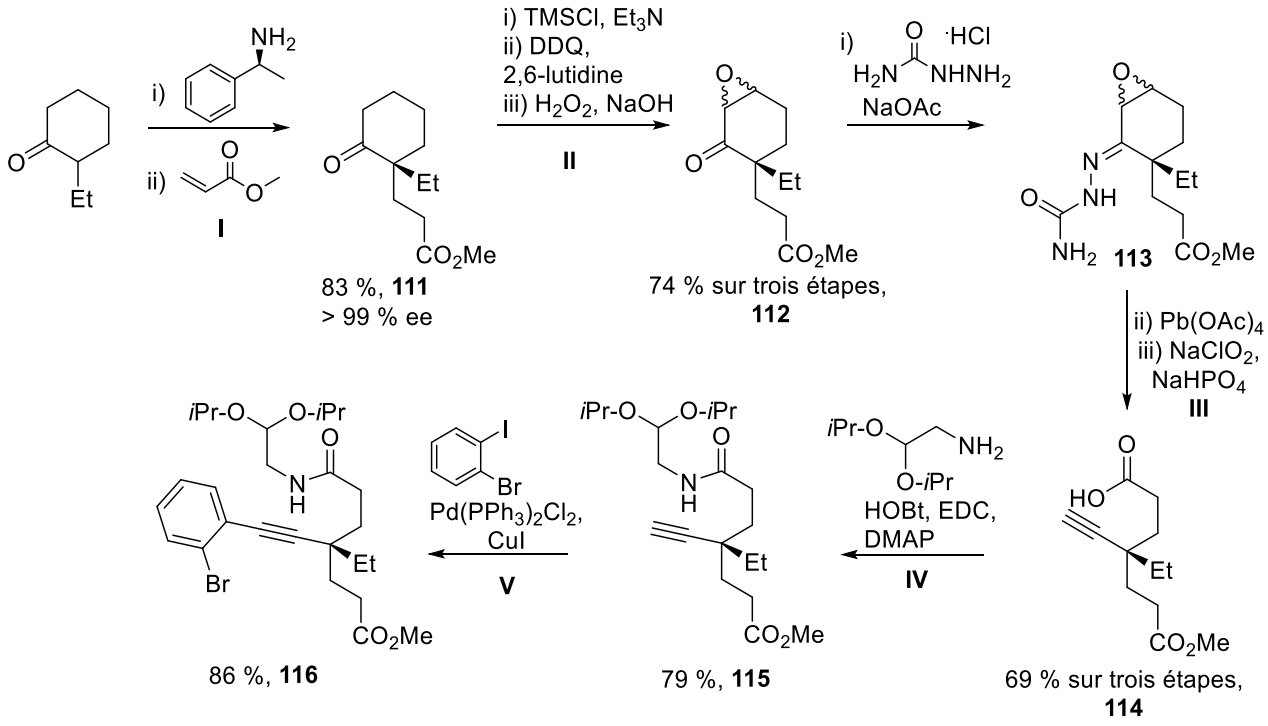


Schéma 114

Le produit **116** a ensuite été engagé dans une réaction de cyclisation catalysée par un complexe d'Au(I). Celle-ci est supposée commencer par l'attaque de l'azote de l'amide sur la triple liaison activée par le complexe d'or, puis le vinyl-Au va réagir sur l'acétal pour former le pyrrole. La réaction

se fait par un chauffage au microonde en présence de 30 mol% du catalyseur de Gagosz[118] (PPh_3AuNTf_2) et d'acide. L'indolizinone **117** est obtenue avec 65 % de rendement (Schéma 115).

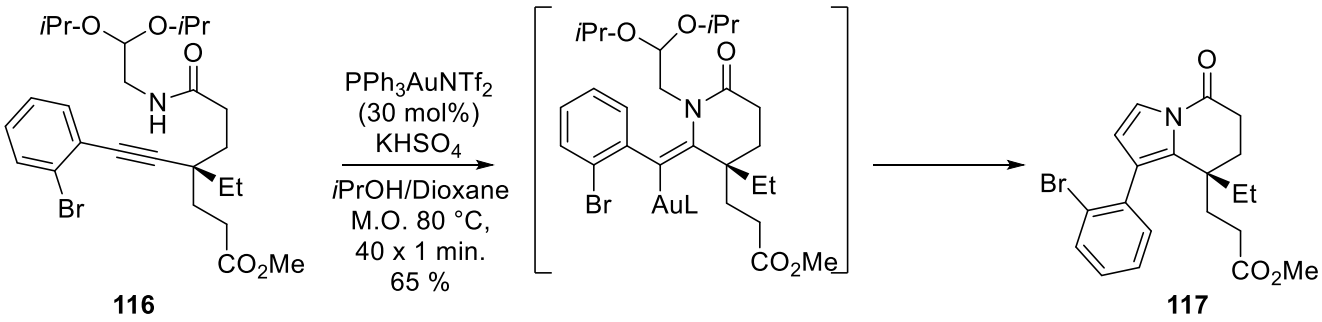


Schéma 115

Une fois l'indolizinone **117** formée, cinq étapes successives conduisent au (-)-Rhazinilame. Premièrement, l'amide a été réduit en hémiaminal dans les conditions de Luche, puis celui-ci a été réduit en présence de cyanoborohydrure de sodium pour conduire à la tétrahydroindolizine **118** (Schéma 116, **I**).

Le bromoaryle a ensuite été converti en aniline en utilisant un protocole décrit par Helquist,[143] qui implique l'utilisation de plusieurs équivalents d'azoture de sodium et d'iodure de cuivre (Schéma 116, **II**). Le processus se passe en deux temps, tout d'abord l'azoture arylique est formé par une réaction catalysée par l'iodure de cuivre. Ensuite, il est réduit *in situ* en aniline par l'excès d'azoture de sodium qui s'avère avoir des propriétés réductrices en présence de sels de cuivre. L'aniline **119** a été obtenue avec un rendement de 64 %.

L'avant dernière étape a consisté à hydrolyser l'ester de **119** avec une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium pour former l'aminoacide correspondant. Le produit brut a ensuite été engagé dans un couplage peptidique promu par du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) et de l'hydroxybenzotriazole (HOBt) pour former le (-)-Rhazinilame avec un rendement de 76 % sur deux étapes (Schéma 116, **III**).

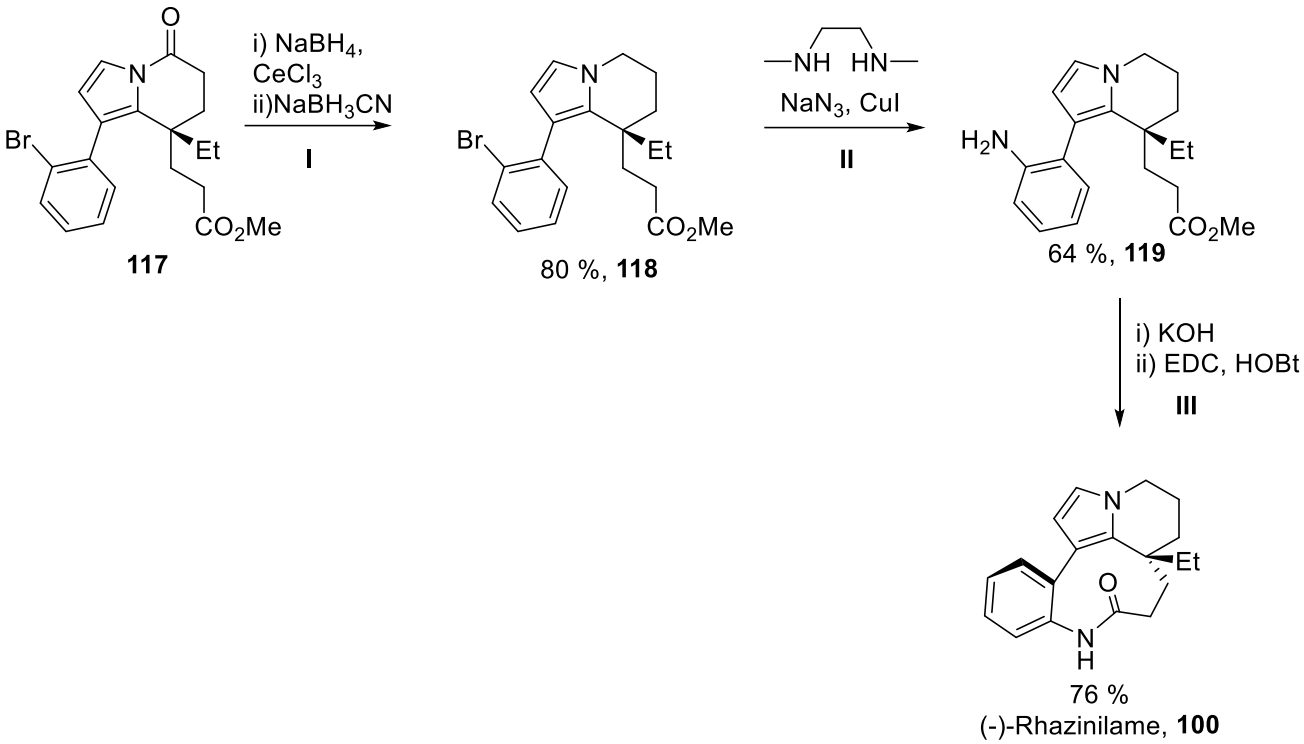


Schéma 116

Cette synthèse totale du (-)-Rhazinilame décrite par Tokuyama est donc réalisée en 15 étapes et fournit le produit énantiopur avec 3.3 % de rendement global. Cette synthèse souffre de trois points négatifs :

- Premièrement, le Rhazinilame est obtenu avec un faible rendement global.
- Deuxièmement, bien que le Rhazinilame soit obtenu avec un très bon excès énantiomérique, l'étape énantiosélective implique une quantité stœchiométrique d'inducteur chiral, là où un processus catalytique serait préféré dans un souci d'économie d'atomes.
- Troisièmement, la charge catalytique en complexe d'Au(I) lors de l'étape de formation de l'indolizinone est très élevée (30 mol%) pour un rendement assez faible (65 %).

I.B.3) Synthèse totale du (-)-Rhazinilame par Zhu en 2016

La synthèse totale du (-)-Rhazinilame décrite par Zhu en 2016[142f] est la plus courte à ce jour.

L'étape énantiodéterminante tire parti d'une méthode développé par Stoltz,[144] mettant en œuvre l'allylation décarboxylante énantiosélective du β-cétoester **120** catalysée par un complexe Pd/*tBu*PHOX. La cyclopentanone énantioenrichie **121** est obtenue avec un rendement de 87 % et un excès énantiomérique de 86 % (Schéma 117).

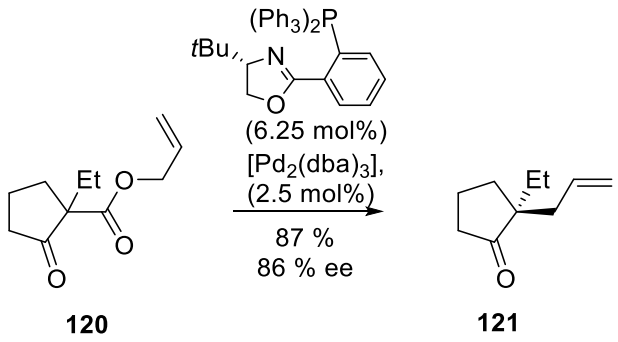


Schéma 117

L'allyl-cyclopentanone énantioenrichie a été engagée dans une réaction d'hydroboration régiosélective avec le disiamylborane, puis l'alkylborane a été oxydé par l'eau oxygénée pour former l'alcool correspondant. Ce dernier a ensuite été protégé par un groupe *t*butyldiméthylsilyl pour donner l'intermédiaire **122** avec un rendement de 85 % sur trois étapes (Schéma 118, étape **I**). La cyclopentanone a été déprotonée, et l'énol formé a été triflé avec un rendement de 92 % (Schéma 118, **II**).

Le produit triflé **123** a ensuite été engagé dans un couplage décarboxylant avec le 2-(2-nitrophényl)acétate de potassium pour donner le cyclopentène **124** avec un rendement de 52 %, dans les conditions développées par les auteurs en 2013.[145] Le rendement est probablement dû à l'encombrement stérique autour du triflate (Schéma 118, **III**).

Une fonction azoture a été installée à la place de la fonction silyléther *via* une séquence de trois étapes : tout d'abord la déprotection de l'alcool par une quantité catalytique d'acide chlorhydrique généré *in situ* est réalisée, puis l'alcool est mésylé et enfin substitué par l'azoture de sodium. Le produit **125** a alors été obtenu avec un rendement de 84 % sur trois étapes (Schéma 118, **IV**).

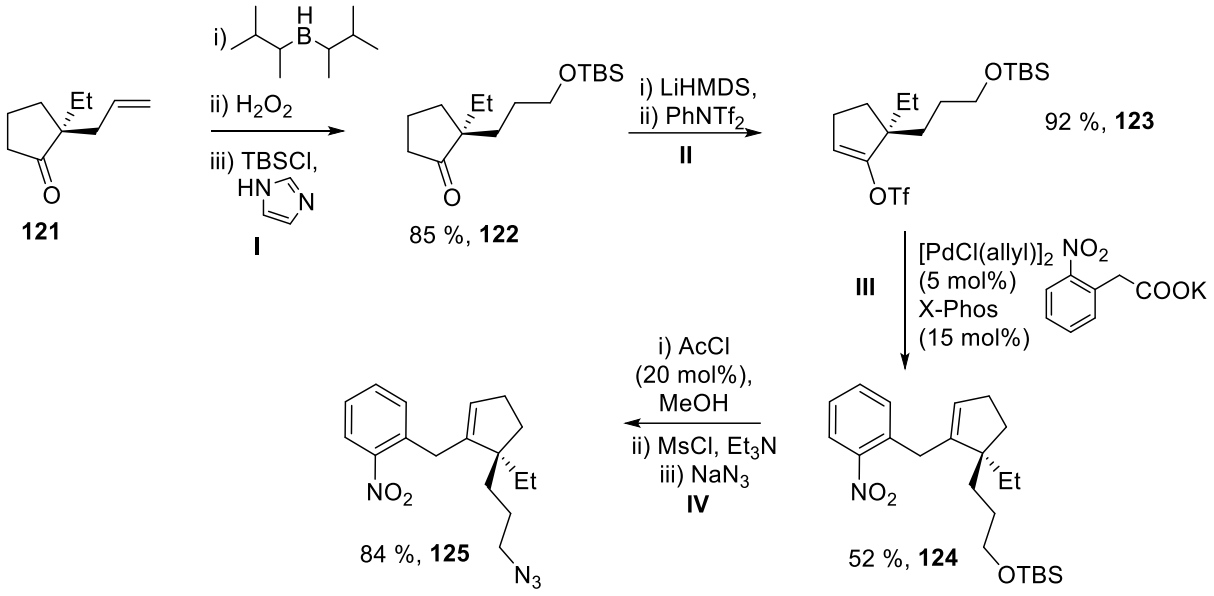


Schéma 118

L'étape suivante est une ozonolyse de la cyclopenténone **125** réalisée dans les conditions décrites par Shreiber,[146] permettant d'obtenir le cétoester correspondant **126** avec 92 % de rendement. Cette ozonolyse a été réalisée en milieu légèrement basique en présence de méthanol, et a été suivie d'un traitement à l'anhydride acétique en présence de triéthylamine (Schéma 119, **I**).

Le cétoester **126** a été engagé dans une réaction de type Staudinger/aza-Wittig séquentielle permettant de former la tétrahydropyridine **127** (Schéma 119, **II**). Puis celle-ci a été réengagée directement en réaction avec le bromoacétaldéhyde (Schéma 119, **III**), pour former l'énamine **128** se cyclisant spontanément en **129**. Après déshydratation et aromatisation, la tétrahydroindolizine **130** a été obtenue avec 76 % de rendement sur deux étapes.

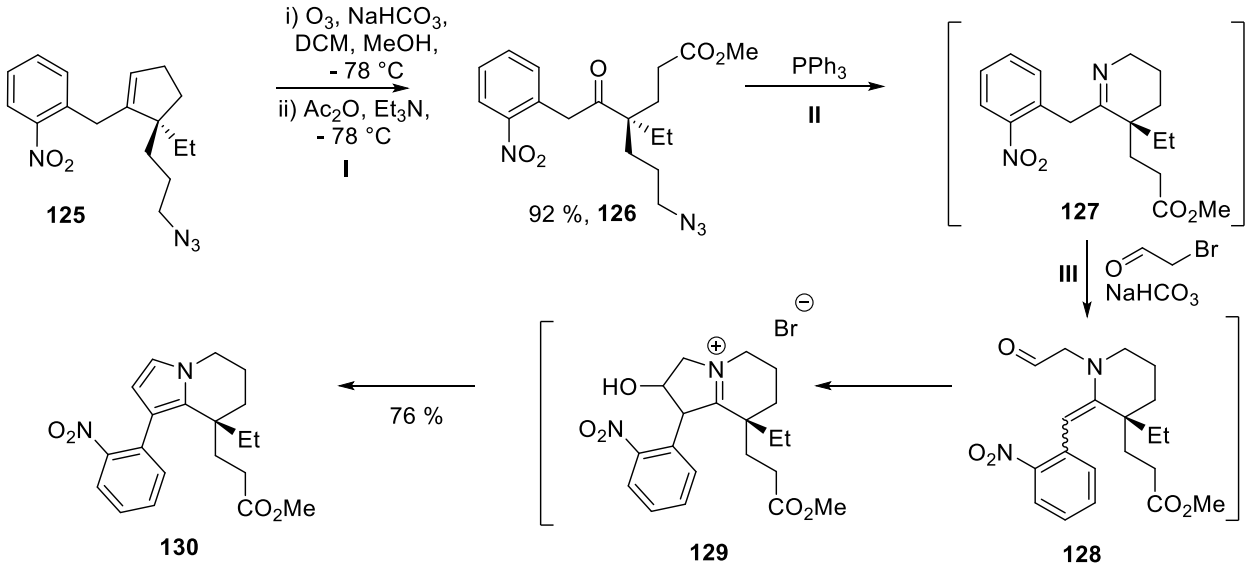
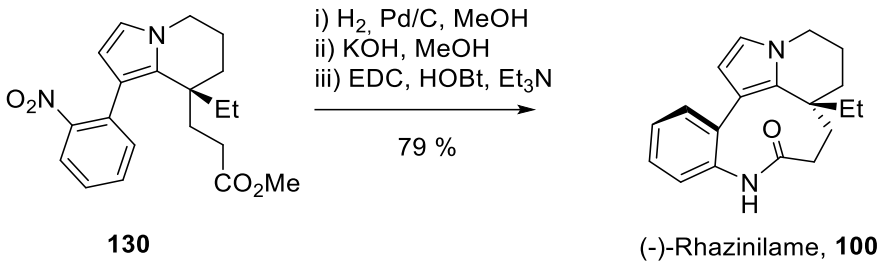


Schéma 119

Une fois la tétrahydroindolizine **130** obtenue, une hydrogénation catalytique de la fonction nitro en amine a été effectuée, suivie d'une saponification de l'ester. Finalement un couplage peptidique a été réalisé, permettant d'obtenir le (-)-Rhazinilame avec 79 % de rendement sur trois étapes (Schéma 120).



130 (-)-Rhazinilame, **100**

Schéma 120

La synthèse totale du (-)-Rhazinilame décrite par Zhu en 2016 est réalisée en 12 étapes et fournit le produit avec 16.4 % de rendement global et 86 % d'excès énantiomérique. Cette synthèse est très efficace. De plus l'étape énantiodéterminante est promue par une faible charge catalytique en palladium. Le seul point faible de cette synthèse peut être l'étape de couplage décarboxylant de **123** donnant **124** avec seulement 52 % de rendement (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, étape **III**).

I.C. Projet

Les synthèses totales du Rhazinilame ont beau être nombreuses, elles souffrent généralement de un ou plusieurs défauts ou points faibles. Il nous a donc paru intéressant de chercher à développer une synthèse plus efficace, tant en rendement global qu'en nombre d'étapes. Avec cet objectif, nous avons envisagé le développement d'une nouvelle synthèse totale énantiosélective de cette molécule basée sur la cyclisation catalytique de *N*-homoallénylpyrrole présentée dans le paragraphe I.A. de ce chapitre.

II. Synthèse totale du (-)-Rhazinilame.

II.A. Approche rétrosynthétique envisagée

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe déjà de nombreuses synthèses totales racémiques et énantiosélectives du Rhazinilame. Nous avons alors défini une stratégie innovante qui vise à améliorer plusieurs paramètres :

- Diminuer le nombre d'étapes de synthèse.
- Améliorer le rendement global.
- Privilégier les étapes catalytiques.

Pour le développement d'une nouvelle synthèse totale, basée sur une réaction catalytique énantiosélective à l'Au(I), nous nous sommes inspirés du travail réalisé par Nelson en 2006 présenté dans l'introduction (schémas 110 à 113).[136] Nelson y décrit l'hydroarylation diastéréosélective de l'allène chiral **98** catalysée par le complexe achiral PPh_3AuOTf pour obtenir la tétrahydroindolizine **103** avec un rendement de 92 % et 94 % d'excès diastéréomérique.
Il nous a paru judicieux de s'affranchir de la synthèse de l'allène chiral, couteuse en nombre d'étapes, et de réaliser l'étape d'hydroarylation de manière énantiosélective grâce à un complexe d'Au(I) chiral. Le substrat serait alors un (4-ethylhexa-4,5-dien-1-yl)-pyrrole achiral facilement accessible et nous pourrions obtenir la tétrahydroindolizine énantioenrichie en une seule étape (Schéma 121).

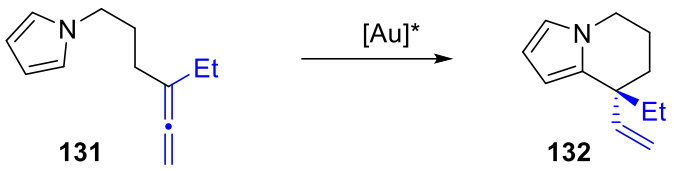


Schéma 121

La suite de la rétrosynthèse comprend trois étapes principales. Le (-)-Rhazinilame sera formé selon une stratégie classique par une étape de lactamisation par couplage peptidique de l'aminoacide. Celui-ci pourra provenir d'une étape d'hydrocarboxylation palladocatalysée de la vinyltétrahydroindolizine. Et cette dernière pourra être aisément accessible par un couplage de Suzuki entre la tétrahydroindolizine iodée et le 2-aminophénylboronate (Schéma 122).

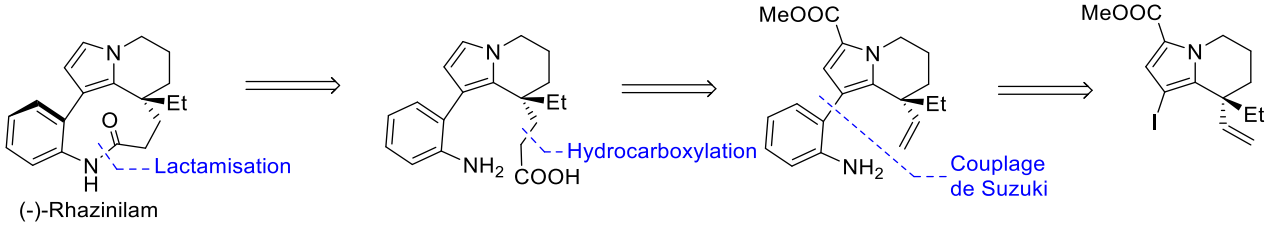


Schéma 122

L'étape clé de la synthèse totale sera donc l'étape d'hydroarylation énantiosélective aurocatalysée. D'une part, cette étape permettra la formation de la tétrahydroindolizine, et d'autre part, elle déterminera l'excès énantiomérique du (-)-Rhazinilame obtenu en fin de synthèse. Nous avons donc apporté une attention toute particulière à l'optimisation de cette étape

II.B. Étude de l'étape d'hydroarylation énantiosélective

II.B.1) Synthèse du (4-ethylhexa-4,5-dien-1-yl)-pyrrole et premiers tests catalytiques

La méthode retenue pour la synthèse de l'allénopyrrole **131** a été l'addition S_N2' du cuprate du *N*-(3-bromopropyl)pyrrole sur le pent-2-ynol mésylé.[147] Après une étude des différents paramètres de la réaction (conditions pour la synthèse du Grignard, choix du sel de cuivre et de la température, nombre d'équivalents des différents réactifs), des conditions optimisées ont été mises au point. **131** a alors pu être synthétisé à l'échelle du gramme avec un rendement quantitatif en utilisant 1.2 équivalent du réactif de Grignard pour 1 équivalent du mésylate de pentynol, en présence de 10 mol% de CuCN et de 20 mol% de LiBr (Schéma 123). Cette réaction est extrêmement sensible aux variations des conditions réactionnelles et les réactifs et solvants doivent être fraichement distillés ou purifiés. De plus, l'allénopyrrole obtenu est volatil, il faut donc prendre des précautions, notamment lors de sa purification et utiliser des solvants à bas point d'ébullition tels que le pentane et le diéthyléther.

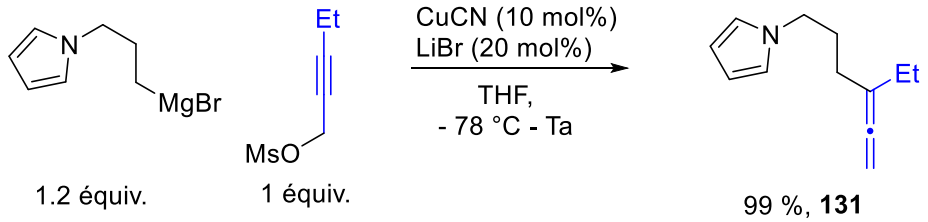


Schéma 123

Le substrat obtenu **131** a ensuite été engagé dans la réaction d'hydroarylation aurocatalysée dans les conditions utilisées par Nelson.[136] En présence de 5 % de PPh_3AuOTf, l'allène a alors conduit au produit bicyclique **132** avec un excellent rendement de 97 %.

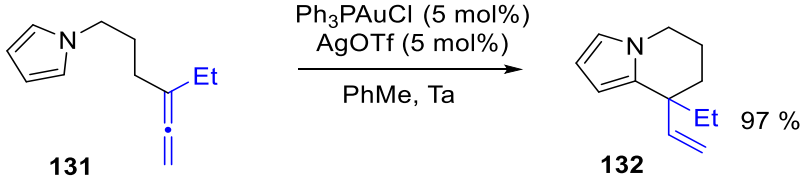


Schéma 124

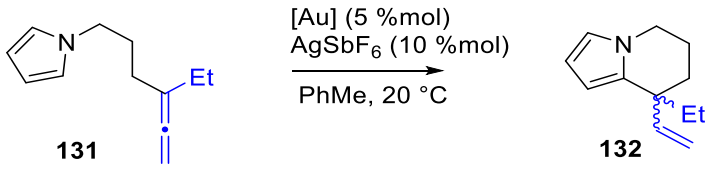
Après avoir démontré la faisabilité de l'hydroarylation intramoléculaire par cyclisation 6-*exo*-*dig* de l'allénopyrrole *via* une catalyse par un complexe d'or achiral, nous avons tenté de développer une version énantiosélective de cette réaction.

II.B.2) Hydroarylation énantiosélective de l'allénopyrrole 131

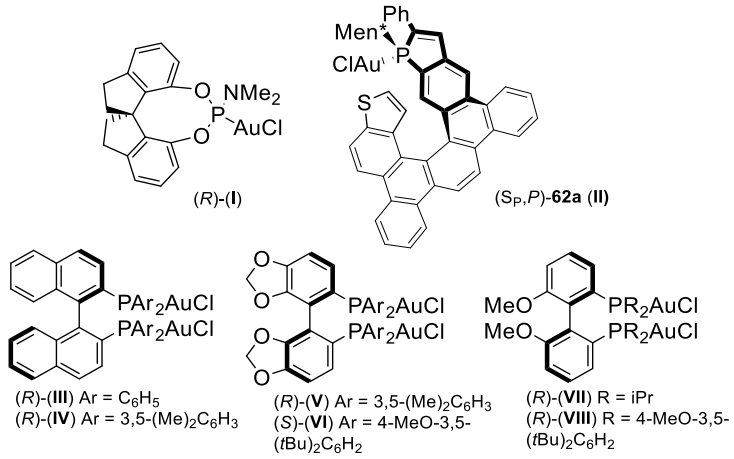
a) Choix du complexe chiral d'Au(I)

Pour l'hydroarylation énantiosélective de l'allénopyrrole **131**, nous avons tout d'abord opté pour l'étude de différents complexes chiraux d'Au(I) en présence d'hexafluoroantimonate d'argent (Tableau 22).

Il faut noter que l'excès énantiomérique de la tétrahydroindolizine **132** n'a pas pu être déterminé directement, ce produit étant très apolaire, nous n'avons pas trouvé de conditions de séparation des énantiomères en HPLC sur phase stationnaire chirale. Il a fallu, pour chaque test transformer **132** en tétrahydroindolizine carboxylée **133** (voir partie II.C.1), séparable sur phase stationnaire chirale. Cette méthode de dérivatisation est occasionnellement utilisée dans la littérature quand les conditions de séparation ne peuvent pas être déterminées.[16b, 148]



Entrée	[Au]	Rdt (%)[a]	ee (%)[b]
1[c]	I	39	(+) 5
2	II	60	(+) 10
3	III	83	(+) 2
4	IV	68	(+) 11
5	V	61	(+) 2
6	VI	64	(-) 41
7	VII	44	(+) 11
8	VIII	**53**	**(+) 73**



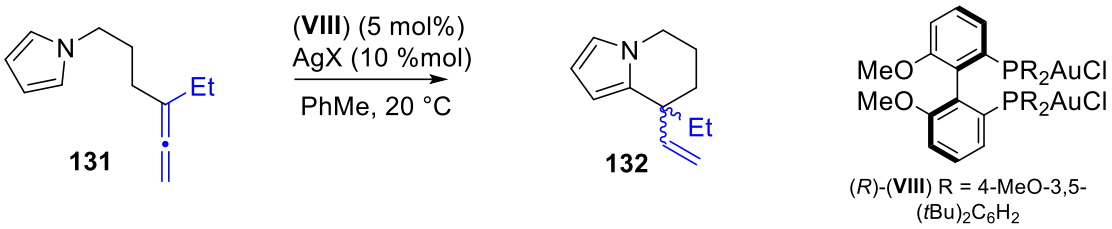
[a] Rendement déterminé par RMN 1H en utilisant $(CH_3)_2SO_2$ comme étalon interne. [b] Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur phase stationnaire chirale, sur la tétrahydroindolizine carboxylée **133**. [c] 5 %mol de $AgSbF_6$ utilisé.

Tableau 22

Le complexe d'Au(I) du phosphoramidite dérivé du spinol (I) a conduit au produit désiré avec un rendement de 39 % et 5 % d'excès énantiomérique (entrée 1). Le complexe d'or du ligand HelPhosV (*S_P,P*)-**62a** (**II**) a conduit à la tétrahydroindolizine avec un excès énantiomérique de 10 % et un rendement de 60 % (entrée 2). L'évaluation de diphosphines à chiralité axiale a ensuite été envisagée. Les complexes de BINAP (III) et (IV) ont fourni le produit avec des rendements de 68 et 83 % respectivement et des excès énantiomériques faibles de 2 et 11 % (entrées 3 et 4). Deux dérivés de SEGPHOS (V) et (VI) ont fourni le produit avec des rendements moyens et des excès énantiomériques de 2 et 41 % (entrées 5 et 6). Finalement, deux complexes d'Au(I) dérivés de la BIPHEP ont été engagés dans la réaction. Le produit bicyclique a été obtenu avec un rendement de 44 % et 11 % d'excès énantiomérique pour le complexe (*i*PrMeO-BIPHEP)$(AuCl)_2$ (VII) (entrée 7) alors que le complexe ((*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP)$(AuCl)_2$ a fourni le résultat le plus encourageant avec 53 % de rendement et 73 % d'excès énantiomérique (entrée 8). Ce dernier complexe d'or a donc été choisi pour la suite de l'optimisation.

b) Choix du sel d'argent

Après avoir déterminé que le catalyseur ((*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP)$(AuCl)_2$ était le meilleur pour la réaction en terme d'énantiosélectivité, l'optimisation des conditions réactionnelles a porté sur l'évaluation de différents sels d'argent.



Entrée	X	Rdt (%)[a]	ee (%)[b]
1	PF_6	66	76
2	BF_4	62	78
3	NTf_2	84	62
4	OTf	**72**	**78**

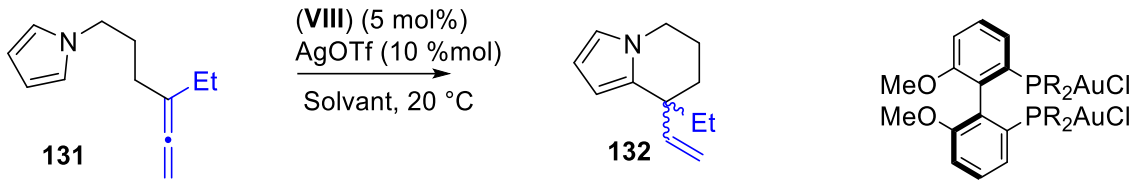
[a] Rendement déterminé par RMN ^1H en utilisant $(CH_3)_2SO_2$ comme étalon interne. [b] Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur phase stationnaire chirale, sur la tétrahydroindolizine carboxylée **133**.

Tableau 23

L'utilisation de différents sels d'argent a modifié de manière importante les rendements et les excès énantiomériques de la tétrahydroindolizine. L'utilisation d'$AgPF_6$ a conduit au produit avec 66 % de rendement et 76 % ee (entrée 1), alors qu'avec $AgBF_4$, le produit a été obtenu avec un rendement de 62 % avec 78 % d'excès énantiomérique (entrée 2). Lorsque $AgNTf_2$ a été utilisé, le rendement a été de 84 % mais l'excès énantiomérique a été diminué à 62 % (entrée 3). Finalement, l'utilisation de AgOTf a permis d'obtenir le produit bicyclique avec 72 % de rendement et 78 % d'excès énantiomérique (entrée 5). L'excès énantiomérique est le même que celui donné par l'utilisation de $AgBF_4$, mais le rendement étant meilleur, c'est AgOTf que nous avons retenu pour la suite de l'étude.

c) Choix du solvant

Ayant défini un système catalytique efficace, l'influence du solvant puis celle de la température de la réaction ont été étudiées (Tableau 24).



(*R*)-(**VIII**) R = 4-MeO-3,5-(tBu)$_2$C$_6$H$_2$

Entrée	Solvant	Rdt (%)[a]	ee (%)[b]
1	PhMe	72	78
2	DCM	64	36
3	$PhCF_3$	97	65
4	Xylène	73	81
5	Mésitylène	**81**	**84**
6[c]	Mésitylène	63	81

[a] Rendement déterminé par RMN ^{1}H en utilisant $(CH_3)_2SO_2$ comme étalon interne. [b] Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur phase stationnaire chirale, sur la tétrahydroindolizine carboxylée **133**.

[c] Réaction effectuée à 10 °C.

Tableau 24

La réaction d'hydroarylation de l'allénopyrrole **131** est sensible aux variations de solvants. En effet, l'utilisation de dichlorométhane a fait baisser l'excès énantiomérique du produit de 78 % à 36 % par rapport au toluène (entrées 1 et 2). L'utilisation de solvants aromatiques a donc été privilégiée. L'utilisation de $PhCF_3$, malgré un très bon rendement a conduit au produit avec un excès énantiomérique de seulement 65 % (entrée 3). Le xylène a permis une amélioration de l'excès énantiomérique en atteignant 81 % (entrée 4). Encouragés par ce résultat, le mésitylène a été utilisé, ce qui a permis d'obtenir le produit avec un rendement satisfaisant de 81 % et un bon excès énantiomérique de 84 % (entrée 5). Un essai à plus basse température n'a permis d'améliorer ni le rendement, ni l'excès énantiomérique de la tétrahydroindolizine (entrée 6). Les meilleures conditions réactionnelles sont donc l'utilisation de mésitylène comme solvant à une température de réaction de 20 °C.

Dans ces conditions, nous avons effectué une montée en échelle de la réaction afin de disposer d'une quantité suffisante de **132** pour la synthèse totale du (-)-Rhazinilame. Ainsi, après une multiplication d'échelle par un facteur vingt, le produit a été isolé à l'échelle de la millimole avec un très bon rendement de 89 % et un excès énantiomérique de 83 % quasiment identique à celui de la réaction test correspondante.

II.C. Synthèse du (-)-Rhazinilame

II.C.1) Étapes de protection et d'iodation du noyau pyrrole

Une fois la tétrahydroindolizine énantioenrichie isolée (ee : 83 %), nous avons dû stabiliser le noyau pyrrole. En effet celui-ci étant sensible à l'oxydation, il est important de diminuer sa richesse électronique.[149] En suivant une procédure déjà décrite dans d'autres synthèses totales du (-)-Rhazinilame,[136, 142a, 142b] **132** a été trichloroacétylé par le chlorure de trichloroacétyle dans le dichlorométhane. Le solvant a été évaporé sous vide puis le produit a été estérifié avec une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol. La tétrahydroindolizine carboxylée **133** a ainsi été obtenue avec 94 % de rendement (Schéma 125).

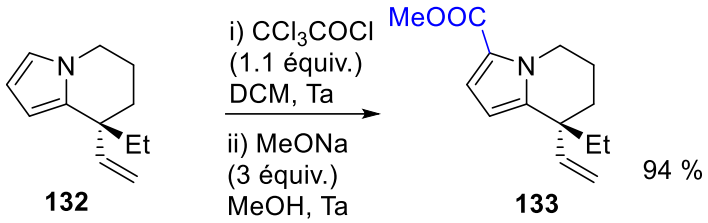
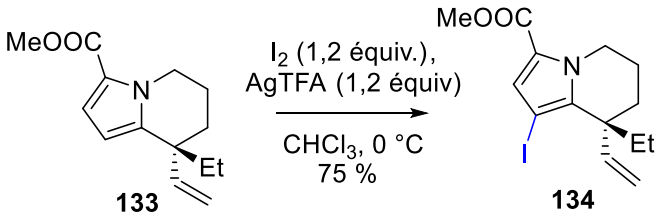


Schéma 125

Ensuite, pour pouvoir réaliser le couplage de Suzuki installant l'unité aniline du (-)-Rhazinilame, une iodation régiosélective de la tétrahydroindolizine **133** a été effectuée. Nous avons repris les conditions décrites par Nelson,[136] utilisant de l'iode en présence de trifluoroacétate d'argent pour générer un iode électrophile. Le dérivé iodé **134** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 75 % (Schéma 126), malgré la présence de l'alcène, susceptible d'être iodé.



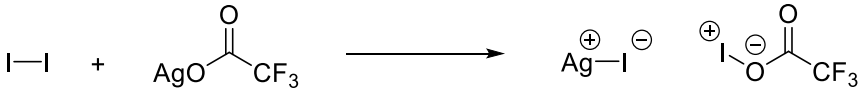
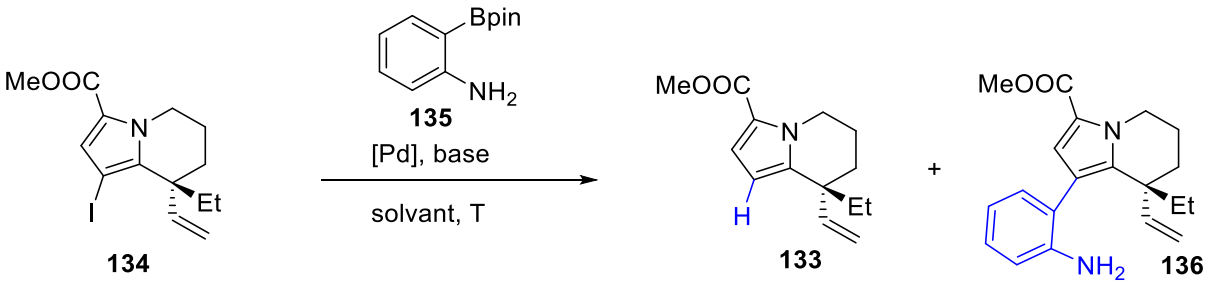


Schéma 126

II.C.2) Étape de couplage de Suzuki

Après avoir obtenu la tétrahydroindolizine iodée XX, la réaction de couplage de Suzuki permettant d'obtenir l'intermédiaire **136**, décrit par Sames,[142a, 150] a été réalisée. La synthèse de ce substrat constituerait en soi une synthèse formelle du (-)-Rhazinilame. Cette réaction est classiquement réalisée avec le 2-pinacolboronate dérivé de l'aniline protégée par un groupement Boc. Dans un souci d'économie d'étapes, le couplage a été réalisé sur l'ester boronique non protégé **135**. Il a fallu alors optimiser attentivement les conditions réactionnelles. Dans le tableau ci-dessous sont présentées différentes conditions réactionnelles évaluées pour le couplage, et les ratios de produit de départ, de produit déhalogéné, et de produit de couplage mesurés par RMN ^{1}H du brut réactionnel.

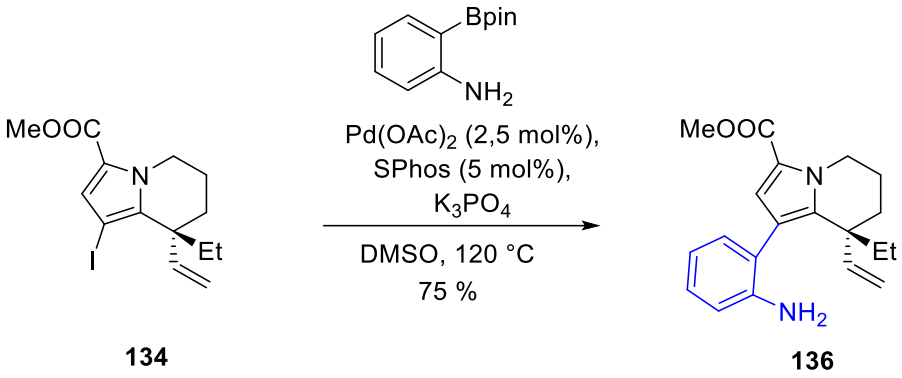


Entrée	[Pd]	base	Solvant, T	Ratio (**134**/**133**/**136**)
1	$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%)	Na_2CO_3	PhMe, 90 °C	(0/80/20)
2	$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%)	Na_2CO_3	THF :H_2O, Ta	(100/0/0)
3	$Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%)	$NaHCO_3$	DME, 90 °C	(100/0/0)
4	$PdCl_2(SPhos)_2$ (10 mol%)	Cs_2CO_3	THF :H_2O, 80 °C	(25/75/0)
5	$Pd(OAc)_2$ (2.5 mol%) + SPhos (5 mol%)	K_3PO_4	DMSO, 120 °C	**(0/0/100)**
6	$Pd(OAc)_2$ (2.5 mol%) + SPhos (5 mol%)	K_3PO_4	DMF, 120 °C	(15/0/85)
7	$Pd(OAc)_2$ (2.5 mol%) + SPhos (5 mol%)	Cs_2CO_3	DMSO, 120 °C	(20/0/80)

Tableau 25

Nous avons tout d'abord envisagé d'utiliser les conditions décrites par Bandwel dans sa synthèse totale du (-)-Rhazinilame, impliquant le tétrakis(triphénylphosphine)palladium en présence de Na_2CO_3 dans le toluène à 90 °C.[142b] La mise en œuvre de ces conditions a conduit au produit désiré

136, mais en générant une grande quantité de produit déhalogéné **133** (entrée 1). Nous avons donc cherché d'autres conditions. Avec $Pd(PPh_3)_4$, à température ambiante ou à 90 °C, seul le produit de départ a été obtenu (entrées 2 et 3). Nous avons alors envisagé d'utiliser un complexe $PdCl_2(SPhos)_2$, mais le produit de déhalogénation a été retrouvé majoritairement dans le milieu. De plus, aucune traces du produit désiré n'ont été formées (entrée 4). Des conditions décrites par Gogoi[151] ont ensuite été testées dans le couplage de Suzuki (entrée 5) : le complexe de palladium(0) est formé dans le milieu par réaction entre le $Pd(OAc)_2$ et le ligand SPhos dans le DMSO en présence de K_3PO_4, avant d'ajouter à 120 °C une solution de l'ester boronique **135** et du pyrrole iodé **134**. Dans ces conditions réactionnelles, le produit de couplage est le seul produit observable dans le brut réactionnel. Nous avons encore envisagé l'utilisation de DMF comme solvant pour cette réaction, dans ces conditions, le produit est obtenu avec une conversion incomplète (entrée 6). Finalement, l'utilisation de Cs_2CO_3 dans les mêmes conditions a été évaluée, car de bons résultats avaient été obtenus par Gogoi avec cette base, mais le résultat n'a pas été aussi bon qu'avec K_3PO_4, la conversion étant incomplète (entrée 7). Les conditions retenues pour le couplage de Suzuki ont alors été l'utilisation de 2.5 mol% de $Pd(OAc)_2$ en présence de 5 mol% de SPhos dans le DMSO à 120 °C avec K_3PO_4 comme base. Le produit a été isolé avec un rendement de 75 % (Schéma 127). À ce stade de la synthèse, nous avons mesuré le pouvoir rotatoire du produit formé. En effet, ce produit ayant déjà été synthétisé par Sames comme intermédiaire pour la synthèse du (-)-Rhazinilame,[142a] le signe du pouvoir rotatoire nous a renseigné sur la configuration du carbone asymétrique formé lors de l'étape d'hydroarylation catalysée par le complexe ((*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP)$(AuCl)_2$. La mesure du pouvoir rotatoire a montré que le composé **136** présente la configuration (*R*), qui est celle du (-)-Rhazinilame.



134 **136**

Schéma 127

II.C.3) Étape d'hydrocarboxylation

Une fois le produit de couplage obtenu, nous avons réalisé l'hydrocarboxylation du groupe vinyle de l'indolizine. Pour ce type de réaction, de nombreux modes opératoires impliquant l'emploi de monoxyde de carbone existent, dont certaines ont été utilisées en synthèse totale[152] et notamment par Sames dans la synthèse totale du (-)-Rhazinilame. Mais la dangerosité du CO fait que ces

méthodes ne sont pas toujours facile à mettre en œuvre dans un laboratoire. Pour cette raison, des méthodes d'hydrocarboxylation alternatives ont été développées depuis les années 1990.[153]

Nous avons choisi le mode opératoire décrit par Shi en 2014 (Schéma 128).[153d] Il s'agit d'une réaction palladocatalysée impliquant l'utilisation de formiate de phényle **137** comme réactif de carbonylation, en présence d'acide formique. Dans le cas de l'hydrocarboxylation du vinylcyclohexane, Shi décrit l'obtention des deux régioisomères avec un rendement global de 69 % et une bonne régiosélectivité en faveur de l'acide en position terminale.

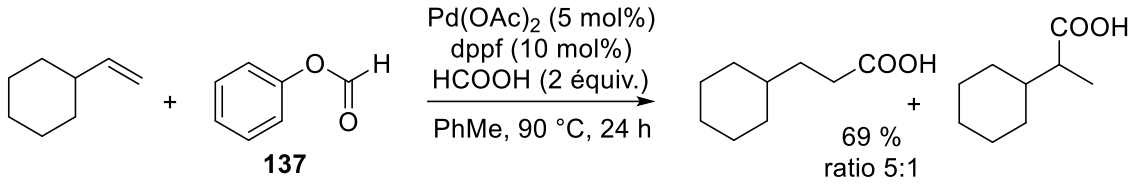


Schéma 128

Lorsque ces conditions ont été appliquées à l'hydrocarboxylation de l'indolizine **136**, le produit désiré **138** a été obtenu avec un rendement de 95 % et une régiosélectivité totale en faveur de la position terminale. Le produit a été obtenu sous la forme de formamide (Schéma 129). Les anilines sont connues pour être facilement formylées par le formate de phényle **137**.[154] La déprotection du groupement formamide étant faisable en milieu basique, cette fonctionnalisation ne nous a donc pas empêché de continuer la synthèse du (-)-Rhazinilame.

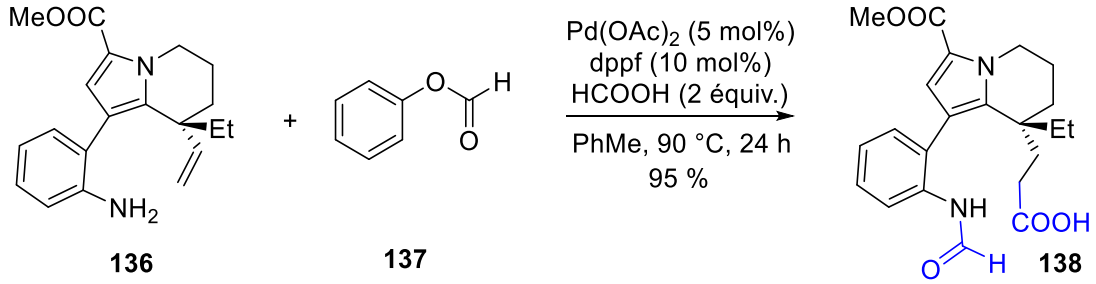


Schéma 129

En raison de la présence de la fonction formamide, les signaux RMN du composé **138** sont très compliqués à température ambiante. En effet, l'équilibre entre la forme amide et la forme acide carboximidique, appelé mésomérie d'amide, entraine le dédoublement de tous les signaux aromatiques. De plus, des rotamères peuvent exister comme l'ont décrit Nelson,[136] Tokuyama[142c] ou encore Zhu.[142f] Nous avons étudié la RMN ^{1}H du composé **138** en faisant varier la température d'acquisition jusqu'à atteindre la température à laquelle une seule série de signaux est observable. Les spectres RMN ^{1}H de **138** sont présentés dans la Figure 52 La température de coalescence dans le DMSO se trouve entre 90 et 110 °C, et une caractérisation complète de ce composé a pu être faite à 110 °C.

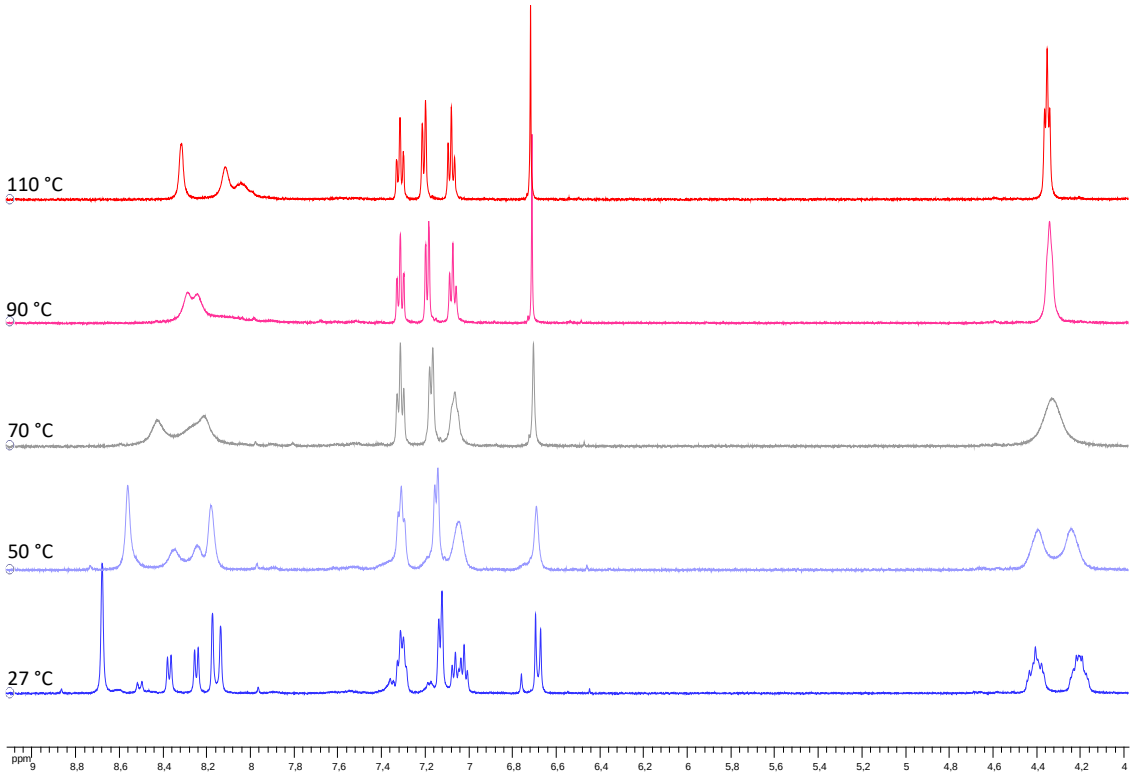


Figure 52

II.C.4) Étape de déprotection et couplage peptidique

Après avoir obtenu le produit d'hydrocarboxylation, il ne restait plus qu'à déprotéger le formamide d'une part et saponifier puis décarboxyler l'ester porté par le pyrrole d'autre part, pour obtenir l'aminoacide nécessaire pour la macrolactamisation refermant le cycle à neuf chainons du Rhazinilame.

Les étapes de déprotection ont été réalisées précautionneusement. La molécule **138** a été tout d'abord engagée dans des conditions basiques en présence d'hydroxyde de sodium dans le méthanol pour saponifier l'ester méthylique et déprotéger le formamide. Ensuite le pH a été ramené à environ 1 pour promouvoir la décarboxylation. Malheureusement, cette étape nous a donné une quantité non négligeable d'ester méthylique **119**, due à l'utilisation de méthanol comme solvant. Après un traitement aqueux permettant d'enlever les sels des étapes précédentes, nous avons réengagé le mélange de produits dans une étape de saponification utilisant de l'hydroxyde de potassium comme base dans le méthanol.

L'aminoacide **139** obtenu est alors assez pur pour pouvoir être engagé dans la réaction de couplage peptidique dans des conditions classiques, en présence d'hydroxybenzotriazole (HOBt) et de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) en milieu basique dans le dichlorométhane. Le (-)-Rhazinilame est alors obtenu avec un rendement de 45 % sur trois étapes (Schéma 130).

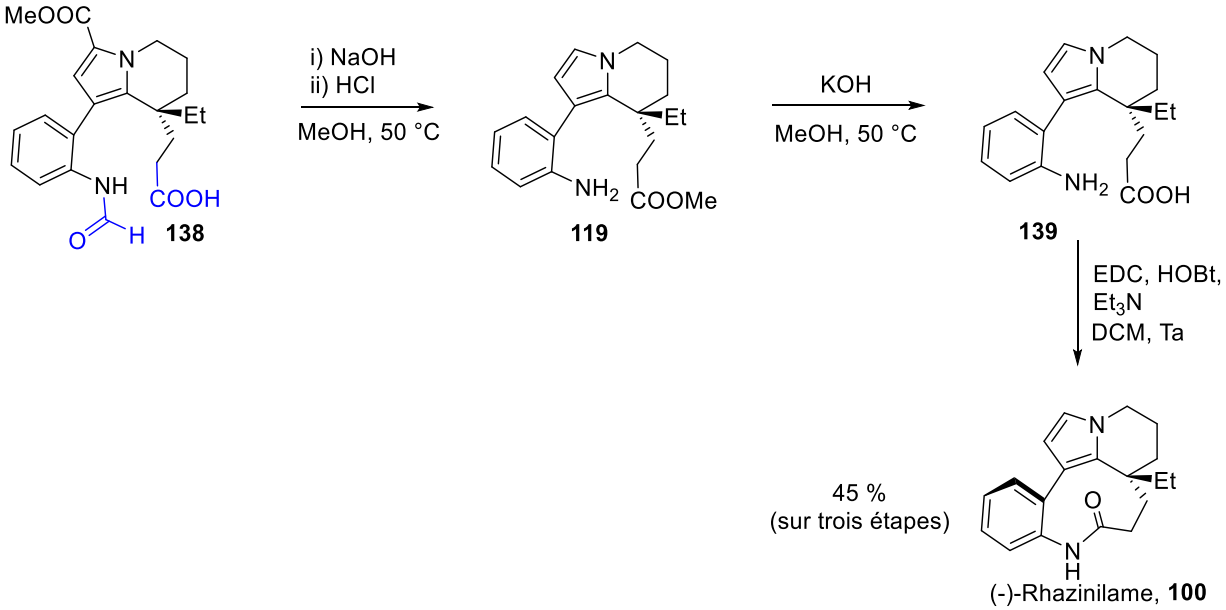
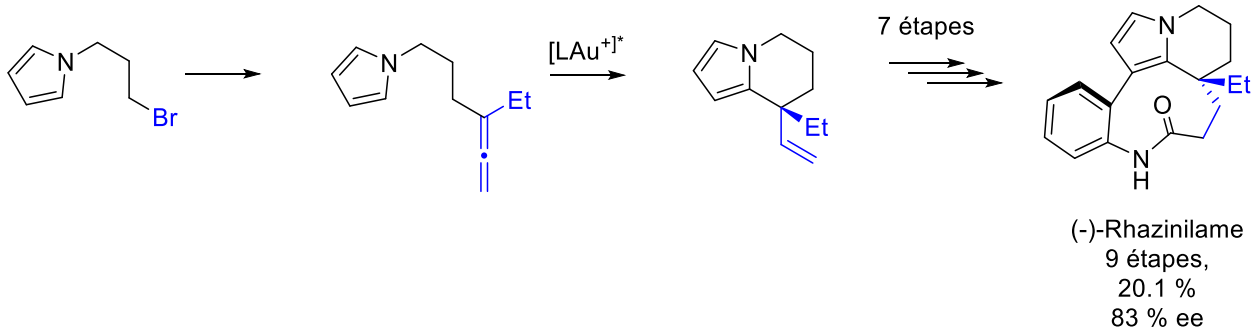


Schéma 130

Finalement, l'excès énantiomérique de 83 % du (-)-Rhazinilame a été confirmé par séparation des énantiomères par HPLC sur phase stationnaire chirale.

III. Conclusion

Grace à un schéma rétrosynthétique pertinent, il a été possible de faire la synthèse totale énantiosélective du (-)-Rhazinilame en 9 étapes linéaires. L'étape clé est une hydroarylation énantiosélective catalysée par le complexe ((*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP)$(AuCl)_2$ conduisant au composé **132** avec 89 % de rendement et 83 % d'excès énantiomérique. Le rendement global de la synthèse est de 20.1 %. Cette synthèse est donc la plus efficace de la littérature en termes de rendement global et de nombre d'étapes. De plus, la synthèse a été réalisée en privilégiant les processus catalytiques.

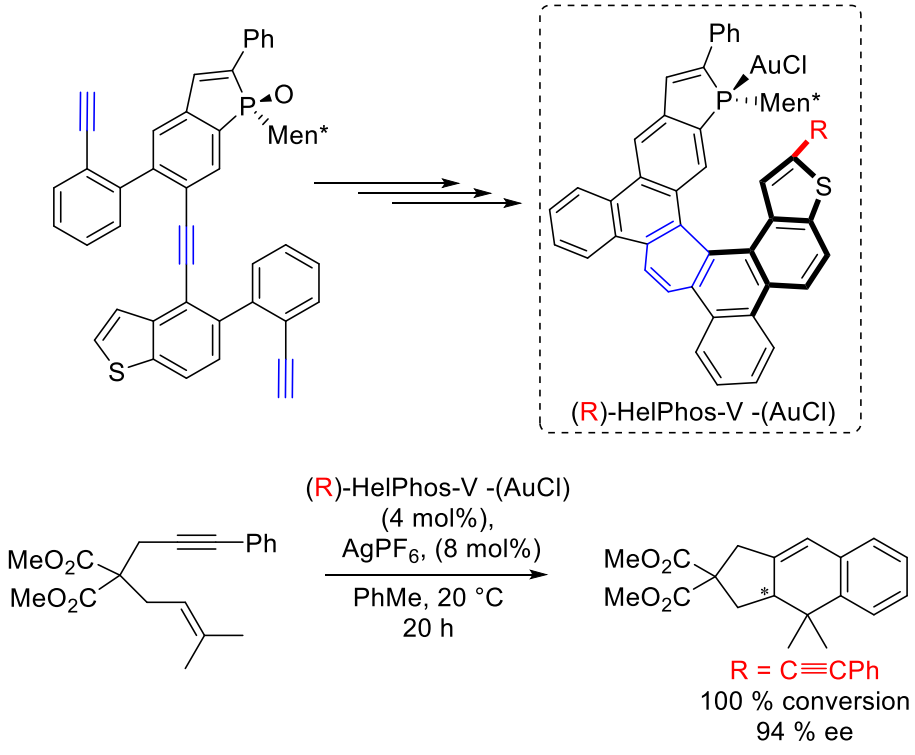


(-)-Rhazinilame
9 étapes,
20.1 %
83 % ee

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous avons abordé trois thématiques, différentes dans le domaine de la catalyse à l'Au(I) :

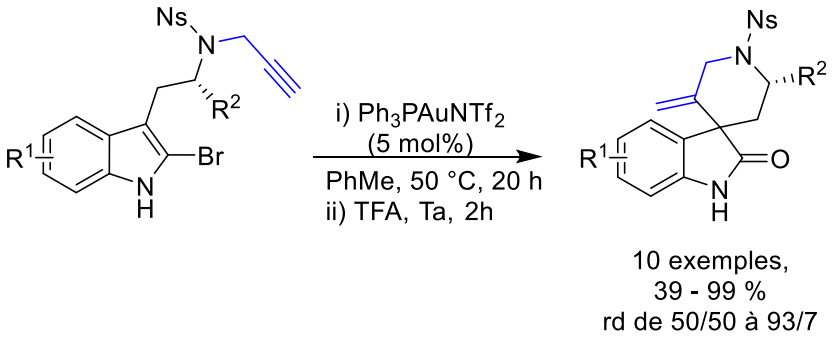
1) Le premier volet de la thèse a porté sur la synthèse d'un nouvel outil pour la catalyse énantiosélective, un ligand phosphoré fonctionnalisable, à chiralité hélicoïdale. Le phosphahélicène HelPhos-V a été synthétisé *via* une étape clé de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes catalysée par un complexe de Ni(0). Ensuite, nous avons tiré parti de la présence du cycle thiophène en position terminale de l'hélicène pour réaliser une fonctionnalisation en deux étapes. Il a été possible d'introduire sur le noyau thiophène des groupes phényle et phénylacétylure, par une séquence de bromation régiosélective de la position 2 du thiophène / couplages pallado-catalysés.
Après coordination à l'Au(I), les différents diastéréoisomères de ce ligand ont été évalués dans une réaction modèle de cycloisomérisation d'ényne [1,6]. Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons montré que la présence de substituants sur le noyau thiophène terminal du phosphahélicène permet d'augmenter l'induction asymétrique de manière significative et d'atteindre un excès énantiomérique de 94 %. Ces résultats prouvent l'intérêt de disposer d'une méthode de fonctionnalisation tardive du ligand HelPhos-V, qui permet de moduler aisément le schéma de substitution du ligand sans refaire toute la synthèse du squelette hélicoïdal.



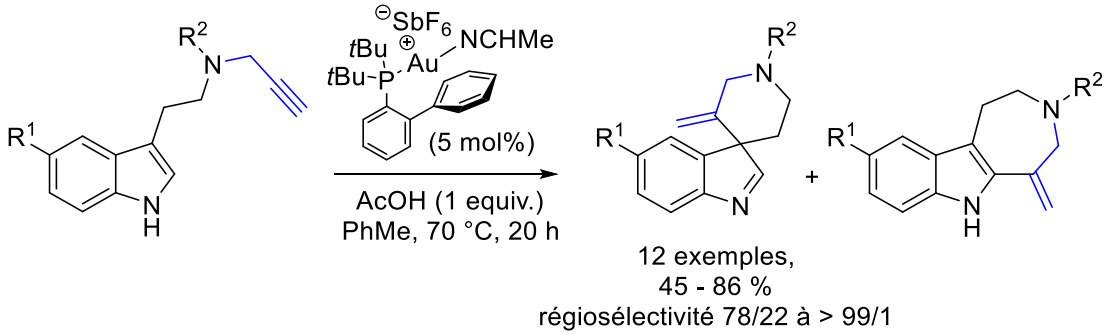
Les travaux réalisés sur le ligand HelPhos-S ont fait l'objet d'une publication :
P. Aillard, D. Dova, V. Magne, P. Retailleau, S. Cauteruccio, E. Licandro, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10984-10987.

2) Le deuxième volet de la thèse a permi de développer deux méthodologies de synthèse de spiroindoles par des réactions catalysées par les complexes d'Au(I).

D'une part, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse de spirooxindoles, qui fait appel à la spirocyclisation de *N*-propargyl-*N*-sulfonyl-2-bromotryptamines. Le point clé de cette étude a été le design du substrat avec l'introduction d'un brome (ou d'un chlore) en position 2 de l'indole. D'abord la présence du brome oriente la cyclisation aurocatalysée vers le dérivé spiranique, ensuite l'hydrolyse de la 2-bromospiroindolénine intermédiaire permet de générer la fonction carbonyle du spirooxindole. Cette méthodologie a permis la synthèse de 10 dérivés spiraniques.



Toujours grâce à la catalyse à l'Au(I), nous avons élaboré une nouvelle méthodologie de synthèse de spiroindolénines. Nous avons exploité la réactivité de *N*-propargyltryptamines en présence de complexes d'Au(I). Il a été possible de synthétiser douze spiroindolénines portant différents groupements fonctionnels sur l'azote (propargyles, allyles, alkyle, ou benzyles). De plus, une version énantiosélective de cette réaction a été développée, conduisant au produit désiré avec un excès énantiomérique maximum de 68 %. Finalement, le mécanisme réactionnel de cette spirocyclisation a été étudié par DFT. Ce travail a montré que la régiosélectivité de l'addition intramoléculaire d'indoles sur l'alcyne activé par l'Au(I) dépend de la nature des substituants sur l'azote. Les groupes arylsulfonates favorisent la réaction en position 2 conduisant aux azépinoindoles alors que les substituants alkyles favorisent la spirocyclisation.

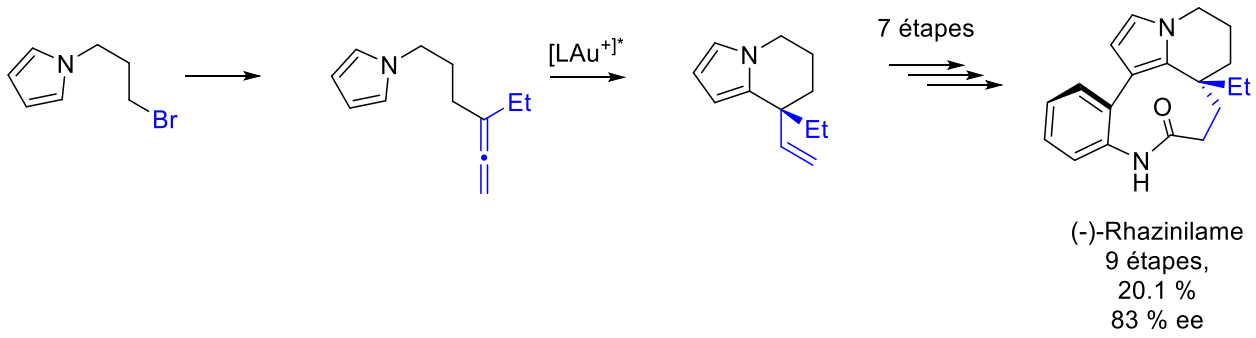


Ces deux méthodologies ont fait l'objet de deux publications dans *Advanced Synthesis and Catalysis* :

V. Magné, F. Blanchard, A. Marinetti, A. Voituriez, X. Guinchard, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3355-3361.

V. Magné, A. Marinetti, V. Gandon, A. Voituriez, X. Guinchard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, DOI : adsc.201700932.R1

3) Dans le troisième et dernier volet de cette thèse nous avons traité de la synthèse totale du (-)-Rhazinilame. Nous avons développé la version énantiosélective d'une réaction d'hydroarylation intramoléculaire d'allénopyrrole, conduisant à la tétrahydroindolizine correspondante avec un excès énantiomérique de 83 % et un rendement de 89 %. Cette molécule a ensuite été utilisée comme brique de base pour la construction de la structure tétracyclique du (-)-Rhazinilame, synthétisé en 7 étapes.



Cette synthèse totale a fait l'objet d'une publication dans *Organic Letters* :

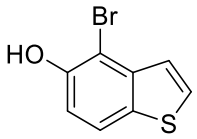
V. Magné, C. Lorton, A. Marinetti, X. Guinchard, A. Voituriez, *Org Lett.* DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02210

Experimental part

I. Molecules from chapter 1:

I.A. Synthesis of a new phosphathiahelicene

4-bromobenzo[*b*]thiophen-5-ol (52)

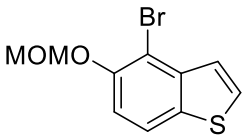


4-bromobenzo[b]thiophen-5-ol was synthetized following a reported procedure.[76]

To a solution of benzo[*b*]thiophen-5-ol (7.33 g, 48.8 mmol) in acetic acid (150 mL) was added dropwise at room temperature a bromine (2.55 mL, 49.8 mmol, 1.02 equiv.) solution in acetic acid (75 mL). After stirring 1 h, the reaction advancement was checked by tlc and a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ was added (20 mL), followed by water (200 mL). The precipitate was recovered by filtration and washed by water. Toluene was added to the solid and the solution was evaporated under vacuum to remove remaining water by azeotropic distillation. This process was done again another time and the product was finally dried under high vacuum overnight to afford the pure product as clear grey powder (10.98 g, 47.9 mmol, 98 %).

Rf: 0.17 (1:9 EtOAc:Heptane). **IR (neat)** ν_{max}: 3273, 3101, 1599, 1552, 1415, 1367, 1285, 1202, 1098, 983, 838, 757, 694 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**:7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.5 and 0.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.5 and 0.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7 and 0.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 150.0 (C_q), 139.9 (C_q), 132.6 (C_q), 129.0 (CH), 123.8 (CH), 122.7 (CH), 114.4 (CH), 103.5 (C_q). **HRMS (EI)**: calcd for C_8H_5BrOS $[M]^{+\cdot}$ 227.9244, found 227.9242.

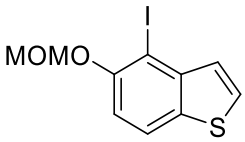
4-bromo-5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophene (53)



Sodium hydride (790 mg, 60 %w/w in grease, 19.8 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of 4-bromobenzo[*b*]thiophen-5-ol (3.78 g, 16.5 mmol) in DMF (20 mL) at 0 °C. After stirring for 15 minutes, chloromethyl methyl ether (1.6 g, 1.5 mL, 19.8 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise and after 15 minutes the reaction mixture was allowed to rise ambient temperature. After two hours stirring, the reaction advancement was checked by tlc, and saturated solution of NH_4Cl was carefully added to the reaction media. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed three times with water and then with brine. The organic layer were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent 98:2 heptane:EtOAc) to afford the pure product as colorless oil (3.89 g, 14.2 mmol, 86 %).

Rf: 0.42 (1:9 EtOAc:Heptane). **IR (neat)** ν_{max}: 3104, 2901, 2824, 1593, 1416, 1400, 1249, 1149, 1023, 922, 832, 759, 700 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):** 7.73 (dd, J = 8.8 and 0.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4 and 0.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.6 and 0.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.57 (s, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz):** 151.3 (C_q), 141.0 (C_q), 134.2 (C_q), 128.7 (CH), 124.6 (CH), 122.0 (CH), 115.1 (CH), 107.6 (C_q), 96.3 (CH_2), 56.6 (CH_3). **HRMS (EI):** calcd for $C_{10}H_9BrO_2S$ $[M]^{+\cdot}$ 271.9507, found 271.9510.

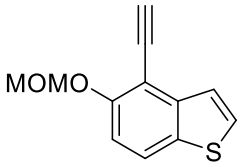
4-iodo-5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophene (54)



A nBuLi solution (6.24 mL, 2.5 $mol.L^{-1}$, 15.6 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a solution of 4-bromo-5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophene (3.88 g, 14.2 mmol) in THF (45 mL) at -78 °C under argon. After stirring for 15 minutes, a solution of diiodoethane (4.4 g, 15.6 mmol, 1.1 equiv.) in THF (30 mL) was added dropwise at -78 °C. The resulting solution was stirred at -78°C for 15 minutes and was then allowed to rise ambient temperature over 1h and saturated solutions of NH_4Cl and $Na_2S_2O_3$ were carefully added. Aqueous phase was extracted twice by dichloromethane and the combined organic layer were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent 98:2 heptane:EtOAc) to afford the pure product as colorless oil (3.59 g, 11.2 mmol, 79 %).

Rf: 0.43 (1:9 EtOAc:Heptane). **IR (neat)** ν_{max}: 23101, 2953, 2924, 2900, 2824, 1583, 1420, 1397, 1246, 1197, 1149, 1084, 1021, 921 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.57 (s, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 154.1 (C_q), 144.2 (C_q), 133.0 (C_q), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 123.2 (CH), 113.7 (CH), 96.1 (CH_2), 82.8 (C_q), 56.7 (CH_3). **HRMS (EI)**: calcd for $C_{10}H_9IO_2S$ $[M]^{+\cdot}$ 319.9368, found 319.9372.

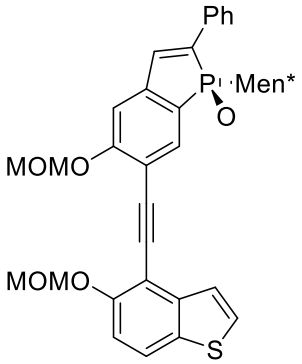
4-ethynyl-5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophene (39)



Copper iodide (93 mg, 0.5 mmol, 4 mol%) and $Pd(PPh_3)_4$ (280 mg, 0.25 mmol, 2 mol%) were placed under an argon atmosphere in a Schlenk tube with a stirring bar. Solution of 4-iodo-5-(methoxymethoxy)-benzo[b]thiophene (3.93 g, 12.3 mmol, 1 equiv.) in freshly distilled and degassed DIPA (20 mL) was added and stirred before subsequent addition of a solution of (triisopropylsilyl)acetylene (3.6 mL, 16.0 mmol, 1.3 equiv.) in freshly distilled and degassed DIPA (20 mL). The reaction mixture was then heated in the dark at 70 °C for 15 hours and reaction advancement was checked by tlc. The crude mixture was then filtered over celite and eluted with dichloromethane. After removing the volatiles in reduced pressure the crude remaining oil was solubilized in tetrahydrofurane (50 mL), and THF solution of nBu_4F (18.5 mL, 1.0 $mol.L^{-1}$, 1.5 equiv.) was added slowly at room temperature. Reaction mixture was stirred until tlc showed complete disappearing of the silylated product. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent 98:2 heptane:EtOAc) to afford the pure product as a reddish oil (2.49 g, 11.2 mmol, 79 %).

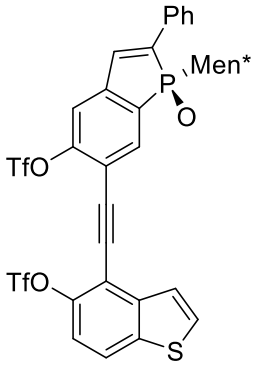
Rf: 0.53 (1:9 EtOAc:Heptane). **IR (neat)** ν_{max}: 3285, 2955, 2904, 1436, 1250, 1148, 1036, 935, 713 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.56 (s, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 156.8 (C_q), 142.8 (C_q), 133.5 (C_q), 128.9 (CH), 123.8 (CH), 123.6 (CH), 113.9 (CH), 107.0 (C_q), 96.0 (CH_2), 84.8 (CH), 78.6 (C_q), 56.5 (CH_3). **HRMS (EI)**: calcd for $C_{12}H_{10}O_2S$ $[M]^{+\cdot}$ 218.0402, found 218.0401.

(*R*)-1-(*L*-menthyl)-5-(methoxymethoxy)-6-((5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophen-4-yl)ethynyl)- 2-phenylphosphindole (55)



(R)-1-(*L*-menthyl)-6-iodo-5-(methoxymethoxy)-2-phenylphosphindole 1-oxide (4.92 g, 8.94 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (208 mg, 0.18 mmol, 2 mol%) and CuI (69 mg, 0.36 mmol, 4 mol%) were poured in a Schlenk tube and conditioned under argon. DIPA (25 mL) was added and a solution of 4-ethynyl-5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophene (2.05 g, 9.40 mmol, 1.05 equiv.) in DIPA (25 mL) was added slowly. The reaction mixture was heated at 80 °C for 1 hour, then 4-ethynyl-5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophene (390 mg, 1.8 mmol, 0.2 equiv.) was added. The solution was heated again at 80 °C and after 15 minutes stirring the reaction advancement was checked by tlc. Saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted three times by ethyl acetate. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and the volatiles were removed under vacuum. The crude solid was purified over column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 40 % EtOAc:Hepane) to afford the pure product as a bright yellow solid (5.21 g, 8.12 mmol, 91 %).
Rf: 0.55 (5:5 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 2953, 2928, 2869, 2221, 1150, 1025, 905, 726 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 7.84-7.82 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.34-2.52 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49 - 1.46 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.74-0.69 (m, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.36 - 0.27 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 161.4 (C_q), 155.7 (C_q), 144.5 (d, J_{C-P} = 26.5 Hz, C_q), 142.3 (C_q), 140.1 (d, J_{C-P} = 87.7 Hz, C_q), 134.9 (d, J_{C-P} = 15.1 Hz, CH), 134.4 (d, J_{C-P} = 11.1 Hz, CH), 133.6 (C_q), 133.4 (C_q), 129.3 (2CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 122.4 (d, J_{C-P} = 99.7 Hz, C_q), 114.4 (CH), 113.6 (d, J_{C-P} = 12.1 Hz, C_q), 111.0 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz, CH), 108.4 (C_q), 96.1 (CH_2), 94.9 (CH_2), 93.3 (C_q), 90.6 (C_q), 56.7 (CH_3), 56.5 (CH_3), 44.8 (d, J_{C-P} = 2.6 Hz, CH), 40.9 (d, J_{C-P} = 64.1 Hz, CH), 34.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.7 (d, J_{C-P} = 14.9 Hz, CH), 30.0 (d, J_{C-P} = 1.9 Hz, CH), 25.0 (d, J_{C-P} = 13.2 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 16.1 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: 57.8 ppm **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{38}H_{42}O_5PS$ $[M+H]^+$ 641.2485, found 641.2501. **$[\alpha]_D^{24}$** = 190 (c 1.0, $CHCl_3$). **Mp** : 79-82 °C.

(*R*)-1-(*L*-menthyl)-5-(trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-6-((5-(trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzo [*b*]thiophen-4-yl)ethynyl)- 2-phenylphosphindole ((*S*$_P$)-38)

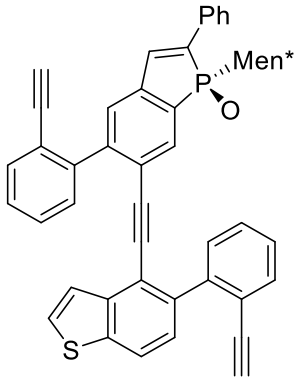


A solution, of BCl_3 (9 mL, 1 mol.L^{-1} in DCM, 9 mmol, 3 equiv.) was added dropwise to a solution of (*R*)-1-(*L*-menthyl)-5-(methoxymethoxy)-6-((5-(methoxymethoxy)benzo[*b*]thiophen-4-yl)ethynyl)- 2-phenylphosphindole (1.92 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (30 mL) at -78 °C under argon. After 25 minutes stirring, 2 mL of 3:1 mixture of methanol and trimethylamine was added at -78 °C under vigorous stirring. The reaction media was then poured in a separatory funnel filled with saturated solution of NH_4Cl. After separation of the phases, the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$. The volatiles were removed under vacuum leading to the crude diol.

The crude mixture was then solubilized in dry DMF. N-Phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (2.36 g, 6.6 mmol, 2.2 equiv.) was added followed by a slow addition of Et_3N (1.0 mL, 7.2 mmol, 2.4 equiv.) at room temperature. After 3 hours stirring, the reaction advancement was monitored by tlc, and a saturated solution of NH_4Cl was added. The aqueous phase was extracted three times by ethyl acetate and the combined organic phases were washed three times with water and once with brine. After drying over $MgSO_4$ the volatiles were removed under vacuum. The crude solid was purified over column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 50 % EtOAc:Hepane) to afford the pure product as a bright yellow solid (2.0 g, 2.46 mmol, 82 %).

Rf: 0.60 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 2955, 2924, 1579, 1423, 1213, 1139, 1017, 909, 856, 760 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 32.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.40-0.28 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 152.5 (C_q), 148.0 (C_q), 145.6 (d, J_{C-P} = 25.3 Hz, C_q), 142.6 (d, J_{C-P} = 87.2 Hz, C_q), 141.9 (C_q), 139.3 (C_q), 136.7 (C_q), 135.0 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH), 133.2 (d, J_{C-P} = 15.2 Hz, CH), 132.9 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz, C_q), 131.3 (C_q), 130.1 (CH), 129.5 (2CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 118.9 (q, J_{C-F} = 322.0 Hz, CF_3), 118.8 (q, J_{C-F} = 322.0 Hz, CF_3), 117.6 (CH), 117.5 (CH), 116.7 (d, J_{C-P} = 11.8 Hz, C_q), 111.8 (C_q), 92.2 (C_q), 90.2 (C_q), 44.8 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz, CH), 40.5 (d, J_{C-P} = 64.2 Hz, CH), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 32.8 (d, J_{C-P} = 14.7 Hz, CH), 29.9 (d, J_{C-P} = 6.9 Hz, CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.3 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.3 (CH_3), 16.2 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: 56.9 ppm. **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)**: -72.9 (CF_3), -73.5 (CF_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{36}H_{32}F_6O_7PS_3$ $[M+H]^+$ 817.0946, found 817.0963. **$[\alpha]_D^{24}$** = - 203 (c 1.0, $CHCl_3$). **Mp** : 84-86 °C.

(*R*)-1-(*L*-menthyl)-5-(2-ethynylphenyl)-6-((5-(2-ethynylphenyl)benzo[*b*]thiophen-4-yl)ethynyl)-2-phenylphosphindole ((*S*$_P$)-36)



(R)-1-(*L*-menthyl)-5-(trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-6-((5-(trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzo [b]thiophen-4-yl)ethynyl)-2-phenylphosphindole (4.88 g, 5.97 mmol, 1.0 equiv.), triisopropyl((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethynyl)silane (6.9 g, 17.9 mmol, 3 equiv.) and Cs_2CO_3 were stirred in a degassed mixture 10:1 THF:H_2O (88 mL) in a Schlenk tube filled with argon. $Pd(SPhos)_2Cl_2$ (595 mg, 10 mol%) was added and the reaction, mixture was heated at 80 °C for 1 hour. Saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and the volatiles were removed under vacuum leading to the crude disilylated product.

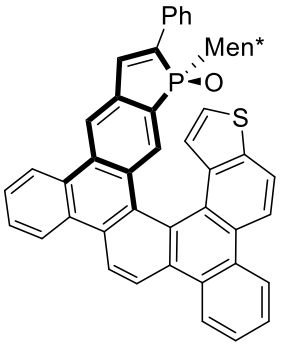
The crude mixture was diluted in dry THF (50 mL), and TBAF solution (15 mL, 1 mol.L^{-1}, 15 mmol, 3 equiv.) was added. Afer two hours stirring, the reaction advancement was monitored by tlc and the solvent was evaporated. The crude solid was purified over column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 40 % EtOAc:Heptane) to afford the pure product as a orange solid (3.39 g, 4.70 mmol, 79 %).

Rf: 0.37 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 3290, 2955, 2926, 1716, 1598, 1463, 1205, 753 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.86-7.84 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47-7.28 (m, 13H), 6.58 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 3H), 1.27-1.17 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.42-0.26 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 147.1 (C_q), 143.3 (C_q), 143.2 (C_q), 141.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 25.1 Hz, C_q), 141.4 (C_q), 139.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 89.6 Hz, C_q), 138.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 24.1 Hz, C_q), 135.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 16.1 Hz, C_q), 133.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.4 Hz, C_q), 133.4 (2CH), 133.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.3 Hz, CH), 130.8 (CH), 130.1 (C_q), 129.9 (CH), 129.3 (2CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (C_q), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 124.5 (CH), 123.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.5 Hz, C_q), 122.0 (CH), 121.6 (C_q), 121.5 (C_q), 117.1 (C_q), 95.0 (C_q), 92.6 (C_q), 83.0 (C_q), 82.2 (C_q), 81.3 (C_q), 80.5 (C_q), 44.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.4 Hz, CH), 40.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 63.1 Hz, CH), 34.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 14.6 Hz, CH), 29.7 (CH), 25.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.9 Hz, CH_2), 22.6 (CH_3), 22.0 (CH_3), 16.2 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: 58.5 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{42}OPS$ $[M+H]^+$ 721.2688, found 721.2676. **$[\alpha]_D^{24}$** = 117.8 (c 1.0, $CHCl_3$). **Mp** : 135 °C.

(*R*)-14-(*L*-menthyl)-13-phenylphospholo[2'',3'':2',3']phenanthro[9',10':11,12] triphenyleno[2,1-*b*]thiophene 14-oxide

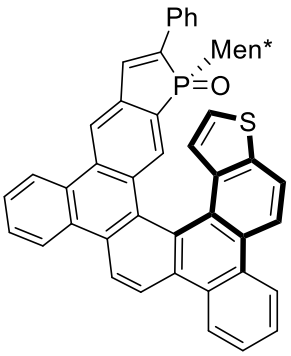
$Ni(cod)_2$ (183 mg, 0.67 mmol, 20 mol%) was added to a solution of triphenylphosphine (350 mg, 1.33 mmol, 40 mol%) in degassed THF (25 ml) under inert atmosphere in a Schlenk tube.
In another Schlenk flask, a solution of triyne (2.4 g, 3.33 mmol) was diluted in degassed THF (50 ml) under argon. The catalyst solution was added dropwise to the solution of the triyne and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (gradient from 20% to 30% EtOAc), to afford the desired enantiopure phosphahelicenes (*M*) and (*P*) as two yellow solids, in a 47:53 ratio (0.91 g and 1.03 g respectively, 81% overall yield).

((*S*$_P$,*M*)-57a)



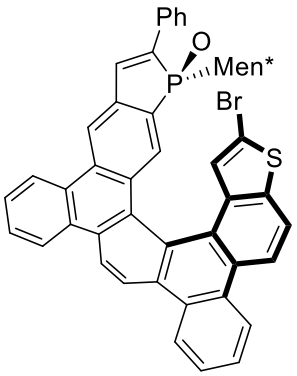
Rf: 0.43 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 3058, 2953, 2924, 2867, 1605, 1454, 1206, 1160, 750 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz)**: 8.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.74-8.70 (m, 4H), 8.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 32.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.11 (qd, *J* = 11.3 and 3.4 Hz, 1H), 1.07-1.05 (m, 1H), 1.01 (qd, *J* = 11.8 and 3.4 Hz, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.73-0.68 (m, 1H), (-) 0.05 (dddd, *J* = 6.4 and 11.2 and 12.2 and 13.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz)**: 140.6 (d, J_{C-P} = 24.5 Hz, C_q), 139.4 (d, J_{C-P} = 88.9 Hz, C_q), 139.0 (C_q), 136.6 (d, J_{C-P} = 15.5 Hz, CH), 135.9 (C_q), 133.8 (d, J_{C-P} = 10.6 Hz, C_q), 132.5 (C_q), 132.1 (d, J_{C-P} = 12.2 Hz, C_q), 131.2 (C_q), 131.1 (C_q), 130.8 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH), 130.5 (C_q), 129.9 (C_q), 129.3 (C_q), 129.2 (2CH), 129.1 (C_q), 128.8 (CH), 128.8 (C_q), 128.6 (CH), 128.1 (C_q), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (C_q), 127.5 (CH), 127.3 (C_q), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.2 (C_q), 124.8 (CH), 124.0 (d, J_{C-P} = 10.2 Hz, 2CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.3 (CH), 121.9 (CH), 121.8 (CH), 121.3 (CH), 120.2 (d, J_{C-P} = 8.9 Hz, CH), 43.1 (d, J_{C-P} = 2.8 Hz, CH), 39.4 (d, J_{C-P} = 64.2 Hz, CH), 33.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.0 (d, J_{C-P} = 15.6 Hz, CH), 29.0 (CH), 25.3 (d, J_{C-P} = 13.2 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 16.4 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: 58.6 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{42}$ $[M+H]^+$ OPS 721.2688, found 721.2672. **$[\alpha]_D^{24}$** = -1099 (c 1.0, $CHCl_3$). **Mp** : 326-329 °C.

((*S*$_P$,*P*)-57b)



Rf: 0.27 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 3061, 2953, 2927, 2867, 1607, 1454, 1206, 1167, 752 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz)**: 8.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 32.3 Hz, 1H), 73.9 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.18-2.3 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H),0.93-0.88 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.20-0.13 (m, 1H), (-)0.19-(-)0.26 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz)**: 140.1 (d, *J* = 25.6 Hz, C_q), 140.0 (C_q), 139.1 (d, *J* = 88.8 Hz, C_q), 136.0 (C_q), 135.2 (d, *J* = 15.7 Hz, CH), 134.0 (d, *J* = 10.5 Hz, C_q), 132.4 (C_q), 131.1 (C_q), 131.0 (C_q), 130.6 (C_q), 130.5 (C_q), 130.4 (d, *J* = 10.5 Hz, CH), 129.8 (C_q), 129.5 (C_q), 129.1 (2CH), 129.1 (C_q), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (C_q), 127.9 (C_q), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (C_q), 127.2 (CH), 126.5 (d, *J* = 5.6 Hz, 2CH), 126.4 (C_q), 120.1 (CH), 125.5 (CH), 125.5 (C_q), 124.2 (CH), 123.8 (CH), 123.62 (CH), 123.55 (CH), 123.1 (CH), 121.9 (CH), 121.9 (CH), 119.4 (CH), 118.6 (d, *J* = 8.3 Hz, CH), 44.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.2 Hz, CH), 40.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 64.3 Hz, CH), 34.3 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 14.4 Hz, CH), 29.5 (CH), 24.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 13.3 Hz, CH_2), 22.3 (CH_3), 22.2 (CH_3), 16.2 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: 55.9 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{42}OPS$ $[M+H]^+$ 721.2688, found 721.2697. **$[\alpha]_D^{24}$** = 1635 (c 1.0, $CHCl_3$). **Mp** : 279-282 °C.

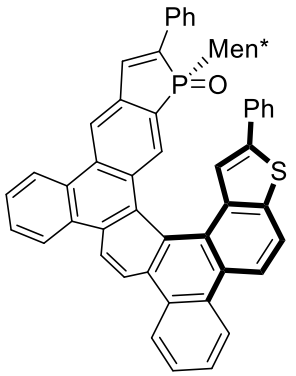
((*S*P,*P*)-58)



To a solution of (*P*)PO (100 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.) in dimethylformamide (10 mL) was added *N*-bromosuccinimide (49.4 mg, 2.0 equiv.). The solution was stirred for 20 hours before to add a saturated solution of NH_4Cl. The aqueous phase was extracted three times by ethyl acetate and the combined organic phases were washed three times with water and once with brine. After drying over $MgSO_4$ the volatiles were removed under vacuum. The crude solid was purified over column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 40 % EtOAc:Hepane) to afford the pure product as a yellow solid (80 mg, 0.10 mmol, 72 %).

Rf: 0.33 (4:6 EtOAc:Hepane). **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.88-8.79 (m, 4H), 8.75-8.74 (m, 2H), 8.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 5H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 32.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.78-0.77 (m, 2H), 0.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 0.19-0.12 (m, 1H), (-)0.19-(-)0.28 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 141.2 (C_q), 140.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 25.2 Hz, C_q), 140.2 (C_q), 138.6 (C_q), 136.0 (C_q), 135.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 16.8 Hz, CH), 134.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.2 Hz, C_q), 132.6 (C_q), 131.0 (C_q), 130.7 (C_q), 130.5 (C_q), 130.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.3 Hz, CH), 129.9 (C_q), 129.6 (C_q), 129.1 (2CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (C_q), 128.1 (C_q), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (C_q), 127.4 (CH), 126.9 (C_q), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (C_q), 125.1 (C_q), 124.1 (CH), 123.9 (CH), 123.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.4 Hz, 2CH), 122.0 (2CH), 121.9 (CH), 119.5 (CH), 118.5 0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.4 Hz, CH), 114.8 (C_q), 44.1 (CH), 40.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 64.0 Hz, CH), 34.3 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 15.2 Hz, CH), 29.5 (CH), 24.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 13.3 Hz, CH_2), 22.2 (CH_3), 22.0 (CH_3), 16.2 (CH_3). **^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$)**: 55.8 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{41}BrOPS$ $[M+H]^+$ 799.1799, found 799.1802. **$[\alpha]_D^{24}$** = 2620 (c 1.0, $CHCl_3$).

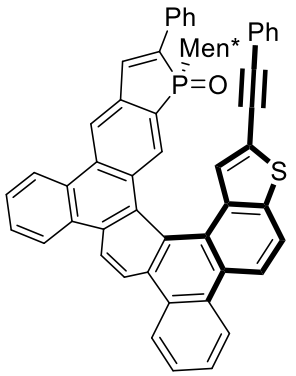
((*S*$_P$,*P*)-59a)



(Br)-HelPhos-V-(*P*) (43 mg, 0.054 mmol, 1 equiv.), phenylboronic acid (7.3 mg, 0.060 mmol, 1.1 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (3.1 mg, 0.0027 mmol, 5 mol%), and sodium carbonate (17.2 mg, 0.16 mmol, 3 equiv.) were placed in a Schlenk tube filled with argon. A degassed mixture of THF:H_2O:EtOH (2:2:1) (7.5 mL) was added and the reaction media was heated at 85 °C for 5 hours. The crude mixture was then filtered through a pad of celite, and eluted with DCM. After removal of the volatiles, the product was purified over column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 40 % EtOAc:Hepane) to afford the pure product as a yellow solid (35 mg, 0.044 mmol, 81 %).

Rf: 0.27 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 3057, 2953, 2868, 1606, 1488, 1454, 1249, 1206, 1167, 752 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.86-8.84 (m, 1H), 8.81-8.78 (m, 3H), 8.75-8.72 (m, 2H), 8.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 38.4 Hz, 1H), 3.37-7.34 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.74 (s, 1H) 2.25-2.20 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.19-0.12 (m, 1H), (-)0.20-(-)0.29 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 143.7 (C_q), 140.4 (d, $J_{c\text{-}p}$ = 24.4 Hz, C_q), 139.7 (C_q), 138.9 (d, $J_{c\text{-}p}$ = 88.3 Hz, C_q), 136.7 (C_q), 135.1 (d, $J_{c\text{-}p}$ = 15.2 Hz, CH), 134.4 (C_q), 134.0 (d, $J_{c\text{-}p}$ = 9.1 Hz, C_q), 132.5 (C_q), 131.04 (C_q), 130.97 (C_q), 130.7 (C_q), 130.5 (C_q), 130.2 (d, $J_{c\text{-}p}$ = 12.2 Hz, CH), 129.9 (C_q), 129.5 (C_q), 129.1 (2CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (2CH), 128.4 (C_q), 127.8 (2CH), 127.7 (CH), 127.4 (C_q), 127.2 (CH), 127.0 (C_q), 126.6 (3CH), 126.4 (CH), 126.1 (C_q), 125.4 (C_q), 124.2 (CH), 123.5 (3CH), 122.9 (CH), 122.0 (CH), 121.82 (d, $J_{c\text{-}p}$ = 21.3 Hz, 2CH), 121.80 (C_q), 119.4 (CH), 118.3 (d, $J_{c\text{-}p}$ = 8.3 Hz, CH), 44.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 3.1 Hz, CH), 40.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 64.2 Hz, CH), 34.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 15.3 Hz, CH), 29.5 (CH), 24.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.6 Hz, CH_2), 22.2 (CH_3), 22.0 (CH_3), 16.2 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: 55.3 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{56}H_{46}OPS$ $[M+H]^+$ 797.3007, found 797.3010. **$[\alpha]_D^{24}$** = 1893 (c 1.0, $CHCl_3$). **Mp** : 283 °C.

((*S*$_P$,*P*)-59b)



(Br)-HelPhos-V-(*P*) (134 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (37 µL, 0.34 mmol, 2 equiv.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (23.6 mg, 0.034 mmol, 20 mol%), and CuI (3.2 mg, 0.017 mmol, 10 mol%) were placed in a Schlenk tube filled with argon. A degassed mixture of Et_3N (8 mL) and THF (2 mL) was added and the reaction media was stirred at room temperature for 14 h. The crude mixture was then filtered through a pad of celite, and eluted with DCM. After removal of the volatiles, the product was purified over column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 40 % EtOAc:Hepane) to afford the pure product as a yellow solid (56 mg, 0.068 mmol, 41 %).

Rf: 0.25 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 3058, 2954, 2926, 2867, 1607, 1454, 1249, 1206, 1167, 752 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.81 (t, *J*= 8.2 Hz, 2H), 8.78-8.74 (m, 3H), 8.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.87-7.85 (m, 3H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 32.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.79-0.75 (m, 2H), 0.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.19-0.12 (m, 1H), (-)0.20-(-)0.29 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz)**: 140.7 (C_q), 140.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 25.8 Hz, C_q), 138.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 89.1 Hz, C_q), 135.7 (C_q), 135.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 16.4 Hz, CH), 134.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.7 Hz, C_q), 132.6 (C_q), 131.6 (2CH), 131.0 (C_q), 130.8 (C_q), 130.5 (C_q), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (C_q), 130.0 (C_q), 130.0 (C_q), 129.6 (C_q), 129.1 (2CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (C_q), 128.3 (2CH), 127.9 (C_q), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (C_q), 127.4 (CH), 127.2 (C_q), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (C_q), 125.2 (C_q), 124.1 (CH), 123.9 (CH), 123.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 3.1 Hz, 2CH), 123.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, C_q), 122.5 (CH), 122.0 (CH), 121.8 (CH), 120.5 (CH), 118.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.5 Hz, CH), 94.5 (C_q), 83.5 (C_q), 44.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.1 Hz, CH), 40.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 64.1 Hz, CH), 34.3 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 15.6 Hz, CH), 29.5 (CH), 24.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.1 Hz, CH_2), 22.3 (CH_3), 22.2 (CH_3), 16.2 (CH_3). **^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$)**: 55.6 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{58}H_{46}OPS$ $[M+H]^+$ 821.3001, found 821.3022. **$[\alpha]_D^{24}$** = 2230 (c 0.5, $CHCl_3$). **Mp** : 253-255 °C.

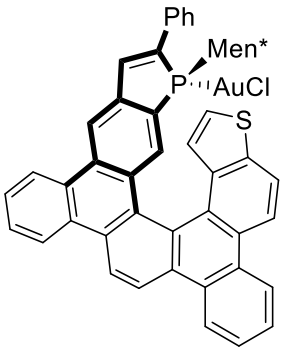
I.B. Synthesis of Au(I)-complexes

General Procedure:

To a solution of the enantiopure phosphahelicene (1.0 equiv.) in freshly degassed and dried toluene (0.1 M) in a Schlenk tube filled with argon, was added $PhSiH_3$ (3.0 equiv.) and *bis*-(4-nitrophenyl)phosphate (15 mol%). The solution was heated at 80 °C for 3 hours before being quenched by a degassed aqueous solution of NaOH (1 M) and extracted twice by degassed dichloromethane. The combined organic layers were then evaporated under inert atmosphere leading to the crude free phosphine.
The crude mixture was solubilized in degassed dichloromethane (0.1 M) and [(Me_2S)AuCl] (1.0 equiv) was added in one portion. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour and the solvent was evaporated. The crude solid was purified over column chromatography on silica gel (isocratic 10:90 EtOAc:Heptane) to afford the pure products as a yellow solids.

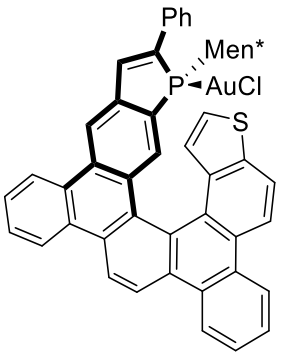
Starting with ((*S*$_P$,*M*)-**57a**) (40 mg, 0.055 mmol), the reduction step followed by gold complexation afford the complexes in 73 % yield, leading ((*R*$_P$,*M*)-*endo*-**61a**)/ ((S$_P$,*M*)-*exo*-**61b**) in a 26/74 ratio.

((*R*$_P$,*M*)-*endo*-61a)



Rf: 0.57 (4:6 EtOAc:Hepane). **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.77 (dd, *J* = 8.1 and 7.0 Hz, 2H), 8.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 5H), 7.52 (d, *J* = 26.6 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 1H), 0.68-0.64 (m, 1H), 0.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.49-0.41 (m, 2H), 0.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz)**: 142.3 (d, *J* = 15.6 Hz, C_q), 140.1 (d, *J* = 48.9 Hz, C_q), 140.1 (C_q), 139.2 (d, *J* = 8.8 Hz, CH), 136.2 (C_q), 135.5 (d, *J* = 11.9 Hz, C_q), 131.6 (C_q), 131.2 (d, *J* = 15.6 Hz, CH), 130.9 (d, *J* = 4.9 Hz, C_q), 130.6 (C_q), 130.0 (C_q), 129.9 (C_q), 129.7 (C_q), 129.65 (C_q), 129.58 (C_q), 129.5 (C_q), 129.1 (2CH), 129.0 (C_q), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH),127.1 (C_q), 126.4 (CH), 125.9 (C_q), 125.5 (C_q), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 124.2 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.1 (CH), 121.8 (CH), 119.3 (d, *J* = 5.7 Hz, CH), 119.1 (CH), 46.0 (CH), 42.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 26.6 Hz, CH), 37.8 (d, *J* = 2.0 Hz, CH_2), 33.8 (CH_2), 33.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.3 Hz, CH), 29.7 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 25.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.6 Hz, CH_2), 21.9 (CH_3), 21.3 (CH_3), 15.7 (CH_3). **^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$)**: 29.7 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{42}AuPS$ $[M\text{-}Cl]^+$ 901.2332, found 901.2374. **Mp** : 305-307 °C.

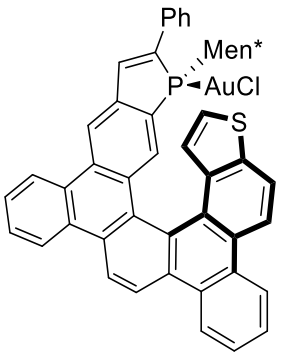
((*S*$_P$,*M*)-*exo*-61b)



Rf: 0.49 (4:6 EtOAc:Hepane). **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.74-8.70 (m, 4H), 8.64 (brs, 2H), 8.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 26.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.5 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.8 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.57-0.51 (m, 1H), (-)0.02-(-)0.10 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz)**: 142.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 16.9 Hz, C_q), 139.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 53.2 Hz, C_q), 138.9 (C_q), 137.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.2 Hz, CH), 135.9 (C_q), 133.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.9 Hz, C_q), 132.1 C_q), 132.03 (C_q), 132.01 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 14.5 Hz, CH), 131.5 (C_q), 131.5 (C_q), 131.4 (C_q), 131.0 (C_q), 130.5 (C_q), 129.7 (C_q), 129.6 (C_q), 129.5 (2CH), 129.2 (CH), 129.1 (C_q), 128.9 (CH), 128.4 (C_q), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.6 Hz, 2CH), 127.2 (C_q), 126.3 (CH), 125.1 (C_q), 124.9 (CH), 124.2 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 122.2 (2CH), 121.9 (CH), 121.4 (CH), 120.5 (d, *J* = 6.4 Hz, CH), 42.6 (CH), 39.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 27.5 Hz, CH), 33.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.1Hz, CH_2), 33.5 (CH_2), 33.4 (CH), 29.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.2 Hz, CH), 25.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.8 Hz, CH_2), 22.0 (CH_3), 21.0 (CH_3), 16.7 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: 24.2 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{42}AuPS$ $[M\text{-}Cl]^+$ 901.2332, found 901.2327.

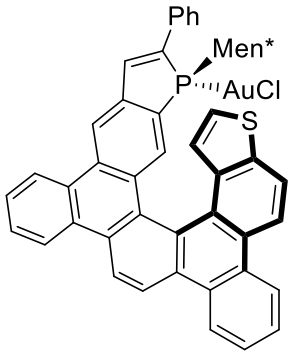
Starting with ((*S*$_P$,*P*)-**57b**) (200 mg, 0.28 mmol), the reduction step followed by gold complexation afford the complexes in 72 % yield, leading ((*S*$_P$,*P*)-*endo*-**62a**)/ ((*R*$_P$,*P*)-*exo*-**62b**) in a 79/21 ratio.

((*S*$_P$,*P*)-*endo*-62a)



Rf: 0.39 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 3081, 2954, 2924, 1864, 1732, 1605, 1460, 1388, 1077, 752 cm^{-1}. **^{1}H NMR (CDCl$_3$, 600 MHz)**: 8.90-8.88 (m, 1H), 8.83-8.81 (m, 2H), 8.78-8.75 (m, 3H), 8.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.65 (brs, 1H), 8.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 4H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 26.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.2 and 7.8 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91-0.87 (m, 1H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.16-0.24 (m, 1H), (-)0.16-(-)0.24 (m, 1H). **^{13}C NMR (CDCl$_3$, 75 MHz)**: 143.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 14.8 Hz, C_q), 140.2 (C_q), 139.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 52.3 Hz, C_q), 137.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8,7 Hz, CH), 136.3 (C_q), 133.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.7 Hz, C_q), 132.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 13.8 Hz, CH), 131.9 (C_q), 131.0 (C_q), 130.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 27.5 Hz, C_q), 129.7 (C_q), 129.6 (C_q), 129.5 (2CH), 129.4 (CH), 129.0 (C_q), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (C_q), 127.8 (CH), 127.4 (C_q), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (C_q), 125.9 (C_q), 125.4 (C_q), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.7 Hz, 2CH), 122.1 (CH), 122.0 (C_q), 121.7 (CH), 121.6 (C_q), 119.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, CH), 118.9 (CH), 44.1 (CH), 39.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 28.5 Hz, CH), 34.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.4 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 32.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.1 Hz, CH), 30.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.9 Hz, CH), 24.9 (CH_2), 22.1 (CH_3), 21.8 (CH_3), 16.5 (CH_3). **^{31}P NMR (121 MHz, CDCl$_3$)**: 25.0 ppm. **$[\alpha]_D^{24}$** = 1382 (c 0.5, $CHCl_3$). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{42}AuPS$ $[M\text{-}Cl]^+$ 901.2332, found 901.2334. **Mp** : 275-279 °C.

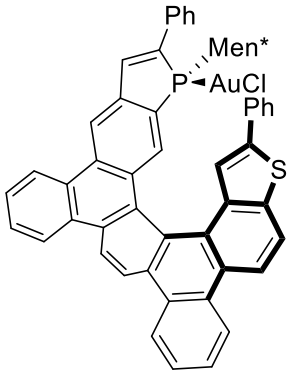
((*R*$_P$,*P*)-*exo*-62b)



Rf: 0.44 (4:6 EtOAc:Hepane). **IR (neat)** ν_{max}: 2955, 2924, 2853, 1456, 1388, 1078, 1053, 752 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.87-8.85 (m, 2H), 8.77-8.73 (m, 5H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 26.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.33-1.28 (m, 5H), 0.89-0.87 (m, 7H), 0.61-0.54 (m, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz)**: 135.9 (C_q), 134.1 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz, C_q), 132.1 (C_q), 131.6 (C_q), 131.1 (C_q), 130.7 (C_q), 130.0 (C_q), 129.8 (C_q), 129.5 (C_q), 129.3 (3CH), 129.2 (CH), 129.2 (C_q), 129.0 (C_q), 128.9 (CH), 128.4 (C_q), 128.2 (C_q), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (C_q), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (C_q), 124.6 (C_q), 124.3 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 123.7 (CH), 122.9 (CH), 122.3 (2CH), 121.1 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, C_q), 121.0 (CH), 119.2 (C_q), 33.7 (CH), 31.8 (d, J_{C-P} = 54.2 Hz, CH), 24.9 (d, J_{C-P} = 101.2 Hz, CH), 29.9 ($2CH_2$), 25.6 (d, J_{C-P} = 11.1 Hz, CH_2), 22.4 (CH), 21.4 (CH_3), 16.0 (CH_3), 14.3 (CH_3). **^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$)**: 28.2 ppm. **$[\alpha]_D^{24}$** = 1240 (c 0.1, $CHCl_3$). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{50}H_{42}AuPS$ $[M-Cl]^+$ 901.2332, found 901.2359. **Mp** : 229-231 °C.

Starting with ((*S*$_P$,*P*)-**59a**) (35 mg, 0.044 mmol), the reduction step followed by gold complexation afford the complex in 55 % yield, leading ((Ph)-(*S*$_P$,*P*)-*endo*-63a) uniquely.

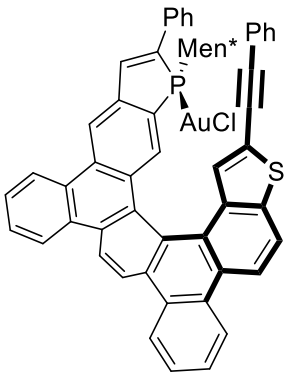
((Ph)-(*S*$_P$,*P*)-*endo*-63a)



^{1}H NMR (CDCl$_3$, 500 MHz): 8.91 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 8.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 4H), 7.60 (d, *J* = 27.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89-0.88 (m, 1H), 0.81-0.79 (m, 2H), 0.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.21-0.14 (m, 1H), (-) 0.15-(-)0.24 (m, 1H). **^{13}C NMR (CDCl$_3$, 126 MHz)**: 144.0 (C_q), 143.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 14.9 Hz, C_q), 139.9 (C_q), 137.0 (C_q), 136.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.4 Hz, CH), 134.2 (C_q), 133.4 (C_q), 132.2 (C_q), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 13.4 Hz, CH), 131.0 (C_q), 130.9 (C_q), 130.7 (C_q), 129.8 (C_q), 129.7 (C_q), 129.63 (C_q), 129.60 (C_q), 129.4 (2CH), 129.3 (CH), 129.0 (C_q), 129.0 (CH), 128.6 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (C_q), 127.8 (CH), 127.5 (C_q), 127.3 (CH), 126.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.2 Hz, 2CH), 126.6 (2CH), 126.0 (C_q), 125.6 (C_q), 125.4 (C_q), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 123.6 (2CH), 123.4 (CH), 122.3 (CH), 121.7 (CH), 121.6 (CH), 118.9 (CH), 118.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.1 Hz, CH), 44.1 (CH), 39.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 27.2 Hz, CH), 34.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.1 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 32.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.4 Hz, CH), 30.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.5 Hz, CH), 24.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.5 Hz, CH_2), 22.0 (CH_3), 21.8 (CH_3), 16.5 (CH_3). **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl$_3$)**: 24.8 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{56}H_{46}AuPS$ $[M\text{-}Cl]^+$ 977.2645, found 977.2696. **Mp** : 231-234 °C.

Starting with ((*S*$_P$,*P*)-**59b**) (56 mg, 0.068 mmol), the reduction step followed by gold complexation afford the complex in 21 % yield, leading ((CCPh)-(*S*$_P$,*P*)-*endo*-**63b**) uniquely.

((CCPh)-(*S*$_P$,*P*)-*endo*-63b)

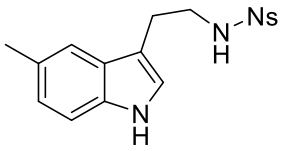


^{1}H NMR (CDCl$_3$, 600 MHz): 8.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.80-8.74 (m, 5H), 8.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 6H), 7.67 (d, *J* = 27.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.30-1.29 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86-0.81 (m, 1H), 0.79-0.77 (m, 2H), 0.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.18-0.08 (m, 1H), (-)0.16-(-)0.25 (m, 1H). **^{13}C NMR (CDCl$_3$, 151 MHz)**: 143.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 15.8 Hz, C_q), 140.9 (C_q), 139.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 53.2 Hz, C_q), 137.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.9 Hz, CH), 136.0 (C_q), 133.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 13.8 Hz, C_q), 132.2 (C_q), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 13.8 Hz, CH), 131.5 (2CH), 131.0 (C_q), 130.6 (C_q), 130.4 (C_q), 130.0 (CH), 129.7 (C_q), 129.6 (C_q), 129.5 (2CH), 129.3 (CH), 129.2 (C_q), 129.14 (C_q), 129.08 (C_q), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (C_q), 127.6 (C_q), 127.5 (CH), 126.94 (CH), 126.88 (CH), 125.7 (C_q), 125.1 (C_q), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 123.6 5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 13.8 Hz, 2CH), 123.2 (C_q), 123.0 (C_q), 122.1 (CH), 121.9 (CH), 120.0 (CH), 119.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.9 Hz, CH), 94.7 (C_q), 83.4 (C_q), 44.0 (CH), 39.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 28.8 Hz, CH), 34.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.2 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 32.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.0 Hz, CH), 30.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.9 Hz, CH), 24.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.7 Hz, CH_2), 22.0 (CH_3), 21.8 (CH_3), 16.5 (CH_3). **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl$_3$)**: 24.7 ppm. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{58}H_{46}AuPS$ $[M\text{-}Cl]^+$ 1001.2645, found 1001.2640.

II. Molecules from Chapter 2.II. Spirooxindoles synthesis

I.A. Preparation of sulfonylated tryptamines:

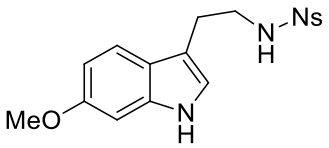
N-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (75c)



Nitrobenzenesulfonyl chloride (798 mg, 3.6 mmol) was added in 3 portions to a solution of 5-methyl-tryptamine hydrochloride salt (633 mg, 3.0 mmol) and triethylamine (998 µl, 7.2 mmol) in anhydrous DCM (6 mL). The reaction temperature was kept between 20 and 30 °C. After stirring during 2 h, water was added and the mixture was stirred and cooled in ice to maximize precipitation of the product. The product was collected by filtration and washed with water. Then it was dried under vacuum overnight to afford the pure product **1c** (889 mg, 2.47 mmol, 82 %) as an orange powder.

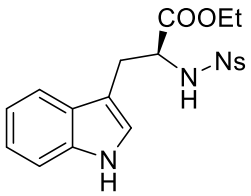
Rf : 0.10 (eluent: 3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3406, 3300, 1694, 1527, 1348, 1162, 1093, 736 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz) :** 9.85 (brs, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (brs, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.78 (brs, 1H), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz) :** 147.5 (C_q), 136.0 (C_q), 128.8 (2CH), 128.4 (C_q), 128.3 (C_q), 124.8 (2CH), 124.2 (CH), 124.0 (C_q), 123.8 (CH), 118.8 (CH), 111.9 (CH), 111.6 (C_q), 44.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 21.6 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{17}H_{18}N_3O_4S$ $[M + H]^+$ 360.1018, found 360.1021.

N-(2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (75e)



Nitrobenzenesulfonyl chloride (1.06 g, 4.8 mmol) was added in 3 portions to a solution of 6-methoxy-tryptamine (761 mg, 4.0 mmol) and triethylamine (665 µl, 4.8 mmol) in anhydrous DCM (8 mL). The reaction temperature was kept between 20 and 30 °C. After stirring during 2 h, water was added and the mixture was stirred and cooled in ice to maximize precipitation of the product. The product was collected by filtration and washed with water. Then it was dried under vacuum overnight to afford 1.30 g (3.49 mmol, 87 %) of an orange powder. **Rf** : 0.09 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3306, 1527, 1348, 1159, 736 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 9.77 (brs, 1H), 8.2 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.2 and 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 157.3 (C_q), 150.4 (C_q), 147.5 (C_q), 138.4 (C_q), 128.7 (2CH), 124.7 (2CH), 122.6 (CH), 122.5 (C_q), 119.6 (CH), 112.1 (C_q), 109.8 (CH), 95.2 (CH), 55.6 (CH_3), 44.6 (CH_2), 26.5 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{17}H_{18}N_3O_5S$ $[M + H]^+$ 376.0967, found 376.0970.

Ethyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)-L-tryptophane (75f)



Nitrobenzenesulfonyl chloride (532 mg, 2.4 mmol) was added in 3 portions to a solution of ethyl L-tryptophane hydrochloride salt (538 mg, 2.0 mmol) and triethylamine (510 µl, 4.4 mmol) in anhydrous DCM (4 mL). The reaction temperature was kept between 20 and 30 °C. After stirring during 2 h, water was added. After separation of the phases, the organic phase was washed with saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. After drying over $MgSO_4$ the organic phase was evaporated and dried under vacuum to remove solvent traces and afford 778 mg (1.89 mmol, 94 %) of an orange foam.

Rf : 0.08 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3410, 3297, 1735, 1528, 1348, 1165, 738 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 10.02 (brs, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.02-6.91 (dquint, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 2H), 4.22 (ddd, *J* = 4.7 and 8.9 and 10.0 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (ddd, *J* = 14.6 and 4.7 and 0.7 Hz, 1H), 3.0 (dd, *J* = 10.0 and 14.6 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 172.2 (C_q), 147.2 (C_q), 137.5 (C_q), 128.3 (2CH), 128.2 (C_q), 125.2 (CH), 124.3 (2CH), 122.3 (CH), 119.7 (CH), 118.9 (CH), 112.3 (CH), 110.1 (C_q), 101.0 (C_q), 62.0 (CH_2), 57.9 (CH), 29.4 (CH_2), 14.4 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{20}N_3O_6S$ $[M + H]^+$ 418.1073, found 418.1071**.** **$[\alpha]_D^{24}$**= -58 (c 1.0, $CHCl_3$).

II.B. Preparation of bromo-tryptamines

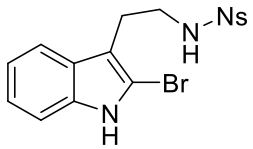
General procedure 1 for access to 2-bromo-tryptamines

Using a modified procedure reported by Stewart *et al*,[114] a solution of protected tryptamine in THF:$CHCl_3$ (1:1, 0.25 mol.L^{-1}) was stirred at 0 °C for 5 min. Pyridinium tribromide (1.1 equiv.) was then added portion-wise over 30 minutes. After stirring for 2 hour at 0 °C, saturated aqueous sodium sulphite solution was added, then, following the color change, saturated aqueous $NaHCO_3$ solution was added. The aqueous phase was extracted with $CHCl_2$ twice, the combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. The crude foam was purified by column chromatography on silica gel to afford the 2-bromotryptamine.

General Procedure 2 to access to 2,5-dibromo-tryptamines

Using a modified procedure reported by K. Smith *et a,l*[117] a solution of protected tryptamine (1 equiv.) in DCM (0.1 mol.L^{-1}) was stirred at ambient temperature. SiO_2 (200 g/mol) was added followed by *N*-bromosuccinimide (2.1 equiv.). After stirring for 1.5 h, the crude solution was filtered through a pad of silica and eluted with ethyl acetate, the filtrate was then concentrated under reduced pressure. The crude foam was purified by column chromatography on silica gel to afford the dibrominated product.

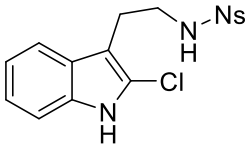
N-(2-(2-bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (76a)



76a was prepared according to the *General Procedure 1* from *N*-nosyltryptamine (3.45 g, 10.0 mmol), and $PyHBr_3$ (3.52 g, 11.5 mmol). **76a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 3:7 EtOAc:heptane) as an orange foam (3.48 g, 8.2 mmol, 82 %).

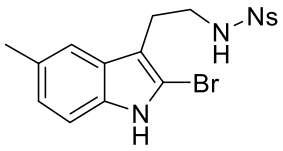
Rf : 0.31 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3352, 1529, 1349, 1200, 743 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.97 (brs, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.02 (ddd, *J* = 7.8 and 6.5 and 1.8 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.39 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 145.6 (C_q), 136.1 (C_q), 127.8 (2CH), 127.1 (C_q), 123.9 (2CH), 123.1 (CH + C_q), 120.8 (CH), 117.7 (CH), 111.2 (C_q), 110.8 (CH), 109.0 (C_q), 43.1 (CH_2), 25.3 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{16}H_{15}BrN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 423.9969, found 423.9985.

N-(2-(2-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (76a')



Rf : 0.17 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3352, 3105, 1528, 1348, 1162, 736 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 10.56 (brs, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11-6.94 (m, 3H), 3.35 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 147.7 (C_q), 135.8 (C_q), 128.7 (2CH), 128.2 (C_q), 125.0 (C_q), 124.9 (2CH), 122.8 (CH), 122.3 (C_q), 120.6 (CH), 118.8 (CH), 111.6 (CH), 108.6 (C_q), 43.9 (CH_2), 25.3 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{16}H_{15}ClN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 380.0472, found 380.0465.

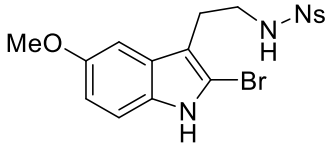
N-(2-(2-bromo-5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (76c)



76c was prepared according to the *General Procedure 1* from *N*-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**75c**) (889 mg, 2.47 mmol), and $PyHBr_3$ (908 mg, 2.84 mmol). **76c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 3:7 EtOAc:heptane) as an orange foam (904 mg, 2.06 mmol, 84 %).

Rf : 0.33 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3312, 2920, 2492, 1693, 1526, 1346, 1160, 734 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 10.44 (brs, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 147.6 (C_q), 135.8 (C_q), 129.5 (C_q), 128.7 (2CH), 128.6 (C_q), 124.9 (2CH), 124.3 (CH), 120.0 (C_q), 118.3 (CH), 115.0 (C_q), 111.4 (CH), 109.5 (C_q), 43.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 21.6 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{17}H_{17}BrN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 438.0123, found 438.0107.

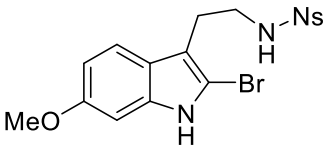
N-(2-(2-bromo-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (76d)



76d was prepared according to the *General Procedure 1* from *N*-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (751 mg, 2.0 mmol), and $PyHBr_3$ (704 mg, 2.2 mmol) at -10°C. **76d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 3:7 EtOAc:heptane) as a yellow solid (347 mg, 0.76 mmol, 38 %).

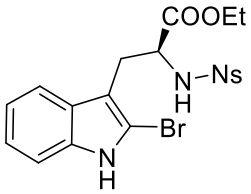
Rf : 0.22 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3329, 3300, 1531, 1221, 1152, 1092, 734 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 500 MHz)** : 10.41 (brs, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4 Hz and 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 155.3 (C_q), 148.9 (C_q), 147.7 (C_q), 128.9 (C_q), 128.8 (2CH), 125.4 (C_q), 124.9 (2CH), 112.8 (CH), 112.4 (CH), 112.3 (C_q), 111.8 (C_q), 100.8 (CH), 56.0 (CH_3), 43.9 (CH_2), 23.4 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{17}H_{17}BrN_3O_5S$ $[M + H]^+$ 454.0072, found 454.0072.

N-(2-(2-bromo-6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (76e)



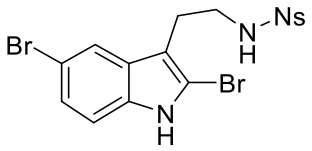
76e was prepared according to the *General Procedure 1* from *N*-(2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (1.30 g, 3.46 mmol), and $PyHBr_3$ (1.12 g, 3.50 mmol) at -10 °C. **76e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 25:75 EtOAc:heptane) as a yellow solid (1.30 g, 2.85 mmol, 81 %).
Rf : 0.25 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3336, 1627, 1528, 1348, 1159 cm^{-1}. **^{1}H NMR (DMSO D_6, 300 MHz)** : 11.36 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.15 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.65-6.61 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). **^{13}C NMR (DMSO D_6, 75 MHz)** : 155.6 (C_q), 149.1 (C_q), 146.2 (C_q), 136.6 (C_q), 127.5 (2CH), 124.2 (2CH), 121.3 (C_q), 118.2 (CH), 110.2 (C_q), 109.2 (CH), 106.3 (C_q), 93.9 (CH), 55.1 (CH), 42.6 (CH_2), 25.2 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{17}H_{17}BrN_3O_5S$ $[M + H]^+$ 454.0072, found 454.0069.

ethyl 3-(2-bromo-1H-indol-3-yl)-2-(4-nitrophenylsulfonamido)propanoate (76f)



76f was prepared according to the *General Procedure 1* from ethyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)-L-tryptophane (**75f**) (417.4 mg, 1.0 mmol), and $PyHBr_3$ (352 mg, 1.1 mmol). **76f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 5:5 EtOAc:heptane) as an orange foam (358 mg, 0.72 mmol, 72 %).
Rf : 0.17 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3352, 3105, 1730, 1529, 1348, 1164, 1092,, 854, 736 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 7.97 (brs, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 5.34 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 3H), 3.16 (dd, *J* = 14.7 and 4.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 14.7 and 9.8 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 171.3 (C_q), 149.6 (C_q), 145.3 (C_q), 135.9 (C_q), 127.6 (2CH), 127.1 (C_q), 123.6 (2CH), 123.1 (CH), 120.9 (CH), 117.8 (CH), 110.7 (CH), 109.8 (C_q), 109.7 (C_q), 62.6 (CH_2), 56.3 (CH_3), 29.1 (CH_2), 14.3 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{19}BrN_3O_6S$ $[M + H]^+$ 496.0178, found 496.0164. **$[\alpha]_D^{24}$** = -55 (c 1.0, $CHCl_3$).

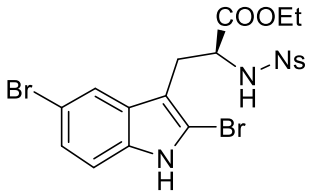
N-(2-(2,5-dibromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (76g)



76g was prepared according to the *General Procedure 2* from *N*-nosyltryptamine (345 mg, 1.0 mmol), SiO_2 (200 mg), and NBS (374 mg, 2.1 mmol). **76g** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 2:8 EtOAc:heptane) as an orange solid (238 mg, 0.47 mmol, 47 %). NOESY experiments confirmed the 2,5-regioselectivity for the bromination step.

Rf : 0.33 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} :3311, 3102, 1693, 1526, 1346, 1309, 1157, 1091, 583, 734 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 10.80 (brs, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (brs, 2H), 6.97 (brs, 1H), 3.40 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 150.6 (C_q), 147.7 (C_q), 136.0 (C_q), 130.21 (C_q), 128.7 (2CH), 125.4 (CH), 124.9 (2CH), 121.2 (CH), 113.5 (C_q), 113.4 (CH), 112.0 (C_q), 111.5 (C_q), 43.9 (CH_2), 26.1 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{16}H_{14}Br_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$ 503.9051, found 503.9042.

Ethyl (S)-3-(2,5-dibromo-1H-indol-3-yl)-2-((4-nitrophenyl)sulfonamido)propanoate (76h)



76h was prepared according to the *General Procedure 2* from ethyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)-L-tryptophane (**75h**) (417 mg, 1.0 mmol), SiO_2 (200 mg), and NBS (374 mg, 2.1 mmol). **76h** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 3:7 EtOAc:heptane) as an orange solid (400 mg, 0.70 mmol, 70 %). NOESY experiments confirmed the 2,5-regioselectivity for the bromination step.

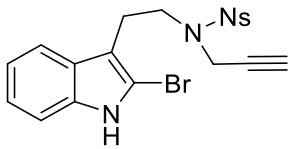
Rf : 0.30 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max}: 3262, 1731, 1693, 1528, 1348, 1253, 1161, 1091, 853, 736 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 500 MHz)** : 10.86 (brs, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, *J* =9.5 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 4.31 (dt, *J* = 5.5 and 9.5 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.16 (dd, *J* = 5.3 and 14.7 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 7.8 and 14.7 Hz, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)**: 171.6 (C_q), 150.3 (C_q), 147.5 (C_q), 135.8 (C_q), 130.1 (C_q), 128.1 (2CH), 125.5 (CH), 124.5 (2CH), 121.3 (CH), 113.7 (C_q), 113.2 (CH), 112.1 (C_q), 110.3 (C_q), 62.2 (CH_2), 57.6 (CH_3), 29.0 (CH_2), 14.4 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{18}Br_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$ 575.9263, found 575.9255**.** $[\alpha]_D^{24}$ = -33 (c 1.0, $CHCl_3$).

II.C. Preparation of N-Propargyl-2-halo-tryptamines 77a-h

General procedure :

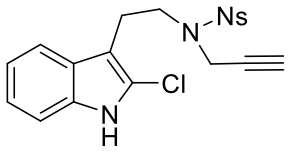
To a stirred solution of 2-halo-*N*-protected-tryptamines (1.0 equiv.) in dry DMF (0.1 mol.L^{-1}) at 0 °C was added K_2CO_3 (1.1 equiv.) followed by dropwise addition of propargyl bromide (1.05 equiv.) over 5 min. The solution was then allowed to slowly reach ambient temperature in 2 h. Saturated aqueous solution of sodium carbonate was added and the aqueous layer was then extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed three times with water and then brine. The organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude solid was purified by column chromatography to afford the product.

N-(2-(2-bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (77a)



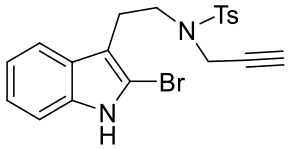
77a was prepared according to the *general procedure* from **76a** (850 mg, 2.0 mmol), K_2CO_3 (304 mg, 2.2 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 234 µL, 2.1 mmol). **77a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 20:80 EtOAc:heptane) as a yellow solid (671 mg, 1.45 mmol, 73 %).
Rf : 0.48 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3385, 3292, 3105, 1607, 1528, 1450, 1419, 1348, 1311, 1162, 1097, 741 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.17-8.12 (m, 2H), 8.00 (brs, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.48-7.45 (d *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.50 (dd, *J* = 8.1 and 6.6 Hz, 2H), 3.00 (dd, *J* = 8.6 and 6.4 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 150.1 (C_q), 144.9 (C_q), 136.2 (C_q), 128.8 (2CH), 127.4 (C_q), 124.0 (2CH), 122.9 (CH), 120.7 (CH), 118.0 (CH), 111.7 (C_q), 110.8 (CH), 108.9 (C_q), 76.5 (C_q), 74.6 (CH), 46.2 (CH_2), 36.9 (CH_2), 24.1 (CH_2) . **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{17}BrN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 462.0123, found 462.0107.

N-(2-(2-bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (77a')



IR (neat) ν_{max} : 3384, 3292, 1529, 1542, 1350, 1311, 1350, 1163, 1097, 742 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (brs, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 Hz), 2.13 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 134.5 (C_q), 128.8 (2CH), 127.2 (C_q), 124.5 (C_q), 124.0 (2CH), 122.9 (CH), 121.6 (C_q), 120.8 (CH), 118.1 (CH), 112.1 (C_q), 110.8 (CH), 108.3 (C_q), 76.5 (C_q), 74.6 (CH), 46.1 (CH_2), 36.8 (CH_2), 23.1 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{17}ClN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 418.0628, found 418.0639.

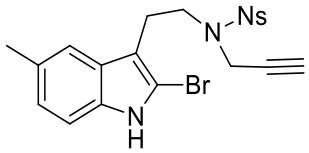
N-(2-(2-bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (77b)



77b was prepared according to the *general procedure* from 2-bromo-*N*-tosyltryptamine (1.18 g, 3.0 mmol), K_2CO_3 (455 mg, 3.3 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 351 µL, 3.15 mmol). **77b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 20:80 EtOAc:heptane) as a colorless oil (181 mg, 0.42 mmol, 14 %).

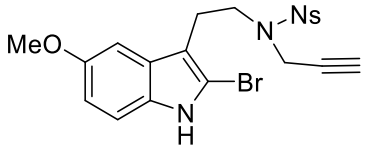
Rf : 0.52 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3361, 3297, 2925, 1450, 1334, 1157 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.04 (brs, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.27-7.07 (m, 5H), 4.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.09 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 143.6 (C_q), 136.2 (C_q), 136.1 (C_q), 129.7 (2CH), 127.8 (2CH), 127.7 (C_q), 122.7 (CH), 120.5 (CH), 118.3 (CH), 112.1 (C_q), 110.7 (CH), 108.8 (C_q), 77.2 (C_q), 74.0 (CH), 46.3 (CH_2), 37.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 21.7 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{20}BrN_2O_2S$ $[M + H]^+$ 431.0429, found 431.0434.

N-(2-(2-bromo-5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (77c)



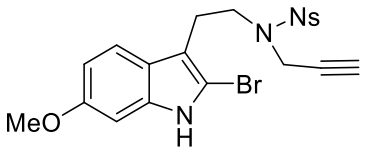
77c was prepared according to the *general procedure* from **76c** (818 mg, 1.87 mmol), K_2CO_3 (284 mg, 2.06 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 218 µL, 1.96 mmol). **77c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a yellow solid (462 mg, 0.97 mmol, 52 %).
Rf : 0.43 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3380, 3294, 2993, 1528, 1347, 1160, 725 cm^{-1}.
^{1}**H NMR (CDCl$_3$, 300 MHz)** : 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (brs, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). ^{13}**C NMR (CDCl$_3$, 75 MHz)** : 149.8 (C_q), 144.8 (C_q), 134.3 (C_q), 129.8 (C_q), 128.6 (2CH), 127.4 (C_q), 124.2 (CH), 123.8 (2CH), 117.5 (CH), 111.0 (C_q), 110.3 (CH), 108.5 (C_q), 76.4 (C_q), 74.3 (CH), 46.0 (CH_2), 36.7 (CH_2), 23.8 (CH_2), 21.5 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{19}BrN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 476.0280, found 476.0275.

N-(2-(2-bromo-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (77d)



77d was prepared according to the *general procedure* from **76d** (346 mg, 0.76 mmol), K_2CO_3 (116 mg, 0.84 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 89 µL, 0.80 mmol). **77d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a yellow solid (213 mg, 0.43 mmol, 57 %).
Rf : 0.39 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3291, 3104, 1712, 1527, 1347, 1661, 905, 728 cm^{-1}. ^{1}**H NMR (CDCl$_3$, 300 MHz)** : 8.17-8.14 (m, 2H), 8.08 (brs, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 8.8 and 2.3 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). ^{13}**C NMR (CDCl$_3$, 75 MHz)** : 154.7 (C_q), 150.1 (C_q), 144.9 (C_q), 131.3 (C_q), 128.7 (2CH), 127.9 (C_q), 124.0 (2CH), 112.6 (CH), 111.6 (CH), 111.3 (C_q), 109.1 (C_q), 100.3 (CH), 76.6 (C_q), 74.5 (CH), 56.1 (CH_3), 46.1 (CH_2), 37.0 (CH_2), 24.2 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{19}BrN_3O_5S$ $[M + H]^+$ 492.0229, found 492.0214.

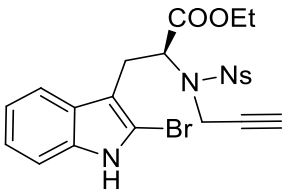
N-(2-(2-bromo-6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (77e)



77e was prepared according to the *general procedure* from **76e** (1.30 g, 2.85 mmol), K_2CO_3 (433 mg, 3.14 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 333 µL, 3.0 mmol). **77e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a yellow solid (983 mg, 70 %).

IR (neat) ν_{max} : 3288, 2930, 1628, 1529, 1349, 1162 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 10.40 (brs, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.7 and 2.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 6.6 and 8.3 Hz, 2H), 2.99 (dd, *J* = 8.7 and 6.4 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 172.0 (C_q), 157.6 (C_q), 146.0 (C_q), 138.2 (C_q), 129.6 (2CH), 124.9 (2CH), 122.5 (C_q), 119.4 (CH), 111.7 (C_q), 110.7 (CH), 107.1 (C_q), 95.1 (CH), 77.9 (C_q), 75.83 (CH), 55.7 (CH_3), 47.2 (CH_2), 37.4 (CH_2), 24.5 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{19}BrN_3O_5S$ $[M + H]^+$ 492.0229, found 492.0233.

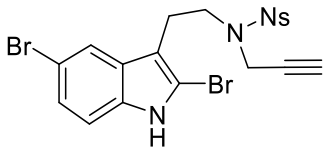
Ethyl 3-(2-bromo-1H-indol-3-yl)-2-(4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)phenylsulfonamido)propanoate (77f)



77f was prepared according to the *general procedure* from **76f** (295 mg, 0.59 mmol), K_2CO_3 (90 mg, 0.65 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 69 µL, 0.62 mmol). **77f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 20:80 EtOAc:heptane) as a yellow solid (231 mg, 0.43 mmol, 73 %).

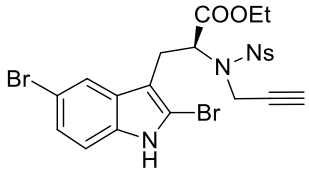
Rf : 0.32 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3369, 3297, 2984, 1730, 1607, 1528, 1347, 1162, 733 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.11 (brs, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.04 (m, 3H), 4.89 (dd, *J* = 8.4 and 6.9 Hz, 1H), 4.41 (d, 2.5 Hz, 2H), 4.05 (qd, *J* = 7.2 and 2.5 Hz, 2H), 3.41 (dd, *J* = 14.9 and 6.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 14.9 and 8.4 Hz, 1H), 2.24 (t, 2.5 Hz, 1H), 1.1 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 170.0 (C_q), 149.8 (C_q), 145.6 (C_q), 136.1 (C_q), 128.6 (2CH), 127.3 (C_q), 123.6 (2CH), 123.0 (CH), 120.7 (CH), 118.1 (CH), 110.8 (CH), 110.0 (C_q), 109.5 (C_q), 78.5 (C_q), 73.9 (CH), 62.1 (CH_2), 59.1 (CH), 34.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 14.0 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{22}H_{21}BrN_3O_6S$ $[M + H]^+$ 534.0334, found 534.0328. **$[\alpha]_D^{24}$** = -9 (c 1.0, $CHCl_3$).

N-(2-(2,5-dibromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (77g)



77g was prepared according to the *general procedure* from **76g** (221 mg, 0.44 mmol), K_2CO_3 (68 mg, 0.49 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 51 µL, 0.46 mmol). **77g** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a yellow solid (76 mg, 0.14 mmol, 32 %).
Rf : 0.40 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3289, 3104, 1694, 1527, 1347, 1159, 1088, 854, 741 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 10.89 (brs, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (brs, 1H), 7.29-7.20 (m, 2 H), 4.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 8.3 and 6.8 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 8.2 and 6.5 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 151.0 (C_q), 145.9 (C_q), 136.2 (C_q), 130.0 (C_q), 129.7 (2CH), 125.6 (CH), 125.0 (2CH), 121.2 (CH), 113.7 (C_q), 113.6 (CH), 111.7 (C_q), 111.5 (C_q), 77.8 (C_q), 76.0 (CH), 47.1 (CH_2), 37.5 (CH_2), 24.3 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{16}Br_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$ 541.9208, found 541.9209.

Ethyl-(S)-3-(2,5-dibromo-1H-indol-3-yl)-2-((4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)phenyl)sulfonamido) propanoate (77h)



77h was prepared according to the *general procedure* from **76h** (345 mg, 0.60 mmol), K_2CO_3 (91 mg, 0.66 mmol), and propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 56 µL, 0.63 mmol). **77h** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a yellow solid (115 mg, 0.19 mmol, 31 %).
Rf : 0.32 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3288, 1732, 1694, 1528, 1347, 1160, 1090, 854, 740 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 10.95 (brs, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.9Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 4.91 (dd, *J* = 7.07 and 8.26 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.48 (dd, *J* = 14.7 and 7.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 8.3 and 14.9 Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 170.3 (C_q), 150.9 (C_q), 146.6 (C_q), 136.1 (C_q), 1230.0 (C_q), 129.5 (2CH), 125.6 (CH), 124.8 (2CH), 121.5 (CH), 113.5 (C_q), 113.5 (CH), 112.2 (C_q), 110.2 (C_q), 79.8 (C_q), 75.5 (CH), 62.3 (CH_2), 60.2 (CH), 35.3 (CH_2), 26.5 (CH_2), 14.2 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{22}H_{20}Br_2N_3O_6S[M + H]^+$ 613.9419, found 613.9413. **$[\alpha]_D^{24}$** = +6 (c 1.0, $CHCl_3$).

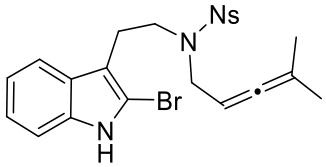
II.D. Synthesis of allenamines derivatives 84a-c

Allenols were synthesized according to known procedures.[155]

General procedure:

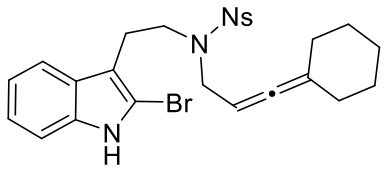
N-protected-2-halo tryptamine (1.0 equiv.), allenol (1.1 equiv), and triphenylphosphine (2.0 equiv) were solubilized in dry THF (0.1 mol.L^{-1}) at 0 °C under argon. Then DIAD (1.8 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature overnight. Saturated aqueous solution of sodium carbonate was then added and the aqueous layer was extracted three times by dichloromethane. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude solid was purified by column chromatography to afford the product.

N-(2-(2-bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(4-methylpenta-2,3-dien-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (84a)



84a was prepared according to the *general procedure* from **76a** (424 mg, 1.0 mmol), 4-methylpenta-2,3-dien-1-ol (108 mg, 1.1 mmol), PPh_3 (542 mg, 2.0 mmol) and DIAD (354 µL, 1.8 mmol). **84a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 20:80 EtOAc:heptane) as a yellow solid (165 mg, 0.33 mmol, 33 %).
Rf : 0.57 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3376, 1528, 1348, 1311, 1158, 740 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.96 (brs, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 3H), 4.88 (tt, *J* = 4.1 and 6.3 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.51 (dd, *J* = 8.1 and 6.3 Hz, 2H), 2.93 (dd, *J* = 7.6 and 6.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 203.8 (C_q), 149.6 (C_q), 146.3 (C_q), 136.1 (C_q), 128.0 (2CH), 127.5 (C_q), 124.0 (2CH), 123.9 (CH), 120.6 (CH), 118.1 (CH), 112.1 (C_q), 110.7 (CH), 108.7 (C_q), 97.8 (C_q), 84.5 (CH), 47.6 (CH_2), 45.9 (CH_2), 24.1 (CH_2), 20.6 ($2CH_3$). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{22}H_{22}BrN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 504.0593, found 504.0599.

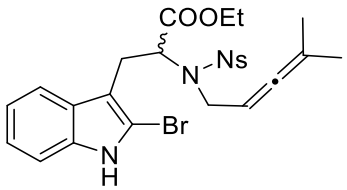
N-(2-(2-bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(3-cyclohexylideneallyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (84b)



84b was prepared according to the *general procedure* from **76a** (700 mg, 1.65 mmol), 3-cyclohexylideneprop-2-en-1-ol (251 mg, 1.82 mmol), PPh_3 (865 mg, 3.30 mmol) and DIAD (584 µL, 2.97 mmol). **84b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 20:80 EtOAc:heptane) as a yellow solid (155 mg, 0.29 mmol, 18 %). This product is very prone to isomerization to its corresponding diene. It was accordingly partially characterized ad follows.

Rf : 0.54 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3377, 2927, 2853, 1527, 1448, 1345, 1310, 1157, 738 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.03 (d, *J* = 8.7H, 2H), 7.96 (brs, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.09 (brs, 4H), 1.60-1.45 (m, 6H). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{25}H_{27}BrN_3O_4S$ $[M + H]^+$ 544.0906, found 544.0894

ethyl 3-(2-bromo-1H-indol-3-yl)-2-((*N*-(3-methylbuta-1,2-dien-1-yl)-4-nitrophenyl)sulfonamido) propanoate (84c)



84c was prepared according to the *general procedure* from **76f** (393 mg, 0.79 mmol), 4-methylpenta-2,3-dien-1-ol (85 mg, 0.87 mmol), PPh_3 (414 mg, 1.58 mmol) and DIAD (280 µL, 1.42 mmol). **84c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 20:80 EtOAc:heptane) as a yellow solid (159 mg, 0.28 mmol, 35 %).

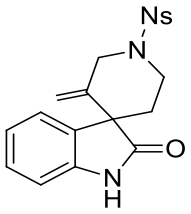
Rf : 0.49 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3366, 1735, 1530, 1349, 1161, 1096, 741 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.02 (brs, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 3H), 5.03 (m, 2H), 4.14-3.97 (m, 4H), 3.44 (dd, *J* = 6.2 and 15.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 9.1 and 15.1 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 203.1 (C_q), 170.7 (C_q), 149.5 (C_q), 146.3 (C_q), 136.1 (C_q), 128.0 (2CH), 127.3 (C_q), 123.6 (2CH), 123.0 (CH), 120.8 (CH), 118.2 (CH), 110.81 (CH), 110.80 (C_q), 109.3 (C_q), 97.9 (C_q), 86.3 (CH), 62.0 (CH_2), 58.7 (CH), 46.1 (CH_2), 25.7 (CH_2), 20.4 (CH_3), 20.1 (CH_3), 14.1 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{25}H_{25}BrN_3O_6S$ $[M - H]^-$ 574.0647, found 574.0635.

II.E. Au(I) catalyzed cyclization of N-propargyltryptamines 77

General procedure:

N-propargyl-2-halo-tryptamine (1.0 equiv) and PPh_3AuNTf_2 (0.05 equiv.) were placed under an argon atmosphere in a shlenck tube with a stirring bar. Dry toluene (0.04 $mol.L^{-1}$) was added and the reaction solution was warmed at 50 °C during 20 hours. The reaction was then allowed to cool to room temperature and trifluoroacetic acid (5.0 equiv.) was added and stirring was continued for another 2 hours. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added and the aqueous layer was extracted three times by DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography to afford the spirooxindolic product.

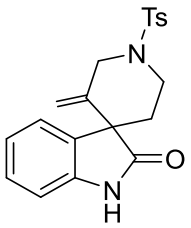
3'-methylene-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (79a)



79a was prepared according to the *general procedure* from **77a** (46.2 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 µL, 0.5 mmol). **79a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 40:60 EtOAc:heptane) as a white solid (30.3 mg, 0.076 mmol, 76 %).

Rf : 0.12 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3105, 1699, 1529, 1349, 1165, 734 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 8.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) , 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (brs, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.48 (td, *J* = 12.6 Hz and 3.8 Hz, 1H), 2.17 (td, *J* = 12.6 and 3.8 Hz, 1H), 1.86 (td, *J* = 12.6 Hz and 2.6 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 178.3 (C_q), 150.4 (C_q), 143.2 (C_q), 140.3 (C_q), 138.6 (C_q), 130.8 (C_q), 129.1 (2CH), 129.0 (CH), 125.0 (CH), 124.6 (2CH), 123.2 (CH), 115.3 (CH_2), 111.1 (CH), 51.4 (C_q), 49.6 (CH_2), 41.8 (CH_2), 34.2 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{18}N_3O_5S$ $[M + H]^+$ 400.0967, found 400.0936.

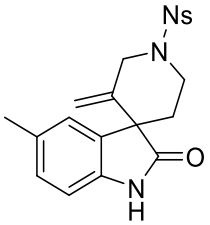
3'-methylene-1'-tosylspiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (79b)



79b was prepared according to the *general procedure* from **77b** (43.1 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 µL, 0.5 mmol). **79b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 40:60 EtOAc:heptane) as a white solid (20.3 mg, 0.055 mmol, 55 %).

Rf : 0.16 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3303, 2924, 1701, 1345, 1160 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)** : 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.26 (dd, *J* = 1.7 and 12.9 Hz, 1H), 3.84 (dt, *J* = 12.9 and 1.7 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.38 (dt, *J* = 2.9 and 12.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.82 (td, *J* = 2.8 and 14.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 178.5 (C_q), 143.9 (C_q), 140.3 (C_q), 139.3 (C_q), 133.9 (C_q), 131.4 (C_q), 130.0 (2CH), 128.7 (CH), 128.0 (2CH), 125.1 (CH), 123.1 (CH), 114.9 (CH_2), 109.9 (CH), 51.5 (C_q), 49.8 (CH_2), 41.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 21.8 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{21}N_2O_3S$ $[M + H]^+$ 369.1273, found 369.1268.

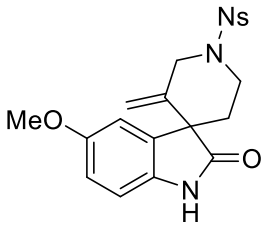
5-methyl-3'-methylene-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (79c)



79c was prepared according to the *general procedure* from **77c** (47.6 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 µL, 0.5 mmol). **79c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 35:65 EtOAc:heptane) as a white solid (36.2 mg, 0.088 mmol, 88 %).

Rf : 0.16 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3264, 3104, 2921, 1700, 1529, 1348, 1168 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 9.30 (brs, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8. 18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 1.6 and 13.0 Hz, 1H), 4.00 (dt, *J* = 1.6 and 13.0 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.52 (dt, *J* = 3.1 and 12.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.84 (dt, *J* = 3.0 and 13.9 Hz, 1H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 178.8 (C_q), 151.4 (C_q), 144.1 (C_q), 140.8 (C_q), 140.2 (C_q), 132.3 (C_q), 132.0 (C_q), 130.3 (2CH), 129.7 (CH), 126.1 (CH), 125.5 (2CH), 114.5 (CH_2), 110.5 (CH), 52.1 (C_q), 50.3 (CH_2), 42.7 (CH_2), 34.6 (CH_2), 21.2 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{20}N_3O_5S$ $[M + H]^+$ 414.1124, found 414.1119.

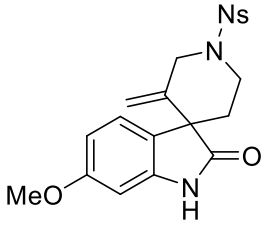
5-methoxy-3'-methylene-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (79d)



79d was prepared according to the *general procedure* from **77d** (49.2 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 µL, 0.5 mmol). **79d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a white solid (32.5 mg, 0.076 mmol, 76 %).

Rf : 0.10 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3361, 2972, 1697, 1529, 1494, 1349, 1150 cm^{-1}. ^{1}**H NMR (DMSO D_6, 300 MHz)** : 10.26 (brs, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (dd, *J* = 12.5 and 2.8 Hz, 1H), 2.01 (td, *J* = 13.1 and 5,0 Hz, 1H), 1.79 (dt, *J* = 13.8 and 2.8 Hz, 1H). ^{13}**C NMR (DMSO D_6, 75 MHz)** : 177.7 (C_q), 154.8 (C_q),150.1 (C_q), 142.0 (C_q), 139.0 (C_q), 134.7 (C_q), 132.0 (C_q),129.3 (2CH), 124.7 (2CH), 114.1 (CH_2), 113.5 (CH), 110.9 (CH), 110.3 (CH), 55.4 (CH_3), 51.2 (C_q), 49.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 32.8 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{20}N_3O_6S$ $[M + H]^+$ 430.1073, found 430.1079.

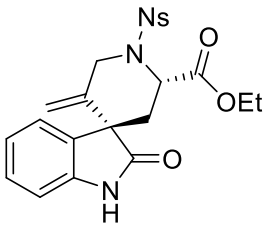
6-methoxy-3'-methylene-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (79e)



79e was prepared according to the *general procedure* from **77e** (49.2 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 µL, 0.5 mmol). **79e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a white solid (28.3 mg, 0.066 mmol, 66 %).

Rf : 0.10 (3:7 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3277, 3104, 2930, 1698, 1528, 1347, 1155 cm^{-1} . ^{1}**H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 9.33 (brs, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 2.4 and 8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 1.7 and 12.9 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 1.7 and 12.9 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (dt, *J* = 3.2 and 12.3 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.86 (td, *J* = 2.8 and 13.7 Hz, 1H). ^{13}**C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 179.2 (C_q), 161.4 (C_q), 151.4 (C_q), 143.9 (C_q), 143.7 (C_q), 141.3 (C_q), 130.2 (2CH), 126.2 (CH), 125.5 (2CH), 123.7 (C_q), 114.4 (CH_2), 107.7 (CH), 97.8 (CH), 55.8 (CH_3), 51.7 (C_q), 50.3 (CH_2), 42.7 (CH_2), 34.9 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{20}H_{20}N_3O_6S$ $[M + H]^+$ 430.1073, found 430.1096.

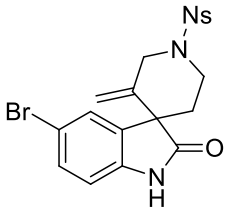
Ethyl 5'-methylene-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-2'-carboxylate (79f)



79f was prepared according to the *general procedure* from **77f** (53.5 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 μL, 0.5 mmol). A mixture of **79f** and **79f'** (dr: 94/6, 45.0 mg, 0.095 mmol, 95 %) was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane). Subsequent preparative HPLC (eluent 40:60 EtOAc:Heptane) furnished the pure major diastereomer **79f** as a white solid. NOESY experiments confirmed the conformational stereochemistry of the compound.

IR (neat) ν_{max}: 3342, 3102, 2931, 1749, 1724, 1348, 1211, 1152 cm^{-1}. **^{1}H NMR (DMSO D_6, 300 MHz)**: 10.46 (brs, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (td, *J* = 7.6 and 1.6 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.6 and 1.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 2.5 and 7.1 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.13-3.92 (m, 2H), 2.25 (dd, *J* = 2.2 and 14.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 7.3 and 14.4 Hz, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR (DMSO D_6, 75 MHz)**: 177.5 (C_q), 168.4 (C_q), 149.8 (C_q), 145.8 (C_q), 141.7 (C_q), 138.4 (C_q), 130.2 (C_q), 128.9 (2CH), 128.7 (CH), 124.4 (2CH), 124.1 (CH), 121.9 (CH), 113.6 (CH_2), 109.9 (CH), 61.0 (CH_2), 53.2 (CH), 50.5 (C), 45.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 13.8 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{22}H_{22}N_3O_7S$ $[M + H]^+$ 472.1178, found 472.1195. **$[\alpha]_D^{24}$** = -105 (c 1.0, $CHCl_3$).

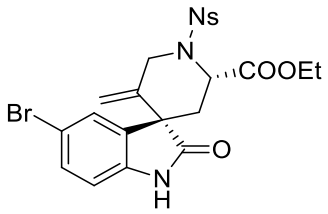
5-bromo-3'-methylene-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (79g)



79g was prepared according to the *general procedure* from **77g** (54.1 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 μL, 0.5 mmol). **79g** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane) as a white solid (30.4 mg, 0.064 mmol, 64 %).

IR (neat) ν_{max} : 3333, 3105, 2925, 1703, 1529, 1351, 1164 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 9.53 (brs, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.4 and 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.38 (dd, *J* = 1.8 and 13.2 Hz, 1H), 3.98 (td, *J* = 1.6 and 13.2 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.51 (dt, *J* = 3.2 and 12.4 Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.93 (td, *J* = 2.8 and 13.9 Hz, 1H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 178.2 (C_q), 144.0 (C_q), 142.0 (C_q), 140.3 (C_q), 134.4 (C_q), 132.4 (CH), 130.3 (2CH), 128.6 (CH), 125.5 (2CH), 114.9 (C_q), 114.8 (CH_2), 112.7 (CH), 52.4 (C_q), 50.2 (CH_2), 42.6 (CH_2), 34.2 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{17}BrN_3O_5S$ $[M + H]^+$ 478.0072, found 478.0059.

Ethyl (2'S,3S)-5-bromo-5'-methylene-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-2'-carboxylate (79h)



79h was prepared according to the *general procedure* from **77h** (61.3 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol), and trifluoroacetic acid (38 μL, 0.5 mmol). A mixture of **79h** and **79h'** (dr: 93/7, 54.9 mg, 0.099 mmol, 99 %) was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane). Subsequent preparative HPLC (eluent 40:60 EtOAc:Heptane) furnished the pure major diastereomer **79h** as a white solid.

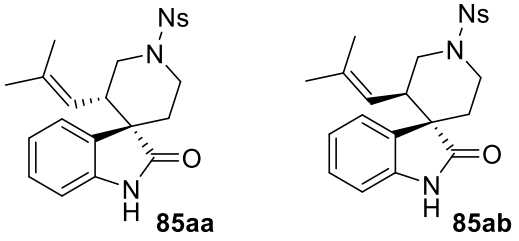
IR (neat) ν_{max}: 3510, 3105, 2927, 1722, 172, 1530, 1478, 1349, 1159, 735 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.38 (dd, *J* = 2.0 and 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 1.4 and 14.5 Hz, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 2.0 and 14.3 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 7.2 and 14.3 Hz, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 168.7 (C_q), 150.2 (C_q), 146.3 (C_q), 139.6 (C_q), 138.0 (C_q), 132.2 (CH), 128.9 (2CH), 128.2 (CH), 124.4 (2CH), 115.8 (C_q), 115.2 (CH_2), 111.7 (CH), 111.7 (C_q), 100.2 (C_q), 62.0 (CH_2), 53.7 (CH), 51.5 (C_q), 46.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 14.2 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{22}H_{21}BrN_3O_7S$ $[M + H]^+$ 550.0284, found 550.0286. **$[\alpha]_D^{24}$** = -101 (c 1.0, $CHCl_3$).

II.F. Au(I) catalyzed cyclization on allene functions

General procedure:

N-allenyl-2-halo-tryptamine (1.0 equiv) and PPh_3AuNTf_2 (0.05 equiv.) were placed under an argon atmosphere in a shlenck tube with a stirring bar. Dry toluene (0.04 $mol.L^{-1}$) was added and the reaction solution was warmed at 50 °C during 20 hours. The reaction was then allowed to cool to room temperature and trifluoroacetic acid (5.0 equiv.) was added and stirring was continued for another 2 hours. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added and the aqueous layer was extracted three times by DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography to afford the spirooxindolic product.

3'-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (85aa) and (85ab)



85aa and **85ab** were prepared according to the *general procedure* from **84a** (50.4 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 µL, 0.5 mmol). A mixture of **85aa** and **85ab** (dr: 1/1, 29.7 mg, 0.067 mmol, 67 %) was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane). Subsequent preparative HPLC (eluent 40:60 EtOAc:Heptane) furnished the two pure diastereomers **85aa** and **85ab** as white solids. NOESY experiments allowed the determination of the relative stereochemistries for each diastereomer.

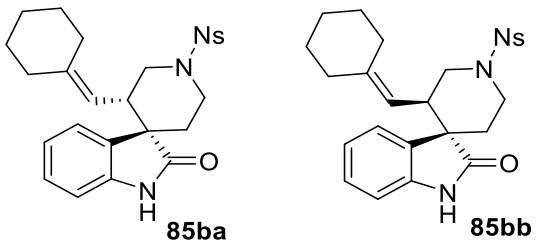
Data for 85aa:

Rf : 0.19 (30:70 EtOAc:Heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3348, 3102, 2920, 1699, 1530, 1350, 1167, 757 cm^{-1}. ^{1}**H NMR (Acetone D_6, 500 MHz)** : 9.34 (brs, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (td, 7.4 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.7 HZ, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.29 (td, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.21 (ddd, *J* = 4.8, 13.0, 14.0 Hz, 1H), 1.83 (td, *J* = 2.6, 14.0 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H). ^{13}**C NMR (Acetone D_6, 125 MHz)** : 180.1 (C_q), 151.3 (C_q), 143.7 (C_q), 142.4 (C_q), 137.4 (C_q), 134.1 (C_q), 129.9 (2CH), 128.7 (CH), 125.4 (2CH), 123.7 (CH), 122.6 (CH), 120.5 (CH), 109.9 (CH), 48.8 (C_q), 46.4 (CH_2), 42.6 (CH_3), 41.9 (CH_2), 39.9 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.4 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{22}H_{24}N_3O_5S$ $[M + H]^+$ 442.1437, found 442.1436.

Data for 85ab:

Rf : 0.13 (30:70 EtOAc:Heptane). **IR (neat)** ν_{max} : 3187, 2920, 1702, 1531, 1349, 1165, 755 cm^{-1}. ^{1}**H NMR (Acetone D_6, 500 MHz)** : 9.41 (brs, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.19 (td, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 4.5 and 12.2 Hz, 1H), 3.15 (dt, *J* = 2.9 and 12.6 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 4.3 and 9.8 and 11.6 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 5.0 and 13.8 Hz, 1H), 1.70 (td, *J* = 3.0 and 13.8 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ^{13}**C NMR (Acetone D_6, 125 MHz)** : 179.9 (C_q), 151.4 (C_q), 144.2 (C_q), 142.9 (C_q), 137.4 (C_q), 131.5 (C_q), 129.9 (2CH), 129.0 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (2CH), 122.0 (CH), 120.6 (CH), 110.6 (CH), 50.5 (C_q), 47.0 (CH_2), 42.3 (CH_2), 41.2 (CH), 33.4 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.5 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{22}H_{24}N_3O_5S$ $[M + H]^+$ 442.1437, found 442.1435.

3'-(cyclohexylidenemethyl)-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (85ba) and (85bb)



85ba and **85bb** were prepared according to the *general procedure* from **84b** (53.0 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 μL, 0.5 mmol). A mixture of **85ba** and **85bb** (dr: 1/1, 19.4 mg, 0.040 mmol, 40 %) was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane). Subsequent preparative HPLC (eluent 40:60 EtOAc:Heptane) furnished the two pure diastereomers **85ba** and **85bb** as white solids. NOESY experiments and XRay structure allowed the determination of the relative stereochemistry for each diastereomer.

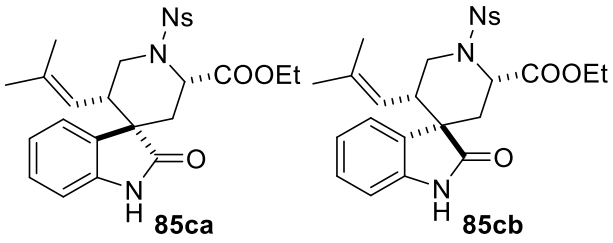
Data for 85ba:

IR (neat) ν_{max} : 3245, 3102, 2929, 2856, 1698, 1530, 1351, 1165, 756, 744 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** : 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (td, *J* = 7.7 and 1.2 Hz, 1H), 7.1 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.3 and 18.3 Hz, 1H), 3.28 (dt, *J* = 2.7 and 12.3 Hz, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 13.0 and 4.9 Hz, 1H), 1.86 (td, *J* = 2.6 and 14.1 Hz, 1H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.41-137 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 3H), 0.97-0.92 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)** : 179.7 (C_q), 150.4 (C_q), 146.0 (C_q), 143.0 (C_q), 140.3 (C_q), 133.0 (C_q), 128.9 (2CH), 128.3 (CH), 124.6 (2CH), 123.0 (CH), 122.9 (CH), 115.3 (CH), 109.3 (CH), 48.7 (C_q), 46.2 (CH_2), 41.3 (CH_2), 41.3 (CH), 37.5 (CH_2), 33.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.6 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{25}H_{28}N_3O_5S$ $[M + H]^+$ 482.1750, found 482.1737.

Data for 85bb:

IR (neat) ν_{max} : 3245, 3037, 2929, 2860, 1703, 1620, 1531, 1471, 1349, 1167, 753, 745 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** : 8.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.88 (td, *J* = 4.2 and 12.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 4.6 and 11.9 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 3.5 and 11.5 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 4.8 and 12.0 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.73 (td, *J* = 3.3 and 13.9 Hz, 1H), 1.46-1.42 (m, 3H), 1.38-1.26 (m, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)** : 179.7 (C_q), 150.5 (C_q), 146.2 (C_q), 143.6 (C_q), 140.7 (C_q), 130.6 (C_q), 128.9 (2CH), 128.6 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (2CH), 122.2 (CH), 115.5 (CH), 110.1 (CH), 50.2 (C_q), 46.7 (CH_2), 41.5 (CH_2), 39.3 (CH), 37.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.3 (CH_2), 26.8 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{25}H_{28}N_3O_5S$ $[M + H]^+$ 482.1750, found 482.1747.

Ethyl 5'-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-2'-carboxylate (85ca) and (85cb)



85ca and **85cb** were prepared according to the *general procedure* from **84c** (57.7 mg, 0.1 mmol), PPh_3AuNTf_2 (3.7 mg, 0.05 mmol) and trifluoroacetic acid (38 μL, 0.5 mmol). A mixture of **85ca** and **85cb** (dr: 1/1.5, 27.2 mg, 0.053 mmol, 53 %) was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 30:70 EtOAc:heptane). Subsequent preparative HPLC (eluent 40:60 EtOAc:Heptane) furnished the two pure diastereomers **85ca** and **85cb** as white solids. NOESY experiments and XRay structure allowed the determination of the relative stereochemistries for each diastereomer.

Data for 85ca:

IR (neat) ν_{max} : 3420, 1979, 2925, 1745, 1704, 1530, 1347, 1162, 755, 748 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** : 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (brs, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (td, *J* = 7.5 and 1.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.62 (td, *J* = 1.5 and 9.9 Hz, 1H), 4.13-3.92 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.57 (ddd, *J* = 13.5 and 4.6 and 1.7 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 4.6 and 9.9 and 11.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 1.9 and 14.4 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 7.2 and 14.6 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*= 1.6 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)** : 179.3 (C_q), 169.1 (C_q), 150.1 (C_q), 146.5 (C_q), 140.3 (C_q), 138.2 (C_q), 132.6 (C_q), 128.9 (2CH), 128.6 (CH), 124.2 (2CH), 123.1 (CH), 122.8 (CH), 118.4 (CH), 109.5 (CH), 61.7 (CH_2), 53.0 (CH), 48.5 (C_q), 42.7 (CH_2), 42.2 (CH), 34.4 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.6 (CH_3), 14.2 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{25}H_{28}N_3O_7S$ $[M + H]^+$ 514.1648, found 514.1643.

Data for 85cb:

IR (neat) ν_{max} : 3420, 3102, 2926, 1735, 1710, 1531, 1349, 1164, 754, 743 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** : 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (brs, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.7 and 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.6 Hz and 1.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.0 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.07-3.82 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 14.1 and 4.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 12.3 and 13.7 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 4.5 and 9.8 and 12.4 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 7.7 and 14.3 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 1.8 and 14.2 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.43 (*J* = 1.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** : 179.6 (C_q), 171.4 (C_q), 149.8 (C_q), 146.3 (C_q), 140.6 (C_q), 138.5 (C_q), 129.6 (C_q), 128.8 (2CH), 128.6 (CH), 125.4 (CH), 124.3 (2CH), 122.2 (CH), 118.5 (CH), 110.3 (CH), 62.2 (CH_2), 53.0 (CH), 50.7 (C_q), 43.6 (CH_2), 50.2 (CH), 35.0 (CH_2), 26.1 (CH_3), 18.6 (CH_3), 14.0 (CH_3). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{25}H_{28}N_3O_7S$ $[M + H]^+$ 514.1648, found 514.1627.

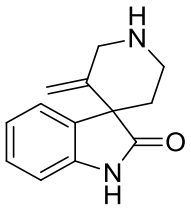
II.G. Post-functionalizations

1) *II.G.1) Deprotection of the nosyl group*

General procedure:

K_2CO_3 (4.0 equiv) was added to a solution of spirooxindole (1.0 equiv) in DMF (0.1 mol.L^{-1}). After stirring for 5 min, PhSH (5.0 equiv.) was added dropwise and the solution was stirred overnight. The stirring bar was then removed and DMF was removed under high vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography to afford the product.

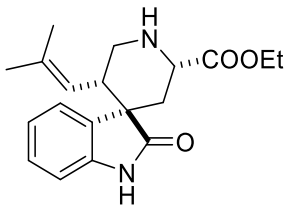
3'-methylenespiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (87a)



87a was prepared following the *general procedure* from **79a** (108.5 mg, 0.27 mmol), K_2CO_3 (188 mg, 1.36 mmol) and PhSH (112 µL, 1.09 mmol). **87a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent : 1:9 Et_3N:Acetone) as pale brown oil (50.7 mg, 0.24 mmol, 87 %).

Rf : 0.22 (2:2:6 Et_3N:acetone:EtOAc). **IR (neat)** ν_{max} : 3251, 2937, 1695, 1618, 1471, 1237, 1184, 748 cm^{-1}. **^{1}H NMR (Acetone D_6, 300 MHz)** : 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6 and 1.1 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.6 and 1.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 12.4 and 3.4 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00 (td, *J* = 13.2 and 4.0 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H). **^{13}C NMR (Acetone D_6, 75 MHz)** : 179.6 (C_q), 146.0 (C_q), 142.5 (C_q), 133.6 (C_q), 128.6 (CH), 125.4 (CH), 122.5 (CH), 110.5 (CH), 110.3 (CH_2), 55.5 (C_q), 50.6 (CH_2), 42.0 (CH_2), 37.5 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd for $C_{13}H_{15}N_2O$ $[M + H]^+$ 215.1184, found 215.1179.

Ethyl (2'S,3R,5'S)-5'-(2-methylprop-1-en-1-yl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-2'-carboxylate (87b)

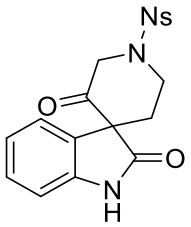


87b was prepared following the *general procedure* from **85ca** (7.7 mg, 0.015 mmol), K_2CO_3 (110.4 mg, 0.075 mmol) and PhSH (6.2 μL, 0.060 mmol). **87b** was obtained after purification over preparative tlc (eluent : EtOAc) as pale brown oil (3.7 mg, 0.011 mmol, 73 %).

Rf : 0.14 (EtOAc). **IR (neat)** ν_{max} : 3320, 3191, 2972, 2962, 1722, 1701, 1619, 1473, 1188, 907, 730 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** : 7.31 (brs, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.5 and 1.0 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.5 Hz and 1.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J* = 10.1 and 1.2 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 6.7 and 1.6 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.90 (td, *J* = 11.4 and 4.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 4.4 and 12.1 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 2.3 and 14.3 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 6.7 and 14.5 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.24 (brs, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)** : 179.9 (C_q), 173.1 (C_q), 140.4 (C_q), 135.6 (C_q), 134.1 (C_q), 128.0 (CH), 123.2 (CH), 122.4 (CH), 120.7 (CH), 109.0 (CH), 61.0 (CH_2), 53.2 (CH), 49.1 (C_q) , 43.0 (CH_2), 42.4 (CH), 32.9 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), 14.4 (CH_3).**HRMS (ESI)** : calcd for $C_{19}H_{25}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 329.1865, found 329.1869.

2) II.G.2) Ozonolysis

1'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidine]-2,3'-dione (88)



To a stirred solution of **79a** (39.9 mg, 0.1 mmol) in dichloromethane (0.2 M) at -78 °C was bubbled ozone until the solution turned dark blue. The ozone flow was continued for 5 minutes and then replaced by argon to remove the excess of ozone. DMS (4 equiv) was added. After stirring 1 hour at -78 °C, the reaction mixture was allowed to reach ambient temperature and stirred for further 3 h. The precipitate was removed by filtration and dried under vacuum to afford the oxidized product **88** (39.3 mg, 0.098 mmol, 98 %).

Rf : degradation over silica. **IR (neat)** ν_{max} : 3186, 3101, 3078, 1699, 1619, 1525, 1471, 1343, 1164, 988, 944, 851, 757, 742 cm^{-1}. **^{1}H NMR (DMSO D_6, 500 MHz)** : 10.72 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 5.3 and 12.0 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H). **^{13}C NMR (DMSO D_6, 125 MHz)** : 197.5 (C_q), 174.4 (C_q), 150.3 (C_q), 141.9 (C_q), 141.1 (C_q), 129.3 (2CH), 129.1 (CH), 128.9 (C_q), 124.9 (2CH), 124.6 (CH), 122.1 (CH), 109.9 (CH), 60.7 (C_q), 54.0 (CH_2), 40.9 (CH_2), 32.2 (CH_2). **HRMS (ESI)** : calcd $C_{18}H_{16}N_3O_6S$ $[M + H]^+$ 402.0760, found 402.0764

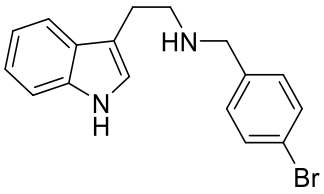
III. Molecules from chapter 2.III. Spiroindolenines synthesis

III.A. Synthesis of *N*-benzyl-tryptamines

General procedure for the synthesis of N-benzyl-tryptamine derivatives

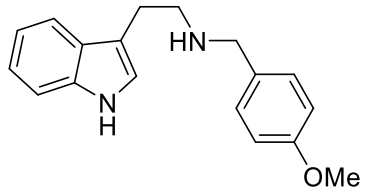
Tryptamine (1 equiv.) and the desired benzaldehyde derivative (1.1 equiv.) were stirred in methanol under an argon atmosphere for 36 hours. Then, the reaction media was cooled to 0 °C before adding $NaBH_4$ (2* 0.6 equiv. every 30 minutes), then the mixture was allowed to reach room temperature. After 1 hour stirring, the volatiles were removed and the crude was next diluted in ethyl acetate and water. After the phases were separated, the aqueous phase was extracted twice by ethyl acetate then the combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and evaporated under vacuum. The crude mixture was then purified over column chromatography on silica.

N-(4-bromobenzyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethan-1-amine



The compound was synthesized following the *general procedure* using tryptamine (1.0 g, 6.24 mmol, 1.0 equiv.), 4-bromobenzaldehyde (1.27 g, 6.86 mmol, 1.1 equiv.) and $NaBH_4$ (2 * 142 mg, 7.5 mmol, 1.2 equiv.) in 25 mL of methanol. The desired product was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 0 to 20 % MeOH:DCM) as a white amorphous solid (1.68 g, 5.12 mmol, 82 %).
IR (neat) ν_{max}: 3412, 3056, 2919, 2839, 1619, 1591, 1487, 1456, 1071, 1011, 800, 676 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.18 (brs, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (dt, *J* = 8.1 and 0.9 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.7 and 6.9 and 0.9 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.03-2.97 (m, 4H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 139.4 (C_q), 136.5 (C_q), 131.5 (2CH), 129.9 (2CH), 127.5 (C_q), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 120.7 (C_q), 119.4 (CH), 119.0 (CH), 113.9 (C_q), 111.3 (CH), 53.3 (CH_2), 49.4 (CH_2), 25.9 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{17}H_{18}BrN_2$ $[M + H]^+$ 329.0648, found 329.0630.

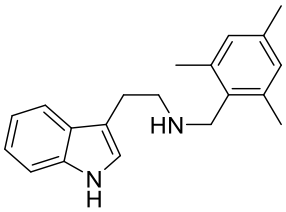
2-(1H-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxybenzyl)ethan-1-amine



The compound was synthesized following the *general procedure* using tryptamine (1.0 g, 6.24 mmol, 1.0 equiv.), 4-methoxybenzaldehyde (934 mg, 6.86 mmol, 1.1 equiv.) and $NaBH_4$ (2 * 142 mg, 7.5 mmol, 1.2 equiv.) in 25 mL of methanol. The desired product was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 0 to 20 % MeOH:DCM) as a white amorphous solid (1.40 g, 4.99 mmol, 80 %).

IR (neat) ν_{max}: 3413, 2915, 2836, 1612, 1513, 1456, 1240, 1177, 1034, 817, 742 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.10 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.7 and 1.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12 (ddd, *J*= 7.8 and 6.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.01-2.99 (m, 4H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 158.7 (C_q), 136.5 (C_q), 132.5 (C_q), 129.5 (2CH), 127.6 (C_q), 122.1 (CH), 122.1 (CH), 119.4 (CH), 119.1 (CH), 114.1 (C_q), 113.9 (2CH), 111.2 (CH), 55.4 (CH_3), 53.4 (CH_2), 49.4 (CH_2), 25.9 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{18}H_{21}N_2O$ $[M + H]^+$ 281.1648, found 281.1643.

2-(1H-indol-3-yl)-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl)ethan-1-amine



The compound was synthesized following the *general procedure* using tryptamine (1.0 g, 6.24 mmol, 1.0 equiv.), 2,4,6-trimethylbenzaldehyde (1.02 g, 6.86 mmol, 1.1 equiv.) and $NaBH_4$ (2 * 142 mg, 7.5 mmol, 1.2 equiv.) in 25 mL of methanol. The desired product was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 0 to 20 % MeOH:DCM) as a white amorphous solid (1.61 g, 5.49 mmol, 88 %).

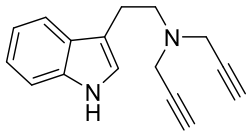
IR (neat) ν_{max}: 3413, 2917, 2849, 1614, 1456, 1104, 851, 745 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.04 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 137.0 ($2C_q$), 136.5 (C_q), 136.4 (C_q), 133.9 (C_q), 129.1 (2CH), 127.6 (C_q), 122.1 (CH), 122.0 (CH), 119.3 (CH), 119.0 (CH), 114.2 (C_q), 111.2 (CH), 50.2 (CH_2), 47.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 21.0 (CH_3), 19.6 ($2CH_3$). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{20}H_{25}N_2$ $[M + H]^+$ 293.2012, found 293.2007.

III.B. Synthesis of N-propargyl tryptamines 89

General procedure for propargylation of tryptamines:

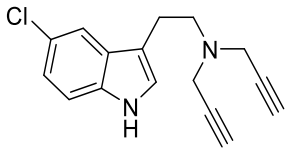
Potassium carbonate was added to a stirred solution of tryptamine **6** in dry dimethylformamide (0.1 M) under argon. Then propargyl bromide solution (80% w/w in toluene) was added dropwise at room temperature. After 3 h stirring, the reaction was quenched by addition of a saturated NH_4Cl aqueous solution and ethyl acetate. After the phases were separated, the aqueous phase was extracted twice by ethyl acetate, and the combined organic phases were washed with water (three times), brine (one time) and dried over magnesium sulfate. After evaporation of the volatiles, the crude mixture was purified over column chromatography on silica.

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (89a)



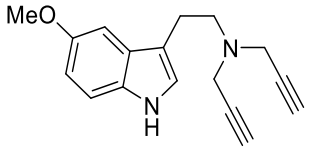
Compound **89a** was synthesized following the *general procedure* using tryptamine hydrochloride salt (980 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 1.22 mL, 11 mmol, 2.2 equiv.) and K_2CO_3 (2.28 g, 16.5 mmol, 3.3 equiv.) in DMF (50 mL). The desired product **89a** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a white amorphous solid (980 mg, 4.15 mmol, 83 %). **Rf**: 0.27 (30:70 EtOAc:heptane). **IR (neat)** ν_{max}: 3416, 3286, 3057, 2923, 2827, 1456, 1437, 1352, 1338, 1108, 740 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.96 (brs, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.0, 1.2 and 0.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.7 and 1.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 7.9, 7.0 and 0.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H), 3.01-2.88 (m, 4H), 2.26 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 136.4 (C_q), 127.6 (C_q), 122.1 (CH), 121.7 (CH), 119.4 (CH), 119.0 (CH), 114.1 (C_q), 111.2 (CH), 79.0 ($2C_q$), 73.2 (2CH), 53.7 (CH_2), 42.4 ($2CH_2$), 23.8 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{17}N_2$ $[M + H]^+$ 237.1386, found 237.1380.

N-(2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (89b)



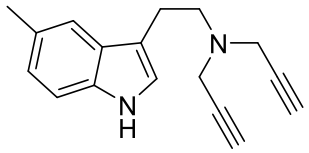
Compound **89b** was synthesized following the *general procedure* using 5-Cl-tryptamine hydrochloride (462 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 490 µL, 4.4 mmol, 2.2 equiv.) and K_2CO_3 (912 mg, 6.6 mmol, 3.3 equiv.) in DMF (20 mL). The desired product **89b** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a white amorphous solid (502 mg, 1.90 mmol, 95 %).
IR (neat) ν_{max}: 3426, 3288, 2933, 1647, 1607, 1598, 1528, 1465, 1304, 1203, 1134, 900, 784 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.00 (brs, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H) 7.26 (dd, *J* = 8.3 and 0.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.7 and 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H), 2.94-2.87 (m, 4H), 2.27 (t, *J* = 2.4 Hz). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 134.7 (C_q), 128.8 (C_q), 125.2 (C_q), 123.2 (CH), 122.4 (CH), 118.6 (CH), 114.0 (C_q), 112.2 (CH), 78.9 ($2C_q$), 73.3 (2CH), 53.4 (CH_2), 42.4 ($2CH_2$), 23.6 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{16}ClN_2$ $[M + H]^+$ 271.0997, found 271.0989.

N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (89c)



Compound **89c** was synthesized following the *general procedure* using 5-MeO-tryptamine (380 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 490 µL, 4.4 mmol, 2.2 equiv.) and K_2CO_3 (609 mg, 4.4 mmol, 2.2 equiv.) in DMF 20 mL). The desired product **89c** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a white amorphous solid (427 mg, 1.60 mmol, 80 %).
IR (neat) ν_{max}: 3416, 3284, 2939, 2830, 1587, 1485, 1440, 1217, 1110, 1031, 796 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.87 (brs, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.7 and 0.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8 and 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 2.98-2.88 (m, 4H), 2.26 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H) . **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 154.1 (C_q), 131.5 (C_q), 128.0 (C_q), 122.6 (CH), 113.8 (C_q), 112.4 (CH), 112.0 (CH), 100.8 (CH), 79.0 ($2C_q$), 73.2 (2CH), 56.1 (CH_3), 53.6 (CH_2), 42.4 ($2CH_2$), 23.8 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{17}H_{19}N_2O$ $[M + H]^+$ 267.1492, found 267.1485.

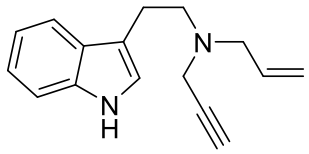
N-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (89d)



Compound **89d** was synthesized following the *general procedure* using 5-Me-tryptamine hydrochloride (211 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 245 µL, 2.2 mmol, 2.2 equiv.) and K_2CO_3 (455 mg, 3.3 mmol, 3.3 equiv.) in DMF (10 mL). The desired product **89d** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a white amorphous solid (248 mg, 1.0 mmol, quant.).

IR (neat) ν_{max}: 3411, 3289, 3013, 2919, 2855, 1663, 1436, 1348, 1327, 1107, 909, 793 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.96 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 10.9 and 1.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 134.7 (C_q), 128.5 (C_q), 127.8 (C_q), 123.6 (CH), 121.9 (CH), 118.6 (CH), 113.4 (C_q), 110.9 (CH), 79.0 ($2C_q$), 73.2 (2CH), 53.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.6 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{17}H_{19}N_2$ $[M + H]^+$ 251.1543, found 251.1545.

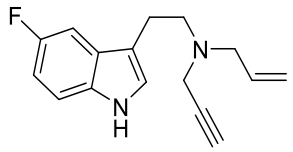
N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-en-1-amine (89e)



Compound **89e** was synthesized following the *general procedure* using *N*-allyl-tryptamine (100 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 62 µL, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (5 mL). The desired product **89e** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a clear oil (95 mg, 0.40 mmol, 80 %).

IR (neat) ν_{max}: 3415, 3287, 2921, 2824, 1456, 1420, 1353, 1338, 1229, 1107, 1011, 996, 924, 742 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.02 (brs, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 7.9, 1.2 and 0.7 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.4 and 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.4 and 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (tdd, *J* = 17.2, 10.1 and 6.6 Hz), 5.29 (qd, *J* = 17.2 and 1.7 Hz, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.25 (td, *J* = 1.5 and 6.6 Hz, 2H), 3.01-2.86 (m, 4H), 2.25 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 136.4 (C_q), 135.5 (CH), 127.7 (C_q), 122.1 (CH), 121.7 (CH), 119.3 CH), 119.0 (CH), 118.3 (CH_2), 114.4 (C_q), 111.2 (CH), 78.7 (C_q), 73.2 (CH), 57.2 (CH_2), 53.9 (CH_2), 41.7 (CH_2), 23.7 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{18}N_2$ $[M + H]^+$ 239.1543, found 239.1544.

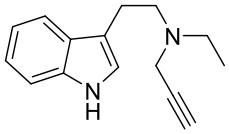
N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-en-1-amine (89f)



Compound **89f** was synthesized following the *general procedure* using *N*-allyl-5-F-tryptamine (109 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 62 µL, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (5 mL). The desired product **89f** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a clear oil (125 mg, 0.49 mmol, 98 %).

IR (neat) ν_{max}: 3414, 3057, 2919, 2852, 1456, 1440, 1338, 1229, 1102, 908, 735 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.03 (brs, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 9.0 and 2.5 Hz, 1H), 5.87 (tdd, *J* = 17.1, 10.2 and 6.6 Hz, 1H), 5.27 (qd, *J* = 17.1 and 1.8 Hz, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.23 (td, *J* = 6.6 and 1.4 Hz, 2H), 2.94-2.83 (m, 4H), 2.24 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 157.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 232.9 Hz, C_q), 135.5 (CH), 132.9 (C_q), 128.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 11.5 Hz, C_q), 123.5 (CH), 118.3 (CH_2), 114.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 5.4 Hz, C_q), 111.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 11.9 Hz, CH), 110.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 26.7 Hz, CH), 104.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 23.8 Hz, CH), 78.7 (C_q), 73.3 (CH), 57.3 (CH_2), 53.7 (CH_2), 41.7 (CH_2), 23.6 (CH_2). **^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz):** -125.0. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{18}FN_2$ $[M + H]^+$ 257.1449, found 257.1448.

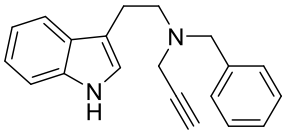
N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-ethylprop-2-yn-1-amine (89g)



Compound **89g** was synthesized following the following protocol: to a solution of *N*-propargyltryptamine **6a** (100 mg, 0.5 mmol) in methanol (8 mL) were added acetic acid (57 µL, 1.0 mmol, 2 equiv.), acetaldehyde (34 µL, 0.6 mmol, 1.2 equiv.) and $NaBH_3CN$ (31.5 mg, 0.5 mg, 1.0 equiv.) at room temperature. After 15 hours stirring, the crude mixture was evaporated in vacuum and was purified over silica gel column chromatography (eluent from 10 to 50 % AcOEt:Heptane) to afford the pure product **89g** as an yellowish oil (43 mg, 0.19 mmol, 38 %).

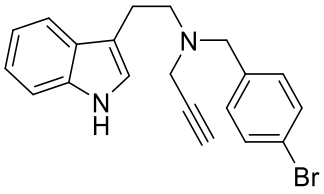
IR (neat) ν_{max}: 3415, 3288, 2970, 2926, 1737, 1529, 1456, 1349, 1164, 1099, 739 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.03 (brs, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.3 and 1.2 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.3 and 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.68 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 136.4 (C_q), 127.7 (C_q), 122.1 (CH), 121.6 (CH), 119.3 (CH), 118.9 (CH), 114.5 (C_q), 111.2 (CH), 78.7 (C_q), 73.1 (CH), 54.1 (CH_2), 47.8 (CH_2), 41.4 (CH_2), 23.6 (CH_2), 12.8 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{15}H_{19}N_2$ $[M + H]^+$ 227.1543, found 227.1541.

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-benzylprop-2-yn-1-amine (89h)



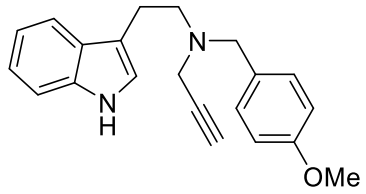
Compound **89h** was synthesized following the *general procedure* using *N*-benzyl-tryptamine (125 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 62 µL, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (5 mL). The desired product **89h** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a clear oil (114 mg, 0.40 mmol, 80 %).
IR (neat) ν_{max}: 3418, 3288, 3059, 3029, 2923, 2831, 1666, 1455, 1354, 1337, 1093, 736, 699 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.95 (brs, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 6H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 4H), 2.31 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 138.8 (C_q), 136.3 (C_q), 129.3 (2CH), 128.4 (2CH), 127.7 (C_q), 127.3 (CH), 122.0 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.0 (CH), 114.4 (C_q), 111.2 (CH), 78.8 (C_q), 73.4 (CH), 58.1 (CH_2), 54.1 (CH_2), 41.6 (CH_2), 23.8 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{20}H_{21}N_2$ $[M + H]^+$ 289.1699, found 289.1694.

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(4-bromobenzyl)prop-2-yn-1-amine (89i)



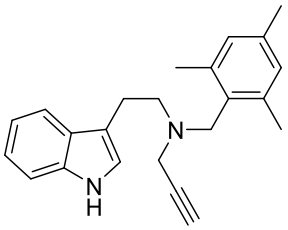
Compound **89i** was synthesized following the *general procedure* using *N*-4-bromobenzyl-tryptamine (164 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 62 µL, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (76 mg, (0.55 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (5 mL). The desired product **89i** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a clear oil (151 mg, 0.41 mmol, 82 %).
IR (neat) ν_{max}: 3401, 3293, 2917, 2828, 1487, 1456, 1095, 1070, 1010, 799, 737 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.94 (brs, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 8.2, 1.2 and 0.8Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.15 (ddd, *J* = 7.9 and 6.8 and 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.3 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 137.9 (C_q), 136.3 (C_q), 131.5 (2CH), 130.9 (2CH), 127.6 (C_q), 122.1 (CH), 121.7 (CH), 121.0 (C_q), 119.3 (CH), 119.0 (CH), 114.3 (C_q), 111.2 (CH), 78.5 (C_q), 73.5 (CH), 57.4 (CH_2), 54.0 (CH_2), 41.6 (CH_2), 23.8 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{20}H_{20}{}^{79}BrN_2$ $[M + H]^+$ 367.0804, found 367.0829.

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-yn-1-amine (89j)



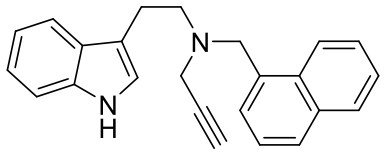
Compound **89j** was synthesized following the *general procedure* using *N*-4-methoxybenzyl-tryptamine (140 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 62 µL, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (0.5 mL). The desired product **89j** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a clear oil (80 mg, 0.25 mmol, 50 %).
IR (neat) ν_{max}: 3417, 3286, 2932, 2835, 1611, 1511, 1456, 1248, 1175, 1102, 1032, 816, 741 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.00 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.21 (td, *J* = 7.0 and 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.3 and 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 158.9 (C_q), 136.3 (C_q), 130.8 (C_q), 130.5 (2CH), 127.7 (C_q), 122.0 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.0 (CH), 114.5 (C_q), 113.8 (2CH), 111.2 (CH), 78.8 (C_q), 73.4 (CH), 57.4 (CH_2), 55.4 (CH_3), 54.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 23.8 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{21}H_{23}N_2O$ $[M + H]^+$ 319.1805, found 319.1820.

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl)prop-2-yn-1-amine (89k)



Compound **89k** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2.4.6-trimethylbenzyl)-tryptamine (146 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 62 µL, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (5 mL). The desired product **89k** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a clear oil (165 mg, 0.5 mmol, quant.).
IR (neat) ν_{max}: 3415, 3288, 2918, 2853, 1668, 1613, 1456, 1107, 1092, 908, 851, 737 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.89 (brs, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* =7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.43 (s, 6H), 2.32 (s, 4H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 138.5 ($2C_q$), 136.5 (C_q), 136.3 (C_q), 132.1 (C_q), 129.1 (2CH), 127.7 (C_q), 121.9 (CH), 121.6 (CH), 119.2 (CH), 119.0 (CH), 114.6 (C_q), 111.1 (CH), 79.7 (C_q), 73.2 (CH), 53.2 (CH_2), 52.2 (CH_2), 40.6 (CH_2), 23.8 (CH_2), 21.0 (CH_3), 20.2 ($2CH_3$). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{23}H_{26}N_2$ $[M + H]^+$ 331.2169, found 331.2169.

N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(naphthalen-1-ylmethyl)prop-2-yn-1-amine (89l)



Compound **89l** was synthesized following the *general procedure* using *N*-naphtalenylmethyl-tryptamine (710 mg, 2.36 mmol, 1.0 equiv.), propargyl bromide (80 % w/w in toluene, 290 µL, 2.6 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (359 mg, 2.6 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (24 mL). The product **89l** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 10 to 30 % EtOAc:Heptane) as a clear oil (770 mg, 2.27 mmol, 96 %).

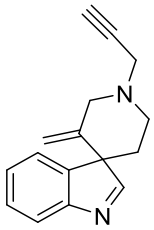
IR (neat) ν_{max}: 3396, 3163, 3045, 2847, 1457, 1438, 1350, 1339, 1330, 1098, 820, 749, 734 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.92 (brs, 1H), 7.85-7.80 (m, 4H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3 and 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 1.0 and 0.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.2, 7.0 and 1.4 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.2, 7.0 and 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 4H), 2.30 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 136.5 (C_q), 136.4 (C_q), 133.5 (C_q), 133.0 (C_q), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (C_q), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH), 122.1 (CH), 121.7 (CH), 119.4 (CH), 119.1 (CH), 114.5 (C_q), 111.2 (CH), 78.8 (C_q), 73.4 (CH), 58.3 (CH_2), 54.1 (CH_2), 41.7 (CH_2), 23.8 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{24}H_{23}N_2$ $[M + H]^+$ 339.1856, found 339.1890.

III.C. Synthesis of spiro(3.3'-piperidine)-indolenine 90

General procedure for Gold(I) catalyzed spirocyclization :

N-propargyl-tryptamine **89** (0.1 mmol) was placed into a Schlenck tube filled with argon. Then toluene (1.0 mL) and acetic acid (6.0 μL, 0.1 mmol) were added and the stirred solution was warmed to 70 °C before adding catalyst (3.9 mg, 0.005 mmol). The reaction media was heated for 20 h before being concentrated under vacuum. Subsequent purification of the crude mixture over silica gel chromatography provided the product.

3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] (90a)

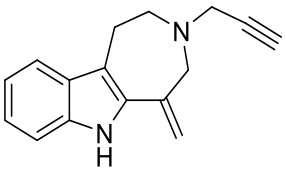


Compound **90a** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine **89a** (23.6 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90a** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (17.4 mg, 0.074 mmol, 74 %).

Procedure for asymmetric Au(I)-catalysis: N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine **89a** (18.9 mg, 0.08 mmol) and catalyst [Ph-HelPhos-S-AuCl] (**V**)[25d] (4.6 mg, 0.004 mmol) were placed into a Schlenck tube filled with argon. Then toluene (1.0 mL) was added and the stirred solution was warmed to 70 °C before adding $AgNTf_2$ (3.1 mg, 0.008 mmol). The reaction media was heated for 20 h before being concentrated under vacuum. Subsequent purification of the crude mixture over silica gel chromatography provided the product **90a** as clear yellow oil (11.3 mg, 0.048 mmol, 60 %). Enantiomeric ratio has been measured by chiral HPLC, *er*: 84/16.

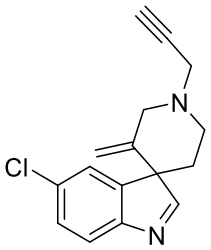
Rf: 0.37 (EtOAc). **IR (neat)** ν_{max}: 3291, 2919, 2808, 1646, 1547, 1464, 1432, 1329, 1196, 1133, 1073, 908, 750, 731, 645 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.36 (brs, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.7 and 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.7 and 1.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.39 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.08 (td, *J* = 11.8 and 4.5 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 12.0, 10.4 and 3.2 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 13.4, 10.4 and 4.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 13.4, 5.2 and 3.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.4 (CH), 155.1 (C_q), 141.2 (C_q), 140.5 (C_q), 128.5 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 122.0 (CH), 111.4 (CH_2), 78.1 (C_q), 74.2 (CH), 62.4 (C_q), 58.1 (CH_2), 50.5 (CH_2), 47.0 (CH_2), 33.5 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{17}N_2$ $[M + H]^+$ 237.1386, found 237.1394. **HPLC Analysis**: *er*: 84/16 [CHIRALPAK ® IF , 25°C, 0.1% Et_3N/2% iPrOH/ n-heptane, 1mL/min, 260 nm, retention times: 32.7 min (major) and 34.7 min (minor)]. **$[\alpha]_D^{24}$** = 9.0 (c 1.0, $CHCl_3$).

5-methylene-3-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-b]indole (91a)



Rf: 0.58 (50:50 EtOAc:Heptane). **IR (neat)** ν_{max}: 3288, 2932, 2860, 1699, 1435, 1347, 1234, 1205, 1129, 1092, 913, 759, 740 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 7.90 (brs, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.1 and 7.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0 and 7.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 6.5 and 4.7 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 6.5 and 4.9 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)**: 135.8 (C_q), 134.3 (C_q), 129.0 (C_q), 123.2 (CH), 122.1 (C_q), 119.8 (CH), 118.9 (CH), 114.9 (C_q), 113.2 (CH_2), 110.7 (CH), 87.2 (C_q), 73.0 (CH), 59.6 (CH_2), 54.5 (CH_2), 42.8 (CH_2), 23.0 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{17}N_2$ $[M + H]^+$ 237.1386, found 237.1398.

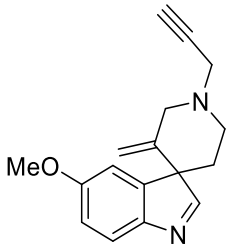
5-chloro-3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] (90b)



Compound **90b** was synthesized following the *general procedure* *N*-(2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine **89b** (27.1 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90b** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (12.3 mg, 0.045 mmol, 45 %).

IR (neat) ν_{max}: 3297, 2919, 2800, 1646, 1450, 1069, 909, 729, 699 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.34 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2 and 2.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 11.8 and 4.7 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 12.1, 10.2 and 3.2 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 13.4, 10.2 and 4.2 Hz, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 13.4, 5.2 and 3.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.8 (CH), 153.6 (C_q), 143.0 (C_q), 139.9 (C_q), 132.3 (C_q), 128.7 (CH), 124.2 (CH), 122.8 (CH), 111.7 (CH_2), 78.0 (C_q), 74.3 (CH), 62.8 (C_q), 57.9 (CH_2), 50.2 (CH_2), 46.9 (CH_2), 33.3 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{16}ClN_2$ $[M + H]^+$ 271.0997, found 271.0998.

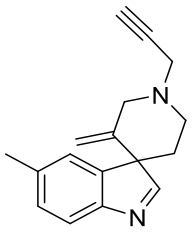
5-methoxy-3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] (90c)



Compound **90c** was synthesized following the *general procedure* *N*-(2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine **89c** (26.6 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90c** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (18.4 mg, 0.069 mmol, 69 %).

IR (neat) ν_{max}: 3287, 2937, 2835, 1591, 1469, 1433, 1276, 1034, 909, 873, 816 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.24 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.5 and 2.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.07 (td, *J* = 11.9 and 4.4 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 11.9, 10.7 and 3.1 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 14.2, 10.1 and 4.0 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 13.6, 4.8 and 3.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 172.3 (CH), 158.7 (C_q), 148.7 (C_q), 142.8 (C_q), 140.6 (C_q), 122.2 (CH), 113.2 (CH), 111.5 (CH_2), 110.2 (CH), 78.1 (C_q), 74.2 (CH), 62.5 (C_q), 58.1 (CH_2), 55.8 (CH_3), 50.5 (CH_2), 47.0 (CH_2), 33.9 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{17}H_{19}N_2O$ $[M + H]^+$ 267.1492, found 267.1500.

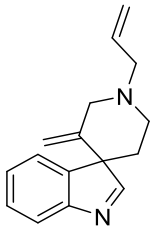
5-methyl-3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] (90d)



Compound **90d** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine **89d** (25.0 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90d** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (17.8 mg, 0.071 mmol, 71 %).

IR (neat) ν_{max}: 3289, 2918, 2805, 1646, 1546, 1466, 1433, 1329, 1121, 1074, 909, 821, 736 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.29 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.07 (td, *J* = 11.9 and 4.6 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 12.0, 10.4 and 3.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.4, 10.4 and 4.2 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 13.6, 5.4 and 3.2 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 173.5 (CH), 153.0 (C_q), 141.3 (C_q), 140.7 (C_q), 136.3 (C_q), 129.1, (CH), 124.5 (CH), 121.5 (CH), 111.3 (CH), 78.2 (C_q), 74.2 (CH), 62.2 (C_q), 58.1 (CH_2), 50.5 (CH_2), 47.0 (CH_2), 33.6 (CH_2), 21.8 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{17}H_{19}N_2$ $[M + H]^+$ 251.1543, found 251.1554.

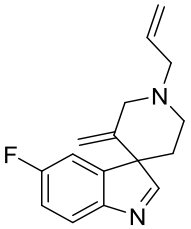
1'-allyl-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (90e)



Compound **90e** was synthesized following the *general procedure* *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-en-1-amine **89e** (23.8 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90e** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (17.3 mg, 0.073 mmol, 73 %).

IR (neat) ν_{max}: 3214, 3078, 2919, 2785, 1644, 1603, 1463, 1074, 995, 909, 775, 749 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (tt, *J* = 7.7 and 1.4 Hz, 1H), 7.29 (tt, *J* = 7.5 and 1.4 Hz, 1H), 5.96 (tdd, *J* = 17.2, 10.2 and 6.7 Hz, 1H), 5.28 (td, *J* = 17.4 and 1.7 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 6.6, 1.6 and 0.8 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.07 (dtd, *J* = 12.1, 4.5 and 1.5 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 12.2, 10.8 and 3.3 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 13.7, 10.8 and 4.1 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 13.7, 4.8 and 3.3 Hz, 1H) .**^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.4 (CH), 155.1 (C_q), 141.3 (C_q), 140.5 (C_q), 134.7 (CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 118.8 (CH_2), 111.3 (CH_2), 62.9 (C_q), 61.8 (CH_2), 59.6 (CH_2), 51.9 (CH_2), 33.5 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{19}N_2$ $[M + H]^+$ 239.1543, found 239.1543.

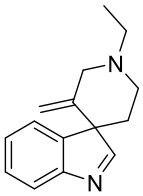
1'-allyl-5-fluoro-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (90f)



Compound **90f** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-en-1-amine **89f** (25.6 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90f** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (14.8 mg, 0.058 mmol, 58 %).

IR (neat) ν_{max}: 3080, 2918, 2787, 2743, 1645, 1597, 1550, 1462, 1326, 1262, 1167, 915, 875, 823, 786, 766 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.32 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4 and 4.8 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.95 (tdd, *J* = 17.2, 10.2 and 6.7 Hz, 1H), 5.30-5.22 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.50 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.05 (dtd, *J* = 12.1, 4.6 and 1.6 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 12.2, 11.0 and 3.1 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.6, 10.9 and 3.9 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 13.5, 4.7 and 3.2 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.2 (d, J_{C-F} = 3.2 Hz, CH), 161.6 (d, J_{C-F} = 244.7 Hz, C_q), 151.1 (C_q), 143.5 (C_q), 140.1 (C_q), 134.6 (CH), 122.6 (d, J_{C-F} = 9.5 Hz, CH), 118.9 (CH_2), 115.1 (d, J_{C-F} = 22.4 Hz, CH), 111.5 (CH_2), 111.4 (d, J_{C-F} = 24.5 Hz, CH), 63.5 (C_q), 61.8 (CH_2), 59.5 (CH_2), 51.8 (CH_2), 33.6 (CH_2). **^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz):** -115.1. **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{17}FN_2$ $[M + H]^+$ 257.1449, found 257.1455.

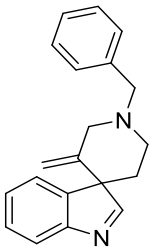
1'-ethyl-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (90g)



Compound **90g** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-ethylprop-2-yn-1-amine **89g** (22.6 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90g** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (12.8 mg, 0.057 mmol, 57 %).

IR (neat) ν_{max}: 3283, 2969, 2933, 2811, 1735, 1455, 1163, 1139, 750 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.5 and 1.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.10 (td, *J* = 12.1 and 4.5 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.15 (ddd, *J* = 13.6, 4.0 and 1.9 Hz, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 13.6, 4.8 and 3.1 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.4 (CH), 155.0 (C_q), 140.3 (C_q), 129.4 (C_q), 128.5 (CH), 126.4 (CH), 125.0 (C_q), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 111.5 (CH_2), 63.0 (C_q), 59.5 (CH_2), 52.4 (CH_2), 51.6 (CH_2), 33.5 (CH_2), 12.2 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{15}H_{19}N_2$ $[M + H]^+$ 227.1543, found 227.1555.

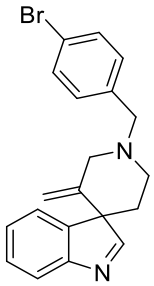
1'-benzyl-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (90h)



Compound **90h** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-benzylprop-2-yn-1-amine **89h** (28.8 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90h** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (21.0 mg, 0.073 mmol, 73 %).

IR (neat) ν_{max}: 3028, 2918, 2800, 2752, 1645, 1609, 1511, 1464, 1454, 1245, 1068, 1028, 909, 748, 729 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 5H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.02 (dt, *J* = 12.2 and 5.0 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 12.1, 10.5 and 3.2 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 13.4, 10.5 and 4.1 Hz, 1H), 1.71 (ddd, *J* = 13.4, 5.0 and 3.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.7 (CH), 156.5 (C_q), 155.1 (C_q), 140.7 (C_q), 137.7 (C_q), 129.4 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 111.0 (CH_2), 68.7 (C_q), 63.0 (CH_2), 59.6 (CH_2), 51.7 (CH_2), 33.4 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{20}H_{21}N_2$ $[M + H]^+$ 289.1699, found 129.1685.

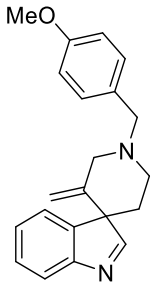
1'-(4-bromobenzyl)-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (90i)



Compound **90i** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(4-bromobenzyl)prop-2-yn-1-amine **89i** (36.7 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90i** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (29.9 mg, 0.081 mmol, 81 %).

IR (neat) ν_{max}: 3081, 2939, 2802, 1646, 1546, 1487, 1464, 1454, 1071, 1012, 909, 752 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 8.3 and 2.0 Hz, 2H), 7.54-7.42 (m, 1H), 7.38 (dt, *J* = 7.6 and 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.47 (d, *J*= 12.7 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.99 (dtd, *J* = 12.1, 4.5 and 1.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 12.1, 10.5 and 3.2 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.4, 10.4 and 4.1 Hz, 1H), 1.71 (ddd, *J* = 13.5, 5.0 and 3.2 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.5 (CH), 155.1 (C_q), 141.4 (C_q), 140.6 (C_q), 136.9 (C_q), 131.7 (2CH), 130.9 (2CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 121.3 (C_q), 111.1 (CH_2), 63.0 (C_q), 62.3 (CH_2), 59.6 (CH_2), 51.8 (CH_2), 33.4 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{20}H_{19}{}^{81}BrN_2$ $[M + H]^+$ 367.0804, found 367.0799.

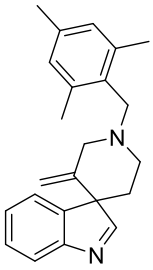
1'-(4-methoxybenzyl)-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (90j)



Compound **90j** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-yn-1-amine **89j** (31.8 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90j** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (25.2 mg, 0.079 mmol, 79 %).

IR (neat) ν_{max}: 2935, 2794, 1611, 1811, 1463, 1455, 1246, 1030, 908, 799, 750, 731 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.6 and 1.4 Hz, 1H), 7.33-725 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.49 (d, *J*= 12.8 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.01 (td, *J* = 12.1 and 5.0 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 12.2, 10.6 and 3.3 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.6, 10.8 and 5.9 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 13.5, 5.0 and 3.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.7 (CH), 159.1 (C_q), 155.1 (C_q), 141.5 (C_q), 140.7 (C_q), 130.6 (2CH), 129.6 (C_q), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 113.9 (2CH), 111.0 (CH_2), 63.1 (C_q), 62.4 (CH_2), 59.5 (CH_2), 55.4 (CH_2), 51.6 (CH_2), 33.4 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{21}H_{23}N_2O$ $[M + H]^+$ 319.1805, found 319.1801.

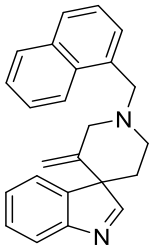
3'-methylene-1'-(2,4,6-trimethylbenzyl)spiro[indole-3,4'-piperidine] (90k)



Compound **90k** was synthesized following the *general procedure* using *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl)prop-2-yn-1-amine **89k** (33.0 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90k** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (28.5 mg, 0.086 mmol, 86 %).

IR (neat) ν_{max}: 2917, 2847, 2746, 1645, 1612, 1456, 908, 853, 774, 750, 731 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.40 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.37 (dt, *J* = 5.6 and 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dt, *J* = 5.6 and 1.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.94 (td, *J* = 11.8 and 4.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 11.8, 10.3 and 3.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (ddd, *J* = 13.3, 10.3 and 4.0 Hz, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 13.4, 5.0 and 3.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 175.0 (CH), 155.1 (C_q), 141.7 (C_q), 141.3 (C_q), 138.2 ($2C_q$), 136.7 (C_q), 131.6 (C_q), 129.1 (2CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 123.7 (CH), 121.8 (CH), 110.3 (CH_2), 63.2 (C_q), 59.7 (CH_2), 56.2 (CH_2), 51.3 (CH_2), 33.8 (CH_2), 21.1 (CH_3), 20.3 ($2CH_3$). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{23}H_{26}N_2$ $[M + H]^+$ 331.2169, found 321.2156.

3'-methylene-1'-(naphthalen-1-ylmethyl)spiro[indole-3,4'-piperidine] (90l)

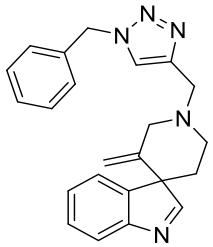


Compound **90l** was synthesized following the *general procedure* *N*-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(naphthalen-1-ylmethyl)prop-2-yn-1-amine **89l** (33.8 mg, 0.1 mmol). The desired spiroindolenine **90l** was obtained after column chromatography on silica gel (gradient from 20 to 70 % EtOAc:Heptane) as a clear yellow oil (28.5 mg, 0.84 mmol, 84 %).

IR (neat) ν_{max}: 3053, 2918, 2801, 1645, 1601, 1463, 1454, 1324, 907, 857, 822, 774, 749, 729 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.40 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.7 and 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m 3 Hz), 7.38 (dt, *J* = 7.6 and 1.5 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 7.6 and 1.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.0, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.07 (td, *J* = 12.1 and 4.6 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 12.2, 10.5 and 3.2 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 13.4, 10.5 and 4.0 Hz, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 13.4, 5.0 and 3.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.7 (CH), 155.1 (C_q), 141.4 (C_q), 140.7 (C_q), 135.4 (C_q), 133.5 (C_q), 133.0 (C_q), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 111.0 (CH_2), 63.2 (CH), 63.0 (C_q), 59.8 (CH_2), 51.9 (CH_2), 33.4 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{24}H_{23}N_2$ $[M + H]^+$ 339.1856, found 339.1816.

III.D. Functionalization of spiroindolenines 90

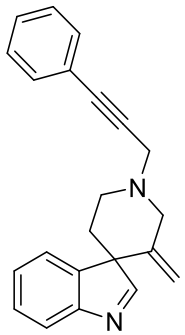
1'-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (92)



To a solution of 3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] **90a** (40 mg, 0.17 mmol) in a *t*-BuOH:H_2O (1:1) mixture (0.8 mL) under argon was added benzyl azide (23.8 mg, 0.21 mmol, 1.2 equiv.), sodium ascorbate (4.0 mg, 0.02 mmol, 12 mol%), and copper sulfate hexahydrate (0.5 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The mixture was then stirred at room temperature for 20 h before dilution with water and dichloromethane. The aqueous phase was then extracted twice with dichloromethane. After drying the organic phase over $MgSO_4$, the volatiles were removed under vacuum. Subsequent purification over silica column chromatography (gradient from 50 to 100 % EtOAc:Heptane) afforded the pure product **92** as yellow oil (44.4 mg, 0.12 mmol, 72 %).

Rf: 0.08 (EtOAc). **IR (neat)** ν_{max}: 2939, 2814, 1455, 1324, 1220, 1048, 909, 725 cm^{-1}. ^{1}**H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.19 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 12.4, 5.0 and 4.3 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 11.8, 10.5 and 2.9 Hz, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 13.7, 10.5 and 4.1 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 13.7, 5.1 and 3.0 Hz, 1H). ^{13}**C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.4 (CH), 155.0 (C_q), 144.5 (C_q), 141.2 (C_q), 140.2 (C_q), 134.7 (C_q), 129.3 (2CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 126.3 (CH), 123.6 (CH), 122.9 (CH), 121.9 (CH), 111.4 (CH_2), 62.7 (C_q), 59.3 (CH_2), 54.3 (CH_2), 53.1 (CH_2), 51.6 (CH_2), 33.2 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{23}H_{25}N_5$ $[M + H]^+$ 370.2026, found 370.2036.

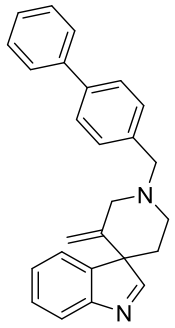
3'-methylene-1'-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] (93)



3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] **90a** (47.2 mg, 0.2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2.8 mg, 0.004 mmol, 2 mol%), and CuI (1.5 mg, 0.008 mmol, 4 mol%) were conditioned under argon in a Schlenck tube. Diisopropylamine (1 mL) and iodobenzene (27 µL, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) were then added, and the reaction was stirred at room temperature for 16 h. Saturated solution of NH_4Cl was then added and the aqueous phase was extracted three times by DCM. After drying the organic phase over $MgSO_4$, the volatiles were removed under vacuum. Subsequent purification over silica column chromatography (gradient from 50 to 100 % EtOAc:Heptane) afforded the pure product **93** as yellow oil (27.1 mg, 0.087 mmol, 43 %).

Rf: 0.38 (EtOAc). **IR (neat)** ν_{max}: 3049, 2922, 1699, 1647, 1489, 1458, 1329, 1265, 910, 733, 691 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.38 (brs, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.38 (td, *J* = 7.5 and 1.3 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 12.0 and 4.5 and 3.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 12.0, 10.3 and 3.5 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 13.5, 10.6 and 4.0 Hz, 1H), 1.81 (ddd, *J* = 13.4, 5.4 and 3.5 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.5 (CH), 155.1 (C_q), 141.2 (C_q), 140.6 (C_q), 131.9 (2CH), 128.5 (2CH+CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 123.0 (C_q), 122.0 (CH), 111.4 (CH_2), 86.4 (C_q), 83.7 (C_q), 62.5 (C_q), 58.3 (CH_2), 50.7 (CH_2), 47.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 29.8 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{22}H_{21}N_2$ $[M + H]^+$ 313.1699, found 313.1700.

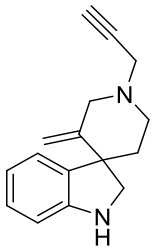
1'-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] (94)



To a solution of 1'-(4-bromobenzyl)-3'-methylenespiro[indole-3,4'-piperidine] **90i** (29 mg, 0.079 mmol) in THF (0.8 mL) and water (80 μL), were added phenylboronic acid (11.6 mg, 0.095 mmol, 1.2 equiv.) and cesium carbonate (38.6 mg, 0.12 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was warmed to 50 °C before adding $PdCl_2[SPhos]_2$ (3.9 mg, 0.004 mmol, 5 mol%). The solution was next heated at 80 °C for 15 h before concentration under vacuum. Subsequent purification over silica gel column chromatography (gradient from 20 to 70 EtOAc:Heptane) afforded the pure product **94** as a light yellow oil (18.2 mg, 0.050 mmol, 63 %).

Rf: 0.48 (EtOAc). **IR (neat)** ν_{max}: 3029, 2921, 2806, 1732, 1488, 1455, 909, 761, 737 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 8.39 (brs, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 7.6 and 1.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.79 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 11.9 and 4.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 12.1, 10.6 and 3.2 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 12.6 and 10.6 and 3.2 Hz, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 13.5, 5.0 and 3.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 174.7 (CH), 155.1 (C_q), 141.5 (C_q), 141.0 (C_q), 140.7 (C_q), 140.4 (C_q), 136.8 (C_q), 129.8 (2CH), 128.9 (2CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (2CH), 127.2 (2CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 111.0 (CH_2), 63.0 (C_q), 62.7 (CH_2), 59.7 (CH_2), 51.8 (CH_2), 33.4 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{26}H_{25}N_2$ $[M + H]^+$ 365.2012, found 365.2006.

3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indoline-3,4'-piperidine] (95)

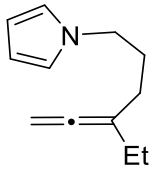


To a cooled solution (-20 °C) of 3'-methylene-1'-(prop-2-yn-1-yl)spiro[indole-3,4'-piperidine] **89a** (23.6 mg, 0.1 mmol) in methanol (1.0 mL), was added sodium borohydride (3 equiv.) by portions (3*1.0 equiv.) every 30 minutes. The crude mixture was then diluted with water and dichloromethane, and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. After drying the organic phase over $MgSO_4$, the volatiles were removed under vacuum. Subsequent purification over silica column chromatography (gradient from 20 to 50 % EtOAc:Heptane) afforded the pure product **95** as an amorphous solid (10.6 mg, 0.045 mmol, 45 %).

Rf: 0.6 (EtOAc). **IR (neat)** ν_{max}: 3377, 3282, 2934, 2803, 1647, 1606, 1488, 1461, 908, 745 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.11-7.06 (m, 2H), 6.78 (td, *J* = 7.5 and 0.9 Hz, 1H), 6.69 (dt, *J* = 7.6 and 0.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.37 (dd, *J* = 12.4 and 1.8 Hz, 1H), 3.10 (dt, *J* = 12.4 and 1.6 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.54 (td, *J* = 12.6 and 2.9 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.15 (td, *J* = 12.6 and 4.4 Hz, 1H), 1.89 (td, *J* = 13.4 and 2.9 Hz, 1H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 151.3 (C_q), 147.4 (C_q), 133.3 (C_q), 128.2 (CH), 125.0 (CH), 119.0 (CH), 111.8 (CH), 110.3 (CH_2), 78.4 (C_q), 73.8 (CH), 57.8 (CH_2), 57.4 (CH_2), 50.6 (C_q), 49.7 (CH_2), 47.0 (CH_2), 37.1 (CH_2). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{16}H_{19}N_2$ $[M + H]^+$ 239.1543, found 239.1547.

IV. Molecules from Chapter 3. Total synthesis of (-)-Rhazinilam

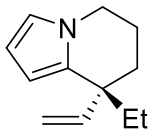
1-(4-ethylhexa-4,5-dienyl)-1*H*-pyrrole (131)



Magnesium turnings (1.29 g, 53.2 mmol, 5 equiv.) were placed in a dry three-necked flask equipped with a reflux condenser and an addition funnel. The system was then conditioned under argon and freshly distilled and degassed tetrahydrofurane was added (15 mL). The solution was warmed to 50 °C and the magnesium was activated by adding few drops of dibromoethane under vigorous stirring. Then a solution of 1-(3-bromopropyl)-1*H*-pyrrole (2.0 g, 10.6 mmol, 1 equiv.) in dry and degassed THF was added dropwise over 2 hours. The stirring was then pursued for 3 hours at 50 °C and the reaction mixture was allowed to reach room temperature. In a separated shlenck tube filled with argon was added sequentially CuCN (76 mg, 0.85 mmol, 8 mol%), LiBr (146 mg, 1.7 mmol, 16 mol%), and dry THF (50 mL). This solution was cooled to -78 °C and pent-2-yn-1-yl methanesulfonate (1.38 g, 8.48 mmol, 0.8 equiv.) was added. The Grignard solution was then added dropwise at -78°C over the mesylate solution. The solution was then allowed to reach room temperature overnight. The solvent was then removed under vacuum carefully, cause of the volatility of the product. Finally, the crude mixture was purified over silica gel column chromatography (gradient from 100 % pentane to 98:2 pentane:Et_2O) to afford the pure compound **131** as a colorless oil (1.48 g, 0.844 mmol, 99 %).

IR (neat) ν_{max}: 3101, 2965, 2932, 1955, 1702, 1499, 1447, 1281, 1088, 846 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 6.65 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.14 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.74 (q, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 6H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz):** 205.4 (C_q), 120.7 (CH), 108.0 (CH), 104.2 (C_q), 77.0 (CH_2), 49.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 12.3 (CH_3). **HRMS (APPI)**: calcd for $C_{12}H_{18}N$ $[M + H]^+$ 176.1434, found 176.1429.

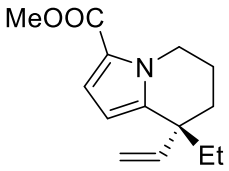
(*R*)-8-ethyl-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine (132)



1-(4-ethylhexa-4,5-dien-1-yl)-1*H*-pyrrole **131** (175 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and [(*R*)-3,5-*t*Bu-MeO-BIPHEP-$(AuCl)_2$] (81 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) were placed in a Schlenk tube filled with argon. Mesitylene (10 mL) was then added, and after 5 minutes stirring, silver trifluoromethanesulfonate (25.7 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for 20 hours and was directly purified using a silica gel column chromatography (elution with 100 % pentane to remove mesitylene, then 98:2 pentane:Et_2O) affording the product **132** as a clear colorless oil (156 mg, 0.89 mmol, 89 %).

IR (neat) ν_{max}: 3085, 2940, 2875, 1955, 1634, 485, 1235, 915, 750, 719 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 6.51 (brs, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 10.5 and 17.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 1.6 and 10.5 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 1.6 and 17.2 Hz, 1H), 3.94 (dddd, *J* = 12.0, 5.5, 4.0 and 0.8 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 4.9, 11.9 and 10.5 Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 146.1 (CH), 134.1 (C_q), 118.7 (CH), 113.2 (CH_2), 107.4 (CH), 104.8 (CH), 45.5 (CH_2), 42.6 (C_q), 34.1 (CH_2), 30.5 (CH_2), 20.1 (CH_2), 8.8 (CH_3). **HRMS (APPI)**: calcd for $C_{12}H_{18}N$ $[M + H]^+$ 176.1434, found 176.1429. **$[\alpha]_D^{24}$** = + 8.2 (c 1.0, $CHCl_3$).

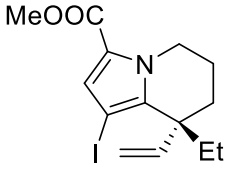
(*R*)-methyl 8-ethyl-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-3-carboxylate (133)



To a solution of (*R*)-8-ethyl-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine **132** (156 mg, 0.89 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane (9 mL) was added trichloromethylacetylchloride (109 µL, 0.98 mmol, 1.1 equiv.), the solution slowly turned to yellow and after 1 hours stirring, the dichloromethane was removed under vacuum. The crude mixture was then solubilized in dry methanol (1 mL) and sodium methanolate in methanol (8.9 mL, 0.3 M, 2.67 mmol, 3 equiv.) was then added slowly. After 1 hour stirring, water was added, and the aqueous phase was extracted with DCM three times. The organic phase was dried over magnesium sulfate and the volatiles were removed. The crude mixture was purified over silica gel chromatography (gradient from 100 to 98 % heptane:EtOAc) affording the product **133** as a clear oil (195 mg, 0.836 mmol, 94 %).

IR (neat) ν_{max}: 2939, 2879, 1696, 1232, 1103, 916 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz):** 6.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.4 and 17.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.58 (dt, *J* = 13.8 and 4.4 Hz, 1H), 4.00 (td, *J* = 6.6 and 13.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 161.9 (C_q), 145.4 (CH), 141.8 (C_q), 120.7 (C_q), 117.6 (CH), 114.0 (CH_2), 106.7 (CH), 50.9 (CH_3), 45.7 (CH_2), 43.3 (C_q), 33.9 (CH_2), 29.1 (CH_2), 19.7 (CH_2), 8.6 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{14}H_{20}NO_2$ $[M + H]^+$ 234.1494, found 234.1499. **$[\alpha]_D^{24}$** = - 34.9 (c 1.0, $CHCl_3$).

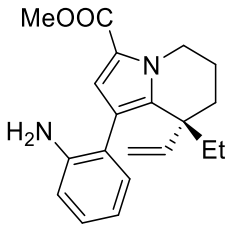
(*R*)-methyl 8-ethyl-1-iodo-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-3-carboxylate (134)



To a solution of **133** (169 mg, 0.725 mmol, 1 equiv.) in dry chloroform (20 mL) at 0 °C was added sequentially silver trifluoroacetate (192 mg, 0.87 mmol, 1.2 equiv.) and iodine (221 mg, 0.87 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour stirring the reaction mixture was quenched by adding a saturated solution of sodium bisulfite. The aqueous phase was then extracted by DCM three times. The crude mixture was purified over silica gel chromatography (gradient from 100 % to 98 % heptane:EtOAc) affording the product **134** as a clear oil (195 mg, 0.543 mmol, 75 %).

IR (neat) ν_{max}: 2948, 2875, 1700, 1509, 1435, 1347, 1233, 1203, 912, 759 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: 7.12 (s, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.5 and 17.3 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.53 (sex, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 0.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)**: 160.8 (C_q), 142.5 (CH), 138.5 (C_q), 126.9 (CH), 125.3 (C_q), 122.9 (C_q), 114 .5 (CH_2), 59.9 (C_q), 51.2 (CH_3), 46.7 (CH_2), 44.4 (C_q), 30.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 19.5 (CH_2), 8.4 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{14}H_{19}INO_2$ $[M + H]^+$ 360.0460, found 360.0467. **$[\alpha]_D^{24}$** = -16.5 (c 1.0, $CHCl_3$).

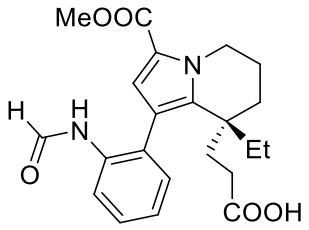
(*R*)-methyl 1-(2-aminophenyl)-8-ethyl-8-vinyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-3-carboxylate (136)



$Pd(OAc)_2$ (0.8 mg, 0.0035 mmol, 2.5 mol%), SPhos (2.9 mg, 0.007 mmol, 5 mol%) and K_3PO_4 (59 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) were placed in a Shlenck tube filled with argon. DMSO (200 µL) was added and the solution was stirred 20 minutes. In a separated flask, a solution of **134** (50 mg, 0.139 mmol, 1.0 equiv.) and 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline **135** (36.6 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv.) in DMSO (300 µL) was prepared. The palladium solution was then poured in an oil bath pre-heated at 120 °C and the substrate solution was added quickly, DMSO (100 µL) was used to rinse the flask and added again on the catalyst solution. After 4 hours stirring, ethyl acetate and saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added. The aqueous phase was extracted three times by ethyl acetate, and the combined organic phases were washed three times with water, then with brine. After drying over magnesium sulfate, the volatiles were removed under vacuum. Subsequent purification over silica gel chromatography (gradient from 100 % heptane to 70:30 heptane:Ethyl acetate) afforded the product **136** as a white visquous oil (34 mg, 0.105 mmol, 75 %).

IR (neat) ν_{max}: 3439, 3356, 3078, 2945, 2870, 1682, 1618, 1458, 1218, 1087, 921, 752 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 7.14-7.05 (m, 2H), 6.90 (brs, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 5.86 (dd, *J* = 10.7 and 17.4 Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.77 (dd, *J* = 17.4 and 0.8 Hz, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (brs, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 3.0 and 11.6 and 13 .4 Hz, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.52 (sex, *J* = 7.4 Hz, 1H), 0.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)**: 161.8 (C_q), 145.3 (C_q), 144.8 (bs, CH), 132.4 (CH), 128.4 (CH), 123.1 (C_q), 121.0 (C_q), 120.4 (CH), 118.5 (C_q), 117.5 (CH), 115.0 (CH), 113.7 (bs, CH), 50.9 (CH_3), 46.2 (CH_2), 44.0 (C_q), 31.0 (bs, CH_2), 29.3 (bs, CH_2), 19.4 (CH_2), 8.6 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{20}H_{25}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 325.1916, found 325.1909. **$[\alpha]_D^{24}$** = -40.9 (c 1.0, $CHCl_3$).

(*R*)-3-(8-ethyl-1-(2-formamidophenyl)-3-(methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoic acid (138)

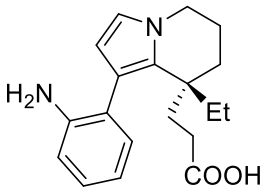


To a solution of **136** (34 mg, 0.095 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (0.5 mL) was added sequentially $Pd(OAc)_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 5 mol%), 1,1'-*bis*(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) (10.5 mg, 0.019 mmol, 20 mol%), formic acid (7.2 µL, 0.19 mmol, 2.0 equiv.) and phenyl formate **137** (13.9 mg, 0.114 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was then heated at 90 °C for 20 hours. Then HCl 1M was added and the aqueous phase were extracted three times with dichloromethane. After drying the organic phases over magnesium sulfate, the volatiles were removed under vacuum. Subsequent purification over silica gel chromatography (gradient from 100 % heptane to 99/1: EtOAc/AcOH) afforded the product **138** as a brownish visquous oil (36 mg, 0.0904 mmol, 95 %).

At room temperature, the product exists as a mixture of conformers, so NMR experiments were done at 383 K.

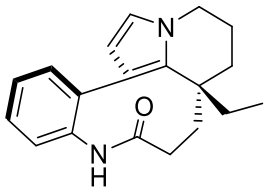
IR (neat) ν_{max}: 3330, 2949, 2879, 1695, 1690, 1655, 1582, 1435, 1252, 1148, 1087, 758, 727 cm^{-1}. **^{1}H NMR (DMSO D_6, 500 MHz)**: 11.30 (brs, 1H), 8.31 (brs, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.05-7.95 (brs, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.8 and 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 1.6 and 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 6.6 and 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 5.3 and 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.53 (dd, *J* = 7.8 and 14 .1 Hz, 1H), 1.36 (dd, *J* = 7.8 and 14 .1 Hz, 1H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C NMR (DMSO D_6, 125 MHz)**: 173.0 (C_q), 160.0 (C_q), 159.7 (C_q), 139.0 (C_q), 135.9 (C_q), 130.7 (CH), 127.3 (CH), 122.3 (CH), 119.5 (C_q), 119.3 (CH), 49.8 (CH_3), 44.7 (CH_2), 34.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.9 (CH_2), 19.6 (CH_2), 8.0 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{22}H_{27}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 399.1920, found 399.1933. **$[\alpha]_D^{24}$** = -10.2 (c 1.0, $CHCl_3$).

(*R*)-3-(1-(2-aminophenyl)-8-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoic acid (139)



To a solution of **138** (59 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.) in methanol (7.5 mL) and water (2.5 mL) was added sodium hydroxide (590 mg, 14.8 mmol, 100 equiv.). The reaction media was heated at 50°C for 4 hours before to let it rise room temperature, the solution was then acidified to pH 1 with HCl 6 M (2.6 mL) and warmed again at 50 °C for 4 hours. Then the reaction media was allowed to reach room temperature again. Brine was added, and the aqueous phase was extracted twice with DCM and twice with AcOEt, the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, and the volatiles were removed under vacuum. The residue was solubilized in MeOH (7.5 mL) and water (2.5 mL) and KOH (99 mg, 85 %w/w, 1.5 mmol, 10 equiv.) was added. The solution was heated at 50 °C for 1 hour. Finally, the reaction was cooled to room temperature and the reaction mixture was diluted with water and the pH was corrected to 4-5. Brine was added and the aqueous phase was extracted three times with DCM and three times by ethyl acetate. The organic phases were dried over magnesium sulfate and the volatiles were removed under vacuum. This product used without purification in the next step.

(*R*)-(-)-Rhazinilam (100)



To a solution of (*R*)-3-(1-(2-aminophenyl)-8-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-yl)propanoic acid **139** in dry DCM was added sequentially NEt_3 (83 µL, 0.6 mmol, 4.0 equiv.), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (30.4 mg, 0.225 mmol, 1.5 equiv.), and (3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (43.2 mg, 0.225 mmol, 1.5 equiv.). After 2h30 stirring, HCl 1M was added, and the aqueous phase was extracted four times with DCM. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and the volatiles were removed under vacuum. Subsequent purification over silica gel chromatography (gradient from 100 % heptane to 70:30 heptane:EtOAc) afforded the product **100** as a white solid (19.7 mg, 0.067 mmol, 45 % over three steps).

IR (neat) ν_{max}: 3168, 3046, 2955, 2875, 1666, 1601, 1500, 1396, 756, 732, 701 cm^{-1}. **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)**: 7.43 (dd, *J* = 1.8 and 7.3 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.5 and 2.0 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.3 and 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (brs, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 5.6 and 12.0 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 4.8 and 12.1 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.24 (qdd, *J* = 13.0 and 5.3 and 2.7 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 7.9 and 13.8 Hz, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.72 (td, *J* = 13.5 and 3.1 Hz, 1H), 1.54 (dt, *J* = 13.0 and 3.1 Hz, 1H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 1H), 0.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)**: 177.5 (C_q), 140.5 (C_q), 138.2 (C_q), 131.6 (CH), 130.7 (C_q), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 119.3 (CH), 117.4 (C_q), 109.7 (CH), 46.2 (CH_2), 39.0

(C_q), 36.7 (CH_2), 33.2 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.2 (CH_2), 19.6 (CH_2), 8.3 (CH_3). **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{19}H_{23}N_2O$ [M + H]$^+$ 295.1805, found 295.1806. **[α]$_D^{24}$** = -238 (c 0.1, $CHCl_3$, 83% ee).

Bibliographie

[1] G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, *96*, 292-295.

[2] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

[3] a) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925-938; b) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072.

[4] A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614-635.

[5] a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; b) W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705; c) D. Ding, T. Mou, M. Feng, X. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5218-5221.

[6] T. Wurm, A. Mohamed Asiri, A. S. K. Hashmi, in *N-Heterocyclic Carbenes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2014**, pp. 243-270.

[7] M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638-1652.

[8] D. Hueber, M. Hoffmann, B. Louis, P. Pale, A. Blanc, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3903-3907.

[9] D. Weber, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4962-4965.

[10] 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.

[11] Z. Lu, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4534-4537.

[12] P. N. Bagle, M. V. Mane, K. Vanka, D. R. Shinde, S. R. Shaikh, R. G. Gonnade, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14462-14465.

[13] Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12264-12271.

[14] a) W. Fang, M. Presset, A. Guérinot, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5439-5446; b) A. Guérinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848-5852.

[15] a) Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817-7831; b) R. H. Hertwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, J. Hrušák, P. Schwerdtfeger, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253-12260.

[16] a) S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609-619; b) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, 1501-1514; c) Y.-M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889-901; d) W. Zi, D. F. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567-4589.

[17] a) Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K.-i. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 404-406; b) Y.-M. Wang, C. N. Kuzniewski, V. Rauniyar, C. Hoong, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972-12975; c) S. Handa, L. M. Slaughter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912-2915; d) D. Banerjee, A. K. Buzas, C. Besnard, E. P. Kündig, *Organometallics* **2012**, *31*, 8348-8354; e) M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213-7218; f) J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322-14325.

[18] a) G. Cera, M. Chiarucci, A. Mazzanti, M. Mancinelli, M. Bandini, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1350-1353; b) J. Oka, R. Okamoto, K. Noguchi, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 676-679; c) J. F. Briones, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916-11919; d) R. Guo, K.-N. Li, B. Liu, H.-J. Zhu, Y.-M. Fan, L.-Z. Gong, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5451-5454.

[19] a) W. Zi, H. Wu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3225-3228; b) L. Huang, H.-B. Yang, D.-H. Zhang, Z. Zhang, X.-Y. Tang, Q. Xu, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6767-6771; c) M. Jia, M. Monari, Q.-Q. Yang, M. Bandini, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2320-2323; d) M.

Chiarucci, R. Mocci, L.-D. Syntrivanis, G. Cera, A. Mazzanti, M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10850-10853.

[20] a) C. Navarro, N. D. Shapiro, M. Bernasconi, T. Horibe, F. D. Toste, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5800-5805; b) G. Zhou, F. Liu, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3101-3104; c) S. A. Gawade, S. Bhunia, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7835-7838; d) W. Zi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12600-12603; e) K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175-5178.

[21] a) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370-412; b) E. M. Barreiro, E. V. Boltukhina, A. J. P. White, K. K. Hii, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2686-2690; c) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3131-3135; d) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073-6077.

[22] a) M. Kojima, K. Mikami, *Synlett* **2012**, *2012*, 57-61; b) Z.-Y. Cao, X. Wang, C. Tan, X.-L. Zhao, J. Zhou, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8197-8200.

[23] Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283-285.

[24] a) F. Liu, Y. Wang, W. Ye, J. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 221-225; b) D. Qian, H. Hu, F. Liu, B. Tang, W. Ye, Y. Wang, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13751-13755; c) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331-15342; d) I. Alonso, H. Faustino, F. López, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496-11500; e) A. Z. González, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500-5507; f) G.-H. Li, W. Zhou, X.-X. Li, Q.-W. Bi, Z. Wang, Z.-G. Zhao, W.-X. Hu, Z. Chen, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4770-4772; g) S. Klimczyk, A. Misale, X. Huang, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10365-10369; h) G. Cera, M. Bandini, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 848-855.

[25] a) K. Yavari, P. Aillard, Y. Zhang, F. Nuter, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 861-865; b) P. Aillard, A. Voituriez, D. Dova, S. Cauteruccio, E. Licandro, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12373-12376; c) P. Aillard, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11989-11993; d) P. Aillard, D. Dova, V. Magne, P. Retailleau, S. Cauteruccio, E. Licandro, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10984-10987.

[26] a) Z. Wu, K. Isaac, P. Retailleau, J.-F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3278-3281; b) Z. Wu, P. Retailleau, V. Gandon, A. Voituriez, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 70-75.

[27] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496-499.

[28] a) A. K. Mourad, J. Leutzow, C. Czekelius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11149-11152; b) W. Zi, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14447-14451.

[29] a) D. H. Miles, M. Veguillas, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3427-3431; b) S. Handa, D. J. Lippincott, D. H. Aue, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658-10662.

[30] a) Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463-1535; b) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968-1006; c) M. Gingras, G. Felix, R. Peresutti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007-1050; d) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051-1095.

[31] M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765-4770.

[32] a) E. Licandro, C. Rigamonti, M. T. Ticozzelli, M. Monteforte, C. Baldoli, C. Giannini, S. Maiorana, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3670-3678; b) J. Meisenheimer, K. Witte, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 4153-4164; c) K. Tanaka, A. Kamisawa, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078-12079; d) K. Nakano, H. Oyama, Y. Nishimura, S. Nakasako, K. Nozaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 695-699.

[33] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

[34] M. B. Groen, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2968-2974.

[35] L. Eggers, V. Buss, G. Henkel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 870-872.

[36] T. R. Kelly, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 514-522.

[37] a) S. Honzawa, H. Okubo, S. Anzai, M. Yamaguchi, K. Tsumoto, I. Kumagai, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3213-3218; b) Y. Xu, Y. X. Zhang, H. Sugiyama, T. Umano, H. Osuga, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566-6567; c) R. Passeri, G. G. Aloisi, F. Elisei, L. Latterini, T. Caronna, F. Fontana, I. N. Sora, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 1574-1582.
[38] M. T. Reetz, E. W. Beuttenmüller, R. Goddard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211-3214.
[39] M. Monteforte, S. Cauteruccio, S. Maiorana, T. Benincori, A. Forni, L. Raimondi, C. Graiff, A. Tiripicchio, G. R. Stephenson, E. Licandro, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5649-5658.
[40] T. Tsujihara, N. Inada-Nozaki, T. Takehara, D.-Y. Zhou, T. Suzuki, T. Kawano, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4948-4952.
[41] K. Yamamoto, T. Shimizu, K. Igawa, K. Tomooka, G. Hirai, H. Suemune, K. Usui, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 36211.
[42] a) N. Fukawa, T. Osaka, K. Noguchi, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1324-1327; b) Y. Sawada, S. Furumi, A. Takai, M. Takeuchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080-4083.
[43] a) N. Hoffmann, *J. Photochem. Photobiol. C* **2014**, *19*, 1-19; b) C. S. Demmer, A. Voituriez, A. Marinetti, *C. R. Chim.* **2017**, *20*, 860-879; c) D. J. Weix, S. D. Dreher, T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10027-10032; d) K. Paruch, L. Vyklický, D. Z. Wang, T. J. Katz, C. Incarvito, L. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8539-8544; e) K. Yamamoto, M. Okazumi, H. Suemune, K. Usui, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806-1809.
[44] F. B. Mallory, C. W. Mallory, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**.
[45] M. Flammang-Barbieux, J. Nasielski, R. H. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 743-744.
[46] L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, M. K. Poindexter, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769-3775.
[47] J. Žádný, P. Velíšek, M. Jakubec, J. Sýkora, V. Církva, J. Storch, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6213-6218.
[48] P. Sehnal, Z. Krausová, F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, L. Rulíšek, D. Šaman, I. Císařová, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2074-2082.
[49] A. Terfort, H. Görls, H. Brunner, *Synthesis* **1997**, 79-86.
[50] S. Cauteruccio, D. Dova, M. Benaglia, A. Genoni, M. Orlandi, E. Licandro, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2694-2702.
[51] R. El Abed, F. Aloui, J.-P. Genêt, B. Ben Hassine, A. Marinetti, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1156-1160.
[52] a) K. Yavari, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9939-9947; b) K. Yavari, S. Moussa, B. Ben Hassine, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6748-6752; c) M. Gicquel, Y. Zhang, P. Aillard, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5470-5473.
[53] a) D. L. J. Broere, E. Ruijter, *Synthesis* **2012**, *44*, 2639-2672; b) Y. Shibata, K. Tanaka, *Synthesis* **2012**, *44*, 323-350.
[54] P. E. M. Berthelot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, *63*, 515.
[55] W. Reppe, W. J. Schweckendieck, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104-116.
[56] M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 265-286.
[57] B. R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2830-2834.
[58] J. A. Varela, C. Saá, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 143-149.
[59] A. Dachs, A. Torrent, A. Pla-Quintana, A. Roglans, A. Jutand, *Organometallics* **2009**, *28*, 6036-6043.
[60] N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081-1119.
[61] I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, D. Šaman, M. Tichý, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4046-4050.
[62] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 539-556.
[63] I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993-1996.
[64] P. Aillard, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2199-2201.

[65] D. Nakano, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4969-4971.
[66] M. T. Reetz, S. Sostmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 105-109.
[67] Z. Krausová, P. Sehnal, B. P. Bondzic, S. Chercheja, P. Eilbracht, I. G. Stará, D. Šaman, I. Starý, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3849-3857.
[68] Y. Li, L.-Q. Lu, S. Das, S. Pisiewicz, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18325-18329.
[69] W. Egan, R. Tang, G. Zon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6205-6216.
[70] M. Kumar, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3113-3119.
[71] B. Felber, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 120-153.
[72] a) Y. Matano, H. Imahori, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1258-1271; b) J. Kurita, M. Ishii, S. Yasuike, T. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1437-1441; c) M. D. Rausch, L. P. Klemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5732-5733; d) A. J. Ashe, P. M. Savla, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *461*, 1-3; e) E. H. Braye, W. Hübel, I. Caplier, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4406-4413; f) S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, G. Valle, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6363-6371; g) M. Ogasawara, S. Arae, S. Watanabe, V. Subbarayan, H. Sato, T. Takahashi, *Organometallics* **2013**, *32*, 4997-5000; h) T. H. Chan, L. T. L. Wong, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 530-531; i) D. Collins, L. Rowley, J. Swan, *Austr. J. Chem.* **1974**, *27*, 831-839; j) T. Butters, W. Winter, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 990-1002; k) W. Winter, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3913-3914; l) G. Märkl, G. Y. Jin, K. P. Berr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3103-3106; m) H. Tsuji, K. Sato, L. Ilies, Y. Itoh, Y. Sato, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2263-2265.
[73] a) W. Shen, *Synlett* **2000**, *2000*, 0737-0739; b) G. Chelucci, S. Baldino, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2738-2742.
[74] H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 802-804.
[75] a) D.-T. D. Tang, K. D. Collins, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7450-7453; b) S. Pérez-Silanes, J. Martínez-Esparza, A. M. Oficialdegui, H. Villanueva, L. Orúas, A. Monge, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1025-1030.
[76] F. G. Bordwell, H. Stange, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5939-5944.
[77] K. Fries, H. Heering, E. Hemmecke, G. Siebert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *527*, 83-114.
[78] F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Šaman, Š. Vyskočil, P. Fiedler, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193-5197.
[79] M.-N. Birkholz, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118.
[80] J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369-375.
[81] S. Tamba, Y. Okubo, S. Tanaka, D. Monguchi, A. Mori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6998-7001.
[82] J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304-7307.
[83] a) R. Shang, Z.-W. Yang, Y. Wang, S.-L. Zhang, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14391-14393; b) T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2643-2645.
[84] a) C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319-1323; b) A. Pradal, C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4371-4377; c) N. Delpont, I. Escofet, P. Perez-Galan, D. Spiegl, M. Raducan, C. Bour, R. Sinisi, A. M. Echavarren, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 3007-3012.
[85] T. Eicher, S. Hauptmann, " *The Chemistry of Heterocycles* ", Georg Verlag Stuttgart – New york, **1995**.
[86] R. Sunberg, " *The Chemistry of Indoles* ", Academic Press New-York – London, **1970**.
[87] a) N. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. Kim, A. Verma, E. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662; b) V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491-502; c) D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195-7210.
[88] B. Rzeszotarska, " *5-Hydroxytryptamine and related Indoloalkylamines* ", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1966**.
[89] S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.

[90] a) A. A. Patchett, R. P. Nargund, J. R. Tata, M. H. Chen, K. J. Barakat, D. B. Johnston, K. Cheng, W. W. Chan, B. Butler, G. Hickey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 7001-7005; b) S. S. Pong, L. Y. Chaung, D. C. Dean, R. P. Nargund, A. A. Patchett, R. G. Smith, *Mol. Endocrinol.* **1996**, *10*, 57-61.
[91] M. J. James, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Chem. Eur. J.* **2015**, *22*, 2856-2881.
[92] T. R. Cech, J. Lingner, T. Nakamura, K. B. Chapman, G. B.Morin, C. B. Harley, W. H.Andrews, *Vol. US2004/220223*, **2004**.
[93] a) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748-8758; b) B. M. Trost, M. K. Brennan, *Synthesis-Stuttgart* **2009**, 3003-3025; c) L. Hong, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023-1052; d) C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209-2219; e) N. R. Ball-Jones, J. J. Badillo, A. K. Franz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165-5181; f) B. Yu, D. Q. Yu, H. M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673-698.
[94] S. D. Lotesta, A. P. Marcus, Y. Zheng, K. Leftheris, P. B. Noto, S. Meng, G. Kandpal, G. Chen, J. Zhou, B. McKeever, Y. Bukhtiyarov, Y. Zhao, D. S. Lala, S. B. Singh, G. M. McGeehan, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1384-1391.
[95] M. J. James, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2856-2881.
[96] S.-i. Sakai, E. Yamanaka, M. Kitajima, M. Yokota, N. Aimi, S. Wongseripatana, D. Ponglux, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4585-4588.
[97] Q. F. Wu, H. He, W. B. Liu, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11418-11419.
[98] Q.-F. Wu, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1680-1683.
[99] X. Zhang, W.-B. Liu, Q.-F. Wu, S.-L. You, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3746 - 3749.
[100] J. T. R. Liddon, A. K. Clarke, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6328-6331.
[101] P. L. Zhu, Z. Zhang, X. Y. Tang, I. Marek, M. Shi, *Chemcatchem* **2015**, *7*, 595-600.
[102] M. Jia, G. Cera, D. Perrotta, M. Monari, M. Bandini, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9875-9878.
[103] C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358-1373.
[104] C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105-1109.
[105] C. C. J. Loh, J. Badorrek, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409-13414.
[106] V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2841-2848.
[107] M. J. James, J. D. Cuthbertson, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7640-7643.
[108] M. J. James, R. E. Clubley, K. Y. Palate, T. J. Procter, A. C. Wyton, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4372-4375.
[109] T. L. Pavlovska, R. G. Redkin, V. V. Lipson, D. V. Atamanuk, *Molec. Divers.* **2016**, *20*, 299-344.
[110] F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 711-713.
[111] T. H. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2007**.
[112] a) X. Ariza, J. Bach, R. Berenguer, J. Farràs, M. Fontes, J. Garcia, M. López, J. Ortiz, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5307-5313; b) P. Magnus, R. Fairhurst, S. Eisenbeis, D. Grandjean, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4539-4542; c) R. A. Pilli, L. G. Robello, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938-944.
[113] a) M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, H. T., *Heterocycles* **2000**, *53*, 1725-1736; b) O. R. Suarez-Castillo, M. Sanchez-Zavala, M. Meléndez-Rodriguez, E. Aquino-Torres, M. Morales-Rios, P. Joseph-Nathan, *Heterocycles* **2007**, *71*, 1539-1551; c) M. Somei, K. Kobayashi, K. Tanii, T. Mochizuki, Y. Kawada, Y. Fukui, *Heterocycles* **1995**, *40*, 119-122.
[114] D. L. Priebbenow, L. C. Henderson, F. M. Pfeffer, S. G. Stewart, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1787-1790.
[115] C. Djerassi, C. R. Scholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 417-418.
[116] J. A. Vona, P. C. Merker, *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 1048-1050.
[117] A. G. Mistry, K. Smith, M. R. Bye, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1051-1054.
[118] N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

[119] J. T. R. Liddon, M. J. James, A. K. Clarke, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8777-8780.
[120] M. J. Minch, *Concepts in Magnetic Resonance* **1994**, *6*, 41-56.
[121] K. S. Feldman, D. B. Vidulova, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1869-1871.
[122] A. Sabahi, A. Novikov, J. D. Rainier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4317-4320.
[123] a) V. P. Mehta, A. Sharma, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1147-1150; b) S. G. Modha, V. P. Mehta, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5042-5055.
[124] T. Hostier, V. Ferey, G. Ricci, D. G. Pardo, J. Cossy, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13898-13901.
[125] a) Y. Odabachian, X. F. Le Goff, F. Gagosz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8966-8970; b) A. Simonneau, F. Jaroschik, D. Lesage, M. Karanik, R. Guillot, M. Malacria, J.-C. Tabet, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, V. Gandon, Y. Gimbert, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2417-2422.
[126] V. Magné, F. Blanchard, A. Marinetti, A. Voituriez, X. Guinchard, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3355-3361.
[127] C. Ferrer, A. Escribano-Cuesta, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9015-9020.
[128] a) V. Gobé, X. Guinchard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1924-1927; b) V. Gobé, X. Guinchard, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8511-8520; c) V. Gobé, P. Retailleau, X. Guinchard, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17587–17590; d) V. Gobé, M. Dousset, P. Retailleau, V. Gandon, X. Guinchard, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3960-3965.
[129] L. Zhang, Y. Wang, Z.-J. Yao, S. Wang, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13290-13300.
[130] P. Barrio, M. Kumar, Z. Lu, J. Han, B. Xu, G. B. Hammond, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16410-16414.
[131] M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3452-3455.
[132] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
[133] H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949-1953.
[134] a) R. D. Gaussian 09, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; d) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211; e) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
[135] R. M. Zeldin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1706-1709.
[136] Z. S. Liu, A. S. Wasmuth, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10352-10353.
[137] H. H. A. Linde, *Helvetica Chimica Acta* **1965**, *48*, 1822-1842.
[138] A. Banerji, P. L. Majumder, A. Chatterjee, *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1491-1493.
[139] O. Thoison, D. Guenard, T. Sevenet, C. Kanfan, J. C. Quirion, H. P. Husson, J. R. Deverre, K. C. Chan, P. Potier, *C. R. Hebd. Séances Acad. sci. C* **1987**, *304*, 157-160.
[140] a) B. David, T. Sevenet, M. Morgat, D. Guenard, A. Moisand, Y. Tollon, O. Thoison, M. Wright, *Cell Motil. Cytoskeleton.* **1994**, *28*, 317-326; b) B. David, T. Sevenet, O. Thoison, K. Awang, M. Pais, M. Wright, D. Guenard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2155-2158; c) C. Dupont, D. Guenard, L. Tchertanov, S. Thoret, F. Gueritte, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2961-2969; d) G. Subramaniam, O. Hiraku, M. Hayashi, T. Koyano, K. Komiyama, T. S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1783-1789.

[141] a) O. Baudoin, D. Guenard, F. Gueritte, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333-341; b) A. Decor, D. Bellocq, O. Thoison, N. Lekieffre, A. Chiaroni, J. Ouazzani, T. Cresteil, F. Gueritte, O. Baudoin, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1558-1564.
[142] a) J. A. Johnson, L. Ning, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900-6903; b) M. G. Banwell, D. A. S. Beck, A. C. Willis, *Arkivoc* **2006**, 163-174; c) K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168-7171; d) J. B. Gualtierotti, D. Pasche, Q. Wang, J. P. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9926-9930; e) K. Sugimoto, Y. Miyakawa, H. Tokuyama, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3619-3624; f) D. Dagoneau, Z. R. Xu, Q. Wang, J. P. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 760-763.
[143] J. T. Markiewicz, O. Wiest, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4887-4890.
[144] D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, M. Seto, S. Ma, Z. Novák, M. R. Krout, R. M. McFadden, J. L. Roizen, J. A. Enquist, D. E. White, S. R. Levine, K. V. Petrova, A. Iwashita, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199-14223.
[145] Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3272-3276.
[146] S. L. Schreiber, R. E. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867-3870.
[147] a) P. Rona, P. Crabbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733-4734; b) P. Rona, P. Crabbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3289-3292.
[148] A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908.
[149] V. V. Tat'yana, N. E. Oleg, *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 443-457.
[150] J. A. Johnson, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6321-6322.
[151] A. Borah, P. Gogoi, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2200-2206.
[152] a) Y. Bai, D. C. Davis, M. Dai, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2319-2328; b) P. H. Gehrtz, V. Hirschbeck, B. Ciszek, I. Fleischer, *Synthesis* **2016**, *48*, 2679-2679.
[153] a) T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580-5588; b) Y. Katafuchi, T. Fujihara, T. Iwai, J. Terao, Y. Tsuji, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 475-482; c) I. Fleischer, R. Jennerjahn, D. Cozzula, R. Jackstell, R. Franke , M. Beller, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 417-420; d) Y. Wang, W. Ren, J. Li, H. Wang, Y. Shi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5960-5963; e) Y. Wang, Y. Zeng, B. Yang, Y. Shi, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1131-1136; f) W. Ren, W. Chang, Y. Wang, J. Li, Y. Shi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3544-3547.
[154] a) H. Yale, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3238-3240; b) G. Shen, M. Wang, T. R. Welch, B. S. J. Blagg, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7618-7631; c) S. Batuta, N. A. Begum, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 137-147.
[155] a) M. Murakami, S. Kadowaki, T. Matsuda, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3953-3956; b) G. E. Keck, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3051-3054.

Titre : Synthèse d'hétérocycles chiraux par catalyse à l'Au(I) et développement de nouveaux phosphahélicènes pour la catalyse énantiosélective

Mots clés : catalyse, énantiosélectivité, spiroindole, Au(I), phosphahelicène

Résumé : La catalyse à l'Au(I) est un outil très puissant pour la synthèse d'hétérocycles, en particulier dans des réactions impliquant des alcynes ou des allènes. Il est notamment possible de l'appliquer dans la synthèse de molécules complexes et dans un contexte de synthèse totale. Au cours de ce travail de thèse, nous avons développé de nouveaux complexes d'Au(I) chiraux, mais également de nouvelles réactions catalytiques:

Nous avons développé une nouvelle famille de phosphines chirales énantiopures à chiralité hélicoïdale, obtenues par une étape-clé de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes. Elles ont pu être engagées dans des étapes de fonctionnalisations tardives, de manière à modifier l'environnement stérique du ligand, et de modifier l'excès énantiomérique obtenu lors des étapes catalytiques. Nous avons étudié la complexation des phosphines avec des sels d'Au(I). Les phosphahélicènes obtenus ont ensuite été évalués dans une réaction de cycloisomérisation, et une bonne activité catalytique et un excès énantiomérique atteignant 94 % a été mesuré.
De nouvelles réactions de synthèse de dérivés spiroindoliques par catalyse à l'Au(I) ont aussi été mises au point, par le biais de réactions de cyclisation désaromatisante sur des N-propargyl tryptamines. Ainsi, de nouveaux spirooxindoles et de nouvelles spiroindolénines ont été synthétisées.
Enfin, une réaction énantiosélective de cycloisomérisation d'un allenyl pyrrole a été mise au point en utilisant des complexes d'Au(I) chiraux. Elle a conduit à un intermédiaire synthétique avancé, qui a été converti en quelques étapes en (-)-Rhazinilame, un produit naturel d'intérêt biologique. Ainsi nous avons décrit la plus courte synthèse totale de ce composé.

Title : Au(I) catalyzed synthesis of chiral heterocycles and development of new phosphahélicènes as ligands for enantioselective catalysis

Keywords : catalysis, enantioselectivity, spiroindole, Au(I), phosphahelicene

Abstract : Au(I) catalysis is a powerfull tool for heterocycles synthesis, particularly in reactions involving alkynes or allenes. It can be applied both in the synthesis of complex molecules or in the context of total synthesis. During this PhD work, we have developed new chiral Au(I) complexes and new catalytic reactions:

We have developed a new family of enantiopure chiral phosphines featuring helicoïdal chirality, obtained by a [2+2+2] cyclotrimerization of alkynes as key step. They have been engaged in late stage functionalization, so as to modify the steric environment and to modify the enantiomeric excess obtained during the catalytic steps. We then studied the phosphine complexation with Au(I) salts. The corresponding phosphahelicenes have been engaged in cycloisomerization reactions. With the best catalyst, a good catalytic activity and an enantiomeric excess of 94 % have been measured.
New reactions catalyzed by Au(I) complexes for the synthesis of spiroindolic compounds have been studied, by dearomatizing cyclisation of N-propargyl tryptamines. With this approach, new spirooxindoles and new spiroindolenines have been synthetized.
Finally, the enantioselective cycloisomerization of an allenyl pyrrole was studied with chiral Au(I) catalysts. This reaction led to an advanced intermediate, which was converted in few steps to (-)-Rhazinilam, a natural product featuring interesting bioactivities. Thus we have described the shortest total synthesis of this natural compound.