

ÉCOLE DOCTORALE
SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique

THÈSE présentée par :
Habert Loïc

soutenue le : **26 Novembre 2018**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Synthèse et étude de la réactivité d'ynamides
Application pour la synthèse de composés
azotés d'intérêts biologiques

THÈSE dirigée par :

Mme Isabelle Gillaizeau Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

M. Nicolas Blanchard Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

M. Cyrille Kouklovsky Professeur, Université Paris-Sud

JURY

M. Nicolas Blanchard Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Mme Isabelle Gillaizeau Professeur, Université d'Orléans

Mme Corinne Gosmini Directrice de Recherche, Ecole Polytechnique

M. Craig Harris Docteur, Senior Expert Scientist, Nestlé Skin Health

M. Cyrille Kouklovsky Professeur, Université Paris-Sud

M. Troels Skrydstrup Professeur, Université d'Aarhus, Danemark

« Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme »

Antoine Laurent de Lavoisier

Remerciements

Ces travaux ont été effectués au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR 7311) de l'Université d'Orléans, sous la direction du Professeur Isabelle Gillaizeau. Je tiens à remercier Pascal Bonnet, directeur de l'Institut, et Olivier Martin ancien directeur de l'Institut de m'avoir accueilli et m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je tiens à remercier vivement le Professeur Isabelle Gillaizeau de toute la confiance qu'elle m'a accordée durant ces trois années ainsi que le soutien et la bienveillance dont elle a fait part pendant cette période.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Nicolas Blanchard, Directeur de recherche à l'Université de Strasbourg, ainsi que Monsieur Cyrille Kouklovsky, Professeur à l'Université de Paris-Sud, d'avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Madame Corinne Gosmini, Directrice de Recherche à l'Ecole Polytechnique de Palaiseau, Monsieur Graig Harris, senior expert scientist chez Nestlé Skin Health, ainsi que Monsieur Troels Skrydstrup, Professeur à l'Université d'Aarhus, Danemark, de m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

J'adresse mes remerciements à mes collègues du labo 5 : Sylvain, Grégory et Romain pour ces 3 ans durant lesquels nous avons travaillé ensemble et beaucoup discuté de sujets utiles et très souvent inutiles.

Je tiens à remercier énormément : Floris, Cosmin, Matthieu et Vincent qui, au fil des années, sont devenus des amis avec lesquels j'ai passé de super soirées ; je n'oublierai jamais les sorties bières-cinés et les moments tous les autres moments de franche rigolade que nous avons passé ensemble.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux aux personnes avec lesquelles j'ai partagé ces quatre dernières années au sein de l'ICOA : Giuliano, Doina, Benjamin, Hélène, Antony, Jonathan, Matthieu, Maxime, Florian, Nicolas, Vincent, Joseph, Célia.

Je remercie l'ensemble du personnel de l'ICOA de m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions ainsi que Yann Vital, Marie-Madeleine Le Floch, Christophe Dubois et Sophie Nicourt pour tout le travail et l'aide qu'ils nous apportent au secrétariat chaque jour.

Je remercie énormément mes parents, Doudou et Nounou pour tous les sacrifices qu'ils ont fait depuis des années pour permettre ma sœur et moi de faire les études que nous voulions. Maintenant papa et maman vous vous retrouvez avec deux docteurs dans la famille. Je remercie également Séverine ma sœur qui a toujours été un modèle à suivre. Tu m'as toujours encouragé à faire ce que j'aime et pour moi à continuer mes études. Il n'y a pas assez de mots pour vous remercier toi et nos parents pour tout ce que vous m'avez transmis.

Et pour finir je tiens à remercier ma chérie, Marine, qui m'a soutenu envers et contre tout dans les mauvais comme dans les bons moments. Tu m'as permis de rester sur terre et de pas être déconnecté de la vie réelle d'abord durant la thèse puis durant sa rédaction. Marine, Je n'ai qu'une phrase à te dire : je t'aime

Sommaire

Remerciements	5
Abréviations	11
Introduction générale	14
1. Les ynamides, un outil synthétique efficace	15
1.1- Introduction	16
1.1.1- Réactivités des ynamines et ynamides	16
1.1.2- Travaux pionniers sur les ynamides	17
1.1.3- Via les sels d'iodonium	18
1.1.4- Via une réaction isomérisation	18
1.1.5- Via une réaction d'élimination	19
1.1.6- Via une catalyse au cuivre	20
1.1.7- Via un couplage oxydant	22
1.2- Les grandes classes d'ynamides	23
1.3- La réactivité des ynamides : un monde aux multiples possibilités	24
1.3.1- Généralités sur la carbométallation	24
1.3.2- Carbocupration	25
1.3.3- Carbomagnésiation	27
1.3.4- Carbolithiation	29
1.3.5- Carbopalladation	30
1.3.6- Stannyl ou silyl-carbométallation	34
1.3.7- Carbozincation	36
1.4- Réactivité par formation d'un intermédiaire ion céténiminium	38
1.4.1- Activation par un acide	39
1.4.2- Activation par un métal	47
1.4.3- Activation par les ions halogénium	51
1.5- Présentation des projets de recherche	55
2. Carbozincation d'ynamide catalysé par le cobalt	58
2.1- Introduction	59

2.1.1-Carbozincation d'alcynes catalysée par des métaux	59
2.2 -Objectifs et Résultats	63
2.2-1- Rappel sur les arylzinciques	63
2.2-2-Résultats préliminaires	65
2.2.3-Optimisation de la réaction – Résultats personnels	66
2.2.4-Champs d'application	67
2.2.5-Etude du mécanisme	70
2.2.6-Post-fonctionnalisation et études des réactions secondaires	70
2.3-Conclusion et perspectives	73
 3.Formation d'oxazolones et de ses dérivés par activation d'ynamide en présence d'acide de Lewis	 75
3.1-Introduction	76
3.1.1-Généralités sur les oxazolones	76
3.1.2-Intérêt biologique	77
3.1.3-Blocs de construction.....	77
3.1.4-Synthèse conventionnelle des oxazolones.....	78
3.1.5-Synthèse d'oxazolones via les ynamides	79
3.1.6-Résumé des objectifs	81
3.2-Cycloisomérisation d'ynamide en présence de sel de zinc.....	82
3.2.1-Optimisation de la réaction	82
3.2.2-Champs d'application.....	83
3.2.3-Ouverture vers les pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones	84
3.2.4-Mise en place et champs d'application	85
3.2.5-Réactivité sur d'autres hétérocycles.....	88
3.2.6-Etude mécanistique	89
3.2.7-Fonctionnalisation des pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones	90
3.2.8-Conclusion	96
3.3-Cycloisomérisation d'ynamide en présence de sel de rhodium	96
3.3.1-Généralités sur les nitrènes	96
3.3.2-Les précurseurs de nitrène.....	97
3.3.3-Fonctionnalisation par transfert catalytique de nitrènes.....	98
3.3.4-Résultats préliminaires	102
3.3.5-Objectifs	103
3.3.6-Optimisation des conditions réactionnelles	104
3.3.7-Champs d'application.....	105

3.3.8-Oxyamidation sur les 2(3H)-oxazolones	106
3.3.9-Réaction tandem Cyclisation/oxyamidation	106
3.3.10-Etude du mécanisme	109
3.4-Conclusion et perspectives.....	109
4. Synthèse d'isocoumarine par activation acide d'ynamide	112
4.1-Introduction	113
4.1.1-Généralités sur les isocoumarines.....	113
4.1.2-Etat de l'art sur 3-amino-isocoumarines.....	115
4.2-Activation d'ynamide par des acides de Lewis ou de Brønsted.....	117
4.2.1-Objectifs	117
4.2.2-Vers l'obtention de précurseurs aromatiques	118
4.2.3-Synthèse d'isocoumarine à partir d'ynamide.....	123
4.2.4- Perspectives.....	134
4.3-Cyclisation électrophile d'ynamides	135
4.3.1-Généralités sur la cyclisation électrophile	135
4.3.2-Rappel bibliographique	137
4.3.3-Objectifs	141
4.3.4-Optimisation de la réaction	142
4.3.5-Champs d'application.....	143
4.3.6- Réactivités envers d'autres électrophiles	145
4.3.7-Etude mécanistique	146
4.3.8-Valorisation des halo-isocoumarines	147
4.3.9-Perspectives.....	150
4.4- Conclusion	152
5. Synthèse d'isochromène par réaction tandem	153
5.1-Introduction	154
5.1.1- Généralités sur les 1H-isochromènes	154
5.1.2-Etat de l'art sur les 1H-isochromènes à partir de substrat aldéhyde-alcyne	155
5.1.3- Objectifs et résultats	164
5.1.4-Perspectives.....	170
5.1.5-Conclusion	171
Conclusion générale	173
Partie expérimentale	176

Abréviations

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cat.	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur couche mince
d	Doublet (RMN)
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
dd	Doublet de doublet (RMN)
dr	Excès diastéréoisomérique
dt	Doublet de triplet (RMN)
E	Electrophile
ee	Excès énantiomérique
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMA	Diméthylacétamide
DMC	Carbonate de diméthyle
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMEDA	1,2-Diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
E	Electrophile
EI	Impact électronique (SM)
EP	Éther de pétrole
éq.	Équivalent
Et	Éthyle
FDA	Food and Drug Administration
GEA	Groupelement électroattracteur
GED	Groupelement électrodonneur
HNTf ₂	Bistriflimide
Har	Proton aromatique (RMN)
Het	Hétérocycle
Hex	Hexyle
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
iPr	Isopropyle
IR	Infra Rouge
IS	Spray d'ions (SM)
<i>J</i>	Constante de couplage (RMN)
KHMDS	Hexaméthylidisilylamidure de potassium

LDA	Diisopropylamidure de lithium
LED	Diode électroluminescente
LiHMDS	Hexaméthylidisilylamidure de lithium
M	Masse molaire
m	Multiplet (RMN)
major	Majoritaire (RMN)
Me	Méthyle
minor	Minoritaire (RMN)
MP	Point de fusion
MS	Spectrométrie de Masse
NaHMDS	Hexaméthylidisilylamidure de sodium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
Nu	Nucléophile
Oxone	Hydrogénopersulfate de potassium
PEG	Polyéthylène glycol
Ph	Phényle
PNBSAH	Acide 4-nitrobenzènesulfonique
q	Quadruplet (RMN)
qt	Quintuplet (RMN)
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal (CCM)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayon X
s	Singulet (RMN)
SM	Spectroscopie de Masse
t	Triplet (RMN)
t.a	Température ambiante
TBAB	Bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAC	Chlorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
Tces	<i>N</i> -2,2,2-Trichloroethoxysulfonyl
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyl
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilyle
TfOH	Acide triflique
UV	Ultraviolet
δ	Déplacement chimique (RMN)

Introduction générale

La synthèse organique est aujourd'hui une science centrale avec une contribution et un impact important sur les autres disciplines scientifiques comme la biologie, la médecine ou la science des matériaux. Cela conduit à la recherche constante de nouvelles voies d'accès permettant le développement de molécules complexes ou de synthons d'intérêt pour le domaine pharmaceutique. Cette quête de nouveauté doit cependant s'inscrire dans le challenge des ressources renouvelables. Dans ce contexte, il est important d'apporter aussi de nouvelles stratégies d'accès pour le développement de produit de départ par la sélectivité élargie des réactions ou, par l'obtention de squelette d'intérêt biologique. Une grande partie des molécules naturelles ou synthétiques ayant une activité biologique comporte en leur sein un hétérocycle. Ces hétérocycles sont composés d'un ou de plusieurs cycles oxygénés, azotés, ou soufrés. Avoir accès à ces structures requiert le développement de méthodologies innovantes rapides, peu onéreuses, respectueuses de l'environnement. Cela représente un défi à relever attrayant pour les chimistes organiciens. Il est donc nécessaire d'utiliser une plateforme ayant une grande réactivité et permettant ainsi l'accès à de multiples squelettes hétérocycliques.

L'étude de la réactivité des triples liaisons démontre un potentiel grandissant pour la formation de composés hétérocycliques. Une large gamme de composés complexes est facilement accessible *via* des réactions métallo-catalysées, des réactions domino ou des réarrangements. Ces derniers temps, ce domaine connaît une expansion importante avec l'apparition des dérivés azotés des alcynes : « les ynamides ».

La grande stabilité de ces molécules leur confère une réactivité exceptionnelle qui a été mise en avant dans de nombreuses publications. Au vu de la demande grandissante de nouvelles méthodologies en synthèse, au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité des ynamides. En combinant cette nouvelle famille avec des procédés catalytiques ou stœchiométriques, nous espérons développer de nouvelles voies d'accès à des précurseurs d'hétérocycles, ainsi qu'à des hétérocycles susceptibles de posséder une activité biologique.

Dans le premier chapitre, nous développerons une réaction de carbozincation d'ynamides permettant l'obtention d'énamides tri- ou tétra-substitués. Les énamides sont constitués d'une double liaison carbone-carbone enrichie en électrons grâce à la propriété π -donneur de l'azote. Cette brique moléculaire étant étudiée depuis de nombreuses années au sein de notre laboratoire, de nombreuses fonctionnalisations sont envisageables.

Dans le deuxième chapitre, nous concentrerons nos travaux sur l'étude de la réaction de cycloisomérisation d'ynamides en présence de sel de zinc ou de rhodium, conduisant à des hétérocycles oxygénés et azotés de la famille des oxazolones.

Enfin, dans le troisième chapitre, nous nous intéresserons à la réactivité de l'intermédiaire « ion céténiminium », accessible à partir d'ynamide en présence d'un activateur acide de Lewis ou de Brønsted ou d'électrophile. L'étude de cet intermédiaire nous conduira à développer trois méthodologies permettant la synthèse d'hétérocycles oxygénés et azotés à six chaînons de la famille des isocoumarines ou des isochromènes.

1. Les ynamides, un outil synthétique efficace

1.1-Introduction

1.1.1-Réactivités des ynamines et ynamides

Au regard du développement de méthodes de plus en plus complexes, Il est primordial d'effectuer la recherche d'une nouvelle plateforme structurale qui doit permettre l'accès à de nouveaux composés. Dans ce contexte, la chimie de l'azote et des triples liaisons répond aux différentes demandes que la chimie organique actuelle requiert et plus particulièrement, celle qui permet l'introduction d'un atome d'azote sur une triple liaison. Pour comprendre la réactivité de ce type de molécules, il est important d'expliquer celle des alcynes car ces derniers qu'ils soient ou non substitués par des hétéroatomes, sont des éléments importants en chimie organique. Dans un premier temps, il faut noter que les transformations synthétiques réalisées sur les alcynes symétriques génèrent habituellement un seul produit du fait de la distribution égale des électrons dans les orbitales π hybridées sp (**Schéma 1**).

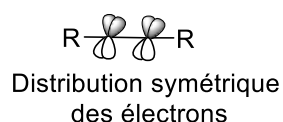


Schéma 1

La présence d'un hétéroatome modifie cette distribution électronique sur la triple liaison qui devient inégale et permet ainsi de réguler la réactivité. De ce fait, les alcynes porteurs d'un atome d'azote en position terminale, les ynamines, offrent la possibilité de réaliser des réactions avec une grande régiosélectivité (**Schéma 2**).

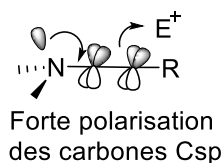


Schéma 2

Historiquement, l'intégration de cet atome d'azote a été publiée pour la première fois par Bode¹ en 1892. Cependant, la première caractérisation des ynamines a été rapportée en 1958² par Zaugg puis en 1960 par Wolf.³ Durant de nombreuses années, les multiples méthodes d'obtention des ynamines et leurs réactivités⁴ ont permis d'élargir le champ des possibilités en chimie organique. Malgré cela, la réactivité des ynamines a des limites; celles-ci étant principalement dues à leur faible stabilité (**Schéma 3**). Les ynamines sont en effet très sensibles à l'hydrolyse et s'avèrent instables au cours du temps lors leur stockage.

¹ Bode, J. *Ann.* **1892**, 267, 268

² Zaugg, H. E.; Swett, L. R.; Stone, G. R. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1389

³ Wolf, V.; Kowitz, F. *Ann.* **1960**, 638, 33.

⁴ Ficini, J. *Tetrahedron* **1976**, 32, 448

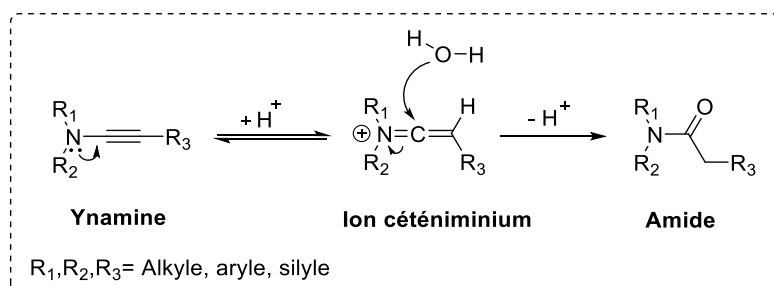


Schéma 3

Afin d'améliorer cette stabilité, l'introduction d'un groupement électroattracteur s'avère nécessaire. La présence de ce groupement sur l'atome d'azote permet une diminution de la densité électronique sur la triple liaison et par conséquent sa polarisation. Cette polarisation est suffisamment importante pour permettre des réactions hautement régiosélectives et confère des propriétés nucléophiles au carbone β et électrophile au carbone α de l'ynamide. Cela conduit à des réactions efficaces douées d'une meilleure chimio- et régio-sélectivité. De plus, l'affinité du groupement électroattracteur (carbonyle ou sulfonamide) pour les métaux électrophiles permet d'influencer grandement la réactivité et plus particulièrement la régiosélectivité par chélation. En outre, il est possible de stocker les ynamides durant une très longue période à température ambiante ou à froid grâce à leur bonne stabilité (Schéma 4).

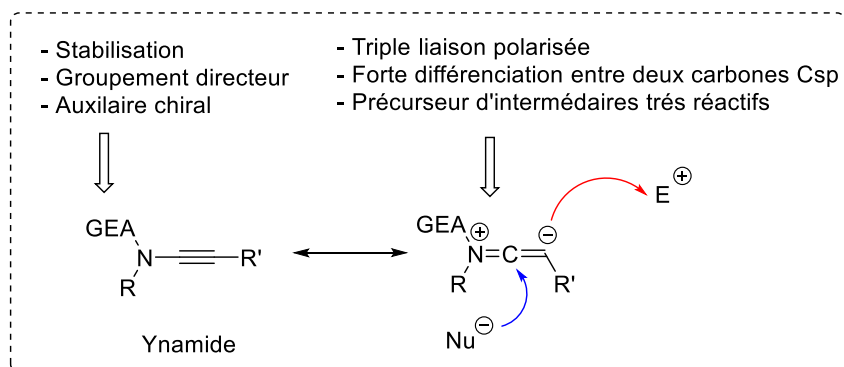


Schéma 4

1.1.2-Travaux pionniers sur les ynamides

En 1972, Viehe⁵ a mis en évidence la première synthèse d'ynamide. Un acétamide secondaire réagit avec un chlorure de phosgène immonium pour former après hydrolyse un dérivé de l'urée. Une élimination en présence de *tert*-butylate de potassium permet la formation de l'ynamide souhaité (Schéma 5). Toutefois, les ynamides ne connaîtront leurs essors que plusieurs décennies plus tard. Durant une vingtaine d'années, aucune méthode générale et pratique de synthèse des ynamides n'a été publiée. Ce n'est qu'à la fin des années 1990, que de nouveaux travaux vont permettre de populariser ces composés.

⁵ (a) Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 477, (b) Viehe, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 767, (c) Viehe, H. G. *Chemistry of Acetylenes*; Marcel Dekker: New York, **1969**; Chapter 12, 861

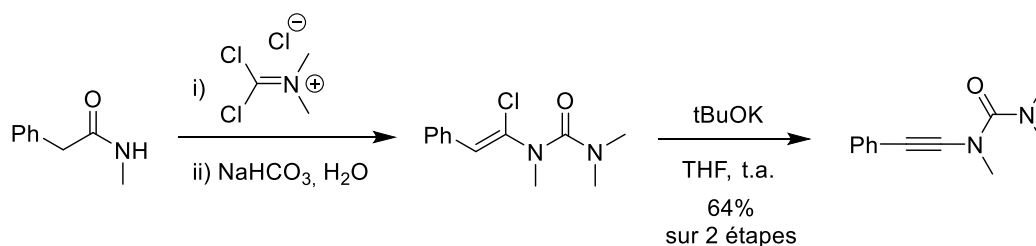


Schéma 5

1.1.3-Via les sels d'iodonium

A partir de 1996, l'étude des sels d'alcyne iodonium par Feldman⁶ puis par Witulski⁷ a permis le développement de nouvelles méthodologies autorisant l'accès aux ynamides. Les sels d'iodonium sont de bons donneurs d'alcyne "électropositifs" qui réagissent mal avec les nucléophiles durs, mais ils peuvent être substitués par certains nucléophiles mous. L'amidure généré par déprotonation en présence d'une base forte dans le toluène, s'additionne selon un processus de type Michael sur le sel d'iodonium pour donner l'anion vinylique correspondant. Celui-ci élimine du triflate de lithium ou de potassium ainsi que du iodobenzène, pour conduire au carbène qui se réarrange par migration [1,2] du groupement R' afin de donner l'ynamide. (Schéma 6)

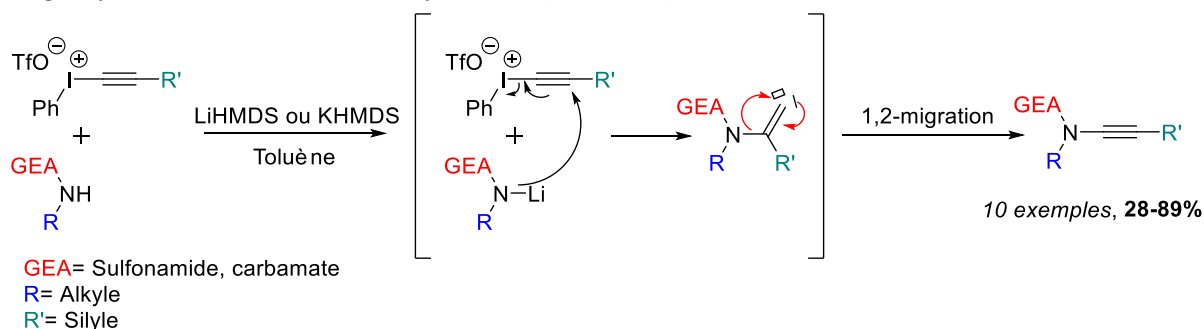


Schéma 6

1.1.4-Via une réaction isomérisation

Par la suite, l'équipe de Hsung⁸ a démontré une autre approche avec la possibilité de passage par un intermédiaire allénamide à partir d'un groupement propargyle en présence de *tert*-butylate de potassium. Cette méthode est cependant limitée puisqu'il n'est pas possible de moduler le groupement propargylique (Schéma 7).

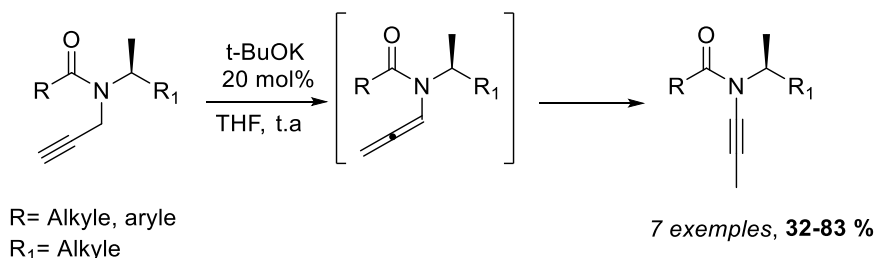


Schéma 7

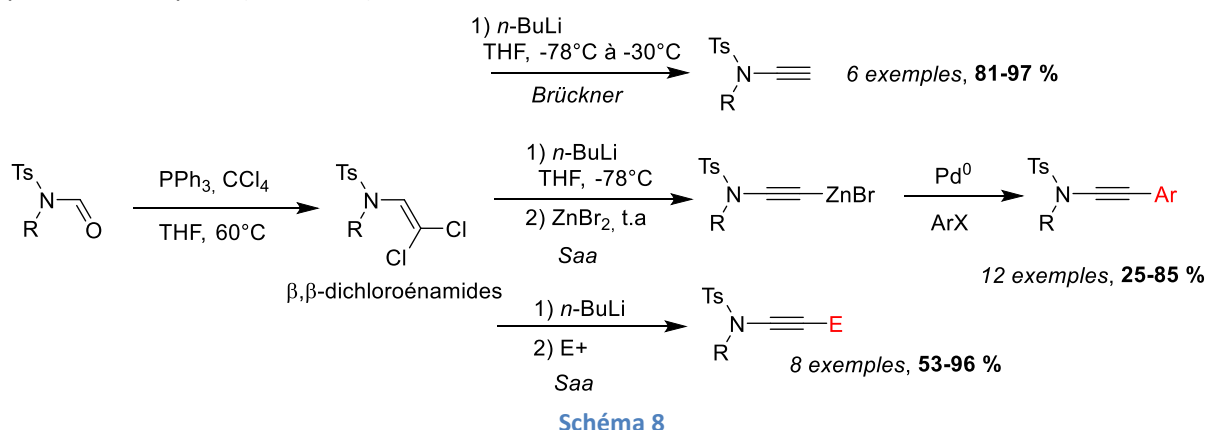
⁶ Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknecht, K.; Bohnstedt, A. C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5440

⁷ Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 489

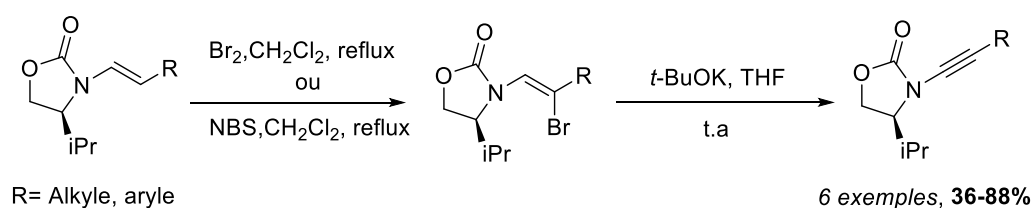
⁸ Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2417

1.1.5-Via une réaction d'élimination

En 2000, Bruckner⁹ a publié un protocole d'élimination à partir de formamide. Le traitement du formamide avec CCl₄ et PPh₃ dans les conditions de réaction de type Corey-Fuchs, conduit aux β,β-dichloroénamides. L'élimination subséquente avec *n*-BuLi, puis l'hydrolyse de l'alcynure, donnent divers ynamides vrais avec des rendements généralement excellents sur deux étapes. Tirant profit de ces résultats, Saa¹⁰ a développé une extension de cette méthodologie. Après l'obtention des β,β-dichloroénamides, ceux-ci réagissent avec le *n*-Buli et subissent une transmétalement en présence de ZnBr₂, conduisant à l'acétylure de zinc. Cet intermédiaire réagit selon les conditions de couplage de Negishi pour donner des ynamides variés. Il est à noter que l'intermédiaire lithié peut être aussi piégé par un électrophile (**Schéma 8**).¹¹



L'utilisation des énamides comme précurseurs d'ynamides a été proposée par l'équipe de Hsung.¹² Le motif est mis en présence d'un agent de bromation donnant les haloénamides Z et E correspondants. Seul l'haloénamide Z subit ensuite la réaction d'élimination par le *tert*-butylate de potassium pour conduire à l'ynamide porteur d'une copule chirale (**Schéma 9**).



Plus récemment, le groupe d'Anderson¹³ a publié une synthèse d'ynamides à partir de trichloroéthylène qui, étant mis en présence de carbonate de césium dans le DMF, permet la synthèse de l'intermédiaire 1,2-dichloroénamide. Cet intermédiaire subit une élimination en présence de base forte qui, par réaction d'échange avec un électrophile, conduit à des ynamides diversement substitués (**Schéma 10**).

⁹ Bruckner, D. *Synlett* **2000**, 1402

¹⁰ Rodriguez, D.; Castedo, L.; Saa', C. *Synlett* **2004**, 783.

¹¹ Rodriguez, D.; Martinez-Esperon, M. F.; Castedo, L.; Saa', C. *Synlett* **2007**, 1963.

¹² Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 459.

¹³ Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones M. W.; Anderson, E. A. *Chem. Commun* , **2015**, 51, 3316

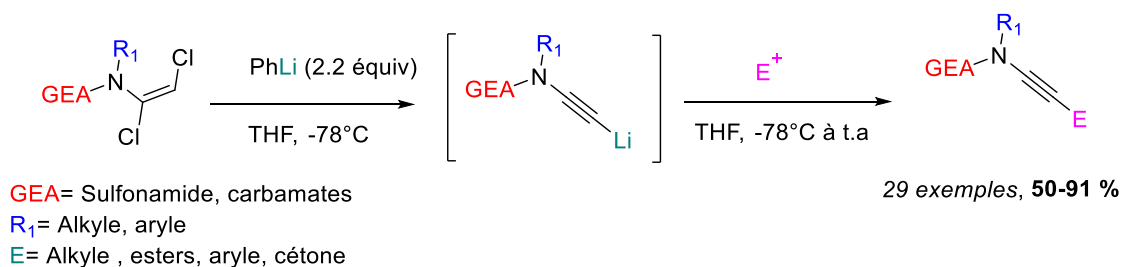


Schéma 10

1.1.6-Via une catalyse au cuivre

La première synthèse d'ynamides utilisant des métaux a été décrite par Balsamo et Domiano¹⁴ en 1985, et la structure du produit obtenu confirmée par analyse de diffraction aux rayons X. Il est à noter qu'une quantité stœchiométrique de CuCl est utilisée dans cette réaction. Cet exemple a été pendant longtemps le seul rapporté dans la littérature pour la création de liaison C-N *via* un couplage au cuivre (Schéma 11).

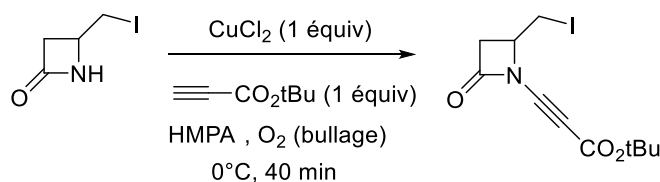


Schéma 11

De 2003 à 2004, de nombreuses équipes ont décrit de nouvelles méthodes utilisant le cuivre à différents degrés d'oxydation. Hsung¹⁵ a publié l'utilisation de CuCN en quantité catalytique alors que dans le même temps, Danheiser¹⁶ a décrit l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de CuI. Ces deux approches constituent les travaux pionniers dans ce domaine (Schéma 12).

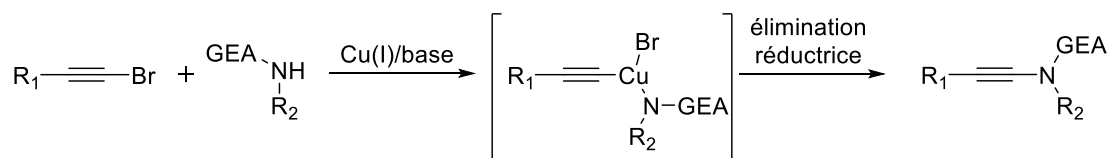


Schéma 12

En 2004, le groupe de Hsung¹⁷ a publié une amélioration pour l'étape de couplage en remplaçant le CuCN cuivre (I) par du CuSO₄.5H₂O (cuivre (II)). Le changement de degré d'oxydation permet la mise en œuvre d'une méthode plus douce avec abaissement de la température de chauffage (Schéma 13).

¹⁴ Balsamo, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Rossello, A.; Domiano, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4141.

¹⁵ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368.

¹⁶ Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4011.

¹⁷ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151

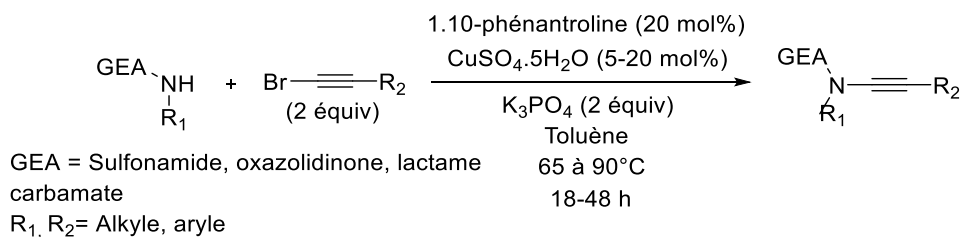


Schéma 13

Une variation utilisant une catalyse au cuivre (I) a été décrite par l'équipe d'Evano.¹⁸ Celle-ci permet la synthèse directe d'ynamides à partir de 1,1-dibromo-1-alcènes. Une combinaison entre le CuI et le DMEDA a été développée comme système catalytique en présence de carbonate de césium permettant un couplage régiosélectif entre l'amide et le composé dibromé. La liaison C-Br *trans* étant plus réactive, celle-ci subit alors une addition oxydante puis une élimination en présence de Cs₂CO₃ (Schéma 14).

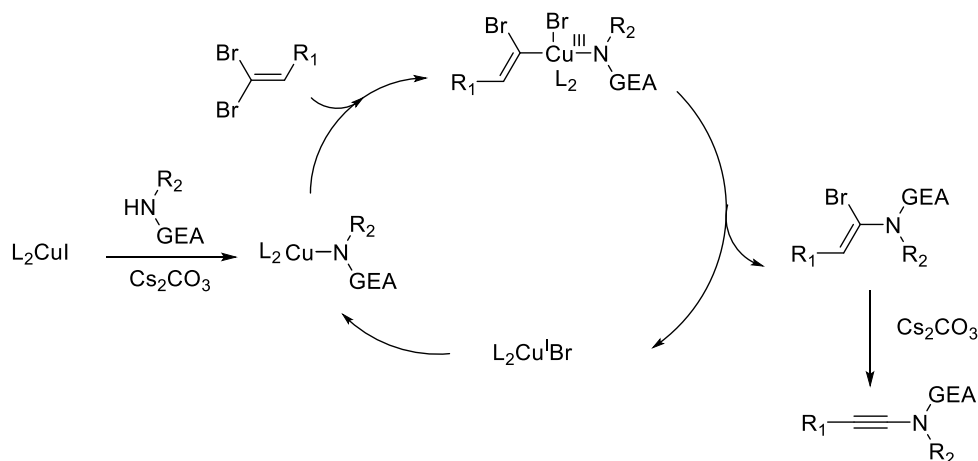


Schéma 14

Les N-alcynes hétérocycles sont des variations intéressantes des ynamines. Ils partagent avec les ynamides la stabilité accrue engendrée par la délocalisation de la paire d'électrons présente sur l'atome d'azote. Alors que les N-alcyne benzotriazoles ont été passés en revue par Katritzky,¹⁹ la réactivité des dérivés de l'imidazole n'a été étudiée que très récemment par Kerwin.²⁰ Son groupe a développé une synthèse pratique basée sur l'alcynylation des imidazoles avec des alcynes bromés. L'originalité de cette méthode est le développement d'un nouveau système catalytique utilisant CuI en quantité catalytique et du 2-acétylcyclohexanone comme ligand à hauteur de 20 mol%. Les systèmes catalytiques existant avec des ligands diaminés de type 1,10-phénantroline ou DMEDA ne fonctionnent pas sur ce type de substrat (Schéma 15).

¹⁸ Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381.

¹⁹ Katritzky, A. R.; Jiang, R.; Singh, S. K. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1455

²⁰ Laroche, C.; Li, J.; Freyer, M. W.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6462.

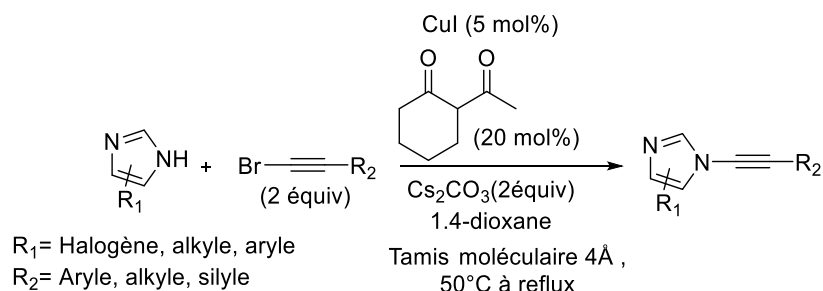


Schéma 15

1.1.7-Via un couplage oxydant

Les réactions de couplage oxydant, en particulier les méthodes permettant la fonctionnalisation directe de liaison C-H, ont fait l'objet d'un intérêt significatif récent. Le couplage oxydant représente une alternative efficace aux méthodes connues nécessitant deux étapes, telles que l'halogénéation d'alcynes suivie d'un couplage croisé C-N. Stahl²¹ décrit en 2009, une réaction de couplage oxydant catalysée par le cuivre qui emploie l'oxygène moléculaire en quantité stœchiométrique. Cette méthode permet la synthèse d'ynamides *via* une amidation directe de la liaison C-H d'alcynes terminaux (Schéma 16).

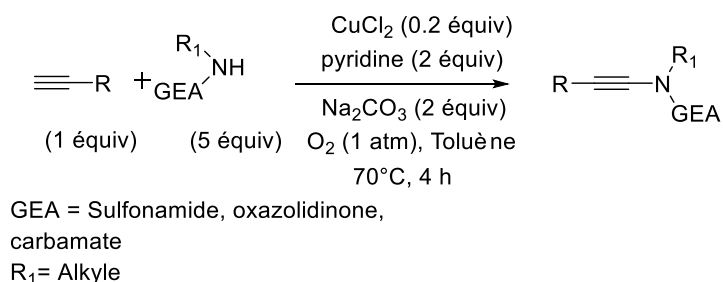


Schéma 16

Les auteurs ont proposé un mécanisme qui implique l'activation séquentielle de l'alcyne et de l'amide, suivie d'une élimination réductrice et d'une régénération du catalyseur Cu (II) par voie d'oxydation aérobie. Ils ont envisagé que l'intermédiaire **B** puisse être impliqué dans deux voies possibles. La formation désirée de l'espèce **C** est concurrencée par la formation d'espèces indésirables de bis-alcyne-Cu (II) **D**. Ces deux voies expliquent ainsi la nécessité d'utiliser un large excès d'amide (Schéma 17).

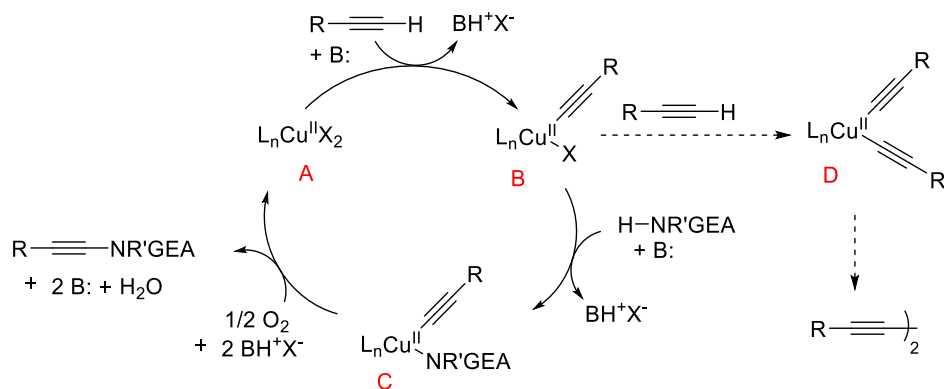


Schéma 17

²¹ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833.

En 2012, l'équipe de Mizuno²² a développé une méthode équivalente utilisant l'hydroxyde de cuivre. L'utilisation de ce catalyseur permet de diminuer la quantité d'amide introduit dans la réaction ainsi que la formation de produits secondaires. Deux autres conditions de couplage oxydant sont décrites dans la littérature et permettent de réaliser ce type de couplage à partir d'acides propioliques,²³ ou d'alcynes portant un groupe trifluoroborate.²⁴

1.2- Les grandes classes d'ynamides

Le développement de multiples voies d'accès aux ynamides est à l'origine de la synthèse de différentes classes d'ynamides qui ont été conçues en fonction de la nature du groupe électroattracteur pouvant être un amide, un carbamate, une urée, un imide,²⁵ un sulfonamide, un phosphoramidate,²⁶ un phosphorodiamidate ou une hydrazine.²⁷ D'autres équivalents stables d'ynamides ont été décrits, la délocalisation de la seule paire d'électrons de l'azote sur l'alcyne permettant aussi l'accès aux *N*-alcyne hétérocycles, ynimines,²⁸ yne-sulfoximines,²⁹ yne-sulfonimidamide³⁰ et *N*-alcyne-triazènes.³¹ L'utilisation de ces dernières familles d'ynamide est limitée, soit pour des raisons électroniques, soit du fait de la géométrie des molécules formées.

(Schéma 18)

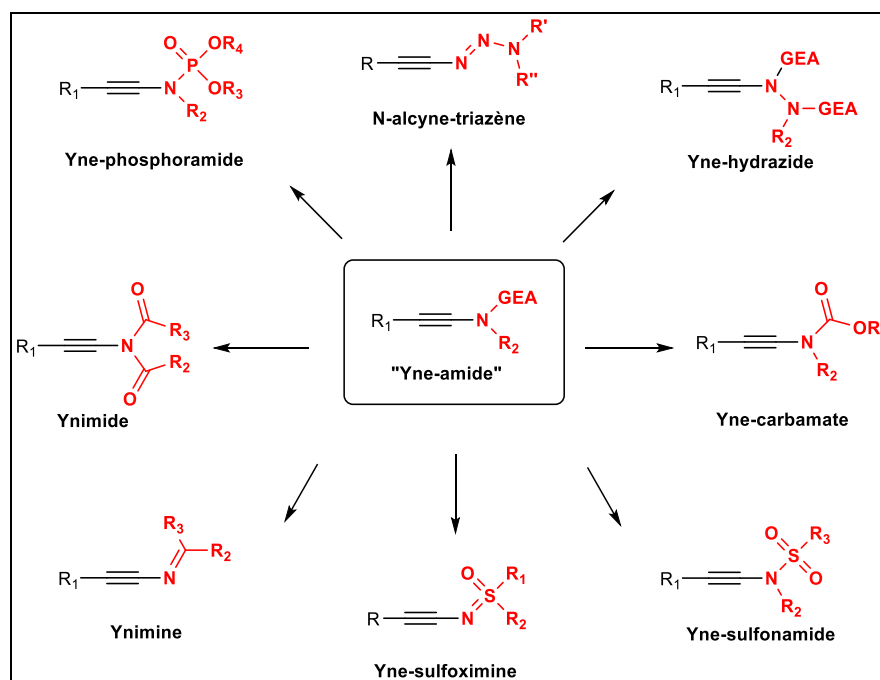


Schéma 18

²² Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 4974

²³ Jia, W.; Jiao, N.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 2000.

²⁴ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3272.

²⁵ Sueda, T.; Oshima, A.; Teno, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3996.

²⁶ DeKorver, K.A.; Walton, M.C.; North, T.D.; Hsung, R.P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4862.

²⁷ Beveridge, R. E.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 540.

²⁸ Laouiti, A.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Marrot, J.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6.

²⁹ Wang, L.; Huang, H.; Priebbenow, D. L.; Pan, F.-F.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3478.

³⁰ Nandi, G.C.; S.R. Kota, S.R.; Naicker, T.; Govender, T.; Kruger, H.G.; Arvidsson, P.I. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2861

³¹ Perrin, F.G.; G. Kiefer, G.; Jeanbourquin, L.; Racine, S.; Perrotta, D.; Waser, J.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 13393.

1.3- La réactivité des ynamides : un monde aux multiples possibilités

Depuis le début des années 2000, l'intérêt des ynamides a connu une augmentation exponentielle. Ceux-ci peuvent être utilisés pour le développement de nouvelles transformations synthétiques ou pour la préparation de molécules complexes. Les différentes transformations peuvent être regroupées selon différentes catégories. Dans ce manuscrit, nous allons voir deux classes de transformations illustrant les réactivités possibles des ynamides :

- La carbométallation
- La cycloisomérisation

Pour les autres variations, plusieurs revues permettent de montrer l'exceptionnel potentiel des ynamides.³²

- Les additions sur la position α ou β
- La métathèse
- Les cycloadditions
- Les couplage métallo-catalysé
- L'oxydation
- La réduction

Le développement de plus en plus efficace de synthèse d'ynamides, comme démontré précédemment, permet l'accroissement de l'étude de leur réactivité. La présence de l'atome d'azote relié à la triple liaison est responsable d'une forte différenciation des deux carbones Csp, permettant généralement d'observer d'excellentes régio- et stéréo-sélectivités. Cette polarisation de la triple liaison combinée avec la présence de groupement électroattracteur pouvant agir comme un groupement directeur intéressant en fait un candidat idéal pour le développement de transformations médiées ou catalysées par les métaux.

1.3.1- Généralités sur la carbométallation

Afin d'avoir accès à des alcènes ou énamides polysubstitués à partir de composés comportant une triple liaison, plusieurs facteurs, rapportés par Alexakis et Normant,³³ doivent être pris en considération afin de comprendre la réactivité de la réaction de carbométallation. Dans un premier temps, il est important de se focaliser sur le type d'addition possible sur la triple liaison. En effet, la carbométallation d'une triple liaison peut se produire de deux façons différentes : en *anti* ou en *syn*. L'addition *anti* est observée majoritairement avec des composés organolithiés alors que l'addition *syn* est obtenue elle aussi principalement avec des composés organocuivreux ou organomagnésiens. Le deuxième facteur important est la régiosélectivité de l'addition du composé organométallique. La direction de l'addition est en accord avec la polarité de la triple liaison mais plusieurs facteurs peuvent modifier l'addition sur la triple liaison, à savoir les gênes stériques ou la complexation de groupes fonctionnels sur la triple liaison. Un troisième facteur correspond lui à la stabilité thermique de l'intermédiaire métallique. Une température à laquelle l'intermédiaire métallique n'est pas stable peut être atteinte si la réaction demande un chauffage important. Enfin, les derniers paramètres à prendre en compte pour l'étude des conditions de réaction concernent la température et la nature du solvant.

³² a) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106. b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859. c) Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *47*, 560–578

³³ Normant, J. F.; Alexakis, A. *Synthesis*, **1981**, *11*, 841

Les prochains exemples rapportés dans ce manuscrit démontreront le potentiel de la réaction de carbométallation sur les ynamides.

1.3.2-Carbocupration

1.3.2.1-Carbocupration intermoléculaire

Le groupe de Marek³⁴ est l'équipe pionnière sur l'étude de la réaction de carbocupration des ynamides. Cette première étude a été réalisée sur les yne-carbamates. Lors de l'introduction de l'espèce métallique, l'addition est toujours stéréosélective (*syn* addition). L'effet de la nature du solvant de la réaction sur la régiosélectivité a été démontré. Lorsque le THF (solvant aprotique polaire) est utilisé, un mélange de régioisomère est obtenu. La formation de l'isomère β est majoritaire dans un rapport α / β de 18:82. Mais l'utilisation du diéthyléther (solvant non polaire) permet un précomplexation du cuivre par le carbamate et une inversion vers la formation de l'isomère α (Schéma 19).

La régiosélectivité, étant dirigée par l'atome métallique introduit en position géminal par rapport à l'atome d'azote, une chélation du métal par le groupe électroattracteur porté par l'atome d'azote a lieu. Cette régiosélectivité n'est pas limitée uniquement à l'utilisation d'ynamides porteur d'un groupement carbamate acyclique sur l'atome d'azote, puisque cette orientation est également observée dans le cas des yne-sulfonamides et des ynamides porteurs d'un groupement carbamate cyclique chiral.

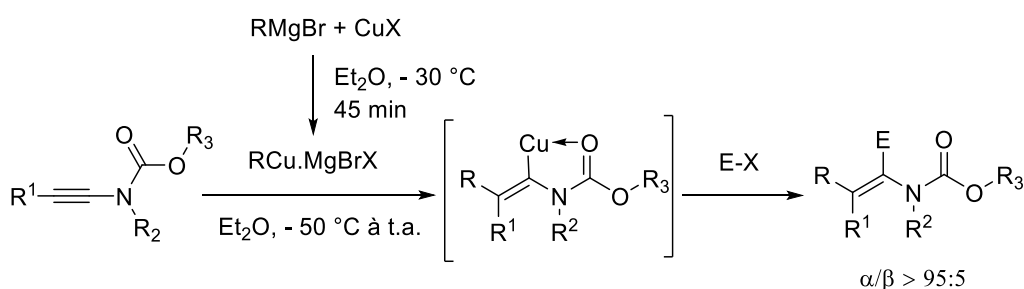


Schéma 19

La nature du sel de cuivre utilisé s'avère importante. Les halogénures de cuivre donnent de très bonnes régiosélectivités. Cependant, dans le cas des carbamates cycliques (i.e. oxazolidinone chirale), le changement de la source de cuivre avec l'utilisation de CuBr.SMe₂ fournit de meilleurs résultats. Il est à noter que l'intermédiaire cuivre vinylique peut être piégé à faible température avec du bromure d'allyle pour donner des énamides polysubstituées à partir d'yne-sulfonamides ou d'ynamides porteurs d'un groupement carbamate acyclique sur l'atome d'azote.

Par la suite, l'intermédiaire cuivre vinylique a été mis en évidence dans une nouvelle réaction développée par l'équipe de Marek³⁵ en 2016. L'organocuprate R₂Cu.SMe₂ réagit sur l'ynamide pour donner l'intermédiaire **A**. Le traitement avec *t*-BuOOLi permet l'oxydation de l'intermédiaire **A** en énolate de cuivre **B** après une migration 1,2. La mise en présence de dérivés de bromure d'allyle à faible température produit l'espèce allylique **C** (Schéma 20).

³⁴ Chechik-Lankin, H.; Livshin, S.; Marek, I. *Synlett* **2005**, 2098

³⁵ Nairoukh, Z.; Kumar, G.; Minko, Y.; Marek, I. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 627

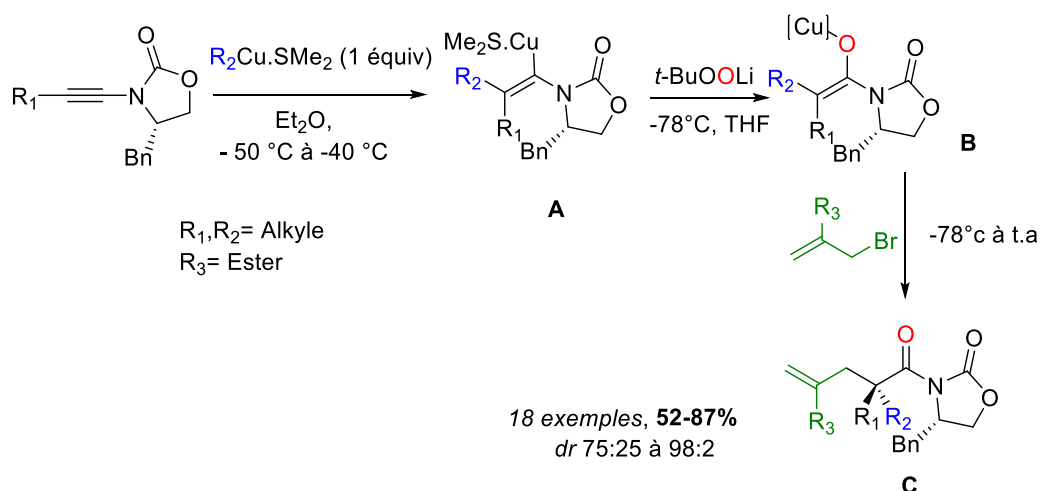


Schéma 20

1.3.2.2-Carbocupration intramoléculaire

D'autres travaux de recherche impliquant un mécanisme de carbocupration sur les ynamides ont été publiés. Ainsi, l'équipe d'Evano³⁶ en 2013 a démontré la possibilité de réaliser la réaction de carbocupration selon un processus intramoléculaire. (Schéma 21)

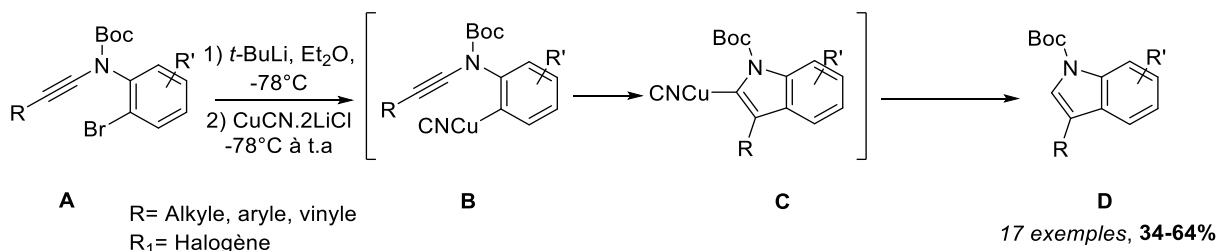


Schéma 21

L'utilisation de *t*-Buli à très faible température dans le diéthyléther sur le *N*-(2-bromophenyl)ynamide (**A**) met en jeu un échange brome/lithium. L'intermédiaire lithié formé réagit par transmétallation avec un équivalent de CuCN.2LiCl pour former **B**. La réaction de carbocupration s'effectue lors du réchauffement de la réaction à 0 °C permettant ainsi la formation d'indoles polysubstitués **D**. La méthode tolère de multiples groupements sur les différentes positions de l'ynamide en position terminal de la triple liaison ou, - sur l'aryle porté par l'atome d'azote. De plus, aucun effet d'encombrement stérique n'est décrit.

³⁶ Gati, W.; Couty, F.; Boubaker, T.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Evano, G. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3122

1.3.3-Carbomagnésiation

1.3.3.1-Carbomagnésiation intermoléculaire

Après avoir développé la carbocupration intramoléculaire, Marek³⁷ décrit dans la même publication des conditions de carbomagnésiation intermoléculaire. Une telle réaction catalytique nécessite une réaction de transmétalement d'une espèce cuivre vinylique intermédiaire par un halogénure de vinyl-magnésium. Elle est généralement effectuée à une température plus élevée (-30°C au lieu de -50°C). Ainsi, un complexe de cuivre (CuBr.Me₂S), qui est plus stable thermiquement, a été utilisé pour cette réaction de carbomagnésiation catalysée par le cuivre. Ces conditions de réactions sont optimales pour les ynamides porteurs d'un groupement carbamate cyclique ou acyclique sur l'atome d'azote. L'addition d'un bromure d'alkyle magnésium permet la formation uniquement du régioisomère α avec de très bons rendements. L'utilisation du complexe de cuivre (CuBr.Me₂S) n'est pas primordiale dans le cas des ynamides porteur d'un groupement carbamate cyclique sur l'atome d'azote et d'yne-sulfonamides puisqu'il est possible d'utiliser des halogénures de cuivre (I) de type CuI (Schéma 22).

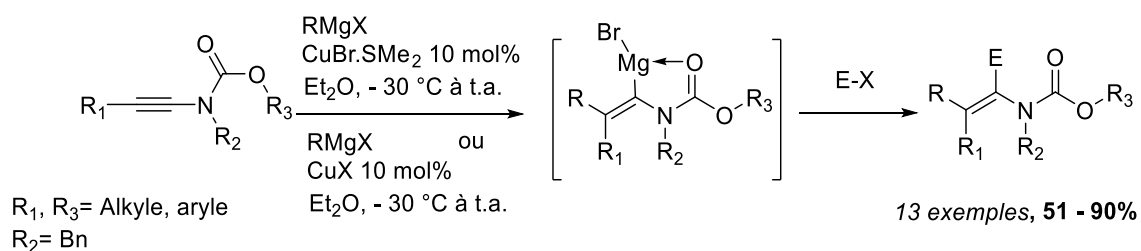


Schéma 22

Oshima³⁸ reprend en 2006 les conditions de carbomagnésiation pour les appliquer à des N-allyle sulfonamides. La carbomagnésiation initiale se déroule de manière quantitative en utilisant du bromure de butylmagnésium à hauteur de 2 équivalents en présence de 10 mol% de CuBr.Me₂S dans l'éther à température ambiante. Lorsque l'organomagnésien est chauffé dans un mélange 1,2-diméthoxyéthane / diéthyléther, des dérivés substitués du penténitrile sont obtenus avec de bons rendements par réarrangement d'Aza-Claisen [3,3]. (Schéma 23)

³⁷ Minko, Y.; Pasco, M.; Chechik, H.; Marek, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 526–532

³⁸ Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 32–33

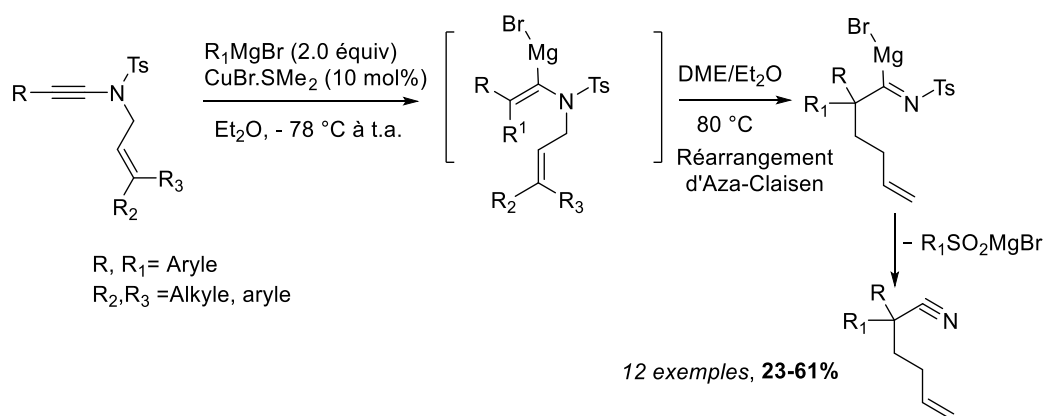


Schéma 23

1.3.3.2-Carbomagnésiation intramoléculaire

Le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse d'indoles ou d'azaindoles est aujourd'hui un enjeu majeur en chimie organique puisqu'ils sont des éléments structuraux clés pour un grand nombre de molécules biologiquement actives (pharmaceutiques ou agrochimiques). Dans cette lignée, l'équipe de Knochel³⁹ publie la préparation d'indoles ou d'azaindoles par carbomagnésiation intramoléculaire médiée par le cuivre à partir d'ynamides. (Schéma 24)

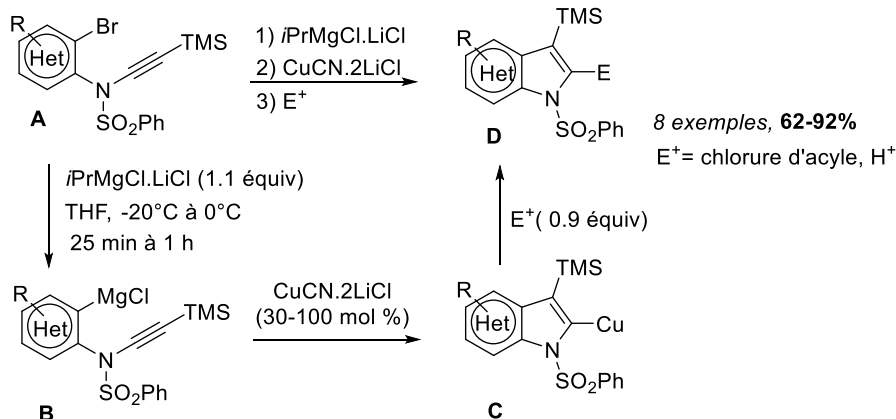


Schéma 24

L'intermédiaire magnésié **B** est préparé à partir du *N*-(2-bromophenyl)ynamide **A** par un échange brome-magnésium. La présence d'une quantité catalytique à stœchiométrique de CuCN.2LiCl conduit à une cyclisation lente produisant l'intermédiaire **C**. Cet intermédiaire, mis en présence d'électrophiles variés comme des dérivés de chlorure de benzoyle, permet le développement d'une gamme d'indoles ou d'azaindoles polysubstitués avec de très bons rendements.

En 2016, Knochel⁴⁰ publie également l'utilisation de la carbomagnésiation intramoléculaire médiée par le cuivre pour accéder à de nouveaux composés, les pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. Ils sont obtenus selon les mêmes conditions réactionnelles ; le but principal de ce travail étant l'accès à des molécules naturelles comme par exemple la Rigidin A. (Schéma 25)

³⁹ Frischmuth, M. S. A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10084

⁴⁰ Nickel, J.; Fernández, M.; Klier, L.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 14397

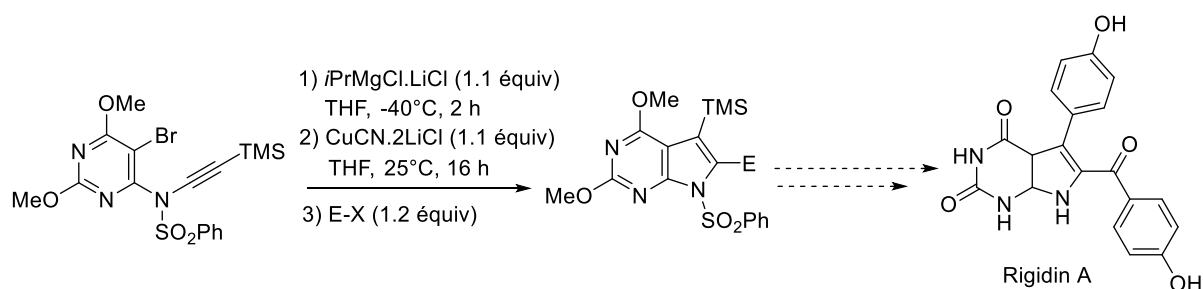


Schéma 25

1.3.4-Carbolithiation

Une nouvelle méthode mettant directement en jeu les réactifs lithiés est décrite par le groupe d'Evano⁴¹ en 2012. Les auteurs démontrent qu'il est possible de déprotoner les *N*-allyle carbamates **A** avec une base lithiée appropriée, fournissant un organolithium allylique stabilisé par chélation de l'intermédiaire **B**. Cet intermédiaire peut être en équilibre avec d'autres espèces d'allyllithium comme l'intermédiaire **C**. Une cyclisation 6-endo-dig intramoléculaire hautement régiosélective conduit par la suite à l'intermédiaire **D** stabilisé par chélation du groupement carbonyle. Les produits de la réaction sont une dihydropyridine **E** ou pyridine **F** obtenus après hydrolyse simple ou traitement oxydatif avec AcOH/*o*-chloranil. Une bibliothèque de pyridines substituées est obtenue avec de très bons rendements malgré les différentes variations sur les groupements aryles et allyles. Cependant, un seul modèle n'a pas donné de résultat ; la présence de groupement alkyle sur la position terminale de l'ynamide provoque la dégradation du milieu réactionnel. Cela peut s'expliquer par la lithiation compétitive de la position propargylique. Du fait de leur grande instabilité, les dihydropyridines ont été difficilement isolées. (Schéma 26)

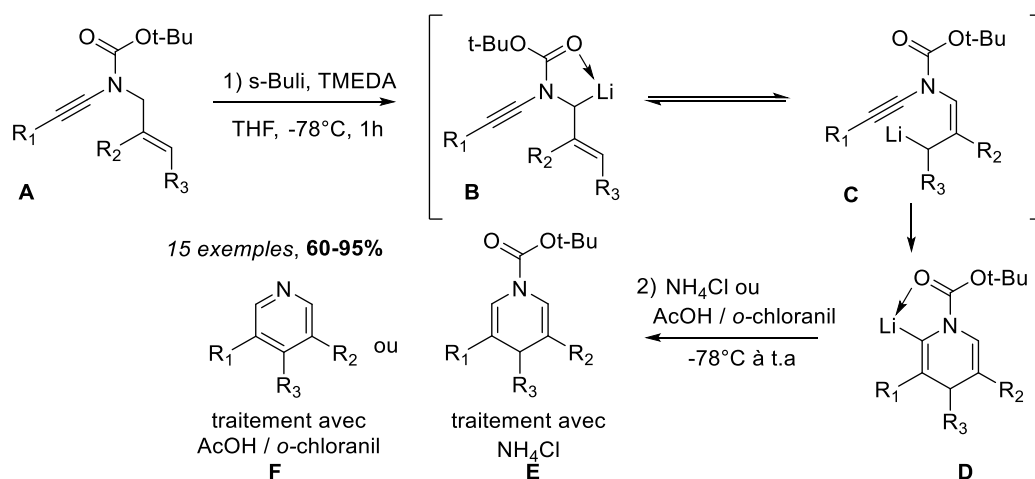


Schéma 26

L'équipe d'Evano a valorisé cette étude par la synthèse du sarizotan, un médicament antipsychotique, récepteur agoniste de 5-HT_{1A}, et du ligand du récepteur D2 de la dopamine. (Schéma 27)

⁴¹ Gati, W.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Evano, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 2214



Schéma 27

Une autre stratégie a été explorée par Maddaluno⁴² et Durandetti. Ils ont travaillé sur la carbolithiation intramoléculaire d'une série d'ynamides. Une carbolithiation 5-exo-dig selon un processus *anti* est observée sur des ynamides portant un groupement sulfonyle ou oxazolidinone sur l'atome d'azote, permettant ainsi l'accès à des noyaux dihydro-benzofurane. Le processus *anti* s'explique par l'affinité du groupement électroattracteur présent sur l'azote de l'ynamide pour le cation lithium. Un changement complet de régiosélectivité en faveur d'une cyclisation 6-endo-dig est observé à partir d'ynephosphoramide. Cette différence est indépendante de la source d'organolithium utilisée (Schéma 28).

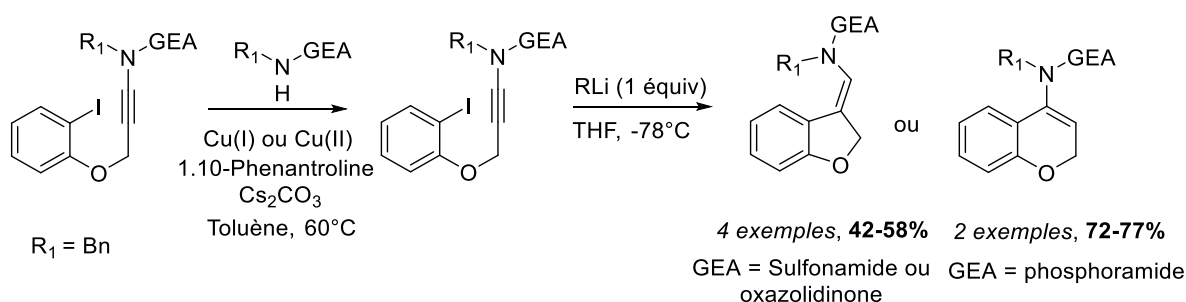


Schéma 28

1.3.5-Carbopalladation

1.3.5.1-Carbopalladation intermoléculaire

La carbopalladation est l'une des réactivités particulièrement développées dans la chimie des alcynes. De nombreux exemples ont été décrits ces dernières années permettant ainsi l'ouverture vers de nouvelles structures. Tout naturellement, diverses méthodes mettant en jeu des ynamides ont été développées. L'une des différences principales entre la carbopalladation impliquant des ynamides et d'autres carbométallations (carbomagnésiation ou carbocupration) est le changement de régiosélectivité observé dans de nombreux cas. La plupart des carbométallations permettent la formation d'énamides métallés en α grâce à la chélation du métal par le groupement électroattracteur présent sur l'atome d'azote (A, schéma 29). La carbopalladation étant moins sensible à la chélation, celle-ci préfère suivre la polarisation inhérente de l'ynamide permettant l'accès à de nombreux intermédiaires possibles (B, D)

⁴² Lhermet, R.; Ahmad, M.; Hauduc, C.; Fressigné, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8105

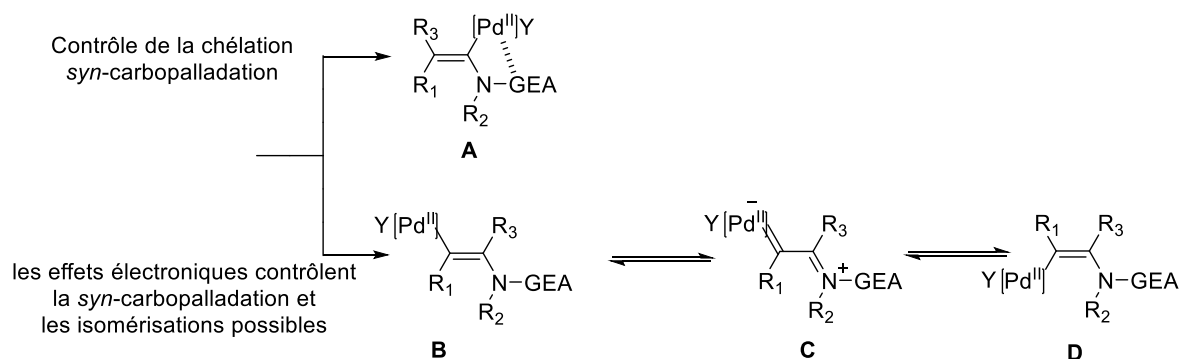


Schéma 29

L'équipe de Zhu⁴³ illustre cette inversion possible des régio- et stéréosélectivités que la carbopalladation peut offrir par l'accès soit à des énamides E ou Z selon les conditions de réaction. Dans le cas de l'énamide E, les auteurs expliquent cette sélectivité par la forte polarisation de la triple liaison résultant de la donation d'électron par l'atome d'azote (Schéma 30).

D'autres facteurs peuvent avoir une influence sur la réactivité, à savoir la variation du groupement électroattracteur porté par l'atome d'azote de l'ynamide ou la présence de groupements encombrants sur la position terminale de l'ynamide. En 2015, Reddy⁴⁴ décrit une réaction d'hydroalcynylation catalysée par le palladium sur les ynamides et examine en détail la sélectivité de la réaction. Pour les groupements très fortement électroattracteurs comme les sulfonamides, la différence de sélectivité est liée à l'encombrement stérique selon la taille des groupements en position terminale de l'ynamide. La présence de groupements faiblement volumineux, comme les alkyles, conduit vers la formation du produit E, alors que, l'utilisation de groupement aryle plus volumineux, provoque une inversion de la sélectivité et conduit à la formation du produit Z (Schéma 30).

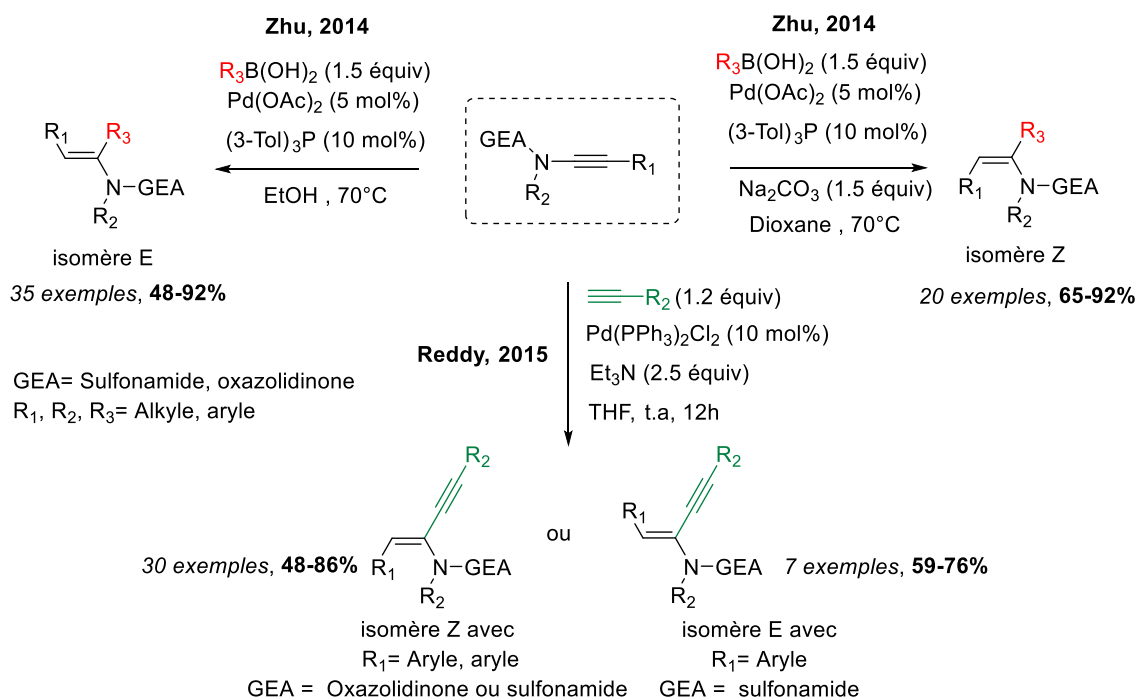


Schéma 30

⁴³ Yang, Y.; Wang, L.; Zhang, F.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9319

⁴⁴ Dwivedi, V.; Babu, M. H.; Kant, R.; Reddy, M. S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14996

1.3.5.2-Carbopalladation intramoléculaire

La carbopalladation intramoléculaire est une voie d'accès importante à des structures polycycliques complexes. La possibilité d'utiliser l'intermédiaire palladié vinylique permet d'envisager la formation de cycles divers par réaction tandem. En 2004, le groupe de Cossy⁴⁵ rapporte l'un des premiers exemples de carbopalladation intramoléculaire pour la synthèse de dérivés de la 3-méthylèneisoindolin-1-one (**Schéma 31**).

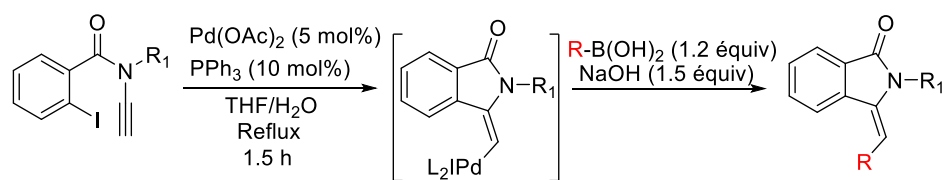


Schéma 31

La mise en présence du catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ avec l'ynamide forme l'intermédiaire palladié vinylique selon une réaction de Heck intramoléculaire. Cet intermédiaire a été mis en évidence selon un couplage de Suzuki-Miyaura réalisé directement sur ce dernier. La procédure devient alors une réaction tandem Heck-Suzuki-Miyaura. L'accès à ce noyau a permis à l'équipe de Cossy⁴⁶ de réaliser la synthèse totale du lennoxamine, un alcaloïde de type isoindolobenzazépine. Le produit est obtenu en 8 étapes à partir de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque pour un rendement global de 7 % (**Schéma 32**).

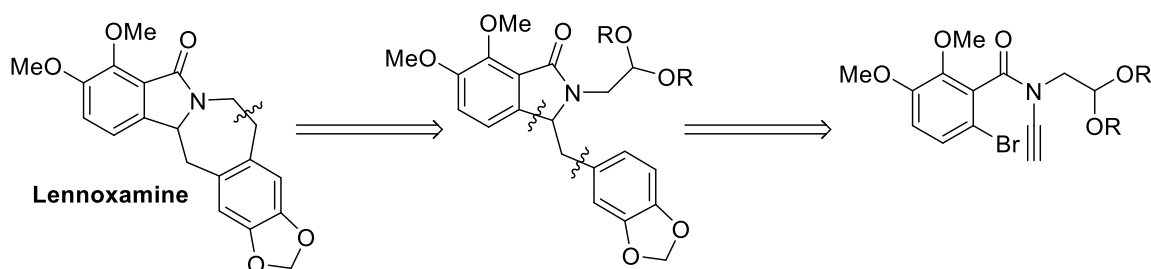


Schéma 32

Par la suite, le groupe d'Anderson⁴⁷ a publié plusieurs méthodes convergentes similaires à celles déjà décrites précédemment. En réalisant la réaction à partir de bromo-enyammides, l'équipe a pu effectuer la synthèse de divers cycles ou polycycles azotés de type cyclohexadiènes ou diénammides. L'intermédiaire vinyle-palladium peut être réduit, ou subir une transmétallation avec des dérivés d'étain ou de bore. Après la transmétallation, une réaction d'électrocyclisation 6π permet alors la formation de bicycles azotés polysubstitués (**Schéma 33**).

⁴⁵ Couty, S.; Liegault, B.; Meyer, C.; Cossy J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2511

⁴⁶ Couty, S.; Liegault, B.; Meyer, C.; Cossy J. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 3882

⁴⁷ Campbell, C. D.; Greenaway, R. L.; Holton, O. T.; Walker, P. R.; Chapman, H. A.; Russell, C. A.; Carr, G.; Thomson, A. L.; Anderson, E. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 12627

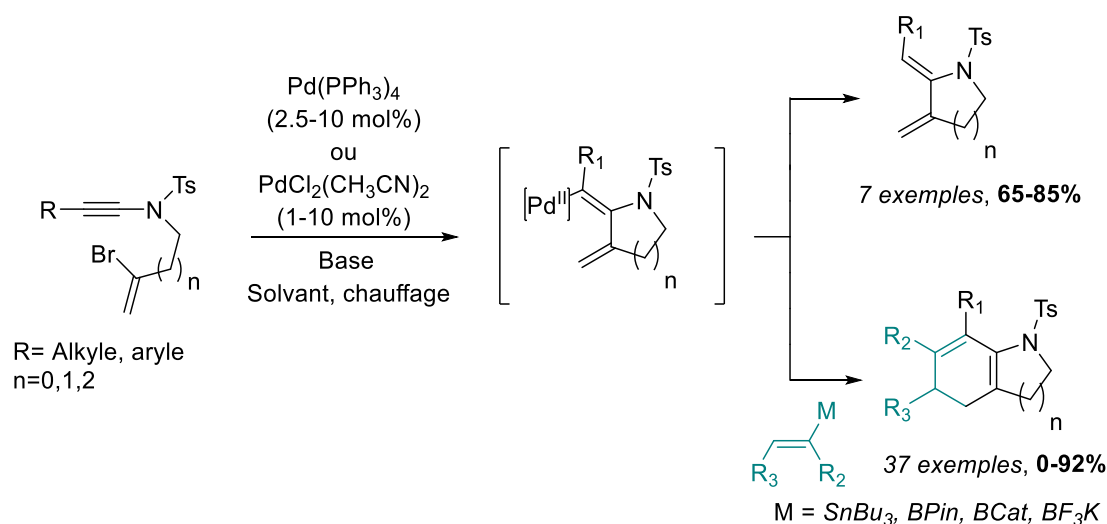


Schéma 33

L'équipe de Zhu⁴⁸ a étendu la réaction de carbopalladation intramoléculaire en réalisant une approche simple d'oxazolones hautement fonctionnalisés. Elle implique une carbopalladation intramoléculaire de N-alkynyle tert-butyloxycarbamates. L'insertion du palladium sur la triple liaison permet dans un premier temps de réaliser la réaction de cycloisomérisation. Puis l'intermédiaire vinyloxy-palladium subit soit une protonolyse pour obtenir des oxazolones 3,5-disubstituées ou peut soit réagir avec des halogénures d'allyles en présence d' Ag_2CO_3 pour générer dans ce cas des oxazolones 3,4,5-trisubstituées. Par ailleurs, les halogénures d'aryle⁴⁹ peuvent piéger l'intermédiaire pour augmenter le degré de substitution de l'oxazolone (Schéma 34).

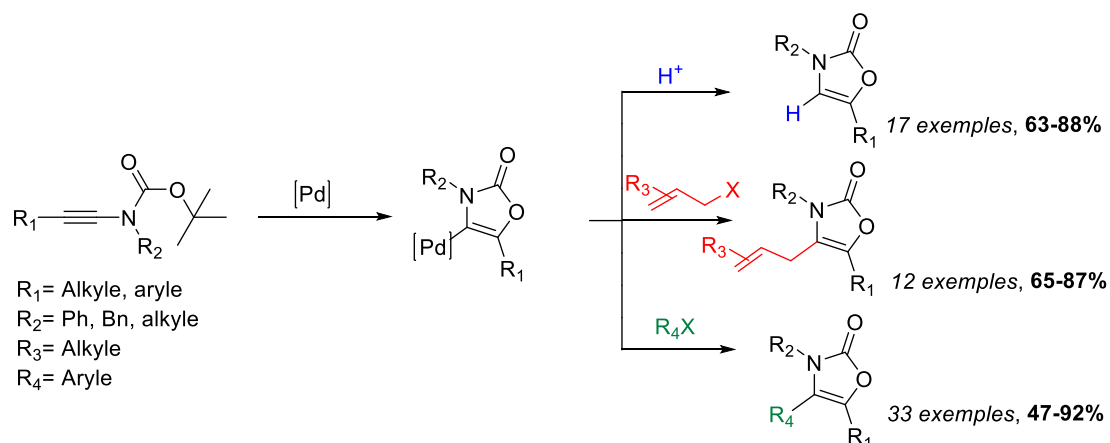


Schéma 34

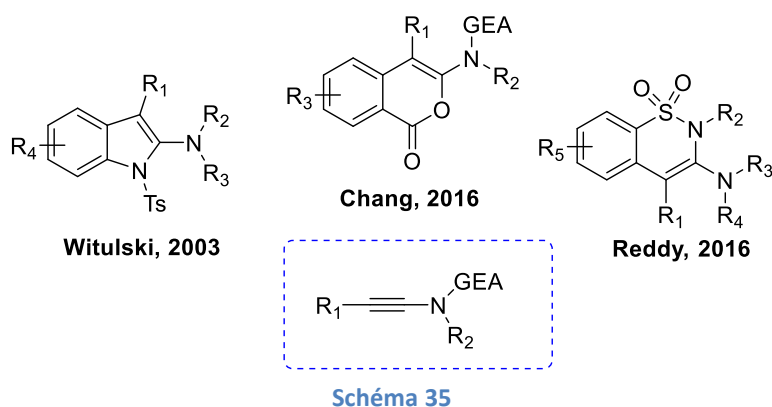
De nombreux autres exemples de carbopalladation intramoléculaire ont été développés durant ces vingt dernières années. La palette d'hétérocycle synthétisée démontre l'efficacité de cette méthode en chimie organique. Le schéma 35^{50,51} résume quelques hétérocycles accessibles via une réaction de carbopalladation intramoléculaire.

⁴⁸ Lu, Z.; Xu, X.; Yang, Z.; Kong, L.; Zhu, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3433

⁴⁹ Lu, Z.; Cui, W.; Xia, S.; Bai, Y.; Luo, F.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9871

⁵⁰ Tevzadze-Saeftel, L.; Alayrac, C.; Witulski, B. *Angew Chem Int Ed.* **2003**, 42, 4257

⁵¹ Reddy, A.S.; Kumari, A. L. S.; Saha, S.; Kumara Swamy, K. C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1625



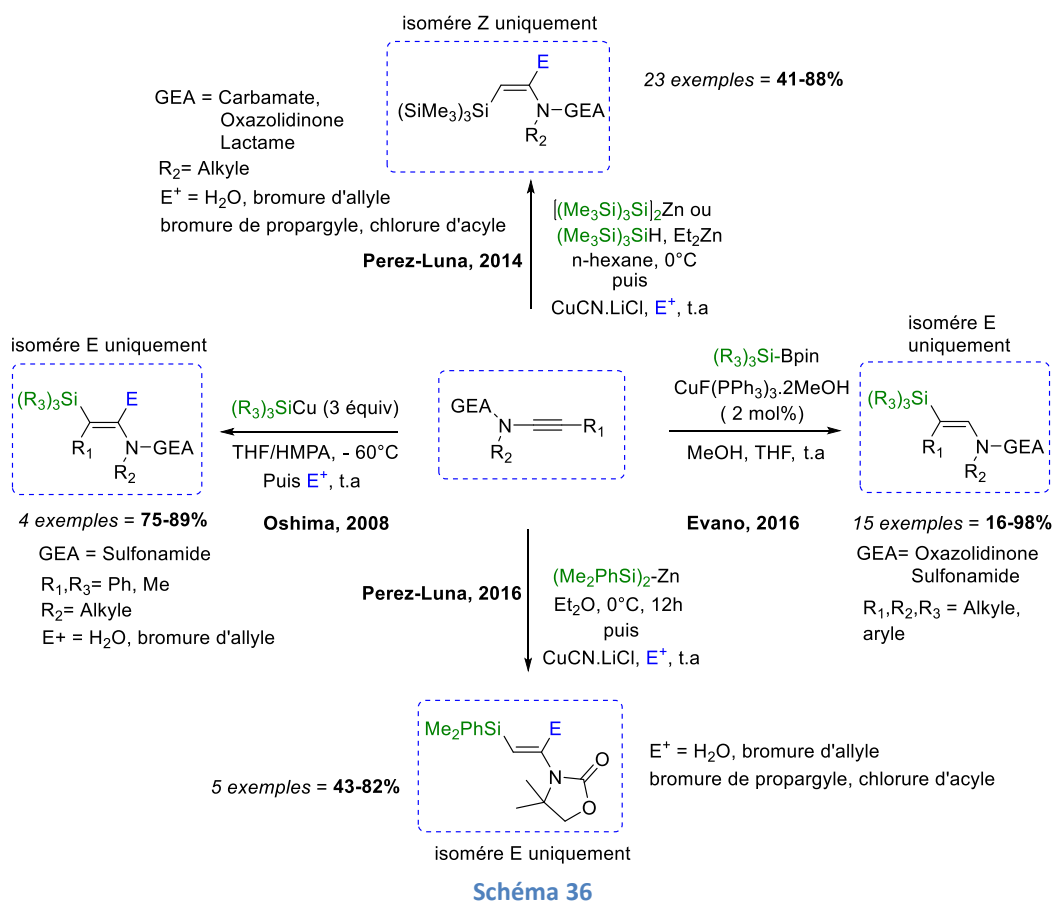
1.3.6-Stannyl ou silyl-carboméallation

Les méthodes de carboméallation présentées précédemment permettent la création de liaisons carbone-carbone. L'introduction d'éléments du groupe 14 du tableau périodique peut fournir une nouvelle source de diversité pour l'accès aux énammides hétérosubstitués. Les éléments étudiés dans les prochaines parties de ce document seront le silicium et l'étain.

1.3.6.1-Silylméallation

Le premier exemple de silylméallation a été rapporté en 2008 par l'équipe de Oshima.⁵² L'ynamide est mis en présence d'un large excès du réactif R_3SiCu (3 équivalents) dans un mélange THF/HMPA à $-60^\circ C$. Ces conditions permettent l'introduction du groupement silyle sur la triple liaison en β de l'azote. L'influence du groupement terminal a été soulevée par les auteurs. La présence d'un groupement peu volumineux comme un méthyle permet l'accès avec de très faibles rendements au composé silylé en α . Un groupement volumineux de type phényle permet quant à lui d'orienter la régiosélectivité vers le composé β . Lors de la réaction, l'intermédiaire vinyle-cuivre peut être piégé par un électrophile (halogénure d'allyle) pour augmenter le degré de substitution de la molécule (**Schéma 36**).

⁵² Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 373



Une optimisation de cette réaction a été rapportée par le groupe d'Evano⁵³ en 2016. La quantité de cuivre est diminuée avec l'utilisation de $CuF(PPh_3)_3.2MeOH$ en quantité catalytique. L'incorporation de silyle boronate développée par Suginome, permet une silylcupration suivant des conditions plus douces que précédemment. Cette nouvelle version tolère une gamme plus large d'ynamides obtenus avec de bons rendements et démontre une β régiosélectivité totale ainsi qu'une haute stéréosélectivité conduisant à l'isomère E (**Schéma 36**).

La réaction de silylmétallation peut tolérer d'autres métaux. L'utilisation de zincique a été rapportée par Perez-Luna.^{54,55} La silylzincation met en jeu des ynamides terminaux qui en présence de $(Me_2PhSi)_2Zn$ puis de $CuCN.LiCl$, ouvrent une voie d'accès au produit d'isomérisation E dû à une régiosélectivité β . Le changement de la nature du zincique permet de conserver cette régiosélectivité mais conduit à l'isomère Z (**Schéma 36**).

1.3.6.2-Stannylmétallation

⁵³ Vercruysse, S.; Jouvin, K.; Riant, O.; Evano, G. *Synthesis* **2016**, 48, 3373

⁵⁴ Romain, E.; Fopp, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Oestreich, M.; Perez-Luna, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11333

⁵⁵ Fopp, C.; Romain, E.; Isaac, K.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Oestreich, M.; Perez-Luna, A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2054.

Reprenant des travaux antérieurs,⁵⁶ en 2006, Cintrat⁵⁷ décrit le seul exemple de carbométallation à l'étain d'ynamide catalysée par le palladium. L'utilisation de groupements sulfonamides démontre une faible régiosélectivité avec l'obtention d'un mélange de régiosomère (α/β = 60/40). Cependant, la présence d'un groupement carbamate cyclique sur l'azote de l'ynamide conduit à une haute régiosélectivité vers le régiosomère α (α/β = 95/5). Le produit de la réaction isolé peut réagir, par la suite, suivant des conditions de couplage de Stille pour former des énamides polysubstitués (Schéma 37).

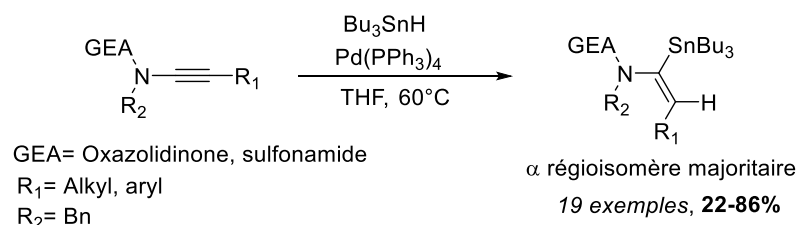


Schéma 37

1.3.7-Carbozincation

Comme décrit précédemment, Marek et ses collaborateurs ont récemment décrit la carbocupration et la carbomagnésiation intermoléculaire d'ynamides catalysées au cuivre. L'utilisation de réactifs de Grignard dans ces exemples est un frein au développement de cette méthode dû à la préparation délicate de ce réactif de part la forte exothermicité de la réaction, le besoin de conditions anhydres et d'une tolérance fonctionnelle limitée sur l'ynamide. Par conséquent, le développement d'une réaction plus sûre de carbométallation des ynamides semble nécessaire. Pour répondre à ces besoins, en 2009, l'équipe de Lam⁵⁸ a développé une méthode très efficace de carbozincation d'ynamides catalysée par le rhodium. L'avantage de cette méthode est principalement dû à la non-toxicité et à la simplicité d'utilisation des réactifs organozinciques. A noter, les organozinciques sont compatibles avec une grande variété de groupes fonctionnels tels que les esters, nitriles, amines (Schéma 38).

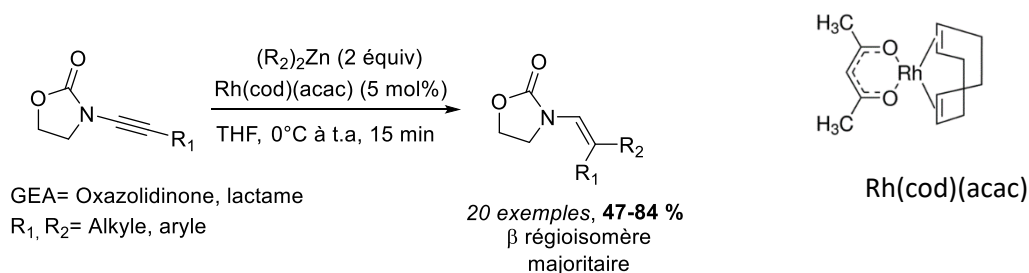


Schéma 38

Cette étude a été initiée avec l'évaluation de diverses combinaisons de réactifs organométalliques et de sels métalliques pour identifier les meilleures conditions de carbozincation d'ynamides. Les conditions optimales utilisent le Rh(cod)(acac) qui réagit avec des organozinciques commerciaux sur divers ynamides avec de bons rendements. La régiosélectivité de la réaction est élevée, avec l'obtention du β -régiosomère majoritaire. Toutefois, cette régiosélectivité diminue quelque peu avec l'utilisation de Me_2Zn . La variation du groupement électroattracteur sur l'atome

⁵⁶ Minière, S.; Cintrat, J.-C. *Synthesis* **2001**, 705

⁵⁷ Buissonneaud, D.; Cintrat, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3139.

⁵⁸ Gourdet, B.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3802

d'azote de l'ynamide ou le substituant en position terminale de l'ynamide ne modifie pas cette régiosélectivité. Cependant, seule la présence de groupements carbamates cycliques sur l'azote de l'ynamide permet d'obtenir une régiosélectivité unique vers le β -régioisomère ; l'utilisation de yne-sulfonamide conduisant à un mélange de régioisomère. Limité par l'utilisation d'organozinciques commerciaux, le groupe de Lam génère de nouveaux organozinciques avant leur introduction dans le milieu réactionnel. Une large palette a été testée avec des rendements allant de 47 à 84 %, avec une régiosélectivité élevée envers le β -régioisomère.

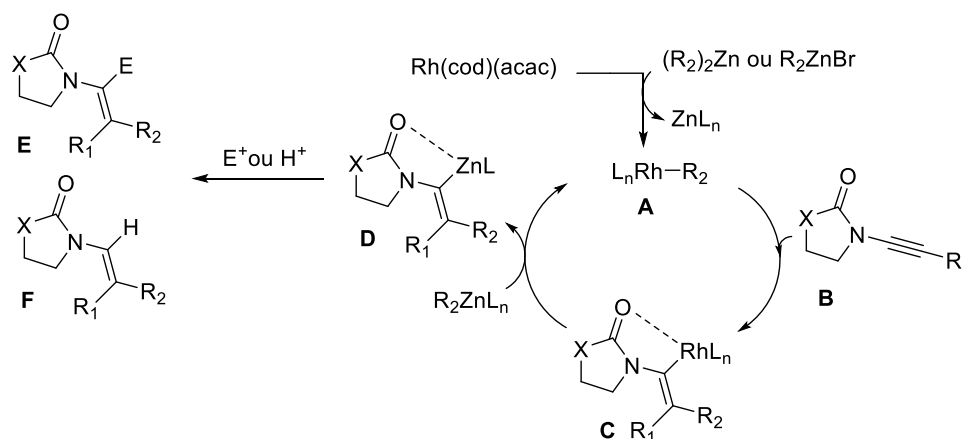


Schéma 39

L'hypothèse mécanistique proposée implique une réaction entre le catalyseur $\text{Rh}(\text{cod})(\text{acac})$ et l'organozincique pour générer l'espèce organorhodium **A**. Une coordination de la fonction carbonyle dirige ensuite la *syn*-carbométallation de l'ynamide **B** avec **A** pour donner l'intermédiaire vinyle-rhodium **C**. Cet intermédiaire subit alors une réaction de transmétallation en présence de l'organozincique pour régénérer l'organorhodium **A** et l'intermédiaire vinyle-zinc **D**. Par la suite, une protonolyse ou l'ajout d'un électrophile permet la synthèse d'énamides polysubstitués (Schéma 39).

Le groupe de Hou⁵⁹ publie une extension de la méthode de carbozincation avec un changement de catalyseur faisant place à un carbène de cuivre $(\text{iPr})\text{CuCl}$. En réalisant la réaction en présence de dioxyde de carbone, ils ont pu carbonyler l'intermédiaire vinyle-zinc qui est estérifié en présence du diazométhane pour former l'ester. (Schéma 40)

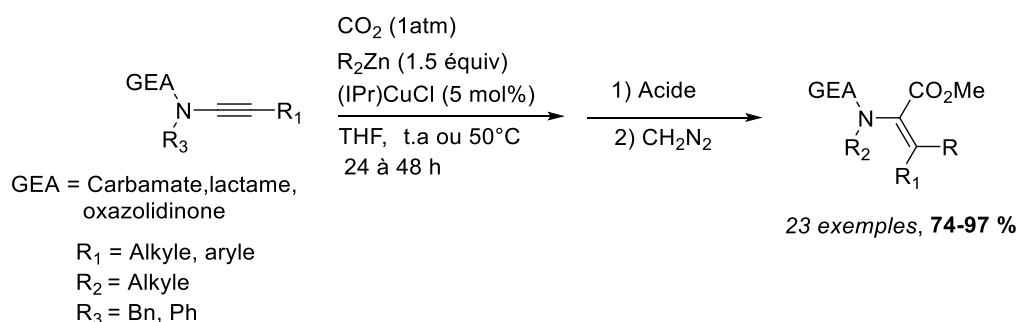


Schéma 40

⁵⁹ Takimoto, M.; Gholap, SS.; Hou, Z. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15218

Suite à ces travaux, un nouvel exemple de réaction de carbozincation d'ynamide a été publié par le groupe de Feray⁶⁰ utilisant des métaux peu onéreux et facilement disponibles ainsi que des organozinciques commerciaux. L'usage de chlorure de fer (II) ou d'iodure de cuivre (I) permet de substituer les ynamides avec une régio- et une stéréosélective totale pour la formation du β régioisomère. Les expériences ont montré que la réaction avec les deux métaux est substrat dépendante. En effet, seuls les ynamides porteurs sur l'atome d'azote d'un groupement carbamate cyclique ou lactame conduisent aux produits de carbozincation avec des rendements modérés. (Schéma 41)

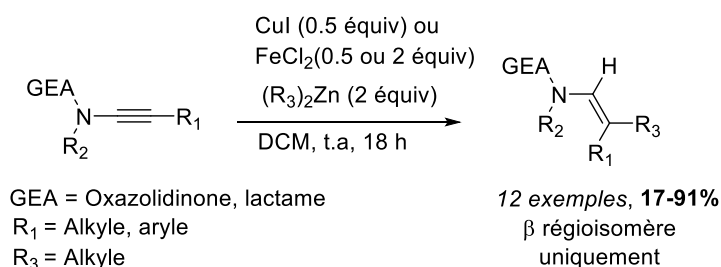


Schéma 41

1.4- Réactivité par formation d'un intermédiaire ion céténiminium

En chimie organique, les réactions s'effectuent rarement en une seule fois. Elles impliquent plusieurs étapes élémentaires, au cours desquelles des intermédiaires réactifs sont générés, pour produire les produits désirés. Ces intermédiaires réactifs existent sur de courte durée, sont de haute énergie, très réactifs, et sont au cœur de la synthèse organique pour permettre la conversion des substrats en produits de réaction. Ces intermédiaires de réaction peuvent être classés en quatre catégories : les espèces cationiques, anioniques, radicalaires ou carbènes. Les intermédiaires cationiques sont de première importance et comprennent des intermédiaires très utiles en chimie organique comme les ions oxonium, iminium ou céténiminium. De nombreux exemples décrivent l'utilisation des intermédiaires oxonium et iminium. Mais il faut noter que depuis de nombreuses années, les céténiminiums connaissent un regain d'intérêts particulièrement dû à leur haute réactivité et au développement de nouvelles méthodes pour les générer in situ. Ils peuvent être classés selon deux catégories :

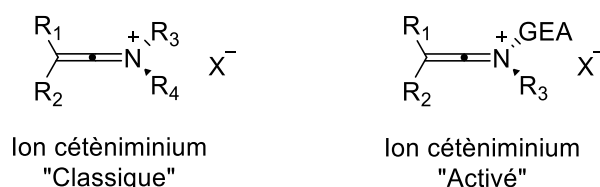


Schéma 42

Les ions céténiminium « classiques » ne seront pas développés dans ce manuscrit malgré une histoire riche avec de multiples transformations possibles. Plus récemment, un intermédiaire contenant un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote a été référé comme « ions

⁶⁰ Lingua, H.; Vibert, F.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 3415

céténiminium activés ». Ils sont largement étudiés et utilisés pour la conception d'une série de transformations efficaces, dont le succès est dû à leur réactivité exceptionnelle. (Schéma 42)

Les ions kéténiminium « activés » sont générés principalement par réaction entre un ynamide et un électrophile. Le choix de l'électrophile est important puisqu'il doit réagir de manière sélective et ne pas diminuer la stabilisation induite par le groupement électroattracteur. Les électrophiles utilisés pour la production des ions kéténiminium à partir d'ynamides peuvent être classés en cinq catégories principales : les acides, les ions halogénium, les halogénures de chalcogène, les carbones électrophiles et les complexes métalliques électrophiles. (Schéma 43)

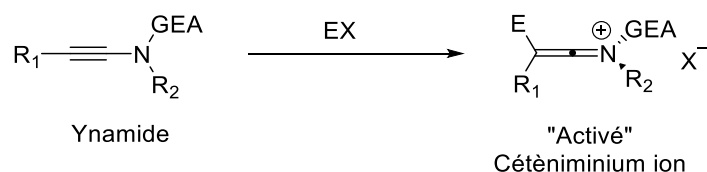


Schéma 43

1.4.1- Activation par un acide

1.4.1.1-Halogénure d'hydrogène et dérivés

Dans la littérature, la génération de l'ion kéténiminium est décrite dans de nombreux cas à la suite d'une activation acide. Une large gamme d'acides communs est décrit avec l'utilisation d'halogénures d'hydrogène en quantité stœchiométrique (HCl, HF⁶¹, HBr, HI). L'ion kéténiminium formé réagit directement avec la base conjuguée pour former des énamides hétérosubstitués selon un mécanisme de *syn*-addition (Schéma 44).

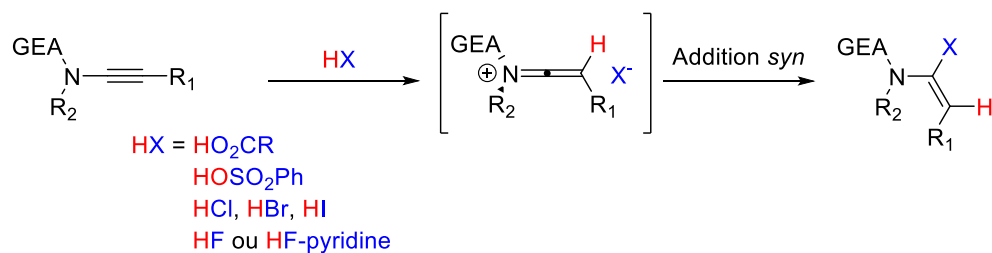


Schéma 44

Cette régiosélectivité peut être modifiée dans des conditions spécifiques. En 2015, Thibaudeau et Evano⁶² ont décrit une extension de méthode de fluoration sur les ynamides. Le contrôle de la température ainsi que de la nature des substituants en position terminale de l'ynamide permet d'influencer la formation de l'isomère *E* ou *Z* *via* l'utilisation d'HF dans la pyridine. Il faut noter que la présence de groupements encombrants en position terminale de l'ynamide conduit majoritairement au produit de stéréochimie *E* (Schéma 45).

⁶¹ Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Evano, G.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5196

⁶² Metayer, B.; Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Evano, G.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3397.

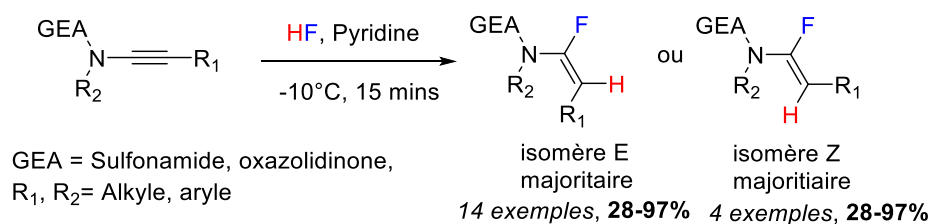


Schéma 45

Plus récemment, Tang⁶³ utilise la photocatalyse pour avoir accès au (Z) halo-énamides. Le produit d'isomérisation E est mis en présence d'un catalyseur à l'iridium Ir(ppy)_3 , de DIPEA dans l'acétonitrile sous irradiation avec des LEDs de couleur bleue. Cette isomérisation permet la formation de (Z) halo-énamides avec de très bons rendements (Schéma 46).

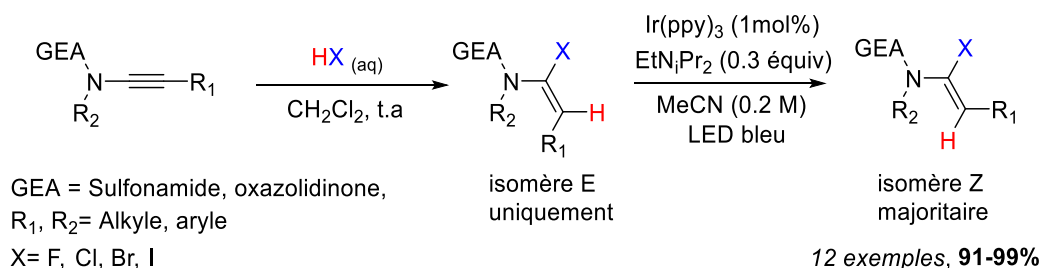


Schéma 46

L'utilisation d'acide, comme les sulfonates⁶⁴ ou encore HF, met en évidence l'électrophilie exceptionnelle de l'intermédiaire ion céténiminium qui est facilement piégé par des nucléophiles faibles. Cela peut être particulièrement problématique dans certains cas, puisque ces réactions secondaires peuvent être difficilement évitables, notamment avec des sulfonates peu stables, ou pouvant aussi entraîner une hydrolyse de l'ynamide conduisant à l'amide ; une réaction secondaire qui est souvent difficile à supprimer.

Pour éviter le piégeage de l'intermédiaire céténiminium par la base conjuguée ou des nucléophiles faibles, il est possible d'utiliser des acides forts ; l'un des acides forts le plus utilisé de nos jours étant l'acide triflique (TfOH). Evano⁶⁵ et son équipe ont décrit ces dernières années quelques synthèses élégantes utilisant l'acide triflique. Un premier exemple démontre la génération de l'ion céténiminium activé qui entraîne un transfert sigmatropique [1,5] d'hydrogène sur des positions non-activées. Le carbocation formé après le transfert d'hydrogène est piégé par l'énamide intermédiaire pour former des tétrahydropyridines polysubstituées avec de très bons rendements (Schéma 47).

⁶³ Cao, W.; Chen, P.; Wang, L.; Wen, H.; Liu, Y.; Wang, W.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4507

⁶⁴ (a) Ghosh, N.; Nayak, S.; Sahoo, A. K. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 19, 725 (b) Nayak, S.; Ghosh, B.; Prabagar, B.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5662.

⁶⁵ Lecomte, M.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4547.

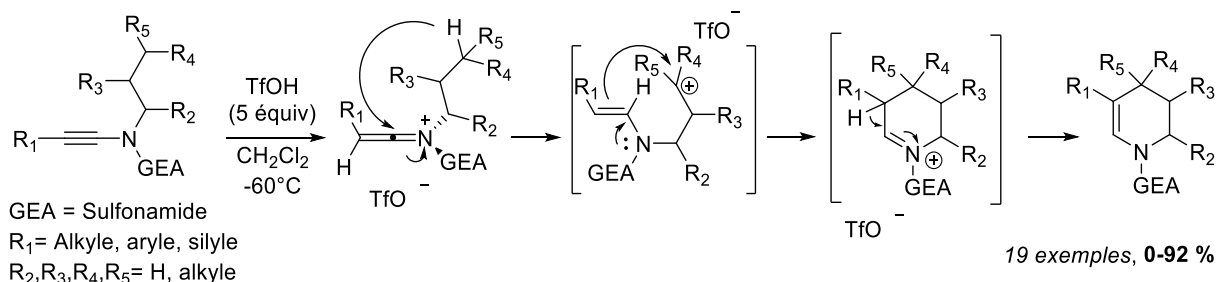


Schéma 47

Un transfert sigmatropique [1,5] d'hydrogène peut également être initié en présence d'un intermédiaire ion céténiminium pouvant déclencher d'autres cyclisations cationiques pour l'accès à divers polycycles avec une haute diastéréosélectivité (Schéma 48).⁶⁶

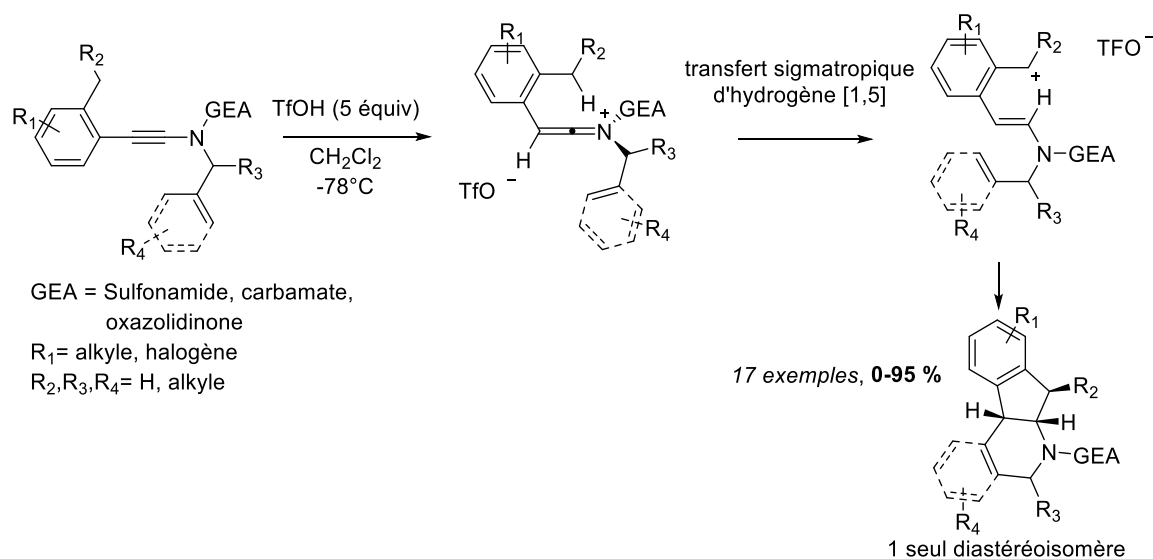


Schéma 48

Une méthode synthétique simple pour la construction de squelette spirolactame a récemment été publiée.⁶⁷ L'utilisation d'un ynamide portant un groupement cyclohex-2-énol mis en présence de 0,2 équivalent de TfOH entraîne une réaction de spirolactamisation.

Après l'activation électrophile de l'ynamide **A** par l'acide triflique, l'ion céténiminium **B** est piégé par l'anion triflate pour fournir l'intermédiaire N,O acétal de cétène (**C**). Une séquence de protonation/déshydratation permet alors le passage par l'intermédiaire **D**. L'attaque du triflate de vinyle sur le carbocation allylique suivie par l'hydrolyse fournit le squelette spirolactame **E** et régénère finalement le TfOH dans le cycle catalytique pour conduire au spirolactame insaturé. Le produit de la spirolactamisation est directement hydrogéné dans des conditions standards pour donner le spirolactame saturé (Schéma 49).

⁶⁶ Theunissen, C.; Metayer, B.; Henry, N.; Compain, G.; Marrot, J.; Martin-Mingot, A.; Thibaudeau, S.; Evano, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12528.

⁶⁷ Tung, P.T.; Zhong, C. Z.; Chien, T.C.; Yeh, M. P. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11543

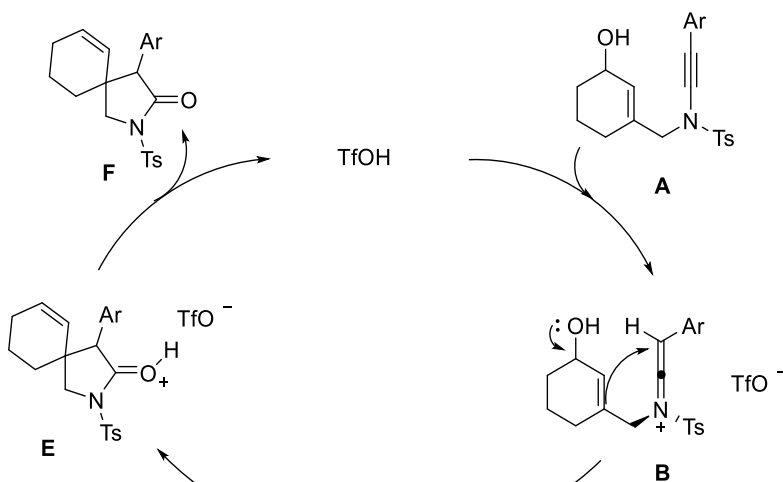
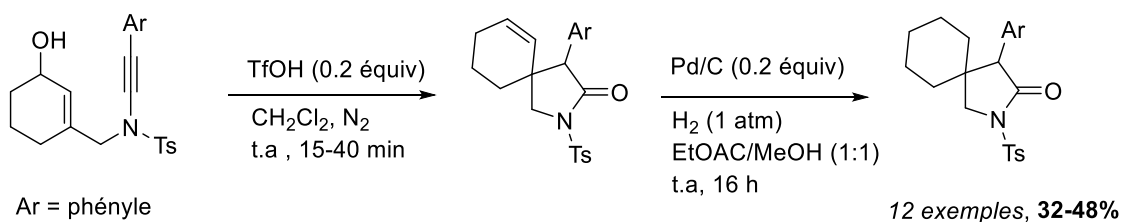


Schéma 49

1.4.1.2-Acide : bis – triflimide (TF_2NH)

L'importance du choix de l'acide est démontrée par la méthode développée par Zhang⁶⁸ en 2005 puis 2007.⁶⁹ La mise en présence de l'ynamide avec une quantité catalytique de bis-triflimide (TF_2NH) permet la génération de l'intermédiaire ion céténiminium. Le bis-triflimide est suffisamment peu nucléophile pour éviter la réaction avec la base conjuguée comme cela a pu être observé pour l'acide triflique. L'introduction de nucléophiles permet l'obtention de nombreux dérivés d'énamides substitués en C₂ par des hétérocycles avec de bons rendements. (Schéma 50)

⁶⁸ Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6483

⁶⁹ Zhang, Y. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 3917

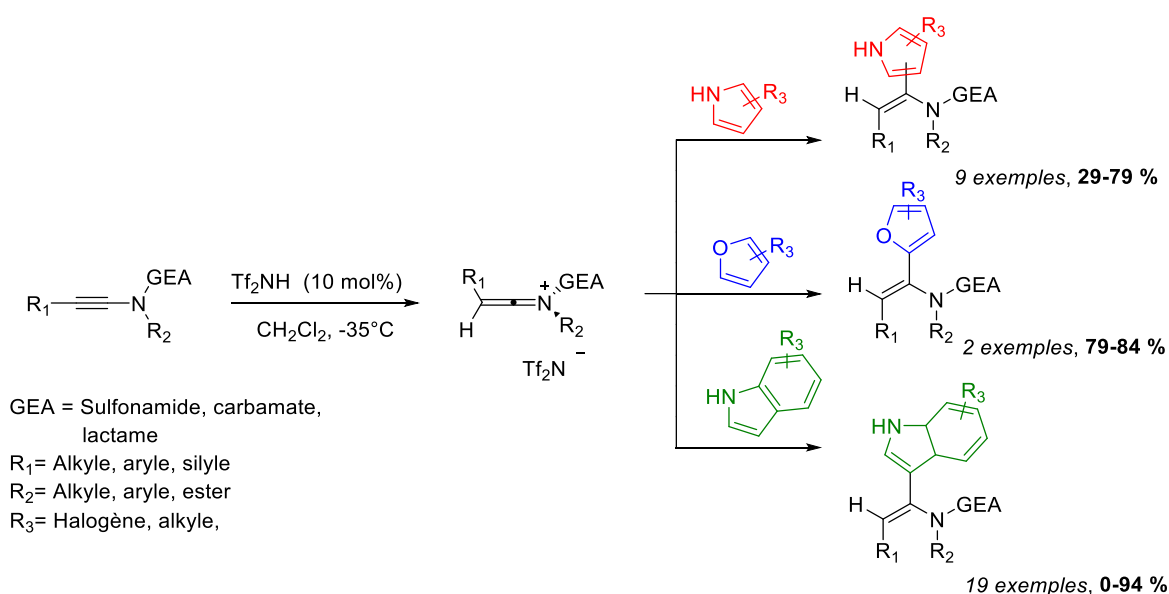


Schéma 50

D'autres groupements peuvent piéger l'intermédiaire ion céténiminium tels les aryles sulfoxydes chiraux décrits par Maulide.⁷⁰ Ce réactif permet après un réarrangement sigmatropique [3,3], l'obtention d'amide présentant un nouveau centre stéréogène. (Schéma 51)

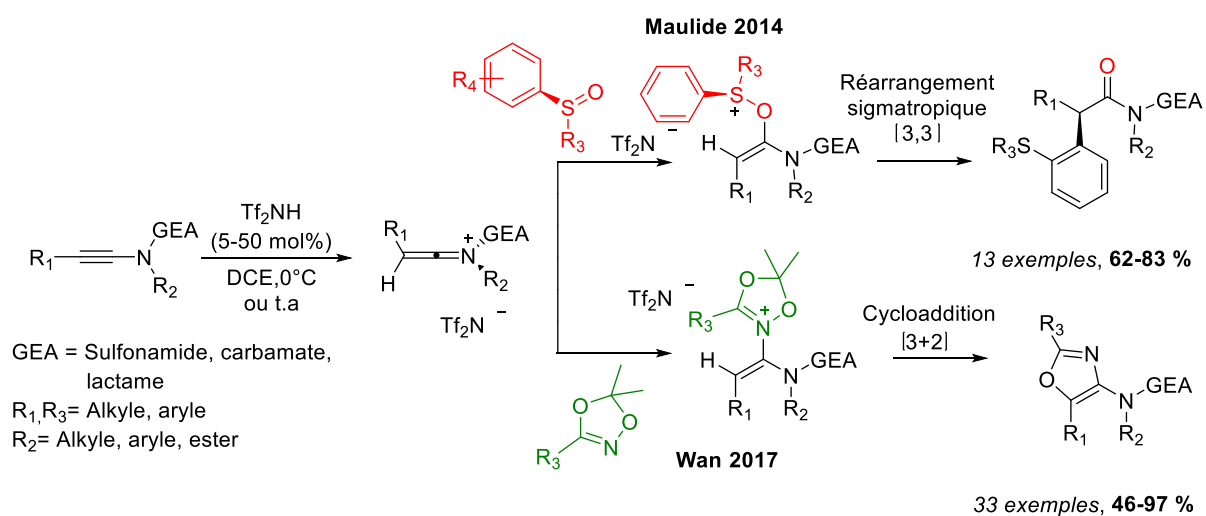


Schéma 51

De même, le groupe de Wan⁷¹ utilise les dioxazoles pour former un ion intermédiaire aminovinylidioxazolium. Cet intermédiaire subit une cycloaddition [3+2] pour former le noyau 4-aminoxazole.

⁷⁰ Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; González, L.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2212.

⁷¹ Zhao, Y.; Hu, Y.; Wang, C.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3935.

Une extension intéressante de cette activation de l'ynamide par le triflimide a été rapportée en 2017 par le groupe de Shin,⁷² qui a conçu un couplage oxydant de type Friedel-Crafts intermoléculaire avec des composés riches en électrons de type arènes ou éthers d'énol silylés. La conception de cette réaction repose sur le piégeage de l'ion céténiminium par le *N*-oxyde de 2-chloropyridine formant un ion énoilium électrophile qui peut ensuite être efficacement piégé par divers nucléophiles tels que les indoles, les pyrroles, les phénols ou des éthers d'énol silylé pour donner les amides substitués correspondants avec de bons rendements (**Schéma 52**).

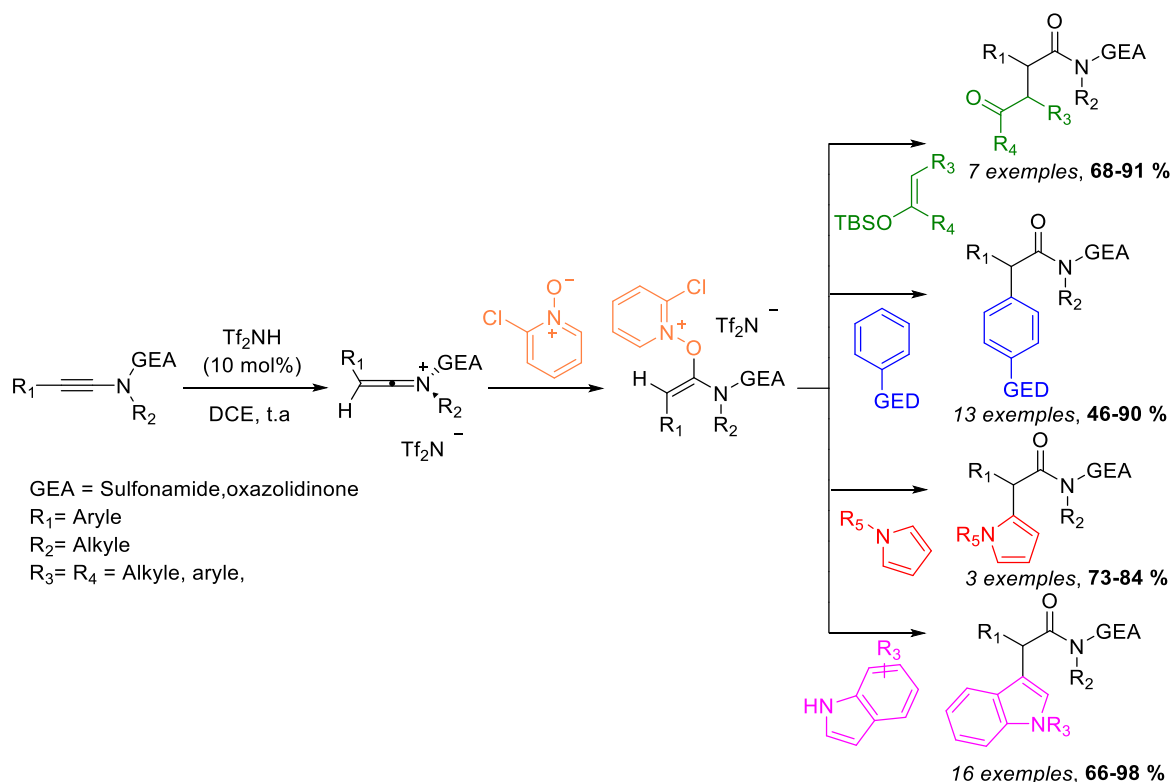


Schéma 52

Dans le but d'accéder à des noyaux polycycliques, la réactivité des arènes sur les ions céténiminiums est utilisée dans une version intramoléculaire par l'équipe de Hsung.⁷³ La synthèse de dihydroamino-naphthalènes est possible, cependant la réaction n'est pas généralisable. Seule la présence de groupement oxazolidinone et sulfonamide sur l'atome d'azote de l'ynamide permet la formation du produit de cyclisation (**Schéma 53**).

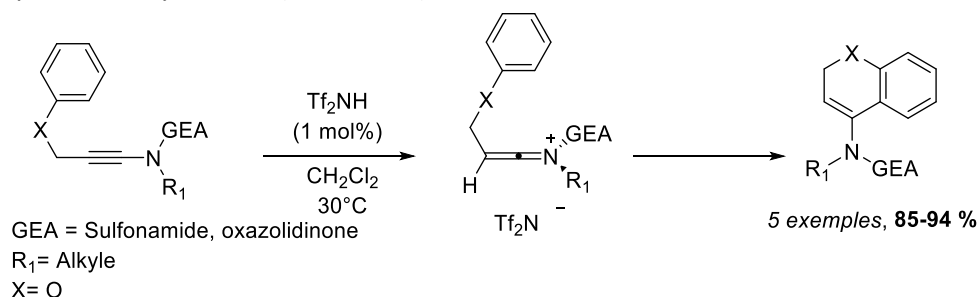


Schéma 53

⁷² Patil, D. V.; Kim, S. W.; Nguyen, Q. H.; Kim, H.; Wang, S.; Hoang, T.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3670

⁷³ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Zhang, X.; Huang, J.; Slafer, B. W.; Davis, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1047

1.4.1.3- Acide : *p*-nitrobenzènesulfonique (PNBSAH)

D'autres acides ont été utilisés pour générer l'intermédiaire céténiminium. Tout d'abord, l'acide *p*-nitrobenzènesulfonique (PNBSAH) a été utilisé pour la première fois par Hsung⁷⁴ en 2002. Le premier réarrangement asymétrique de Ficini-Claisen utilisant des ynamides porteur d'un groupement chiral est rapporté. À des températures relativement basses, le réarrangement de Ficini-Claisen peut être efficacement promu par PNBSAH conduisant selon une haute diastéréosélectivité en présence d'une gamme de différents alcools allyliques et d'ynamides porteur d'un groupement oxazolidinone chiral sur l'azote. Un autre réarrangement⁷⁵ hautement stéréosélectif, celui de Saucy-Marbet utilisant cette fois des alcools propargyliques et également catalysés par l'acide para-nitrobenzènesulfonique, conduit, avec une diastéréosélectivité élevée, à des amides homoalléniques chiraux substitués (Schéma 54).

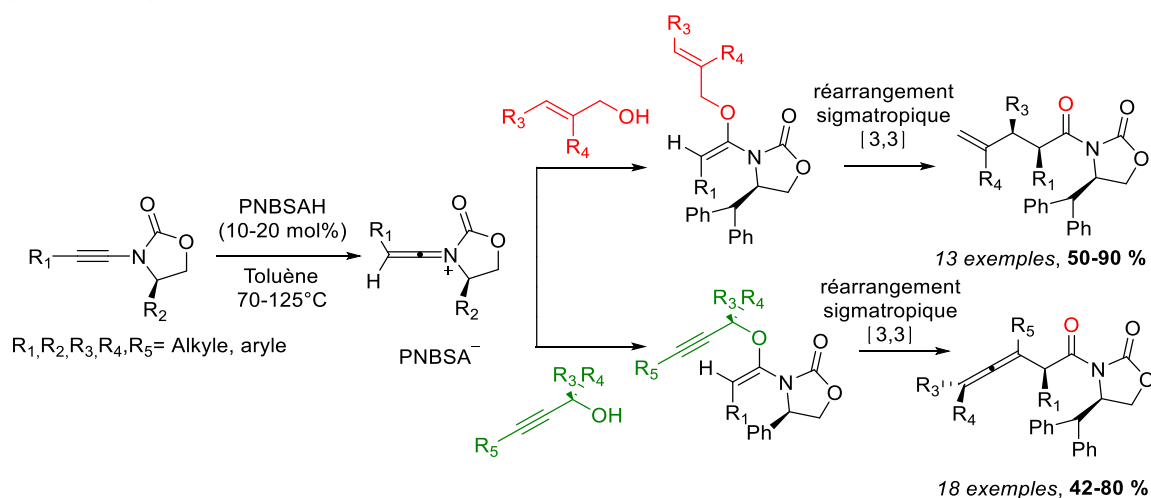


Schéma 54

Cette approche a été valorisée en synthèse totale par Hsung.⁷² La synthèse de la desbromo-arborescidine A été effectuée en 5 étapes et en 11 étapes pour la desbromo-arborescidine C. L'intermédiaire clé est l'ion céténiminium réagissant avec l'indole selon une réaction de type Pictet-Spengler. (Schéma 55)

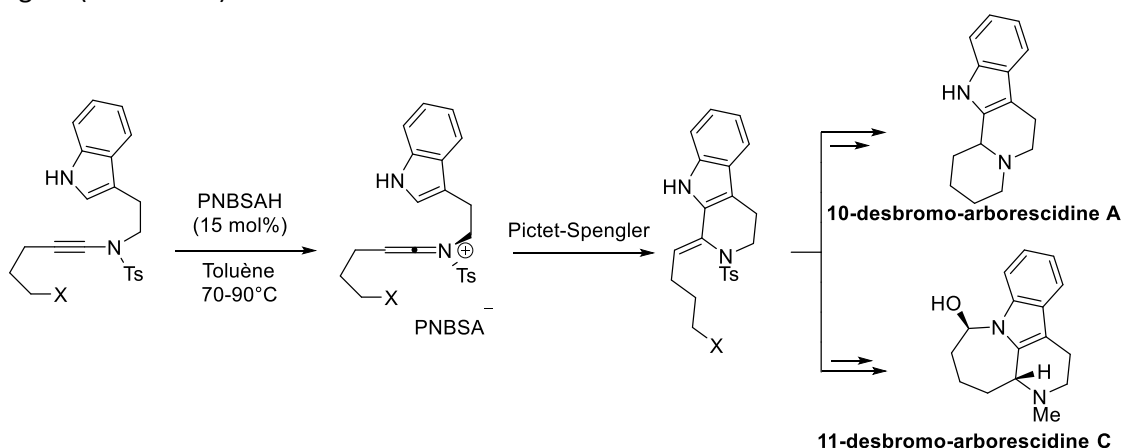


Schéma 55

⁷⁴ Mulder, J. A.; Hsung, R. P.; Frederick, M. O.; Tracey, M. R.; Zifcsak, C. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1383

⁷⁵ Frederick, M. O.; Hsung, R. P.; Lambeth, R. H.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2663

1.4.1.4-L'éthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂)

L'activation de l'ynamide par des acides de Brønsted a démontré un fort potentiel, ne permettant cependant pas, dans la plupart des cas, l'activation d'une autre fonction chimique. Une double activation de fonctions chimiques et la génération de l'ion céténiminium peuvent être réalisées en présence d'acide de Lewis de type éthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂). Le groupe de Hsung⁷⁶ a mis en évidence la formation d'acrylamide par activation d'aldéhyde ou de cétone. Les deux fonctions activées peuvent réagir sur l'ion céténiminium qui, lui, est généré en présence d'acide de Lewis. Une addition intramoléculaire provoque la formation d'un intermédiaire oxétène qui, par ouverture de cycle, permet l'homologation des aldéhydes et des cétones mis en jeu. (Schéma 56)

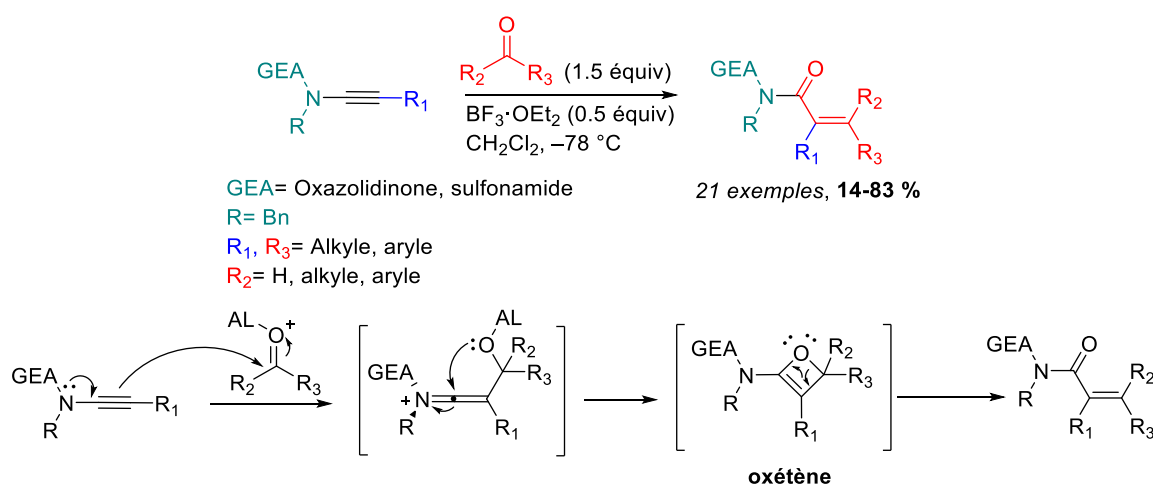
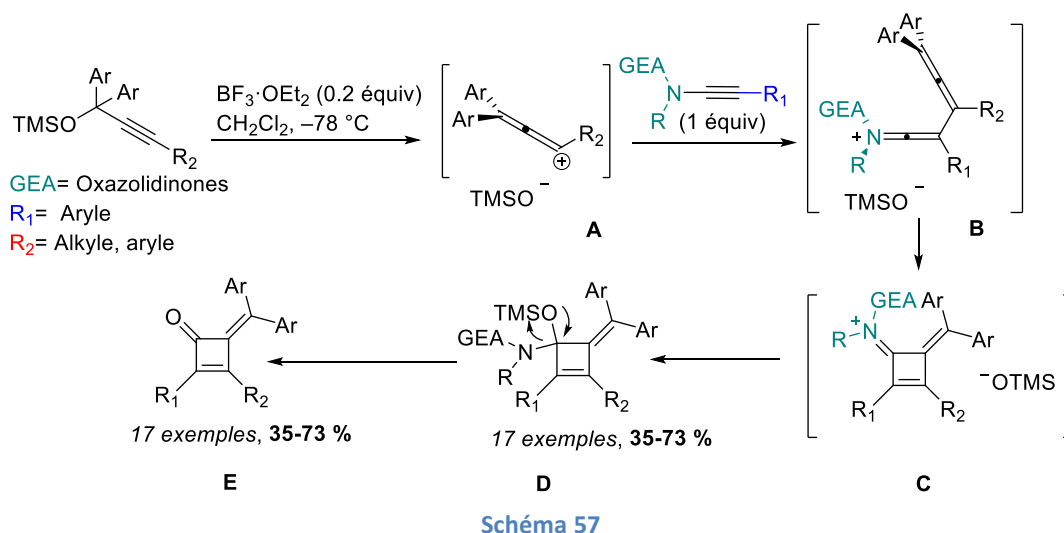


Schéma 56

Dans un registre similaire, Xu⁷⁷ rapporte une réaction mettant en jeu des éthers de propargyle silylés et des ynamides *via* une élégante cycloaddition [2+2] pour accéder à des composés possédant un cycle à 4 chaînons. Un mécanisme hypothétique a été décrit et débute par une formation du cation allénylique **A** qui serait générée à partir d'éthers de propargyle silylés avec l'éthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂). L'addition électrophile du cation allénylique sur l'ynamide permet ainsi la formation de l'ion céténiminium **B**. Une électrocyclisation 4π fournit alors un ion iminium instable **C**. L'addition nucléophile sur cet intermédiaire par TMSO⁻ permet d'accéder au composé **D**. La perte finale du groupement azoté donne le dérivé **E** avec un très bon rendement. De multiples post-fonctionnalisations avec ouverture de cycle, addition nucléophile, ou expansion de cycle font de ce noyau un squelette d'intérêt pour la diversité moléculaire en chimie. (Schéma 57)

⁷⁶ You, L.; Al-Rashid, Z. F.; Figueroa, R.; Ghosh, S. K.; Li, G.; Lu, T.; Hsung, R. P. *Synlett* **2007**, 1656.

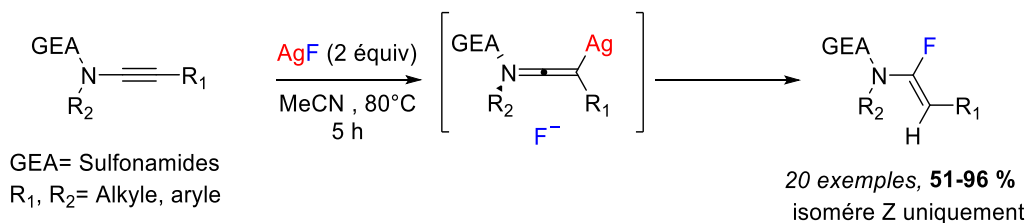
⁷⁷ Chen, L.; Cao, J.; Xu, Z.; Zheng, Z.-J.; Cui, Y.-M.; Xu, L.-W. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9574.



1.4.2- Activation par un métal

1.4.2.1- Via une catalyse à l'argent

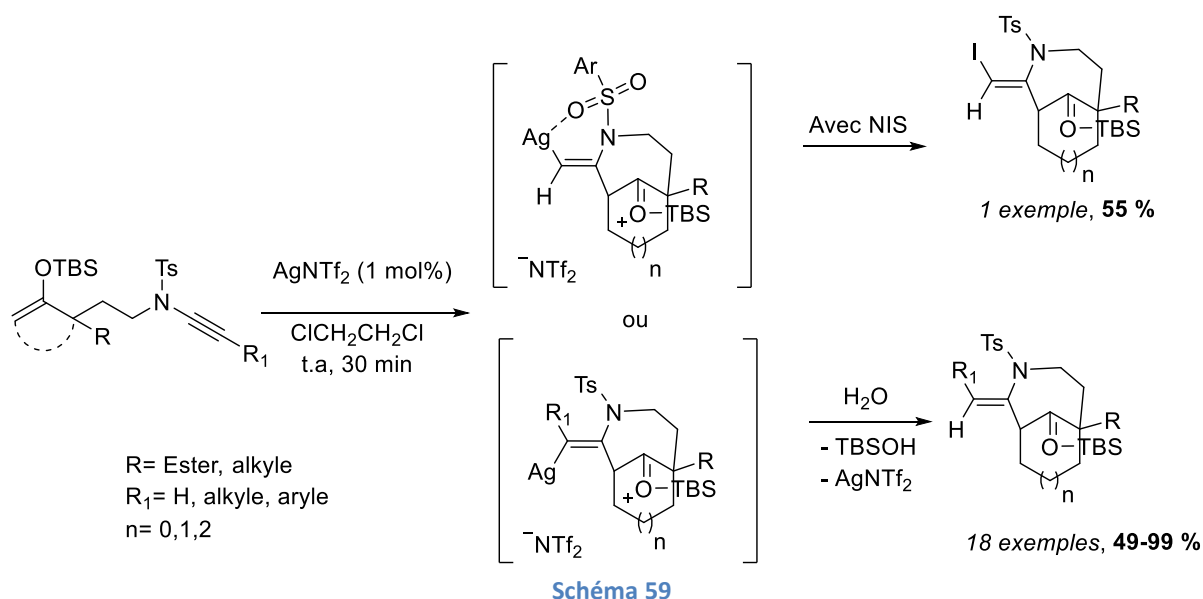
Afin d'inverser la stéréosélectivité des réactions, il est possible de passer par une activation de l'ynamide par un métal π -électrophile qui génère un ion céténiminium métallé pouvant être piégé par un nucléophile. L'insertion de ce nucléophile s'effectue sur le côté opposé au métal, qui par hydrolyse de l'énamide métallée, donne le produit *trans*. Dans cette lignée, l'équipe de Zhu⁷⁸ réalise en 2014 une *trans* hydrofluorination avec du fluorure d'argent pour accéder aux composés d'isomérisation Z. Cette méthode est complémentaire à celle décrite précédemment par Evano utilisant HF et qui selon une sélectivité opposée *cis* conduit aux composés d'isomérisation E (**Schéma 58**).



L'équipe de Miesch⁷⁹ a proposé la synthèse de multiples squelettes azabicycliques de taille variable à partir de dérivés d'yne-sulfonamides portant une fonction éther d'énol silylé. Cette réaction s'effectue *via* une catalyse à l'argent dans des conditions réactionnelles douces. Les composés pontés ont été obtenus exclusivement suivant un processus 7-exo-dig. Le protocole est applicable à une large gamme de substrats avec la présence de groupements aryles, alkyles diversement substitués en position terminale de l'ynamide ou avec la présence de fonctions éthers d'énol silylés cycliques ou acycliques de tailles variables sur l'azote de l'ynamide. L'intermédiaire vinyle-argent a pu être mis en évidence par iodolyse confirmant la chélation du métal par le groupement électroattracteur (**Schéma 59**).

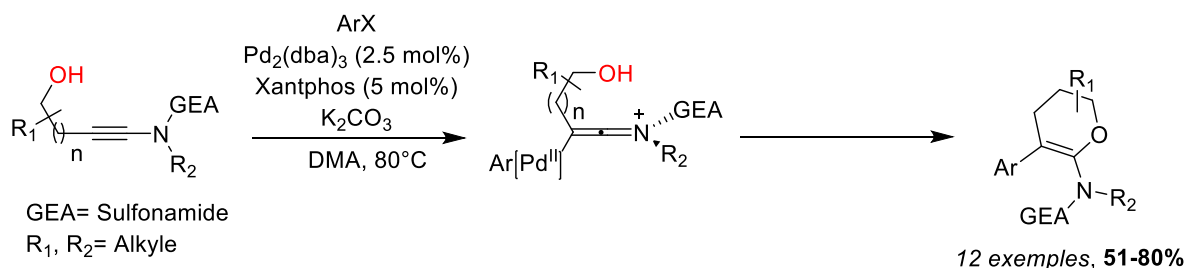
⁷⁸ Che, J.; Li, Y.; Zhang, F.; Zheng, R.; Bai, Y.; Zhu, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6240.

⁷⁹ Heinrich, C. F.; Fabre, I.; Miesch, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5170



1.4.2.2-Via une catalyse au palladium

L'utilisation de catalyseurs au palladium pour former un intermédiaire ion céténiminium palladié a été proposée par l'équipe d'Osuka⁸⁰ via l'utilisation de Pd₂(dba)₃ proposé comme source de palladium, et de xantphos comme ligand. Cet intermédiaire réagit sélectivement avec l'alcynol qui est déprotoné en présence de carbonate de potassium pour former le produit de cyclisation 6-endo-dig (**Schéma 60**).



Alors que de nombreuses méthodologies de synthèse découlent de la réactivité « ions céténiminium » issus de l'ynamide, ceux-ci ont également trouvé place en tant qu'acteurs dans certaines étapes clés de synthèse totale de composés naturels et/ou bioactifs comme par exemple dans la synthèse d'un récepteur antagoniste hNK-1⁸¹.

⁸⁰ Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6255

⁸¹ Nelson, T. D.; Rosen, J. D.; Smitrovich, J. H.; Payack, J.; Craig, B.; Matty, L.; Huffman, M. A.; McNamara, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 55

1.4.2.3-Via une catalyse à l'or

En plus des complexes d'argent ou de palladium, le métal qui est probablement le plus approprié pour l'activation de la triple liaison est l'or. En effet, les complexes d'or ont montré, au fil des années, être d'excellents catalyseurs électrophiles pour l'activation d'alcynes, et leurs utilisations avec les ynamides, plus riches en électrons, permettent d'envisager de nombreuses voies ambitieuses.

Les catalyseurs à l'or utilisent les états d'oxydation les plus stables de l'or : (+I) et (+III). Ces deux types de catalyseurs sont également d'excellents acides de Lewis. En présence d'ynamides, la formation d'ions céténiminius métallés par l'or est alors possible. Dans de nombreux exemples, le complexe d'or π -électrophile est introduit avec un oxydant nucléophile doux (Gp-O^-). Un intermédiaire N,O acétal de cétène métallé est formé et évolue en une espèce α -oxo-carbénioïde. (**Schéma 61**)

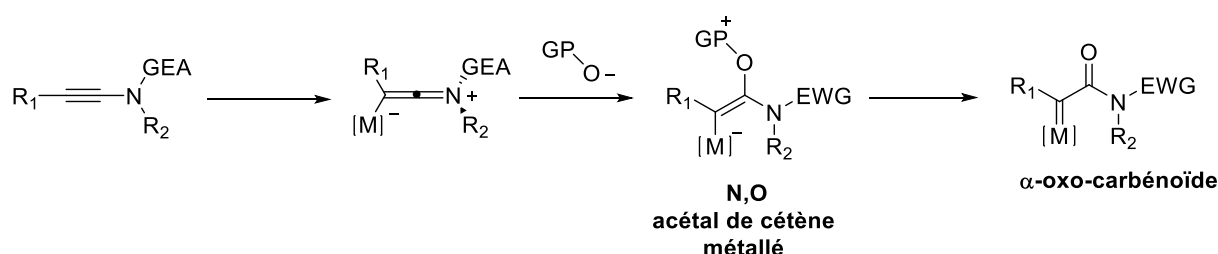


Schéma 61

La formation de l'intermédiaire N,O acétal de cétène métallé est important pour la réactivité de l' α -oxo-carbénioïde ou de l' α -imido-carbénioïde. Quelques oxydants nucléophiles doux sont présentés ci-dessous (**Schéma 62**).

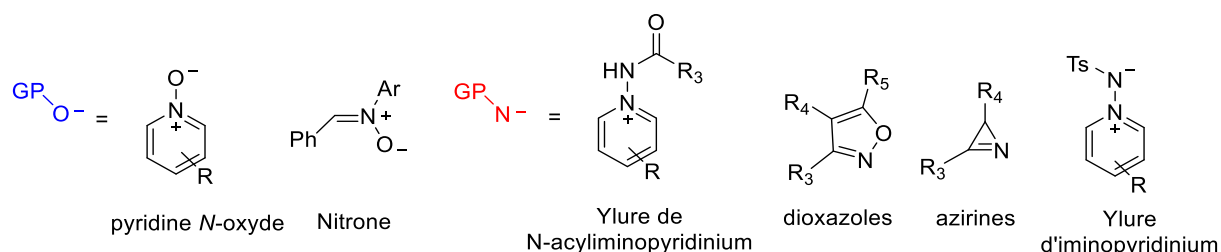


Schéma 62

Le schéma suivant résume quelques réactivités importantes de cet intermédiaire carbénioïde et le potentiel de ces réactions. L'utilisation de dérivés de pyridine N-oxyde est rapportée par de nombreuses équipes et plus particulièrement par celle de Davies⁸² qui décrit plusieurs méthodes *via* le passage par l' α -oxo-carbénioïde.⁸³ L'un des exemples marquants consiste en l'ajout d'allyle sulfide provoquant un réarrangement sigmatropique [3+2] conduisant aux produits soufrés avec de bons rendements. Selon le même principe, Ye⁸⁴ incorpore dans le milieu un indole et Liu,⁸⁵ avec un oxydant de type nitron, introduit un imide pour former des α -amino-amides (**Schéma 63**).

⁸² Dos Santos, M.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6001.

⁸³ Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 379.

⁸⁴ Li, L.; Shu, C.; Zhou, B.; Yu, Y.-F.; Xiao, X.-Y.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4057.

⁸⁵ Mukherjee, A.; Dateer, R. B.; Chaudhuri, R.; Bhunia, S.; Karad, S. N.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15372.

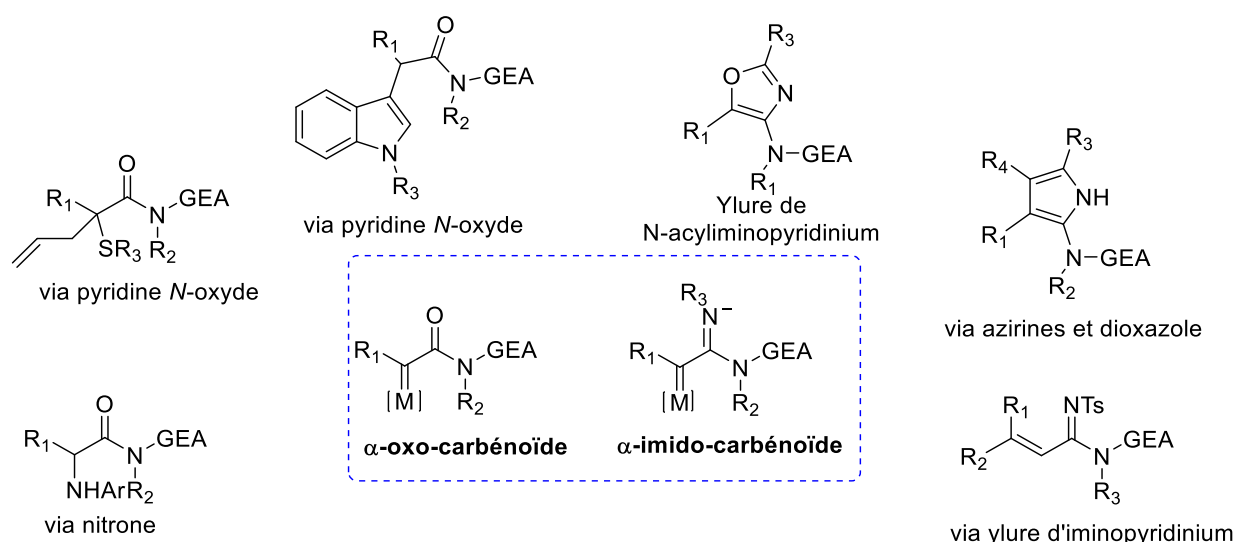


Schéma 63

Toujours *via* l'utilisation des pyridines *N*-oxydes, des ylures de N-acyliminopyridinium ou des nitrones, d'autres réactifs peuvent être utilisés pour former des structures toujours plus complexes. De telles réactions ont été largement étudiées depuis 2015 et des exemples représentatifs ont été décrits avec l'utilisation de dioxazoles,⁸⁶ d'isoxazoles⁸⁷ ou d'azirines.⁸⁸ Du fait de la réactivité exceptionnelle des catalyseurs à l'or, une multitude de méthodes intra ou intermoléculaires a pu voir le jour (Schéma 63).⁸⁹

Dans ce but, l'équipe de Yang⁹⁰ a décrit la synthèse de noyaux spirocycliques ou pyrrolidinoindolines. Ce noyau est un intermédiaire clé pour la synthèse totale de produit naturel comme l'Aspidospermidine ou l'Elacomine. (Schéma 64)

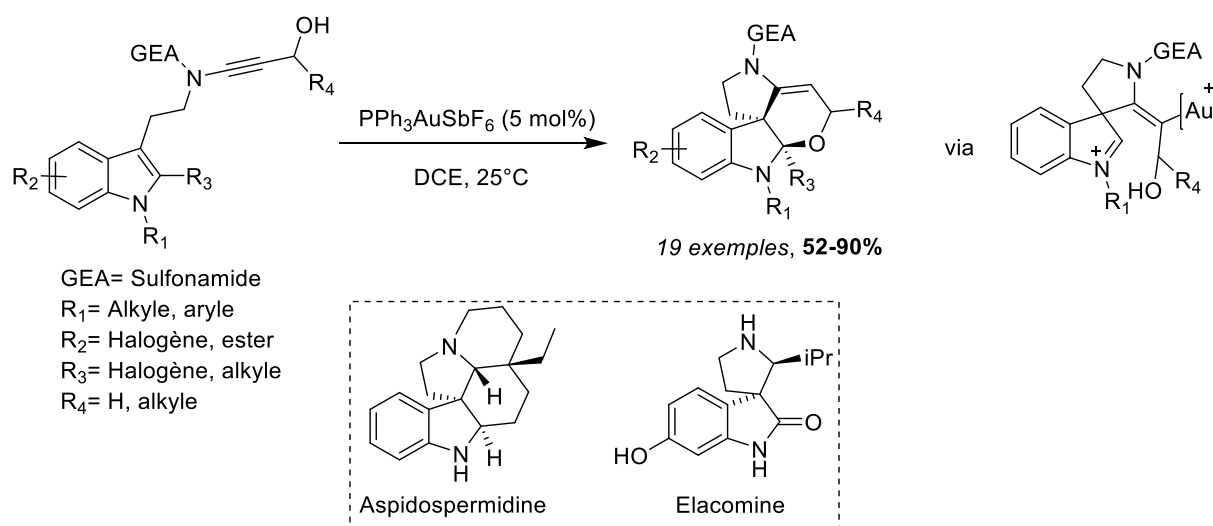


Schéma 64

⁸⁶ Chen, M.; Sun, N.; Chen, H.; Liu, H. *Chem. Commun.* **2016**, 52,6324

⁸⁷ (a) Zhou, A.-H.; He, Q.; Shu, C.; Yu, Y.-F.; Liu, S.; Zhao, T.; Zhang, W.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1265
 (b) Xiao, X.-Y.; Zhou, A.-H.; Shu, C.; Pan, F.; Li, T.; Ye, L.-W. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 1854.

⁸⁸ Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 30

⁸⁹ Evano, G.; Lecomte, M.; Thilmany, P.; Theunissen, C. *Synthesis*. **2017**, 49, 3183

⁹⁰ Zheng, N.; Chang, Y.-Y.; Zhang, L.-J.; Gong, J.-X.; Yang, Z. *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 371

L'utilisation de catalyseurs à l'or ou de complexes d'or permet de réaliser d'autres réactions sur les ynamides. Le groupe de Gagosz⁹¹ a décrit très récemment un nouveau protocole pour la synthèse d'une variété d'hétérocycles aromatiques azotés par une réaction formelle de déhydro-Diels – Alder catalysée par l'or (**Schéma 65**).

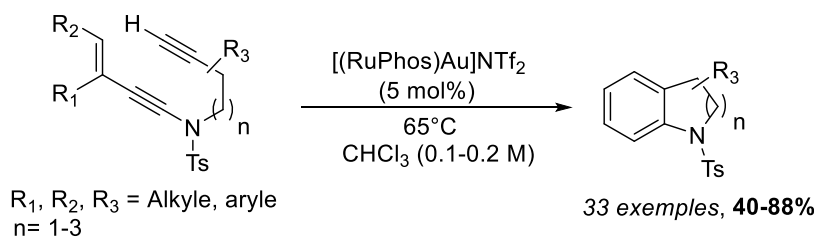


Schéma 65

1.4.3- Activation par les ions halogénium

Les ions halogénium ont démontré une réactivité importante pour la génération d'ions céténiminium activés. Les agents d'halogénéation électrophiles sont constitués soit d'atomes d'iode ou de brome. Ils permettent la formation sur la triple liaison d'un pont halogénium, lui-même, en équilibre avec l'ion céténiminium halogéné. L'intermédiaire peut ensuite être attaqué par de multiples nucléophiles pour donner les produits halogénés (**Schéma 66**).

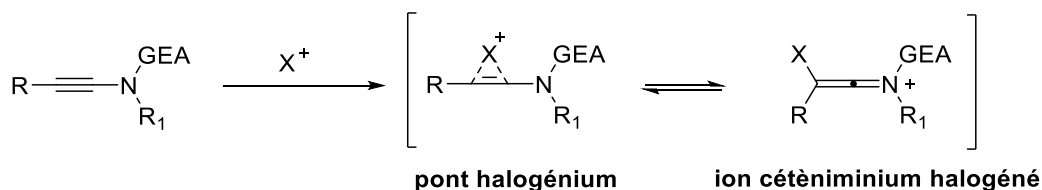


Schéma 66

Un premier exemple décrit par le groupe d'Iwasawa utilise le monobromure d'iode.⁹² Les auteurs décrivent une réaction régio- et stéréosélective *via* la formation d'un intermédiaire céténiminium halogéné. Le réactif halogéné est soit d'origine commerciale, soit produit *in-situ* par réaction entre le *N*-iodosuccinimide (NIS) et le bromotriméthylsilane (TMSBr). La méthode tolère un spectre large d'ynamides avec comme groupement électroattracteur des sulfonamides, oxazolidinones ou carbamates. Les rendements des différentes méthodes sont très proches et permettent l'obtention de 1-bromo-2-iodo-énamides de d'isométrie *E* avec de bons rendements (**Schéma 67**).

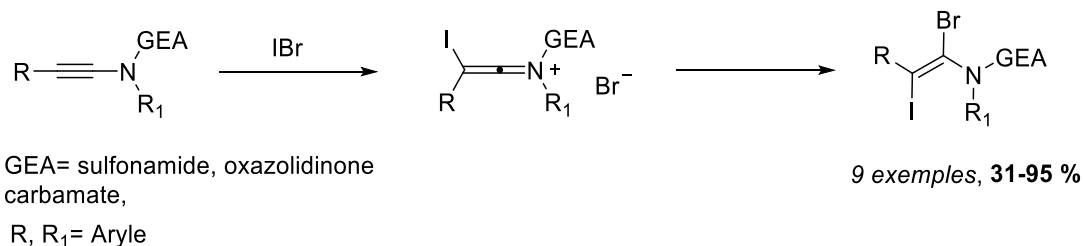


Schéma 67

⁹¹ Zhao, Q.; Rayo, D. F. L.; Campeau, D.; Daenen, M.; Gagosz F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1

⁹² Ide, M.; Yauchi, Y.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3262

L'accès aux énamides dihalogénées représente un challenge important. Zhu⁹³ démontre une autre méthodologie qui est complémentaire à la méthode décrite précédemment. Sur des ynamides vrais, l'utilisation du diiode en présence d'un oxydant (TBHP) et d'une amine permet d'accéder à des énamides polysubstitués. L'intermédiaire ion céténiminium dihalogéné subit ensuite une attaque nucléophile régiosélective (**Schéma 68**).

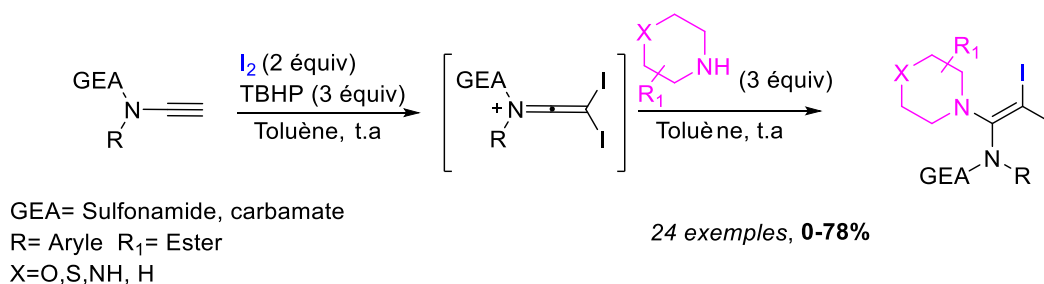


Schéma 68

Dans l'exemple que rapporte le groupe de Huang,⁹⁴ l'intermédiaire céténiminium halogéné **I** peut être piégé par l'eau présente dans le milieu réactionnel. Cela permet de former un intermédiaire iodo-énol **II**. Grâce à la tautomérie céto-énolique, un iodo-amide **III** est formé. Par la suite, l'intermédiaire radical **IV** peut être généré à travers un clivage homolytique de la liaison C-I. Lors du traitement avec O₂, une espèce peroxyde **V** est obtenue libérant ensuite un radical hydroxyle permettant l'accès à des α-cétoimides. Le radical hydroxyle peut se combiner avec le radical iodé pour entraîner la formation d'acide hypoiodéux (HIO). La protonation supplémentaire des α-céto-imides sous des conditions acides conduit aux acétoamides N-monosubstitués (**Schéma 69**). Une méthode équivalente a été décrite la même année par l'équipe de Iwasawa,⁹⁵ la double oxydation étant alors promue par un mélange NIS/DMSO.

⁹³ Huang, H.; Tang, L.; Han, X.; He, G.; Xi, Y.; Zhu, H. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4321

⁹⁴ Huang, H.; He, G.; Zhu, X.; Jin, X.; Qiu, S.; Zhu, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7174

⁹⁵ Chikugo, T.; Yauchi, Y.; Ide, M.; Iwasawa, T. *Tetrahedron.* **2014**, 70, 3988

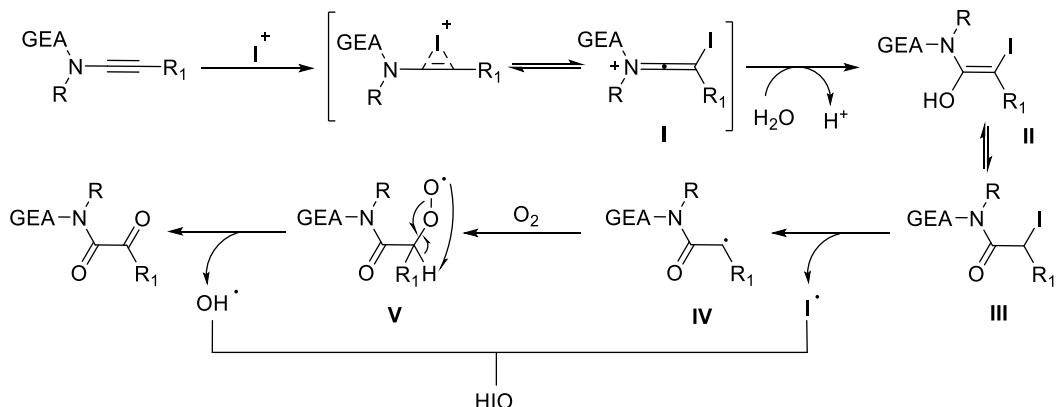
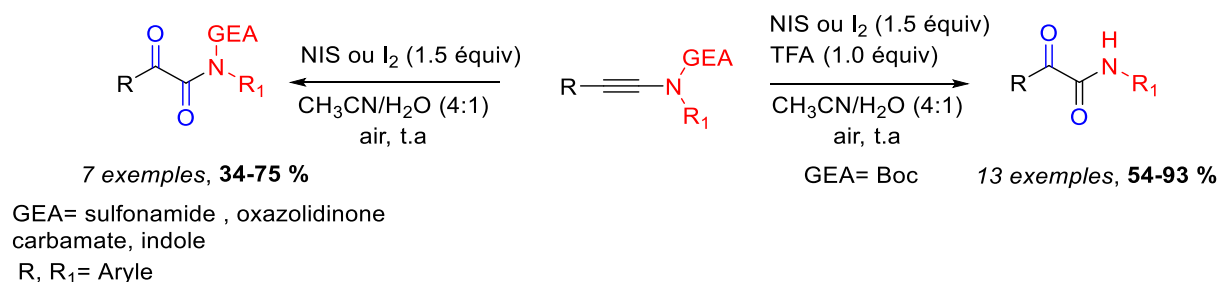


Schéma 69

L'oxydation par le DMSO permet également le développement de réactions intramoléculaires. Le groupe de Sahoo⁹⁶ propose en présence du couple halogène/oxydant un accès aux pyrrolidones *via* une cyclisation oxydative 5-exo-dig. L'ajout d'acide triflique (TfOH) sur ce noyau permet de valoriser leur méthodologie avec la formation de spiro-pyrrolidones par cyclisation électrophile. (Schéma 70)

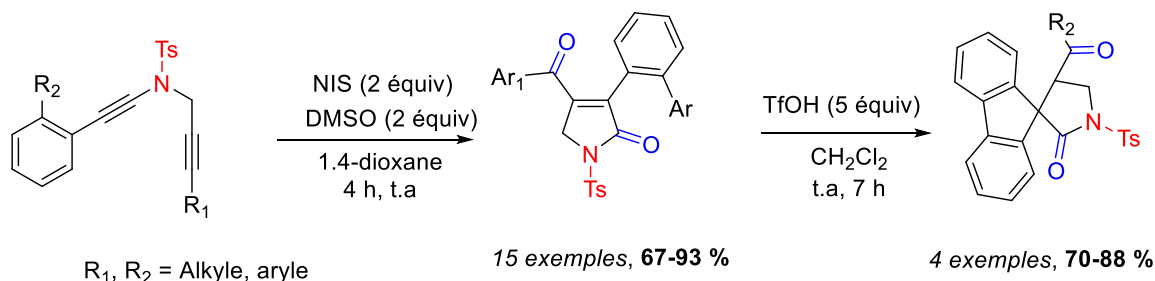


Schéma 70

Un mécanisme de cyclisation oxydative 5-exo-dig est proposé par les auteurs. La réaction débute par l'attaque du DMSO sur l'espèce ion céténiminium I, obtenu à partir de l'ynamide et du NIS pour délivrer un cétène N, O-acétal II, qui subit une cyclisation 5-exo-dig de type S_N2 sur l'alcyne rattaché à l'azote qui est activé avec le deuxième équivalent de NIS pour donner III. La cyclisation 5-exo-dig est favorisée par rapport à la cyclisation 6-endo-dig conformationnellement défavorable de par l'encombrement stérique entre les deux atomes d'iode. L'expulsion de l'iode par attaque du DMSO sur la double liaison exocyclique génère alors IV. Enfin, l'attaque de l'iode permet la formation du produit désiré V. (Schéma 71)

⁹⁶ Prabagar, B.; Nayak, S.; Prasad, R.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3066

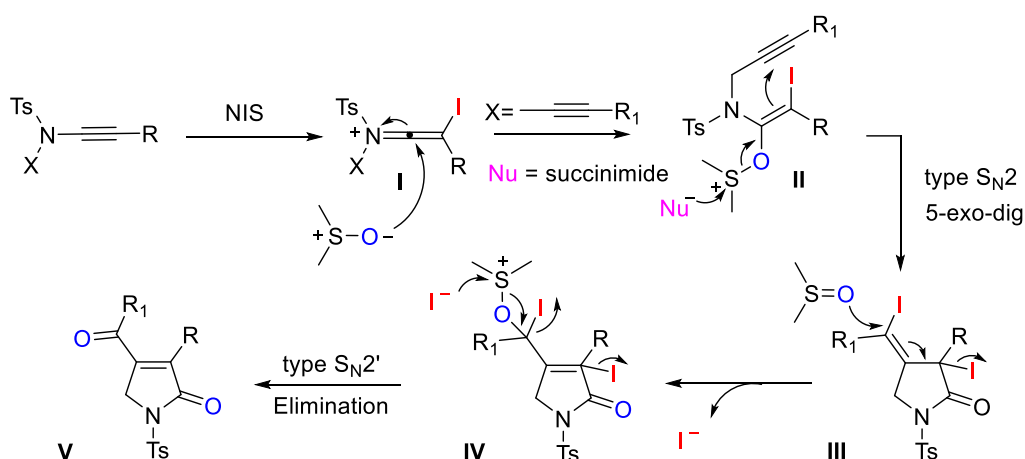
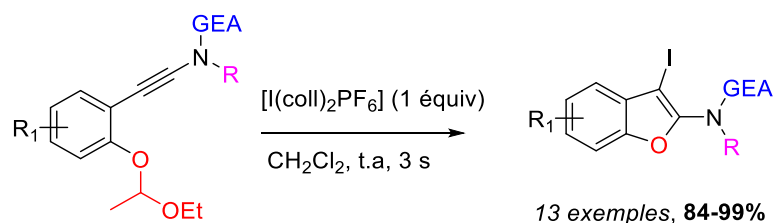


Schéma 71

Afin d'améliorer l'accès aux dérivés des noyaux 2-amidobenzofuranes et 2-amidobenzothiophènes, le groupe de Wang⁹⁷ a publié une réaction de cyclisation électrophile d'ynamides substitués par un motif o-anisole ou o-thioanisole sur la position terminale de l'ynamide. Cette cyclisation électrophile utilise des agents d'halogénéation de type I₂ ou NBS permettant la formation de composés 3-halo-2-amidobenzofuranes ou 3-halo-2-amidobenzothiophènes. Ces produits de réaction peuvent être ensuite engagés dans des réactions de couplage palladié telles que Suzuki-Miyaura, Sonogashira ou Heck. Une extension de cette méthode, décrite par le groupe d'Okitsu,⁹⁸ permet de réaliser une réaction de cyclisation électrophile dans un temps très court. Les agents d'iode classiques sont remplacés par le bis(2,4,6-collidine) iodonium hexafluorophosphate [I(coll)₂PF₆] (Schéma 72). Les avantages des sels d'hexafluorophosphate comparés aux sels de perchlorate décrits par Barluenga ou autre agent d'iode sont liés à la sécurité de leur préparation, leur facilité d'utilisation et leur faible hygroscopicité.



GEA= Sulfonamide, lactame
R= Alkyle
R₁= OMe, NO₂

Schéma 72

Plusieurs exemples sont rapportés avec une variation du groupement électroattracteur sur l'azote de l'ynamide. Cependant, ce changement de groupement électroattracteur ne provoque pas d'effet électronique incompatible pour la réaction de cycloisomérisation d'ynamides. Un mécanisme hypothétique a été soumis par les auteurs qui débute par une addition électrophile sur l'ynamide avec du réactif d'iode I(coll)₂PF₆ sur l'ynamide pour former l'ion céténiminium **A** et la 2,4,6-collidine qui est libérée. L'addition nucléophile de l'oxygène de l'éthoxyéthyléther donne l'intermédiaire **B**, qui subit la perte du groupe éthoxyéthyle, alors piégé par la 2,4,6-collidine pour obtenir le noyau benzofurane

⁹⁷ Kong, Y.; Yu, L.; Fu, L.; Cao, J.; Lai, G.; Cui, Y.; Hu, Z.; Wang, G. *Synthesis* **2013**, 45, 1975

⁹⁸ Okitsu, T.; Nakata, K.; Nishigaki, K.; Michioka, N.; Karatani, M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5914

et le sel de collidinium qui est régénéré. Les auteurs considèrent que toutes les étapes, la formation de **A**, la cyclisation et l'élimination du groupe éthoxyéthyle sont très rapides puisque la réaction se termine en trois secondes. (Schéma 73)

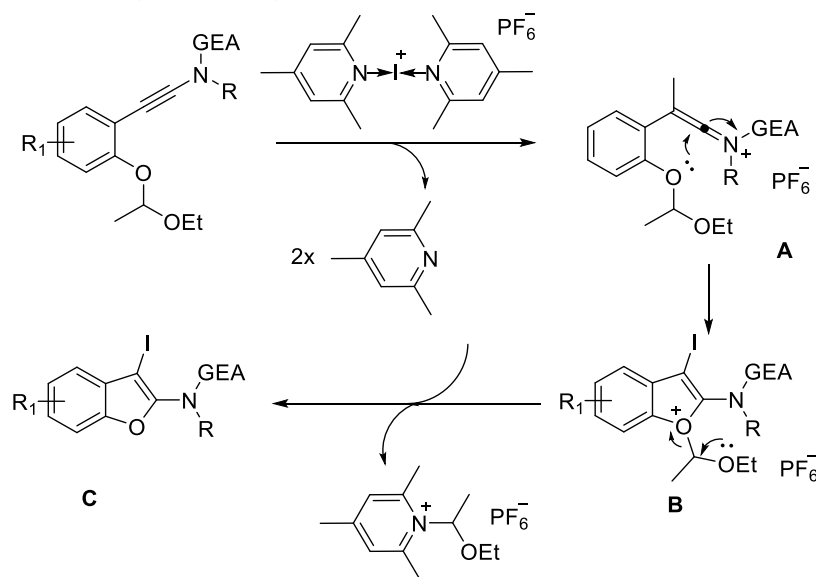


Schéma 73

Lors de notre étude bibliographique, plusieurs exemples d'activation de la triple liaison d'ynamides ont été évoqués, permettant l'accès à de multiples molécules azotées. Les utilisations de métaux, d'électrophiles, d'acide de Lewis ou de Brønsted pour cette activation font l'objet de nombreuses recherches. Ainsi, au cours des prochains chapitres, nous nous proposons de décrire ces résultats en rapport avec les travaux effectués.

1.5- Présentation des projets de recherche

Le but de notre projet de recherche a été de développer de nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation directe, catalysée ou assistée par des métaux, de divers sites sur les ynamides. En mettant au point des réactions chimio-, régio- et éventuellement énantiosélectives, nous souhaitons créer des outils permettant d'accéder à de nouveaux blocs moléculaires ou bien faciliter l'accès à des composés d'intérêts biologiques *via* l'application de ces outils dans des voies de synthèses.

1) Dans un premier temps, nous nous intéresserons à l'étude de la réaction de carbozincation des ynamides. À la vue des données de la littérature, l'utilisation d'un métal peu coûteux et non toxique est peu décrite et souvent limitée à une seule famille de composé (i.e. les ynamides comportant un carbamate cyclique sur l'azote). Dans le but de développer une chimie éco-compatible et d'étudier la réactivité de métaux peu communs pour la réaction de carbométallation d'ynamides, nous nous attacherons à mettre au point cette stratégie de synthèse *via* l'utilisation du cobalt et tenterons de comprendre le mécanisme mis en jeu lors de ces réactions. (Schéma 74)

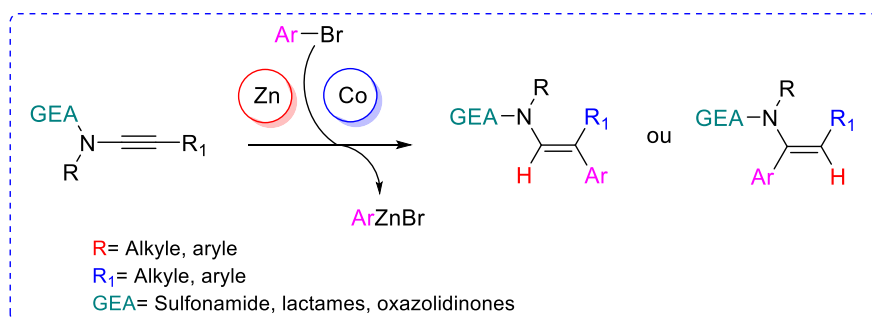


Schéma 74

2) Dans un second temps, nous étudierons la réactivité des ynamides *N*-carbamates en présence d'acides de Lewis, nous permettant ainsi le développement de deux méthodologies pour l'accès à des cycles ou polycycles d'intérêts biologiques. Ces méthodes s'effectueront dans des conditions douces avec une quantité catalytique de Rh(I) ou stœchiométrique de sel de zinc (II). Les cycles ou polycycles obtenus pourront ainsi être post-fonctionnalisés par une réaction d'oxyamidation en présence d'une amine ou d'un alcool pour augmenter la diversité moléculaire. Un processus tandem cycloisomérisation/oxyamidation sera aussi mis en place sur les ynamides afin de développer une méthode économe en atome et en énergie (Schéma 75).

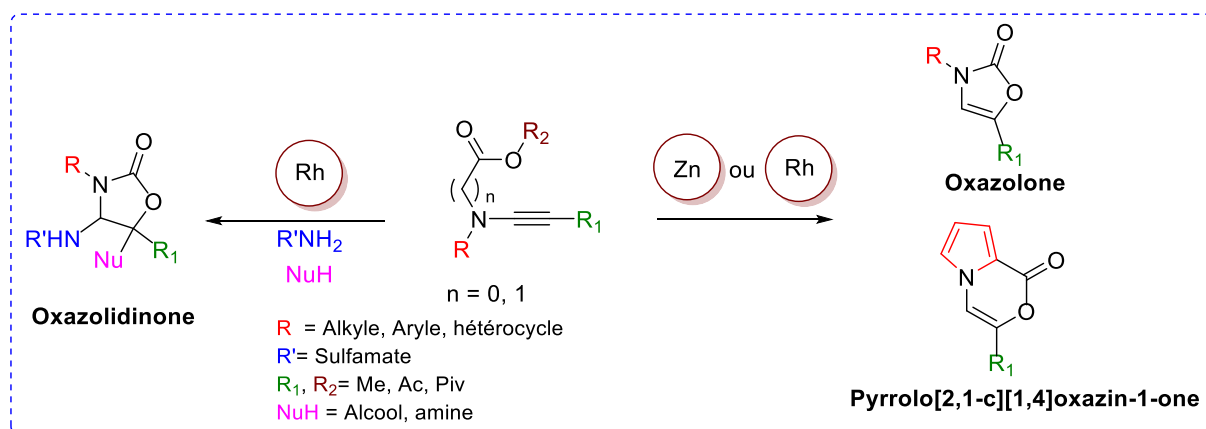


Schéma 75

3) Dans un troisième temps, nous étudierons la cyclisation électrophile d'ynamides. Malgré de nombreux travaux décrits dans la littérature sur les alcynes, il n'existe que très peu d'exemples utilisant une gamme élargie d'électrophiles sur les ynamides. En s'appuyant sur ces quelques exemples, nous pourrions alors synthétiser dans un temps très court des dérivés halogénés ou chalconés de 3-amino-isocoumarines, qui pourront par la suite être sélectivement fonctionnalisés *via* des couplages métallo-catalysés (Schéma 76).

4) Pour conclure, nous nous intéresserons à la réactivité des ions céténiminiums. Cet intermédiaire généré à partir d'ynamide en milieu acide, nous permettra de proposer deux nouvelles méthodes de cyclisation ouvrant l'accès à divers hétérocycles. Dans un premier temps, nous obtiendrons la formation très rapide de noyaux 3-amino-isocoumarines non substitués en position C4 par une réaction ultra-rapide de cycloisomérisation *via* l'ajout d'acide de Brønsted ou d'acide de Lewis. Notre seconde voie de recherche utilisera un processus tandem, à partir de benzaldéhyde ortho substitué par un alcyne bromé. Nous pourrions ainsi avoir accès à des noyaux 3-amino isochromènes-selon la séquence couplage/cycloisomérisation/addition nucléophile. (Schéma 77-78)

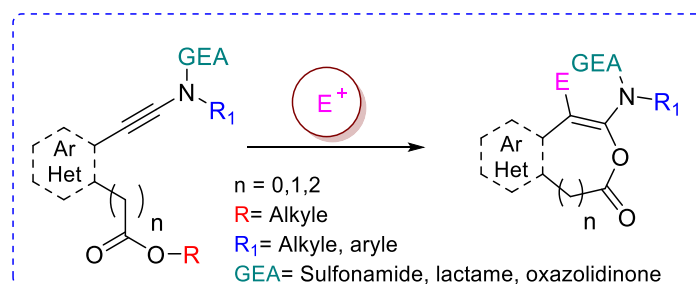


Schéma 76

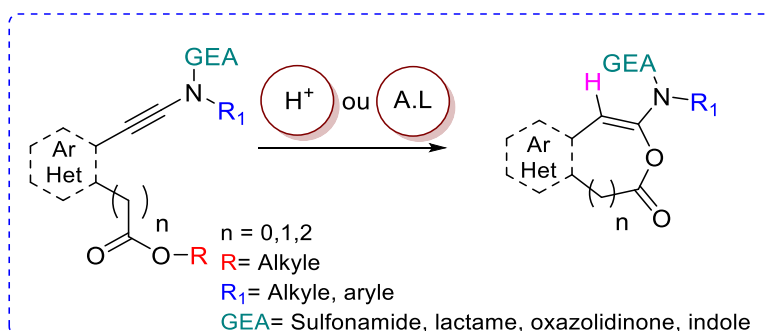


Schéma 77

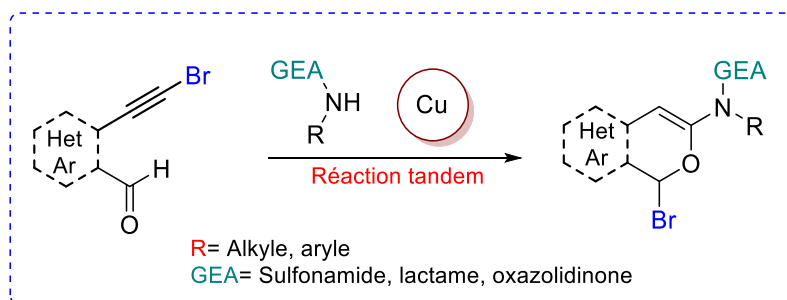


Schéma 78

2.Carbozincation d'ynamide catalysé par le cobalt

2.1-Introduction

Au cours des prochaines années, la chimie et, plus particulièrement, la chimie organique aura à composer avec les problèmes d'environnement et de pénurie des matières premières. Il est à noter que durant le siècle dernier, la chimie organique est devenue une composante fondamentale de l'industrie chimique et pharmaceutique et qu'elle a eu un impact considérable sur notre santé et notre qualité de vie. Toutefois, l'utilisation de métaux toxiques et coûteux dans les processus chimiques, menace sérieusement son avenir, et lui confère une mauvaise image en termes de sécurité et d'environnement. Récemment, l'industrie chimique a profondément évolué. Cette filière a maintenant la préoccupation permanente d'utiliser des métaux peu toxiques et peu onéreux afin d'intégrer les principes d'une chimie durable dite chimie éco-compatible ou chimie verte.

Au cours du chapitre précédent, nous avons rapporté les travaux de Lam⁹⁹ sur l'étude de la réaction de carbozincation des ynamides. L'utilisation de catalyseur au rhodium dans cette méthode représente un inconvénient de taille. Une montée en échelle n'est pas envisageable avec ce type de métal ; Le rhodium étant l'un des métaux les plus rares, peu abondant, et très coûteux, son remplacement dans les réactions de chimie organique représente un challenge d'intérêt. Il est envisageable d'utiliser d'autres métaux pour le remplacer. Pour cela, l'étude de la littérature nous permettra de trouver un métal approprié répondant aux caractéristiques nécessaires au développement d'une nouvelle méthode efficace pour l'accès aux énamides tri- ou tétra-substituées. Plus précisément, l'étude des différents métaux utilisés lors la carbozincation d'alcyne, nous conduira à trouver le meilleur candidat possible pour réaliser la carbozincation d'ynamide.

2.1.1-Carbozincation d'alcyne catalysée par des métaux

Les travaux pionniers sur la carbozincation des alcyne internes ont été décrits par l'équipe de Negishi.¹⁰⁰ En présence d'une quantité stœchiométrique de dichlorure de zirconocène, un seul exemple est rapporté avec une régiosélectivité intéressante. Et, pourtant pendant de nombreuses années, seul cet exemple démontre ce type de réactivité (**Schéma 79**).

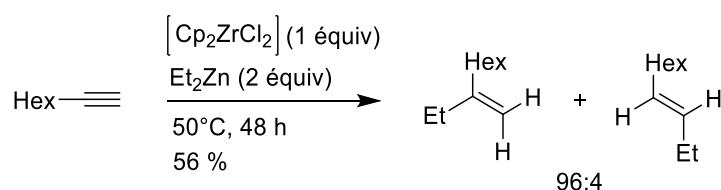


Schéma 79

Par la suite, le groupe de Knochel¹⁰¹ démontre l'utilisation d'un catalyseur au nickel pour effectuer la *syn*-carbozincation d'alcyne internes non activés. Cette réaction peut s'effectuer dans des conditions de basse température avec des diorganozinciques aromatiques ou aliphatiques s'insérant *via* une *syn*-addition sur des dérivés de phénylacétylène avec une excellente stéréosélectivité envers les isomères *Z* (**Schéma 80**).

⁹⁹ Gourdet, B.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802

¹⁰⁰ E.-I. Negishi, D. E. van Horn, T. Yoshida, C. L. Rand *Organometallics* **1983**, *2*, 563

¹⁰¹ a) T. Stüdemann, P. Knochel. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 93 b) T. Stüdemann, M. Ibrahim-Ouali, P. Knochel. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 1299

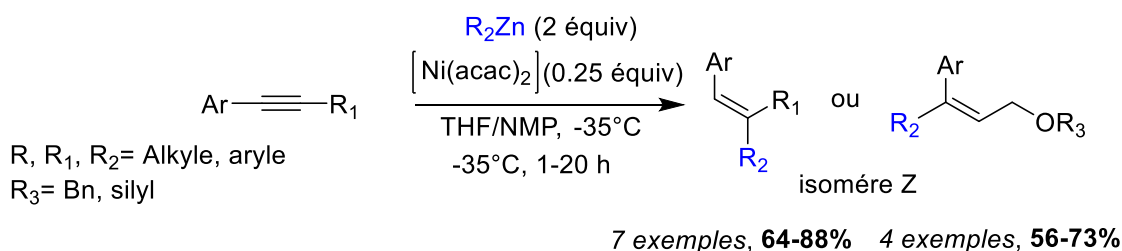


Schéma 80

La carbozincation d'alcyne selon un processus *anti* a été rapportée par Hu¹⁰² avec l'utilisation d'un catalyseur au fer. L'intermédiaire vinyle-zinc peut être formé à partir de poudre de zinc, de bromure de fer (II) et d'iodure de triméthylsilane dans le DMA à température ambiante selon le mécanisme ci-dessous. La réduction du catalyseur Fe (II) avec Zn forme un intermédiaire Fe (I) qui réagit avec l'iodure d'alkyle pour conduire au radical alkyle par transfert d'un seul électron. Ce radical alkyle attaque la position la moins stériquement encombrée sur l'alcyne pour former un radical alcényle linéarisé I en raison de la stabilisation par résonance du radical de type π par le cycle aromatique. La géométrie linéaire permet à l'ion Fe (I) d'attaquer plus favorablement le côté stériquement moins encombré du radical π , formant un complexe Fe (II)-alcényle II dans lequel les groupes aryle et alkyle sont disposés de manière *cis* l'un par rapport à l'autre. L'échange suivant Fe-Zn conduit à un alcénylzinc (III) et régénère le catalyseur Fe (II) (Schéma 81).

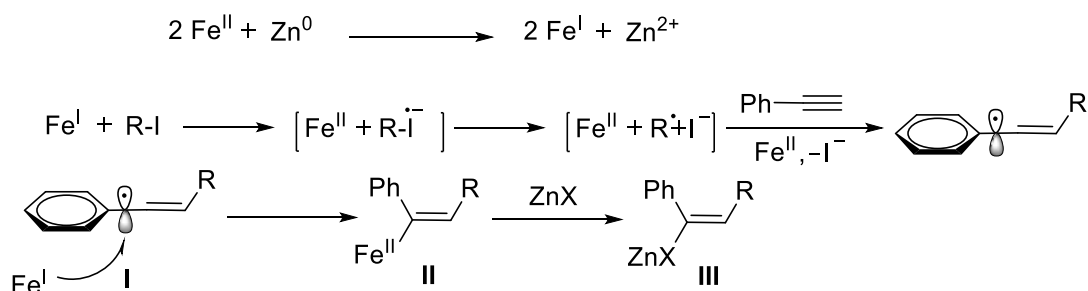
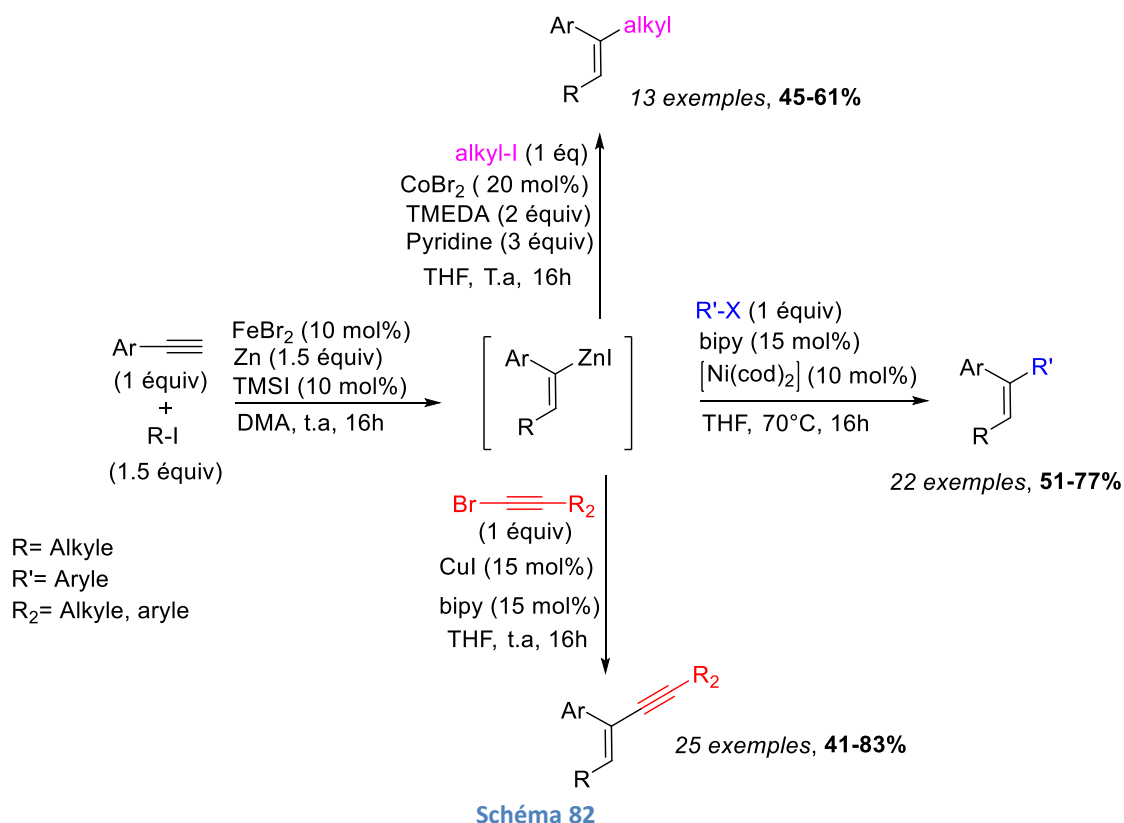


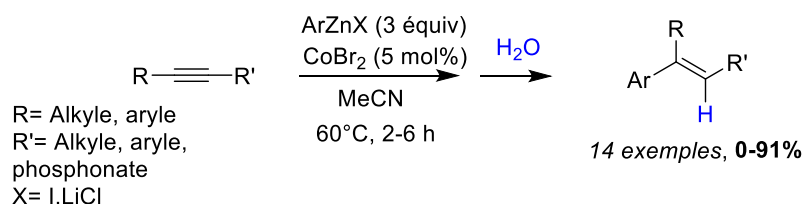
Schéma 81

Après la formation de l'organozincique, des systèmes catalytiques à base de nickel, cobalt ou cuivre permettent une fonctionnalisation variée grâce à la création de liaison carbone-carbone d'hybridation différente. Cette méthode a une grande tolérance aux groupements fonctionnels. En outre, la haute stéréosélectivité et stéréospécificité, ainsi qu'une anti-sélectivité inhabituelle pour la carbozincation, font de ce procédé un outil de synthèse organique stéréosélective intéressant (Schéma 82).

¹⁰² Cheung, C-W.; Hu, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18439



Comme le décrivent Oshima¹⁰³ puis Yoshikai,¹⁰⁴ l'utilisation d'autres métaux est possible. En présence de catalyseurs au cobalt, la réaction d'arylzincation des alcynes non activés peut être réalisée ; mais les résultats rapportés dans ces deux cas divergent par les conditions différentes utilisées. Dans un premier temps, la méthode d'Oshima démontre l'obtention de vinylzincique *via* l'utilisation de CoBr₂ dans l'acétonitrile en présence d'un complexe Ar-ZnI.Cl avec une très bonne stéréosélectivité et de bons rendements. Dans un deuxième temps, le système mis au point par le groupe de Yoshikai exploite un transfert 1,4 de l'atome de cobalt pour fournir un arylzincique *ortho*-vinyl. Les rendements de réaction sont meilleurs à partir des dérivés de dialkylacétylènes. Cependant, la régiosélectivité n'est observable que dans les cas utilisant des dérivés de phénylacétylène, l'encombrement stérique provoqué par le groupement alkyle ne suffit pas à assurer une sélectivité. Il est important de noter que l'intermédiaire arylzincique *ortho*-vinyl peut être ensuite piégé en présence d'un électrophile. Ces structures peuvent réagir *via* des réactions de couplage métallo catalysé pour donner des structures alcéniques complexes. Yoshikai¹⁰⁵ et ses collaborateurs décrivent en 2015 une extension de cette méthodologie utilisant des organozinciques comportant un groupement alcène, ce dernier permettant des réactions de post-fonctionnalisation de type Diels-Alder, par exemple (Schéma 83).



¹⁰³ Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2373

¹⁰⁴ Murakami, K.; Dong, J.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9610

¹⁰⁵ Wu, J.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 336–340

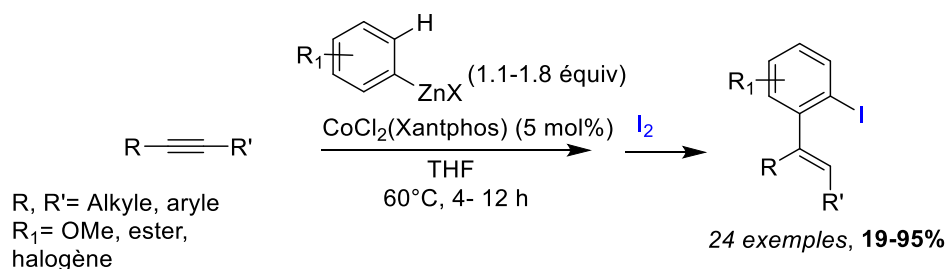


Schéma 83

Un nouveau résultat rapporté en 2016 toujours par le groupe de Yoshikai¹⁰⁶ démontre une extension de la méthode précédente avec un transfert 1,4 de l'atome de cobalt pouvant être intégré dans un processus en cascade de cyclisation, et cela en utilisant un réactif arylzincique avec un ester acétylénique ou des substrats de type cétone. Cette réactivité permet l'accès à des composés bicycliques (Schéma 84).

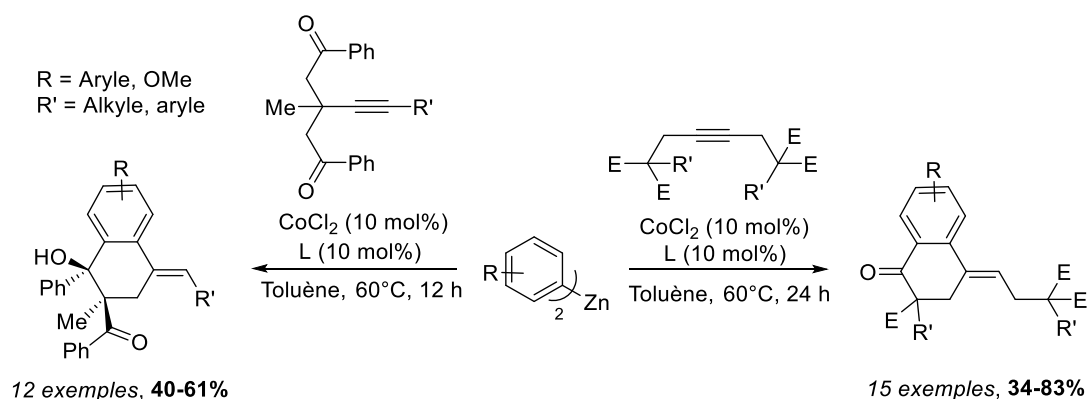


Schéma 84

L'arylzincation des alcynes internes non activés étant possible par catalyse au cobalt, des travaux ont également été menés par l'équipe de Gosmini.¹⁰⁷ Cette méthode commence par la formation de l'organozincique en présence de poudre de zinc, de chlorure d'allyle et d'un catalyseur de cobalt $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$. Une filtration de la réaction pour éviter un excès de poudre de zinc dans le milieu réactionnel est réalisée. Il est important d'indiquer que la présence du catalyseur au cobalt dans le milieu à l'issue de la synthèse du zincique permet de réaliser selon un processus monotope, la synthèse de composés vinyliques tri- et tétrasubstitués à partir d'alcynes internes ou terminaux. Les conditions de réaction pour ces deux étapes sont simples et efficaces car, à température ambiante elles ne nécessitent pas l'utilisation de solvants distillés ou toute autre précaution particulière (Schéma 85).

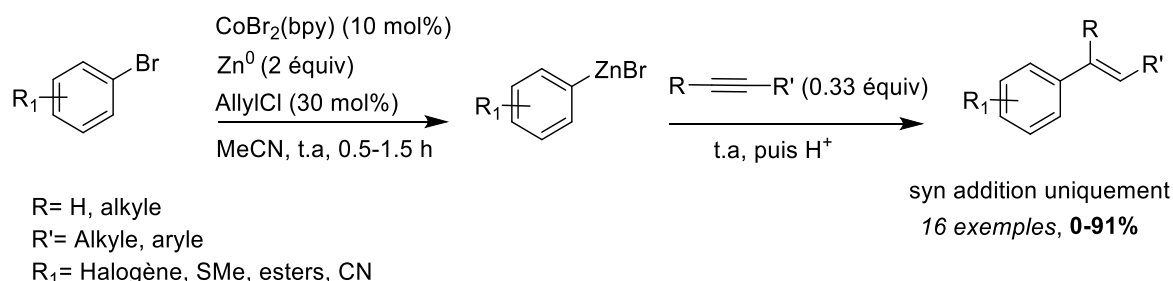


Schéma 85

¹⁰⁶ Yan, J.; Yoshikai, N. *ACS Catal.* **2016**, 6, 3738–3742

¹⁰⁷ Corpet, M.; Gosmini, C. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11561–11563

2.2 -Objectifs et Résultats

Au vu des travaux précités et dans le but d'accéder à des énamides tri ou tétrasubstitués, motifs étudiés au sein de notre laboratoire depuis quelques années, nous avons souhaité réaliser la carbozincation d'ynamides catalysée par le cobalt. Ce travail a été mené en collaboration avec l'équipe de C. Gosmini à l'Ecole Polytechnique de Palaiseau ainsi qu'avec M. Durandetti du laboratoire COBRA (Chimie Organique et Bioorganique - Réactivité et Analyse) à Rouen. Suite aux travaux préliminaires de M. Corpet¹⁰⁸ qui ont été réalisés durant sa thèse à l'Ecole Polytechnique de Palaiseau, il nous paraissait intéressant d'étudier le champ d'application de la réaction de carbozincation d'ynamide en présence de cobalt, métal peu coûteux et peu toxique (Schéma 86).

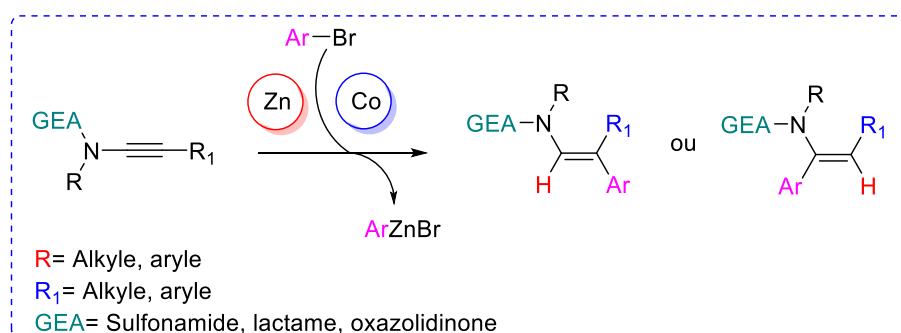


Schéma 86

2.2-1- Rappel sur les arylzinciques

2.2.1.1-Complexes bidentes du bromure de Cobalt (II)

Deux complexes de cobalt ont été utilisés au cours de cette étude, dans un premier temps, le dibromo-(2,2'-bipyridine) cobalt (II) ([CoBr₂(bpy)]) puis dans un second temps, le dibromo-(1,10 phénanthroline) cobalt (II) ([CoBr₂(phen)]). La synthèse de ces catalyseurs est relativement simple. En effet, l'ajout du ligand en quantité stœchiométrique dans une solution de bromure de cobalt (II) dans un solvant approprié permet l'obtention rapide de ces derniers (Schéma 87).

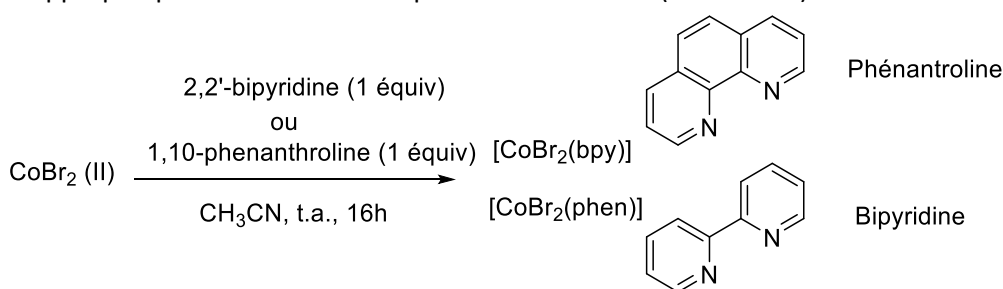


Schéma 87

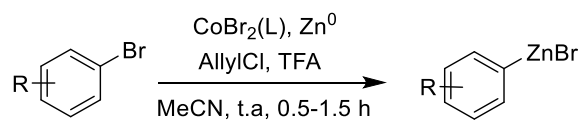
Le choix du solvant est primordial pour l'utilisation de ces deux catalyseurs. L'équipe de Gosmini a remarqué que ces deux catalyseurs sont presque totalement insolubles dans les solvants classiques (THF, CH₂Cl₂, Et₂O, CHCl₃, toluène...). L'utilisation de solvants plus polaires (DMSO, DMF) provoque une décomposition importante des complexes et, seul l'acétonitrile utilisé lors de leur synthèse permet de les solubiliser sans les dénaturer trop rapidement. Les deux complexes étant partiellement solubles dans l'acétonitrile, il en résulte que le rendement de la synthèse des complexes est limité. En effet,

¹⁰⁸ Thèse de Martin Corpet, Ecole Polytechnique de Palaiseau, 2013

une partie du complexe reste en solution lors de la filtration. De nombreuses méthodes d'analyses classiques ne permettent pas de caractériser ces complexes. L'analyse des spectres RMN ^1H démontre la présence de ligands liés au cobalt due à une distorsion des signaux causée par le paramagnétisme des complexes de cobalt (II). La couleur des catalyseurs (bleu pour $[\text{CoBr}_2(\text{phen})]$) (gris pour $[\text{CoBr}_2(\text{bpy})]$) et l'analyse élémentaire démontrent la formation de ces catalyseurs. En conclusion, l'utilisation au cours du temps de ces catalyseurs est possible grâce à leur faible décomposition dans la durée et, cela, sans précaution particulière pour le stockage.

2.2.1.2-Synthèse de bromures d'arylzinc avec les complexes de Cobalt (II)

Ces dernières années, le groupe de Périchon¹⁰⁹ s'est focalisé sur le développement de méthodes électrochimiques pour la synthèse de bromure d'organozincique catalysé soit par des complexes de nickel dans le diméthylformamide, soit par des d'halogénures de cobalt moins nocifs et moins chers dans des mélanges DMF-pyridine ou acétonitrile-pyridine. Un procédé utilisant l'acétonitrile pur comme solvant et du bromure de cobalt (II) comme catalyseur a été développé, permettant ainsi l'électrosynthèse efficace d'espèce organozincique à partir de bromure d'aryle. Ces procédés électrochimiques ont permis la découverte d'une synthèse chimique facile et reproductible de composé organozincique aromatique à partir de bromures ou d'iodures aromatiques (Ar-X). Une explication de cette réactivité a été rapportée par les auteurs. Les halogénures aromatiques sont réduits dans l'acétonitrile par de la poussière de zinc qui est activée par une petite quantité d'acide trifluoroacétique (TFA) et, tout cela en présence d'un halogénure de cobalt (II) comme catalyseur. Il a été démontré que les proportions de sous-produits Ar-H et Ar-Ar peuvent être significativement réduites lorsque, dans une étape préliminaire de « prétraitement », une quantité catalytique d'additif réagit avec la poussière de zinc activé et le catalyseur au cobalt (II). Les additifs peuvent être des halogénures d'allyles ou aromatiques (**Schéma 88**).



L = Bipyridine, 1.10-phénantroline

Schéma 88

2.2.1.3 Filtration des bromures d'arylzinc

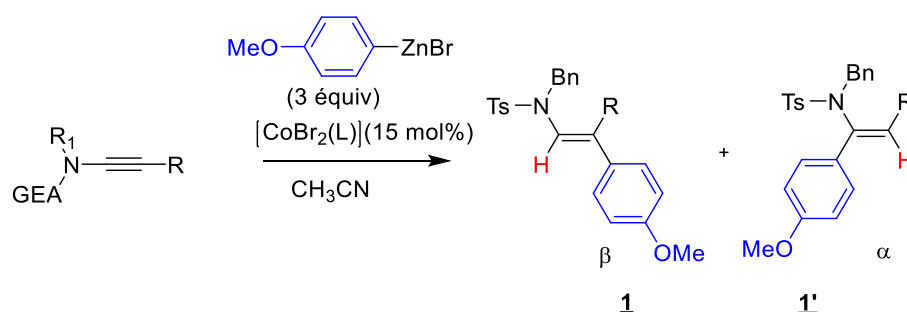
Lors de la formation du bromure d'arylzinc, un excès de zinc activé est introduit dans le milieu réactionnel. Il est donc nécessaire d'éliminer de ce milieu l'excès de zinc métallique. Une des méthodes principales utilisée pour éliminer ce dernier, consiste à laisser se déposer le zinc et à prélever le surnageant qui est ensuite titré. Cette méthode ne peut être utilisée dans le cadre de la formation des bromures d'arylzinc avec une catalyse au cobalt du fait qu'il est primordial de garder le catalyseur au cobalt dans le milieu réactionnel. Une simple filtration devrait limiter la quantité de cobalt perdue. Trois méthodes sont possibles pour la filtration des arylzinciques : filtration à l'aide d'un filtre de seringue, filtration sur célite (le milieu réactionnel étant alors refroidi à 0°C avant filtration), et filtration par canule filtrante. De ces trois méthodes, celle qui induit le moins de perte est le transfert par canule

¹⁰⁹ Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.M.; Perichon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6417

filtrante. Toutefois, il faut noter qu'avec les deux autres méthodes, la perte d'arylzincique est négligeable (< 5%). Cette dernière filtration aboutit à la diminution de la réactivité du zinc en excès du milieu réactionnel et diminue ainsi la formation de produit secondaire par réduction ou dimérisation.

2.2-2-Résultats préliminaires

Dans le cadre de la thèse de Martin Corpet à l'Ecole Polytechnique de Palaiseau, sous la direction du Dr. Gosmini, une étude préliminaire de la réaction de carbozincation d'ynamides a été menée. Cette étude représente une base solide pour le développement de cette stratégie. Ainsi, lorsqu'une yne-sulfonamide possédant un groupement alkyle en position terminale est mise en présence d'un arylzincique, dans les conditions précitées lors de l'arylzincation d'alcynes internes¹¹⁰ (catalyseur [CoBr₂(bpy)]), un résultat intéressant est obtenu avec la formation de l'énamide **1** dans de très bons rendements. Le composé obtenu correspond à un produit de *syn*-addition de l'organozincique tel que décrit précédemment dans ce chapitre (Tableau 1, entrée 2).



Essai	R	R ₁	GEA	Catalyseur	T(°C)	Rendement (%)	β/α
1	Ph	Bn	Ts	[CoBr ₂ (bpy)]	0 à t.a	81	1:1
2	Hex	Bn	Ts	[CoBr ₂ (bpy)]	0 à t.a	83	3:1
3	Ph	Bn	Ts	[CoBr ₂ (phen)]	0	81	1:1
4	Hex	Bn	Ts	[CoBr ₂ (phen)]	0	87	5:1
5	Ph	Bn	CO ₂ Me	[CoBr ₂ (phen)]	0	83	1:1
6	Hex	Bn	CO ₂ Me	[CoBr ₂ (phen)]	0	85	10:1
7	Hex	/	Oxazolidinone	[CoBr ₂ (phen)]	0	75	3:1

Tableau 1

Une modification de la position terminale de l'ynamide avec la présence d'un groupement aromatique a été testée. Une régiosélectivité plus faible est observée avec la formation des produits résultant de l'introduction de l'organozincique en position β et α par rapport à l'azote avec un ratio équimolaire des deux régioisomères (Tableau 1, entrée 1). La présence d'un groupement phényle n'affecte cependant pas le rendement de la réaction. Afin de comprendre au mieux la réactivité, plusieurs facteurs physico-chimiques ont été modifiés. La température du milieu réactionnel a été maintenue à 0°C sur toute la durée de la réaction. De plus, le ligand 2,2'-bipyridine est remplacé par la

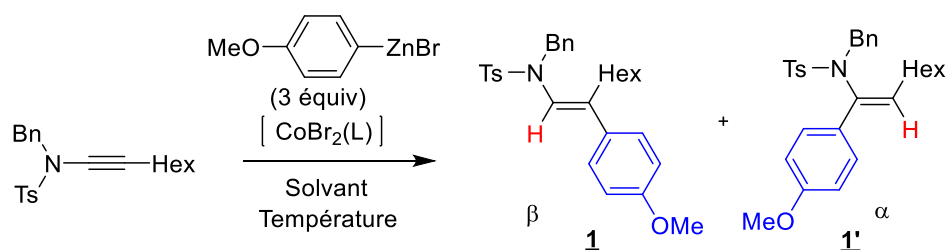
¹¹⁰ Corpet, M.; Gosmini, C. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11561

1,10-phénantroline. Ces modifications conduisent à une meilleure régiosélectivité avec un ratio de 5:1 en faveur de l'isomère β dans le cas où R= *n*-Hex (Tableau 1, entrée 4). Les mêmes conditions ont été appliquées sur l'ynamide portant un groupe phényle ; cependant, aucune amélioration de la régiosélectivité n'est observée (Tableau 1, entrée 3). Fort de ces premiers résultats, un changement du groupement électroattracteur sur l'atome d'azote permet une évolution positive des résultats. L'utilisation de carbamate de méthyle améliore la régiosélectivité de manière significative suivant un ratio 10:1 en faveur de l'isomère β lorsque la triple liaison est substituée par un groupement hexyle (Tableau 1, entrée 6). Dans le cas de l'emploi du groupement phényle, la régiosélectivité n'évolue pas malgré la présence du groupement carbamate sur l'azote (Tableau 1, entrée 5). Il est important de noter que la présence d'un carbamate de *tert*-butyle conduit à une inhibition complète de la réaction. Une autre classe d'ynamide porteur d'un carbamate cyclique a été testée. La présence d'un groupement oxazolidinone ne démontre pas une amélioration de la régiosélectivité, à l'inverse, une régiosélectivité plus faible avec un ratio de 3 :1 en faveur de l'isomère β est observée (Tableau 1, entrée 7). Grace à ces résultats préliminaires encourageants, nous avons continué l'optimisation de cette méthode.

2.2.3-Optimisation de la réaction – Résultats personnels

Nous avons en premier lieu étudié les conditions de la réaction à partir du bromure de 4-méthoxyphénylzinc choisi comme modèle. Ce composé a été préparé à partir de 4-bromoanisole et de zinc (Zn) en poudre en présence du catalyseur de cobalt [CoBr₂(bipy)] dans l'acétonitrile, le tout à température ambiante pendant 1h30. A ce stade, ces conditions requièrent la présence de TFA, nécessaire pour l'activation du zinc et du chlorure d'allyle évitant ainsi la formation de produits secondaires réduits. Après filtration du mélange à l'aide d'un filtre seringue, l'ynamide est ajouté, et conduit alors à la formation du produit de *syn*-addition avec un rendement isolé de 72 % et une régiosélectivité de 65:35 en faveur du β -régioisomère (Tableau 2, entrée 1). Ce dernier résultat est similaire à celui décrit précédemment. Sur cette base, nous avons tenté de faire évoluer notre étude en baissant la température de réaction espérant, ainsi améliorer la régiosélectivité. Cependant, à -10°C, aucune formation de produit n'est observée (Tableau 2, entrée 2). L'utilisation de [CoBr₂(phen)] à température ambiante puis à -10°C permettent une amélioration de la régiosélectivité selon un ratio de 82:18 en faveur du β -régioisomère (Tableau 2, entrée 3-5). Il est à noter qu'aucune réaction ne survient lorsque le complexe [CoBr₂(phen)] est formé *in situ* (Tableau 2, entrée 6). De même, en réduisant la quantité de réactif arylzincique (Tableau 2, entrée 7), ou en effectuant la réaction en l'absence de ligand (Tableau 2, entrée 8), aucune formation de produit n'est détectée. Par la suite, nous avons observé qu'une charge catalytique plus faible (Tableau 2, entrée 9) et qu'un temps de réaction plus court (Tableau 2, entrée 10) diminuent l'efficacité de cette transformation. De plus, nous avons constaté que la réaction est inhibée en l'absence de catalyseur au cobalt ou par l'utilisation d'un mélange de solvants THF / MeCN.

En conclusion de cette étude, les conditions optimales sont obtenues grâce à l'utilisation de CoBr₂Phen (15 mol%) en présence de trois équivalents de d'organozincique dans l'acétonitrile à -10°C pendant 1 h 30.



Essai	Catalyseur	Equivalent zincique	T(°C)	Temps (min)	Rendement (%)	β/α
1	[CoBr ₂ (bpy)] (15 mol%)	3 équiv	t.a	90	72	65:35
2	[CoBr ₂ (bpy)] (15 mol%)	3 équiv	-10°C	90	0	-
3	[CoBr ₂ (phen)] (15 mol%)	3 équiv	t.a	90	74	76 :24
4	[CoBr ₂ (phen)] (15 mol%)	3 équiv	0°C	90	75	79 :21
5	[CoBr ₂ (phen)] (15 mol%)	3 équiv	-10°C	90	78	82 :18
6	[CoBr ₂ (phen)] (15 mol%)*	3 équiv	-10°C	90	0	-
7	[CoBr ₂ (phen)] (15 mol%)	2 équiv	-10°C	90	0	-
8	CoBr ₂ (15 mol%)	3 équiv	-10°C	90	0	-
9	[CoBr ₂ (phen)] (10 mol%)	3 équiv	-10°C	90	69	76 :24
10	[CoBr ₂ (phen)] (15 mol%)	3 équiv	-10°C	60	57	81 :19

Tableau 2

* complexe [CoBr₂(phen)] formé in situ

2.2.4-Champs d'application

Une fois le procédé mis au point et afin de définir les limites de cette méthode, nous l'avons testée sur des gammes d'ynamides et d'arylzinciques. Cela conduit d'une manière générale aux composés énamides désirés avec des rendements allant de modérés à très bons et une régiosélectivité totale vers le régioisomère β pour la plupart des énamides obtenus. Il est à noter que la synthèse des ynamides de départ a été réalisée par couplage de Hsung à partir des amides et des alcynes bromés correspondants. Dans un premier temps, la nature du groupement protecteur (GEA) sur l'azote de l'ynamide est modifiée.

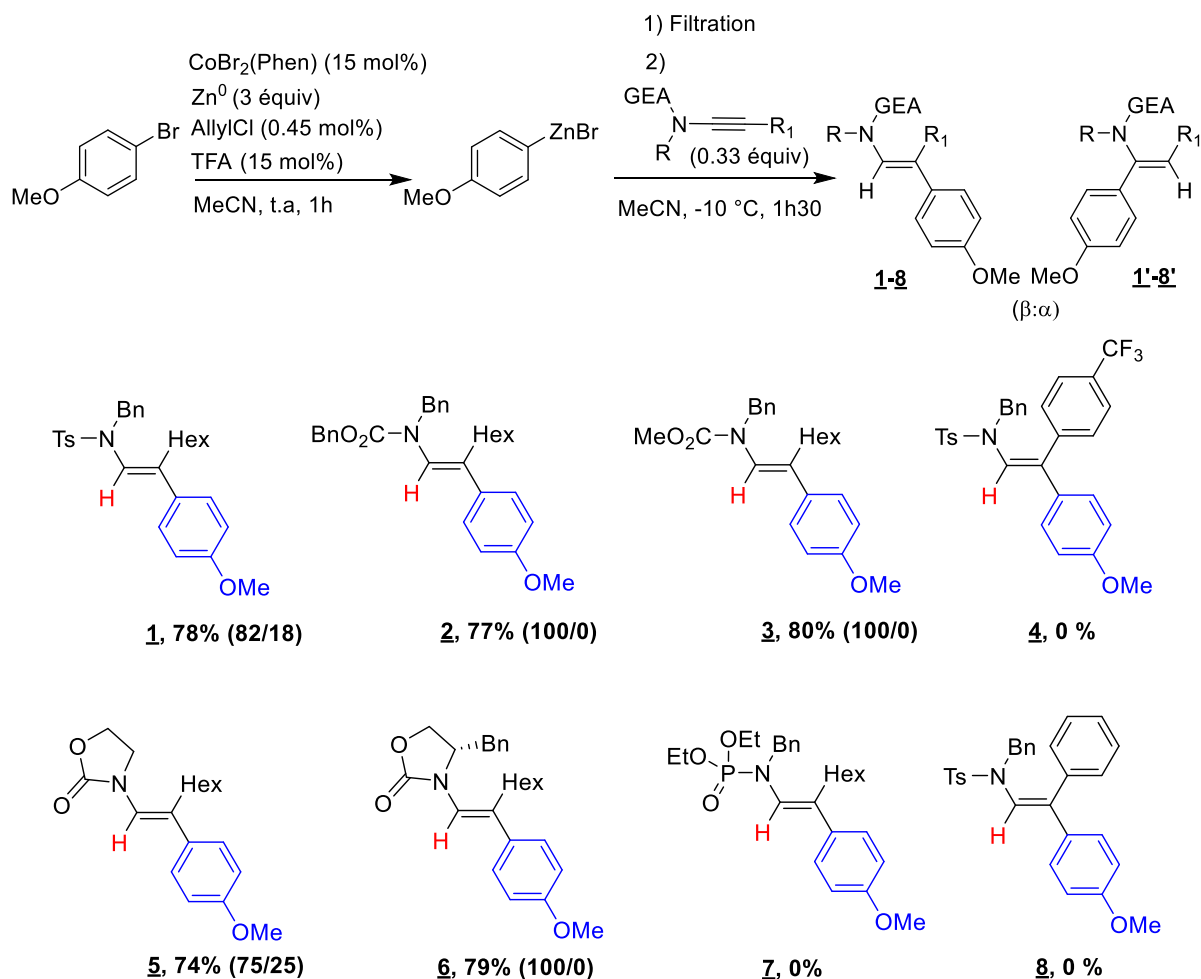


Schéma 89

En conduisant la réaction à -10°C , la carbométallation présente une excellente régio- et stéréosélectivité à partir d'ynamides portant un carbamate acyclique de type CO_2Bn ou CO_2Me (**2** à **3**). Cependant, comme observée précédemment, la présence d'un groupement carbamate cyclique **5** diminue la régiosélectivité. Cela peut s'expliquer par le fait qu'une plus faible coordination du groupement directeur provoque une stabilisation incomplète de l'intermédiaire vinyle-métal. Pour le carbamate cyclique **6** porteur d'un groupement benzyle, la régiosélectivité élevée observée est régie par des effets stériques qui découlent de la présence du groupement benzylique et conduisent à la formation d'un seul régioisomère. Pour compléter notre étude, nous avons utilisé des ynamides comportant un groupement aryle en position terminale. Cependant, avec la présence de groupement aryle, la réaction ne permet pas d'accéder à l'énamide **8** souhaitée mais à un amide résultant d'un processus d'hydrolyse en présence de TFA avec un rendement de 61 %. Afin de vérifier l'influence de l'encombrement stérique et des effets électroniques sur la réactivité de la carbozincation d'ynamide, un modèle avec un aryle substitué par un groupement électroattracteur **4** a démontré la difficulté d'accès aux énamides aryles substitués correspondants. Enfin, il nous faut noter que l'utilisation de phosphoramidate **7** ne permet pas de réaliser la réaction de carbozincation d'ynamides. (Schéma 89)

Nous nous sommes ensuite intéressés sur la possibilité de faire varier la nature de l'organozincique de départ. Pour effectuer cette étude, le carbamate CO_2Bn qui a fourni l'un des meilleurs rendements avec une haute régiosélectivité, a été sélectionné comme substrat modèle. Comme supposée, la carbométallation s'est déroulée avec succès en présence d'une variété de réactif arylzincique permettant l'obtention des 3-aryles-énamides avec des rendements modérés à bons, tout

en obtenant un stéréoisomère et régioisomère unique. Une régiosélectivité totale est observée en effectuant la réaction à -10°C comme précédemment démontrée. Les groupements électroattracteurs ou électrodonneurs potentiellement sensibles y compris l'ester sont tolérés (**9** à **17**). L'efficacité de la réaction est directement corrélée à la densité électronique du cycle aromatique. Il est également notable que, en plus d'un effet électronique, la réaction de carbozincation est sensible à l'encombrement stérique (**Schéma 90**). Cela est démontré en présence de groupement en position ortho sur l'aryle de l'organozincique de départ. Dans ce cas, le produit de carbozincation n'est pas observé. Cependant, un produit issu de la cyclisation du carbamate sur la triple liaison est obtenu avec un bon rendement. La présence de groupement électrodonneur ou électroattracteur en ortho sur l'aryle de l'organozincique ne modifie pas le résultat et permet l'accès à un produit de cyclisation **20** qui appartient à la famille des oxazolones. Cette réaction sera étudiée plus en détail dans le chapitre suivant.

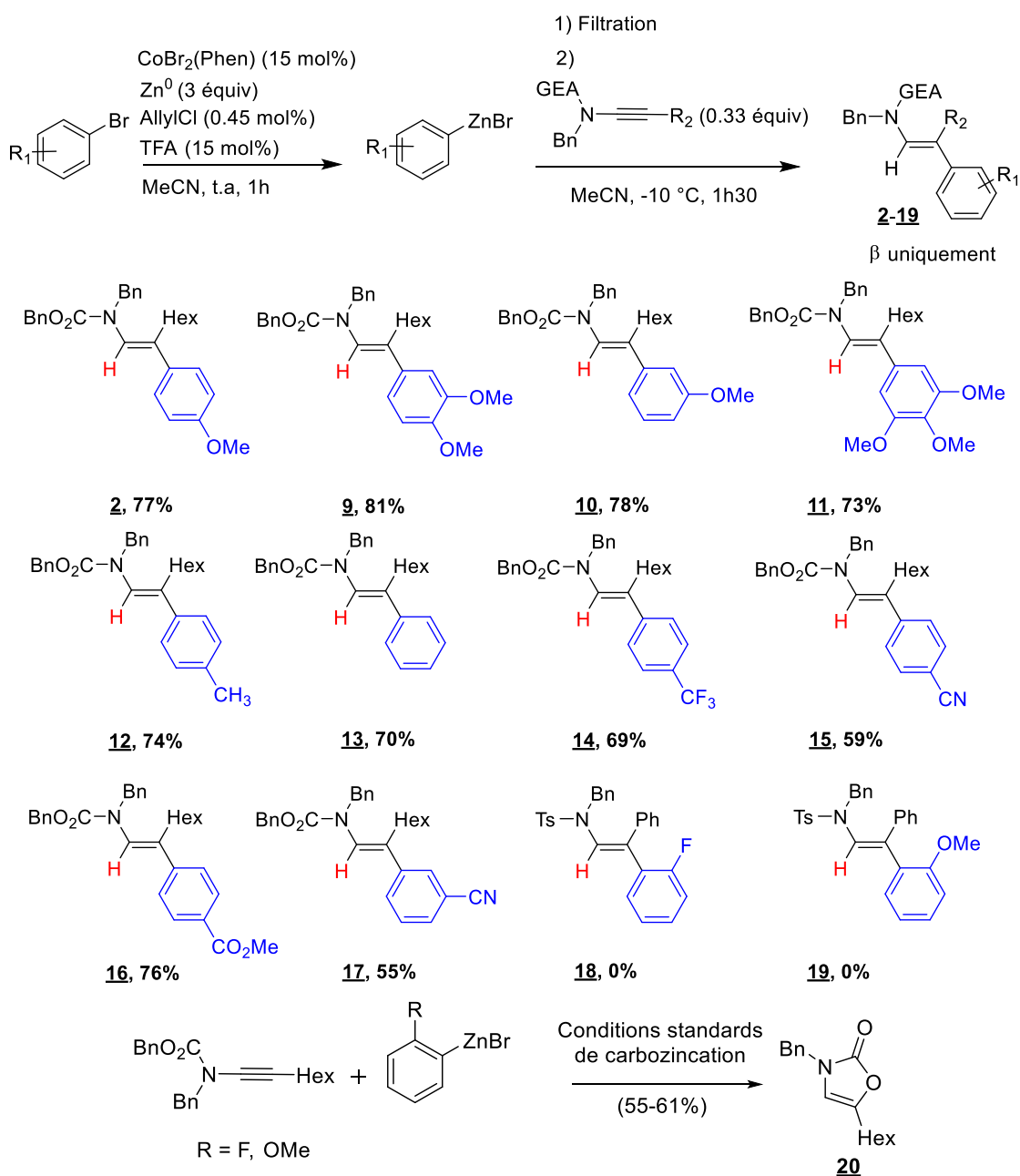


Schéma 90

2.2.5- Etude du mécanisme

Au vu de la proximité du système catalytique utilisé avec celui rapporté pour le couplage entre les arylzinciques et les alcynes internes, nous proposons un mécanisme proche de celui décrit par l'équipe de Gosmini. Ce processus commence par une réaction de transméallation entre l'arylzincique et le cobalt. Le complexe neutre CoBr_2 (ligand) est réduit en une espèce $\text{Co}(\text{I})$ (**A**) comportant l'aryle alors que l'ion halogénure restant est piégé par l'excès de zinc pour former un acide de Lewis ZnBr_2 . Ensuite, l'insertion de l'ynamide **1** dans une espèce arylcobalt (I) **A** générée à partir du précatalyseur au cobalt et du réactif arylzinc permet la formation de l'intermédiaire **C**. La transméallation entre **C** et le réactif arylzinc **2** en excès permet d'obtenir un intermédiaire **D** et de régénérer l'espèce arylcobalt. La bonne régiosélectivité et la bonne stéréosélectivité observées s'expliquent par une carbométallation orientée par l'oxygène du groupement protecteur de l'azote de l'ynamide **1**. Il convient de souligner que l'intermédiaire **D** est pour finir protoné, conduisant alors à l'adduit *syn* observé **3** (Schéma 91).

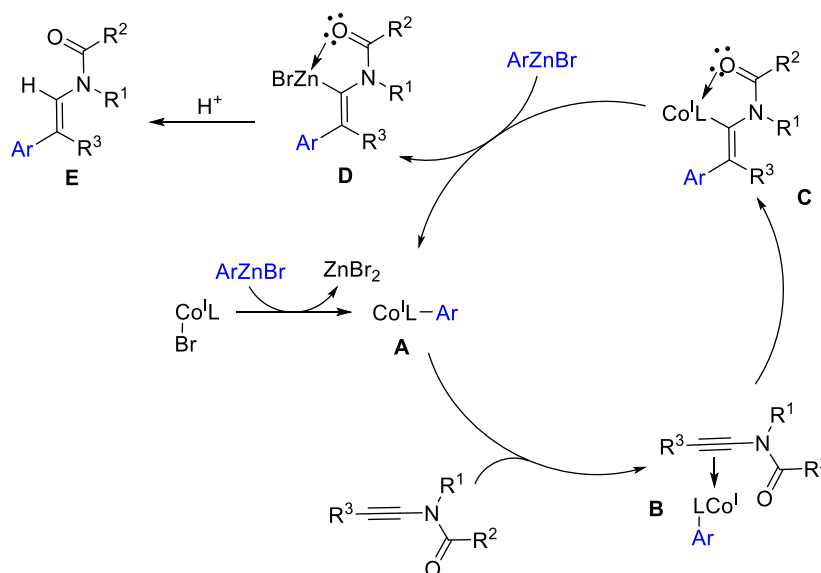


Schéma 91

2.2.6- Post-fonctionnalisation et études des réactions secondaires

2.2.6.1- Par couplage de Negishi

Le couplage de Negishi est une réaction chimique de couplage carbone-carbone, d'un dérivé halogéné sur un composé organozincique R-Zn-X . Une espèce de palladium (0) est généralement utilisée comme catalyseur métallique ; même l'utilisation de nickel est parfois décrite. Le mécanisme de la réaction passe par une voie de couplage croisé catalysée en présence d'une espèce $\text{Pd}(0)$ qui est oxydée en $\text{Pd}(\text{II})$ suivant une étape d'addition oxydante impliquant une espèce organohalogénée (R-X). Cette étape se déroule avec des halogénures, des acétates ou des triflates d'aryle, de vinyle, d'alcyne ou d'acyle, avec des groupes partants suivant des vitesses relatives d'addition oxydante ($\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$). L'étape de transméallation se produit lorsque le réactif organozincique échange son substituant organique avec l'halogénure du complexe $\text{Pd}(\text{II})$, générant alors le complexe $\text{Pd}(\text{II})$ et un sel d'halogénure de zinc. La dernière étape de la voie catalytique du couplage de Negishi est l'élimination réductrice produisant le produit organique couplé et régénérant le catalyseur de $\text{Pd}(0)$ (Schéma 92).

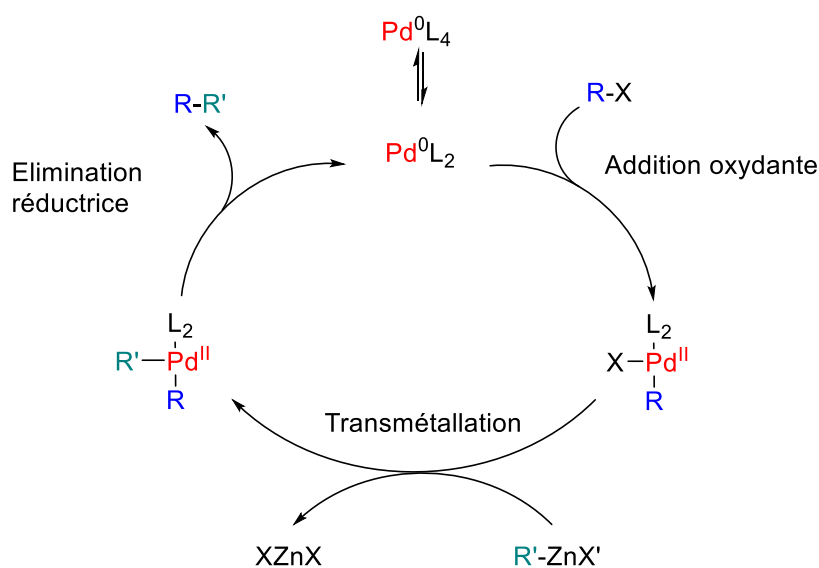


Schéma 92

Nous avons souhaité étendre le champ d'application de cette réaction à partir de nos composés issus de la carbozincation d'ynamide. L'intermédiaire vinyle-zinc peut être potentiellement piégé par un halogénure d'aryle selon les conditions du couplage de Negishi. L'accès à des énammides tri-ou tétrasubstitués, un squelette d'intérêt en chimie médicinale aussi présentes dans les produits naturels (comme indiqués dans le schéma 93), peut nous permettre d'envisager par la suite des synthèses multi-étapes.

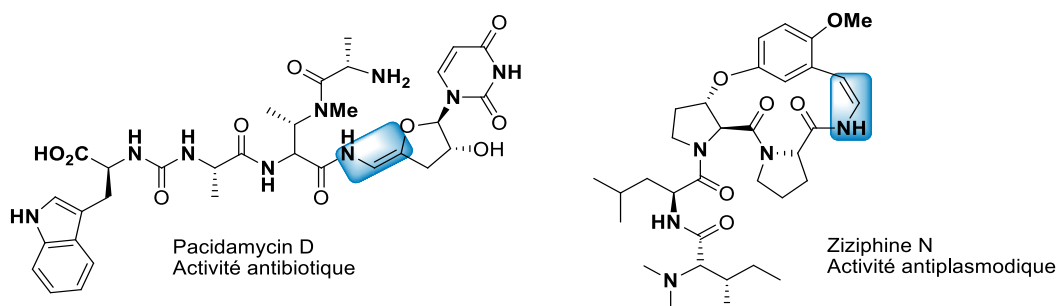
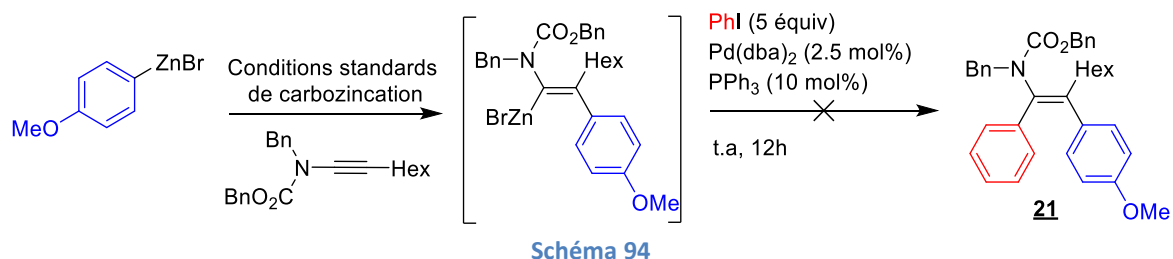


Schéma 93

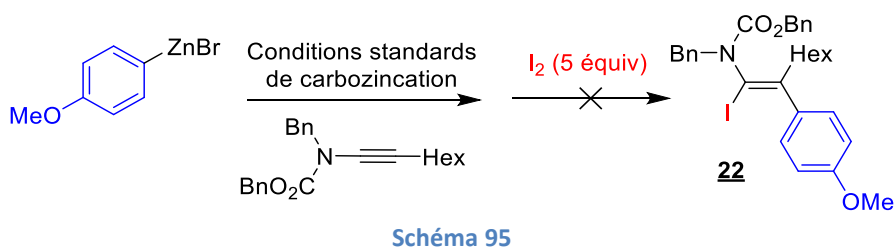
Afin d'introduire le groupement fonctionnel aryle souhaité, nous nous sommes intéressés aux conditions de couplage de Negishi décrites par Gosmini¹¹¹ sur les alcynes internes. L'intermédiaire vinyle-zinc est généré selon les conditions décrites précédemment. Le milieu réactionnel est mis en contact avec de l'iodure de phényle, du Pd(dba)₂ et de la triphénylphosphine dans l'acétonitrile à température ambiante durant une nuit. Malheureusement, malgré ces conditions considérées comme douces, seule une dégradation du produit de départ est observée en RMN ¹H (Schéma 94).

¹¹¹ Corpet, M.; Gosmini, C. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11561



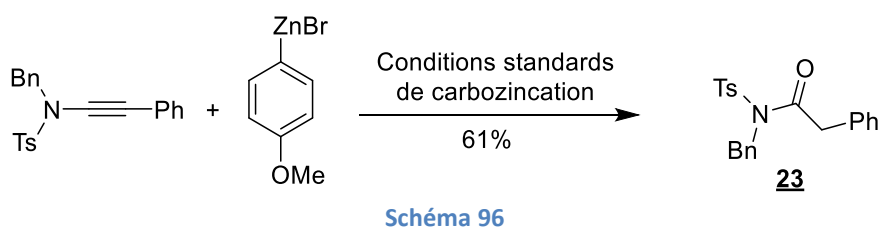
2.2.6.2-Par iodolyse

En vu de vérifier le mécanisme mais aussi de post-fonctionnaliser nos molécules, l'ajout de diiode a été envisagé. En effet, la présence de diiode dans le milieu réactionnel permettrait de piéger l'intermédiaire vinyloxy-métal qui nous donnerait alors des 2-iodo-énamides fonctionnalisables par des couplages métallo-catalysés. Cependant, l'ajout de cinq équivalents de diiode dans le milieu réactionnel ne permet pas d'accéder au produit iodé souhaité **22**. Seulement une dégradation est observée après l'ajout du diiode (**Schéma 95**).



2.2.6.3-Etude du produit secondaire

Lors de l'étude du champ d'application de la réaction de carbozincation des ynamides, l'hydratation d'une yne-sulfonamide a eu lieu et celle-ci est due à la présence d'un groupement phényle stériquement encombrant. La formation d'amides variées, un synthon d'intérêt en chimie organique, représente donc une voie intéressante pour promouvoir des produits secondaires. La formation d'amide s'explique par la présence d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le milieu réactionnel (**Schéma 96**).



Afin de reproduire cette réaction, l'yne-sulfonamide est introduit dans l'acétonitrile en présence d'un équivalent de TFA. L'amide **23** est alors obtenu avec un rendement de 32 %. Pendant l'étude de cette réaction secondaire, l'équipe de Zhu¹¹² démontre une méthode équivalente pratique et efficace avec une large gamme de substrats dans des conditions douces à température ambiante. Les produits d'hydratations sont obtenus avec d'excellents rendements (**Schéma 97**).

¹¹² Huang, H.; Tang, L.; Xi, Y.; He, G.; Zhu, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1873

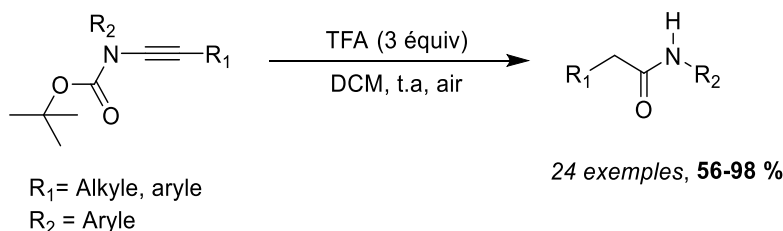


Schéma 97

Un mécanisme est proposé par les auteurs. Après la déprotection du groupe Boc sous condition acide (TFA), l'ynamide passerait par l'intermédiaire **A**, en équilibre avec la forme céténiminium **A'**. Cet intermédiaire permettrait une augmentation de l'électrophilie et de la régiosélectivité. Par la suite, l'addition de H₂O sur l'intermédiaire **A'** conduirait à la formation d'un intermédiaire énol **B**. Grâce à l'équilibre tautomérique céto-énolique, l'intermédiaire **B** pourrait alors former l'amide **2** souhaité (Schéma 98). Dans notre cas, il en résulterait que, lors de l'utilisation d'yne-sulfonamide et de groupement aryle substitué en position ortho, un intermédiaire ion céténiminium serait probablement généré par la présence d'acide de Brönsted de type TFA. La présence de trace d'eau dans le milieu réactionnel serait responsable de la formation de l'amide.

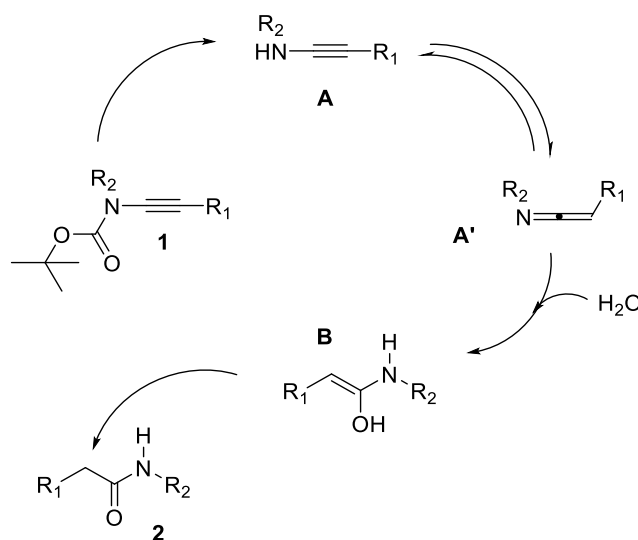


Schéma 98

2.3-Conclusion et perspectives

Ainsi, nous avons développé le premier exemple de carbozincation d'ynamides catalysé par le cobalt¹¹³ suivant des conditions douces, compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels et régiosélectives. Notre approche s'inscrit de manière complémentaire par rapport aux travaux de Loh⁶⁰ utilisant un catalyseur au rhodium, et de Feray⁶² impliquant le fer/cuivre, et permet l'accès aux énamides substituées à partir d'ynamides protégés par un carbamate acyclique. L'étude du mécanisme a montré l'importance du doublet basique de l'oxygène de l'intermédiaire vinyle-métal pour accéder à une bonne régiosélectivité. Cependant, la protonation spontanée de l'intermédiaire vinyle-zinc réduit la possibilité de réaliser des réactions de post-fonctionnalisation sur ces produits. La formation d'un noyau oxazolone lors de l'utilisation d'arylzinc ortho-substitué représente une perspective

¹¹³ Sallio, R.; Corpet, M.; Habert, L.; Durandetti, M.; Gosmini, C.; Gillaizeau, I. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1254

intéressante à étudier. L'étude du mécanisme a démontré la libération d'acide de Lewis pouvant potentiellement provoquer la cyclisation de l'yne-carbamates (**Schéma 99**).

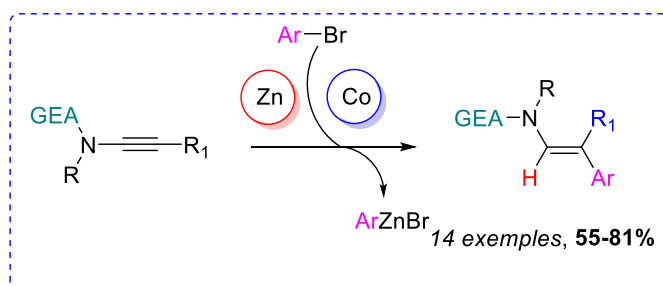


Schéma 99

Depuis de nombreuses années, de multiples méthodes de fonctionnalisation C-H d'énamide catalysée par des métaux ont vu le jour dans notre groupe. L'accès à des énammides tétrasubstituées serait possible en contrôlant leur régiosélectivité (C₂ vs C₃) et leur réactivité (inter- vs intra-moléculaire).

3. Formation d'oxazolones et de ses dérivés par activation d'ynamide en présence d'acide de Lewis

3.1-Introduction

3.1.1-Généralités sur les oxazolones

Les oxazolones sont des hétérocycles appartenant à la famille large des oxazoles. Le squelette oxazolone, composé d'un cycle avec un atome d'azote et un atome d'oxygène est présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives.¹¹⁴ Depuis de nombreuses années, cette famille de molécules intéresse les chimistes organiciens tant pour leurs propriétés physico-chimiques que pour leurs propriétés biologiques. Une variété de méthodes apparaît dans la littérature pour la synthèse des oxazolones. Le cycle est généralement numéroté selon la nomenclature de Hantzsch-Widman, donne la priorité à l'atome d'oxygène et numérote le cycle dans la direction de l'atome d'azote. Il y a un total de 5 isomères structuraux de l'oxazolone : trois en fonction de la localisation du groupe carbonyle et deux en fonction de la localisation de la double liaison C = X (avec X = N ou C) (**Schéma 100**).

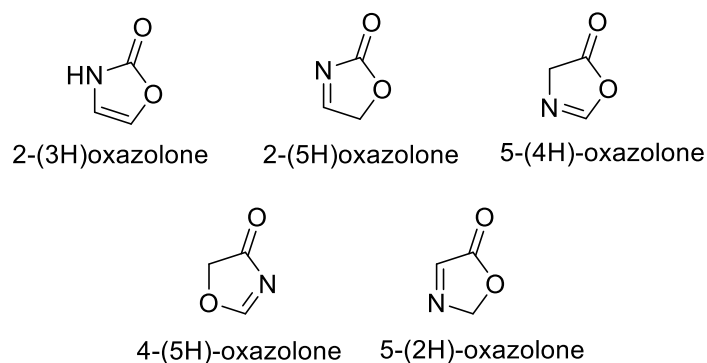


Schéma 100

L'oxazolone a été pour la première fois synthétisée par Plöchl,¹¹⁵ il y a plus d'un siècle en 1883, à partir d'une condensation du benzaldéhyde avec l'acide hippurique en présence d'anhydride acétique. Toutefois, ce fût Erlenmeyer qui a établi la première structure correcte d'oxazolones, les nommant " azalactones " en 1900.¹¹⁶ La chimie des oxazolones est restée ainsi peu explorée jusqu'en 1940, époque à laquelle la structure de la pénicilline fût alors incorrectement considérée comme une oxazolone. En raison de l'intérêt de la pénicilline (**Schéma 101**) à cette époque, de nombreux groupes ont axé leurs recherches sur la réactivité des oxazolones. Bien qu'il ait été finalement déterminé que la structure de la pénicilline contenait un cycle β -lactame au lieu d'un cycle oxazolone, les informations obtenues à partir de ces études ont conduit aux développements futurs de nouvelles méthodologies utilisant le squelette oxazolone.

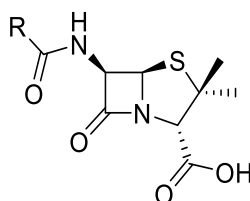


Schéma 101

¹¹⁴ (a) Nam, N.-H.; Kim, Y.; You, Y.-J.; Hong, D.-H.; Kim, H.-M.; Ahn, B.-Z., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3073; (b) Pereira, E. R.; Sancelme, M.; Voldoire, A.; Prudhomme, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2503

¹¹⁵ Plöchl, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2815.

¹¹⁶ Erlenmeyer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, *33*, 2036.

3.1.2-Intérêt biologique

Dans la littérature, de nombreux articles ou brevets portant sur la synthèse et l'application de ces composés existent. Dans ce manuscrit, seule la chimie portant sur les 2-(3H)oxazolone sera développée en détail. L'hétérocycle simple 2-(3H)oxazolone est depuis longtemps un outil polyvalent entre les mains du chimiste organicien de synthèse. Ses multiples dérivés ont été utilisés à de nombreuses fins, comme groupes activateurs dans les réactions de couplage, comme auxiliaires chiraux efficaces et fiables, comme points focaux pour la catalyse asymétrique, ou plus récemment comme un synthon polyvalent pour la synthèse de librairie de molécules. Ce motif 2-(3H) oxazolone se retrouve dans de nombreux dérivés ayant une activité biologique. Quelques exemples sont représentés dans le schéma ci-dessous (Schéma 102).

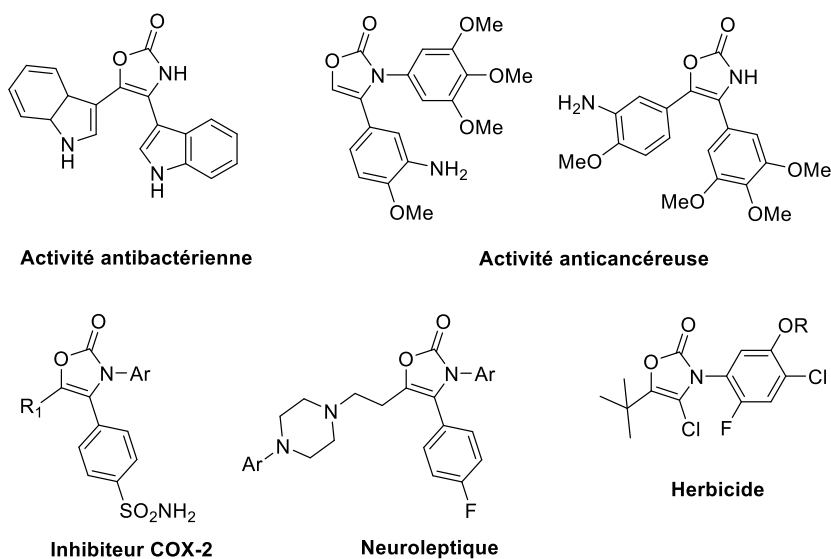


Schéma 102

3.1.3-Blocs de construction

Les oxazolones et leurs dérivés forment un motif attrayant comme intermédiaire de synthèse pour l'accès à des structures plus complexes. Ils ont souvent été employés dans une gamme variée de transformations. La plupart du temps, ils sont utilisés en tant qu'alcène dans des réactions intramoléculaires de Pauson-Khand¹¹⁷ ou des cycloadditions [4 + 2],¹¹⁸ mais également dans la synthèse de produits naturels : 8 α -Hydroxystreptazolone. D'autres réactions sur les doubles liaisons sont possibles comme des réactions de couplage catalysées par le palladium¹¹⁹ ou encore des réactions d'hydrogénation¹²⁰ pour la synthèse d'oxazolidinones fonctionnalisées (Schéma 103).

¹¹⁷ (a) Nomura, I.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1803-1812 (b) Nomura, I.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4301

¹¹⁸ D'Andrea, S. V.; Freeman, J. P.; Szmuszkovicz, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4356

¹¹⁹ Choshi, T.; Fujimoto, H.; Sugino, E.; Hibino, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1847

¹²⁰ Shono, T.; Matsumura, Y.; Kanazawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4577

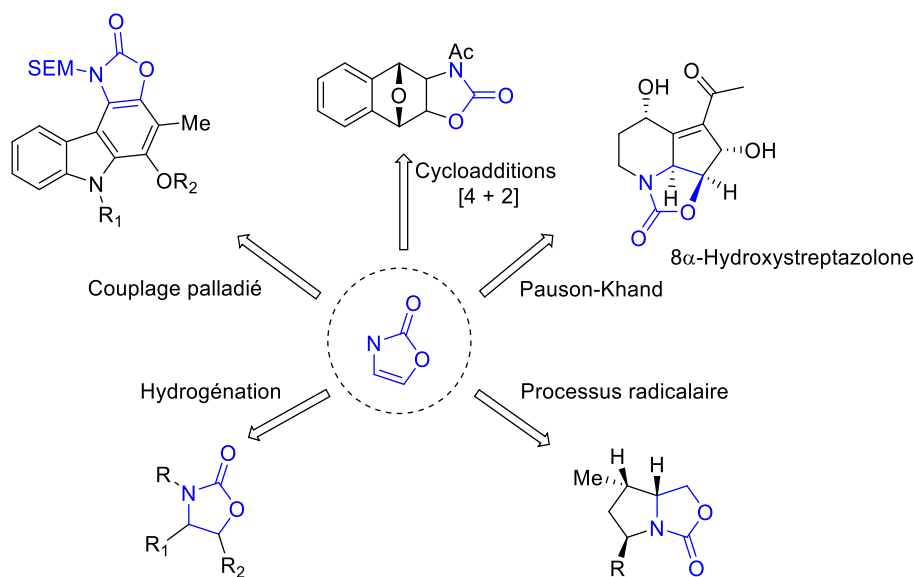


Schéma 103

3.1.4-Synthèse conventionnelle des oxazolones

Au vu des nombreux exemples d'applications des dérivés de la 2-(3H)oxazolone, il est étonnant de constater qu'il n'y a que peu de méthodes décrites pour synthétiser des oxazolones polysubstituées. La majorité de ces méthodes utilisent des dérivés de 1,2-aminocétone comme matières premières et impliquent l'utilisation soit de haute température,¹²¹ de condition basique, d'acides fort, soit de réactif toxique¹²² incompatible avec la chimie organique actuelle (Schéma 104).

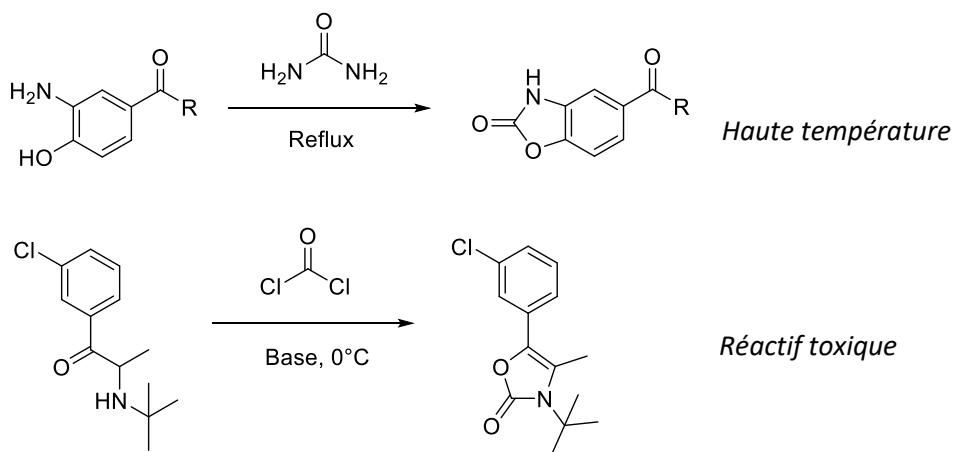


Schéma 104

Plus récemment, Lautens¹²³ a décrit une synthèse élégante d'oxazolones 3,5-disubstituées suivant une catalyse au palladium à partir de β , β -dibromoénamide (Schéma 105).

¹²¹ Hamad, M. O.; Kiptoo, P. K.; Stinchcomb, A. L.; Crooks, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7051

¹²² (a) Aichaoui, H.; Poupaert, J. H.; Lesieur, D.; Henichart, J.-P. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6649 (b) R. V.; Hoffman, M. C.; Johnson, J. F.; Okonya, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1283 (c) Zarate-Zarate, D.; Aguilar, R.; Hernandez-Benitez, R. I.; Labarrios, E. M.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 6961

¹²³ Chai, D. I.; Hoffmeister, L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 106

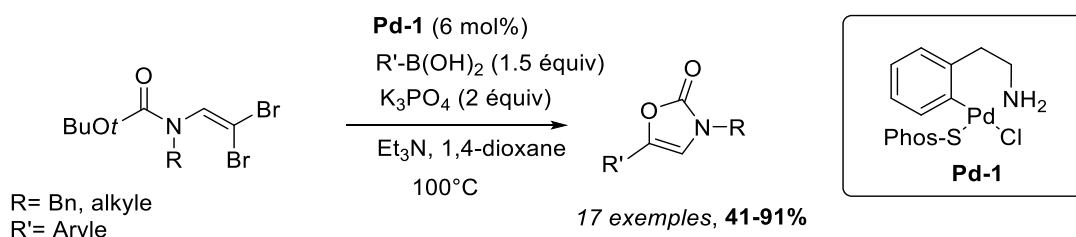


Schéma 105

3.1.5-Synthèse d'oxazolones via les ynamides

Au cours cette dernière décennie, l'intérêt des ynamides pour accéder à différents hétérocycles azotés a été largement démontré. Cependant, au regard des résultats précédemment cités, à ce jour, aucune méthodologie sur la formation d'oxazolones n'utilisait une plateforme commune. Les premiers travaux réalisés utilisant les ynamides ont été décrits par l'équipe d'Hashmi¹²⁴ *via* une réaction de cycloisomérisation catalysée par l'or. Mais devant la difficulté d'obtention des ynamides, l'équipe de Gagosz¹²⁵ en 2009 développa de nouvelles conditions de couplage au cuivre d'une nouvelle famille d'ynamide porteur sur l'atome d'azote d'un carbamate de *tert*-butyle (Schéma 106).

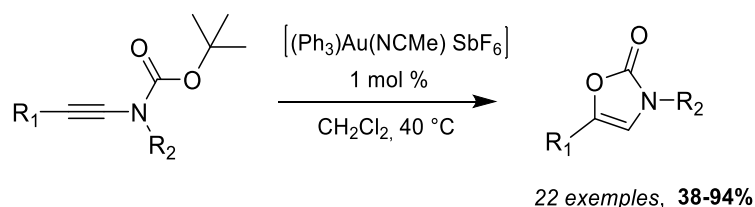


Schéma 106

Un mécanisme est alors proposé commençant par l'activation de la triple liaison par le complexe d'or (I). Cette activation favorise la cyclisation 5-endo dig du carbamate avec l'attaque du doublet de l'oxygène sur le carbone en position β de l'ynamide. La formation d'un intermédiaire cationique stabilisé permet par la suite une fragmentation de la liaison C-O du groupe oxytertbutyle. Cela conduit à la formation d'une espèce neutre vinyle-or, qui, par protonation, fournit l'oxazolone (Schéma 107).

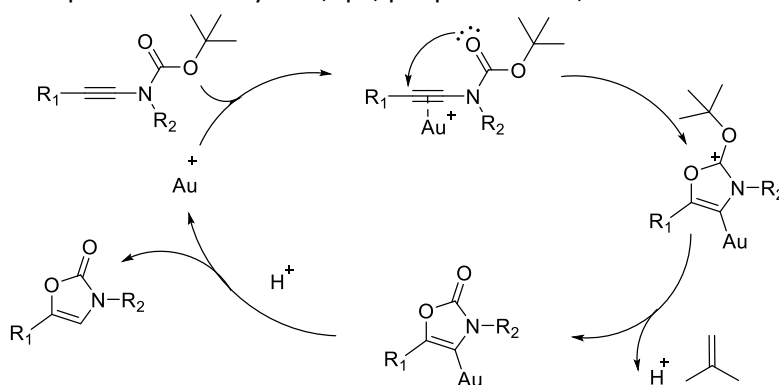


Schéma 107

Suite à ces travaux, la cycloisomérisation des N-alkynyl *tert*-butyloxycarbamates a été étendue à d'autres métaux tel que le trifluoroacétate de palladium (II) $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$. Cela a ouvert la voie vers une

¹²⁴ Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Synlett* **2007**, 1763

¹²⁵ Istrate, F. M.; Buzas, A. K.; Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 925

réaction de cycloisomérisation permettant la synthèse rapide d'oxazalone dans des conditions douces (**Schéma 108**).¹²⁶

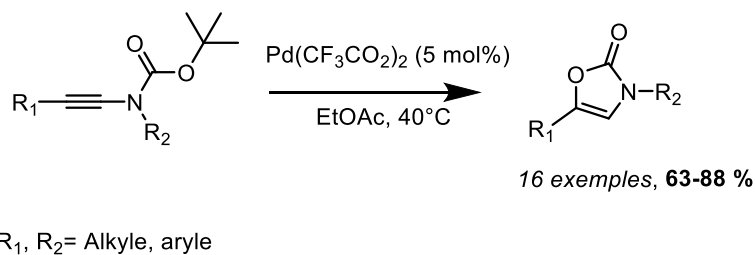


Schéma 108

Ultérieurement, une méthodologie attrayante et novatrice impliquant une réaction tandem dimérisation / cycloisomérisation d'ynamide terminal catalysée par le couple Pd/Cu,¹²⁷ a été rapportée par Zhu et son groupe. Ils ont fourni un accès efficace aux 5-vinyle-oxazolones avec une bonne tolérance aux groupements fonctionnels et une bonne chimiosélectivité. Les observations ont démontré que le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ joue un rôle clé dans la dimérisation des ynamides terminaux et que ce dernier possède une faible activité catalytique lors dans la cyclisation intramoléculaire. La présence de cuivre conduit alors à la cycloisomérisation de l'ynamide. Une fonctionnalisation par une réaction de Diels-Alder sur le produit 5-vinyl-oxazalone ouvre l'accès vers des composés tricycliques (**Schéma 109**).

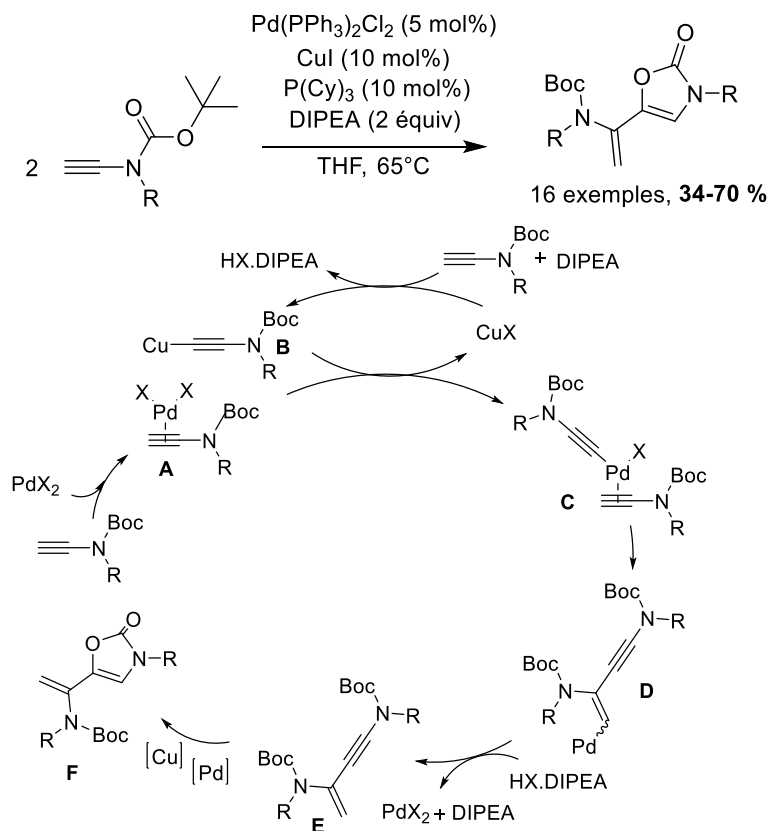


Schéma 109

¹²⁶ Lu, Z.; Xu, X.; Yang, Z.; Kong, L.; Zhu, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3433

¹²⁷ Tang, L.; Huang, H.; Xi, Y.; He, G.; Zhu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2923

Toujours dans le but d'étudier la fonctionnalisation d'oxazolone, l'équipe de Zhu¹²⁸ a publié la synthèse de dérivé 4-iodo-oxazolone *via* une iodocyclisation régiosélective en condition basique. Dans cette réaction, l'iode joue le rôle d'activateur de triple liaison dû à sa faible acidité de Lewis. La présence du groupe carbamate permet de réaliser la réaction de cycloisomérisation selon le mécanisme décrit précédemment. Il est à noter que la présence de groupement alkyle en position terminale sur l'ynamide ne permet pas d'obtenir le produit souhaité (Schéma 110).

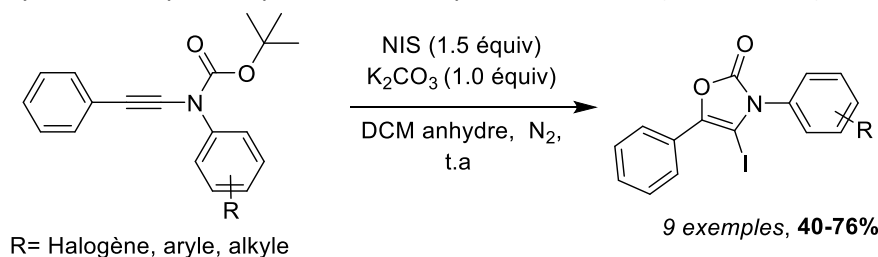


Schéma 110

Récemment, l'utilisation de réactifs d'iode hypervalent a été décrite par Ruchirawat.¹²⁹ La présence de ce réactif permet l'activation de la triple liaison et la formation de l'ion N-acyle iminium qui est en équilibre avec la forme énamide. L'attaque du groupement aromatique électroniquement enrichi permet d'envisager selon un mécanisme de type Pictet-Spengler la formation d'un nouveau polycycle azoté (Schéma 111).

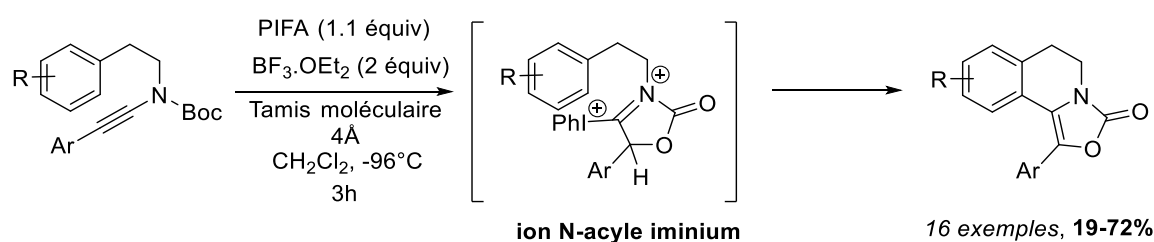


Schéma 111

3.1.6-Résumé des objectifs

Ainsi au regard des données bibliographiques et des résultats précédemment obtenus, nous avons souhaité étudier la réaction de cycloisomérisation d'ynamide en présence de sel de zinc (II). L'utilisation du zinc en tant que médiateur dans ces réactions nous permettrait de concevoir une voie de synthèse « idéale » qui n'engendre pas de problèmes environnementaux en évitant notamment l'emploi de métaux classiques tels que le palladium ou l'or etc..., qui sont onéreux et difficiles à recycler (Schéma 112)

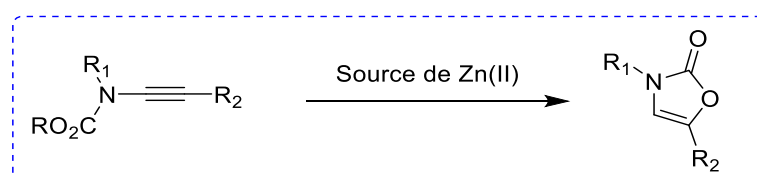


Schéma 112

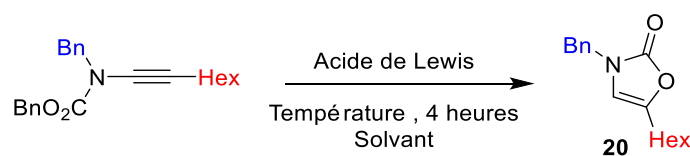
¹²⁸ Huang, H.; Zhu, X.; He, G.; Liu, Q.; Fan, J.; Zhu, H. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2510

¹²⁹ Hamad, M.; Kiptoo, P.; Stinchcomb, A.; Crooks, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2856

3.2-Cycloisomérisation d'ynamide en présence de sel de zinc

3.2.1-Optimisation de la réaction

L'étude d'optimisation de la réaction a été conçue à partir d'une yne-carbamate, obtenue par l'intermédiaire d'un couplage de Hsung. Une expérimentation portant sur la nature du solvant, l'acide de Lewis, la température, a démontré que les conditions optimales sont obtenues par l'utilisation de ZnCl_2 (1,2 équiv) dans le dichlorométhane à 40°C. Fort de ces conditions, nous avons ainsi isolé l'oxazolone **20** avec 96 % de rendement (Tableau 3, entrée 1).



N°	Acide de Lewis	Nbr équivalent	Solvant	Température (°C)	Rendement
1	ZnCl_2	1.2	CH_2Cl_2	40	96 %
2	ZnCl_2	1.2	CH_3CN	50	97 %
3	ZnCl_2 (99.995%)	1.2	CH_3CN	50	88 %
4	ZnCl_2	1.2	CH_3CN	t.a.	79 %
5	ZnCl_2	1.0	CH_3CN	50	81 %
6	ZnCl_2	0.3	CH_3CN	50	75 %
7	-	-	CH_3CN	50	-
8	ZnCl_2	1.2	EtOH	50	48 %
9	ZnCl_2	1.2	DMC	40	76 %
10	CuBr	1.2	CH_3CN	50	76 %
11	CuBr_2	1.2	CH_3CN	50	10 %
12	FeCl_3	1.2	CH_3CN	50	0 %
13	ZnI_2	1.2	CH_3CN	50	96 %
14	ZnBr_2	1.2	CH_3CN	50	94 %

Conditions de réaction : ynamide (0.2 mmol), ZnCl_2 (1.2 équiv), DCM (2 mL), 40°C, 4 h

Tableau 3

D'après les observations réalisées lors de la réaction de carbozincation des ynamides et l'étude de son mécanisme, nous avons émis l'hypothèse que l'oxazolone se forme en présence de sel de zinc II (voir mécanisme 2.2.5). Ainsi, l'ajout de chlorure de zinc (II) à hauteur de 1.2 équivalent a été réalisé en présence d'un ynamide (possédant sur l'atome d'azote un groupement carbamate), entraînant la formation d'un produit de cyclisation avec un excellent rendement (Tableau 3, entrée 2). L'utilisation de zinc ultra pur (99.995%) (Tableau 3, entrée 3) a permis de confirmer que la réaction est bien médiée par le zinc et non catalysée par la présence d'autres métaux présents sous forme de trace dans le réactif. Nos travaux ont ainsi montré qu'une baisse de la température diminue le rendement de la réaction (Tableau 3, entrée 4) ; il en est de même en réduisant la quantité de zinc utilisé (Tableau 3, entrée 5-6). La réaction ne fonctionne pas en l'absence de zinc (Tableau 3, entrée 7). L'utilisation de solvant protique ne permet pas d'isoler le composé souhaité avec un bon rendement (Tableau 3, entrée 8). Du fait de leur faible toxicité et pouvant être facilement recyclables, les esters de carbonates sont souvent utilisés en tant qu'alternative « verte » dans de nombreuses réactions. Ainsi de manière

intéressante, l'utilisation de diméthylcarbonate (DMC) offre un bon rendement, cependant insuffisant pour conserver ce solvant pour la suite de l'optimisation (Tableau 3, entrée 9). L'utilisation d'autres métaux tels que le Cu (I) ou Cu (II) conduit au produit de cyclisation attendu mais avec des rendements nettement inférieurs (Tableau 3, entrée 10-11). Enfin, l'utilisation d'une source de fer (III) avec une forte acidité de Lewis ne donne pas le produit attendu (Tableau 3, entrée 12). Seule l'utilisation d'autres sels de zinc permet d'obtenir des rendements identiques (Tableau 3, entrée 13-14). Nous avons donc choisi de conduire l'étude en utilisant le chlorure de zinc, réactif le moins onéreux.

3.2.2-Champs d'application

Une fois la méthode optimisée et afin de définir les limites de celles-ci, nous l'avons testée sur des ynamides variés conduisant d'une manière générale aux composés cyclisés (**20,38-55**) avec des rendements allant de très bons à excellents (Schéma 113).

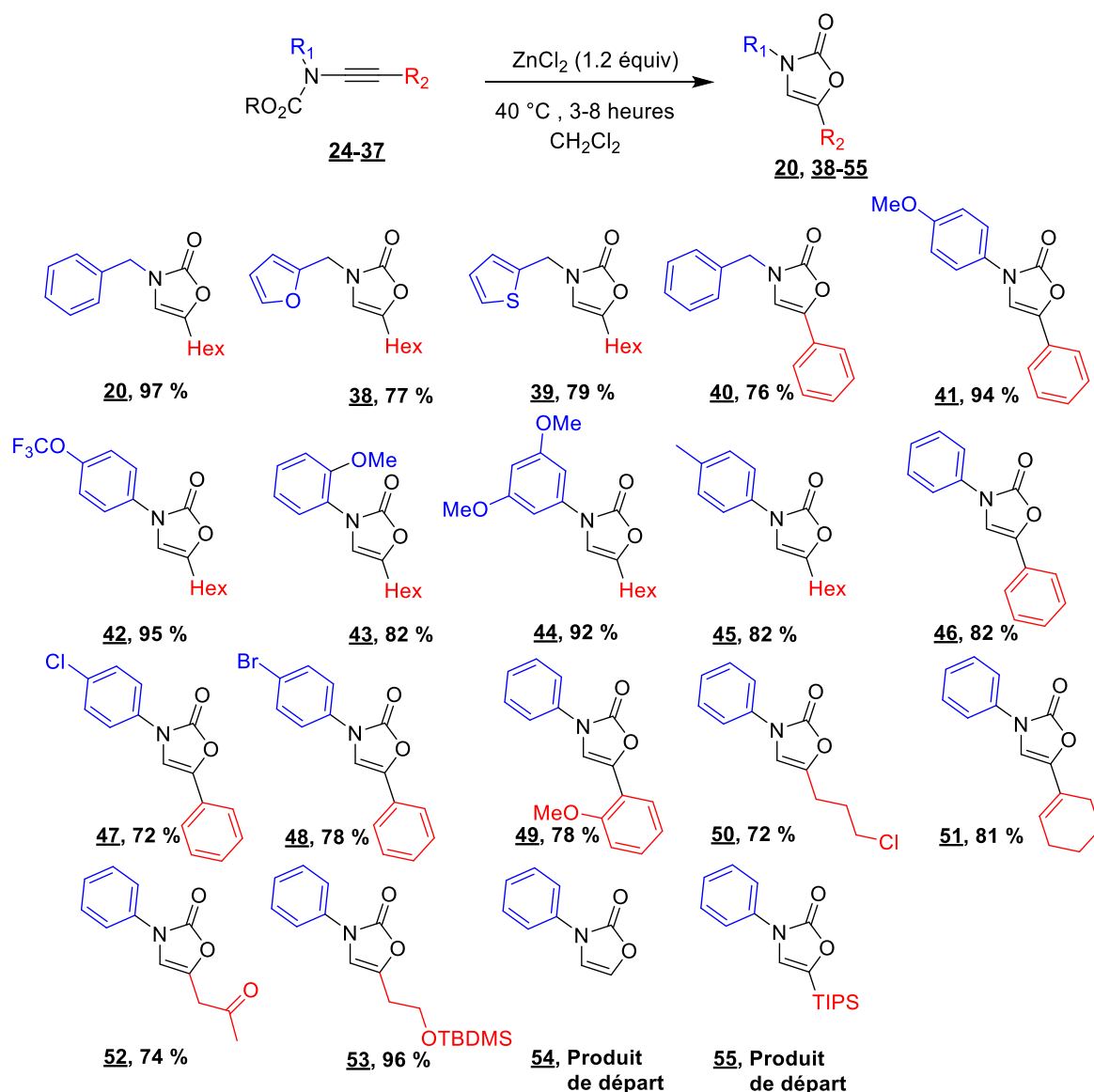


Schéma 113

Dans un premier temps, la nature du groupement porté par l'atome d'azote a été étudiée. L'utilisation de groupement benzylique aromatique et hétéroaromatique comme un furane ou un thiophène conduit aux produits cyclisés **20**, **38** à **40** avec de très bons rendements. La présence sur plusieurs composés (**41** à **46**) de groupement électrodonneur sur diverses positions du groupement aryle démontre que les effets électroniques et l'encombrement stérique ne modifient pas la réactivité de la réaction de cycloisomérisation. Notre étude est également compatible avec les composés possédant des groupements électroattracteurs **47** à **48** potentiellement post-fonctionnalisables. Dans un second temps, une modification des groupements présents sur la position terminale de l'ynamide a été réalisée. Comme déjà mentionné, aucun gêne stérique n'est observé pour la formation du composé **49** avec la présence d'un groupement OMe en position ortho sur l'aryle. Pour les composés possédant des groupements post-fonctionnalisables comme un halogénure **50**, un cyclohexène **51** ou un ester **52**, les rendements des réactions sont excellents et démontre que la réaction est hautement chimiosélective. Ensuite, la réaction a été étendue au composé **53** comportant un groupement protecteur sur une fonction alcool, la présence de ce type de fonction ne démontrent aucune perte d'efficacité de la réaction. Enfin, l'utilisation de substrats silylés avec une position terminale libre ne conduit pas aux composés **54** et **55**, cela est probablement dû à l'inactivation de la triple liaison par l'acide de Lewis. Ces résultats sont en accord avec les différents exemples rapportés dans la littérature.

133

3.2.3-Ouverture vers les pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones

Afin d'élargir notre champ d'application, nos recherches se sont axées sur la cyclisation d'hétérocycles N-alcynylés. Comme décrit dans l'introduction (1.1.6), la préparation d'hétérocycles N-alcynylés issus d'indoles, de benzimidazoles, de carbazoles, d'indazoles, de pyrazoles ou d'imidazoles est relativement complexe. Seulement quelques publications rapportent la préparation de ceux issus de pyrrole. Notre intérêt pour la chimie des hétérocycles azotés en tant qu'intermédiaires synthétiques nous a conduits à explorer la chimie des yne-pyrroles. En raison de la présence de ce noyau à la fois dans des produits naturels et pharmaceutiques, nous nous sommes attachés à établir une voie de synthèse où les yne-pyrroles peuvent servir d'intermédiaires dans la synthèse d'échafaudages chimiques uniques. Nous avons estimé qu'un couplage croisé C-N catalysé au cuivre vers les yne-pyrroles serait une méthode polyvalente pour l'accès à une bibliothèque de molécules (**Schéma 114**).

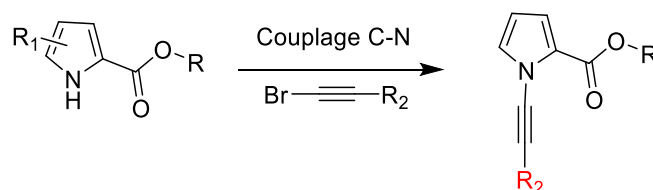


Schéma 114

Dans la littérature, le premier couplage C-N sur un noyau hétérocyclique a été rapporté par Hsung¹³⁰ en 2004. Seuls deux exemples décrivent la synthèse d'yne-pyrrole avec de bons rendements. Toutefois, nous pouvons observer une baisse de rendements en présence d'un substituant en position α de l'azote (**Schéma 115**).

¹³⁰ Zhang, Y.; Hsung, R.; Tracey, M.; Kurtz, K.; Vera, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151

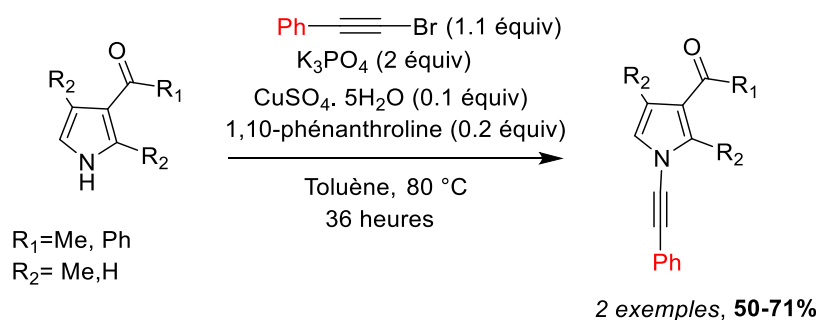


Schéma 115

Par la suite, Kerwin¹³¹ a décrit une méthodologie intéressante pour le couplage de pyrrole polysubstitué. Le criblage d'une variété de ligands et de conditions de réaction pour le couplage croisé catalysé par le cuivre, leur a permis de révéler que l'utilisation du ligand 4,7-diméthoxy-1,10-phénanthroline conduit à des rendements allant de modérés à bons pour l'obtention d'une large gamme de pyrroles substitués. En outre, l'utilité de ces yne-pyrroles a été démontrée avec la préparation d'une série de pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones et d'une synthèse totale formelle de la péramine (Schéma 116).¹³²

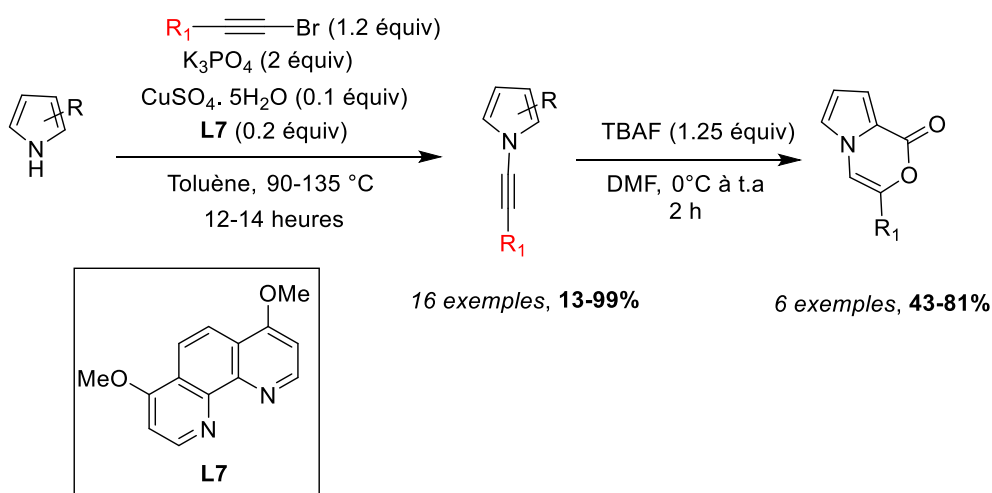


Schéma 116

3.2.4-Mise en place et champs d'application

En tenant compte de ces données bibliographiques et des résultats précédemment obtenus par notre équipe, nous avons souhaité étudier la réaction de cycloisomérisation des yne-pyrroles en présence de sel de zinc (II). Nous avons débuté cette étude en conservant les conditions optimales établies lors de la réaction de cycloisomérisation appliquée aux ynamides porteurs sur l'atome d'azote d'un groupement carbamate. La cyclisation de l'yne-pyrrole **54**, choisi comme substrat modèle, a ainsi été réalisée en présence de chlorure de zinc à hauteur de 1.2 équivalents dans le dichlorométhane à 40 °C pendant quatre heures. Le produit de cycloisomérisation est isolé sous la forme d'un seul produit

¹³¹ Reinus, B. J.; Kerwin, S. M. *Synthesis*. **2017**, 49, 2544

¹³² Dumas, D. J. *Org. Chem.* **1988**, 53, 4650.

55 avec un bon rendement. Ce dernier a été caractérisé par l'étude de RMN ^1H et ^{13}C et cela a permis d'observer une cyclisation 6-endo dig sur la position β de la triple liaison (**Schéma 117**).

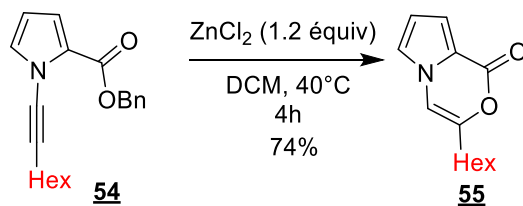


Schéma 117

Nous avons souhaité étendre le champ d'application de cette réaction à différents yne-pyrroles diversement substitués. Ces derniers ont été synthétisés par couplage C-N en présence d'une catalyse au cuivre et de divers alcynes (**Schéma 118**).

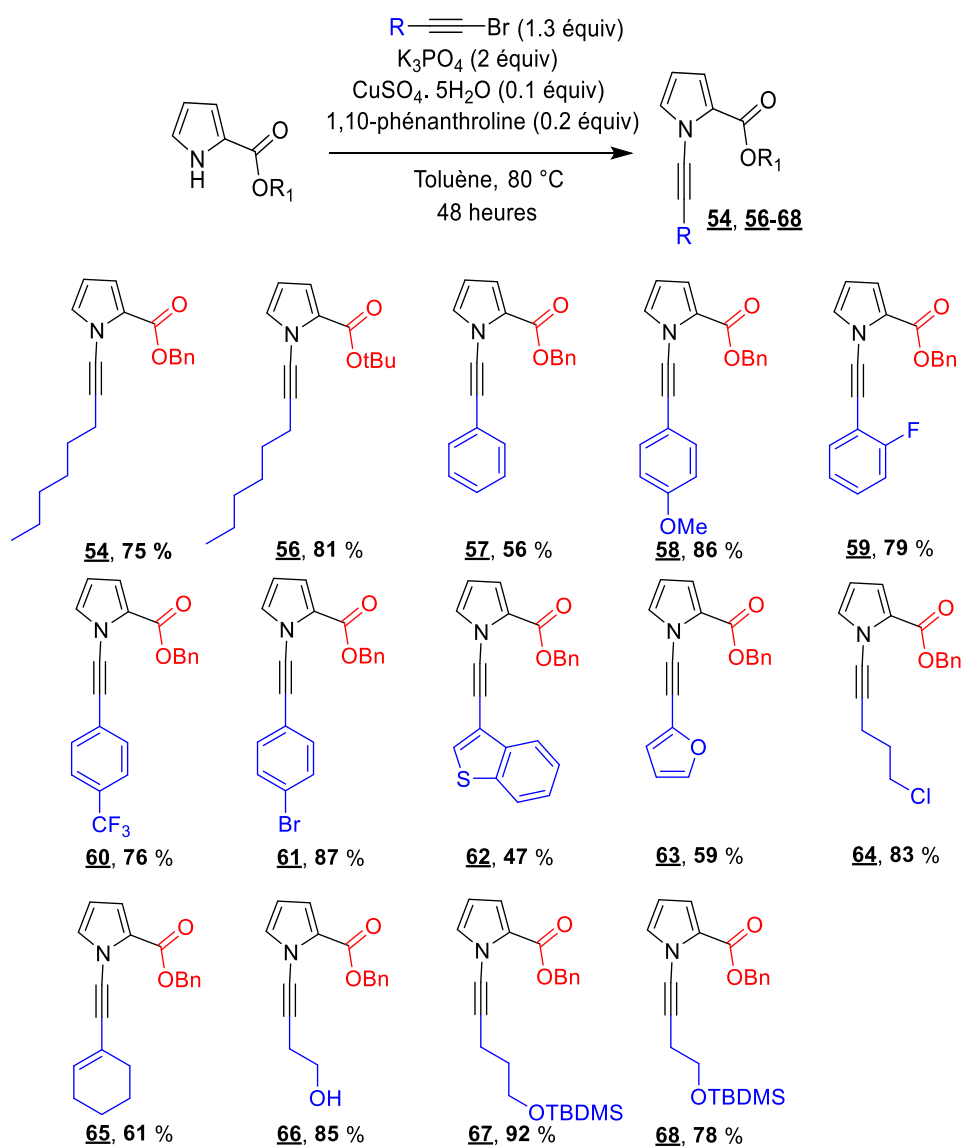


Schéma 118

Une fois ces différents substrats synthétisés, nous avons réalisé la réaction de cycloisomérisation sur ces derniers. Dans un premier temps, nous avons effectué une variation de l'ester porté par le noyau pyrrole en α de l'atome d'azote avec l'utilisation d'un ester de *tert*-butyle **55**. Cet ester fournit un résultat intéressant puisqu'une légère augmentation du rendement est obtenue par rapport à l'utilisation d'ester de benzyle. Cependant, au vu de la difficulté de synthèse du substrat de départ pour le composé *tert*-butylique, nous ne pouvons pas réaliser notre méthode avec cet ester (**Schéma 119**).

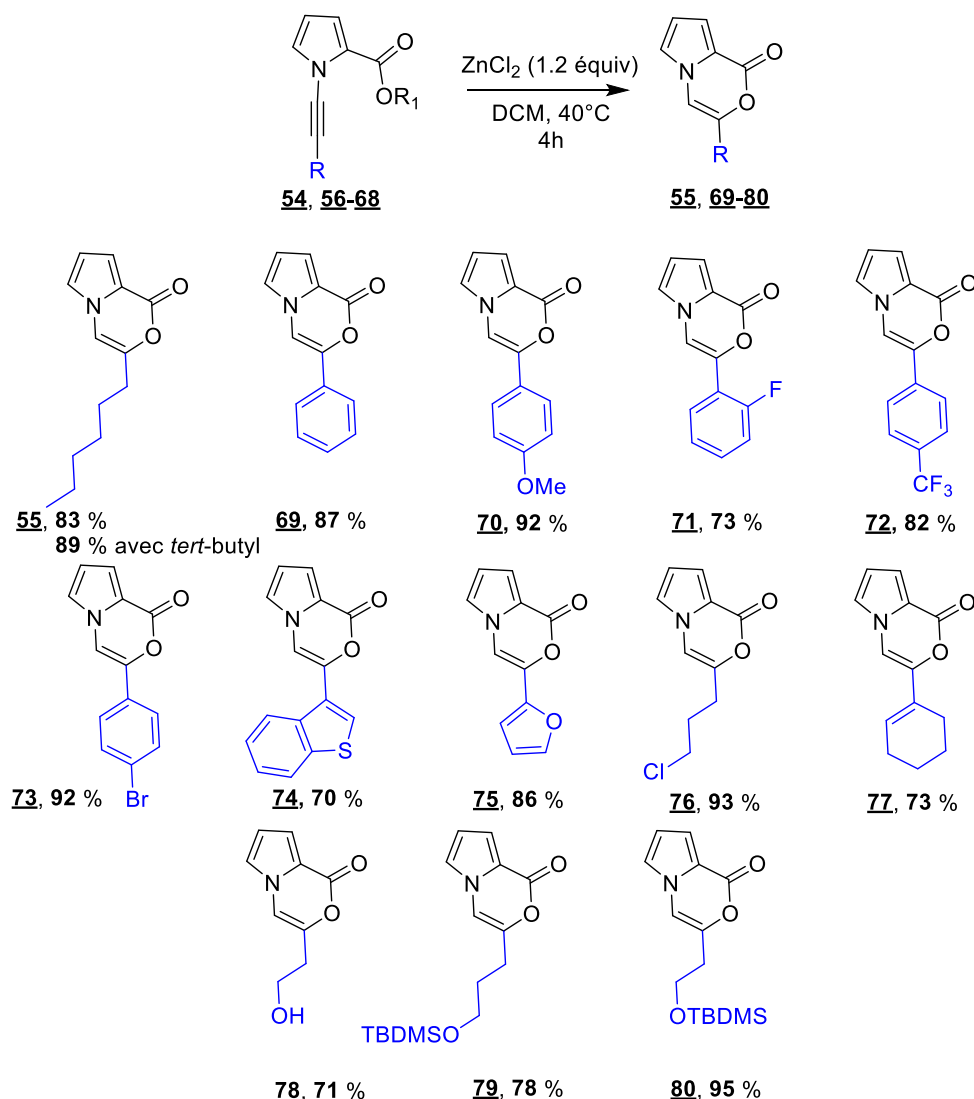


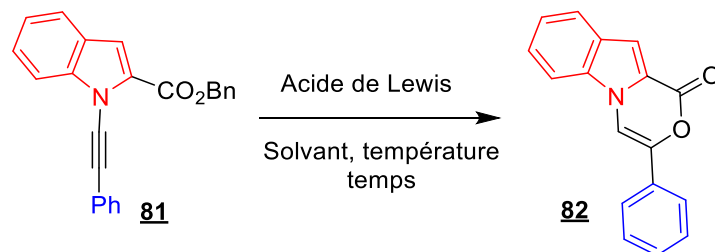
Schéma 119

Par la suite, le groupement aryle en position terminale de l'ynamide a été modifié. Afin d'étudier l'influence des effets électroniques sur la réactivité de la réaction de cycloisomérisation, nous avons d'abord réalisé la réaction avec un groupement phényle, permettant l'accès au composé **69** avec un très bon rendement. La présence de groupements électrodonneurs **70** ou électroattracteurs **71 et 72** ne modifie aucunement la réactivité. Il est important de noter qu'aucun encombrement stérique n'est à déplorer avec la présence d'un atome de fluor sur la position ortho de l'aryle. De plus, la valorisation de la méthode par couplage métallo-catalysé est possible grâce à l'obtention des composés **73** possédant un atome de brome en position para de l'aryle. Des hétérocycles de types benzothiophène **74** ou furane **75** permettent également l'accès au produit de cyclisation démontrant ainsi le large

spectre de réactivité de cette méthode. Pour compléter notre étude, nous avons également réalisé la réaction de cycloisomérisation sur des composés comportant soit une fonction alkyle substituée par un atome de chlore sur la position terminale **76** soit un groupement cyclohexène **77**. L'obtention des deux composés issus de la réaction de cyclisation démontre que la réaction est hautement chimiosélective. Cette chimiosélectivité est aussi démontrée par la présence d'un groupement alkyle portant une fonction alcool déprotégé sur la position terminale **78**. Aucune réaction secondaire ou dégradation du réactif n'est constatée, seul le produit de cyclisation est obtenu démontrant une bonne compatibilité fonctionnelle. La protection de la fonction alcool permet cependant une amélioration des rendements pour les composés **79** et **80** (Schéma 119).

3.2.5-Réactivité sur d'autres hétérocycles

Une fois ces différents modèles obtenus, la réaction de cycloisomérisation en présence de sel de zinc (II) a été appliquée suivant les conditions précédemment optimisées à de nouveaux hétérocycles. Pour pouvoir étendre le champ d'application et comprendre les différents facteurs influençant cette réaction, l'alcynylation d'indole¹³³ puis d'imidazole¹³⁴ sont effectuées. L'indole **81** est alors mis en présence de sel de zinc dans les conditions standards. Cependant après quatre heures de réaction, aucune conversion n'est observée (Tableau 4, entrée 1).



N°	Acide de Lewis	Nbr d'équivalent	Solvant	Température (°C)	Temps	Observation
1	ZnCl ₂	1.2	DCM	40	4h	Produit de départ
2	ZnCl ₂	2	DCM	40	4h	Produit de départ
3	ZnCl ₂	1.2	DCM	40	6j	Produit de départ
4	ZnCl ₂	1.2	CH ₃ CN	Reflux	16h	Produit de départ
5	AuCl ₃	0.2	DCM	40	4h	Dégradation

Tableau 4

Pour pallier ce problème, nous avons, dans un premier temps, effectué la réaction de cycloisomérisation en augmentant le nombre d'équivalents de sel de zinc (Tableau 4, entrée 2). Malheureusement, aucune formation du produit souhaité **82** n'est observée. Dans un deuxième temps, une augmentation à la fois du temps de réaction de quatre heures à six jours et de la température ne permettent pas d'observer un début de conversion (Tableau 4, entrée 3-4). Une augmentation de l'acidité de Lewis pourrait être une solution pour avoir accès à la molécule souhaitée. Dans ce but, du chlorure d'or (III) à hauteur de 20 mol% a été introduit dans le milieu réactionnel en présence de dichlorométhane. Malheureusement, seul un début de dégradation du produit de départ est observé (Tableau 4, entrée 5). Au vu de ces résultats peu concluants, nous avons essayé de valoriser

¹³³ Song, J.; Wang, Q.; Fu, H.; Fu, S.; Li, S.; Shi, F.; Wu, C. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 877

¹³⁴ Burley, G. A.; Davies, D. L.; Griffith, G. A.; Lee, M.; Singh, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 980

notre méthode sur les yne-imidazoles, composés peu stables et donc difficiles à manipuler. Utilisant les conditions de lithiation d'alcynylimidazoles, rapportées par Kerwin¹³⁵ sur la position C₂, le produit **84** est obtenu avec 65 % de rendement. Cependant, la faible stabilité de la molécule au cours du temps est remarquée. Le produit est alors directement mis en présence d'acide de Lewis pour réaliser la cycloisomérisation (**Schéma 120**). Malgré plusieurs essais, dont un avec une augmentation du nombre d'équivalent de sel de zinc à hauteur de trois équivalents, aucune conversion vers le produit de cyclisation **85** n'est observée, confirmant les résultats obtenus avec le noyau indole.

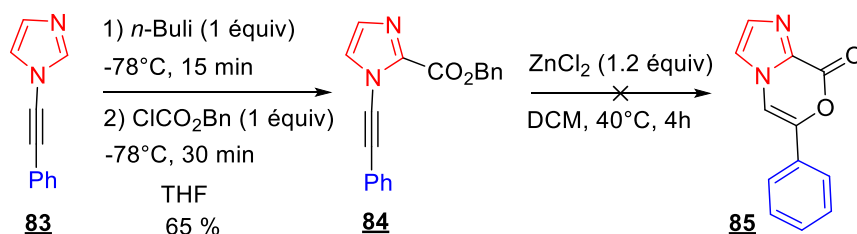


Schéma 120

3.2.6- Etude mécanistique

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude du mécanisme. En accord avec la littérature décrite précédemment, l'activation de la triple liaison par l'halogénure de zinc favorise la formation de l'espèce cationique **B** qui est en équilibre avec l'espèce **C**. L'attaque du contre-ion halogéné sur cette intermédiaire permet la libération d'halogénure de benzyle et conduit alors à la formation de l'espèce de vinyne-zinc **D**. La présence d'halogénures de benzyle a pu être détectée par étude monodimensionnelle de la RMN du ¹H sur le produit brut. La protonation de l'espèce vinyne-zinc permet la formation de l'oxazolone **E**. La présence d'eau dans la réaction est confirmée grâce à la formation dans le milieu réactionnel d'hydroxyde de zinc (Zn(OH)₂) sous la forme d'une poudre blanche. Ce résultat est probablement dû à l'utilisation d'halogénure de zinc qui est très hygroscopique. Il est important de noter que l'hydroxyde de zinc est quasiment insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants (**Schéma 121**).

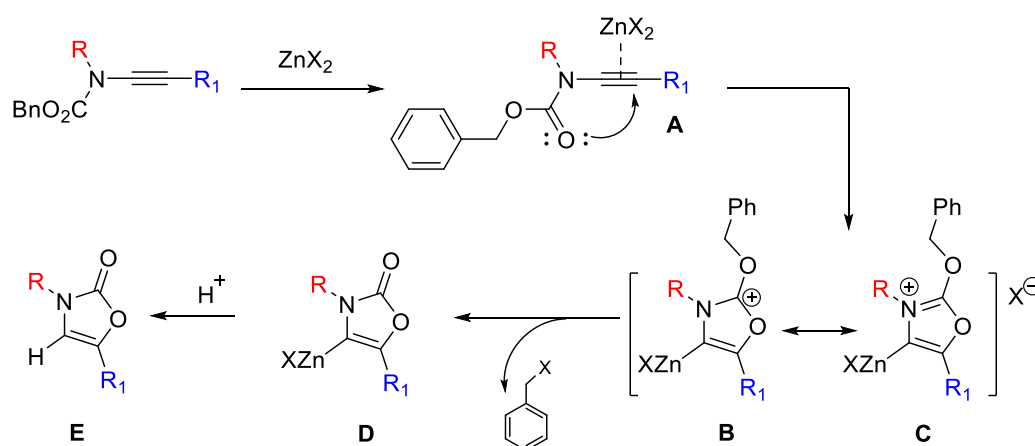


Schéma 121

¹³⁵ Laroche, C.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5194

3.2.7-Fonctionnalisation des pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones

3.2.7.1-Application à la synthèse formelle de la peramine

L'efficacité de cette méthode de synthèse nous a permis d'envisager des réactions de post-fonctionnalisation à partir des groupements fonctionnels introduits permettant la valorisation de notre noyau. Ainsi, l'équipe de Dumas¹³⁶ a décrit le noyau pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones lors de la synthèse de la peramine. La peramine est un alcaloïde pyrrolopyrazine que nous retrouvons dans de nombreuses espèces de graminées.

Nous avons souhaité décrire une synthèse formelle permettant une nouvelle stratégie d'accès à l'intermédiaire (3-(3-Chloropropyl)-2-méthylpyrrolo[1,2-a]pyrazin-1(2H)-one) **88**. Les conditions initiales décrites par Dumas utilisent des agents d'halogénéation toxiques tels que Br₂ et forment des mélanges de produits difficilement séparables. Il est donc primordial de promouvoir une voie de synthèse éco-compatible utilisant des réactifs peu toxiques, peu onéreux, voire renouvelables. Dans un premier temps, appliquant les conditions d'estérification de Steglich, le produit **87** est obtenu avec un très bon rendement. Nous nous sommes ensuite attachés à introduire la fonction alcyne par une réaction de couplage Csp-N catalysée par le cuivre **64**. L'utilisation de ZnCl₂ à partir de **64** entraîne la formation du produit cyclisé **76** directement fonctionnalisable. Pour conclure, l'ajout de méthylamine dans le THF à 0°C nous permet l'accès à l'intermédiaire clé **88** avec mécanisme d'ouverture-fermeture de cycle et une substitution de l'atome d'oxygène par un groupement N-méthyle. Le rendement sur quatre étapes étant de 39 %, notre voie de synthèse permet une synthèse efficace à l'échelle du gramme, dans des conditions douces en comparaison à la synthèse précédemment rapportée dans la littérature (Schéma 122).

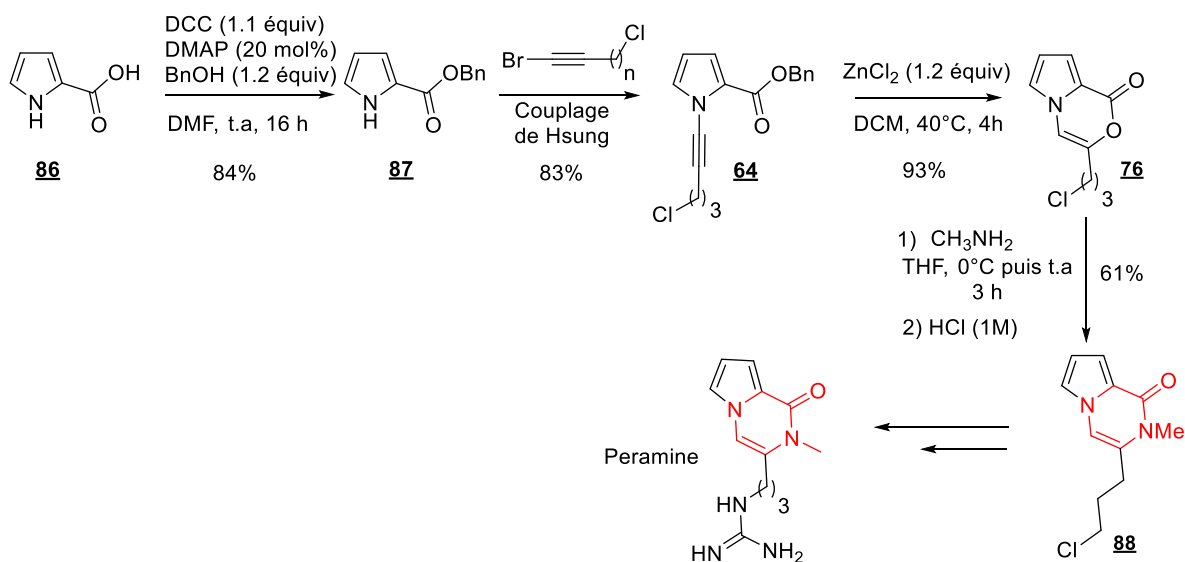


Schéma 122

3.2.7.2-Via des couplages pallado-catalysés

Afin d'introduire des groupements fonctionnels, nous avons prêté une attention particulière sur la valorisation du composé **73** possédant un groupement halogéné en position *para* de l'aryle. Pour

¹³⁶ Dumas, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4650

cela, nous nous sommes intéressés aux couplages pallado-catalysés de type Sonogashira¹³⁷ ou Suzuki.¹³⁸ Dans un premier temps, le couplage de Sonogashira est réalisé permettant l'introduction de divers groupements alcynes. Par l'addition oxydante d'un halogénure d'aryle, le palladium est coordonné avec un groupement aromatique d'un côté, et un halogène de l'autre. Une réaction avec le cuivre (I) permet une réaction de transmétallation entre l'organocuvriqueux et le palladium coordonné avec l'halogène. L'élimination réductrice sur cette espèce permet l'obtention du produit de couplage (**Schéma 123**).

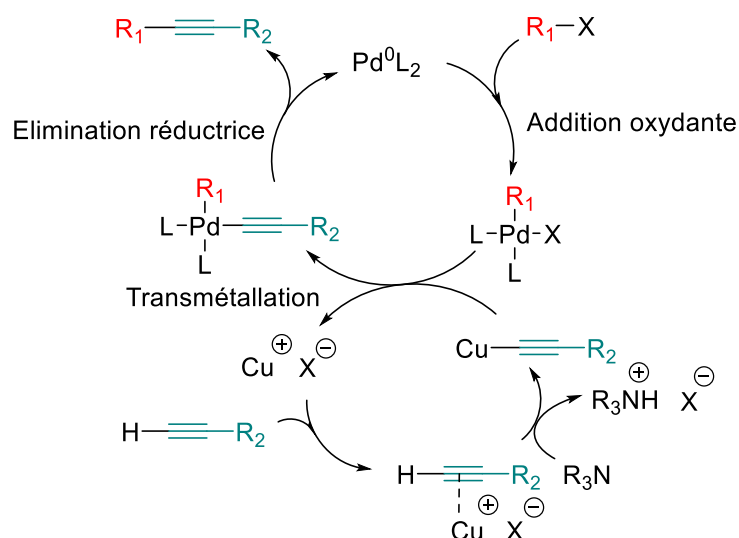


Schéma 123

Suivant les conditions réactionnelles classiques, nous avons ainsi pu obtenir les produits souhaités **89** et **90** avec de bon rendement. La synthèse de ces produits pourrait nous permettre d'envisager l'utilisation de la cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen qui connaît un essor croissant grâce à un champ d'application élargi (**Schéma 124**).¹³⁹

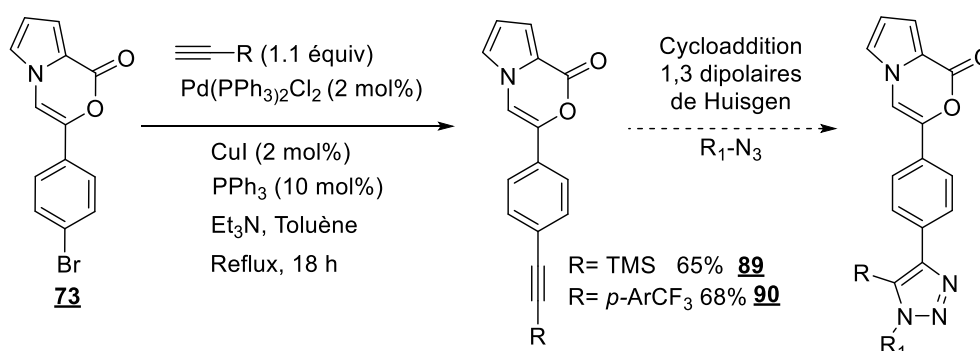


Schéma 124

Dans un deuxième temps, il est possible d'introduire de la diversité moléculaire sur nos composés en réalisant un couplage de Suzuki. L'introduction de groupement aryle est réalisable selon le cycle catalytique correspondant à : l'addition oxydante d'un halogénure avec le catalyseur palladium $\text{Pd}(0)$ pour former l'intermédiaire $\text{Pd}(\text{II})$. Un échange de l'anion lié au palladium

¹³⁷ Sonogashira, K.; Tohda, N.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467

¹³⁸ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437

¹³⁹ Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4207

avec l'anion de la base puis une transmétallation entre Pd(II) et l'acide boronique ont permis la formation de l'espèce I. Enfin une élimination réductrice forme la liaison C-C et régénère le catalyseur Pd(0) (**Schéma 125**).

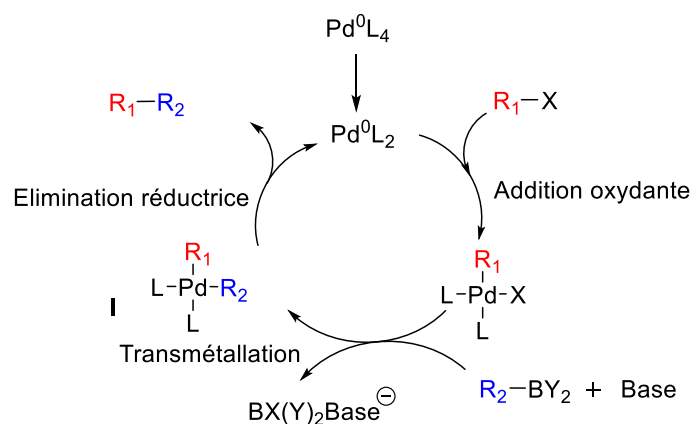


Schéma 125

Nous avons ainsi pu obtenir le produit souhaité **91** avec un bon rendement selon des conditions classiques de couplage de Suzuki. De nombreux autres substrats sont envisageables afin d'amener de la diversité moléculaire. Il est important de noter que la présence d'eau dans la réaction n'entraîne pas l'ouverture du noyau pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones (**Schéma 126**).

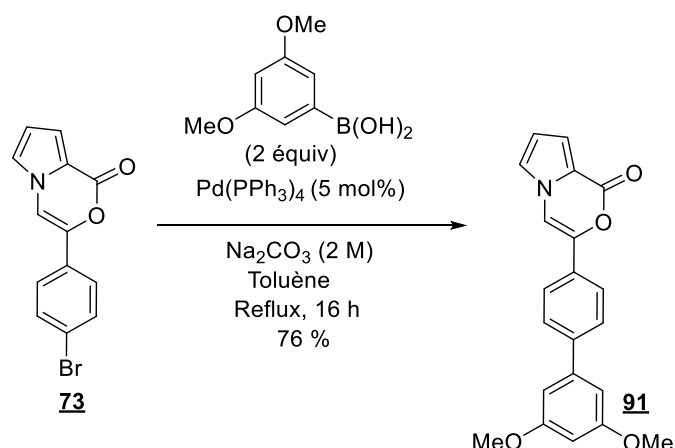


Schéma 126

Au vu de l'efficacité des réactions de couplage sur ce motif, nous nous sommes ensuite intéressés à la possibilité d'accomplir un couplage oxydant. Une fonctionnalisation en α de l'azote sur la double liaison enrichie permettrait d'augmenter la diversité moléculaire offerte par le noyau pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-one. Fort des résultats précédemment obtenus au sein de notre laboratoire,¹⁴⁰ nous avons porté notre attention sur la réaction de Fujiwara-Moritani permettant de fonctionnaliser la liaison C-H d'oléfine par des vinyliques activés. Le mécanisme le plus largement rapporté débute par la formation du complexe cationique **A** via une réaction de Friedel-Crafts. Une élimination d'acide acétique permet alors de générer l'espèce **B**. Ensuite, une oléfine activée par un groupement électroattracteur se coordonne au palladium et subit une insertion migratoire 1,2 formant une nouvelle liaison C-C. L'élimination *syn* de β -hydrure donne le produit de type styrène **E** (**Schéma 127**).

¹⁴⁰ Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3304

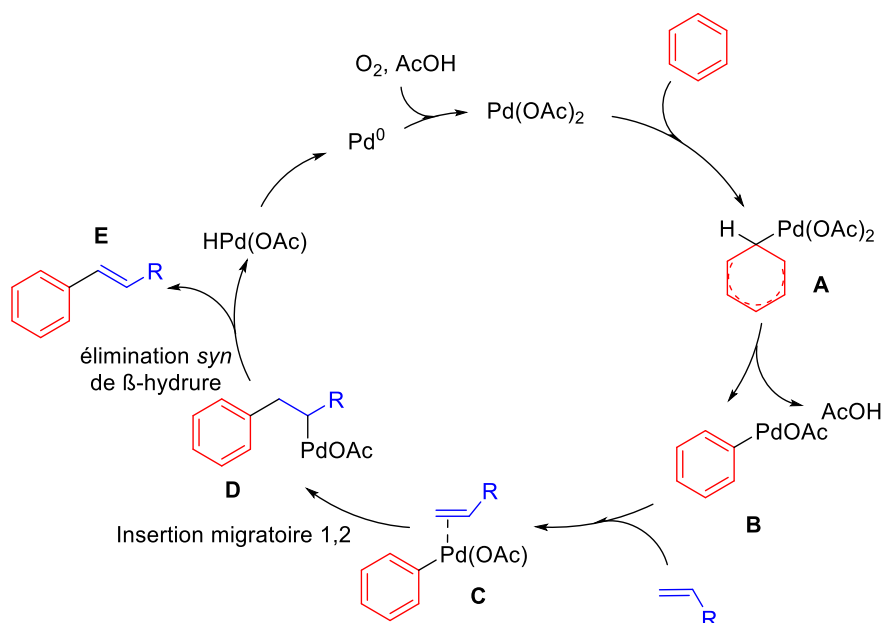


Schéma 127

L'équipe de Zhu¹⁴¹ a également décrit un nouveau procédé pour l'accès à des 2-oxazolones 3,4,5-trisubstituées *via* la réaction de Fujiwara-Moritani. Nous avons entrepris de réaliser une alcénylation déshydrogénante sur le composé **69** en utilisant comme catalyseur 10 mol% de Pd(OAc)₂ et comme additif du Cu(OAc)₂. Dans un mélange DMF/NMP (2:1), seule la dégradation du produit de départ est observée. L'utilisation de DMF seul nous donne un résultat similaire. L'un des facteurs importants de cette réaction est le dioxygène présent dans l'air. Au vu du matériel utilisé lors de la réaction, l'introduction de l'air qui est un oxydant nécessaire pour la réaction est probablement insuffisante. Il serait nécessaire d'introduire davantage d'oxygène *via* un ballon rempli de dioxygène afin de saturer le milieu réactionnel (Schéma 128).

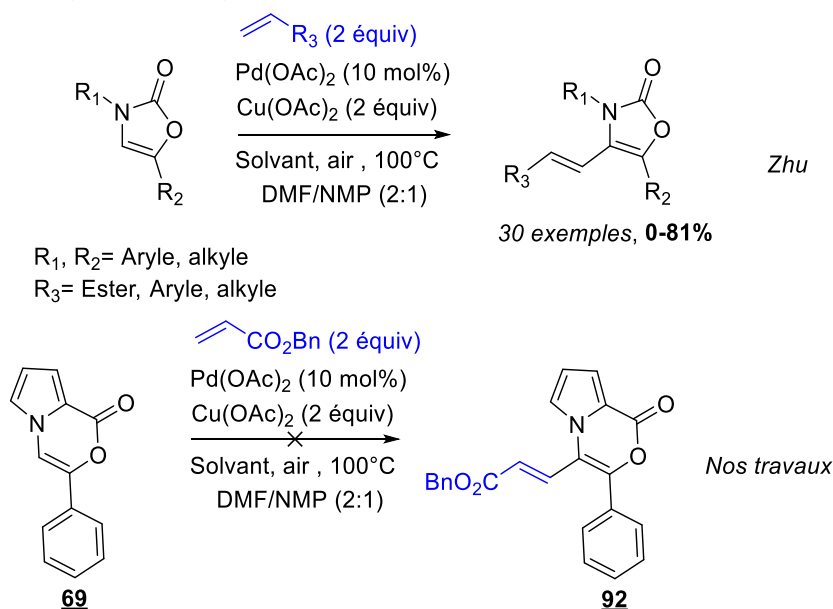


Schéma 128

¹⁴¹ Lu, Z.; Luo, F.; Wang, L.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10894

3.2.7.3-Réactivité envers les électrophiles

Afin de souligner l'intérêt des noyaux pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones, nous avons commencé à étudier leur réactivité envers divers électrophiles. Le fluor a attiré notre attention en raison de ses propriétés intrasèques conférant aux molécules organofluorées des propriétés uniques, qui sont de plus en plus exploitées dans le domaine de la chimie médicinale, en agrochimie ou en chimie des matériaux¹⁴². Ainsi, nous avons commencé par étudier la fluoration électrophile du produit **69**. Après optimisation des conditions opératoires, nous avons réussi à effectuer une fluoration efficace de la pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-one **69** par le Selectfluor®. Un intermédiaire oxonium est formé et stabilisé par le groupement aromatique en α de l'oxygène. La présence de méthanol dans le milieu conduit, après déprotonation, à un produit β -fluoroacétal **93**. Des tests biologiques seront prochainement réalisés sur ce composé (Schéma 129). Une analyse RMN ^1H et ^{19}F a permis de confirmer la régiosélectivité de la réaction de fluoration électrophile grâce à une étude des constantes de couplages sur le proton en α de l'azote.

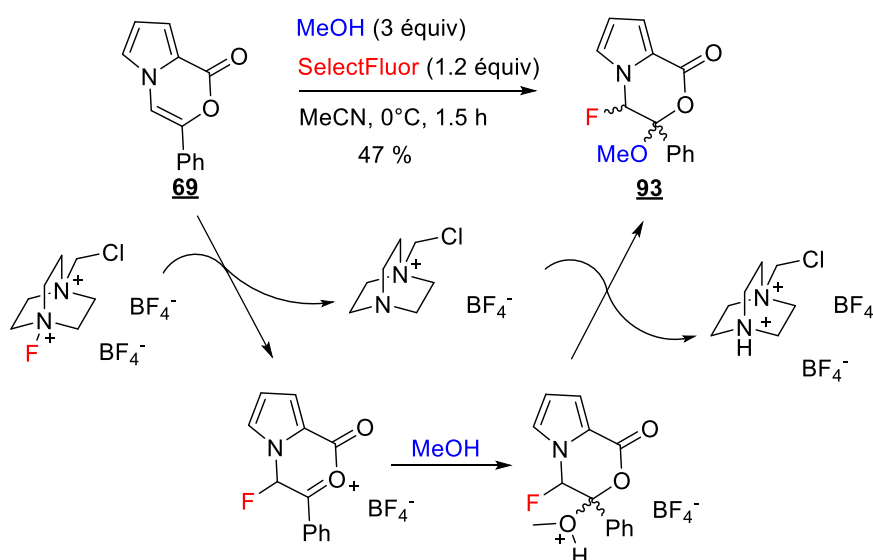


Schéma 129

Compte tenu de ces résultats, la fluoration électrophile a été étendue au composé porteur d'un groupement hexyle **55**. Cependant et malgré plusieurs essais, tout en augmentant les quantités de réactifs et la température, aucune formation de produit fluoré **94** n'a été constatée (Schéma 130).

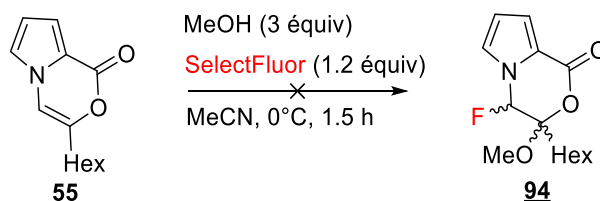


Schéma 130

¹⁴² (a) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature*, **2011**, 473, 470 (b) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science*, **2007**, 317, 1881 (c) Alonso, C.; de Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847.

Inspirés par cette réactivité, nous avons tenté une bromation électrophile en présence de NBS et de méthanol. Cependant, la formation du produit attendu **95** n'a pas été observée (**Schéma 131**).

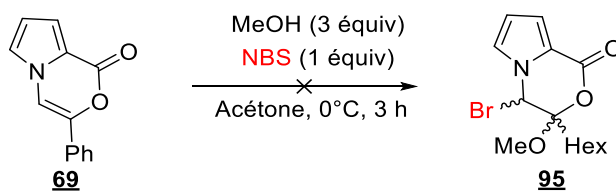
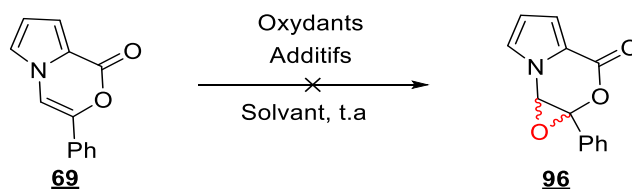


Schéma 131

Nous avons décidé ensuite de porter notre attention sur l'époxydation¹⁴³ de la double liaison C=C du composé **69**. Les premières tentatives malheureusement infructueuses ont été conduites en utilisant comme oxydant du m-CPBA, du diacétoxyiodobenzène, ou du iodosobenzène. Lors du traitement du produit **69** avec du iodosobenzène et une quantité catalytique d'acide para-toluènesulfonique dans du dichlorométhane ou de l'acétonitrile, nous n'avons pas pu isoler le produit souhaité **96**. Seule la dégradation du produit de départ a été constatée. (**Tableau 5**)



Entrée	Oxydants (équiv)	Additifs	Solvants	Observations
1	m-CPBA (1.5)	-	DCM	Produit de départ
2	PhI(OAc) ₂ (1.5)	-	DCM	Produit de départ
3	PhIO (2)	-	DCM	Produit de départ
4	PhIO (4)	TsOH (10 mol%)	DCM	Dégradation
5	PhIO (4)	TsOH (10 mol%)	MeCN	Dégradation

Tableau 5

Nous avons ensuite désiré développer des réactions de post-fonctionnalisation sur le groupement pyrrole par l'introduction d'un atome de brome sur ce dernier. Lors du traitement du produit **69** avec du *N*-bromosuccinimide dans le diméthylformamide à température ambiante durant deux heures, un seul produit monobromé **97** est isolé avec un très bon rendement. Lors de la réaction de bromation, nous observons un contrôle de la régiosélectivité, puisque seul le produit bromé en α de l'atome d'azote du pyrrole est isolé. En revanche, en remplaçant le NBS par du NIS ou du NCS, aucune réaction n'est observée (**Schéma 132**).

¹⁴³ Lonca, G.; Tejo, C.; Chan, H. L.; Chiba, S.; Gagosz, F. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 736

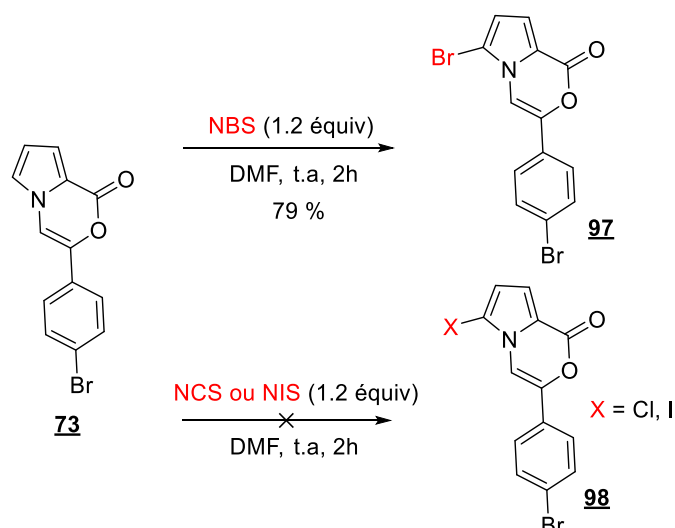


Schéma 132

3.2.8-Conclusion

Dans cette partie, nous avons donc ainsi développé une réaction de cycloisomérisation d'ynamide *via* l'utilisation de sel de zinc (II) comme source d'acides de Lewis. Cette source étant peu onéreuse et peu toxique, nous avons pu synthétiser suivant des conditions éco-compatibles une bibliothèque de petites molécules de la famille des oxazolones. Cette réaction a par la suite été étendue aux yne-pyrroles permettant l'accès à de nombreux composés bicycliques ayant un noyau pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones. La deuxième partie de ce chapitre est dédiée à l'utilisation de sel de rhodium (II) sur les ynamides afin d'accéder à diverses structures azotées.

3.3-Cycloisomérisation d'ynamide en présence de sel de rhodium

3.3.1-Généralités sur les nitrènes

Les espèces neutres monovalentes à six électrons de valence, les nitrènes, sont parmi les agents les plus prometteurs pour l'introduction sélective d'azote dans les molécules organiques. Ceci est dû à leurs capacités à pouvoir s'insérer dans différentes liaisons (Csp_2-Csp_2 , $Csp-Csp$, Csp_2-H , Csp_3-H). La haute réactivité des nitrènes provient du déficit de deux électrons et de deux liaisons. Comme les carbènes, équivalents carbonés des nitrènes, leur histoire remonte au XIX^e siècle. En 1891, Tiemann a proposé pour la première fois que cette espèce neutre intervenait comme intermédiaire dans le réarrangement de Lossen¹⁴⁴. La chimie des nitrènes a commencé à retenir l'attention des chimistes dans les années 1940 et 1950 avec le développement de méthodes d'insertion ou de réarrangement. Dans les années 1960, la formation d'aziridine à partir de double liaison $C=C$ ou l'amination de liaison $C-H$ démontrent le potentiel de ces composés. Les rendements et les sélectivités rapportés pour ces transformations sont généralement modérés puis que les nitrènes libres sont des espèces hautement réactives et peu discriminantes.

Les nitrènes peuvent exister selon deux états. Un état singulet dans lequel deux électrons de valence sont appariés et vont se placer dans la même orbitale, ou dans un état triplet où les électrons sont non appariés et vont se séparer dans des orbitales différentes. Un caractère radicalaire est

¹⁴⁴ F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, 4162.

démonstré sur le nitrène à l'état triplet ; ceci peut induire des problèmes de synthèse et de stéréosélectivités avec la formation de produits multiples. A l'inverse, l'état singlet permettrait d'envisager des additions concertées stéréospécifiques (**Schéma 133**).

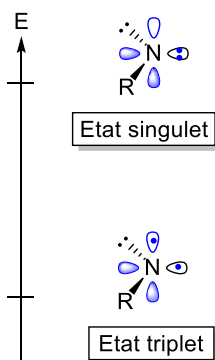


Schéma 133

Afin de contrôler cette réactivité, les métaux de transition peuvent être utilisés comme catalyseurs pour le transfert de nitrènes. Un métal, possédant un caractère à la fois σ -accepteur et π -rétrodonneur, est capable de conduire à un métallanitrène stabilisé dans l'état singlet.

3.3.2- Les précurseurs de nitrène

Les nitrènes peuvent être préparés à partir de divers précurseurs comme les azotures, les haloamines ou les N-sulfonyloxycarbamates (**Schéma 134**).¹⁴⁵

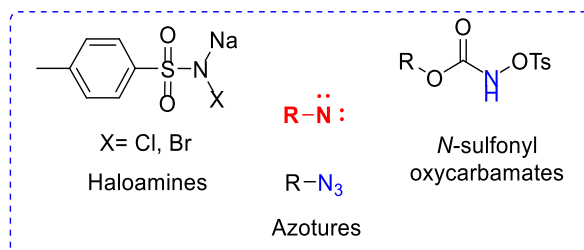


Schéma 134

Les azotures ont été les premiers précurseurs étudiés. Ils permettent la formation de nitrène *via* l'élimination d'une molécule de diazote dans des conditions neutres. Aucun ajout de base, ni d'oxydant ne sont nécessaires pour l'obtention d'un nitrène. Cela revêt un grand intérêt. Cependant cette réactivité provoque une stabilité faible. Dans un autre registre, les N-sulfonyloxycarbamates sont des précurseurs faciles à préparer, à stocker et stables thermiquement. Ces composés nécessitent l'ajout d'une base inorganique afin de générer le nitrène correspondant. Enfin, l'utilisation d'halo-amine (i.e. la Chloramine-T) est possible. La forme déshydratée est aussi réactive et doit subir une étape de déshydratation préliminaire, ce qui peut engendrer une dégradation du composé par explosion sous l'effet de la chaleur.

¹⁴⁵ Dequirez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 7384.

3.3.3-Fonctionnalisation par transfert catalytique de nitrènes

De nombreuses avancées ont été observées en combinant des métaux de transitions¹⁴⁶ avec les iminoiodanes. Les iminoiodanes sont des réactifs de l'iode trivalent possédant 10 électrons de valence. Ceux-ci possèdent un fort pouvoir oxydant. Ils sont des analogues azotés de l'iodosylbenzène $\text{PhI}=\text{O}$ dans lesquels l'atome d'azote possède une double liaison avec un iode benzylique ainsi qu'un groupement électroattracteur de type sulfonamide, sulfamate ou carbamate. L'isolation et la caractérisation des iminoiodanes sont très difficiles. Ainsi, ils sont généralement préparés *in situ* (Schéma 135).

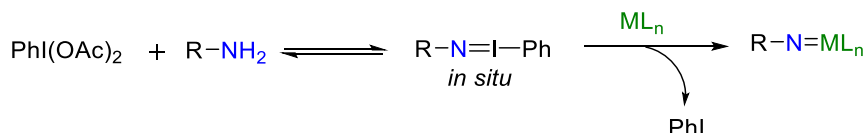


Schéma 135

Les métaux de transition les plus généralement utilisés sont le rhodium et le cuivre *via* l'utilisation de catalyseur de type : $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6]$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$.

3.3.3.1-Via une approche intramoléculaire

En 2002, les équipes de Padwa¹⁴⁷ et de Rojas¹⁴⁸ ont décrit la réaction d'oxyamidation sur des doubles liaisons riches en électrons catalysée par le rhodium par transfert catalytique de nitrène à partir de dérivés d'indole ou de glycal. La difonctionnalisation est réalisée avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité. (Schéma 136)

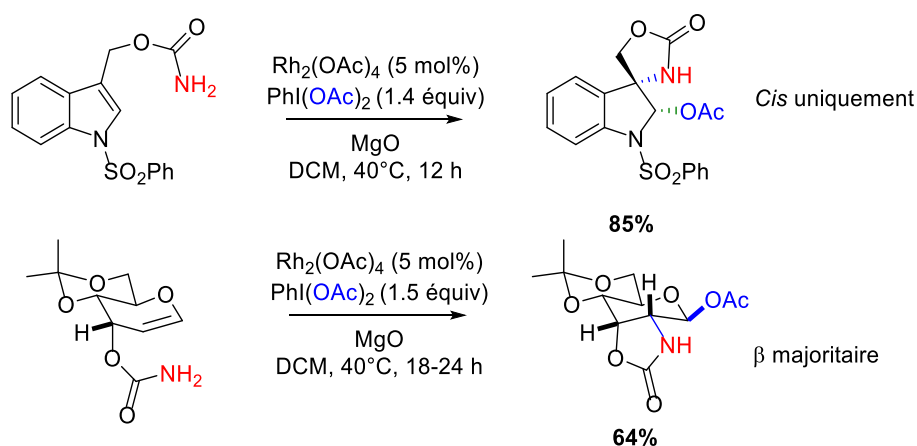


Schéma 136

Des hypothèses mécanistiques ont été émises par les deux équipes sur la formation d'une aziridine intermédiaire en équilibre avec l'espèce zwitterionique. Cette espèce est susceptible d'être attaquée par un nucléophile. L'attaque d'un nucléophile sur l'intermédiaire aziridine *via* une $\text{S}_\text{N}2$ pourrait conduire au composé disubstitué *trans* tandis que l'attaque du nucléophile sur

¹⁴⁶ (a) Karila, D.; Dodd, R. H. *Curr. Org. Chem*, **2011**, 15, 1507-1538, (b) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett*, **2003**, 1571

¹⁴⁷ Padwa, A.; Stengel, T. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2137

¹⁴⁸ Levites-Agababa, E.; Menhaji, E.; Perlson, L. N.; Rojas, C. M. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 863

l'oxocarbénium ou l'ion iminium intermédiaire plan correspondant pourrait fournir les deux stéréoisomères *cis* et *trans* (Schéma 137).

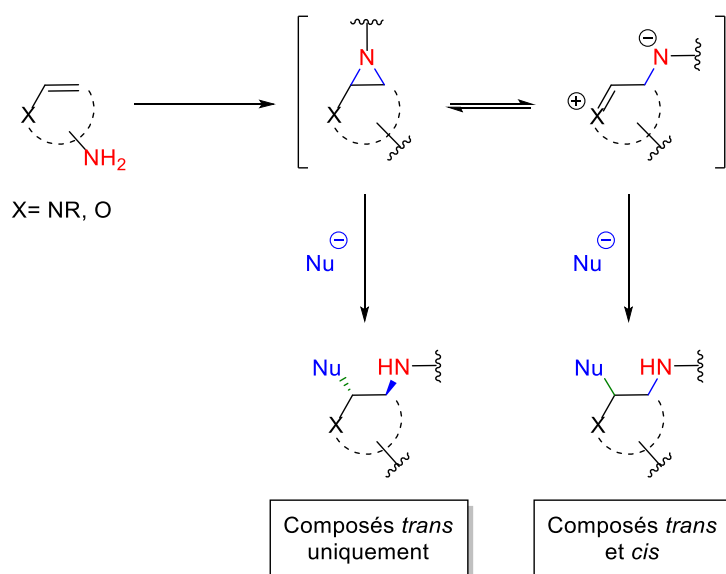


Schéma 137

3.3.3.2-Via une approche intermoléculaire

En 2010, L'équipe de Dodd et de Dauban¹⁴⁹ ont décrit une réaction d'oxyamidation intermoléculaire par transfert de nitrène catalysée par le rhodium à partir de divers indoles. Cette méthode est possible *via* un processus intramoléculaire en utilisant comme réactif une amine primaire substituée par un groupement trichloroéthylsulfamate (Tces) en présence de divers nucléophiles alcools ou acide carboxylique. L'intérêt d'utiliser le sulfamate NH₂Tces dans les réactions d'oxyamidation a déjà été mis en évidence par Du Bois.¹⁵⁰ Divers facteurs régissent la diastéréosélectivité et la régiosélectivité de la réaction. Dans un premier temps, la substitution du produit de départ peut expliquer les résultats décrits. L'utilisation d'indole substitué en position C₃ conduit à l'ouverture de l'intermédiaire aziridine. Le carbocation le plus stable est généré sur la position la plus substituée pour donner ensuite le composé *cis* avec une régiosélectivité inverse de celle généralement décrite.¹⁵¹ Dans un deuxième temps, lorsque la position C₃ n'est pas substituée, l'ajout de méthanol comme nucléophile sur l'intermédiaire aziridine conduit à la formation de l'isomère *trans* avec une totale diastéréosélectivité. Cette non-substitution de la position C₃ peut aussi permettre l'ouverture de l'aziridine qui favorise la formation d'un intermédiaire carbocation en position C₂. Cet intermédiaire carbocationique peut être attaqué par des nucléophiles autre que le méthanol pour conduire à la formation du composé *trans* uniquement. (Schéma 138)

¹⁴⁹ Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1634

¹⁵⁰ Guthikonda, K.; When, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11331.

¹⁵¹ Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5792

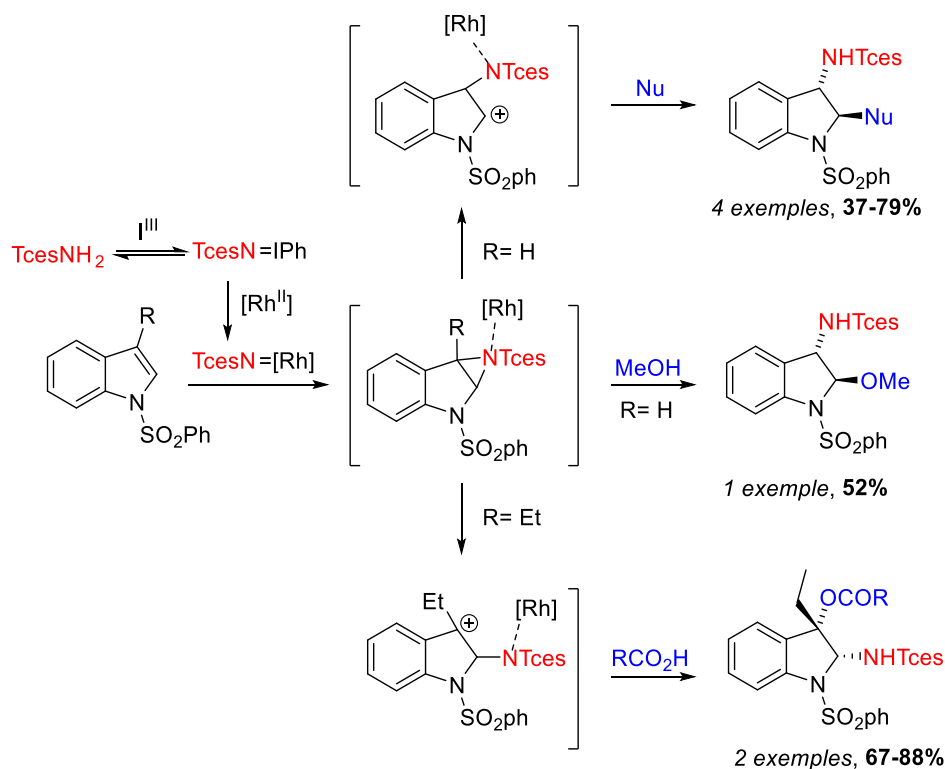


Schéma 138

Dans le même temps, le groupe de Dodd a réalisé l'alkoxyamination directe de la double liaison d'énamides acycliques de type styrénique et de stéréochimie *E*. Cette réaction diastéréosélective a été conduite en présence d'un catalyseur au cuivre (I), d'iminoiodane et d'un alcool et elle permet d'accéder à plusieurs diamines polyfonctionnalisées. L'utilisation d'un ligand Box chiral permet d'induire une forte énantiosélectivité avec un très bon excès énantiomérique (Schéma 139).

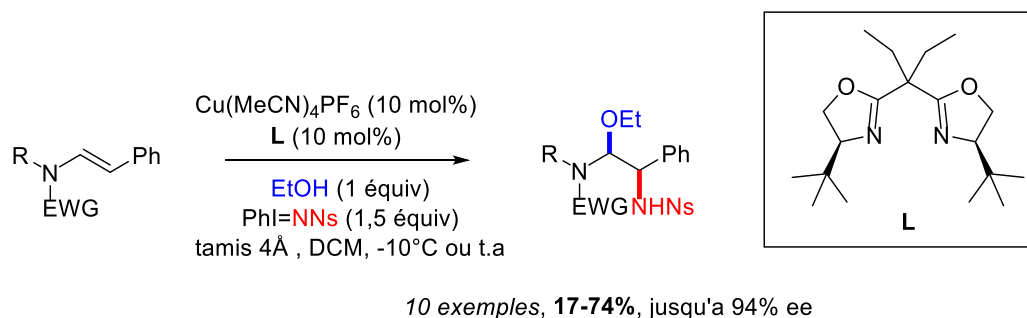
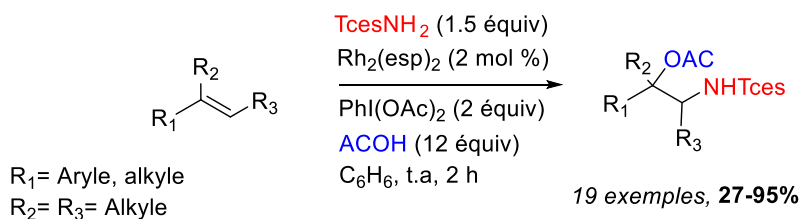


Schéma 139

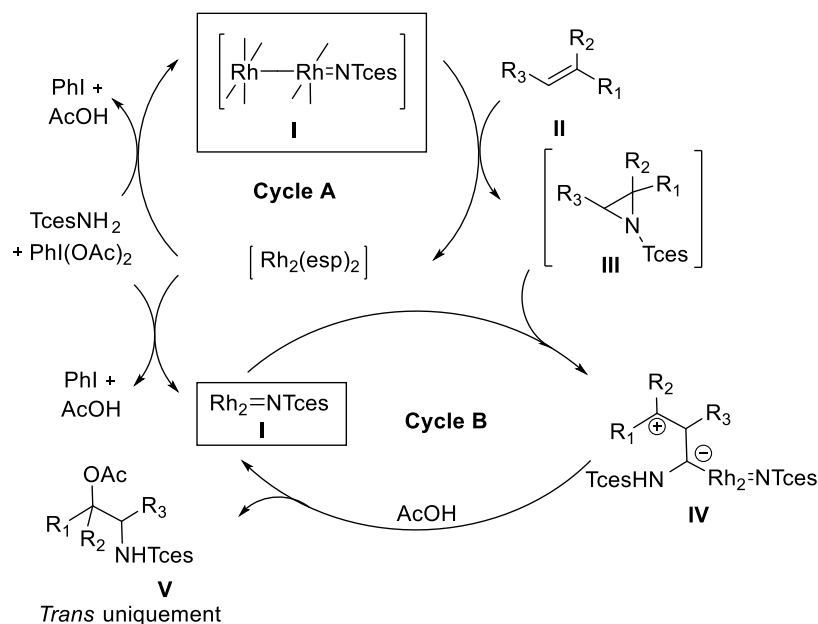
Enfin, l'équipe de Dauban¹⁵² a montré qu'il est possible d'étendre cette méthodologie en version intermoléculaire à divers alcènes. L'insertion intermoléculaire de nitrène catalysée par Rh₂(esp)₂ sur des alcènes aliphatiques ou aromatiques fournit des aminoalcools vicinaux avec des rendements allant jusqu'à 95%, et une régiosélectivité complète avec l'introduction du groupe acétoxy (OAC) sur la position benzylique. Cette réaction de 1,2-oxyamination implique la formation d'un intermédiaire aziridine subissant une ouverture induite par le nitrène lié au rhodium qui se comporte alors comme un acide de Lewis (Schéma 140).

¹⁵² Dequierez, G.; Ciesielski, J.; Retailleau, P.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8929



Sch\u00e9ma 140

Un m\u00e9canisme a \u00e9t\u00e9 propos\u00e9 et d\u00e9bute par la formation d'un m\u00e9tallanitr\u00e8ne. Ce m\u00e9tallanitr\u00e8ne **I** est g\u00e9n\u00e9r\u00e9 \u00e0 partir de la r\u00e9action entre TcesNH₂, PhI(OAc)₂ et le complexe [Rh₂(esp)₂]. L'ajout dans le milieu r\u00e9actionnel de l'alc\u00e8ne **II** conduit, d'apr\u00e8s le proc\u00e9d\u00e9 classique d'aziridination, \u00e0 l'interm\u00e9diaire **III** (**cycle A**) *via* une r\u00e9action avec un \u00e9quivalent de l'esp\u00e8ce m\u00e9tallanitr\u00e8ne. Une quantit\u00e9 plus faible de nitr\u00e8ne li\u00e9 au rhodium **I** pourrait alors agir comme un acide de Lewis et faciliter l'ouverture du cycle aziridine pour g\u00e9n\u00e9rer l'esp\u00e8ce cationique pr\u00e9sum\u00e9e **IV**, qui est alors rapidement pi\u00e9g\u00e9e par l'acide ac\u00e9tique lib\u00e9r\u00e9 par la d\u00e9composition de PhI(OAc)₂ permettant la formation du produit d'oxyamidation **V** (**cycle B**). (Sch\u00e9ma 141)



Sch\u00e9ma 141

3.3.3.3-R\u00e9sultats ant\u00e9rieurs sur l'\u00e9tude de la r\u00e9action d'oxyamidation appliqu\u00e9e aux \u00e9namides

Au sein de notre \u00e9quipe,¹⁵³ la r\u00e9action d'oxyamidation intermol\u00e9culaire par transfert de nitr\u00e8ne en pr\u00e9sence d'une catalyse au rhodium a d\u00e9j\u00e0 pu \u00eatre \u00e9tudi\u00e9e sur des substrats \u00e9namides cycliques non aromatiques. Afin de comprendre les limites de la m\u00e9thode et le m\u00e9canisme mis en jeu, une gamme de substrats \u00e9namides \u00e0 6 ou 7 cha\u00eenons et des d\u00e9riv\u00e9s de la benzoxazine ont \u00e9t\u00e9 mis en pr\u00e9sence de condition d'oxyamidation (Rh₂(esp)₂, NH₂Tces, d\u00e9riv\u00e9 d'iode hypervalent et du m\u00e9thanol comme nucl\u00e9ophile). Les produits de difonctionnalisation sont obtenus avec de tr\u00e8s bons rendements.

¹⁵³ Gigant, N.; Dequierez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 90. b) Nicolas Gigant, 2011 Th\u00e8se de l'universit\u00e9 d'Orl\u00e9ans.

De plus, l'analyse RX a pu démontrer une diastéréosélectivité forte en faveur du composé trans (**Image 1**). Ainsi, cette diastéréospécificité se retrouve dans toutes les molécules synthétisées comme les énammides à 7 chaînons ou les benzoxazines (**Schéma 142**).

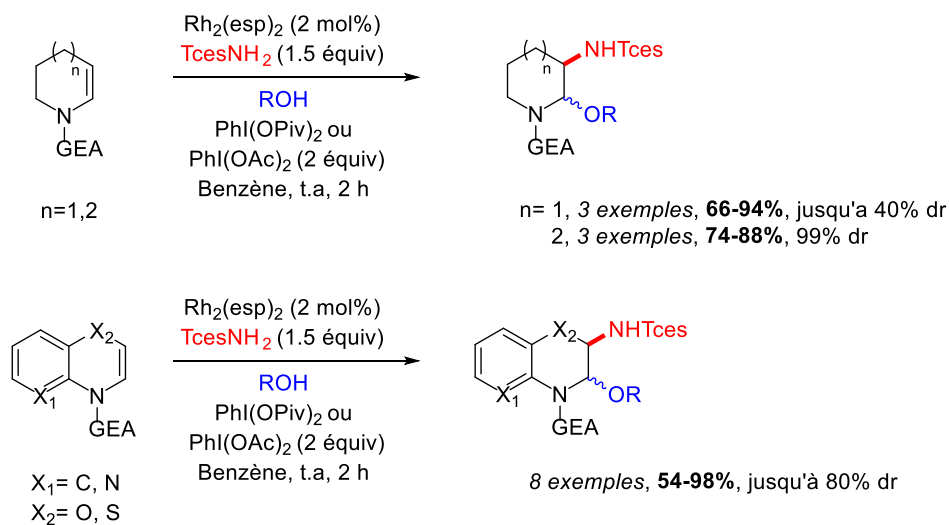


Schéma 142

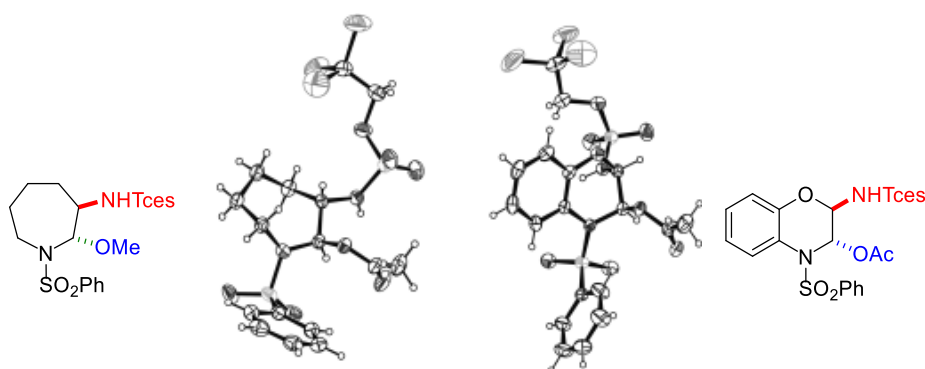


Image 1

3.3.4-Résultats préliminaires

Une fois les conditions d'oxyamidation établies, nous souhaitons étudier la réactivité des ynamides suivant les conditions d'oxyamidation. En présence de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, d'un réactif d'iode hypervalent de type $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, de trichloroéthylsulfamate (TcesNH_2) et de méthanol comme nucléophile, nous souhaitons fonctionnaliser l'ynamide pour accéder à des nouveaux énammides. Il est à noter que très peu d'exemples¹⁵⁴ rapportent une fonctionnalisation d'ynamide par oxyamidation par transfert de nitrène catalysé au rhodium (**Schéma 143**).

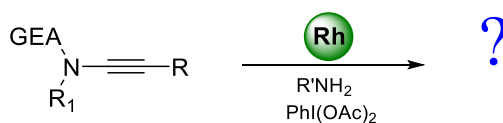


Schéma 143

¹⁵⁴ Wu, Y.; Zhu, L.; Yu, Y.; Luo, X.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11407

La réaction a tout d'abord été testée sur des yne-sulfonamide substitués en position terminale par un groupement alkyle ou aryle. N'obtenant aucune réaction, la nature du groupement protecteur de l'azote de l'ynamide a été changée. A partir d'yne-carbamate, nous avons isolé le produit de cycloisomérisation conduisant à l'oxazolone **20** avec un rendement de 50 %. Il reste cependant du produit de départ et une partie du substrat s'est dégradée (**Schéma 144**).

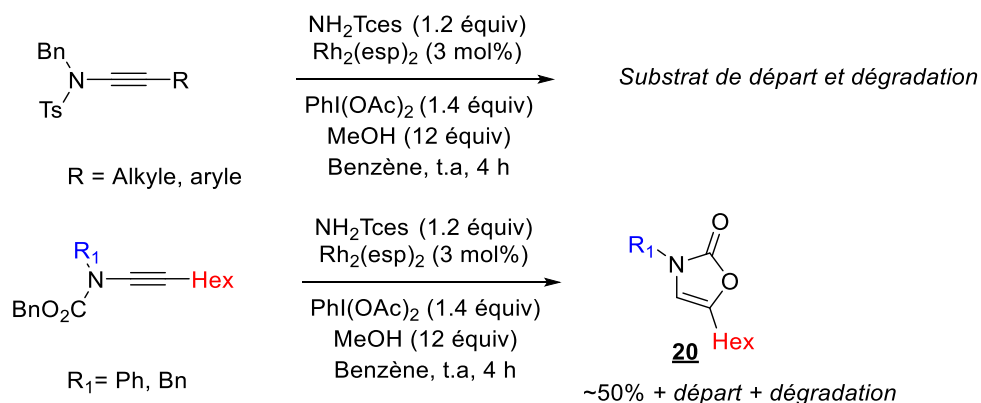
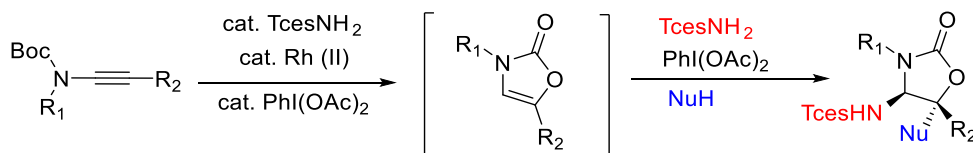


Schéma 144

Ce travail a été mené en collaboration avec l'équipe de P. Dauban (ICSN, Gif-sur-Yvette) qui a démontré par ailleurs, grâce à une combinaison d'études expérimentales et théoriques, que les espèces de nitrène liées au dirhodium agissent non seulement comme un intermédiaire de transfert d'azote, mais possèdent également une acidité cruciale de Lewis permettant l'activation d'aziridine.¹⁵⁵ Cette acidité de Lewis explique donc la formation de l'oxazolone comme déjà rapportée dans certains exemples dans ce manuscrit (paragraphe 3.1.5).

3.3.5-Objectifs¹⁵⁶

Dans un premier temps et fort des résultats précédemment obtenus dans notre groupe, l'étude de la réaction de cycloisomérisation a été étendue à une variété d'ynamide pour élargir le champ d'application de cette réaction et établir les mécanismes mis en jeu. Dans un second temps, nous avons souhaité étudier la réaction d'oxyamidation suivant un processus monotope. Nous espérons pouvoir rationaliser les différents résultats obtenus afin de comprendre et de contrôler la chimio-, la régio- et éventuellement l'énantio-sélectivité de ces réactions à partir de nos substrats. Nous envisageons également qu'une fois mise en place, l'application de cette stratégie de synthèse permettrait d'accéder à des dérivés d'intérêts biologiques contenant un motif des oxazolidinones polysubstitués (**Schéma 145**).



¹⁵⁵ Ciesielski, J.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9338.

¹⁵⁶ Rey-Rodriguez, R.; Grelier, G.; Habert, L.; Retailleau, P.; Darses, B.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 11897

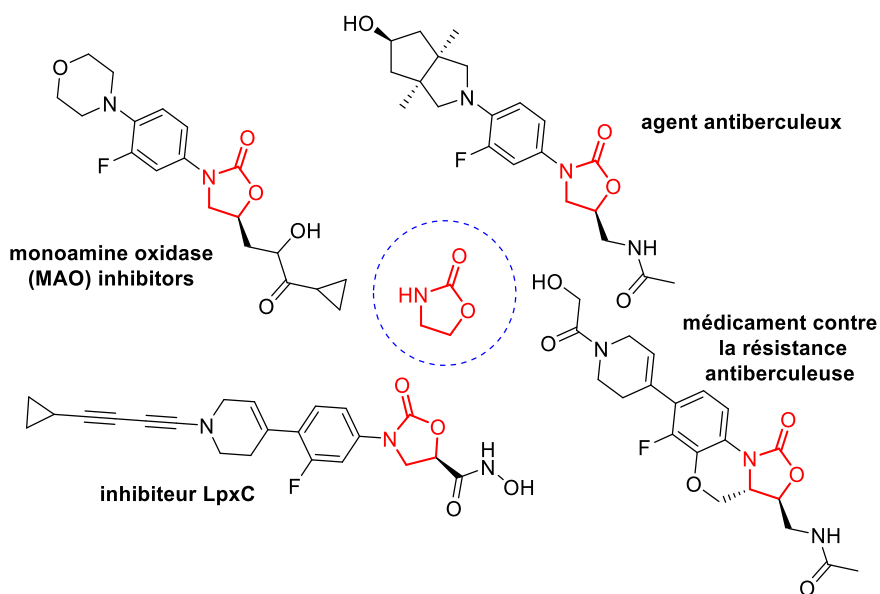
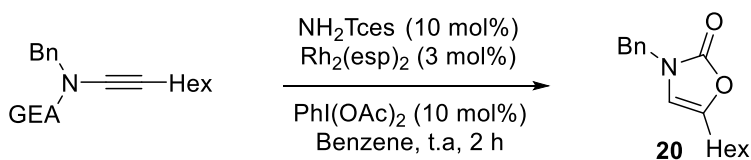


Schéma 145

3.3.6-Optimisation des conditions réactionnelles

Cette étude a été menée en collaboration avec R. Rey Rodriguez, post-doctorant au sein de l'équipe de P. Dauban (ICSN, Gif-sur-Yvette). L'examen des conditions réactionnelles a été réalisé à partir de l'yne-carbamate, choisi comme substrat modèle et obtenu à partir d'alcyne bromé et de l'amide correspondant. Une étude sur la quantité de réactifs mise en jeu a montré que les conditions optimales sont obtenues *via* l'utilisation de $Rh_2(esp)_2$ (3 mol%), d'un réactif d'iode hypervalent (10 mol%) de type $PhI(OAc)_2$ et de trichloroethylsulfamate ($TcesNH_2$, 10 mol%) dans le benzène à température ambiante. A partir de ces conditions, nous avons alors isolé l'oxazolone **20** avec 60 % de rendement (Tableau 6, entrée 5).



Entrée	GEA	NH ₂ Tces	Rh ₂ (esp) ₂	PhI(OAc) ₂	MeOH	Rendement
1	CO ₂ Bn	1,2 équiv	3 mol%	1,4 équiv	12 équiv	50%
2	CO ₂ Bn	/	/	1,4 équiv	/	0%
3	CO ₂ Bn	/	3 mol%	/	/	0%
4	CO ₂ Bn	1,2 équiv	/	1,4 équiv	/	0%
5	CO ₂ Bn	10 mol%	3 mol%	10 mol%	/	60%
6	CO ₂ tBu	10 mol%	3 mol%	10 mol%	/	99%

Tableau 6

Dans le but de développer une méthode de synthèse efficace et « éco-compatible », les quantités de réactifs ont été ajustées. Ainsi, l'oxazolone est obtenue avec un rendement de 50 % suivant les conditions standards d'oxyamidation ([Tableau 6, entrée 1](#)). L'utilisation de chaque réactif de façon individuelle a permis de confirmer qu'il est nécessaire d'avoir le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, un réactif d'iode hypervalent de type $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et du trichloroethylsulfamate (TcesNH_2 , 10 mol%) pour réaliser la réaction de cycloisomérisation ([Tableau 6, entrée 2-3-4](#)). L'usage des réactifs d'iode hypervalent et du trichloroethylsulfamate en quantité catalytique démontre une augmentation du rendement ([Tableau 6, entrée 5](#)). Il est à noter que la modification du carbamate de l'ynamide avec l'utilisation de carbamate de *tert*-butyle conduit à une amélioration significative du rendement avec la formation quantitative de l'oxazolone **20** ([Tableau 6, entrée 6](#)).

3.3.7-Champs d'application

Une fois les conditions de réaction mises au point et afin de définir les limites de cette méthode, nous l'avons testée sur des ynamides variés conduisant aux composés cyclisés désirés avec des rendements allant de très bons à excellents. Il est à noter que la synthèse des ynamides de départ a été réalisée comme indiqué auparavant en utilisant la méthode de Hsung. ([Schéma 146](#))

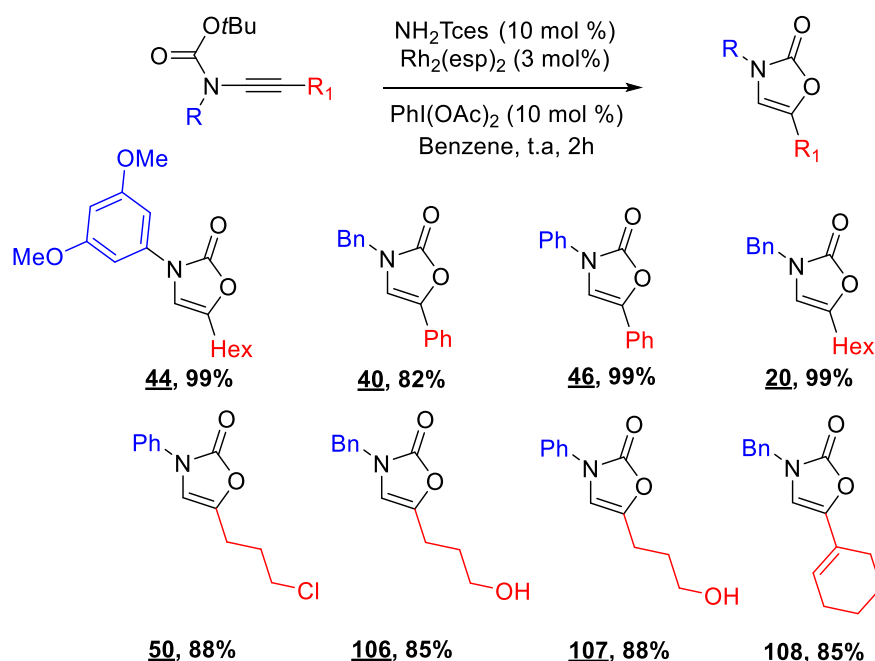
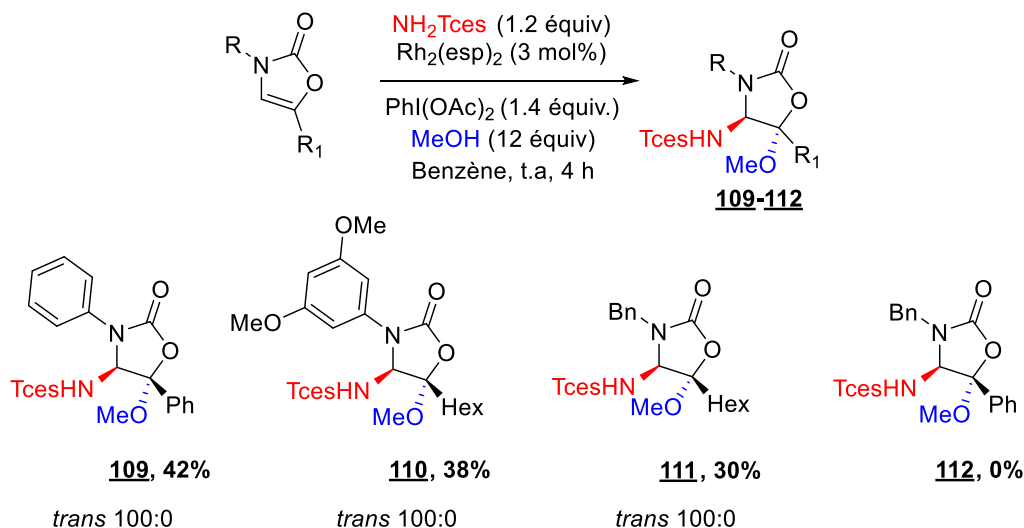


Schéma 146

Dans un premier temps, la nature du groupement porté par l'atome d'azote a été modifiée conduisant ainsi aux produits cyclisés **20**, **40**, **44** et **46** souhaités avec d'excellents rendements. La présence de groupement benzyle, aryle ou aryle disubstitués par deux groupements électrodonneurs ne modifie pas la réactivité. Il est important de noter que la cyclisation tolère la présence de différents groupes fonctionnels, tels qu'un hydroxyle non protégé **106** et **107**, ou qu'un dérivé halogéné **50**. Cette compatibilité fonctionnelle est intéressante puis que non décrite dans les réactions impliquant des métaux (Pd, Au). L'oxazolone **108** est également un exemple pertinent car elle résulte d'une réaction chimiosélective sur la triple liaison permettant également l'introduction d'un groupement alcène qui n'est pas dégradé dans ces conditions de réaction.

3.3.8-Oxyamidation sur les 2(3H)-oxazolones

Ayant obtenu cette gamme d'hétérocycles par réaction de cycloisomérisation d'ynamides en présence de sels de rhodium (II), nous nous sommes intéressés à réaliser la réaction d'oxyamidation de ces oxazolones pensant, par la suite, pouvoir réaliser ces deux étapes de manière monotopie. Utilisant les conditions standards de réaction d'oxyamidation d'énamides, différents modèles (**109-111**) sont obtenus avec des rendements assez modérés.



On observe une diastéréosélectivité totale en faveur du composé *trans*. Il est à noter que la diastéréosélectivité *trans* est opposée à celle observée précédemment par notre équipe à partir de benzoxazine.¹⁵⁷ Ce changement de régiosélectivité, également observé avec les indoles¹⁵⁸ substitués en C₃, pourrait être attribué à la présence d'un substituant alkyle ou aryle en *alpha* de l'oxygène de l'oxazolone. Alors que la réaction semble efficace pour accéder aux composés **109**, **110** et **111** avec la présence de groupement alkyle ou aryle en position terminale, le composé attendu **112** n'a pas pu être obtenu (Schéma 147).

3.3.9-Réaction tandem Cyclisation/oxyamidation

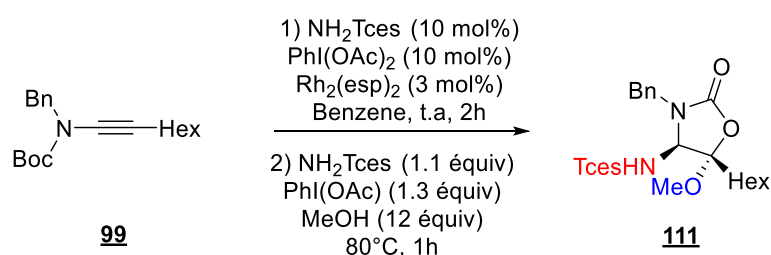
3.3.9.1- Optimisation et champ d'application

Nous avons ensuite cherché à valoriser ces deux processus. L'utilisation de nitrène lié au rhodium nous a semblé approprié pour concevoir un protocole tandem. La cyclisation et l'oxyamidation utilisant majoritairement les mêmes réactifs, une optimisation a été effectuée afin de réaliser un processus efficace pour l'accès aux oxazolidinones polysubstituées directement à partir d'ynamide. En utilisant l'ynamide **99** comme substrat modèle pour cette étude, nous avons combiné les conditions de cyclisation et d'oxyamidation. Nous avons modulé le temps et la vitesse d'ajout de certains réactifs mis en jeu ainsi que la température. Le rendement optimal de la réaction tandem cyclisation/oxyamidation est alors obtenu en présence de Rh₂(esp)₂ (3 mol%), de PhI(OAc)₂ (10 mol%) et du trichloroéthylsulfamate (TcesNH₂, 10 mol%) dans le benzène à température ambiante pendant

¹⁵⁷ Gigant, N.; Dequierez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 90

¹⁵⁸ Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 1634

deux heures puis par l'ajout dans le milieu réactionnel de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.3 équiv), de trichloroéthylsulfamate (TcesNH_2 , 1.1 équiv) et de méthanol (12 équiv) avec une réaction chauffée à 80°C pendant une heure.



Entrée	Δ /temps étape 1)	Δ /temps étape 2)	Remarque	Rendement
1	t.a/ 2 h	t.a/1 h	-	30%
2	t.a/ 2 h	t.a/2 h	Ajout $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ goutte à goutte avec un pousse seringue	29%
3	t.a/ 2 h	80°C/ 1 h	-	37%
4	t.a/ 2 h	80°C/ 1 h	Purification sur alumine	36%
5	t.a/ 2 h	80°C/ 1 h	Ajout MgO	36%
6	t.a/ 2 h	80°C/ 1 h	Ajout 4Å tamis	37%
7	80°C/15 min (μW)	80°C/1 min (μW)	-	39%

Tableau 7

Lors de cette optimisation, nous avons observé que l'ajout de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ *via* un pousse-seringue n'améliore pas le rendement de la réaction et, ceci est dû à la formation lente de l'iminoiodane dans le milieu (Tableau 7, entrée 2). A l'inverse, le chauffage de l'étape d'oxyamidation à 80 °C durant 1 h nous permet d'observer une amélioration du rendement (Tableau 7, entrée 3). La présence d'acide acétique comme sous-produit de la réaction, nous a amené soit à ajouter un composé basique (MgO) dans le milieu réactionnel pour le neutraliser, soit à faire une purification sur alumine. L'utilisation de ces deux composés basiques, l'alumine ou l'oxyde de magnésium, n'a apporté aucun effet positif à la réaction (Tableau 7, entrée 4-5). L'ajout de tamis moléculaire 4Å (Tableau 7, entrée 6) pour rendre le milieu réactionnel anhydre, nous amène à conclure que les traces d'eau résiduelles n'ont pas d'effet sur le processus. Enfin, l'utilisation du chauffage par micro-onde, nous a permis dans un premier temps de former l'oxazolone en quinze minutes à 80°C. Une deuxième séquence de chauffage toujours à 80°C durant une minute forme le produit oxyamidé **111** avec un bon rendement (Tableau 7, entrée 7).

Après avoir optimisé la réaction sur l'ynamide modèle, nous avons souhaité étendre le champ d'application de notre méthode de synthèse à divers ynamides. (Schéma 148)

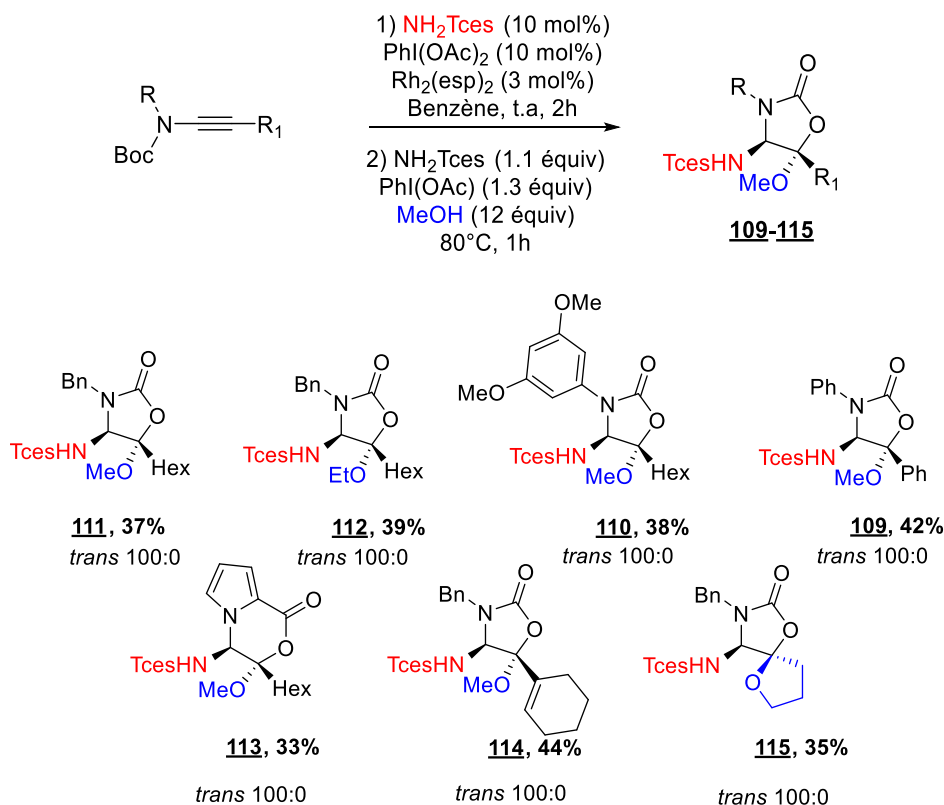


Schéma 148

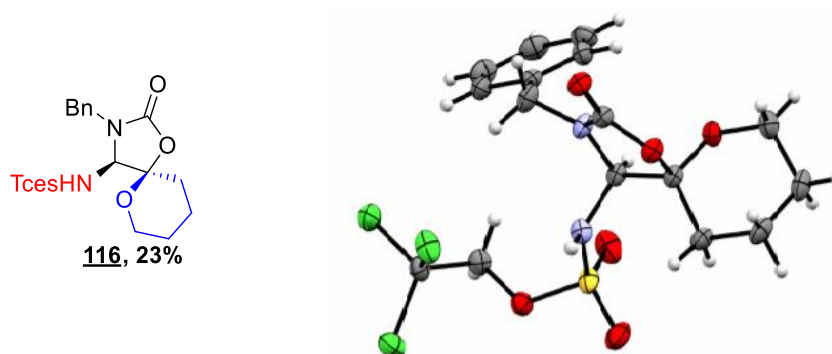


Image 2

Utilisant les conditions optimisées et suivant un processus monotope, les produits de réactions **111**, **112** obtenus par ajout de divers nucléophiles de type alcool sont accessibles avec des rendements modérés. La variation du groupement porté par l'azote **110** avec un groupement aryle fortement électrodonneur dû à la présence de deux fonctions méthoxy ne modifie pas la réactivité. Le processus tandem démontre même une amélioration du rendement sur deux étapes pour le composé **109** avec la présence de deux groupements aromatiques sur la molécule. Ce résultat peut être expliqué par la meilleure stabilisation de l'aziridine intermédiaire. Bien que le rendement soit modeste, la séquence cyclisation/oxyamidation est également compatible avec le dérivé de pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-one **113**. Alors que la réaction semble plus efficace avec un cyclohexène en position terminale **114**, le composé **115**, résultat d'une réaction intramoléculaire nous a conduits à l'isolement d'un produit spirocyclique à cinq chaînons. Nous avons également observé que la diastéréosélectivité *trans* est conservée lors de la séquence tandem, ce qui est prouvé par une analyse RX du composé **116** à six chaînons (Image 2).

3.3.10- Etude du mécanisme

Basé sur les résultats expérimentaux et les précédentes études,¹⁵⁹ un mécanisme est proposé pour la réaction tandem de cyclisation-oxyamidation. La formation d'une quantité catalytique d'acide de Lewis I, générée par le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et le trichloroethylsulfamate (NHTces), conduit à une activation de la triple liaison de l'ynamide. Cette activation permet l'attaque de l'oxygène du carbonyle et ainsi la formation d'un intermédiaire cationique en équilibre avec l'iminium. La fragmentation de l'espèce cationique favorise la libération d'isobutène. La formation d'une aziridine intermédiaire II sur la double liaison carbone-carbone serait possible avec la formation du nitrène catalysé par le rhodium. L'activation de l'aziridine par I permet l'ouverture du cycle sur la position la plus substituée, par attaque de différents nucléophiles dans un processus intra- ou inter-moléculaire pour former l'oxazolidinone. Grâce à ce processus, une totale diastéréosélectivité en faveur des composés de configuration *trans* est observée. Cette diastéréosélectivité exclusivement *trans* peut s'expliquer par la présence du groupement NHTces stériquement encombrant et se plaçant en position équatoriale. L'attaque en anti du nucléophile est alors favorisée (Schéma 149).

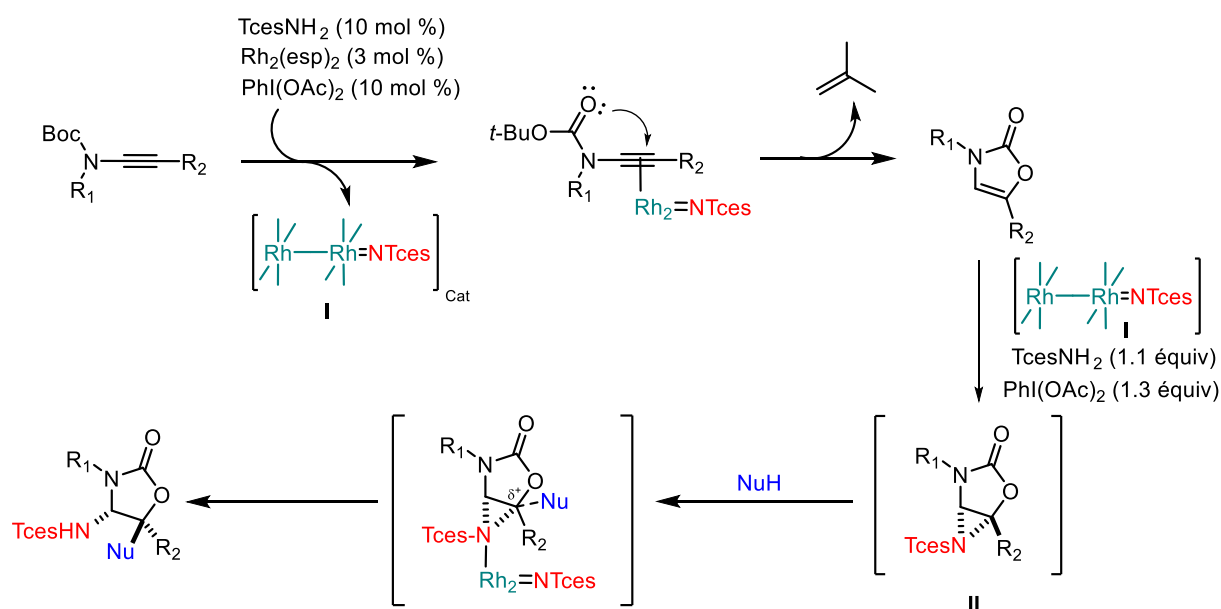


Schéma 149

3.4- Conclusion et perspectives

La recherche constante de synthèse « idéale » d'hétérocycles originaux constitue toujours un challenge en chimie organique et le développement de processus catalytique y contribue. Alors que la plupart de ces réactions sont décrites avec des catalyseurs onéreux, peu d'entre elles sont appliquées avec des sources moins coûteuses. A partir de ces observations, nous avons développé deux approches distinctes de synthèse de cycloisomérisation d'ynamide activé par un acide de Lewis. La première

¹⁵⁹ Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6377. (b) Bodner, R.; Marcellino, B. K.; Severino, A.; Smenton, A. L.; Rojas, C. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3988. (c) Dequierez, G.; Ciesielski, J.; Retailleau, P.; Dauban, P. *Chem. -Eur. J.* **2014**, 20, 8929. (d) Ciesielski, J.; Dequierez, G.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Dauban, P. *Chem. -Eur. J.* **2016**, 22, 9338

implique l'utilisation de sel de zinc (II) en quantité stœchiométrique. Malgré l'utilisation de dichlorométhane, ainsi nous avons pu prouver possible l'utilisation de solvant vert et avons développé une méthode de synthèse efficace en présence de sel de zinc (II) comme source peu coûteuse et non toxique d'acide de Lewis (**Schéma 150**).

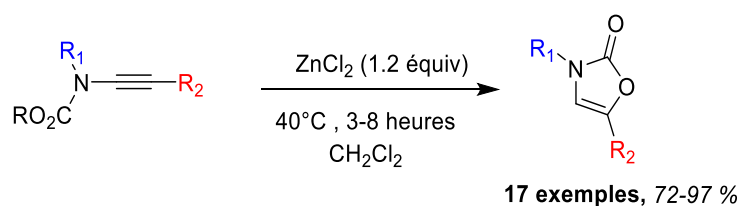


Schéma 150

Dans un second temps, nous avons pu réaliser la cycloisomérisation de pyrrole N-alkynylé pour la formation du noyau pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones en présence de sels de Zn (II). Cependant l'inefficacité de cette méthode sur d'autres hétérocycles (i.e. indole, pyrazine) a malheureusement été constatée. Ainsi, bien que l'efficacité de ces réactions dépende principalement du substrat utilisé, pour chacune d'elles, une forte sélectivité pour les composés à six chaînons a pu être observée ajoutant un intérêt non négligeable à cette méthode de synthèse. Afin de tester l'intérêt biologique du noyau, de futurs tests biologiques seront réalisés dans le futur (**Schéma 151**).

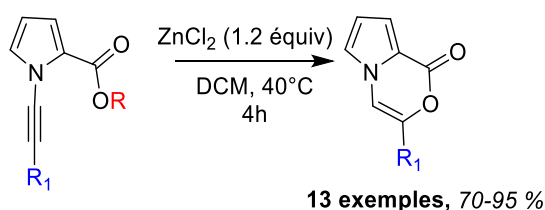


Schéma 151

L'utilisation de métallanitrène généré en présence de Rh (II) et d'un iminoiodane formé *in situ* permet d'avoir accès à une nouvelle source d'acide de Lewis. Les ynamides peuvent être convertis suivant une procédure simple en oxazolone ou, suivant un processus tandem, en oxazolidinones. Cette méthodologie repose sur une espèce métallanitrène qui joue un double rôle lors de la formation des oxazolidinones. Il agit d'abord comme un acide de Lewis pour catalyser la cyclisation des ynamides en oxazolones. La réaction a lieu avec des rendements allant jusqu'à 99 % et affiche une très bonne tolérance aux groupes fonctionnels. Puis, dans un second temps, le nitrène lié au rhodium peut réagir avec l'oxazolone afin d'offrir des produits résultant d'une réaction d'oxyamidation. Ces résultats ont par ailleurs permis de mettre en avant le caractère régio- et chimiosélectif de cette réaction notamment sur des composés possédant plusieurs fonctions compatibles avec la réaction d'oxyamidation. La synthèse d'une bibliothèque de molécules et la stéréochimie associée ont permis de mieux comprendre le fonctionnement de cette dernière (**Schéma 152**).

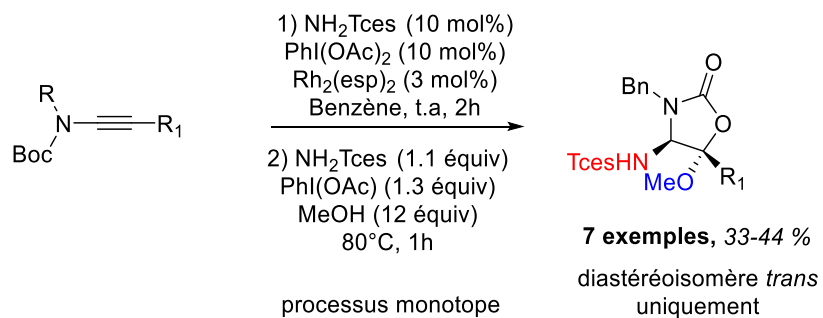
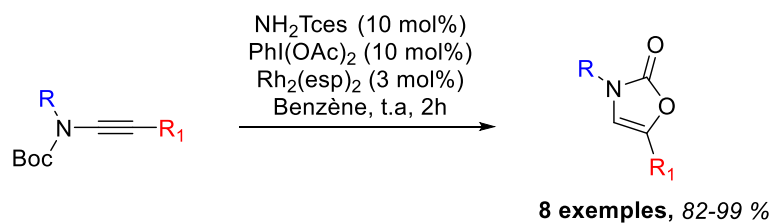


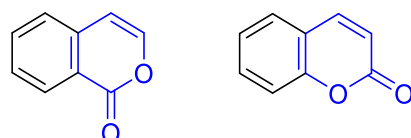
Schéma 152

4. Synthèse d'isocoumarine par activation acide d'ynamide

4.1-Introduction

4.1-1-Généralités sur les isocoumarines

Les isocoumarines (1*H*-2-benzopyran-1-ones) appartiennent à une classe de composés hétérocycliques contenant un cycle δ -lactone et correspondent à un isomère de la coumarine. La différence entre le motif coumarine et isocoumarine est déterminée par la position de l'atome d'oxygène. Pour les isocoumarines, l'atome se situe en β du cycle aromatique alors que la présence en α de l'oxygène forme le noyau coumarine. Dans ce manuscrit, seules les avancées sur les isocoumarines seront développées (**Schéma 153**).



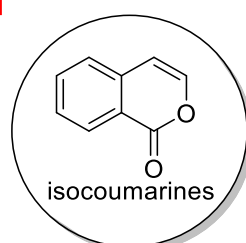
Isocoumarine Coumarines

Schéma 153

Le squelette isocoumarine représente une des structures privilégiées pour le développement de composés d'intérêts biologiques potentiels inspirés par des produits naturels. Des efforts considérables ont été consacrés à la synthèse des isocoumarines *via* des réactions catalysées par des métaux traditionnels ou des métaux de transition. Parmi les réactions catalysées par les métaux, l'utilisation de sels / complexes de Cu, Pd, Ag, Ru, Rh ou Ir pour la construction du cycle isocoumarine est remarquable.¹⁶⁰ Parmi les approches décrites, la cyclisation électrophile permettant l'accès aux lactones est apparue comme un processus intéressant. Cette réactivité sera développée dans ce chapitre (**Schéma 154**).

Produit naturel

Activité
pharmacologique



Utilités synthétiques

Schéma 154

Il est important de noter que les multiples synthèses d'isocoumarines démontrent une utilisation d'une gamme de substrat de départ très variée. Comme indiqué dans le schéma ci-dessous, ces substrats de départ appartiennent à des familles chimiques différentes et leurs réactivités *via* des processus intra- ou intermoléculaire génèrent un potentiel important pour l'étude de ces composés (**Schéma 155**).¹⁶¹

¹⁶⁰ Saeed, A.; Haroon, M.; Muhammad, F.; Larik, F. A.; Hesham, E.S.; Channar, P. A. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 88

¹⁶¹ Saikia, P.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2063.

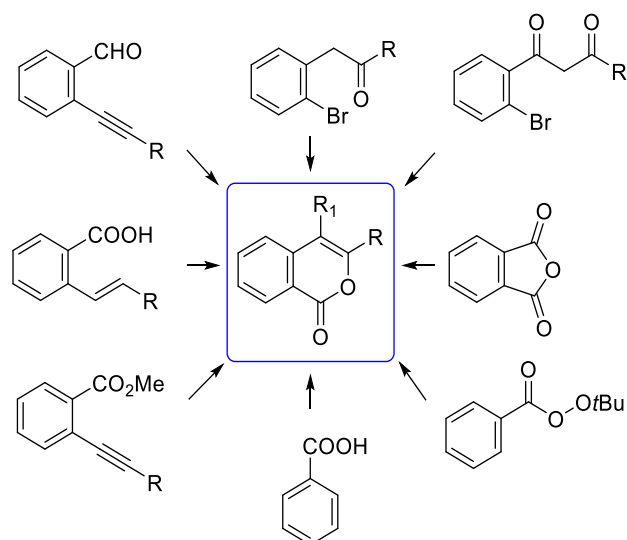


Schéma 155

Ce système hétérocyclique a très vite intéressé le monde de la chimie organique car nous pouvons retrouver ce noyau sous deux formes : la forme isocoumarine et l'autre la forme 3,4-dihydro isocoumarine. Cette classe de lactones naturelles a donc attiré tout naturellement l'attention des chimistes médicaux en raison de leurs diverses activités d'ordre biologiques, à savoir anti-VIH,¹⁶² antitumorale,¹⁶³ antidiabétique,¹⁶⁴ antivirale,¹⁶⁵ antiangiogénique,¹⁶⁶ anti-inflammatoire,¹⁶⁷ antiallergique,¹⁶⁸ antimicrobienne,¹⁶⁹ immunomodulatrice,¹⁷⁰ cytotoxique,¹⁷¹ antifongique,¹⁷² antipaludique,¹⁷³ et leur autres activités phytotoxiques¹⁷⁴ et anticancéreuses.¹⁷⁵ De plus, de nombreux composés naturels sont issue de ce système hétérocyclique, quelques exemples sont représentés ci-dessous avec la présence de l'ochratoxin A, la mellein, le dioscorone A, le fusarentin, le sescandel B, la brevifolin (Schéma 156).¹⁷¹

¹⁶² Saeed, A.; Larik, F.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 452.

¹⁶³ Shpuntov, P.M.; Shcherbinin, V.A.; Abaev, V.T.; Butin, A.V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1485.

¹⁶⁴ Marshall, M.E.; Mohler, J.L.; Edmonds, K.; Williams, B.; Butler, K.; Ryles, M.; Weiss, L.; Urban, D.; Bueschen, A.; Markiewicz, M.; Cloud, G. J. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1994**, 120, 42.

¹⁶⁵ Shang, S. Z.; Xu, W. X.; Li, L.; Tang, J. G.; Zhao, W.; Lei, P.; Miao, M. M.; Sun, H. D.; Pu, J. X.; Chen, Y. K.; Yang, G. Y. *Phytochem. Lett.* **2015**, 11, 53

¹⁶⁶ Lee, J. H.; Park, Y. J.; Kim, H. S.; Hong, Y. S.; Kim, K. W.; Lee, J. J. *J. Antibiot.* **2001**, 54, 463

¹⁶⁷ Furuta, T.; Fukuyama, Y.; Asakawa, Y. *Phytochem.* **1986**, 25, 517

¹⁶⁸ Matsuda, H.; Shimoda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1445

¹⁶⁹ Yoshikawa, M.; Harada, E.; Naitoh, Y.; Inoue, K.; Matsuda, H.; Shimoda, H.; Yamahara, J.; Murakami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2225;

¹⁷⁰ Whyte, A. C.; Gloer, J. B.; Scoot, J. A.; Mallock, D. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 765.

¹⁷¹ Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 2689

¹⁷² Engelmeier, D.; Hadacek, F.; Hofer, O.; Lutz-Kutschera, G.; Nagl, M.; Wurz, G.; Greger, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 19

¹⁷³ Zhang, W. Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B. *J. Nat. Pdt.* **2008**, 71, 1081

¹⁷⁴ Sato, H.; Konoma, K.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, 45, 1679

¹⁷⁵ Nakhi, A.; Adepu, R.; Rambabu, D.; Kishore, R.; Vanaja, G.R.; Kalle, A.M.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4418

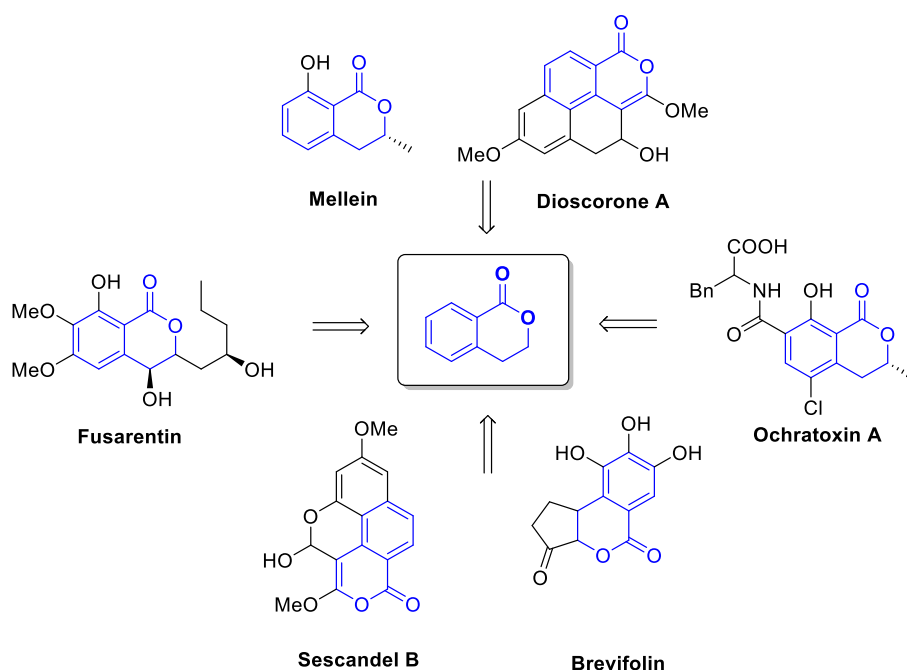


Schéma 156

Il faut noter que parmi tous ces composés, les 3-amino-isocoumarines sont des dérivés utiles comme agents d'abaissement du cholestérol dans le sang. Cette famille de composé sera étudiée *via* la réalisation de deux réactions de cycloisomérisation grâce à une activation de l'ynamide en présence soit d'acide de Lewis ou de Brønsted, soit en présence d'ion halogénium. Cette activation permettra d'accéder à un intermédiaire céténiminium qui conduira après cyclisation à divers composés 3-amino-isocoumarines (Schéma 157).

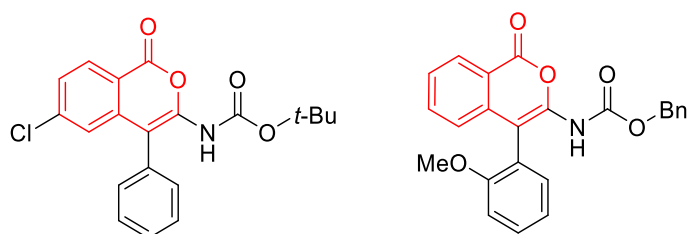


Schéma 157

4.1.2-Etat de l'art sur 3-amino-isocoumarines

L'étude de la littérature nous a permis de constater que les isocoumarines étaient des structures privilégiées en chimie de synthèse. Dans le but d'affiner nos recherches, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au 3-amino-isocoumarine. Ces composés sont assez peu décrits dans la littérature ; seulement trois groupes ont rapporté des méthodes d'obtention de ce noyau d'intérêt. En 2016, l'équipe de Chang¹⁷⁶ développe une première méthode efficace catalysée par le palladium permettant une réaction d'annélation entre les acides 2-iodobenzoïques et un ynamide. Cette réaction fournit de manière simple des isocoumarines 3,4-disubstituées et tolère un large éventail de groupes fonctionnels. Il est à noter que c'est le premier exemple de l'annélation des acides 2-iodoaromatiques avec des alcynes internes asymétriques et riches en électrons. Cependant, il est intéressant d'ajouter

¹⁷⁶ Liu, H.; Yang, Y.; Wu, J.; Wang, X. N.; Chang, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6801.

qu'aucune variation du groupement électroattracteur présent sur l'atome d'azote n'a été effectuée. Les molécules décrites comportent uniquement des groupements sulfonamides. En outre, aucun composé possédant une position C₄ libre n'est décrit ([Schéma 158](#)).

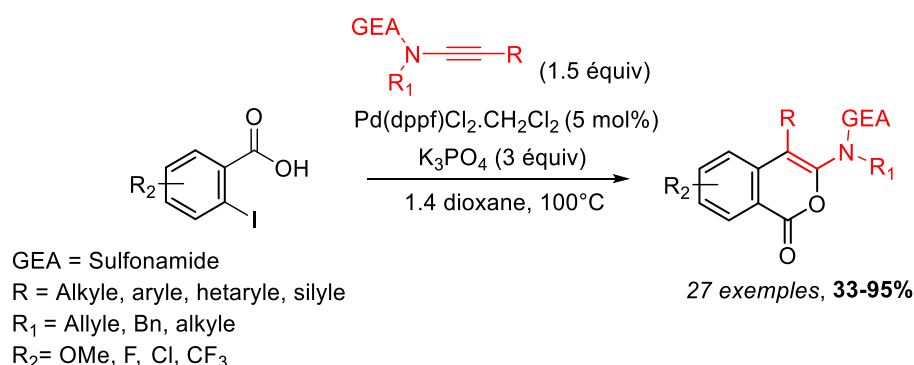


Schéma 158

Dans le même temps, le groupe de García-López¹⁷⁷ a publié une synthèse à partir de 2-(2-iodoaryl)acétamides. En présence de Pd(OAc)₂, de K₂CO₃ et de PPh₃ dans le dioxane à 100°C, les 3-amino-isocoumarines sont obtenues avec de bons rendements. Cependant, une limitation importante est observée puisque la modulation sur l'atome d'azote ne tolère que des groupements alkyles ou aryles simples. Aucune diversification de ces molécules n'est alors possible. Les auteurs rapportent une sensibilité de leurs composés à la purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice conduisant à des réactions de dégradation. L'utilisation d'alumine neutre a permis une légère augmentation en rendement du produit isolé ([Schéma 159](#)).

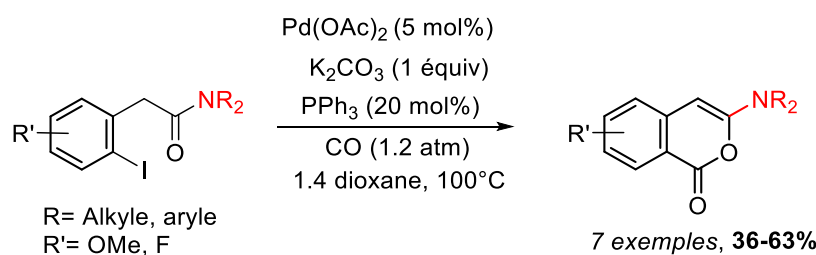


Schéma 159

Récemment An¹⁷⁸ et son équipe ont rapporté une annélation catalysée au rhodium. En présence d'oxygène comme oxydant, une variété d'isocoumarines a été obtenue avec de bon rendement. Malgré une méthode hautement régiosélective et économe en atomes, la variation des substituants sur l'azote ne permet pas de constater le potentiel de cette réaction. Seuls des ynamides comportant des oxazolidinones comme groupement électroattracteur sur l'atome de l'ynamide sont décrits. L'utilisation de sulfonamides comme autre groupement électroattracteur serait incompatible avec la présence de NaOAc pouvant provoquer une désulfonylation ([Schéma 160](#)).

¹⁷⁷ Frutos-Pedreño, R.; García-López, J. A. *Adv.Synth. Catal.* **2016**, 358, 2692

¹⁷⁸ Song, L.; Xiao, J.; Dong, W.; Peng, Z.; An, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 341

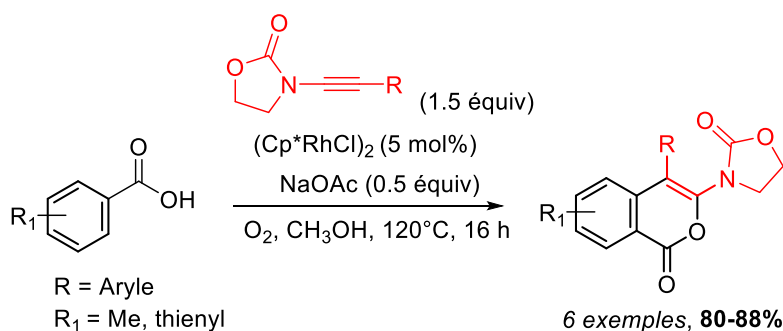


Schéma 160

4.2-Activation d'ynamide par des acides de Lewis ou de Brønsted

4.2-1-Objectifs

En tenant compte de la littérature rapportée dans ce manuscrit, le développement de méthodologies de synthèse mettant en jeu les ynamides en présence d'acide de Lewis ou de Brønsted revêt un enjeu de taille au vu de la formation d'un intermédiaire céténiminium hautement réactif. La synthèse de composés 3-amino-isocoumarine impliquant le passage par un intermédiaire céténiminium étant très peu décrite, nous nous proposons d'apporter quelques avancées. Nous nous intéresserons à la synthèse de 3-amino-isocoumarine par réaction de cycloisomérisation à partir d'ynamides portés par un cycle aromatique ou hétéroaromatique et possédant une fonction ester en position ortho sur le groupement aryle. Utilisant des précurseurs d'intérêts qui devront être synthétisés, nous souhaitons obtenir une large bibliothèque de molécules. Nous espérons pouvoir ensuite rationaliser les différents résultats obtenus afin de comprendre la régio- et la chimiosélectivité de cette réaction. Afin de valoriser ce noyau, de multiples post-fonctionnalisations seront envisagées, principalement sur la fonction « énamide » nouvellement créée (Schéma 161).

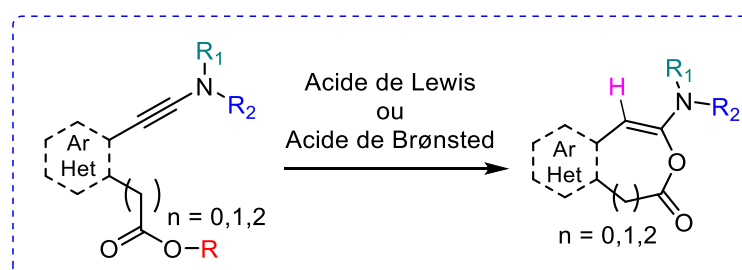


Schéma 161

4.2.2-Vers l'obtention de précurseurs aromatiques

4.2.2.1-Etude rétrosynthétique

Pour réaliser la réaction de cycloisomérisation sur les ynamides (het)aryliques possédant une fonction ester en ortho, la synthèse d'une gamme de précurseur est obligatoire. Notre choix s'est porté sur l'utilisation d'un précurseur aromatique fonctionnalisé par une fonction alcyne bromé à partir de laquelle nous envisageons de réaliser le couplage C-N selon les conditions de Hsung. La synthèse de cet alcyne bromé a été envisagée en quatre étapes à partir des dérivés halogéno-aryles (**Schéma 162**).

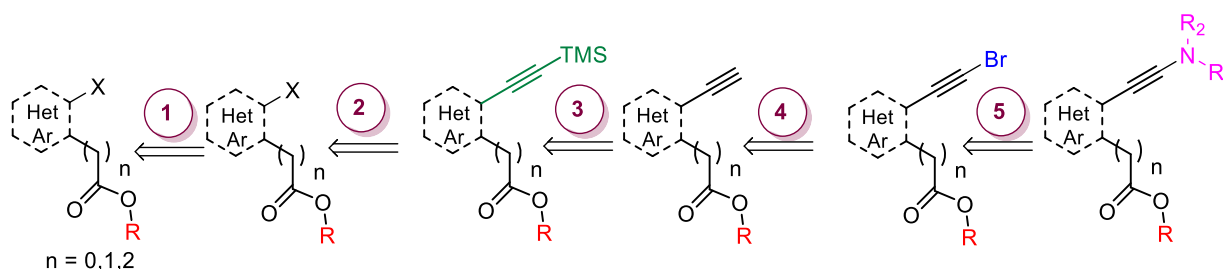
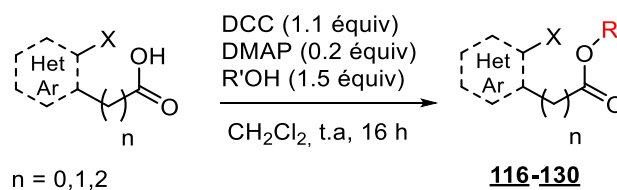


Schéma 162

D'après les données bibliographiques, l'accès aux composés bromés peut se faire par réaction de bromation à partir d'alcyne vrai. Diverses méthodes sont décrites *via* une catalyse à l'argent ou en utilisant une base et un agent de bromation. Plus particulièrement, l'équipe de Jin¹⁷⁹ rapporte en 2014 une méthode ultra-rapide de bromation utilisant le *N*-bromosuccinimide et le DBU dans l'acétonitrile. La rapidité et l'efficacité de cette réaction sont des éléments importants de cette voie de synthèse. L'alcyne vrai nécessaire à la bromation est introduit sur le dérivé halogéné aromatique adéquat en deux étapes suivant d'abord un couplage de Sonogashira puis une déprotection du groupement TMS. Les deux étapes sont réalisées de manière séquentielle permettant un gain de temps et de purification. A noter, la première étape consistera en une estérification de Steglich qui permettra une modulation de l'ester dans des conditions douces, utilisant comme ressources commerciales, les dérivés halogénés d'acide benzoïque.

4.2.2.2-Synthèse des précurseurs

Etape N°1 : Afin d'introduire le groupement fonctionnel ester souhaité, nous nous sommes intéressés à l'estérification de Steglich permettant d'obtenir divers esters à partir de dérivés halogénés aromatiques. Cette méthode utilise le DCC comme agent de couplage et la DMAP comme catalyseur dans le dichlorométhane en présence soit de *tert*-butanol ou de l'alcool benzylique (**Schéma 163**).



¹⁷⁹ Li, M.; Li, Y.; Zhao, B.; Liang, F.; Jin L. Y. *RSC Adv.* **2014**, 4, 30046

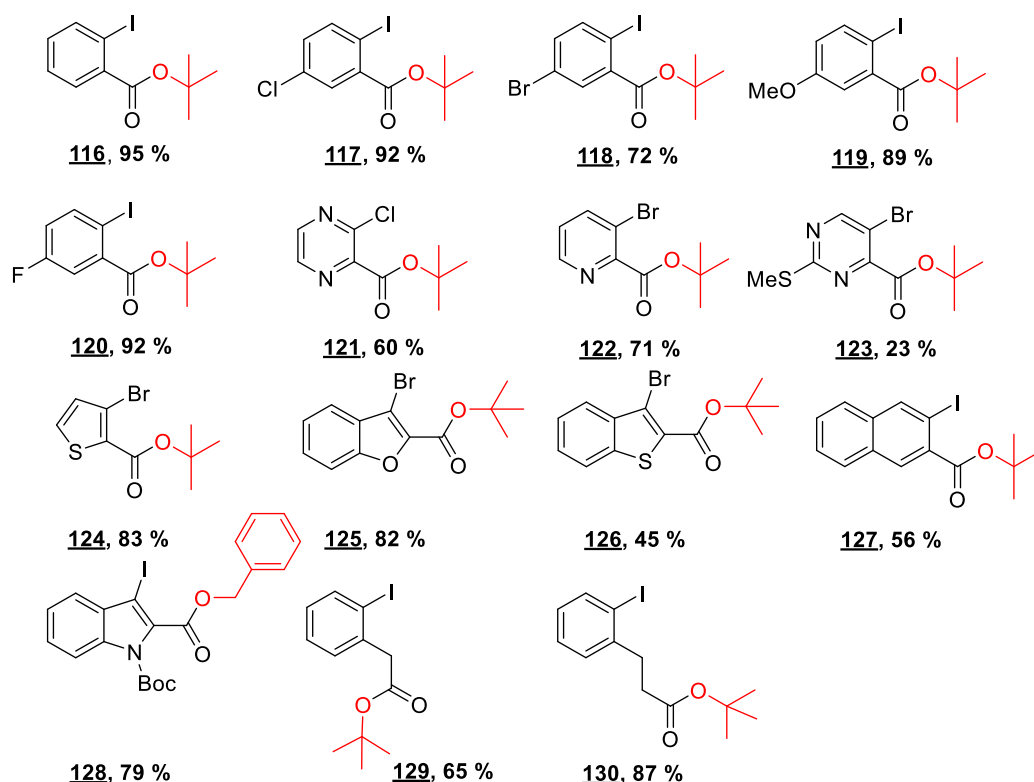


Schéma 163

Une gamme de produit estérifié **116** à **130** est obtenue avec de très bons rendements. Il est à noter qu'il est nécessaire d'utiliser du dichlorométhane distillé afin d'éviter la formation d'ester éthylique due à la présence de trace d'éthanol dans le solvant. Le mécanisme de la réaction débute par la déprotonation de l'acide carboxylique par la DMAP. L'ion carboxylate correspondant réagit avec la DCC pour donner l'intermédiaire **A**. La reprotonation de **A** par l'ion pyridinium permet l'obtention de l'intermédiaire **B**. La DMAP réagit alors de nouveau sur **B** pour donner l'intermédiaire **C** et libère de la DCU dans le milieu réactionnel. L'attaque d'un alcool sur l'intermédiaire **C** permet la formation de l'ester souhaité **D** et la régénération de la DMAP.

Etape N°2 : Par couplage de Sonogashira, l'introduction de la triple liaison est réalisée suivant les conditions décrites dans la littérature à partir des substrats **116** à **130**. Deux conditions ont pu être mises en œuvre. Les premières conditions (a) sont utilisées lors de couplage à partir d'iodures d'aryles. Ces conditions douces permettent la synthèse d'une bibliothèque de molécules **131** à **145** avec d'excellents rendements. L'utilisation de bromure d'aryle demande un ajustement des conditions de couplage en augmentant la température de la réaction. Malgré cette contrainte, ces conditions permettent un accès rapide aux produits de couplage. Afin d'améliorer les rendements de notre séquence synthétique, nous avons observé qu'il est possible d'engager directement et sans purification le produit de couplage dans une étape de déprotection (**Schéma 164**).

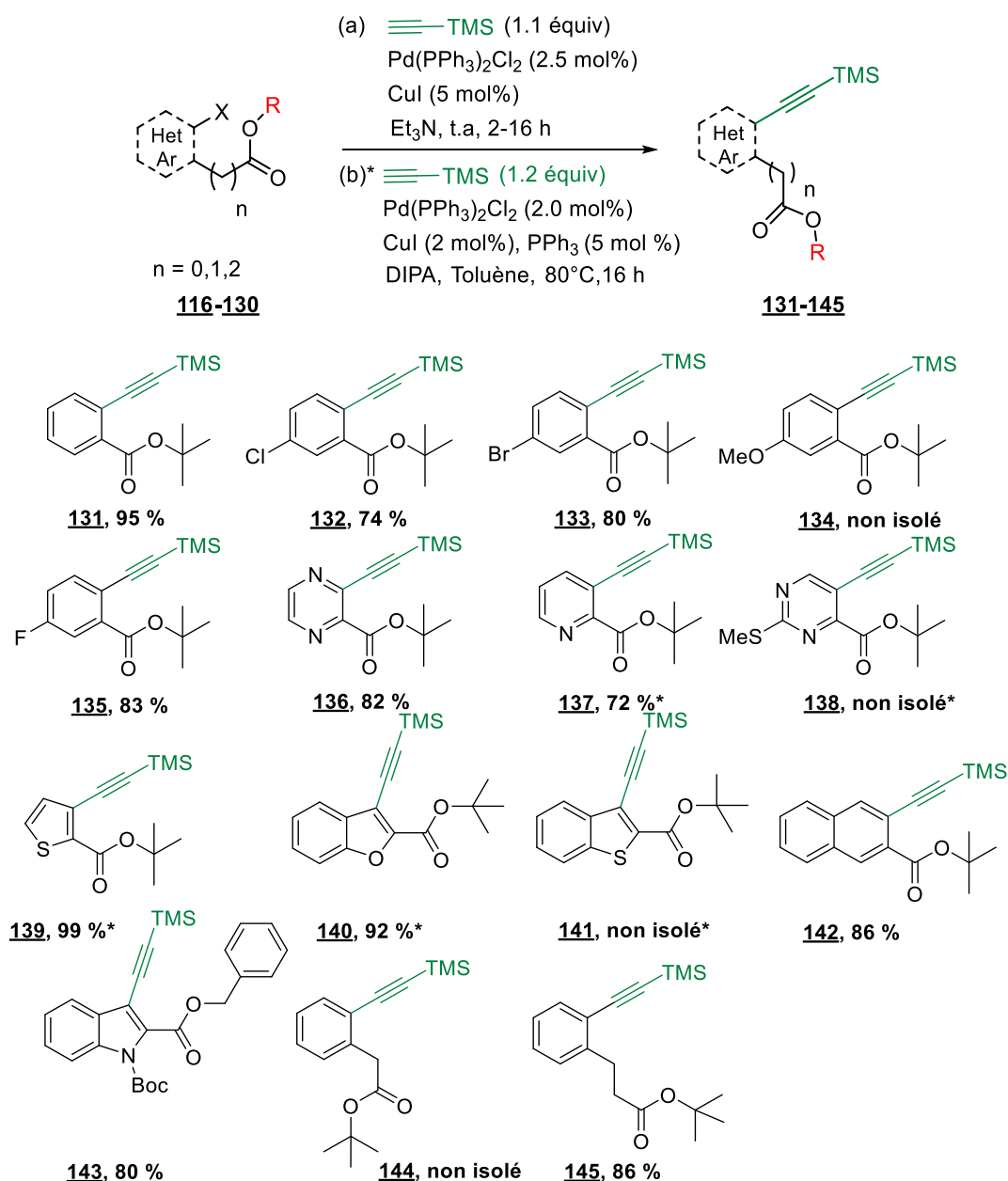


Schéma 164

Etape N°3 : L'utilisation d'ion fluorure tel que le TBAF permet de déprotéger la fonction triméthylsilyl présente sur la triple liaison. Une réaction très rapide (1 minute) a pu être réalisée directement à température ambiante conduisant aux composés déprotégés **146** à **160** avec d'excellents rendements en ne réalisant parfois qu'une simple extraction liquide-liquide pour éliminer les réactifs en excès (Schéma 165). Le mécanisme de la réaction décrit dans de nombreuses publications démontre l'attaque d'un ion fluorure qui réagit sur le groupement silylé pour former du fluoro(triméthyl)silane et l'alcyne déprotoné. L'hydrolyse de cet intermédiaire permet l'obtention de l'alcyne vrai correspondante.

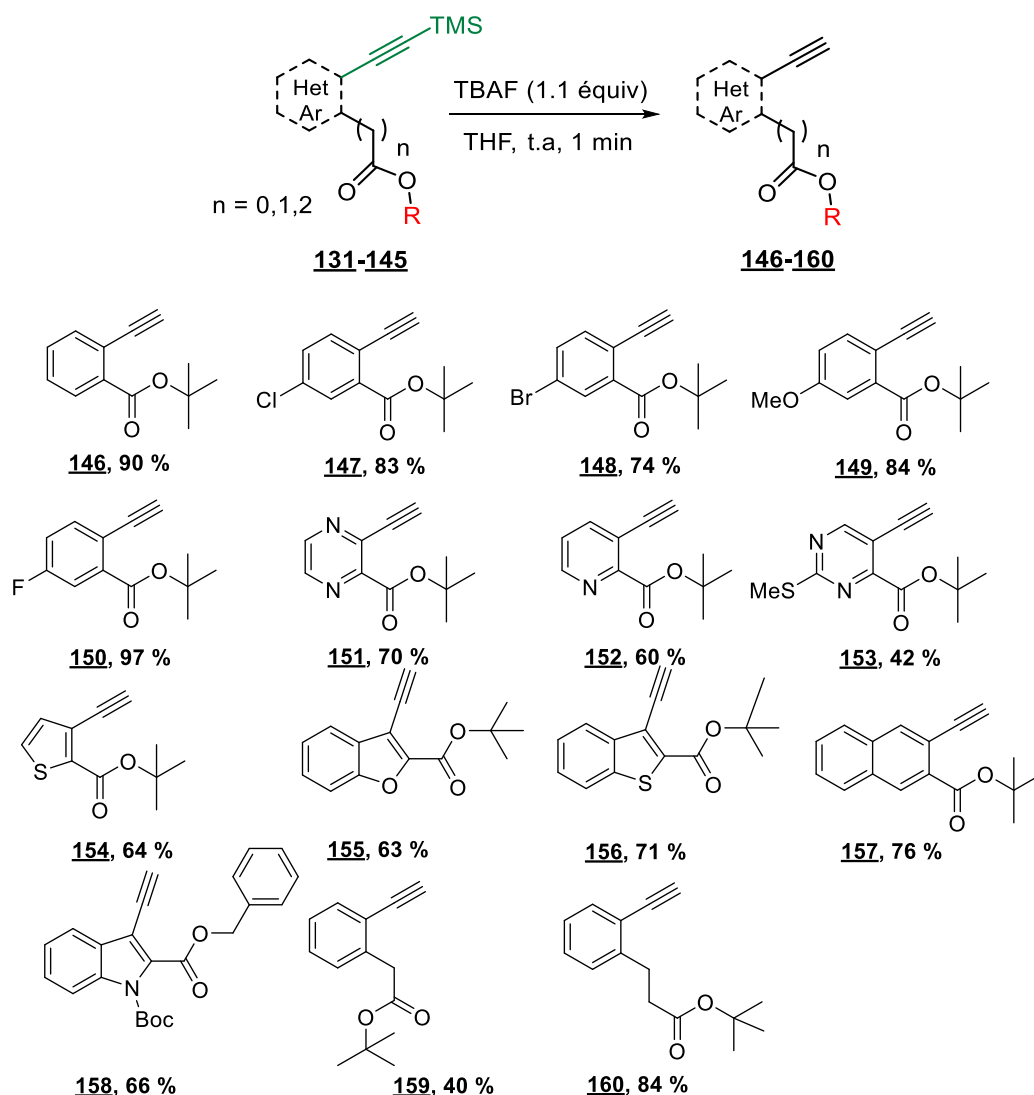


Schéma 165

Etape N°4 : La réaction de bromation de l'alcyne est une étape clé de cette synthèse. L'introduction de l'atome de brome est effectuée en un temps très rapide (moins de 1 minute) en présence comme source de brome, de *N*-bromosuccinimide, et comme base, du DBU dans l'acétonitrile. Cela conduit aux composés bromés **161** à **176** avec un rendement allant de bon à excellent. Il est à noter que cette réaction peut être réalisée à l'échelle du gramme sans diminution de rendement. De plus, cette méthode présente des avantages importants comme le faible coût des réactifs facilement disponibles, les conditions douces, simples et l'absence de métal (Schéma 167). Le mécanisme de la réaction de bromation débute par la formation d'un adduit NBS/DBU de telle manière qu'une mole de NBS et une mole de DBU forment une mole d'adduit. Cela permet de former un intermédiaire bromé **A** très électrophile. Cette espèce **A** réagit avec l'alcyne pour former un complexe π coordonné **B**. Finalement, une déprotonation de l'alcyne par le DBU permet de former l'alcyne bromé **C** et de libérer du succinimide comme produit secondaire. (Schéma 166)

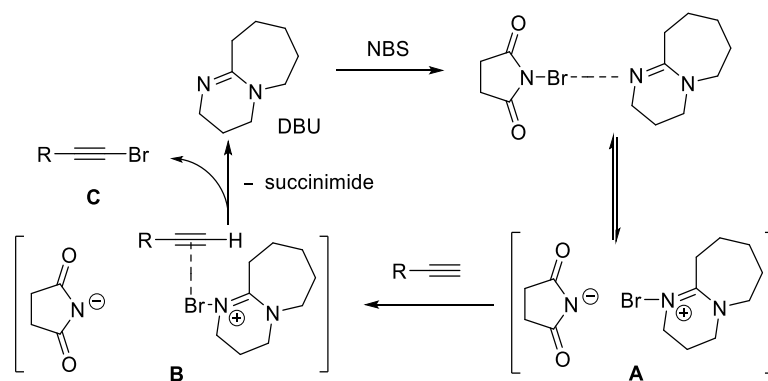
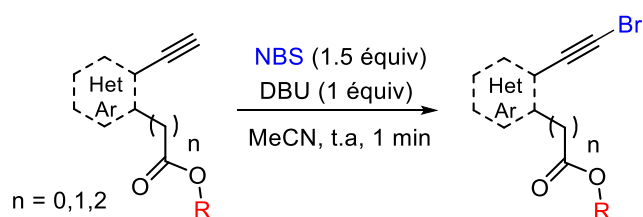


Schéma 166



146-160

161-176

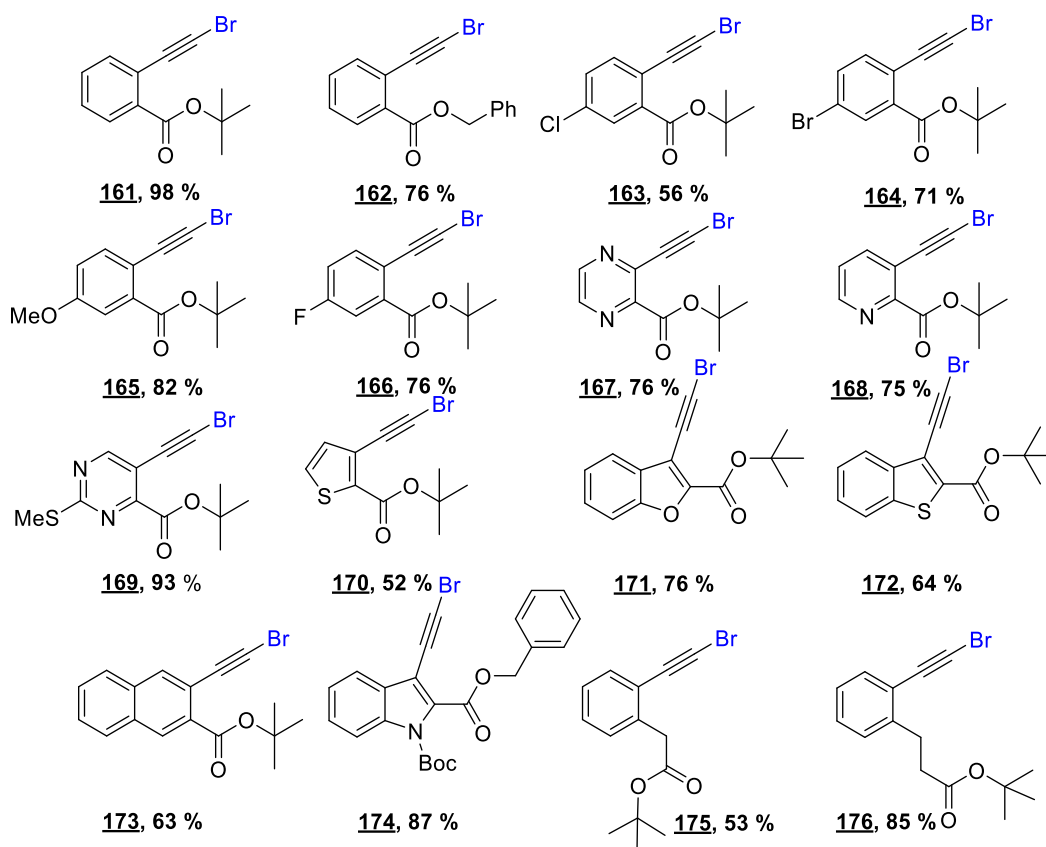


Schéma 167

Etape N°5 : Afin d'avoir accès aux différents substrats nécessaires à l'optimisation et à l'exemplification de la méthode, un couplage de Hsung est réalisé sur le composé **161** nous conduisant à l'obtention d'une gamme d'ortho-ynamidyl benzoates **177** à **184** avec de bons rendements. Du fait de la stabilité variable des ortho-ynamidyl benzoates, ces composés seront soit isolés ou soit directement engagés dans la réaction de cycloisomérisation (**Schéma 168**).

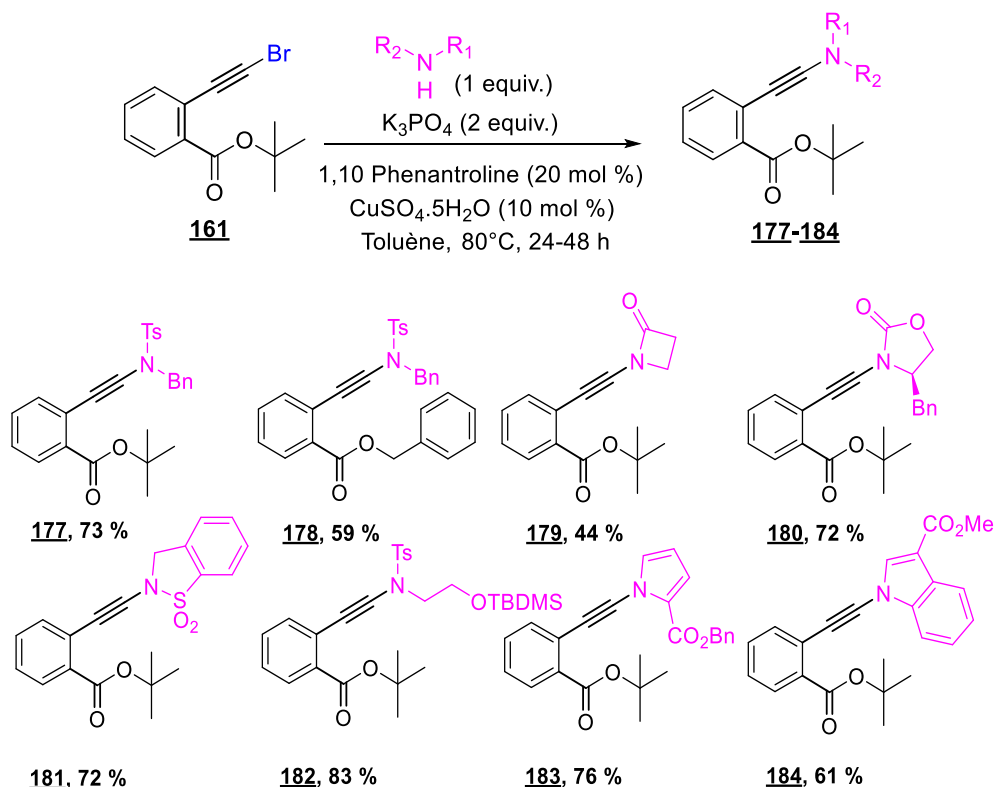


Schéma 168

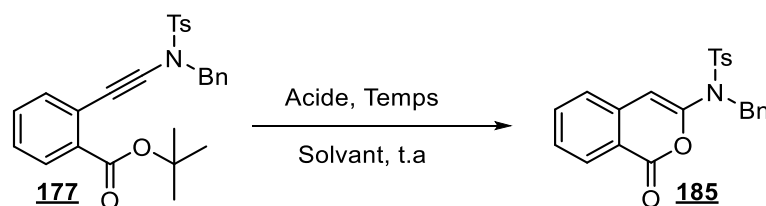
4.2-3-Synthèse d'isocoumarine à partir d'ynamide

4.3.3.1-Mise en place

L'optimisation de la réaction a été effectuée à partir du composé **177** en utilisant de l'acide trifluoroacétique comme acide de Brønsted en quantité stœchiométrique ou du triflate d'argent comme acide de Lewis en quantité catalytique à température ambiante. Nous avons constaté qu'une réaction ultra-rapide conduit à la 3-amino-isocoumarine **185** correspondante. La réaction s'est déroulée avec une sélectivité totale suivant une cyclisation 6 endo-trig et un rendement quasi-quantitatif après seulement une minute. Aucune trace de dérivé d'isobenzofuranone résultant d'une cyclisation 5 exo-trig n'a été observée.

Dans un premier temps, il est important de mentionner que la réaction d'annélation peut être effectuée sans l'ajout de composé acide. En effet, l'acidité résiduelle du dichlorométhane suffit à une conversion très lente vers la molécule souhaitée **185**. Cette réactivité a également été constatée en effectuant la purification sur colonne chromatographique sur gel de silice du composé **177** (**Tableau 8, entrée 1**). En s'inspirant des conditions décrites dans la littérature, nous avons introduit un équivalent de TFA dans le milieu réactionnel permettant l'accès rapide au composé souhaité (**Tableau 8, entrée 2**). Toutefois, une diminution de la quantité de TFA à hauteur de 0.5 équivalent ne permet pas dans ce cas d'envisager un processus catalytique (**Tableau 8, entrée 3**).

L'annélation a, par la suite, été effectuée avec succès en utilisant de l'acide triflique avec un résultat excellent permettant de confirmer que la réaction avec des acides de Brønsted est sélective et ne provoque pas une hydrolyse de l'ynamide ([Tableau 8, entrée 4](#)). La viabilité de la réaction en présence de solvant dit « vert » comme le carbonate de diméthyle (DMC) a été aussi démontrée avec cependant une légère baisse de rendement ([Tableau 8, entrée 5](#)). En outre, d'excellents rendements ont été obtenus en utilisant des acides de Lewis en quantité catalytique. Des acides mous tels que le chlorure d'or ou le triflate d'argent ont été appliqués avec succès et la réaction s'est achevée avec un rendement élevé en très peu de temps ([Tableau 8, entrée 6-9](#)). Une efficacité moindre a été obtenue en utilisant du chlorure d'aluminium ou des sels de cuivre ([Tableau 8, entrée 9-11](#)).



N°	Acide de Lewis/Brønsted	Equivalent	Solvant	Temps	Rendements %
1	/	/	DCM	2 semaines	100
2	TFA	1	DCM	1 min	95
3	TFA	0.5	DCM	1 min	50
4	TFOH	1	DCM	1 min	95
5	TFA	1	DMC	1 min	90
6	AgOTf	5 mol%	DCM	1 min	96
7	AuCl ₃	5mol %	DCE	1 min	95
8	AgOTf	5 mol %	DCE	1 min	96
9	AlCl ₃	10 mol %	DCE	1 min	88
10	Cu(OTf) ₂	10 mol %	DCE	1 heure	72
11	CuI	10 mol %	DCE	1 heure	Trace

Tableau 8

4.3.3.2-Champs d'application

La facilité de mise en œuvre, les rendements élevés et le temps de réaction court suggèrent que cette stratégie peut-être avantageusement mise en valeur par la constitution d'une librairie de 3-amino-isocoumarines. Ces résultats encourageants nous ont incités à étudier le champ d'application. Un ensemble d'ynamides aryles de départ ([177](#) à [184](#)) porteurs d'une fonction ester en position ortho sur le groupement aryle, a été examiné en appliquant les conditions acides précédemment optimisées et basées sur l'utilisation soit d'une quantité stœchiométrique d'acide trifluoroacétique ou catalytique de triflate d'argent. La cycloisomérisation suivant ces deux conditions s'est déroulée à température ambiante et a fourni les 3-amino-isocoumarines en un temps très court (1 min) avec des rendements élevés ([Schéma 169](#)).

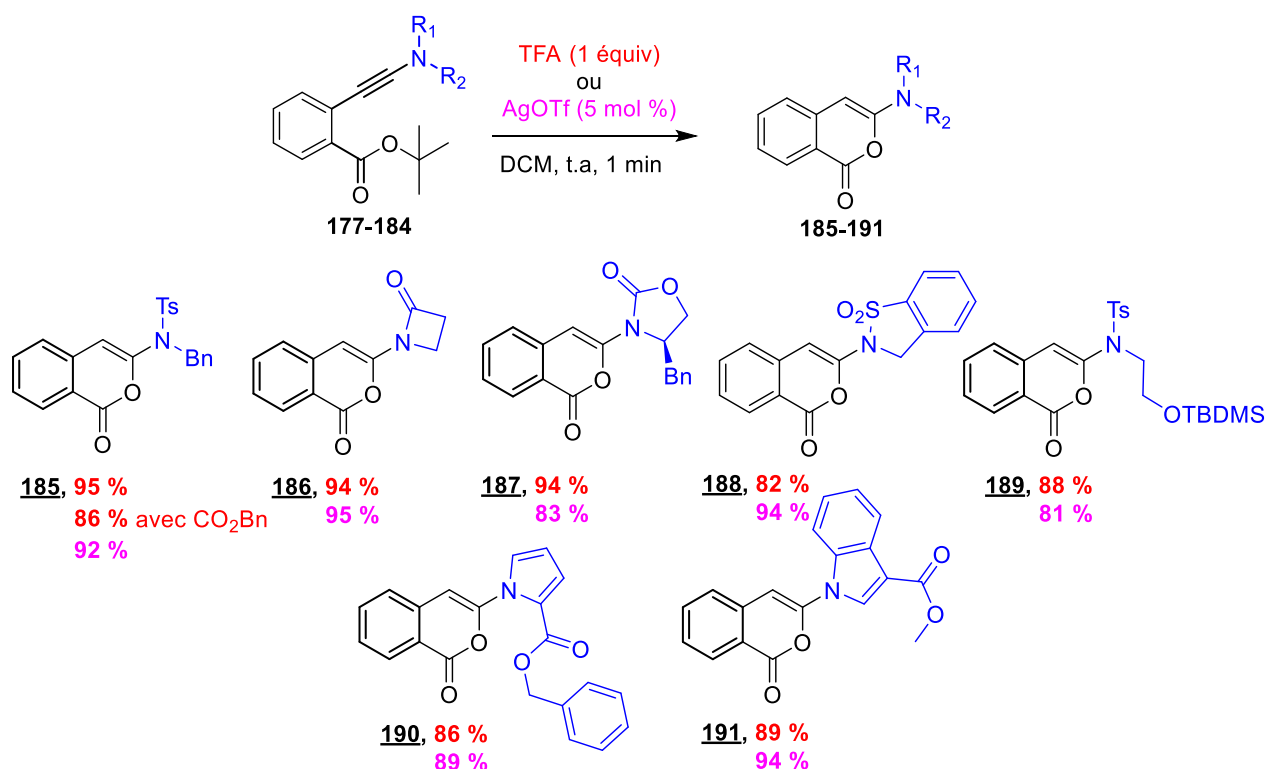
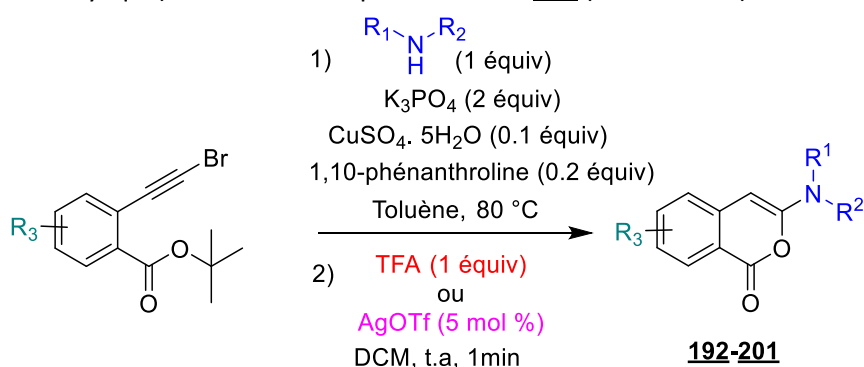


Schéma 169

La nature du groupement électroattracteur porté par l'atome d'azote a été modifiée, conduisant aux produits de cycloisomérisation **186** à **188** souhaités de type azétidinone, oxazolidinone ou sultame. L'utilisation des conditions acides optimisées en une étape ne provoque pas d'écart important de rendement entre les deux méthodes. Cependant, la substitution de l'atome d'azote de l'ynamide par un groupement sulfonyle et par une chaîne alcool **189** aboutit également au produit de cyclisation. De par l'importance des noyaux pyrrole ou indole en chimie médicinale, nous avons préparé les ynamides correspondants et obtenu **190** et **191** avec de bons rendements. Il est à noter que les ynamides utilisés sont stables lors d'un stockage au froid. Enfin, il faut noter qu'une variation de l'ester sur l'ynamide de départ (i.e ester benzylique) conduit au composé souhaité **185** (Schéma 169).



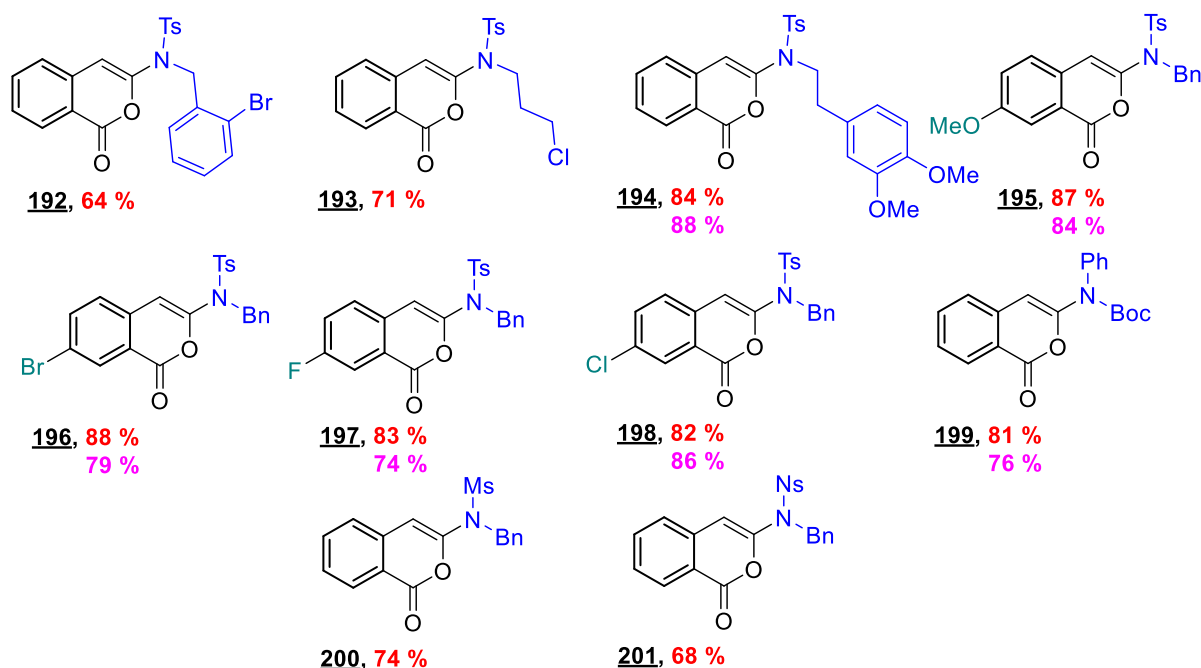
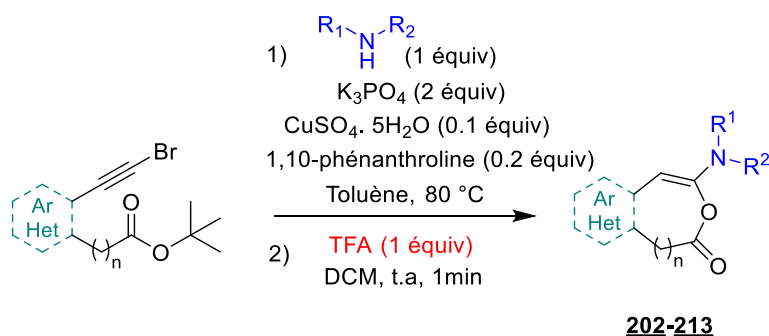


Schéma 170

La présence d'un groupement électroattracteur de type sulfonyle sur la majorité des molécules ci-dessus, nous a permis de conduire notre recherche en suivant un processus monotope séquentiel grâce à une haute réactivité des yne-sulfonamides *via* l'ion céténiminium correspondant. L'ynamide formé par couplage de Hsung n'étant pas isolé, il est engagé après filtration sur célite du mélange réactionnel, dans la réaction de cycloisomérisation en milieu acide. Nous observons alors un bon rendement global sur deux étapes. Tout d'abord, l'introduction de groupements benzylique ou alkyles substitués sur l'atome d'azote de l'ynamide conduit aux produits souhaités **192** à **194** sans dégradation des groupements d'intérêts. Deux de ces composés permettent d'envisager des réactions de post-fonctionnalisation *via* la présence d'atomes d'halogènes sur les groupements aryles et alkyles. Afin de compléter cette étude, une variation des effets électroniques sur l'aryle a été réalisée et bien tolérée suivant les deux conditions de réaction permettant l'accès aux composés **195** à **198**. Il est important de noter que la cyclisation peut être effectuée à l'échelle du milligramme, de manière pratique et efficace sur une échelle de 2,7 mmoles pour donner **196** avec un rendement de 88 % en utilisant une quantité stœchiométrique de TFA. Enfin, cette réactivité très importante de l'intermédiaire céténiminium, selon le processus monotope, ne se limite pas aux composés tosylés. La présence d'yne-carbamate **199** ou de dérivés d'yne-sulfonamides (**200** et **201**) offre aussi un accès rapide au 3-amino-isocoumarines (Schéma 170).



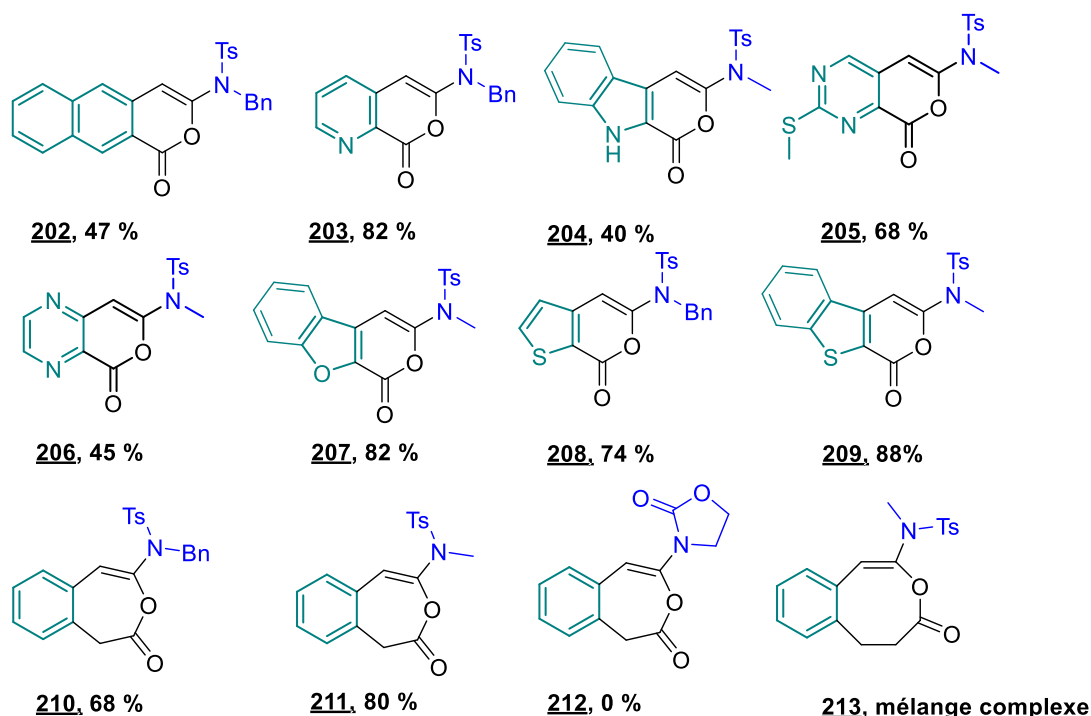
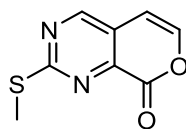


Schéma 171

L'introduction de diversité dans notre processus est un des enjeux importants de ce projet. Par conséquent, compte tenu de la prévalence des hétérocycles en chimie organique, nous avons été très satisfaits de constater que le procédé de cycloisomérisation pouvait être étendu directement à divers composés hétéroaromatiques (Schéma 171). Divers motifs aryliques ou hétéroaryliques ont pu être introduits, nécessitant seulement l'utilisation de l'acide trifluoroacétique comme promoteur, et donnant un accès à une série originale de dihydro-2H-pyran-1-ones. La synthèse de cette gamme de dihydro-2H-pyran-1-ones a débuté avec l'obtention d'un composé tricyclique dérivé d'anthracène **202** qui a pu être isolé avec un rendement modéré. Par la suite, les hétéroaryles azotés de type pyridine **203**, indole **204**, pyrimidine **205** ou pyrazine **206** ont été obtenus avec de très bons rendements sur deux étapes. Il est important de noter que l'introduction de l'acide trifluoroacétique sur le précurseur du composé **204** à hauteur de trois équivalents conduit en premier lieu à la réaction de cycloisomérisation puis ensuite à une déprotection du groupement protecteur Boc de l'atome d'azote. De plus, la présence d'un noyau pyrimidine dans le composé **205** confère à cette molécule des propriétés de fluorescence. Des analyses seront effectuées afin de déterminer le potentiel de ce fluorophore (Schéma 172).



fluorophore

Schéma 172

L'introduction d'hétéroatome oxygène ou soufre nous a alors conduit aux dérivés du benzofurane **207**, thiophène **208** ou benzothiophène **209** avec d'excellents rendements. La structure du composé **207** a été confirmée par diffraction des rayons X monocristallins (Image 3). Pour compléter notre étude et comprendre ses limitations, la préparation originale de molécule à sept chaînons **210** et **211** a été envisagée et conduite avec des rendements allant de modérés à bons. Cependant, aucune

réaction n'est observée quand l'atome d'azote est protégé par un carbamate, le produit d'hydrolyse de la triple liaison étant majoritairement observé en présence d'acide trifluoroacétique. Fort de nos résultats sur les cycles à sept chaînons, nous avons souhaité augmenter la taille de cycle pour obtenir un cycle à huit chaînons. Malgré plusieurs essais, seul un mélange complexe est obtenu comportant une trace de produit souhaité **213**, des traces de produit d'hydrolyse de l'ynamide et d'autres produits non déterminés.

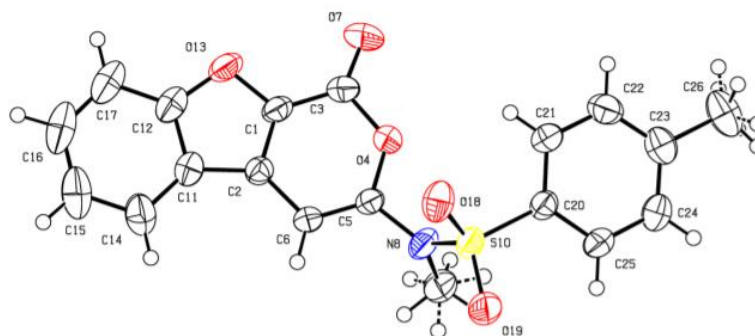


Image 3

4.3.3.3-Etude mécanistique

Afin de comprendre au mieux le mécanisme mis en jeu dans cette réaction de cycloisomérisation d'ynamide, une série d'expériences a été réalisée. Dans un premier temps, lors du traitement de **180** avec un équivalent d'acide trifluoroacétique deutéré ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), nous avons observé que la 3-amino-isocoumarine **214** obtenu incorpore un atome de deutérium sur la position benzylique de l'énamide à hauteur de 80%. Nous avons également détecté 20% de produit cyclisé non deutéré **187**, indiquant qu'une autre source de proton permet la conversion vers les 3-amino-isocoumarines. Dans un second temps, nous avons utilisé un équivalent d'acide trifluoroacétique (CF_3COOH) en présence de dichlorométhane deutéré (CD_2Cl_2) pour comprendre le rôle du solvant dans cette réaction. Cependant, aucune deutération de la 3-amino-isocoumarine **214** est détectée, démontrant, d'abord, le rôle important de l'acide et ensuite, que cette transformation n'est pas dépendante du solvant (**Schéma 173**).

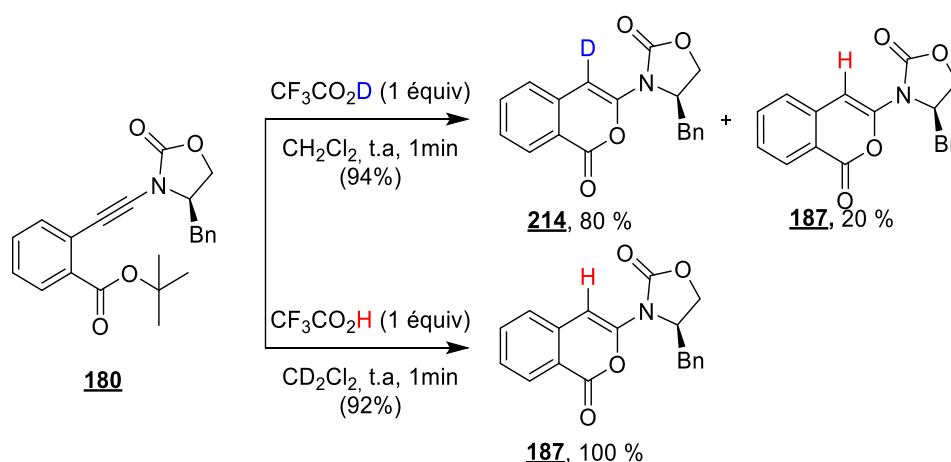


Schéma 173

En tenant compte des observations précédentes, la réaction est vraisemblablement initiée par la protonation de la triple liaison riche en électrons de l'ynamide par l'acide trifluoroacétique comme source de proton, permettant ainsi la formation d'un ion céténiminium hautement réactif **I**. La cyclisation 6-endo-trig réalisée par l'attaque nucléophile de l'oxygène de la fonction carbonyle de l'ester génère alors un intermédiaire pyrilium **II** conjugué (en résonance avec la forme carbocationique **III**). Le piégeage du proton du groupement *tert*-butyle par le carboxylate libéré a conduit à la formation du noyau isocoumarine et à la libération d'isobutène (**Schéma 174**).

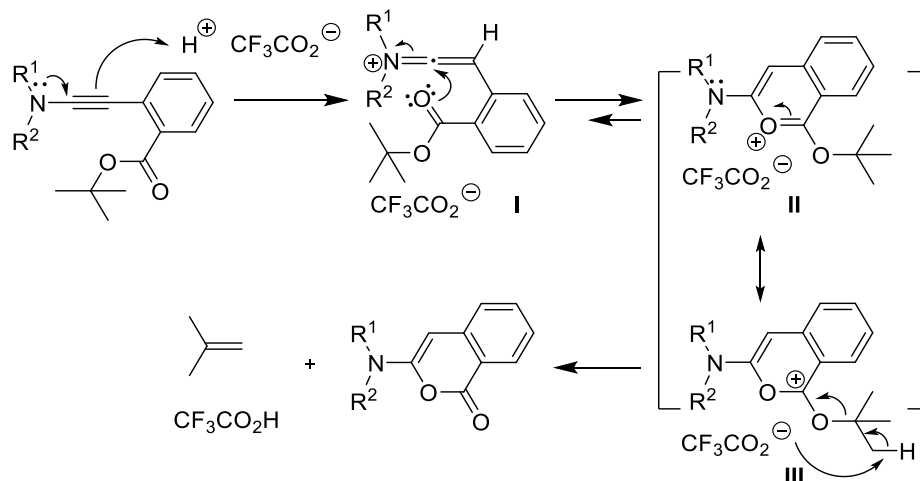


Schéma 174

4.3.3.4- Post-fonctionnalisation

4.3.3.4-a- Réactivité de la fonction énamide

La valorisation de nos produits de synthèse est un axe important de notre projet. Nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés à l'étude de la réactivité de la fonction énamide. En s'inspirant des travaux de l'équipe de Garcia-Lopez,¹⁸⁰ nous avons envisagé l'accès à des structures tétracycliques complexes suivant une réaction de Heck intramoléculaire. L'un des avantages de cette méthode réside dans la synthèse relativement facile des substrats de départ et du libre accès du proton en position 4 de l'isocoumarine. La fermeture de cycle par réaction de Heck intramoléculaire pourrait nous conduire à des structures de type isoquinoline ayant un intérêt en chimie médicinale ou en chimie des substances naturelles (**Schéma 175**).¹⁸¹

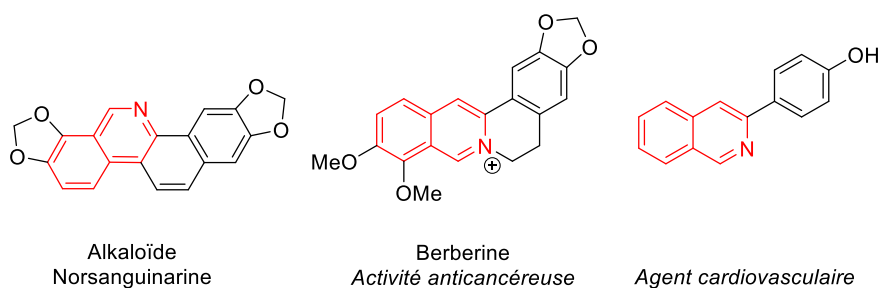
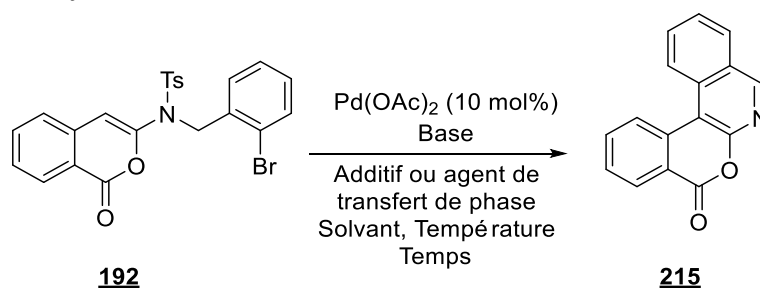


Schéma 175

¹⁸⁰ Frutos-Pedreño, R.; García-López, J. A. *Adv.Synth. Catal.* **2016**, 358, 2692

¹⁸¹ (a) Sun, Y.; Xun, K.; Wang, Y.; Chen, X. *Anti-Cancer Drugs*, **2009**, 20, 757 (b) Wong, N. C. W.; Tucker, J. E. L.; Hansen, H. C.; Chiacchia, F. S.; McCaffrey, D. *US Pat., Appl.* US, 2008188467, **2008**, *Chem.Abstr.*, **2008**, 149, 246409.

Utilisant le composé **192** en présence de carbonate de potassium et de triphénylphosphine dans le toluène à 110°C, il est seulement observé la dégradation du substrat de départ après seize heures de réaction (**Tableau 9, entrée 1**). Une modification de la température ne modifie en rien la réactivité (**Tableau 9, entrée 2**). La 5*H*-isochroméno [3,4-*c*] isoquinoléine-5-one **215** a pu être isolée en utilisant des conditions décrites par le groupe de Majumdar¹⁸² en présence d'acétate de potassium, de TBAB à 140 °C dans le DMF durant vingt heures en un très faible rendement (**Tableau 9, entrée 4**). Parallèlement à la réaction de Heck intramoléculaire, une élimination concomitante du groupe N-tosyle conduisant à l'aromaticité a également été observée ; elle résulte de la présence en excès d'acétate de potassium jouant le rôle de base.



N°	Base	Additif	Agent de transfert de phase	Solvant	Température (°C)	Temps	Rendement isolé
1	K ₂ CO ₃ (2 équiv)	PPh ₃ (20 mol%)	-	Toluène	110	16 h	-
2	K ₂ CO ₃ (2 équiv)	PPh ₃ (20 mol%)	-	Toluène	140	16 h	-
3	KOAc (2.5 équiv)	PPh ₃ (20 mol%)	-	DMF	110	20 h	Trace
4	KOAc (2.5 équiv)	-	TBAB (1.1 équiv)	DMF	140	20 h	10 %

Tableau 9

Depuis plusieurs années au sein de notre laboratoire, de nombreuses méthodologies mettant en jeu la réactivité des énamides ont pu être mises en place. Récemment, une catalyse originale au fer (II) permettant une oxyazidation régio- et diastéréosélective d'énamides¹⁸³ à partir de dérivé d'ABX (azidobenziodoxolones) a été développée. Cette méthode a montré une bonne tolérance à de nombreux substrats et une compatibilité importante avec des groupes fonctionnels. S'appuyant sur ces travaux, nous avons mis l'isocoumarine **185** en présence de 10 mol% de FeCl₂ et 1.2 équivalents d'ABX dans le dichlorométhane à température ambiante durant deux heures. Malheureusement, le produit de fonctionnalisation **216** n'a jamais été observé et seul le produit de départ subsiste. Un encombrement stérique trop important en position C₂ de l'énamide peut expliquer cette non-réactivité (**Schéma 176**).

¹⁸² Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Taher, A. *Synthesis*. **2007**, 23, 3647

¹⁸³ Bertho, S.; Rey-Rodriguez, R.; Colas, C.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 17674

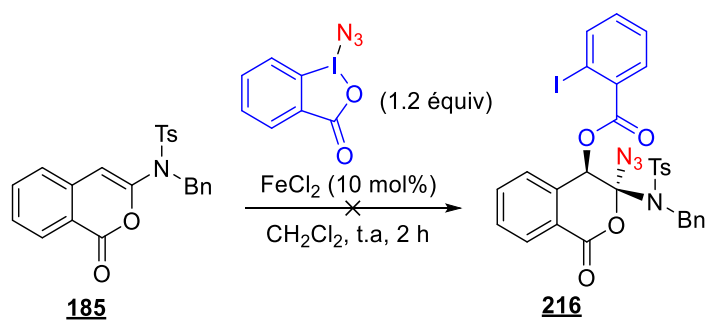


Schéma 176

Fort des résultats précédents obtenus en série oxazolone décrits dans le chapitre 3, l'oxyamidation par transfert de nitrène en présence d'une catalyse au rhodium a été testée. Le composé **185** a été mis en présence d'1.2 équivalents de NHTces, 3 mol% de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, 1.4 équivalents de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et 12 équivalents de méthanol dans le benzène à température ambiante pendant quatre heures. Malgré ces conditions, seule la dégradation du substrat de départ est observée. (Schéma 177)

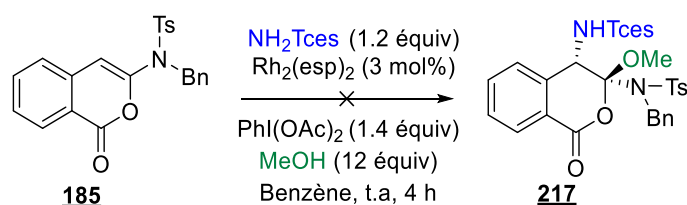


Schéma 177

Pour compléter notre étude, une méthode de trifluorométhylation¹⁸⁴ catalysée par le fer (II) en présence de 1-trifluorométhyl-1,2-benziodoxol-3(1H)-one a été appliquée à l'isocoumarine **185** avec des conditions réactionnelles douces et simples. La méthode est économique avec l'utilisation de FeCl_2 comme source peu onéreuse de fer et d'un réactif, le 1-trifluorométhyl-1,2-benziodoxol-3(1H)-one, facile à manipuler qui est une source électrophile de CF_3 . Il est important de noter que cette réaction a déjà montré son efficacité envers des énammides substituées en position C_2 par des groupements méthyles ou esters. L'ajout de réactif 1-trifluorométhyl-1,2-benziodoxol-3(1H)-one dans le dichlorométhane à 35°C pendant douze heures en présence du substrat ne permet pas la synthèse du produit de trifluorométhylation **218**. Comme précédemment, aucune conversion du substrat n'est observée (Schéma 178).

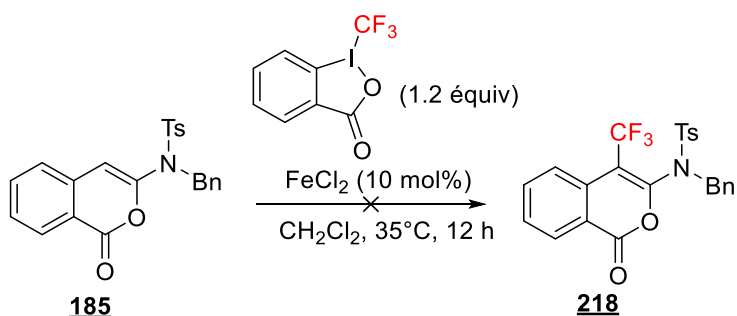


Schéma 178

¹⁸⁴ Rey-Rodriguez, R.; Retailleau, P.; Bonnet, P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3572

4.3.3.4-b-Réactivité via des couplages pallado-catalysés

Après avoir étudié la réactivité de la fonction énamide sur le noyau 3-amino-isocoumarine, nous avons concentré nos efforts sur l'étude de la réactivité du composé *N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**196**). Pour générer une bibliothèque de 3-amino-isocoumarines complexes, les réactions de Sonogashira, Suzuki-Miyaura et Heck ont été appliquées. Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à introduire des groupements aryles par couplage de Suzuki-Miyaura. Le produit **219** comportant deux groupements OMe fortement électrodonneurs est obtenu avec un très bon rendement. Il est à noter que l'introduction de groupement hétérocyclique de type benzothiophène **220** est aussi possible (Schéma 179).

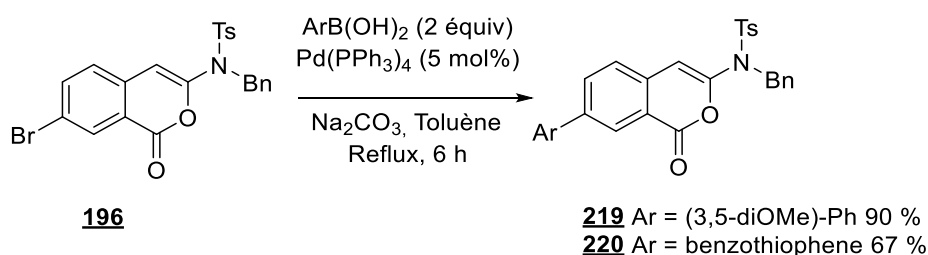


Schéma 179

Afin d'introduire des groupements alcynes, le couplage de Sonogashira est réalisé sur le composé **196** selon des conditions classiques. Les produits **221** et **222** porteurs de groupements électroattracteurs et électrodonneurs sur l'aryle sont générés avec de très bons rendements. Nous observons également que l'introduction de l'éthynyltriméthylsilane est réalisable et conduit au produit silylé **223**. La déprotection de ce composé permet à notre noyau 3-amino-isocoumarine fonctionnalisé de pouvoir subir des réactions de post fonctionnalisation telle qu'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen (Schéma 180).

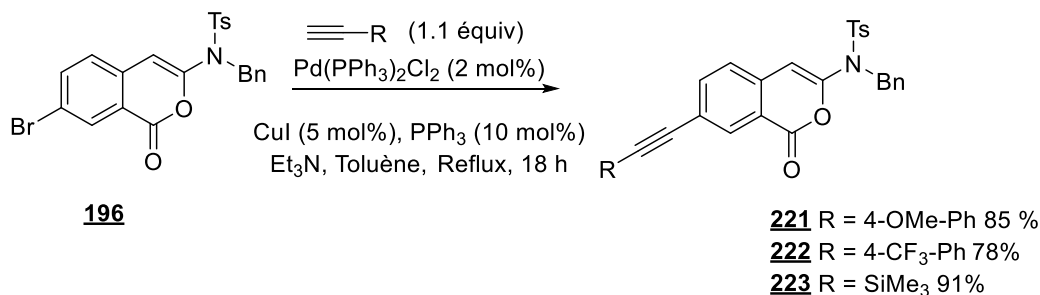


Schéma 180

Finalement, un dernier couplage est réalisé. Le couplage de Heck consiste en une réaction entre un halogénure insaturé avec un alcène en présence d'une base et d'un catalyseur au palladium permettant la formation d'alcène substitué.

Concernant le mécanisme, le couplage de Heck débute par une addition oxydante au cours de laquelle le palladium s'insère dans la liaison halogène-aryle pour former **A**. Le palladium forme alors un complexe π avec l'alcène. L'étape suivante consiste en une insertion de l'alcène dans la liaison palladium - carbone selon une étape de *syn*-addition. Une déformation *via* une torsion qui soulage la rotation vers l'isomère *trans*, est suivie d'une étape de β -élimination avec la formation d'un nouveau

complexe palladium et de l'alcène souhaité. Ce complexe étant détruit à l'étape suivante, le composé de palladium (0) est régénéré par une élimination réductrice du composé de palladium (II) par la base lors de la dernière étape. Au cours de la réaction, la base est consommée de manière stœchiométrique et le palladium est utilisé de manière catalytique (**Schéma 181**).

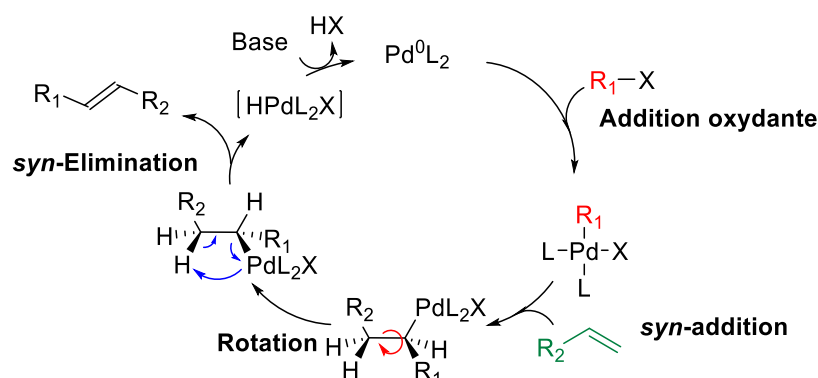


Schéma 171

Ce couplage de Heck a permis l'introduction d'un styrène et a conduit à l'obtention du composé **224** avec un rendement modéré (**Schéma 182**).

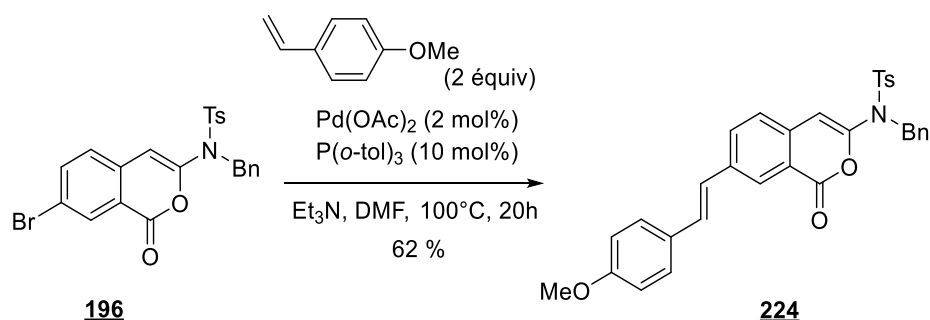


Schéma 182

4.3.3.4-c-Formations d'isoquinolinone

Nous avons souhaité étudier la possibilité d'introduire une fonctionnalité lactame par mise en réaction des 3-amino-isocoumarines avec des amines pour accéder aux noyaux isoquinolinones. En effet les isoquinolinones sont décrites dans un grand nombre de produits naturels (ex : la narciclasine, la pancratistatine) et ses dérivés possèdent un large spectre d'activités biologiques, y compris comme antagonistes de NK_3 , inhibiteurs de canaux potassium ou Rho-kinase (**Schéma 183**).

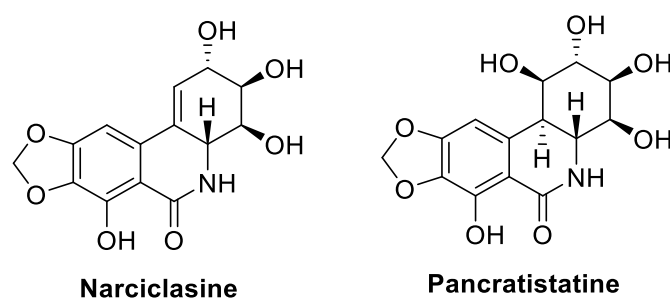
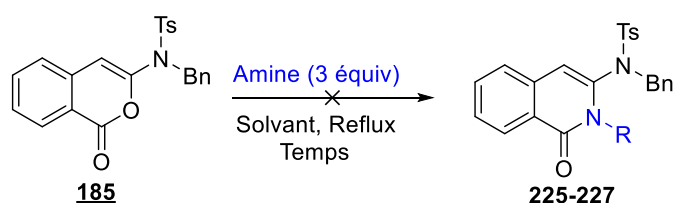


Schéma 183

L'introduction de l'amine pourrait se faire, dans un premier temps, en chauffant à reflux le mélange réactionnel en présence d'ammoniaque aqueux. Malheureusement, après deux heures de chauffage, nous observons la dégradation du produit de départ. L'utilisation d'ammoniaque aqueux décompose le produit de départ. En modifiant la source d'amine et le solvant, le même résultat est observé (**Tableau 10**). Au regard de ces résultats, il s'avère que la présence de nucléophile dans le milieu réactionnel provoque l'ouverture de cycle ainsi que la rupture de la liaison C-N.

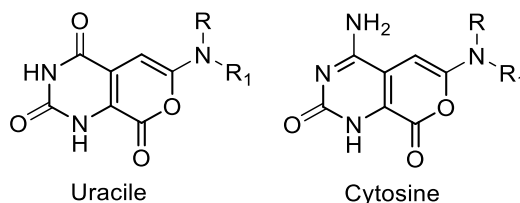


N°	Amine	Solvant	Temps	Observations
1	NH ₄ OH	H ₂ O	2 h	D\u00e9gradation
2	NH ₂ Bn	THF	2 h	D\u00e9gradation
3	MeNH ₂	THF	2 h	D\u00e9gradation

Tableau 10

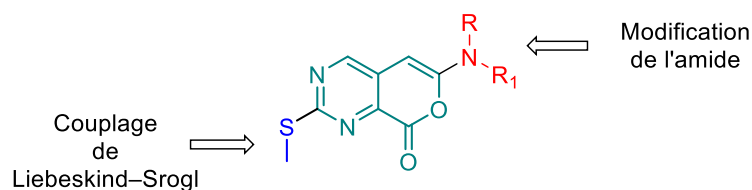
4.3.4- Perspectives

L'\u00e9tude de la r\u00e9action mise au point pourrait \u00eatre poursuivie par l'insertion de nouveaux groupements de la famille des bases nucl\u00e9iques. L'introduction de squelette uracile ou cytosine pourrait nous permettre l'acc\u00e8s \u00e0 des mol\u00e9cules \u00e0 haute valeur biologique. (**Sch\u00e9ma 184**)



Sch\u00e9ma 184

Notre m\u00e9thodologie pourrait \u00e9galement nous permettre le d\u00e9veloppement d'une gamme de produits fluorescents. La d\u00e9couverte d'une mol\u00e9cule fluorescente durant notre exemplification nous a conduits \u00e0 \u00e9mettre l'hypoth\u00e8se que la structure ci-dessous a un potentiel fluorophore (**Sch\u00e9ma 185**). Plusieurs variations sur ce noyau sont envisageables par modification de l'amide ou de la fonction SME suivant une r\u00e9action de couplage de Liebeskind-Srogl. Ces variations permettront d'am\u00e9liorer la diversit\u00e9 mol\u00e9culaire et la fluorescence.



Sch\u00e9ma 185

Dans le but de compléter la valorisation de notre méthodologie, nous envisageons d'optimiser la réaction de Heck intramoléculaire. Un résultat prometteur nous a permis d'obtenir un produit tétracyclique comportant le noyau isoquinoléine. Au vu de notre méthode, l'accès à de nouveaux précurseurs serait potentiellement envisageable. Naturellement, la présence d'hétérocycles azotés, oxygénés ou soufrés conduirait à des molécules intéressantes. Enfin, une réduction de taille de cycle conduirait à des noyaux indoliques valorisables ([Schéma 186](#)).

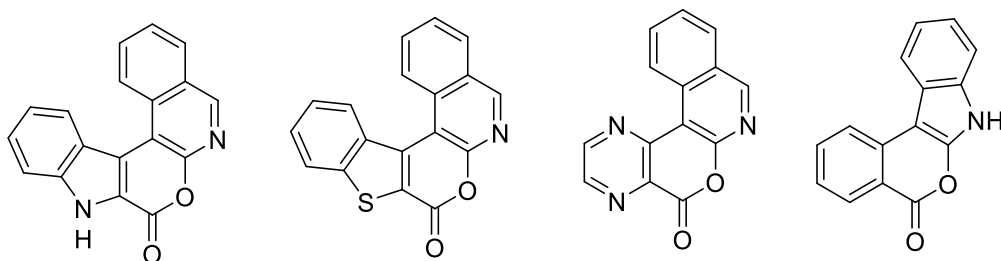


Schéma 186

4.3-Cyclisation électrophile d'ynamides

4.3.1-Généralités sur la cyclisation électrophile

L'intérêt de synthétiser des hétérocycles a toujours été un challenge important en chimie organique. Parmi ces hétérocycles, ceux O et N à cinq et six chaînons sont probablement les motifs structuraux les plus répandus dans les produits naturels. Une grande variété de méthodologie de synthèse comprenant les réactions de cyclisation catalysées par un métal de transition ayant un précurseur acyclique constitue un des moyens les plus attrayants pour construire directement des hétérocycles complexes dans des conditions douces. Dans ce contexte, le palladium fait partie des métaux de transitions les plus couramment utilisés. L'utilisation de métaux de transition coûteux couplés avec des procédures par étapes relativement compliquées conduit à la limitation de la portée et de l'efficacité de cette méthode. La conséquence étant, qu'au cours de ces dernières années, l'intérêt croissant pour la cyclisation électrophile s'est développé, devenant ainsi un domaine extrêmement actif et original de synthèse d'hétérocycles.

Les cyclisations électrophiles peuvent être définies comme un processus qui implique l'addition d'une source électrophile sur des liaisons Csp ou liaisons Csp₂ de type alcènes ou alcynes. Le mécanisme de cette réaction de cyclisation impose, tout d'abord, la coordination de la source d'électrophile sur la liaison carbone-carbone insaturée pour générer un intermédiaire **A**, activant alors la liaison carbone-carbone par une attaque nucléophile. L'attaque nucléophile de l'hétéroatome sur l'intermédiaire activé pour produire le sel **B** permet l'élimination simple du groupement partant lié à l'hétéroatome, par réaction de type SN² en présence du nucléophile dans le mélange réactionnel. Cette réactivité permet de générer le produit final de cyclisation ([Schéma 187](#)).

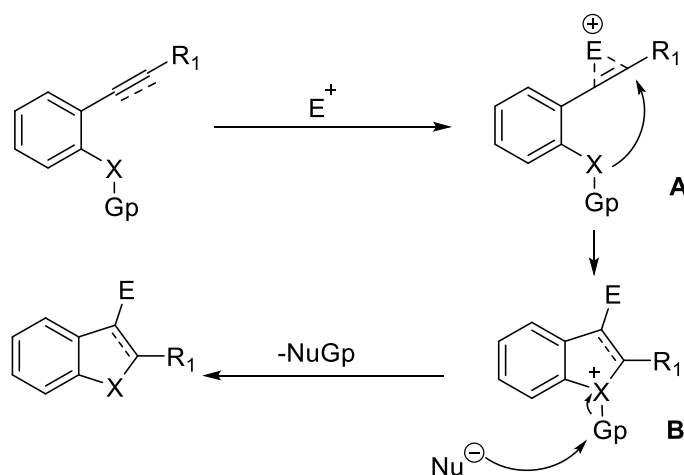


Schéma 187

Une étude du groupe de Larock¹⁸⁵ a été rapportée afin de mieux comprendre la réactivité relative des différents groupes fonctionnels vis-à-vis de la cyclisation électrophile sur les alcynes portant un nucléophile. De multiples essais de cyclisations compétitives sur des diarylalcynes portant des nucléophiles concurrents, utilisant des halogènes ou le sélénium comme source d'électrophile ont été réalisés. Les résultats décrits ont montré que de nombreux facteurs peuvent modifier la cyclisation électrophile. Dans un premier temps, la réaction peut être affectée au niveau électronique selon la nucléophilie des groupes fonctionnels, la polarisation de la triple liaison carbone-carbone ou la nature cationique de l'intermédiaire. Dans un deuxième temps, l'effet stérique lié à la taille des substituants ou à un alignement géométrique des groupes fonctionnels peut-être un élément d'influence important de la cyclisation. Enfin la nature de la source électrophile peut modifier cette réactivité. Ces résultats indiquent qu'il existe une hiérarchie de la réactivité des groupements fonctionnels vis-à-vis de la cyclisation électrophile. Larock a ainsi pu définir un ordre de réactivité dans la formation de produits cyclisés (Schéma 188).

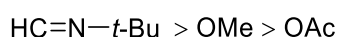
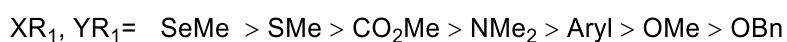
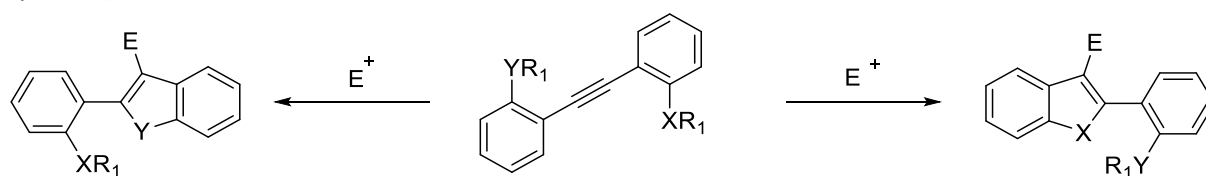


Schéma 188

De manière général, ces réactions de cyclisation électrophiles sont très efficaces et permettent des réactions propres dans des conditions de réaction économes en énergies, en temps, et, tolèrent presque tous les groupes fonctionnels importants. La cyclisation à l'aide d'halogène, de soufre et de sélénium électrophiles peut être un outil très puissant pour la préparation d'une grande variété de

¹⁸⁵ Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1141

carbocycliques et d'hétérocycliques d'intérêt. Ces composés peuvent être des benzofuranes,¹⁸⁶ furanes,¹⁸⁷ benzothiophènes,¹⁸⁸ thiophènes,¹⁸⁹ benzopyranes,¹⁹⁰ benzosélénophènes,¹⁹¹ sélénophènes,¹⁹² indoles,¹⁹³ isoquinoléines.¹⁹⁴

4.3.2-Rappel bibliographique

4.3.2.1-Réactivité de l'intermédiaire ion halogénium

Une première famille est étudiée : les ions halogénium. La réaction d'un intermédiaire ion halogénium, résultant d'une attaque électrophile sur la triple liaison permet par une attaque d'un nucléophile interne, tel qu'un groupe CO₂R, CO₂H ou CO₂⁻ de réaliser des réactions d'halolactonisation. L'halolactonisation étant hautement régio- et stéréosélective, elle est naturellement utilisée en chimie organique. Elle peut être classée en trois groupes : chlorolactonisation, bromolactonisation et iodolactonisation.

Les travaux pionniers de Oliver et Gandour¹⁹⁵ en 1984 ont décrit la bromolactonisation d'aryléthynylbenzoates (Schéma 189). L'utilisation de dibrome en présence de bromure de lithium dans l'acide acétique conduit au produit souhaité avec un très bon rendement. Malheureusement, seul un exemple a été relaté et la portée de cette cyclisation n'a pas été examinée.

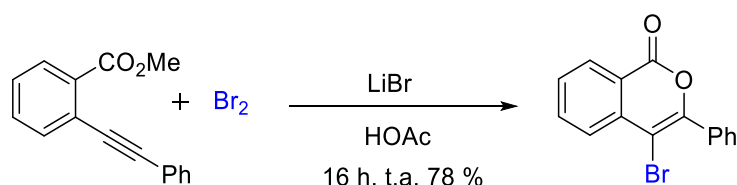


Schéma 189

En reprenant les travaux précédents, au début des années 2000, les équipes de Rossi¹⁹⁶ et de Larock¹⁹⁷ ont initié parallèlement une étude sur la réaction d'iodocyclisation. Les 4-iodoisocoumarines peuvent être synthétisés de façon similaire à partir d'aryléthynylbenzoates correspondants avec de bons rendements accompagnés de la formation d'un seul régioisomère, en utilisant trois équivalents

¹⁸⁶ (a) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett*. **1999**, 1432. (b) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292

¹⁸⁷ (a) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769 (b) Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679 (c) Liu, Y.; Zhou, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4609

¹⁸⁸ Larock, R. C.; Yue, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6011. (b) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905. (c) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377

¹⁸⁹ Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341

¹⁹⁰ Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347

¹⁹¹ (a) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307 (b) Bui, C. T.; Flynn, B. L. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 163

¹⁹² Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726

¹⁹³ (a) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037 (b) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539 (c) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406 (d) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62

¹⁹⁴ (a) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437. (b) Fischer, D.; Tomeba, H.; Pahadi, N. K.; Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4764

¹⁹⁵ Oliver, M. A.; Gandour, R. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 558

¹⁹⁶ Biagetti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Stabile, P.; Rossi, R. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 5023

¹⁹⁷ Yao, T.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7401

d'iode dans l'acétonitrile ou 1,2 équivalents de monochlorure d'iode dans le dichlorométhane. La sélectivité et les rendements de ces cyclisations sont significativement affectés par la nature du nucléophile. La présence de benzoate conduit à une régiosélectivité totale envers le produit de cyclisation 6 endo-dig alors qu'un mélange de régioisomère est obtenu en présence d'acide carboxylique (**Schéma 190**).

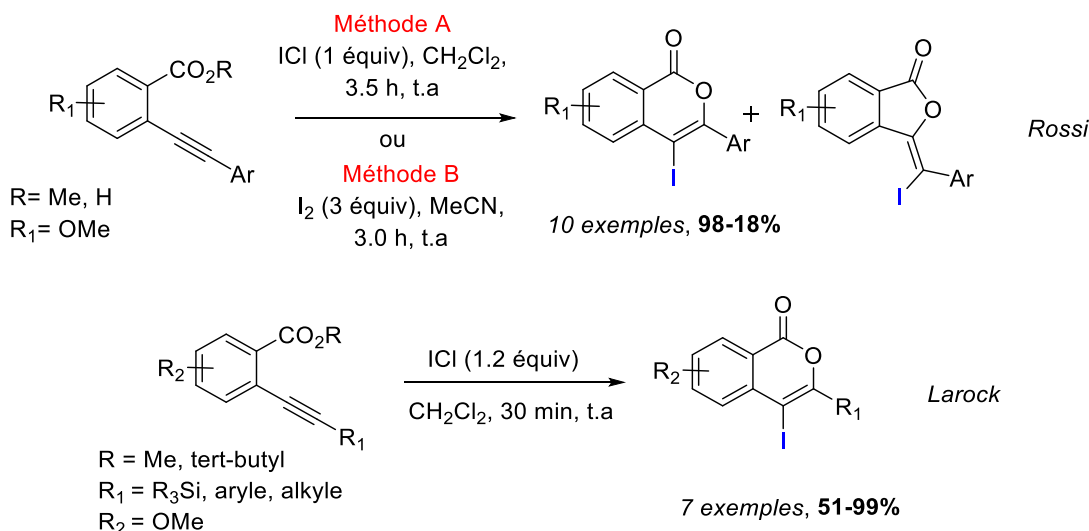


Schéma 190

Dans un registre élargi, la cyclisation électrophile a connu un essor important *via* l'utilisation d'une gamme plus vaste d'électrophiles (ICI, I₂, PhSeCl, et *p*-O₂NC₆H₄SCI).¹⁹⁸ Elle accueille une variété d'aryléthynylbenzoates avec divers groupes fonctionnels et donne de multiples isocoumarines substituées avec de bons rendements (**Schéma 191**).

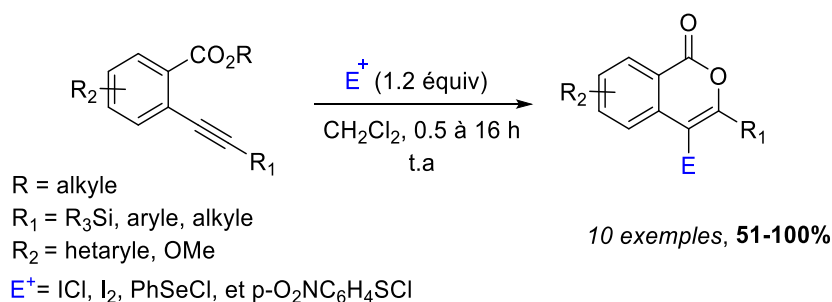


Schéma 191

Plus récemment, l'équipe d'Hernandez¹⁹⁹ a décrit une méthodologie équivalente en phase solide. Ce procédé se fait en deux étapes, et comprend d'abord une réaction de couplage croisé de Sonogashira entre les 2-bromobenzoates liés à un polymère et des alcynes terminaux, qui est ensuite suivie d'une réaction d'halocyclisation induite par un électrophile de type halogénure de cuivre, I₂ ou ICl. Les 4-haloisocoumarines synthétisées (X= I, Cl, Br) forment une bibliothèque de molécules intéressantes (**Schéma 192**). Cette approche synthétique en phase solide facilite les purifications.

¹⁹⁸ Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936

¹⁹⁹ Peuchmaur, M.; Lisowski, V.; Gandreuil, C.; Maillard, L. T.; Martinez J., Hernandez, J.-F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4158

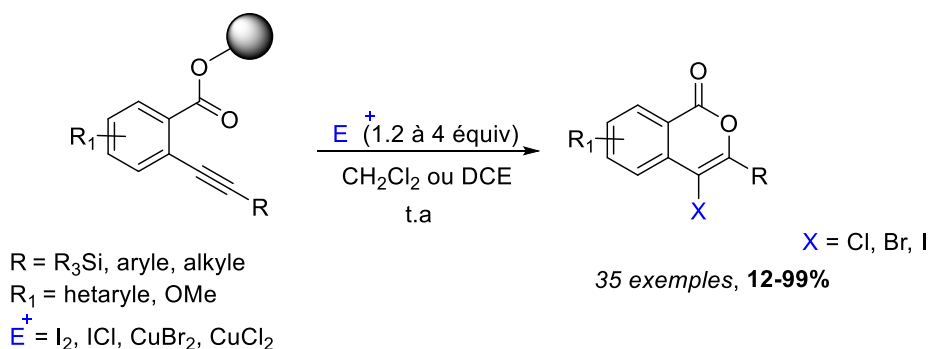


Schéma 192

En utilisant des halogénures de zinc comme source d'halogène, le groupe de Qiu²⁰⁰ a décrit une alternative intéressante évitant l'utilisation des réactifs dangereux pour la santé comme Br_2 ou I_2 . En réagissant avec l'oxone, l'ion bromure nucléophile est oxydé en ion bromonium électrophile (Schéma 193).

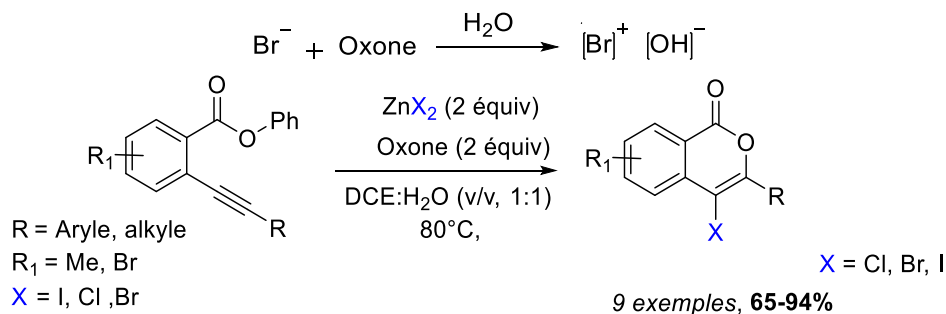


Schéma 193

Pour compléter ces multiples exemples, le groupe de Sao-Jose Nascimento²⁰¹ rapporte une synthèse élégante de dérivés d'isocoumarines : les benzothiено[2,3-c]pyran-1-ones. Ces dérivés tricycliques se sont avérés très prometteurs pour leur activité anticancéreuse (Schéma 194).

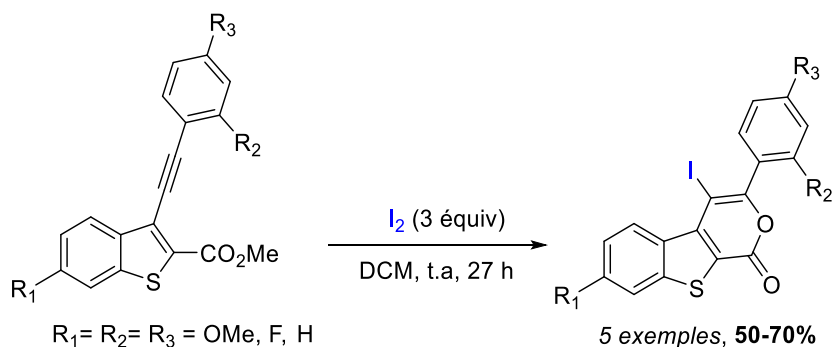


Schéma 194

²⁰⁰ Yuan, S.T.; Zhou, H.; Zhang, L.; Liu J.B.; Qiu, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 4867

²⁰¹ Queiroz, M. J. R. P.; Calhella, R. C.; Vale-Silva, L.A.; Pinto, E.; Sao-Jose Nascimento, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1893

4.2.2.2-Trifluorométhylthiolation, Trifluorométhylsélénation et fluoroalkylsélénation

Différentes méthodes de synthèse *via* une cyclisation électrophile ont également été rapportées avec des électrophiles dérivées du soufre et du sélénium. Des électrophiles classiques comme PhSeCl, et *p*-O₂NC₆H₄SCl démontrent une réactivité intéressante et conduisent aux dérivés d'isocoumarines souhaités. Mais au vu de ces résultats, il est important de noter que le développement de méthode plus complexe a été possible. Dans ce contexte, le groupe de Ding²⁰² a décrit avec d'excellents rendements, la synthèse de 4-[(trifluorométhyl)thio]-1*H*-isochromen-1-ones avec l'utilisation d'un agent électrophile de trifluorométhylthiolation (SCF₃⁺) sur des 2-alcynylbenzoates. Les auteurs ont montré que l'utilisation de ce type de réactif n'est possible qu'après une étape de pré-activation du réactif fluoré. Cette étape est réalisée en présence de BF₃.OEt₂ avec le réactif PhNHSCF₃ permettant la formation d'un cation réactif CF₃S⁺ et d'aniline (**Schéma 195**).

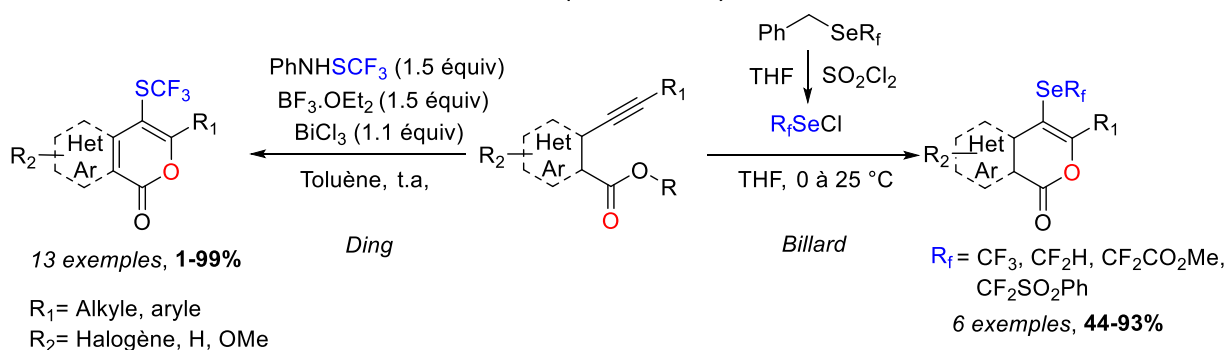


Schéma 195

Très récemment, le groupe de Billard²⁰³ a démontré la possibilité d'introduire des groupements sélénium fluoré dans des conditions douces sans métaux de transition. Le composé dérivé du sélénium est formé in-situ dans le milieu par réaction avec du chlorure de sulfuryle. La stratégie peut être extrapolée à d'autres fragments fluorés contenant des groupes fonctionnels tels qu'un ester ou une sulfone (**Schéma 195**).

4.3.2.3-Oxyboration

Les réactifs organoborés sont des éléments de base pour les produits de synthèse ou dans les médicaments. Les hétérocycles contenant un atome d'oxygène, d'azote et de soufre se retrouvent dans de nombreuses classes de produits. Cependant, un certain nombre de blocs de construction hétérocycliques ne sont pas disponibles sous forme borylée, et les routes existantes vers d'autres blocs sont incompatibles avec ces fonctions clés. En 2016, l'équipe de Blum²⁰⁴ rapporte le premier exemple d'oxyboration sans métal en présence d'alcynes. Les isocoumarines borylées sont isolées sous forme d'acides boroniques, d'esters de pinacolboronate ou de sels d'organotrifluoroborate de potassium, fournissant ainsi une variété d'organobore ayant une stabilité importante pour envisager une fonctionnalisation. Les auteurs démontrent que leur méthode est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels à travers l'utilisation de réactif de départ facilement disponible : B-chlorocatecholborane (**Schéma 196**).

²⁰² Li, Y.; Li, G.; Ding, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5017

²⁰³ Glenadel, Q.; Ismalaj, E.; Billard, T. *Org. Lett.* **2018**, 20, 56

²⁰⁴ (a) Issaian, A.; Tu, K. N.; Blum, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 2598 (b) Faizi, D J.; Issaian, A.; Davis, A J.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2126

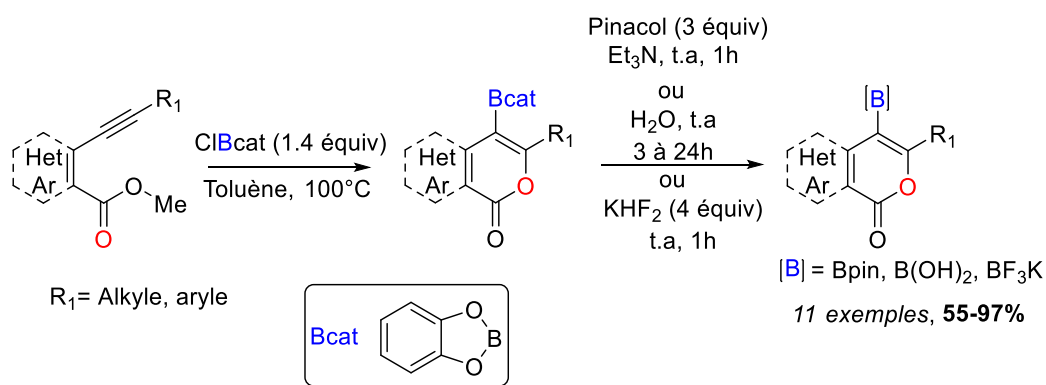


Schéma 196

Une étude mécanistique a montré que l'oxyboration exempte de catalyseur métallique avec ClBcat se déroule probablement en trois étapes : étape n°1 : l'activation par le bore du système π permet de favoriser l'attaque nucléophile de l'ester; étape n°2 : l'attaque anti de l'oxygène sur l'alcyne conduit à la formation de l'intermédiaire cyclisé zwitterionique; étape n°3 : l'attaque $\text{S}_\text{N}2$ sur le méthyle (ou autre groupe alkyle) par le chlorure donne le produit de cyclisation borylative et du chlorure de méthyle (Schéma 197).

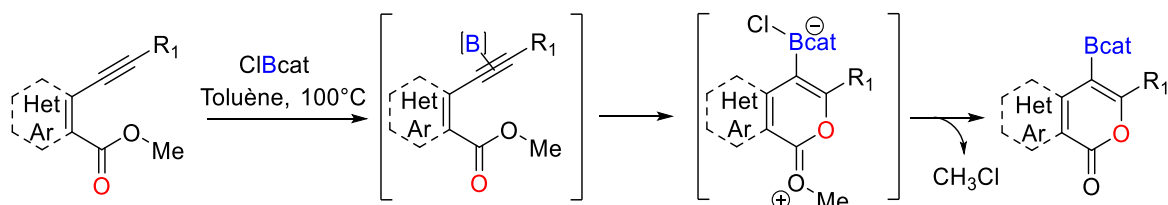
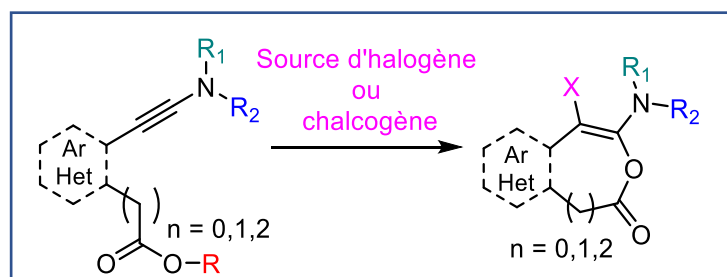


Schéma 197

Cette brève introduction sur la cyclisation électrophile d'alcynes montre qu'un grand nombre d'électrophile peut être utilisé. Les substrats et les conditions de réactions jouent un rôle primordial afin de comprendre la nature et le comportement des intermédiaires réactionnels mis en jeu. De nombreuses structures d'intérêt sont accessibles grâce à ces méthodes.

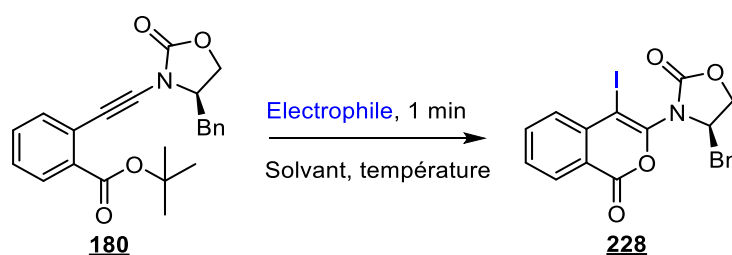
4.3.3-Objectifs

Tenant compte de ces données bibliographiques, nous avons souhaité étudier la réaction de cyclisation électrophile d'ynamides (het)aryliques porteurs en ortho d'une chaîne possédant une fonction ester terminale. Ainsi, en s'appuyant sur les résultats décrits par les équipes de Cao⁹⁹ et d'Okitsu,¹⁰⁰ à partir de précurseurs électrophiles de type halogène ou chalcogène, nous souhaitons avoir accès à des noyaux de type 3-amino-isocoumarine substitué en position 4 en développant des conditions de réaction simples et douces qui permettrait une économie d'énergie, de temps et d'atomes. La présence d'atome d'halogène sur ce noyau favorisera par la suite la réalisation de réactions de couplages métallo-catalysés afin de valoriser nos composés (Schéma 198).



4.3.4-Optimisation de la réaction

L'optimisation de la réaction a été réalisée à partir du *tert*-butyl 2-(((4*R*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate (**180**), obtenu *via* un couplage de Hsung et choisi comme substrat modèle. Une recherche sur la nature du solvant, sur la source d'électrophile, sur, la température ainsi que sur les quantités de réactifs misent en œuvre, a démontré que les conditions optimales sont obtenues *via* l'utilisation de *N*-iodosuccinimide (1 équivalent) dans le dichlorométhane à température ambiante. C'est en utilisant ces conditions que nous avons obtenu l'isocoumarine iodé **228** avec 74% de rendement et une sélectivité totale 6-endo-trig (Tableau 11, entrée 1).



N°	Electrophile	Nbr équivalent	Solvant	Température	Rendement (%)
1	NIS	1.0	DCM	t.a	74
2	I ₂	2	DCM	t.a	73
3	NIS	1.5	DCM	t.a	75
4	ICI	1.5	DCM	t.a	74
5	NIS	1.5	DMC	t.a	70
6	NIS	1.5	2-MeTHF	t.a	71
7	NIS	1.5	PEG-200	t.a	65
8	NIS	1.0	DMC	t.a	70

Tableau 11

En portant notre attention sur la source d'électrophile, nous avons pu constater que la présence du réactif I₂ à hauteur de deux équivalents, à température ambiante, en 1 minute, aboutit à l'obtention du produit **228** avec un bon rendement (Tableau 11, entrée 2). Cependant, l'utilisation du réactif I₂ conduit dans le milieu de HI par arrachement d'hydrogène sur l'intermédiaire cationique, à la formation du produit **187** non halogéné en position 4. Afin de contourner ce problème, le *N*-iodosuccinimide est utilisé comme source d'électrophile. Ainsi en utilisant une source possédant un caractère acide de Lewis moins puissant, seul le composé souhaité **228** est obtenu avec un rendement équivalent au diiode (Tableau 11, entrée 3). Par la suite, nous avons voulu démontrer que la réaction de cyclisation électrophile pouvait impliquer une troisième source d'électrophile. Le monochlorure d'iode en solution dans le dichlorométhane permet de fournir le composé iodé (Tableau 11, entrée 4). Dans le but de développer une méthode de synthèse « éco-compatible », différents solvants ont été testés suivant nos conditions réactionnelles. Grâce à leurs faibles toxicités et pouvant être facilement recyclables, les esters de carbonates, les dérivés du THF ou les polyéthylènes glycols sont souvent utilisés en tant qu'alternative « verte » pour de nombreuses réactions. Lors de l'utilisation du carbonate de diméthyle ou du 2-méthyltétrahydrofurane, le produit de cyclisation est observé avec un très bon rendement (Tableau 11, entrée 5-6). En présence de PEG-200 (Tableau 11, entrée 7), une

légère diminution du rendement est observée. Cependant, l'utilisation de ces solvants « verts » provoque des problèmes de purification. Sur colonne chromatographique avec gel de silice, le composé cristallise et, il est très difficile de pouvoir le récupérer. La diminution de la quantité d'électrophile à hauteur d'un seul équivalent ([Tableau 11, entrée 8](#)) a pu être réalisée avec une légère baisse du rendement dans le DMC.

4.3.5-Champs d'application

Le procédé étant mis au point, et afin de définir les limites de cette méthode, nous l'avons testée sur des ynamides variés conduisant d'une manière générale aux composés halogénés désirés avec des rendements allant de modérés à très bons ([Schéma 199](#)). La réaction, a en premier, lieu été réalisée sur un dérivé de sultame [229](#) à cinq chaînons. Il a pu être synthétisé avec un très bon rendement et en une seule étape à partir de l'ynamide isolé. Les prochains modèles décriront la réaction de cyclisation électrophile selon un processus monotope à partir du couplage C-N. Dans un premier temps, l'utilisation d'ynamides porteurs sur l'atome d'azote d'un groupement carbamate acyclique [230](#) ou cyclique [231](#) démontre une réactivité intéressante avec l'obtention des produits souhaités et des rendements allant de modérés à très bons. Une variation de la nature du groupement électroattracteur avec l'utilisation de groupement sulfonyle [232](#) et [233](#) permet de développer l'accès à des molécules très stables dans le temps. Cependant, la variation des groupements portés par l'azote sur les yne-sulfonamides démontre les premières limites de la méthode. En présence de groupement alkyle [234](#) ou benzyle [235](#), aucune trace de produit attendu n'est observée s'expliquant par une déprotection due à l'agent électrophile présent. Pour continuer notre étude, une variation de l'effet électronique sur le groupement sulfonyle, en présence de groupement attracteur fort [236](#) ou de groupement donneur fort [237](#), ne semble a priori pas perturber la réactivité et permet d'obtenir ces composés avec d'excellents rendements. De plus, la réaction a été étendue avec succès à des ynamides possédant une fonction allyle sur l'atome d'azote [238](#). La non-réactivité de la fonction allyle démontre la haute chimiosélectivité de la réaction envers l'ynamide. Par la suite, nous avons constaté que la présence de groupement électrodonneur ou électroattracteur, pouvant provoquer une variation d'effet électronique sur l'aryle, ne défavorise pas la formation de l'isocoumarine iodé [239](#) à [242](#). La structure du composé [239](#) est déterminée par analyse RX ([Image 4](#)). Pour finir, l'introduction du motif indole a été tentée et offre l'accès à un composé indolique [243](#) avec un rendement intéressant.

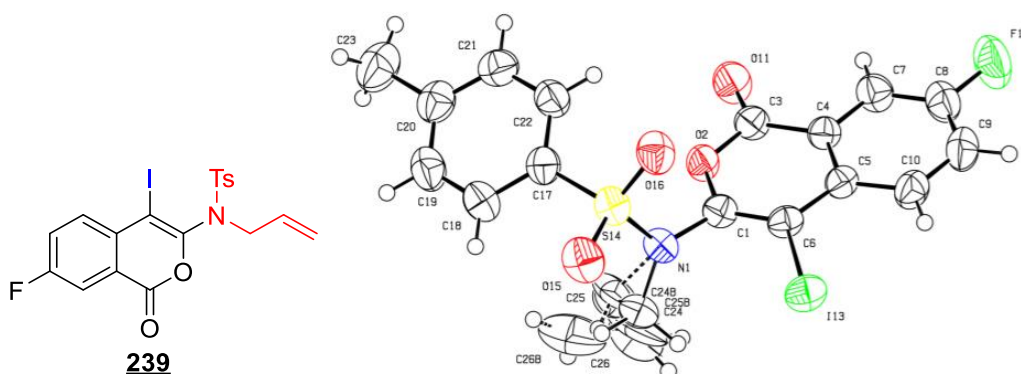


Image 4



144

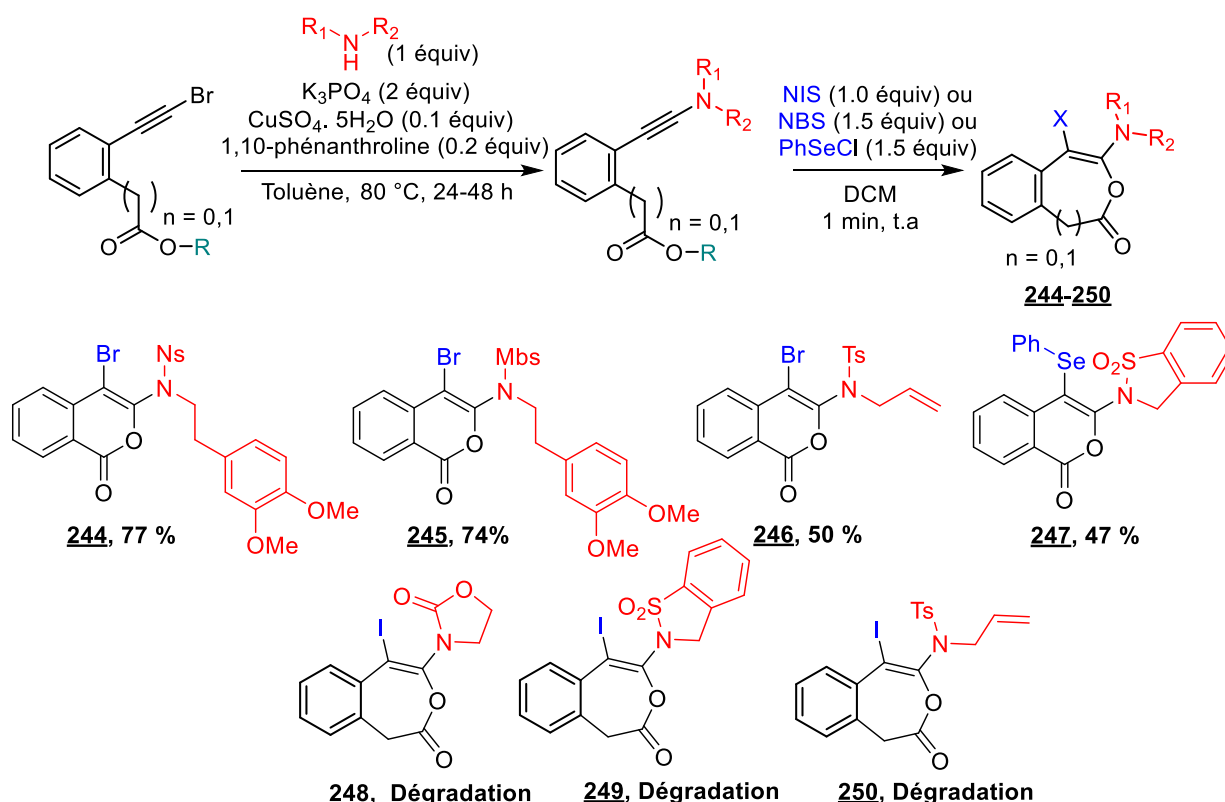


Schéma 200

4.3.6- Réactivités envers d'autres électrophiles

En raison du fort potentiel de notre méthodologie, nous nous sommes attachés à effectuer la réaction en utilisant d'autres sources d'électrophiles. Comme décrit précédemment par Blum à partir d'alcynes, l'utilisation de B-chlorocatecholborane (Bcat) dans le toluène conduit à une réaction d'oxyboration. L'introduction d'atome de bore sur le noyau 3-aminoisocoumarine permet d'envisager une vaste fonctionnalisation de ces composés par couplage métallo-catalysé. Cependant en utilisant les conditions décrites dans la littérature, aucune conversion vers le composé **251** n'est observée (Schéma 201).

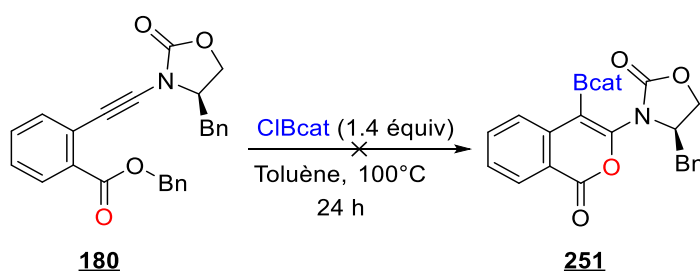
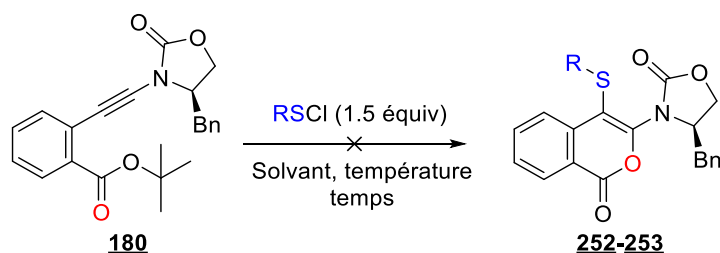


Schéma 201

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la réactivité des différentes sources d'électrophiles soufrés déjà rapportées dans la littérature. L'utilisation de chlorure de benzenesulfonyl (PhSeCl) dans le dichlorométhane en présence du composé **180** pendant dix minutes ne conduit qu'au produit de départ. Malgré une modification de l'électrophile (NO₂)PhSeCl, du solvant et de la durée de la réaction, seul le produit de départ et quelques traces de produit cyclisé sans soufre sont observés (Tableau 12).



N°	Electrophile	Solvant	Température	Temps	Observation
1	PhSCl	DCM	t.a	10 min	Produit de départ
2	PhSCl	DCM	t.a	16 h	Produit de départ
3	PhSCl	DCM	40°C	16 h	Produit de départ
4	<i>p</i> NO ₂ PhSCl	DCM	t.a	10 min	Produit de départ
5	<i>p</i> NO ₂ PhSCl	DMSO	t.a	1 h	Produit de départ

Tableau 12

4.3.7-Etude mécanistique

En s'appuyant sur les divers travaux rapportés dans la littérature, nous proposons le mécanisme suivant. D'abord, l'ajout de l'espèce électrophile sur l'ynamide engendre la formation de l'intermédiaire céténiminium I. Puis, l'addition nucléophile de l'oxygène de la fonction ester sur cette fonction très réactive donne l'intermédiaire II *via* une cyclisation 6-endo-trig (en résonance avec sa forme carbocationique III). Le piégeage du proton du groupement *tert*-butyle par le nucléophile libéré dans le milieu conduit à la formation de l'isocoumarine ainsi qu'à la libération d'isobutène. Afin de vérifier ce mécanisme, nous avons effectué une analyse RMN ¹H du milieu réactionnel lorsque le *N*-iodosuccinimide est utilisé mettant en évidence la présence de succinimide (Schéma 202).

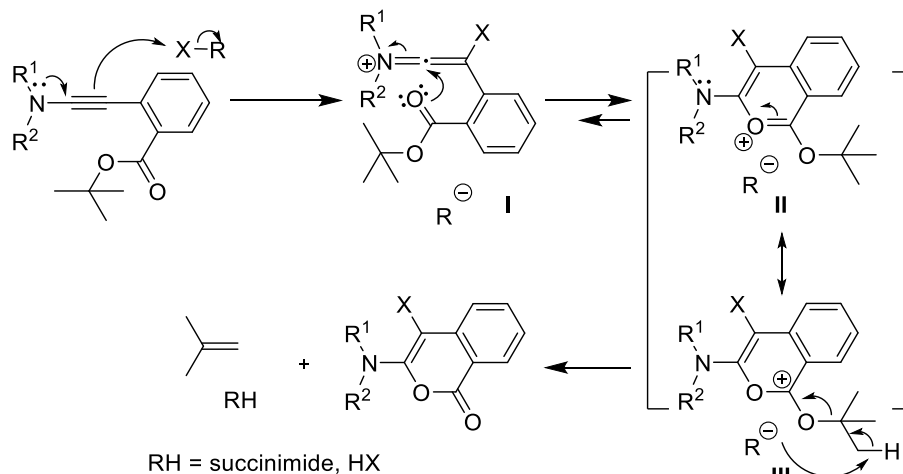


Schéma 202

Dans le cas de l'utilisation de PhSeCl, nous avons rapporté la présence du produit 3-amino-isocoumarines non-halogéné en position 4. La formation de ce produit peut s'expliquer par l'apparition d'acide chlorhydrique dans le milieu. La libération d'une espèce acide forme l'ion céténiminium qui subit ensuite une réaction de cycloisomérisation pour donner le produit non-substitué en position 4, comme décrit précédemment.

4.3.8-Valorisation des halo-isocoumarines

4.3.8.1-Trifluorométhylation

L'accès aux composés comportant une fonction fluorée est un secteur de recherche en pleine expansion ces dernières années. Cette expansion a abouti au développement de méthodes de plus en plus efficaces, permettant l'accès à de nombreuses molécules biologiquement actives. Aujourd'hui 20 à 25 % des médicaments et 40% des composés utilisés en agrochimie possèdent au moins un atome de fluor et un composé sur cinq approuvés par la FDA contient au moins un groupement trifluorométhyle dont quelques exemples sont représentés ci-dessous. Le fluor affecte uniquement les propriétés des molécules organiques à travers une forte interaction polaire en raison de la haute électronégativité de l'atome et de sa petite taille. Notons, par exemple, que l'introduction du fluor dans les produits pharmaceutiques les rend plus biodisponibles, lipophiles et métaboliquement stables, et augmente la force des interactions d'un composé avec une cible protéine (Schéma 203).

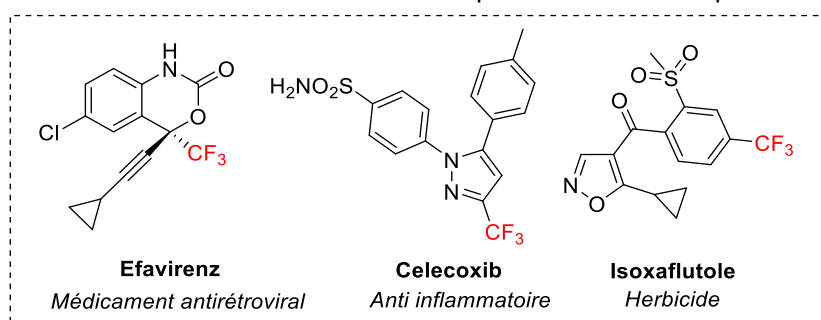


Schéma 203

Au cours de ces vingt dernières années, les chimistes ont mis au point de nouvelles méthodes pour incorporer le fluor avec la création de liaison carbone-fluor (C-F) ou de liaison carbone-trifluorométhyle (C-CF₃). Ces nouvelles réactions sont des moyens efficaces d'accéder aux molécules organiques désirées qui ne sont pas facilement synthétisées en utilisant la chimie de fluoration traditionnelle. N'ayant pas réussi à réaliser l'introduction d'un groupement CF₃ directement sur la liaison C-H de la fonction énamide sur le composé 3-amino-isocoumarine (paragraphe 4.3.3.4), nous nous sommes intéressés à la possibilité de remplacer l'atome d'iode présent sur le composé **233** par un groupement trifluorométhyle.

Nous décrivons ici l'utilisation du méthyle fluorosulfonyldifluoroacétate comme un réactif de trifluorométhylation relativement peu coûteux et accessible. Le MFSDA a été tout d'abord rapporté comme un réactif approprié pour la trifluorométhylation en 1989 par Wu.²⁰⁵ Cependant, l'utilisation des conditions de trifluorométhylation modifiées qui ont été décrites par Larock²⁰⁶ en 2009 en mélangeant 1 équivalent de CuI, 5 équivalents de MFSDA dans le N,N-diméthylformamide (DMF) à 70°C pendant dix heures, nous permet d'accéder au produit trifluorométhylé souhaité **254** avec un rendement de 77% (Schéma 204).

²⁰⁵ Chen, Q. Y.; Wu, S. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705

²⁰⁶ Roy, S.; Roy, S.; Neuenswander, B.; Hill D.; Larock R. C. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 1128

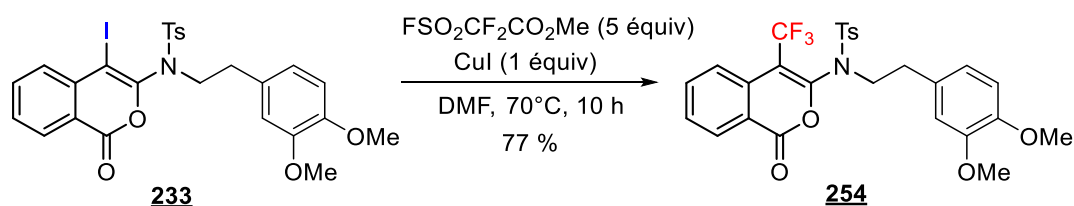


Schéma 204

Afin de comprendre au mieux la réactivité, un mécanisme possible suggère que l'attaque de l'iodure de cuivre sur le MFSDA libère de l'iodure de méthyle et permet l'obtention d'un complexe de cuivre. Celui-ci subit une décarboxylation puis une élimination du SO_2 pour générer deux espèces fluorées : CF_2 et F^- , qui forment par la suite l'espèce CF_3^- . En présence de CuI , l'espèce $[\text{CF}_3\text{Cu}]^-$ est formée et réagit avec les iodures d'aryles pour former les produits de trifluorométhylation (Schéma 205).

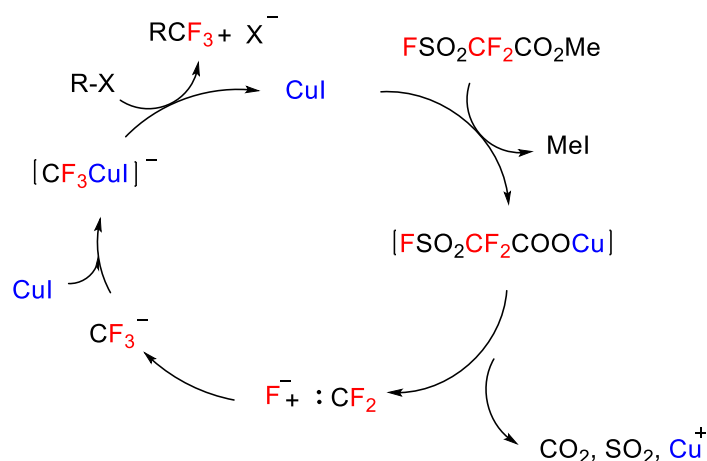


Schéma 205

4.3.8.2-Couplage pallado-catalysé

Prenant en compte cette forte réactivité du composé iodé, nous avons souhaité ensuite étudier la réactivité des 4-iodo-3-amino-isocoumarines suivant des conditions de couplage pallado-catalysé. Ces réactions permettraient la formation de produit fonctionnalisé à fort intérêt biologique. Naturellement, nous nous sommes intéressés au couplage de Heck. De nombreuses conditions de couplage de Heck intermoléculaire sur des 4-iodo-isocoumarines sont décrites dans la littérature. En utilisant les conditions décrites par Larock²³³ en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 mol%) comme source de palladium, de Na_2CO_3 (2.5 équivalents) comme base et de chlorure de tétrabutylammonium (TBAC) comme agent de transfert de phase dans le diméthylformamide à 80°C durant vingt heures, l'accès au produit de couplage **255** et **256** est possible avec des rendements modérés (Schéma 206).

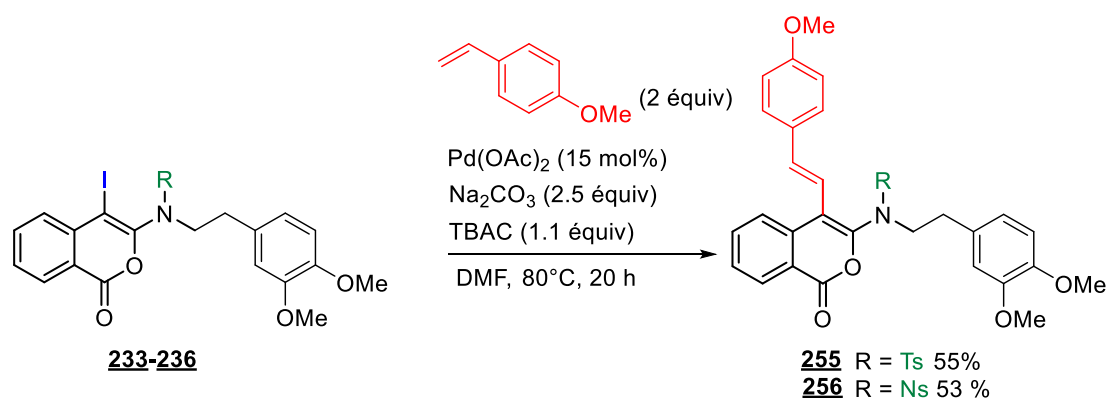
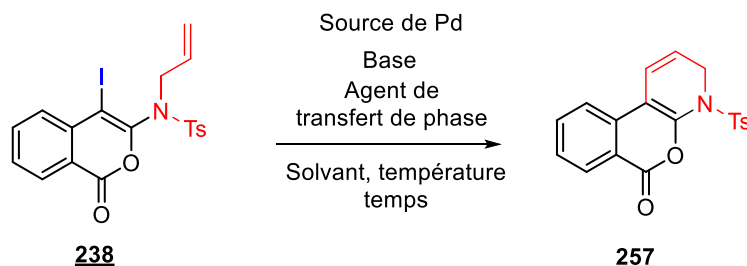


Schéma 206

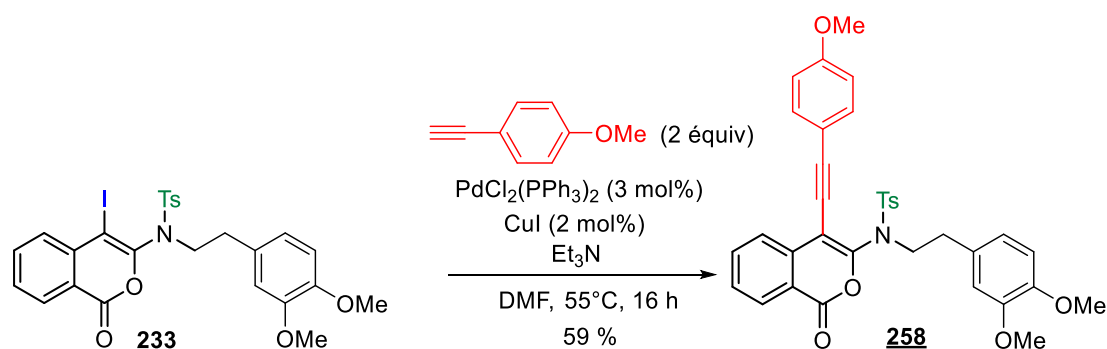
Dans un second temps, la valorisation des 4-iodo-3-amino-isocoumarines pour la formation de composés polycycliques originaux a été envisagée. La présence d'un groupement allyle sur le composé **238** permettrait une variante intramoléculaire de la réaction de Heck. Le composé **238** a été soumis aux conditions classiques de Heck ; cependant, après deux essais, seule la dégradation du produit de départ est observée. Une étude des conditions opératoires a été réalisée en modifiant les différentes sources de réactifs. Une variation de l'agent de transfert de phase, une variation de la température ou une variation de la base conduisent seulement à de la dégradation. Lors de l'analyse RMN ^1H du produit de dégradation, la présence du *N*-allyle sulfonamide seul est remarquée indiquant que la liaison C-N se rompt durant la réaction (Tableau 13).



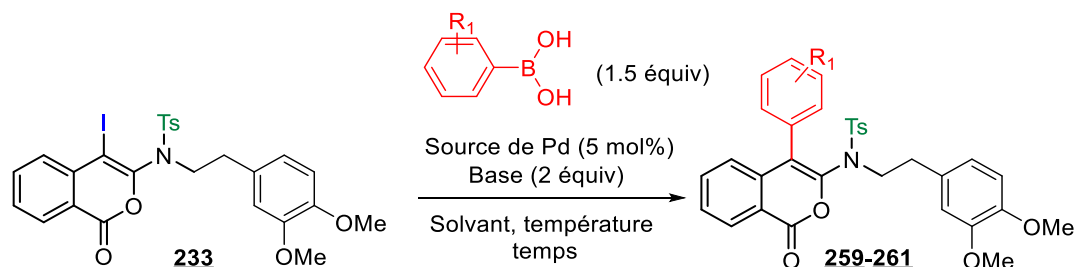
N°	Source de Pd	Base	Agent de transfert de phase	Temps	Température	Solvant	Observations
1	Pd(OAc) ₂ (15 mol%)	Na ₂ CO ₃ (2.5 équiv)	TBAC (1.1 équiv)	20 h	80°C	DMF	Dégradation
2	Pd(OAc) ₂ (15 mol%)	Na ₂ CO ₃ (2.5 équiv)	TBAB (1.1 équiv)	20 h	80°C	DMF	Dégradation
3	Pd(OAc) ₂ (15 mol%)	Na ₂ CO ₃ (2.5 équiv)	TBAC (1.1 équiv)	20 h	140°C	DMF	Dégradation
4	Pd(OAc) ₂ (15 mol%)	KOAc (2.5 équiv)	TBAB (1.1 équiv)	20 h	140°C	DMF	Dégradation

Tableau 13

Afin d'augmenter la diversité moléculaire, nous avons testé l'introduction de différents groupements alcyne en effectuant un couplage de Sonogashira (Schéma 207). Utilisant des conditions classiques en présence d'un alcyne porteur d'un groupement aryle substitué par un groupement électrodonneur, le produit **258** a été isolé.



Nous avons également entrepris de tester les conditions de couplage de Suzuki – Miyaura avec divers acides boroniques. Les acides boroniques disponibles dans le commerce ont été choisis pour inclure divers groupements. Ainsi, les acides boroniques contenant un échafaudage hétérocyclique, des atomes de fluor et des groupes fonctionnels polaires ont été retenus. Un bref examen des conditions de réaction dans la littérature suggère que le chauffage par micro-ondes pour les couplages croisés de Suzuki-Miyaura est plus efficace que le chauffage conventionnel. Par irradiation micro-ondes, nous pourrions aboutir à une réduction du temps de réaction, ce qui est souhaitable pour la synthèse d'une bibliothèque de molécule. Cependant, malgré plusieurs conditions réactionnelles utilisées sur nos substrats, seule la dégradation du produit de départ a été observée. La difficulté de synthèse peut être partiellement attribuée à l'instabilité du cycle lactone dans un milieu réactionnel basique utilisé pour le couplage croisé, qui peut résulter en l'ouverture du cycle ([Tableau 14](#)).



N°	Source de Pd	Base	Acide Boronique	Temps	Température	Solvant	Observations
1	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	Anisole	30 min	80°C, M.O	DMF/EtOH/H ₂ O	Dégradation
2	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	Anisole	20 h	110°C	DMF/EtOH/H ₂ O	Dégradation
3	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	Anisole	20 h	110°C	DMF	Dégradation
4	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	Pyridine	30 min	80°C, M.O	DMF/EtOH/H ₂ O	Dégradation
5	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	4-fluoro	30 min	80°C, M.O	DMF/EtOH/H ₂ O	Dégradation
6	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	Anisole	20 h	110°C	Toluène	Dégradation

Tableau 14

4.3.9-Perspectives

Dans le but de valoriser notre méthodologie de synthèse, nous envisageons de nous intéresser au processus de chimie en flux continu. Ce processus très utilisé depuis ces dix dernières années, trouve son application dans de nombreux domaines de la chimie organique. La chimie en flux continu est une technique complémentaire aux techniques traditionnelles de types batch, micro-ondes, etc... pour la synthèse de molécule. Les limites de la chimie organique actuelle sont repoussées

puisque de nombreux facteurs peuvent être mieux contrôlés, à savoir : la température de réaction, le temps de réaction mais aussi les coûts. En outre, ce processus permet une montée en échelle des réactions en diminuant les risques, ce qui peut s'avérer être difficile avec la chimie organique classique. La chimie en flux permet, par ailleurs, un mélange plus efficace des réactifs, pour une meilleure sélectivité et un meilleur rendement, ainsi qu'une réelle amélioration au niveau de la sécurité. Afin de réaliser des réactions selon un processus de flux continu, il est nécessaire que deux réactifs (voire plus) soient pompés vers un lieu où la température, la pression *etc...* sont contrôlés, permettant alors un mélange des réactifs. Ce lieu pourrait être une chambre, un tube ou un microréacteur. Le contrôle des différents facteurs physicochimiques permet de collecter en sortie le produit voulu. Toutefois, il est possible de réintroduire le composé dans une autre boucle de réacteur de flux pour une étape secondaire. Les quantités de matières requises sont faibles, augmentant ainsi fortement la sécurité du procédé.

La chimie en flux continu permet de réaliser des réactions sur des quantités allant du milligramme à la dizaine de kilogramme et démontre son utilité en chimie organique ([Schéma 208](#)).



Schéma 208

Avec la chimie en flux continu, il est possible de réaliser de nombreuses réactions telles que des hydrogénations, des nitrations, des bromations ou des couplages métallo-catalysés.

L'application de la chimie flux sur nos composés repose principalement sur le fait qu'il est réalisable d'utiliser des cartouches de palladium. L'avantage majeur de ces cartouches est qu'elles sont réutilisables pour d'autres plusieurs réactions. Ainsi, il est consevable de synthétiser une bibliothèque de molécules sans une baisse majeure du rendement après plusieurs l'utilisations d'une seule et même cartouche. Nous pouvons également envisager de poursuivre notre étude des couplages métallo-catalysés. Les couplages de Negishi, Stille, Hiyama ou Buchwald-Hartwig utilisent dans la majorité du temps du palladium ([Schéma 209](#)).

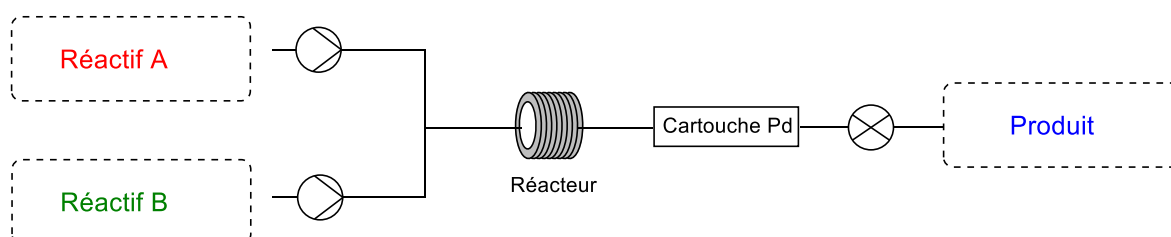


Schéma 209

4.4- Conclusion

Dans la recherche constante de nouvelles méthodologies pour accéder à divers hétérocycles azotés, nous avons pu développer dans ce chapitre deux approches complémentaires pour l'accès au noyau 3-amino-isocoumarines. La première stratégie implique une activation de la triple liaison d'une ynamide (het)arylique par des acides de Lewis ou de Brønsted permettant le passage par un intermédiaire ion céténiminium, et la deuxième une activation électrophile permettant également le passage par un intermédiaire ion céténiminium. Les noyaux 3-amino-isocoumarines et 4-halo-3-amino-isocoumarines ont pu être obtenus de manière régiosélective et chimiosélective dans un temps très court avec de très bons rendements. Une généralisation des deux méthodes nous a conduits à l'obtention d'une large gamme de composés avec des variations effectuées sur l'atome d'azote ou sur les groupements (het)aromatiques. Ces méthodes peuvent être réalisées à l'échelle du gramme en un temps très court (**Schéma 210**).

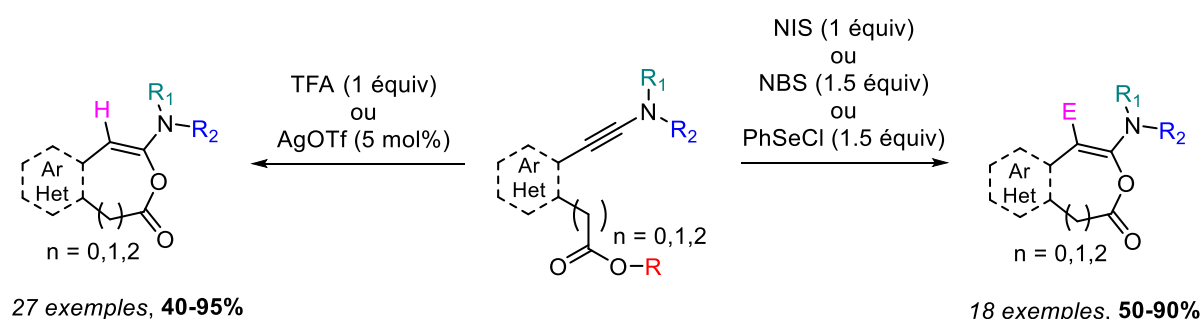


Schéma 210

Plus précisément, l'activation par un acide de Lewis ou de Brønsted de l'ynamide a permis la synthèse de 3-amino-isocoumarines non substitués en position 4. Aucun exemple de la littérature n'avait jusqu'alors mis en évidence l'accès à ce type de composé à partir d'ynamide suivant des conditions douces. Une extension de la méthode nous a même conduits à la synthèse de tricycles d'intérêt de la famille des dihydro-2H-pyran-1-ones. Ces travaux font l'objet d'une publication.²⁰⁷

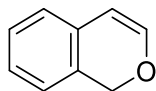
Pour finir, la deuxième méthode démontrant l'étude de la réaction de cyclisation électrophile sur les ynamides a permis l'introduction de groupement halogéné ou chalcogéné sur le noyau 3-amino-isocoumarines. Il a été possible d'effectuer des modifications *via* des couplages métallo-catalysés sur ces noyaux halogénés démontrant la robustesse de la molécule. Ainsi, l'accès à des squelettes d'isocoumarines polysubstitués a été réalisé avec de bon rendement. Cependant, nous avons pu observer plusieurs limitations de la méthode, dans un premier temps lors de la cyclisation 7-endo-trig puis dans un second temps lors de l'utilisation de conditions de réaction provoquant une ouverture de notre noyau 3-amino-isocoumarines.

²⁰⁷ Habert, L.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, DOI:10.1039/C8OB02305K

5. Synthèse d'isochromène par réaction tandem

5.1-Introduction

La dernière partie de mes travaux de thèse est focalisée sur l'étude du noyau 1*H*-isochromène. Diverses études ont été effectuées afin de développer une méthode efficace et robuste pour accéder à ce noyau.



1*H*-isochromène

5.1.1- Généralités sur les 1*H*-isochromènes

L'unité 1*H*-isochromène a attiré depuis des décennies les chimistes de synthèse. Le cœur du noyau est une structure retrouvée dans une vaste gamme de produits naturels et pharmaceutiques. Quelques molécules représentatives du large spectre d'activités de cette structure sont décrites dans le [schéma 211](#). La chloroquinocine, molécule tricyclique présente une activité inhibitrice modérée contre les bactéries gram-positives.²⁰⁸ Des dérivés de 1*H*-isochromène comme l'alumycine D, qui a été isolé à partir des souches mutantes de *streptomyces albus*, ont montré une activité antimicrobienne.²⁰⁹ D'autres molécules, comme la mansonone F, peuvent avoir un double effet antiprolifératif et anti-MRSA.²¹⁰ Enfin, la benzosimuline a été isolée à partir de la plante *Formosan Zanthoxylum simulans* et s'est avérée être active contre l'agrégation plaquettaire.²¹¹

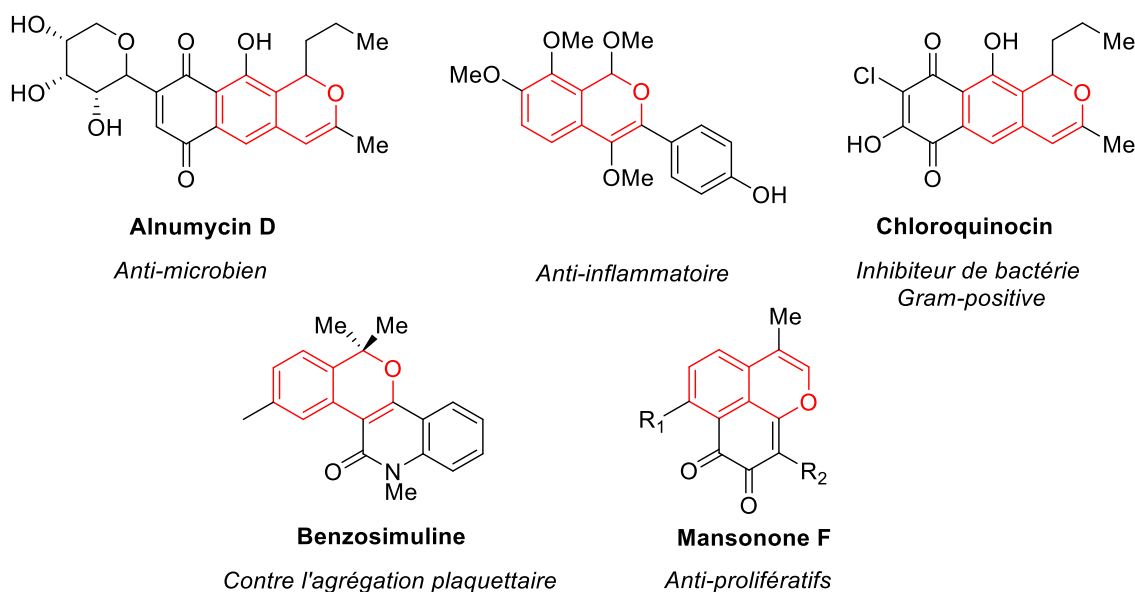


Schéma 211

²⁰⁸ He, H.; Yang, H.Y.; Luckman, S.W.; Roll, D.M.; Carter, G.T. *J Antibiot.* **2002**, 55, 1072

²⁰⁹ Oja, T.; San Martin Galindo, P.; Taguchi, T. *Antimicrob Agents Chemother.* **2015**, 59, 6046

²¹⁰ Nunes, R. L.; Bieber L. W.; Longo R. L. *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 1643

²¹¹ Riveira, M. J.; La-Venia, A.; Mischne, M. P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7977

5.1.2-Etat de l'art sur les 1H-isochromènes à partir de substrat aldéhyde-alcyne

5.1.2.1-Par cyclisation électrophile

L'activation électrophile des triples liaisons est une des réactivités les plus connues et utilisées en chimie organique de nos jours. L'accès aux hétérocycles halogénés étant possible grâce à ces méthodes, le développement de nouvelles voies suscite un intérêt important pour la communauté scientifique. En 2003, le groupe de Barluenga²¹² a démontré l'utilisation de son agent d'iodation IPy₂BF₄ *via* une réaction domino iodocyclisation/addition nucléophile. Une large gamme de nucléophiles oxygénés et carbonés, ainsi qu'une variation intéressante de la position terminale de l'alcyne a été rapportées par les auteurs (**Schéma 212**).

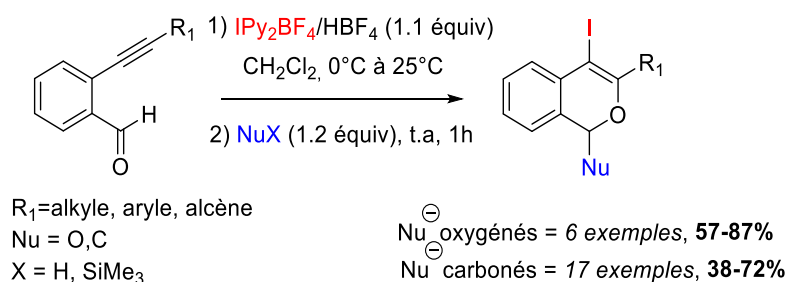


Schéma 212

Mécanistiquement dans un premier temps, l'ion iodonium est généré par la réaction entre IPy₂BF₄ et HBF₄. La libération de cet ion permet une activation de la triple liaison. La présence d'une fonction aldéhyde proche permet l'obtention de l'intermédiaire **A**. Cet intermédiaire est en équilibre avec **B** *via* l'incorporation d'espèces nucléophiles (pyridine ou fluor) déjà présentes dans les milieux réactionnels. L'addition d'un nouveau nucléophile oxygéné ou carboné permet de former le produit **C** (**Schéma 213**).

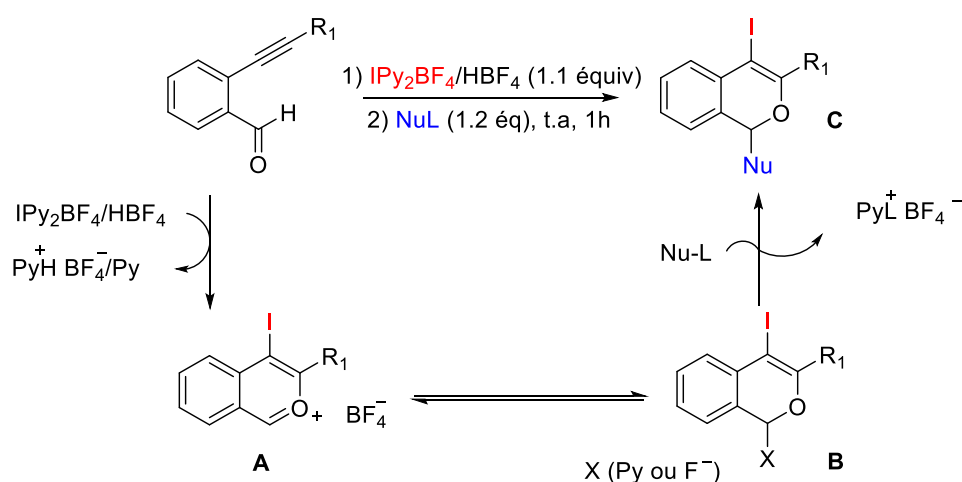


Schéma 213

En 2004, le groupe de Larock²¹³ a démontré l'activation de la triple liaison par différents types d'électrophiles iodés, bromés, soufrés ou sélénisés. L'ajout d'une base est nécessaire dans ce protocole puisqu'elle est présumée neutraliser le sous-produit HI libéré lors de la cyclisation électrophile. Une

²¹² Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9028

²¹³ Yue, D.; Della Cà, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1581

variété de nucléophiles peut être introduite, permettant alors le développement d'une gamme d'*1H*-isochromène (**Schéma 214**).

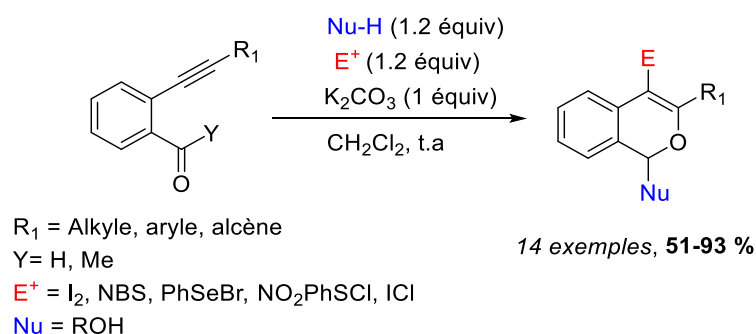


Schéma 214

Le mécanisme ci-dessous est similaire à celui rapporté par l'équipe de Barluenga. L'activation de la triple liaison par un électrophile puis la cyclisation à l'aide de la fonction aldéhyde permet la formation de l'intermédiaire isobenzopyrylium. Le isobenzopyrylium intermédiaire est immédiatement piégé par le nucléophile présent dans le mélange réactionnel conduisant au produit de cyclisation de type 6-endo-dig (**Schéma 215**).



Schéma 215

En 2010, le groupe de Larock²¹⁴ a rapporté une extension de la méthode de iodocyclisation/addition nucléophile appliquée à la synthèse de dérivé d'hétérocyclique comportant le motif isochromène : les 4-iodo-pyrano[4,3-b]quinolines (**Schéma 216**).

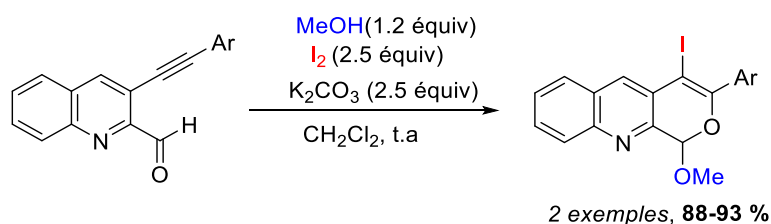


Schéma 216

5.1.2.2-Activation par des métaux de transition

5.1.2.2-a-Travaux précurseurs

Pour la première fois, en 2002, le groupe de Yamamoto²¹⁵ a décrit l'utilisation d'une réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation catalysée par du palladium (II). Cette réaction, effectuée sur des substrats aliphatiques et aromatiques, conduit à la synthèse d'*1H*-isochromènes. Pour réaliser cette réaction, il est nécessaire d'avoir une fonction aldéhyde et une fonction alcyne. Les résultats sur

²¹⁴ Verma, A. K.; Aggarwal, T.; Rustagia, V.; Larock, R. C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4064

²¹⁵ Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 764

les substrats aliphatiques ne seront pas développés dans ce manuscrit. Concernant les substrats aromatiques, une cyclisation 6-endo-dig est observée. Aucun produit de cyclisation 5-exo-dig n'a été rapporté. En effectuant la réaction en présence d'alcyne vrai, une chute significative du rendement est observée (**Schéma 217**).

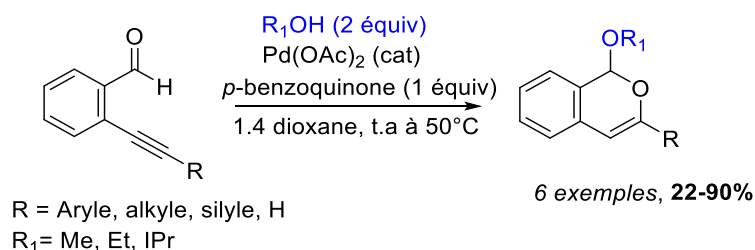


Schéma 217

Dans un premier temps, le mécanisme proposé utilise le Pd(OAc)₂ comme acide de Lewis qui agit pour former un complexe avec l'oxygène du carbonyle. Cette activation rend possible l'attaque de MeOH pour produire l'hémiacétal. Dans un second temps, la coordination de l'alcyne par le palladium (II) induit une attaque de la fonction hydroxyle sur l'alcyne du côté opposé au palladium *via* une attaque *exo* ou *endo* pour produire le vinylpalladium correspondant. Ces intermédiaires sont protonés par la présence de l'acide acétique, généré dans l'étape de cyclisation, pour donner les produits souhaités (**Schéma 218**).

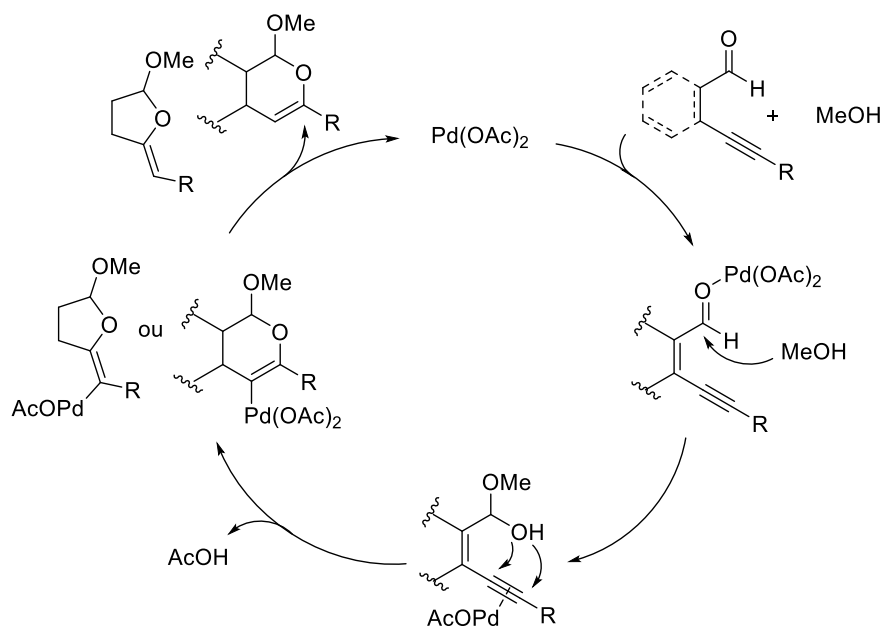


Schéma 218

Toujours en 2004, au vu de la méthode précédente, le groupe de Yamamoto²¹⁶ a voulu développer une méthode plus générale et robuste. Pour obtenir le noyau 1*H*-isochromène par cyclisation 6-endo-dig, l'iodure de cuivre est choisi comme catalyseur dans une réaction qui s'effectue dans le DMF. Divers sels de cuivre (I) ont montré leur efficacité. Une variété d'1*H*-isochromène a pu alors être obtenue avec de très bons rendements *via* l'introduction de différents nucléophiles alkoxydes. Cependant, l'utilisation de sel de cuivre (II) ne permet pas une bonne régiosélectivité avec

²¹⁶ Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5139

la formation suivant un ratio 1:1 des produits issus de cyclisation 6-endo-dig et 5-exo-dig (**Schéma 219**).

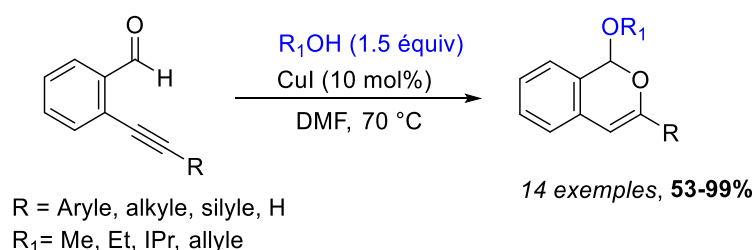


Schéma 219

Le mécanisme de la réaction est similaire à celui rapporté ci-dessus. L'activation de la triple liaison par l'iodure de cuivre permet l'addition de l'atome d'oxygène du groupement carbonyle sur l'alcyne formant l'intermédiaire isobenzopyriliium. L'attaque nucléophile du méthanol sur cet intermédiaire forme ainsi le produit 6-endo-dig après une étape de protonation qui conduisant à la régénération du catalyseur.

5.1.2.2-b-Via l'utilisation de catalyseur à l'argent

L'utilisation de catalyseur à l'argent a été rapportée pour la première fois par l'équipe de Wu²¹⁷ en 2008. Ces résultats reposent sur la réactivité de l'intermédiaire isobenzopyriliium qui réagit avec un composé organophosphoré pour donner des 1*H*-isochromènes substitués. Le phosphite de diéthyle est utilisé en tant que nucléophile alors que l'intermédiaire isobenzopyriliium est obtenu *via* une cyclisation avec un sel d'argent (AgOTf). Cette réaction tolère une diversité d'alcyne avec de bons rendements. Il est important de noter que le choix du solvant est crucial. En effet, l'utilisation de divers solvants aprotiques apolaires (THF, DCM, toluène) démontre un gain d'efficacité alors que la présence de solvants aprotiques polaires ne démontre pas une conversion vers le produit de cyclisation (**Schéma 220**).

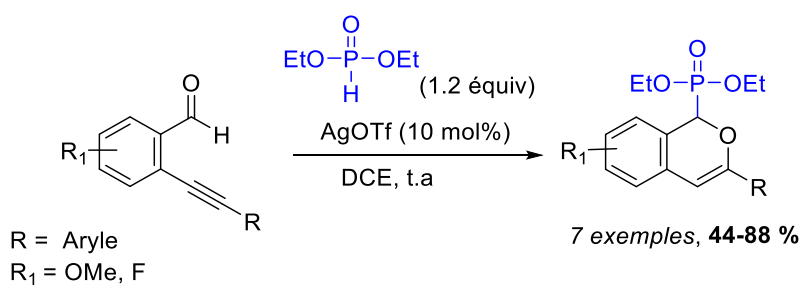


Schéma 220

²¹⁷ Yu, X.; Ding, Q.; Wang, W.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4390

L'utilisation de nucléophiles variés sur le noyau isobenzopyrilium a été réalisée par de nombreux groupes de recherches ces dernières années. Dans un premier temps, l'utilisation de nucléophiles carbonés a été décrite par le groupe de Belmont.²¹⁸ Reprenant les travaux précurseurs de Wu,²¹⁹ la réaction d'hydroarylation / cycloisomérisation démontre l'insertion de triméthoxybenzène *via* l'utilisation de triflate d'argent dans le DMF à 80°C. Les auteurs rapportent qu'après une π -activation de l'alcyne puis un enchainement cyclisation /hydroarylation, la source de proton impliqué dans l'étape de protodémétallation viens de la liaison acide C-H du nucléophile. L'utilisation d'autres nucléophiles, tels que des indoles, démontre également l'efficacité de cette méthode (**Schéma 221**).

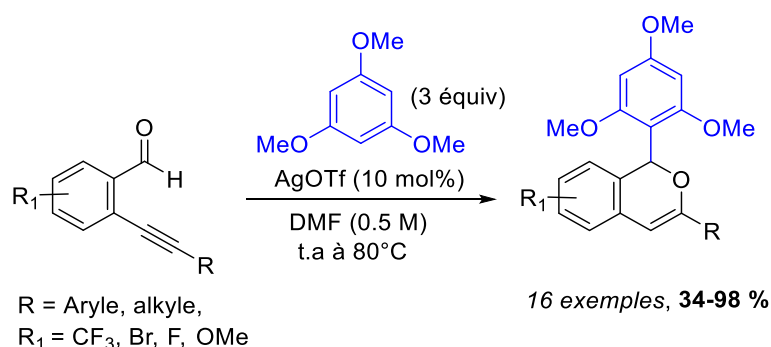


Schéma 221

Dans un registre similaire à celui de Belmont, l'équipe de Ji²²⁰ a réalisé une réaction domino efficace de cycloisomérisation catalysée par l'argent pour l'assemblage régiosélectif d'1H-isochromènes *via* l'utilisation d'énaminones comme nucléophiles externes (**Schéma 222**).

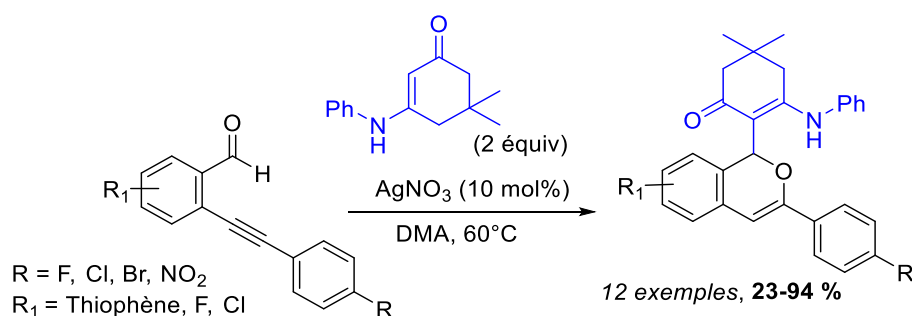


Schéma 222

Le mécanisme supposé est le suivant : la triple liaison est coordonnée par le cation argent pour améliorer l'électrophilie de l'alcyne et ainsi permettre la formation de l'intermédiaire **A**. Le groupe carbonyle attaque ensuite l'alcyne déficient en électrons pour former l'intermédiaire **B** *via* une cyclisation 6 endo-dig avec une régiosélectivité élevée. L'isobenzopyrilium intermédiaire **B** est attaqué par l'énaminone nucléophile pour donner une espèce d'ion iminium **C**. Le transfert de proton donne le produit souhaité et libère le catalyseur à l'argent. (**Schéma 223**)

²¹⁸ Mariaule, G.; Newsome, G.; Toullec, P.; Belmont, P.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4570

²¹⁹ Ouyang, B.; Yuan, J.; Yang, Q.; Ding, Q.; Peng, Y.; Wu, J. *Heterocycles* **2011**, 82, 1239

²²⁰ Li, F. H.; Li, J.; Wang, S.Y.; Ji, S. *J. Tetrahedron*. **2017**, 73, 5731

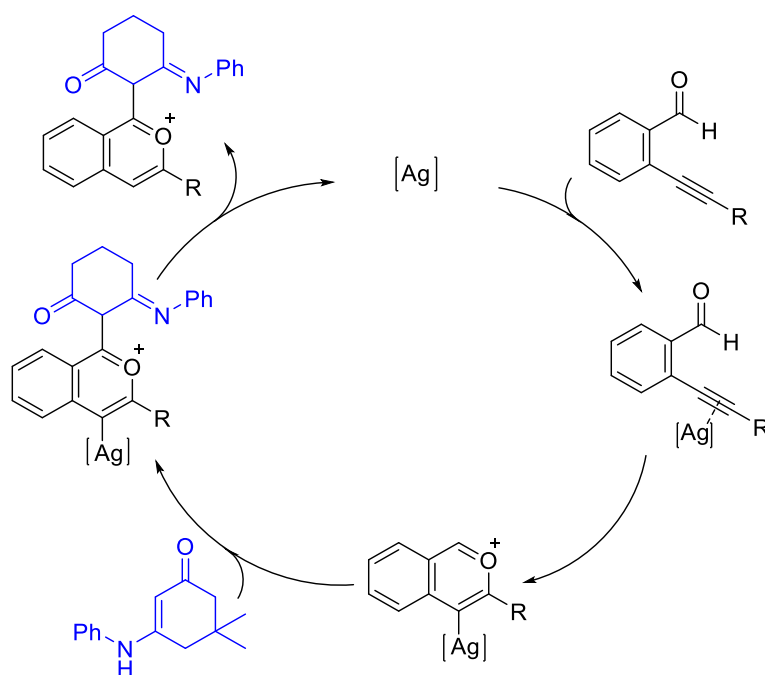


Schéma 223

Au cours de 2014, le groupe d'Abbiati²²¹ a rapporté l'utilisation d'un autre système catalyseur Ag/nucléophile permettant la réaction domino sur des substrats *o*-alcynylbenzaldéhydes. Cette équipe n'utilise pas de sel d'argent (I) mais un complexe d'argent (I) avec un ligand macrocyclique contenant une pyridine. Une variation du contre-ion du complexe a permis de constater que les résultats les plus probants sont obtenus avec BF_4^- . Il est à noter que les conditions douces de la réaction et l'utilisation de nucléophile oxygénés de type alcool conduisent à une gamme de composés cyclisés avec de très bons rendements (Schéma 224).

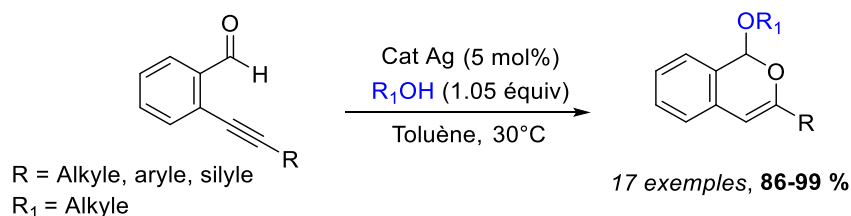


Schéma 224

5.1.2.2-c-Via l'utilisation d'un catalyseur à l'or

Une alcynylation-cyclisation très efficace des alcynes terminaux avec les *o*-alcynylbenzaldéhydes conduisant à des structures 1-alcynyl-1*H*-isochromène a été développée par Li²²² en utilisant un complexe monodenté par un ligand phosphine comme catalyseur dans l'eau. La réaction est favorisée par la présence d'un ligand phosphine donneur d'électrons. L'eau joue également un rôle clé puisque, en son absence, aucune réaction n'est observée. L'ajout de toluène comme co-solvant permet également une amélioration notable des rendements (Schéma 225).

²²¹ Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3494

²²² Yao, X.; Li, C.-J., *Org. Lett.* **2006**, 8, 1953

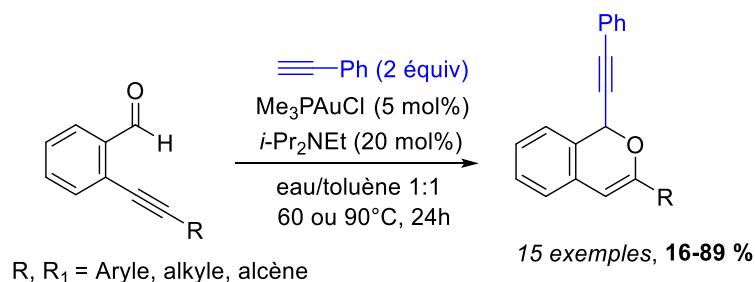


Schéma 225

Ainsi, un mécanisme impliquant la catalyse à l'or a été postulé par les auteurs. La réaction des alcynes terminaux avec Me_3PAuCl en présence d'une base faible génère l'acétylure d'or (I) **A**. L'acétylure d'or forme alors l'intermédiaire **B** par activation de la triple liaison et une coordination de l'oxygène du groupement aldéhyde. L'acétylure réagit avec l'aldéhyde activé pour donner l'intermédiaire **C** qui subit par la suite l'attaque de triple liaison pour donner l'intermédiaire vinyle-or **D**. La liaison carbone-or est ensuite rompue pour donner le produit souhaité par protonolyse et permet ainsi la régénération du catalyseur (Schéma 226).

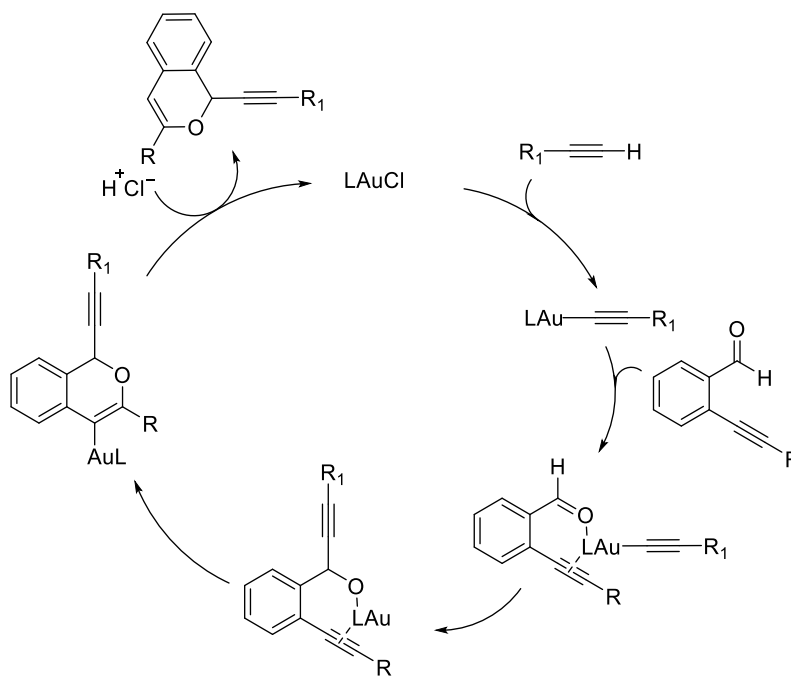
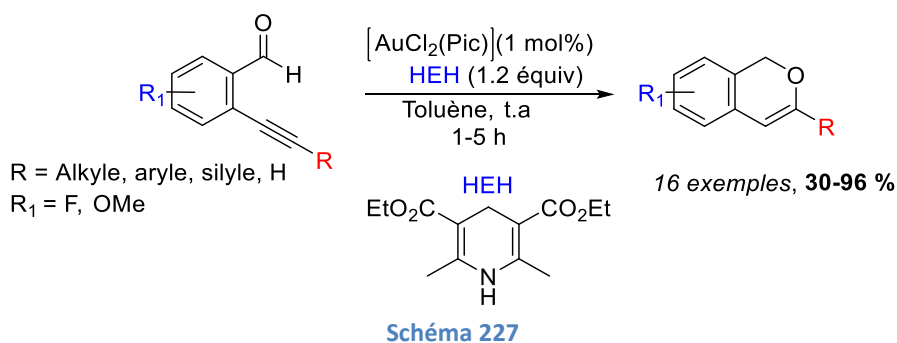


Schéma 226

En 2015, le groupe de Michelet²²³ propose une réaction tandem innovante de cycloisomérisation/réduction conduisant à la synthèse d'1*H*-isochromène. Cette méthodologie repose sur l'utilisation de l'ester de Hantzsch comme source d'hydruure. Une régiosélectivité totale pour le produit 6 endo-dig est rapportée. Cependant, un seul exemple déroge à cette règle. La présence d'un groupement NO_2 sur l'aryle en position terminale de l'alcyne conduit à un mélange dans un ratio 86 :14 au mélange de produits de cyclisation 6-endo-dig et 5-exo-dig. Il est important de noter que la présence d'une fonction pyridine est compatible avec ces conditions (Schéma 227).

²²³ Tomás-Mendivil, E., Starck, J., Ortuno, J.C.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6126



La valorisation des 1*H*-isochromènes s'effectue *via* une variation des nucléophiles. Le groupe d'Hammond²²⁴ démontre l'utilisation d'éther de vinyle *via* une réaction catalysée par un complexe d'or. La présence d'un alcool dans le milieu réactionnel est capitale pour la formation de dérivé d'isochromène puisque son absence conduit à un tout autre composé de type dihydronaphtalène. L'alcool réagit sur l'intermédiaire obtenu après addition du vinyle éther sur l'isobenzopyriliium. Il est important de noter que l'alcool ne réagit pas sur isobenzopyriliium comme cela a été mentionné dans les exemples précédents, démontrant une réactivité catalytique totalement différente (Schéma 228).

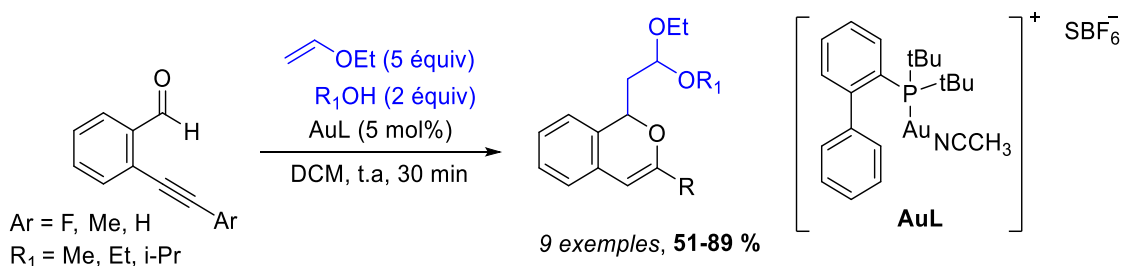


Schéma 228

L'introduction d'un centre stéréogène représente un très grand challenge. En 2012, Slaughter et son groupe²²⁵ démontrent une cyclisation énantiosélective catalysée par un complexe d'or diaminocarbène acyclique chiral. Ils ont développé une nouvelle classe de catalyseurs chiraux pour lesquels l'énantiosélectivité dans la réaction de cyclisation de l'alcyne-aldéhyde est corrélée à la présence d'interactions Au-arène avec un groupe aryle déficient en électrons (Schéma 229).

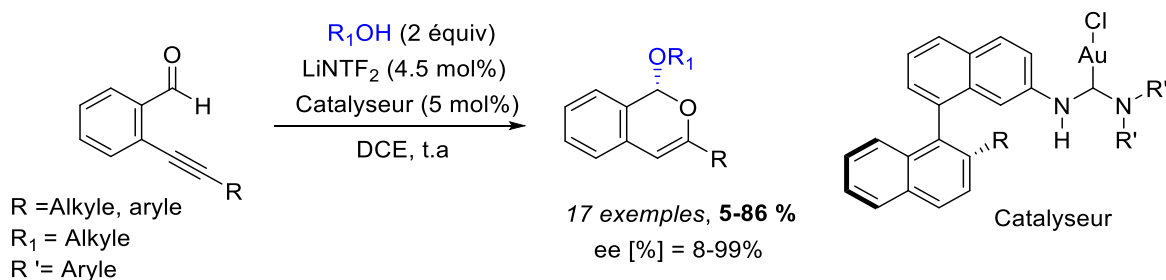


Schéma 229

²²⁴ Malhotra, D.; Liu, L. P.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4043

²²⁵ Handa, S.; Slaughter, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912

5.1.2.2-d-Via l'utilisation d'autres catalyseurs

En reprenant les conditions rapportées dans leurs anciens travaux, l'équipe de Yamamoto²²⁶ a développé une réaction tandem d'addition/cycloisomérisation *via* l'utilisation d'un système bi-métallique Cu/Pd permettant l'introduction de nucléophiles carbonés de type allyliques. Ce système bi-métallique est primordial pour la réalisation de la réaction puisque l'utilisation seule de chaque catalyseur ne permet pas une conversion vers le produit souhaité. Une variation du ligand phosphine démontre un gain important de rendement lors du passage de PPh₃ à P(*p*-MeOC₆H₄)₃. L'allyltriméthylsilane et le cyanure de triméthylsilyle sont faciles à manipuler en synthèse organique puisque ils sont stables et peu toxiques. Cependant, en raison de leurs faibles réactivités, l'utilisation d'acides de Lewis forts est nécessaire. Il est intéressant de noter que l'introduction d'un groupement cyano s'effectue avec un très bon rendement (**Schéma 230**).

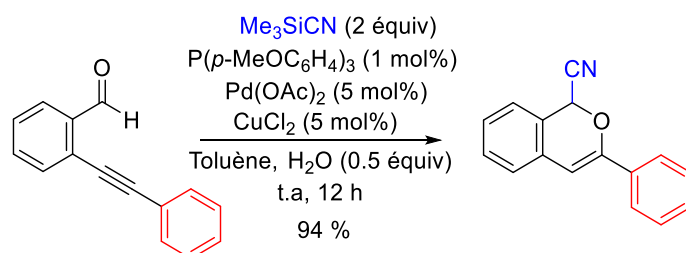
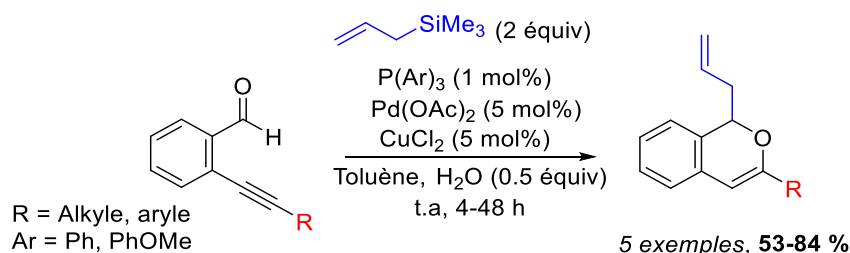


Schéma 230

Pour compléter notre étude sur les différents catalyseurs permettant l'accès aux 1*H*-isochromènes, les travaux de Porco et Beeler²²⁷ représentent une variation intéressante avec l'utilisation d'un catalyseur au rhodium Rh(cod)₂BF₄. Ces conditions, combinées avec la présence de nucléophiles 1,3-dicarboxylés, démontrent une réactivité intéressante mais cependant limitée à la présence d'une fonction alkyle sur l'alcyne (**Schéma 231**).

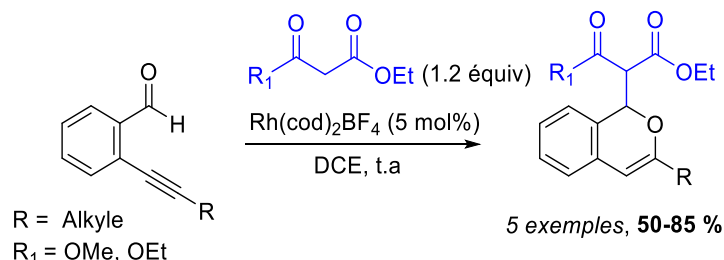


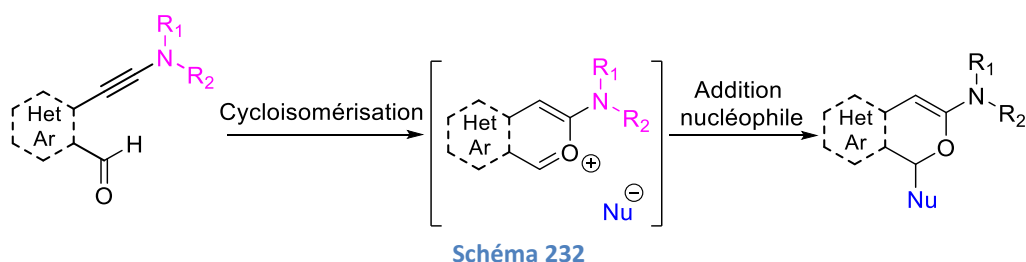
Schéma 231

²²⁶ Asao, N.; Chan, C. S.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11322

²²⁷ Beeler, A. B.; Su, S.; Singleton, C. A.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1413

5.1.3- Objectifs et résultats

Au vu de la littérature précédemment décrite, nous avons pu constater que les métaux de transition permettaient une activation de triple liaison aboutissant à l'attaque nucléophile du carbonyle présent en ortho sur la molécule. La formation d'un intermédiaire clé isobenzopyriliium conduit ensuite à l'attaque d'une variété de nucléophiles carbonés ou oxygénés conduisant à une gamme d'*1H*-isochromènes. Cependant, à ce jour, aucun exemple utilisant les ynamides n'a été rapporté dans la littérature et aucune méthode n'est décrite sans métaux *via* une simple activation acide. Du fait de la réactivité exceptionnelle des ynamides, il est intéressant de développer une méthode sans métaux permettant la formation d'un intermédiaire isobenzopyriliium pouvant réagir avec des nucléophiles carbonés, oxygénés ou halogénés. Le but de cette nouvelle méthode sera donc d'obtenir *via* un processus tandem, un noyau 3-amino-isochromène (**Schéma 232**).



5.1.3.1-Synthèse des précurseurs bromés

En se référant à la littérature, il n'existe qu'une seule méthode pour l'accès à des précurseurs alcynes bromé-aldéhydes. Il s'agit d'une réaction catalysée par AgNO₃ en présence de NBS. Cependant, malgré quelques exemples décrits, cette méthode n'est ni efficace ni robuste. Afin de développer une voie durable, nous avons envisagé de synthétiser les précurseurs de la réaction tandem d'addition/cycloisomérisation à partir de 2-éthynylbenzaldéhydes substitués ou non d'après la méthode de bromation décrite par l'équipe de Jin.

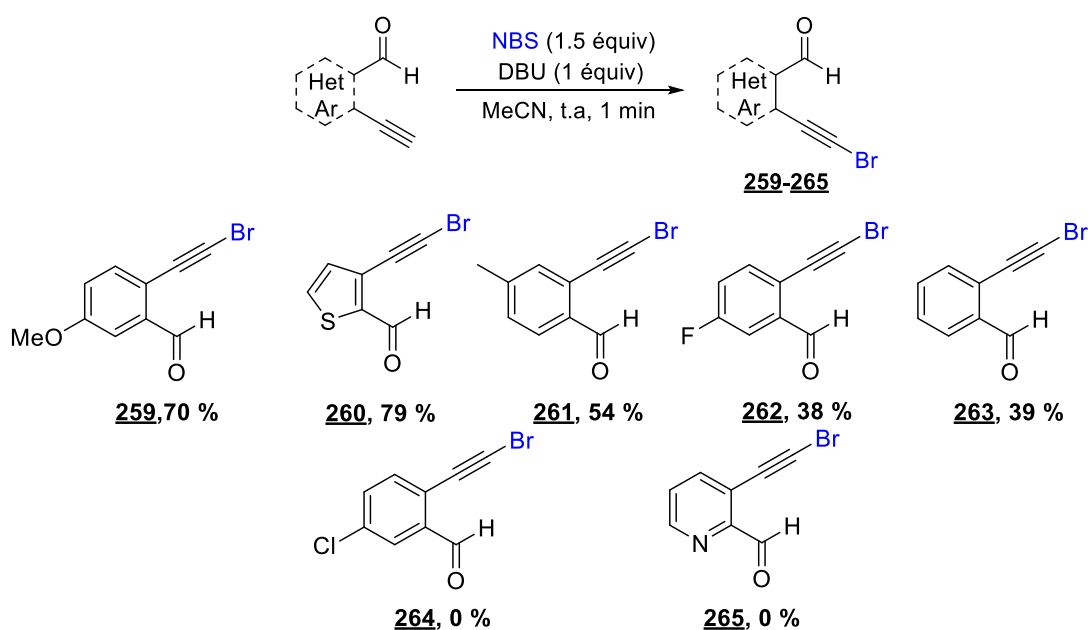


Schéma 233

Selon le mécanisme décrit dans le chapitre précédent (4.2.2.2), le 2-éthynylbenzaldéhyde réagit avec le NBS comme agent de bromation et le DBU comme base dans l'acétonitrile pour obtenir les produits souhaités. La variation des effets électroniques sur le groupement aromatique démontre que la présence de groupements électrodonneurs forts conduit au produit **259** avec un très bon rendement. Une diminution de l'effet électrodonneur avec un groupement CH₃ **261** déclenche au contraire une diminution importante du rendement. Cependant, une augmentation du rendement est obtenue avec un groupement thiophène **260** permettant l'accès à des produits hétérocycliques. Il est important de noter que la durée de la réaction joue un rôle clé dans la formation du produit souhaité. La réaction de bromation étant très rapide, le produit souhaité est obtenu en une minute. Lorsque la réaction est agitée durant un laps de temps plus long (cinq minutes), nous avons constaté qu'en présence d'un groupement pyridine, aryle non substitué ou appauvri en électrons, un autre produit apparaît. La présence de ce produit secondaire diminue probablement le rendement de la réaction pour les composés **262** et **263**. La substitution par un atome de chlore ou par la présence d'un groupement pyridine démontrent la formation unique du produit secondaire (Schéma 233).

5.1.3.2-*Etude du produit secondaire*

Intrigués par la formation rapide de ce produit secondaire dans des conditions douces, nous avons effectué une étude par RMN ¹H. La structure a été résolue et démontre la présence d'un groupement succinimide et d'un atome de brome avec une structure de type 1*H*-isochromène (Schéma 234).

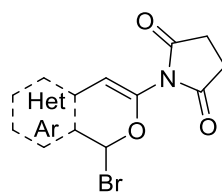


Schéma 234

Un mécanisme a été réfléchi et suppose dans un premier temps la formation du produit **A** *via* la réaction de bromation décrite précédemment. Cette réaction libère dans le milieu du DBU ainsi qu'un produit secondaire, le succinimide, produit provenant du NBS. En milieu basique, le succinimide est déprotoné par la base et vient attaquer le produit bromé *via* une réaction de substitution nucléophile. Cette réactivité permet la libération dans le milieu de bromure d'hydrogène et d'un ynimide **B**. Pour compléter notre mécanisme, la présence de HBr dans le milieu réactionnel conduit à un équilibre entre l'ynimide **B** et le céténiminium **C**. Cet équilibre tend vers la formation du céténiminium **C** qui réagit avec l'atome d'oxygène de l'aldéhyde pour conduire à l'intermédiaire isobenzopyrilium **D**. L'attaque nucléophile de l'ion bromure sur cet intermédiaire permet d'accéder au composé souhaité (Schéma 235).

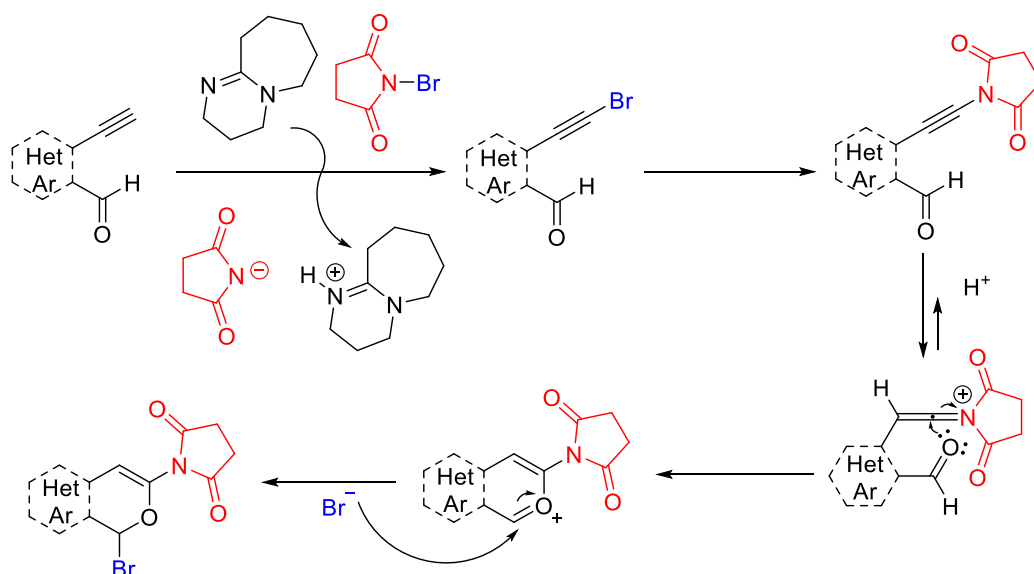


Schéma 235

Il est à noter que les ynimides sont des composés très difficiles d'accès, seule une équipe a décrit leur existence à ce jour. L'équipe de Sueda²²⁸ démontre qu'en présence de sel d'alcyne(triaryl)bismuthonium et de dérivés de succinimide à -40 °C durant cinq heures, les ynimides peuvent être obtenus avec de bons rendements (Schéma 236).

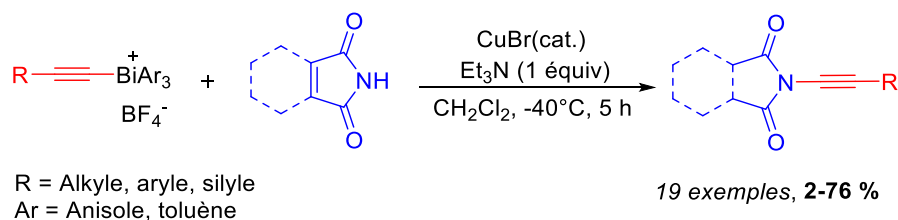
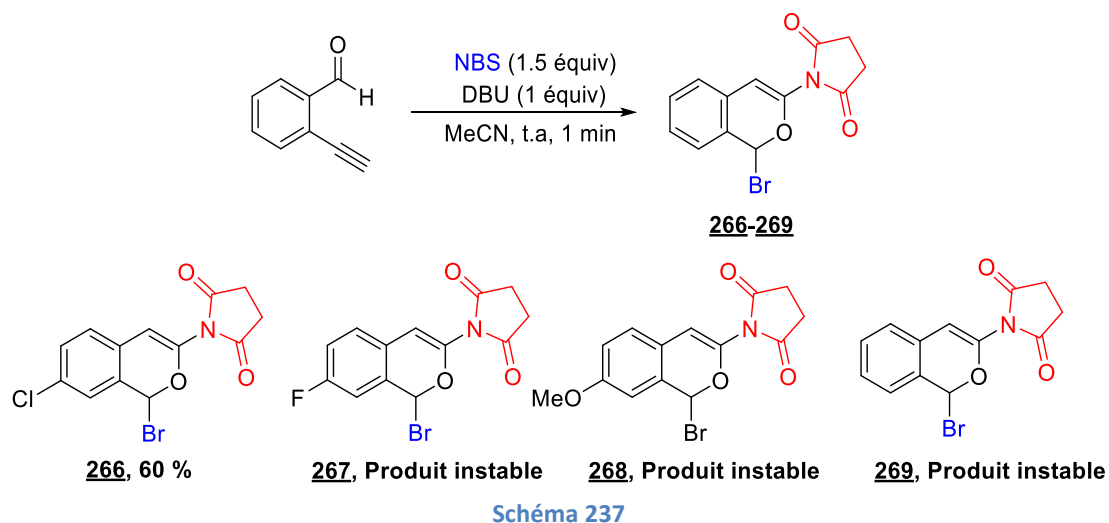


Schéma 236

En tenant compte de cette réactivité, nous nous sommes intéressés à l'étude de cette réaction *via* une modification des groupements aryles. Nous avons observé tout d'abord, que la conversion vers le produit de cyclisation commence une à deux minutes après que la réaction de bromation soit effectuée dans le milieu réactionnel. Une lente consommation, en quelques minutes à quelques heures, du produit bromé conduit au produit de cyclisation. Cette vitesse de formation est différente pour toutes les molécules testées. Ainsi, en présence de groupements électroattracteurs, une conversion complète est observée après cinq minutes seulement. La réaction effectuée à l'échelle du gramme conduit au produit **266** avec un rendement modéré. Cependant, l'introduction d'un groupement fluor **267** nous fournit la preuve que la réaction est substrat dépendante puisqu'elle montre une réactivité plus lente conduisant à un rendement plus faible après quarante minutes. Une chute du rendement avec le groupement aryle **268** ou anisole **269** établit que la présence d'un effet électrodonneur est défavorable pour la formation du produit de cyclisation. Un inconvénient important est cependant à souligner puisqu'après purification des différents composés, tous les produits se dégradent très rapidement même à froid à l'exception du produit **266**. La mise en solution de ces composés purs provoque une dégradation accélérée (visible en quelques secondes)

²²⁸ Sueda, T.; Oshima, A.; Teno, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3996

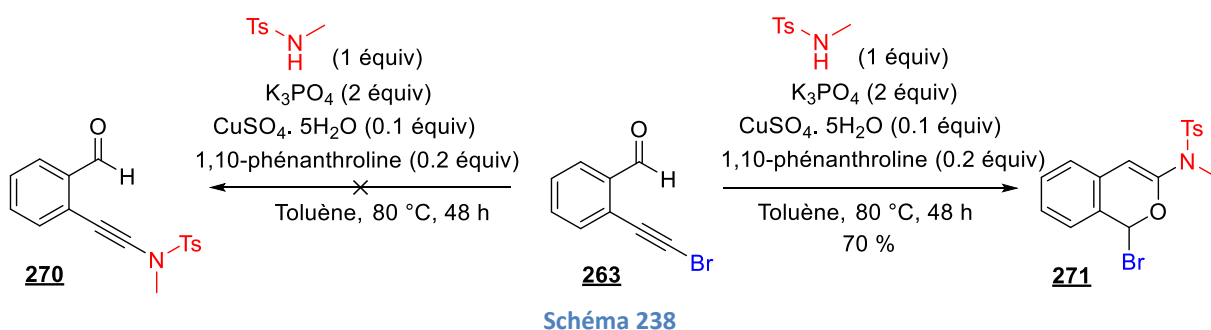
probablement due à une élimination du brome, redonnant l'oxonium qui se dégrade. Ainsi parmi les quatre composés obtenus, seul le composé **266** a été correctement caractérisé par RMN ^1H . Pour les autres composés, les rendements des réactions ne sont pas rapportés ; les analyses RMN n'ayant pas pu être effectuées assez rapidement afin d'avoir un spectre analysable (**Schéma 237**).



Suite à ces résultats, l'étude du processus tandem bromation/substitution/cyclisation/addition démontre une réactivité intéressante *via* le passage par un intermédiaire ynimide. Des études complémentaires sont en cours au sein de notre laboratoire afin de pouvoir synthétiser de nouveaux modèles mais aussi de définir les limites de cette méthode.

5.1.3.3-Etude de la réaction tandem via les ynamides

Afin de reprendre notre étude sur la réaction tandem, l'alcyne bromé porteur d'une fonction aldéhyde en ortho **263** a été mélangé suivant les conditions standards de couplage de Hsung avec du *N*-méthyl-*p*-toluènesulfonamide. Il est important de noter que cette réactivité est inédite et encore décrite à ce jour dans la littérature. Après quarante-huit heures de chauffage à 80 °C, nous avons constaté que l'ynamide souhaité **270** n'a pas été obtenu. Une analyse RMN ^1H , nous a permis de conclure que le produit obtenu est un dérivé de 3-amino-isochromène provenant de la réaction entre la triple liaison de l'ynamide et une fonction aldéhyde *via* une réaction de cycloisomérisation suivie d'une addition nucléophile d'un ion bromure. A notre grande surprise, nous avons effectué une réaction tandem impliquant trois réactions distinctes. Afin de vérifier la reproductivité de la réaction, nous avons réalisé plusieurs essais permettant à chaque fois l'obtention du produit **271** (**Schéma 238**).



5.1.3.4-Généralisation de la méthode

Une généralisation de la méthode a ensuite été étudiée en variant la nature des groupements amide ou aryle. Aucune modification des conditions de couplage n'a été effectuée et cela à cause de la complexité de la réaction de Hsung. La variation d'un réactif engendre très souvent une diminution drastique du rendement de la réaction. Les conditions de couplages utilisées sont donc : 1.10-phénanthroline (0.2 équiv), CuSO₄·5H₂O (0.1 équiv), K₃PO₄ (2 équiv), amide (1 équiv) en présence de l'alcyne bromé (1.1 équiv) dans le toluène à 80 °C durant quarante-huit heures (**Schéma 239**).

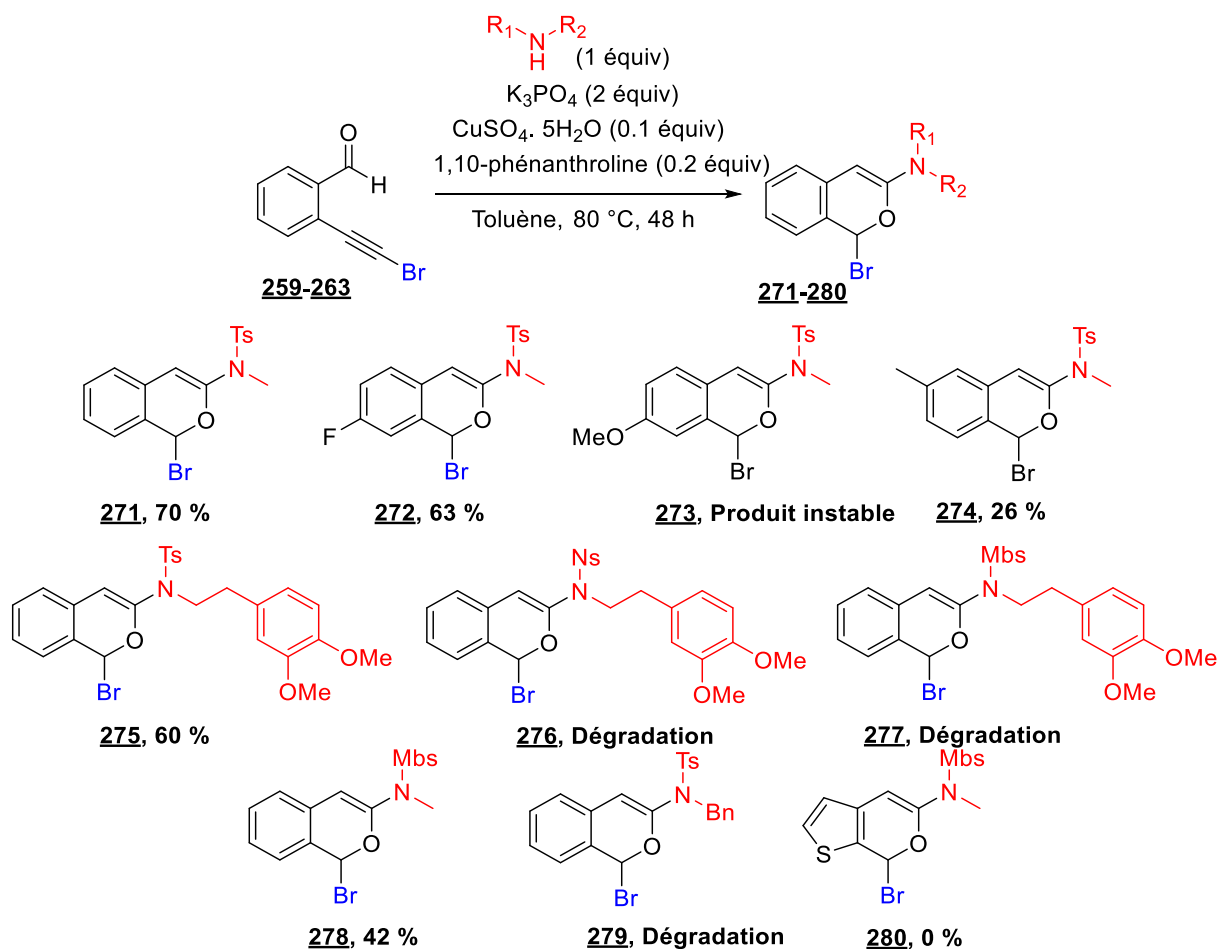


Schéma 239

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence des groupements électroattracteurs avec la présence d'un groupement fluoré sur l'aryle conduisant à l'obtention du composé **272** avec un bon rendement sur trois étapes. Une diminution importante du rendement est constatée en présence de groupements électrodonneurs forts tels que le méthoxy (OMe) **273** ou méthyle (Me) **274**. La principale différence entre ces deux effets électroniques se situe sur la conversion du produit de départ. Nous avons observé qu'en présence de groupements électroattracteurs, la réaction n'est pas complète après quarante-huit heures. En effet, il est impossible de chauffer davantage la réaction au risque d'observer la dégradation du produit final. La stabilité des produits de cyclisation (**272** à **274**) a été étudiée et démontre que les composés électroattracteurs sont plus stables que les composés électrodonneurs et que seul un stockage au froid permet la conservation sans dégradation des produits. Dans un second temps, une variation des groupements sur l'azote de l'ynamide permet une augmentation de la diversité avec le composé **275**. La présence de groupements nitro ou méthoxy sur

le sulfonamide ne permet cependant pas la synthèse des produits **276** et **277** correspondants. La stabilité assez faible des composés comportant le groupement aryle porteur de deux fonctions méthoxy a été observée puisque seulement quinze minutes après la purification, le produit **275** se dégrade. Afin de compléter notre étude, nous avons voulu étudier l'influence des groupements (het)aryliques sur notre méthodologie. La présence d'un groupement thiophène conduit non pas au composé **280**, mais à l'ynamide **281**. Ce résultat intéressant nous permet de confirmer que lors de la réaction tandem, le passage par un ynamide a bien lieu. De plus, ce produit **281** est obtenu avec un très bon rendement. Ce dernier composé correspond au résultat du premier exemple de couplage direct permettant l'accès à des ynamides comportant une fonction aldéhyde. Afin de vérifier la reproductivité du couplage direct C-N sur le dérivé thiophène, plusieurs essais ont permis de confirmer la synthèse du composé **281** (Schéma 240).

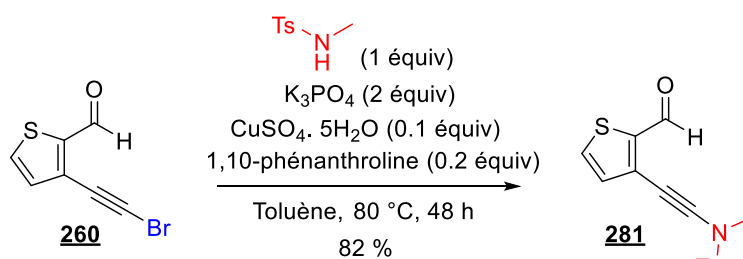


Schéma 240

5.1.3.5-Mécanisme de la réaction tandem

L'étape initiale débute par la formation de l'ynamide **I** via un couplage C-N d'après les conditions de Hsung. Une libération d'une espèce acide dans le milieu réactionnel conduit à une activation de la triple liaison de l'ynamide. Un équilibre ynamide **I**/ ion céténiminium **II** est supposé tendre vers la formation de l'espèce céténiminium. La fonction aldéhyde présente sur le groupement aromatique réagit sur cette triple liaison fortement activée pour donner l'intermédiaire isobenzopyrylium **III**. La présence d'ions bromure permet, selon une réaction d'addition nucléophile, la synthèse du produit souhaité **IV** (Schéma 241).

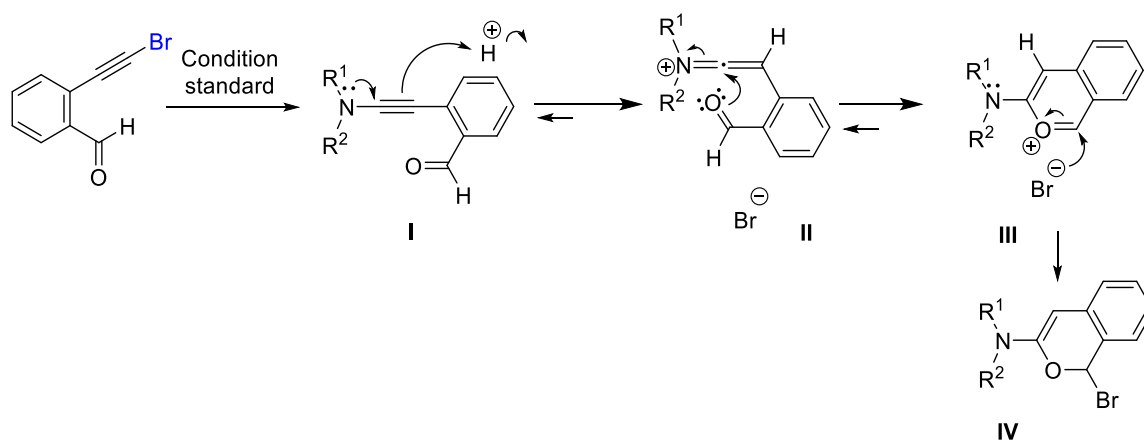


Schéma 241

5.1.3.6-Variation du nucléophile

Au vu de la littérature précédemment citée, l'introduction d'une variété de nucléophile représente un challenge intéressant pour notre projet. Le passage par un intermédiaire isobenzopyriliium permettrait l'ajout des nucléophiles oxygénés (alcool) ou carbonés (indole, alcyne etc...). Afin d'étudier l'introduction de ces nucléophiles, nous utilisons les conditions standard de cyclisation auxquelles nous ajoutons trois équivalents de nucléophile. Les nucléophiles sélectionnés sont le méthanol comme nucléophile oxygéné et le triméthoxybenzène comme nucléophile carboné. Ces nucléophiles ont été choisis en tenant compte de leur réactivité et du grand nombre d'exemples déjà rapportés. Notre étude tend à nous permettre d'étudier la compétition entre l'ion bromure et les autres nucléophiles (**Schéma 242**).

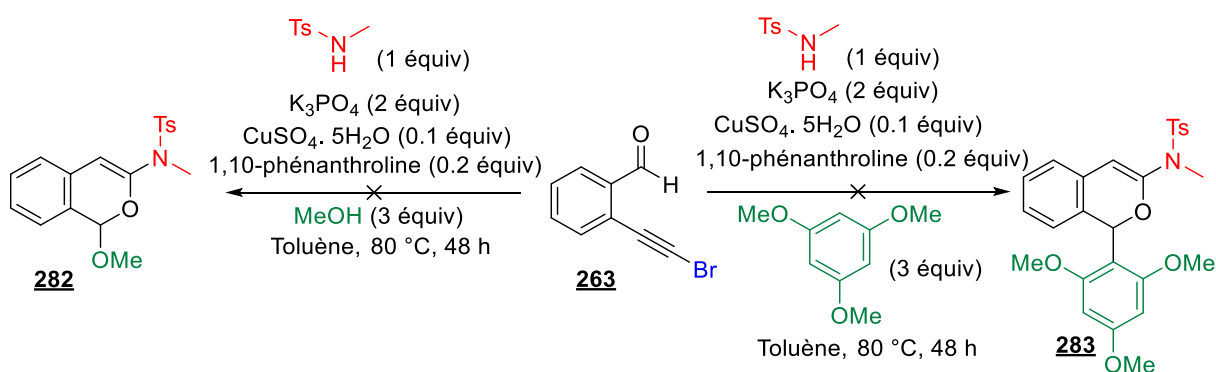


Schéma 242

En premier lieu, nous avons ajouté du méthanol comme nucléophile dans le milieu réactionnel. Après quarante huit heures de réaction, de multiples produits de dégradation sont observés, et cela s'est reproduit lors de plusieurs essais. Une modification du nucléophile avec l'utilisation de triméthoxybenzène nous a conduits à l'obtention d'un produit de réaction. Cependant après analyse RMN ¹H, le composé **283** voulu n'est pas obtenu. C'est la formation d'un composé bromé **271** qui a été observée démontrant que l'ion bromure réagit plus rapidement que le nucléophile aromatique.

5.1.4-Perspectives

Malgré l'échec de l'introduction d'une variété de nucléophiles, de nombreuses perspectives sont envisageables pour notre projet. Quatre axes de recherches peuvent permettre de valoriser ce noyau 1*H*-isochromène. Dans un premier temps, il est important de définir les limites de la méthode en effectuant de multiples variations sur le groupement aryle. La présence de noyaux indoles, benzothiophènes, pyrazines ou pyrimidines à fort potentiel biologique nous permet d'envisager une application biologique pour nos composés. Dans un second temps, la modification de la nature des groupements sur l'atome d'azote induit une variation importante de facteurs tels que la stabilité et la réactivité des composés. En outre, la possibilité de post-fonctionnalisation sur des fonctions rattachées à l'azote est, envisageable. Par la suite, une étude de la réactivité de la fonction benzylique halogénée *via* des réactions de couplage ou de substitutions nucléophiles permettrait d'augmenter la diversité moléculaire sur nos composés. Cependant, au vu de la faible stabilité thermique et dans le temps de nos produits, il est malheureusement peu envisageable malheureusement que ces réactions aboutissent aux composés attendus (**Schéma 243**).

Modification sur l'halogène

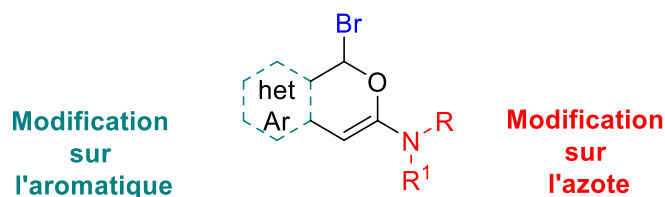


Schéma 243

La majeure partie des perspectives de ce projet est fixée sur l'utilisation du composé **281** obtenu *via* le couplage de Hsung. Il nous serait d'abord possible d'activer la triple liaison de l'ynamide de manières différentes ; Soit par une activation en présence d'électrophiles (I_2 , NIS, PhSeCl), soit par une activation en présence de métaux. Afin de contourner la réactivité provoquant la formation de l'intermédiaire céténiminium très réactif en présence d'un acide de Lewis, l'utilisation de catalyseurs à l'or pourrait nous permettre d'envisager une voie différente *via* un intermédiaire vinyle-Or réactif. Une autre perspective réside dans l'étude de la fonction aldéhyde. Dans la littérature, de nombreuses équipes rapportent une transformation de la fonction aldéhyde en imine en présence de *tert*-butylamine à température ambiante. L'imine correspondante étant très réactive, l'accès au dérivé de la pyridine est possible dans des conditions douces. Enfin, la mise en présence de notre composé en milieu basique nous conduirait possiblement au produit de cyclisation 5-exo-dig (Schéma 244).

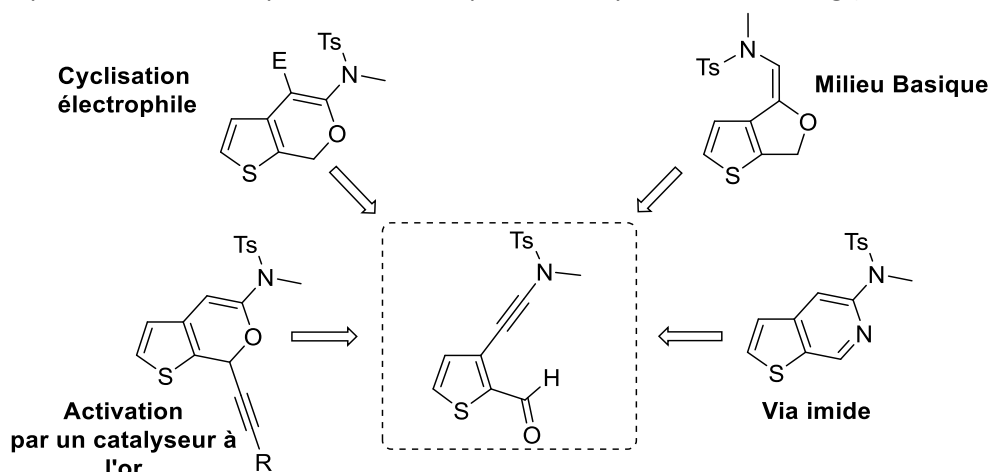


Schéma 244

5.1.5-Conclusion

Nous avons pu développer dans ce chapitre une méthode permettant l'accès au noyau 1*H*-isochromènes de manière chimio- et régio-sélective *via* une réaction tandem couplage/cycloisomérisation/addition. Une forte économie d'atome est réalisée puisque trois réactions s'effectuent dans le milieu sans isolation des intermédiaires. En modulant les substituants, nous avons essayé de rationaliser la réaction afin de comprendre son mécanisme. Cependant, en tenant compte de la faible stabilité de ces composés, il s'avère important de continuer d'étudier les effets électroniques sur le noyau afin d'obtenir une méthodologie beaucoup plus robuste. De plus, comme pour la première fois, la synthèse d'un ynamide comportant une fonction aldéhyde par

couplage direct a été réalisée, cela nous permettant d'envisager de multiples perspectives ([Schéma 245](#)).

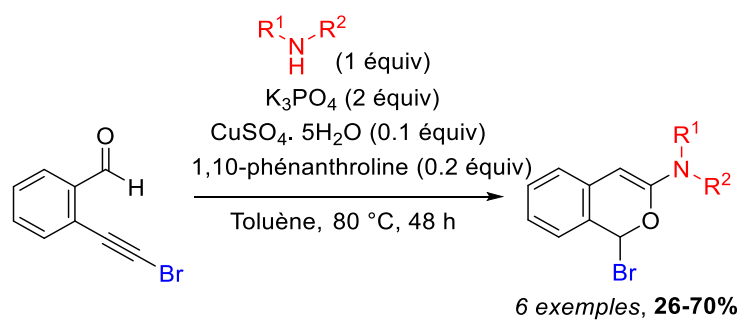


Schéma 245

Conclusion générale

Les travaux réalisés au sein de notre laboratoire durant cette thèse nous ont amenés à étudier la réactivité de divers ynamides, châssis moléculaires intéressants offrant la possibilité d'innover par l'introduction de diverses fonctionnalités. Notre objectif principal a été de développer la synthèse de composés azotés d'intérêts biologiques. Cette stratégie permet d'accéder à diverses amines α,β -insaturées ou à des hétérocycles azotés ou oxygénés, structures d'intérêt en chimie organique (Schéma 247).

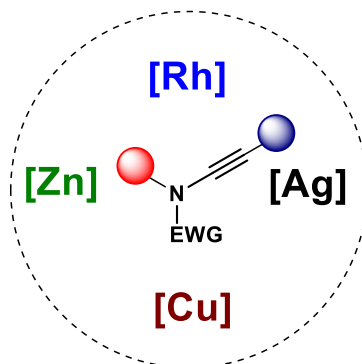


Schéma 164

Nous avons ainsi développé dans un premier temps une réaction de carbozincation d'ynamides catalysée par le cobalt utilisant des conditions douces, compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels et offrant une bonne régiosélectivité. Une série d'énamides arylés en position C3 ont été isolés. Ses travaux représentent une avancée complémentaire de ce domaine puisque différents groupements électro-attracteurs sur l'atome d'azote de l'ynamide ont pu être introduits. Un mécanisme a été postulé montrant l'importance de la chélation de l'intermédiaire vinyle-métal par les doublets de l'oxygène pour une bonne régiosélectivité. Cette stratégie nous permet d'envisager l'accès à divers substrats azotés. Lors de l'optimisation de la réaction de carbozincation des ynamides, nous avons pu constater la formation de composé oxazolone lors de l'utilisation d'arylzinc ortho-substitué. Grâce à ce résultat, nous avons ensuite porté notre attention sur l'étude de la réaction de formation d'oxazolones et ses dérivés. Ayant constaté que le composé se forme en présence d'acide de Lewis sur des yne-carbamates, nous avons développé dans un premier temps une méthode de cycloisomérisation d'ynamide en présence de sel de zinc (II). Utilisé en quantité stœchiométrique, le sel de zinc nous a permis la synthèse d'une large gamme de composés hétérocycliques.

Dans cette continuité, nous avons développé une deuxième approche mettant en jeu des sels de rhodium (II). Afin de compléter notre étude sur le noyau oxazolone, dans un premier temps une réaction de cycloisomérisation sur les yne-carbamates est effectuée *via* l'utilisation de sels de rhodium (II). Dans un second temps, une réaction d'oxyamidation est réalisée sur les oxazolones par transfert de nitrène catalysé par le rhodium (II) permettant l'accès à un noyau oxazolidinone ayant un fort potentiel biologique. Un processus tandem de cycloisomérisation/oxyamidation est également développé.

Dans une dernière partie, nous avons étudié la réactivité de l'intermédiaire ion céténiminium ; Accessible *via* une activation par un acide de Lewis, de Brønsted ou par un électrophile, cet intermédiaire hautement réactif connaît un intérêt grandissant ces dernières années. Dans un premier temps, nous avons développé au sein de notre laboratoire une méthodologie permettant l'accès rapide et efficace aux composés 3-amino-isocoumarines non substitués en position quatre. La synthèse d'une variété d'isocoumarines et de ces dérivées en présence d'acide de Lewis ou de

Brønsted, nous a permis de comprendre les limites de la méthode. Les nombreux composés obtenus seront testés sur des cibles variées afin d'étudier leurs activités biologiques.

Pour compléter notre étude, nous avons développé dans un deuxième temps une méthodologie permettant l'accès aux composés 3-amino-isocoumarines substitué en position quatre par cyclisation électrophile à partir d'ynamides. Les conditions de la réaction sont éco-responsables et au vu de la réactivité intéressante de ces composés, nous envisageons sa valorisation en chimie en flux continu.

Enfin, dans le but d'accéder aux composés isochromènes, une réaction tandem impliquant trois réactions distinctes a pu être initiée durant cette thèse. Utilisant la réactivité de la fonction aldéhyde envers l'ion céténiminium formé dans le milieu réactionnel, nous avons pu rationaliser les résultats obtenus et conclure que l'intermédiaire isobenzopyrilium est un intermédiaire à fort potentiel. Cet intermédiaire non isolé subit l'attaque du nucléophile présent dans le milieu réactionnel. Une étude est en cours afin de moduler la nature du nucléophile impliqué. De nombreuses modifications de la méthodologie sont envisageables afin de valoriser nos composés dans des synthèses de molécules naturelles et/ou bioactives plus complexes *via* des processus de fonctionnalisations avancées.

Pour conclure, à partir d'un châssis moléculaire de départ prometteur, les ynamides, nous avons pu développer de multiples méthodes offrant un accès simple et efficace à des hétérocycles oxygénés et azotés originaux. La synthèse d'une bibliothèque de nouveaux composés a permis d'élargir le champ d'application des ynamides (**Schéma 247**).

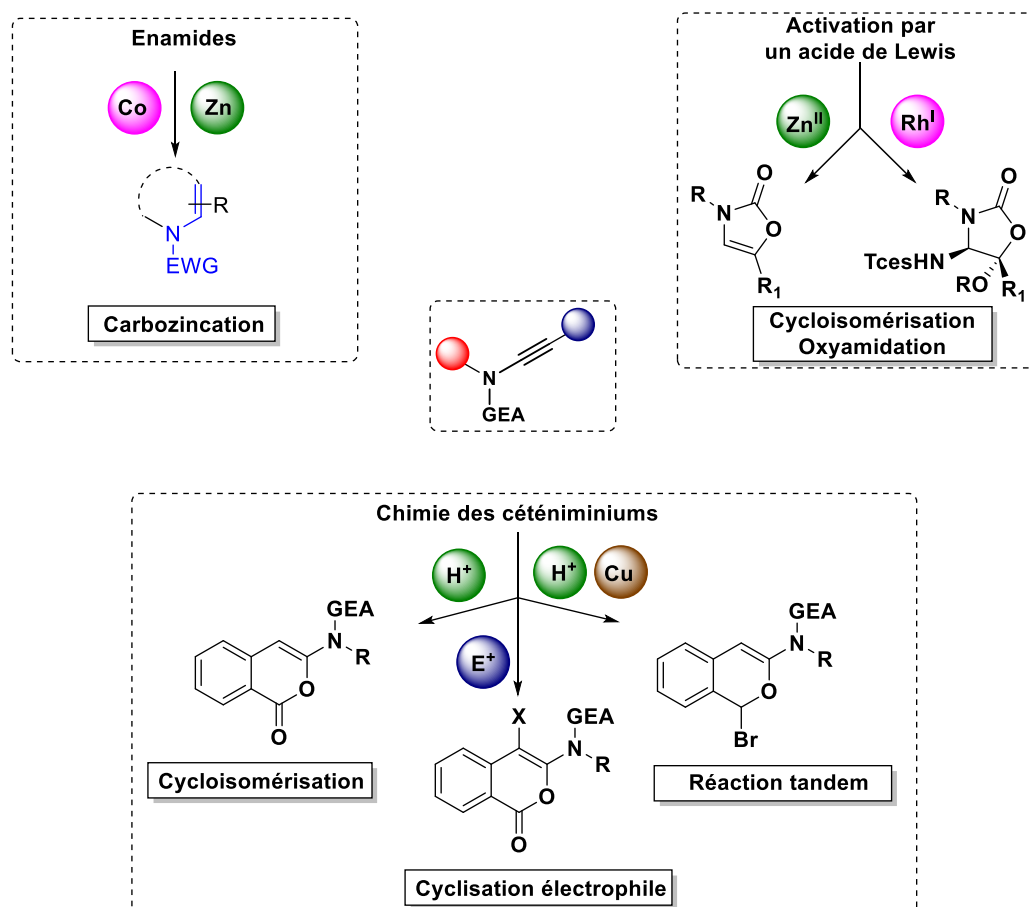


Schéma 247

Partie expérimentale

Méthodes générales

Ce paragraphe se rapporte principalement aux techniques générales de purification et d'analyses utilisés pour les produits isolés ainsi que des suivis de réaction.

✓ Réactifs et solvants

Les réactions devant être menées sous conditions anhydres sont effectuées dans une verrerie flambée au bec bunsen puis refroidie sous argon, avec des solvants également anhydres et sous atmosphère inerte en utilisant de l'argon. Les solvants sont distillés selon les méthodes suivantes, décrites par Perrin et Armarego :²²⁹

- Le THF est séché par passage sur la colonne d'une station GT S100.
- Le toluène est distillé sur sodium/benzophénone.
- Le dichlorométhane, l'acétonitrile et l'HMPA sont distillés sur hydrure de calcium.
- Le *N,N*-diméthylformamide est distillé sur P_2O_5 .
- Le méthanol est distillé sur sulfate de calcium.
- Les amines sont distillées sur potasse.

Le tamis moléculaire est placé dans une étuve avant d'être activé à la flamme.

✓ Suivi des réactions et purification par chromatographie sur colonne

Le suivi des réactions est réalisé sur chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolette à 254 ou 365 nm puis parfois par un traitement chimique :

- Immersion dans une solution de permanganate de potassium puis chauffage.
- Immersion dans une solution de nitrate de cérium ammoniacal puis chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-60 µm à l'aide d'une pompe de type Büchi C-601 et d'un contrôleur de type C-610.

✓ Techniques et appareillages

Points de fusion : les points de fusion (**MP**) sont mesurés dans un tube capillaire, au moyen d'un appareil Büchi SMP-20, et ne sont pas corrigés.

Infra-rouge : les spectres infra-rouge (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (réflexion totale atténuée), doté d'un cristal en diamant. L'échantillon est directement déposé sur le cristal et comprimé avant l'enregistrement du spectre pour les solides.

²²⁹ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals*, Third Edition, Pergamon Press, **1988**.

Spectrométrie de masse : les spectres de masse (**SM**) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 3000. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans du méthanol ($\approx 1\text{mg/mL}$) puis ionisés par la technique d'« ionspray » (IS), en mode positif.

Spectrométrie de masse haute résolution : Les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre Maxis Bruker 4G ou un spectromètre LCT Waters ES 2795. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans du méthanol ($\approx 1\text{mg/mL}$) puis ionisés en impact électronique (EI) ou en électrospray (ESI).

Résonance magnétique nucléaire : les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur deux types d'appareillage :

- Sur un appareil Bruker Avance DPX 250, à 250,13 MHz pour le proton (^1H) et à 62,89 MHz pour le carbone (^{13}C).
- Sur un appareil Bruker Avance II, à 400,13 MHz pour le proton (^1H) et à 100.62 MHz pour le carbone (^{13}C).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes attribuées à chaque type de solvant et de noyau :²³⁰

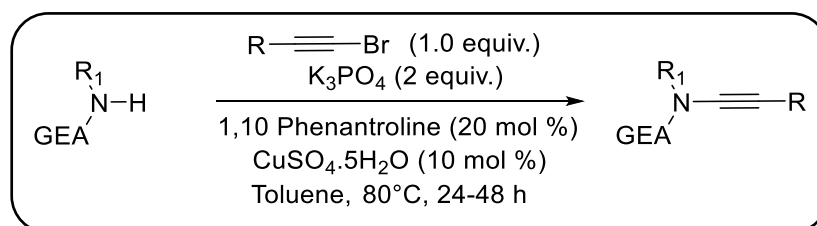
- Pour le proton :
 - signal du solvant résiduel (7.26 ppm) dans le CDCl_3 ou TMS (0 ppm).
 - signal du solvant résiduel (2.50 ppm) dans le DMSO- d_6 .
 - signal du solvant résiduel (3.31 ppm) dans le CD_3OD .
 - signal du solvant résiduel (7.16 ppm) dans le C_6H_6 .
- Pour le carbone :
 - signal du solvant résiduel (77.16 ppm) dans le CDCl_3 .
 - signal du solvant résiduel (39.52 ppm) dans le DMSO- d_6 .
 - signal du solvant résiduel (49.00 ppm) dans le CD_3OD .
 - signal du solvant résiduel (128.06 ppm) dans le C_6H_6 .

Les constances de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est décrite de la manière suivante : singulet (**s**), singulet large (**sl**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), doublet de triplet (**dt**), triplet de doublet (**td**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), quintuplet (**qt**), multiplet (**m**)...

²³⁰ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

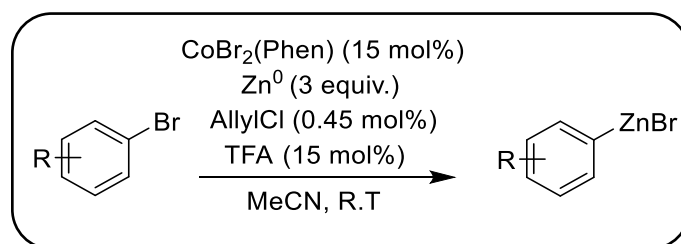
General procedure

Generale procedure A: Hsung coupling



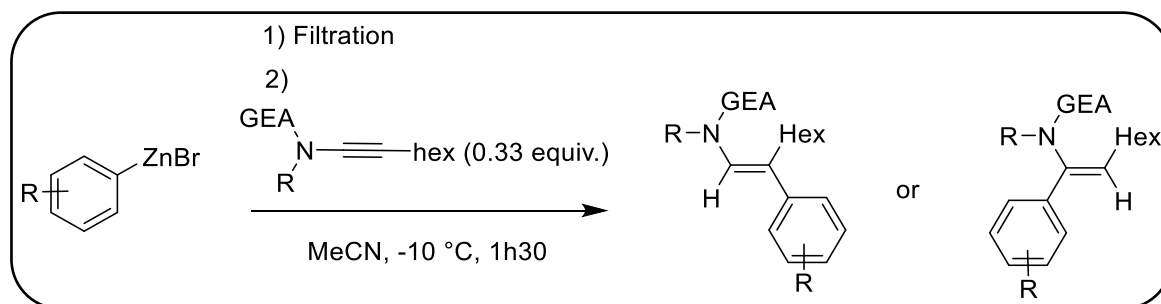
In a sealed tube, flushed with argon and equipped with a stirring bar, were added bromoalkyne (1.1 equiv.), the protected amine (1.0 equiv.), $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%), 1,10-phenanthroline (20 mol%), K_3PO_4 (2.0 equiv.) and toluene (0.33 M). The reaction mixture was heated at 80 °C until completion (TLC monitoring). The mixture was then allowed to cool down to room temperature and concentrated. The crude compounds were purified by flash-column chromatography with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure B: Preparation of the arylzinc



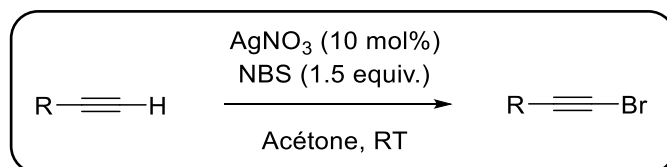
To a solution of $[\text{CoBr}_2(\text{phen})]$ (0.75 mmol, 299 mg, 15 mol%) and Zn dust (15 mmol, 981 mg, 3 equiv.) in MeCN (4 mL) were added AllylCl (2.25 mmol, 0.20 mL, 0.45 equiv.) and TFA (0.75 mmol, 0.06 mL, 15 mol%) under vigorous stirring. This caused a rise in temperature and a change of the color of the mixture from blue to orange then to dark grey. Once the orange tinge of the mixture had disappeared, ArBr (5 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction was followed by GC-MS on iodolysed aliquots. Once all the starting bromide was consumed, stirring was interrupted; the reaction medium was taken in a 10 mL syringe, and filtered through a syringe filter. The starting flask was rinsed with MeCN (4 mL), which was filtered in the same manner, providing 8 mL of a cobalt-containing arylzinc bromide solution.

Generale procedure B: Carbozincation



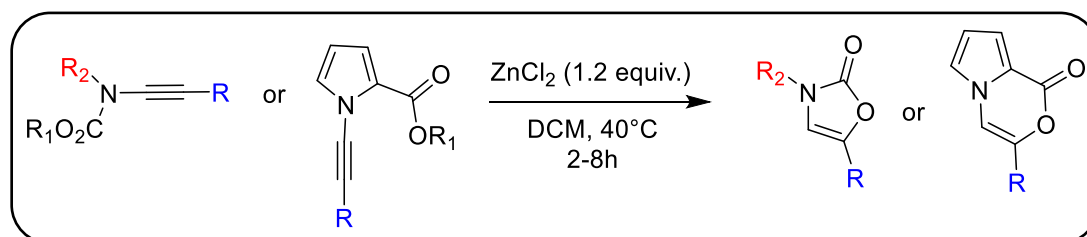
The solution of arylzinc bromide was cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the ynamide (0.33 equiv. vs ArZnBr) was added. The reaction was then stirred at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 min. The reaction medium was diluted with ethyl acetate, filtered on a pad of silica (elution with EtOAc). The solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Petroleum Ether (90:10) as the eluent. The regioselectivity was determined on the crude ^1H NMR.

Generale procedure C: Bromination of terminal alkynes



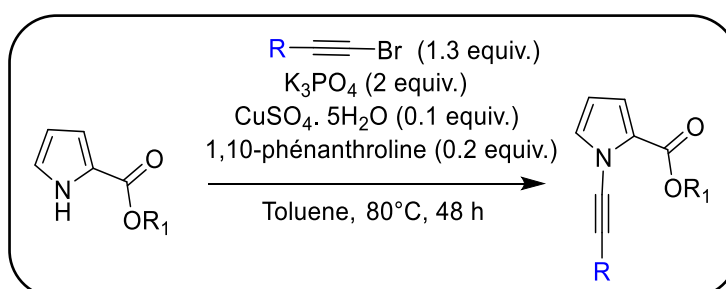
To a solution of the alkyne (1 equiv.) in acetone (0.25 M) were added, at the same time, AgNO_3 (10 mol%) and *N*-bromosuccinimide (1.5 equiv.). The medium was stirred until full consumption of the starting alkyne (observed by TLC). The reaction mixture was then diluted with water, and extracted several times with petroleum ether. The combined organic phases were washed with water and brine, and dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the purity of the bromoalkyne was assessed by ^1H NMR. If not acceptable, filtration of the crude mixture over silica gel allowed adequate purification for all the bromoalkynes used in this study.

Generale procedure D: Cycloisomerization with zinc



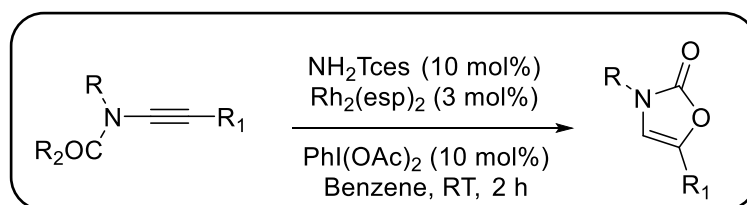
To a mixture of ynamide (0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added $ZnCl_2$ (1.2 equiv.). The reaction mixture was capped and heated in an oil bath at $40^\circ C$ for 2-8 h while being monitored with TLC analysis. Upon completion, the reaction mixture was cooled to rt. The crude products were purified by silica gel flash column chromatography [gradient eluent: EtOAc in hexane] to afford the desired product.

Generale procedure E: Ynamide coupling



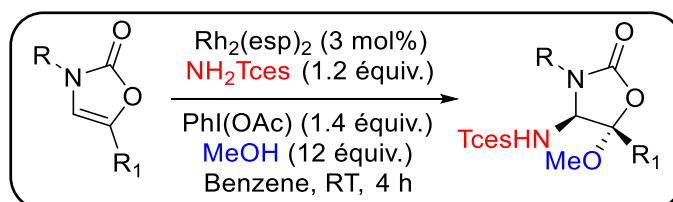
To a mixture of an pyrrole-2-carboxylate (1.0 equiv.), K_3PO_4 (2.0 equiv.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.10 equiv.), and 1,10-phenanthroline (0.20 equiv.) in a reaction vial was added a solution of a respective 1- bromoalkyne (1.3 equiv., 1.0 M) in toluene. The reaction mixture was capped and heated in an oil bath at $80^\circ C$ for 48 h while being monitored with TLC analysis. Upon completion, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with EtOAc and filtered through CeliteTM, and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude products were purified by silica gel flash column chromatography [gradient eluent: EtOAc in hexane] to afford the desired ynamide.

Generale procedure F: Cycloisomerization with rhodium



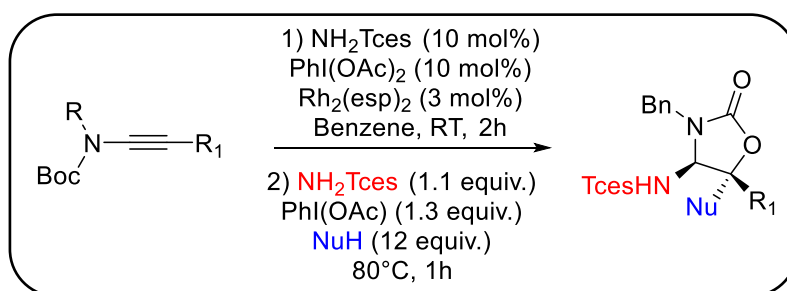
In a sealable tube flushed with argon was introduced the ynamide (1.0 equiv.), $TcesNH_2$ (10 mol%), $Rh_2(esp)_2$ (3 mol%), and benzene ($c = 0.1$ M). $PhI(OAc)_2$ (10 mol%) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

Generale procedure G: Oxyamidation Reaction



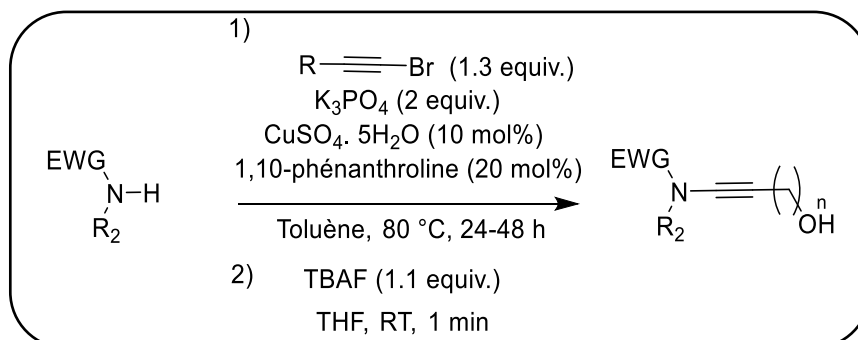
In a sealable tube flushed with argon was introduced the oxazolone (1.0 equiv.), $TcesNH_2$ (1.2 equiv.), $Rh_2(esp)_2$ (3 mol%), and benzene ($c = 0.1$ M). External nucleophile (12.0 equiv.), and $PhI(OAc)_2$ (1.4 equiv.) were sequentially added to the tube and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

Generale procedure H: Tandem Cyclization–Intermolecular Oxyamidation Reaction



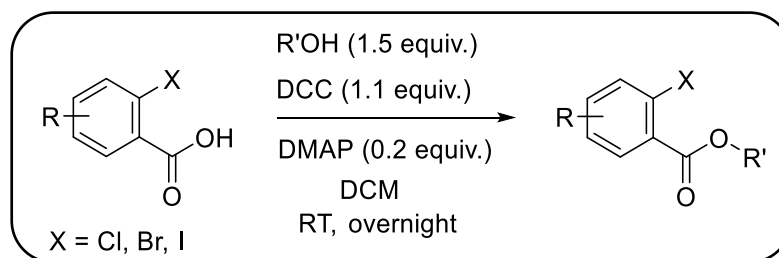
In a sealable tube flushed with argon was introduced the ynamide (1.0 equiv.), TcesNH₂ (10 mol%), Rh₂(esp)₂ (3 mol%), and benzene (c = 0.1 M). PhI(OAc)₂ (10 mol%) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. TcesNH₂ (1.0 equiv.), external nucleophile (12.0 equiv.), and PhI(OAc)₂ (1.0 equiv) were sequentially added to the tube before it was heated at 80 °C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature before it was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

Generale procedure I: Hsung coupling then alcohols deprotection



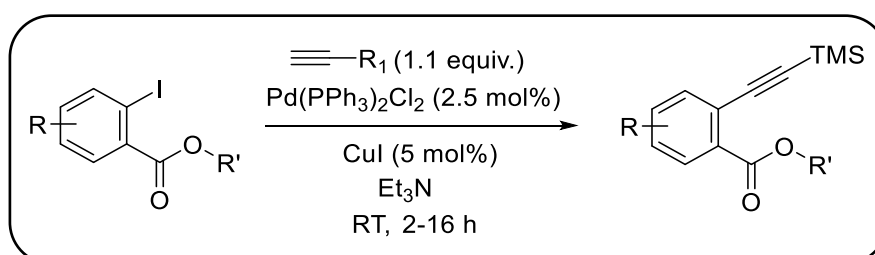
In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed the bromoalkyne (1 equiv.), the protected amine (1.2 equiv.), CuSO₄•5H₂O (20 mol%), phenanthroline (40 mol%), K₃PO₄ (2.4 equiv.) and toluene (0.15 M). The reaction mixture was heated at 80 °C for 3 days. The mixture was then allowed to cool at room temperature before the solvent was removed under reduced pressure. The crude TBDMS protected alcohols were treated with TBAF (1.2 equiv., 1M in THF) in THF (0.1M) to yield the crude deprotected alcohol. The crude compounds were purified by flash chromatography using a petroleum ether and AcOEt mixture as eluant.

Generale procedure J: Esterification

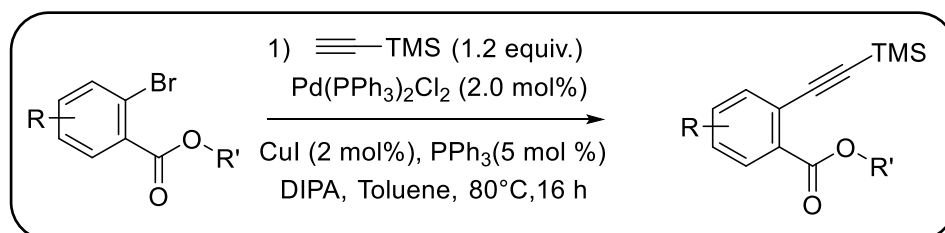


To a solution of 2-halogenated benzoic acid derivative in dichloromethane (0.5 mL/mmol) were added isopropyl alcohol (1.05 equiv.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (1.10 equiv.) and 4-(dimethylamino)pyridine (10 mol%) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then filtered through a pad of celite, and the residue was washed with diethyl ether (2x10 mL). Solvents were removed under vacuum and the expected product was purified by flash-column chromatography on silica gel with a petroleum ether/AcOEt elution system.

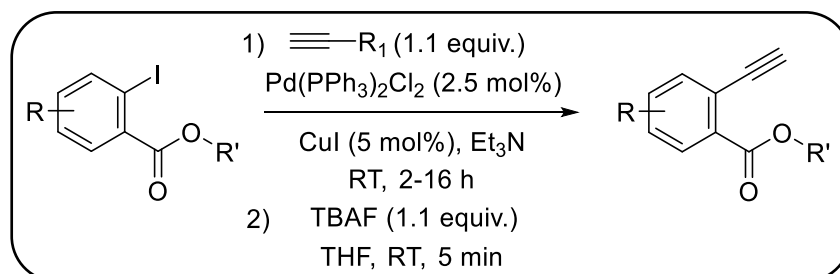
Generale procedure K: Sonogashira cross-coupling: aryl iodide



To a solution of aryl iodide (1 equiv.) in anhydrous triethylamine (1.5 mL/mmol) was added trimethylsilylacetylene (1.1 equiv.). The solution was degassed under argon then copper iodide (5 mol%) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (2.5 mol%) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then filtered through a pad of celite. The residue was washed with diethyl ether. Solvents were removed under vacuum and the expected product was purified by flash column chromatography on silica gel with a petroleum ether/AcOEt elution system.

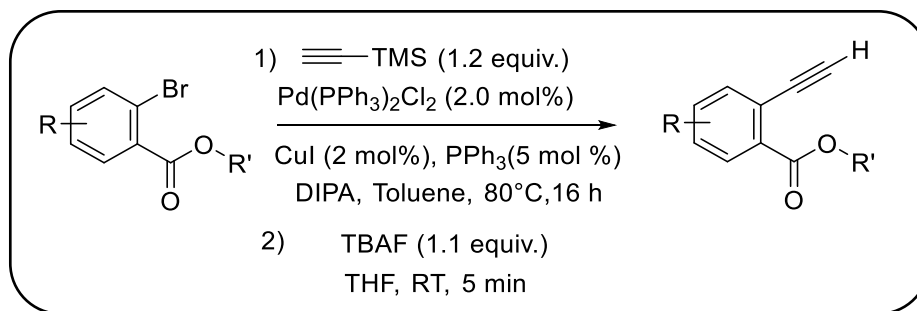
Generale procedure L: Sonogashira cross-coupling: aryl bromide:

To a solution of aryl bromide (1 equiv) in anhydrous toluene (1.5 mL/mmol) was added trimethylsilylacetylene (1.2 equiv) and DIPA (2.5 equiv). The solution was degassed under argon, then copper iodide (2 mol%) dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (2 mol%), triphenylphosphine (5 mol%) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80°C during 16 h then filtered through a pad of celite. The residue was washed with diethyl ether. Solvents were removed under vacuum and the expected product was purified by flash column chromatography on silica gel with a petroleum ether/AcOEt elution system

Generale procedure M: Sonogashira cross-coupling (aryl iodide) then deprotection:

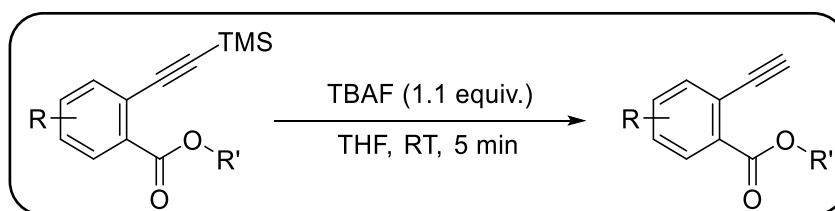
To a solution of aryl iodide (1 equiv.) in anhydrous triethylamine (1.5 mL/mmol) was added trimethylsilylacetylene (1.1 equiv.). The solution was degassed under argon then copper iodide (5 mol%) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (2.5 mol%) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then filtered through a pad of celite. The residue was washed with diethyl ether. Solvents were removed under vacuum and the expected product was used without purification. TBAF (1.1 equiv, 1M in THF) was added to a solution of the crude silylated compound (1 equiv) in THF (2 mL/mmol) at RT. The mixture was stirred at this temperature for 5 minutes then diluted with water. The solution was extracted with diethyl ether and the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 before evaporation under vacuum. The expected product was purified by flash column chromatography on silica gel.

Generale procedure N: Sonogashira cross-coupling (aryl bromide) then deprotection:



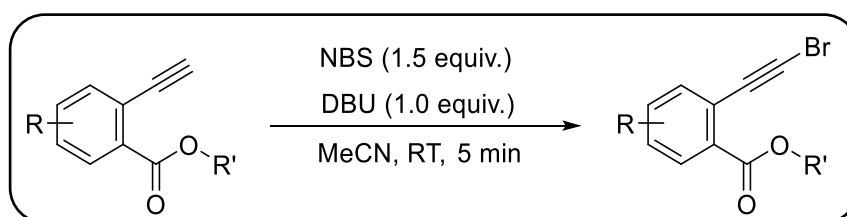
To a solution of aryl bromide (1 equiv.) in anhydrous toluene (1.5 mL/mmol) were added trimethylsilylacetylene (1.2 equiv.) and DIPA (2.5 equiv.). The solution was degassed under argon then copper iodide (2 mol%), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (2 mol%), and triphenylphosphine (5 mol%) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80°C during 16 h then filtered through a pad of celite and washed with diethyl ether. Solvents were removed under vacuum and the expected product was used without purification. TBAF (1.1 equiv., 1M in THF) was then added to a solution of the crude silylated compound (1 equiv) in THF (2 mL/mmol) at 0°C . The solution was stirred at this temperature for 5 minutes then diluted with water. The mixture was extracted with diethyl ether, the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The expected product was purified by flash column chromatography on silica gel.

Generale procedure O: Deprotection



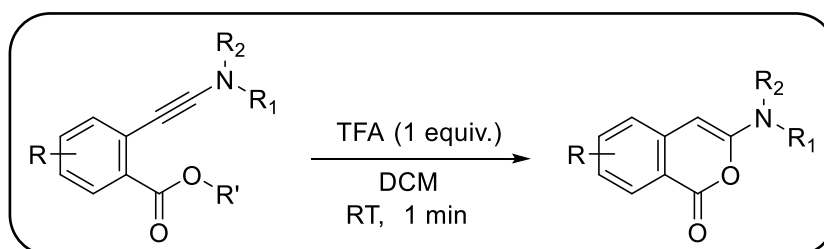
To a solution of silylated compound in THF (2 mL/mmol) was added TBAF (1.1 equiv., 1M in THF) at RT. The solution was stirred at this temperature for 5 minutes then diluted with water. The mixture was extracted with diethyl ether, the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The expected product was purified by flash column chromatography on silica gel.

Generale procedure P: Bromination with DBU



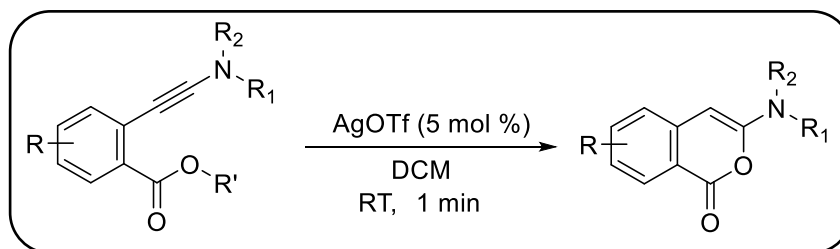
To a solution of aryl alkyne (1.0 mmol) in MeCN (2.0 mL) was added NBS (1.5 mmol) and DBU (1.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 min. The reaction mixture was then poured into water and then extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic phases were washed with water (3×10 mL), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash-column chromatography on silica gel.

Generale procedure Q: Acid cycloisomerization TFA



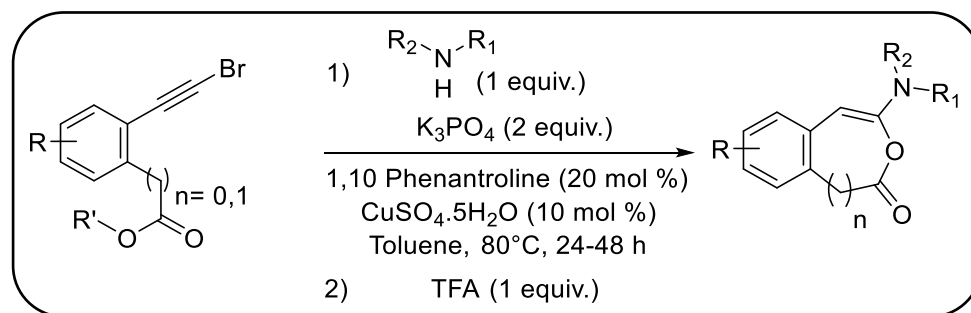
To a solution of ynamide (0.2 mmol) in DCM (2 mL) was added TFA (1 equiv.) at room temperature. The reaction was completed in 1 minute. The crude compounds were purified by flash-column chromatography with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure R: Acid cyclization AgOTf



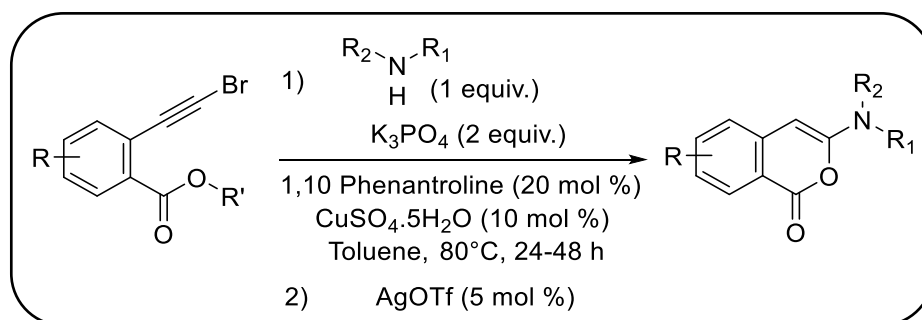
To a solution of ynamide (0.2 mmol) in DCM (2 mL) was added AgOTf (5 mol%) at room temperature. The reaction was completed in 1 minute. The crude compounds were purified by flash-column chromatography with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure S: Ynamide coupling and cyclization with TFA



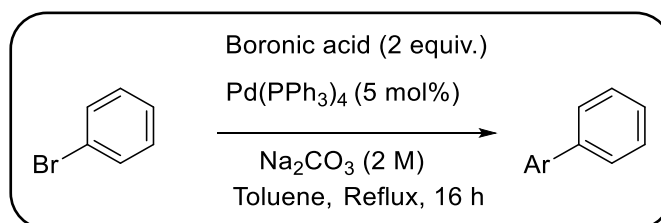
In a sealed tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were added the bromoalkyne (1.1 equiv.), the protected amine (1.0 equiv.), $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%), 1,10-phenanthroline (20 mol%), K_3PO_4 (2.0 equiv.) and toluene (0.33 M). The reaction mixture was heated at 80 °C until completion (24-48h) (TLC monitoring). The mixture was then allowed to cool down to room temperature and filtrated with DCM or EtOAc (10 mL). After addition of TFA (1.0 equiv), the reaction was completed in 1 minute. The crude compounds were purified by flash-column chromatography with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure T: Ynamide coupling and cyclization with AgOTf



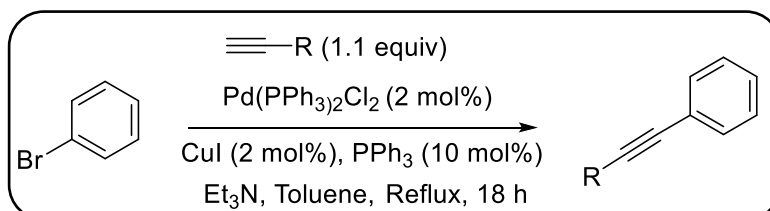
In a sealed tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were added the bromoalkyne (1.1 equiv.), the protected amine (1.0 equiv.), $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%), 1,10-phenanthroline (20 mol%), K_3PO_4 (2.0 equiv.) and toluene (0.33 M). The reaction mixture was heated at 80 °C until completion (24-48h) (TLC monitoring). The mixture was then allowed to cool down to room temperature and filtrated with DCM or EtOAc (10 mL). After addition of AgOTf (5 mol %), the reaction was completed in 1 minute. The crude compounds were purified by flash-column chromatography with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure U: Suzuki coupling



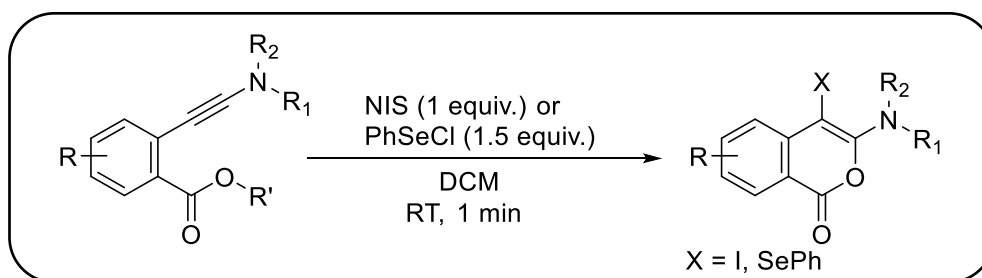
To a mixture of the bromo aryl compound (0.20 mmol, 1 equiv) and the arylboronic acid (0.40 mmol, 2 equiv) in toluene (1.0 mL) was added a solution of aqueous Na₂CO₃ (0.30 mL, 2M). The reaction mixture was degassed under argon, Pd(PPh₃)₄ (0.01 mmol, 5 mol %) was added and it was heated at reflux for 6 h. After cooling down to room temperature, water (25 mL) was added. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic extracts were combined and washed with water (2 x 25 mL) and brine (50 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash-column chromatography on silica gel with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure V: Sonogashira coupling



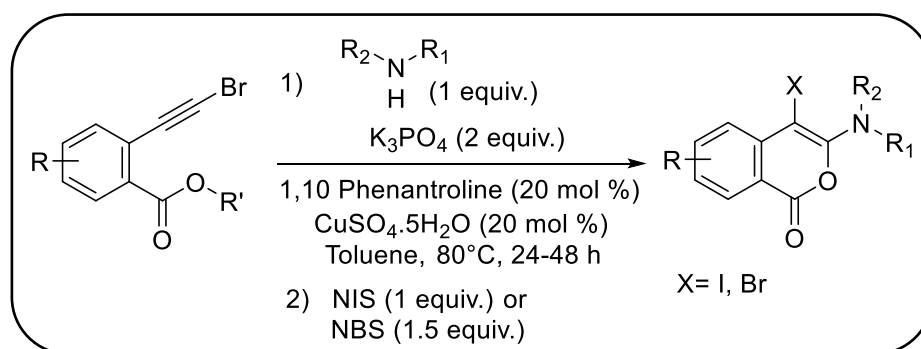
To a mixture of the heterocyclic bromide (0.30 mmol, 1 equiv) and alkyne (0.33 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.0 mL) were added PPh₃ (0.03 mmol, 0.1 equiv), Et₃N (60 μl), and CuI (0.015 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was degassed under argon, PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 0.006 mmol, 2 mol%) was added and it was heated at reflux for 18 h. After cooling down to room temperature, water (25 mL) was added. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic extracts were combined, washed with water (2 x 25 mL) and brine (50 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash-column chromatography on silica gel with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure W: Electrophilic cyclization



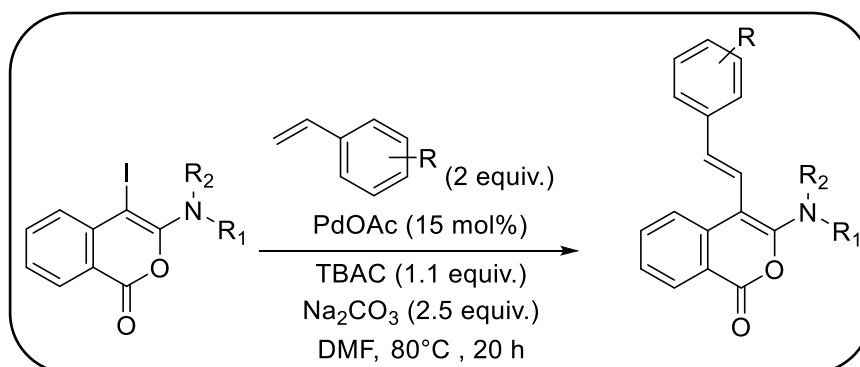
To a mixture of ynamide (0.2 mmol) in DCM was added NIS or PhSeCl (1.5 equiv.) at room temperature. The reaction was complete in 1 minute. The crude compounds were purified by flash chromatography using a petroleum ether and AcOEt mixture as eluant.

Generale procedure X: Hsung coupling and electrophilic cyclization



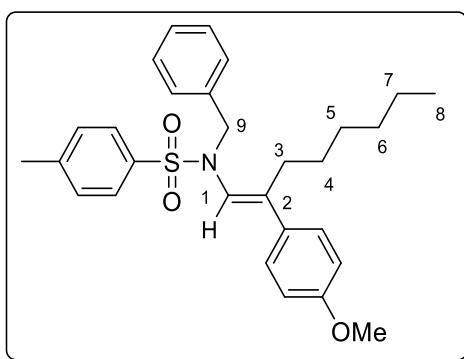
In a sealed tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were added the bromoalkyne (1.1 equiv.), the protected amine (1.0 equiv.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (10 mol%), 1,10-phenanthroline (20 mol%), K_3PO_4 (2.0 equiv.) and toluene (0.33 M). The reaction mixture was heated at $80^\circ C$ until completion (24-48h) (TLC monitoring). The mixture was then allowed to cool down to room temperature and filtrated with DCM or EtOAc (10 mL). After addition of NIS or NBS (1.5 equiv.), the reaction was completed in 1 minute. The crude compounds were purified by flash-column chromatography with a petroleum ether/AcOEt elution system.

Generale procedure Y: Heck coupling



To a mixture of the heterocyclic iodide (0.125 mmol), Pd(OAc)_2 (15 mol %), TBAC (0.138 mmol, 1.1 equiv.), Na_2CO_3 (0.313 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (2.0 mL) was added styrene (0.25 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was degassed with argon and heated at 80 °C for 20 h. After cooling to room temperature, water (25 mL) was added. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic extracts were combined and washed with water (2 x 25 mL) and brine (50 mL), and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using a petroleum ether and AcOEt mixture as eluant.

***N*-benzyl-4-methoxy-*N*-[(1*E*)-2-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]benzene-1-sulfonamide (**1**)**



MW: 477.66 g.mol⁻¹

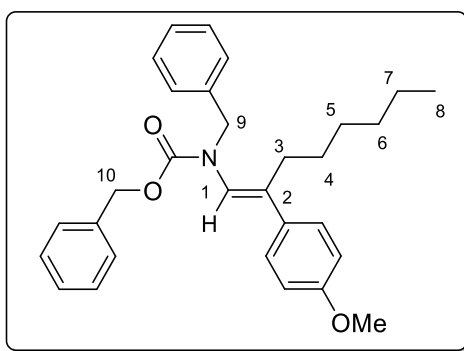
Following the general procedure **B**, using 4-bromoanisole (0.935 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **1** as a colorless oil (615 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major regioisomer) δ 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.31-7.23 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 5.22 (s, 1H, **H₁**), 4.22 (s, 2H, **H₉**), 3.76 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.41 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.41-2.32 (m, 2H, **H₃**), 1.31-0.98 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.82-0.68 (m, 3H, **H₈**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (**C_{Ar}**), 149.4 (**C_{Ar}**), 143.4 (**C_{Ar}**), 135.8 (**C_{Ar}**), 135.1 (**C_{Ar}**), 131.7 (**C_{Ar}**), 129.6 (2x**CH_{Ar}**), 129.3 (2x**CH_{Ar}**), 128.3 (2x**CH_{Ar}**), 127.9 (2x**CH_{Ar}**), 127.7 (2x**CH_{Ar}**), 127.7 (**C₂**), 121.4 (**C₁**), 113.6 (2x**CH_{Ar}**), 55.2 (**C₉**), 55.2 (**C_{OMe}**), 31.6 (**C₆**), 29.8 (**C₃**), 29.4 (**C₅**), 27.3 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 21.5 (**C_{Me}**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₉H₃₆NO₃S [M+H]⁺ 478.2410, found 478.2409.

***N*-benzyl-*N*-[(12)-1-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]-4-methylbenzene-1-sulfonamide (**2**)**



MW: 457.61 g.mol⁻¹

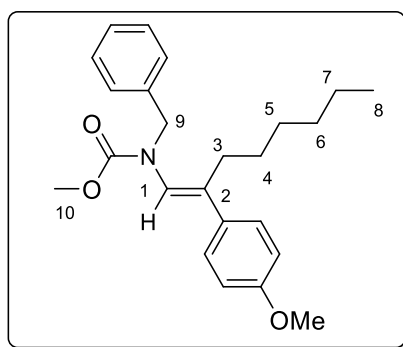
Following the general procedure **B**, using 4-bromoanisole (0.935 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **2** as a colorless oil (580 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.19 (m, 12H, **H_{ar}**), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.02 (s, 1H, **H₁**), 5.21 (s, 2H, **H₁₀**), 4.67 (s, 2H, **H₉**), 3.82 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.33-2.27 (m, 2H, **H₃**), 1.28-1.13 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.85 (t, J = 8.1 Hz, 3H, **H₈**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (**C_{ar}**), 156.2 (N-C=O), 135.0 (**C_{ar}**), 132.1 (**C_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (3x**CH_{ar}**), 127.9 (**C₁**), 127.3 (3x**CH_{ar}**), 118.7 (**C₂**), 113.6 (2x**CH_{ar}**), 67.3 (**C₁₀**), 55.2 (**C_{OMe}**), 53.3 (**C₉**), 31.5 (**C₆**), 29.5 (**C₃**), 29.4 (**C₅**), 27.3 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₀H₃₆NO₃ [M+H]⁺ 458.2690, found 458.2689

Methyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]carbamate (3**)**



MW: 381.52 g.mol⁻¹

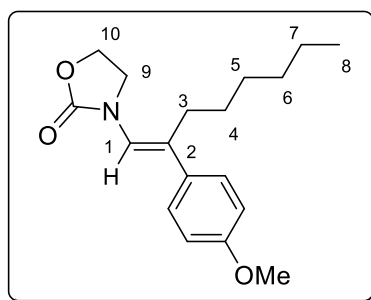
Following the general procedure **B**, using 4-bromoanisole (0.935 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **3** as a colorless oil (503 mg, 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.18 (m, 7H, **H_{ar}**), 6.87-6.81 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.00 (s, 1H, **H₁**), 4.63 (s, 2H, **H₉**), 3.77 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.73 (s, 3H, **H₁₀**), 2.33-2.28 (m, 2H, **H₃**), 1.28-1.13 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.85 (t, J = 8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (**C_{ar}**), 156.6 (N-C=O), 137.6 (**C_{ar}**), 132.0 (**C_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 127.9 (**C₁**), 127.4 (3x**CH_{ar}**), 118.7 (**C₂**), 113.7 (2x**CH_{ar}**), 55.2 (**C_{OMe}**), 53.3 (**C₁₀**), 52.9 (**C₉**), 31.6 (**C₆**), 29.5 (**C₃**), 29.4 (**C₅**), 27.3 (**C₄**), 22.6 (**C₇**), 14.1 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₃₂NO₃ [M+H]⁺ 382.2377, found 382.2377.

3-[(1*E*)-2-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (5**)**



MW: 303.40 g.mol⁻¹

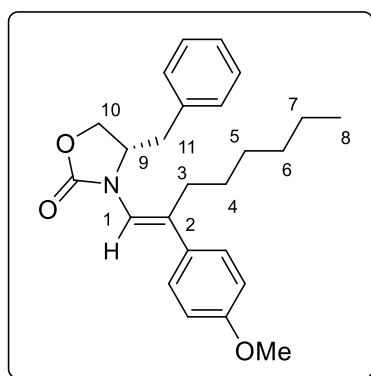
Following the general procedure **B**, using 4-bromoanisole (0.935 g, 5.0 mmol, 1 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **5** as a colorless oil (370 mg, 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.25 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.87-6.84 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.31 (s, 1H, **H₁**), 4.47-4.41 (m, 2H, **H₁₀**), 3.96-3.90 (m, 2H, **H₉**), 3.78 (m, 3H, **H_{OMe}**), 2.54-2.44 (m, 2H, **H₃**), 1.37-1.24 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, $J = 8$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.9 (**C_{ar}**), 157.4 (N-C=O), 133.2 (**C_{ar}**), 127.7 (2x**CH_{ar}**), 127.3 (**C₂**), 120.7 (**C₁**), 113.7 (2x**CH_{ar}**), 62.2 (**C₁₀**), 55.2 (**C_{OMe}**), 46.5 (**C₉**), 31.6 (**C₆**), 29.7 (**C₃**), 29.4 (**C₅**), 28.6 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.03 (**C₈**)

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₆NO₃ [M+H]⁺ 304.1907, found 304.1909

(4R)-4-benzyl-3-[(1E)-2-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (6**)**



MW: 393.53 g.mol⁻¹

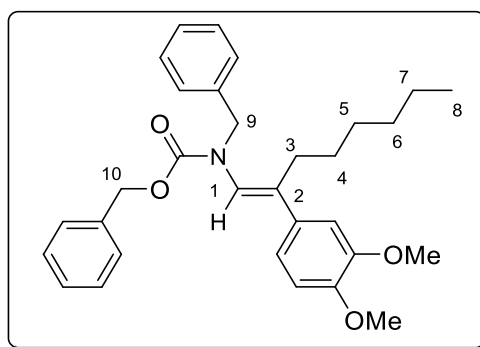
Following the general procedure **B**, using 4-bromoanisole (0.935 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **6** as a colorless oil (512 mg, 79 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.23 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.16-7.12 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.87-6.83 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.01 (s, 1H, **H₁**), 4.27-4.12 (m, 2H, **H₁₀**), 3.80 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.19-3.12 (m, 1H, **H₉**), 2.75-2.66 (m, 1H, **H₁₁**), 2.55-2.49 (m, 1H, **H_{11'}**), 1.40-1.22 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, $J = 8$ Hz, 3H, **H₈**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.2 (**C_{ar}**), 156.6 (N-C=O), 140.1 (**C_{ar}**), 135.6 (**C_{ar}**), 132.1 (**C₂**), 129.1 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 118.6 (**C₁**), 113.7 (2x**CH_{ar}**), 66.6 (**C₁₀**), 59.0 (**C₉**), 55.3 (**C_{OMe}**), 38.6 (**C₁₁**), 31.6 (**C₆**), 30.2 (**C₅**), 29.6 (**C₃**), 27.7 (**C₄**), 22.6 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₅H₃₂NO₃ [M+H]⁺ 394.2376, found 394.2374.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]carbamate (9**)**



MW: 487.64 g.mol⁻¹

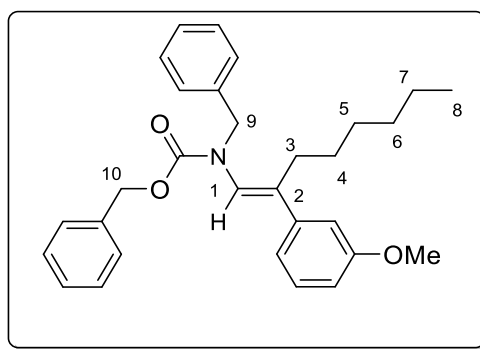
Following the general procedure **B**, using 4-bromo-1,2-dimethoxybenzene (1.085 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **9** as a colorless oil (651 mg, 81 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.25 (m, 11H, **H_{ar}**), 6.82-6.78 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.03 (s, 1H, **H₁**), 5.19 (s, 2H, **H₁₀**), 4.66 (s, 2H, **H₉**), 3.86 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.83 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.35-2.25 (m, 2H, **H₃**), 1.26-1.13 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, *J* = 8 Hz, 3H, **H₈**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.02 (N-C=O), 151.12 (**C_{ar}**), 150.13 (**C_{ar}**), 136.7 (2x**CH_{ar}**), 134.4 (**C_{ar}**), 128.44 (2x**CH_{ar}**), 128.40 (**C₂**), 127.91 (4x**CH_{ar}**), 127.39 (3x**CH_{ar}**), 127.1 (**C_{ar}**), 122.80 (**C_{ar}**), 119.16 (**C₁**), 110.98 (**CH_{ar}**), 110.31 (**CH_{ar}**), 66.63 (**C₁₀**), 55.91 (**C_{OMe}**), 55.29 (**C_{OMe}**), 49.60 (**C₉**), 31.52 (**C₆**), 30.92 (**C₃**), 29.44 (**C₅**), 27.33 (**C₄**), 22.54 (**C₇**), 14.03 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₁H₃₈NO₄ [M+H]⁺ 488.2795, found 488.2798.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-(3-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]carbamate (10**)**



MW: 457.61 g.mol⁻¹

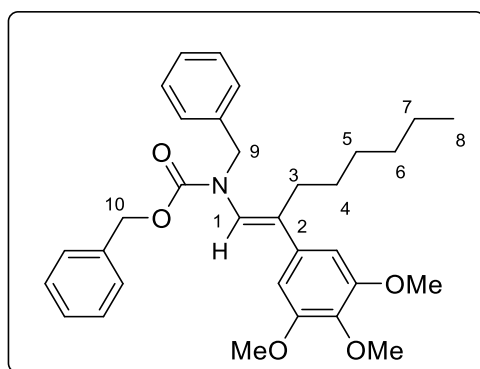
Following the general procedure **B**, using 3-bromoanisole (0.935 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **10** as a colorless oil (588 mg, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.18 (m, 12H, **H_{ar}**), 6.84-6.73 (m, 3H, **H_{ar}**), 6.08 (s, 1H, **H₁**), 5.19 (s, 2H, **H₁₀**), 4.65 (s, 2H, **H₉**), 3.78 (m, 3H, **H_{OMe}**), 2.35-2.25 (m, 2H, **H₃**), 1.26-1.13 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, $J = 8$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (**C_{ar}**), 156.0 (N-C=O), 141.4 (**C_{ar}**), 137.4 (**C_{ar}**), 136.6 (**C_{ar}**), 129.2 (**C₁**), 128.8 (3x**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 127.9 (3x**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 119.4 (**CH_{ar}**), 118.6 (**C₂**), 112.5 (2x**CH_{ar}**), 67.4 (**C₁₀**), 55.2 (**C_{OMe}**), 53.2 (**C₉**), 31.5 (**C₆**), 29.6 (**C₃**), 29.4 (**C₅**), 27.2 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₀H₃₆NO₃ [M+H]⁺ 458.2690, found 458.2693.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)oct-1-en-1-yl]carbamate (11**)**



MW: 517.67 g.mol⁻¹

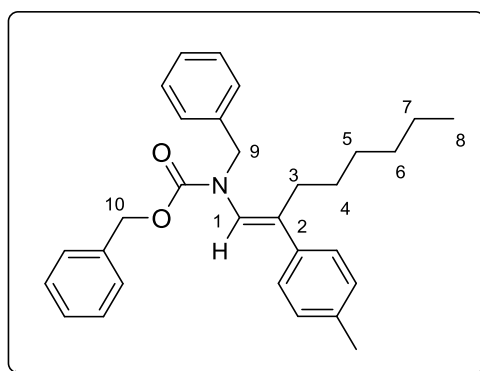
Following the general procedure **B**, using 1-bromo-3,4,5-trimethoxybenzene (1.235 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **11** as a colorless oil (623 mg, 73 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.26 (m, 10H, **H_{ar}**), 6.40 (s, 2H, **H_{ar}**), 6.05 (s, 1H, **H₁**), 5.20 (s, 2H, **H₁₀**), 4.67 (s, 2H, **H₉**), 2.37-2.25 (m, 2H, **H₃**), 1.26-1.10 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, *J* = 8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.66 (N-C=O), 152.9 (2x**C_{ar}**), 140.1 (**C_{ar}**), 137.95 (2x**CH_{ar}**), 137.60 (**C_{ar}**), 128.72 (2x**CH_{ar}**), 128.45 (**C₁**), 128.41 (2x**CH_{ar}**), 128.23 (2x**CH_{ar}**), 128.10 (**C_{ar}**), 127.99 (2x**CH_{ar}**), 127.48 (**C_{ar}**), 118.33 (**C₂**), 104.22 (2x**CH_{ar}**), 67.62 (**C₁₀**), 60.88 (**C_{OMe}**), 56.11 (2x**C_{OMe}**), 44.25 (**C₉**), 31.47 (**C₆**), 29.72 (**C₃**), 29.40 (**C₅**), 27.17 (**C₄**), 22.53 (**C₇**), 14.02 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₂H₄₀NO₅ [**M**+H]⁺ 518.2901, found 518.2899.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-(4-methylphenyl)oct-1-en-1-yl]carbamate (12**)**



MW: 441.62 g.mol⁻¹

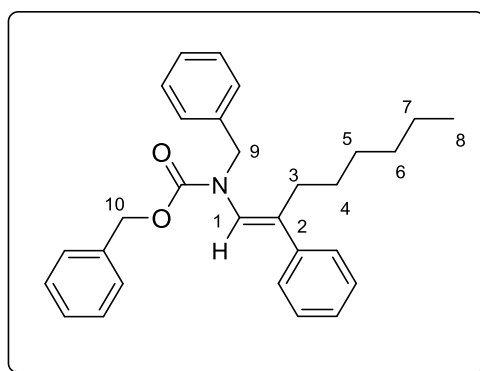
Following the general procedure **B**, using 4-bromotoluene (0.855 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **12** as a colorless oil (538 mg, 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.09 (m, 14H, **H_{ar}**), 6.03 (s, 1H, **H₁**), 5.18 (s, 2H, **H₁₀**), 4.65 (s, 2H, **H₉**), 2.33 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.32-2.25 (m, 2H, **H₃**), 1.20-1.07 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, $J = 8$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.3 (N-C=O), 137.4 (**C_{ar}**), 137.2 (**C_{ar}**), 136.8 (**C_{ar}**), 136.6 (**C_{ar}**), 129.0 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (3x**CH_{ar}**), 127.9 (**C₁**) 127.4 (**CH_{ar}**), 126.7 (2x**CH_{ar}**), 118.7 (**C₂**), 67.3 (**C₁₀**), 53.2 (**C₉**), 31.5 (**C₆**), 29.4 (**C₃**), 29.4 (**C₅**), 27.2 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 21.1 (**C_{Me}**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₀H₃₆NO₂ [M+H]⁺ 442.2741, found 442.2740.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-phenyloct-1-en-1-yl]carbamate (13**)**



MW: 427.59 g.mol⁻¹

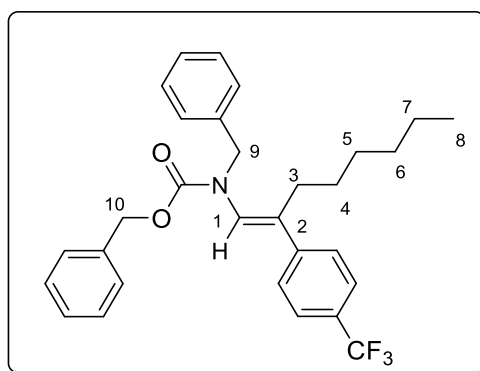
Following the general procedure **B**, using bromobenzene (0.785 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **13** as a colorless oil (564 mg, 69 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.24 (m, 15H, **H_{ar}**), 6.07 (s, 1H, **H₁**), 5.19 (s, 2H, **H₁₀**), 4.66 (s, 2H, **H₉**), 2.35-2.25 (m, 2H, **H₃**), 1.19-1.07 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, J = 8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (N-C=O), 139.8 (**C_{ar}**), 137.5 (**C_{ar}**), 136.6 (**C_{ar}**), 128.4 (3x**CH_{ar}**), 128.4 (3x**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 128.0 (2x**CH_{ar}**), 127.7 (**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 126.9 (2x**CH_{ar}**), 120.8 (**C₂**), 118.7 (**C₁**), 67.4 (**C₁₀**), 53.2 (**C₉**), 31.5 (**C₆**), 29.6 (**C₃**), 29.4 (**C₅**), 27.2 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₉H₃₄NO₂ [M+H]⁺ 428.2584, found 428.2585.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]oct-1-en-1-yl]carbamate (14**)**



MW: 495.59 g.mol⁻¹

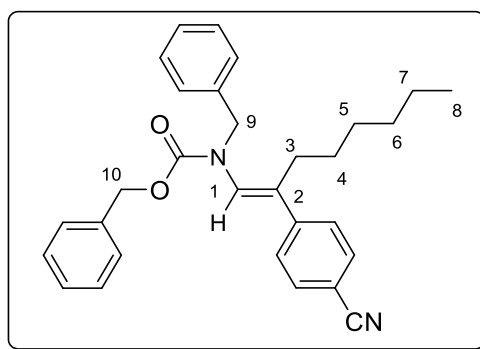
Following the general procedure **B**, using 4-bromo- α,α,α -trifluorotoluene (1.125 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **14** as a colorless oil (564 mg, 69 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.53 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.31-7.09 (m, 12H, **H_{ar}**), 6.13 (s, 1H, **H₁**), 5.20 (s, 2H, **H₁₀**), 4.67 (s, 2H, **H₉**), 2.34-2.30 (m, 2H, **H₃**), 1.26-1.07 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, $J = 8$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.2 (N-C=O), 140.4 (**C_{ar}**), 136.8 (**C_{ar}**), 133.0 (**C_{ar}**), 128.5 (3x**CH_{ar}**), 128.4 (3x**CH_{ar}**), 128.0 (3x**CH_{ar}**), 127.8 (**C₁**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 127.1 (3x**CH_{ar}**), 125.2 (**C_{CF₃}**), 118.6 (**C₂**), 67.6 (**C₁₀**), 53.1 (**C₉**), 31.4 (**C₆**), 29.5 (**C₃**), 29.3 (**C₅**), 27.1 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₀H₃₃F₃NO₂ [M+H]⁺ 496.2458, found 496.2457.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-(4-cyanophenyl)oct-1-en-1-yl]carbamate (15**)**



MW: 452.60 g.mol⁻¹

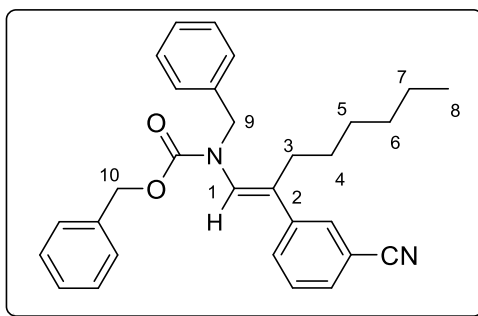
Following the general procedure **B**, using 4-bromobenzonitrile (0.910 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **15** as a colorless oil (440 mg, 59 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.30-7.23 (m, 12H, **H_{ar}**), 6.14 (s, 1H, **H₁**), 5.18 (s, 2H, **H₁₀**), 4.66 (s, 2H, **H₉**), 2.35-2.25 (m, 2H, **H₃**), 1.26-1.13 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, J = 8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (N-C=O), 144.8 (**C_{ar}**), 137.2 (**C_{ar}**), 136.3 (**C_{ar}**), 132.1 (3x**CH_{ar}**), 128.6 (3x**CH_{ar}**), 128.5 (3x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.9 (**C₁**), 127.6 (**CH_{ar}**), 127.5 (3x**CH_{ar}**), 118.8 (**C₂**), 110.9 (**C_{CN}**), 67.7 (**C₁₀**), 53.1 (**C₉**), 31.4 (**C₆**), 29.7 (**C₃**), 29.3 (**C₅**), 27.1 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₀H₃₃N₂O₂ [M+H]⁺ 453.2536, found 453.2533.

Benzyl *N*-benzyl-*N*-[(1*E*)-2-(3-cyanophenyl)oct-1-en-1-yl]carbamate (17**)**



MW: 452.60 g.mol⁻¹

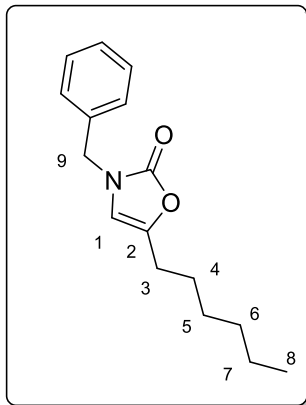
Following the general procedure **B**, using 3-bromobenzonitrile (0.910 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **17** as a colorless oil (410 mg, 55 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.42 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.31-7.23 (m, 11H, **H_{ar}**), 6.10 (s, 1H, **H₁**), 5.20 (s, 2H, **H₁₀**), 4.67 (s, 2H, **H₉**), 2.35-2.25 (m, 2H, **H₃**), 1.26-1.04 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.83 (t, *J* = 8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (N-C=O), 144.8 (**C_{ar}**), 137.1 (**C_{ar}**), 131.2 (**CH_{ar}**), 130.8 (**CH_{ar}**), 130.4 (**CH_{ar}**), 129.1 (**C₁**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (3x**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 128.0 (3x**CH_{ar}**), 127.6 (**CH_{ar}**), 120.8 (**C₂**), 118.7 (**C_{ar}**), 112.6 (**C_{CN}**), 67.7 (**C₁₀**), 53.1 (**C₉**), 31.4 (**C₆**), 29.4 (**C₃**), 29.2 (**C₅**), 27.1 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 13.9 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₀H₃₃N₂O₂ [M+H]⁺ 453.2537, found 453.2536.

3-Benzyl-5-hexyloxazol-2(3H)-one (20)



MW: 259.35 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl benzyl(oct-1-yn-1-yl)carbamate (70 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **20** as a white gum (49.5 mg, 97 %).

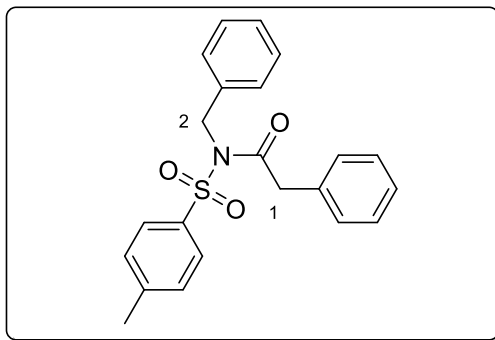
Following the general procedure **F**, using tert-butyl benzyl(oct-1-yn-1-yl)carbamate **99** (77 mg, 0.245 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **20** as a white gum (62 mg, 99 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.23 (m, 5H, **H_{ar}**), 5.99 (s, 1H, **H₁**), 4.66 (s, 2H, **H₉**), 2.33 (t, J = 8.75 Hz, 2H, **H₃**), 1.53-1.47 (m, 2H, **H₄**), 1.31-1.24 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.8 (N-C=O), 141.2 (**C₂**), 135.6 (**C_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 109.0 (**C₁**), 47.5 (**C₉**), 31.3 (**C₆**), 28.5 (**C₃**), 26.4 (**C₅**), 25.9 (**C₄**), 22.4 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₂NO₂ [M+H]⁺ : 260.1645 found 260.1648

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(phenylacetyl)benzenesulfonamide (23)**



MW: 379.47 g.mol⁻¹

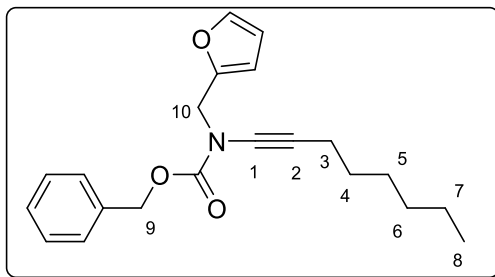
This compound was obtained as side product during the reaction optimization

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.33 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.25 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.99 (dd, J = 7.0 Hz, J = 2.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 5.08 (s, 2H, **H₂**), 3.87 (s, 2H, **H₁**), 2.43 (s, 2H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.4 (N-C=O), 145.1 (**C_{ar}**), 136.7 (**C_{ar}**), 136.7 (**C_{ar}**), 133.3 (**C_{ar}**), 129.8 (2x**CH_{ar}**), 129.4 (3x**CH_{ar}**), 128.8 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 127.3 (2x**CH_{ar}**), 49.8 (**C₂**), 43.0 (**C₁**), 21.8 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₂₁NSO₃ [M+Na]⁺ 402.11398, found 402.1136

Benzyl *N*-(2-furylmethyl)-*N*-oct-1-ynyl-carbamate (24**)**



MW: 339.44 g.mol⁻¹

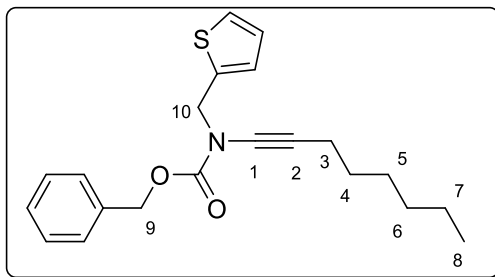
Following the general procedure **A**, using benzyl (furan-2-ylmethyl)carbamate (750 mg, 3.25 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **24** as a colorless oil (0.65 g, 58 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.34 (m, 6H, **H_{ar}**), 6.36 (s, 2H, **H_{ar}**), 5.26 (s, 2H, **H_{ar}**), 4.64 (s, 2H, **H₉**), 2.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H, **H₃**), 1.49 (qt, J = 7.2 Hz, 2H, **H₄**), 1.44-1.21 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (N-C=O), 149.6 (**C_{ar}**), 142.6 (**CH_{ar}**), 135.8 (**C_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.8 (**CH_{ar}**), 110.3 (**CH_{ar}**), 109.3 (**C_{ar}**), 72.7 (**C₁**), 70.2 (**C₂**), 68.4 (**C₉**), 46.6 (**C₁₀**), 31.4 (**C₆**), 28.9 (**C₅**), 28.4 (**C₄**), 22.6 (**C₇**), 18.5 (**C₃**), 14.2 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₆NO₃ [M+H]⁺ : 340.190720 found 340.190686

Benzyl *N*-oct-1-ynyl-*N*-(2-thienylmethyl)carbamate (25**)**



MW: 355.5 g.mol⁻¹

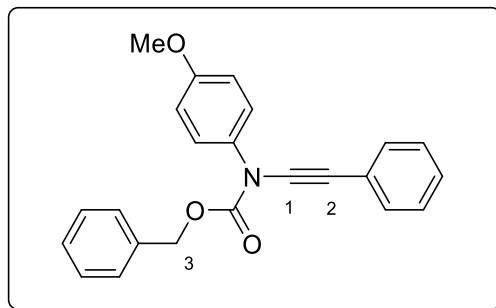
Following the general procedure **A**, using benzyl (thiophen-2-ylmethyl)carbamate (750 mg, 3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **25** as a colorless oil (0.710 g, 65 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.30 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.25-7.23 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.06-7.04 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.94 (t, J = 4.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 5.21 (s, 2H, **H₉**), 4.75 (s, 2H, **H₁₀**), 2.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H, **H₃**), 1.46 (qt, J = 7.2 Hz, 2H, **H₄**), 1.39-1.23 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (N-C=O), 137.9 (**C_{ar}**), 135.8 (**C_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.7 (**CH_{ar}**), 127.6 (**CH_{ar}**), 126.6 (2x**CH_{ar}**), 125.9 (**CH_{ar}**), 73.2 (**C₁**), 71.3 (**C₂**), 68.4 (**C₉**), 48.6 (**C₁₀**), 31.4 (**C₆**), 28.9 (**C₅**), 28.5 (**C₄**), 22.6 (**C₇**), 18.5 (**C₃**), 14.2 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₆NSO₂ [M+H]⁺ : 356.167876 found 356.168183.

Benzyl *N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (26**)**



MW: 357.41 g.mol⁻¹

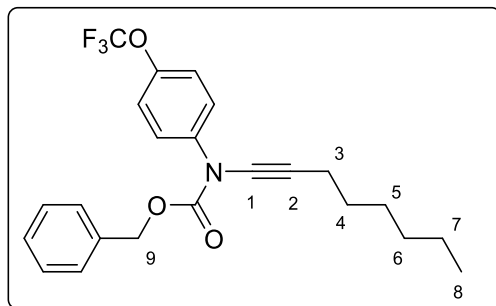
Following the general procedure **A**, using *N*-(benzyloxycarbonyl)-4-methoxyaniline (1 g, 3.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **26** as a colorless oil (730 mg, 54 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.24 (m, 12H, *H*_{ar}), 6.94-6.85 (m, 2H, *H*_{ar}), 5.30 (s, 2H, *H*₃), 3.78 (s, 3H, *H*_{OMe}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.6 (*C*_{ar}), 154.5 (N-C=O), 135.6 (*C*_{ar}), 132.4 (*C*_{ar}), 131.2 (2x*CH*_{ar}), 128.6 (2x*CH*_{ar}), 128.4 (2x*CH*_{ar}), 128.3 (2x*CH*_{ar}), 128.0 (2x*CH*_{ar}), 127.6 (*CH*_{ar}), 126.4 (*CH*_{ar}), 123.1 (*C*_{ar}), 114.3 (2x*CH*_{ar}), 83.4 (*C*₁), 70.0 (*C*₂), 68.9 (*C*₃), 55.54 (*C*_{OMe}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₀NO₃ [M+H]⁺ : 358.143770 found 358.144064

Benzyl *N*-oct-1-ynyl-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]carbamate (27**)**



MW: 419.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using benzyl (4-(trifluoromethoxy)phenyl)carbamate (1 g, 3.25 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **27** as a colorless oil (400 mg, 29 %).

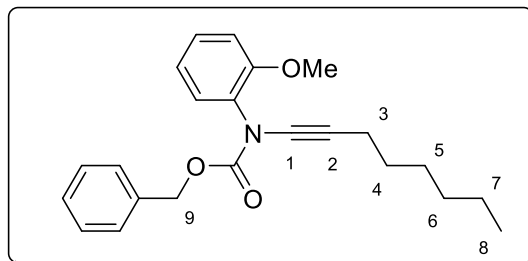
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.53 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.42-7.35 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.23-7.20 (m, 2H, **H_{ar}**), 5.29 (s, 2H, **H₃**), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H₃**), 1.55-1.50 (m, 2H, **H₄**), 1.42-1.25 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.5 (N-C=O), 147.5 (**C_{ar}**), 138.4 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 125.5 (2x**CH_{ar}**), 121.3 (2x**CH_{ar}**), 73.1 (**C₂**), 70.7 (**C₁**), 68.8 (**C₉**), 31.3 (**C₆**), 28.8 (**C₅**), 28.5 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 18.4 (**C₃**), 14.1 (**C₈**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -58.1.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₅NF₃O₃ [M+H]⁺ 420.178105 found 420.177546

Benzyl *N*-(2-methoxyphenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (28**)**



MW: 365.47 g.mol⁻¹

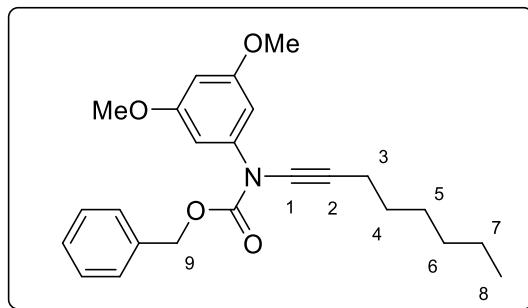
Following the general procedure **A**, using benzyl (2-methoxyphenyl)carbamate (1.5 g, 5.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **28** as a orange oil (1.15 g, 53 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.29 (m, 7H, **H_{ar}**), 6.99-6.93 (m, 2H, **H_{ar}**), 5.24 (s, 2H, **H_{ar}**), 3.77 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H_{ar}**), 1.50 (qt, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H₄**), 1.41-1.24 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.1 (**C_{ar}**), 154.5 (N-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 129.5 (**CH_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 128.0 (**CH_{ar}**), 127.8 (2x**CH_{ar}**), 120.7 (**CH_{ar}**), 112.1 (**CH_{ar}**), 74.5 (**C₂**), 68.4 (**C₉**), 67.8 (**C₁**), 55.7 (**C_{OMe}**), 31.4 (**C₆**), 28.9 (**C₅**), 28.5 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 18.5 (**C₃**), 14.1 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₈NO₃ [M+H]⁺ : 366.206370 found 366.206028

Benzyl *N*-(3,5-dimethoxyphenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (29**)**



MW: 395.50 g.mol⁻¹

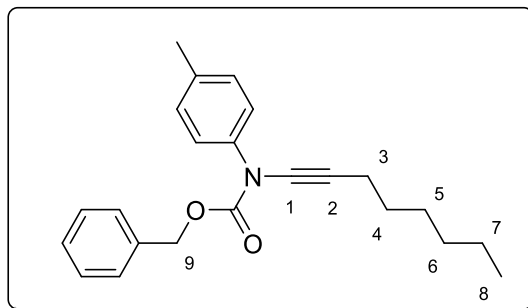
Following the general procedure **A**, using benzyl (3,5-dimethoxyphenyl)carbamate (1.5 g, 5.22 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **29** as a colorless oil (1.24 g, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.33 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.37 (t, J = 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 5.29 (s, 2H, **H₉**), 3.77 (s, 6H, 2x**H_{OMe}**), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 1.60-1.50 (m, 2H, **H₄**), 1.46-1.34 (m, 2H, **H₅**), 1.31-1.27 (m, 4H, **H₆₋₇**), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (2x**C_{ar}**), 154.5 (N-C=O), 141.6 (**C_{ar}**), 135.6 (**C_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.0 (2x**CH_{ar}**), 102.9 (2x**CH_{ar}**), 99.0 (**CH_{ar}**), 73.5 (**C₂**), 70.4 (**C₁**), 68.6 (**C₉**), 55.4 (**C_{2xOMe}**), 31.4 (**C₆**), 28.9 (**C₅**), 28.5 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 18.5 (**C₃**), 14.1 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₂₉NO₄ [M+H]⁺ : 396.216935 found 396.216902.

Benzyl *N*-(2-phenylethynyl)-*N*-(*p*-tolyl)carbamate (30**)**



MW: 349.47 g.mol⁻¹

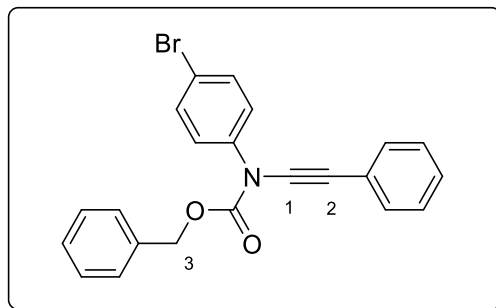
Following the general procedure **A**, using benzyl (*p*-methylphenyl)carbamate (1.5 g, 6.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **32** as a colorless oil (1.64 g, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.38 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 5.33 (s, 2H, **H₉**), 2.40-2.36 (m, 5H, **H_{3-Me}**), 1.59-1.57 (m, 2H, **H₄**), 1.45-1.40 (m, 2H, **H₅**), 1.36-1.33 (m, 4H, **H₆₋₇**), 0.95 (t, J = 6.7 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.9 (N-C=O), 137.6 (**C_{ar}**), 136.5 (**C_{ar}**), 135.7 (**C_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 128.0 (2x**CH_{ar}**), 124.5 (2x**CH_{ar}**), 74.0 (**C₂**), 69.7 (**C₁**), 68.5 (**C₉**), 31.4 (**C₆**), 28.9 (**C₅**), 28.6 (**C₄**), 22.6 (**C₇**), 21.0 (**C_{Me}**), 18.5 (**C₃**), 14.1 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₈NO₂ [M+H]⁺ : 350.211456 found 350.211478

Benzyl *N*-(4-bromophenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (31**)**



MW: 406.28 g.mol⁻¹

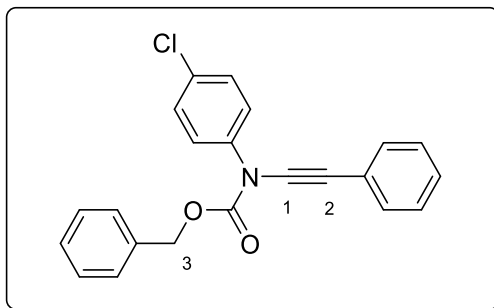
Following the general procedure **A**, using benzyl 4-bromophenylcarbamate (1 g, 3.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **30** as a brown oil (550 mg, 41 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.27 (m, 14H, **H_{ar}**), 5.31 (s, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.8 (N-C=O), 138.5 (**C_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}**), 132.1 (2x**CH_{ar}**), 131.2 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.0 (**CH_{ar}**), 127.9 (**CH_{ar}**), 126.0 (2x**CH_{ar}**), 122.7 (**C_{ar}**), 120.4 (**C_{ar}**), 82.14 (**C₁**), 71.0 (**C₂**), 69.16 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₁₇NBrO₂ [M+H]⁺ : 406.043636 found 406.043717

Benzyl *N*-(4-chlorophenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (32)



MW: 361.83 g.mol⁻¹

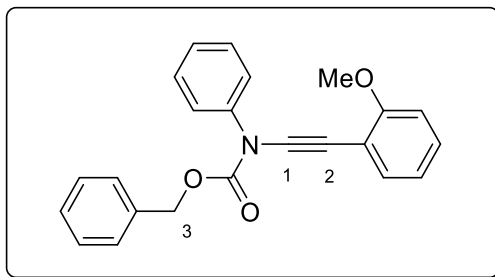
Following the general procedure **A**, using benzyl 4-chlorophenylcarbamate (1 g, 3.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **31** as a colorless oil (540 mg, 39%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.57 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.55-7.39 (m, 10H, **H_{ar}**), 7.37-7.34 (m, 2H, **H_{ar}**), 5.40 (s, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.9 (N-C=O), 138.0 (**C_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 132.4 (**C_{ar}**), 131.3 (2x**CH_{ar}**), 129.1 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.0 (2x**CH_{ar}**), 127.9 (**CH_{ar}**), 125.7 (**CH_{ar}**), 122.75 (**C_{ar}**), 82.2 (**C₁**), 71.4 (**C₂**), 69.2 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₁₇NCIO₂ [M+H]⁺ : 362.094233 found 362.094222

Benzyl *N*-[2-(2-methoxyphenyl)ethynyl]-*N*-phenyl-carbamate (33**)**



MW: 357.41 g.mol⁻¹

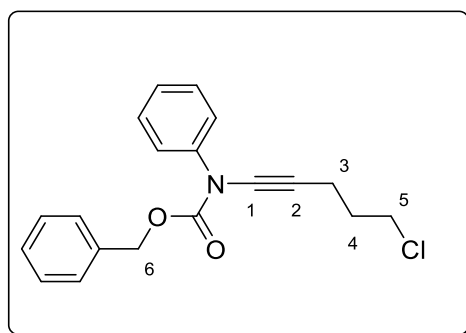
Following the general procedure **A**, benzyl phenylcarbamate (0.780 g, 3.4 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **33** as a colorless oil (690 mg, 57 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.60 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.47-7.22 (m, 10H, **H_{ar}**), 6.90-6.84 (s, 2H, **H₃**), 5.34 (s, 2H, **H₃**), 3.81 (s, 3H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (**C_{ar}**), 154.1 (N-C=O), 139.6 (**C₂**), 135.5 (**C_{ar}**), 132.9 (**CH_{ar}**), 129.1 (**CH_{ar}**), 128.9 (3x**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 126.7 (**CH_{ar}**), 124.3 (2x**CH_{ar}**), 120.4 (**CH_{ar}**), 112.3 (**C_{ar}**), 110.7 (**C_{ar}**), 86.4 (**C₂**), 68.8 (**C₃**), 67.2 (**C₁**), 55.8 (**C_{OMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₀NO₃ [M+H]⁺ : 358.143770 found 358.143388

Tert-butyl (5-chloropent-1-yn-1-yl)(phenyl)carbamate (34**)**



MW: 327.81 g.mol⁻¹

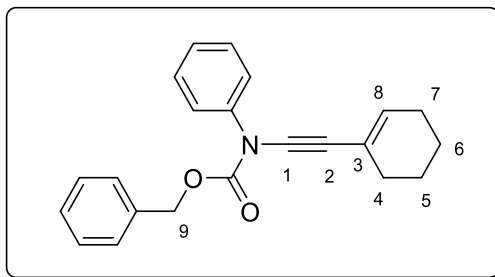
Following the general procedure **A**, using benzyl phenylcarbamate (2.22 g, 8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **34** as a colorless oil (3.97 g, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.45 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.39-7.29 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.22-7.20 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.24 (s, 2H, **H₆**), 3.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H, **H₅**), 2.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H, **H₃**), 1.95-1.88 (m, 2H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (N-C=O), 139.7 (**C_{ar}**), 135.5 (**C_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 126.8 (**CH_{ar}**), 124.5 (2x**CH_{ar}**), 74.7 (**C₂**), 68.9 (**C₆**), 68.0 (**C₁**), 43.7 (**C₅**), 31.6 (**C₄**), 16.0 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₉NO₂Cl [M+H]⁺ : 328.109883 found 328.109869

Benzyl *N*-[2-(cyclohexen-1-yl)ethynyl]-*N*-phenyl-carbamate (35**)**



MW: 331.42 g.mol⁻¹

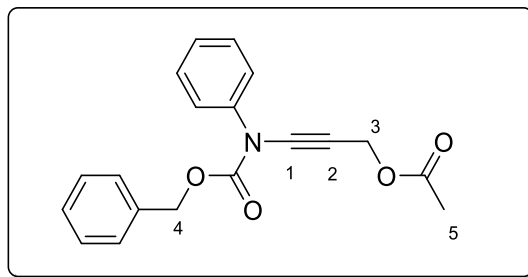
Following the general procedure **A**, using benzyl phenylcarbamate (1 g, 4.4 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **35** as a colorless oil (420 mg, 28%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.47-7.36 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.10 (m, 1H, **H₈**), 5.33 (s, 2H, **H₉**), 2.21-2.11 (m, 4H, **H₄₋₇**), 1.70-1.60 (m, 4H, **H₅₋₆**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.3 (N-C=O), 139.8 (**C_{ar}**), 135.6 (**C₈**), 133.7 (**C_{ar}**), 128.9 (2x**C_{ar}**), 128.5 (2x**C_{ar}**), 128.2 (**C_{ar}**), 127.8 (2x**C_{ar}**), 126.7 (**C_{ar}**), 124.4 (2x**C_{ar}**), 120.4 (**C₃**), 80.3 (**C₁**), 72.0 (**C₂**), 68.7 (**C₉**), 29.4 (**C₄**), 25.7 (**C₇**), 22.4 (**C₆**), 21.6 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₂₂NO₂ [M+H]⁺ : 332.164505 found 332.164595

3-(N-benzyloxycarbonylanilino)prop-2-ynyl acetate (36**)**



MW: 323.35 g.mol⁻¹

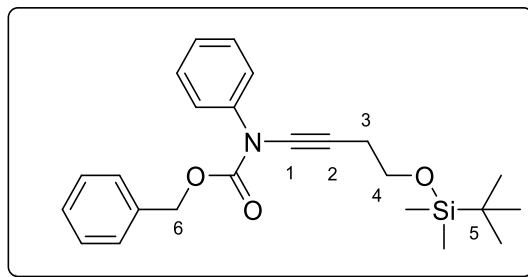
Following the general procedure **A**, using benzyl phenylcarbamate (0.8 g, 3.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **36** as a colorless oil (590 mg, 52 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.43 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.41-7.36 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.30-7.27 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.29 (s, 2H, **H₄**), 4.86 (s, 2H, **H₃**), 2.08 (s, 3H **H₅**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C-C=O), 154.2 (N-C=O), 139.0 (**C_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}**), 129.1 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 128.0 (2x**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 124.7 (2x**CH_{ar}**), 80.2 (**C₂**), 69.0 (**C₄**), 65.0 (**C₁**), 52.8 (**C₃**), 20.9 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₇NO₄ [M+Na]⁺ : 346.104979 found 346.104979

Benzyl *N*-[4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxybut-1-ynyl]-*N*-phenyl-carbamate (37**)**



MW: 409.6 g.mol⁻¹

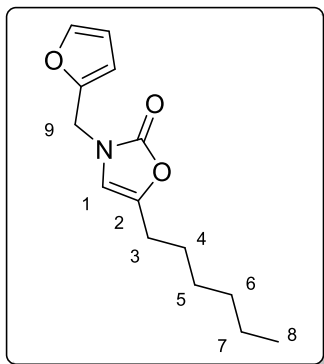
Following the general procedure **A**, using benzyl phenylcarbamate (1 g, 4.4 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **37** as a colorless oil (1.05 g, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.51 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.45-7.36 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.33-7.23 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.32 (s, 2H, **H_{ar}**), 3.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, **H_{ar}**), 2.60 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, **H_{ar}**), 0.94 (s, 9H, **H_{tert-butyl}**), 0.10 (s, 6H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.7 (N-C=O), 139.9 (**C_{ar}**), 128.9 (2x**C_{ar}**), 128.6 (2x**C_{ar}**), 128.5 (**C_{ar}**), 128.3 (**C_{ar}**), 128.0 (2x**C_{ar}**), 126.7 (**C_{ar}**), 124.6 (2x**C_{ar}**), 74.6 (**C₂**), 68.7 (**C₆**), 66.9 (**C₁**), 62.1 (**C₃**), 25.9 (**C_{tert-butyl}**), 22.9 (**C₃**), 18.3 (**C₅**), -5.24 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₃₂NSiO₃ [M+H]⁺ : 410.214597 found 410.214482

3-(2-furylmethyl)-5-hexyl-oxazol-2-one (38)



MW: 249.31 g.mol⁻¹

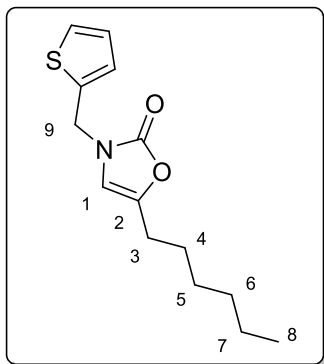
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-(2-furylmethyl)-*N*-oct-1-ynyl-carbamate (68 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **38** as a colorless oil (38 mg, 77 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.38 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.36-6.32 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.14 (s, 1H, **H_{ar}**), 4.66 (s, 2H, **H₉**), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, **H₃**), 1.52 (qt, $J = 7.2$ Hz, 2H, **H₄**), 1.33-1.25 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (N-C=O), 148.7 (**C_{ar}**), 143.1 (**CH_{ar}**), 141.2 (**C₂**), 110.6 (**CH_{ar}**), 109.1 (**CH_{ar}**), 109.1 (**C₁**), 40.2 (**C₉**), 31.4 (**C₆**), 28.6 (**C₃**), 26.4 (**C₅**), 25.9 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₂₀NO₃ [M+H]⁺ : 250.143770 found 250.143662

5-hexyl-3-(2-thienylmethyl)oxazol-2-one (39)



MW: 265.37 g.mol⁻¹

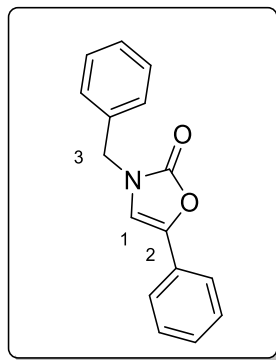
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-oct-1-ynyl-*N*-(2-thienylmethyl)carbamate (71 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **39** as a colorless oil (40 mg, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (t, J = 5.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.00 (t, J = 4.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.11 (s, 1H, **H₁**), 4.86 (s, 2H, **H₉**), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **H₃**), 1.53 (qt, J = 7.4 Hz, 2H, **H₄**), 1.35-1.27 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (N-C=O), 141.3 (**C₂**), 137.6 (**C_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 127.1 (**CH_{ar}**), 126.2 (**CH_{ar}**), 108.7 (**C₁**), 42.1 (**C₉**), 31.4 (**C₆**), 28.5 (**C₃**), 26.4 (**C₅**), 25.9 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₂₀NSO₂ [M+H]⁺ : 266.121116 found 266.120926

3-Benzyl-5-phenyloxazol-2(3H)-one (40)



MW: 251.29 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl benzyl(phenylethynyl)carbamate (68 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **40** as a white gum (39 mg, 79%).

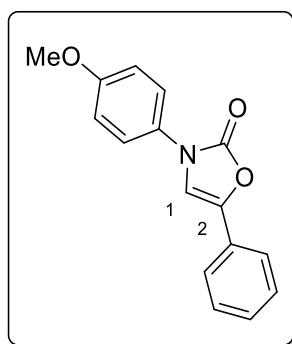
Following the general procedure **F**, using *tert*-butyl benzyl(phenylethynyl)carbamate **105** (104 mg, 0.34 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **40** as a white gum (70 mg, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.31 (m, 9H, H_{ar}), 7.27 (t, J = 7.4, 1H, H_{ar}), 6.65 (s, 1H, H_1), 4.80 (s, 2H, H_3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.9 (N-C=O), 139.2 (C_2), 135.2 (C_{ar}), 129.0 (2x CH_{ar}), 128.7 (2x CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.9 (2x CH_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 122.8 (2x CH_{ar}), 108.8 (C_1). 47.8 (C_3).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₄NO₂ [M+H]⁺ : 251.0946 found 251.0937

3-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-oxazol-2-one (41)



MW: 267.28 g.mol⁻¹

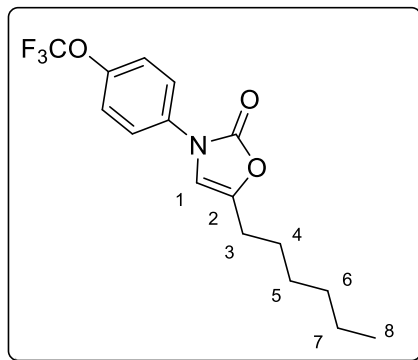
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (71.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **41** as a yellow gum (50 mg, 94 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.49 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.43-7.39 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.34-7.39 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.08 (s, 1H, **H₁**), 6.99-6.97 (m, 2H, **H_{ar}**), 3.84 (s, 3H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.3 (**C_{ar}**), 152.9 (N-C=O), 139.6 (**C₂**), 128.9 (2x**C_{ar}**), 128.5 (**C_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 127.1 (**C_{ar}**), 123.1 (2x**C_{ar}**), 123.1 (2x**CH_{ar}**), 114.7 (2x**CH_{ar}**), 109.2 (**C₁**), 55.58 (**C_{OMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₄NO₃ [M+H]⁺ : 268.096820 found 268.096861

5-hexyl-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]oxazol-2-one (42)



MW: 329.32 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-oct-1-ynyl-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]carbamate (84 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **42** as a colorless oil (62.5 mg, 95 %).

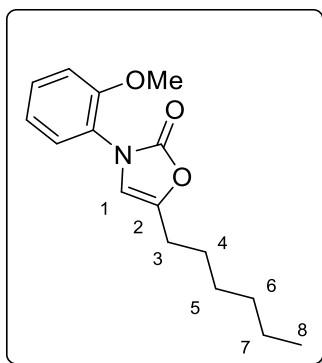
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.59 (s, 1H, **H_{ar}**), 2.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **H₃**), 1.60-1.25 (m, 2H, **H₄**), 1.44-1.28 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.1 (N-C=O), 146.7 (**C_{ar}**), 142.4 (**C₂**), 134.3 (**C_{ar}**), 122.0 (2x**CH_{ar}**), 121.8 (2x**CH_{ar}**), 108.5 (**C₁**), 31.4 (**C₆**), 28.6 (**C₃**), 26.4 (**C₅**), 25.9 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -58.1.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₉NF₃O₃ [M+H]⁺ : 330.131155 found 330.131089

5-hexyl-3-(2-methoxyphenyl)oxazol-2-one (43)



MW: 275.35 g.mol⁻¹

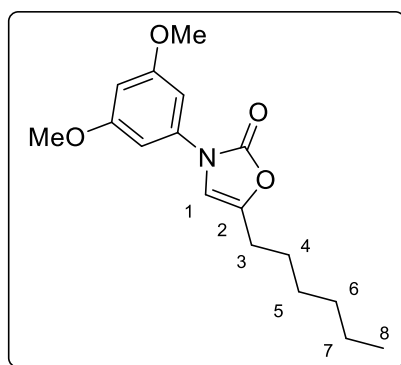
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-(2-methoxyphenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (73 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **43** as a colorless oil (45 mg, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.45 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.32-7.28 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.02-6.97 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.41 (s, 1H, **H₁**), 3.84 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, **H₃**), 1.60 (qt, $J = 7.5$ Hz, 2H, **H₄**), 1.37-1.29 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.4 (N-C=O), 153.6 (**C_{ar}**), 140.5 (**C₂**), 129.1 (**CH_{ar}**), 127.1 (**CH_{ar}**), 124.1 (**C_{ar}**), 120.9 (**CH_{ar}**), 112.2 (**CH_{ar}**), 111.9 (**C₁**), 55.8 (**C_{OMe}**), 31.4 (**C₆**), 28.6 (**C₃**), 26.4 (**C₅**), 25.9 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₂NO₃ [M+H]⁺ : 276.59420 found 276.159392

3-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-phenyl-oxazol-2-one (44)



MW: 305.37 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-(3,5-dimethoxyphenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (79 mg, 0.2 mmol, 1 eq). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **44** as a white gum (56 mg, 92 %).

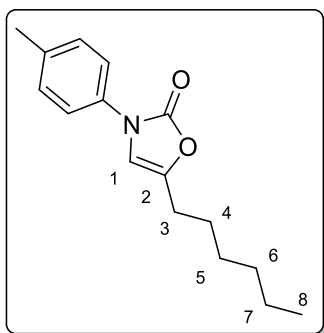
Following the general procedure **F**, using *tert*-butyl (3,5-dimethoxyphenyl)(oct-1-yn-1-yl)carbamate **100** (93 mg, 0.26 mmol, 1 eq). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **44** as a white gum (78 mg, 99 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.77-6.74 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.53 (s, 1H, **H₁**), 6.35-6.32 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.80 (s, 6H, **H_{OMe}**), 2.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **H₃**), 1.61-1.57 (m, 2H, **H₄**), 1.35-1.27 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.3 (2x**C_{ar}**), 153.0 (N-C=O), 141.9 (**C₂**), 137.5 (**C_{ar}**), 108.9 (**C₁**), 98.9 (2x**CH_{ar}**), 98.0 (**CH_{ar}**), 55.5 (**C_{OMe}**), 31.4 (**C₆**), 28.6 (**C₃**), 26.4 (**C₅**), 25.9 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₂₄NO₄ [M+H]⁺ : 306.169985 found 306.170034

5-phenyl-3-(p-tolyl)oxazol-2-one (45)



MW: 259.35 g.mol⁻¹

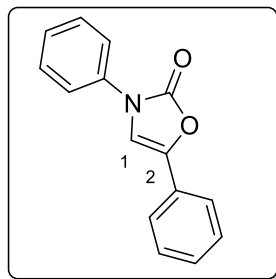
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-(2-phenylethynyl)-*N*-(p-tolyl)carbamate (70 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **45** as a colorless oil (42.5 mg, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.40 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.22-7.17 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.53 (s, 1H, **H₁**), 2.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **H₃**), 2.36 (s, 3H, **H_{Me}**), 1.66-1.54 (m, 2H, **H₄**), 1.42-1.22 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.95-0.80 (m, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.4 (N-C=O), 141.7 (**C₂**), 135.9 (**C_{ar}**), 133.3 (**C_{ar}**), 129.8 (2x**CH_{ar}**), 120.6 (2x**CH_{ar}**), 109.1 (**C₁**), 31.4 (**C₆**), 28.6 (**C₃**), 26.4 (**C₅**), 25.9 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 20.9 (**C_{Me}**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₂NO₂ [M+H]⁺ : 260.3562 found 260.3564

3,5-Diphenyloxazol-2(3H)-one (46)



MW: 237.26 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-phenyl-*N*-(phenyl-ethynyl)carbamate (65 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **46** as a white solid (39 mg, 82 %).

Following the general procedure **F**, using *tert*-butyl phenyl(phenylethynyl)carbamate **104** (65 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **46** as a white solid (85 mg, 99 %).

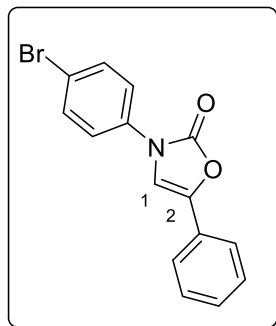
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.56 (dd, J = 7.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.17 (s, 1H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.5 (N-C=O), 139.8 (**C₂**), 135.4 (**C_{ar}**), 129.4 (2x**C_{ar}**), 128.8 (2x**C_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 126.8 (**C_{ar}**), 126.5 (**CH_{ar}**), 123.1 (2x**CH_{ar}**), 120.9 (2x**CH_{ar}**), 108.4 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₂NO₂ [M+H]⁺ : 237.0790 found 237.0793

Mp: 171-172°C

3-(4-bromophenyl)-5-phenyl-oxazol-2-one (47)



MW: 316.15 g.mol⁻¹

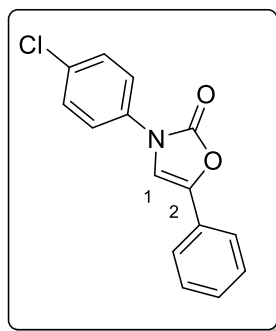
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-(4-bromophenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (81 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **47** as a brown gum (49 mg, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63-7.52 (m, 6H, *H*_{ar}), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*_{ar}), 7.36 (t, *J* = 7.3, 1H, *H*_{ar}), 7.15 (s, 1H, *H*₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.3 (N-C=O), 140.2 (*C*₂), 134.5 (*C*_{ar}), 132.5 (2x*CH*_{ar}), 128.9 (2x*CH*_{ar}), 128.8 (*CH*_{ar}), 126.6 (*C*_{ar}), 123.2 (2x*CH*_{ar}), 122.2 (2x*CH*_{ar}), 119.8 (*C*_{ar}), 107.5 (*C*₁).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₁NBrO₂ [*M*+*H*]⁺ : 315.996767 found 315.996712

3-(4-chlorophenyl)-5-phenyl-oxazol-2-one (48)



MW: 271.70 g.mol⁻¹

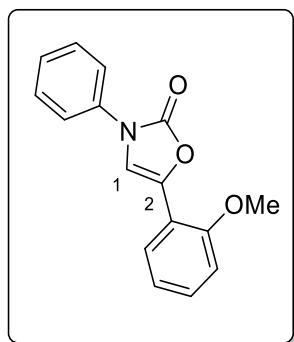
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-(4-chlorophenyl)-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate (72 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **48** as a white gum (39 mg, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.55 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.47-7.39 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.36 (t, *J* = 7.4, 1H, **H_{ar}**), 7.14 (s, 1H, **H₁**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.3 (N-C=O), 140.2 (**C₂**), 134.1 (**C_{ar}**), 132.1 (**C_{ar}**), 129.6 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 128.8 (**CH_{ar}**), 126.7 (**C_{ar}**), 123.2 (2x**CH_{ar}**), 122.1 (2x**CH_{ar}**), 107.9 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₁NCIO₂ [M+H]⁺ : 272.047283 found 272.047258

5-(2-methoxyphenyl)-3-phenyl-oxazol-2-one (49)



MW: 267.28 g.mol⁻¹

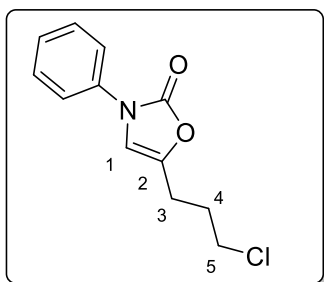
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-[2-(2-methoxyphenyl)ethynyl]-*N*-phenyl-carbamate (71.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **49** as a colorless oil (41.5 mg, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.71 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.41 (s, 1H, **H₁**), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.97 (s, 3H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (**C_{ar}**), 152.3 (N-C=O), 136.5 (**C₂**), 135.7 (**C_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (**CH_{ar}**), 126.5 (**CH_{ar}**), 125.2 (**CH_{ar}**), 121.2 (2x**CH_{ar}**), 121.0 (**CH_{ar}**), 116.0 (**C_{ar}**), 113.1 (**C₁**), 110.5 (**CH_{ar}**), 55.4 (**C_{OMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₄NO₃ [M+H]⁺ : 268.096820 found 268.097034

5-(3-chloropropyl)-3-phenyl-oxazol-2-one (50)



MW: 237.68 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl (5-chloropent-1-yn-1-yl)(phenyl)carbamate (65.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **50** as a colorless oil (34 mg, 72 %).

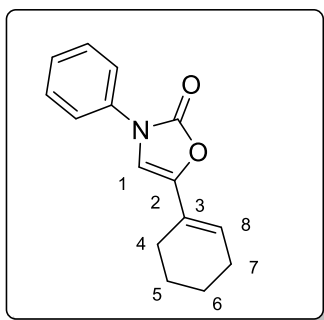
Following the general procedure **F**, using benzyl (5-chloropent-1-yn-1-yl)(phenyl)carbamate (85 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **50** as a colorless oil (55 mg, 88 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, J = 8.0, 2H, H_{ar}), 7.48-7.43 (m, 2H, H_{ar}), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.67 (s, 1H, H_1), 3.63 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H_5), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_3), 2. (qt, J = 6.7 Hz, 2H, H_4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.1 (N-C=O), 139.9 (C_2), 135.6 (C_{ar}), 129.4 (2x CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 120.7 (2x CH_{ar}), 110.5 (C_1), 43.6 (C_5), 29.2 (C_3), 23.1 (C_4).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₃NCIO₂ [M+H]⁺ : 238.062933 found 238.062836

5-(cyclohexen-1-yl)-3-phenyl-oxazol-2-one (51)



MW: 241.29 g.mol⁻¹

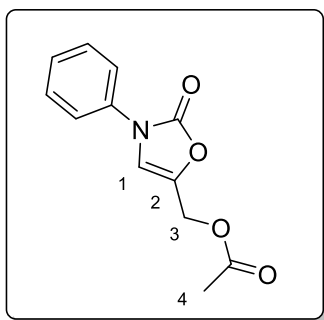
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-[2-(cyclohexen-1-yl)ethynyl]-*N*-phenyl-carbamate (66 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). the crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **51** as a colorless oil (39 mg, 81 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.64 (s, 1H, **H₁**), 6.26 (t, J = 4.2 Hz, 1H, **H₈**), 2.23-2.12 (m, 4H, **H₄₋₇**), 1.77-1.63 (m, 4H, **H₅₋₆**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.6 (N-C=O), 141.2 (**C₂**), 135.7 (**C_{ar}**), 129.4 (2x**C_{ar}**), 126.3 (**C_{ar}**), 125.1 (**C₈**), 123.3 (**C₃**), 120.8 (2x**C_{ar}**), 106.9 (**C₁**), 25.1 (**C₄**), 23.3 (**C₇**), 22.0 (**C₆**), 21.9 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₆NO₂ [M+H]⁺ : 242.117555 found 242.117832

(2-oxo-3-phenyl-oxazol-5-yl)methyl acetate (52)



MW: 233.22 g.mol⁻¹

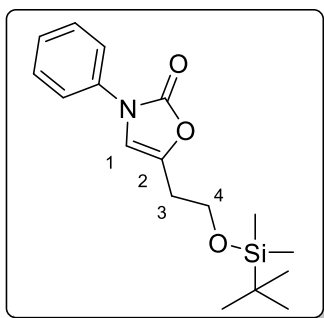
Following the general procedure **D**, using 3-(*N*-benzyloxycarbonylanilino)prop-2-ynyl acetate (64.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **52** as a colorless oil (34.5 mg, 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.35-7.30 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.00 (s, 1H, **H₁**), 4.93 (s, 2H, **H₃**), 2.14 (s, 3H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (C-C=O), 152.6 (N-C=O), 135.5 (**C₂**), 135.2 (**C₁**), 129.5 (2x**CH_{ar}**), 126.8 (**CH_{ar}**), 121.1 (2x**CH_{ar}**), 114.7 (**C₁**), 56.0 (**C₃**), 20.8 (**C₄**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₂NO₄ [M+H]⁺ : 234.076084 found 234.076040

5-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]-3-phenyl-oxazol-2-one (53)



MW: 319.48 g.mol⁻¹

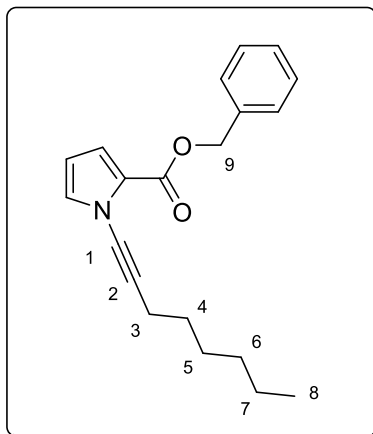
Following the general procedure **D**, using benzyl *N*-[4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxybut-1-ynyl]-*N*-phenyl-carbamate (82 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **53** as a colorless oil (61 mg, 96 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.31-7.19 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.67 (s, 1H, **H₁**), 3.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H, **H₄**), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H, **H₃**), 0.89 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.06 (s, 6H, **H_{2xMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.1 (N-C=O), 139.1 (**C₂**), 135.8 (**C_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 126.2 (**CH_{ar}**), 120.7 (2x**CH_{ar}**), 110.5 (**C₁**), 59.9 (**C₄**), 29.8 (**C₃**), 25.8 (**C_{3xMe}**), 18.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), -5.4 (**C_{2xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₂₆NSiO₃ [M+H]⁺ : 320.167647 found 320.167538

Benzyl 1-hept-1-ynylpyrrole-2-carboxylate (54)



MW: 309.41 g.mol⁻¹

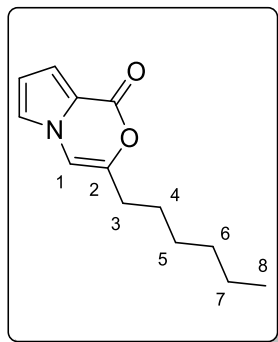
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (1 g, 4.96 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **54** as a colorless oil (1.15 g, 75 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.26 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.06-6.93 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.20-6.13 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.30 (s, 2H, **H₉**), 2.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, **H₃**), 1.58-1.55 (m, 2H, **H₄**), 1.46-1.20 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.5 (C-C=O), 136.1 (**C_{ar}**), 131.9 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (3x**CH_{ar}**), 125.3 (**C_{ar}**), 118.2 (**CH_{ar}**), 109.9 (**CH_{ar}**), 72.5 (**C₁**), 69.7 (**C₂**), 65.9 (**C₉**), 31.3 (**C₆**), 28.6 (**C₅**), 22.6 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 18.4 (**C₃**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₄NO₂ [M+H]⁺ : 310.180155 found 310.18221

3-hexylpyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (55)



MW: 219.28 g.mol⁻¹

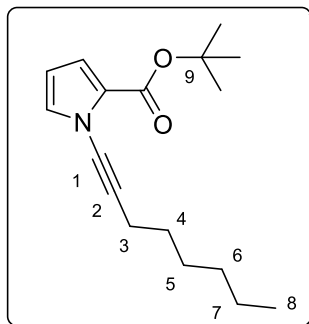
Following the general procedure **D**, using benzyl 1-hept-1-ynylpyrrole-2-carboxylate **54** (62 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **55** as a white solid (36 mg, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.04 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.79 (s, 1H, **H₁**), 6.52-6.50 (m, 1H, **H_{ar}**), 2.42-2.39 (m, 2H, **H₃**), 1.65-1.63 (m, 2H, **H₄**), 1.32-1.29 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.94-0.87 (m, 3H, **H₈**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.5 (C-C=O), 144.7 (**C₂**), 120.6 (**CH_{ar}**), 116.7 (**C_{ar}**), 115.1 (**CH_{ar}**), 112.8 (**CH_{ar}**), 104.6 (**C₁**), 31.5 (**C₃**), 30.9 (**C₆**), 28.6 (**C₅**), 26.6 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₈NO₂ [M+H]⁺ : 220.133205 found 220.133113

Tert-butyl 1-oct-1-ynylpyrrole-2-carboxylate (56**)**



MW: 275.39 g.mol⁻¹

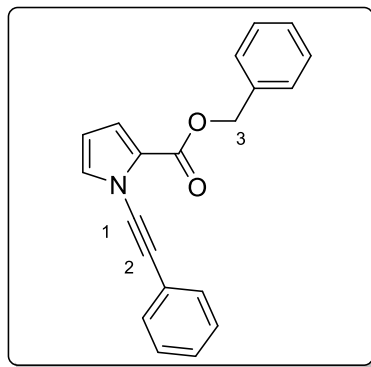
Following the general procedure **E**, using *tert*-Butyl 2-pyrrolicarboxylate (0.250 g, 1.25 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **56** as a colorless oil (280 mg, 81 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (dd, J = 2.8, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.83 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.13 (dd, J = 3.9, 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 2.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H, **H₃**), 1.56-1.54 (m, 11H, **H₄₋₉**), 1.46-1.44 (m, 2H, **H₅**), 1.33-1.31 (m, 4H, **H₆₋₇**), 0.92-0.88 (m, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (C-C=O), 131.3 (**CH_{ar}**), 126.9 (**C_{ar}**), 117.4 (**CH_{ar}**), 109.6 (**CH_{ar}**), 80.9 (**C_{(CH₃)₃}**), 72.1 (**C₁**), 69.1 (**C₂**), 31.4 (**C₆**), 28.7 (**C₅**), 28.6 (**C₄**), 28.3 (**C_{3xMe}**), 22.6 (**C₇**), 18.4 (**C₃**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₂₆NO₂ [M+H]⁺ : 276.195805 found 276.195870

Benzyl 1-(2-phenylethynyl)pyrrole-2-carboxylate (57**)**



MW: 301.35 g.mol⁻¹

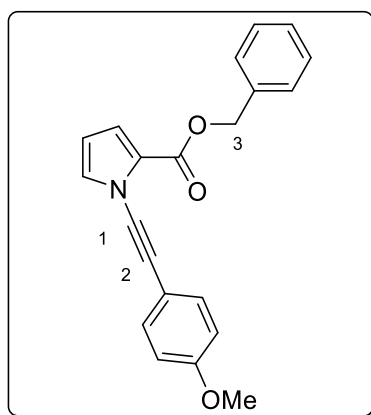
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (0.8 g, 4 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **57** as a brown oil (670 mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.41 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.35-7.30 (m, 6H, **H_{ar-1}**), 7.14-7.05 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.27-6.25 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.34 (s, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 131.5 (2x**CH_{ar}**), 131.5 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 125.7 (**C_{ar}**), 122.1 (**C_{ar}**), 119.0 (**CH_{ar}**), 110.8 (**CH_{ar}**), 81.3 (**C₂**), 69.6 (**C₁**), 66.2 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₆NO₂ [M+H]⁺ : 302.117555 found 302.117979

Benzyl 1-[2-(4-methoxyphenyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate (58**)**



MW: 331.37 g.mol⁻¹

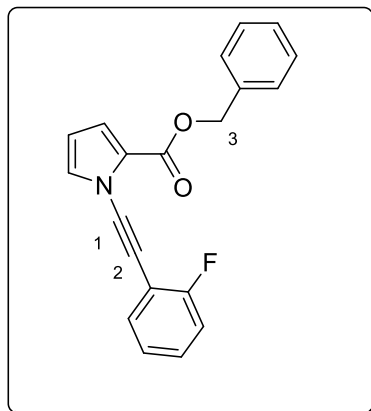
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolicarboxylate (0.510 g, 2.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **58** as an orange oil (722 mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.30 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.17-7.01 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.86-6.83 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.26-6.24 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.33 (s, 2H, **H₃**), 3.82 (s, 3H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (**C_{ar}**), 159.4 (C-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 133.2 (2x**CH_{ar}**), 131.5 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 125.6 (**C_{ar}**), 118.8 (**CH_{ar}**), 113.9 (2x**CH_{ar}**), 110.6 (**CH_{ar}**), 80.12 (**C₂**), 69.44 (**C₁**), 66.14 (**C₃**), 55.3 (**C_{OMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₁₈NO₃ [M+H]⁺ : 332.128120 found 332.127927

Benzyl 1-[2-(2-fluorophenyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate (59**)**



MW: 319.34 g.mol⁻¹

Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolicarboxylate (0.250 mg, 1.25 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **59** as a brown oil (316 mg, 79 %).

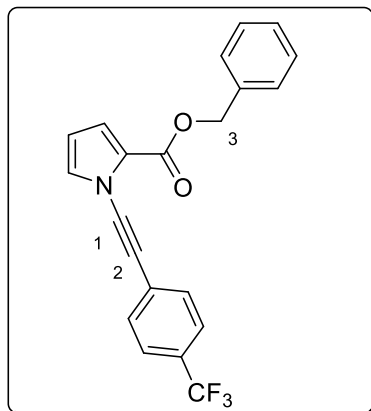
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.40 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.36-7.27 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.17-7.15 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.13-7.04 (m, 3H, **H_{ar}**), 6.29-6.27 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.35 (s, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.7 (**C_{ar}**, $J = 250$ Hz), 159.3 (C-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 133.5 (**CH_{ar}**), 131.5 (**CH_{ar}**), 130.0 (**CH_{ar}**), 129.9 (**C_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 125.8 (**C_{ar}**), 123.9 (**CH_{ar}**), 119.2 (**CH_{ar}**), 115.4 (**CH_{ar}**), 111.2 (**CH_{ar}**), 85.7 (**C₁**), 66.2 (**C₃**), 63.5 (**C₂**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.90.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₅NFO₂ [M+H]⁺ : 320.108133 found 320.108198

Benzyl 1-[2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethynyl]pyrrole-2-carboxylate (60**)**



MW: 369.34 g.mol⁻¹

Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolicarboxylate (250 mg, 1.25 mmol, 1 eq). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **60** as a brown solid (350 mg, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.32 (m, 9H, **H_{ar}**), 7.15-7.13 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.08-7.06 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.29-6.27 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.34 (s, 2H, **H₃**).

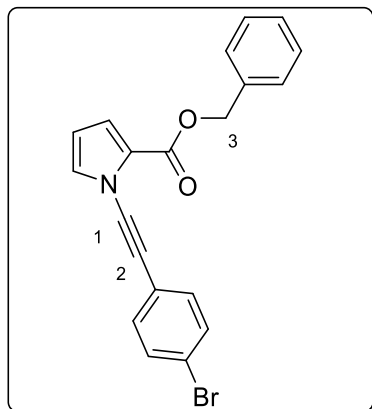
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C-C=O), 135.8 (**C_{ar}**), 131.5 (2x**CH_{ar}**), 131.3 (**CH_{ar}**), 129.9 (**C_{ar}**), 129.7 (**C_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (3x**CH_{ar}**), 126.1 (**C_{ar}**), 125.9 (**C_{ar}**), 125.2 (2x**CH_{ar}**), 119.4 (**CH_{ar}**), 111.2 (**CH_{ar}**), 82.5 (**C₂**), 68.7 (**C₁**), 66.3 (**C₃**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.8.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₁₅NF₃O₂ [M+H]⁺ : 370.104940 found 370.105196

Mp: 69°C

Benzyl 1-[2-(4-bromophenyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate (61**)**



MW: 380.24 g.mol⁻¹

Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (250 mg, 1.25 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **61** as a brown solid (413 mg, 87 %).

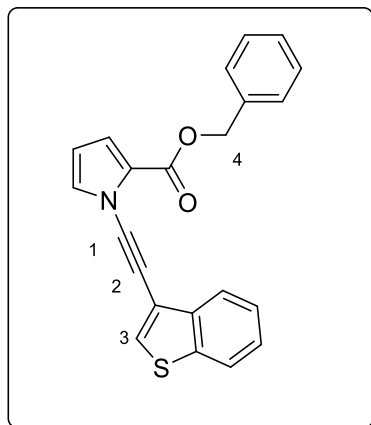
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.25 (m, 9H, **H_{ar}**), 7.14-7.12 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.07-7.05 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.28-6.26 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.33 (s, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C-C=O), 135.8 (**C_{ar}**), 132.9 (2x**CH_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 131.5 (2x**CH_{ar}**), 131.3 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 125.7 (**C_{ar}**), 122.4 (**C_{ar}**), 121.1 (**C_{ar}**), 119.2 (**CH_{ar}**), 110.9 (**CH_{ar}**), 82.3 (**C₂**), 68.7 (**C₁**), 66.2 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₅NBrO₂ [M+H]⁺ : 380.028067 found 380.027629

Mp: 105°C

Benzyl 1-[2-(benzothiophen-3-yl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate (62**)**



MW: 357.43 g.mol⁻¹

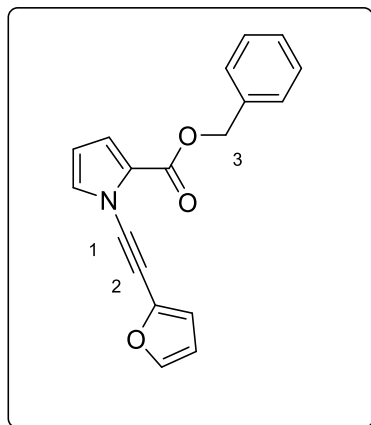
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (0.5 g, 2.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **62** as a colorless oil (420 mg, 47 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.58 (s, 1H, **H₃**), 7.47-7.38 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.29-7.20 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.08-7.06 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.30-6.28 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.38 (m, 2H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C-C=O), 139.3 (**C_{ar}**), 138.7 (**C_{ar}**), 135.9 (**C_{ar}**), 131.6 (**C₃**), 130.1 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 125.8 (**C_{ar}**), 125.1 (**CH_{ar}**), 124.9 (**CH_{ar}**), 123.2 (**CH_{ar}**), 122.5 (**CH_{ar}**), 119.0 (**CH_{ar}**), 117 (**C_{ar}**), 111 (**CH_{ar}**), 83.3 (**C₁**), 66.2 (**C₄**), 63.8 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₁₆NSO₂ [M+H]⁺ : 358.089626 found 358.089320

Benzyl 1-[2-(2-furyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate (63**)**



MW: 291.31 g.mol⁻¹

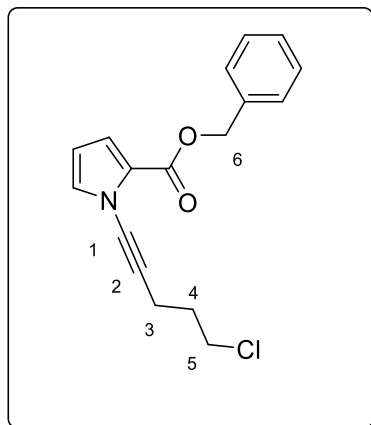
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (0.25 g, 1.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **63** as a colorless oil (206 mg, 59 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.30 (m, 6H, **H_{ar-1}**), 7.14-7.12 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.17-7.12 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.43-6.41 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.31-6.24 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.33 (s, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.2 (C-C=O), 144.1 (**CH_{ar}**), 136.1 (**C_{ar}**), 135.8 (**C_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 126.0 (**C_{ar}**), 119.4 (**CH_{ar}**), 116.5 (**CH_{ar}**), 111.2 (**CH_{ar}**), 111.0 (**CH_{ar}**), 84.6 (**C₁**), 66.3 (**C₃**), 60.6 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₁₄NO₃ [M+H]⁺ : 292.096820 found 292.096969

Benzyl 1-(5-chloropent-1-ynyl)pyrrole-2-carboxylate (64**)**



MW: 301.77 g.mol⁻¹

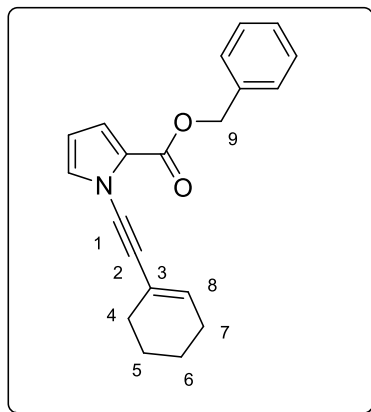
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolicarboxylate (0.5 g, 2.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **64** as a colorless oil (620 mg, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.31 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.02-6.96 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.18-6.16 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.30 (s, 2H, **H₆**), 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H, **H₅**), 2.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H, **H₃**), 2.04-1.94 (m, 2H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.4 (C-C=O), 136.1 (**C_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (3x**CH_{ar}**), 125.3 (**C_{ar}**), 118.4 (**CH_{ar}**), 110.1 (**CH_{ar}**), 73.3 (**C₁**), 67.7 (**C₂**), 66.0 (**C₆**), 43.71 (**C₅**), 31.3 (**C₄**), 15.9 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₇NO₂Cl [M+H]⁺ :302.117555 found 302.117979

Benzyl 1-[(E)-3-ethylpent-3-en-1-ynyl]pyrrole-2-carboxylate (65**)**



MW: 305.38 g.mol⁻¹

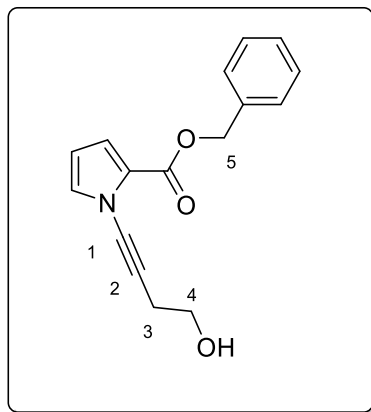
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (830 mg, 4.1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **65** as a colorless oil (760 mg, 61 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.32 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.05-7.03 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.01-6.99 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.21-6.19 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.15-6.13 (m, 1H, **H₈**), 5.32(s, 2H, **H₉**), 2.18-2.09 (m, 4H, **H₄₋₇**), 1.67-1.59 (m, 4H, **H₅₋₆**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.4 (C-C=O), 136.05 (**C_{ar}**), 135.3 (**CH_{ar}**), 131.6 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**C₈**), 125.4 (**C_{ar}**), 119.5 (**C₃**), 118.6 (**CH_{ar}**), 110.4 (**CH_{ar}**), 79.0 (**C₁**), 71.1 (**C₂**), 66.02 (**C₉**), 29.02 (**C₄**), 25.72 (**C₇**), 22.3 (**C₆**), 21.5 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₀NO₂ [M+H]⁺ : 306.148855 found 306.148546

Benzyl 1-(4-hydroxybut-1-ynyl)pyrrole-2-carboxylate (66)



MW: 269.30 g.mol⁻¹

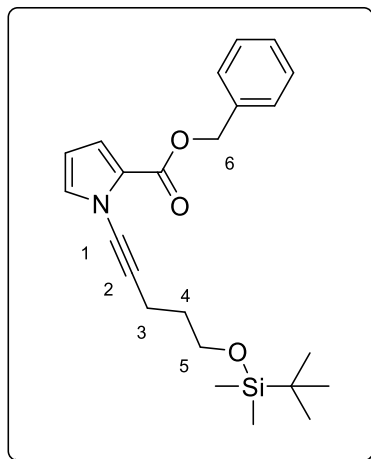
Following the general procedure I, using (4-bromo-3-butyneoxy)(1,1-dimethylethyl)dimethylsilane (250 mg, 0.94 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **66** as a colorless oil (214 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.31 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.05-7.03 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.99-6.97 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.19-6.17 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.30 (s, 2H, **H₅**), 3.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, **H₄**), 3.31 (brs, 1H, **H_{OH}**), 2.61 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 131 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (3x**CH_{ar}**), 125.3 (**C_{ar}**), 118.6 (**CH_{ar}**), 110.1 (**CH_{ar}**), 74.5 (**C₂**), 67.3 (**C₁**), 66.2 (**C₅**), 61.1 (**C₄**), 23.0 (**C₃**)

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₆NO₃ [M+H]⁺ : 270.112470 found 270.112352

Benzyl 1-[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypent-1-ynyl]pyrrole-2-carboxylate (67**)**



MW: 397.59 g.mol⁻¹

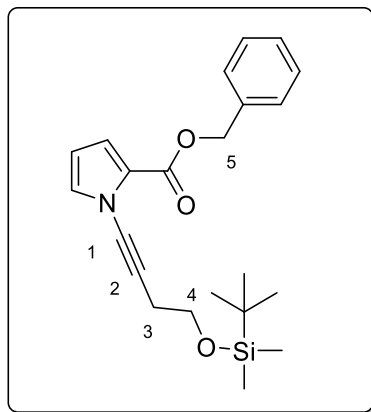
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (0.5 g, 2.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **67** as a colorless oil (910 mg, 92 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.30 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.02-6.95 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.17-6.15 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.30 (s, 2H, **H₆**), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H, **H₅**), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H, **H₃**), 1.76 (m, 2H, **H₄**), 0.90 (s, 9H, **H_{tert-butyl}**), 0.07 (s, 6H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.4 (C-C=O), 136.1 (**C_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (3x**CH_{ar}**), 125.3 (**C_{ar}**), 118.2 (**CH_{ar}**), 110.0 (**CH_{ar}**), 72.5 (**C₁**), 69.25 (**C₂**), 66.0 (**C₆**), 61.7 (**C₅**), 31.6 (**C₄**), 25.9 (**C_{3xMe}**), 18.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 14.8 (**C₃**), -5.4 (**C_{2xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₃₂NO₃Si [M+H]⁺ : 398.214991 found 398.214597

Benzyl 1-[4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxybut-1-ynyl]pyrrole-2-carboxylate (68**)**



MW: 383.56 g.mol⁻¹

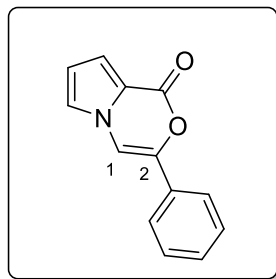
Following the general procedure **E**, using benzyl 2-pyrrolecarboxylate (0.8 g, 3.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **68** as a colorless oil (1.2 g, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.32 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.02-6.96 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.18-6.15 (m, 1H, **H_{ar}**), 5.30 (s, 2H, **H₅**), 3.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, **H₄**), 2.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, **H₃**), 0.90 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.07 (s, 6H, **H_{2xMe}**),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.4 (C-C=O), 136.0 (**C_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 125.3 (**C_{ar}**), 118.4 (**CH_{ar}**), 110.1 (**CH_{ar}**), 73.3 (**C₂**), 66.8 (**C₁**), 66.0 (**C₅**), 61.8 (**C₄**), 25.8 (**C_{3xMe}**), 22.7 (**C₃**), 18.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), -5.4 (**C_{2xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₃₀NO₃Si [M+H]⁺ : 384.198947 found 384.199070

3-phenylpyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (69)



MW: 211.22 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-(2-phenylethynyl)pyrrole-2-carboxylate **57** (60 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) .The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **69** as a brown solid (33 mg ,78 %).

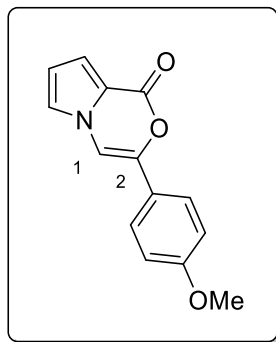
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.50-7.37 (m, 4H, **H_{ar-1}**), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.65-6.57 (m, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C-C=O), 142.1 (**C₂**), 130.5 (**C_{ar}**), 129.4 (**CH_{ar}**), 128.8 (2x**CH_{ar}**), 124.3 (2x**CH_{ar}**), 121.5 (**CH_{ar}**), 116.8 (**C_{ar}**), 115.7 (**CH_{ar}**), 113.6 (**CH_{ar}**), 104.4 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₀NO₂ [M+H]⁺ : 212.070605 found 212.070719

Mp: 115°C

3-(4-methoxyphenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (70)



MW: 241.25 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[2-(4-methoxyphenyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate **58** (66 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **70** as a yellow solid (44 mg, 92 %).

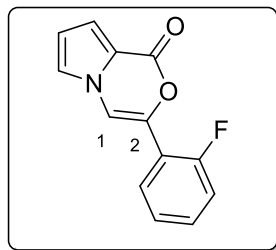
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.36 (s, 1H, **H₁**), 7.27 (d, J = 4.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.18 (s, 1H, **H_{ar}**), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.59-6.57 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.86 (s, 3H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (**C_{ar}**), 154.9 (C-C=O), 142.3 (**C₂**), 125.9 (2x**CH_{ar}**), 122.9 (**C_{ar}**), 121.3 (**CH_{ar}**), 116.7 (**C_{ar}**), 115.5 (**CH_{ar}**), 114.3 (2x**CH_{ar}**), 113.4 (**CH_{ar}**), 103.1 (**C₁**), 55.38 (**C_{OMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₁₂NO₃ [M+H]⁺ : 242.081170 found 242.081202

Mp: 121°C

3-(2-fluorophenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (71)



MW: 229.21 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[2-(2-fluorophenyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate **59** (64 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **71** as a white solid (47 mg, 73 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.94 (m, 1H, H_{ar}), 7.77 (s, 1H, H_2), 7.39-7.14 (m, 1H, H_{ar}), 6.63-6.62 (m, 1H, H_{ar}).

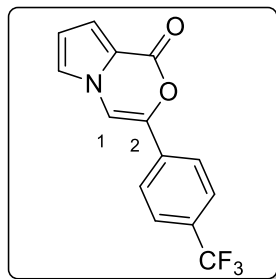
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (C_{ar} , $J = 250$ Hz), 154.4 (C-C=O), 136.3 (C_2), 130.2 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 121.9 (CH_{ar}), 118.50 (C_{ar}), 116.9 (C_{ar}), 116.1 (CH_{ar}), 115.9 (CH_{ar}), 113.9 (CH_{ar}), 109.0 (C_1).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.7.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₉NFO₂ [M+H]⁺ : 230.061183 found 230.031037.

Mp: 113°C

3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (72)



MW: 279.22 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethynyl]pyrrole-2-carboxylate **60** (74 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **72** as a brown solid (46 mg, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.56 (s, 1H, **H₁**), 7.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.23-7.21 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.64-6.62 (m, 1H, **H_{ar}**).

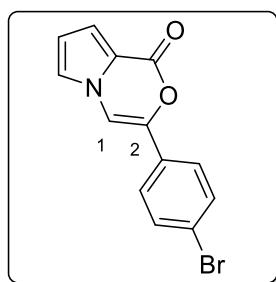
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.2 (C-C=O), 140.7 (**C₂**), 133.9 (**C_{ar}**), 131.15 (**C_{ar}**), 125.9 (2x**CH_{ar}**), 124.5 (2x**CH_{ar}**), 121.8 (**CH_{ar}**), 116.9 (**C_{ar}**), 116.4 (**CH_{ar}**), 114.1 (**CH_{ar}**), 105.8 (**C₁**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.80.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₉NF₃O₂ [M+H]⁺ : 280.057990 found 280.058037

Mp: 221°C

3-(4-bromophenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (73)



MW: 290.12 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[2-(4-bromophenyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate **61** (76 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **73** as an orange solid (44 mg, 76 %).

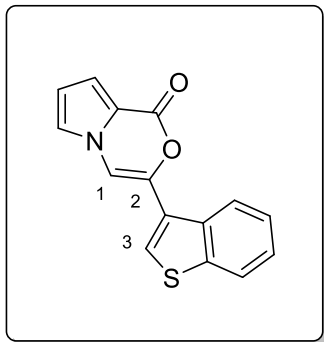
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.46 (s, 1H, **H₁**), 7.28 (d, *J* = 4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.28 (d, *J* = 4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.61-6.59 (m, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.4 (C-C=O), 141.2 (**C₂**), 132.1 (2x**CH_{ar}**), 129.4 (**C_{ar}**), 125.8 (2x**C_{ar}**), 123.5 (**C_{ar}**), 121.6 (**CH_{ar}**), 116.8 (**C_{ar}**), 116.0 (**CH_{ar}**), 113.6 (**CH_{ar}**), 104.0 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₉NBrO₂ [M+H]⁺ : 289.98117 found 289.980878

Mp: 204°C

3-(benzothiophen-3-yl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (74)



MW: 267.30 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[2-(benzothiophen-3-yl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate **62** (71 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **74** as a white solid (37 mg, 70 %).

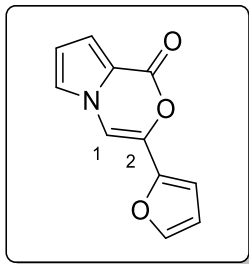
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H₃**), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.87 (s, 1H, **H₃**), 7.59-7.17 (m, 5H, **H_{ar-1}**), 6.65-6.63 (m, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.7 (C-C=O), 140.6 (**C₂**), 138.9 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 126.7 (**C_{ar}**), 126.7 (**CH_{ar}**), 125.1 (**CH_{ar}**), 125.0 (**C₃**), 123.2 (**CH_{ar}**), 122.8 (**CH_{ar}**), 121.6 (**CH_{ar}**), 116.9 (**C_{ar}**), 116 (**CH_{ar}**), 113.7 (**CH_{ar}**), 106 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₀NSO₂ [M+H]⁺ : 268.042676 found 268.042606

Mp: 149°C

3-(2-furyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (75)



MW: 201.18 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[2-(2-furyl)ethynyl]pyrrole-2-carboxylate **63** (58 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **75** as a brown solid (34 mg, 86 %).

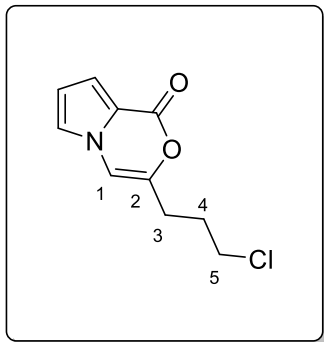
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.43 (m, 2H, **H_{ar-1}**), 7.31-7.26 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.17 (dd, $J = 2.6$, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.58 (dd, $J = 4.1$, 2.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.51 (dd, $J = 3.4$, 1.8 Hz, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.1 (C-C=O), 145.3 (**C_{ar}**), 143.0 (**CH_{ar}**), 135.4 (**C₂**), 121.8 (**CH_{ar}**), 116.7 (**C_{ar}**), 116.4 (**CH_{ar}**), 113.6 (**CH_{ar}**), 111.9 (**CH_{ar}**), 108.9 (**CH_{ar}**), 103.1 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₈NO₃ [M+H]⁺ : 202.049870 found 202.049905

Mp: 127°C

3-(3-chloropropyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (76)



MW: 211.65 g.mol⁻¹

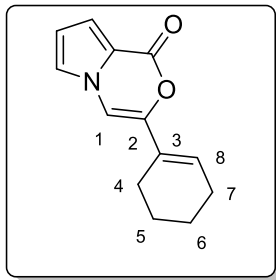
Following the general procedure **D**, using benzyl 1-(5-chloropent-1-ynyl)pyrrole-2-carboxylate **64** (60.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **76** as a colorless oil (39.5 mg, 93 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, J = 4.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.08-7.06 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.89 (s, 1H, **H₁**), 6.55-6.53 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H, **H₅**), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **H₃**), 2.19-2.09 (m, 2H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (C-C=O), 142.5 (**C₂**), 120.9 (**CH_{ar}**), 116.6 (**C_{ar}**), 115.5 (**CH_{ar}**), 113.1 (**CH_{ar}**), 105.6 (**C₁**), 43.7 (**C₅**), 29.1 (**C₃**), 27.9 (**C₄**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₀H₁₁NO₂Cl [M+H]⁺ : 212.047283 found 212.047322

3-(cyclohexen-1-yl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (77)



MW: 215.25 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[(E)-3-ethylpent-3-en-1-ynyl]pyrrole-2-carboxylate **65** (61 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **77** as a white solid (32 mg, 73%).

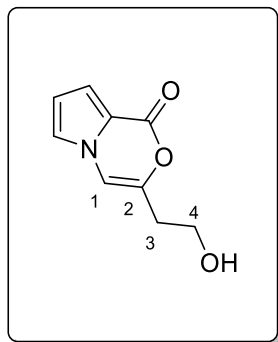
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.18 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.09-7.07 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.91 (s, 1H, **H₁**), 6.62-6.59 (m, 1H, **H₇**), 6.52-6.50 (m, 1H, **H_{ar}**), 2.24-2.15 (m, 4H, **H₄₋₇**), 1.78-1.62 (m, 4H, **H₅₋₆**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.9 (C-C=O), 142.9 (**C₂**), 127.9 (**C₈**), 126.1 (**C_{ar}**), 121.2 (**CH_{ar}**), 116.9 (**C₃**), 115.3 (**CH_{ar}**), 113.1 (**CH_{ar}**), 102.8 (**C₁**), 25.6 (**C₄**), 23.7 (**C₇**), 22.1 (**C₆**), 21.9 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄NO₂ [M+H]⁺ : 216.101905 found 216.101770

Mp: 126°C

3-(2-hydroxyethyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (78)



MW: 179.18 g.mol⁻¹

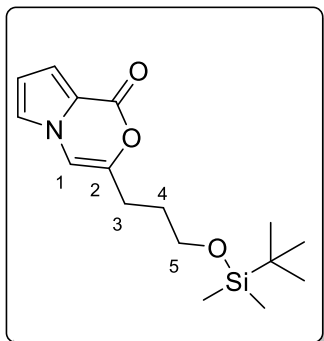
Following the general procedure **D**, using benzyl 1-(4-hydroxybut-1-ynyl)pyrrole-2-carboxylate **66** (54 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **78** as a colorless oil (25 mg, 71 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, J = 4.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.95 (s, 1H, **H₁**), 6.53-6.51 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H, **H₄**), 2.67 (t, J = 5.9 Hz, 2H, **H₃**), 2.67 (brs, 1H, **H_{OH}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (C-C=O), 141.4 (**C₂**), 120.9 (**CH_{ar}**), 116.6 (**C_{ar}**), 115.4 (**CH_{ar}**), 113 (**CH_{ar}**), 106.3 (**C₁**), 59.7 (**C₄**), 34.17 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₉H₁₀NO₃ [M+H]⁺ : 180.065520 found 180.065309

3-[3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-1-one (79)



MW: 307.47 g.mol⁻¹

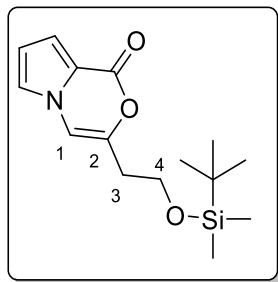
Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypent-1-ynyl]pyrrole-2-carboxylate **67** (79.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **79** as a white gum (48 mg, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, J = 4.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.06-7.03 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.83 (s, 1H, **H₁**), 6.54-6.52 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H, **H₅**), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **H₃**), 1.91-1.85 (m, 2H, **H₄**), 0.91 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.07 (s, 6H, **H_{2xMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (C-C=O), 144.3 (**C₂**), 120.7 (**CH_{ar}**), 116.7 (**C_{ar}**), 115.2 (**CH_{ar}**), 112.9 (**CH_{ar}**), 104.8 (**C₁**), 61.7 (**C₅**), 29.6 (**C₃**), 27.44 (**C₄**), 25.9 (**C_{3xMe}**), 18.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), -5.4 (**C_{2xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₆NO₃Si [M+H]⁺ : 384.8732 found 308.8720

3-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-1-one (80**)**



MW: 293.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D**, using benzyl 1-[4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxybut-1-ynyl]pyrrole-2-carboxylate **68** (77 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **80** as a white solid (49 mg, 83 %).

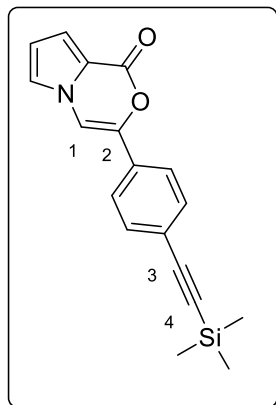
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.07-7.04 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.90 (s, 1H, **H₁**), 6.54 (dd, J = 4.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H, **H₄**), 2.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H, **H₃**), 0.88 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.04 (s, 6H, **H_{2xMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (C-C=O), 141.8 (**C₂**), 120.7 (**CH_{ar}**), 116.7 (**C_{ar}**), 115.2 (**CH_{ar}**), 112.9 (**CH_{ar}**), 106.1 (**C₁**), 59.7 (**C₄**), 34.55 (**C₃**), 25.8 (**C_{3xMe}**), 18.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), -5.4 (**C_{2xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₂₄NO₃Si [M+H]⁺ : 294.151997 found 294.151717

Mp: 99°C

3-[4-(2-trimethylsilylethynyl)phenyl]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (89)



MW: 307.42 g.mol⁻¹

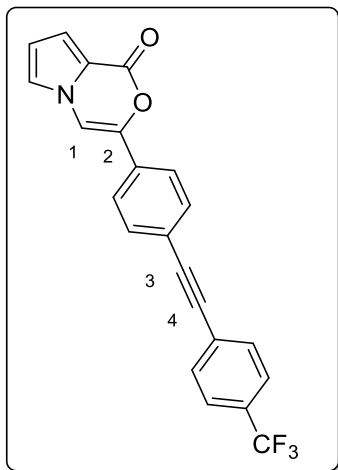
Following the general procedure **V**, using 3-(4-bromophenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one **73** (75 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **89** as a colorless oil (51 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.66 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.56-7.54 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.50 (s, 1H, **H₁**), 7.32-7.30 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.21-7.19 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.63-6.62 (m, 1H, **H_{ar}**), 0.29 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.5 (N-C=O), 141.5 (**C₂**), 132.4 (2x**CH_{ar}**), 130.3 (**C_{ar}**), 125.8 (**C_{ar}**), 123.9 (2x**CH_{ar}**), 121.5 (**CH_{ar}**), 116.8 (**C_{ar}**), 116.0 (**CH_{ar}**), 113.8 (**CH_{ar}**), 104.9 (**C₁**), 104.3 (**C₄**), 96.4 (**C₃**), -0.10 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₁₈NO₂Si [M+H]⁺ : 308.110132 found 308.110565

3-[4-[2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethynyl]phenyl]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (90)



MW: 379.34 g.mol⁻¹

Following the general procedure **V**, using 3-(4-bromophenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one **73** (75 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **90** as a brown oil (67 mg, 68%).

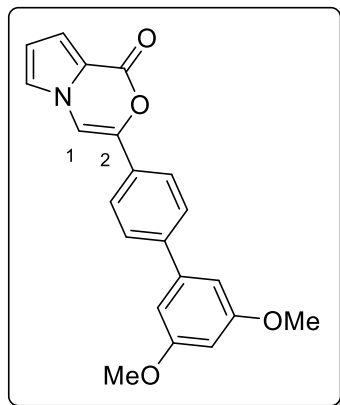
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76-7.74 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.68-7.62 (m, 6H, **H_{ar}**), 7.54 (s, 1H, **H₁**), 7.33-7.32 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.23-7.22 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.65-6.63 (m, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.5 (N-C=O), 141.4 (**C₂**), 132.2 (2x**CH_{ar}**), 131.8 (2x**CH_{ar}**), 130.6 (**C_{ar}**), 125.4 (2x**CH_{ar}**), 124.1 (2x**CH_{ar}**), 123.5 (**C_{ar}**), 121.6 (**CH_{ar}**), 116.8 (**C_{ar}**), 116.1 (**CH_{ar}**), 113.9 (**CH_{ar}**), 105.0 (**C₁**), 91.10 (**C₃**), 89.7 (**C₄**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -62.83.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₁₃NO₂F₃ [M+H]⁺ : 380.089290 found 380.089705

3-[4-(3,5-dimethoxyphenyl)phenyl]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (91)



MW: 347.37 g.mol⁻¹

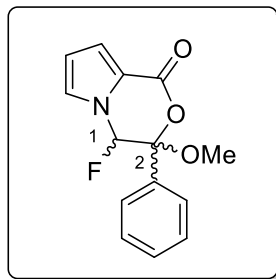
Following the general procedure **U**, using 3-(4-bromophenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one **73** (75 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **91** as a brown oil (68 mg, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79-7.76 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.66-7.62 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.50 (s, 1H, **H₁**), 7.30 -7.29 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.21-7.19 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.76-6.74 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.61-6.59 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.50-6.48 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.86 (s, 6H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.2 (2x**C_{ar}**), 154.7 (N-C=O), 142.2 (**C_{ar}**), 142.1 (**C₂**), 142.0 (**C_{ar}**), 129.6 (**C_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 124.6 (2x**CH_{ar}**), 121.5 (**CH_{ar}**), 116.9 (**C_{ar}**), 115.8 (**CH_{ar}**), 113.7 (**CH_{ar}**), 105.4 (2x**CH_{ar}**), 104.3 (**C₁**), 99.7 (**CH_{ar}**), 55.5 (**C_{OMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₁₇NO₄ [M+H]⁺ : 348.123034 found 348.123397

4-fluoro-3-methoxy-3-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[5,1-c][1,4]oxazin-1-one (93)



MW: 261.25 g.mol⁻¹

To a solution of 3-phenylpyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one **69** (42.2 mg, 0.2 mmol) and Selectfluor® (70.4 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) at 0 °C was added MeOH (24 µL, 0.59 mmol). The reaction was then stirred at the same temperature for 1.5 h. The reaction was quenched with H₂O, and the organic materials were extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as eluent to give the compound **93** as a white gum (24 mg, 47 %).

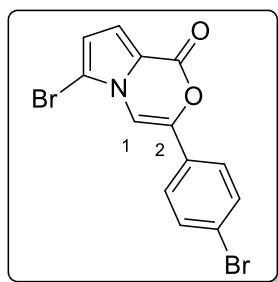
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.68 (m, 3H, H_{ar}), 7.57-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.30 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.15 (dd, *J* = 2.8, 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.48 (dd, *J* = 3.9, 2.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.02 (d, *J* = 54.8 Hz, 1H, H_{ar}), 3.25 (s, 3H, H_{ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.8 (N-C=O), 133.0 (C_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 128.9 (2xCH_{ar}), 127.0 (2xCH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 119.8 (CH_{ar}), 117.8 (C_{ar}), 112.7 (CH_{ar}), 103.8 (C₂), 90.2 (C₁, *J* = 212.2 Hz), 51.2 (C_{OMe}).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ - 135.4 (*J* = 54.8 Hz).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₁₂NFO₃ [M+H]⁺ : 262.087398 found 262.087288

6-bromo-3-(4(bromophenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one (97)



MW: 369.01 g.mol⁻¹

A solution of 3-(4-bromophenyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one **73** (72 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in DMF (2 mL) was added NBS (48 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv.) at 25°C. After 2 hr, the reaction mixture was quenched with water (2 mL). The organic phase was extracted with EtOAc (3x10 mL) and dried with MgSO₄. After the organics were concentrated under reduced pressure. The product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **97** as a white solid (72 mg, 79 %).

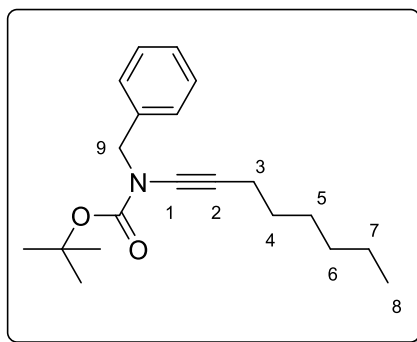
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63-6.56 (m, 4H, H_{ar}), 7.52 (s, 1H, H₁), 7.28 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H_{ar}), 6.63 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H_{ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.5 (C-C=O), 142.0 (C₂), 132.1 (2xCH_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 126.0 (2xCH_{ar}), 123.9 (C_{ar}), 117.7 (C_{ar}), 116.6 (CH_{ar}), 116.2 (CH_{ar}), 104.2 (C_{ar}), 102.3 (C₁).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₈NBr₂O₂ [M+H]⁺ : 389.873573 found 389.873520

Mp: 276°C

Tert-butyl benzyl(oct-1-yn-1-yl)carbamate (99**)**



MW: 315.46 g.mol⁻¹

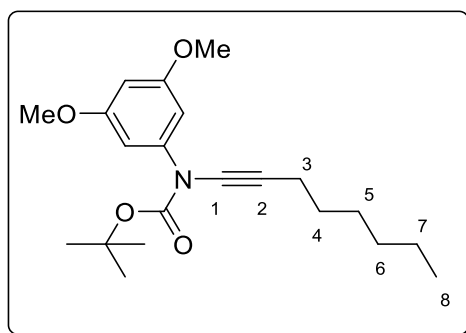
Following the general procedure **A**, using 1-bromooct-1-yne (3.00 g, 15.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **99** as a colorless oil (4.01 g, 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.25 (m, 5H, **H_{ar}**), 4.53 (s, 2H, **H₉**), 2.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H, **H₃**), 1.51-1.48 (m, 11H, **H_{4-Me}**), 1.41-1.36 (m, 6H, **H₅₋₆₋₇**), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (N-C=O), 136.9 (**C_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 127.6 (**CH_{ar}**), 82.1 (**C_{C(CH₃)₃}**), 75.0 (**C₁**), 69.7 (**C₂**), 53.1 (**C₉**), 31.4 (**C₆**), 29.0 (**C₅**), 28.4 (**C_{3xMe}**), 28.1 (**C₄**), 22.6 (**C₇**), 18.5 (**C₃**), 14.1 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₉NO₂ [M+Na]⁺ : 338.2090 found 338.2087

Tert-butyl (3,5-dimethoxyphenyl)(oct-1-yn-1-yl)carbamate (100)



MW: 361.48 g.mol⁻¹

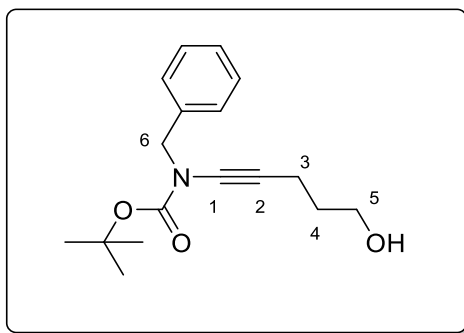
Following the general procedure **A**, using 1-bromooct-1-yne (3.00 g, 15.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **100** as a colorless oil (4.37 g, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.67 (d, J = 2.2 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.32 (t, J = 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.78 (m, 6H, 2x**H_{ome}**), 2.23 (t, J = 7 Hz, 2H, **H₃**), 1.54-1.52 (m, 11H, **H_{4-Me}**), 1.45-1.38 (m, 2H, **H₅**), 1.32-1.26 (m, 4H, **H₆₋₇**), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (2x**C_{ar}**), 153.4 (N-C=O), 141.9 (**C_{ar}**), 103.0 (2x**CH_{ar}**), 98.6 (**CH_{ar}**), 82.9 (**C_{(CH₃)₃}**), 74.2 (**C₂**), 69.8 (**C₁**), 55.4 (2x**C_{ome}**), 31.4 (**C₆**), 28.9 (**C₅**), 28.6 (**C₄**), 28.0 (**C_{3xMe}**), 22.6 (**C₇**), 18.5 (**C₃**), 14.1 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₃₁NO₄ [M+Na]⁺ : 384.21429 found 384.214563

Tert-butyl benzyl(5-hydropent-1-yn-1-yl)carbamate (101)



MW: 289.38 g.mol⁻¹

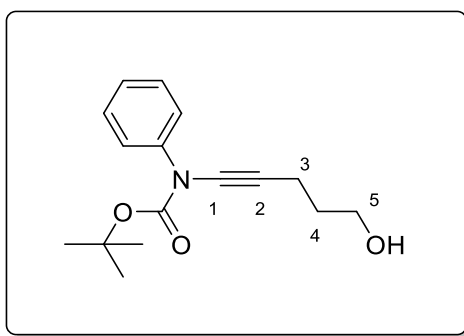
Following the general procedure I, using ((5-bromopent-4-yn-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (2.22 g, 8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **101** as a colorless oil (1.39 g, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.28 (m, 5H, **H_{ar}**), 4.54 (s, 2H, **H₆**), 3.72-3.63 (m, 2H, **H₅**), 2.43-2.29 (m, 2H, **H₃**), 1.75-1.66 (m, 2H, **H₄**), 1.49 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.7 (N-C=O), 136.9 (**C_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 82.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 62.1 (**C₅**), 61.6 (**C₂**), 53.0 (**C₆**), 31.6 (**C₄**), 28.2 (**C_{3xMe}**), 15.2 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₂₃NO₃ [M+Na]⁺ : 312.157 found 312.153

Tert-butyl (5-hydroxypent-1-yn-1-yl)(phenyl)carbamate (102**)**



MW: 275.35 g.mol⁻¹

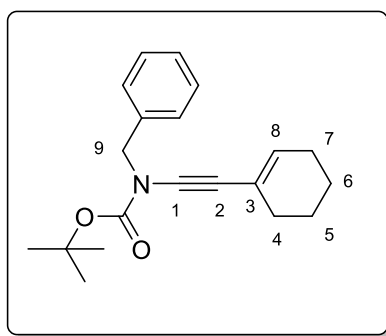
Following the general procedure I, using ((5-bromopent-4-yn-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (1.91 g, 6.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **102** as a colorless oil (1.20 g, 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.41 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.39-7.32 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.25-7.18 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.79 (q, J = 5.8 Hz, 2H, **H₅**), 2.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H, **H₃**), 1.86-1.74 (m, 2H, **H₄**), 1.71 (t, J = 5.4 Hz, 2H, **H_{OH}**), 1.52 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (N-C=O), 140.2 (**C_{ar}**), 128.8 (2x**CH_{ar}**), 126.6 (**CH_{ar}**), 124.8 (2x**CH_{ar}**), 83.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 75.0 (**C₂**), 68.6 (**C₁**), 62.2 (**C₅**), 31.6 (**C₄**), 28.2 (3x**C_{Me}**), 15.5 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₁NO₃ [M+Na]⁺ : 298.141 found 298.145

Tert-butyl benzyl(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)carbamate (103**)**



MW: 311.43 g.mol⁻¹

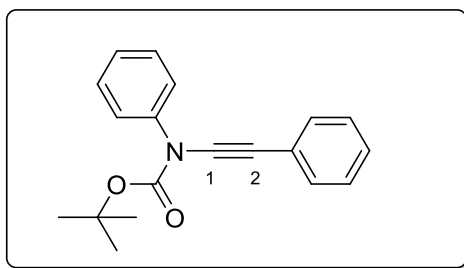
Following the general procedure **A**, using 1-(bromoethynyl)cyclohex-1-ene (1.00 g, 5.4 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **103** as a colorless oil (490 mg, 23 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (m, 5H, **H_{ar}**), 5.88 (s, 1H, **H₈**), 4.57 (s, 2H, **H₉**), 2.07 (brs, 4H, **H₄₋₇**), 1.59 (m, 4H, **H₅₋₆**), 1.49 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 128.0 (**C_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 28.2 (**C_{3xMe}**), 24.3 (**C₄**), 22.5 (**C₇**), 21.8 (**C₆**), 19.6 (**C₅**). Some quaternary carbons were not visible on the NMR spectrum and the compound showed fast degradation in the NMR solvent over time.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₅NO₂ [M+Na]⁺ : 334.178 found 334.176

***Tert*-butyl phenyl(phenylethynyl)carbamate (**104**)**



MW: 293.37 g.mol⁻¹

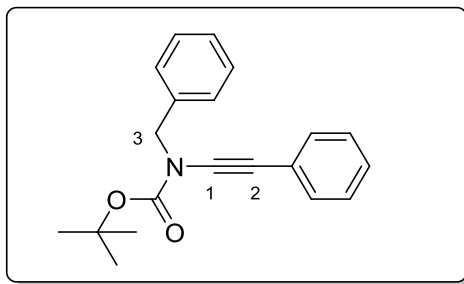
Following the general procedure **A**, using (Bromoethynyl)benzene (2 g, 11.04 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **104** as a colorless oil (2.59 g, 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (dd, J = 1.0 Hz, 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.43 (dt, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz, 4H, H_{ar}), 7.36 -7.27 (m, 4H, H_{ar}), 1.61 (s, 9H, $H_{C(CH_3)_3}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.2 (N-C=O), 140.9 (C_{ar}), 130.9 (2x CH_{ar}), 128.9 (2x CH_{ar}), 128.3 (2x CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 124.7 (2x CH_{ar}), 123.5 (C_{ar}), 83.7 (C_1), 83.5 ($C_{C(CH_3)_3}$), 70.2 (C_2), 28.1 (C_{3xMe}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₀NO₂ [M+H]⁺ : 293.1416 found 293.1418

Tert-butyl benzyl(phenylethynyl)carbamate (105**)**



MW: 307.39 g.mol⁻¹

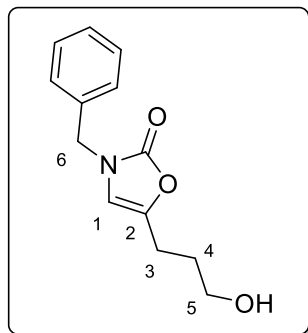
Following the general procedure **A**, using (Bromoethynyl)benzene (0.540 g, 3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **105** as a orange oil (489 mg, 53%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.24 (m, 10H, **H_{ar}**), 4.72 (s, 2H, **H₄**), 1.58 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.7 (N-C=O), 135.3 (**C_{ar}**), 129.5 (**CH_{ar}**), 127.4 (2x**CH_{ar}**), 127.2 (2x**CH_{ar}**), 127.1 (2x**CH_{ar}**), 126.8 (2x**CH_{ar}**), 126.0 (**CH_{ar}**), 122.6 (**C_{ar}**), 83.0 (**C₁**), 81.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 69.9 (**C₂**), 52.0 (**C₃**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₂NO₂ [M+H]⁺ : 307.1572 found 307.1579

3-benzyl-5-(3-hydroxypropyl)-1,3-oxazol-2(3H)-one (106)



MW: 233.27 g.mol⁻¹

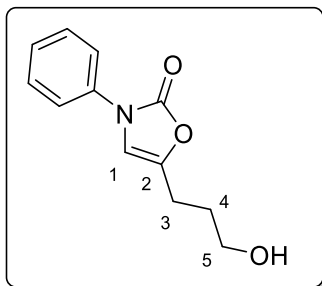
Following the general procedure **F**, using *tert*-butyl benzyl(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)carbamate (42 mg, 0.145 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (50/50) as eluent to give the compound **106** as a white gum (34 mg, 99 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.28 (m, 5H, H_{ar}), 6.06 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₁), 4.68 (s, 2H, H₆), 3.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H₅), 2.52-2.45 (m, 2H, H₃), 1.84-1.75 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.9 (N-C=O), 135.5 (C_{ar}), 129.0 (2xCH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.9 (2xCH_{ar}), 109.6 (C₁), 61.5 (C₅), 47.6 (C₆), 29.5 (C₄), 22.4 (C₃).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₆NO₃ [M+H]⁺ : 234.1125 found 234.1143

5-(3-hydroxypropyl)-3-phenyl-1,3-oxazol-2(3H)-one (107)



MW: 219.24 g.mol⁻¹

Following the general procedure **F**, using *tert*-butyl (5-hydroxypent-1-yn-1-yl)(phenyl)carbamate (54 mg, 0.196 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (50/50) as eluent to give the compound **107** as a white solid (38 mg, 88%).

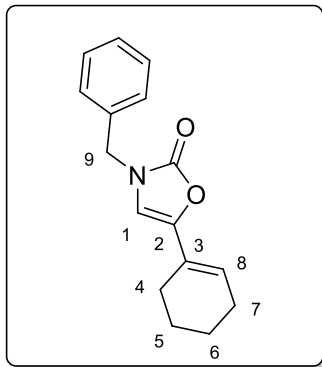
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.54 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.53-7.41 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.30-7.25 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.64 (s, 1H, **H₁**), 3.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, **H₅**), 2.65-2.60 (m, 2H, **H₃**), 1.95-1.83 (m, 2H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.3 (N-C=O), 135.7 (**C_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 126.2 (**CH_{ar}**), 120.7 (2x**CH_{ar}**), 109.4 (**C₁**), 61.4 (**C₅**), 29.5 (**C₄**), 22.4 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₄NO₃ [M+H]⁺ : 220.0968 found 220.0964

Mp : 89.7–90.6 °C

3-benzyl-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-1,3-oxazol-2(3H)-one (108)



MW: 255.32 g.mol⁻¹

Following the general procedure **F**, using *tert*-butyl benzyl(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)carbamate (100 mg, 0.32 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (85/15) as eluent to give the compound **108** as a white solid (70 mg, 85%).

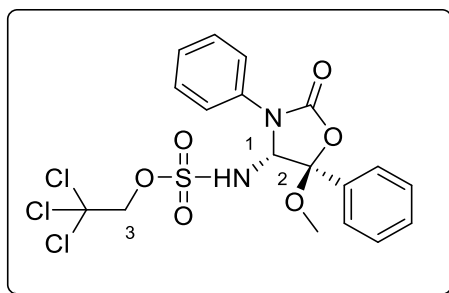
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.27 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.17-6.15 (m, 1H, **H₈**), 6.10 (s, 1H, **H₁**), 4.71 (s, 2H, **H₉**), 2.17-2.15 (m, 2H, **H**), 2.00-1.98 (m, 2H, **H**), 1.67-1.60 (m, 4H, **H₅₋₆**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (N-C=O), 135.5 (**C_{ar}**), 129.3 (**CH_{ar}**), 129.0 (**CH_{ar}**), 128.8 (**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 127.9 (**CH_{ar}**), 124.0 (**C₈**), 107.3 (**C₁**), 47.7 (**C₉**), 25.0 (**C₄**), 23.3 (**C₇**), 22.0 (**C₆**), 21.8 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₈NO₂ [M+H]⁺ : 256.1334 found 256.1344

Mp : 128.6-129.6°C

2,2,2-Trichloroethyl (5-Methoxy-2-oxo-3,5-diphenyloxazolidin-4-yl)sulfamate (109)



MW: 495.75 g.mol⁻¹

Following the general procedure **H**, using *tert*-butyl phenyl(phenylethynyl)carbamate **104** (29 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **109** as a white solid (21 mg, 42 %).

Following the general procedure **G**, using 3,5-diphenyloxazol-2(3H)-one **46** (24 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **109** as a white solid (21 mg, 42 %).

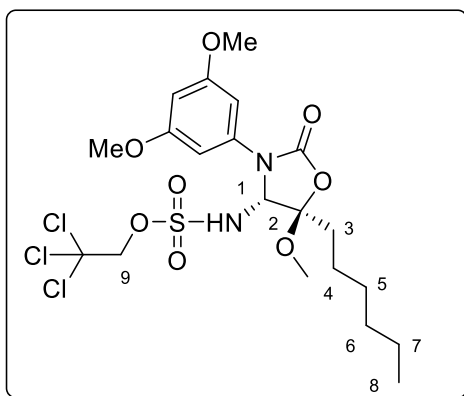
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63-7.60 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.56-7.51 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 5.82-5.80 (m, 1H, **H_{NH}**), 5.09-5.07 (m, 1H, **H₁**), 3.80-3.73 (m, 2H, **H₃**), 3.34 (m, 3H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.2 (N-C=O), 134.5 (**C_{ar}**), 131.6 (**C_{ar}**), 130.6 (2x**CH_{ar}**), 129.6 (2x**CH_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 124.4 (2x**CH_{ar}**), 107 (**C₂**), 92.8 (**C_{CCl3}**), 77.9 (**C₃**), 76.4 (**C₁**), 52.1 (**C_{OMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₁₈Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺ : 494.9945, found 494.9943

Mp : 168–169.4 °C

2,2,2-Trichloroethyl (3-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-hexyl-5-methoxy-2-oxooxazolidin-4-yl)sulfamate (110)



MW: 563.87 g.mol⁻¹

Following the general procedure **H**, using *tert*-butyl (3,5-dimethoxyphenyl)(oct-1-yn-1-yl)carbamate **100** (57 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **110** as a brown oil (33 mg, 38%).

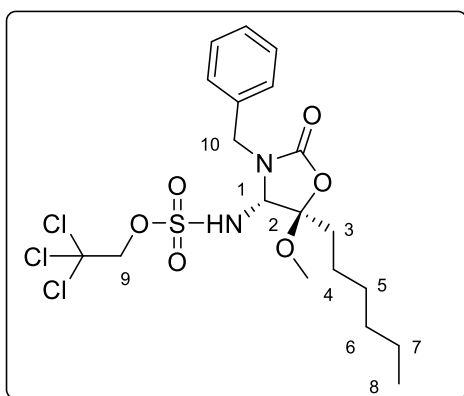
Following the general procedure **G**, using 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-phenyl-oxazol-2-one **44** (52 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **110** as a brown oil (33 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.69-6.68 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.37-6.35 (m, 2H, **H_{ar}**), 5.52 (d, J = 9.8 Hz, 1H, **H₁**), 4.26 (d J = 11.0 Hz, 1H, **H₉**), 4.06 (d J = 11.0 Hz, 1H, **H_{9'}**), 3.78 (s, 6H, **H_{2xOMe}**), 3.44 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.18-2.08 (m, 1H, **H₃**), 1.95-1.88 (m, 1H, **H_{3'}**), 1.39-1.15 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.95-0.85 (m, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (2x**C_{ar}**), 153.8 (N-C=O), 136.2 (**C_{ar}**), 106.8 (**C₂**), 102.2(2x**CH_{ar}**), 99.4 (**CH_{ar}**), 93.0 (**C_{CCl3}**), 78.5 (**C₉**), 74.8 (**C₁**), 55.5 (2x**C_{OMe}**), 50.5 (**C_{OMe}**), 31.5 (**C₃**), 30.1 (**C₆**), 29.3 (**C₅**), 22.5 (**C₄**), 22.0 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₃₀Cl₃N₂O₈S [M+H]⁺ : 563.0782, found 563.0783

2,2,2-Trichloroethyl (3-Benzyl-5-hexyl-5-methoxy-2-oxooxazolidin-4-yl)sulfamate (111)



MW: 517.84 g.mol⁻¹

Following the general procedure **H**, using *tert*-butyl benzyl(oct-1-yn-1-yl)carbamate **99** (54 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **111** as a colorless gum (33 mg, 37 %).

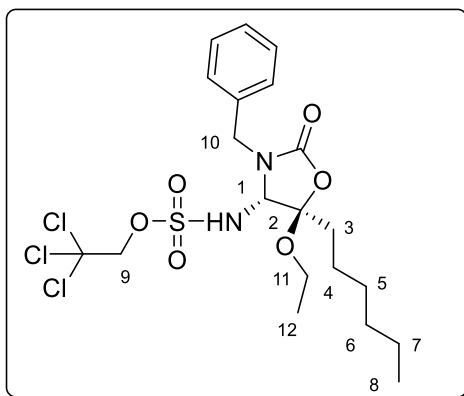
Following the general procedure **G**, using 3-Benzyl-5-hexyloxazol-2(3H)-one **20** (44 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **111** as a colorless gum (26 mg, 30 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.31 (m, 5H, **H_{ar}**), 5.22-5.12 (m, 1H, **H_{NH}**), 4.95 (s, 1H, **H₁**), 4.85 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, **H_{10'}**), 4.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, **H₉**), 4.72-4.69 (m, 1H, **H₉**), 4.37 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, **H₁₀**), 3.26 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.12-2.04 (m, 1H, **H₃**), 1.98-1.91 (m, 1H, **H_{3'}**), 1.40-1.23 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.92 (m, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.4 (N-C=O), 134.8 (**C_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 107.4 (**C₂**), 93.3 (**C_{CCl3}**), 78.7 (**C₉**), 72.5 (**C₁**), 50.2 (**C_{OMe}**), 44.8 (**C₁₀**), 31.5 (**C₃**), 30.7 (**C₆**), 29.3 (**C₅**), 22.5 (**C₄**), 22.1 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₈Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺ : 517.0728, found 517.0727.

2,2,2-Trichloroethyl (3-Benzyl-5-ethoxy-5-hexyl-2-oxooxazolidin-4-yl)sulfamate (112**)**



MW: 531.87 g.mol⁻¹

Following the general procedure **H**, using *tert*-butyl benzyl(oct-1-yn-1-yl)carbamate **99** (42 mg, 0.135 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **112** as a white solid (28 mg, 39 %).

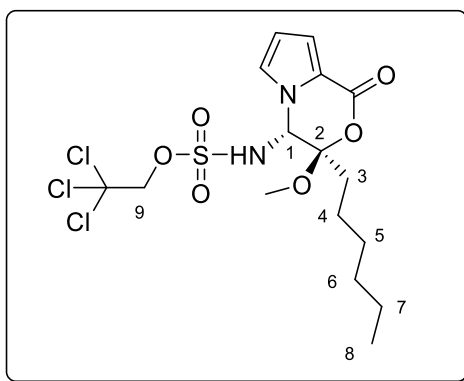
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H, **H_{NH}**), 4.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H, **H₁**), 4.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H, **H₁₀**), 4.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H, **H₉**), 4.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H, **H_{9'}**), 4.28 (d, J = 15.5 Hz, 1H, **H_{10'}**), 3.38-3.36 (m, 2H, **H₁₁**), 2.00-1.94 (m, 1H, **H₃**), 1.88-1.82 (m, 1H, **H_{3'}**), 1.45-1.39 (m, 1H, **H_{4'}**), 1.30-1.15 (m, 7H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 1.03 (t, J = 6.9 Hz, 3H, **H₁₂**), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (N-C=O), 135 (**C_{ar}**), 129 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 107.4 (**C₂**), 93.5 (**C_{CCl3}**), 78.8 (**C₉**), 72.8 (**C₁**), 58.5 (**C₁₁**), 44.9 (**C₁₀**), 31.6 (**C₃**), 31 (**C₆**), 29.3 (**C₅**), 22.7 (**C₄**), 22.3 (**C₇**), 15.3 (**C₁₂**), 14.2 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₃₀Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺ : 531.0885, found 531.0917

Mp : 87.5–91.8 °C

2,2,2-trichloroethyl N-((3R,4S)-3-hexyl-3-methoxy-1-oxo-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-yl)sulfate (113**)**



MW: 477.78 g.mol⁻¹

Following the general procedure **G**, using 3-hexylpyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-one **69** (75 mg, 0.34 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **113** as a green gum (53 mg, 33 %).

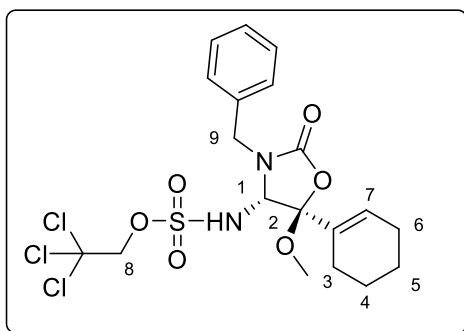
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H, **H_{NH}**), 7.26-7.24 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.33 (dd, J = 4.0, 2.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 5.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H, **H₁**), 4.68 (d, J = 11 Hz, 1H, **H₉**), 4.26 (d, J = 11 Hz, 1H, **H_{9'}**), 3.30 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.19-2.01 (m, 1H, **H₃**), 1.60-1.25 (m, 8H, **H₄₋₅₋₆₋₇**), 0.96-0.93 (m, 3H, **H₈**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.1 (N-C=O), 127.4 (**CH_{ar}**), 119.6 (**CH_{ar}**), 116.6 (**C_{ar}**), 111.7 (**CH_{ar}**), 107.0 (**C₂**), 93.1 (C_{CDCl3}), 78.5 (**C₉**), 65.2 (**C₁**), 50.4 (**C_{OMe}**), 31.4 (**C₃**), 30.5 (**C₆**), 29.0 (**C₅**), 22.5 (**C₄**), 21.4 (**C₇**), 14.0 (**C₈**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₄Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺ : 477.041517, found 477.041252

Mp: 174-175°C

2,2,2-Trichloroethyl (3-Benzyl-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-5-methoxy-2-oxooxazolidin-4-yl)sulfamate (114)



MW: 513.81 g.mol⁻¹

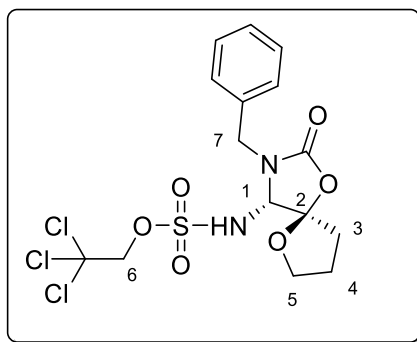
Following the general procedure **H**, using *tert*-butyl benzyl(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)carbamate **103** (95 mg, 0.305 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (85/15) as eluent to give the compound **114** as a colorless gum (69 mg, 44 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.30 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.34-6.30 (m, 1H, **H₇**), 5.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H, **H₁**), 4.96-4.88 (m, 2H, **H_{8'}**), 4.65-4.63 (m, 2H, **H₉**), 4.35 (d J = 15.7 Hz, 1H, **H₈**), 3.27 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.21-2.14 (m, 2H, **H₃**), 2.09-2.00 (m, 1H, **H_{6'}**), 1.91-1.84 (m, 1H, **H₆**), 1.70-1.56 (m, 4H, **H₄₋₅**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.34 (N-C=O), 135.11 (**C_{ar}**), 131.8 (**C_{ar}**), 129.7 (**C_{ar}**), 128.8 (2x**CH_{ar}**), 128.0 (**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 107.01 (**C₂**), 93.2 (**C_{CCl3}**), 78.5 (**C₈**), 72.2 (**C₁**), 51.1 (**C_{OMe}**), 45.0 (**C₉**), 25.0 (**C₃**), 24.0 (**C₆**), 22.1 (**C₄**), 21.70 (**C₅**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₄Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺ : 513.0415, found 513.0439

2,2,2-Trichloroethyl (3-Benzyl-2-oxo-1,6-dioxaspiro[4.4]-nonan-4-yl)sulfamate (115)



MW: 459.72 g.mol⁻¹

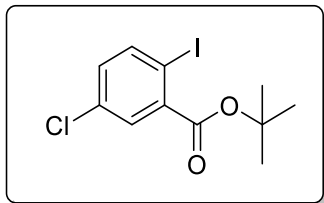
Following the general procedure **H**, using *tert*-butyl benzyl(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)carbamate **101** (46 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **115** as a yellow gum (25 mg, 35 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.30 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H, **H_{NH}**), 5.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H, **H₁**), 4.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H, **H₇**), 4.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H, **H₆**), 4.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H, **H₆**), 4.30 (d, J = 16.1 Hz, 1H, **H₇**), 2.42-2.34 (m, 2H, **H₃**), 2.22-2.14 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.12-2.04 (m, 1H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.5 (N-C=O), 134.9 (**C_{ar}**), 129.1 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 113.1 (**C₂**), 93.5 (**C_{CCl3}**), 78.6 (**C₆**), 72.4 (**C₁**), 70.4 (**C₅**), 45.0 (**C₇**), 32.2 (**C₃**), 23.3 (**C₄**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₈Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺ : 458.9946 found 458.9944

Tert-butyl 5-chloro-2-iodobenzoate (117)



MW: 338.57 g.mol⁻¹

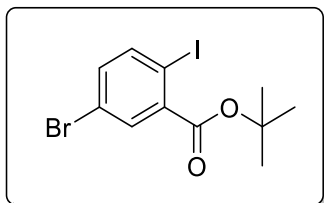
Following the general procedure J, using 5-chloro-2-iodobenzoic acid (3 g, 10.62 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **117** as a colorless oil (3.3 g, 92 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.62 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.9 (C-C=O), 142.0 (**CH_{ar}**), 138.6 (**C_{ar}**), 134.4 (**C_{ar}**), 132.0 (**CH_{ar}**), 130.0 (**CH_{ar}**), 90.5 (**C_{ar}**), 83.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₁₃IClO₂ [M+H]⁺ : 338.964332 found 338.964112

Tert-butyl 5-bromo-2-iodobenzoate (118)



MW: 383.02 g.mol⁻¹

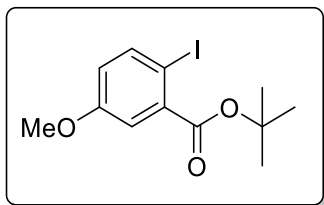
Following the general procedure **J**, using 5-bromo-2-iodobenzoic acid (6 g, 18.3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **118** as a colorless oil (5.10 g, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.76 (m, 2H, H_{ar}), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 1.61 (s, 9H, H_{C(CH₃)₃}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.7 (C-C=O), 142.2 (CH_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 134.9 (CH_{ar}), 133.2 (CH_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 91.4 (C_{ar}), 83.3 (C_{C(CH₃)₃}), 28.1 (C_{3xMe}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₁₃IBrO₂ [M+H]⁺ : 382.913816 found 382.913775

Tert-butyl 2-iodo-5-methoxybenzoate (119)



MW: 334.15 g.mol⁻¹

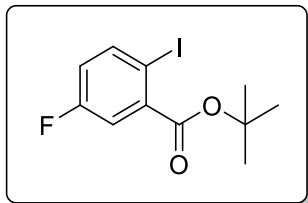
Following the general procedure **J**, using 5-methoxy-2-iodobenzoic acid (2.5 g, 8.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **119** as a colorless oil (2.650 g, 89 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.70 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.80 (s, 3H, **H_{OMe}**), 1.62 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C-C=O), 159.5 (**C_{ar}**), 141.4 (**CH_{ar}**), 138.2 (**C_{ar}**), 118.4 (**CH_{ar}**), 116.1 (**CH_{ar}**), 82.8 (**C_{ar}**), 81.7 (**C_{C(CH₃)₃}**), 55.5 (**C_{OMe}**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₆IO₃ [M+H]⁺ : 335.013869 found 335.013880

Tert-butyl 5-fluoro-2-iodobenzoate (120)



MW: 322.12 g.mol⁻¹

Following the general procedure **J**, using 5-fluoro-2-iodobenzoic acid (3 g, 11.3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **120** as a colorless oil (3.350 g, 92 %).

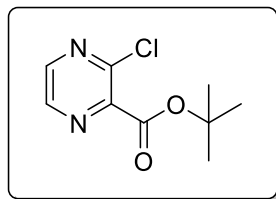
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.42 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.90-6.85 (m, 1H, **H_{ar}**), 1.62 (s, 9H, **H_{tert-butyl}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.9 (C-C=O), 161.95 (**C_{ar}**, J = 250 Hz), 142.3 (**CH_{ar}**), 138.9 (**C_{ar}**), 119.5 (**CH_{ar}**), 117.9 (**CH_{ar}**), 86.4 (**C_{ar}**), 83.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -113.68.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₁₂FIO₂ [M+Na]⁺ : 344.975827 found 344.976085

Tert-butyl 3-chloro-1,4-diazine-2-carboxylate (121**)**



MW: 214.65 g.mol⁻¹

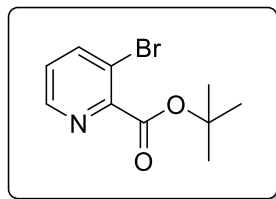
Following the general procedure **J**, using 3-chloro-2-pyrazinecarboxylic acid (0.5 g, 3.16 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **121** as a colorless oil (410 mg, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.64 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.8 (C-C=O), 146.5 (**C_{ar}**), 146.5 (**C_{ar}**), 144.8 (**CH_{ar}**), 141.8 (**CH_{ar}**), 84.6 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.0 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₉H₁₂N₂O₂Cl [M+H]⁺ : 215.058182 found 215.057864

Tert-butyl 3-bromopyridine-2-carboxylate (122**)**



MW: 258.12 g.mol⁻¹

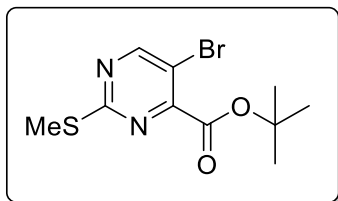
Following the general procedure **J**, using 3-bromopyridine-2-carboxylic acid (1 g, 4.95 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (95/05) as eluent to give the compound **122** as a colorless oil (905 mg, 71 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.64 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.5 (C-C=O), 151.6 (**C_{ar}**), 147.7 (**CH_{ar}**), 141.2 (**CH_{ar}**), 125.6 (**CH_{ar}**), 117.6 (**C_{ar}**), 83.7 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.00 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₀H₁₃NO₂Br [M+H]⁺ : 258.012417 found 258.011667

Tert-butyl 5-bromo-2-(methylsulfanyl)pyrimidine-4-carboxylate (123**)**



MW: 305.19 g.mol⁻¹

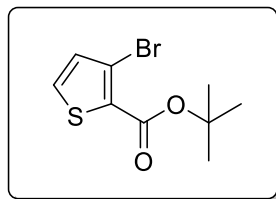
Following the general procedure **J**, using 5-bromo-2-methylthiopyrimidine-4-carboxylic acid (640 mg, 2.56 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **123** as a colorless oil (180 mg, 23 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (s, 1H, **H_{ar}**), 2.58 (s, 3H, **H_{SMe}**), 1.65 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.7 (**C_{ar}**), 162.6 (C-C=O), 160.0 (**CH_{ar}**), 157.5 (**C_{ar}**), 110.5 (**C_{ar}**), 84.9 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.00 (**C_{3xMe}**), 14.5 (**C_{SMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₀H₁₄N₂O₂BrS [M+H]⁺ : 304.995387 found 304.995105

Tert-butyl 3-bromothiophene-2-carboxylate (124**)**



MW: 263.15 g.mol⁻¹

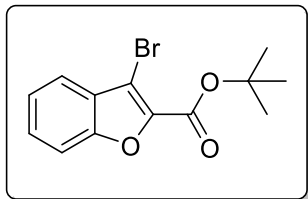
Following the general procedure **J**, using 3-bromothiophene-2-carboxylic acid (1 g, 4.82 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **124** as a colorless oil (1.05 g, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.59 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (C-C=O), 132.9 (**CH_{ar}**), 130.5 (**CH_{ar}**), 129.4 (**C_{ar}**), 115.9 (**C_{ar}**), 82.7 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₉H₁₁SO₂Br [M+Na]⁺ : 284.955533 found 284.955353

Tert-butyl 3-bromo-1-benzofuran-2-carboxylate (125**)**



MW: 297.15 g.mol⁻¹

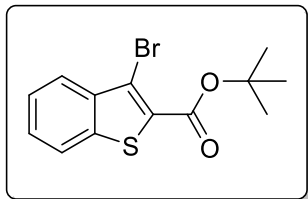
Following the general procedure **J**, using 3-bromo-1-benzofuran-2-carboxylic acid (460 mg, 1.90 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **125** as a colorless oil (462 mg, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.51-7.47 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.39-7.35 (m, 1H, **H_{ar}**), 1.66 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.1 (C-C=O), 153.7 (**C_{ar}**), 142.3 (**C_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 128.2 (**C_{ar}**), 124.1 (**CH_{ar}**), 121.6 (**CH_{ar}**), 112.4 (**CH_{ar}**), 104.8 (**C_{ar}**), 83.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄O₃Br [M+H]⁺ : 297.012083 found 297.012040

Tert-butyl 3-bromo-1-benzothiophene-2-carboxylate (126**)**



MW: 313.21 g.mol⁻¹

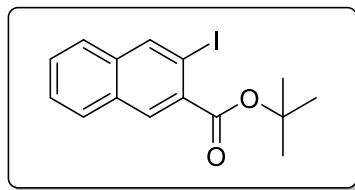
Following the general procedure J, using 3-bromo-1-benzothiophene-2-carboxylic acid (1.2 g, 4.66 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **126** as a colorless oil (656 mg, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.95 (m, 1H, H_{ar}), 7.81-7.79 (m, 1H, H_{ar}), 7.53-7.46 (m, 2H, H_{ar}), 1.64 (s, 9H, $H_{C(CH_3)_3}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (C-C=O), 139.1 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 122.5 (CH_{ar}), 113.7 (C_{ar}), 83.3 ($C_{C(CH_3)_3}$), 28.2 ($C_{3 \times Me}$).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄SO₂Br [M+H]⁺ : 312.989239 found 312.989170

2-benzyl 1-tert-butyl 3-iodo-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate (127**)**



MW: 354.19 g.mol⁻¹

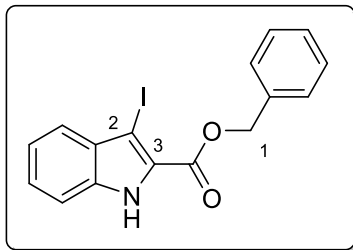
Following the general procedure **J**, using 3-iodo-2-naphthoic acid (1 g, 3.3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **127** as a yellow gum (650 mg, 56 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H, **H_{ar}**), 8.19 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.85-7.83 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.71-7.69 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.56-7.49 (m, 2H, **H_{ar}**), 1.67 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.3 (C-C=O), 140.3 (**C_{ar}**), 135.5 (**C_{ar}**), 133.8 (**C_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 130.8 (**CH_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 126.6 (**CH_{ar}**), 88.7 (**C_{ar}**), 82.8 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.3 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₆O₂I [M+H]⁺ : 355.0195 found 355.0192

Benzyl 3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylate (128a)



MW: 377.18 g.mol⁻¹

To a solution of 3-iodo-2-indolecarboxylic acid (3 g, 10.4 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (65 mL) were added benzyl alcohol (1.35 mL, 13 mmol, 1.25 equiv.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (2.15 g, 10.4 mmol, 1.0 equiv.) and finally 4-(dimethylamino)pyridine (255 mg, 2.1 mmol, 20 mol%) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then filtered through a pad of celite and washed with diethyl ether. Solvents were removed under vacuum and the expected product was purified by flash column chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **128a** as a white solid (3.1 g, 79 %).

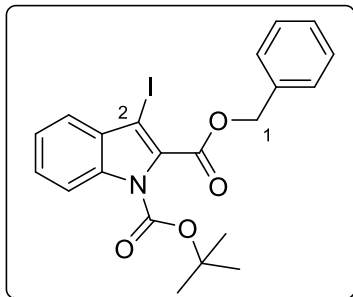
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H, *H*_{NH}), 7.58-7.52 (m, 3H, *H*_{ar}), 7.44-7.35 (m, 5H, *H*_{ar}), 7.26-7.20 (m, 1H, *H*_{ar}), 5.44 (s, 2H, *H*₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5 (C-C=O), 136.2 (*C*_{ar}), 135.3 (*C*_{ar}), 131.4 (*C*_{ar}), 128.6 (2x*CH*_{ar}), 128.6 (2x*CH*_{ar}), 128.5 (*CH*_{ar}), 126.8 (*CH*_{ar}), 123.5 (*CH*_{ar}), 121.7 (*CH*_{ar}), 112.0 (*CH*_{ar}), 67.1 (*C*₁), 66.8 (*C*₂).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₃NO₂I [M+H]⁺ : 377.998553 found 377.998486,

Mp: 169-170°C

2-benzyl 1-tert-butyl 3-iodo-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate (128**)**



MW: 477.30 g.mol⁻¹

To a solution of benzyl 3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylate **128a** (3.0 g, 7.95 mmol, 1 equiv.) in 60 mL of MeCN was added DMAP (97 mg, 0.795 mmol, 0.1 equiv.) followed by Boc₂O (1.91 g, 8.74 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **128** as a white solid (2.35 g, 62 %).

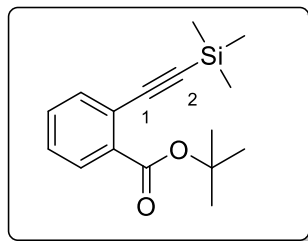
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.52-7.32 (m, 8H, **H_{ar}**), 5.43 (s, 2H, **H₁**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (C-C=O), 148.3 (N-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 134.9 (**C_{ar}**), 132.3 (**C_{ar}**), 130.8 (**C_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 124.0 (**CH_{ar}**), 122.9 (**CH_{ar}**), 115.1 (**CH_{ar}**), 85.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 72.5 (**C₂**), 67.9 (**C₁**), 27.9 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₁NO₄I [M+H]⁺ : 478.050983 found 478.050712.

Mp: 107-108°C

Tert-butyl 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (131**)**



MW: 274.44 g.mol⁻¹

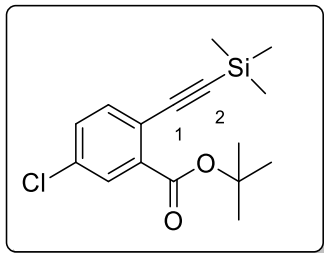
Following the general procedure **K**, using *tert*-Butyl 2-iodobenzoate **116** (1 g, 3.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **131** as a colorless oil (834 mg, 95 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.54 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.40-7.31 (m, 2H, **H_{ar}**), 1.62 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.26 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C-C=O), 134.7 (**C_{ar}**), 134.6 (**CH_{ar}**), 130.6 (**CH_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 122.5 (**C_{ar}**), 103.6 (**C₁**), 98.9 (**C₂**), 81.9 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.2 (**C_{3xMe}**), -0.05 (**C_{TMS}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₂O₂Si [M+Na]⁺ : 297.128127 found 297.128366

Tert-butyl 5-chloro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (132**)**



MW: 308.88 g.mol⁻¹

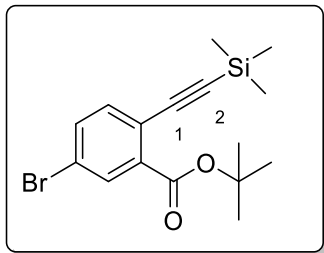
Following the general procedure **K**, using *tert*-butyl 5-chloro-2-iodobenzoate **117** (2 g, 5.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **132** as a colorless oil (1.35 g, 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.26 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.7 (C-C=O), 136.1 (**C_{ar}**), 135.7 (**CH_{ar}**), 134.1 (**C_{ar}**), 130.8 (**CH_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 121.0 (**C_{ar}**), 102.4 (**C₁**), 100.1 (**C₂**), 82.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.1 (**C_{3xMe}**), -0.1 (**C_{TMS}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₂ClSiO₂ [M+H]⁺ : 331.089155 found 331.089281

Tert-butyl 5-bromo-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (133**)**



MW: 353.33 g.mol⁻¹

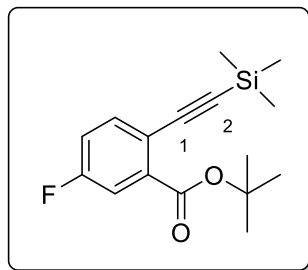
Following the general procedure **K**, using *tert*-butyl 5-bromo-2-iodobenzoate **118** (2.53 g, 6.65 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **133** as a colorless oil (1.88 g, 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.51 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.26 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (C-C=O), 136.2 (**C_{ar}**), 135.8 (**CH_{ar}**), 133.7 (**CH_{ar}**), 132.5 (**CH_{ar}**), 122.1 (**C_{ar}**), 121.4 (**C_{ar}**), 102.5 (**C₁**), 100.4 (**C₂**), 82.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.1 (**C_{3xMe}**), -0.1 (**C_{TMS}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₂BrSiO₂ [M+H]⁺ : 353.056695 found 353.056920

Tert-butyl 5-fluoro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (135**)**



MW: 292.43 g.mol⁻¹

Following the general procedure **K**, using *tert*-butyl 5-fluoro-2-iodobenzoate **120** (3 g, 9.31 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **135** as a colorless oil (2.25 g, 83 %).

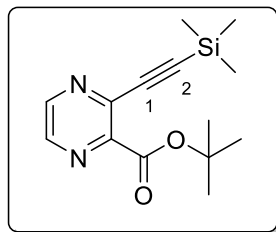
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.46 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.11-7.07 (m, 1H, **H_{ar}**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.26 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.8 (C-C=O), 161.8 (**C_{ar}**, J = 250 Hz), 136.8 (**C_{ar}**), 136.5 (**CH_{ar}**), 118.7 (**C_{ar}**), 118.1 (**CH_{ar}**), 116.7 (**CH_{ar}**), 102.5 (**C₁**), 98.7 (**C₂**), 82.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.1 (**C_{3xMe}**), -0.1 (**C_{TMS}**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -110.3.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₁FSiO₂ [M+Na]⁺ : 315.118705 found 315.118795

Tert-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1,4-diazine-2-carboxylate (136**)**



MW: 276.41 g.mol⁻¹

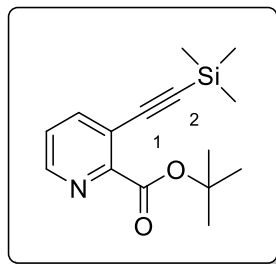
To a solution of *tert*-butyl 3-chloro-1,4-diazine-2-carboxylate **121** (0.410 g, 1.91 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (3 mL) was added anhydrous Et₃N (400 μ L, 2.87 mmol, 1.5 equiv.), ethynyltrimethylsilane (410 μ L, 2.87 mmol, 1.5 equiv.), PPh₃ (12.5 mg, 0.047 mmol, 2.5 mol %). The solution was degassed with argon then copper iodide (4 mg, 0.019 mmol, 1 mol%) and dichlorobis (triphenylphosphine)palladium (66 mg, 0.095 mmol, 5 mol%) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50°C overnight then filtered through a pad of celite. The residue was washed with diethyl ether. Solvents were removed under vacuum and the crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **136** as a colorless oil (420 mg, 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 1.65 (s, 9H, H_{C(CH₃)₃}), 0.29 (s, 9H, H_{TMS}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.5 (C-C=O), 148.5 (C_{ar}), 145.1 (CH_{ar}), 142.0 (CH_{ar}), 137.3 (C_{ar}), 103.2 (C₂), 99.7 (C₁), 83.9 (C_{C(CH₃)₃}), 28.00 (C_{3xMe}), -0.4 (C_{TMS}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₂₁N₂O₂Si [M+H]⁺ : 277.136681 found 277.136700

Tert-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine-2-carboxylate (137**)**



MW: 275.42 g.mol⁻¹

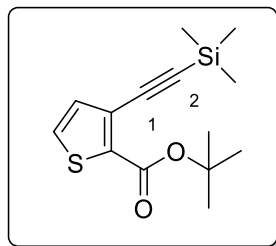
Following the general procedure **L**, using *tert*-butyl 3-bromopyridine-2-carboxylate **122** (700 mg, 2.7 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **137** as a colorless oil (540 mg, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.31 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.65 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.26 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (C-C=O), 152.7 (**C_{ar}**), 148.2 (**CH_{ar}**), 141.4 (**CH_{ar}**), 124.1 (**CH_{ar}**), 118.5 (**C_{ar}**), 102.0 (**C₁**), 100.1 (**C₂**), 83.0 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.00 (**C_{3xMe}**), -0.20 (**C_{TMS}**),

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₂₂NO₂Si [M+H]⁺ : 276.141432found 276.141603

Tert-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)thiophene-2-carboxylate (139**)**



MW: 280.46 g.mol⁻¹

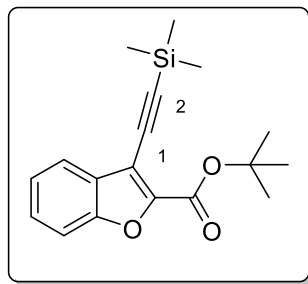
Following the general procedure **L**, using *tert*-butyl 3-bromothiophene-2-carboxylate **124** (400 mg, 1.51 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **139** as a colorless oil (420 mg, 99 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.60 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.26 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (C-C=O), 137.2 (**C_{ar}**), 133.0 (**CH_{ar}**), 129.4 (**CH_{ar}**), 125.6 (**C_{ar}**), 100.1 (**C₂**), 99.0 (**C₁**), 82.4 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.3 (**C_{3xMe}**), -0.1 (**C_{TMS}**),

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₂₁SO₂Si [M+H]⁺ : 281.102604 found 281.102639

Tert-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1-benzofuran-2-carboxylate (140**)**



MW: 314.46 g.mol⁻¹

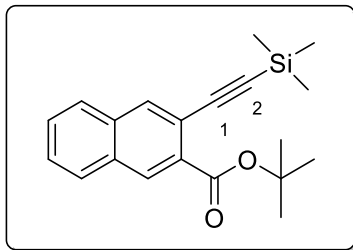
Following the general procedure **L**, using *tert*-butyl 3-bromo-1-benzofuran-2-carboxylate **125** (400 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **140** as a colorless oil (390 mg, 92 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.71 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.48-7.44 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.37-7.33 (m, 1H, **H_{ar}**), 1.66 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.31 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.1 (C-C=O), 154.1 (**C_{ar}**), 147.1 (**C_{ar}**), 128.6 (**C_{ar}**), 128.0 (**CH_{ar}**), 123.9 (**CH_{ar}**), 121.8 (**CH_{ar}**), 112.3 (**CH_{ar}**), 109.4 (**C_{ar}**), 105.1 (**C₂**), 94.1 (**C₁**), 83.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.2 (**C_{3xMe}**), -0.06 (**C_{TMS}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₃O₃Si [M+H]⁺ : 315.141098 found 315.141408

Tert-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)naphthalene-2-carboxylate (142**)**



MW: 324.50 g.mol⁻¹

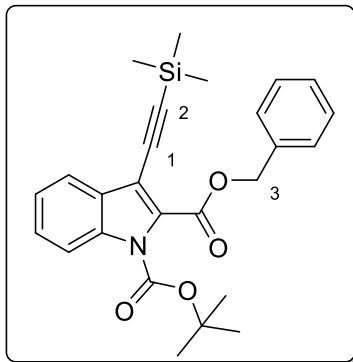
Following the general procedure **K**, using 2-benzyl 1-*tert*-butyl 3-iodo-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate **127** (650 mg, 1.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **142** as a colorless oil (503 mg, 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H, **H_{ar}**), 8.08 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.57-7.49 (m, 2H, **H_{ar}**), 1.67 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.30 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.3 (C-C=O), 135.0 (**CH_{ar}**), 133.7 (C), 131.9 (**C_{ar}**), 131.4 (**C_{ar}**), 130.5 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 118.8 (**C_{ar}**), 104.0 (C₂), 97.8 (C₁), 82.0 (C_{C(CH₃)₃}), 28.3 (C_{3xMe}), 0.05 (C_{TMS}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₅O₂Si [M+H]⁺ : 325.161833 found 325.162086

2-benzyl 1-*tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate (143**)**



MW: 447.61 g.mol⁻¹

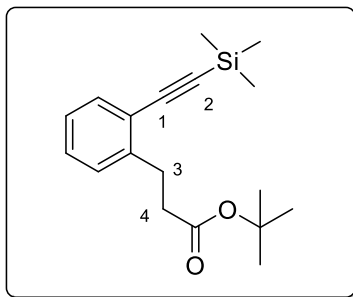
Following the general procedure **K**, using 2-benzyl 1-*tert*-butyl 3-iodo-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate **128** (1 g, 2.09 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **143** as a colorless oil (0.750 mg, 80 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.45-7.30 (m, 5H, **H_{ar}**), 5.41 (s, 2H, **H₃**), 1.58 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.24 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.1 (C-C=O), 148.6 (N-C=O), 136.0 (**C_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 132.1 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 123.7 (**CH_{ar}**), 121.6 (**CH_{ar}**), 114.9 (**CH_{ar}**), 108.6 (**C_{ar}**), 102.8 (**C₂**), 95.0 (**C₁**), 85.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 67.5 (**C₃**), 27.9 (**C_{3xMe}**), -0.1 (**C_{TMS}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₃₀NO₄Si [M+H]⁺ : 448.193861 found 448.193994

Tert-butyl 3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)propanoate (145**)**



MW: 302.49 g.mol⁻¹

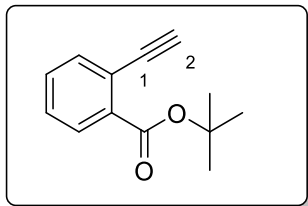
Following the general procedure **K**, using *tert*-butyl 3-(2-iodophenyl)propanoate **130** (1 g, 3.6 mmol, 1 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **145** as a colorless oil (930 mg, 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.24-7.19 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.16-7.12 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.05 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H₃**), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H₄**), 1.43 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.29 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.2 (C-C=O), 143.3 (**C_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 128.8 (**CH_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 126.1 (**CH_{ar}**), 122.5 (**C_{ar}**), 103.4 (**C_{ar}**), 98.5 (**C_{ar}**), 80.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), 35.8 (**C₄**), 30.2 (**C₃**), 28.1 (**C_{3xMe}**), -0.05 (**C_{TMS}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₆O₂Si [M+Na]⁺ : 325.159427 found 325.159314

Tert-butyl 2-ethynylbenzoate (146)



MW: 202.25 g.mol⁻¹

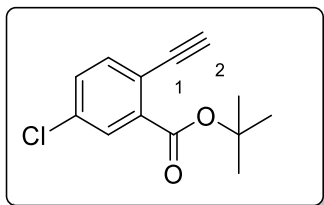
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate **131** (0.880 g, 3.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **146** as a colorless oil (582 mg, 90 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.45-7.36 (m, 2H, **H_{ar}**), 3.36 (s, 1H, **H₂**), 1.62 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.3 (C-C=O), 134.8 (**C_{ar}**), 134.4 (**CH_{ar}**), 131.1 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 122.1 (**C_{ar}**), 82.4 (**C₁**), 82.0 (**C_{C(CH₃)₃}**), 81.9 (**C₂**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄O₂ [M+Na]⁺ : 225.088600 found 225.088547

Tert-butyl 5-chloro-2-ethynylbenzoate (147)



MW: 236.70 g.mol⁻¹

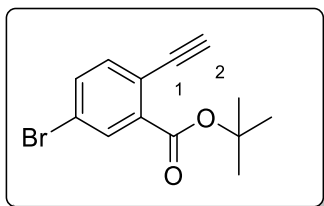
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 5-chloro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate **132** (1.35 g, 4.33 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **147** as a white solid (840 mg, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.40 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.39 (s, 1H, **H₂**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (C-C=O), 135.9 (**CH_{ar}**), 135.8 (**C_{ar}**), 134.5 (**C_{ar}**), 131.2 (**CH_{ar}**), 130.2 (**CH_{ar}**), 120.6 (**C_{ar}**), 82.9 (**C₂**), 82.7 (**C_{C(CH₃)₃}**), 81.4 (**C₁**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄ClO₂ [M+H]⁺ : 237.067684 found 237.067561

Tert-butyl 5-bromo-2-ethynylbenzoate (148)



MW: 281.15 g.mol⁻¹

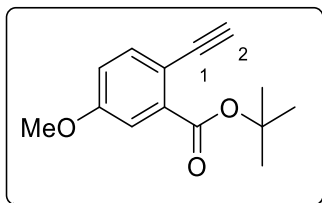
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 5-bromo-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate **133** (1.88 g, 5.33 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **148** as a colorless oil (1.1 g, 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.55 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.40 (s, 1H, **H₂**), 1.60 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (C-C=O), 136.0 (**CH_{ar}**), 135.9 (**C_{ar}**), 134.1 (**CH_{ar}**), 133.1 (**CH_{ar}**), 122.5 (**C_{ar}**), 121.1 (**C_{ar}**), 83.1 (**C₂**), 82.7 (**C_{C(CH₃)₃}**), 81.4 (**C₁**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄BrO₂ [M+H]⁺ : 281.017168 found 281.017193

Tert-butyl 2-ethynyl-5-methoxybenzoate (149)



MW: 232.28 g.mol⁻¹

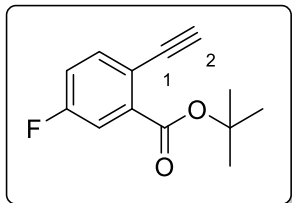
Following the general procedure **M**, using *tert*-butyl 2-iodo-5-methoxybenzoate **119** (2.65 g, 7.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **149** as a colorless oil (1.550 g, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.96 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.84 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.24 (s, 1H, **H₂**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.3 (C-C=O), 159.4 (**C_{ar}**), 136.2 (**CH_{ar}**), 135.9 (**C_{ar}**), 117.4 (**CH_{ar}**), 115.0 (**CH_{ar}**), 114.2 (**C_{ar}**), 82.4 (**C₂**), 82.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), 80.2 (**C₁**), 55.5 (**C_{OMe}**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₁₇O₃ [M+H]⁺ : 233.117221 found 233.117153

Tert-butyl 2-ethynyl-5-fluorobenzoate (150)



MW: 220.24 g.mol⁻¹

Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 5-fluoro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate **135** (2 g, 6.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **150** as a colorless oil (1.310 mg, 97 %).

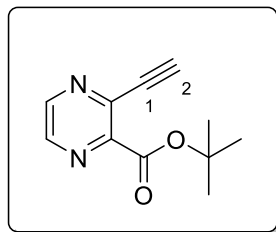
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.53 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.16-7.12 (m, 2H, **H_{ar}**), 3.32 (s, 1H, **H₂**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (C-C=O), 161.9 (**C_{ar}**, *J* = 250 Hz), 136.7 (**CH_{ar}**), 136.5 (**C_{ar}**), 118.5 (**CH_{ar}**), 118.3 (**C_{ar}**), 117.2 (**CH_{ar}**), 82.6 (**C_{C(CH₃)₃}**), 81.7 (**C₂**), 81.4 (**C₁**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.9.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄FO₂ [M+H]⁺ : 221.097234 found 221.097077

Tert-butyl 3-ethynyl-1,4-diazine-2-carboxylate (151**)**



MW: 204.23 g.mol⁻¹

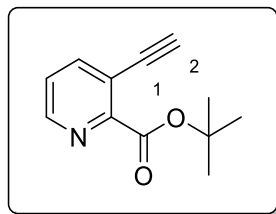
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1,4-diazine-2-carboxylate **136** (420 mg, 1.51 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **151** as a colorless oil (220 mg, 70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 3.55 (s, 1H, H_2), 1.66 (s, 9H, $H_{C(CH_3)_3}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (N-C=O), 148.2 (C_{ar}), 145.4 (CH_{ar}), 142.0 (CH_{ar}), 137.3 (C_{ar}), 84.5 (C_1), 84.2 ($C_{C(CH_3)_3}$), 79.4 (C_2), 28.00 ($C_{3 \times CMe}$).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺ : 205.097154 found 205.097044

Tert-butyl 3-ethynylpyridine-2-carboxylate (152**)**



MW: 203.24 g.mol⁻¹

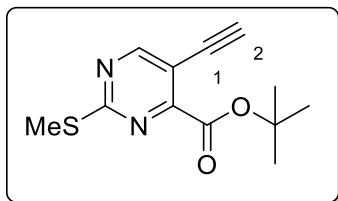
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine-2-carboxylate **137** (500 mg, 1.81 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **152** as a colorless oil (220 mg, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.88 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.35 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.44 (s, 1H, **H₂**), 1.64 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (C-C=O), 152.5 (**C_{ar}**), 148.6 (**CH_{ar}**), 141.8 (**CH_{ar}**), 124.4 (**CH_{ar}**), 118.2 (**C_{ar}**), 84.4 (**C₁**), 83.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), 79.4 (**C₂**), 28.0 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₄NO₂ [M+H]⁺ : 204.101905 found 204.101832

Tert-butyl 5-ethynyl-2-(methylsulfanyl)pyrimidine-4-carboxylate (153**)**



MW: 250.32 g.mol⁻¹

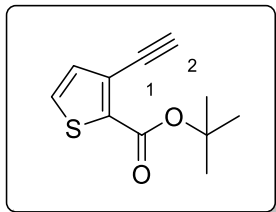
Following the general procedure **N**, using *tert*-butyl 5-bromo-2-(methylsulfanyl)pyrimidine-4-carboxylate **123** (180 mg, 0.58 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **153** as a colorless oil (62 mg, 42 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (s, 1H, **H_{ar}**), 3.48 (s, 1H, **H₂**), 2.60 (s, 3H, **H_{SMe}**), 1.62 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (**C_{ar}**), 162.5 (C-C=O), 161.9 (**CH_{ar}**), 158.6 (**C_{ar}**), 110.3 (**C_{ar}**), 86.0 (**C₁**), 84.4 (**C_{C(CH₃)₃}**), 76.6 (**C₂**), 28.00 (**C_{3xMe}**), 14.3 (**C_{SMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₅N₂O₂S [M+H]⁺ : 251.084875 found 251.084602

Tert-butyl 3-ethynylthiophene-2-carboxylate (154**)**



MW: 208.28 g.mol⁻¹

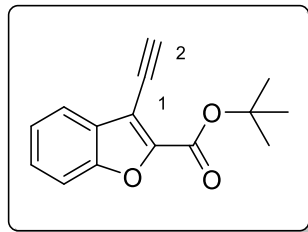
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)thiophene-2-carboxylate **139** (0.340 mg, 1.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **154** as a colorless oil (160 mg, 64 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.42 (s, 1H, **H₂**), 1.59 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.3 (C-C=O), 137.2 (**C_{ar}**), 132.6 (**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 125.3 (**C_{ar}**), 82.7 (**C₁**), 82.6 (**C_{C(CH₃)₃}**), 78.0 (**C₂**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₁₂O₂S [M+Na]⁺ : 231.045021 found 231.044730

Tert-butyl 3-ethynyl-1-benzofuran-2-carboxylate (155)



MW: 242.27 g.mol⁻¹

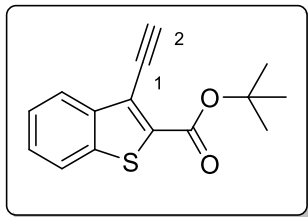
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1-benzofuran-2-carboxylate **140** (360 mg, 1.14 mmol, 1 equiv.) the crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **155** as a colorless oil (174 mg, 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.49-7.45 (m, 1H, H_{ar}), 7.38-7.34 (m, 1H, H_{ar}), 3.63 (s, 1H, H_2), 1.66 (s, 9H, $H_{C(CH_3)_3}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.8 (C-C=O), 154.1 (C_{ar}), 148.1 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 121.7 (CH_{ar}), 112.3 (CH_{ar}), 108.8 (C_{ar}), 86.7 (C_1), 83.5 ($C_{C(CH_3)_3}$), 73.6 (C_2), 28.2 ($C_{3 \times Me}$).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₅O₃ [M+H]⁺ : 243.101571 found 243.101432

Tert-butyl 3-ethynyl-1-benzothiophene-2-carboxylate (156**)**



MW: 258.34 g.mol⁻¹

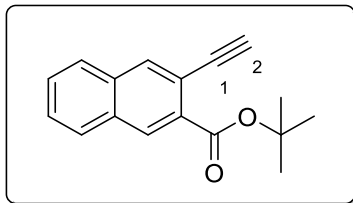
Following the general procedure **N**, using *tert*-butyl 3-bromo-1-benzothiophene-2-carboxylate **126** (600 mg, 1.91 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **156** as a colorless oil (350 mg, 71 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.01 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.83-7.79 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.51-7.45 (m, 2H, **H_{ar}**), 3.73 (s, 1H, **H₂**), 1.64 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.9 (C-C=O), 140.2 (**C_{ar}**), 139.5 (**C_{ar}**), 137.8 (**C_{ar}**), 127.5 (**CH_{ar}**), 125.5 (**CH_{ar}**), 124.6 (**CH_{ar}**), 122.5 (**CH_{ar}**), 121.3 (**C_{ar}**), 85.9 (**C₂**), 83.1 (**C_{C(CH₃)₃}**), 76.3 (**C₁**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₄SO₂ [M+Na]⁺ : 281.060671 found 281.060773

Tert-butyl 3-ethynynaphthalene-2-carboxylate (157**)**



MW: 252.31 g.mol⁻¹

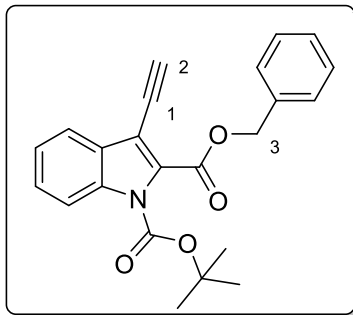
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)naphthalene-2-carboxylate **142** (1.9 g, 5.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **157** as a colorless oil (1.12 g, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (s, 1H, **H_{ar}**), 8.12 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.59-7.52 (m, 2H, **H_{ar}**), 3.36 (s, 1H, **H₂**), 1.66 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (C-C=O), 135.3 (**CH_{ar}**), 133.8 (**C_{ar}**), 131.9 (**CH_{ar}**), 131.3 (**C_{ar}**), 130.7 (**C_{ar}**), 128.8 (**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 127.5 (**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 118.2 (**C_{ar}**), 82.7 (**C₂**), 82.0 (**C_{C(CH₃)₃}**), 80.8 (**C₁**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₇O₂ [M+H]⁺ : 253.122306 found 253.122025

2-benzyl 1-*tert*-butyl 3-ethynyl-1H-indole-1,2-dicarboxylate (158**)**



MW: 375.42 g.mol⁻¹

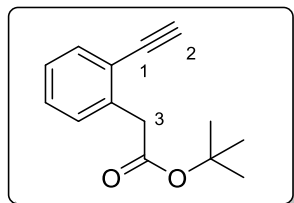
Following the general procedure **O**, using 2-benzyl 1-*tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate **143** (750 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **158** as a colorless oil (402 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.50-7.31 (m, 7H, **H_{ar}**), 5.42 (s, 2H, **H₃**), 3.38 (s, 1H, **H₂**), 1.59 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.1 (C-C=O), 148.5 (N-C=O), 135.8 (**C_{ar}**), 135.1 (**C_{ar}**), 132.9 (**C_{ar}**), 128.6 (3x**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (**C_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 123.8 (**CH_{ar}**), 121.0 (**CH_{ar}**), 115.0 (**CH_{ar}**), 107.3 (**C_{ar}**), 85.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 84.6 (**C₁**), 74.2 (**C₂**), 67.5 (**C₃**), 27.8 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₂NO₄ [M+H]⁺ : 376.154335 found 376.154834

Tert-butyl (2-ethynylphenyl)acetate (159**)**



MW: 216.28 g.mol⁻¹

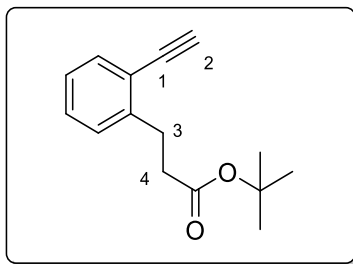
Following the general procedure **M**, using *tert*-butyl (2-iodophenyl)acetate) **129** (0.2 g, 0.62 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **159** as a colorless oil (65 mg, 40 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.33-7.20 (m, 3H, **H_{ar}**), 3.75 (s, 2H, **H₃**), 3.25 (s, 1H, **H₂**), 1.44 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C-C=O), 137.5 (**C_{ar}**), 132.7 (**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 128.9 (**CH_{ar}**), 126.8 (**CH_{ar}**), 122.4 (**C_{ar}**), 81.8 (**C₁**), 81.2 (**C₂**), 80.9 (**C_{C(CH₃)₃}**), 41.0 (**C₃**), 28.0 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₁₇O₂ [M+H]⁺ : 217.122306 found 217.122029

Tert-butyl 3-(2-ethynylphenyl)propanoate (160)



MW: 230.31 g.mol⁻¹

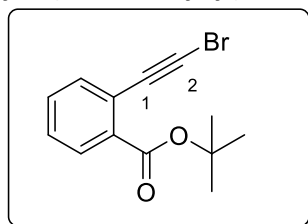
Following the general procedure **O**, using *tert*-butyl 3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)propanoate **145** (930 mg, 2.79 mmol, 1 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **160** as a colorless oil (540 mg, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.29-7.22 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.19-7.14 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.27 (s, 1H, **H₂**), 3.09 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H₃**), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H₄**), 1.42 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.2 (C-C=O), 143.3 (**C_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 128.9 (**CH_{ar}**), 128.8 (**CH_{ar}**), 126.1 (**CH_{ar}**), 121.6 (**C_{ar}**), 81.9 (**C₁**), 81.1 (**C₂**), 80.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 35.9 (**C₄**), 29.8 (**C₃**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₉O₂ [M+H]⁺ : 231.137956 found 231.137940

Tert-butyl 2-(bromoethynyl)benzoate (161**)**



MW: 281.15 g.mol⁻¹

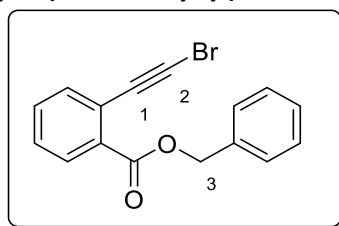
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 2-ethynylbenzoate **146** (0.2 g, 1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **161** as a colorless oil (275 mg, 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.54 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.44-7.35 (m, 2H, **H_{ar}**), 1.62 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (C-C=O), 134.5 (**CH_{ar}**), 131.1 (**CH_{ar}**), 130.2 (**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 122.5 (**C_{ar}**), 99.9 (**C_{ar}**), 81.9 (**C_{C(CH₃)₃}**), 78.9 (**C₁**), 54.2 (**C₂**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₃O₂Br [M+Na]⁺ : 302.999112 found 302.999224

Benzyl 2-(bromoethynyl)benzoate (162**)**



MW: 315.17 g.mol⁻¹

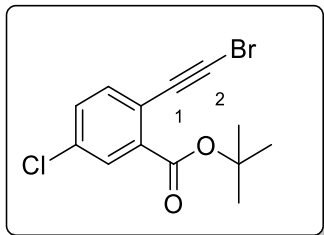
Following the general procedure **P**, using benzyl 2-ethynylbenzoate (0.8 g, 3.38 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **162** as a colorless oil (0.810 g, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.50-7.33 (m, 7H, **H_{ar}**), 5.39 (s, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.7 (C-C=O), 135.7 (**C_{ar}**), 134.8 (**CH_{ar}**), 132.2 (**C_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 130.6 (**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 123.2 (**C_{ar}**), 78.7 (**C₁**), 67.2 (**C₃**), 55.3 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₂BrO₂ [M+H]⁺ : 315.001518 found 315.001467

Tert-butyl 2-(bromoethynyl)-5-chlorobenzoate (163)



MW: 315.59 g.mol⁻¹

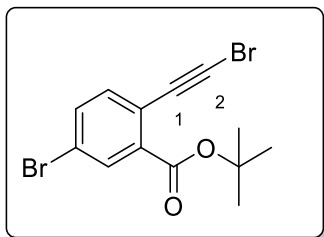
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 5-chloro-2-ethynylbenzoate **147** (850 mg, 3.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **163** as a colorless oil (620 mg, 56 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.38 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (C-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 135.6 (**CH_{ar}**), 134.4 (**C_{ar}**), 131.2 (**CH_{ar}**), 130.3 (**CH_{ar}**), 120.9 (**C_{ar}**), 82.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 78.0 (**C₁**), 55.5 (**C₂**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₃ClBrO₂ [M+H]⁺ : 314.978228 found 314.978228

Tert-butyl 5-bromo-2-(bromoethynyl)benzoate (164**)**



MW: 360.05 g.mol⁻¹

Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 5-bromo-2-ethynylbenzoate **148** (2.150 g, 7.64 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **164** as a brown solid (1.95 g, 71 %).

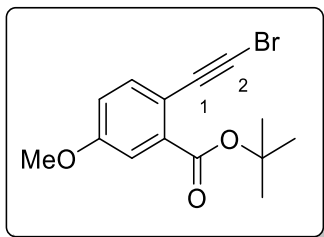
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.54 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.60 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (C-C=O), 136.0 (**C_{ar}**), 135.7 (**CH_{ar}**), 134.1 (**CH_{ar}**), 133.2 (**CH_{ar}**), 122.4 (**C_{ar}**), 121.4 (**C_{ar}**), 82.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 78.1 (**C₁**), 55.6 (**C₂**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₃Br₂O₂ [M+H]⁺ : 358.927680 found 358.926958,

Mp : 57-58°C

Tert-butyl 2-(bromoethynyl)-5-methoxybenzoate (165**)**



MW: 311.18 g.mol⁻¹

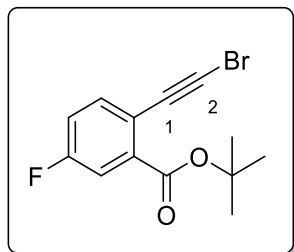
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 2-ethynyl-5-methoxybenzoate **149** (1.45 g, 6.24 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **165** as a colorless oil (1.6 g, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.95 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.84 (s, 3H, **H_{OMe}**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (C-C=O), 159.4 (**C_{ar}**), 136.0 (**C_{ar}**), 135.8 (**CH_{ar}**), 117.7 (**CH_{ar}**), 114.8 (**CH_{ar}**), 114.6 (**C_{ar}**), 82.0 (**C_{C(CH₃)₃}**), 78.9 (**C₁**), 55.5 (**C_{OMe}**), 51.9 (**C₂**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₁₆BrO₃ [M+H]⁺ : 311.027733 found 311.027807

Tert-butyl 2-(bromoethynyl)-5-fluorobenzoate (166)



MW: 299.14 g.mol⁻¹

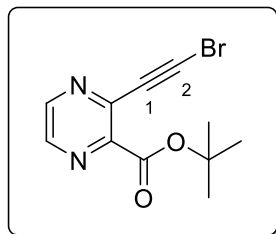
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 2-ethynyl-5-fluorobenzoate **150** (1.3 g, 5.9 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **166** as a colorless oil (1.345 g, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.49 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.15-7.10 (m, 1H, **H_{ar}**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (C-C=O), 161.9 (**C_{ar}**, *J* = 250 Hz), 136.7 (**C_{ar}**), 136.4 (**CH_{ar}**), 118.7 (**C_{ar}**), 118.5 (**CH_{ar}**), 117.4 (**CH_{ar}**), 82.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 78.0 (**C₁**), 54.0 (**C₂**), 28.1 (**C_{3xMe}**). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -109.8.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₃BrO₂ [M+H]⁺ : 299.007777 found 299.007746

Tert-butyl 3-(bromoethynyl)-1,4-diazine-2-carboxylate (167**)**



MW: 283.13 g.mol⁻¹

Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 3-ethynyl-1,4-diazine-2-carboxylate **151** (210 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **167** as a brown solid (215 mg, 76 %).

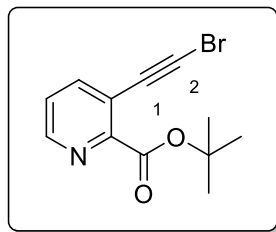
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 1.66 (s, 9H, $H_{C(CH_3)_3}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.9 (C-C=O), 148.1 (C_{ar}), 145.4 (CH_{ar}), 142.5 (CH_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 84.0 ($C_{C(CH_3)_3}$), 77.2 (C_1), 59.6 (C_2), 28.00 ($C_{3 \times Me}$).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₁₂BrN₂O₂ [M+H]⁺ : 283.007666 found 283.007793.

Mp : 96-97°C

Tert-butyl 3-ethynylpyridine-2-carboxylate (168**)**



MW: 282.14 g.mol⁻¹

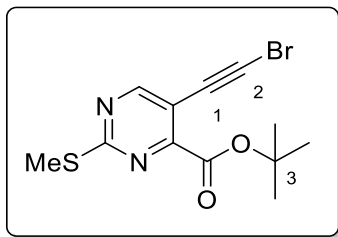
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 3-ethynylpyridine-2-carboxylate **152** (220 mg, 1.1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **168** as a colorless oil (235 mg, 75 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.35 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 1.65 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (C-C=O), 152.4 (**C_{ar}**), 148.5 (**CH_{ar}**), 141.6 (**CH_{ar}**), 124.5 (**CH_{ar}**), 118.9 (**C_{ar}**), 83.1 (**C_{C(CH₃)₃}**), 76.1 (**C₁**), 57.4 (**C₂**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₃NBrO₂ [M+H]⁺ : 282.012417 found 282.012306

Tert-butyl 5-(bromoethynyl)-2-(methylsulfanyl)pyrimidine-4-carboxylate (169**)**



MW: 329.21 g.mol⁻¹

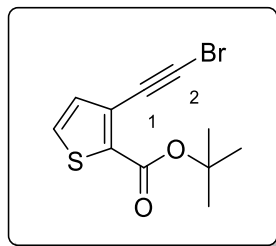
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 5-ethynyl-2-(methylsulfanyl)pyrimidine-4-carboxylate **153** (50 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **169** as a white gum (61 mg, 93 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H, **H_{ar}**), 2.60 (s, 3H, **H_{SMe}**), 1.63 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.1 (**C_{ar}**), 162.4 (C-C=O), 161.6 (**CH_{ar}**), 158.6 (**C_{ar}**), 111.2 (**C_{ar}**), 84.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), 73.3 (**C₁**), 59.1 (**C₂**), 28.00 (**C_{3xMe}**), 14.3 (**C_{SMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₄N₂O₂SBr [M+H]⁺ : 328.995387 found 328.995392

Tert-butyl 3-(bromoethynyl)thiophene-2-carboxylate (170**)**



MW: 287.17 g.mol⁻¹

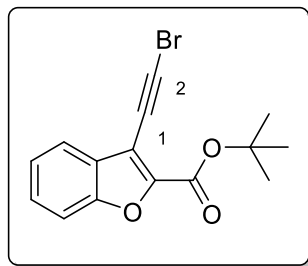
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 3-ethynylthiophene-2-carboxylate **154** (160 mg, 0.768 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **170** as a colorless oil (115 mg, 52 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H_{ar}), 1.60 (s, 9H, $H_{C(CH_3)_3}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5 (C-C=O), 137.8 (C_{ar}), 132.3 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 125.3 (C_{ar}), 82.4 ($C_{C(CH_3)_3}$), 74.9 (C_1), 55.5 (C_2), 28.2 ($C_{3 \times Me}$).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₁H₁₁O₂SBr [M+Na]⁺ : 308.955533 found 308.955669

Tert-butyl 3-(bromoethynyl)-1-benzofuran-2-carboxylate (171**)**



MW: 321.17 g.mol⁻¹

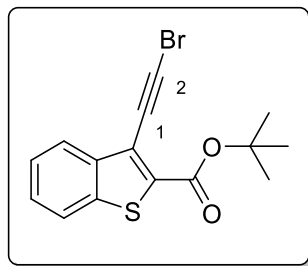
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 3-ethynyl-1-benzofuran-2-carboxylate **155** (150 mg, 0.618 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **171** as a colorless oil (152 mg, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.48-7.44 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.37-7.33 (m, 1H, **H_{ar}**), 1.65 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.8 (C-C=O), 154.2 (**C_{ar}**), 148.3 (**C_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 128.1 (**C_{ar}**), 124.1 (**CH_{ar}**), 121.7 (**CH_{ar}**), 112.4 (**CH_{ar}**), 109.2 (**C_{ar}**), 83.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 70.4 (**C₁**), 59.2 (**C₂**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₄O₃Br [M+H]⁺ : 321.012083 found 321.011216

Tert-butyl 3-(bromoethynyl)-1-benzothiophene-2-carboxylate (172**)**



MW: 337.23 g.mol⁻¹

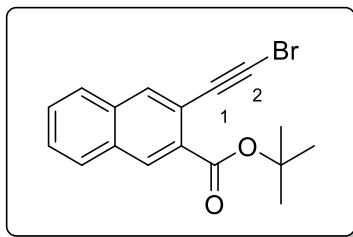
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 3-ethynyl-1-benzothiophene-2-carboxylate **156** (300 mg, 1.16 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **172** as a colorless oil (250 mg, 64 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04-8.00 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.85-7.81 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.53-7.46 (m, 2H, **H_{ar}**), 1.66 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.1 (C-C=O), 140.2 (**C_{ar}**), 139.4 (**C_{ar}**), 138.4 (**C_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 125.2 (**CH_{ar}**), 124.5 (**CH_{ar}**), 122.5 (**CH_{ar}**), 121.4 (**C_{ar}**), 82.9 (**C_{C(CH₃)₃}**), 73.8 (**C₁**), 58.7 (**C₂**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₄SB₂O₂ [M+H]⁺ : 336.989239 found 336.989463.

Tert-butyl 3-(bromoethynyl)naphthalene-2-carboxylate (173**)**



MW: 331.21 g.mol⁻¹

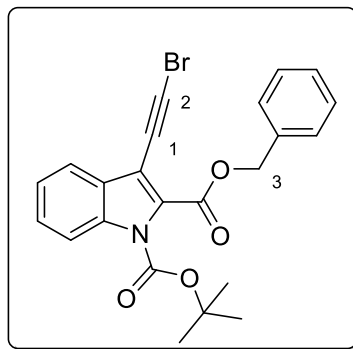
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 3-ethynynaphthalene-2-carboxylate **157** (1.1 g, 4.35 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **173** as a colorless oil (910 mg, 63%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (s, 1H, **H_{ar}**), 8.06 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.59-7.51 (m, 2H, **H_{ar}**), 1.67 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.7 (C-C=O), 135.0 (**CH_{ar}**), 133.9 (**C**), 131.9 (**C_{ar}**), 131.4 (**CH_{ar}**), 130.9 (**C_{ar}**), 128.8 (**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 127.5 (**CH_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 118.6 (**C_{ar}**), 81.9 (**C_{C(CH₃)₃}**), 79.3 (**C₁**), 52.9 (**C₂**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₆BrO₂ [M+H]⁺ : 331.032818 found 331.032235

2-benzyl 1-tert-butyl 3-(bromoethynyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate (174**)**



MW: 454.32 g.mol⁻¹

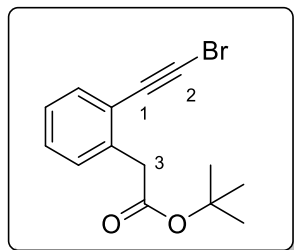
Following the general procedure **P**, using 2-benzyl 1-*tert*-butyl 3-ethynyl-1H-indole-1,2-dicarboxylate **158** (400 mg, 1.06 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (98/02) as eluent to give the compound **174** as a colorless oil (420 mg, 87 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.46-7.30 (m, 5H, **H_{ar}**), 5.42 (s, 2H, **H₃**), 1.60 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.9 (N-C=O), 148.5 (C-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 135.1 (**C_{ar}**), 132.7 (**C_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (**C_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 123.8 (**CH_{ar}**), 121.0 (**CH_{ar}**), 115.0 (**CH_{ar}**), 108.0 (**C_{ar}**), 85.5 (**C_{C(CH₃)₃}**), 71.0 (**C₁**), 67.7 (**C₃**), 57.0 (**C₂**), 27.8 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₁NBrO₄ [M+H]⁺ : 454.064847 found 454.064952.

Tert-butyl (2-(bromoethynyl)phenyl)acetate (175**)**



MW: 295.18 g.mol⁻¹

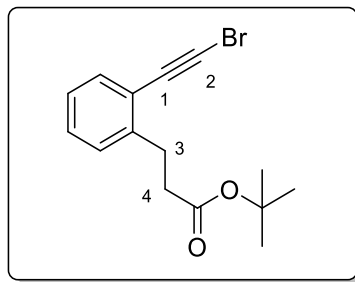
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl (2-ethynylphenyl)acetate **159** (0.650 mg, 3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **175** as a colorless oil (469 mg, 53 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, J = 7.6, 1H, H_{ar}), 7.32-7.19 (m, 3H, H_{ar}), 3.70 (s, 2H, H_3), 1.46 (s, 9H, $H_{C(CH_3)_3}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C-C=O), 137.5 (C_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 122.9 (C_{ar}), 81.0 ($C_{C(CH_3)_3}$), 78.5 (C_1), 53.5 (C_2), 41.2 (C_3), 28.0 ($C_{3 \times Me}$).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₄H₁₆O₂Br [M+H]⁺ : 295.032818 found 295.032734

Tert-butyl 3-(2-(bromoethynyl)phenyl)propanoate (176**)**



MW: 309.20 g.mol⁻¹

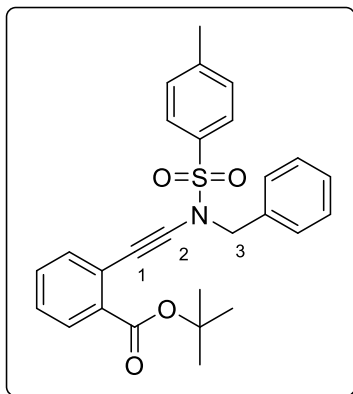
Following the general procedure **P**, using *tert*-butyl 3-(2-ethynylphenyl)propanoate **160** (540 mg, 2.33 mmol, 1 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **176** as a colorless oil (610 mg, 85 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.24-7.21 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.17-7.13 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.05 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H₃**), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H₄**), 1.43 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.2 (C-C=O), 143.4 (**C_{ar}**), 132.8 (**CH_{ar}**), 128.8 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 126.1 (**CH_{ar}**), 122.2 (**C_{ar}**), 80.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 78.3 (**C₁**), 53.1 (**C₂**), 36.0 (**C₄**), 29.8 (**C₃**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₈O₂Br [M+H]⁺ : 309.048468 found 309.048716

Tert-butyl 2-((benzyl((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate (177**)**



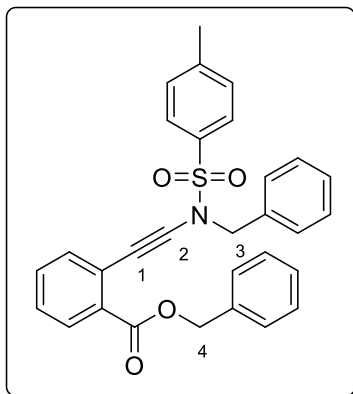
MW: 461.58 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 4-Methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.500 g, 1.94 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (85/15) as eluent to give the compound **177** as a colorless oil (0.651 g, 73 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.79-7.75 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.44-7.39 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.34-7.16 (m, 8H, **H_{ar}**), 4.64 (s, 2H, **H₃**), 2.39 (s, 3H, **H_{Me}**), 1.54 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₇H₂₇O₄NS [M+Na]⁺ : 484.155300 found 484.155733

Benzyl 2-((benzyl((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate (178**)**

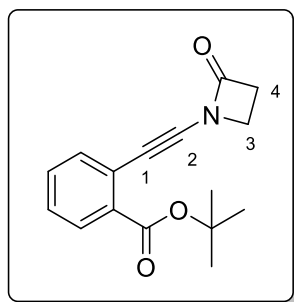


MW: 495.59 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.400 g, 1.53 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **178** as a colorless oil (0.447 g, 59 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.40-7.23 (m, 15H, **H_{ar}**), 5.33 (s, 2H, **H₄**), 4.57 (s, 2H, **H₃**), 2.41 (s, 3H, **H_{Me}**).

Tert-butyl 2-((2-oxoazetidin-1-yl)ethynyl)benzoate (179**)**



MW: 271.32 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 2-azetidone (0.150 g, 2.1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **179** as a white solid (250 mg, 44 %).

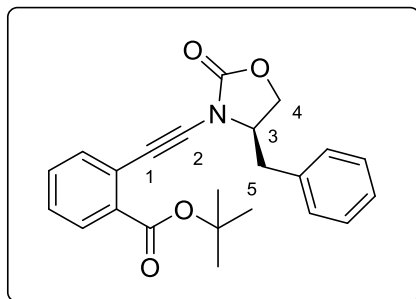
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.49 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.39 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.30 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 2H, **H₃**), 3.04 (t, J = 4.9 Hz, 2H, **H₄**), 1.61 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.4 (C-C=O), 165.5 (N-C=O), 133.6 (**CH_{ar}**), 133.1 (**C_{ar}**), 131.0 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 122.5 (**C_{ar}**), 83.4 (**C₁**), 81.8 (**C_{C(CH₃)₃}**), 69.6 (**C₂**), 43.1 (**C₃**), 38.0 (**C₄**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₇O₃N [M+Na]⁺ : 294.110064 found 294.110413.

Mp : 73-74°C

Tert-butyl 2-(((4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate (180**)**



MW: 377.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using (4R)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one (0.460 g, 2.25 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (85/15) as eluent to give the compound **180** as an orange solid (611 mg, 72 %).

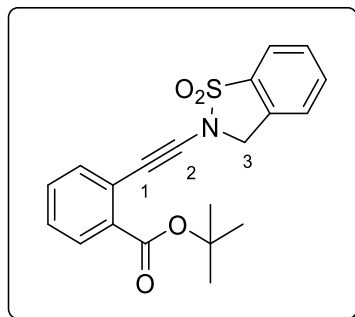
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.56 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.43 (td, J = 8.5, 8.0, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.35-7.26 (m, 6H, **H_{ar}**), 4.43-4.34 (m, 2H, **H₁₋₂**), 4.21 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H, **H_{1'}**), 3.58 (dd, J = 13.7, 3.3 Hz, 1H, **H₃**), 3.04 (dd, J = 13.6, 8.7 Hz, 1H, **H_{3'}**), 1.59 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.1 (C-C=O), 155.1 (**C_{ar}**), 134.8 (**C_{ar}**), 132.9 (**CH_{ar}**), 132.6 (**C_{ar}**), 131.3 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 129.5 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 127.1 (**CH_{ar}**), 123.2 (**C_{ar}**), 83.4 (**C₁**), 81.3 (**C_{C(CH₃)₃}**), 73.6 (**C₂**), 67.6 (**C₄**), 59.1 (**C₃**), 37.5 (**C₅**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₃O₄N [M+Na]⁺ : 400.151929 found 400.152041.

Mp : 86-87°C

Tert-butyl 2-((1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazol-2-yl)ethynyl)benzoate (181**)**



MW: 369.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide (0.350 g, 2.1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **181** as a white solid (550 mg, 72 %).

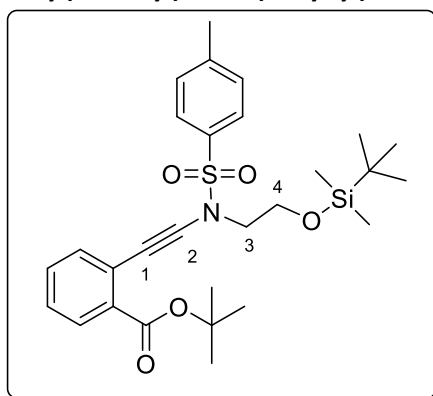
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.83 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.69 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.62-7.55 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.47-7.39 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.30 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 4.93 (s, 2H, **H₃**), 1.63 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (C-C=O), 133.6 (**CH_{ar}**), 133.3 (**CH_{ar}**), 133.1 (**C_{ar}**), 133.1 (**C_{ar}**), 131.8 (**C_{ar}**), 131.0 (**CH_{ar}**), 130.0 (**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 124.6 (**CH_{ar}**), 122.8 (**C_{ar}**), 121.9 (**CH_{ar}**), 82.7 (**C₁**), 81.6 (**C_{C(CH₃)₃}**), 73.0 (**C₂**), 52.7 (**C₃**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₉O₄NS [M+NH₄]⁺ : 405.147869 found 405.148529.

Mp : 156-157°C

Tert-butyl 2-(((2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate (182**)**



MW: 529.77 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using *N*-[2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (0.450 g, 1.36 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **182** as a white solid (602 mg, 83 %).

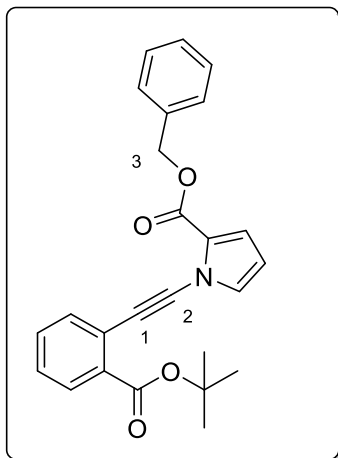
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (td, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.83-7.81 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.43-7.36 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.26-7.22 (m, 1H, **H_{ar}**), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H, **H₄**), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H, **H₃**), 2.43 (s, 3H, **H_{Me}**), 1.57 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**), 0.86 (s, 9H, **H_{SiC(CH₃)₃}**), 0.05 (s, 6H, **H_{2xMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (C-C=O), 144.4 (**C_{ar}**), 135.1 (**C_{ar}**), 132.8 (**CH_{ar}**), 132.2 (**C_{ar}**), 131.0 (**CH_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 129.7 (2x**CH_{ar}**), 127.8 (2x**CH_{ar}**), 126.5 (**CH_{ar}**), 123.8 (**C_{ar}**), 87.9 (**C_{ar}**), 81.1 (**C_{C(CH₃)₃}**), 70.6 (**C₂**), 60.2 (**C₄**), 53.4 (**C₃**), 28.1 (**C_{3xMe}**), 25.8 (**C_{3xMe}**), 21.6 (**C_{Me}**), 18.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), - 5.4 (**C_{2xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₈H₃₉O₅SiNS [M+NH₄]⁺ : 547.265646 found 547.266030.

Mp : 69-70°C

Benzyl 1-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)ethynyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (183**)**



MW: 401.46 g.mol⁻¹

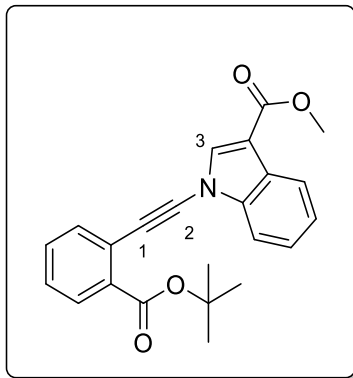
Following the general procedure **A**, using benzyl 2-pyrrolicarboxylate (0.320 g, 1.59 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (85/15) as eluent to give the compound **183** as a colorless oil (0.490 g, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.50 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.44-7.37 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.37-7.30 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.23 (dd, J = 2.9, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.06 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.28 (dd, J = 3.9, 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 5.35 (s, 2H, **H₃**), 1.59 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.3 (C-C=O), 159.3 (C-C=O), 135.9 (**C_{ar}**), 133.8 (**CH_{ar}**), 133.4 (**C_{ar}**), 131.5 (**CH_{ar}**), 131.2 (**CH_{ar}**), 130.2 (**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.6 (**CH_{ar}**), 125.6 (**C_{ar}**), 122.6 (**C_{ar}**), 119.1 (**CH_{ar}**), 110.9 (**CH_{ar}**), 85.9 (**C₂**), 81.4 (**C_{C(CH₃)₃}**), 69.5 (**C₁**), 66.2 (**C₃**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₅H₂₃O₄NS [M+Na]⁺ : 424.152929 found 424.152016

Methyl 1-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)ethynyl)-1*H*-indole-3-carboxylate (184**)**



MW: 375.42 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using methyl indole-3-carboxylate (0.350 g, 2.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **184** as a white solid (460 mg, 61 %).

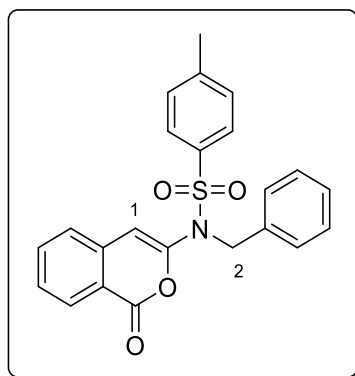
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.02 (s, 1H, **H₃**), 7.96-7.92 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.52-7.35 (m, 4H, **H_{ar}**), 3.95 (s, 3H, **H_{Me}**), 1.63 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (C-C=O), 164.4 (C-C=O), 138.8 (**C_{ar}**), 134.6 (**CH_{ar}**), 133.3 (**CH_{ar}**), 133.2 (**C_{ar}**), 131.3 (**CH_{ar}**), 130.3 (**CH_{ar}**), 127.7 (**CH_{ar}**), 125.4 (**C_{ar}**), 124.6 (**CH_{ar}**), 123.8 (**CH_{ar}**), 122.3 (**C_{ar}**), 121.8 (**CH_{ar}**), 112.2 (**CH_{ar}**), 111.3 (**C_{ar}**), 84.1 (**C₁**), 81.7 (**C_{C(CH₃)₃}**), 71.8 (**C₂**), 51.4 (**C_{Me}**), 28.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₁O₄N [M+Na]⁺ : 398.136279 found 398.136665.

Mp : 65-66°C

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (**185**)**



MW: 405.47 g.mol⁻¹

Following the general procedure **Q**, using *tert*-butyl 2-((benzyl((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate **161** (0.1 g, 0.21 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **185** as a white solid (83 mg, 95 %).

Following the general procedure **R**, using *tert*-butyl 2-((benzyl((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate **161** (0.1 g, 0.21 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **185** as a white solid (84 mg, 96 %).

Following the general procedure **Q**, using benzyl 2-((benzyl((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate **162** (0.1 g, 0.21 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **185** as a white solid (73 mg, 86 %).

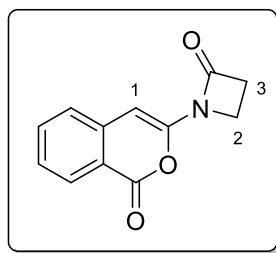
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.77-7.75 (m, 2H, H_{ar}), 7.71-7.67 (m, 1H, H_{ar}), 7.51-7.47 (m, 1H, H_{ar}), 7.11-7.27 (m, 8H, H_{ar}), 6.55 (s, 1H, H_1), 4.77 (s, 2H, H_2), 2.47 (s, 3H, H_{Me}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.5 (C-C=O), 144.6 (C_{ar}), 144.5 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 135.5 (C_{ar}), 135.0 (CH_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 130.0 (2x CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.7 (2x CH_{ar}), 128.6 (3x CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.6 (2x CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 120.1 (C_{ar}), 106.4 (C_1), 51.4 (C_2), 21.6 (C_{Me}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₀O₄NS [M+H]⁺ : 406.110815 found 406.110756.

Mp : 137-138°C

1-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)azetidin-2-one (186**)**



MW: 215.21 g.mol⁻¹

Following the general procedure **Q**, using *tert*-butyl 2-((2-oxoazetidin-1-yl)ethynyl)benzoate **179** (0.1 g, 0.37 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **186** as a white solid (74 mg, 94 %).

Following the general procedure **R**, using *tert*-butyl 2-((2-oxoazetidin-1-yl)ethynyl)benzoate **179** (0.1 g, 0.37 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **186** as a white solid (74 mg, 95 %).

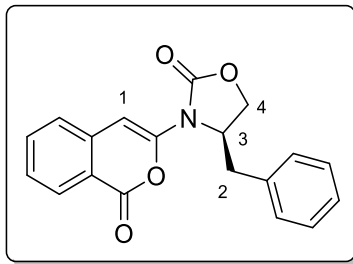
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.63 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.36-7.33 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.59 (s, 1H, **H₁**), 3.83 (t, J = 4.7 Hz, 2H, **H₂**), 3.17 (t, J = 4.7 Hz, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (N-C=O), 160.4 (C-C=O), 144.1 (**C_{ar}**), 138.7 (**C_{ar}**), 135.3 (**CH_{ar}**), 129.8 (**CH_{ar}**), 126.5 (**CH_{ar}**), 125.2 (**CH_{ar}**), 118.4 (**C_{ar}**), 89.7 (**C₁**), 38.9 (**C₂**), 37.2 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₁₀O₃N [M+H]⁺ : 216.065520 found 216.065466.

Mp : 156-157°C

(4R)-4-benzyl-3-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (187)



MW: 321.33 g.mol⁻¹

Following the general procedure **Q**, using *tert*-butyl 2-(((4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate **180** (0.1 g, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **187** as a white gum (80 mg, 94 %).

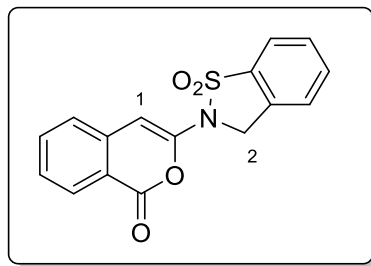
Following the general procedure **R**, using *tert*-butyl 2-(((4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate **180** (0.1 g, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **187** as a white solid (71 mg, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.71-7.67 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.45-7.40 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.33-7.22 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.99 (s, 1H, **H₁**), 4.90-4.84 (m, 1H, **H₃**), 4.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H, **H₄**), 4.25 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H, **H_{4'}**), 3.23 (dd, J = 13.7, 4.1 Hz, 1H, **H₂**), 2.93 (dd, J = 13.7, 8.6 Hz, 1H, **H_{2'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.4 (C-C=O), 153.2 (N-C=O), 144.8 (**C_{ar}**), 138.4 (**C_{ar}**), 135.3 (**CH_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 125.8 (**CH_{ar}**), 118.4 (**C_{ar}**), 93.4 (**C₁**), 66.5 (**C₄**), 56.0 (**C₃**), 39.1 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₆O₄N [M+H]⁺ : 322.107384 found 322.107325

2-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazole-1,1-dione (188**)**



MW: 313.33 g.mol⁻¹

Following the general procedure **Q**, using *tert*-butyl 2-((1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazol-2-yl)ethynyl)benzoate **181** (0.1 g, 0.27 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **188** as a white solid (69 mg, 82 %).

Following the general procedure **R**, using *tert*-butyl 2-((1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazol-2-yl)ethynyl)benzoate **181** (0.1 g, 0.27 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **188** as a white solid (79 mg, 94 %).

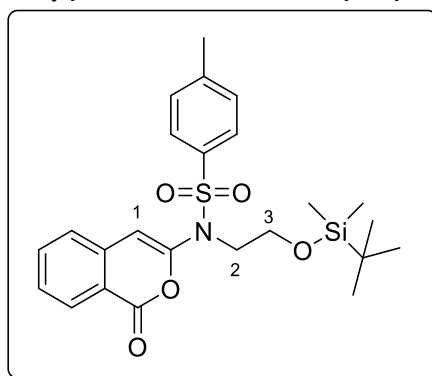
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.75-7.69 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.47-7.42 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.65 (s, 1H, **H₁**), 5.08 (s, 2H, **H₂**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.8 (C-C=O), 143.9 (**C_{ar}**), 138.2 (**C_{ar}**), 135.4 (**CH_{ar}**), 133.8 (**C_{ar}**), 133.7 (**CH_{ar}**), 131.5 (**C_{ar}**), 129.8 (**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 125.7 (**CH_{ar}**), 124.8 (**CH_{ar}**), 121.7 (**CH_{ar}**), 118.8 (**C_{ar}**), 92.8 (**C₁**), 48.1 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₂O₄NS [M+H]⁺ : 314.048155 found 314.048057.

Mp : 225-226°C

***N*-(2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)-4-methyl-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (**189**)**



MW: 473.66 g.mol⁻¹

Following the general procedure **Q**, using *tert*-butyl 2-(((2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate **182** (0.1 g, 0.188 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **189** as a white solid (78 mg, 88 %).

Following the general procedure **R**, using *tert*-butyl 2-(((2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)ethynyl)benzoate **182** (0.1 g, 0.188 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **189** as a white solid (72 mg, 81 %).

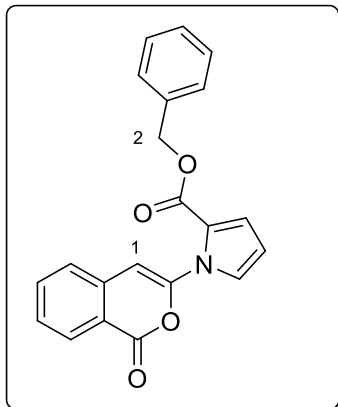
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.74-7.67 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.52-7.46 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.69 (s, 1H, **H₁**), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H, **H₃**), 3.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H, **H₂**), 2.42 (s, 3H, **H_{Me}**), 0.77 (s, 9H, **H_{SiMe}**), -0.03 (s, 6H, **H_{Si(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (C-C=O), 145.6 (**C_{ar}**), 144.4 (**C_{ar}**), 137.3 (**C_{ar}**), 135.6 (**C_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 126.3 (**CH_{ar}**), 120.2 (**C_{ar}**), 105.2 (**C₁**), 61.9 (**C₃**), 49.9 (**C₂**), 25.6 (**C_{Si(CH₃)₃}**), 21.6 (**C_{Me}**), 18.0 (**C_{C(CH₃)₃}**), -5.5 (**C_{Si(Me)₂}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₃₂O₅NSiS [M+H]⁺ : 474.176497 found 474.176469.

Mp : 92-93°C

Benzyl 1-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (190**)**



MW: 345.35 g.mol⁻¹

Following the general procedure **Q**, using benzyl 1-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)ethynyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **183** (0.1 g, 2.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **190** as a colorless oil (74 mg, 86 %).

Following the general procedure **R**, using benzyl 1-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)ethynyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **183** (0.1 g, 2.5 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **190** as a colorless oil (77 mg, 89 %).

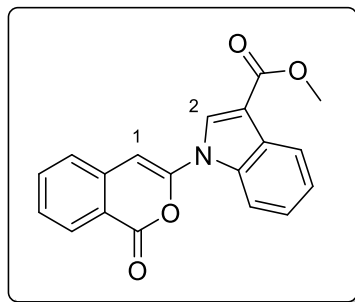
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.78-7.74 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.59-7.54 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.31-7.25 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.17 (d, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.08-7.07 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.55 (s, 1H, **H₁**), 6.34 (t, J = 3.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 5.23 (s, 2H, **H₂**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.1 (C-C=O), 159.5 (C-C=O), 146.3 (**C_{ar}**), 136.8 (**C_{ar}**), 135.6 (**C_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 129.0 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (3x**CH_{ar}**), 126.2 (**CH_{ar}**), 124.4 (**C_{ar}**), 120.6 (**C_{ar}**), 120.1 (**CH_{ar}**), 110.5 (**CH_{ar}**), 101.2 (**C₁**), 66.2 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₁₆O₄N [M+H]⁺ : 346.107384 found 346.107581.

Mp : 132-133°C

Methyl 1-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-1*H*-indole-3-carboxylate (191**)**



MW: 319.32 g.mol⁻¹

Following the general procedure **Q**, using methyl 1-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)ethynyl)-1*H*-indole-3-carboxylate **184** (0.1 g, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **191** as a white solid (75 mg, 89 %).

Following the general procedure **R**, using methyl 1-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)ethynyl)-1*H*-indole-3-carboxylate **184** (0.1 g, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **191** as a white solid (80 mg, 94 %).

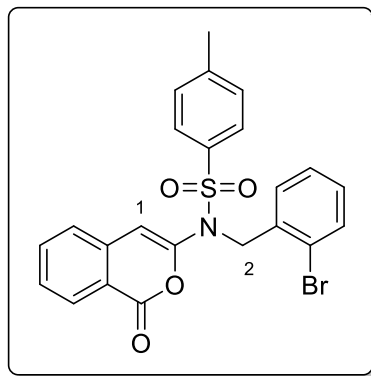
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.26-8.24 (m, 1H, **H_{ar}**), 8.22 (s, 1H, **H₂**), 7.87-7.85 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.80-7.76 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.56-7.52 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.42-7.36 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.63 (s, 1H, **H₁**), 3.95 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.5 (C-C=O), 160.3 (C-C=O), 145.9 (**C_{ar}**), 137.4 (**C_{ar}**), 135.5 (**CH_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}**), 131.3 (**CH_{ar}**), 130.2 (**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.3 (**C_{ar}**), 125.9 (**CH_{ar}**), 124.7 (**CH_{ar}**), 123.7 (**CH_{ar}**), 122.2 (**CH_{ar}**), 119.4 (**C_{ar}**), 112.4 (**CH_{ar}**), 111.7 (**C_{ar}**), 95.1 (**C₁**), 51.4 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₄O₄N [M+H]⁺ : 320.091734 found 320.091716.

Mp : 177-178°C

***N*-(2-bromobenzyl)-4-methyl-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (**192**)**



MW: 484.36 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using *N*-(2-bromobenzyl)-*p*-toluenesulfonamide (0.5 g, 1.47 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **192** as a white solid (455 mg, 64 %).

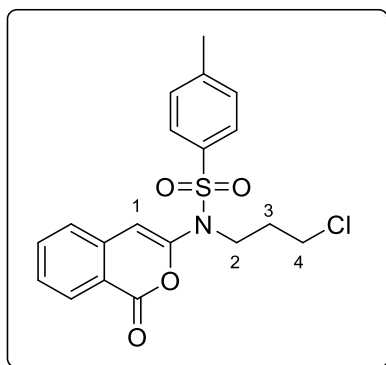
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.70-7.66 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.55 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.51-7.47 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.29-7.24 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.13-7.09 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.56 (s, 1H, **H₁**), 4.87 (s, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (C-C=O), 144.7 (**C_{ar}**), 144.6 (**C_{ar}**), 136.9 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 135.0 (**CH_{ar}**), 134.3 (**C_{ar}**), 133.0 (**CH_{ar}**), 130.7 (**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 127.7 (2x**CH_{ar}**), 127.6 (**CH_{ar}**), 126.4 (**CH_{ar}**), 123.8 (**C_{ar}**), 120.3 (**C_{ar}**), 106.4 (**C₁**), 51.5 (**C₂**), 21.7 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₁₉O₄NSBr [M+H]⁺ : 484.021268 found 484.021045.

Mp : 178-179°C

***N*-(3-chloropropyl)-4-methyl-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (**193**)**



MW: 391.87 g.mol⁻¹

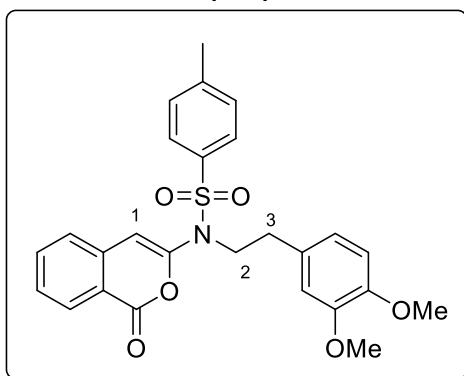
Following the general procedure **S**, using *N*-(3-chloropropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (0.3 g, 1.21 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **193** as a colorless oil (338 mg, 71 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.56-7.50 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.71 (s, 1H, **H₁**), 3.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H, **H₂**), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H, **H₄**), 2.43 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.07 (dt, J = 12.7, 6.3 Hz, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.5 (C-C=O), 144.8 (**C_{ar}**), 144.7 (**C_{ar}**), 136.9 (**C_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}**), 135.0 (**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 129.8 (**CH_{ar}**), 128.9 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 126.5 (**CH_{ar}**), 120.3 (**C_{ar}**), 106.2 (**C₁**), 45.2 (**C₄**), 41.4 (**C₂**), 31.4 (**C₃**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₉O₄NSCl [M+H]⁺ : 392.071783 found 392.071851

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-4-methyl-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (194)**



MW: 479.55 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (250 mg, 0.74 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **194** as an orange oil (300 mg, 84 %).

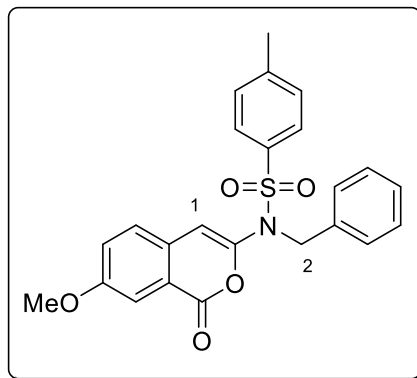
Following the general procedure **T**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (250 mg, 0.74 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **194** as an orange oil (300 mg, 88 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.73 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.54-7.50 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.71-6.69 (m, 3H, **H_{ar}**), 6.56 (s, 1H, **H₁**), 3.83-3.77 (m, 8H, **H_{OMe-2}**), 2.88-2.85 (m, 2H, **H₃**), 2.41 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C-C=O), 148.9 (**C_{ar}**), 147.8 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 144.5 (**C_{ar}**), 137.1 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 130.1 (**C_{ar}**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 126.4 (**CH_{ar}**), 120.9 (**CH_{ar}**), 120.2 (**C_{ar}**), 112.1 (**CH_{ar}**), 111.2 (**CH_{ar}**), 106.1 (**C₁**), 55.9 (**C_{OMe}**), 49.1 (**C₂**), 34.9 (**C₃**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₂₆O₆NS [M+H]⁺ : 480.147535 found 480.147500

***N*-benzyl-*N*-(7-methoxy-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**195**)**



MW: 435.49 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.2 g, 0.76 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **195** as a white solid (290 mg, 87 %).

Following the general procedure **T**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.2 g, 0.76 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **195** as a white solid (290 mg, 84 %).

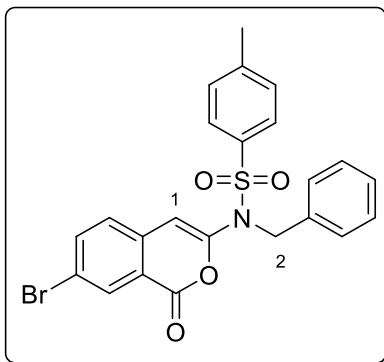
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 4H, **H_{ar}**), 7.32-7.25 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.49 (s, 1H, **H₁**), 4.73 (s, 2H, **H₂**), 3.89 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.47 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.8 (C-C=O), 159.9 (**C_{ar}**), 144.5 (**C_{ar}**), 142.6 (**C_{ar}**), 135.5 (**C_{ar}**), 134.8 (**C_{ar}**), 130.5 (**C_{ar}**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 128.0 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 124.6 (**CH_{ar}**), 121.5 (**C_{ar}**), 110.3 (**CH_{ar}**), 106.8 (**C₁**), 55.7 (**C_{OMe}**), 51.5 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₂₂O₅NS [M+H]⁺ : 436.121320 found 436.121271.

Mp : 155-156°C

***N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**196**)**



MW: 484.36 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.8 g, 3.0 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **196** as a white solid (1.3 g, 88%).

Following the general procedure **T**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.2 g, 0.76 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **196** as a white solid (292 mg, 79 %).

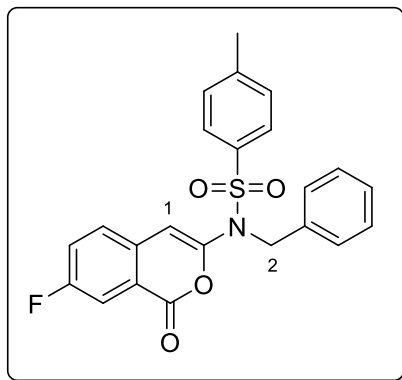
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 3H, **H_{ar}**), 7.30-7.23 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.48 (s, 1H, **H₁**), 4.72 (s, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.2 (C-C=O), 144.9 (**C_{ar}**), 144.8 (**C_{ar}**), 138.1 (**CH_{ar}**), 135.7 (**C_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 134.5 (**C_{ar}**), 132.2 (**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.9 (**CH_{ar}**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 122.1 (**C_{ar}**), 121.5 (**C_{ar}**), 105.5 (**C₁**), 51.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₁₉BrO₄SN [M+H]⁺ : 484.021268 found 484.021386.

Mp : 175-176°C

***N*-benzyl-*N*-(7-fluoro-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**197**)**



MW: 423.46 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.2 g, 0.76 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **197** as a white solid (269 mg, 83 %).

Following the general procedure **T**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.2 g, 0.76 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **197** as a white solid (237 mg, 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.83 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.43-7.41 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, **H_{ar}**), 7.33-7.28 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.52 (s, 1H, **H₁**), 4.74 (s, 2H, **H₂**), 2.48 (s, 3H, **H_{Me}**),

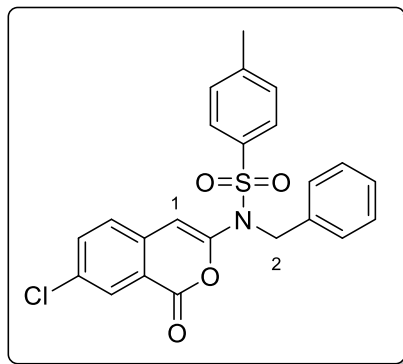
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.15 (**C_{ar}**, *J* = 250 Hz), 160.7 (C-C=O), 144.8 (**C_{ar}**), 144.1 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 133.4 (**C_{ar}**), 130.1 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 123.4 (**CH_{ar}**), 121.9 (**C_{ar}**), 115.3 (**CH_{ar}**), 105.9 (**C₁**), 51.5 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**),

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.6.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₁₉FSNO₄ [M+H]⁺ : 424.101334 found 424.101359.

Mp : 162-163°C

***N*-benzyl-*N*-(7-chloro-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**198**)**



MW: 439.91 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.2 g, 0.76 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **198** as a white solid (275 mg, 82%).

Following the general procedure **T**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.2 g, 0.76 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **198** as a white solid (288 mg, 86 %).

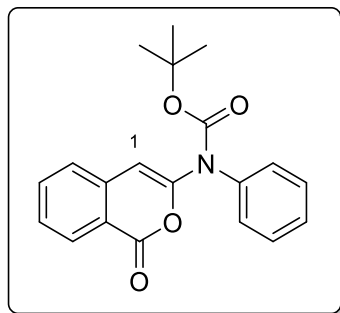
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.37-7.34 (m, 6H, **H_{ar}**), 7.33-7.26 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.52 (s, 1H, **H₁**), 4.75 (s, 2H, **H₂**), 2.48 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.4 (C-C=O), 144.9 (**C_{ar}**), 144.8 (**C_{ar}**), 135.4 (**CH_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 134.5 (**C_{ar}**), 130.1 (2x**CH_{ar}**), 129.2 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.8 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 121.3 (**C_{ar}**), 105.5 (**C₁**), 51.5 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₁₉ClSNO₄ [M+H]⁺ : 440.071783 found 440.071620.

Mp : 159-160°C

Tert-butyl (1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)(phenyl)carbamate (199**)**



MW: 337.18 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using *tert*-Butyl phenylcarbamate (0.30 g, 1.55 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (85/15) as eluent to give the compound **199** as a colorless oil (423 mg, 81%).

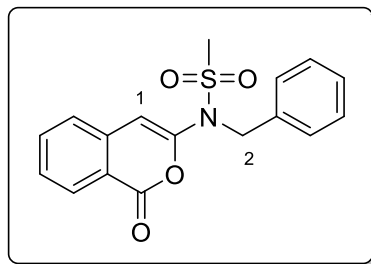
Following the general procedure **T**, using *tert*-Butyl phenylcarbamate (0.30 g, 1.55 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (85/15) as eluent to give the compound **199** as a colorless oil (396 mg, 76%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.73-7.69 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.53-7.49 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.39-7.37 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.31-7.27 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.49 (s, 1H, **H₁**), 1.50 (s, 9H, **H_{C(CH₃)₃}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.1 (C-C=O), 152.6 (**C_{ar}**), 148.5 (**C_{ar}**), 140.1 (**C_{ar}**), 137.5 (**C_{ar}**), 134.9 (**CH_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 129.1 (2x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.1 (**CH_{ar}**), 126.5 (2x**CH_{ar}**), 126.0 (**CH_{ar}**), 120.1 (**C_{ar}**), 102.7 (**C₁**), 82.8 (**C_{C(CH₃)₃}**), 28.1 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₀O₄N [M+H]⁺ : 338.138685 found 338.138484

***N*-benzyl-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)methanesulfonamide (**200**)**



MW: 329.37 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using *N*-benzylmethanesulfonamide (250 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **200** as a white solid (328 mg, 74 %).

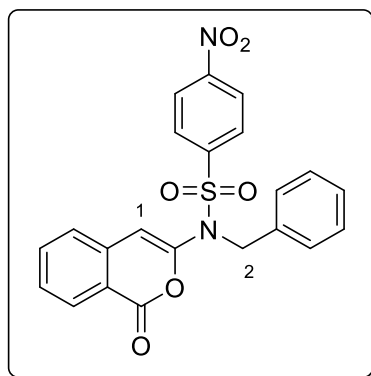
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.69-7.65 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.52-7.48 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.40-7.26 (m, 6H, **H_{ar}**), 6.37 (s, 1H, **H₁**), 4.85 (s, 2H, **H₂**), 3.14 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.6 (C-C=O), 136.8 (**C_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 134.7 (**C_{ar}**), 129.8 (**CH_{ar}**), 128.9 (**CH_{ar}**), 128.8 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (**CH_{ar}**), 126.5 (**CH_{ar}**), 120.4 (**C_{ar}**), 106.5 (**C₁**), 52.4 (**C₂**), 40.1 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₆O₄NS [M+H]⁺ : 330.079455 found 330.079497.

Mp : 135-136°C

***N*-benzyl-4-nitro-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (201)**



MW: 436.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using *N*-benzyl-4-nitrobenzenesulfonamide (0.250 g, 0.85 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **201** as a white solid (253 mg, 68 %).

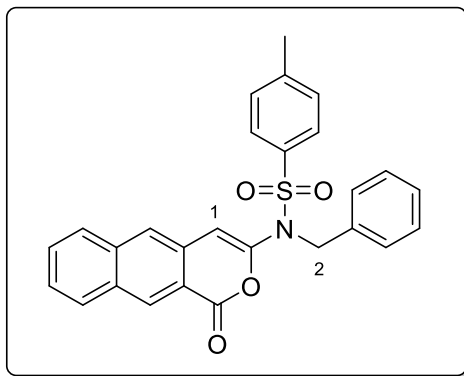
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H, **H_{ar}**), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.03-8.01 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.72-7.68 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.54-7.50 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.33-7.26 (m, 5H, **H_{ar}**), 6.49 (s, 1H, **H₁**), 4.76 (s, 2H, **H₂**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.1 (C-C=O), 150.5 (**C_{ar}**), 144.3 (**C_{ar}**), 143.7 (**C_{ar}**), 136.5 (**C_{ar}**), 135.3 (**CH_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 129.2 (**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 128.8 (2x**CH_{ar}**), 128.8 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (**CH_{ar}**), 126.6 (**CH_{ar}**), 124.6 (2x**CH_{ar}**), 120.3 (**C_{ar}**), 107.2 (**C₁**), 52.4 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₁₇O₆N₂S [M+H]⁺ : 437.080184 found 437.080343.

Mp : 196-197°C

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(1-oxo-1H-benzo[*g*]isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (**202**)**



MW: 455.53 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (300 mg, 1.14 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **202** as a white solid (245 mg, 47 %).

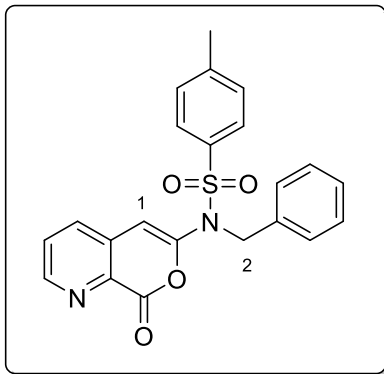
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.81 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.65–7.61 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.57–7.52 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.38–7.22 (m, 6H, **H_{ar}**), 6.62 (s, 1H, **H₁**), 4.74 (s, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (C-C=O), 144.5 (**C_{ar}**), 143.1 (**C_{ar}**), 136.4 (**C_{ar}**), 135.6 (**C_{ar}**), 134.8 (**C_{ar}**), 132.5 (**C_{ar}**), 132.1 (**CH_{ar}**), 131.2 (**C_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.8 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 127.0 (**CH_{ar}**), 125.1 (**CH_{ar}**), 118.3 (**C_{ar}**), 107.0 (**C₁**), 51.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₇H₂₂NSO₄ [M+H]⁺ : 456.126406 found 456.126706.

Mp : 180-181°C

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(8-oxo-8*H*-pyrano[4,3-*e*]pyridin-6-yl)benzenesulfonamide (203)**



MW: 406.46 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.197 g, 0.75 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **203** as a white solid (250 mg, 82 %).

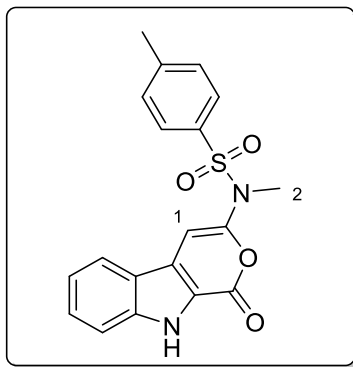
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.75 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.57 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.37-7.24 (m, 8H, **H_{ar}**), 6.52 (s, 1H, **H₁**), 4.75 (s, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (C-C=O), 151.1 (**CH_{ar}**), 145.5 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 137.2 (**C_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 134.5 (**CH_{ar}**), 134.4 (**C_{ar}**), 134.0 (**C_{ar}**), 130.1 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 104.1 (**C₁**), 51.3 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₁₉N₂SO₄ [M+H]⁺ : 407.106005 found 407.105822.

Mp : 150-151°C

***N*,4-dimethyl-*N*-(1-oxo-1,9-dihydropyrano[3,4-*b*]indol-3-yl)benzenesulfonamide (**204**)**



MW: 368.41 g.mol⁻¹

In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 2-benzyl 1-*tert*-butyl 3-(bromoethynyl)-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate **174** (350 mg, 0.92 mmol, 1.1 equiv.), 4-Methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (156 mg, 0.84 mmol, 1.0 equiv.), CuSO₄·5H₂O (20 mg, 0.084 mmol, 0.1 equiv.), 1,10-phenantroline (30 mg, 0.168 mmol, 0.2 equiv.), K₃PO₄ (356 mg, 1.68 mmol, 2.0 equiv.) and toluene (1.5 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 2 days. The mixture was then allowed to cool at room temperature and after the mixture was filtrate with DCM or EtOAc (10 mL). After TFA (3.0 equiv.) was added, the reaction was complete in 30 minutes. The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **204** as a white solid (122 mg, 40 %).

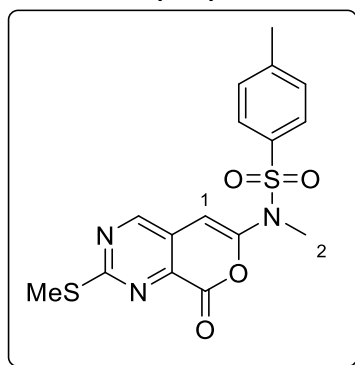
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (s, 1H, H_{NH}), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 7.58-7.51 (m, 2H, H_{ar}), 7.34-7.29 (m, 3H, H_{ar}), 7.15 (s, 1H, H₁), 3.24 (s, 3H, H₂), 2.43 (s, 3H, H_{Me}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (C-C=O), 145.3 (C), 144.5 (C), 139.9 (C_{ar}), 134.2 (C_{ar}), 129.9 (2xCH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 127.8 (2xCH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 121.8 (CH_{ar}), 121.6 (CH_{ar}), 120.8 (C_{ar}), 112.8 (CH_{ar}), 100.4 (C₁), 36.0 (C₂), 21.6 (C_{Me}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₇N₂SO₄ [M+H]⁺ : 369.090354 found 369.090311.

Mp : 209-210°C

***N*,4-dimethyl-*N*-(2-(methylsulfanyl)-8-oxo-8*H*-pyrano[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)benzenesulfonamide (205)**



MW: 377.43 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (33 mg, 0.180 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **205** as a white solid (46 mg, 68 %).

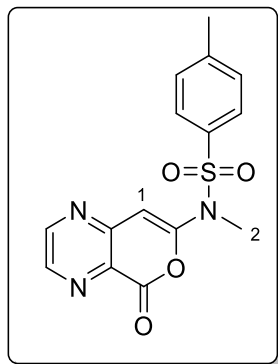
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.64 (s, 1H, **H₁**), 3.20 (s, 3H, **H₂**), 2.66 (s, 3H, **H_{SMe}**), 2.43 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.6 (**C_{ar}**), 158.0 (C-C=O), 157.5 (**CH_{ar}**), 145.1 (**C_{ar}**), 142.3 (**C_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 130.1 (2x**CH_{ar}**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 125.8 (**C_{ar}**), 97.6 (**C₁**), 35.0 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**), 14.4 (**C_{SMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₆N₃O₄S₂ [M+H]⁺ : 378.057674 found 378.057607.

Mp : 134-135°C

***N*,4-dimethyl-*N*-(5-oxo-5*H*-pyrano[3,4-*e*]pyrazin-7-yl)benzenesulfonamide (206)**



MW: 331.35 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (118 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (75/25) as eluent to give the compound **206** as a white solid (95 mg, 45 %).

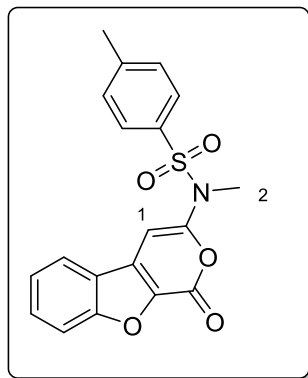
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.85 (s, 1H, **H₁**), 3.31 (s, 3H, **H₂**), 2.44 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.4 (C-C=O), 151.8 (**C_{ar}**), 151.4 (**C_{ar}**), 150.5 (**CH_{ar}**), 145.2 (**C_{ar}**), 144.7 (**CH_{ar}**), 134.3 (**C_{ar}**), 132.4 (**C_{ar}**), 130.1 (2x**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 99.4 (**C₁**), 35.0 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₄SN₃O₄ [M+H]⁺ : 332.069953 found 332.070064.

Mp : 111-112°C

***N*,4-dimethyl-*N*-(1-oxo-1*H*-pyrano[3,4-*b*][1]benzofuran-3-yl)benzenesulfonamide (207)**



MW: 369.39 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (78 mg, 0.42 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **207** as a white solid (127 mg, 82 %).

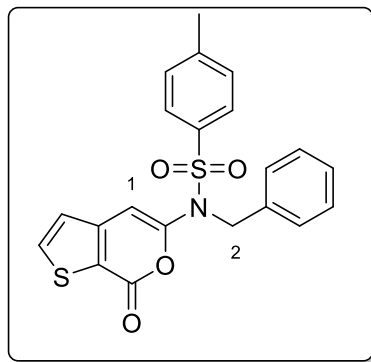
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.69-7.63 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.49-7.45 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.06 (s, 1H, **H₁**), 3.24 (s, 3H, **H₂**), 2.43 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9 (C-C=O), 152.9 (**C_{ar}**), 149.0 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 137.8 (**C_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 132.4 (**C_{ar}**), 130.6 (**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 124.5 (**CH_{ar}**), 122.4 (**CH_{ar}**), 122.4 (**C_{ar}**), 113.2 (**CH_{ar}**), 97.2 (**C₁**), 35.5 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₆O₅SN [M+H]⁺ : 370.074370 found 370.074270.

Mp : 185-186°C

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(7-oxo-7,7a-dihydro-3aH-thieno[2,3-*c*]pyran-5-yl)benzenesulfonamide (208)**



MW: 411.49 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.115 g, 0.44 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **208** as a white solid (136 mg, 75 %).

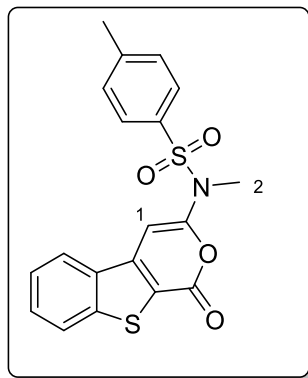
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 4H, **H_{ar}**), 7.30-7.24 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.67 (s, 1H, **H₁**), 4.73 (s, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C-C=O), 147.2 (**C_{ar}**), 147.0 (**C_{ar}**), 144.7 (**C_{ar}**), 137.1 (**CH_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 125.0 (**CH_{ar}**), 122.9 (**C_{ar}**), 103.6 (**C₁**), 51.6 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₁₈O₄S₂N [M+H]⁺ : 412.067176 found 412.067171.

Mp : 156-157°C

***N*,4-dimethyl-*N*-(1-oxo-1*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]pyran-3-yl)benzenesulfonamide (209)**



MW: 385.45 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (125 mg, 0.67 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **209** as a white solid (229 mg, 88 %).

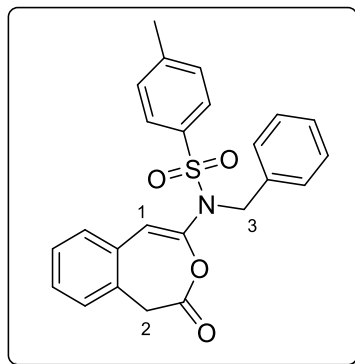
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.67-7.55 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.19 (s, 1H, **H₁**), 3.26 (s, 3H, **H₂**), 2.43 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.5 (C-C=O), 150.0 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 144.1 (**C_{ar}**), 143.7 (**C_{ar}**), 134.1 (**C_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 129.5 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 125.6 (**CH_{ar}**), 124.1 (**CH_{ar}**), 123.5 (**CH_{ar}**), 121.7 (**C_{ar}**), 98.1 (**C₁**), 35.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₆S₂NO₄ [M+H]⁺ : 386.051526 found 386.051509.

Mp : 196-197°C

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(4-oxo-4,5-dihydro-3-benzoxepin-2-yl)benzenesulfonamide (**210**)**



MW: 419.50 g.mol⁻¹

Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-(phenylmethyl)benzenesulfonamide (0.3 g, 1.14 mmol, 1 equiv.). the crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **210** as a white solid (330 mg, 68 %).

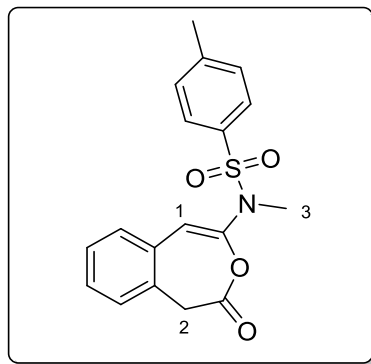
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.35-7.28 (m, 9H, **H_{ar}**), 7.18-7.16 (m, 2H, **H_{ar}**), 6.50 (s, 1H, **H₁**), 4.58 (s, 2H, **H₃**), 3.09 (s, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C-C=O), 144.4 (**C_{ar}**), 140.1 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.5 (**C_{ar}**), 131.4 (**C_{ar}**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.7 (**C_{ar}**), 129.4 (**CH_{ar}**), 129.2 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (3x**CH_{ar}**), 128.3 (**CH_{ar}**), 128.0 (**CH_{ar}**), 127.9 (2x**CH_{ar}**), 127.8 (**CH_{ar}**), 116.3 (**C₁**), 51.7 (**C₃**), 40.2 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₂₂O₄SN [M+H]⁺ : 420.126406 found 420.126440.

Mp : 78-79°C

***N*,4-dimethyl-*N*-(4-oxo-4,5-dihydro-3-benzoxepin-2-yl)benzenesulfonamide (211)**



MW: 343.40 g.mol⁻¹

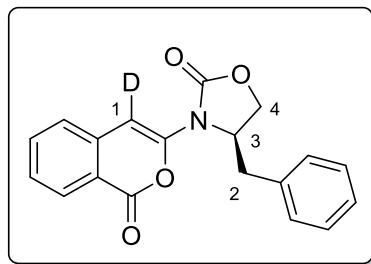
Following the general procedure **S**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (0.114 g, 0.61 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **211** as a colorless oil (103 mg, 49 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.39-7.29 (m, 6H, **H_{ar}**), 6.61 (s, 1H, **H₁**), 3.68 (s, 2H, **H₂**), 3.16 (s, 3H, **H₃**), 2.43 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C-C=O), 144.4 (**C_{ar}**), 142.9 (**C_{ar}**), 134.9 (**C_{ar}**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.7 (**C_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 128.9 (**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.8 (2x**CH_{ar}**), 113.2 (**C₁**), 40.7 (**C₂**), 36.5 (**C₃**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₁₈O₄SN [M+H]⁺ : 344.095105 found 344.095324

(4R)-4-benzyl-3-(1-oxo-1H-isochromen-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (214)



MW: 322.33 g.mol⁻¹

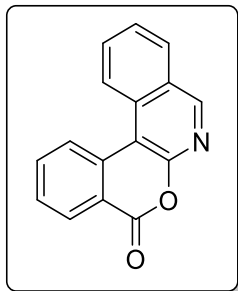
Following the general procedure **S** using CF₃CO₂D, using *tert*-butyl 2-(((4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate **180** (0.1 g, 0.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **214** as a white gum (80 mg, 94 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.73-7.69 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.47-7.43 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.35-7.24 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.01 (s, 1H, **H₁**), 4.92-4.86 (m, 1H, **H₃**), 4.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H, **H₄**), 4.27 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H, **H_{4'}**), 3.25 (dd, J = 13.7, 4.2 Hz, 1H, **H₂**), 2.95 (dd, J = 13.7, 8.6 Hz, 1H, **H_{2'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.4 (C-C=O), 153.2 (N-C=O), 144.8 (**C_{ar}**), 138.4 (**C_{ar}**), 135.3 (**CH_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (2x**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 125.8 (**CH_{ar}**), 118.4 (**C_{ar}**), 93.4 (**C₁**), 66.5 (**C₄**), 56.0 (**C₃**), 39.1 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₅DO₄N [M+H]⁺ : 323.113661 found 323.113404

5*H*-isochromeno[3,4-*c*]isoquinolin-5-one (215)



MW: 247.25 g.mol⁻¹

A mixture of *N*-(2-bromobenzyl)-4-methyl-*N*-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl) benzenesulfonamide **192** (100 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), TBAB (73 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and anhydrous KOAc (49 mg, 5 mmol, 2.5 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (7 mL) under an argon atmosphere. Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) was added, and the mixture was stirred on an oil bath at 140°C for approximately 16 h. The mixture was cooled, and H₂O (3 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and washed with H₂O (2 x 10 mL), followed by brine (15 mL). The organic layer was dried with MgSO₄. Evaporation of EtOAc furnished a crude product. The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **215** as a white solid (5 mg, 10 %).

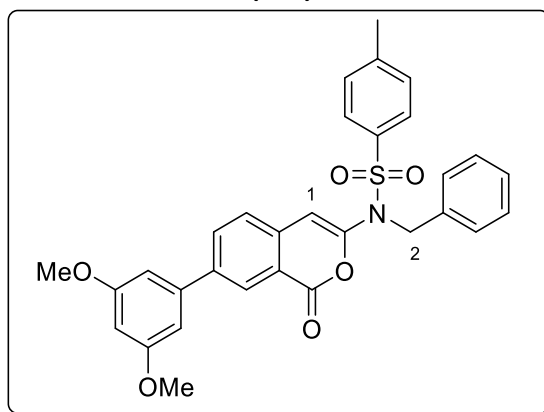
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.16 (s, 1H, *H*_{ar}), 8.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, *H*_{ar}), 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*_{ar}), 8.57 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, *H*_{ar}), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*_{ar}), 7.97-7.92 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.73-7.68 (m, 2H, *H*_{ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.8 (C-C=O), 153.1 (*CH*_{ar}), 134.6 (*CH*_{ar}), 133.7 (*C*_{ar}), 132.3 (*CH*_{ar}), 131.1 (*CH*_{ar}), 129.6 (*C*_{ar}), 129.4 (*CH*_{ar}), 128.9 (*CH*_{ar}), 127.7 (*C*_{ar}), 127.1 (*C*_{ar}), 126.5 (*CH*_{ar}), 126.4 (*CH*_{ar}), 124.1 (*CH*_{ar}), 122.8 (*C*_{ar}), 105.9 (*C*_{ar}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₀O₂N [M+H]⁺ : 248.070516 found 248.070516.

Mp : 140-141°C

***N*-benzyl-*N*-(7-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (219)**



MW: 541.62 g.mol⁻¹

Following the general procedure **U**, using *N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **196** (0.100 g, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **219** as a white solid (101 mg, 90%).

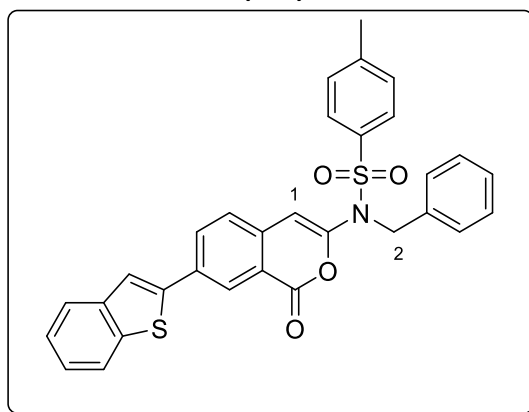
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.87 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.41-7.23 (m, 8H, **H_{ar}**), 6.93-6.87 (m, 3H, **H_{ar}**), 6.55 (s, 1H, **H₁**), 4.74 (s, 2H, **H₂**), 3.80 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.75 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (C-C=O), 153.9 (**C_{ar}**), 150.6 (**C_{ar}**), 144.6 (**C_{ar}**), 144.3 (**C_{ar}**), 139.2 (**C_{ar}**), 136.5 (**CH_{ar}**), 135.7 (**C_{ar}**), 135.5 (**C_{ar}**), 134.7 (**C_{ar}**), 130.1 (2x**CH_{ar}**), 130.0 (**CH_{ar}**), 129.3 (**C_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 126.0 (**CH_{ar}**), 120.0 (**C_{ar}**), 116.4 (**CH_{ar}**), 114.1 (**CH_{ar}**), 112.5 (**CH_{ar}**), 106.3 (**C₁**), 56.2 (**C_{OMe}**), 55.8 (**C_{OMe}**), 51.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₁H₂₇O₆NS [M+Na]⁺ : 564.145129 found 564.145461

Mp : 159-160°C

***N*-(7-(1-benzothiophen-2-yl)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-*N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide (220)**



MW: 537.65 g.mol⁻¹

Following the general procedure **U**, using *N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzene sulfonamide **196** (0.100 g, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **220** as a white solid (73 mg, 67 %).

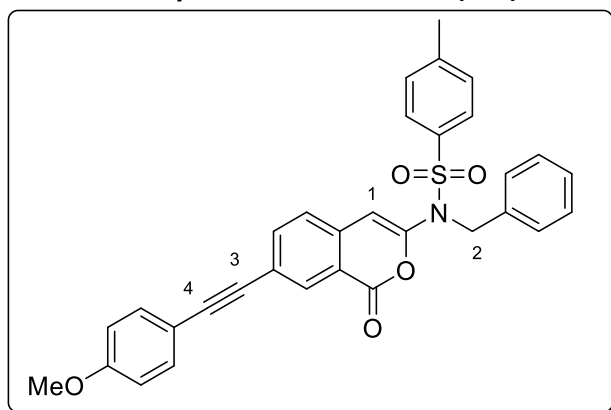
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.00 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.86-7.84 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.82-7.80 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.78-7.74 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.66 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.46-7.44 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.41-7.27 (m, 9H, **H_{ar}**), 6.57 (s, 1H, **H₁**), 4.78 (s, 2H, **H₂**), 2.48 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.3 (C-C=O), 144.7 (**C_{ar}**), 141.9 (**C_{ar}**), 140.4 (**C_{ar}**), 139.7 (**C_{ar}**), 136.4 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.9 (**C_{ar}**), 134.7 (**C_{ar}**), 132.7 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.7 (**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.9 (**C_{ar}**), 127.9 (**CH_{ar}**), 127.6 (**CH_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 127.1 (**CH_{ar}**), 126.8 (**CH_{ar}**), 125.0 (**CH_{ar}**), 124.9 (**CH_{ar}**), 124.0 (**CH_{ar}**), 122.4 (**CH_{ar}**), 120.9 (**CH_{ar}**), 120.6 (**C_{ar}**), 106.0 (**C₁**), 51.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₁H₂₄O₄NS₂ [M+H]⁺ : 538.114127 found 538.114166.

Mp : 159-160°

***N*-benzyl-*N*-(7-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**221**)**



MW: 535.61 g.mol⁻¹

Following the general procedure **V**, using *N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **196** (0.150 g, 0.3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **221** as an orange solid (141 mg, 85%).

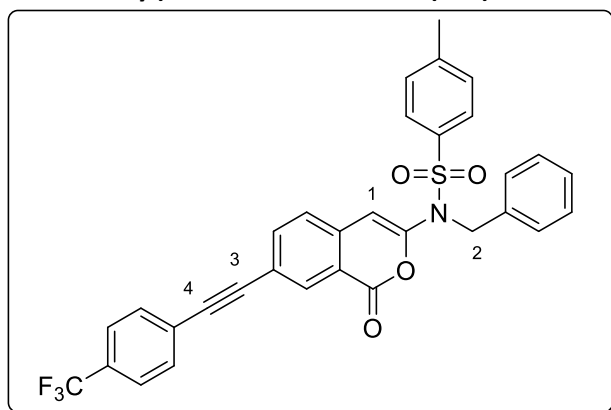
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31-8.29 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.77-7.73 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.38-7.26 (m, 9H, **H_{ar}**), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.53 (s, 1H, **H₁**), 4.76 (s, 2H, **H₂**), 3.86 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.48 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.8 (C-C=O), 160.1 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 144.7 (**C_{ar}**), 137.3 (**CH_{ar}**), 136.0 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.7 (**C_{ar}**), 133.2 (2x**CH_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 126.4 (**CH_{ar}**), 124.4 (**C_{ar}**), 120.2 (**C_{ar}**), 114.5 (2x**CH_{ar}**), 105.9 (**C₁**), 92.1 (**C₄**), 86.6 (**C₃**), 55.4 (**C_{OMe}**), 51.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₂H₂₆O₅NS [M+H]⁺ : 536.152620 found 536.152622.

Mp : 161-162°C

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(1-oxo-7-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (**222**)**



MW: 573.59 g.mol⁻¹

Following the general procedure **V**, using *N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzene sulfonamide **196** (0.150 g, 0.3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **222** as a white solid (138 mg, 78%).

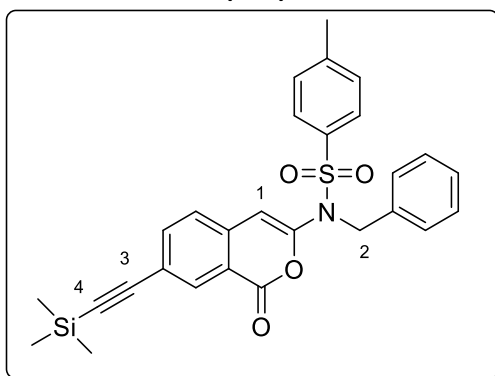
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.77-7.71 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.62 (s, 3H, **H_{ar}**), 7.37-7.24 (m, 9H, **H_{ar}**), 6.53 (s, 1H, **H₁**), 4.75 (s, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (C-C=O), 145.4 (**C_{ar}**), 144.8 (**C_{ar}**), 137.5 (**CH_{ar}**), 136.9 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 132.9 (**CH_{ar}**), 131.9 (2x**CH_{ar}**), 130.1 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (4x**CH_{ar}**), 128.2 (**CH_{ar}**), 127.6 (2x**CH_{ar}**), 126.6 (**CH_{ar}**), 125.4 (**CH_{ar}**), 125.3 (**CH_{ar}**), 123.1 (**C_{ar}**), 120.2 (**C_{ar}**), 105.5 (**C₁**), 90.2 (**C₄**), 89.9 (**C₃**), 51.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₂H₂₃O₄NSF₃ [M+H]⁺ : 574.129440 found 574.129730.

Mp : 174-175°C

***N*-benzyl-4-methyl-*N*-(1-oxo-7-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (223)**



MW: 501.67 g.mol⁻¹

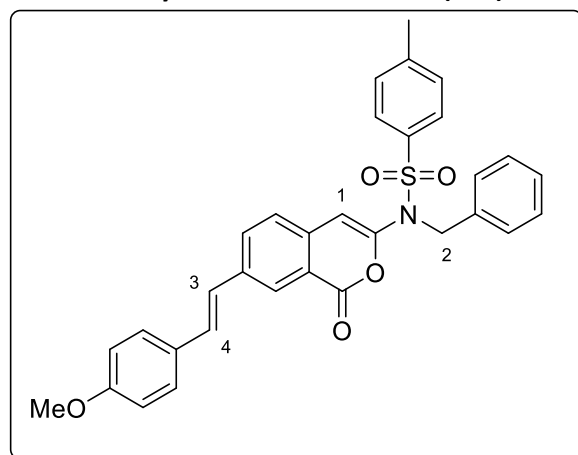
Following the general procedure **V**, using *N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzene sulfonamide **196** (0.150 g, 0.3 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **223** as a white gum (141 mg, 91 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.71-7.67 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.35-7.23 (m, 9H, **H_{ar}**), 6.49 (s, 1H, **H₁**), 4.72 (s, 2H, **H₂**), 2.44 (s, 3H, **H_{Me}**), 0.25 (s, 9H, **H_{TMS}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (C-C=O), 145.1 (**C_{ar}**), 144.7 (**C_{ar}**), 137.7 (**CH_{ar}**), 136.5 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 133.2 (**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.6 (2x**CH_{ar}**), 128.1 (**CH_{ar}**), 127.5 (2x**CH_{ar}**), 126.3 (**CH_{ar}**), 123.7 (**C_{ar}**), 120.0 (**C_{ar}**), 105.7 (**C₁**), 103.0 (**C₄**), 97.3 (**C₃**), 51.4 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**), -0.2 (**C_{3xMe}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₈H₂₈O₄NSSi [M+H]⁺ : 502.150292 found 502.150282

***N*-benzyl-*N*-(7-((*E*)-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**224**)**



MW: 537.63 g.mol⁻¹

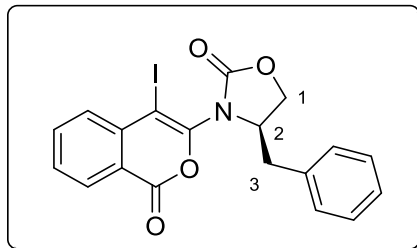
To a mixture of *N*-benzyl-*N*-(7-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **196** (100 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.01 mmol, 5 mol %), P(*o*-tol)₃ (6 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), Et₃N (37 μ l, 0.26 mmol, 1.3 equiv.) in DMF (1.0 mL) was added 4-vinylanisole (55 μ l, 0.40 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was degassed with argon and heated at 100°C for 20 h. After cooling to room temperature, water (25 mL) was added. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic extracts were combined and washed with water (2 x 25 mL) and brine (50 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **224** as a yellow gum (66 mg, 62 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H, H_{ar}), 7.80 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.38-7.26 (m, 8H, H_{ar}), 7.19 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₄), 7.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₃), 6.95-6.93 (m, 2H, H_{ar}), 6.54 (s, 1H, H₁), 4.76 (s, 2H, H₂), 3.86 (s, 3H, H_{OMe}), 2.45 (s, 3H, H_{Me}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C-C=O), 159.9 (C_{ar}), 144.6 (C_{ar}), 144.0 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 135.5 (C_{ar}), 135.5 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 130.0 (2xCH_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 128.7 (2xCH_{ar}), 128.6 (2xCH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.0 (2xCH_{ar}), 127.6 (2xCH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.7 (C₄), 124.4 (C₃), 120.5 (CH_{ar}), 114.3 (CH_{ar}), 106.5 (C₁), 99.9 (C_{ar}), 55.8 (C_{OMe}), 51.4 (C₂), 21.6 (C_{Me}).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₂H₂₈O₅NS [M+H]⁺ : 538.168270 found 538.16786

(4R)-4-benzyl-3-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (228)



MW: 447.23 g.mol⁻¹

Following the general procedure **W**, using *tert*-butyl 2-(((4*R*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate **180** (75 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **228** as a white solid (67 mg, 75 %).

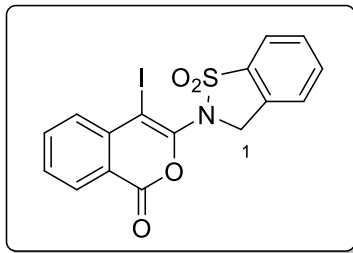
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.81-7.74 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.59-7.55 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.19-7.14 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.10-7.07 (m, 1H, **H_{ar}**), 4.84 (s, 1H, **H₂**), 4.53 (t, J = 8.5 Hz, 1H, **H₁**), 4.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H, **H_{1'}**), 3.17-2.99 (m, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.4 (C-C=O), 153.6 (**C_{ar}**), 143.4 (**C_{ar}**), 137.3 (**C_{ar}**), 135.8 (**CH_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 131.3 (**CH_{ar}**), 129.8 (**CH_{ar}**), 128.7 (2x**CH_{ar}**), 128.7 (3x**CH_{ar}**), 127.2 (**CH_{ar}**), 120.2 (**C_{ar}**), 78.8 (**C_l**), 68.5 (**C₁**), 57.6 (**C₂**), 39.5 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₅O₄NI [M+H]⁺ : 448.004032 found 448.003378

Mp: 115-116°C

2-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazole-1,1-dione (229)



MW: 439.22 g.mol⁻¹

Following the general procedure **W**, using *tert*-butyl 2-((1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazol-2-yl)ethynyl)benzoate **181** (74 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (60/40) as eluent to give the compound **229** as a white solid (65 mg, 74 %).

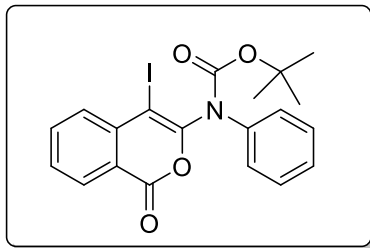
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.26-7.60 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, *H*_{ar}), 7.87-7.81 (m, 3H, *H*_{ar}), 7.76-7.72 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.71-7.68 (m, 1H, *H*_{ar}), 5.05 (s, 2H, *H*₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.8 (C-C=O), 149.0 (*C*_{ar}), 142.6 (*C*_{ar}), 141.7 (*C*_{ar}), 139.6 (*CH*_{ar}), 139.4 (*C*_{ar}), 139.0 (*CH*_{ar}), 137.1 (*C*_{ar}), 135.6 (*CH*_{ar}), 134.9 (*CH*_{ar}), 130.8 (*CH*_{ar}), 126.4 (*CH*_{ar}), 125.3 (*CH*_{ar}), 87.0 (*C*_l), 55.3 (*C*₁).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₁O₄SIN [M+H]⁺ : 439.944803 found 439.944693

Mp: 215-217°C

Tert-butyl (4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)(phenyl)carbamate (230**)**



MW: 463.27 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *tert*-butyl phenylcarbamate (300 mg, 1.55 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **230** as a white gum (574 mg, 80 %).

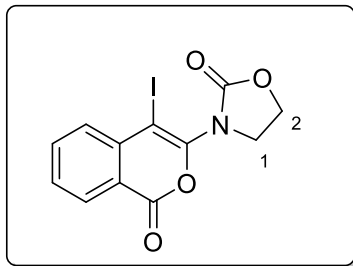
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.82-7.77 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.60-7.56 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.51-7.49 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.38-7.35 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.28-7.25 (m, 1H, **H_{ar}**), 1.49 (s, 9H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.5 (C-C=O), 151.5 (**C_{ar}**), 148.1 (**C_{ar}**), 138.6 (**C_{ar}**), 137.9 (**C_{ar}**), 135.8 (**CH_{ar}**), 131.3 (**CH_{ar}**), 130.0 (**CH_{ar}**), 129.6 (**CH_{ar}**), 128.9 (3x**CH_{ar}**), 127.1 (**CH_{ar}**), 125.9 (**CH_{ar}**), 120.2 (**C_{ar}**), 83.1 (C(C_{CH₃)₃), 78.6 (**C_I**), 28.14 (C_{3xMe}).}

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -108.7.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₉O₄NI [M+H]⁺ : 464.035333 found 464.034939

3-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (231)



MW: 357.10 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using 2-oxazolidinone (150 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (60/40) as eluent to give the compound **231** as a white solid (315 mg, 52 %).

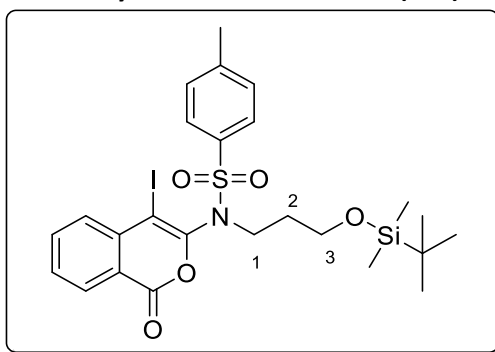
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.83-7.79 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.63-7.58 (m, 1H, **H_{ar}**), 4.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 4.10 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (C-C=O), 153.8 (C-C=O), 144.0 (**C_{ar}**), 137.4 (**C_{ar}**), 135.9 (**CH_{ar}**), 131.4 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 120.4 (**C_{ar}**), 77.2 (**C_i**), 63.1 (**C₂**), 44.7 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂H₉O₄NI [M+H]⁺ : 357.957082 found 357.957111

Mp: 189-190°C

***N*-(3-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**232**)**



MW: 613.58 g.mol⁻¹

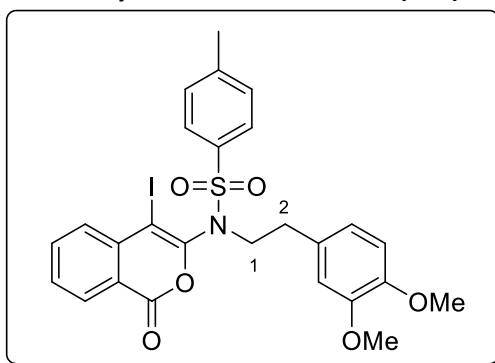
Following the general procedure **X**, using *N*-[2-[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (500 mg, 1.45 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **232** as a white gum (746 mg, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.85-7.80 (m, 3H, **H₂**), 7.63-7.59 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 3.62-3.42 (m, 4H, **H₃₋₁**), 2.46 (s, 3H, **H_{Me}**), 1.79 (s, 2H, **H₂**), 0.83 (s, 8H, **H_{C(CH₃)₃}**), -0.01 (s, 6H, **H_{SiMe₂}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (C-C=O), 146.1 (**C_{ar}**), 144.5 (**C_{ar}**), 137.9 (**C_{ar}**), 135.9 (**C_{ar}**), 135.4 (**CH_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 129.8 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 120.4 (**C_I**), 83.1 (**C_I**), 60.1 (**C₃**), 46.7 (**C₁**), 30.9 (**C₂**), 25.8 (**C_{3xMe}**), 21.6 (**C_{Me}**), 18.2 (**C_{C(CH₃)₃}**), -5.4 (**C_{SiMe₂}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₅H₃₃O₅SNiSi [M+H]⁺ : 614.088795 found 614.088297

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**233**)**



MW: 605.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (600 mg, 1.79 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **233** as a white solid (801 mg, 74 %).

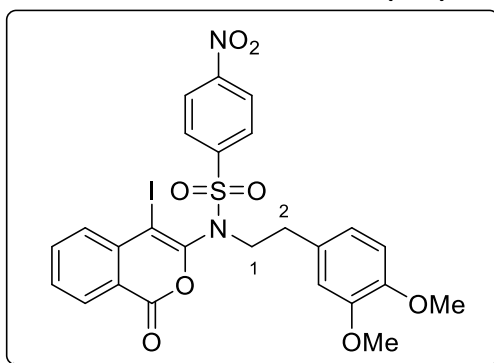
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.89-7.78 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.63-7.59 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.67-6.60 (m, 3H, **H_{ar}**), 3.79 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.76 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.58 (brs, 2H, **H₁**), 2.88 (brs, 2H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (C-C=O), 148.8 (**C_{ar}**), 147.7 (**C_{ar}**), 145.7 (**C_{ar}**), 144.7 (**C_{ar}**), 137.9 (**C_{ar}**), 135.8 (**CH_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 130.0 (**CH_{ar}**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.8 (**CH_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 120.5 (**CH_{ar}**), 120.4 (**C_{ar}**), 111.8 (**CH_{ar}**), 111.1 (**CH_{ar}**), 83.7 (**C_I**), 55.8 (**C_{OMe}**), 55.8 (**C_{OMe}**), 50.3 (**C₁**), 34.0 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₂₅O₆SNi [M+H]⁺ : 606.044183 found 606.043265

Mp: 171-172°C

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**236**)**



MW: 636.41 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-nitrobenzenesulfonamide (0.500 g, 1.36 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **236** as a white solid (640 mg, 74 %).

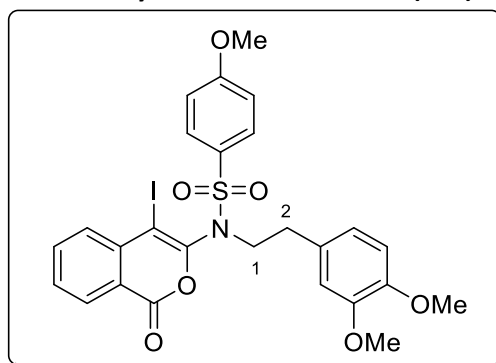
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H, **H_{ar}**), 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.90-7.83 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.67-7.63 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.63-6.58 (m, 3H, **H_{ar}**), 3.96-3.57 (m, 8H, **H_{2xOMe-1}**), 2.77 (s, 2H, **H₂**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (C-C=O), 150.5 (**C_{ar}**), 148.8 (**C_{ar}**), 147.9 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 144.1 (**C_{ar}**), 137.5 (**C_{ar}**), 136.1 (**CH_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 130.4 (**CH_{ar}**), 130.0 (**CH_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 129.3 (**C_{ar}**), 124.4 (2x**CH_{ar}**), 120.5 (**CH_{ar}**), 120.3 (**C_{ar}**), 111.8 (**CH_{ar}**), 111.1 (**CH_{ar}**), 83.9 (**C_I**), 55.8 (2x**C_{OMe}**), 51.1 (**C₁**), 34.0 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₅H₂₂O₈SN₂I [M+H]⁺ : 637.013611 found 637.013005

Mp: 139-140°C

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide (**237**)**



MW: 621.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (0.340 , 0.97 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **237** as a white solid (545 mg, 90 %).

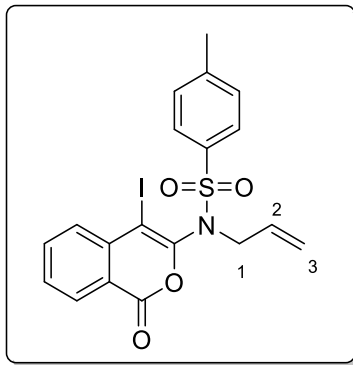
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.89-7.80 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.63-7.59 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.67-6.60 (m, 3H, **H_{ar}**), 3.89 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.79 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.75 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.75-3.57 (m, 2H, **H₁**), 2.89-2.73 (m, 2H, **H₂**),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (**C_{ar}**), 161.0 (C-C=O), 148.8 (**C_{ar}**), 147.7 (**C_{ar}**), 145.8 (**C_{ar}**), 137.9 (**C_{ar}**), 135.9 (**CH_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 130.5 (2x**CH_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 129.8 (**CH_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 120.5 (**CH_{ar}**), 120.4 (**C_{ar}**), 114.4 (2x**CH_{ar}**), 111.8 (**CH_{ar}**), 111.2 (**CH_{ar}**), 83.6 (**C_I**), 55.8 (2x**C_{OMe}**), 55.7 (**C_{OMe}**), 50.3 (**C₁**), 34.0 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₂₅O₇SNi [M+H]⁺ : 622.039098 found 622.039162

Mp: 135-136°C

***N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (**238**)**



MW: 481.30 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (400 mg, 1.89 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **238** as a white solid (549 mg, 60 %).

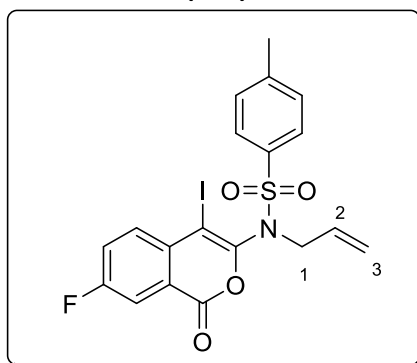
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.91 (d, J = 6.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.86-7.83 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.64-7.60 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.41-7.39 (m, 2H, **H_{ar}**), 5.93-5.82 (m, 1H, **H₂**), 5.19-5.09 (m, 2H, **H₃**), 4.12 (brs, 2H, **H₁**), 2.49 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (C-C=O), 145.8 (**C_{ar}**), 144.7 (**C_{ar}**), 137.8 (**C_{ar}**), 135.8 (**CH_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 132.4 (**CH_{ar}**), 130.5 (**C₂**), 129.9 (**CH_{ar}**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 121.0 (**C₃**), 120.4 (**C_{ar}**), 83.6 (**C_i**), 52.3 (**C₁**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₇O₄SIN [M+H]⁺ : 481.018303 found 481.991533

Mp: 169-170°C

***N*-(7-fluoro-4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (239)**



MW: 499.29 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (140 mg, 0.670 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **239** as a white solid (205 mg, 62 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.93 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.84-7.81 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.56-7.51 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{ar}**), 5.91-5.81 (m, 1H, **H₂**), 5.19-5.09 (m, 2H, **H₃**), 4.03 (brs, 2H, **H₁**), 2.49 (s, 3H, **H_{Me}**).

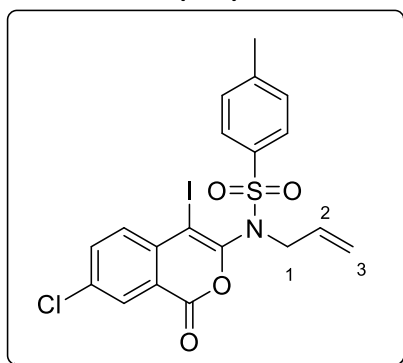
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (**C_{ar}**), 160.1 (C-C=O), 145.3 (**C_{ar}**), 144.8 (**C_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 134.3 (**C_{ar}**), 130.4 (**C₂**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 123.8 (**CH_{ar}**), 121.9 (**C_{ar}**), 121.2 (**C₃**), 115.4 (**CH_{ar}**), 82.3 (**C_I**), 52.3 (**C₁**), 21.7 (**C_{Me}**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -108.7.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₆O₄SNIF [M+H]⁺ : 499.982332 found 499.981827

Mp: 170-171°C

***N*-(7-chloro-4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzenesulfonamide
(**240**)**



MW: 515.75 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (140 mg, 0.66 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **240** as a white solid (207 mg, 61 %).

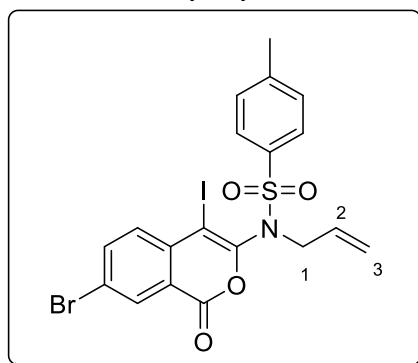
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.85-7.79 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.39-7.37 (m, 2H, **H_{ar}**), 5.88-5.78 (m, 1H, **H₂**), 5.17-5.07 (m, 2H, **H₃**), 4.15-4.05 (m, 2H, **H₁**), 2.47 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.9 (C-C=O), 146.0 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 136.4 (**C_{ar}**), 136.3 (**C_{ar}**), 135.9 (**CH_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}**), 134.0 (**CH_{ar}**), 130.3 (**C₂**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.2 (**CH_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 121.4 (**C_{ar}**), 121.2 (**C₃**), 82.4 (**C_i**), 52.3 (**C₁**), 21.7 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₆O₄SNClI [M+H]⁺ : 515.952781 found 515.952392

Mp: 164-165°C

***N*-(7-bromo-4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzenesulfonamide
(241)**



MW: 560.20 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (170 mg, 0.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **241** as a white solid (253 mg, 57 %).

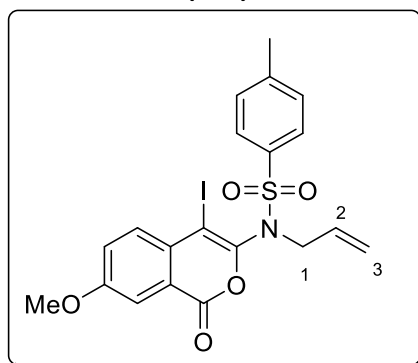
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.88 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.77 (dd, J = 18.3, 8.5 Hz, 3H, **H_{ar}**), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **H_{ar}**), 5.87-5.77 (m, 1H, **H₂**), 5.16-5.06 (m, 2H, **H₃**), 4.04 (brs, 2H, **H₁**), 2.46 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C-C=O), 146.1 (**C_{ar}**), 144.9 (**C_{ar}**), 138.8 (**CH_{ar}**), 136.8 (**C_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}**), 134.1 (**CH_{ar}**), 132.2 (**CH_{ar}**), 130.4 (**C₂**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 124.1 (**C_{ar}**), 121.5 (**C_{ar}**), 121.2 (**C₃**), 82.5 (**C_i**), 52.3 (**C₁**), 21.7 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₆O₄SNIBr [M+H]⁺ : 559.902266 found 559.901429

Mp: 148-149°C

***N*-(4-iodo-7-methoxy-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (242)**



MW: 511.33 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (250 mg, 1.16 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **242** as a white solid (367 mg, 62 %).

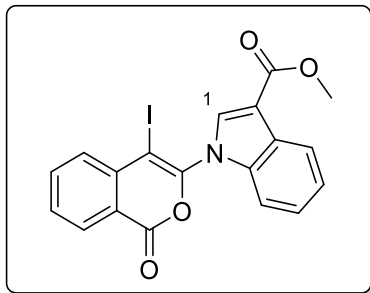
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.78 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.38-7.33 (m, 3H, **H_{ar}**), 5.90-5.80 (m, 1H, **H₂**), 5.17-5.05 (m, 2H, **H₃**), 4.30-4.10 (m, 2H, **H₁**), 3.92 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.46 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.1 (**C_{ar}**), 160.9 (C-C=O), 144.6 (**C_{ar}**), 143.9 (**C_{ar}**), 135.4 (**C_{ar}**), 134.0 (**CH_{ar}**), 131.2 (**C_{ar}**), 130.6 (**C₂**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 124.6 (**CH_{ar}**), 121.4 (**C_{ar}**), 120.9 (**C₃**), 110.7 (**CH_{ar}**), 83.2 (**C_I**), 56.0 (**C_{OMe}**), 52.3 (**C₁**), 21.7 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₉O₅SNi [M+H]⁺ : 512.002318 found 512.001698

Mp: 155-156°C

Methyl 1-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-1*H*-indole-3-carboxylate (243**)**



MW: 445.21 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using methyl indole-3-carboxylate (0.175 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **243** as a white solid (244 mg, 55 %).

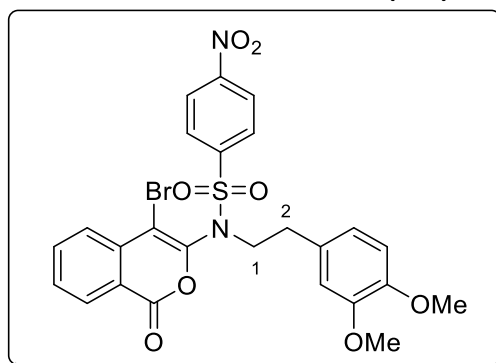
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.26-8.24 (m, 1H, **H_{ar}**), 8.05 (s, 1H, **H₁**), 7.89-7.88 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.70-7.65 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.39-7.35 (m, 3H, **H_{ar}**), 3.96 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (C-C=O), 160.2 (C-C=O), 144.8 (**C_{ar}**), 137.4 (**C_{ar}**), 136.3 (**C_{ar}**), 136.1 (**CH_{ar}**), 133.7 (**C₁**), 131.9 (**CH_{ar}**), 130.3 (2x**CH_{ar}**), 126.1 (**C_{ar}**), 124.4 (**CH_{ar}**), 123.4 (**CH_{ar}**), 122.1 (**CH_{ar}**), 120.5 (**C_{ar}**), 111.8 (**CH_{ar}**), 111.4 (**C_{ar}**), 74.8 (**C₁**), 51.4 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₃O₄NI [M+H]⁺ : 445.988382 found 445.988602

Mp: 204-205°C

***N*-(4-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-*N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**244**)**



MW: 589.41 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-nitrobenzenesulfonamide (0.500 g, 1.36 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **244** as a white solid (616 mg, 77 %).

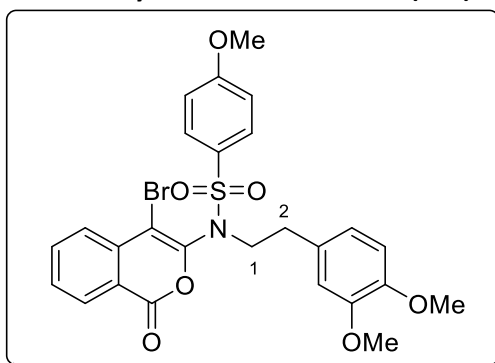
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H, **H_{ar}**), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.95-7.86 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.69-7.65 (m, 1H, **H_{ar}**), 6.63-6.56 (m, 3H, **H_{ar}**), 3.96 (brs, 2H, **H₁**), 3.78 (s, 2H, **H_{OMe}**), 3.74 (s, 2H, **H_{OMe}**), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H, **H₂**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.1 (C-C=O), 150.4 (**C_{ar}**), 148.7 (**C_{ar}**), 147.9 (**C_{ar}**), 144.3 (**C_{ar}**), 142.3 (**C_{ar}**), 135.8 (**CH_{ar}**), 135.6 (**C_{ar}**), 130.4 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 129.3 (2x**CH_{ar}**), 129.2 (**C_{ar}**), 127.5 (**CH_{ar}**), 124.3 (2x**CH_{ar}**), 120.9 (**C_{ar}**), 120.4 (**CH_{ar}**), 111.7 (**CH_{ar}**), 111.1 (**CH_{ar}**), 107.2 (**C_{Br}**), 55.8 (2x**C_{OMe}**), 50.8 (**C₁**), 34.3 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₅H₂₂O₈SN₂Br [M+H]⁺ : 589.027475 found 589.026671

Mp: 156-157°C

***N*-(4-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-*N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-4-methoxybenzenesulfonamide (**245**)**



MW: 574.44 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (0.340 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the compound **245** as a white solid (410 mg, 74 %).

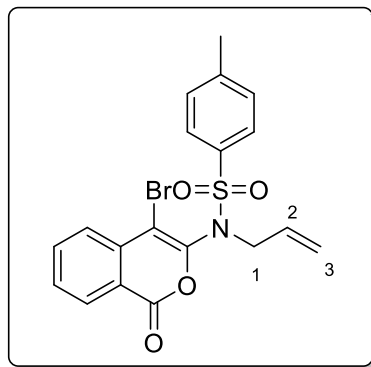
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.87-7.83 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.65-7.61 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.65-6.59 (m, 3H, **H_{ar}**), 3.89 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.79 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.74 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H, **H₁**), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H, **H₂**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (**C_{ar}**), 160.5 (C-C=O), 148.8 (**C_{ar}**), 147.7 (**C_{ar}**), 143.3 (**C_{ar}**), 136.0 (**C_{ar}**), 135.6 (**CH_{ar}**), 130.4 (2x**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 120.9 (**C_{ar}**), 120.5 (**CH_{ar}**), 114.4 (2x**CH_{ar}**), 111.8 (**CH_{ar}**), 111.2 (**CH_{ar}**), 106.9 (**C_{Br}**), 55.8 (2x**C_{OMe}**), 55.7 (**C_{OMe}**), 50.0 (**C₁**), 34.2 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₂₅O₇SNBr [M+H]⁺ : 574.079511 found 574.053195

Mp: 129-130°C

***N*-(4-bromo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (**246**)**



MW: 434.30 g.mol⁻¹

Following the general procedure **X**, using *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (400 mg, 1.89 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **246** as a white solid (411 mg, 50 %).

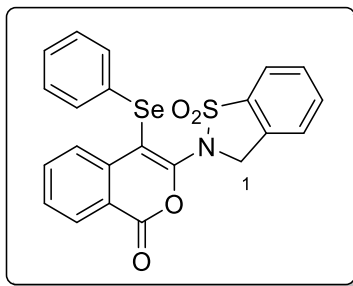
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.87-7.82 (m, 3H, **H₂**), 7.65-7.60 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 5.85-5.75 (m, 1H, **H₂**), 5.18-5.06 (m, 2H, **H₃**), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 2.47 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5 (C-C=O), 144.7 (**C_{ar}**), 143.2 (**C_{ar}**), 136.0 (**C_{ar}**), 135.6 (**CH_{ar}**), 135.5 (**C_{ar}**), 130.7 (**CH_{ar}**), 130.0 (**C₂**), 129.9 (2x**CH_{ar}**), 129.9 (**CH_{ar}**), 128.3 (2x**CH_{ar}**), 127.5 (**CH_{ar}**), 120.9 (**C_{ar}**), 120.8 (**C₃**), 106.9 (**C_{Br}**), 52.0 (**C₁**), 21.7 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₇O₄SNBr [M+H]⁺ : 434.005618 found 434.005408

Mp: 161-162°C

2-(1-oxo-4-(phenylselanyl)-1*H*-isochromen-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazole-1,1-dione (247)



MW: 469.39 g.mol⁻¹

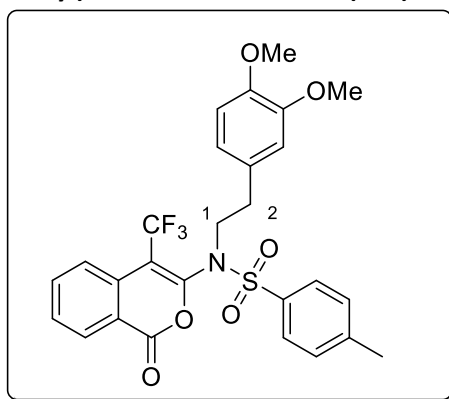
Following the general procedure **W**, using *tert*-butyl 2-((1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1,2-benzothiazol-2-yl)ethynyl)benzoate **181** (74 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **248** as a white gum (37 mg, 40 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.71-7.66 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.60-7.51 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.34-7.32 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.20-7.18 (m, 3H, **H_{ar}**), 4.98 (s, 2H, **H₁**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (C-C=O), 145.3 (**C_{ar}**), 137.6 (**C_{ar}**), 135.5 (**CH_{ar}**), 134.3 (**C_{ar}**), 133.4 (**CH_{ar}**), 131.0 (**C_{ar}**), 130.2 (2x**CH_{ar}**), 130 (**CH_{ar}**), 129.5 (**CH_{ar}**), 129.4 (2x**CH_{ar}**), 129.3 (**CH_{ar}**), 129.1 (**CH_{ar}**), 126.9 (**CH_{ar}**), 124.7 (**CH_{ar}**), 121.7 (**CH_{ar}**), 121.1 (**C_{ar}**), 109.3 (**C_{ar}**), 50.0 (**C₁**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₁₆O₄SSeN₂ [M+H]⁺ : 469.995977 found 469.995573

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-4-methyl-*N*-(1-oxo-4-(trifluoromethyl)-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfonamide (**254**)**



MW: 547.55 g.mol⁻¹

To a mixture of *N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **233** (60 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in DMF (1.0 mL) was added CuI (19 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.). The mixture was degassed with argon and FSO₂CF₂CO₂Me (64 μL, 0.5 mmol, 5 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was heated at 70 °C for 10 h. The mixture was quenched with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic phase was washed with brine (25 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **254** as a yellow oil (42 mg, 77 %).

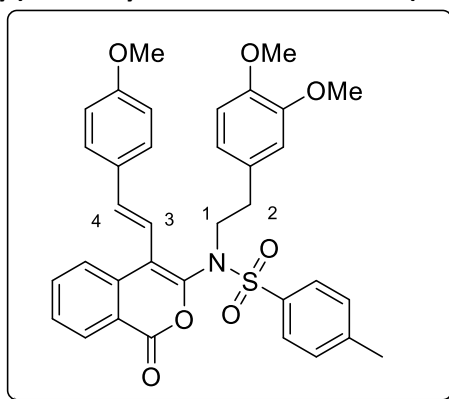
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.88-7.83 (m, 2H, H_{ar}), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.67-7.63 (m, 1H, H_{ar}), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar}), 6.67-6.59 (m, 3H, H_{ar}), 3.84-3.74 (m, 7H, H_{2xOMe-1}), 3.64-3.57 (m, 1H, H₁), 2.95-2.88 (m, 1H, H₂), 2.77-2.70 (m, 1H, H₂), 2.45 (s, 3H, H_{Me}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C-C=O), 148.9 (C_{ar}), 147.8 (C_{ar}), 144.9 (C_{ar}), 135.5 (CH_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 132.7 (C_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 130.0 (2xCH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 128.1 (2xCH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 120.7 (CH_{ar}), 120.5 (C_{ar}), 111.8 (CH_{ar}), 111.3 (CH_{ar}), 55.8 (C_{OMe}), 55.7 (C_{OMe}), 49.8 (C₁), 34.3 (C₂), 21.7 (C_{Me}).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -56.1.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₇H₂₅O₆SNF₃ [M+H]⁺ : 548.134920 found 548.134422

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-((*E*)-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**255**)**



MW: 611.71 g.mol⁻¹

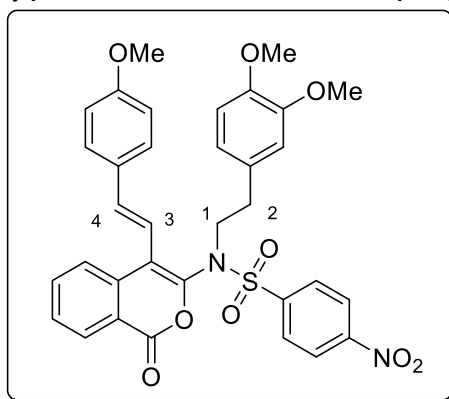
Following the general procedure **Y**, using *N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **233** (75 mg, 0.125 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **255** as a colorless oil (46 mg, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 3H, **H_{ar}**), 7.62-7.58 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.98-6.81 (m, 4H, **H_{ar-4}**), 6.64-6.55 (m, 3H, **H_{ar-3}**), 3.86 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.86 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.76 (s, 6H, **H_{2xOMe}**), 3.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **H₁**), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **H₂**), 2.44 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (**C_{ar}**), 159.9 (C-C=O), 148.8 (**C_{ar}**), 147.6 (**C_{ar}**), 144.4 (**C_{ar}**), 141.4 (**C_{ar}**), 137.1 (**C_{ar}**), 136.3 (**C_{ar}**), 135.6 (**CH_{ar}**), 134.8 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 130.0 (**C_{ar}**), 129.8 (2x**CH_{ar}**), 129.4 (**C_{ar}**), 128.9 (**CH_{ar}**), 128.2 (2x**CH_{ar}**), 128.0 (2x**CH_{ar}**), 125.6 (**CH_{ar}**), 121.3 (**C_{ar}**), 120.5 (**C₄**), 117.3 (**C_{ar}**), 116.4 (**C₃**), 114.2 (2x**CH_{ar}**), 111.7 (**CH_{ar}**), 111.1 (**CH_{ar}**), 55.8 (**C_{2xOMe}**), 55.4 (**C_{OMe}**), 49.9 (**C₁**), 33.9 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₅H₃₃O₇NS [M+H]⁺ : 612.205050 found 612.204341

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-((*E*)-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**256**)**



MW: 642.68 g.mol⁻¹

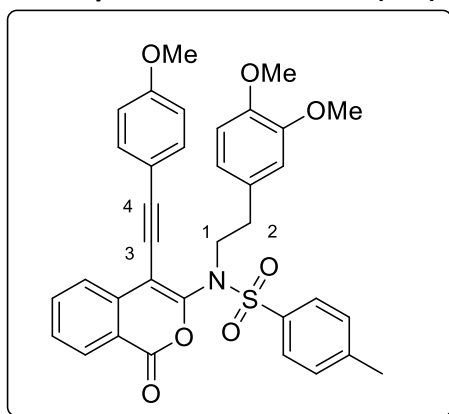
Following the general procedure **Y**, using *N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide **236** (79.5 mg, 0.125 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **256** as a yellow oil (45 mg, 56 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H, **H_{ar}**), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.83-7.79 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.66-7.61 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.00-6.93 (m, 3H, **H_{ar}**), 6.75 (d, J = 16.6 Hz, 1H, **H₄**), 6.63-6.54 (m, 3H, **H_{ar-3}**), 3.86 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.82-3.76 (m, 8H, **H_{2xOMe-1}**), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H, **H₂**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (**C_{ar}**), 160.1 (C-C=O), 150.2 (**C_{ar}**), 148.8 (**C_{ar}**), 147.9 (**C_{ar}**), 144.4 (**C_{ar}**), 140.7 (**C_{ar}**), 136.9 (**C_{ar}**), 136.9 (**CH_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 130.2 (**CH_{ar}**), 129.5 (**C_{ar}**), 129.3 (**CH_{ar}**), 129.3 (2x**CH_{ar}**), 129.0 (**C_{ar}**), 128.0 (2x**CH_{ar}**), 125.6 (**CH_{ar}**), 124.2 (2x**CH_{ar}**), 121.3 (**C_{ar}**), 120.5 (**C₄**), 117.4 (**C_{ar}**), 115.4 (**C₃**), 114.3 (2x**CH_{ar}**), 111.8 (**CH_{ar}**), 111.1 (**CH_{ar}**), 55.8 (**C_{OMe}**), 55.7 (**C_{OMe}**), 55.4 (**C_{OMe}**), 50.8 (**C₁**), 33.9 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₄H₃₁O₉SN₂ [M+H]⁺ : 643.174478 found 643.173621

***N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**258**)**



MW: 609.69 g.mol⁻¹

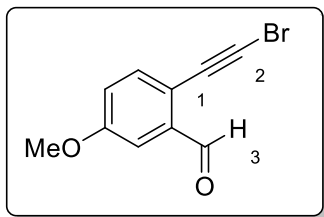
To a mixture of *N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(4-iodo-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **233** (76 mg, 0.125 mmol, 1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol %), CuI (2 mol %) in DMF (0.7 mL) was added 4-ethynylanisole (25 μL, 0.188 mmol, 1.5 equiv.) in DMF (0.3 mL), followed by triethylamine (0.5 mL). The reaction mixture was degassed with argon and then heated at 55°C for 16 h under an argon atmosphere. After cooling to room temperature, brine (25 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (70/30) as eluent to give the compound **258** as a yellow oil (45 mg, 59 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.88-7.84 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.65-7.61 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H_{ar}**), 6.64-6.60 (m, 3H, **H_{ar-3}**), 3.87 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.87-3.83 (m, 2H, **H₁**), 3.76 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.73 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **H₂**), 2.41 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (**C_{ar}**), 160.2 (C-C=O), 148.7 (**C_{ar}**), 147.6 (**C_{ar}**), 147.3 (**C_{ar}**), 144.3 (**C_{ar}**), 136.2 (**C_{ar}**), 136.1 (**C_{ar}**), 135.2 (**CH_{ar}**), 133.2 (2x**CH_{ar}**), 130.0 (**C_{ar}**), 129.8 (2x**CH_{ar}**), 129.7 (**CH_{ar}**), 129.3 (**CH_{ar}**), 128.1 (2x**CH_{ar}**), 125.8 (**CH_{ar}**), 120.7 (**CH_{ar}**), 120.2 (**C_{ar}**), 114.5 (**C_{ar}**), 114.1 (2x**CH_{ar}**), 111.8 (**CH_{ar}**), 111.1 (**CH_{ar}**), 105.0 (**C_{ar}**), 98.9 (**C₃**), 78.8 (**C₄**), 55.7 (**C_{OMe}**), 55.7 (**C_{OMe}**), 55.4 (**C_{OMe}**), 50.3 (**C₁**), 34.7 (**C₂**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₅H₃₂O₇SN [M+H]⁺ : 610.189400 found 610.188730

2-(bromoethynyl)-5-methoxybenzaldehyde (259)



MW: 239.07 g.mol⁻¹

Following the general procedure **P**, using 2-ethynyl-5-methoxybenzaldehyde (286 mg, 1.79 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **259** as a white solid (298 mg, 70 %).

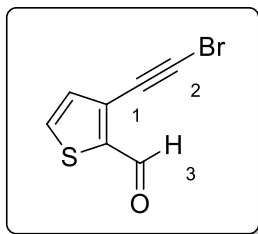
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.86 (s, 3H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.0 (H-C=O), 160.0 (**C_{ar}**), 138.3 (**C_{ar}**), 135.1 (**CH_{ar}**), 121.5 (**CH_{ar}**), 118.7 (**C_{ar}**), 110.0 (**CH_{ar}**), 75.9 (**C₁**), 55.6 (**C_{OMe}**), 55.1 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₀H₈O₂Br [M+H]⁺ : 238.970218 found 238.969974

Mp : 108-109°C

3-(bromoethynyl)thiophene-2-carbaldehyde (260)



MW: 215.06 g.mol⁻¹

Following the general procedure **P**, using 3-ethynyl-2-thiophenecarboxaldehyde (0.962 mg, 7.06 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **260** as a white solid (1.51 mg, 79 %).

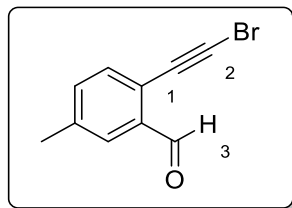
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H, **H₃**), 7.66 (d, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 182.5 (H-C=O), 145.3 (**C_{ar}**), 133.8 (**CH_{ar}**), 131.8 (**CH_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 72.8 (**C₁**), 57.6 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₇H₄SOBr [M+H]⁺ : 214.916074 found 214.915654

Mp : 65-66°C

2-(bromoethynyl)-5-methylbenzaldehyde (261)



MW: 223.07 g.mol⁻¹

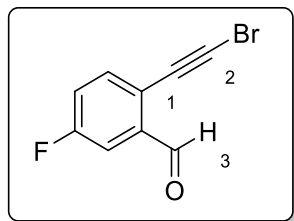
Following the general procedure **P**, using 2-ethynyl-5-methylbenzaldehyde (182 mg, 1.26 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **261** as a white gum (152 mg, 54 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.26 (s, 1H, **H_{ar}**), 2.40 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.8 (H-C=O), 144.9 (**C_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 134.2 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 126.1 (**C_{ar}**), 76.2 (**C₁**), 56.5 (**C₂**), 21.5 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₀H₈OBr [M+H]⁺ : 222.975303 found 222.975180

2-(bromoethynyl)-5-fluorobenzaldehyde (262)



MW: 227.03 g.mol⁻¹

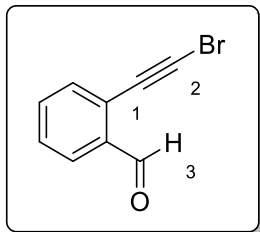
Following the general procedure **P**, using 2-ethynyl-5-fluorobenzaldehyde (369 mg, 2.7 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **262** as a white gum (233 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (m, 1H, **H₃**), 7.60-7.57 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.29-7.24 (m, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 189.9 (H-C=O), 162.5 (**C_{ar}**, *J* = 250 Hz), 133.9 (**CH_{ar}**), 135.9 (**CH_{ar}**), 122.2 (**CH_{ar}**), 121.3 (**CH_{ar}**), 113.9 (**C_{ar}**), 75.0 (**C₁**), 57.1 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₉H₅FOBr [M+H]⁺ : 226.950232 found 226.950209

2-(bromoethynyl)benzaldehyde (263)



MW: 209.04 g.mol⁻¹

Following the general procedure **P**, using 2-ethynylbenzaldehyde (500 mg, 3.8 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (99/01) as eluent to give the compound **263** as a white solid (691 mg, 87%).

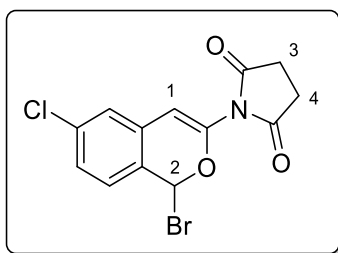
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.48 (m, 1H, **H₃**), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.59-7.53 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.49-7.45 (m, 1H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.1 (H-C=O), 136.8 (**C_{ar}**), 133.8 (**CH_{ar}**), 133.7 (**CH_{ar}**), 129.0 (**CH_{ar}**), 127.3 (**CH_{ar}**), 126.1 (**C_{ar}**), 76.0 (**C₁**), 57.2 (**C₂**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₉H₆BrO [M+H]⁺ : 208.959653 found 208.959413

Mp : 114-115°C

1-(1-bromo-6-chloro-1H-isochromen-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (266)



MW: 342.57 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 5-chloro-2-ethynylbenzaldehyde (770 mg, 4.68 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (80/20) as eluent to give the compound **266** as a white solid (950 mg, 60 %).

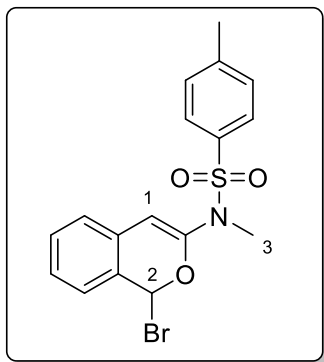
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.21 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.13 (s, 1H, **H₁**), 5.79 (s, 1H, **H₂**), 2.77-2.75 (s, 4H, **H_{OMe}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.0 (**C_{ar}**), 155.3 (**C_{ar}**), 135.6 (**C_{ar}**), 132.0 (**C_{ar}**), 130.3 (**CH_{ar}**), 122.0 (**CH_{ar}**), 120.9 (**CH_{ar}**), 82.5 (**C₁**), 76.1 (**C₂**), 28.1 (**C₃₋₄**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₉BrClNO₃ [M+Na]⁺ : 363.934654 found 363.933513

Mp : 95°C decomposition

***N*-(1-bromo-1*H*-isochromen-3-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (**271**)**



MW: 394.28 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (200 mg, 1.07 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **271** as a white solid (297 mg, 70 %).

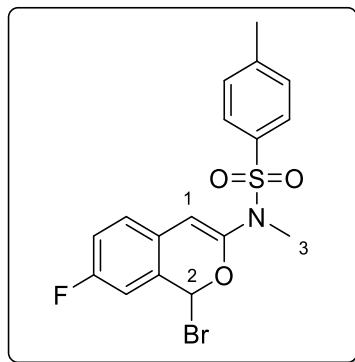
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.45-7.35 (m, 7H, **H_{ar-1}**), 5.62 (s, 1H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.30 (s, 3H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (**C_{ar}**), 143.9 (**C_{ar}**), 136.5 (**C_{ar}**), 134.6 (**C_{ar}**), 132.9 (**C_{ar}**), 130.2 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 129.6 (2x**CH_{ar}**), 128.5 (2x**CH_{ar}**), 123.4 (**CH_{ar}**), 120 (**CH_{ar}**), 92.3 (**C₁**), 74.8 (**C₂**), 28.1 (**C₃**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₇BrSNO₃ [M+H]⁺ : 394.010703 found 394.010541

Mp : 114-115°C

***N*-(1-bromo-7-fluoro-1*H*-isochromen-3-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (272)**



MW: 412.27 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (174 mg, 0.94 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (92/08) as eluent to give the compound **272** as a yellow solid (246 mg, 63 %).

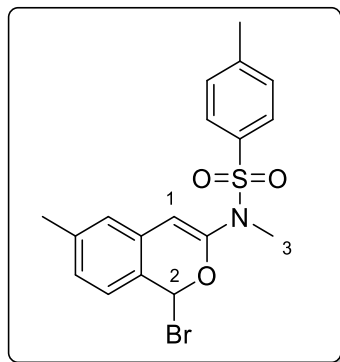
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.40-7.34 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.32 (s, 1H, **H₁**), 7.18-7.11 (m, 2H, **H_{ar}**), 5.57 (s, 1H, **H₂**), 2.46 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.33 (s, 3H, **H₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (**C_{ar}**, *J* = 250 Hz), 154.4 (**C_{ar}**), 144.1 (**C_{ar}**), 138.8 (**C_{ar}**), 134.4 (**C_{ar}**), 129.7 (2x**CH_{ar}**), 128.9 (**C_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 121.7 (**CH_{ar}**), 118.3 (**CH_{ar}**), 110.5 (**CH_{ar}**), 91.7 (**C₁**), 74.4 (**C₂**), 28.1 (**C₃**), 21.6 (**C_{Me}**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₆BrFSNO₃ [M+H]⁺ : 412.001281 found 412.001228

Mp : 157°-158°C

***N*-(1-bromo-6-methyl-1*H*-isochromen-3-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (274)**



MW: 408.31 g.mol⁻¹

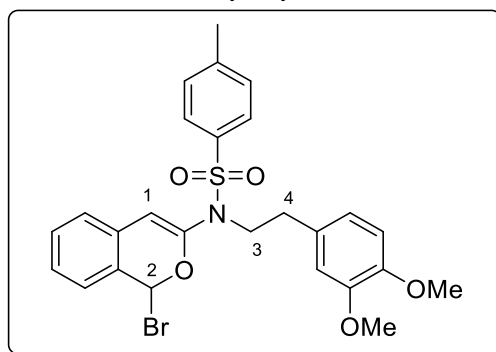
Following the general procedure **A**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (115 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **274** as a white gum (65 mg, 26 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.40-7.23 (m, 5H, **H_{ar-1}**), 7.19 (s, 1H, **H_{ar}**), 5.58 (s, 1H, **H₂**), 2.45 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.41 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.30 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (**C_{ar}**), 143.8 (**C_{ar}**), 140.5 (**C_{ar}**), 134.8 (**C_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 133.1 (**C_{ar}**), 131.2 (**CH_{ar}**), 129.5 (2x**CH_{ar}**), 128.4 (2x**CH_{ar}**), 123.0 (**CH_{ar}**), 120.1 (**CH_{ar}**), 92.1 (**C₁**), 74.3 (**C₂**), 28.0 (**C_{Me}**), 21.6 (**C_{ar-Me}**), 21.4 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): fast degradation of compound

***N*-(1-bromo-1H-isochromen-3-yl)-*N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (275)**



MW: 544.26 g.mol⁻¹

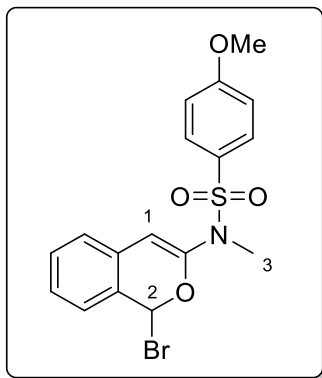
Following the general procedure **A**, using *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (250 mg, 0.74 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **275** as a yellow oil (241 mg, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.42-7.39 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.35-7.31 (m, 4H, **H_{ar}**), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.25 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, **H_{ar}**), 6.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 5.65 (s, 1H, **H₂**), 3.75 (s, 3H, **H_{OMe}**), 3.67 (s, 3H, **H_{OMe}**), 2.86-2.67 (m, 3H, **H₃₋₄**), 2.41 (s, 3H, **H_{Me}**), 2.38-2.29 (s, 1H, **H_{4'}**).

All carbons were not visible on the NMR spectrum and the compound showed fast degradation in the NMR solvent over time.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₂₇BrSNO₅ [**M**+**H**]⁺ : 544.078782 found 544.078563

***N*-(1-bromo-1*H*-isochromen-3-yl)-4-methoxy-*N*-methylbenzenesulfonamide (**278**)**



MW: 410.3 g.mol⁻¹

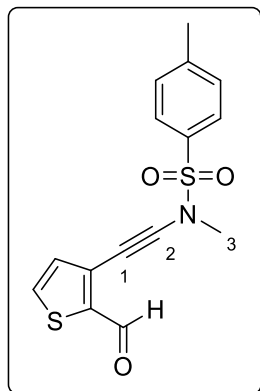
Following the general procedure **A**, using 4-methoxy-*N*-methylbenzenesulfonamide (217 mg, 1.07 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **278** as a white gum (184 mg, 42%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 7.48-7.41 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.37 (s, 1H, **H₁**), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, **H_{ar}**), 5.64 (s, 1H, **H₂**), 3.91 (s, 2H, **H_{OMe}**), 2.32 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (**C_{ar}**), 155.3 (**C_{ar}**), 136.5 (**C_{ar}**), 132.9 (**C_{ar}**), 130.7 (2x**CH_{ar}**), 130.2 (**CH_{ar}**), 130.1 (**CH_{ar}**), 129.1 (**C_{ar}**), 123.4 (**CH_{ar}**), 119.9 (**CH_{ar}**), 114.2 (2x**CH_{ar}**), 92.4 (**C₁**), 74.7 (**C₂**), 55.6 (**C_{OMe}**), 28.1 (**C₃**).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₇BrSNO₄ [M+H]⁺ : 410.005618 found 410.005540

***N*-((2-formylthiophen-3-yl)ethynyl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (**281**)**



MW: 319.39 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A**, using 4-methyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (200 mg, 1.07 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as eluent to give the compound **281** as an yellow oil (310 mg, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.81-7.80 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.78-7.77 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.61 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.36 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H, **H_{ar}**), 7.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, **H_{ar}**), 3.18 (s, 3H, **H₃**), 2.44 (s, 3H, **H_{Me}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 182.8 (H-C=O), 133.9 (**CH_{ar}**), 131.1 (**CH_{ar}**), 130.0 (2x**CH_{ar}**), 127.7 (2x**CH_{ar}**), 127.4 (**CH_{ar}**), 90.5 (**C_{ar}**), 63.0 (**C₁**), 39.0 (**C₂**), 21.7 (**C_{Me}**).

All carbons were not visible on the NMR spectrum and the compound showed fast degradation in the NMR solvent over time.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₄S₂NO₃ [M+H]⁺ : 320.040863 found 320.040962

Habert Loïc

Synthèse et étude de la réactivité d'ynamides

Application pour la synthèse de composés azotés d'intérêts biologiques

Compte tenu de l'omniprésence des hétérocycles azotés dans de nombreux produits bioactifs, le développement de méthodologies efficaces pour y accéder et les fonctionnaliser constitue un objectif majeur en chimie. Les ynamides représentent des châssis moléculaires intéressants permettant l'accès à divers hétérocycles azotés ou oxygénés. Notre objectif a consisté à étudier la réactivité des ynamides afin de synthétiser des petites bibliothèques de molécules d'intérêt biologiques à partir d'un squelette commun. La mise en œuvre de méthodologie innovante a été nécessaire en s'attachant à respecter les principes suivants : économie d'atomes, processus catalytique, synthèse en peu d'étapes avec un contrôle de la chimio- et de la régiosélectivité.

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction de carbozincation d'ynamides permettant l'accès à divers énamides diversement substitués. Par la suite, l'étude de la réaction de cycloisomérisation des yne-carbamates nous a permis le développement de deux méthodologies avec des sels de zinc (II) ou de rhodium (II) permettant l'accès aux noyaux oxazolones et à ses dérivés. Nos projets se sont ensuite orientés vers l'étude de l'intermédiaire ion céténiminium, accessible via une activation acide de l'ynamide. Le développement de deux méthodes d'accès aux noyaux 3-amino-isocoumarines a pu être réalisé *via* l'ajout d'acide de Lewis ou de Brønsted ou *via* une cyclisation électrophile. Pour finir, un processus tandem de couplage/cycloisomérisation/addition nucléophile a été mis en place afin d'accéder aux noyaux 1*H*-isochromène.

Mots clés : ynamide, carbozincation, cycloisomérisation, énamide, oxazolone, 3-amino-isocoumarines, 1*H*-isochromène, cobalt, rhodium

Synthesis and reactivity of ynamides

Application for the synthesis of nitrogen compounds of biological interest

The constant demand for original small molecule collections with promising therapeutic potential have required the development of new and efficient synthetic methods. Given the nitrogen ubiquity in nature and in life sciences, the aim of this work is the development of original heterocyclic building blocks, originated from the functionalization of ynamide frameworks. Our goal was to study the reactivity of ynamides in order to synthesize from a common skeleton small library of nitrogen or oxygen compounds with biological relevance. The implementation of a new innovative methodology has been necessary, while trying to adhere to the following principles: atom economy, catalytic reaction, fast synthesis in minimal steps, and control of chemo- and regioselectivity.

Firstly, we studied the carbozincation reaction of ynamides allowing access to several substituted enamides. Subsequently, cycloisomerization reaction of yne-carbamates has allowed us the development of two novel methodologies using zinc (II) or rhodium (II) salts, which provide access to oxazolone scaffolds. Our research has been studying the keteniminium ion intermediates accessible via an acid activation of ynamide. The development of two methods for the 3-amino-isocoumarin core was achieved via addition of Lewis or Brønsted acid or via electrophilic cyclization. Finally, a tandem coupling / cycloisomerization / nucleophilic addition reaction was carried out in order to prepare 1*H*-isochromene.

Keywords : ynamide, carbozincation, cycloisomerization, enamide, oxazolone, 3-amino-isocoumarins, 1*H*-isochromene, cobalt, rhodium



ICOA
Université d'Orléans, Pôle de chimie
BP 6759, Rue de Chartres
45067 Orléans cedex 2

