Etude de cascades réactionnelles pallado-catalysées de fermeture d'allènamides et d'allylation directe de liaisons C-H et C-CO2H d'azoles, d'énamides et d'acides propioliques pour la diversité structurelle

Jonathan Hedouin

▶ **To cite this version:**

Jonathan Hedouin. Etude de cascades réactionnelles pallado-catalysées de fermeture d'allènamides et d'allylation directe de liaisons C-H et C-CO2H d'azoles, d'énamides et d'acides propioliques pour la diversité structurelle. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMIR21 . tel-01760355

HAL Id: tel-01760355
https://theses.hal.science/tel-01760355

Submitted on 6 Apr 2018

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

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

Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Etude de cascades réactionnelles pallado-catalysées de fermeture d'allènamides et d'allylation directe de liaisons C-H et C-CO_2H d'azoles, d'énamides et d'acides propioliques pour la diversité structurelle

Présentée et soutenue par
Jonathan HEDOUIN

Thèse soutenue publiquement le 27 novembre 2017 devant le jury composé de		
Pr. Giovanni POLI	Professeur des Universités, Institut Parisien de Chimie Moléculaire, France	Rapporteur
Pr. Jieping ZHU	Professeur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse	Rapporteur
Dr. Jean FOURNIER	Chef de la section veille industrielle, recherche et développement, ORIL, France	Examinateur
Dr. Vincent LEVACHER	Directeur de Recherche CNRS, Rouen, France	Examinateur
Pr. Isabelle GILLAIZEAU	Professeur des Universités, Institut de Chimie Organique et Analytique, Orléans, France	Collaboratrice, Membre invité
Pr. Christophe HOARAU	Professeur des Universités, Institut National des Sciences Appliquées de Rouen, France	Directeur de thèse
Dr. Cédric SCHNEIDER	Maître de Conférences, Université de Rouen, France	Co-encadrant de thèse

Thèse dirigée par le Professeur Christophe HOARAU, et le Docteur Cédric SCHNEIDER, laboratoire COBRA

INSA INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES ROUEN

ED 508 NC Normande de Chimie

Laboratoire d'excellence SynOrg Des molécules pour le vivant

Laboratoire COBRA Chimie organique, Bioorganique, Réactivité et Analyse.

Je tiens à remercier le Professeur Giovanni POLI, le Professeur Jieping ZHU, le Docteur Vincent LEVACHER ainsi que le Docteur Jean FOURNIER d'avoir accepté de juger et d'examiner ces travaux de thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 7

INTRODUCTION GENERALE 11

I. Généralités 11

I. 1. Description des processus élémentaires de catalyse par les métaux de transition ..12

I. 1. a. L'échange de ligand 13

I. 1. b. L'insertion et l'élimination de ligands par modification de la structure de valence du métal 14

I. 1. c. L'insertion et l'élimination de ligands par translation du métal 14

I. 1. d. Les réactions des nucléophiles et des électrophiles avec les complexes métalliques 15

I. 2. Les grandes avancées en méthodologie de synthèse moléculaire : Grandes réactions chimiques et la construction/fonctionnalisation moléculaire 16

I. 2. a. Les grandes réactions chimiques catalysées par les métaux de transition 16

I. 2. b. Construction et construction/fonctionnalisation catalysées par les métaux de transition 20

2. b. a. Principes généraux 20

2. b. b. Quelques contributions de la cascade par catalyse par les métaux de transition dans le domaine de la synthèse totale. 22

2. b. c. La construction et construction/fonctionnalisation d'hétérocycles : La cascade réactionnelle type 24

I. 3. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles incorporant des processus innovants de métallation catalytique de liaisons C-H et C-CO_2H 27

I. 3. a. Présentation des processus de métallation catalytique des liaisons C-CO_2H et C-H 28

I. 3. b. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles pallado-catalysées intégrant des processus de métallation catalytique de liaisons C-H 29

3. b. a. Construction d'hétérocycles impliquant une réaction de fonctionnalisation directe pallado-catalysée de liaisons C-H intramoléculaire et utilisant des dérivés halogénés et des iodes hypervalents comme agents de fonctionnalisation 29

a. Emploi de dérivés halogénés comme partenaire de couplage (R-X) 29

b. Utilisation d'iodes hypervalents comme agent de fonctionnalisation 30

3. b. b. Constructions d'hétérocycles via une séquence addition oxydante/carbopalladation intramoléculaire, achevée par fonctionnalisation directe de liaisons C-H 31

3. b. c. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse Pd^{II}/Pd^{IV} à l'aide d'oxydants ou par addition et transfert mono-électroniques (SET) de radicaux 35

3. b. d. Construction et multifonctionnalisation d'hétérocycles 37

3. b. e. Construction et fonctionnalisation d'hétérocycles via une réaction d'oxy-, d'aza- et d'iminopalladation intra- ou intermoléculaire suivie d'une fonctionnalisation directe de liaisons C-H intra- ou intermoléculaire 39

3. b. f. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycle impliquant un double processus de fonctionnalisation directe de liaison C-H (de type CH/CH ou couplage déhydrogénant) 41

I. 3. c. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles pallado-catalysées intégrant des processus de métallation catalytique de liaisons C-CO_2H 42

I. 4. Conclusion 43

II. Le sujet de thèse sur la construction et fonctionnalisation avec les allènamides, par le biais de cascades de type : [CX-CH] ou [CX-CCO_2H] 45

II. 1. Analyse bibliographique et programme de recherche 45

II. 2. Analyse bibliographique 45

II. 3. Projet de thèse 46

GENERATION DES ALLENAMIDES 51

I. Les allènamides 53

I. 1. Généralités 53

I. 2. Synthèse des allènamides 55

I. 2. a. Généralités 55

I. 2. b. Génération des allènamides par prototropie 55

2. b. a. Travaux pionniers 55

2. b. b. Effets des substituants de l'atome d'azote 56

2. b. c. Le tert-butanolate de potassium (t-BuOK), une base « universelle » pour l'isomérisation des amides propargyliques 58

2. b. d. Synthèse et utilisation des allènamides en un seul pot 60

II. Rappel du projet 61

III. Synthèse d'ortho-halogéno N-benzylallènamides précurseurs d'1(2H)-isoquinoléïnones 62

III. 1. Synthèse et isomérisation à la soude (NaOH) stoechiométrique d'ortho-halogéno N-propargyl-N-méthylbenzylamides 62

III. 2. Synthèse et isomérisation stoechiométrique d'ortho-halogéno N-propargyl benzallènamides diversement protégés 63

III. 3. Synthèse et isomérisation au t-BuOK catalytique d'ortho-halogéno N-propargyl-N-méthylbenzamides 66

IV. Synthèse d'ortho-halogéno allènamides précurseurs d'indole et d'isoquinoléïne 67

IV. 1. Synthèse et isomérisation d'ortho-halogéno N-propargylanilines et benzylamines par traitement au t-BuOK stoechiométrique et catalytique 67

V. Conclusion 72

ETUDE DE L'ALLYLATION DIRECTE DE LA LIAISON C–H D'(HETERO)AROMATIQUES SUR DES SYSTEMES Π-ALLYLAMIDES .. 75

I. Généralités sur la fonctionnalisation directe de la liaison C-H des hétérocycles π-excédentaires catalysée par le palladium et/ou le cuivre avec des dérivés (pseudo)-halogénés 77

I. 1. Du couplage croisé aux réactions d'arylation directe de liaison C-H d'hétérocycles pallado-catalysés avec des halogénures d'aryles et les modes de métallation-catalytiques impliqués 77

I. 2. Arylation directe de liaison C_2-H de 1,3-diazoles avec des halogénures d'aryles sous bis-catalyse palladium/cuivre ou mono-catalyse au cuivre 87

I. 3. L'allylation directe de liaison C-H d'hétérocycles catalysées par le palladium 89

I. 3. a. Généralités 89

I. 3. b. Etude bibliographique des réactions d'allylation directe pallado-catalysées de liaisons C-H d'hétéroaromatiques ou de fluoroaromatiques à l'aide de (pseudo)halogénoallyles 93

II. Etude préliminaire de synthèse de 4-acétoxyméthyl- ou halogénométhyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnones et évaluation comme agents d'allylation directe de liaisons C-H pallado-catalysée d'hétérocycles et de pentafluoroarènes. 98

II. 1. Présentation générale de l'objectif 98

II. 2. Synthèse de 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl-N-méthyl1-(2H)-isoquinoléïnones 99

II. 3. Evaluation de la 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl 1(2H)-isoquinoléïnone dans les réactions d'allylation directe de la liaison C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 102

II. 3. a. Etude préliminaire et optimisation de la réaction de couplage des 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnones avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 1d..... 102

II. 3. b. Etude exhaustive des paramètres discriminants de la réaction de couplage du 4-acétoxyméthyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone 1c avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 1d 105

II. 3. c. Etendue de la réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone 1c avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles et des 1,3-diazoles..... 107

II. 3. d. Etude de la réaction de couplage de la N-benzyl- et N-picolinyl 4-acétoxyméthyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnones avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole : Tentative d'obtention du régioisomère α.....110

II. 3. e. Réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone avec les hétérocycles : Hypothèses mécanistiques du processus d'allylation directe de la liaison C-H.....112

III. Conclusion 115

CASCADE PAR TERMINAISON C-H 119

I. Généralités 121

I. 1. Etude de la construction / (hétéro)arylation de N-alkyl 1(2H)-isoquinoléïnones à partir de N-alkyl-d'ortho-halogénobenzallènamides 123

I. 1. a. Etude préliminaire de couplage pallado-catalysé N-méthyl ortho-halogénobenzallènamides avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 123

I. 1. b. Evaluation des N-benzyle, N-tert-Butyle ortho-iodobenzallènamides pour la construction/hétéroarylation d'1(2H)-isoquinoléïnones diversement protégées 128

I. 1. c. Etude du couplage pallado-catalysé ortho-iodo- et bromo-N-méthylbenzallènamides avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles pour la préparation de N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnones substituées par divers 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles 129

I. 1. d. Etude du couplage pallado-catalysé d'ortho-iodo- et bromobenzallènamides avec des 1,3-diazoles et le pentafluorobenzène pour la préparation de N-Méthyl-1(2H)-isoquinoléïnones substituées par divers hétérocycles.....133

I. 2. Etude de la construction/hétéroarylation d'indole et de dihydroisoquinoléine à partir d'allènamides issues d'ortho-halogénoanilines et d'amines benzylées ortho-halogénées 135

I. 3. Evaluation des énamides pour la fonctionnalisation terminale de la séquence de Grigg de construction d'1(2H)-isoquinoléïnones à partir d'ortho-halogénobenzallènamides.....136

II. Etude d'une méthodologie de construction/ (hétéro)arylation d'hétérocycles variés à partir d'amides propargylés par génération in situ directe ou séquencée des allènamides 137

II. 1. Etude préliminaire de construction/(hétéro)arylation d'1(2H)-isoquinoléïnones en un seul pot à partir de l'ortho-iodobenzamide propargylé 1a en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole comme partenaire de couplge 137

II. 2. Etude de la construction/(hétéro)arylation d'1(2H)-isoquinoléïnones diversement subtituées en un seul pot à partir de l'ortho-iodobenzamide propargylé 1a et d'hétérocycles variés 140

II. 1. Etude de la construction/(hétéro)arylation d'hétérocycles azotés de tailles variables en un seul pot à partir d'amides propargylés et d'hétérocycles variés. 142

III. Conclusion 148

CASCADE PAR TERMINAISON C-CO_2H.....153

I. Processus de métallation-décarboxylation dans les réactions en cascades 155

I. 1. Couplage croisé métallo-catalysé décarboxylant 155

I. 1. a. Le couplage croisé décarboxylant [C-X/C-CO_2H].....156

I. 2. Insertion des couplages décarboxylants dans des séquences de construction ou construction/fonctionnalisation moléculaire 159

I. 3. Les acides propioliques comme agent de couplage.....162

I. 4. Réaction d'allylation pallado-catalysée utilisant les acides propioliques comme pronucléophiles.....165

II. Rappel du projet.....166

III. Construction et fonctionnalisation utilisant comme pivot les allènamides par le biais d'une cascade de type [C-X/C-CO_2H] 167

III. 1. La génération des acides propioliques en vue de les utiliser comme partenaires de couplage 167

III. 1. a. Etude préliminaire de la construction/alcynylation de 4-méthyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnones à partir de N-méthyl ortho-halogénobenzallènamides 170

III. 1. b. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec le 2-iodo-N-méthyl-N-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzamide.....174

III. 1. c. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec différents 2-iodo-N-méthyl-N-(propa-1,2-dièn-1-yl)arylamide 175

III. 1. d. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec le 2-iodo-N-alkyl-N-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzamide 176

III. 1. e. Extension de la méthodologie de construction/alcynylation décarboxylante d'indole.....177

IV. Conclusion.....178

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 181

EXPERIMENTAL SECTION 193

I. General procedure 195

I. 1. Solvents ans reagents 195

I. 2. Heating materials 195

I. 3. Purification 195

I. 4. Analysis 196

II. Starting materials synthesis 197

II. 1. General procedures 197

II. 2. Commercially availability 201

II. 3. Experimental part 202

II. 3. a. Synthesis of molecules 15, 16, 18, 19, 24, 29 and 30 202

II. 3. b. Synthesis of propargylamide a 205

II. 3. c. Synthesis of allènamide b 222

II. 3. d. Synthesis of π-allyl1(2H)-isoquinoléïnones precursors c 232

II. 3. e. Synthesis of heteroaromatics or énamides d 237

3. e. a. Heteroaromatics 237

3. e. b. Enamides 241

II. 3. f. Synthesis of 1(2H)-isoquinoléïnones, indoles, 1(2H)-isoquinoléïnones, azepines and benzo-(2H)-azocine derivated by (hetero)aromatic e 243

II. 3. g. Synthesis of propiolic acids f 266

II. 3. h. Synthesis of 1(2H)-isoquinoléïnones and indoles derivated by alkynes g ... 270

REFERENCES 281

LISTE DES ABREVIATIONS

°C	Degré Celsius
[Pd] ou [M]	Complexe palladié ou Complexe métallique
% mol	Pourcentage molaire

A

A	Ancrage ou fonction d'ancrage
Å	Angstrom
Ac	Acétyle
AcO	Acétate
AcOH	Acide acétique
Ar	Aromatique
atm	atmosphère
ACN	Acétonitrile

B

B	Base
$B_2(pin)_2$	4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-Octaméthyl-2,2′-bi-1,3,2-dioxaborolane
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
Bz ou Bn	Benzyle
Bu	Butyle
BHT	hydroxytoluène butylé ou 2,6-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-méthylphénol
BINAP	Binaphtyle
BQ	Benzoquinone
BSA	Bis(triméthylsilyl)acétamide

C

CyJohnPhos	2-(Dicyclohexylphosphino) biphényle
Cy	Cyclohexyle
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince de silice

D

DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
DCE	1,2-Dichloroéthane
DME	Méthoxyméthane ou Diméthyl éther
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMAc	*N,N*-diméthylacétamide
DMF	*N,N*-diméthylformamide
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino) éthane
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino) ferrocène
dcpe	1,2-Bis (dicyclohexylphosphino) éthane
dppp	1,1'-Bis(diphénylphosphino) propane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DMAP	*N,N*-diméthyl-4-aminopyridine
dig	Digonal
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

E

Et	Ethyle
EP	Ether de pétrole
EtOAc	Acétate d'éthyle
équiv.	Equivalents
e.e.	Excès énantiomérique

G

GEA	Groupement Electro-Attracteur
GP	Groupement partant

H

h	heure
Hét	hétérocyle ou hétéroaromatique
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance

I

JohnPhos	(2-biphényl)di-*tert*-butylphosphine
*i*Pr	isopropyle

L

L	Ligand coordinant, d'hapticité 2

LX	Ligand coordinant, d'hapticité 3

M

M	Métal ou molarité
M.-O.	Micro-Ondes
MDC	Métallation Déprotonation Concertées
MDnC	Métallation Déprotonation non Concertées
Me	Méthyle
Mt	Métal de transition
Ms	Mésyle ou méthylsulfonyle
mol%	Pourcentage molaire
MeCN	Acétonitrile
min	Minutes
MOM	Méthoxyméthyle
NMP	*N*-Méthyl-2-pyrrolidone
MS	Molecular sieve

N

NFBS	*N*-fluorobenzènesulfonimide
Nu	Nucléophile

P

P	Pivot ou fonction pivot
$Pd(dba)_2$	Bis(dibenzylideneacetone) palladium
Piv	Pivaloyle
PivO	Pivalate
$Pd(acac)_2$	Palladium acétyle acétonate
P(*o*-toly*l*)$_3$	Tri-*ortho*-tolylphosphine
PCy_3•HBF_4	Tétrafluoroborate de tricyclohexyle phosphonium
P*t*-Bu_3•HBF_4	Tétrafluoroborate de tri-*tert*-butyle phosphonium
PMe_3•HBF_4	Tétrafluoroborate de triméthyle phosphonium
PMe*t*-Bu_2•HBF_4	Tétrafluoroborate de di-*tert*-butylméthyle phosphonium
pin	pinacol
Pr	Propyle
$Pd(TFA)_2$	Palladium de trifluoroacétate
PIDA	Phényliododiacétate
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium
Ph	Phényle

R

R	groupement fonctionnel
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons X
rdt	Rendement

S

S_EAr	Substitution Electrophile Aromatique
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4'-diméthoxybiphényle
SET	Singel electron transfert
(S)-SynPhos	(S)-6,6'-Bis(diphénylphosphino)-2,2',3,3'-tétrahydro-5,5'-bibenzo[b][1,4]dioxine
SIMes•HCl	Chlorure de 1,3-Bis(2,4,6-triméthylphenyl)imidazolinium
SEM	2-(triméthylsilyl) éthoxyméthyle
SN	Substitution nucléophile
Sulfur-MOP	2-(Diphénylphosphino)-2′-méthylsulfur-1,1′-binaphthyl
Stoech.	Stoechiométrique

T

T	Terminaison ou fonction de terminaison
THF	Tétrahydrofurane
TM	Tamis moléculaire
t-Bu	*tert*-butyle
TMS	Triméthylsilyle
Tf	Trifluorométhane sulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TBDMS	*tert*-Butyldiméthylsilyle
TIPS	Triisopropylsilyle
t.a.	Température ambiante
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyle
Ts	Tosyle ou *para*-toluènesulfonyle
TMG	1,1,3,3-Tétraméthylguanidine
t-BuDavePhos	2′-(Di-*tert*-butylphosphino)-*N*,*N*-diméthylbiphényl-2-amine
trig	trigonal
TBAF	Fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène

W	
W	Atome ou groupement
X	
X	Halogène ou ligand covalent d'hapticité 1
XantPhos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
Y	
Y	Atomes ou groupements
Z	
Z	Atomes ou groupements

INTRODUCTION GENERALE

I. Généralités

La chimie médiée par les métaux de transition est actuellement très utilisée pour la construction et la modification fonctionnelle des molécules organiques. Depuis plus d'un demi-siècle, elle a permis notamment des avancées majeures dans les domaines de la chimie industrielle, de la production de matières premières dont quelques exemples de procédés sont présentés dans le Schéma 1, et a permis l'élaboration de molécules à hautes valeurs ajoutées dans les industries pharmaceutiques, cosmétiques et agro-alimentaires.

Parmi les exemples de procédés industriels catalysés par les métaux de transition remarquables, on peut citer le procédé de Hoechst-Wacker (Schéma 1a),[1] la polymérisation de Ziegler-Natta,[2] prix Nobel 1963 (Schéma 1b), les procédés développés par de grands groupes pour l'hydroformylation[3] (Procédés de Roelen ou d'Union Carbide, Schéma 1c) ou encore la synthèse de l'acide acétique (Procédés de Monsanto, BASF ou Cativa, Schéma 1d),[4] pour ne citer qu'eux.

[1] Reinhard, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034.
[2] Hoff, R.; Mathers, R. T. *Handbook of Transition Metal Polymerization Catalysts*, Wiley : **2010**, ISBN : 9780470504437.
[3] Kuntz, E. *Traité Génie des procédés, Hydroformylation des Alcènes (Ou Olefines),* Techniques Ingénieur : **2003**, Réf. : J5750 V2.
[4] Commereuc, D. *Traité Génie des procédés, Catalyse de coordination*, Techniques Ingénieur, partie 2 : **2003**, Réf. : J1220 V2

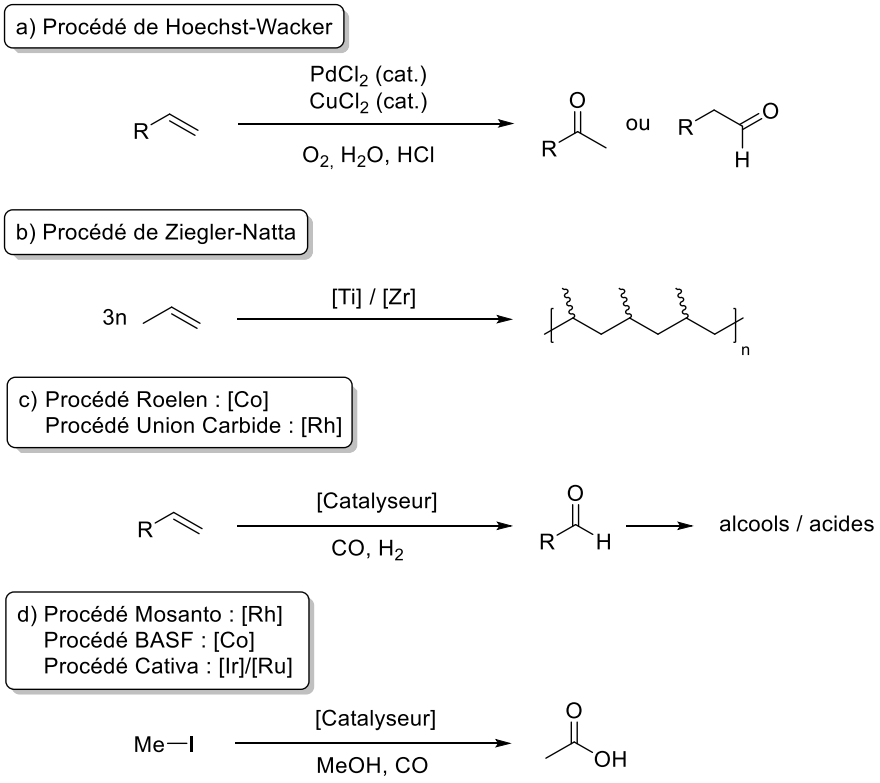


Schéma 1 : Utilisation de la catalyse par les métaux de transition dans les grands procédés industriels

Au cours de ces 20 dernières années, ces nombreuses applications ont conduit à l'attribution de plusieurs prix Nobel, en 2001 à Knowles, Noyori, et Sharpless pour le développement de l'hydrogénation et l'époxydation catalytique asymétrique, puis en 2005 à Chauvin, Grubbs, et Shrock pour leurs travaux sur les réactions de métathèse, et enfin en 2010 à Heck, Negishi, et Suzuki pour le développement des applications de la catalyse au palladium en synthèse organique.

De façon générale, les métaux de transition, dont la sphère de coordination des substrats sont les orbitales *d*, de haute énergie et aux géométries diverses, ont ouvert une nouvelle ère de réactions catalysées. Cette dernière est basée sur une palette de processus élémentaires de transformation des molécules carbonées, représentants autant d'outils supplémentaires disponibles pour le chimiste organicien pour l'élaboration de schémas synthétiques de construction et de fonctionnalisation de molécules organiques, et que nous allons décrire maintenant.

I. 1. Description des processus élémentaires de catalyse par les métaux de transition

Les processus élémentaires de catalyse par les métaux de transition peuvent être divisés en plusieurs grandes familles, selon la nature de l'interaction entre le ligand ou le réactif avec le métal ou complexe métallique. Sont ainsi distingués *(1)* l'échange de ligands organiques ou métalliques, *(2)* l'insertion et élimination de ligands par translation du métal, *(3)* l'addition et

élimination de ligands par modification de la structure de valence du métal, *(iv)* les réactions des nucléophiles et des électrophiles avec le complexe.[5]

I. 1. a. L'échange de ligand

Il s'agit d'un ensemble de processus qui ne modifie pas le degré d'oxydation du métal. Il correspond simplement à la modification de sa sphère de coordination et peut se dérouler selon différents mécanismes, classés en deux sous-catégories (Schéma 2).

Un premier processus correspond à l'échange de paires d'électrons selon un mécanisme associatif, dissociatif, ou photochimique. Les deux premiers mécanismes sont régis par le nombre d'électrons de valence du métal, et se différencient par leur cinétique. Le mécanisme associatif correspond à une cinétique d'ordre 2 tandis que le mécanisme dissociatif suit une cinétique d'ordre 1. L'échange de ligands photochimiques correspond à un mécanisme dissociatif activé par irradiation.

La deuxième sous-catégorie, est la *transmétallation*. Il s'agit de l'échange de ligands entre deux complexes métalliques, pouvant être de nature différente.

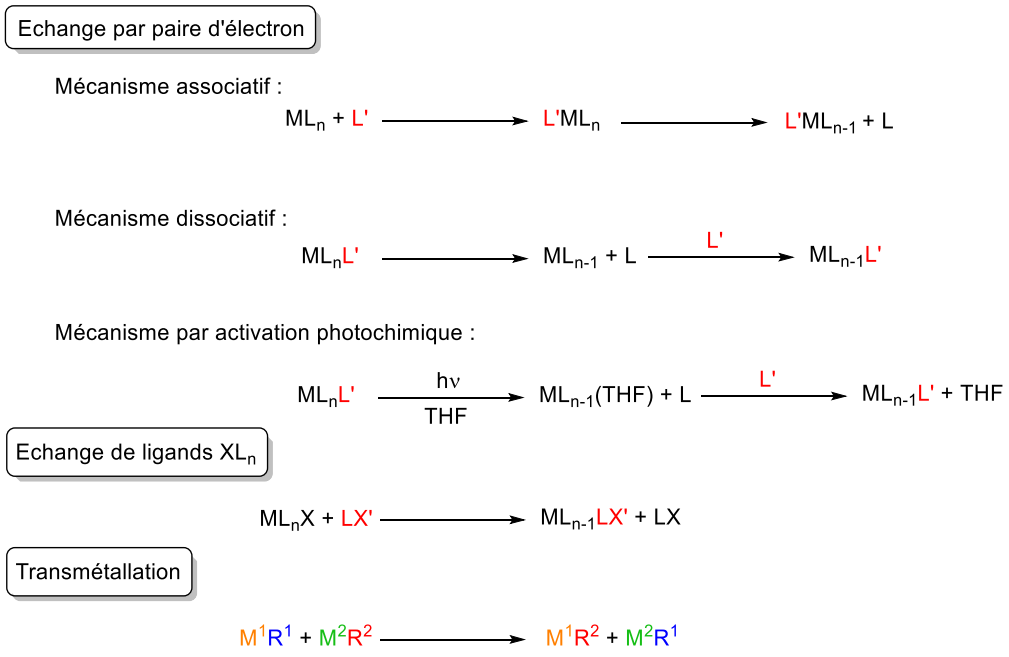


Schéma 2 : Mécanismes d'échanges de ligands

[5] (a) Astruc, D. *Chimie organométallique et catalyse*, EDP Sciences : **2013**, ISBN : 9782759808304. (b) Hegedus, L. S.; Söderberg, B. C. G. *Transition metals in the synthesis of complex organic molecules*, Third Edition, University Science Books : **2009**, ISBN : 9781891389597. (c) van Leeuwen P. W. N. M.; Chadwick, J. C. *Homogeneous Catalysts: Activity, Stability, Deactivation*, First Edition, Wiley-VCH : **2011**, ISBN : 978-3-527-32329-6.

I. 1. b. L'insertion et l'élimination de ligands par modification de la structure de valence du métal

Cette catégorie de processus regroupe les étapes élémentaires impliquant un changement de degré d'oxydation du métal. Elle comprend trois grandes sous-catégories que sont *l'addition oxydante*, *l'élimination réductrice* et la *métathèse de liaison σ*.

L'addition oxydante correspond à l'insertion d'un complexe métallique ML_n dans la liaison d'un substrat (A-B). Le bilan de ce processus est l'oxydation du métal à un degré d'oxydation +2, et la formation de deux nouvelles liaisons σ (M-A et M-B). Elle ne peut impliquer que des métaux dont la couche de valence comporte au plus 16 électrons et une coordinence inférieure ou égale à 4 (Schéma 3a).

L'élimination réductrice, quant à elle, est le processus inverse de l'addition oxydante. Elle consiste en la réduction du métal avec la recombinaison des fragments (A-B) (Schéma 3b).

Finalement, la métathèse de liaison σ est équivalente à l'enchainement des deux processus précédents. Toutefois, elle a lieu lorsque l'addition oxydante n'est pas possible, et fait intervenir des complexes d^0 ou à haut degré d'oxydation, par exemple, lors de la réduction au dihydrogène (Schéma 3c).

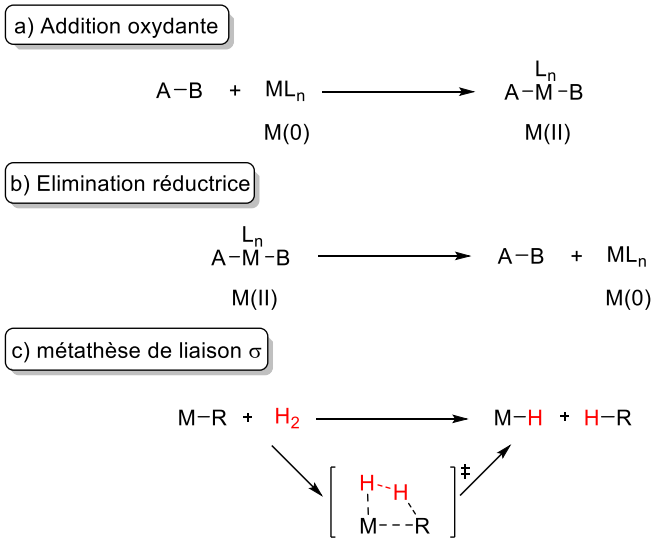


Schéma 3 : L'insertion et élimination de ligand par la modification de la structure de valence du métal

I. 1. c. L'insertion et l'élimination de ligands par translation du métal

Ce type de processus ne change pas le degré d'oxydation du métal. Il implique un ligand L et un ligand X. On rassemble dans cette catégorie les réactions d'insertion-1,1 et d'insertions migratoires, ainsi que les réactions de β-élimination. Ainsi, l'insertion consiste en la rupture d'une liaison M-X par l'interaction d'un ligand L avec le métal, conduisant à la formation d'un nouveau complexe M-L-X, et donc le retranchement de deux électrons à la couche de valence du métal. Lorsque l'hapticité du ligand L est de type η^1, notamment dans le cas du monoxyde de carbone, on parle d'insertion-1,1 (ou α-insertion). Lorsque l'hapticité est de type η^2,

notamment dans le cas des doubles liaisons, il s'agira d'une insertion migratoire 1,2 pour le cas le plus simple. Dans certains cas cette insertion migratoire peut s'enchainer plusieurs fois, donnant lieu à des suites réactionnelles dites « Zipper », modèle imagé d'une « fermeture éclair » (Schéma 4a). Les processus inverses conduisent à l'extrusion du métal, et notamment l'α- ou la β-élimination correspondent à la réaction opposée de l'insertion migratoire 1,1 ou 1,2. Lorsqu'un proton est éliminé en position β, il s'agit d'une βH-élimination (Schéma 4b).

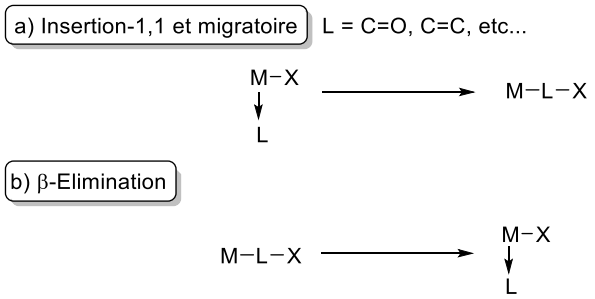


Schéma 4 : Insertions et éliminations

I. 1. d. Les réactions des nucléophiles et des électrophiles avec les complexes métalliques

Cette classe de processus consiste en l'interaction d'un électrophile ou d'un nucléophile avec des ligands ou le métal qui s'accompagne potentiellement d'une modification du degré d'oxydation du métal ou de son nombre d'électrons de valence.

Pour les attaques nucléophiles sur un ligand, plusieurs réactions sont envisageables que nous ne détaillerons pas ici. A titre d'exemple, l'attaque nucléophile sur un ligand insaturé comme un η^3-allyle, très commune, conduira à la formation d'une liaison Carbone-Nucléophile (C-Nu) et d'un ligand η^2-alcène (Schéma 5a).

De la même façon, les attaques électrophiles du complexe métallique peuvent conduire à une grande diversité de réactions parmi lesquelles les réactions d'additions électrophiles, les réactions de substitutions électrophiles avec l'élimination d'un proton, et les processus d'extrusion conduisant à l'élimination d'un ligand X et formation d'un ligand L (Schéma 5b).

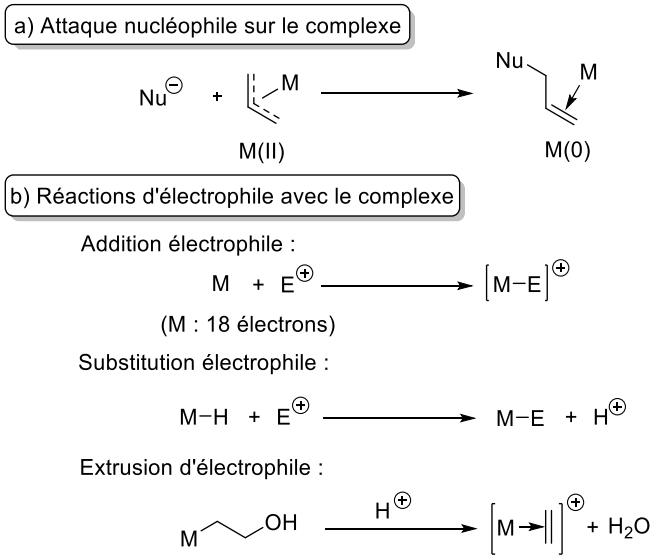


Schéma 5 : Exemples de réactions nucléophiles et électrophiles avec le complexe métallique

I. 2. Les grandes avancées en méthodologie de synthèse moléculaire : Grandes réactions chimiques et la construction/fonctionnalisation moléculaire

La grande variété des processus élémentaires de transformation au sein de la sphère catalytique du métal a placé la catalyse par les métaux transition dans la liste des techniques les plus employées en méthodologie de synthèse moléculaire.

I. 2. a. Les grandes réactions chimiques catalysées par les métaux de transition

La catalyse par les métaux de transition a permis le développement régulier de transformations chimiques majeures dont la plupart ont récompensé d'un Nobel leurs inventeurs. Il s'agit de la réaction d'hydrogénation catalytique[6], l'époxydation asymétrique de Sharpless[7], les réactions de métathèses des alcènes[8], la réaction de Tsuji-Trost[9] et la réaction de Pauson-Khand d'électrocyclisation [2+2+1][10] (Schéma 6). De façon importante, la catalyse par les métaux de transition a permis de révolutionner les techniques de formation des liaisons carbone-carbone avec le développement des réactions de couplages croisés de molécules pseudo-halogénées avec des espèces organométalliques, les deux partenaires de couplage pouvant être indifféremment des arènes, des alcènes ou des alcynes (Schéma 7).

[6] Sabatier, P. *Nobel Lectures : Chemistry 1901 - 1921*, Elsevier : **1966**, ISBN : 9781114262287.
[7] Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
[8] The Royal Swedish Academy of Sciences, *The Nobel Prize in Chemistry*, **2005**, https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/popular-chemistryprize2005.pdf
[9] *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, *Tsuji-Trost Reaction*, Wiley-Online : **2010**, ISBN : 9780470638859.
[10] Pauson, P. L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2.

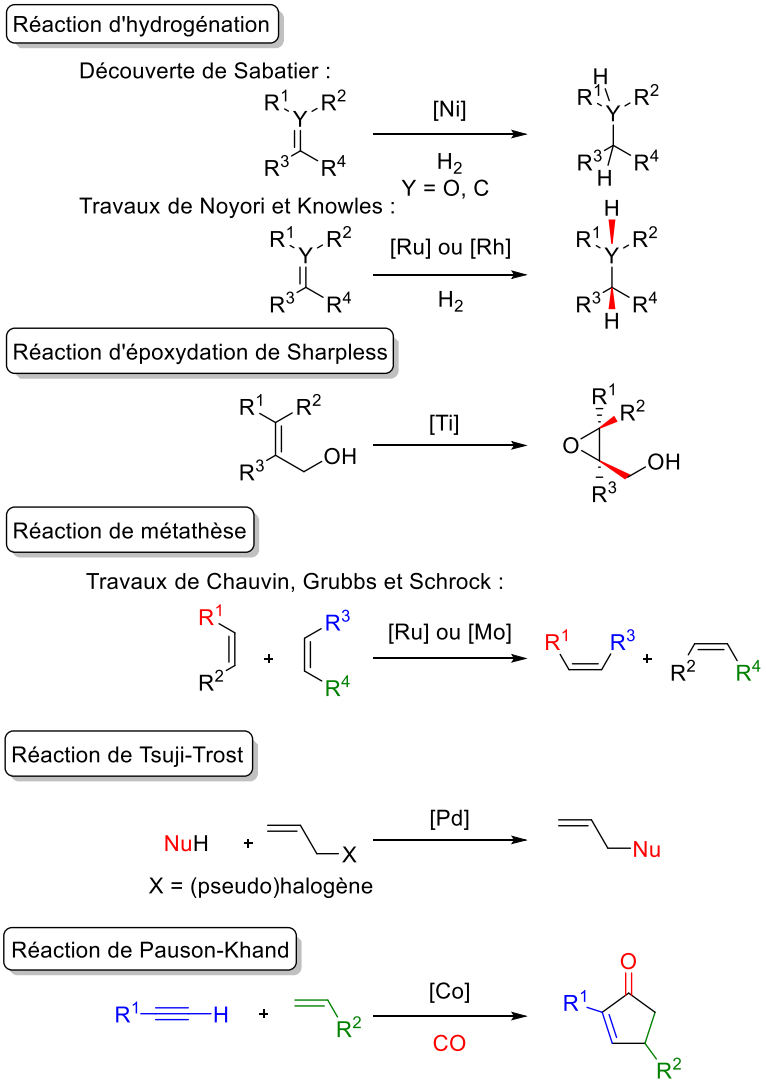


Schéma 6 : Les grandes réactions de la chimie organométallique

Les pionniers ont donné leurs noms aux couplages croisés bien connus, tels que celui de Kumada-Corriu[11], de Negishi[12], de Suzuki-Miyaura[13], de Stille[14], ou encore d'Hiyama[15].

[11] Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483.
[12] Brewster, J. H. *Aspects of Mechanism and organometallic chemistry,* Springer : **1978**, ISBN : 978-1-4684-3395-1.
[13] (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 52, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *0*, 866.
[14] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
[15] Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.

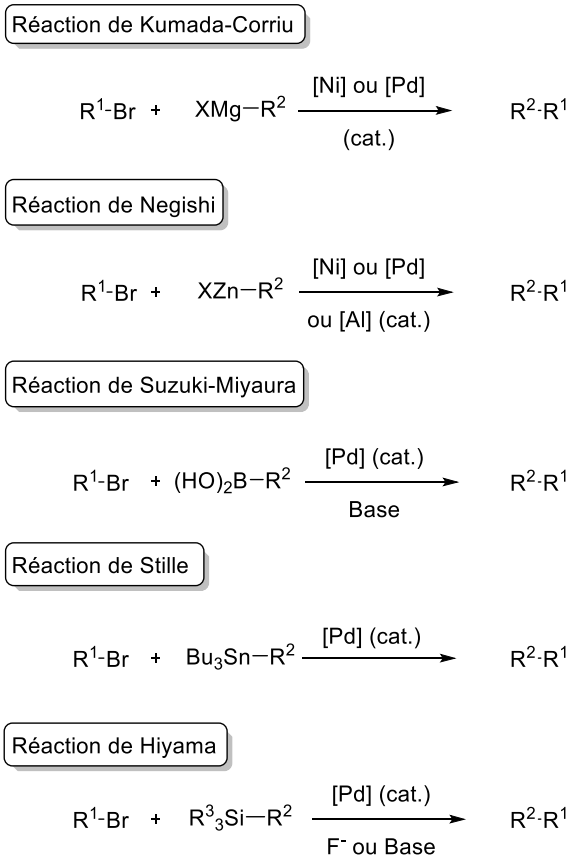


Schéma 7 : Couplage croisé de dérivés halogénés avec un organométallique

D'autres part, des réactions charnières de couplages croisés de dérivés halogénés avec des alcènes ou des alcynes non pré-fonctionnalisés ont pu émerger comme les réactions pionnières de Cadiot-Chodkiewicz[16], de Heck[17], de Sonogashira[18] ainsi que le couplage oxydant de Fujiwara-Moritani[19] d'arènes avec des alcènes qui impliquent la génération d'organométalliques en quantité catalytique, combinée à des réactions de transmétallation, ou d'insertion migratoire (Schéma 8).

[16] (a) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819. (b) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. *In Chemistry of Acetylenes* Viehe, H. G., ed.; Dekker: New York, **1969**, 597.
[17] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
[18] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
[19] Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem.* Soc. **1969**, *91*, 7166.

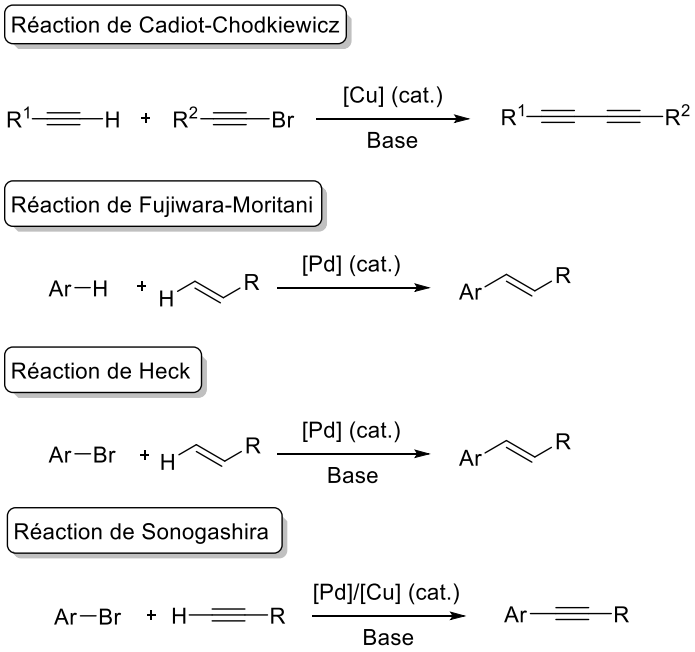


Schéma 8 : Réactions pionnières de fonctionnalisation de liaison C-H (Rassembler avec schéma 9 en deux colonnes)

Ces réactions pionnières ont ouvert la voie à un développement contemporain des réactions de fonctionnalisation directe des liaisons C-H[20] et notamment les couplages de type C-H/C-X (croisés) et C-H/C-H (oxydants) basés sur des processus élémentaires d'activation métallique des liaisons C-H (Schéma 9).[21]

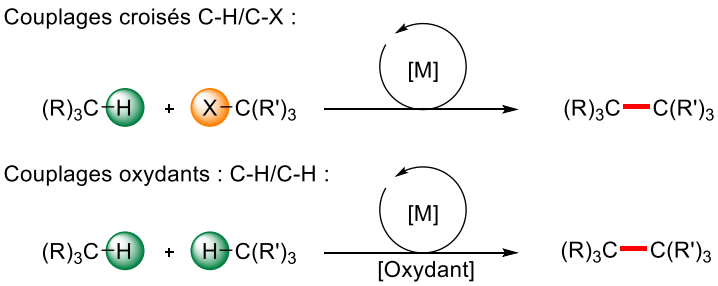


Schéma 9 : Couplages croisés C-H/C-X et oxydants C-H/C-H

[20] Pour exemple : (a) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7*, 1584. (b) Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2017**, *426*, 275. (c) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016. (d) Xue, X.-S.; Ji, P.; Zhou, B.; Cheng, J.-P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8622. (e) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754. (f) Théveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, *8*, 3183.

[21] Pour exemples de couplages croisés C-H/CX : (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236. ; Pour exemples de couplages oxydant CH/CH : (c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215. (d) Mann, S. E.; Benhamou, L.; Sheppard, T. D. *Synthesis* **2015**, *47*, 3079. (e) Yang, Y.; Lan, J.; You, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.

I. 2. b. Construction et construction/fonctionnalisation catalysées par les métaux de transition

2. b. a. Principes généraux

Depuis l'avènement des réactions de couplages croisés de partenaires organométalliques, la catalyse par les métaux de transition a ouvert un domaine de recherche innovant de construction et de construction/fonctionnalisation moléculaire dans un souci d'économie d'atomes et d'étapes. Outre les gains en main-d'œuvre et en coût financier, les réactions en cascade sont apparues comme particulièrement séduisantes. Leur atout principal étant la formation de plusieurs liaisons carbone-carbone (C-C) ou carbone-hétéroatome (C-Hét) dans un seul réacteur. Du fait de l'économie d'atomes générée et de la diminution des déchets, ce domaine d'étude s'inscrit parfaitement dans le concept contemporain de "chimie Verte" ou de "chimie Durable", dans le cadre d'une gestion responsable et éco-compatible des ressources terrestres.[22]

Ces réactions de catalyse peuvent être catégorisées selon les catalyseurs ou les mécanismes catalytiques qu'elles font intervenir. Toutefois, une classification intéressante a été proposée par Fogg et dos Santos en 2004 au travers d'un organigramme qui précise clairement les principes de multicatalyse, de catalyse « domino » et de catalyse tandem, elle-même divisée en trois sous-classes « orthogonale », « auto-tandem » et « assistée » (Schéma 10).[23]

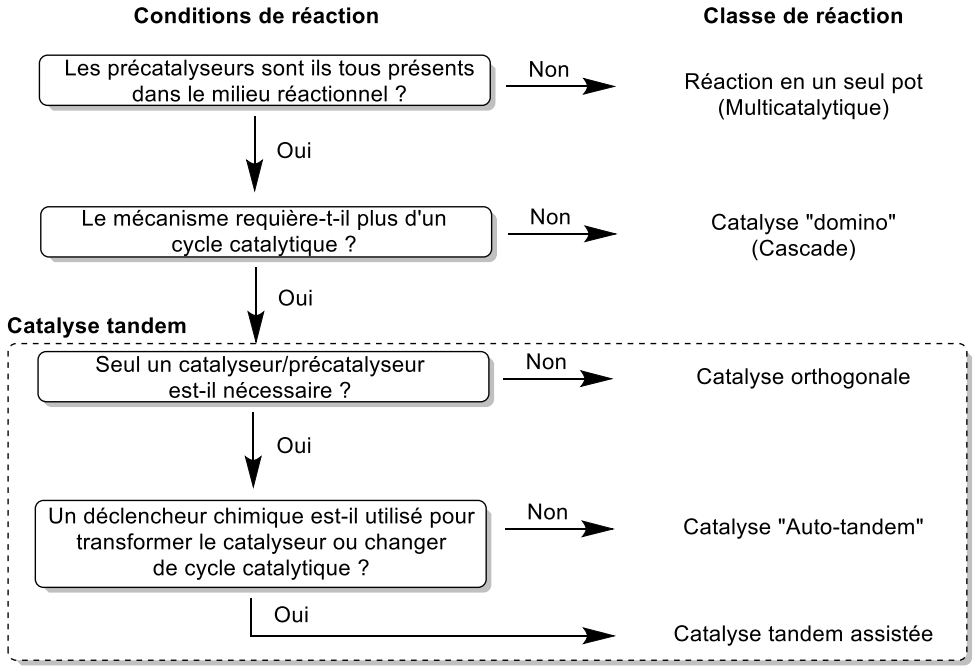


Schéma 10 : Classification des réactions catalysées

[22] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green chemistry: Theory and practice*, Oxford University Press: **2000**, ISBN : 978-0198506980.
[23] Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2365.

De façon générale, ce type de réactions peut suivre des modèles simples ou sophistiqués. En effet, les réactions en cascade pallado-catalysées sont constituées de trois points essentiels : (1) **un point d'ancrage du métal** (**A**), (2) **un ou plusieurs points de pivot** (**P**), et (3) **un point de terminaison** (**T**) (Schéma 11). La relation entre ces trois points détermine si la réaction est une réaction de construction, de construction/fonctionnalisation, ou de fonctionnalisation. Prenons le cas le plus courant, lorsque la séquence ne comporte qu'un seul pivot. Si A, P et T sont portés par trois molécules différentes, il s'agit d'une séquence de fonctionnalisation. La molécule portant le point de pivot (Schéma 11a). Si A et P, ou seulement P et T sont portés par la même molécule, on parle dans ce cas d'une séquence de construction/fonctionnalisation avec création d'un cycle et apport d'une fonctionnalisation (Schéma 11b). Si A et T, ou A, P et T substituent la même molécule, il s'agit d'une séquence de construction *via* la formation d'un ou deux cycles (Schéma 11c).

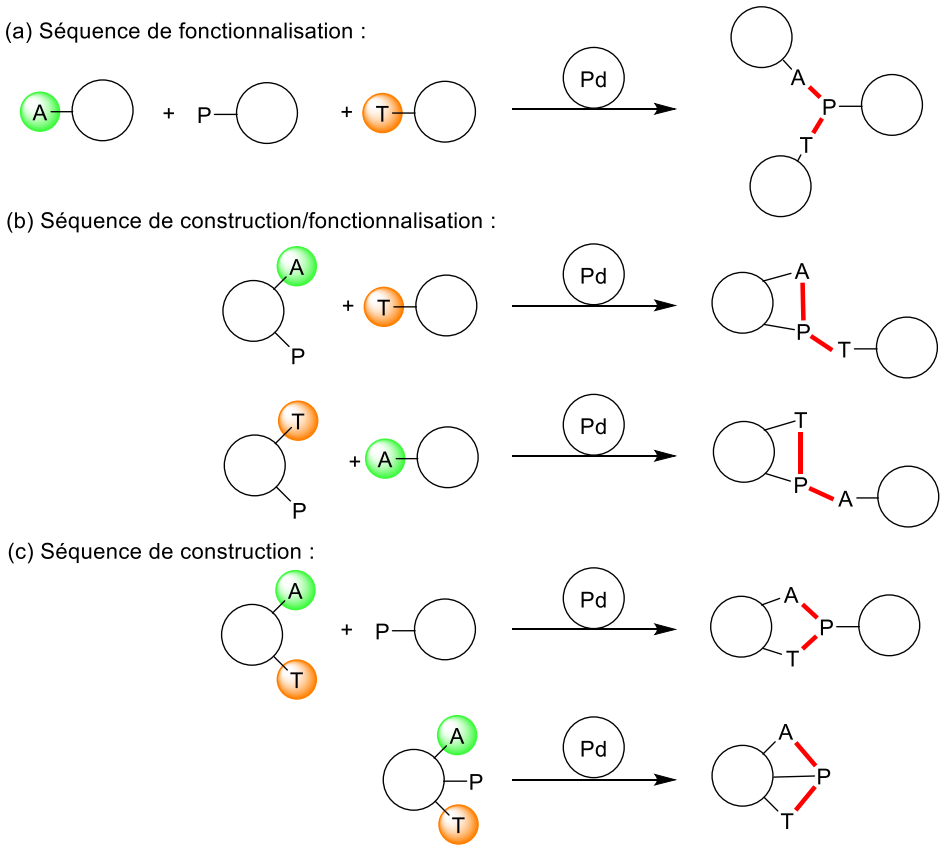


Schéma 11 : Les réactions en cascade pour la construction et la fonctionnalisation

Un cas particulier est celui des pivots labiles comme l'alcène du norbornène qui a permis à l'équipe de Catellani [24] en 1997 de développer un système de cascade dont les points d'ancrage et de terminaison sont situés sur la même molécule.

Les processus élémentaires permettent d'imaginer de nombreuses combinaisons pour la mise au point d'enchainements réactionnels sophistiqués pour la synthèse de molécules

[24] Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119.

complexes. Toutefois, certaines restrictions sont à prendre en compte. Il convient notamment d'ordonner ces processus par énergie d'activation croissante, ou de cinétique décroissante.

Les nombreux travaux dans ce domaine de recherche ont donné naissance à plusieurs revues au cours des cinq dernières décennies.[25] Ils ont permis des contributions majeures en synthèse totale de produits naturels simples et très sophistiqués mais également le développement de nouvelles stratégies de construction/ fonctionnalisation d'hétérocycles.

2. b. b. Quelques contributions de la cascade par catalyse par les métaux de transition dans le domaine de la synthèse totale.

Une des motivations premières du chimiste organicien a été, et reste, de simplifier l'accès aux produits naturels.[26] C'est dans ce contexte que des réactions en cascade métallo-catalysée ont été conçues pour conduire en une seule étape réactionnelle au squelette de molécules naturelles complexes.

En particulier, la réaction de Heck-Mizoroki[27] a été fortement employée pour la préparation de squelettes de produits naturels complexes, à partir de dérivés polyalcèniques. La fonction alcène étant utilisée comme « point de pivot » demeure le siège des insertions migratoires permettant la translation du métal au cours de la cascade. A titre d'exemple, des séquences en cascade pallado-catalysées ont été proposées pour les synthèses totales du taxol, actuellement en oncologie[28], de la (±)-dehydrotubifoline[29], de stéroïdes[30] ou plus récemment de la (+)-Esermethole[31] et de la Dragmacidin E[32] (Schéma 12).

---

[25] (a) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino reactions in organic synthesis*, Wiley-VCH : **2006**, 672, ISBN : 978-3-527-29060-4. (b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *2*, 131. (c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996,** *96*, 115. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143. (e) Ho, T.-L. *Tandem organic reactions*, Wiley, New York : **1992**, 502, ISBN : 978-0-471-57022-6. (f) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103. (g) Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959.
[26] Pour exemples : (a) Dagoneau, D.; Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 760. (b) Sato, S. ; Sakata, K.; Hashimoto, Y.; Takikawa, H.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12608. (c) Chen, B.; Müller, R.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12755. (d) Hüttel, S.; Testolin, G.; Herrmann, J.; Planke, T.; Gille, F.; Moreno, M.; Stadler, M.; Brönstrup, M.; Kirschning, A.; Müller, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12760.
[27] (a) Borowitz, I. J.; Williams, G. J.; Gross, L.; Beller, H.; Kurland, D.; Suciu, N.; Bandurco, V.; Rigby, R. D. G. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 581. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
[28] Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.
[29] (a) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030. (b) Rawal, V. H.; Michoud, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5583.
[30] *Zhang, Y.; Wu G. Z.; Agnel, G.; Negishi, E. I. J. Am. Chem. Soc.* ***1990****, 112, 8590.*
[31] (a) Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* ***2015****, 137,* 16028. (b) Brossi, A.; Pei, X.-F. *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Chapter 3 : Biological Activity of Unnatural Alkaloid Enantiomers* Elsevier : **1998**, *50*, 109, ISBN : 978-0-12-469550-4.
[32] Inoue, N.; Nakano, S.-I.; Harada, S.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2787.

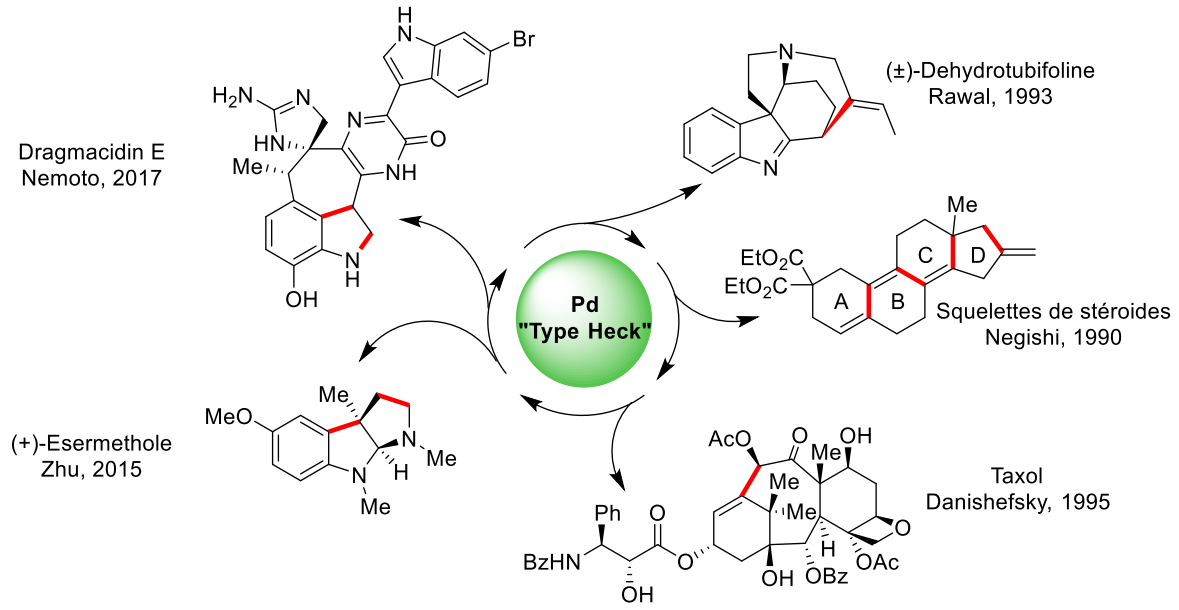


Schéma 12 : Le palladium dans les réactions en cascade pour la synthèse de dérivés naturels

L'équipe d'Ohno a notamment proposé la préparation en une seule étape du squelette de la Jaspine B, isolée de l'éponge marine *Jaspis sp*, connue pour ses activités anticancéreuses[33], et ce à partir d'un dérivés allénique bromé et porteur d'une fonction aminoalcool (Schéma 13).[34]

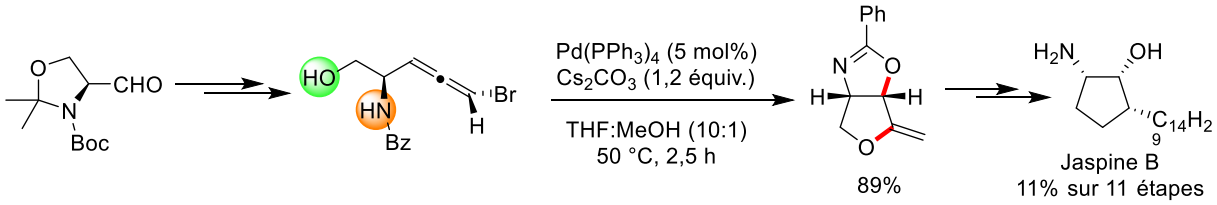


Schéma 13 : La synthèse de la Jaspine B via l'utilisation d'un pivot allène

Un second exemple remarquable porte sur la synthèse originale de la Linoxépine, composé de la famille des lignanes, récemment proposée par l'équipe de Tietze[35]. La cascade réactionnelle pallado-catalysée permet en une seule étape la construction de deux cycles *via* les fonctions alcènes et alcynes, comme double point de pivot. Ces molécules sont connues depuis longtemps pour présenter des activités immunosuppressives, d'inhibition de la croissance tumorale et antimicrobienne (Schéma 14).[36]

[33] Salma, Y.; Lafont, E.; Therville, N.; Carpentier, S.; Bonnafé, M.-J.; Levade, T.; Génisson, Y.; Andrieu-Abadie, N. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 477.
[34] (a) Inuki, S.; Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4478. (b) Inuki, S.; Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3831.
[35] Tietze, L. F.; Duefert, S.-C.; Clerc, J.; Bischoff, M.; Maaβ, C.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3191.
[36] MacRae, W. D.; Towers, G. H. N. *Phytochemistry* **1984**, 23, 1207.

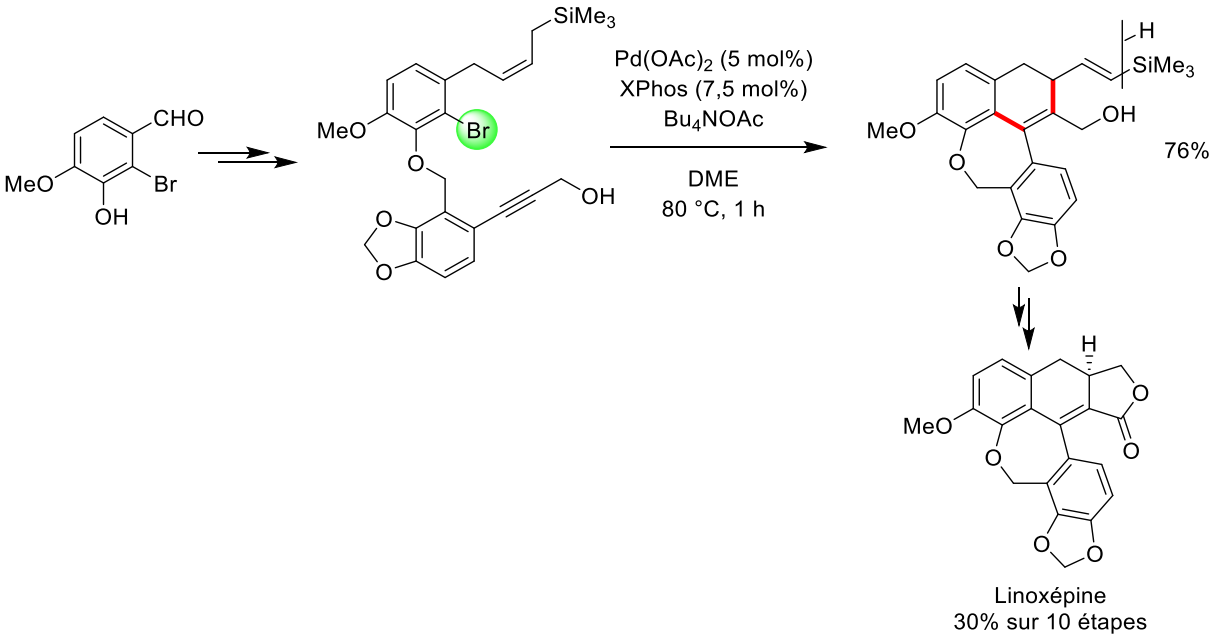


Schéma 14 : La synthèse de la Linoxépine, par l'intermédiaire de pivots alcène et alcyne

2. b. c. La construction et construction/fonctionnalisation d'hétérocycles : La cascade réactionnelle type

La catalyse par les métaux de transition est fortement employée pour proposer des voies de synthèse expéditive d'accès aux hétérocycles aromatiques et non aromatiques pour la production constante de molécules bio-actives à visée pharmaceutique et phytosanitaire.

La technique de construction et de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles aromatiques et non aromatiques la plus populaire est la séquence pallado-catalysée présentée dans le Schéma 15. Elle repose sur une réaction de carbo- ou hétéropalladation intramoléculaire suivie d'une réaction de terminaison avec un réactif externe permettant de relarguer le métal de transition.

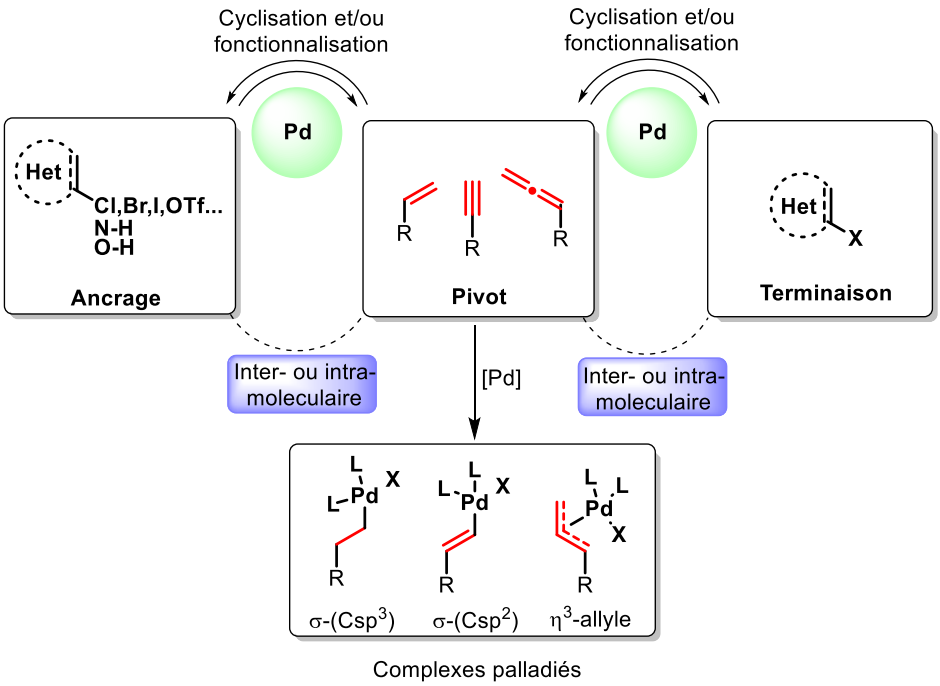


Schéma 15 : Concept de la cascade catalysée par le palladium

De façon générale, seuls trois types de pivots sont utilisés de manière courante. Les *alcènes*, les *alcynes*, et les *allènes*, aillant pour point commun de comporter une liaison π, siège de la réaction d'insertion-migratoire des complexes métalliques. Ces derniers conduisent notamment à la génération de divers complexes palladiés σ-(Csp^3), σ-(Csp^2) et η^3-allyle respectivement.

Le point d'ancrage du métal, consiste en une réaction de métallation catalytique. Les fonctions halogénées ou « pseudo-halogénées » (tels que des triflates) sont les plus utilisées pour l'ancrage du métal par insertion oxydante. Une seconde approche moins fréquente consiste à opérer l'ancrage par amino- ou oxypalladation des fonctions alcool et amines.[37]

Les réactions de terminaisons, quant à elles, peuvent être très variées et dépendent étroitement du complexe métallique généré après la cyclisation. Pour les constructions simples, les cycles catalytiques sont terminés par des réactions de *β*-élimination (la *β*H-élimination en très grande majorité) ou de proto-démétallation. Par contre, une fonctionnalisation finale peut être réalisée avec des nucléophiles, des organométalliques, par oxydation *via* l'emploi d'agents oxydants tels que les iodes hypervalents, ou encore à l'aide d'alcènes ou d'alcynes, et ce par le biais de processus variés, apparentés aux réactions de couplage croisé, de couplage de Heck, de réaction de Tsuji-Trost ou de séquence d'oxydation/élimination réductrice (Pd^{II}-Pd^{IV}-Pd^{II}) (Schéma 16).

[37] Negishi, E.-I.; de Meijere, A. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Chapitre 4*, Wiley : **2002**, 1369, ISBN : 978-0471315063

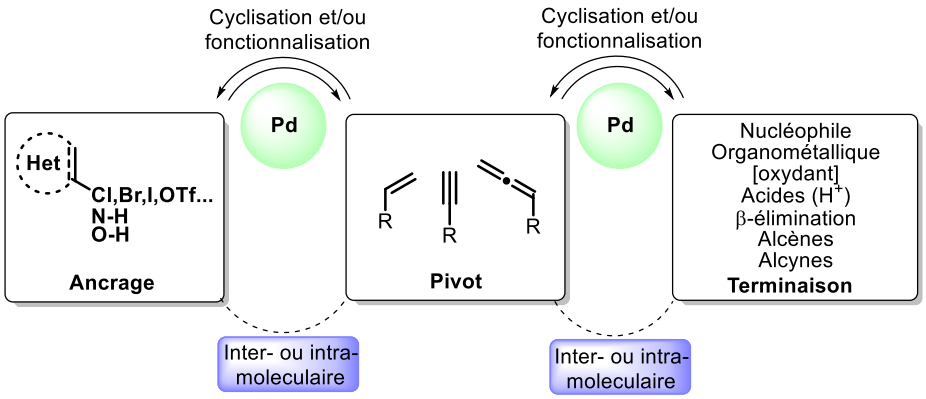


Schéma 16 : Points de terminaison variés

A ce jour, de nombreuses méthodologies de construction d'hétérocycles aromatiques et non aromatiques ont été proposées selon la cascade 'type' présentée ci-dessus. A titre d'exemple nous avons ciblé quelques méthodologies de préparation des dérivés indoliques avec des points d'ancrage, de pivots et de terminaisons variées qui conduisent à des substitutions différentes (Schéma 17).[38]

[38] (a)Gathergood, N.; Scammells, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 921. (b) Zhang H.-C.; Ye, H.; Moretto, A. F.; Brumfield, K. K.; Maryanoff, B. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 89. (c) Alvarez, R.; Martinez, C.; Madich, Y.; Denis, J. G.; Aurrecoechea, J. M.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12746.

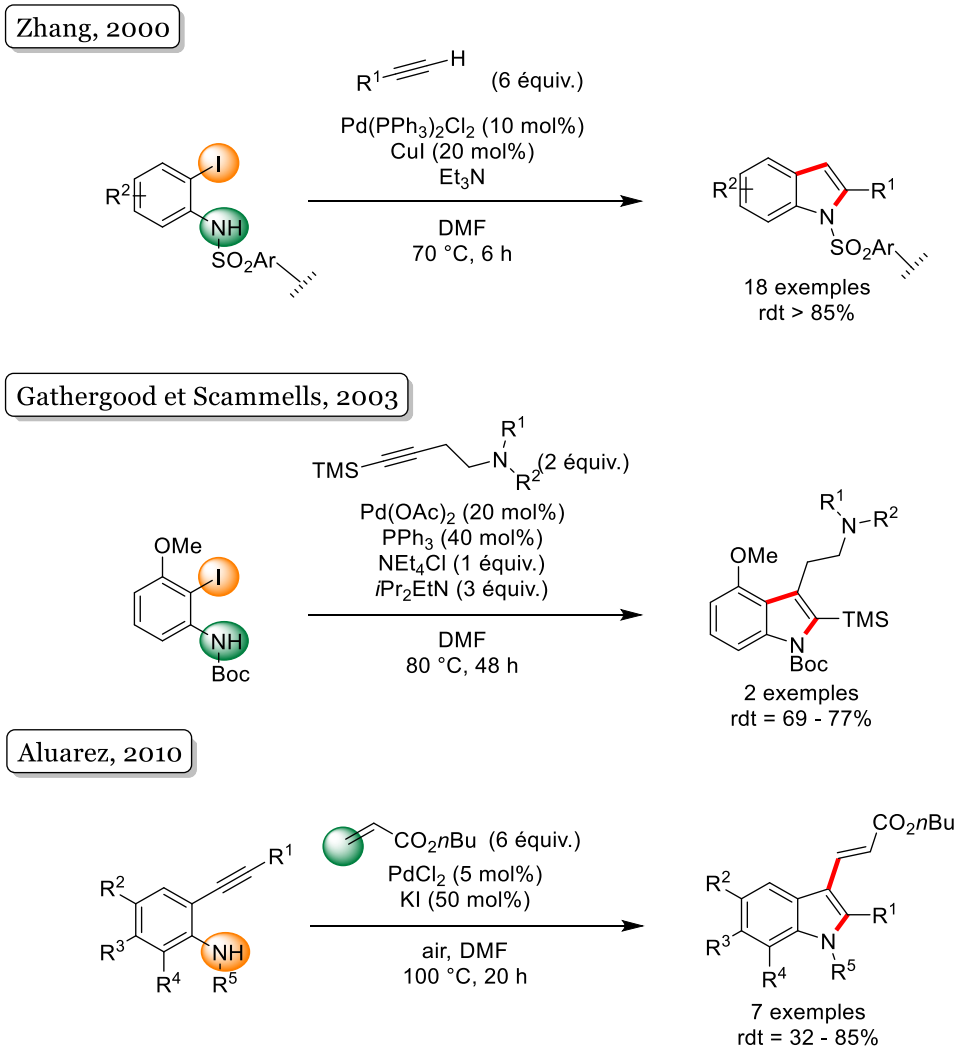


Schéma 17 : Exemples de réactions en cascade pour la synthèse de composés indoliques

I. 3. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles incorporant des processus innovants de métallation catalytique de liaisons C-H et C-CO_2H

Les liaisons C-CO_2H et bien sûr davantage les liaisons C-H sont abondamment présentes dans les molécules organiques. Aussi les procédés de métallation catalytique de ces deux liaisons représentent l'un des plus grands défis du chimiste organicien contemporain, notamment pour soulever deux enjeux méthodologiques majeurs.

Un premier enjeu repose sur le développement de techniques de fonctionnalisation moléculaire alternatives aux couplages croisés, plus économes en étapes de synthèse et en atomes, mais également innovantes en termes de sélectivité. Lorsque le site atteint s'avère peu accessible par l'utilisation des procédés standards de transformation chimique voire même

inédit. Plusieurs revues reportent les nombreux travaux réalisés dans ce domaine de recherche y compris par notre groupe.[39,20a,21a,21b]

Le second enjeu est l'élaboration de nouveaux plans de construction et de construction/fonctionnalisation de molécules organiques simples et complexes à partir de produits de départ moins sophistiqués et plus facile d'accès. En particulier les efforts portent actuellement sur l'incorporation de processus de fonctionnalisation C-H et C-CO_2H dans la séquence réactionnelle standard de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles aux deux points d'ancrage et de terminaison (Schéma 18).

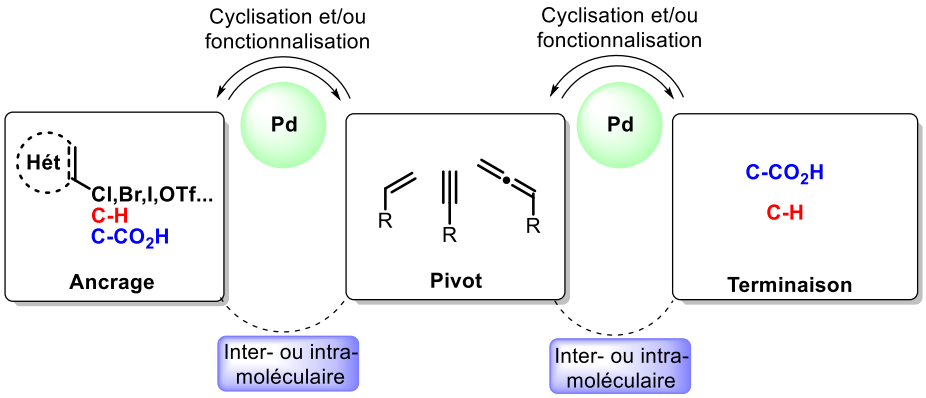


Schéma 18 : Cascade contemporaine de construction/fonctionnalisation incorporant des processus de métallation catalytique des liaisons C-H et C-CO_2H

Ce travail de thèse s'inscrit dans cet objectif. C'est pourquoi, après avoir décrit les principaux processus de métallation catalytique des liaisons C-CO_2H et de C-H, un état des lieux exhaustif des cascades actuellement développées dans ce domaine de recherche sera exposé.

I. 3. a. Présentation des–processus de métallation catalytique des liaisons C-CO_2H et C-H

De façon générale, les procédés d'activation par les complexes métalliques des liaisons C-H et C-CO_2H sont variés et s'apparentent à des cas particuliers des processus généraux, cités dans le premier paragraphe, que sont les échanges de ligand et l'insertion des métaux. Elle implique l'interaction directe du métal avec les liaisons C-H et C-CO_2H, conduisant par déproto- ou décarboxymétallation à un nouveau complexe organométallique (M-C).

Plusieurs voies d'activation des liaisons C-H sont envisageables selon la nature et le degré d'oxydation du métal telles que l'addition oxydante, la métathèse de liaison σ et la métallation électrophile (Schéma 19a). La décarboxymétallation procède classiquement par *ipso*-décarboxylation/métallation concertée (Schéma 19b).

[39] Théveau, L.; Querolle, O.; Dupas, G.; Hoarau, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4375.

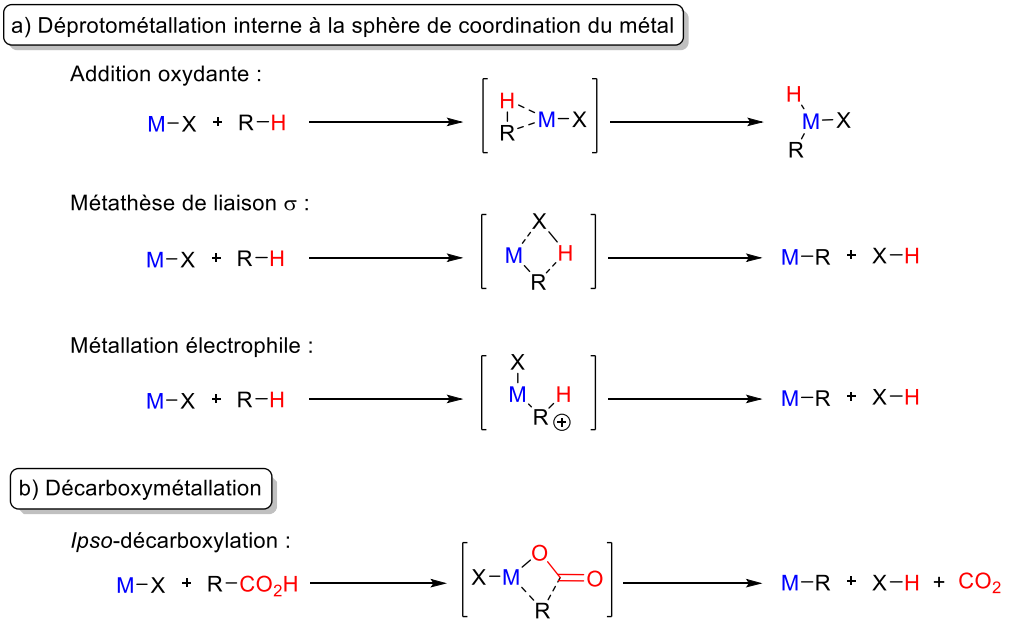


Schéma 19 : Processus de métallation catalytique de liaisons C-H et C-CO_2H

I. 3. b. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles pallado-catalysées intégrant des processus de métallation catalytique de liaisons C-H

3. b. a. Construction d'hétérocycles impliquant une réaction de fonctionnalisation directe pallado-catalysée de liaisons C-H intramoléculaire et utilisant des dérivés halogénés et des iodes hypervalents comme agents de fonctionnalisation

a. Emploi de dérivés halogénés comme partenaire de couplage (R-X)

L'utilisation pour partenaires de fonctionnalisation de dérivés (pseudo)halogénés (R-X), a été décrite pour la première fois par le groupe de Zhu en 2006.[40] Elle consiste en la synthèse d'oxindoles 3-alkylidène avec un contrôle total de la stéréosélectivité (*E*) (Schéma 20a). La séquence catalytique débute par d'addition oxydante de la liaison C-X sur le Pd^0, suivie d'un processus d'insertion migratoire sur la fonction alcyne et est achevée par une réaction de vinylation directe intramoléculaire du noyau aromatique.

Inspirées par la séquence de Zhu, les équipes de Wu et Gong ont proposé la préparation d'isoindoles à partir de dérivés d'alkynylimines (Schéma 20b).[41]

L'année dernière, les équipes de Soulé et Doucet ont mis également au point une cascade réactionnelle catalysée au Pd^0 de synthèse de tetrahydroquinoléïnes fonctionnalisées

[40] Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4927.
[41] Chen, Z.; Zhu, J.; Li, S.; Wu, Y.; Gong, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 325.

par des (hétéro)aryles en utilisant des chlorures de sulfonyles comme agent de couplage (Schéma 20c).[42]

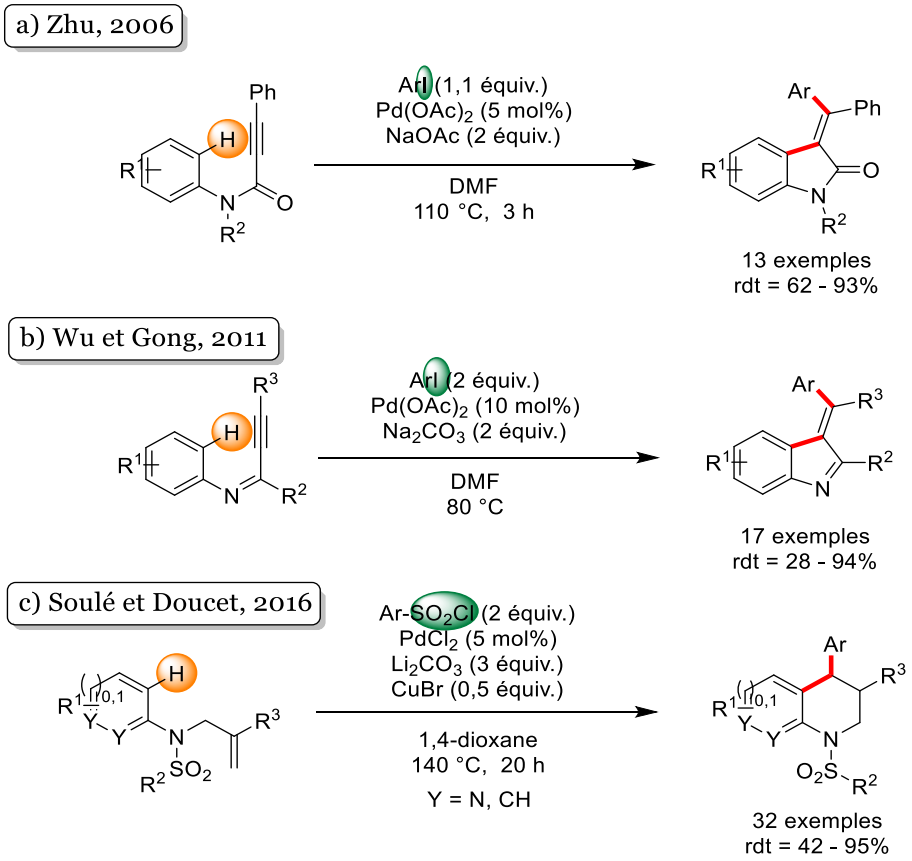


Schéma 20 : Construction d'hétérocycles par fonctionnalisation directe de liaisons C-H intramoléculaire et utilisant des dérivés halogénés comme agents de fonctionnalisation

b. Utilisation d'iodes hypervalents comme agent de fonctionnalisation

La première utilisation de composés d'iodes hypervalents comme agent de fonctionnalisation dans une réaction en cascade pallado-catalysée de construction d'hétérocycles impliquant une étape de métallation catalytique de la liaison C-H d'aryles a été développée en 2008 par le groupe de Li.[43] Elle a permis l'accès aux oxindoles 3-ylidène diversement arylés, issus des dérivés d'iodonium d'aryle (Schéma 21a). L'équipe de Zhu a ensuite proposé une méthodologie de synthèse d'oxindoles acétylés en utilisant le PIDA (phenyliododiacétate) (Schéma 21b).[44] L'année suivante, l'équipe de Greaney a proposé en 2011,[45] la construction de tétracycliques indoliques à partir d'alcynes, à l'aide de sels d'iodonium tétrafluoroborate (Schéma 21c).

[42] Yuan, K.; Soulé, J.-F.; Dorcet, V.; Doucet, H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8121.
[43] Tang, S.; Peng, P.; Zhong, P.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5476.
[44] Jaegli, S.; Dufour, J.; Wei, H.-L.; Piou, T.; Duan, X.-H.; Vors, J.-P.; Neuville, L.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4498.
[45] Lopez Suarez, L.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7992.

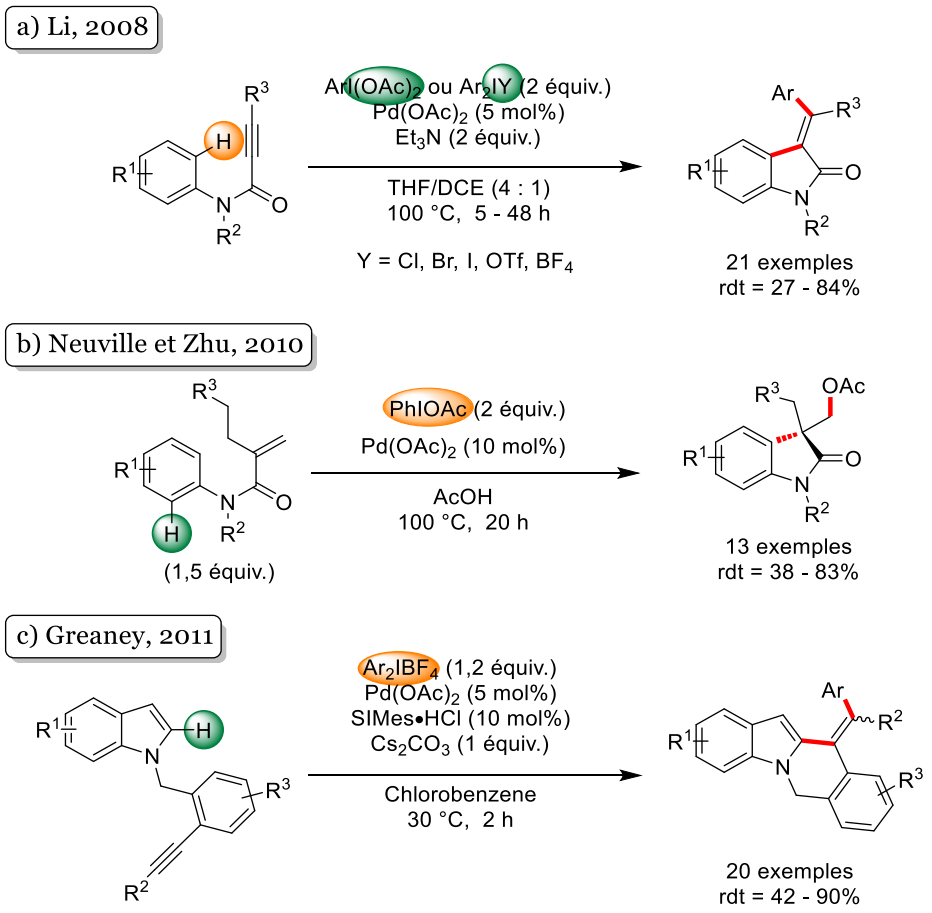


Schéma 21 : Construction d'hétérocycles par fonctionnalisation directe de liaisons C-H intramoléculaire et utilisant des iodes hypervalents comme agents de fonctionnalisation

3. b. b. Constructions d'hétérocycles *via* une séquence addition oxydante/carbopalladation intramoléculaire, achevée par fonctionnalisation directe de liaisons C-H

Dans le contexte général de développement de l'équipe de Fagnou des réactions d'arylation directe de liaisons C-H d'aromatiques et d'hétérocycles pallado-catalysées, une preuve de concept de réaction en cascade de construction d'hétérocycles terminée par alkylation directe d'hétérocycles a été proposée.[46] En particulier, les travaux ont porté sur la construction de dihydrobenzofuranes, de dihydroindoles, et d'oxindoles, suivant une séquence d'addition oxydante/carbopalladation intramoléculaire, *via* un processus de Heck, terminée par la fonctionnalisation directe de liaisons C-H de 1,3-diazoles et de thiophènes (Schéma 22a).[47] De façon intéressante, la formation de l'isochromane a été observée au cours de cette étude, dont l'origine serait due une translation du palladium sur le noyau aromatique, conduisant à l'incorporation de l'hétérocycle en position *péri*.

[46] René, O.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4560.
[47] (a) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496. (b) Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570.

Les équipes de Cui et de Jia ont ensuite étendu le concept à la construction d'une gamme élargie d'hétérocycles de tailles variées et utilisant également des 1,3-diazoles pour la réaction d'hétéroarylation finale (Schéma 22b).[48]

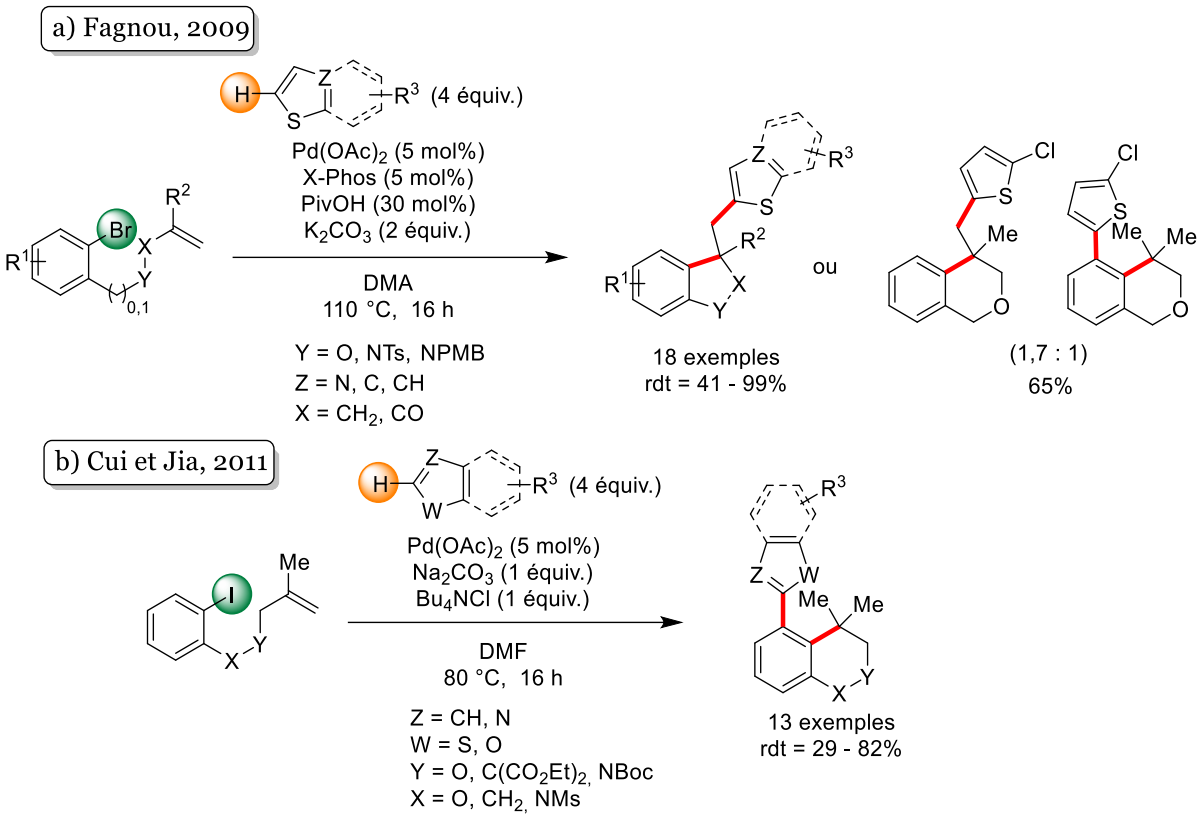


Schéma 22 : Cascades réactionnelles pallado-catalysées d'addition oxydante/carbopalladation/fonctionnalisation directe de liaison C-H d'hétérocycles

Plus récemment, l'équipe de Zhu a proposé une séquence d'addition oxydante/carbopalladation intramoléculaire/fonctionnalisation C-H d'oxadiazoles pour la construction/hétéroarylation d'oxindoles avec, pour la première fois, un contrôle de la stéréochimie du centre asymétrique généré (Schéma 23).[31a] La méthodologie a ensuite permis de proposer une nouvelle synthèse totale asymétrique de deux produits naturels, l'(+)-esermethole, précurseur de la (+)-physotigmine.

[48] (a) Lu, Z.; Cui, Y.; Jia, Y. *Synthesis* **2011**, *16*, 2595. (b) Lu, Z.; Hu, C.; Guo, J.; Li, J.; Cui, Y.; Jia, Y.*Org. Lett.* **2010**, *12*, 480.

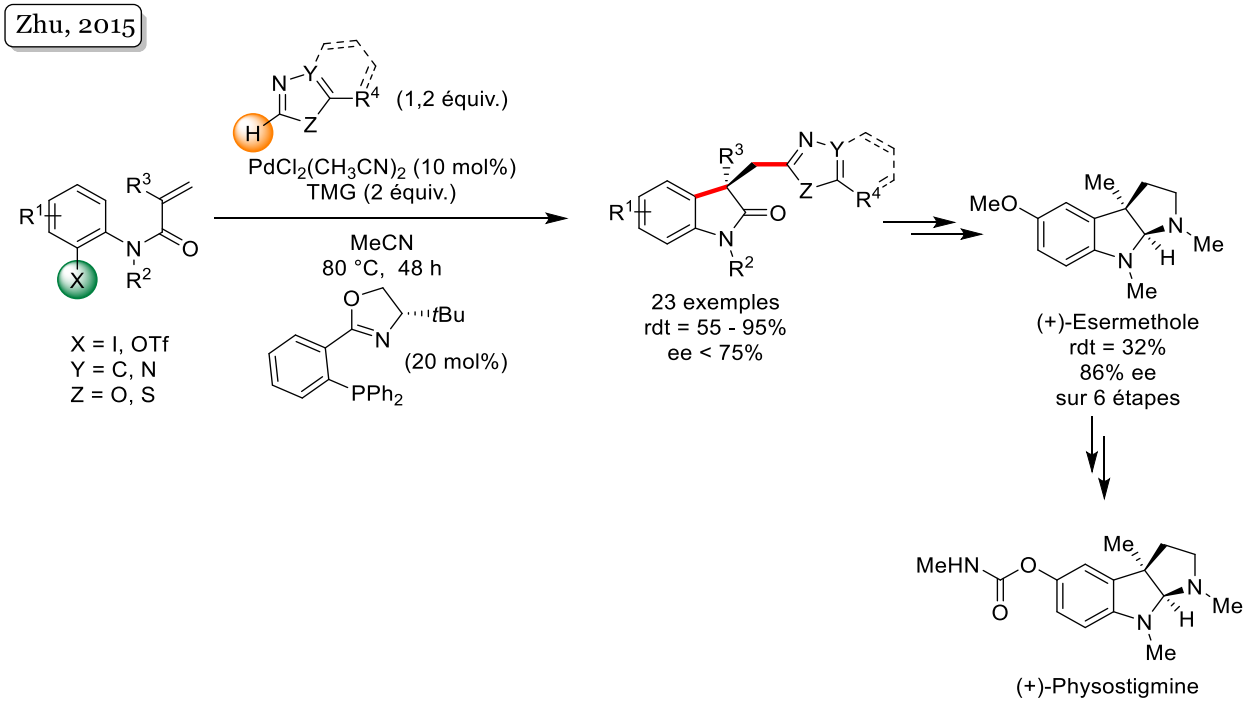


Schéma 23 : Utilisation de réaction en cascade impliquant une étape de métallation catalytique de la liaison C-H d'hétéroaromatique pour la synthèse de composés naturels

La même équipe propose l'année suivante une cascade similaire mais incorporant une étape d'α-insertion le *t*-butylisocyanide avant l'étape ultime de fonctionnalisation directe de liaison C-H de 1,3,4-oxadiazoles (Schéma 24a).[49]

Selon le même principe réactionnel développé par les équipes de Fagnou et de Zhu, les équipes de Xu et Liang[50] ainsi que de Sharma et de Van der Eycken[51] ont par la suite proposé les constructions d'oxindoles et de dihydrobenzofuranes terminées par arylation directe de liaisons C-H d'arènes polyfluorés ou d'1,3-diazoles variés (Schéma 24b et c).

[49] Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9714.
[50] Wu, X.-X.; Chen, W.-L.; Shen, Y.; Chen, S.; Xu, P.-F.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1784.
[51] Sharma, U. K.; Sharma, N.; Kumar, Y.; Singh, B. K.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 481.

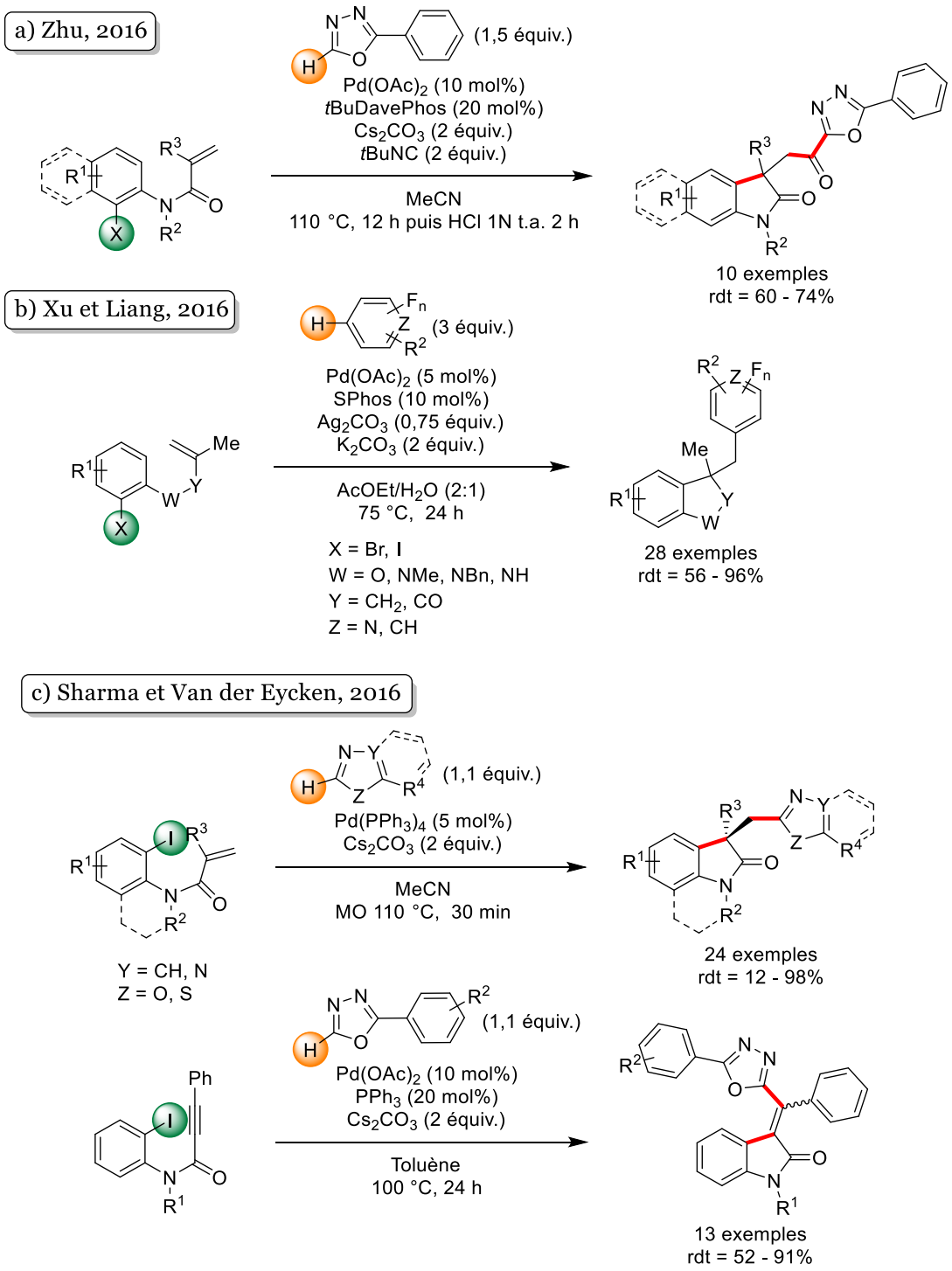


Schéma 24 : Réactions en cascade récentes impliquant la métallation catalytique de la liaison C-H d'hétéroaromatiques pour la fonctionnalisation

3. b. c. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse Pd^{II}/Pd^{IV} à l'aide d'oxydants ou par addition et transfert mono-électroniques (SET) de radicaux

L'équipe de Liu a proposé la préparation d'oxindoles 3,3'-disubsitutés trifluorométhylés en employant le $TMSCF_3$ (réactif de Ruppert) comme agent de fonctionnalisation (Schéma 25a).[52] Les auteurs ont soumi une séquence originale de métallation catalytique comme étape d'ancrage métallique suivie d'une insertion-migratoire intramoléculaire. Le complexe σ-alkylpalladié obtenu est finalement oxydé au degré d'oxydation IV par le $TMSCF_3$ pour conduire à l'incorporation d'un groupement trifluorométhyle après élimination réductrice. L'emploi d'un acide de Lewis $Yb(OTf)_3$, a notamment permis d'accroitre les performances réactionnelles.

L'équipe de Wang a ensuite étendu la méthodologie en proposant la construction d'oxindoles en utilisant l'iododifluorométhylarylsulfone comme agent de fonctionnalisation. Toutefois, les auteurs ont proposé cette fois une séquence d'addition de radicaux arylsulfoxyde suivie d'une réaction de transfert mono-électronique (SET) intramoléculaire sur le noyau aromatique (Schéma 25b).[53] La même année l'équipe de Li a développé une séquence réactionnelle similaire à celle de Wang en utilisant des radicaux alkyles générés à partir d'halogénures d'alkyles à l'aide du couple redox Pd^0/Ag^I (Schéma 25c).[54] Bien que l'utilisation de scavengers tels que le BHT et le TEMPO ai permis de mettre en évidence la présence de radicaux, l'implication d'un cycle catalytique standard de type Pd^0/Pd^{II} n'a pas pu être totalement écartée. Plus récemment, l'équipe de Duan a également montré que cette réaction pouvait être réalisée sans l'emploi d'agent oxydant (Schéma 25d).[55]

[52] Mu, X.; Wu, T.; Wang, H.-Y.; Guo, Y.-L.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 878.
[53] Wang, J.-Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Bao, Y.; Zhang, X.; Xu, Y.-M.; Wang, X.-S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4108.
[54] Fan, J.-H.; Wei, W.-T.; Zhou, M.-B.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6650.
[55] Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 860.

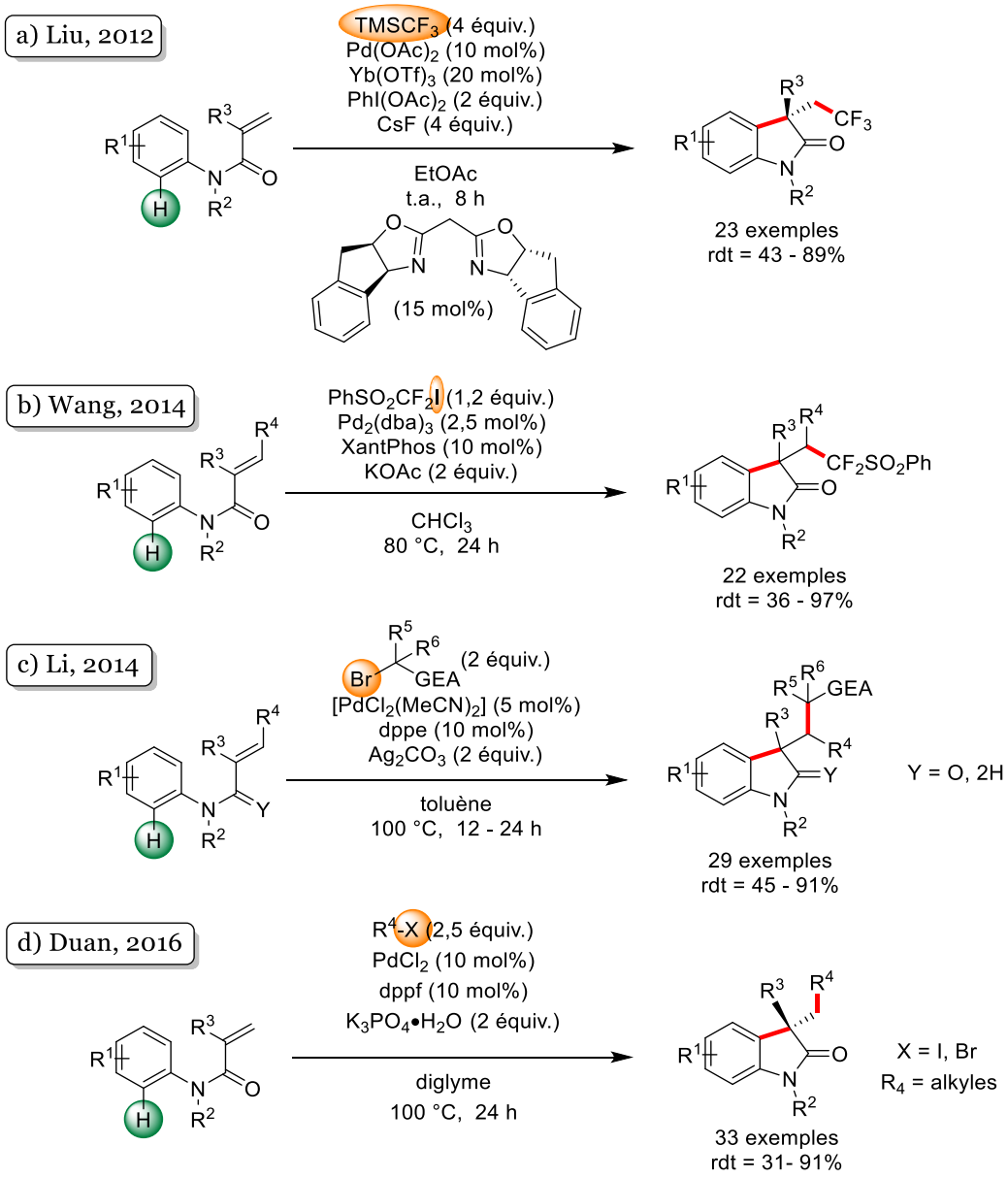


Schéma 25 : Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles intégrant une réaction de fonctionnalisation de la liaison C-H par catalyse Pd^{II}/Pd^{IV} ou transfert mono-électronique (SET) de radicaux

3. b. d. Construction et multifonctionnalisation d'hétérocycles

L'équipe de Zhu a exposé une séquence en un seul pot de couplage de Sonogashira suivi de la construction / fonctionnalisation d'oxindoles 3-arylidènes précédemment développée, présentée dans le Schéma 20a (Schéma 26a).[56] Par ailleurs, la synthèse en cascade d'oxindoles initialement proposée (Schéma 20a) a également été simplifiée en réalisant dans un seul pot la préparation *in situ* des arylproynamides par couplage pallado-catalysé de Buchwald-Hartwig[57] (Schéma 26b).[58]

Le groupe de Li a, de plus, étendue la méthodologie initiale de construction/fonctionnalisation d'oxindoles (Schéma 26a) en proposant d'ajouter dans le même pot une réaction de *N*-arylation ou *N*-alkylation de type Buchwald-Hartwig (Schéma 26c).[59] Plus récemment, une cascade originale a été proposée par les équipes de Schoenebeck et Lautens pour la construction de d'indoles et de benzofuranes benzylés qui permet une double fonctionnalisation directe des positions *ortho* du noyau aromatique (Schéma 26d).[60]

[56] Pinto, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3355.
[57] Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101.
[58] Pinto, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3602.
[59] Song, R.-J.; Liu, Y.; Li, R.-J.; Li, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3912.
[60] Ye, J.; Shi, Z.; Sperger, T.; Yasukawa, Y.; Kingston, C.; Schoenebeck, F.; Lautens, M. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 361.

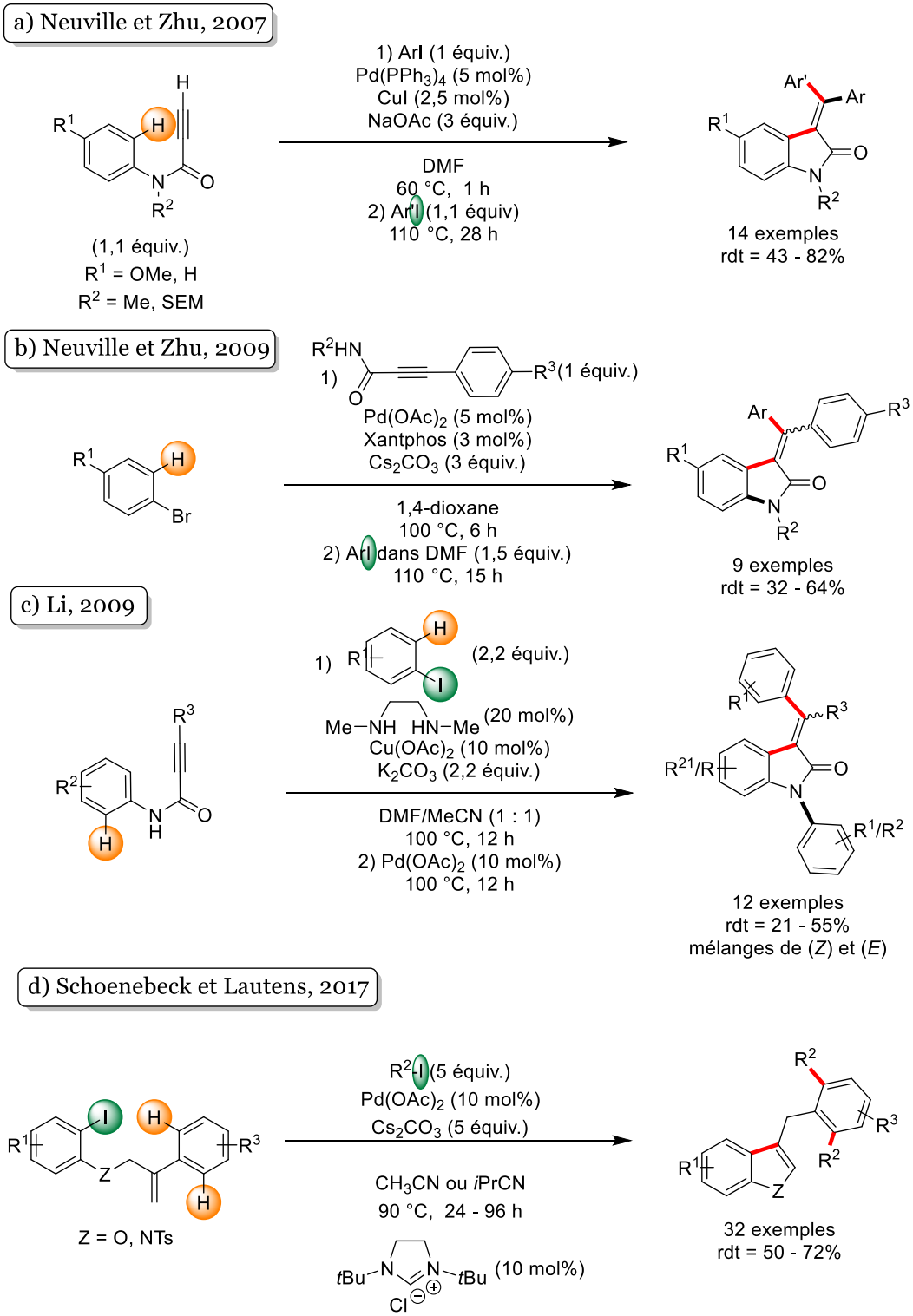


Schéma 26 : Construction/multi-fonctionnalisation d'hétérocycles impliquant une ou des réactions de fonctionnalisations directes de liaisons C-H

3. b. e. Construction et fonctionnalisation d'hétérocycles *via* une réaction d'oxy-, d'aza- et d'iminopalladation intra- ou intermoléculaire suivie d'une fonctionnalisation directe de liaisons C-H intra- ou intermoléculaire

Les équipes de Wang et de Li ont mis en avant, en 2008, une séquence originale de synthèse d'oxindoles 3-ylidènes basée sur une première étape d'amidopalladation d'un alcyne suivie d'une réaction d'alcénylation intramoléculaire en utilisant l'iodonium $PhI(OAc)_2$ comme agent oxydant (Schéma 27a).[61] A partir de la même famille d'alcynes aromatiques, l'équipe de Wang a ensuite engagé des acides carboxyliques pour un processus d'oxypalladation suivie de la construction de l'oxindole par réaction de vinylation directe de la liaison C-H du noyau aromatique (Schéma 27b).[62]

En 2009, l'équipe de Michael a élaboré la construction standard d'hétérocycles azotés à 5 et 6 chaînons par réaction d'aminopalladation intramoléculaire suivie de l'incorporation de dérivés benzéniques par réaction d'arylation directe de la liaison C-H (Schéma 27c).[63]

Cette année, l'équipe de Zhu a réussi à étendre la réaction asymétrique de Narasaka-Heck en engageant avec succès le complexe palladié issu de la réaction d'iminopalladation intramoléculaire dans une réaction d'alkylation directe de liaisons C-H de 1,3,4-oxadiazoles. Cette séquence catalytique conduit aux 3,4-dihydro-pyrroles substitués par un groupement oxadiazolylméthyle avec le contrôle du centre d'asymétrie généré (Schéma 27d).[64]

[61] Tang, S.; Pi, S.-F.; Liang, Y.; Wang, N.-X.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1179.
[62] Tang, S.; Peng, P.; Wang, Z.-Q.; Tang, B.-X.; Deng, C.-L.; Li, J.-H.; Zhong, P.; Wang, N. X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1875.
[63] (a) Rosewall, C. F.; Sibbald, P. A.; Liskin, D. V.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488. (b) Sibbald, P. A.; Rosewall, C. F.; Swartz, R. D.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945.
[64] Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9577.

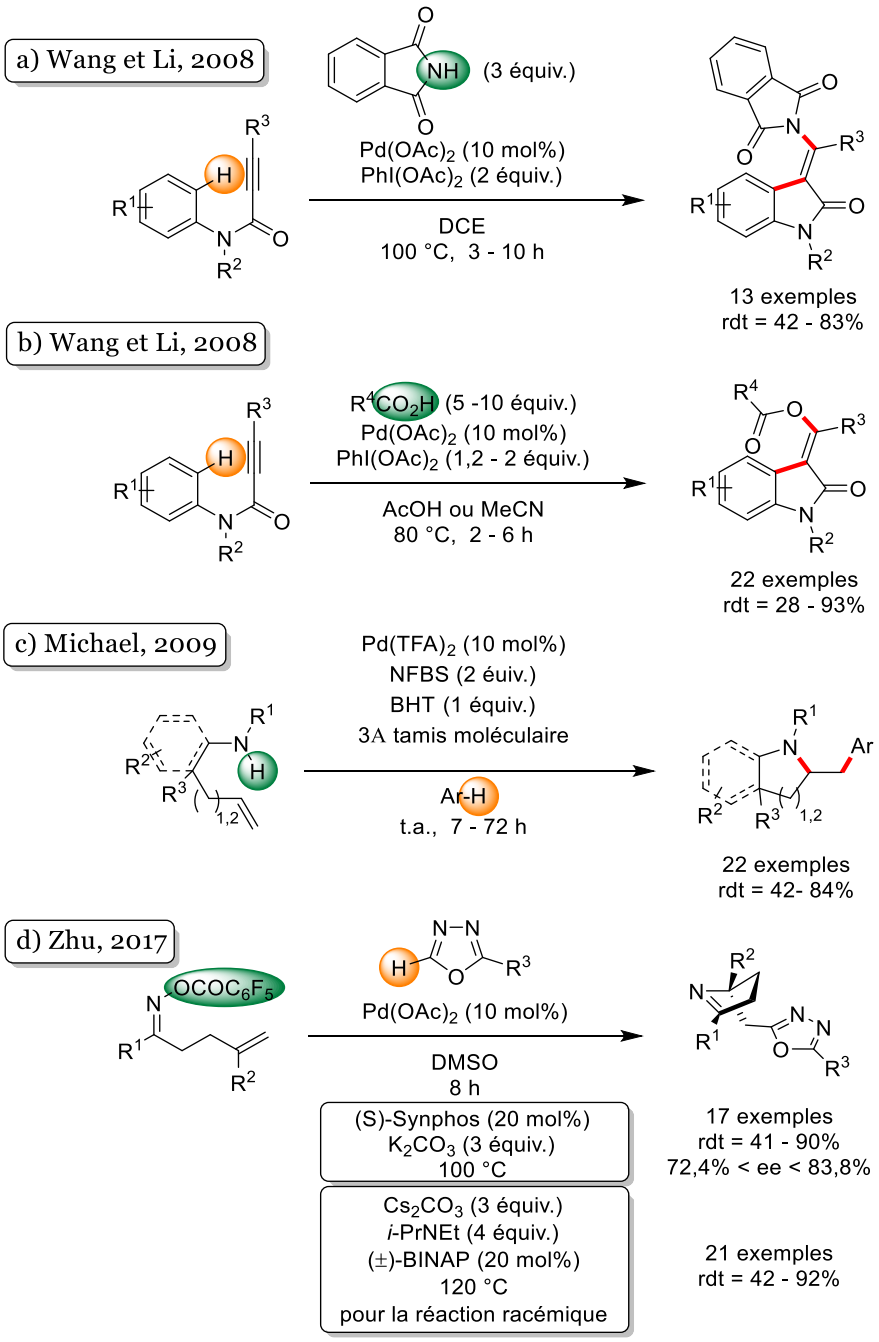


Schéma 27 : Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles via une réaction d'hétéropalladation et une réaction de fonctionnalisation directe de la liaison C-H

3. b. f. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycle impliquant un double processus de fonctionnalisation directe de liaison C-H (de type CH/CH ou couplage déhydrogénant)

L'incorporation de processus de métallation catalytique au sein des réactions en cascade en amont et en aval de la séquence de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles permet de simplifier davantage les schémas rétrosynthétiques. Ce domaine de recherche est encore très peu étudié. En effet nous avons pu recenser trois exemples dans la littérature, présentés dans le Schéma 28. Toutefois cette liste n'est certainement pas exhaustive, se heurtant à la difficulté de recherches spécifiques et ciblées d'une séquence catalytique et non d'une structure déterminée.

Les construction/fonctionnalisation d'oxindoles et d'1(*2H*)-isoquinoléïnones arylées impliquant une double fonctionnalisation de liaisons C-H ont été décrites par l'équipe de Li en 2009 (Schéma 28a).[65]

L'équipe de Liu, en 2011, a présenté une séquence pallado-catalysée de préparation d'oxindoles cyanoéthylés intégrant des réactions de fonctionnalisation directe de liaisons C-H du noyau aromatique à partir de cyanoalcanes, utilisés comme agent de fonctionnalisation (Schéma 28b).[66] Une catalyse Pd^{II}/Pd^{IV} a été retenue avec l'utilisation d'AgF et le $MgSO_4$ comme bases et de $PhI(OPiv)_2$ comme oxydant.

Le dernier exemple concerne la préparation de dihydrobenzofuranes et 2H-chromanes allylés a été soumise cette année par l'équipe de Jiang et Li.[67] La séquence catalytique impliquant la fonctionnalisation de deux liaisons C-H est apparentée à une double réaction de Fujiwara-Moritani[68] réalisée en cascade, et ce de façon intra- puis intermoléculaire en utilisant le couplage $Cu(OAc)_2/O_2$ associé à la benzoquinone comme oxydants (Schéma 28c).

[65] Tang, D.-J.; Tang, B.-X.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6749.
[66] Wu, T.; Mu, X.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12578.
[67] Gao, Y.; Gao, Y.; Wu, W.; Jiang, H.; Yang, X.; Liu, W.; Li, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 793.
[68] Moritani, I. ; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.

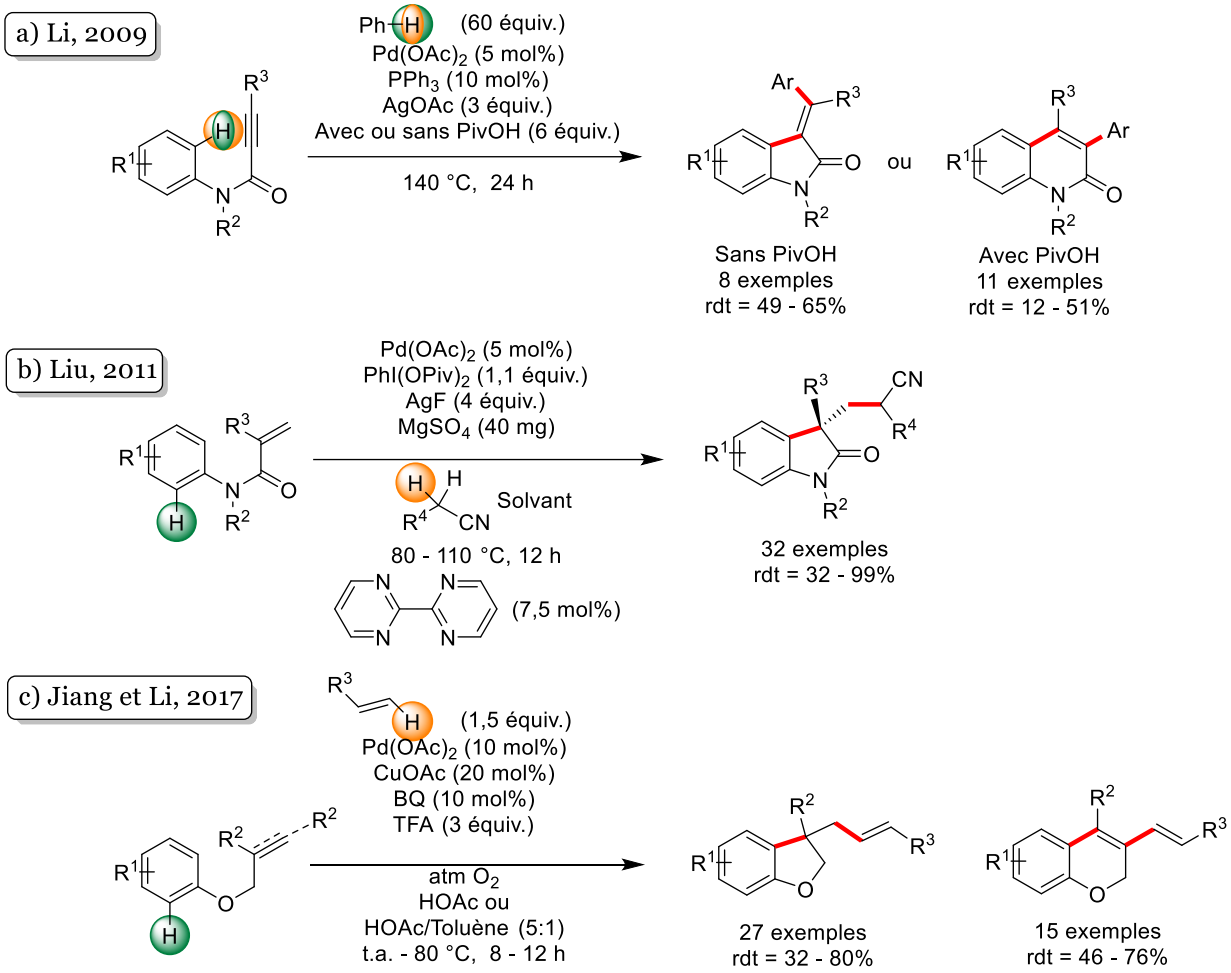


Schéma 28 : Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles impliquant un double processus de fonctionnalisation directe de liaisons C-H

I. 3. c. Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles pallado-catalysées intégrant des processus de métallation catalytique de liaisons C-CO_2H

Les processus de métallation décarboxylantes de liaisons C-CO_2H sont encore très rarement impliqués dans les réactions en cascade pallado-catalysées. De construction/fonctionnalisation de molécules. Les deux exemples actuellement recensés dans la littérature, proposés par les équipes de Liang et Jing[69] en 2016 puis Yixia[70] en 2017, concernent exclusivement l'emploi d'acides propioliques comme agent de fonctionnalisation (Schéma 29). Le mécanisme avancé consiste en l'insertion oxydante de la liaison carbone-halogène sur le palladium, suivie d'une insertion migratoire dans la liaison π de l'indole, puis, le σ-complexe palladié généré est engagé dans un processus de métallation décarboxylante suivie d'une élimination réductrice.

[69] Chen, S.; Wu, X.-X.; Wang, J.; Hao, X.-H.; Xia, Y.; Shen, Y.; Jing, H.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4016.
[70] Yonggang, W.; Renrong, L.; Jianrong, G.; Yixia, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 691.

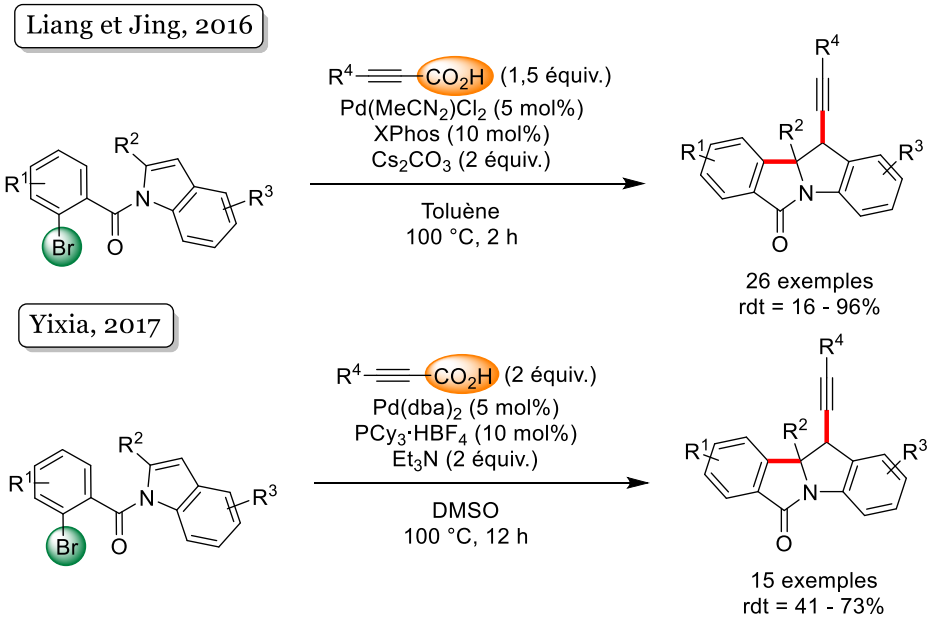


Schéma 29 : Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles tétracycliques impliquant une réaction d'alcènylation décarboxylante.

I. 4. **Conclusion**

L'étude bibliographique précédente a révélé que le développement des réactions de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles pallado-catalysées impliquant une ou plusieurs réactions de fonctionnalisation directe de liaisons C-H et C-CO_2H reste un domaine de recherche très contemporain et en plein essor. Par ailleurs les méthodologies sont actuellement centrées sur l'utilisation de dérivés d'alcènes et d'alcynes, les dérivés alléniques et les allènamides en particulier n'ont pas encore été employés.

II. Le sujet de thèse sur la construction et fonctionnalisation avec les allènamides, par le biais de cascades de type : [CX-CH] ou [CX-CCO_2H]

II. 1. **Analyse bibliographique et programme de recherche**

Dans ce contexte bibliographique, notre laboratoire en collaboration avec l'équipe d'Isabelle Gillaizeau de l'Université d'Orléans dans le cadre d'un projet collaboratif, financé par le LABEX SYNORG, a décidé d'entreprendre un programme de recherche de développement de nouvelles cascades réactionnelles pallado-catalysées de construction d'hétérocycles azotés de taille variables à partir d'**allènamides**, et terminées par **des réactions d'hétéroarylation, d'alcynylation ou d'incorporation d'énamides.**

II. 2. **Analyse bibliographique**

Les premières réactions de construction et fonctionnalisation pallado-catalysées utilisant des allènamides ont été décrites dans les années 90 par plusieurs équipes de recherche mais incontestablement l'équipe de Grigg a fourni le plus grand nombre de travaux dans ce domaine.[71]

La réaction tandem standard de construction/fonctionnalisation de Grigg présentée dans le Schéma 30 à partir d'allènamides *ortho*-(pseudo)halogénées débute par l'insertion oxydante du palladium puis se poursuit par une réaction de carbopalladation intramoléculaire par insertion migratoire sur le carbone central de l'unité allène et se termine par la capture du complexe π-allylpalladium généré, soit par des nucléophiles et des organométalliques selon une réaction de type Tsuji-Trost.

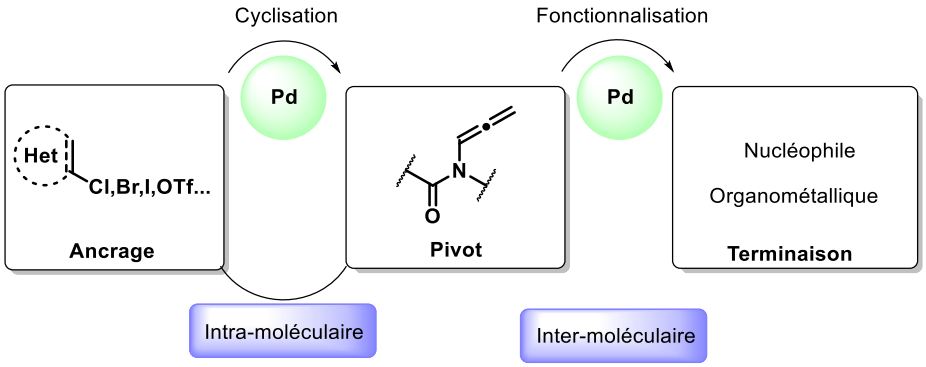


Schéma 30 : Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles via une séquence pallado-catalysée de carbopalladation de Grigg l'halogénoallènamides terminés par couplage-croisé ou réaction de Tsuji-Trost

[71] Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862.

Cette cascade réactionnelle a permis l'élaboration de plusieurs familles d'hétérocycles azotés à 5, 6, 7 et même 8 chaînons tels que les indoles[72], les 1(*2H*)-isoquinoléïnones[73], les dihydroisoquinoléïnes[74], les isoxazepines[75] dont certaines structures sont rassemblées dans le Schéma 31. Une grande variété des réactifs ont été employés pour terminer le processus tels que les organostannanes, les acides boroniques, les azotures mais encore des nucléophiles oxygénés ou azotés.

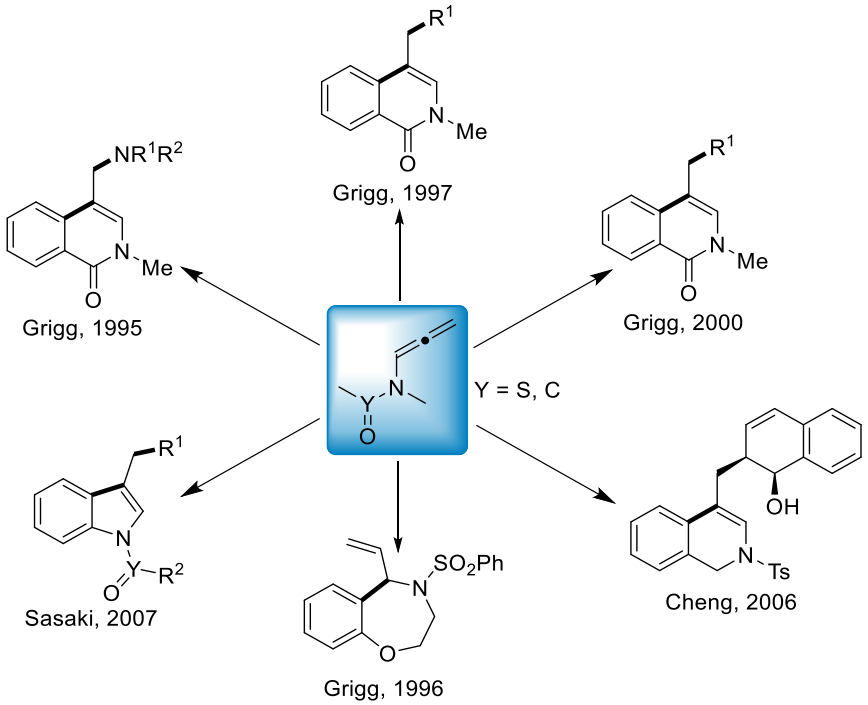


Schéma 31 : Exemple de la variété des hétérocycles construit et fonctionnalisés à partir d'halogénoallènamides selon une séquence pallado-catalysé de carbopalladation de Grigg terminés par couplage-croisé ou réaction de Tsuji-Trost

II. 3. **Projet de thèse**

Le travail de thèse a été axé sur l'étude générale des réactions tandem pallado-catalysées de construction d'hétérocycles azotés à partir d'allènamides suivie de l'introduction soit de 1,3-diazoles non substitués ou d'énamides (en collaboration avec l'équipe du Pr. Isabelle Gillaizeau de l'Université d'Orléans) par réaction d'allylation directe de liaisons C-H ou bien d'alcynes par réaction d'allylation décarboxylante. Le principe réactionnel est présenté de façon schématique dans le Schéma 32.

[72] Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2214.
[73] (a) Grigg, R.; Sridharan, V.; Xu, L.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *0*, 1903. (b) Grigg, R.; Sansano, J. M.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Thangavelanthum, R.; Thornton-Pett, M.; Wilson, D. Tetrahedron **1997**, *53*, 11803. (c) Fretwell, P.; Grigg, R.; Sansano, J. M.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S.; Wilson, D.; Redpath, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7525.
[74] Parthasarathy, K.; Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 621.
[75] Grigg, R.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13441.

Ces travaux s'appuient sur les expertises du laboratoire Rouannais dans la fonctionnalisation directe de la liaison C-H de 1,3-diazoles [76,20a,20f,39] et de couplages décarboxylants[77]. Dans le cadre de la collaboration avec l'équipe du Pr. Isabelle Gillaizeau, il a été envisagé de fonctionnaliser à l'aide d'énamides en mettant à profit l'expertise de l'équipe dans ce domaine.[78]

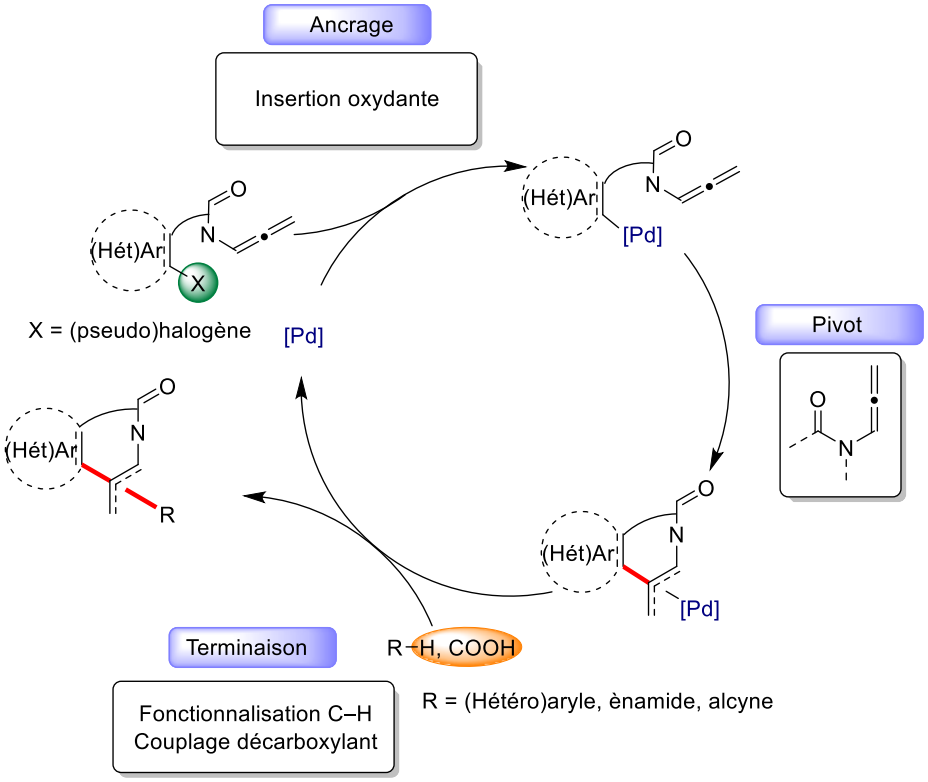


Schéma 32 : Cycle catalytique général du projet de thèse

L'ensemble des travaux seront donc articulés en quatre chapitres, résumant les principaux résultats obtenus, ainsi que les perspectives de recherche envisagées.

---

[76] (a) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett*. **2005**, 46, 8573. (b) Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 7383. (c) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2909. (d) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 14450.

[77] (a) Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Splitz, C.; Lefèvre, J.; Dupas, G.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J*. **2014**, *20*, 3160. (b) Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 5919. (c) Rousée, K. ; Schneider, C. ; Couve-Bonnaire, S. ; Pannecoucke, X. ; Levacher, V. ; Hoarau, C. *Chem. Eur. J*. **2014**, *20*, 15000.

[78] (a) Rey-Rodriguez, R.; Retailleau, P.; Bonnet, P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J*. **2015**, *21*, 3572. (b) Gigant, N.; Honraedt, A.; Gras, E.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem*. **2014**, 7889. (c) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J*. **2014**, *20*, 7548. (d) Caillot, G.; Dufour, J.; Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Grimaud, L.; Pannecoucke, X.; Gillaizeau, I. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 5887. (e) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 816. (f) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Gillaizeau, I. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 278. (g) Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 4622. (h) Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 3304.

Le premier chapitre portera sur la synthèse de plusieurs familles d'allènamides afin d'envisager la construction/fonctionnalisation d'une gamme diverse d'hétérocycles de taille variable à 5, 6, 7 et 8 chaînons (Schéma 33). Nous détaillerons les synthèses usuelles d'obtention d'allènamides à partir d'amides propargyliques substituées par un groupement méthyle ou labile tels le groupement benzyle, *tert*-butoxycarbonyle (Boc) ou encore le tosyle (Ts).

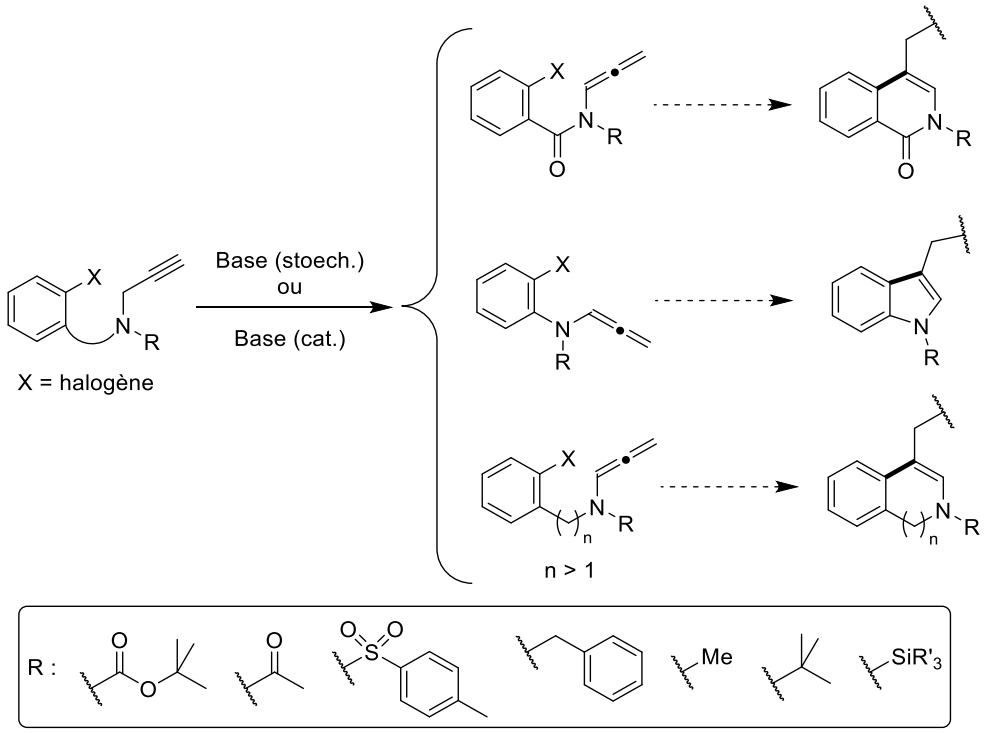


Schéma 33 : Par quelle stratégie atteindre la fonction allènamide ?

Le second chapitre portera sur l'étude de la preuve de concept de l'étape de terminaison de la séquence catalytique générale envisagée dans le Schéma 32, à savoir la fonctionnalisation directe de la liaison C-H de 1,3-diazoles et d'énamides par un complexe π-allylpalladium azoté. Après une étude bibliographique approfondie des réactions contemporaines d'allylation C-H d'(hétéro)aromatiques π-déficitaires, nous étudierons la synthèse puis la réactivité des 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones vis-à-vis de 1,3-diazoles sous catalyse palladiée (Schéma 34).

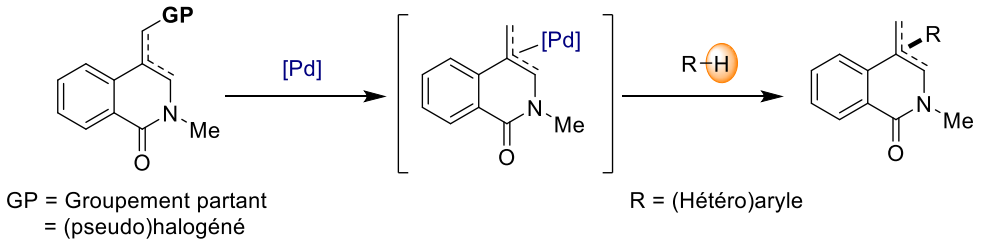


Schéma 34 : Etude de l'étape innovante de terminaison par fonctionnalisation C-H d'azole

En tirant profit des enseignements des deux premières études d'accès aux allènamides et de leur stabilité, ainsi que la viabilité de l'étape terminale d'allylation de liaisons C-H de

1,3,4-oxadiazoles, de 1,3-diazoles et d'énamides, nous envisagerons, dans un troisième chapitre, l'étude de séquence pallado-catalysée de construction d'hétérocycles azotés suivie de l'incorporation de 1,3-diazoles, d'aryles polyfluorés et d'énamides présentées dans le Schéma 32. Une première étude portera sur la construction/fonctionnalisation d'1(2*H*)-isoquinoléïnones puis d'indoles hétéroarylés à partir d'*ortho*-halogéno allènamides adéquats. Un second protocole séquencé en un seul pot de production d'hétérocycles azotés hétéroarylés directement à partir des précurseurs propargylamides sera étudié.

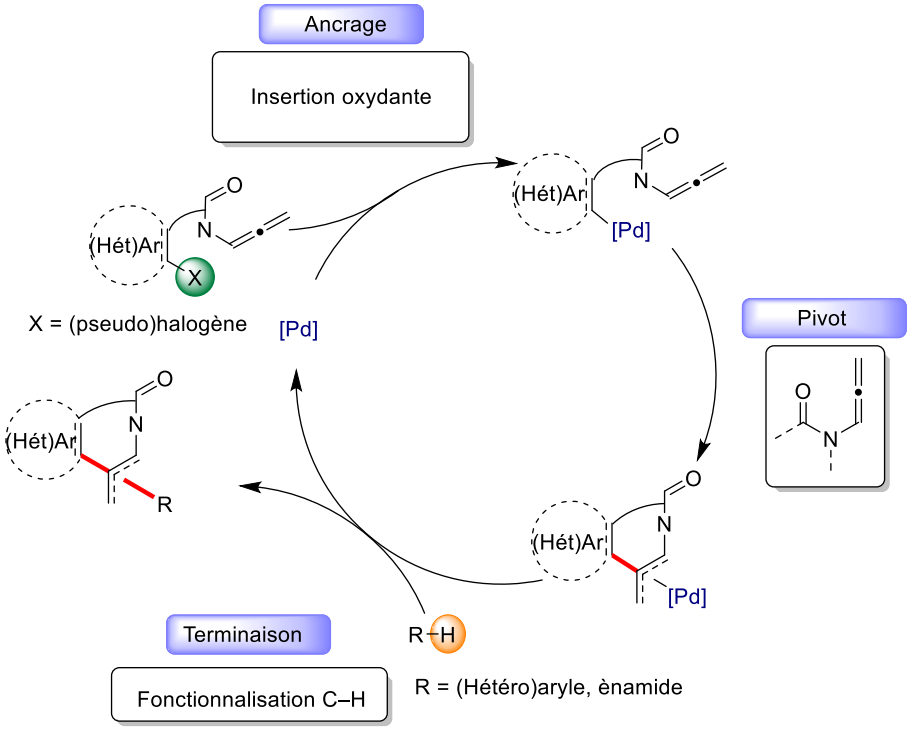


Schéma 35 : Développement de la réaction en cascade via une terminaison par fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'(hétéro)aryles et ènamides

L'extension de la réaction de construction/alcynylation d'hétérocycles sera finalement présentée au cours d'un dernier chapitre *via* une réaction terminale de couplage décarboxylant des acides propioniques avec le système π-allylpalladium (Schéma 36).

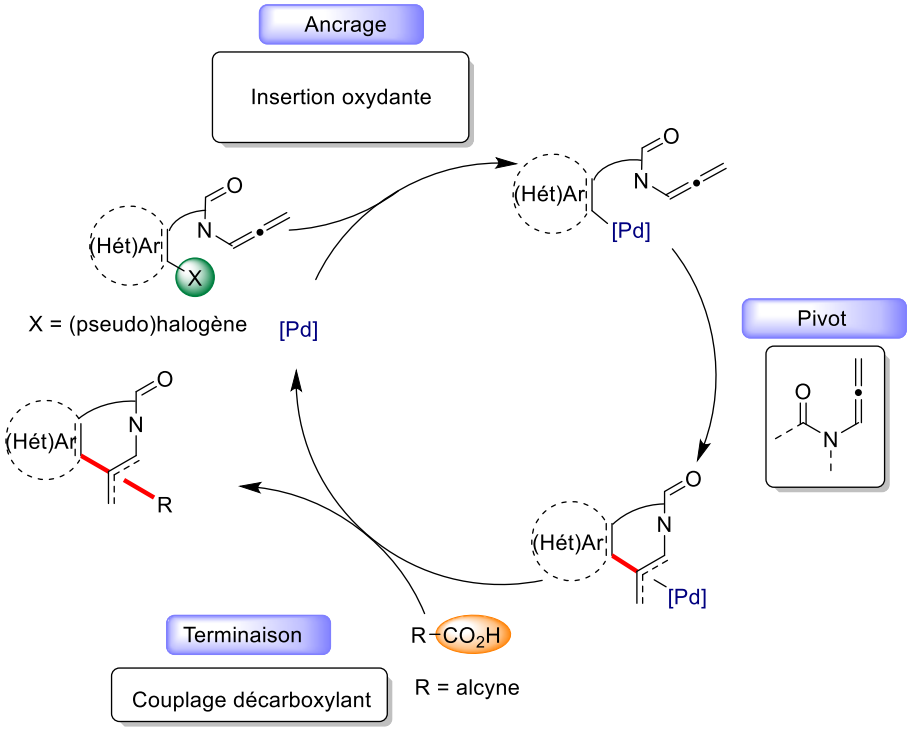


Schéma 36 : Etude de la réaction en cascade de Grigg, via une terminaison par couplage décarboxylant d'acide propiolique

CHAPITRE 1

GENERATION DES ALLENAMIDES

I. Les allènamides 53

I. 1. Généralités 53

I. 2. Synthèse des allènamides 55

I. 2. a. Généralités 55

I. 2. b. Génération des allènamides par prototropie 55

2. b. a. Travaux pionniers 55

2. b. b. Effets des substituants de l'atome d'azote 56

2. b. c. Le *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK), une base « universelle » pour l'isomérisation des amides propargyliques 58

2. b. d. Synthèse et utilisation des allènamides en un seul pot 60

II. Rappel du projet 61

III. Synthèse d'*ortho*-halogéno *N*-benzylallènamides précurseurs d'1(*2H*)-isoquinoléïnones 62

III. 1. Synthèse et isomérisation à la soude (NaOH) stoechiométrique d'*ortho*-halogéno *N*-propargyl-*N*-méthylbenzylamides 62

III. 2. Synthèse et isomérisation stoechiométrique d'*ortho*-halogéno *N*-propargyl benzallènamides diversement protégés 63

III. 3. Synthèse et isomérisation au *t*-BuOK catalytique d'*ortho*-halogéno *N*-propargyl-*N*-méthylbenzamides 66

IV. Synthèse d'*ortho*-halogéno allènamides précurseurs d'indole et d'isoquinoléïne 67

IV. 1. Synthèse et isomérisation d'ortho-halogéno *N*-propargylanilines et benzylamines par traitement au *t*-BuOK stoechiométrique et catalytique 67

V. Conclusion 72

I. Les allènamides

I. 1. Généralités

Les allènamides sont des briques moléculaires appartenant à la famille des hétéro-allènes, et sont considérés comme des équivalents d'allènamines. Ils ont été identifiés et isolés pour la première fois par Dickinson en 1967 lors de la synthèse de la 1-(2-propynyl)-2-pyrrolidinone par traitement de la 2-pyrrolidinone avec du bromure de propargyle et du NaH, en vue d'accéder à l'oxotremorine (Schéma 37).[79]

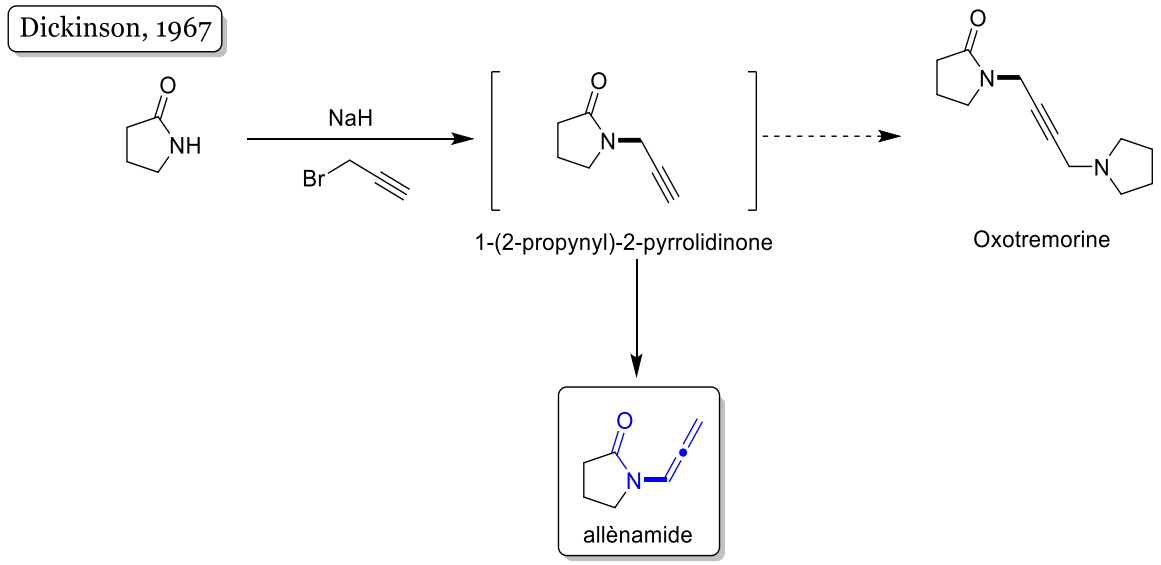


Schéma 37 : Premiers allènamides caractérisés et isolés de l'histoire

Pour des raisons imprécises, c'est seulement à partir du milieu des années 1990 que la communauté scientifique porte un intérêt tout particulier à la synthèse des allènamides, et à leurs applications en synthèse organique. Il a été prouvé que ces équivalents d'allènamines pouvaient être facilement préparés et employés dans diverses réactions stéréosélectives et intramoléculaires impossibles à réaliser avec des allènamines traditionnelles.[80] Ces derniers, classés aussi comme hétéro-allènes et ayant un fort caractère π-donneur dû à la présence de l'atome d'azote, ont une forte propension à polymériser, rendant par conséquent leurs générations et leurs manipulations délicates.[80] Ainsi, les allènamides s'avèrent être un excellent compromis entre stabilité et réactivité. En effet, la délocalisation du doublé non-liant de l'atome d'azote vers la fonction carbonyle diminue leur caractère π-donneur, rendant plus stable cette espèce sans pour autant neutraliser sa réactivité (Schéma 38). Par conséquent, ils

[79] Dickinson, W. B.; Lang, P. C. *Tetrahedron Lett*. **1967**, *8*, 3035.
[80] (a) Krause, N. ; Hashmi, A. S. K. *Modern allene chemistry, Volume 1 – 2*, Wiley-VCH : **2004**, ISBN : 978-3-527-30671-8. (b) Sainsbury, M. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, second edition, Elsevier: **1991**, ISBN : 9780444828705. (c) Schuster, H. E.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons: **1984**, ISBN : 978-0471872849.

représentent une plateforme idéale d'allènes substitués par un atome d'azote pour la synthèse d'alcaloïdes et pour la conception de réactions intramoléculaires ou de processus en tandem.

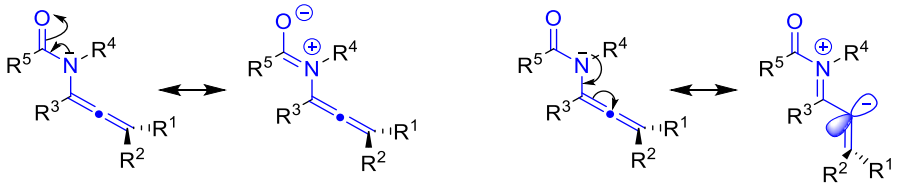


Schéma 38 : Formes mésomères de l'allènamide

De plus, il est important de noter que la dénomination « allènamide » ne s'arrête pas qu'aux dérivés *N*-carbonylés mais a été étendue à d'autres groupements mésomères électro-attracteurs comme les sulfonyles,[81] les oxydes de phosphine,[82] les thiocarbonyles[83] ou encore les imines (Schéma 39).[84]

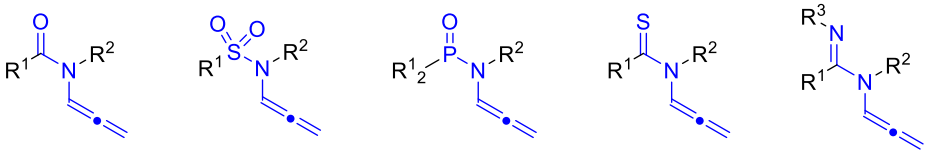


Schéma 39 : Différentes structures dénommées "allènamides"

Dans ce cadre et compte tenu de notre intérêt pour les allènamides comme pivot dans des réactions tandem pallado-catalysées de construction / fonctionnalisation de divers hétérocycles, nous allons aborder leur génération.

[81] Kozawa, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 1499.
[82] Corbel, B.; Paugam, J.-P.; Dreux, M.; Savignac, P. *Tetrahedron Lett*. **1976**, *17*, 835.
[83] Balasubramanian, K. K.; Venugopalan, B. *Tetrahedron Lett*. **1974**, *15*, 2645.
[84] Galons, H.; Bergerat, I.; Combet-Farnoux, C.; Miocque, M.; Decodts, G.; Bram, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1985**, 1730.

I. 2. **Synthèse des allènamides**

I. 2. a. Généralités

Plusieurs méthodes de synthèse ont été développées et celles-ci peuvent être classées en six grandes voies d'accès : (1) La prototropie,[85] (2) le réarrangement sigmatropique [3,3],[86,83] (3) la génération par élimination,[87] (4) la formation par amino-cyclisation,[88] ou (5) par réaction de Trost-Hsung catalysée au cuivre[89] et enfin (6) par couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 40).[90]

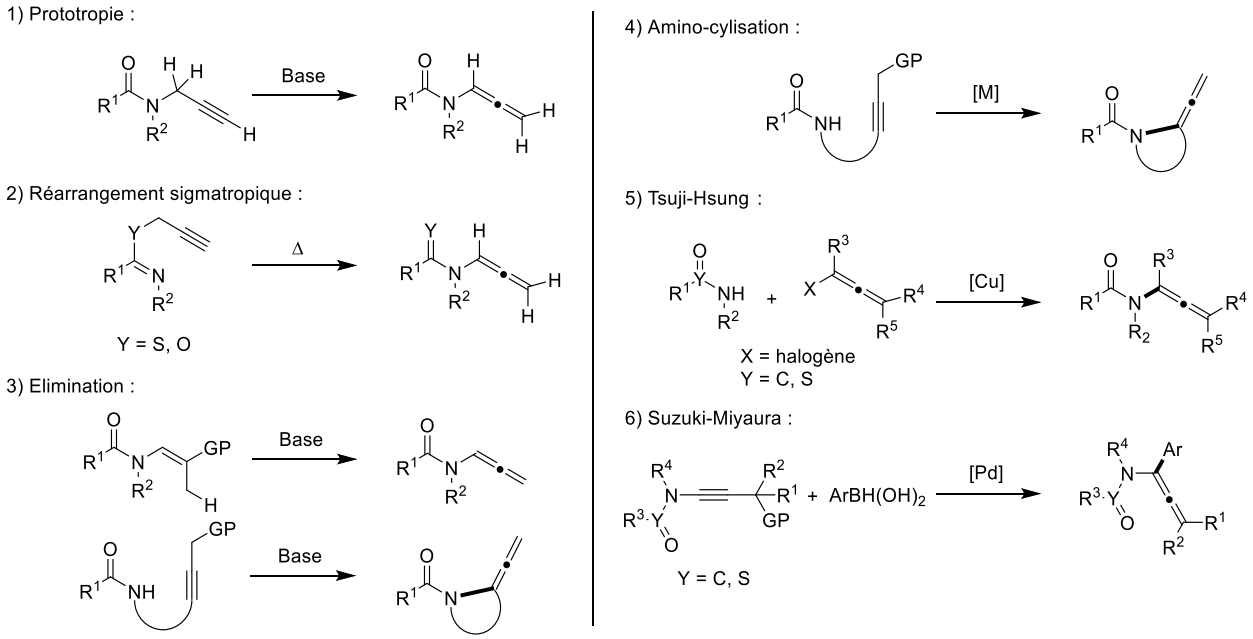


Schéma 40 : Classification de la génération des allènamides selon Hsung

I. 2. b. Génération des allènamides par prototropie

2. b. a. Travaux pionniers

Parmi ces approches synthétiques d'allènamides décrites ci-dessus, l'isomérisation induite par des bases en présence d'amide propargylique est l'approche synthétique la plus utilisée. En effet, celle-ci apparaît comme la plus économique en termes d'atomes et bien souvent d'étapes. Mais surtout, elle est la méthode la plus versatile, puisqu'elle permet la

[85] Padwa, A.; Caruso, T.; Nahm, S.; Rodríguez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2865.
[86] Padwa, A.; Cohen, L. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 399.
[87] (a) Tanaka, H.; Kameyama, Y.; Sumida, S.; Yamada, T.; Tokumaru, Y.; Shiroi, T.; Sasaoka, M.; Taniguchi, M.; Torii, S. *Synlett* **1991**, 888. (b) Farina, V.; Kant, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3559.
[88] (a)Kimura, M.; Wakamiya, Y.; Horino, Y.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3963. (b) Kozawa, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4869.
[89] (a) Trost, B. M.; Stiles, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2117. (b) Shen, L.; Hsung, R. P.; Zhang, Y.; Antoline, J. E.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3081.
[90] Cao, J.; Kong, Y.; Deng, Y.; Lai, G.; Cui, Y.; Hu, Z.; Wang, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9556.

génération d'allènamide à partir d'amide propargylique, cyclique ou acyclique, ne nécessitant aucune pré-fonctionnalisation en amont (Schéma 41).

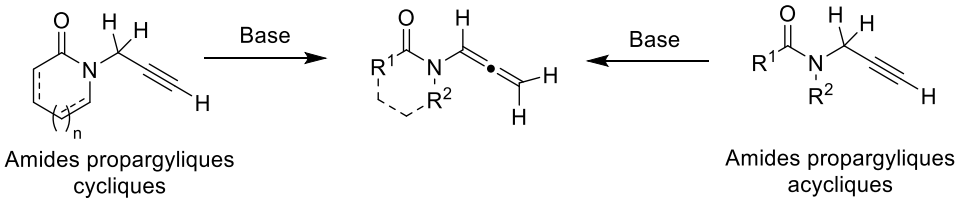


Schéma 41 : Génération des allènamides à partir d'amides propargyliques

Parmi les premiers exemples d'allènamides isolés selon ce mode de génération, les dérivés **II** et **IV** issus d'une réaction d'isomérisation en présence d'amides propargyliques acycliques **I** et cycliques **III** ont été décrits par Corbel[82] et Galons[84] respectivement, l'un en présence de NaH et le second sous catalyse par transfert de phase solide-liquide, KOH/aliquat 366 (Schéma 42).

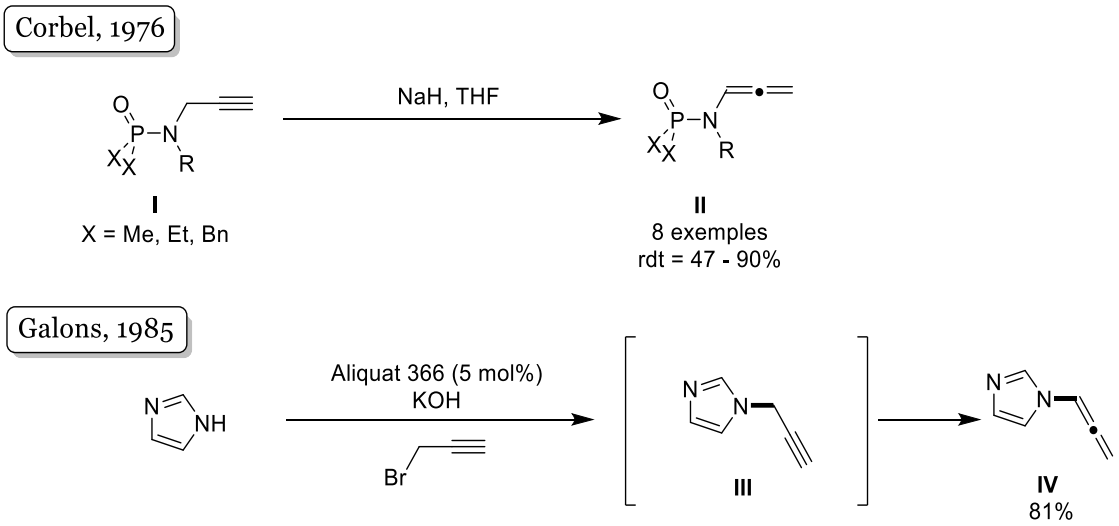


Schéma 42 : Génération d'allènamides acyclique par Corbel et cyclique par Galon

2. b. b. Effets des substituants de l'atome d'azote

Les différentes études de génération des allènamides ont pour objectif de corréler leur stabilité et leur réactivité en variant la nature du groupement électro-attracteur afin d'éviter toute polymérisation ou hydrolyse. Il est important de mentionner que la plupart de ces approches synthétiques ont été développées à partir d'amides propargyliques cycliques ou acycliques *N*-substitués par des groupements alkyles,[91] aryles,[84] vinyles,[92] ou allyles (Schéma 43).[93]

[91] Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zificsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459.
[92] Jones, B. C. N. M.; Silverton, J. V.; Simons, C.; Megati, S.; Nishimura, H.; Maeda, Y.; Mitsuya, H.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1397.
[93] van Boxtel, L. J.; Körbe, S.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2283.

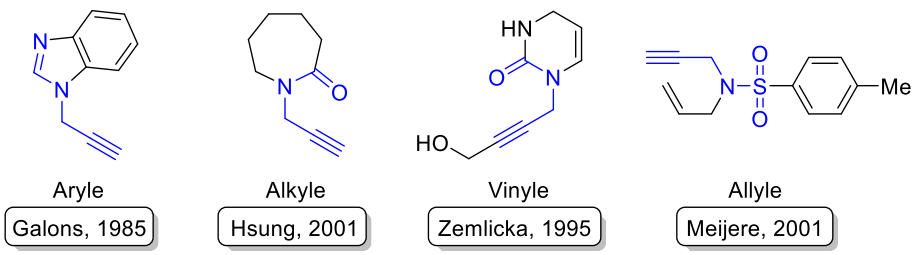


Schéma 43 : Différentes variétés de N-substituants des propargylamides précurseurs d'allènamides

Il est à noter que ces études ont conduit à la mise en évidence de certaines particularités. Notamment, la présence d'un deuxième groupement électro-attracteur sur l'atome d'azote de l'amide propargylique qui stabilise ce dernier, empêchant alors la formation de l'allènamide correspondant quel que soit la nature de la base et les conditions réactionnelles (Schéma 44).[91] D'un point de vue mécanistique, il apparait que cette réaction de prototropie implique deux intermédiaires réactionnelles, (1) le carbanion *α*-amino **V**, et (2) le carbanion allènique **VI**. Ainsi, le passage de **V** à **VI** serait l'étape déterminante de la cinétique. De ce fait, les difficultés de formation de l'allènamide attendu s'expliqueraient par le fait que l'anion formé à partir du phtalimide serait thermodynamiquement très stable, et que l'énergie d'activation pour la formation de l'anion allènique serait par conséquent trop élevée.

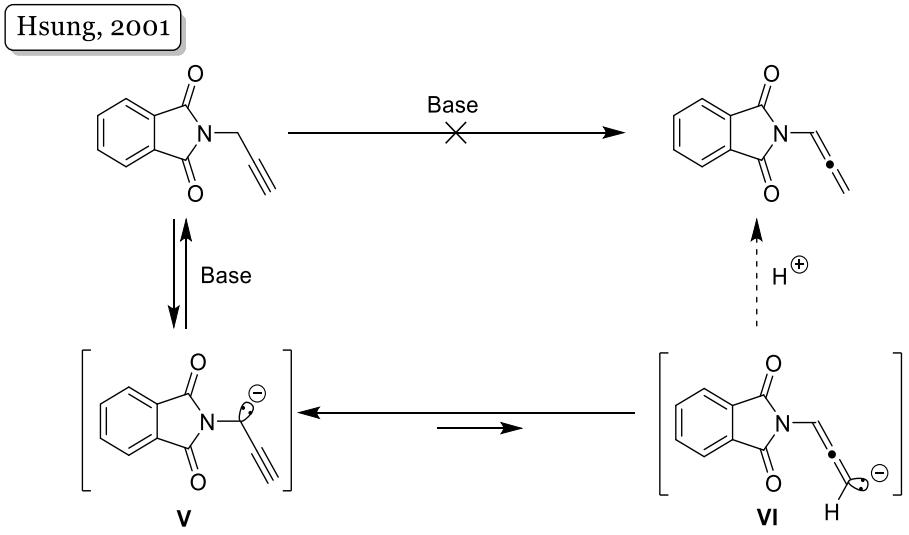


Schéma 44 : Non formation d'allènamide en présence d'amide N-propargylique disubstitué par des groupements électro-attracteurs

Par ailleurs, il a été montré par le groupe de Zemlicka que le processus d'isomérisation était viable en présence d'amide propargylique cyclique substitué **VII** mais que celui-ci était dépendant du substrat.[94,92] En effet, selon le groupement mésomère électro-attracteur lié à l'atome d'azote, la base impliquée dans le processus diffère (Schéma 45).

[94] (a) Phadtare, S.; Zemlicka, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5925. (b) Phadtare, S.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3675.

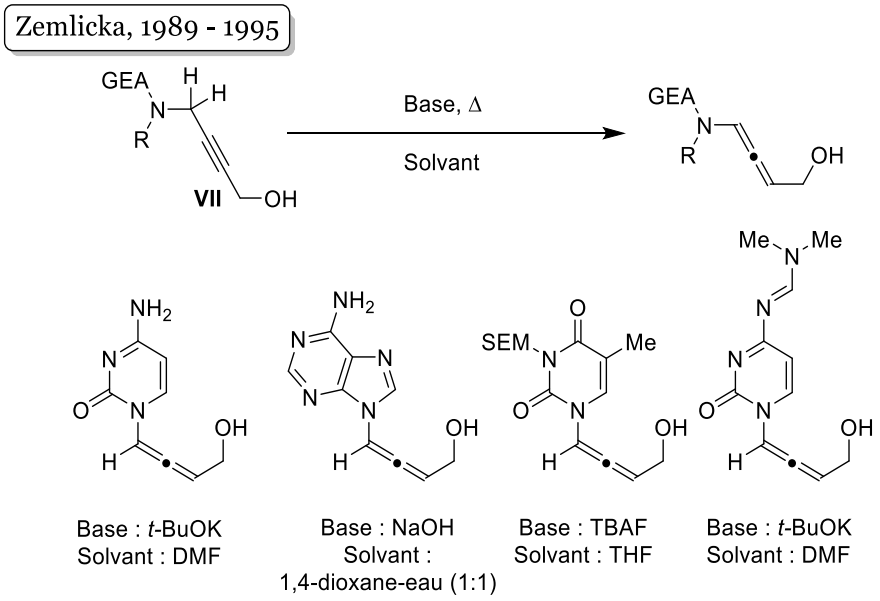


Schéma 45 : Variation de la base en fonction des groupements électro-attracteurs lés à l'atome d'azote du propargylamide

2. b. c. Le *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK), une base « universelle » pour l'isomérisation des amides propargyliques

Avec l'objectif d'utiliser une méthode générale d'isomérisation induite par une base, le groupe de Hsung a démontré que l'utilisation de *t*-BuOK à température ambiante conduit uniquement, en présence d'une large gamme d'amides propargyliques cycliques, aux allènamides correspondants et ce à grande échelle (Schéma 46). [91]

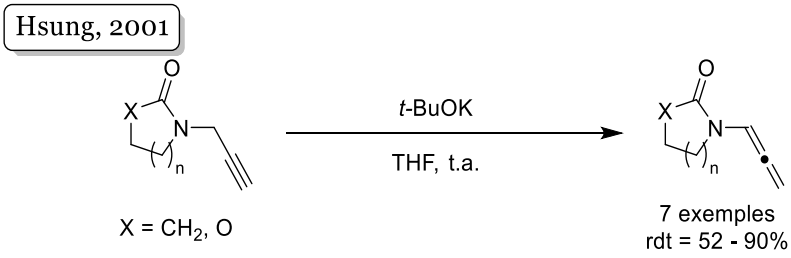


Schéma 46 : Utilisation du t-BuOK à température ambiante pour la synthèse d'allènamides cycliques variés

Cette méthode versatile apparaît tout aussi viable en présence de dérivés acycliques. En effet, les dérivés *N*-(*o*-halogénophenyl)allènamide **VIII** ou halogéno-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzoylamide **IX** sont obtenus facilement par traitement au *t*-BuOK en quantité stoechiométrique.[95,73b] De plus, cette stratégie reste reproductible avec des composés hétéroarylcarboxamides **X**.[95c]

[95] (a) Grigg, R.; Kö ppen, I.; Rasparini, M.; Sridharan, V. *Chem. Commun*. **2001**, 964. (b) Gardiner, M.; Grigg, R.; Kordes, M.; Sridharan, V.; Vicker, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7729. (c) Beccalli, E. M.; Bernasconi, A.; Borsini, E.; Broggini, G.; Rigamonti, M.; Zecchi, G. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 6923. (d) Husinec, S.; Petkovic, M.; Savic, V.; Simic, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 399.

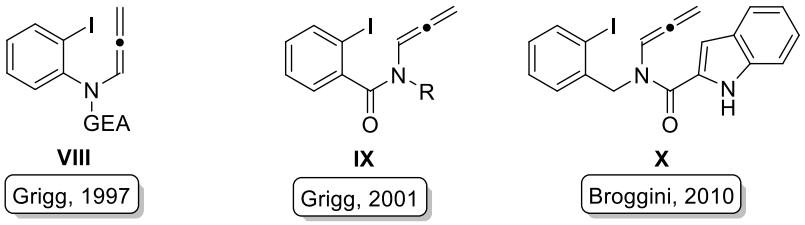


Schéma 47 : Divers d'ortho-halogéno N-benzylallènamides

D'autre part, l'isomérisation des *N*-propargyles d'amides acycliques **XI** et **XIII** a pu être induite pour la première fois par l'emploi de *t*-BuOK, en quantité catalytique par les équipes de Hsung[96] et de Sasaki[72] (Schéma 48). Cependant, ces conditions ne sont pas toujours applicables aux dérivés acycliques. En effet, selon le dérivé carbonylé, l'isomérisation peut conduire à l'ynamide **XII** ou à la forme allènamide **XI** (Schéma 48). A ce jour, aucune explication rationnelle ne permet de comprendre les raisons de ce contraste.

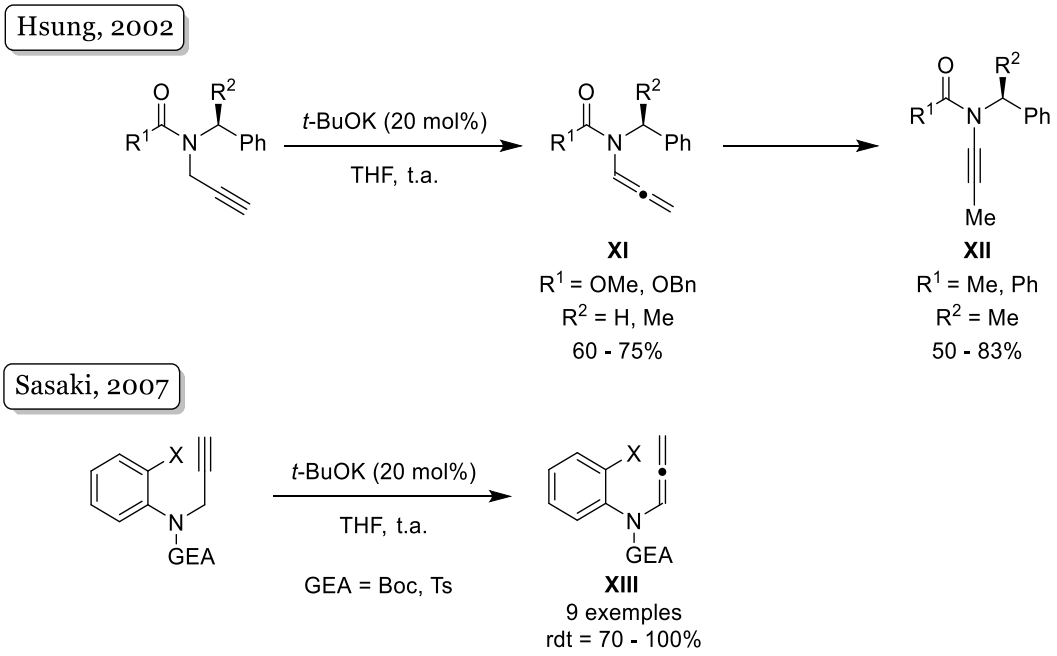


Schéma 48 : Synthèse d'allènamide par traitement d'une base utilisée en quantité catalytique

Sur le plan mécanistique, ces deux résultats démontrent bien que la déprotonation pour la formation de l'anion *α*-amino **XIV** est induite, non pas par un excès de base, mais par l'anion allènique, peu stable et très réactif (Schéma 49). Ainsi, la base dans le milieu réactionnel ne servirait qu'à amorcer la réaction catalysée. Ceci expliquerait également que l'emploi de NaH (Schéma 42), dans des solvants aprotiques polaires, est rendue possible. [82]

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

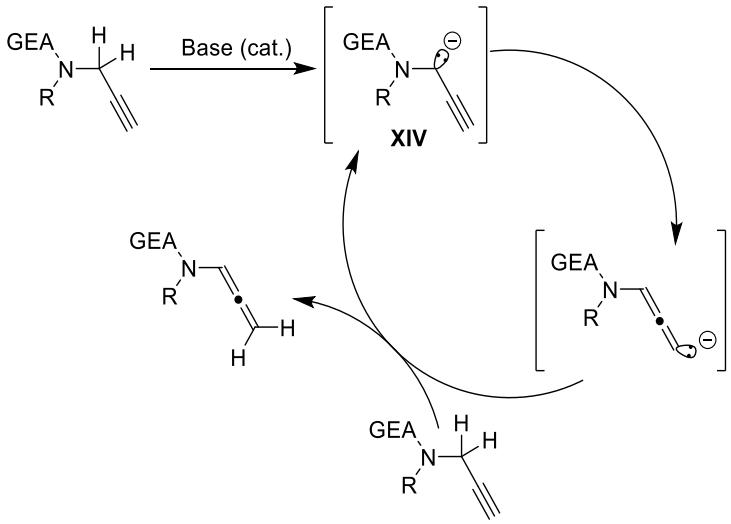


Schéma 49 : Isomérisation auto-catalysée par une base employée en quantité catalytique d'amide N-propargyliques en allènamides

2. b. d. Synthèse et utilisation des allènamides en un seul pot

Dans ce contexte d'économie d'étapes pour la génération d'allènamides, des processus de propargylation/isomérisation en une étape, à partir d'amides cycliques, ont été examinés en s'affranchissant de la purification du composé propargylé pour la synthèse d'acridone et de *β*-lactames allèniques (Schéma 50).[97]

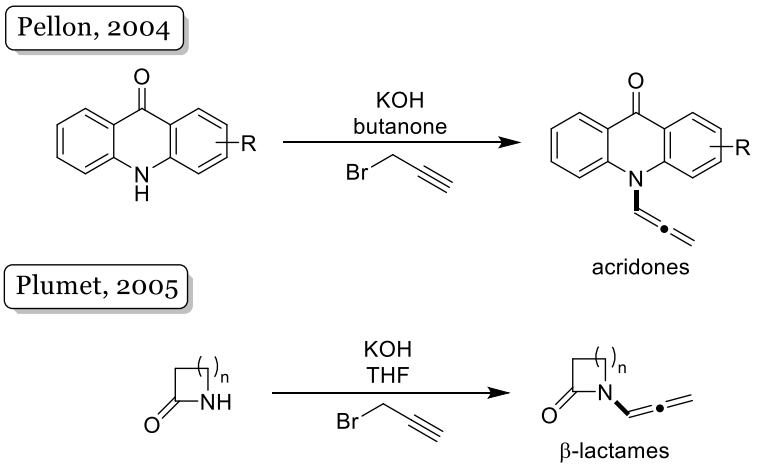


Schéma 50 : Processus de propargylation/isomérisation en un seul pot

Par ailleurs, afin de contourner les étapes de traitement et de purification, et ainsi éviter des possibles problèmes de stabilité des allènamides, l'équipe de Grigg a proposé une séquence pallado-catalysée de préparation d'indoles 3-vinylés directement à partir des

[97] (a) Xuarez, L.; Pellon, R. F.; Fascio, M.; Montesano, V.; D'Accorso, N. *Heterocycles* **2004**, *63*, 23. (b) Fenandez, I.; Monterde, M. I.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 6029.

ortho-iodopropargylamides **XV** qui repose sur la génération *in situ* des allènamides en présence de Tl_2CO_3, et qui est seul impliqué dans la catalyse métallique (Schéma 51).[98]

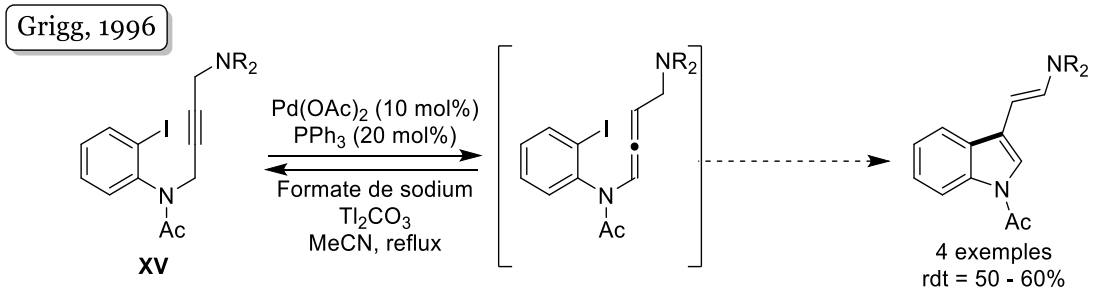


Schéma 51 : Génération in situ d'allènamide

II. Rappel du projet

Dans un contexte général de développement, d'une part, de méthodologies de réactions domino métallo-catalysées pour la construction et la fonctionnalisation consécutive de molécules et en particulier les hétérocycles et, d'autre part, d'expertises récentes, dont celle de nos laboratoires Rouannais et Orléannais, dans la fonctionnalisation directe métallo-catalysée des liaisons C-H d'hétérocycles et d'ènamides, nous avons souhaité étendre les réactions pallado-catalysée de construction d'hétérocycles azotés à partir d'ortho-halogéno allénamides, proposées essentiellement par l'équipe de Grigg, en remplaçant l'étape de fonctionnalisation terminale opérée *via* le traditionnel couplage croisé par une réaction de fonctionnalisation directe de liaisons C-H d'hétérocycles et d'énamides. Par conséquent, la première partie de ce travail a donc été axée sur la génération des allènamides pour l'étude des premières réactions de construction/fonctionnalisation pallado-catalysée d'(hétéro)aromatiques (Schéma 52). Pour une première validation de notre approche, les dérivés *ortho*-halogéno *N*-benzoylallènamides ont été sélectionnés comme plate-forme d'étude. Dans un second temps, afin d'étendre notre méthodologie, différents groupements protecteurs sur l'atome d'azote du dérivé *ortho*-halogéno *N*-benzoylallènamide **XVI** ont été considérés. Enfin une troisième partie a eu pour objectif de générer par l'emploi en quantité stœchiométrique et catalytique de base divers précurseurs d'allènamides **XVII**-**XVIII** dont la longueur de l'espaceur entre la fonction allénique et le groupement aryl *ortho*-halogéné varierait afin de construire et de fonctionnaliser en un seul pot des hétérocycles azotés de tailles très variables.

[98] Grigg, R.; Loganathan, V.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11479.

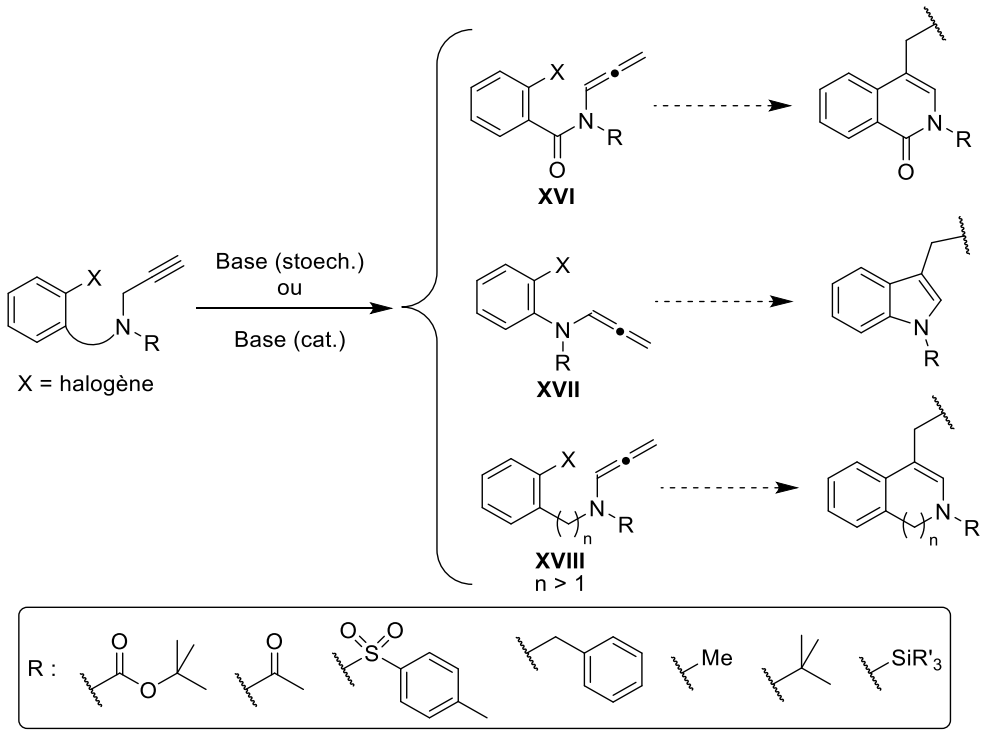


Schéma 52 : Génération d'allènamides pour la construction/fonctionnalisation pallado-catalysée d'hétérocycles azotés de tailles variables

III. Synthèse d'*ortho*-halogéno *N*-benzylallènamides précurseurs d'1(*2H*)-isoquinoléïnones

III. 1. Synthèse et isomérisation à la soude (NaOH) stoechiométrique d'*ortho*-halogéno *N*-propargyl-*N*-méthylbenzylamides

Sur la base de l'analyse bibliographique exposée précédemment pour la génération des allènamides et de leurs utilisations comme pivot dans des réactions en cascade métallo-catalysées, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la génération des dérivés *ortho*-halogéno *N*-benzoylallènamides **1-14b** méthylés sur l'atome d'azote comme brique moléculaire de choix. En effet, leurs synthèses ainsi que leurs réactivités lors des réactions de carbopalladation/cyclisation pour la formation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones substituées avaient déjà été décrites par Grigg et ses collaborateurs.[73a-b] La première étape de cette synthèse consiste à préparer l'amide *N*-méthylpropargyle **1a** à partir d'un couplage peptidique entre les acides *ortho*-halogénobenzoïques **1-14** commerciaux et la *N*-méthyl propargylamine. Une large gamme de produits **1-14a** a alors été obtenue avec des rendements compris entre 58 et 97% par formation de chlorure d'acides comme intermédiaires réactionnels obtenus à partir de chlorure d'oxalyle. Ces dérivés propargyliques **1-14a** ont ensuite été engagés dans une réaction d'isomérisation par traitement à la soude stœchiométrique dans du DMF à température ambiante pendant 12h selon la procédure de Grigg. Cette méthode, nous a ainsi permise de synthétiser une librairie d'*ortho*-halogéno *N*-benzylallènamides substitués par des groupements électro-donneurs et attracteurs en position

ortho, *méta* ou *para* de l'halogène avec de bons rendements en seulement deux étapes (Schéma 53).

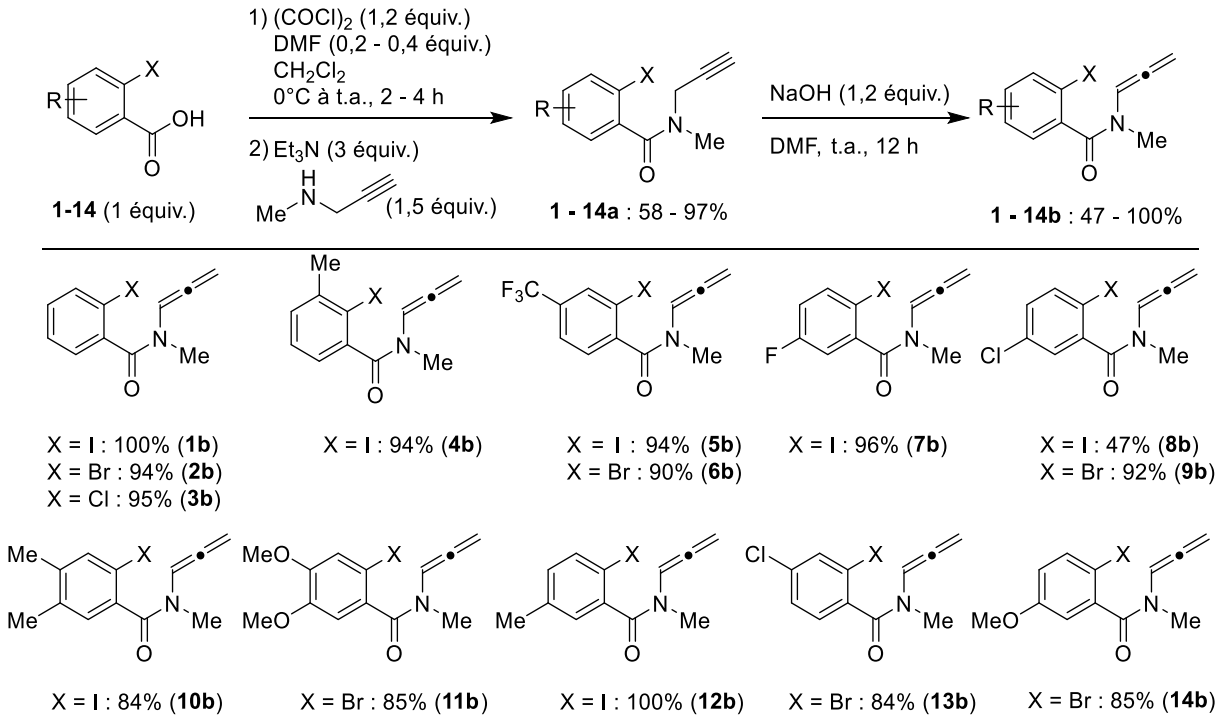


Schéma 53 : Synthèse des allènamides précurseurs d'1(2H)-isoquinoléïnones

III. 2. **Synthèse et isomérisation stœchiométrique d'*ortho*-halogéno *N*-propargyl benzallènamides diversement protégés**

Après avoir synthétisé un large panel d'allènamides *N*-méthylés **1b** à **14b**, nous avons ensuite décidé d'étendre notre librairie en introduisant d'autres groupements alkyles à partir de l'acide iodobenzoïque. Ainsi, selon le même schéma synthétique que précédemment, l'allènamide *N*-benzylé **16b** a pu être obtenu avec un rendement sur deux étapes de 73% (Equation 1, Schéma 54).

Concernant l'allènamide **17b**, sa préparation a été plus laborieuse, puisque celui-ci s'est révélé être moins stable sur gel de silice que les autres composés *N*-alkylés **1-14b** et **16b**. De plus, la réaction de *N*-propargylation de l'*ortho*-iodobenzamide **15** par traitement au bromure de propargyle en présence de NaH s'est révélée peu efficace (Equation 2, Schéma 54). Ce résultat s'explique par la formation de l'*ortho*-iodo *N*-propargyl benzamide **15a**, non protégé, comme sous-produit.

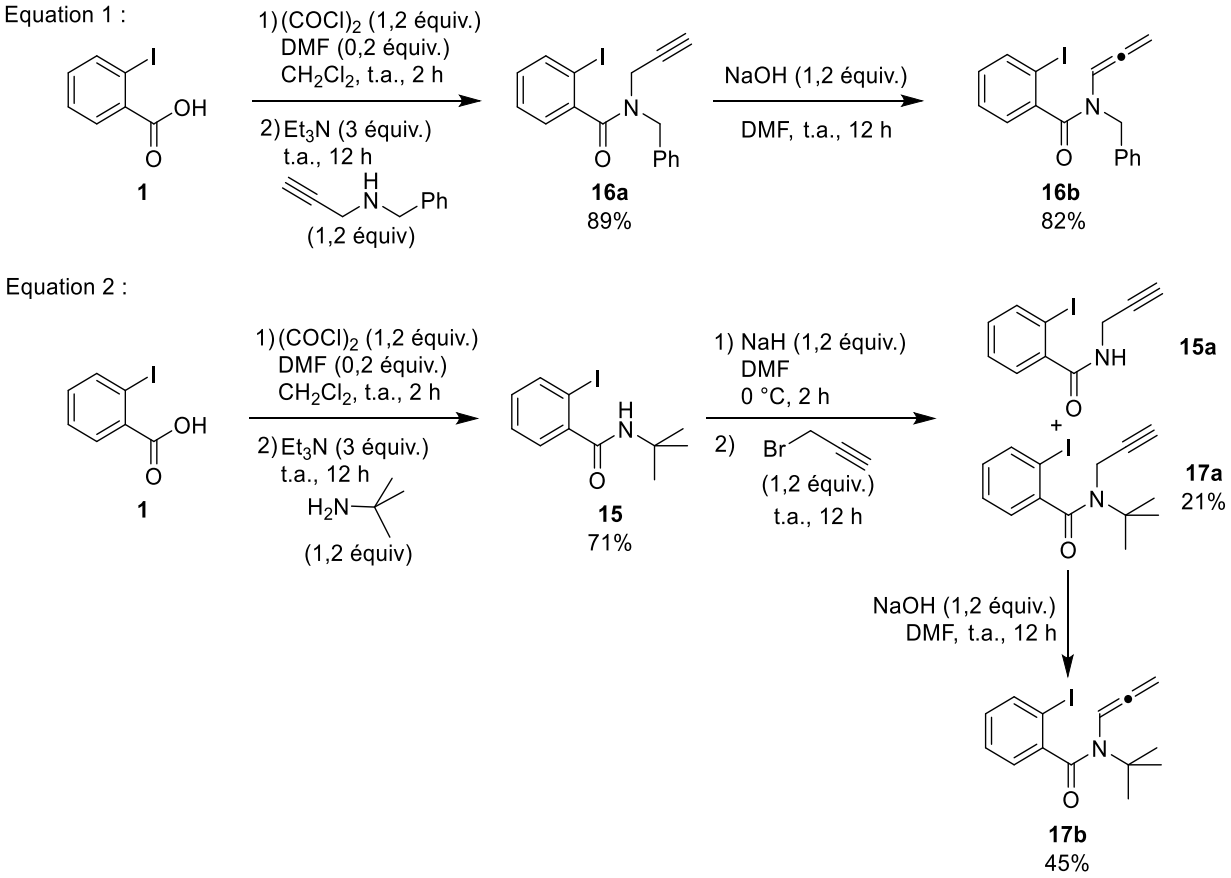


Schéma 54 : Génération d'allènamides N-alkylés

Par la suite, nous avons réalisé avec succès la préparation de deux nouveaux *ortho*-halogéno *N*-propargyl benzamides protégés par un groupement méthoxyméthyle (MOM) **18a** et *tert*-butoxycarbonyle (Boc) **19a** (Schéma 55). Cependant, dans les deux cas, les traitements à la soude ou au *t*-BuOK n'ont pas permis d'isomériser la fonction propargyle en allènamide, conduisant soit à la récupération du produit de départ **18a** (Equation 1, Schéma 55), soit à une réaction d'hydrolyse de la fonction benzamide (Equation 2, Schéma 55).

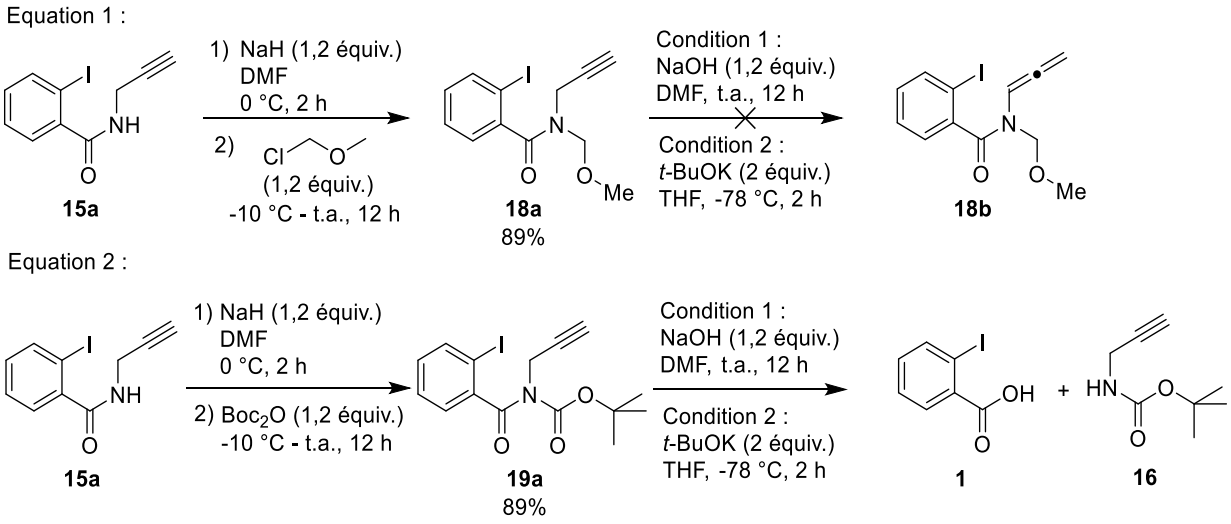
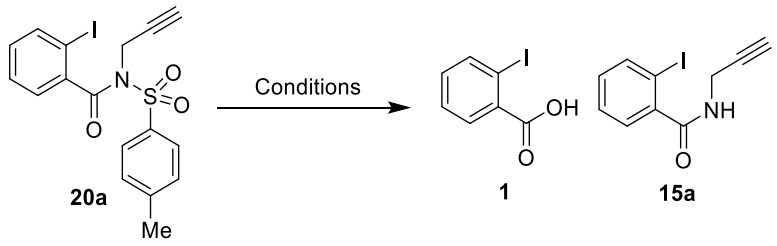


Schéma 55 : N-protection de l'allènamide précurseur d'1(2H)-isoquinoléïnone par divers groupements labiles

Le groupement protecteur *para*-toluènesulfonyle (Ts) a ensuite été envisagé. Tout comme précédemment, l'exposition du composé **20a** aux deux traitements basiques (Entrées 1 - 2, Tableau 1) ont conduit à un mélange de réactif de départ **20a**, d'acide *ortho*-iodo benzoïque **1** et d'*ortho*-iodo *N*-propargylbenzamide non protégé **15a** issus des réactions d'hydrolyse et de déprotection concomitantes.[99] Par la suite, l'emploi de bases aminés encombrées et moins nucléophiles tels que le triazabicyclodecene (TBD), le 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO), la 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), ainsi que l'utilisation de NaH[100] ou de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF)[94b] n'a pas permis la formation de l'allènamide **20b** désiré (Tableau 1). Seul un mélange de produit de départ **20a** et du composé **15a** issus de la déprotection du *para*-toluènesulfonyle ont été observés. Ces résultats sont malheureusement en accord avec ceux observés par Hsung, au cours de son étude pour l'isomérisation du *N*-propargyl phtalimide. [91]



Entrée	Conditions	Produits obtenus
1	NaOH (1,2 équiv.), DMF, t.a., 12 h	1, 15a, 20a
2	*t*-BuOK (2 équiv.), THF, –78 °C, 2 h	1, 15a, 20a
3	TBD (1 équiv.), THF, t.a. – 60 °C, 2 – 48 h	15a, 20a
4	DABCO (1 équiv.), THF, t.a. – 60 °C, 2 – 48 h	15a, 20a
5	DBU (1 équiv.), THF, t.a. – 60 °C, 2 – 48 h	15a, 20a
6	NaH (3,5 équiv.), DMF, t.a. – 60 °C, 2 – 48 h	15a, 20a
7	TBAF (1 équiv.), THF, t.a. – 60 °C, 2 – 48 h	15a, 20a

-60 °C atteint grâce à un mélange n-octane/carboglace ; -78 °C atteint grâce à un mélange acétone/carboglace ; produits observés par spectrométrie RMN du brut

Tableau 1 : Recherche de conditions pour la formation d'un allènamide N-Tosyle

Finalement, la synthèse de l'*ortho*-iodo-*N*-propargyl benzamide comportant des groupements silylés sur l'atome d'azote tels que le triméthylsilyle (TMS), le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS) et le triisopropylsilyle (TIPS) a été envisagée.[101] Cependant, toutes les tentatives de silylation décrites dans le Schéma 56 ont échoué.

[99] (a) Zhang, D. ; Chen, Y. CN Patent 101270082, **2009**. (b) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Uehara, K.; Shimada, M.; Akiyama, T. *Synlett* **2008**, 2518.

[100] Padwa, A.; Caruso, T.; Nahm, S.; Rodriguez, A. *J. Am. Soc. Chem.* **1982**, *104*, 2865.

[101] Katritzky, A. R.; Meth-Cohn. O.; Rees, C. W. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Elsevier: **1995**, *5*, 374, ISBN: 978-0-08-044705-6

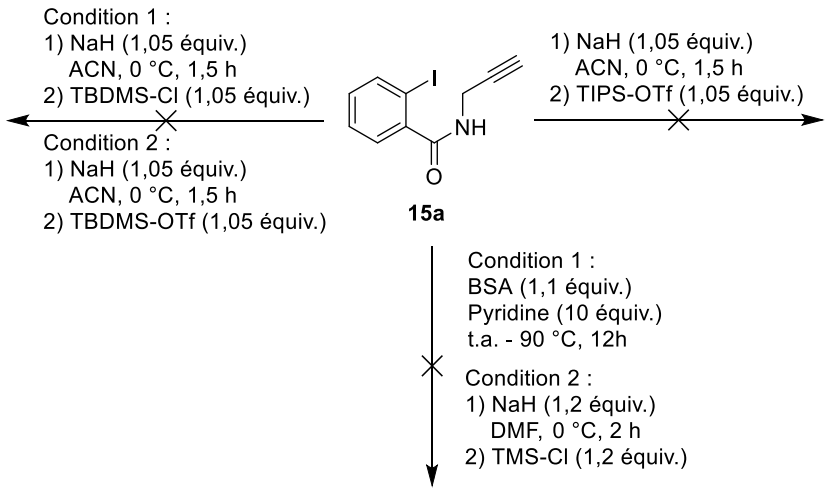
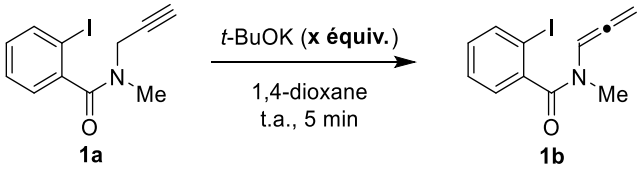


*Schéma 56 : Tentatives de silylation sur l'amide propargylique **15a***

III. 3. Synthèse et isomérisation au *t*-BuOK catalytique d'*ortho*-halogéno *N*-propargyl-*N*-méthylbenzamides

Au regard de la littérature et notamment des résultats de Hsung et Sasaki,[72, 91] nous avons entrepris une étude minutieuse de l'isomérisation de l'*ortho*-iodo-*N*-propargyl-*N*-méthylbenzamide **1a** par traitement au *t*-BuOK, employé en quantité sub-stoechiométrique à température ambiante. Un résultat optimal est obtenu avec l'emploi de 30 mol% de *t*-BuOK (Entrée 3, Tableau 2), pour un temps d'isomérisation de 5 min, comme le montre l'étude réalisée par un suivi en spectrométrie RMN ^{1}H de l'avancement de la réaction. L'étude cinétique entreprise par la suite, avec 30 mol% de *t*-BuOK (Schéma 57), démontre quant à elle que cette réaction d'isomérisation est complète en seulement 4 min.



Entrée	Quantité de *t*-BuOK	Rendement RMN ^{1}H*
1	0,05 équiv.	5%
2	0,1 équiv.	20%
3	0,3 équiv.	85%
4	0,5 équiv.	83%

*Etalon interne à la RMN ^{1}H : 1,3-benzodioxole

*Tableau 2 : Etude de la variation de charge catalytique de t-BuOK pour la formation de **1b***

Une étude cinétique avec 30 mol% de base a ensuite été envisagée par suivie RMN ^{1}H et celle-ci nous permet de conclure que cette réaction d'isomérisation est très rapide, et seulement 4 minutes sont nécessaires pour avoir conversion complète (Schéma 57)

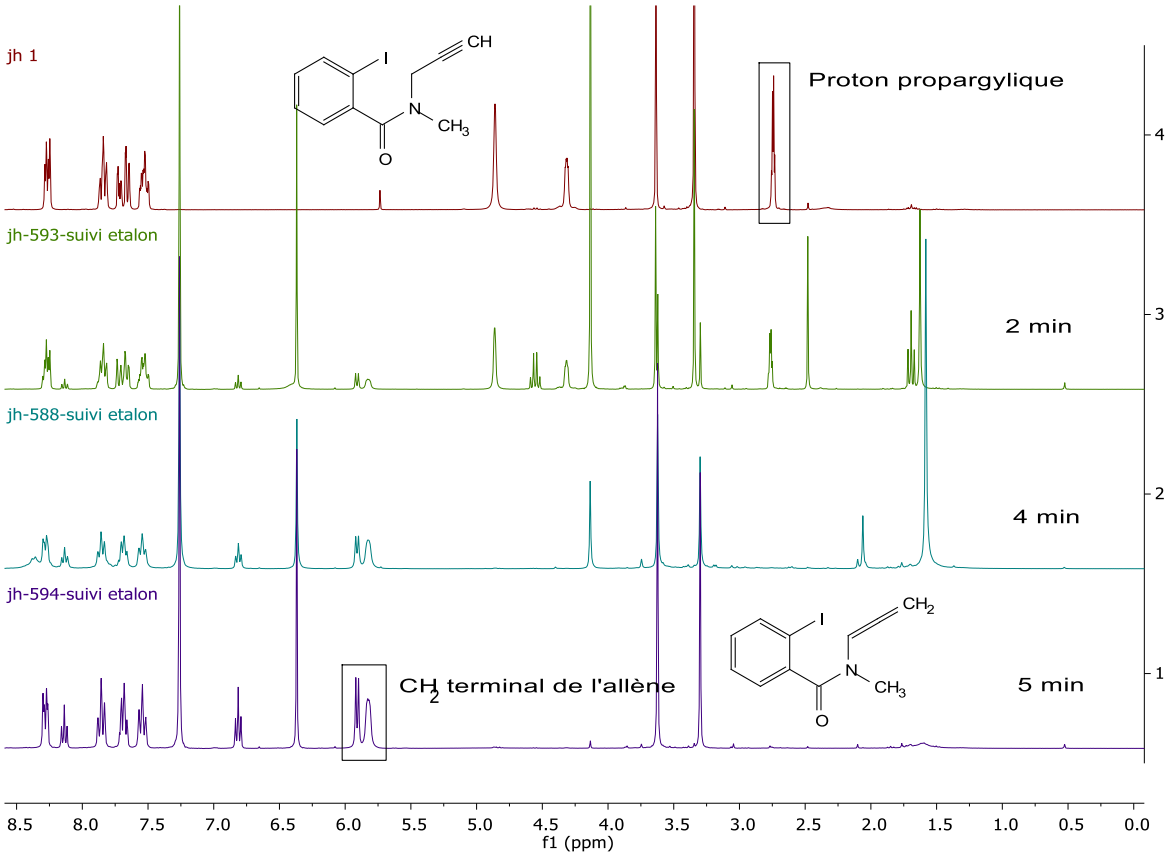


*Schéma 57 : Etude cinétique de la formation de l'ortho-iodo benzylallènamide **1b**, précurseur de l'1(2H)-isoquinoléïnone*

IV. Synthèse d'*ortho*-halogéno allènamides précurseurs d'indole et d'isoquinoléïne

IV. 1. Synthèse et isomérisation d'ortho-halogéno *N*-propargylanilines et benzylamines par traitement au *t*-BuOK stoechiométrique et catalytique

Sur la base des résultats obtenus précédemment, nous nous sommes tournés vers la préparation d'une librairie d'allènamides précurseurs d'indoles et d'isoquinoléïnes **XVII-XVIII** présentés dans le Schéma 52. Divers groupements protecteurs, nous avons ciblé en particulier la préparation de la série carbamate **XIX-XX** (Schéma 58).

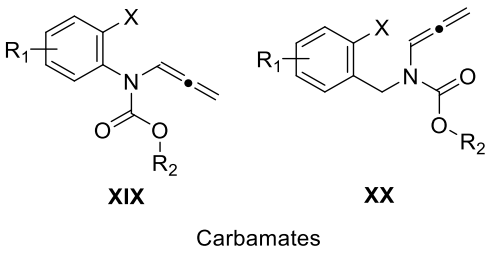


Schéma 58 : Précurseurs d'indole et d'isoquinoléïne

Pour d'une part la préparation des *ortho*-halogéno-*N*-allènamides **21-24b** précurseurs d'indoles, nous avons adapté la séquence synthétique proposée par l'équipe de Sasaki[72] en portant nos efforts sur l'introduction du groupement Boc (Schéma 59). Ainsi, nous avons pu préparer les allènamides **21-24b** à partir des dérivés **18-21**[102] en deux étapes. Une première réaction de propargylation effectuée en présence de NaH et de bromure de propargyle conduit aux carbamates propargylés **21-24a** avec de très bons rendements compris entre 91% et 99%. Ensuite le traitement par une quantité (sur)stoechiométrique de *t*-BuOK à -78 °C a permis d'isomériser la fonction propargyle pour obtenir les allènamides **21-24b** avec de très bons rendements de 80 à 99% (Schéma 59).

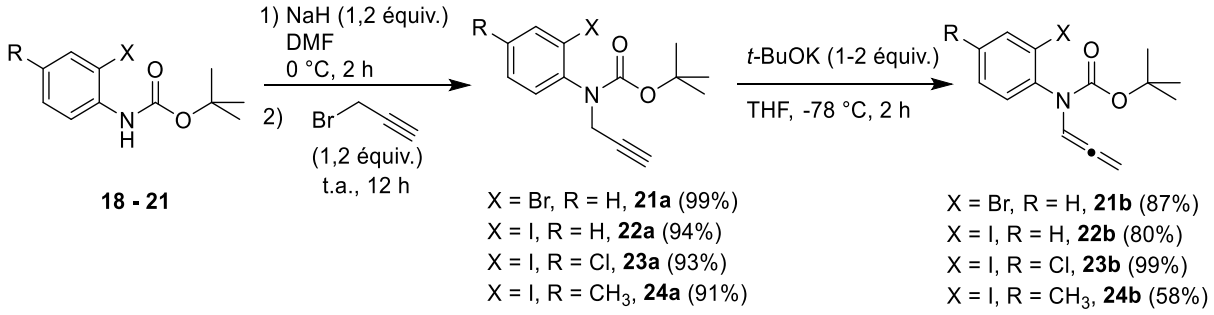


Schéma 59 : Synthèse d'ortho-halogénoallènamides précurseurs d'indoles

Selon la même démarche que celle adoptée précédemment de traitement « flash » au *t*-BuOK utilisé en quantité catalytique à température ambiante en quelques minutes pour la synthèse de l'*ortho*-iodo *N*-benzylallènamide **1b**, l'*ortho*-iodo allènamide **21b** a pu être obtenu avec un rendement de 90% (estimé par étalonnage interne en spectrométrie RMN ^{1}H) en utilisant 30 mol% de *t*-BuOK en seulement 4 minutes à température ambiante (Schéma 60).

[102] Colobert, F.; Valdivia, V.; Choppin, S.; Leroux, F. R.; Fernandez, I.; Alvarez, E.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130.

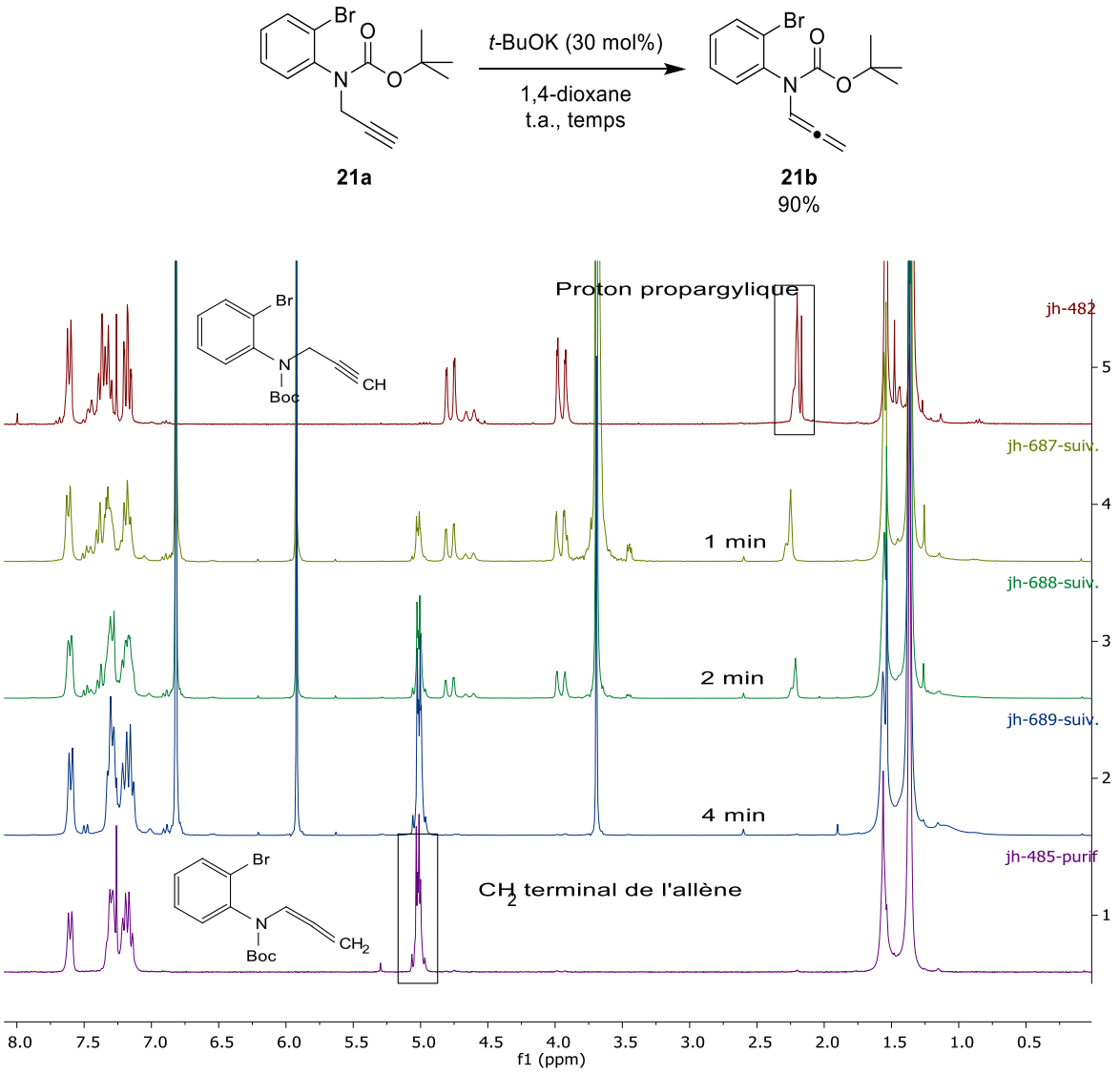


*Schéma 60 : Etude cinétique de la formation de l'ortho-iodo allènamide **21b** précurseur d'indole*

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la préparation des allènamides précurseurs des isoquinoléïnes non substituées **26-27b** ou diméthylées en position benzylique **25b** afin d'évaluer les effets Thorpe-Ingold au cours des processus de cyclisation envisagés par la suite (Schéma 61).

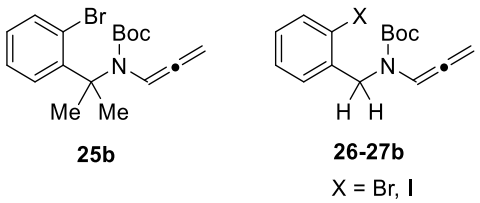


Schéma 61 : Précurseurs d'isoquinoléïne visés

Tout d'abord, la synthèse du précurseur diméthylé **25b** a partir du 2-bromobenzonitrile **23** a été envisagée, selon la séquence réactionnelle présentée dans le Schéma 62. Tout d'abord une réaction de condensation du bromure de méthylmagnésium sur le 2-bromobenzonitrile

23 pour former l'*ortho*-bromo diméthylbenzylamine **24** avec un rendement de 68%.[103] Les deux opérations suivantes de protection de l'amine par le groupement Boc obtenu par condensation du Boc_2O et la propargylation par traitement au bromure de propargyle en présence de NaH ont été réalisées dans les deux sens (Equation 1 et 2, Schéma 62). Malheureusement, les deux approches synthétiques se sont soldées par des échecs. De plus, il faut mentionner que les amines protégées ou propargylées intermédiaires **25** et **26** n'ont pas pu être isolées par manque de stabilité, mais uniquement observées en spectrométrie RMN ^1H des bruts réactionnels.

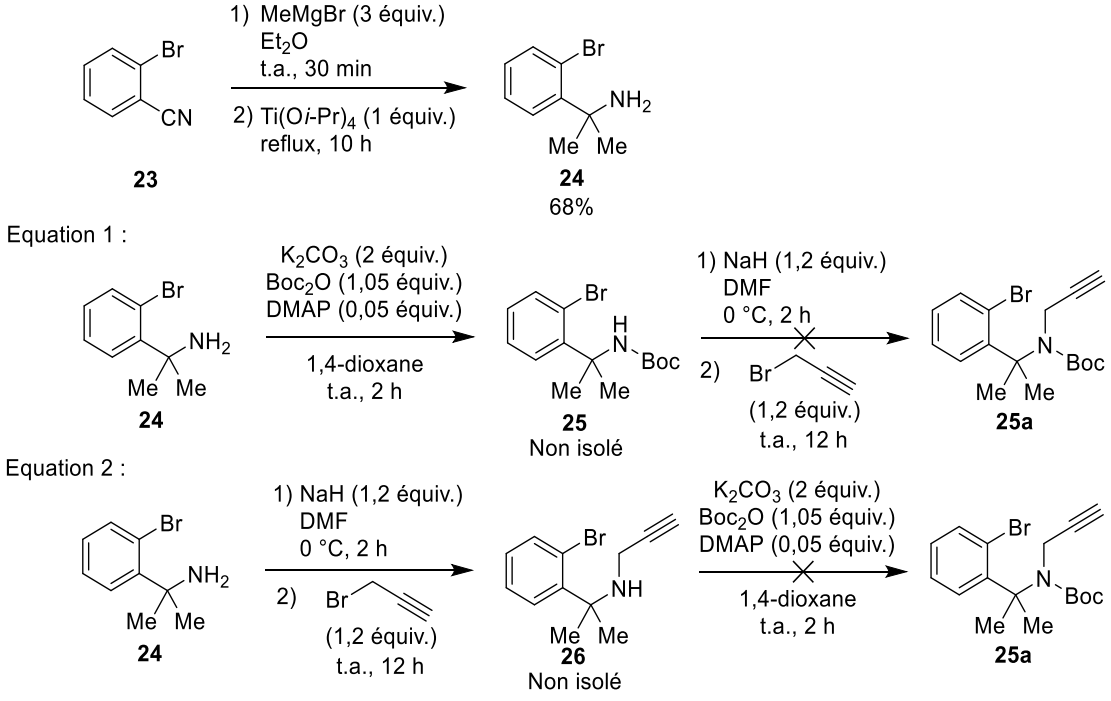


*Schéma 62 : Tentatives de préparation des N-Boc-N-propargyl diméthylbenzylamine **25a***

Face à ces difficultés, nous nous sommes tournés vers la synthèse des allènamides **26-27b** précurseurs d'isoquinoléïnes, non substitués en position benzylique, et protégés par un groupement carbamate (Schéma 63).[104] L'isomérisation des précurseurs, benzylamines propargyliques, **26a** et **27a** n'a pas pu être effectuée par traitement à la soude mais uniquement par traitement au *t*-BuOK à -78 °C en accord avec les observations de l'équipe de Broggini, à partir de propargylamides apparentés,[105] conduisant ainsi aux allènamides **26b** et **27b** avec des rendements de 24 et 74%.

[103] Tomashenko, O.; Sokolov, V.; Tomashevskiy, A.; de Meijere, A. *Synlett* **2007**, *4*, 652.
[104] Shen, L.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 775.
[105] Becalli, E. M.; Broggini, G.; Clerici, F.; Galli, S.; Kammerer, C.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1563.

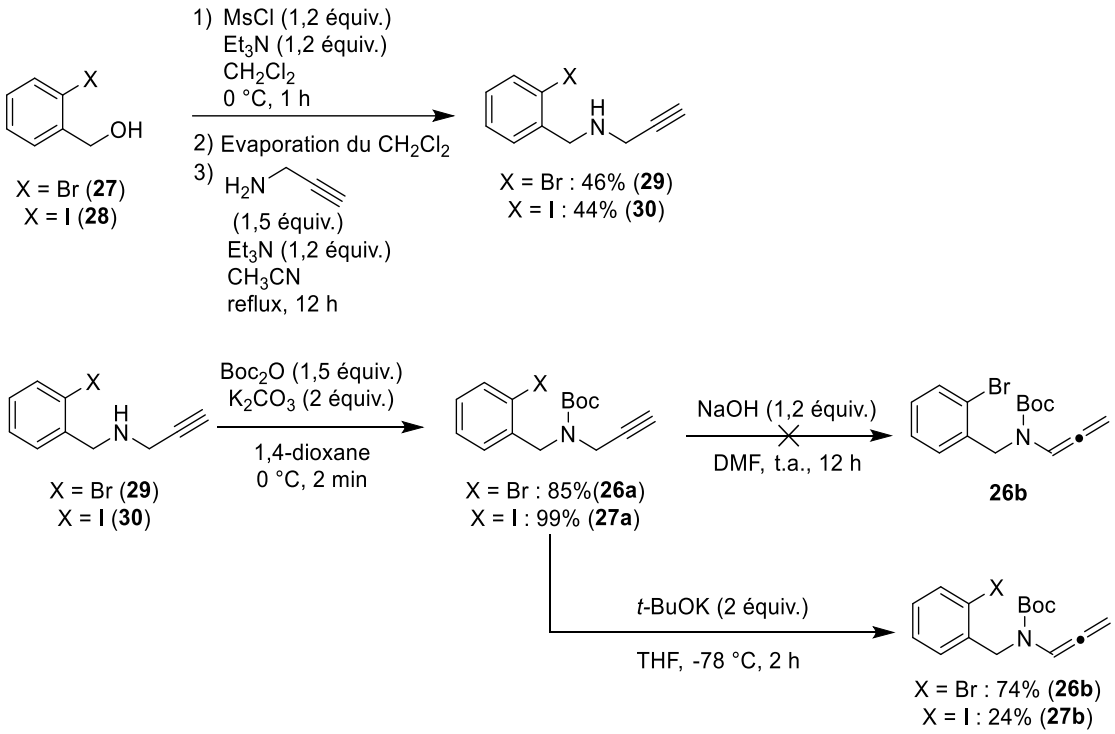


Schéma 63 : Préparation d'ortho-halogéno N-Boc allènamides précurseurs d'isoquinoléïnes

Par la suite, le traitement « flash » au *t*-BuOK catalytique s'est également révélé opérant. Il a ainsi permis l'obtention de l'*ortho*-bromo allènamide **26b**, en seulement 4 minutes à température ambiante, avec un rendement de 79%, calculé par étalonnage interne à l'expérience de spectrométrie RMN ^{1}H.

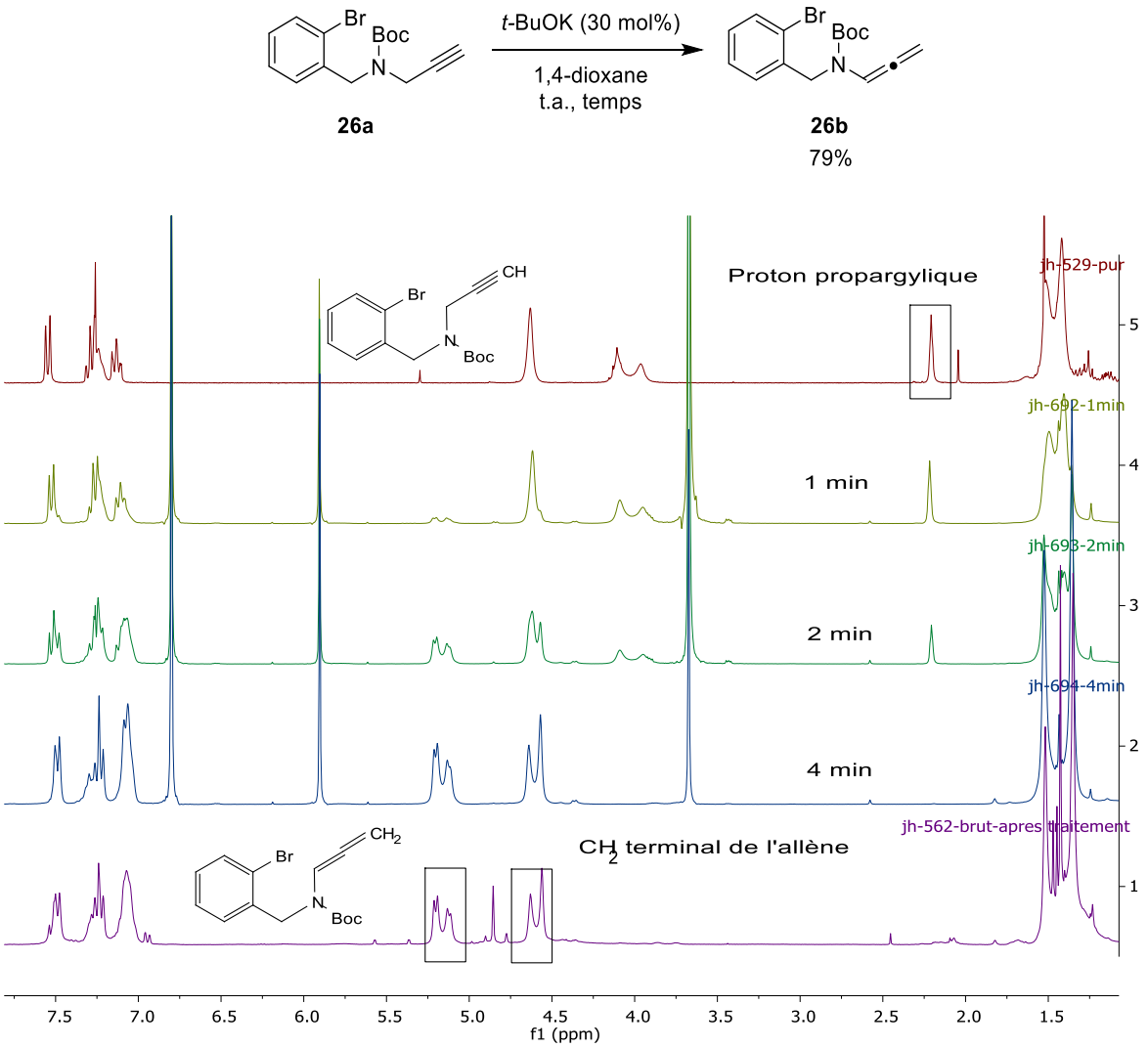


Schéma 64 : Evolution de la cinétique de formation de l'allène du précurseur d'isoquinoléïne

V. Conclusion

Un large panel d'*ortho*-halogénoallènamides précurseurs d'1(*2H*)-isoquinoléïnones, d'indoles et d'isoquinoléïnes ont pu être synthétisés par isomérisation en milieu basique des amides propargyliques correspondantes (Schéma 65).

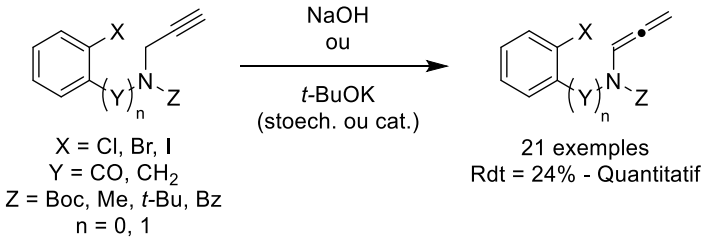


Schéma 65 : Objectif de préparation d'ortho-halogéno allènamides précurseurs d'1(2H)-isoquinoléïnones, d'indoles et d'isoquinoléïnes

Dans une première partie, une large gamme d'*ortho*-halogénoallènamides *N*-méthylés obtenus par isomérisation des *ortho*-halogéno *N*-propargylbenzylamides a été synthétisée. Ces allènamides, précurseurs synthétiques pour la construction d'1(*2H*)-isoquinoléïnones, ont pu être préparés avec d'excellents rendements. Pour cela deux traitements basiques, à la soude ou au *t*-BuOK stoechiométrique ont été utilisés. De plus, le traitement « flash » au *t*-BuOK, à température ambiante et en quelques minutes, s'est révélé concluant pour réaliser la réaction d'isomérisation du modèle **1a**. En revanche, les tentatives de préparation d'allènamides analogues, comportant un autre groupement protecteur, tels que la fonction *tert*-butyle, *tert*-butoxycarbonyle ou encore tosyle se sont soldés par des échecs, quelque soient les traitements basiques employés. Ces derniers conduisent à des réactions secondaires de déprotection et/ou d'hydrolyse des fonctions amides (Schéma 66).

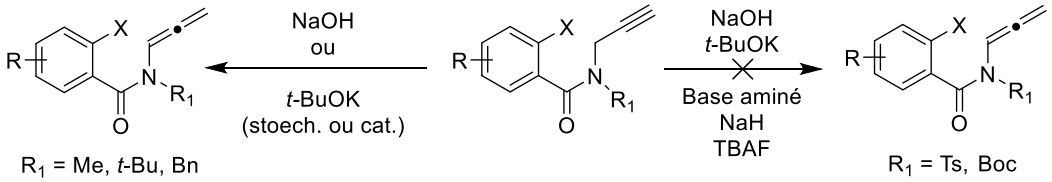


Schéma 66 : Résultats principaux de l'étude de préparation d'ortho-halogéno allènamides précurseurs d'1(2H)-isoquinoléïnones comportant différents groupements protecteurs

Dans une seconde partie, les *ortho*-halogéno allènamides **21-24a** et **26-27a** précurseurs d'indoles et d'isoquinoléïnes ont pu être préparés en série carbamate. En accord avec les résultats de Broggini par traitement au *t*-BuOK stoechiométrique à basse température. Le traitement « flash » au *t*-BuOK, à température ambiante et en quelques minutes, s'est avéré efficace sur les réactions modèles d'isomérisation des fonctions propargyles de **21a** et **26a** en allènamides **21b** et **26b** (Schéma 67).

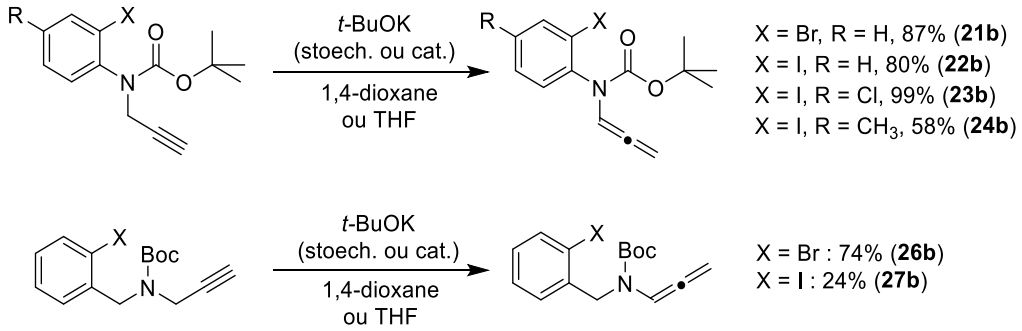


Schéma 67 : Synthèse via l'emploi de t-BuOK de divers précurseurs d'indoles et d'isoquinoléïnes

Finalement, le traitement au *t*-BuOK s'est révélé être « universel » pour l'isomérisation des propargylamides en allènamides. Par ailleurs, le traitement « flash », à température ambiante pendant quelques minutes, s'est avéré concluant et apparait comme une technique de choix pour la préparation d'autres familles d'allènamides en vue de la construction/fonctionnalisation pallado-catalysée d'une large gamme d'hétérocycles azotés que nous aborderons dans le suite de ce manuscrit (Schéma 68).

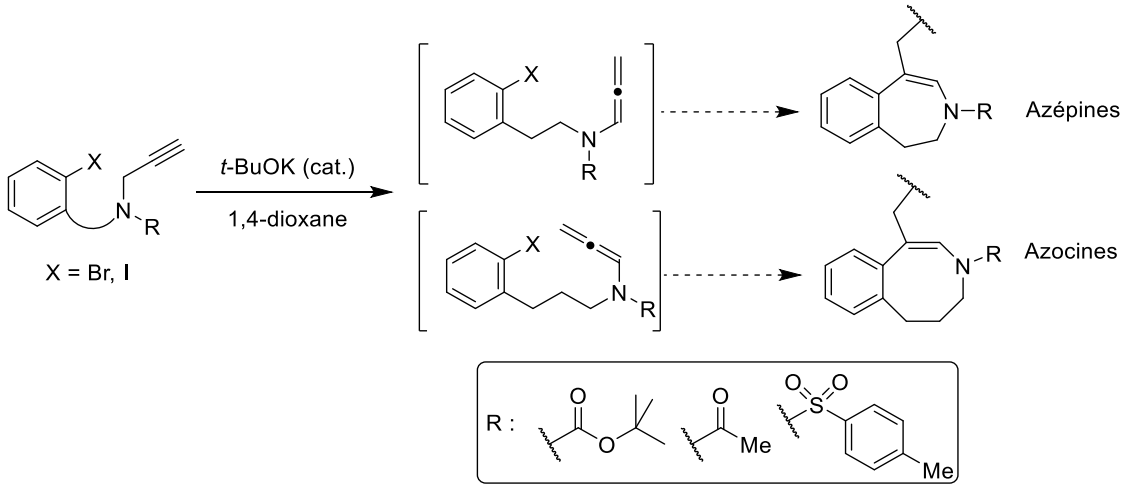


Schéma 68 : Utilisation de la génération par catalyse étudiée en vue de construire des noyaux benzo-(2H)-azépines et benzo-(2H)-azocines

CHAPITRE 2

ETUDE DE L'ALLYLATION DIRECTE DE LA LIAISON C–H D'(HETERO)AROMATIQUES SUR DES SYSTEMES Π-ALLYLAMIDES

I. Généralités sur la fonctionnalisation directe de la liaison C-H des hétérocycles π-excédentaires catalysée par le palladium et/ou le cuivre avec des dérivés (pseudo)-halogénés 77

I. 1. Du couplage croisé aux réactions d'arylation directe de liaison C-H d'hétérocycles pallado-catalysés avec des halogénures d'aryles et les modes de métallation-catalytiques impliqués 77

I. 2. Arylation directe de liaison C_2-H de 1,3-diazoles avec des halogénures d'aryles sous bis-catalyse palladium/cuivre ou mono-catalyse au cuivre 87

I. 3. L'allylation directe de liaison C-H d'hétérocycles catalysées par le palladium 89

I. 3. a. Généralités 89

I. 3. b. Etude bibliographique des réactions d'allylation directe pallado-catalysées de liaisons C-H d'hétéroaromatiques ou de fluoroaromatiques à l'aide de (pseudo)halogénoallyles 93

II. Etude préliminaire de synthèse de 4-acétoxyméthyl- ou halogénométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones et évaluation comme agents d'allylation directe de liaisons C-H pallado-catalysée d'hétérocycles et de pentafluoroarènes. 98

II. 1. Présentation générale de l'objectif 98

II. 2. Synthèse de 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl-*N*-méthyl1-(*2H*)-isoquinoléïnones 99

II. 3. Evaluation de la 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl 1(*2H*)-isoquinoléïnone dans les réactions d'allylation directe de la liaison C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 102

II. 3. a. Etude préliminaire et optimisation de la réaction de couplage des 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** 102

II. 3. b. Etude exhaustive des paramètres discriminants de la réaction de couplage du 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**..... 105

II. 3. c. Etendue de la réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles et des 1,3-diazoles 107

II. 3. d. Etude de la réaction de couplage de la *N*-benzyl- et *N*-picolinyl 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole : Tentative d'obtention du régioisomère α.....110

II. 3. e. Réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone avec les hétérocycles : Hypothèses mécanistiques du processus d'allylation directe de la liaison C-H.....112

III. Conclusion 115

I. Généralités sur la fonctionnalisation directe de la liaison C-H des hétérocycles π-excédentaires catalysée par le palladium et/ou le cuivre avec des dérivés (pseudo)-halogénés

I. 1. Du couplage croisé aux réactions d'arylation directe de liaison C-H d'hétérocycles pallado-catalysés avec des halogénures d'aryles et les modes de métallation-catalytiques impliqués

Les réactions de couplage croisé catalysées par les métaux de transition, et plus particulièrement le palladium, d'organométalliques avec des dérivés halogénés ont permis une avancée majeure dans la formation de liaison Carbone-Carbone. L'attribution du prix Nobel de chimie en 2010 à Negishi, Suzuki et Heck, pour leur travaux pionniers dans ce domaine menés au cours des années 70, est venue souligner les retombées majeures de cette méthodologie durant les 20 années suivantes dans de nombreux domaines tels que la synthèse de produits naturels très complexes et de produits pharmaceutiques ainsi que dans la préparation des polymères.[106]

Cette méthodologie a été, en particulier, très largement mise en œuvre pour la fonctionnalisation d'hétérocycles simples et fondamentaux *via* la préparation d'intermédiaires hétéroarylmétaux générés par réactions de déprotonation et /ou de transmétallation d'hétérocycles non fonctionnalisés ou pré-halogénés. Afin de s'affranchir de cette étape contraignante de génération stœchiométrique d'hétéroarymétaux, réalisée très souvent dans des conditions drastiques (milieu inerté et en conditions cryogéniques), et dont certains sont hautement instables et très sensible à l'air, de nombreuses recherches ont porté sur l'étude de **couplage directe catalytique des liaisons C-H d'hétérocycles avec des dérivés halogénés** (Schéma 69).[107, 20a,20f]

De façon avantageuse, la fonctionnalisation directe de la liaison C-H des hétérocycles pallado-catalysée avec des dérivés halogénés est plus économiques en termes d'atomes et d'étapes de synthèse et la génération *in situ* d'intermédiaires organométalliques « mous » permet d'opérer dans des conditions opératoires plus douces tout en préservant des fonctions

[106] (a) Nakazono, S.; Imazaki, Y.; Yoo, H.; Yang, J.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Cédric, T.; Kageyama, H.; Kim, D.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7530. (b) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40,* 1976. (c) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. (d) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. (e) Mercier, L. G.; Leclerc, M. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1597.

[107] Voir : (a) Alberico, D.; Scott, E. M.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. (c) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495. (d) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866. (e) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11212. (f) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis* **2010**, *24*, 4131. (g) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 20. (h) Su, Y.-X.; Sun, L.-P. *Mini Rev. Org. Chem.* **2012**, 9, 87. (i) Rossi, R;. Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17. (j) Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8683. (k) Bheeter, C. B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2005.

potentiellement sensibles aux attaques nucléophiles et basiques (amide, amine, alcool). Les nombreuses revues régulièrement proposées au cours des deux dernières décennies, rassemblant les travaux innovants réalisés dans ce domaine, témoignent de l'intérêt porté par une très grande part de la communauté scientifique au développement de cette méthodologie.

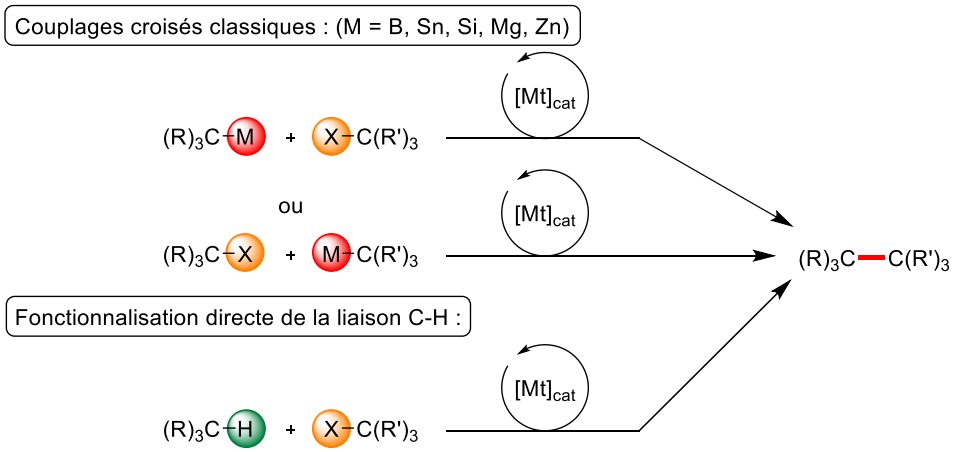


Schéma 69 : Couplage directe catalytique des liaisons C-H d'hétérocycles avec des dérivés halogénés

Le principe catalytique standard, qui est actuellement le plus utilisé pour la fonctionnalisation directe des liaisons C-H des hétérocycles, est décrit dans le Schéma 70. Il comporte trois processus élémentaires réalisés dans la sphère de coordination du palladium initialement au degré d'oxydation (0). Ainsi, la première étape est *l'addition oxydante* du Pd^0 dans la liaison carbone-halogène des partenaires de couplage halogénés. La seconde étape consiste en l'étape clé de *palladation catalytique* suivie en dernier lieu d'une *élimination réductrice* générant le produit de couplage avec le Pd^0 pour fermer le cycle catalytique.

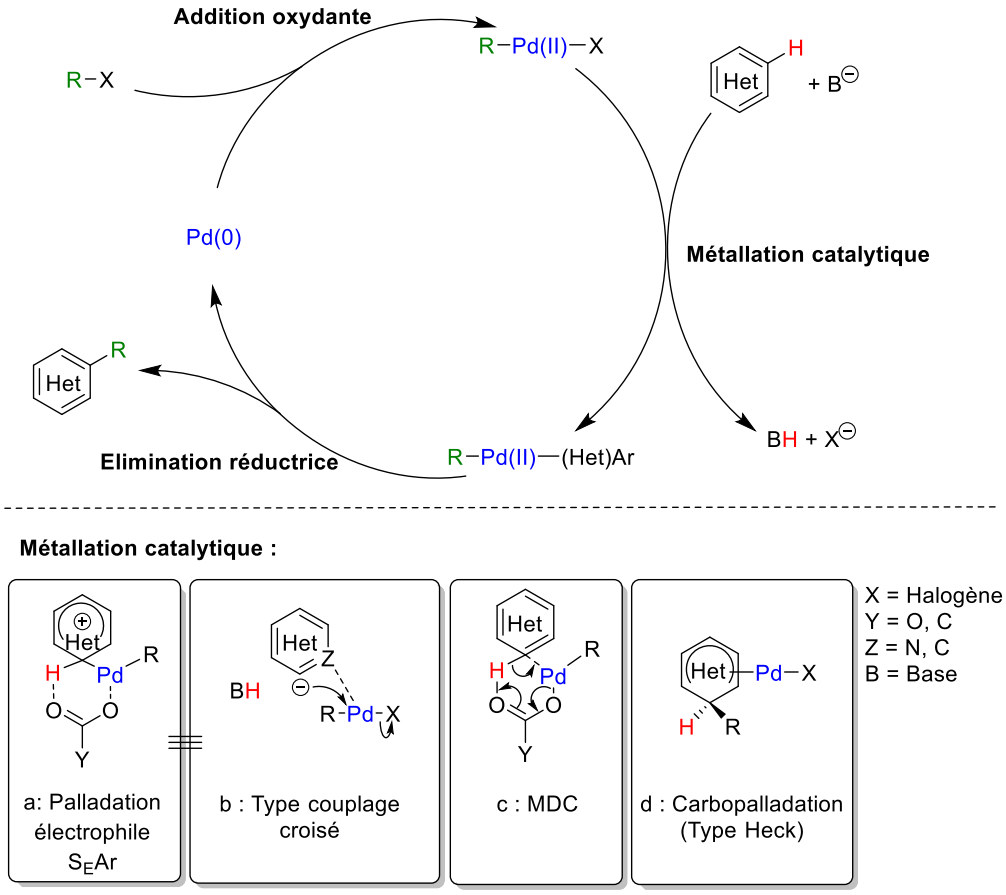


Schéma 70 : Cycle catalytique standard d'arylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles avec des dérivés halogénés catalysé par le Pd⁰ et les principaux modes de métallations catalytiques

Les travaux pionniers dans ce domaine ont été proposées dans les années 80 et 90 par les équipes d'Ames, Sakai, Ohta et Miura.[108]

Cette catalyse a ensuite été mise très largement à profit pour le développement de nouvelles méthodologies d'arylation directe de l'ensemble des principales grandes classes d'hétérocycles aux propriétés stéréo-électroniques très variées. Elle a également permis, et de façon importante, d'élargir l'espace de substitution confiné aux seules liaisons C-H dites métallophiles (liaisons C-H les plus acides) dans les stratégies de couplages croisés traditionnels. L'ensemble de ces travaux ont été régulièrement rassemblés dans des revues.[109,20a,20f,107b]

De façon générale, ces remarquables performances, en termes de réactivité et de diversité de site de réactivité, sont principalement dues à une grande diversité des modes de

[108] (a) Ames D. E. ; Bull, D. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 383. (b) Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. *Heterocycles* **1982**, *17*, 235. (c) Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Ohta, A.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327. (d) Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477. (e) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.

[109] (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253. (b) Rossi, R.; Bellina, B. *Curr. Org. Chem.* 2008, *12*, 774. (c) Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 630.

palladation catalytique et en particulier à la grande « souplesse » des modes de palladation-déprotonation assistés par une base.

Nous dénombrons à ce jour quatre grands modes de palladation catalytique pour cette catalyse présentés dans le Schéma 70 :

(1) La ***palladation électrophile*** **et l'*insertion-migratoire*** du complexe palladié qui sont apparentées aux réactions standards de substitution électrophile aromatique (SEAr) et de couplage croisé de Heck (dit type Heck).

Le premier mode d'activation métallique électrophile consiste en la mobilisation complète des électrons par le complexe « Pd-Ar-X » issu de l'addition oxydante jusqu'à la formation d'un intermédiaire de Wheland chargé positivement. Il est donc susceptible d'être opérant avec les hétérocycles les plus électro-enrichis, typiquement l'indole, le furane, le pyrrole et dans une moindre mesure l'imidazole. Il faut noter toutefois que malgré les nombreux indices expérimentaux apportés en faveur du mode de métallation électrophile, en particulier en série indolique avec des études cinétiques impliquant des substrats électro-appauvris et électro-enrichis (diagramme de Hammet),[110] aucune étude théorique basés sur des calculs DFT n'a permis d'identifier un intermédiaire de Wheland dans les réactions de fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'hétérocycles.

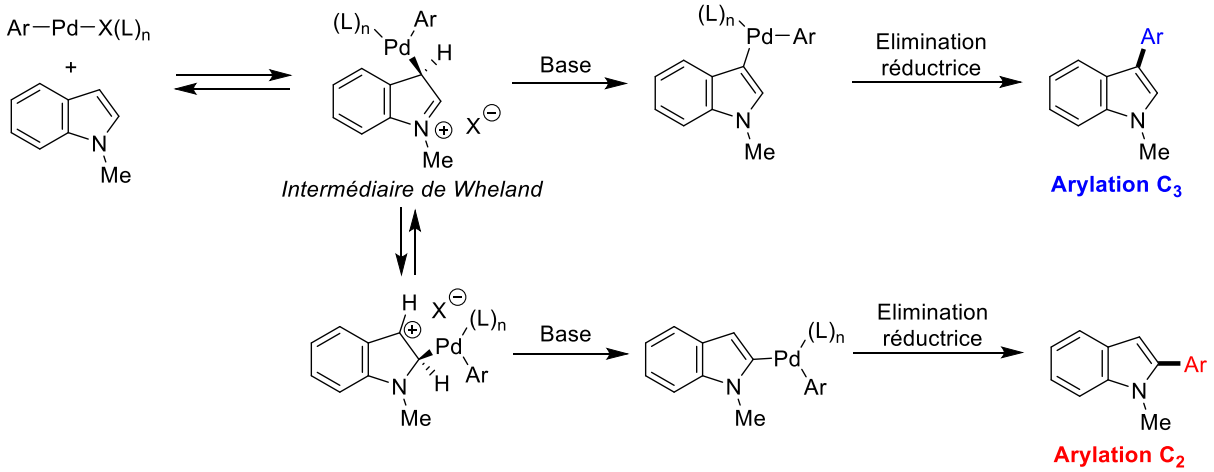


Schéma 71 : Exemple d'arylation directe des position C_2-H et C_3-H de l'indole par activation métallique électrophile

La palladation de type Heck a été proposée initialement par le groupe de Lemaire dans une étude originale d'arylation directe du benzothiophène.[111] Depuis, ce mode de métallation a été très peu évoqué notamment lors d'étude d'ouverture d'espace chimique en série

[110] Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
[111] Fournier Dit Chabert, J.; Chatelain, G.; Pellet-Rostaing, S.; Bouchu, D.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1015.

3-carboxythiophène par l'équipe de Sharp[112] et plus récemment pour l'arylation non usuelle de la position 3 des furanes et thiophènes par les groupes d'Itami et Studer.[113]

Par ailleurs, l'équipe de Snieckus a également retenu ce mode de métallation en série imidazolopyrimidine après avoir éliminé les autres modes de palladation (Schéma 72).[114]

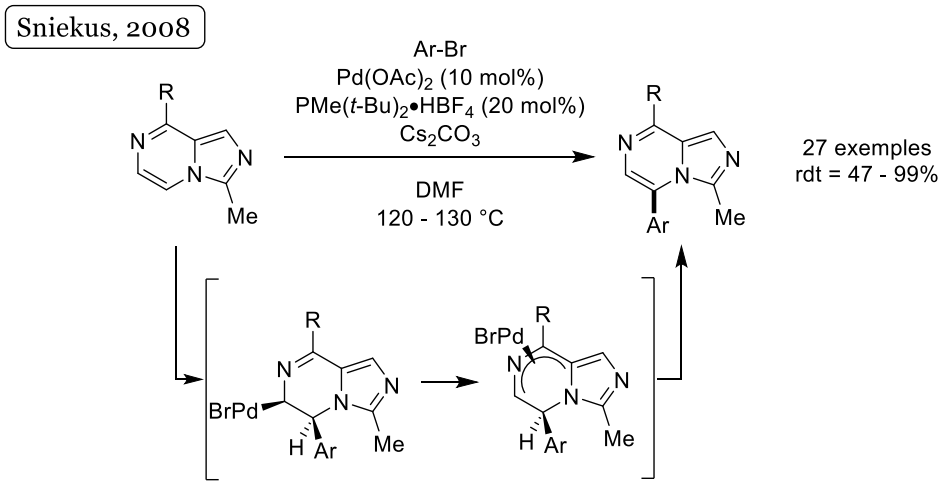


Schéma 72 : Exemple d'arylation directe de la liaison C-H d'imidazolopyrimidine par carbopalladation

(2) La ***métallation déprotonation concertée (MDC)*** *dont* la rationalisation a été apportée au cours de l'année 2005.

Ce mode de métallation catalytique relatif à la « métathèse de liaison σ » consiste en une interaction du palladium concomitante à une attaque intra- ou intermoléculaire d'un ligand ou de façon plus efficace d'une base (typiquement acétate ou carbonate). Les deux réactions d'étude préliminaire et de mise en évidence du mode MDC proposées par les équipes de Fagnou et Echavarren sont présentées dans le Schéma 73. Ce mode de métallation catalytique permet en outre de justifier la sélectivité de l'arylation directe observée sur des noyaux aromatiques π-déficitaires. En outre, il a été démontré que l'assistance d'une base permet d'abaisser considérablement l'énergie par rapport à un processus de métathèse impliquant des ligands ou des halogènes.[115]

[112] Glover, B.; Harvey, K. A.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301.
[113] (a) Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622. (b) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K .; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387.
[114] Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923.
[115] (a) Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820. (b) Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. (c) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754.

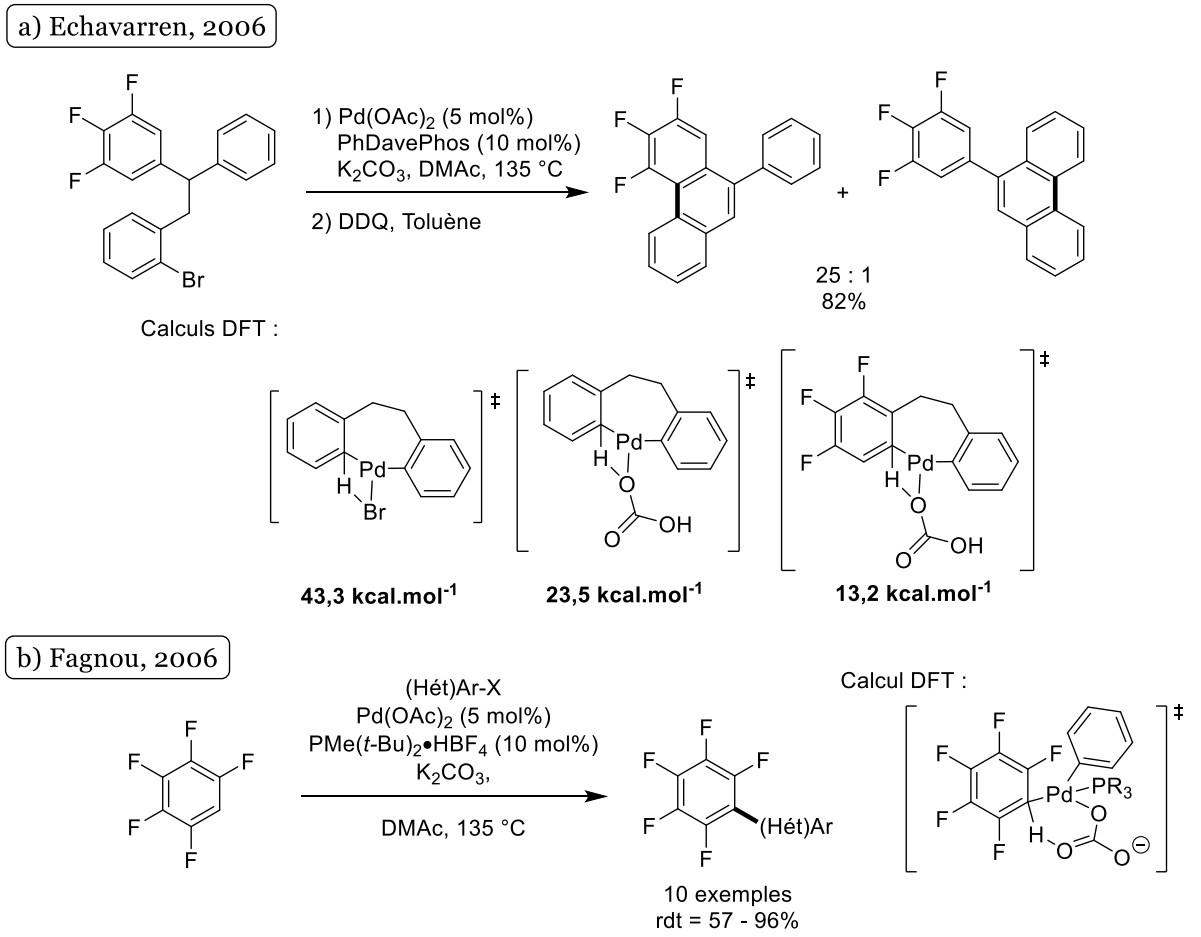


Schéma 73 : Etudes préliminaires des équipes de K. Fagnou et A. Echavarren de mise en évidence expérimentales du mode MDC

Initialement en collaboration avec l'équipe de Fagnou, disparu en 2009, Gorelsky a poursuivi la démonstration en réalisant une étude systématique d'évaluation de l'activation MDC sur plusieurs classes d'hétérocycles (Schéma 74). Ils démontrent clairement que le mode MDC sous activation palladiée est très polyvalent. Les énergies obtenues pour une très grande majorité des hétérocycles autorisent la réaction dans les gammes de température standards (ambiante à 150°C) et la réaction est viable sur plusieurs sites avec une priorité pour les liaison C-H possédant la meilleure balance nucléophilie/acidité.[116]

[116] Gorelsky, S. I. ; Lapointe, D. ; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 658.

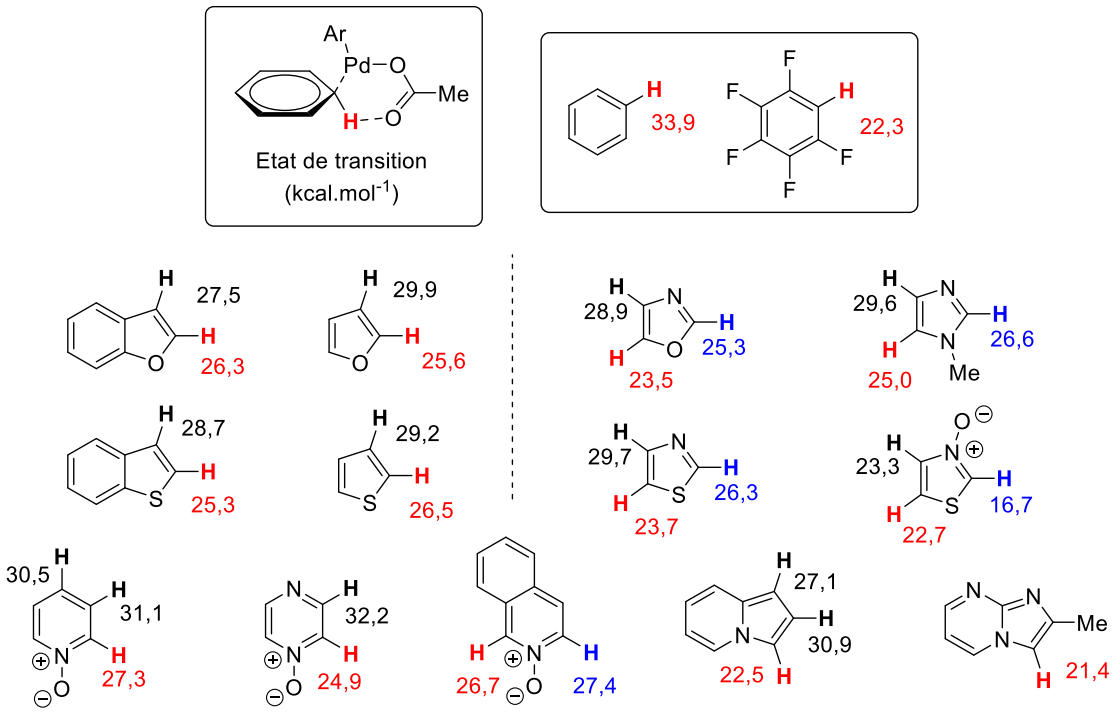


Schéma 74 : Energie d'activation MDC assistée par l'acétate des liaisons C-H d'hétérocycles π-excédentaire et d'azines N-oxydées

Bien qu'il soit trop fastidieux d'énumérer l'ensemble des conditions expérimentales utilisées pour l'arylation directe des grandes familles d'hétérocycles, des grandes tendances dans le choix des conditions expérimentales peuvent être distinguées. Il apparaît notamment que la très grande majorité des réactions d'arylation directe de nombreux hétérocycles ont été réalisées dans des solvants de polarité très variées. En effet, le toluène, le 1,4-dioxane ou des solvants plus polaires tels que le DMAc ont été employés. L'acétate et les carbonates de potassium se sont révélés être les bases optimales. Il a été également remarqué que l'emploi d'acide pivaloïque comme adjuvant permettait d'améliorer les performances réactionnelles même si cela ne s'est pas révélé systématique.[117,47a]

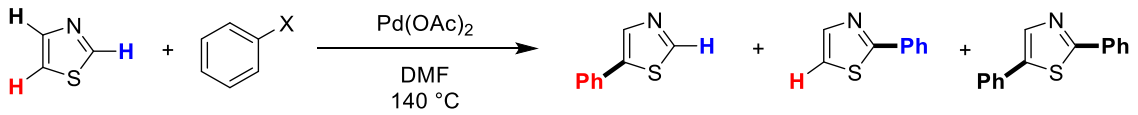
(3) La ***métallation-déprotonation non concerté*** (MDnC) basée sur la génération de carbanions qui est donc apparentée aux réactions de couplage croisé

Le mode MDnC repose sur la génération d'un carbanion par attaque d'une base forte intra- ou intermoléculaire au sein d'un complexe formé par l'intéraction du palladium avec un pôle donneur de l'hétérocycle (Schéma 70).

Historiquement, le mode carbanionique MDnC a été très tôt évoqué pour la première fois par l'équipe de Miura en 1998 afin d'expliquer les pertes de sélectivité en position C_5-H obtenue sous assistance de l'acétate ou le carbonate de potassium au profit des sites C_2-H les plus acides en série oxazole et thiazole avec de l'emploi de Cs_2CO_3.[108e] Les résultats de la

[117] Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.

sélectivité de l'arylation directe de la liaison C-H de thiazole rassemblés dans les entrées 1 et 2 du Tableau 3 montrent cette tendance.



Entrée	Base	X	C_5-Ph	C_2-Ph	Di-Ph
1	K_2CO_3	Br	24%	-	23%
2	Cs_2CO_3	I	17%	-	35%
3	Cs_2CO_3 / CuI (2 équiv.)	I	-	-	66%
4	CuI (2 équiv.)	I	-	37%	40%

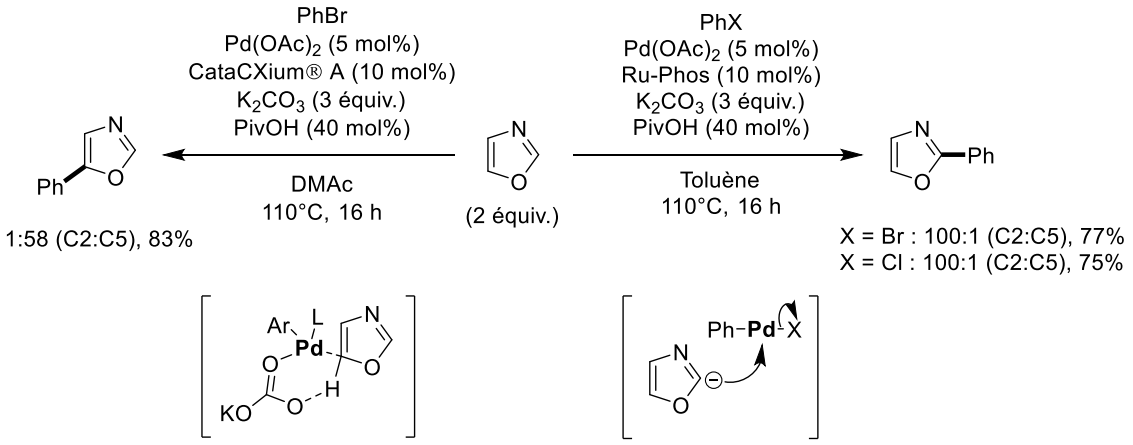
Tableau 3 : Influence des contre-ions de la base carbonatée et du cuivre, sur la régiosélectivité en séries thiazole et imidazole

Depuis les travaux pionniers de l'équipe de Miura, plusieurs groupes de recherche dont notre laboratoire ont proposé des méthodologies d'arylation sélective des sites C_2-H des 1,3-diazoles à fort caractère acide, les (benzo)oxazoles, et les (benzo)thiazoles et dans une moindre mesure les (benz)imidazoles basées sur un mode MDnC. L'ensemble des ces travaux sont rassemblés dans des revues récentes.[118,20a,20f,107a-b,107i] Aussi l'analyse des conditions expérimenatales employées fait appaître que les bases optimales sont généralement le Cs_2CO_3, le K_3PO_4 et plus rarement le DBU ainsi que la soude et le tertiobutylate de potassium. Le choix du solvant est régi par la nature de la base afin d'assurer un seuil de bascité du milieu réactionnel critique pour la déprotonation de la liaison C_2-H ciblée. Aussi le toluène, le 1,4-dioxane ainsi que des solvants plus polaires tels que le DMF ou le DMAc ont été employés.

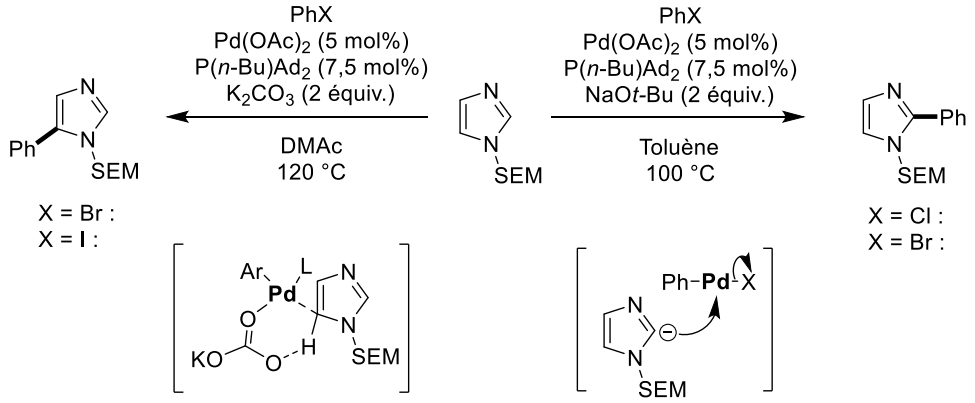
Par ailleurs, il faut souligner que les méthodologies d'arylation sélective des liaisons C_2-H des oxazoles, thiazoles et imidazoles sont complémentaires en termes de sélectivité des réactions d'arylation directe en mode MDC assistée par l'acétate et le carbonate de potassium qui ciblent préférentiellement la liaison C_5-H. Trois exemples d'arylation orthogonales de l'oxazole, des 4-carboxy-oxa(thia)zoles et du (*N*)-SEM imidazole qui exploite les deux modes de MDnC et MDC sont rasemblées dans le Schéma 75.[119,76d]

[118] (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058. (b) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673. (c) Schnürch, M.; Dastbaravardeh, N.; Ghobrial, M.; Mrozek, B.; Mihovilovic, M. D. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2694. (d) Hirano, K.; Miura, M. *Synlett* **2011**, 294. (e) Shibahara, F.; Murai, T. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *25*, 624. (f) Hirano, K.; Miura, M. *Top. Catal.* **2014**, *57*, 878. (g) Bonin, H.; Sautier, M.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 645. (h) Gayakhe, V.; Sanghvi, Y. S.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11944. (i) Beromeo Bhetter, C.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Cat. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2005.
[119] (a) Strotman, N. A.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; He, J.; Wilson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3578. (b) Touré, B. B.; Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979.

a) Strotmann & Chobanian, 2010 Arylation orthogonale C_2-H contre C_5-H d'oxazole



b) Sames, 2006/2013 Arylation orthogonale C_2-H contre C_5-H d'(SEM)-imidazole



c) Hoarau, 2011 Arylation orthogonale C_2-H contre C_5-H d'oxa(thia)zole-4-carboxylates

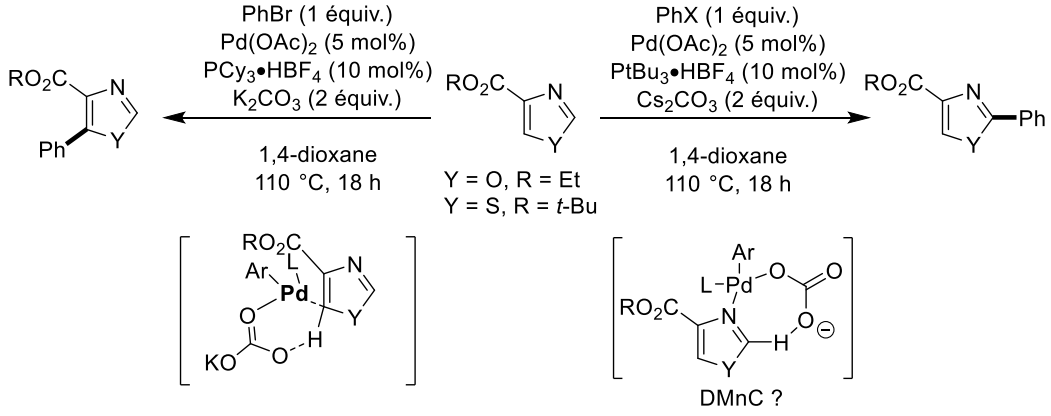
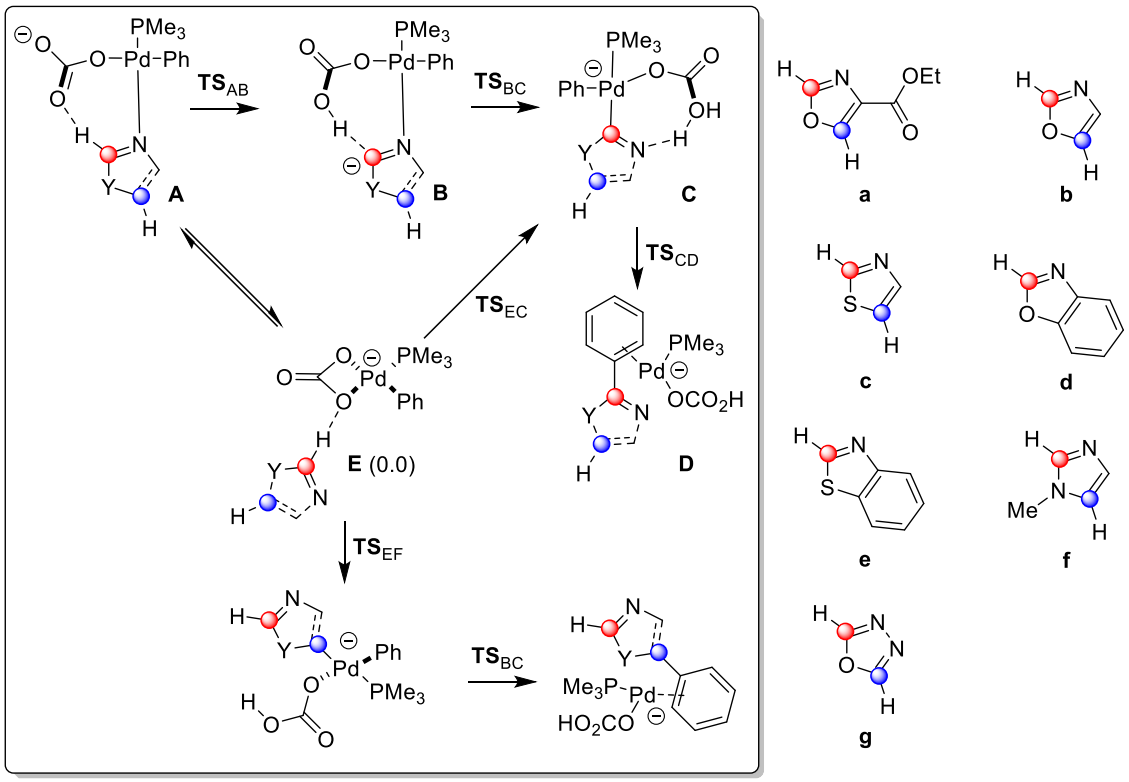


Schéma 75 : Arylation orthogonale en C_2-H ou C_5-H sur les séries oxazole, imidazole, oxa(thia)zole-4-carboxylate

Souffrant encore d'un manque de rationnalisation, la simple génération d'un carbanion « vrai » sans intervention du complexe « X-Pd-Ar » issu de l'addition oxydante est à ce jour principalement retenue par les auteurs. Toutefois dans ce contexte et au cours du développement de la méthodologie d'arylation orthogonale en série 4-carboxyoxa(thia)zoles

avec des halogénoarènes, le laboratoire a mis en évidence une étape clé préliminaire du MDnC. Elle est basée sur l'interaction préalable du complexe « Ar-Pd-X » issu de l'addition oxydante avec l'hétérocycle (Schéma 75). Cette hypothèse a pu être très récemment validée par une étude théorique **réalisée par le Pr. Vincent Gandon de l'Université Paris VI (ICMM)**. Un chemin réactionnel de C_2-palladation à partir d'un pré-complexe *N*-oxa(thia)zole-PdAr(CO_3^-) ou Cl avec un état de transition confirmant notre hypothèse de développement d'une charge négative sur le carbone C_2 par attaque interne ou externe de la base stabilisée pour conduire au complexe PdAr(oxa(thia)zol-2-yl) a été établi (Schéma 76). Un travail minutieux de comparaison les états de transition du mode MDC et MDnC a permis d'expliquer notre modèle de réactivité.



			C_2 MDnC					**C_2 MDC**		**C_5 MDC**		
Hétérocycle	A	TS_{AB}	B	TS_{BC}	C	TS_{CD}	D	TS_{EC}	TS_{EF}	F	TS_{FG}	G
a	14.0	14.4	8.2	16.2	-11.2	6.5	-20.6	28.9	20.0	-8.3	6.3	-18.2
b	12.6	14.2	10.6	21.1	-6.1	9.0	-19.2	31.6	21.7	-6.1	9.2	-18.4
c	14.3	14.6	10.2	21.1	-8.1	10.5	-16.6	29.2	22.5	-6.6	11.1	-16.6
d	10.3	10.5	5.9	15.6	-11.8	4.3	-21.9	29.1	-	-	-	-
e	13.7	14.2	8.8	18.1	-8.9	8.1	-17.0	29.8	-	-	-	-
f	14.9	18.4	16.4	27.6	1.6	14.1	-13.9	31.8	24.8	0.6	15.3	-11.6
g	13.4	13.9	5.5	15.3	-11.0	7.4	-19.6	30.5	-	-	-	-

Schéma 76 : Energies libres de Gibbs obtenues par calculs DFT des états de transition MDC et MDnC

I. 2. Arylation directe de liaison C_2-H de 1,3-diazoles avec des halogénures d'aryles sous bis-catalyse palladium/cuivre ou mono-catalyse au cuivre

Ayant mis en évidence que les conditions basiques plus fortes conduisaient préférentiellement à l'arylation en position C_2-H des oxazoles, thiazoles et imidazoles, Miura et ses collaborateurs ont également remarqué que l'emploi du cuivre permettait de renforcer voire de spécifier davantage la réaction sur le site C_2-H le plus acide. Les résultats de la sélectivité d'arylation directe de la liaison C-H de thiazole rassemblés dans les entrées 3 et 4 du Tableau 3 montrent cette tendance. Les auteurs ont soupçonné le rôle primordial du cuivre en tant que co-catalyseur pour favoriser la réaction d'arylation sélectivement sur les sites C_2-H les plus acides des 1,3-diazoles.

Par la suite, deux nouveaux principes catalytiques ont vu le jour pour l'arylation sélective des sites C_2-H acides des 1,3-diazoles :

(1) La catalyse coopérative Pd^0/Cu^I présentée dans le Schéma 70

Elle consiste en un couplage croisé pallado-catalysé dit couplage croisé catalytique dans lequel l'agent de transmétallation est un hétéroarylcuivre généré *in situ*.

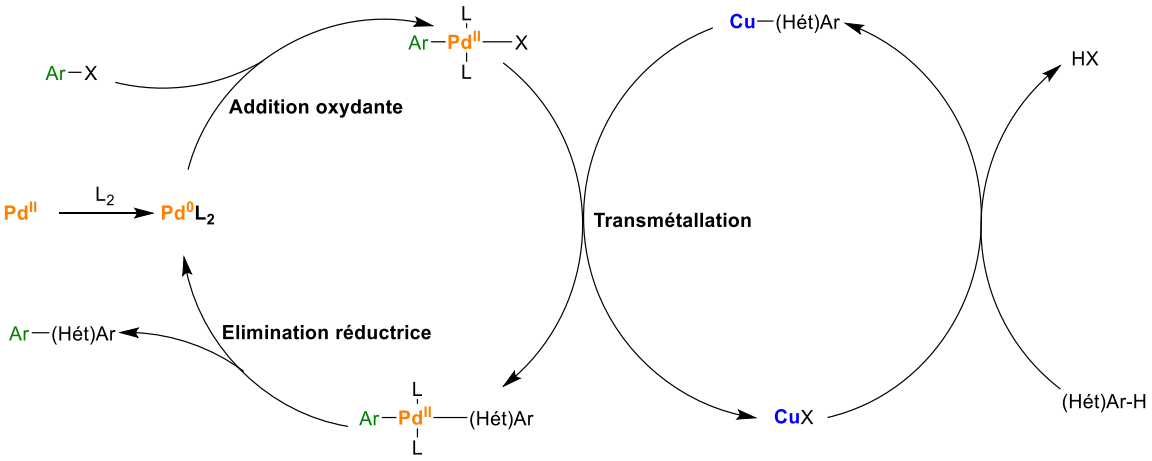


Schéma 77 : Catalyse bis-métallique

En particuclier, les équipes de Daugulis et de Cazin ont isolé l'intermédiare 1,3-diazolylcuivre pour le remettre en réaction avec la Pd^0 et le dérivé halogéné.[120]

(2) La mono-catalyse au cuivre :

[120] (a) Lesieur, M.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 8927. (b) Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185. (c) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379. (d) Ermolenko, L.; Sasaki, N. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 693. (e) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700.

De façon intéressante, l'équipe de Daugulis a judicieusement exploité les propriétés métallophiles du cuivre en conditions basiques pour proposer des réactions d'arylation directe de la liaison C-H de polyfluoroarènes, de la pyridine *N*-oxyde et des 1,3-diazoles en position C_2-H sous mono-catalyse au cuivre (Schéma 78).[121,120b] Dans ce cas, la réaction de fonctionnalisation a lieu soit, par addition oxydante, impliquant la formation d'un complexe de cuivre (III), ou par transfert mono-électronique (SET) pour aboutir à la réaction d'arylation directe de 1,3-diazole à l'aide de « *tert*-butylate radical ».

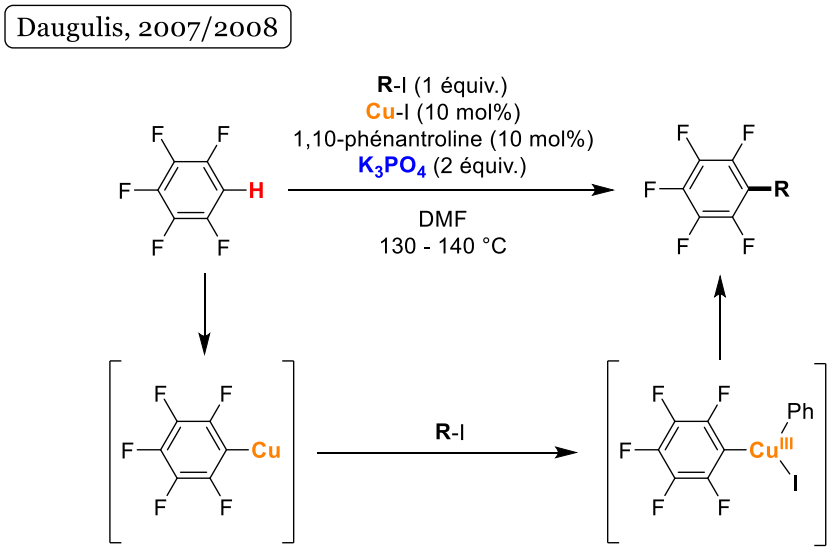


Schéma 78 : Arylation directe par monocatalyse au cuivre

Ces deux principes catalytiques ont été très souvent privilégiés pour diriger sélectivement l'arylation directe de la liaison C_2-H de 1,3-diazoles et d'autres hétérocycles due à la spécificité du cuivre (I) à métaller les sites les plus acides.

A ce jour, deux voies principales de cupratation des sites acides des hétérocycles ont été proposées :

L'équipe de Bellina/Rossi a retenu l'hypothèse d'une interaction du CuI avec le pôle négatif de l'hétérocycle, ce qui augmente l'acidité du proton en position adjacente. Ainsi le cuivre est particulièrement efficace pour opérer la métallation du 1,3-diazole à caractère plus nucléophile et moins acides tels que les thiazoles électro-enrichis et les imidazoles.[109b]

A titre de démonstration, l'arylation de l'imidazole a été réalisée sous catalyse Pd^0/Cu^I sans base dans le DMF à haute température, le solvant jouant le rôle de capteur de proton.

[121] (a) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404. (b) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128.

Lors de l'emploi de *tertio*-butylate de cuivre, l'équipe de Lin a proposé une cupratation par métallation-déprotonation concertée (MDC) et les énerges d'activation correspondantes ont été calculées par DFT sur une gamme de 1,3-diazoles.[122]

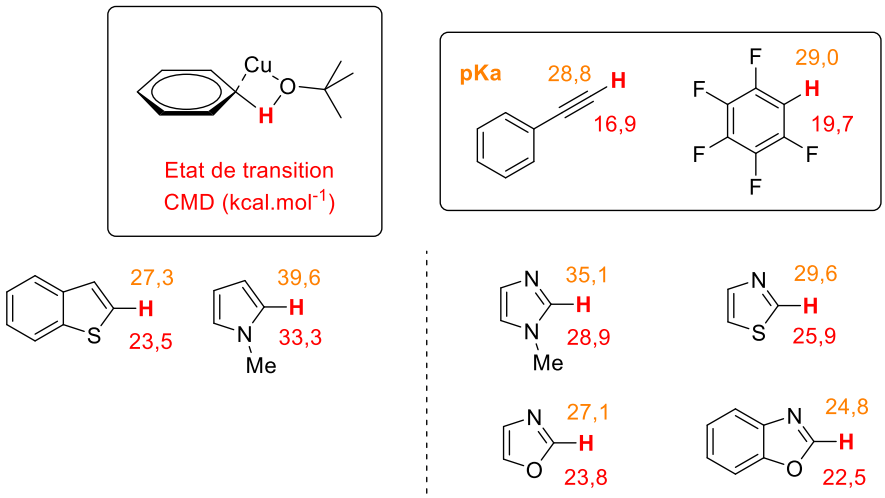


Schéma 79 : Calculs DFT de l'énergie d'activation d'(hétéro)aromatiques pour la cupratation directe de la liaison C-H

Dans le cadre de l'accroîssement de la diversité de la fonctionnalisation directe pallado-catalysée des hétérocycles, plusieurs équipes de recherche dont notre laboratoire ont orienté leurs efforts vers l'évaluation d'une grande variété de dérivés halogénés comme partenaires de couplage tels que les halogénures d'alkyle, de vinyle, de benzyle mais également halogénures d'allyle sur lesquels nous allons centrer davantage notre attention dans le cadre de ce projet de thèse.[107c]

I. 3. L'allylation directe de liaison C-H d'hétérocycles catalysées par le palladium

I. 3. a. Généralités

En catalyse palladiée, une réaction d'allylation implique la formation préalable d'un complexe métallique π-allylique généré à partir d'un motif allyle substitué par un groupe partant. Le complexe π-allylpalladium est un enchainement de trois atomes, le plus souvent des atomes de carbone, et existe sous deux hapticités η^1, avec la présence d'une liaison σ-C-Pd et d'une coordination π et η^3, avec une répartition statistique sur les deux carbones du palladium à la manière d'un cation métallique (Schéma 80).[123] D'autre part, la benzylation est souvent décrite comme une allylation particulière.[124]

[122] Wang, M.; Fan, T.; Lin, Z. *Organometallics* **2012**, *31*, 560.
[123] (a) Mensah, L. *Etude du Mécanisme de la Réaction de Tsuji-Trost Catalysée par les complexes du palladium*, Universitée Pierre et Marie Curie - Paris VI, **2005**, https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011272/document (b) Lautens, M. *Science of Synthesis : Organometallics, Volume 1*, Thieme : **2001**, ISBN : 978-0865779402.
[124] Le Bras, J.; Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2565.

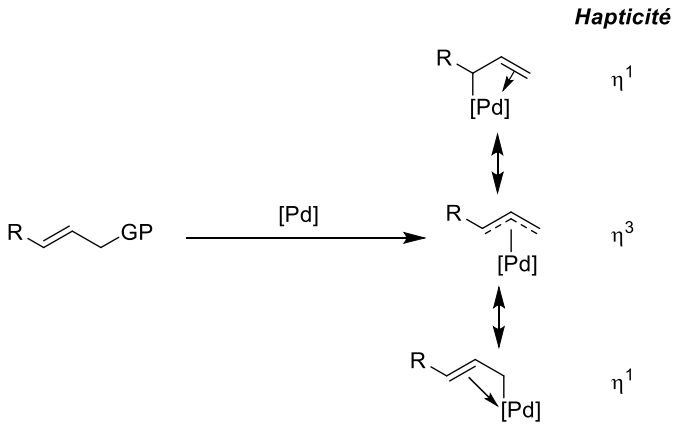


Schéma 80 : Génération d'un système π-allyle-palladium et ses deux hapticités, η^1 et η^3

Les particularités des réactions d'allylation résident principalement dans la régio- et la stéréosélectivité de la réaction qui sont régis par trois grands facteurs principaux :

(1) Les effets stériques : Ils sont induits par les substituants et les ligands qui influent sur la position du palladium sur le sytème de trois atomes. Aussi, les deux cas de substitution limite sont présentés dans le Schéma 81, (i) la première a lieu selon une élimination réductrice à partir du complexe η^1 plaçant le substitant encombré et la phosphine de façon diamétralement opposée ; (ii) la seconde a lieu par attaque externe du nucléophile du complexe η^3 dans le cas de la présence d'un seul substituant (SN_2').

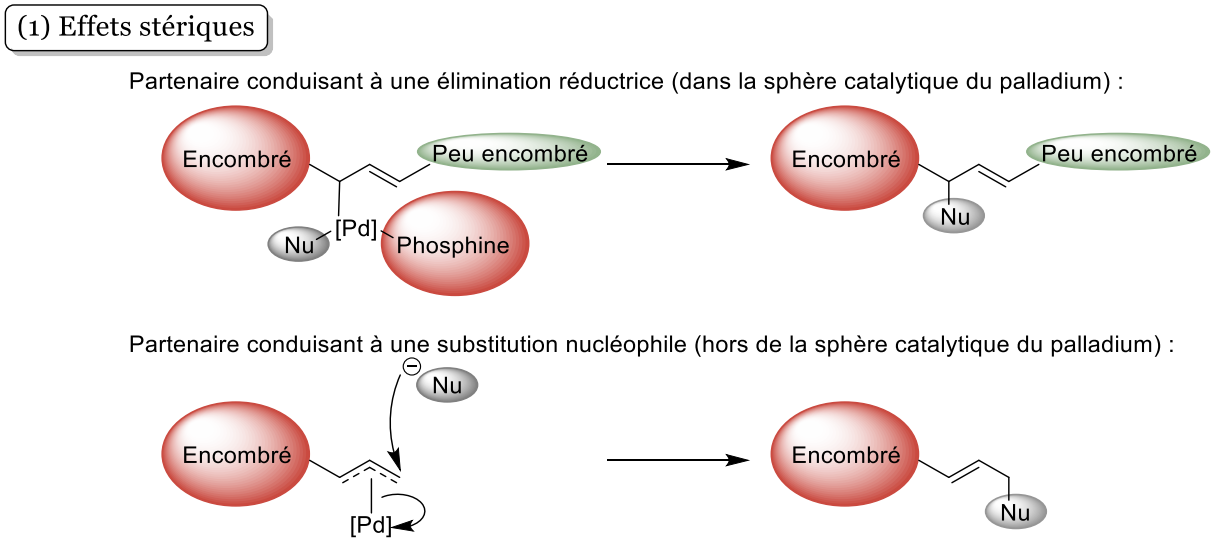


Schéma 81 : Influence des effets stériques sur la réaction d'allylation

(2) Les effets électroniques : Ils sont excercés par les substituants du système π-allyle mais également par les ligands du palladium. Concernant des effets inductifs attracteur ou donneur des substituants, la substitution a lieu généralement sur le carbone le plus appauvri en électrons (Schéma 82a). De la même façon le métal a tendance à se « placer » sur le carbone dont les substituants stabilisent le mieux la charge partielle δ^+ induite par un ligand pauvre en électrons. Dans ce cas, un ligand pauvre en électron favorisera la substitution du site le plus

substitué (Schéma 82b). Par contre, la substitution aura préferentiellement lieu sur le site le mois encombré avec un ligand riche en électrons (Schéma 82c).

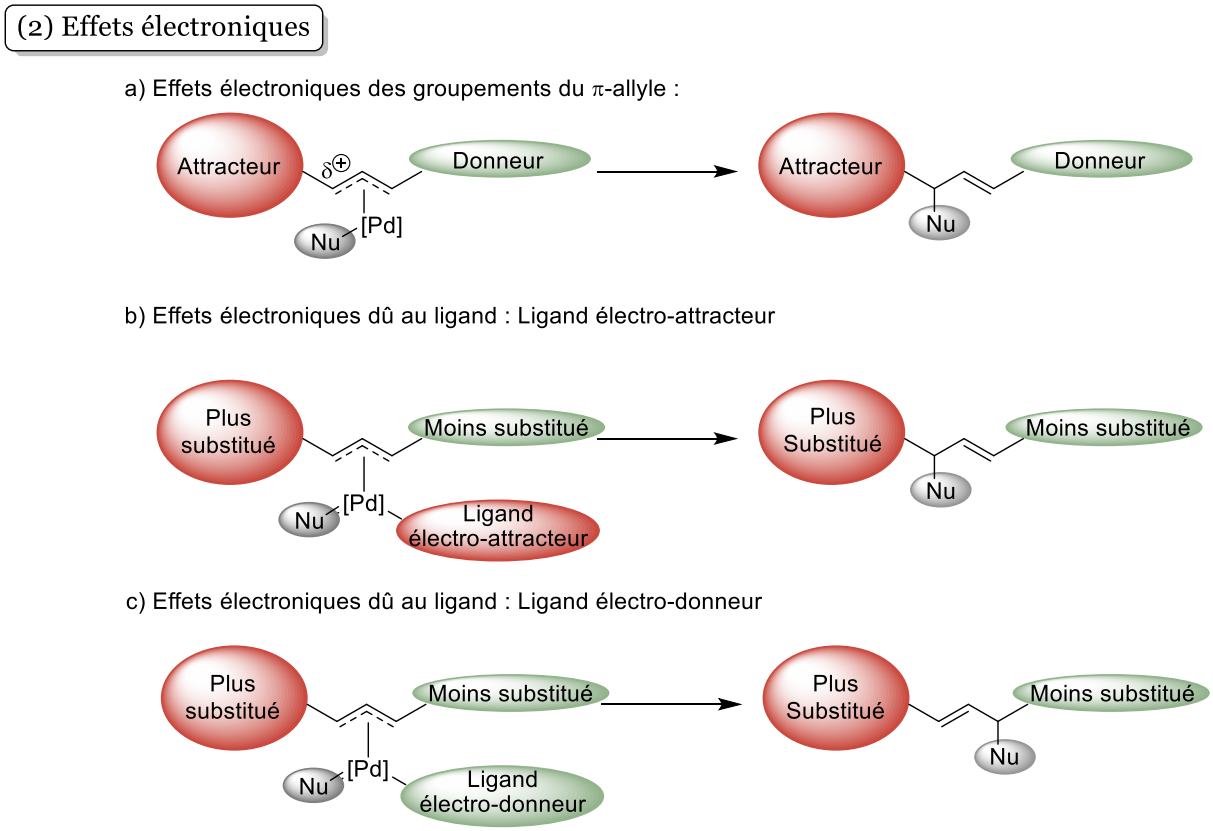


Schéma 82 : Influence des effets électroniques des substituants et ligands sur la régiosélectivité de l'allylation

(3) Un autre facteur souvent mentionné pour le contôle de la régiosélectivité est celui de l'effet de mémoire sous l'impulsion des travaux menés d'Hayashi qui montrent que la réaction d'allylation est plus souvent réalisée sur le carbone portant le groupement partant du complexe cationique π-allylique.[125]

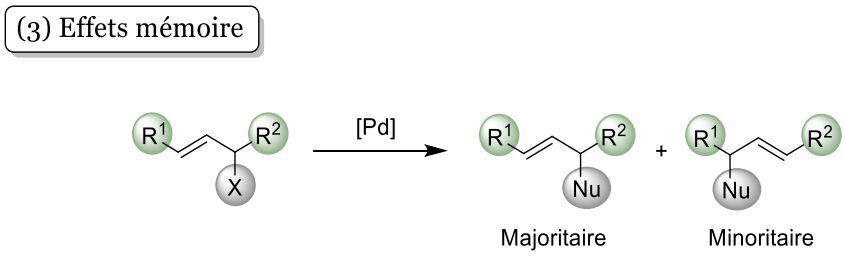


Schéma 83 : Principe de la régiosélectivité par « effet mémoire » lors de réaction d'allylation pallado-catalysées

Concernant le contrôle de la stéréosélectivité, elle a été abondamment examinée dans le cadre de la réaction de Tsuji-Trost pallado-catalysée en présence d'un nucléophile. Ainsi, après une addition oxydante conduisant à une inversion de la configuration du centre

[125] (a) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7. (b) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *p*, 6301.

stéréogène, d'un acétate d'allyle asymétrique énantiopur par exemple (Schéma 84), la rétention ou l'inversion de configuration de la réaction de substitution dépend étroitement de la nature du nucléophile employé avec deux cas limites :

(1) Le partenaire est un nucléophile à charge dispersée (stabilisée) dit « mou » dont le pKa est inférieur à 20, tel qu'un carbanion de malonate par exemple. Dans ce dernier cas, le nucléophile attaquera directement l'un des deux carbones du complexe η^3 π-allyle-palladium avec l'équivalent d'une inversion de Walden pour délivrer le produit d'allylation avec globalement une rétention de la configuration de départ ;

(2) Le partenaire est un nucléophile à charge localisée peu stabilisé dit « dur » dont le pKa est supérieur à 20, comme par exemple un orgonomagnésien. Dans ce cas, le nucléophile substitura le groupement partant sur le palladium et le produit sera obtenu par élimination réductrice avec rétention de configutaion et finalement une inversion de la configuration sera observée.

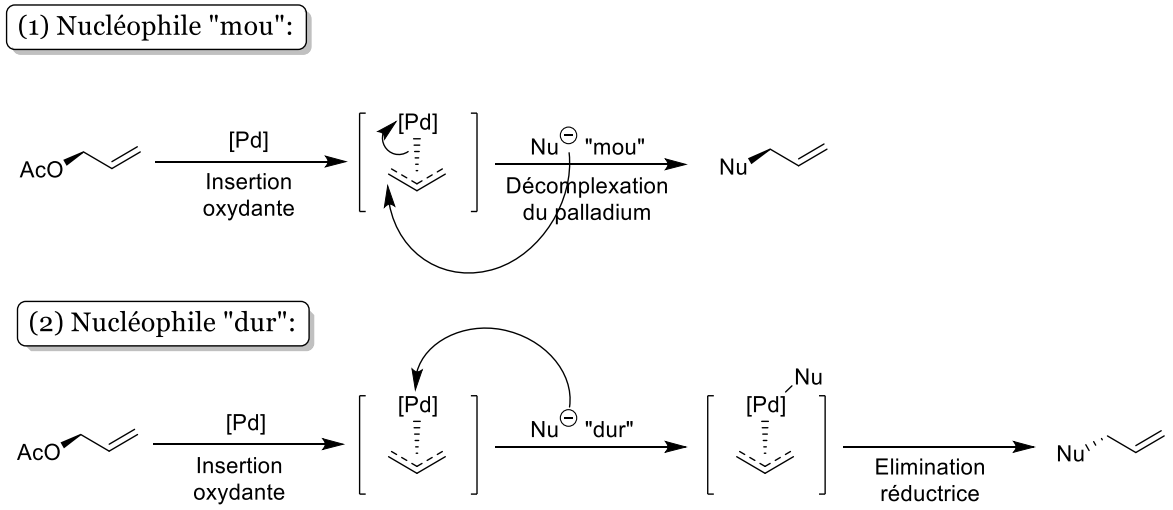


Schéma 84 : Stéréosélectivité de la réaction d'allylation

Les régles de régio- et de stéréosélectivité énoncées précédemment restent aujourd'hui encore assez empiriques si bien qu'un bon nombre d'exemples dérogent à celle-ci. L'intervention de deux chemins réactionnels peut également conduire à la racémisation.

Les voies synthétiques de génération de systèmes π-allyles sont variées (schéma 71). Une gamme variée de fonctions allyliques conduisent aux systèmes π-allyliques lors de l'addition oxydante de dérivés allyles carbonatés,[126] acétoxylés,[127] phosphonatés,[128]

[126] Fan, S.; Chen, F.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5918.
[127] (a) Kljajic, M.; Puschnig, J. G.; Weber, H.; Breinbauer, R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 126. (b) Ying, C.-H.; Duan, W.-L. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 546.
[128] T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2990.

halogènés,[129] boroylés,[130] sillylés,[131] sulfonatés,[132] sur le de Pd^0. Ces systèmes peuvent être également obtenu par déprotonation-métallatalltion à l'aide palladium diacétate $Pd(OAc)_2$ et d'une fonction allyle non fonctionnalisée.[133,21c] D'autres groupements tels que des alkylydènes de cyclopropanes et les allènes[134] considérés comme des systèmes π-allyles masqués,[135] conduisent également par insertion migratoire de complexe organopalladié (R_1-PdX) à la formation d'un complexe π-allyle palladium substitué (Schéma 85).

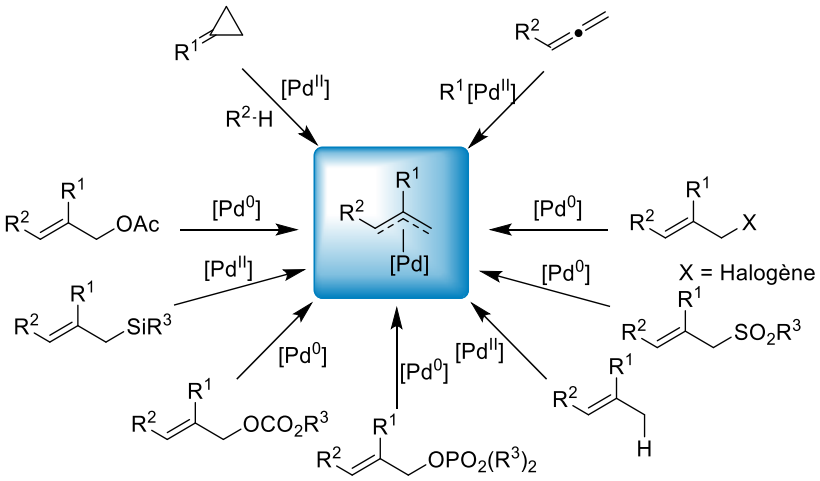


Schéma 85 : Précurseurs de π-allyles-palladium

I. 3. b. Etude bibliographique des réactions d'allylation directe pallado-catalysées de liaisons C-H d'hétéroaromatiques ou de fluoroaromatiques à l'aide de (pseudo)halogénoallyles.

Au cours de ces deux dernières décennies, de nombreux travaux, qui ont fait l'objet de nombreuses revues, ont porté sur le développement des réactions métallo-catalysées de fonctionnalisation directe de liaisons C-H d'aromatiques et d'hétérocycles[136, 20a] à l'aide d'agents de fonctionnalisation variés tels que des oxydants, des nucléophiles et des organométalliques. Dans ce contexte, plusieurs équipes de recherche ont dirigé leurs efforts vers les méthodologies d'allylation directe de liaisons C-H d'hétéro(aromatiques). Ainsi, à ce

[129] Yu, Y.-B.; Fan, S.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14648.
[130] Potter, B.; Edelstein, E. K.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3286.
[131] Denmark, S. E.; Werner, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16382.
[132] Rao Volla, C. M.; Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 504.
[133] (a) Liron, F.; Oble, J.; Lorion, M. M.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5863. (b) Jiang, H.; Yang, W.; Chen, H.; Li, J.; Wu, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7202. (c) Wang, G.-W.; Zhou, A.-X.; Li, S.-X.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3118.
[134] Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandanan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067.
[135] Nakamura, I.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2661.
[136] Pour exemple : (a) Mori, A. J. *Synth. Org. Chem. Jpn.* **2011**, *69*, 1202. (b) Dunn, P. J.; Hii, K. K.; Krische, M. J.; Williams, M. T. *Sustainable Catalysis* Wiley: **2013**, 233, ISBN: 978-1-118-15542-4. (c) Wilton, D. A. A. C-H *Bond Activation in Organic Synthesis* Wiley: **2015**, 267, ISBN: 978-1-4822-3310-0.

jour de nombreux travaux ont été proposés pour les aromatiques riches en électrons[137] ou substitués par des groupements directeurs,[138] et ce à l'aide de différents métaux de transitions tels que le palladium, le cuivre, l'argent, le rhodium, le ruthénim ou encore l'or.

Concernant les méthodologies d'allylation directe de liaisons C-H pallado-catalysées d'aromatiques polyfluorés, hétérocycles à fort caractère acide, ou d'hétérocycles à fort caractère nucléophiles, leur devélopement reste à ce jour plus restreint.

Historiquement, l'équipe de Yamamoto a proposé en 2000 une méthodologie originale d'allylation directe d'hétérocycle en utilisant un alkylydène de cyclopropane comme agent d'allylation (Schéma 86).[135] Cette même méthodologie sera étendue par le même groupe pour l'allylation de thiophènes, benzothiophènes, pyroles ou encore thiazoles.[139]

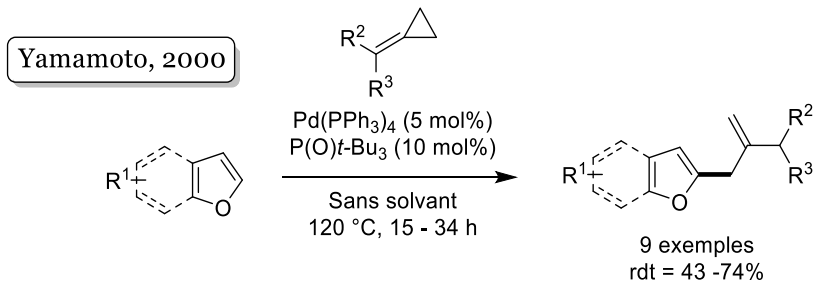


Schéma 86 : Réactions pionnières d'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles

Bien que les travaux de Yamamoto constituent les premiers exemples d'allylation directe de liaisons C-H pallado-catalysés d'hétéroaromatiques, les premières utilisations de dérivés allyliques dans les réactions d'allylation directe de liaisons C-H d'aromatiques π-déficitaires ont été proposées au cours de l'année 2011 par trois équipes de recherche en utilisant trois réactifs d'allylation différents et trois types de catalyse. En particuclier, les équipes de Miura[128] et de Zhang[126] ont proposé respectivement l'emploi d'allylphosphonate et d'allylacétate sous catalyse cuivrée ou bis-catalyse palladium/cuivre en présence de *tertio*-butylate de potassium (*t*-BuOK) ou de carbonate de césium (Cs_2CO_3) pour l'allylation directe de liaisons C-H de polyfluoroarènes (Schéma 87). Par contre, l'allylation directe pallado-catalysée de l'indole électro-enrichi a été conduite sous catalyse palladiée et de façon énantiosélective à l'aide d'un ligand chiral par l'équipe de Hagiwara et Hoshi.[140]

---

[137] Pour exemple : (a) Tsukada, N.; Yagura, Y.; Sato, T.; Inoue, Y. *Synlett* **2003**, *10*, 1431. (b) Bandini, M.; Emer, E.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3527. (c) Poulsen, T. B.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903. (d) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. (e) Zhuo,C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662.

[138] Pour exemple : (a) Zhang, Y. J.; Skucas, E.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4248. (b) Asako, S.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 177555. (c) Wang, H.; Schrïder, N.; Florius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5386. (d) Kim, M.; Sharma, S.; Mishra, N. K.; Han, S.; Park, J.; Kim, M.; Shin, Y.; Kwak, J. H.; Han, S. H.; Kim, I. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11303. (e) Cong, X.; Li, Y.; Wei, Y.; Zeng, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3926. (f) Yu, D.-G.; Gensch, T.; Azambuja, F.; Vasquez-Cespedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722.

[139] Nakamura, I.; Siriwardana, A. I.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3445.

[140] Hoshi, T.; Sasaki, K.; Sato, S.; Ishii, Y.; Suzuki, T.; Hagiwara,H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 932.

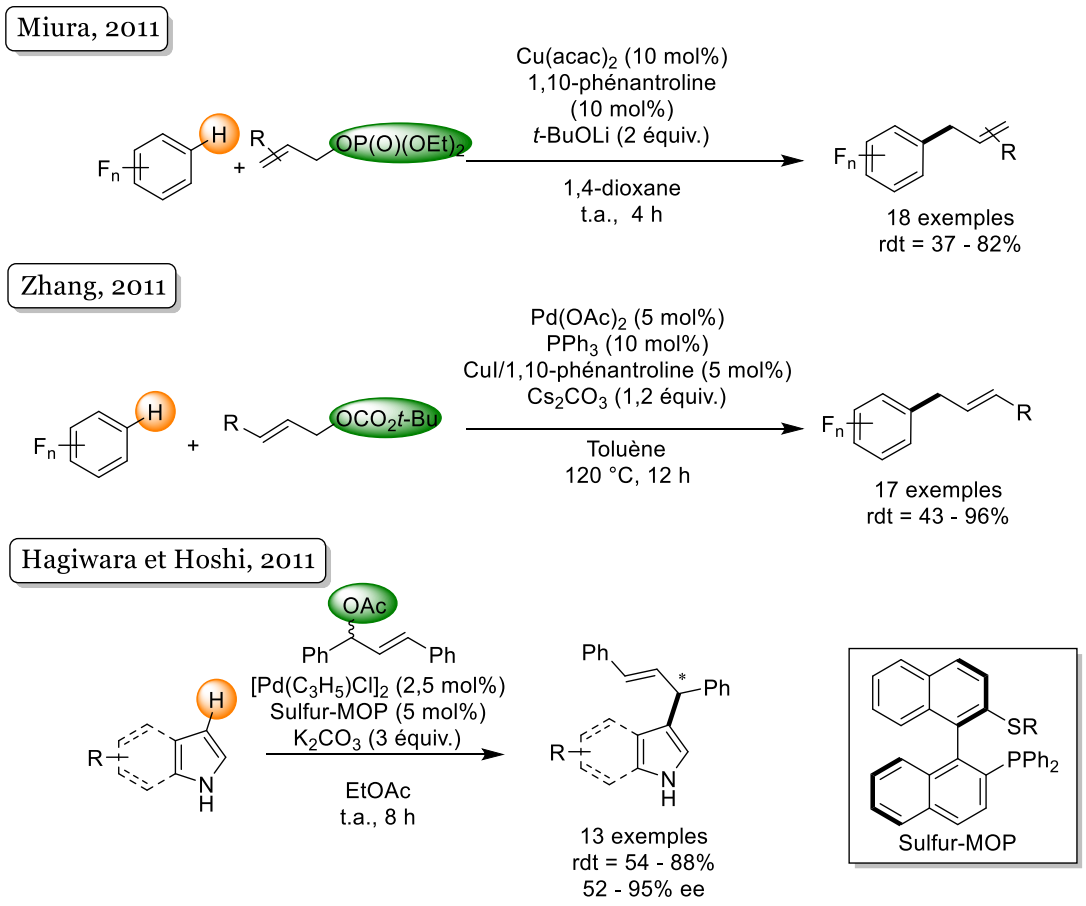


Schéma 87 : Méthodologies pionières d'allylation directe de la liaison C-H d'aryles polyfluorés et de l'indole par mono-catalyse au cuivre et au palldium ou bis-catalyse palladium/cuivre utilisant des allylphosphonate, carbonate et acétate.

L'année suivante, l'équipe de Sawamura a proposé une méthodologie similaire à celle de Miura basée sur l'utilisation d'une catalyse au cuivre associée au *tert*-butanolate de lithium qui s'est révélée efficace pour l'allylation directe de liaisons C-H d'aryles polyfluorés et également, pour la première fois, d'hétérocycles à fort caractère acide tels que les oxadiazoles et les liaisons C_2-H des 1,3-diazoles (Schéma 88).[141] L'équipe de Zhang a également développé pour la première fois l'emploi de chlorure d'allyle pour l'allylation directe de polyfluoroarènes sous catalyse palladiée.[142]

[141] Makida, Y.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4122.
[142] Yu, Y.-B.; Fan, S.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14643.

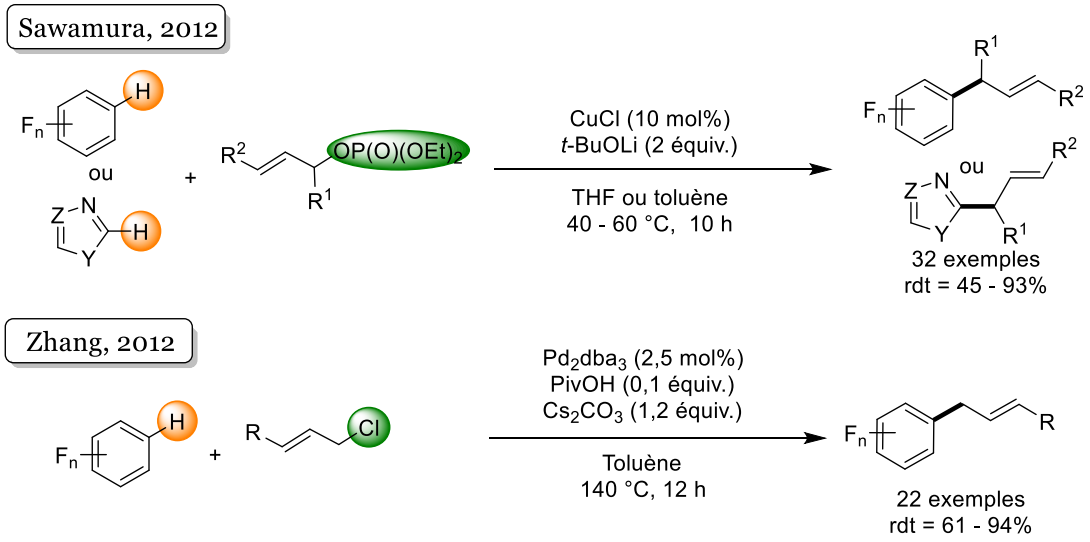


Schéma 88 : Première méthodologies d'allylation d'allylation de 1,3-diazoles et d'utilisation de chlorure d'allyle comme agent d'allylation.

Plus récemment, l'utilisation de ligands carbéniques s'est révélée concluante (Schéma 89a),[143] permettant en particulier à l'équipe de Sawamura[144] de développer une première réaction d'allylation directe de liaisons C-H d'oxazole et de thiazoles asymétriques à l'aide de ligand carbèniques chiraux (Schéma 89b).

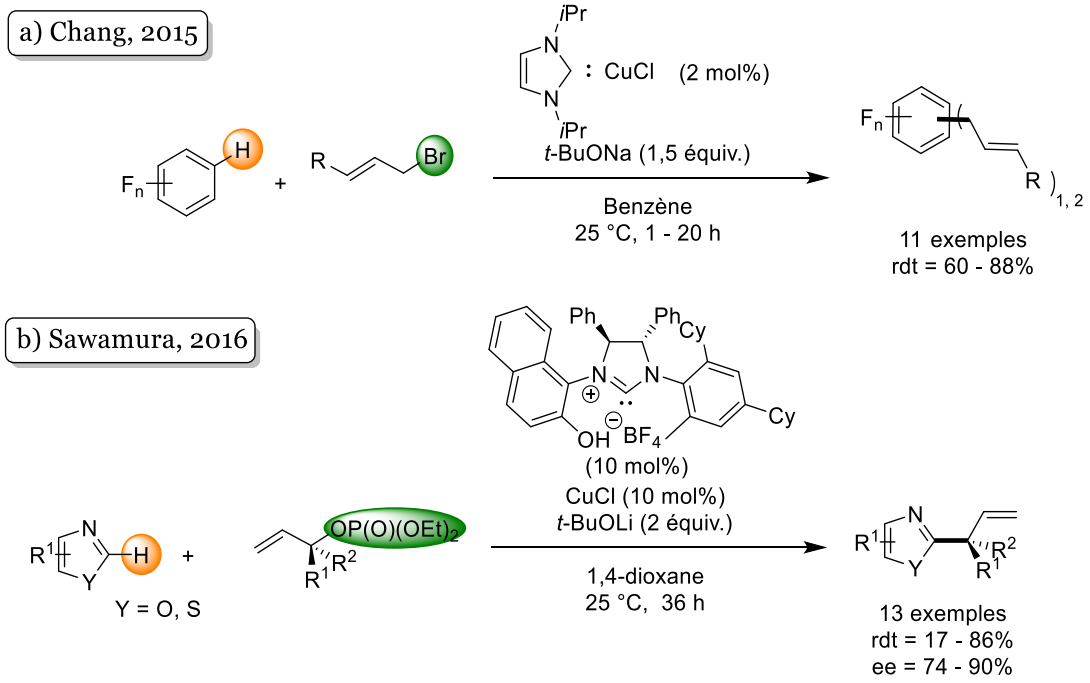


Schéma 89 : Méthodologies d'allylations directe de liaison C-H de fluoroarènes et de 1,3-diazoles catalysées par le cuivre et utilisant des ligands carbéniques racémique et chiraux

[143] Xie, W.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1.
[144] Ohmiya, H.; Zhang, H.; Shibata, S.; Harada, A.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1.

Il faut noter également qu'en 2015, l'équipe de Joo a proposé la première réaction d'allylation directe pallado-catalysée du motif pyrazole, *via* l'emploi de groupements *ortho*-directeurs (Schéma 90). [145]

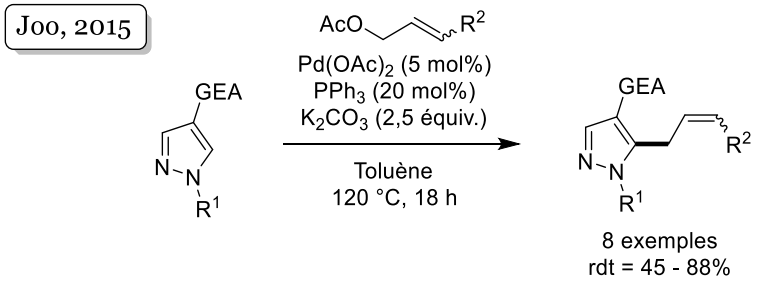


Schéma 90 : Méthodologie d'allylation directe de liaison C-H de pyrazoles

Concernant les réactions originales et plus économes en atomes, l'allylation directe oxydante de type C-H/C-H avec des dérivés allyliques non subtitués par un groupement partant, ont été proposés pour la première fois par les équipes de Jiang[146] et Yang[133c] en série polyfluoroarène (Schéma 91). Dans les deux cas, la réaction est catalysée par le palladium associé à une source d'argent jouant le rôle d'oxydant. Il faut noter par ailleurs que les conditions catalytiques de Jiang permettent d'éviter totalement la production du sous-produit résultat de la réaction d'oxydation de Wacker.

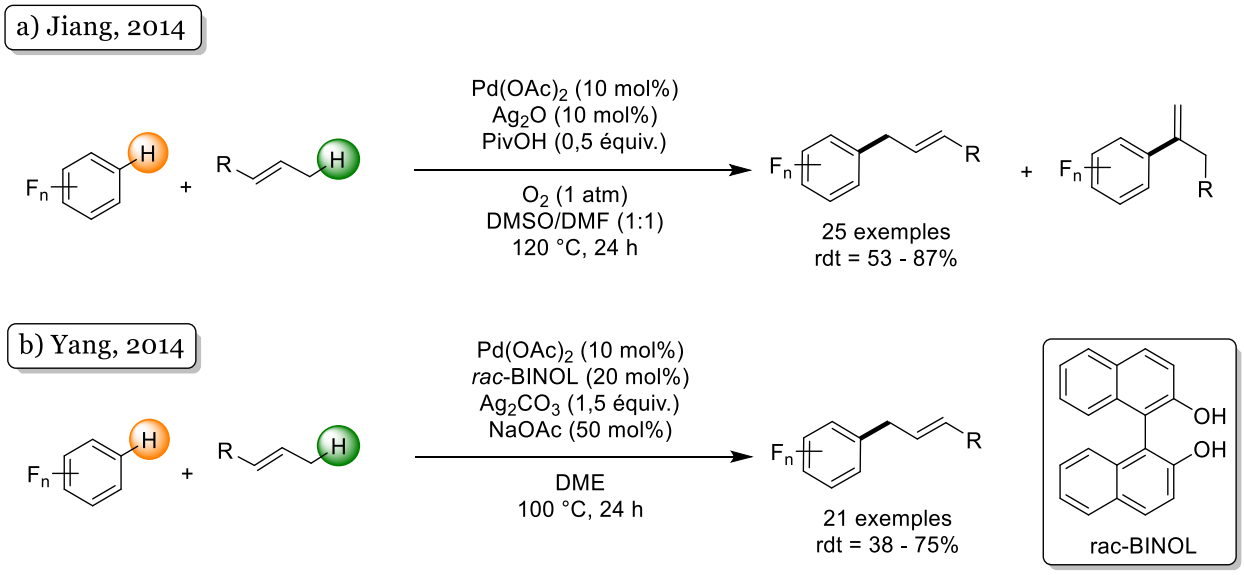


Schéma 91 : Allylation oxydative de la liaison C-H d'aryles polyfluorés

[145] Bae, S; Jang, H.-L.; Jung, H.; Joo, J. M. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 690.
[146] Jiang, H.; Yang, W.; Chen, H.;Li, J.; Wu, W. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 7202.

II. Etude préliminaire de synthèse de 4-acétoxyméthyl- ou halogénométhyl-*N*-méthyl-1(2*H*)-isoquinoléïnones et évaluation comme agents d'allylation directe de liaisons C-H pallado-catalysée d'hétérocycles et de pentafluoroarènes.

II. 1. Présentation générale de l'objectif

Dans le cadre du développement de nouvelles méthodologies de construction/(hétéro)arylation d'hétérocycles azotés de taille variable à partir d'allènamides *ortho*-halogénés dont la catalyse est présentée dans le Schéma 92, l'objectif de ce chapitre consiste en la validation de l'étape terminale d'allylation C-H d'hétérocycles ou de polyfluoroarènes engageant un intermédiaire π-allylpalladium azoté. En effet, ce dernier présente des paramètres électroniques originaux et n'a encore jamais été envisagé dans des réactions d'allylation directe de la liaison C-H d'(hétéro)aromatique.

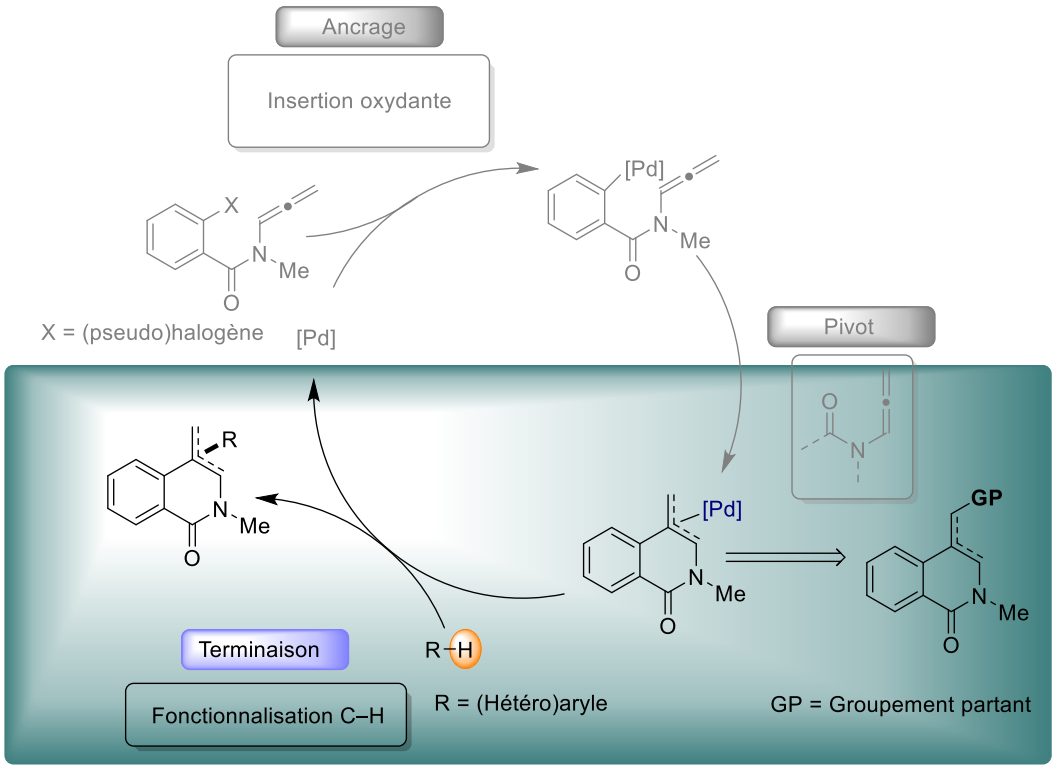


Schéma 92 : Rappel de l'objectif général d'étude d'une séquence de construction/hétéroarylation d'hétérocycles azotés à partir d'allènamides, de la thèse et celui de ce chapitre ciblé sur l'évaluation de l'étape terminale d'allylation C-H d'hétérocycle avec les complexes π-allylpalladium azotés originaux.

Dans ce contexte, nous avons décidé de préparer des 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones puis de les évaluer comme agents d'allylation directe d'hétérocycles et de polyfluoroarènes à fort caractère acide sous catalyse au palladium en présence d'une base en s'inspirant des méthodologies actuellement proposées dans la littérature présentée précedemment (Schéma 93).

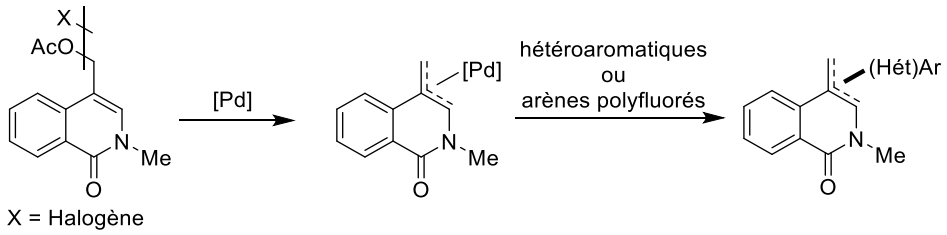


Schéma 93 : Etude de l'allylation directe d'hétéroaromatiques et arènes polyfluorés

II. 2. Synthèse de 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl-*N*-méthyl1-(*2H*)-isoquinoléïnones

L'analyse bibliographique a révélé l'existence d'une seule méthode de préparation de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c**, proposée par Savic.[95d] Elle a été obtenue avec un rendement de 46% selon une cascade réactionnelle pallado-catalysée de Grigg à partir de l'*ortho*-iodobenzallènamide **1b** en utilisant l'acétate de sodium comme agent nucléophile pour la réaction terminale de Tsuji-Trost (Schéma 94).

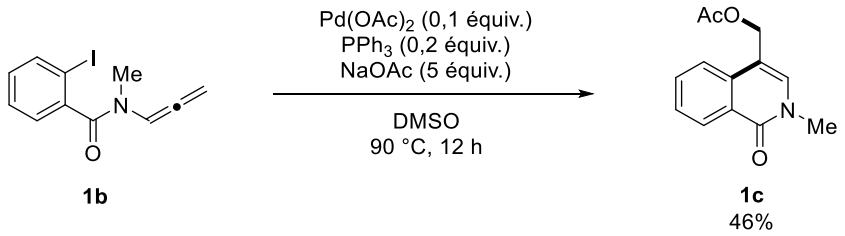
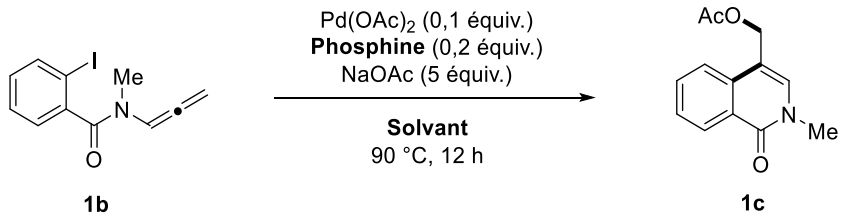


Schéma 94 : Synthèse de 4-méthylacétate de N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone

Les inconvénients principaux résident dans le rendement modeste de la procédure pour une production à large échelle et l'utilisation de diméthylsulfoxide (DMSO) qui complique les opérations de purification.

Nous avons donc décidé d'explorer à nouveau ce principe réactionnel avec différents solvants plus aisés d'emploi et différentes phosphines pour optimiser le rendement. Les principaux résultats sont rassemblés dans le Tableau 4. Ils montrent clairement que le rendement de la procédure a pu être drastiquement amélioré jusqu'à 77% avec une phosphine plus riche en électrons, la PMe(*t*-Bu)$_2$.HBF$_4$ (Entrées 2 et 3, Tableau 4). Toutefois le DMSO reste le seul solvant pertinent pour cette séquence pallado-catalysée, le 1,4-dioxane ainsi que le DMAc conduisant à une perte nette de l'efficacité de la procédure (Entrée 4 et 5, Tableau 4).



Entrée	Phosphine	Solvant	Rendement (%)
1	PPh_3	DMSO	46
2	PCy_3•HBF_4	DMSO	38
3	$PMe(t\text{-}Bu)_2$•HBF_4	DMSO	77
4	$PMe(t\text{-}Bu)_2$•HBF_4	1,4-dioxane	16
5	$PMe(t\text{-}Bu)_2$•HBF_4	DMAc	37

Tableau 4 : Optimisation de la synthèse du dérivé 4-méthylacétate de N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone

Pour la préparation des analogues (pseudo)halogénés, nous nous sommes tournés vers la préparation des alcools correspondants engagés dans des réactions d'halogénation selon le schéma rétrosynthétique présenté ci-dessous.

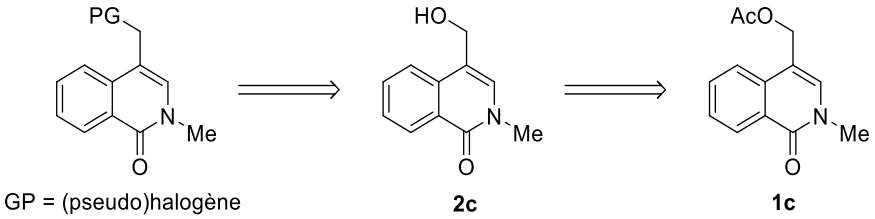


Schéma 95 : Schéma rétrosynthétique de formation des dérivés halogénés

La saponification du 4-acétoxyméthyl 1(*2H*)-isoquinoléïnone a pu être réalisée en milieu méthanolique en présence de carbonate de potassium à température ambiante conduisant à la 4-hydroxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **2c** avec un bon rendement de 76% (Schéma 96).

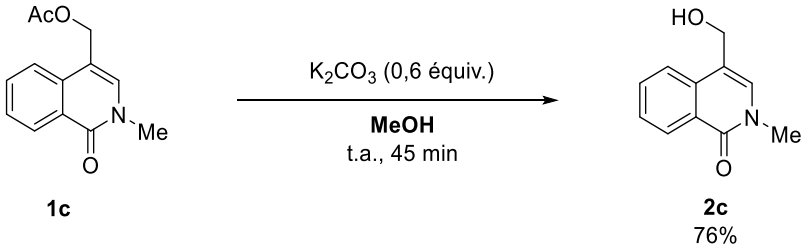


*Schéma 96 : Saponification de **1c** en **2c***

Par la suite deux procédures standard de chloration et de bromation basées sur l'utilisation de chlorure de mésyle et de tétrabromométhane associés respectivement à la triéthylamine et à la triphénylphosphine ont permis de préparer la 4-chlorométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **3c** et la 4-bromométhyl 1(*2H*)-isoquinoléïnone **4c** (Conditions 1 et 2, Schéma 97). Toutefois les rendements modestes obtenus de 47% et 34% sont essentiellement imputables aux difficultés liées pour isoler ces composés, qui se sont révélés très sensibles à l'hydrolyse conduisant à l'alcool initial. Cette instabilité a pu être constatée au cours des

analyses chromatographiques sur couches minces (CCM). Les traitements adéquats de séchage préalable des solvants de chromatographie ainsi que la désactivation des sites acides des phases stationnaires n'ont pas conduit à une nette amélioration des rendements (Schéma 97).

Par ailleurs, le traitement au diode en présence de triphénylphosphine et d'imidazole a permis de produire la 4-iodométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone, détectée dans le milieu réactionnel. Cependant toutes les tentatives d'isolement ont ensuite échoué, à cause de problèmes d'hydrolyse soulignés auparavant au cours des procédures de chloration et de bromation. De même, d'autre tentative d'obtention du dérivés triflique s'est révélée être un échec (Schéma 97).

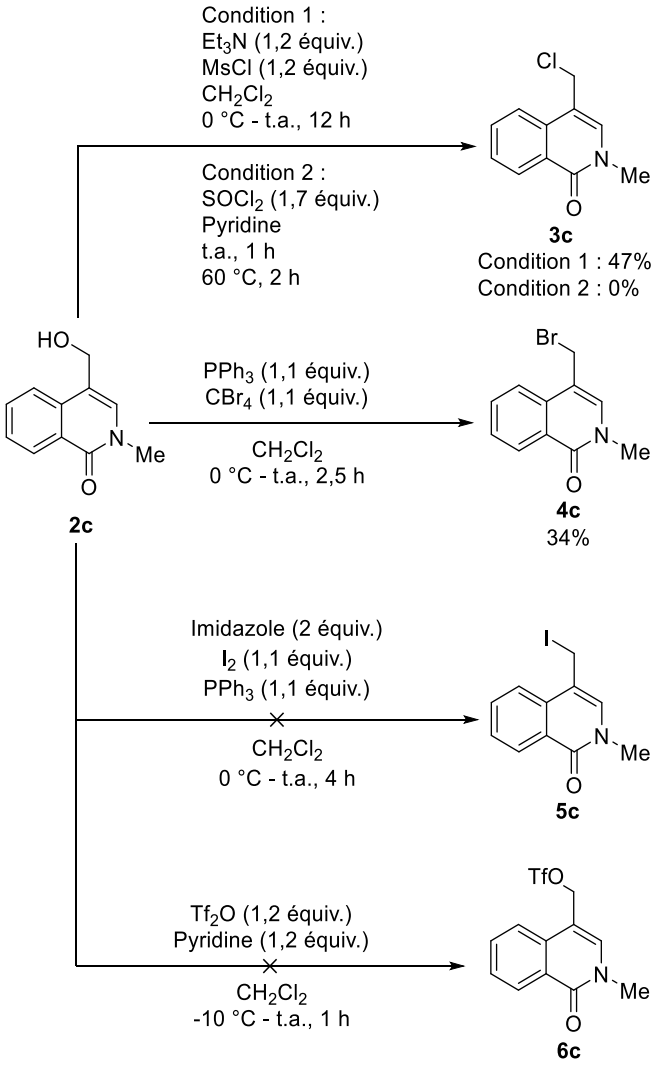


Schéma 97 : Synthèse des dérivés N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone 4-méthyl(pseudo)halogénés

L'instabilité semble clairement être corrélée à la polarisabilité de la liaison carbone halogène, ce qui laisse présumer de l'existence d'un équilibre du produit halogéné avec un sel d'iminium induit par la délocalisation de doublet non liant de l'atome d'azote (Schéma 98).

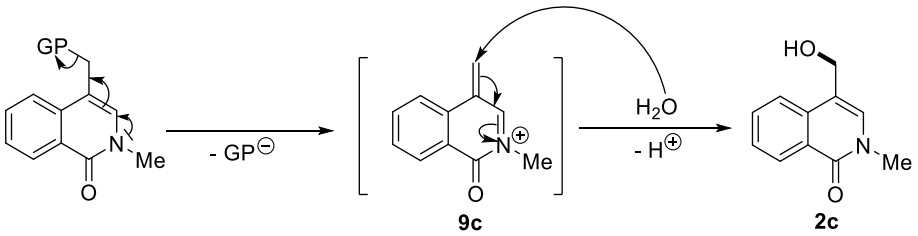


Schéma 98 : Réaction secondaire suspectée

En définitive, cette étude a mis en avant que les 4-halogénométhyl 1(*2H*)-isoquinoléïnones ne sont pas des intermédiaires synthétiques viables. La 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone s'est avérée donc le seul agent d'allylation exploitable pour l'étude préliminaire d'allylation directe de liaisons C-H d'(hétéro)aromatiques. Sa préparation à partir de l'*ortho*-iodobenzallènamide correspondant *via* une séquence réactionnelle pallado-catalysée de Grigg a pu être optimisée jusqu'à un rendement de 77%.

II. 3. Evaluation de la 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl 1(*2H*)-isoquinoléïnone dans les réactions d'allylation directe de la liaison C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole

II. 3. a. Etude préliminaire et optimisation de la réaction de couplage des 4-acétoxyméthyl- et halogénométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**

Une première étude de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** a été conduite dans des conditions catalytiques apparentées à celles mises au point par l'équipe de Zhang pour le couplage des polyfluoroarènes avec le chlorure d'allyle (Schéma 87) qui sont basées sur l'emploi d'une source de palladium, d'une phosphine et d'une base carbonatée. De façon intéressante, un premier couplage réalisé avec l'acétate de palladium, de la tricyclohexylphosphine (PCy_3•HBF_4) et du carbonate de césium dans le 1,4-dioxane s'est immédiatement montré concluant conduisant à l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée avec un rendement moyen de 51% (Schéma 99).

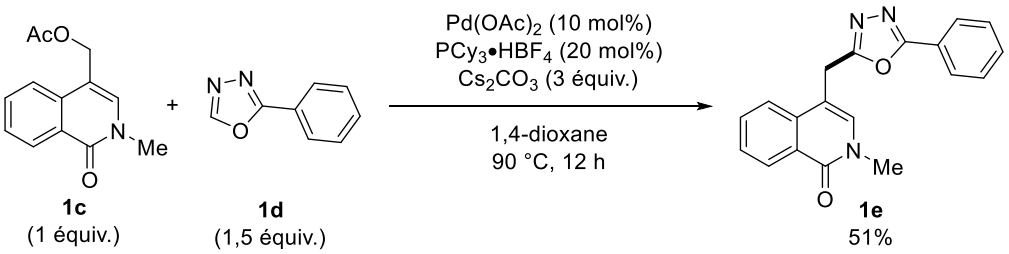


*Schéma 99 : Fonctionnalisation de l'1(2H)-isoquinoléïnone **1c** par allylation directe de la liaison C–H de l'oxadiazole **1d***

Les analyses RMN ^{1}H et ^{13}C ont permis de révéler la formation d'un seul régioisomère **1e** dont la structure a pu être confirmée sans ambiguïté à l'aide d'une analyse de diffraction aux rayons X (Schéma 100).

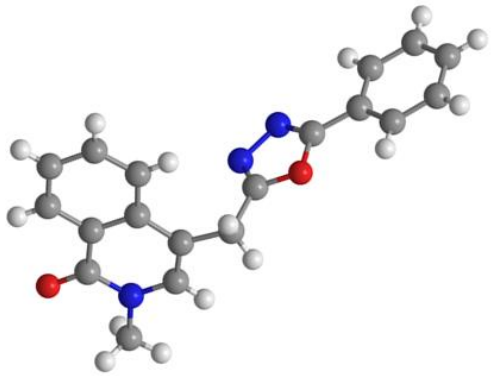
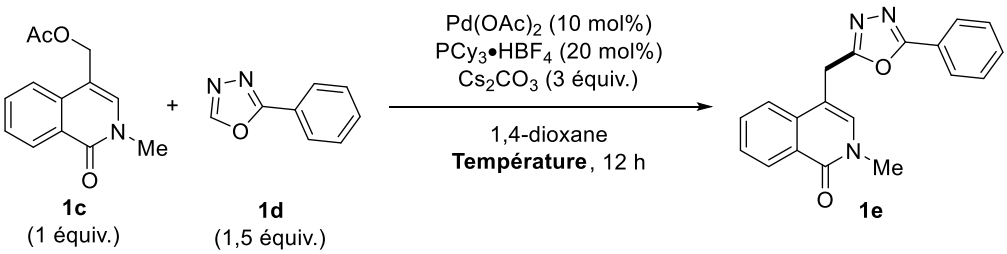


*Schéma 100 : Cliché de diffraction des rayons X de l'1(2H)-isoquinoléïnone hétéroarylée **1e***

Afin d'optimiser la séquence réactionnelle nous avons fait varier, dans un premier temps, la température réactionnelle. Les résultats rassemblés dans le Tableau 5 montrent clairement la survie du complexe π-allylpalladium généré lors de la montée en température jusqu'à 130°C mais un optimum satisfaisant en termes de rendement (84%) est atteint à 110°C (Entrées 2 et 3, Tableau 5).



Entrée	Température	Rendement (%)
1	90 °C	51
2	110 °C	84
3	130 °C	82

Tableau 5 : Etude de l'influence de la température sur la cinétique de réaction

Pour la phase ultime d'optimisation du rendement, nous nous sommes tournés vers l'emploi d'acide pivaloïque (PivOH) en quantité catalytique dont l'action présumée serait d'augmenter davantage la durée de vie du complexe π-allylpalladium comme cela est suggéré par l'équipe de Zhang.[142] Dans notre cas, l'emploi de 30 mol% de PivOH s'est avéré également très satisfaisant permettant une augmentation de 12% du rendement de la séquence, l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** étant obtenue finalement avec un excellent rendement de 96% (Schéma 101).

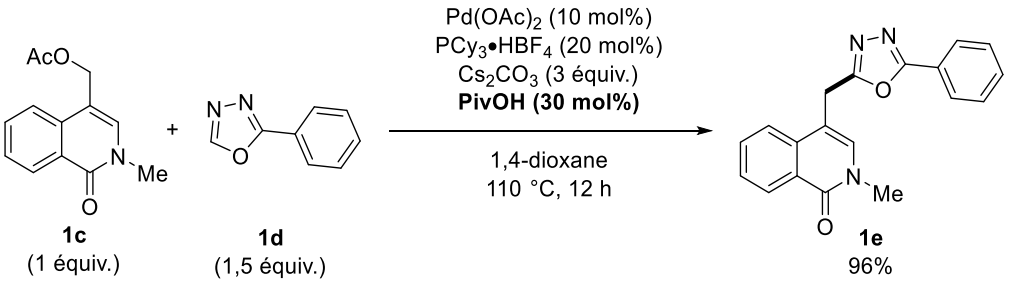
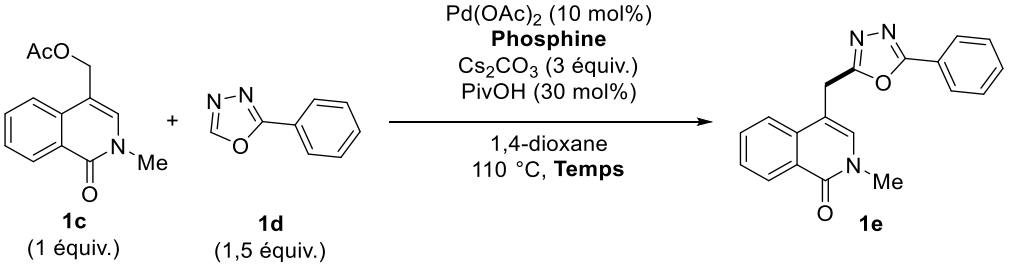


*Schéma 101 : Réaction optimisée d'allylation directe de la liaison C-H pallado-catalysée de la 2-phényl-1,3,4-oxadiazole avec la 4-acétoxyméthyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone **1c***

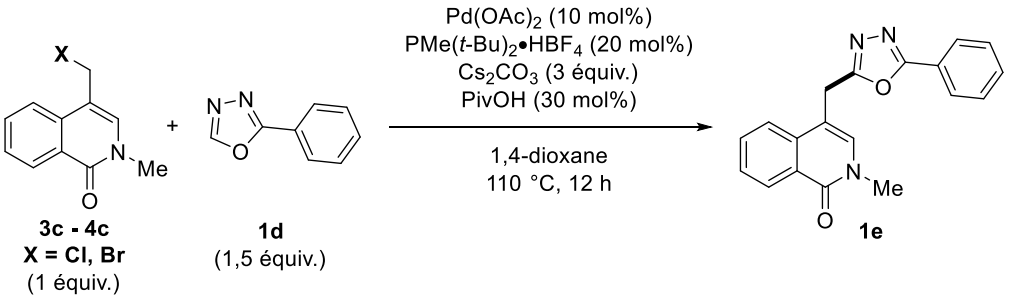
Finalement, l'emploi de diverses phosphines (Entrées 1 – 8, Tableau 6) nous a permis de constater sans surprise que, de façon identique à la préparation de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** présentée *via* une séquence de Grigg à partir du benzallènamide correspondant (Schéma 94), la PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF$_4$ est la phosphine de choix permettant le couplage quantitatif de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** avec la 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**. Elle a été donc conservée pour l'étude de l'influence des autres paramètres. Par ailleurs à ce stade, la réduction du temps réactionnel s'est avérée pénalisant (Entrées 9 – 10, Tableau 6).



Entrée	Phosphine	Temps (h)	Rendement (%)
1	PCy$_3$•HBF$_4$ (20 mol%)	12	96
2	*t*-Bu$_3$•HBF$_4$ (20 mol%)	12	70
3	PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF$_4$ (20 mol%)	12	Quantitative
4	PPh$_3$ (20 mol%)	12	25
5	CyJohnPhos (20 mol%)	12	69
6	SPhos (20 mol%)	12	71
7	XantPhos (10 mol%)	12	64
8	dcpe (10 mol%)	12	42
9	PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF$_4$ (20 mol%)	6	76
10	PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF$_4$ (20 mol%)	9	89
11	PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF$_4$ (20 mol%)	12	Quantitative

Tableau 6 : Variation de la nature du ligand et étude cinétique de la réaction de couplage

Il faut également noter que l'utilisation de la 4-chlorométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **3c** a été peu concluante, conduisant à l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** avec un rendement de 27%, tandis que le couplage de l'analogue bromé fût un échec (Tableau 7). Ces résultats sont très probablement imputables au manque de stabilité intrinsèque de ces dérivés halogénés évoquée précédemment (Schéma 98).



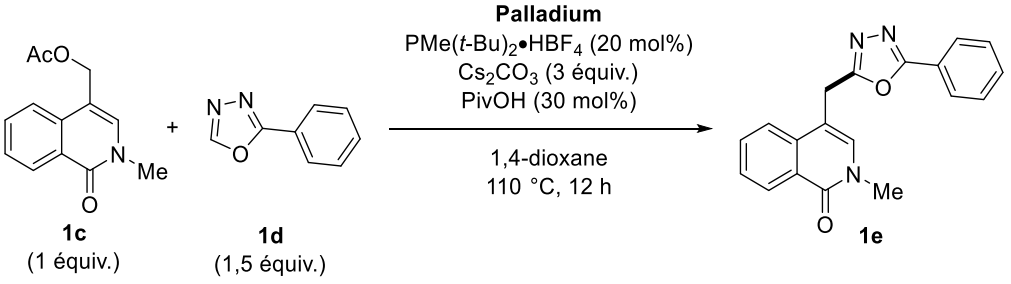
Entrée	Halogène	Rendement (%)
1	Chlore (**3c**)	27
2	Brome (**4c**)	0

Tableau 7 : Emploi des N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnones 4-méthylhalogénées dans la réaction d'allylation

II. 3. b. Etude exhaustive des paramètres discriminants de la réaction de couplage du 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**

Après l'optimisation ultime du couplage de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**, il nous a paru important, en vue d'étudier plus en avant de façon exhaustive les paramètres discriminants de cette réaction clé d'allylation directe en évaluant l'influence respective de la source de palladium, de la base et de la polarité du solvant et de co-catalyseur tels que le cuivre et l'argent. Tous ces paramètres expérimentaux sont en effet généralement cruciaux dans les processus de métallation catalytiques de la liaison C-H des hétérocycles à fort caractère acide.[20a]

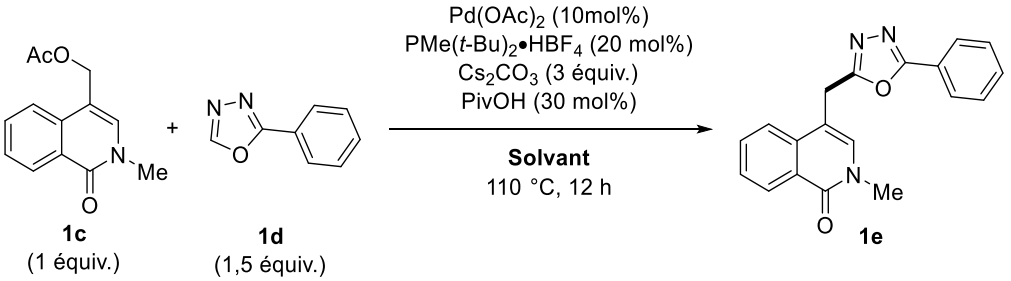
En premier lieu, la variation de la source de palladium (Tableau 8) a révélée de façon intéressante que deux autres sources de Pd^{II} et de Pd^{0}, le $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ (5 mol%) et Pd_2dba_3, permettent également le couplage quantitatif de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** avec la 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** (Entrées 3 et 7, Tableau 7).



Entrée	Palladium	Rendement (%)
1	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	Quantitatif
2	$PdCl_2$ (10 mol%)	14
3	$[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ (5 mol%)	Quantitatif
4	$PdBr_2$(1,5-cyclooctadiène) (10 mol%)	80
5	$Pd(acac)_2$ (10 mol%)	10
6	$PdBis(CH_3CN)Cl_2$ (10 mol%)	95
7	Pd_2dba_3 (5 mol%)	Quantitatif

Tableau 8 : Etude de l'influence de la source de palladium sur la réaction d'allylation

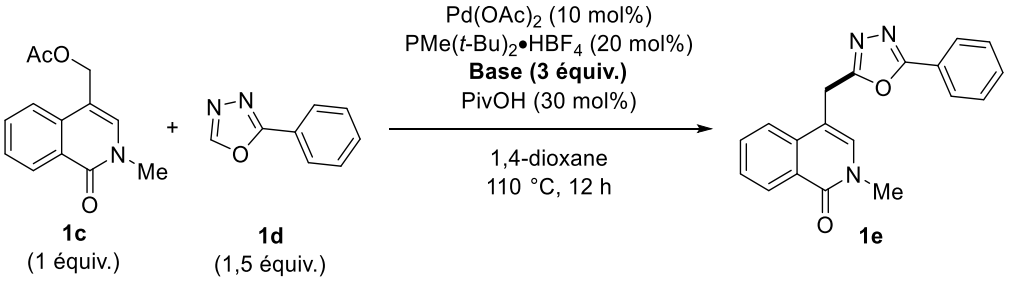
Par contre, le 1,4-dioxane est apparu comme le seul solvant optimal pour cette réaction de couplage (Tableau 9). En effet de façon surprenante les solvants plus polaires et à fort pôle négatif tels que le DMF, le DMAc et l'acétonitrile conduisent à une perte quasi-totale d'efficacité. Par contre, la baisse de la polarité par emploi de toluène a été moins pénalisante même si le rendement de couplage a été fortement réduit (63%).



Entrée	Solvant	Rendement
1	1,4-dioxane	Quantitatif
2	DMF	5
3	DMAc	30
4	Toluène	64
5	CH_3CN	4

Tableau 9 : Influence de la variation du solvant sur la réaction de couplage

En second lieu, une large gamme de bases a été employée (Tableau 10). Il est apparu que le K_3PO_4 et la DBU, comme base, sont également très efficaces pour le couplage de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** avec la 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**. Toutefois, la réaction a pu être également réalisée dans des conditions basiques plus faibles lors de l'emploi de K_2CO_3 même si le rendement est plus modeste (60%). Par contre l'utilisation d'une base plus forte, le *t*-BuOK fût un échec.

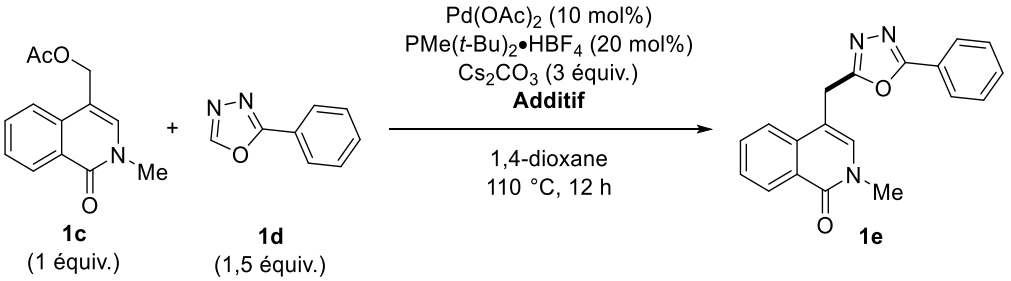


Entrée	Base	Rendement (%)
1	Cs_2CO_3	Quantitatif
2	K_2CO_3	60
3	PivOCs	14
4	CsOAc	30
5	KO*t*-Bu	0
6	K_3PO_4	99
7	DBU	82

Tableau 10 : Etude de l'influence de la base sur la réaction de couplage

Afin de compléter cette étude, une variation des additifs a été réalisée (Tableau 11). L'intérêt de ces derniers serait de faciliter la fonctionnalisation de la liaison C-H des

1,3,4-oxadiazole en utilisant par exemple une bis-catalyse [Pd]/[Cu] ou [Pd]/[Ag]. Toutefois des résultats inattendus ont été obtenus. Il semble donc que l'introduction de métaux tels que du cuivre (à l'état d'oxydation (I) ou (II)), d'argent ou encore de lithium inhibe totalement la réaction d'allylation. En effet, dans les différents essais menés, les réactifs **1c** et **1d** ont été recouvrés dans le brut réactionnel.

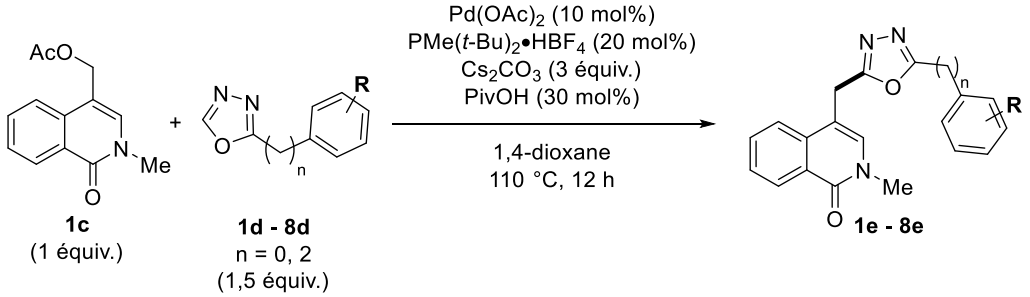


Entrée	Additif	Rendement (%)
1	PivOH (30 mol%)	Quantitatif
2	CuI (10 mol%)	0
3	CuI (10 mol%) 1,10-phénentroline (10 mol%)	6
4	LiCl (10 mol%)	13
5	$Cu(OAc)_2$ (10 mol%)	0
6	AgOAc (10 mol%)	0
7	CuI (10 mol%) PivOH (30 mol%)	0

Tableau 11 : Etude de l'influence de divers additifs sur la réaction de couplage

II. 3. c. Etendue de la réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles et des 1,3-diazoles

La réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** a été réalisée dans les conditions catalytiques optimisées précédemment avec une gamme variée de 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles. Les résultats rassemblés dans le Tableau 12 montrent que le protocole s'est révélé très efficace pour le couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles dont le noyau benzénique est substitué par des groupements électro-donneurs (Entrées 1 – 6, Tableau 12). Par contre, nous avons observé une perte très significative de l'efficacité des conditions catalytiques lors de l'emploi du 2-phényl-1,3,4-oxadiazoles fluoré (**7d**) et trifluorométhylé (**8d**) comme partenaires de couplage. (Entrées 7 – 8, Tableau 12).



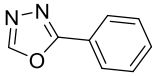
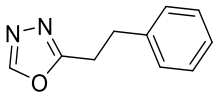
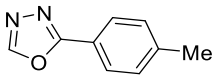
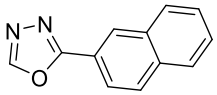
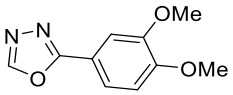
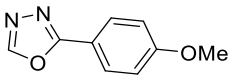
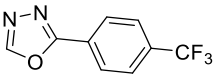
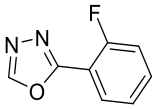
Entrée		1,3,4-oxadiazole	Rendement (%)
1	**1d**		Quantitatif (**1e**)
2	**2d**		Quantitatif (**2e**)
3	**3d**		Quantitatif (**3e**)
4	**4d**		52 (**4e**)
5	**5d**		84 (**5e**)
6	**6d**		Quantitatif (**6e**)
7	**7d**		39 (**7e**)
8	**8d**		10 (**8e**)

Tableau 12 : Extension de la méthodologie de couplage à la variation des substituants de 1,3,4-oxadiazoles

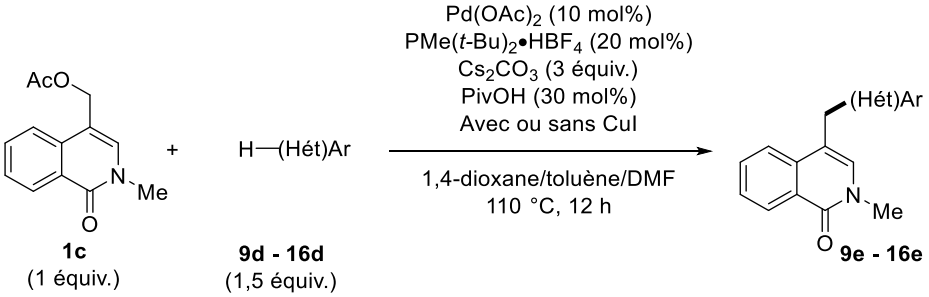
Nous nous sommes ensuite tournés vers l'évaluation de l'allylation directe de la liaison C_2-H d'une gamme variée de 1,3-diazoles à fort caractère acide en utilisant la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** comme partenaire de couplage. Il faut souligner que la nature stéréoélectronique (acidité et nucléophilie intrinsèques) très diverse de l'ensemble des familles des hétérocycles implique nécessairement une optimisation des conditions catalytiques, en particulier le seuil de basicité imposé par le couple base/solvant pour la fonctionnalisation du site le plus acide des 1,3-diazoles.

Pour cela nous nous sommes appuyés sur l'étude exhaustive des paramètres discriminants de la réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** présentée (Page 102). Elle a clairement indiqué que le toluène et le K_3PO_4 ou la DBU sont des solvants et des bases potentiels de substitution pour la réaction d'allylation directe de la liaison C-H. De même, l'emploi d'une base plus faible, le K_2CO_3 a conduit à des performances moindres. Par contre, l'emploi de co-catalyseur de Cu^I était apparu néfaste.

Cette analyse a été confrontée à celle des conditions expérimentales des réactions apparentées d'arylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles avec des dérivés halogénés proposées dans la littérature et étudiées au sein du laboratoire, présentées dans la partie introductive. Il en ressort que l'emploi de 1,4-dioxane ou de toluène associés aux bases Cs_2CO_3, K_3PO_4, DBU et en moindre mesure le K_2CO_3 offrent potentiellement un spectre très large de réactivité selon les deux modes de métallation-déprotonation MDnC et MDC. Seule la catalyse coopérative Pd^0/Cu^I était a priori non recommandée.

Par souci de clarté, nous avons choisi de présenter une synthèse des résultats de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec l'ensemble des hétérocycles présentés dans le Tableau 13 qui a donc été bornée aux réactions de couplage et leurs conditions expérimentales les plus efficaces. Les principaux échecs sont également signalés.

En premier lieu, les réactions d'allylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **9d** ainsi que du benzoxazole **11d** ont été concluantes dans le toluène conduisant aux 1(*2H*)-isoquinoléïnones (benzo)xazolylées **9e** et **11e** avec des rendements satisfaisants de 55 et 57% (Entrées 1 et 3, Tableau 13). Concernant la série thiazolique, le thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle **10d** a pu être couplé très efficacement en opérant dans le DMF comme solvant pour conduire à l'1(*2H*)-isoquinoléïnone thiazolylée **10e** avec un rendement de 71% (Entrée 2, Tableau 13). Par contre, dans les mêmes conditions catalytiques, les réactions de couplage du benzothiazole **16d** et de la 4,5-diméthylthiazole **15d** n'ont pas été concluantes (Entrées 7 et 8, Tableau 13). De même, les hétérocycles moins acides tels que l'imidazole et la pyridine *N*-oxydée n'ont pas été couplés (Entrées 5 et 6, Tableau 13). Finalement, nous avons évalué le pentafluorobenzène comme partenaire de couplage. De façon plus surprenante et contrairement à nos observations précédentes en série 2-phényl-1,3,4-oxadiazole, l'emploi d'une co-catalyse au cuivre (I) a permis cette fois d'obtenir la 1(*2H*)-isoquinoléïnone arylée **12e** avec un rendement modeste de 35% (Entrée 4, Tableau 13),[128] le rendement étant de 10% sans co-catalyse (Entrée 9, Tableau 13).



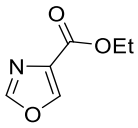
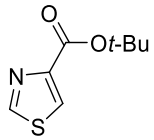
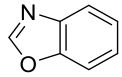
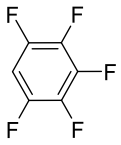
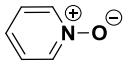
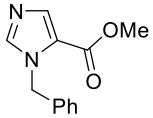
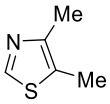
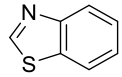
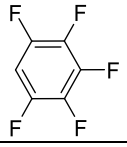
Entrée	Modification des conditions	(hétéro)aromatique	Rendement (%)
1	Solvant : Toluène	**9d** 	57 (**9e**)
2	Solvant : DMF	**10d** 	71 (**10e**)
3	Solvant : Toluène	**11d** 	55 (**11e**)
4	Solvant Toluène Ajout de CuI (10 mol%)	**12d** 	35 (**12e**)
5	Solvant toluène ou 1,4-dioxane Avec ou sans CuI (10 mol%)	**13d** 	0 (**13e**)
6	Solvant : Toluène	**14d** 	0 (**14e**)
7	Solvant : DMF	**15d** 	0 (**15e**)
8	Solvant : DMF	**16d** 	0 (**16e**)
9	Solvant Toluène **Sans CuI**	**12d** 	10(**12e**)

Tableau 13 : Extension de la méthodologie de couplage à différents (hétéro)aromatiques

II. 3. d. Etude de la réaction de couplage de la *N*-benzyl- et *N*-picolinyl 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole : Tentative d'obtention du régioisomère α.

Les travaux précédents de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** avec les 2-aryloxadiazoles et 1,3-diazoles variées ont montré clairement la formation exclusive d'1(*2H*)-isoquinoléïnones substitués en position 4 sans aucune trace de la

présence de l'autre régioisomère potentiel issu de l'allylation hétéroarylation de la position α du système π-allylique intermédiaire (Schéma 100).

Afin de favoriser la formation du régioisomère α (Schéma 102), nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'un groupement directeur pyridinique installé sur l'atome d'azote et notre choix s'est porté vers le groupement picolinyle.

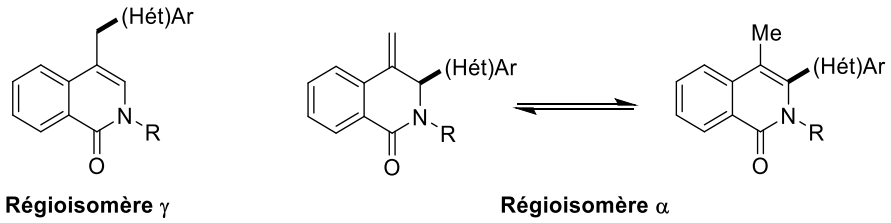


Schéma 102 : Régioisomères accessibles par l'allylation directe de la liaison C-H développée

Dans un premier temps, nous avons également évalué la réactivité de la 3-acétoxyméthyl 1(*2H*)-isoquinoléïnone *N*-benzylée (Schéma 103) par couplage avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**. Les conditions catalytiques optimisées ont permis de produire l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée **17e** avec un rendement modeste de 40%.

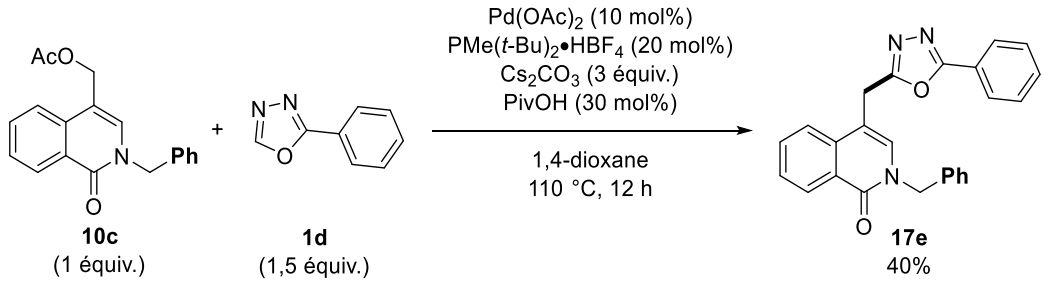


*Schéma 103 : Réaction de couplage de l'oxadiazole **1d** avec l'acétate de N-benzyle 1(2H)-isoquinoléïnone **10c***

Fort de ce résultat, la préparation de la *N*-picolinyl 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone a été réalisée. Là encore, les conditions optimisées se sont révélées efficaces pour coupler le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**. Cependant, contrairement à nos attentes, seul l'1(*2H*)-isoquinoléïnone substituée en position 4 (régioisomère γ) a été obtenue avec un rendement de 56%, sans qu'aucun effet d'*ortho*-direction du processus d'allylation directe de la liaison C-H ne soit observé (Schéma 104).

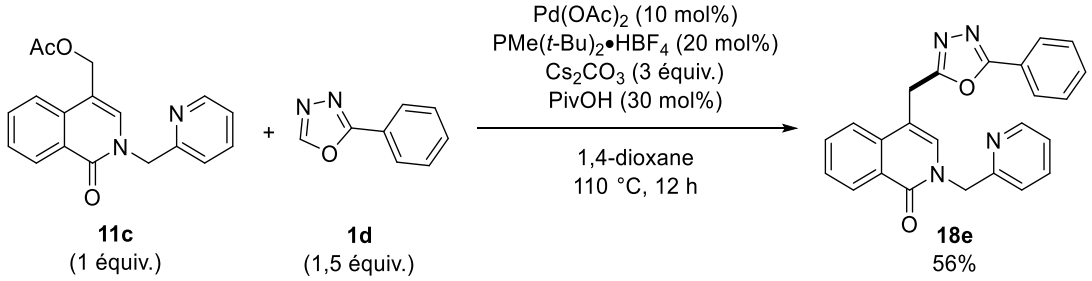


*Schéma 104 : Réaction de couplage de l'oxadiazole **1d** avec l'acétate d'1(2H)-isoquinoléïnone N-benzylpyridine **11c***

II. 3. e. Réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone avec les hétérocycles : Hypothèses mécanistiques du processus d'allylation directe de la liaison C-H

L'étude des paramètres expérimentaux que sont la source de palladium, la nature de la base et l'emploi de co-catalyseurs de la réaction de couplage de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** a indiqué clairement d'une part (1) la nécessité d'employer des adjuvants et une phosphine pour la stabilisation du complexe π-allypalladium et que d'autre part (2) l'emploi d'une co-catalyse au cuivre induisant la génération *in situ* en conditions basiques d'hétéroarylcuivre comme agent nucléophile est néfaste. Cette observation semble indiquer que la réaction d'allylation ne procède pas par attaque externe du système π-allylique (de type « externe à la sphère de coordination du métal » ou « outter-sphere ») (Schéma 105).

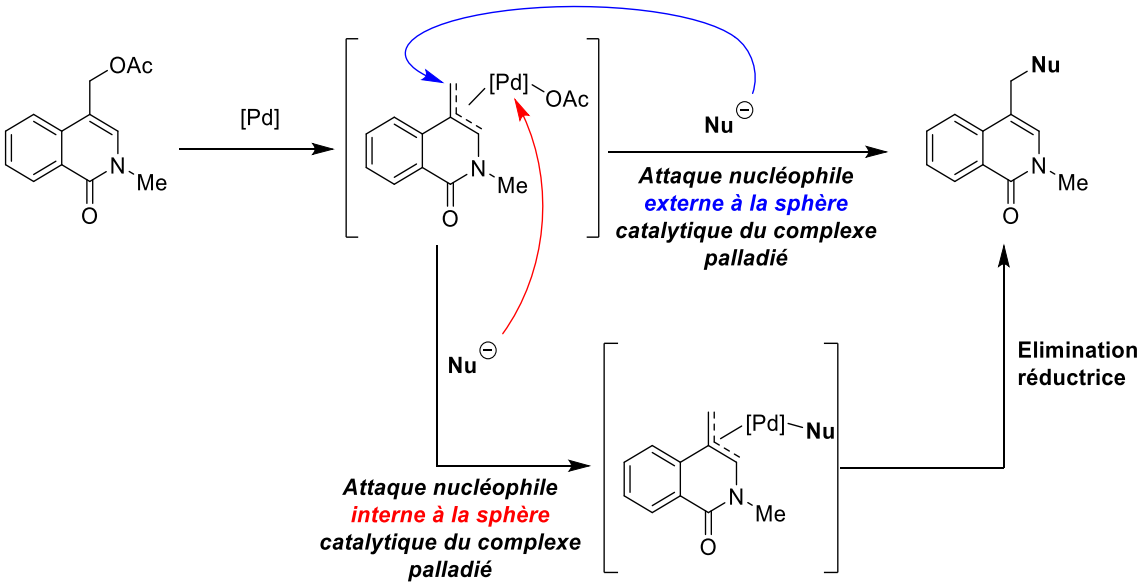


Schéma 105 : Réaction d'un nucléophile dans ou hors de la sphère catalytique du palladium

Par ailleurs, les bases Cs_2CO_3, K_3PO_4, DBU et K_2CO_3, classiquement employées dans les réactions analogues de fonctionnalisation directe de liaison C-H d'hétérocycles sont également les seules efficaces pour la réaction d'allylation. En particulier, les trois bases, le Cs_2CO_3, le K_3PO_4 et la DBU sont les bases optimales pour le couplage catalytique de la liaison C-H du site C_2-H acides d'oxadiazoles, d'oxazoles et de thiazoles avec des dérivés halogénés notamment pour induire les processus de métallation-déprotonation non concertée de type carbanionique.[20a,20f,107a-b,107i,118] Par contre, la base K_2CO_3 est la base optimale pour la fonctionnalisation directe de liaison C-H d'une large gamme d'hétérocycle impliquant un processus standard de métallation-déprotonation concerté.[20a,20f,107a-b,107i,118] Ainsi, ces observations expérimentales sont en accord avec l'intervention d'un processus d'allylation au sein de la sphère de catalyse du complexe π-allylpalldadium η^1 ou η^3 selon une séquence de métallation-déprotonation suivi d'une élimination réductrice (de type « interne à la sphère de coordination du métal» ou « inner-sphere »). Bien que les faits expérimentaux soient encore peu conséquents pour arguer favorablement pour l'une des deux voies mécanistiques, plusieurs d'entre eux sont en faveur d'un processus non concerté dit carbanionique (MDnC), à

savoir que (i) les milieux basiques plus forts conduisent à des meilleurs performances réactionnelles ; (ii) la réactivité est limitée aux oxadiazoles et aux 1,3-diazoles les plus acides de la série 1,3-diazolique, et les hétérocycles moins acides et plus nucléophiles qui sont généralement de bons candidats dans les processus de métallation-déprotonation concertée assistée par le K_2CO_3 n'ont pas réagi ; (iii) la régiosélectivité en C_2 de la réaction de couplage sur le site C_2 des oxa(thia)zole-4-carboxylates sachant que le processus MDC est plus favorable en position C_5 ; (iv) l'inefficacité de l'*ortho*-direction par le groupement picolinyle au profit de l'interaction nécessaire de l'hétérocycle (Schéma 106).

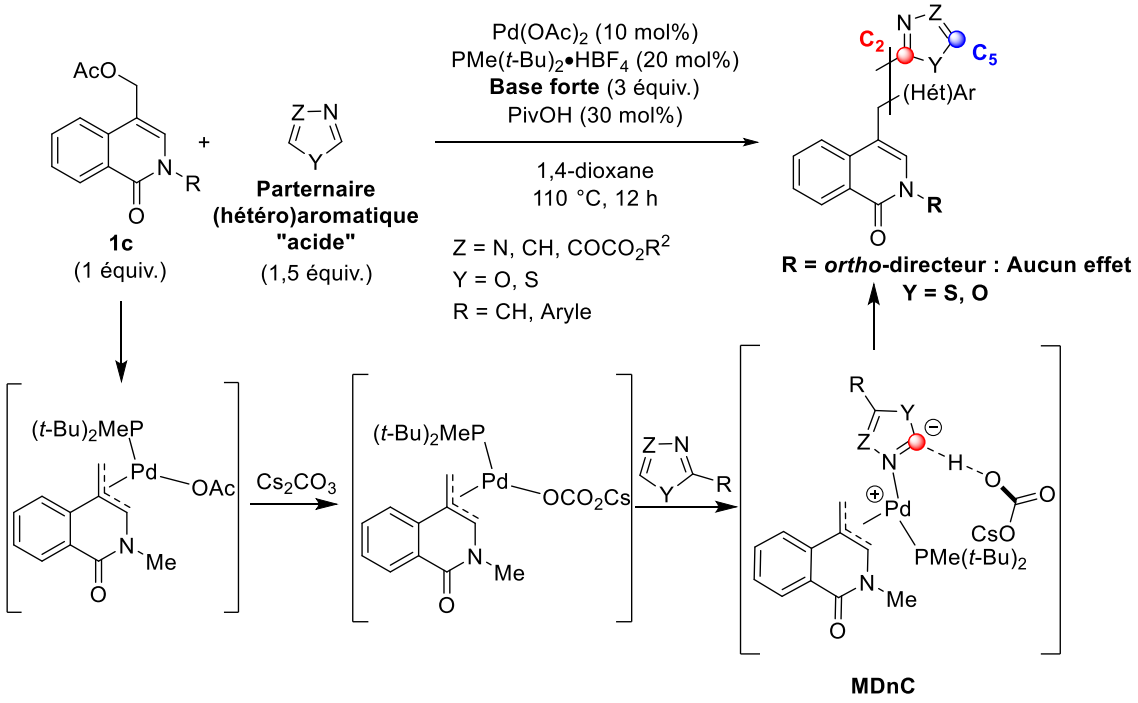


Schéma 106 : Hypothèse retenue d'allylation directe de la liaison C-H selon un mode de métallation-déprotonation non concertée

A ce stade, des travaux complémentaires sont nécessaires pour progresser dans nos hypothèses mécanistiques. En particulier, une version asymétrique de ce couplage pourrait permettre de conclure sur l'une des deux voies, processus externe ou interne à la sphère catalytique, sachant que le premier et le second conduisent respectivement à une rétention et une inversion de configuration du centre stéréogène du système allylique (Schéma 107).

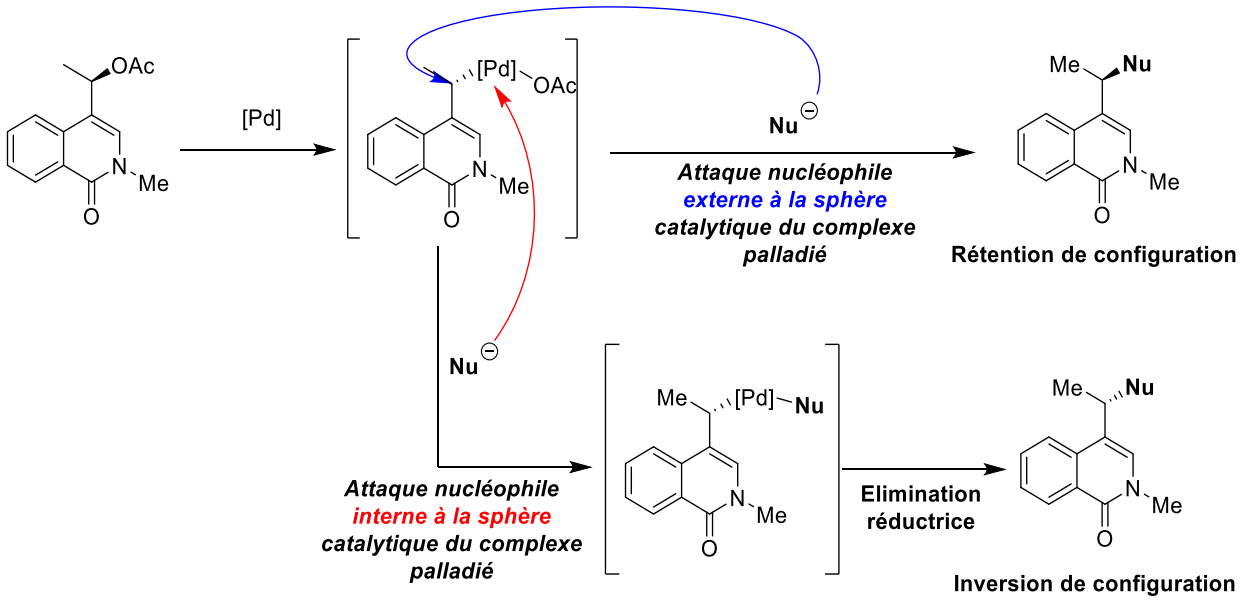


Schéma 107 : Produits des deux types de mécanismes en version asymétrique

Pour cela, la préparation racémique dans un premier temps de la 4-acétoxyméthyl-2'méthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **15c** a été réalisée en 3 étapes de synthèse à partir de la 4-bromo-1(*2H*)-isoquinoléïnone **12c**, Schéma 108.

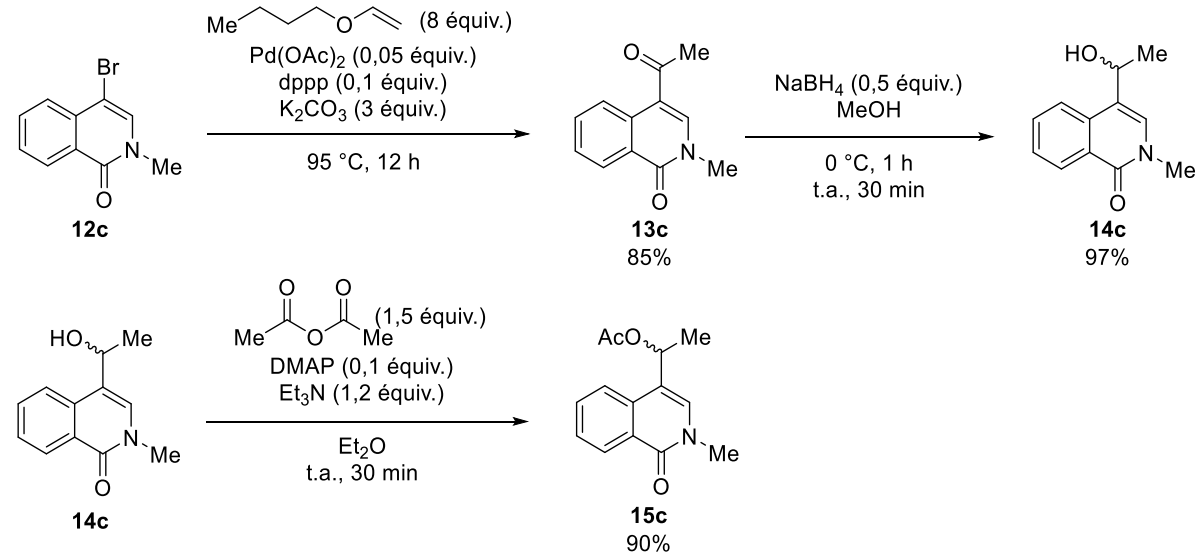


Schéma 108 : Synthèse de l'acétate d'1(2H)-isoquinoléïnone contenant un carbone quaternaire

La réactivité de la 4-acétoxyméthyl-2'-méthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **15c** en tant que partenaire de couplage avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** a ensuite été évaluée dans les conditions catalytiques optimales. Il s'est avéré de façon surprenante que le produit de couplage est obtenue de façon minoritaire (19%) accompagné cette fois du produit de *β*H-élimination (Schéma 109).

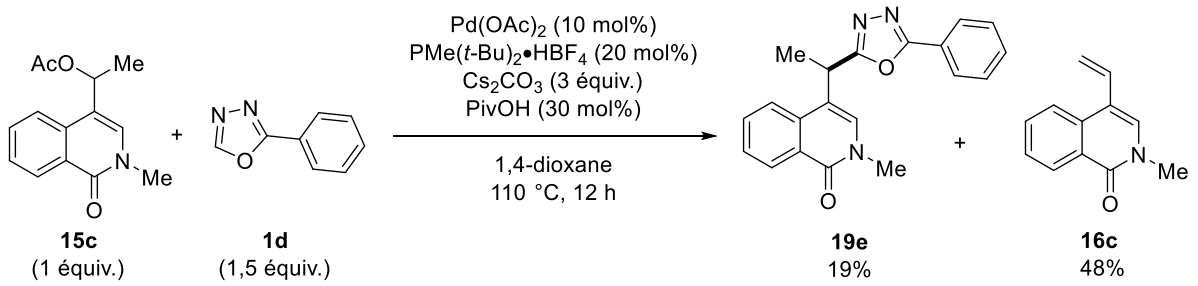


Schéma 109 : Réaction d'allylation directe de la liaison C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole sur un carbone quaternaire

Cette stratégie ne pourra donc être poursuivie plus en avant qu'après une nouvelle optimisation de cette réaction pour former majoritairement l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée.

III. Conclusion

Le travail développé dans ce chapitre a eu pour objectif la synthèse de la 4-acétoxyméthyl et halogénométhyl 1(*2H*)-isoquinoléïnones et leur évaluation en tant que partenaire de couplage dans les réactions d'allylation directe pallado-catalysées d'hétérocycles et de polyfluoroarènes à fort caractère acide (Schéma 110).

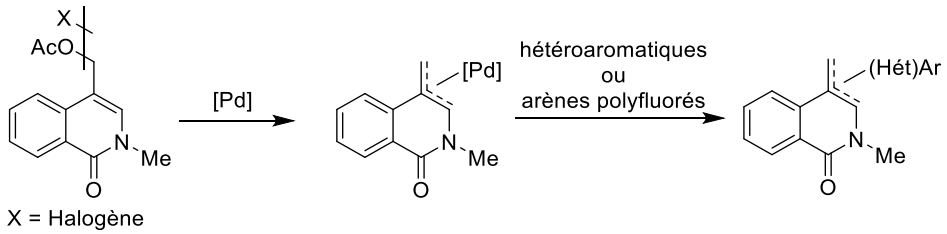


Schéma 110 : Schéma récapitulatif de l'étude

Dans un premier temps, nous avons optimisé la méthodologie proposée par l'équipe de Savic de préparation de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone à partir de l'*ortho*-iodobenzallènamide selon une séquence réactionnelle de Grigg. L'obtention des analogues halogénés a ensuite été envisagée en deux étapes, une réaction de saponification suivie d'une réaction d'halogénation de l'alcool obtenu. Les chlorométhyl- et bromométhyl 1(*2H*)-isoquinoléïnones ont ainsi été préparés. Toutefois les rendements très modestes obtenus après les procédures de purification ont mis en évidence une forte sensibilité à l'hydrolyse due très probablement à la génération aisée de l'intermédiaire iminium par élimination intramoléculaire de l'halogène. Cette hypothèse est notamment corroborée par la forte instabilité de la 4-iodométhyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone que nous n'avons pas pu purifier (Schéma 111).

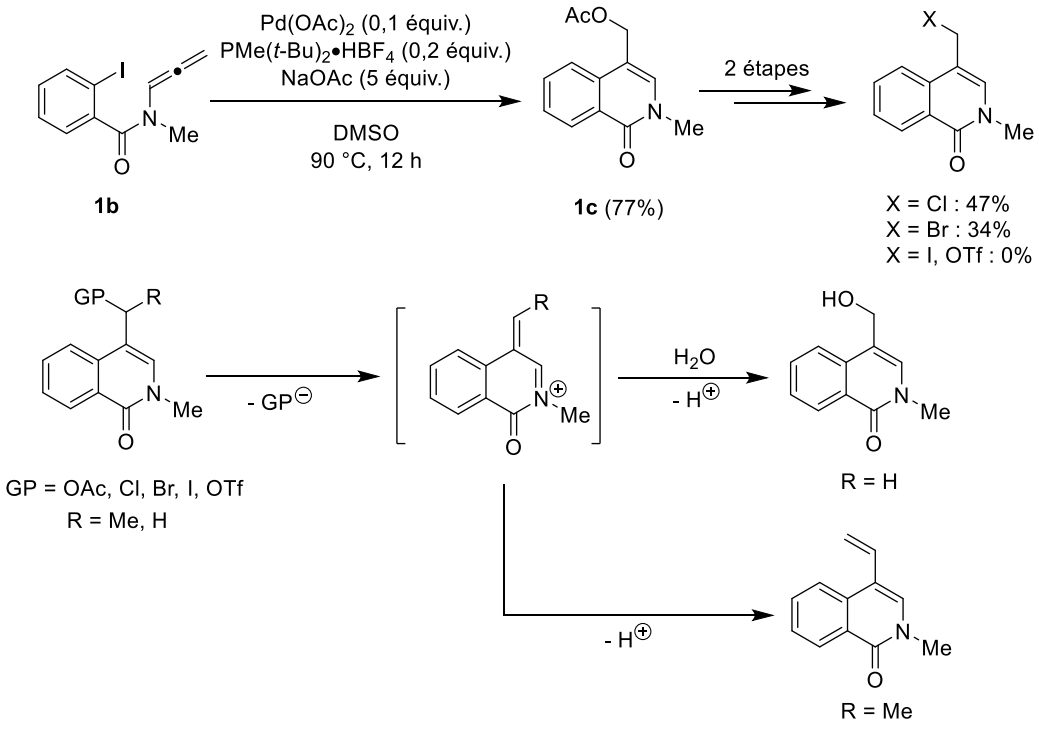


Schéma 111 : Schéma de synthèse des précurseurs de π-allyle de N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone

La 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone a ensuite été évaluée comme partenaire de couplage dans la réaction d'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles.

Tout d'abord, des conditions catalytiques optimisées ont été mises au point pour le couplage quantitatif du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole. Des performances réactionnelles similaires ont été observées avec les 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles substituées par des groupements électro-donneurs mais la réaction s'est révélée par contre moins efficace avec les 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles porteurs de groupements électro-attracteurs (Schéma 112).

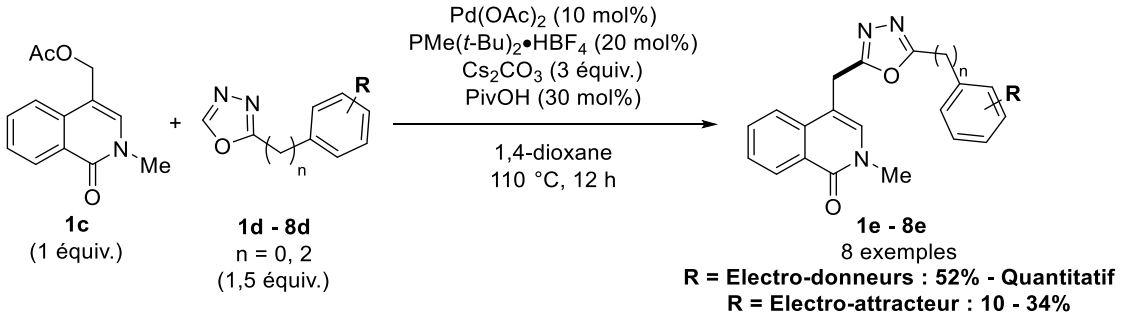


Schéma 112 : Réaction d'allylation sur divers 1,3,4-oxadiazoles substitués

En second lieu, nous avons pu étendre la méthodologie de couplage de la 4-acétoxyméthyl 1(*2H*)-isoquinoléïnone à plusieurs 1,3-diazoles à fort caractère acide tels que le benzoxazole, et les oxazole et thiazole-4-caraboxylates. Par contre les 1,3-diazoles moins acides et plus nucléophiles n'ont pas pu être couplés en utilisant les conditions catalytiques optimisées même par variation de la basicité du milieu réactionnelle. Par ailleurs, les tentatives

d'obtention de l'autre régioisomère par emploi du groupement protecteur picolinyle sont restées sans succès (Schéma 113).

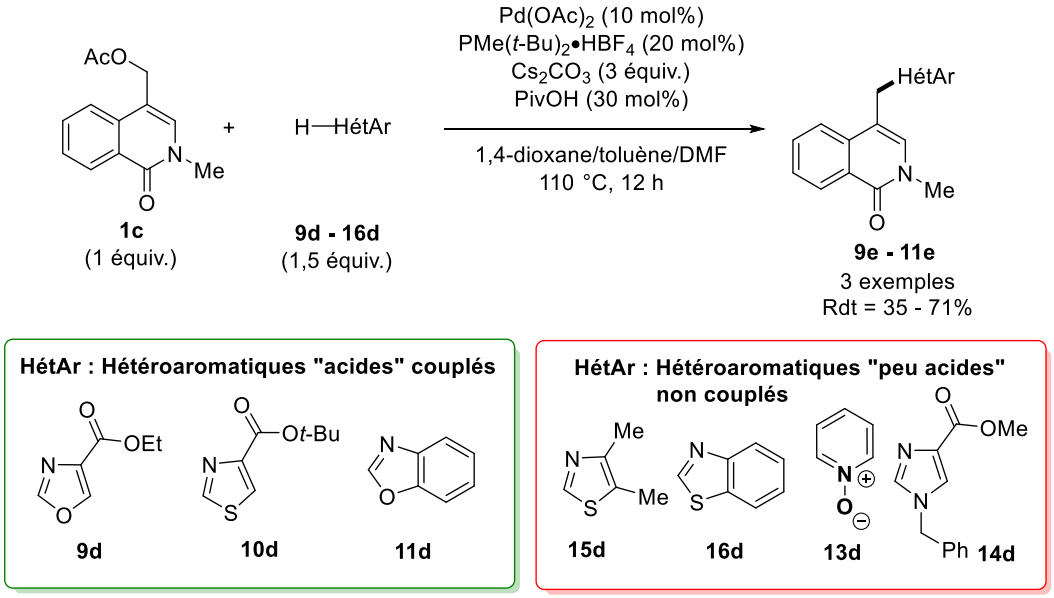


Schéma 113 : Gamme d'hétéroaromatiques couplés et non couplés dans les conditions d'allylation développées

L'étude exhaustive de détermination des paramètres discriminants de la réaction d'allylation, ainsi que les résultats obtenus en termes de diversité des hétérocycles employés, limitée aux 1,3-diazoles à fort caractère acide, et la régiospécificité en position 3 du système allylique observée, ont permis d'émettre une hypothèse sur le mécanisme d'allylation C-H. En particulier, un modèle d'attaque externe (type « outer-sphere catalysis ») a été écarté au profit d'une séquence au sein de la sphère catalytique de métallation-déprotonation de l'hétérocycle suivie d'une élimination réductrice (type « inner-sphere catalysis »). Par ailleurs, un mode de métallation-déprotonation non concerté de type carbanionique, souvent retenu pour les hétérocycles et aromatiques à fort caractère acide et étudié de façon exhaustive par le laboratoire en série oxa(thia)zole-4-carboxylate, a été privilégié au profit du mode standard de métallation-déprotonation concertée (MDC) dont le spectre de réactivité est plus vaste et ouvert aux hétérocycles moins acides et plus nucléophiles, inadéquats dans la réaction d'allylation développée (Schéma 114).

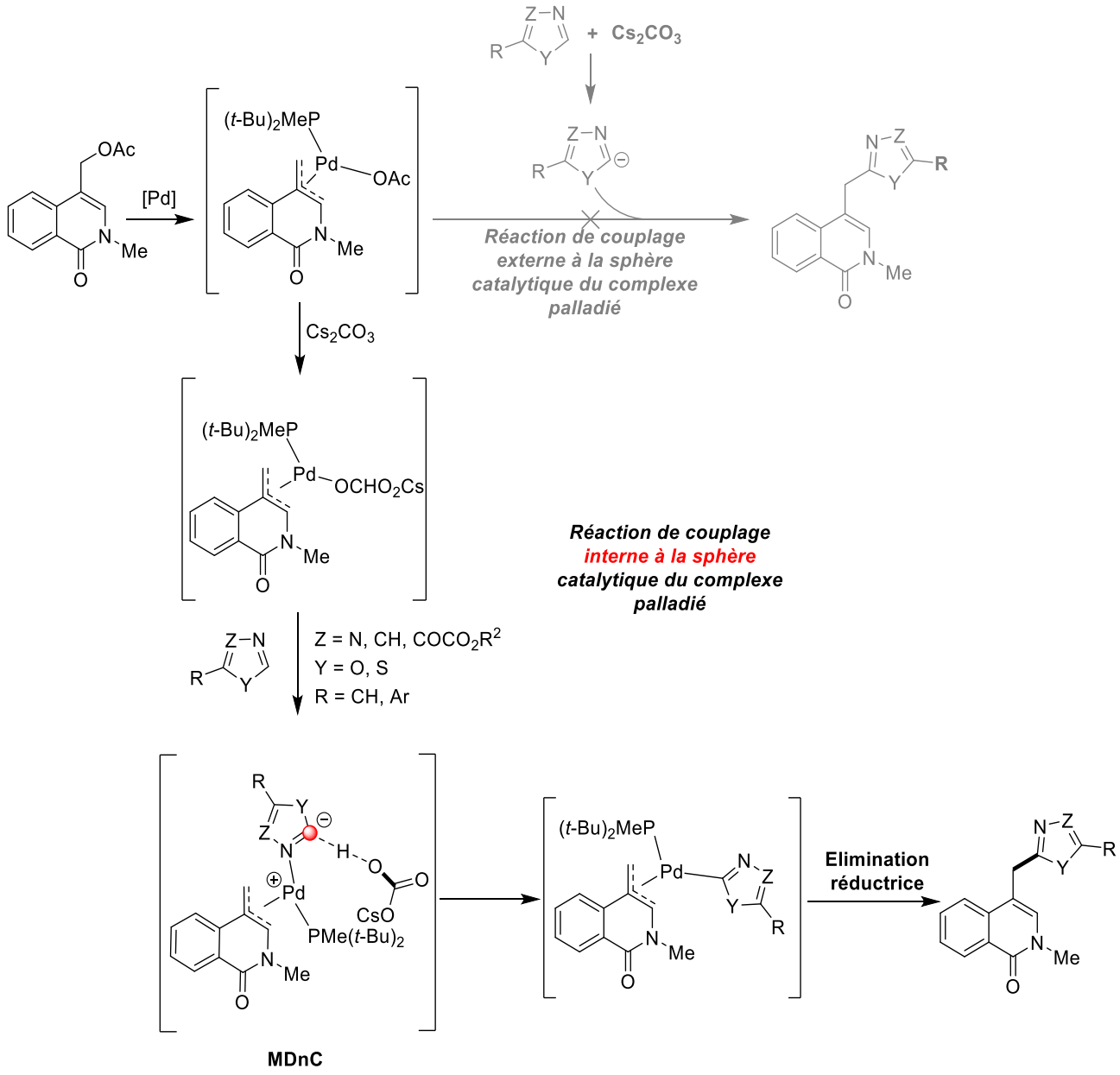


Schéma 114 : Mécanisme présumé de la réaction d'allylation directe de la liaison C-H d'azoles acides

Ces travaux représentent les premiers exemples d'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles à fort caractères acides à l'aide d'un complexe π-allylique conjugué à un atome d'azote issu de l'insertion-migratoire d'organopalladium sur la fonction allènamide. Fort de cette preuve de concept, nous allons désormais envisager, dans le chapitre suivant, la construction/hétéroarylation pallado-catalysée d'1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir des précurseurs allènamides suivant une séquence d'addition oxydante, d'insertion migratoire et suivie d'une réaction d'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles désormais validée.

CHAPITRE 3

CASCADE PAR TERMINAISON C-H

I. Généralités 121

I. 1. Etude de la construction / (hétéro)arylation de *N*-alkyl 1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir de *N*-alkyl-d'*ortho*-halogénobenzallènamides 123

I. 1. a. Etude préliminaire de couplage pallado-catalysé *N*-méthyl *ortho*-halogénobenzallènamides avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 123

I. 1. b. Evaluation des *N*-benzyle, *N*-*tert*-Butyle *ortho*-iodobenzallènamides pour la construction/hétéroarylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones diversement protégées 128

I. 1. c. Etude du couplage pallado-catalysé *ortho*-iodo- et bromo-*N*-méthylbenzallènamides avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles pour la préparation de *N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones substituées par divers 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles 129

I. 1. d. Etude du couplage pallado-catalysé d'*ortho*-iodo- et bromobenzallènamides avec des 1,3-diazoles et le pentafluorobenzène pour la préparation de *N*-Méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones substituées par divers hétérocycles.....133

I. 2. Etude de la construction/hétéroarylation d'indole et de dihydroisoquinoléine à partir d'allènamides issues d'*ortho*-halogénoanilines et d'amines benzylées *ortho*-halogénées 135

I. 3. Evaluation des énamides pour la fonctionnalisation terminale de la séquence de Grigg de construction d'1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir d'*ortho*-halogénobenzallènamides.....136

II. Etude d'une méthodologie de construction/ (hétéro)arylation d'hétérocycles variés à partir d'amides propargylés par génération *in situ* directe ou séquencée des allènamides 137

II. 1. Etude préliminaire de construction/(hétéro)arylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones en un seul pot à partir de l'*ortho*-iodobenzamide propargylé 1a en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole comme partenaire de couplge 137

II. 2. Etude de la construction/(hétéro)arylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones diversement subtituées en un seul pot à partir de l'*ortho*-iodobenzamide propargylé 1a et d'hétérocycles variés 140

II. 1. Etude de la construction/(hétéro)arylation d'hétérocycles azotés de tailles variables en un seul pot à partir d'amides propargylés et d'hétérocycles variés. 142

III. Conclusion 148

I. Généralités

Les réactions en cascade de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles pallado-catalysées incorporant une étape de fonctionnalisation directe de la liaison C-H est un domaine de recherche en plein essor. Le bilan bibliographique des nombreuses séquences réalisées et rassemblées dans la partie introductive de ce manuscrit ont montré que les dérivés alcènes et les alcynes sont actuellement exclusivement ciblés pour la construction/fonctionnalisation d'hétérocycles. Par ailleurs, les séquences pallado-catalysées de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles oxygénés ou azotés standards basées sur un processus de carbopalladation intramoléculaire avec un ancrage métallique réalisé par addition oxydante dans les liaisons carbone-(pseudo)halogènes incorporant ensuite une étape de fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'aryle ont déjà fait l'objet, à ce jour, de plusieurs travaux vus dans l'introduction générale de ce manuscrit. Cependant, l'emploi d'hétérocycles pour la réaction de fonctionnalisation C-H reste encore très peu développé et les fonctions allène et allènamide n'ont pas encore été utilisées comme « fonction pivot ».

Des travaux pionniers dans le domaine ont été proposés en 2009 par l'équipe de Fagnou en 2009 à partir de benzothiazoles et de furanes comme agents de couplage (Schéma 115a).[47a] Six années plus tard, l'équipe de Zhu a développé une nouvelle séquence palladocatalysée de construction énantiosélective d'oxindoles accompagnée de l'introduction terminale de divers 1,3-diazoles par réaction d'alkylation directe de la liaison C-H (Schéma 115b).[49] L'année dernière, l'équipe de Sharma et Van der Eycken proposent deux méthodologies similaires de construction et d'hétéroarylation d'oxindoles (Schéma 115c). [51] Cette même année, l'équipe de Xu et Liang développent la construction d'oxindoles et de dihydrobenzofuranes suivie de l'introduction d'arènes polyfluorés par réaction d'alkylation directe de liaison C-H (Schéma 115d). [50]

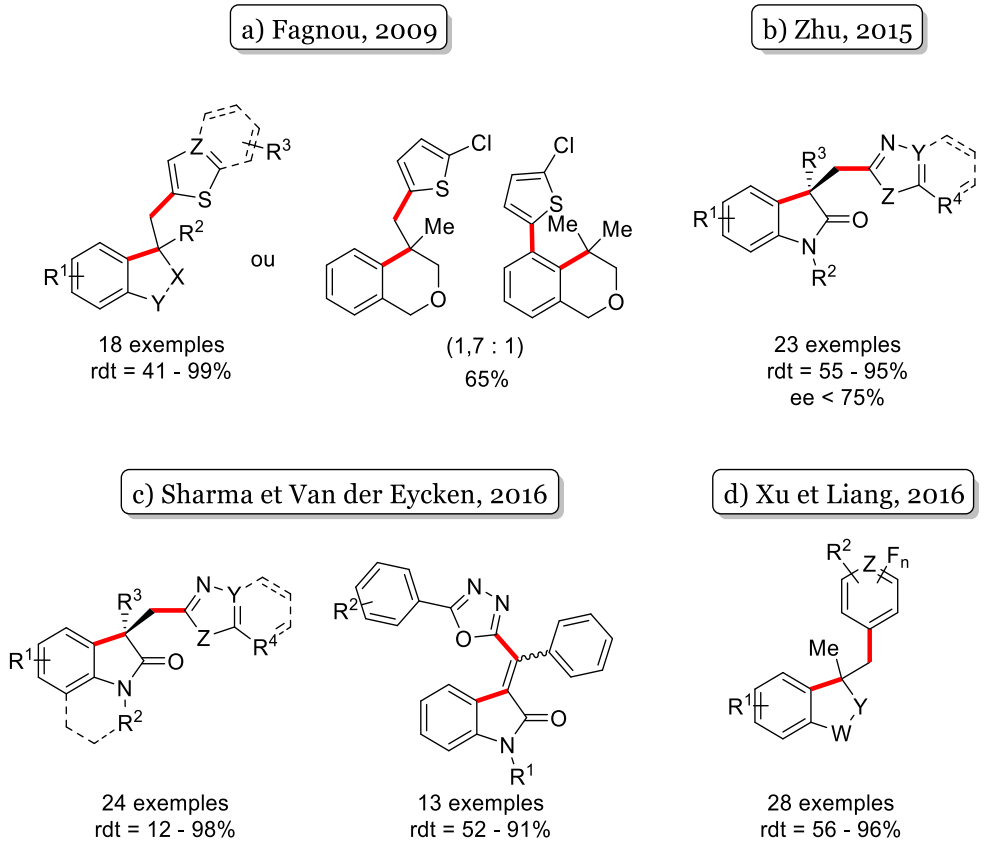


Schéma 115 : Réaction en cascade avec fonctionnalisation C-H d'hétérocycle en étape de terminaison

Il faut souligner par ailleurs que pour toutes les séquences actuellement envisagées, la construction des hétérocycles a été réalisée à ce jour uniquement à partir d'alcènes ou d'alcynes halogénés et que seuls des hétérocycles azotés à cinq et six chainons ont pu être construits avec une grande efficacité et en contrôlant parfois le centre d'asymétrie généré.

Dans ce contexte, et forts de notre preuve de concept de la réactivité des complexes π-allylpalladium conjugués à un atome d'azote dans la réaction l'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles à fort caractère acide en conditions basiques (chapitre 2), l'objectif de ce chapitre est d'étudier des séquences de construction et d'hétéroarylation d'hétérocycles azotés de tailles très variables à partir, de façon inédite, d'allènamides. En particulier, nous avons ciblé les séquences pallado-catalysées de construction de nombreux hétérocycles à partir d'ortho-halogéno benzylallènamides proposées essentiellement par l'équipe de Grigg et évaluer la possibilité d'une nouvelle interception terminale de l'intermédiaire π-allylpalladium généré en l'engageant dans une réaction d'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles. La séquence catalytique complète est présentée dans le Schéma 116.

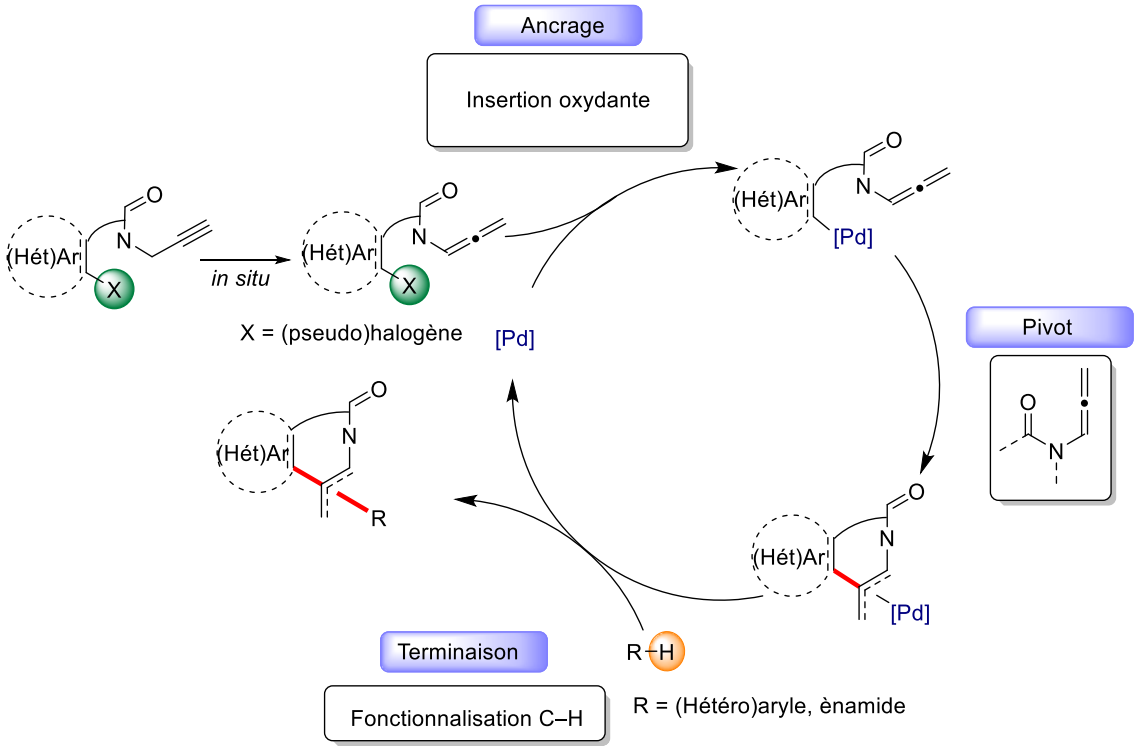


Schéma 116 : Cycle catalytique de Grigg envisagé, de construction d'hétérocycle à partir d'allènamides, terminé par fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'(hétéro)aromatiques et d'énamides

I. 1. Etude de la construction / (hétéro)arylation de *N*-alkyl 1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir de *N*-alkyl-d'*ortho*-halogénobenzallènamides

I. 1. a. Etude préliminaire de couplage pallado-catalysé *N*-méthyl *ortho*-halogénobenzallènamides avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole

Cette étude préliminaire de couplage de l'*ortho*-iodobenzallènamide **1b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazoles **1d** consiste en l'extension de la réaction de couplage de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole réalisée dans le chapitre 2, et dont les résultats sont résumés dans le Schéma 117. Pour mémoire, la première étude d'allylation directe avait conduit à l'utilisation d'acétate de palladium dans le 1,4-dioxane à une température optimale de 110°C en présence d'une base et d'une phosphine ainsi que d'acide pivaloïque comme adjuvant (30% mol). Le toluène pouvait également être utilisé. De même, le Cs_2CO_3, le DBUet le K_3PO_4 et dans une moindre mesure le K_2CO_3 s'étaient révélées des bases opérantes. Par ailleurs, la tricyclohéxylphosphine (PCy_3•HBF_4) a été employée avec succès, toutefois la réaction s'est révélée quantitative avec le ligand PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF_4. Par contre, de façon surprenante, la présence du CuI comme co-catalyseur a été néfaste au processus.

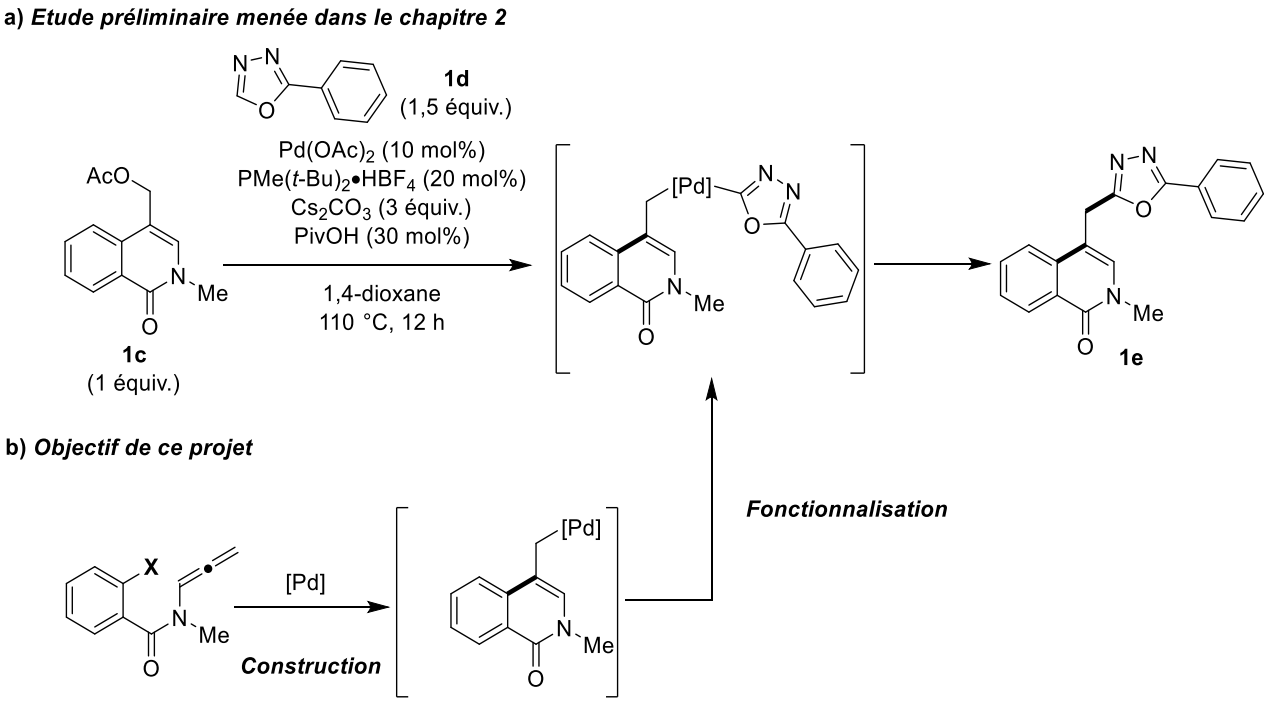


Schéma 117 : Rappel de la catalyse optimale de couplage de la 4-acétoxyméthyl-N-méthyl-1(2H)-isoquinoléïnone avec l'1,3,4-oxadiazole et nouvel objectif de développement d'une méthodologie de construction/hétéroaraylation d'hétérocycles à partir d'allènamides

Sur la base de ces observations expérimentales, une première série de couplages a été examinée en utilisant du $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), du Cs_2CO_3 (2 équiv.) et de l'acide pivaloïque (30 mol%) dans le 1,4-dioxane à 110 °C. L'utilisation dans un premier temps de PCy_3•HBF_4 a été immédiatement concluante conduisant à l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée **1e** avec un rendement de 57%.

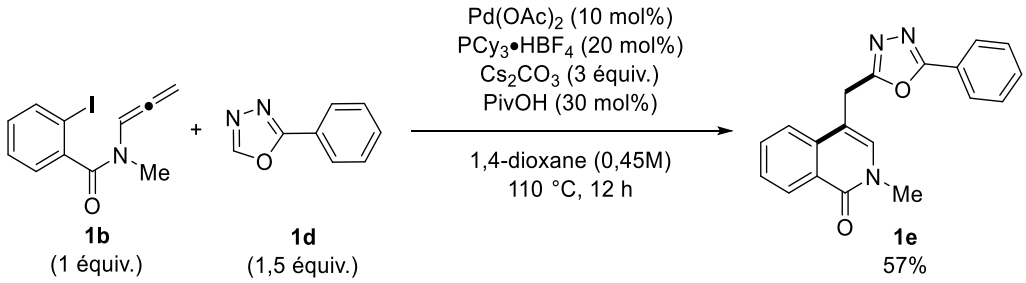
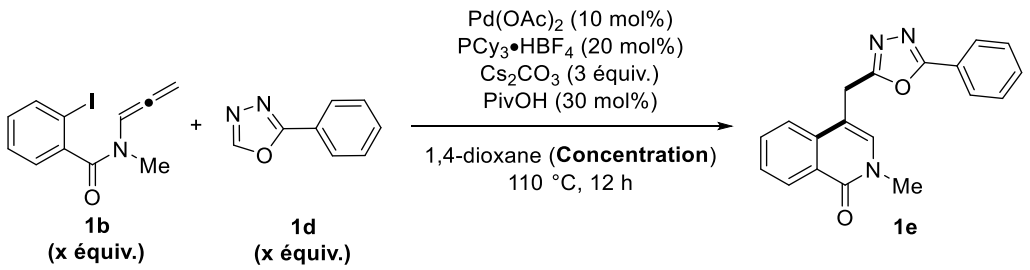


*Schéma 118 : Réaction préliminaire de construction / hétéroarylation d'1(2H)-isoquinoléïnones hétéroarylées à partir de l'otho-iodobenzallènamide **1b** et la 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

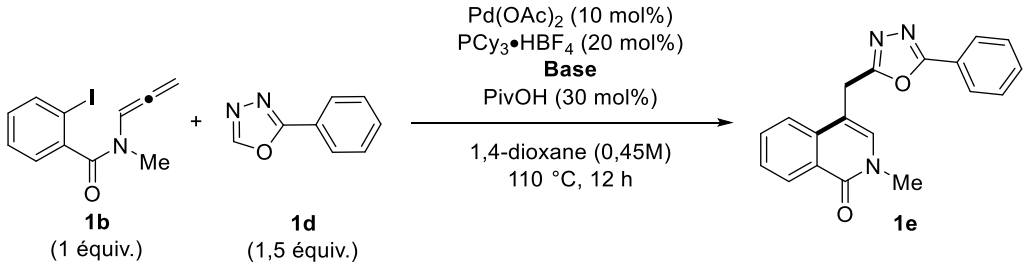
Nous avons d'emblée vérifié que la stœchiométrie choisie (1,5 équivalents de 2-phényl-1,3,4-oxadiazole) ainsi que la concentration (0,45 M) étaient bien optimales comme le montrent les résultats dans le Tableau 14. Il faut souligner d'ailleurs qu'une augmentation de la concentration n'est pas nécessaire compte-tenu du faible gain de rendement obtenu et afin de conserver un seuil de solubilité important en vue d'étendre le concept réactionnel à d'autres construction/hétéroarylation d'hétérocycles azotés variés.



Entrée	1b (x équiv.)	1d (x équiv.)	Concentration (mol.L^{-1})	Rendement (%)
1	1	1,5	0,45	57
2	1	2	0,45	52
3	1,5	1	0,45	58
4	1	1	0,45	34
5	1	1,5	0,23	47
6	1	1,5	0,90	59

*Tableau 14 : Etude de l'influence de la stœchiométrie et de la concentration pour le couplage de l'ortho-iodo benzallènamide **1b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

En outre, l'étude de l'influence de la base présentée dans le Tableau 15 a montré que seule la DBU permet d'obtenir un rendement en 1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée **1e** quasi-similaire de 47% et que le K_3PO_4 ainsi que le K_2CO_3 sont cette fois moins efficaces qu'au cours de l'étude de la réaction d'allylation directe rappelée dans le Tableau 10. Par contre, l'emploi de bases alcoolates plus fortes sont également resté sans succès.

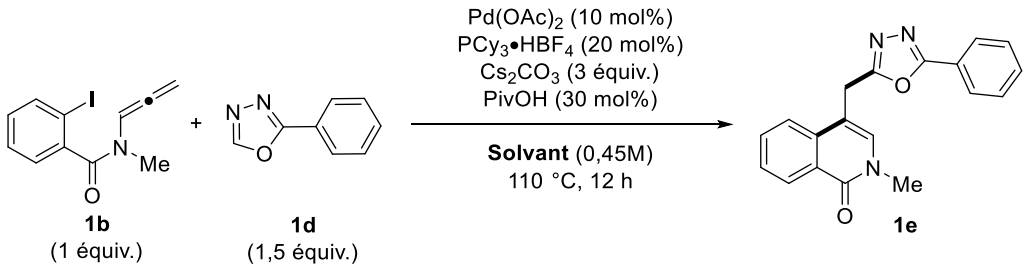


Entrée	Base	Rendement (%)
1	**Cs_2CO_3 (3 équiv.)**	**57**
2	K_2CO_3 (3 équiv.)	10
3	K_3PO_4 (3 équiv.)	34
4	**DBU (3 équiv.)**	**47**
5	CsOPiv (3 équiv.)	16
6	KOAc (3 équiv.)	5
7	*t*-BuOK (3 équiv.)	6
8	*t*-BuOLi (3 équiv.)	4
9	Cs_2CO_3 (2 équiv.)	40

*Tableau 15 : Etude de l'influence de la base pour le couplage de l'ortho-iodo benzallènamide **1b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

Concernant l'influence de la nature du solvant dont l'étude est présentée dans le Tableau 16, un rendement de 51% de production de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** a été obtenu dans le toluène (Entrée 2, Tableau 16), similaire aux performances des conditions catalytiques dans le 1,4-dioxane (57%, Entrée 1, Tableau 16). Par contre, et de façon intéressante, nous

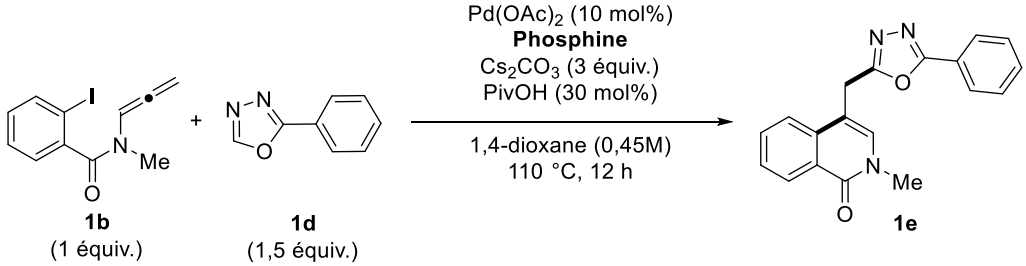
avons constaté que l'emploi de solvants plus polaires tels que le DMF et le DMSO n'a pas été pénalisant.



Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	**1,4-dioxane**	**57**
2	**Toluène**	**51**
3	Trifluorotoluène	40
4	DMF	42
5	CH3CN	37
6	DMAc	32
7	DMSO/DMA (2/8)	38
8	**DMSO/1,4-dioxane (2/8)**	**54**
9	**DMSO/1,4-dioxane (5/5)**	**46**

*Tableau 16 : Etude de l'influence du solvant pour le couplage de l'ortho-iodo benzallènamide **1b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

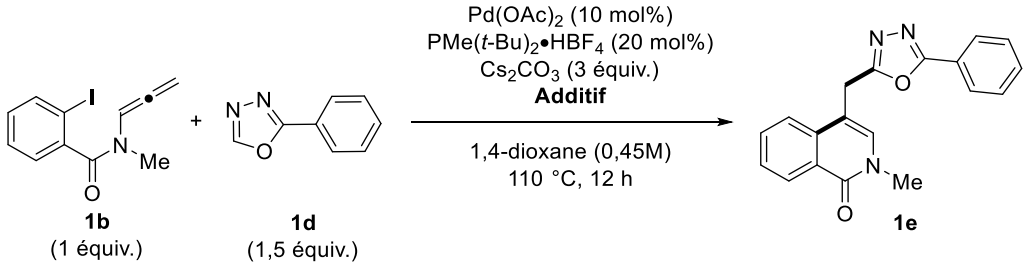
Après avoir identifié les principaux paramètres réactionnels discriminants, nous avons ensuite pu améliorer très nettement le rendement de production de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** jusqu'à 72%, comme au cours de la première étude d'allylation directe (Entrée 3, Tableau 17), en employant une phosphine plus riche en électrons, la PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF$_4$. Comme indiqué dans le Tableau 17, aucune autre phosphine monodentée ou bidentée moins enrichie n'a pas permis d'atteindre ou d'améliorer ce résultat optimal.



Entrée	Ligand	Rendement (%)
1	PCy$_3$•HBF$_4$ (20 mol%)	57
2	P*t*-Bu$_3$•HBF$_4$ (20 mol%)	65
3	PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF$_4$ (20 mol%)	72
4	PPh$_3$ (20 mol%)	32
5	XPhos (20 mol%)	15
6	SPhos (20 mol%)	27
7	dppe (10 mol%)	19

*Tableau 17 : Etude de l'influence de la phosphine pour le couplage de l'ortho-iodo benzallènamide **1b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

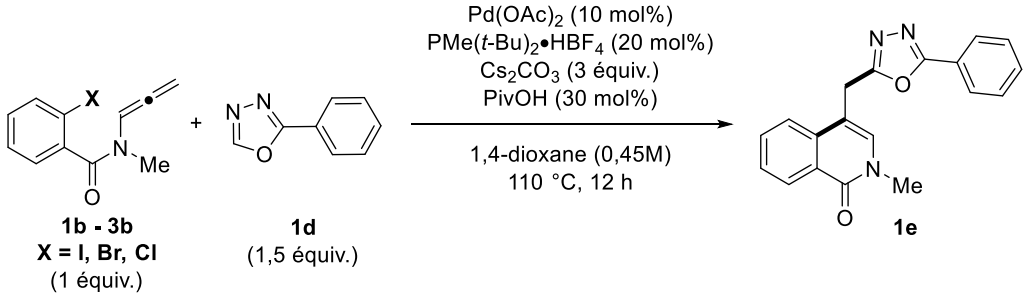
En dernier lieu, à partir des conditions catalytiques optimisées, nous avons évalué l'influence de l'iodure de cuivre (CuI) ainsi que la nature de l'halogène sur le devenir de la réaction de construction/fonctionnalisation d'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée **1e**. Les résultats sont rassemblés dans les Tableau 18 et Tableau 19.



Entrée	Additif	Rendement (%)
1	PivOH (30 mol%)	72
2	CuI (10 mol%)	69
3	PivOH (30 mol%) + CuI (10 mol%)	70

*Tableau 18 : Etude de l'influence de d'iodure de cuivre pour le couplage de l'ortho-iodo benzallènamide **1b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

De façon intéressante et contrairement à nos observations faîtes au cours de l'étude préliminaire de la réaction d'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles exposée dans le second chapitre (Tableau 11, page 107), l'emploi d'iodure de cuivre n'a pas conduit à une chute des performances réactionnelles puisque l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** a pu être obtenu avec un rendement de 69% et 71% avec ou sans présence d'acide pivaloïque (Entrées 2 et 3, Tableau 18).



Entrée	Allènamide	Halogène	Rendement (%)
1	**1b**	**Iode**	**72**
2	**2b**	**Brome**	**76**
3	**3b**	Chlore	0

*Tableau 19 : Etude du couplage de l'ortho-bromo et chlorobenzallènamide **2b** et **3b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

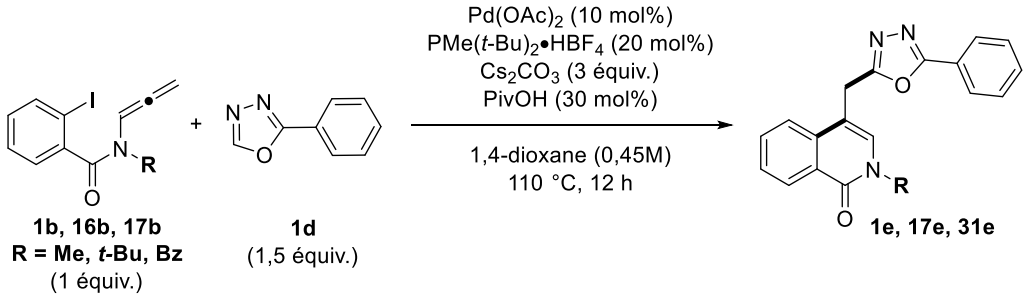
De la même manière, les conditions catalytiques optimisées se sont révélées très efficaces pour le couplage des *ortho*-bromobenzallènamides **2b** avec la 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** pour conduire à l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée **1e** avec un nouveau rendement optimisé de 76% (Entrées 2, Tableau 19). Par contre, la réaction n'a pas eu lieu à partir de l'analogue chloré **3b**.

En définitive, l'étude de la réaction de couplage de *N*-méthyl *ortho*-halogénobenzallènamides avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole s'est avérée concluante dans des conditions catalytiques identiques à celles employées pour l'étude préliminaire d'allylation directe de 1,3-diazoles à fort caractère acide avec la 4-acétoxy-1(*2H*)-isoquinoléïnone comme agent d'allylation (Chapitre 2). Par contre, l'étude des paramètres expérimentaux discriminants ainsi que l'influence d'adjuvants et de co-catalyseurs a montré que la réaction en cascade de production de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée est plus versatile. En effet, l'utilisation de solvants plus polaires tels que le DMF et le DMSO ainsi que du co-catalyseur CuI a été toléré. De plus, les allènamides bromés se sont révélés être de très bons candidats. Par conséquent, cette plus grande flexibilité dans le choix des paramètres expérimentaux était de bon augure pour l'extension de cette étude préliminaire à une méthodologie générale de construction/hétéroarylation d'hétérocycles azotés variés.

I. 1. b. Evaluation des *N*-benzyle, *N*-*tert*-Butyle *ortho*-iodobenzallènamides pour la construction/hétéroarylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones diversement protégées

A ce stade de l'étude de construction/fonctionnalisation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylés *N*-méthylées présentée précédemment à partir des allènamides correspondants, il était intéressant d'envisager l'obtention d'1(*2H*)-isoquinoléïnones non protégées en évaluant le concept synthétique à partir d'allènamides protégés. Pour cela, nous avons retenu les groupements benzyle et *tert*-butyle en sachant que la protection carbamate n'est pas compatible avec la préparation des allènamides en milieu basique et conduit par hydrolyse à la libération de l'unité benzamide (Voir chapitre 1). La synthèse des deux allènamides *ortho*-iodés benzylé **16b** et *tert*-butylé **17b** ont été proposés dans le chapitre 1.

De façon surprenante, l'évaluation des deux allènamides **16b** et **17b** dans la réaction de couplage pallado-catalysée avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** n'a pas été fructueuse. Les allènamides n'ont pas été recouvrées (Entrées 2 et 3, Tableau 20).



Entrée	Groupement protecteur	Rendement (%)
1	Me (**1b**)	72 (**1e**)
2	*t*-Bu (**17b**)	0 (**31e**)
3	Bz (**16b**)	0 (**17e**)

*Tableau 20 : Etude du couplage de l'ortho-iodo benzallènamide N-tert-butylée et N-benzylée **16b** et **17b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

Dans le second cas, un produit de cyclisation intégrant l'hétérocycle a été isolé avec un rendement de 13%. L'analyse de RMN ^{1}H et de spectrométrie de masse sont en accord avec la

structure du régioisomère α (**32e**) de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée **1e** et déprotégée (N-H). Il semblerait donc que la fonction π-allylpalladium chélatée participe à la déprotection par attaque basique interne, par exemple. L'amide étant déprotégée, l'allylation directe subséquente du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole aurait ensuite préférentiellement lieu en α de l'atome d'azote (Schéma 119).

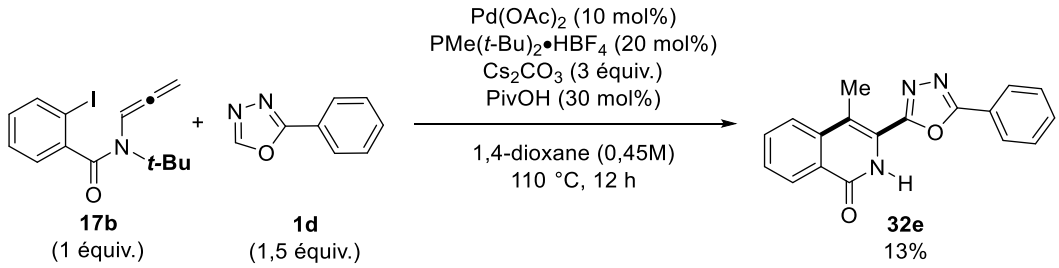


*Schéma 119 : Obtention du second régioisomère, déprotégé, par l'utilisation de l'allènamide **17b***

Ainsi, une proposition de mécanisme est faîte dans le Schéma 120. Après la carbopalladation, la déprotection de l'atome d'azote serait induite par une attaque basique intramoléculaire à partir du complexe π-allylpalladié pour former un second complexe π-allylpalladié **32eb**, dont l'atome d'azote serait libre. Ce dernier complexe permettrait ainsi d'expliquer la régiosélectivité inverse observée de la réaction d'allylation directe de la liaison C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole sur une position moins contrainte stériquement.

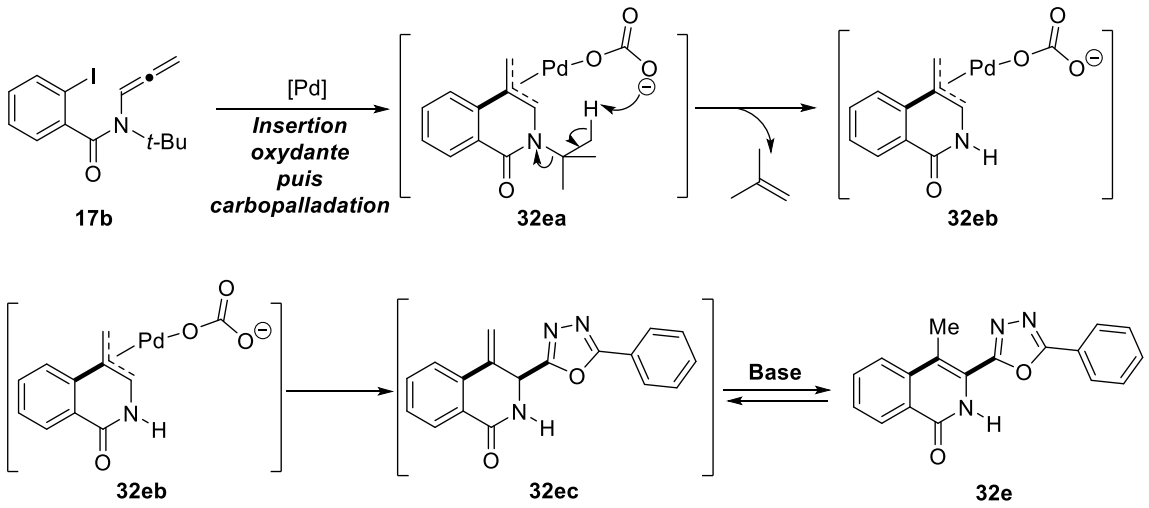


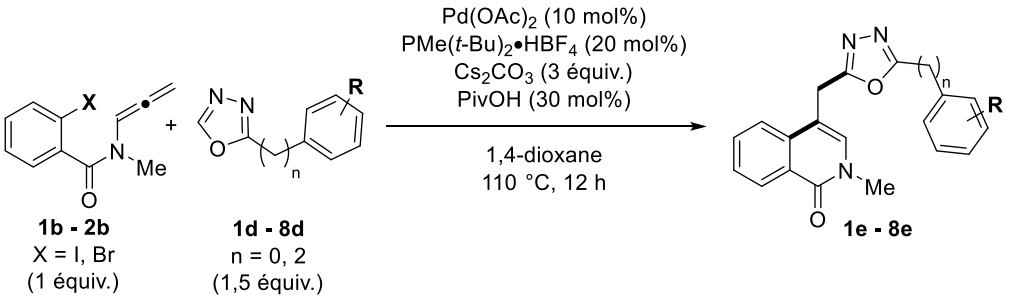
*Schéma 120 : Hypothèse de catalyse pour l'obtention de l'1(2H)-isoquinoléïnone hétéroarylée **32e** par couplage de l'ortho-iodobenzallènamide N-tert-butylé **17b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d***

I. 1. c. Etude du couplage pallado-catalysé *ortho*-iodo- et bromo-*N*-méthylbenzallènamides avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles pour la préparation de *N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones substituées par divers 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles

Suite à la mise au point d'une réaction ciblée de couplage pallado-catalysée de l'*ortho*-iodo- et bromobenzallènamide avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole, nous nous sommes

tournés vers le développement d'une première méthodologie de préparation d'une gamme variée d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées.

Dans un premier temps, nous avons étudié les couplages d'*ortho*-halogéno benzallènamides **1-2b** avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles **1-8d** diversement substitués. Une première série d'expériences réalisée dans les conditions catalytiques optimisées est rassemblées dans les Tableau 22. Il apparaît de façon générale que l'ensemble des réactions envisagées ont été concluantes conduisant aux 1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées **1e** à **8e** avec des rendements variables compris entre 38 et 72%. Des différences importantes de rendements sont parfois observées entre le couplage des benzallènamides iodés et bromés sans toutefois que l'on puisse établir une corrélation entre les performances réactionnelles de l'un ou l'autre des dérivés halogénés et les effets électroniques électro-donneurs des substituants présents sur les noyaux aromatiques (Entrées 3 – 12, Tableau 22). Par contre il apparaît plus nettement que les benzallènamides iodés sont à privilégier pour le couplage des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles substitués par des atomes ou des groupements électro-attracteurs (Entrées 13 – 16, Tableau 22).



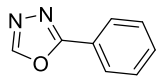
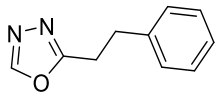
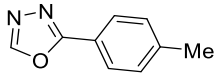
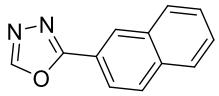
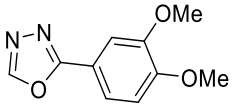
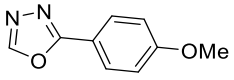
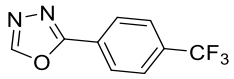
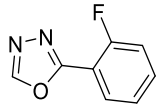
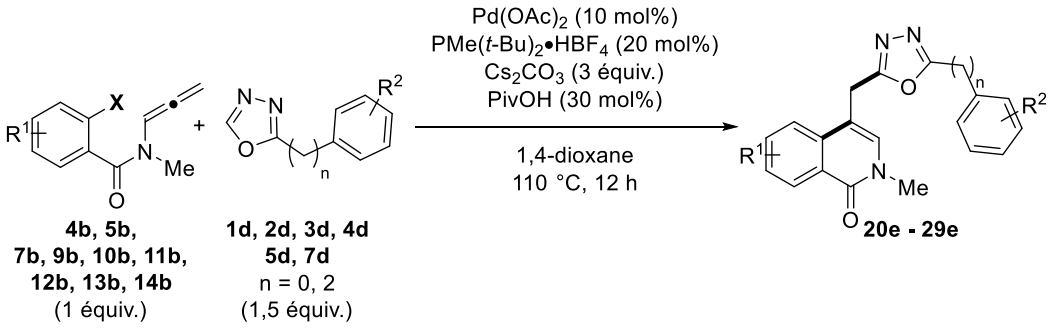
Entrée	Halogène	1,3,4-oxadiazole	Rendement (%)
1	Iode (**1b**)	**1d** 	72 (**1e**)
2	Brome (**2b**)		76 (**1e**)
3	Iode (**1b**)	**2d** 	58 (**2e**)
4	Brome (**2b**)		63 (**2e**)
5	Iode (**1b**)	**3d** 	47 (**3e**)
6	Brome (**2b**)		63 (**3e**)
7	Iode (**1b**)	**4d** 	57 (**4e**)
8	Brome (**2b**)		60 (**4e**)
9	Iode (**1b**)	**5d** 	53 (**5e**)
10	Brome (**2b**)		38 (**5e**)
11	Iode (**1b**)	**6d** 	46 (**6e**)
12	Brome (**2b**)		64 (**6e**)
13	Iode (**1b**)	**7d** 	59 (**7e**)
14	Brome (**2b**)		36 (**7e**)
15	Iode (**1b**)	**8d** 	51 (**8e**)
16	Brome (**2b**)		34 (**8e**)

Tableau 21 : Etude de du couplage des ortho-iodo- et bromobenzallènamides avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles

Par la suite, nous avons préparé une série d'*ortho*-iodo- et bromobenzallènamides que nous avons ensuite engagés dans une réaction de couplage avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles, les deux partenaires de couplage étant cette fois diversement substitués par des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs. Les résultats rassemblés dans le Tableau 22 montrent que l'ensemble des réactions envisagées ont été toutes couronnées de succès pour conduire à une seconde série d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées très variée avec des rendements variables compris entre 34 et 57%. Là encore, les différences de performances réactionnelles ne peuvent être directement imputées aux effets électroniques exercés sur l'un des deux noyaux aromatiques.



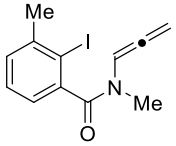
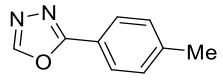
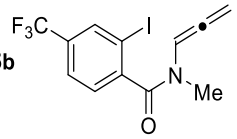
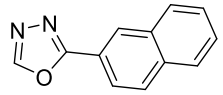
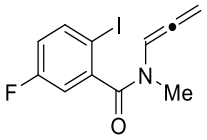
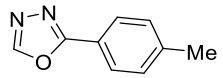
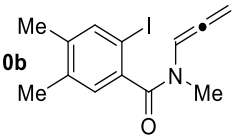
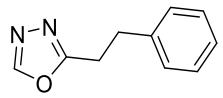
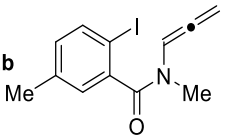
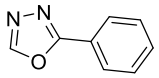
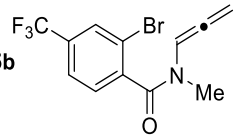
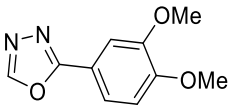
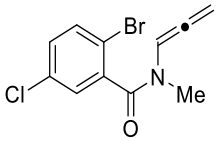
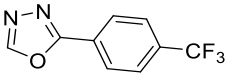
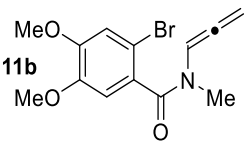
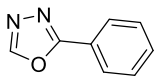
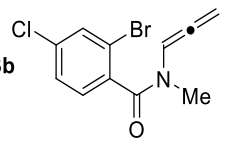
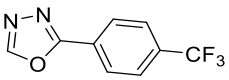
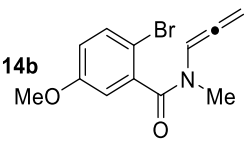
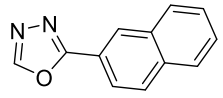
Entrée	Allènamide	1,3,4-oxadiazole	Rendement (%)
1	**4b** 	**3d** 	57 (**20e**)
2	**5b** 	**4d** 	37 (**21e**)
3	**7b** 	**3d** 	48 (**22e**)
4	**10b** 	**2d** 	40 (**23e**)
5	**12b** 	**1d** 	53 (**24e**)
6	**5b** 	**5d** 	33 (**25e**)
7	**9b** 	**7d** 	40 (**26e**)
8	**11b** 	**1d** 	40 (**27e**)
9	**13b** 	**7d** 	34 (**28e**)
10	**14b** 	**4d** 	42 (**29e**)

Tableau 22 : Etude du couplage des ortho-iodo- et bromobenzallènamides avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles aux unités aromatiques diversement substituées

I. 1. d. Etude du couplage pallado-catalysé d'*ortho*-iodo- et bromobenzallènamides avec des 1,3-diazoles et le pentafluorobenzène pour la préparation de *N*-Méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones substituées par divers hétérocycles

Forts des succès obtenus dans le couplage des *ortho*-iodo- et bromobenzallènamides avec des 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles, nous avons voulu étendre la méthodologie à la construction d'1(*2H*)-isoquinoléïnones suivie de l'introduction d'une gamme variée de 1,3-diazoles et du pentafluorobenzène.

Pour cela, nous nous sommes appuyés sur l'étude exhaustive des paramètres discriminants de la réaction de couplage de l'*ortho*-iodobenzallènamides avec des 2-phényl-1,3,4-oxadiazoles présentée dans la première partie de ce chapitre (page 123). Elle a montré une versatilité des conditions catalytiques. En effet, l'utilisation de toluène ainsi que l'utilisation de co-solvants plus polaires tels que le DMF et le DMSO est tolérée. De même, le K_3PO_4 et le DBU peuvent constituer des bases de substitution au Cs_2CO_3. En outre de façon très intéressante, l'emploi d'iodure de cuivre n'est pas rédhibitoire.

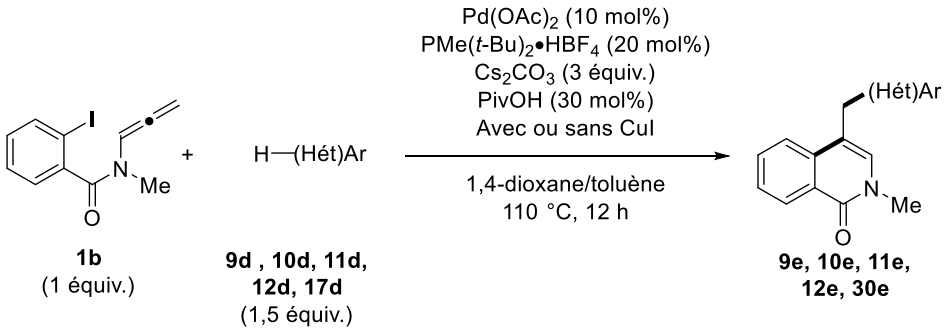
Par ailleurs, au regard de l'analyse bibliographique des conditions expérimentales des réactions apparentées d'arylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles avec des dérivés halogénés proposées dans la littérature et étudiées au sein du laboratoire (voir la partie introductive (page 77), il en ressort que cette diversité des paramètres expérimentaux autorise l'intervention d'un mode MDnC pour l'allylation des 1,3-diazoles à forts caractère acide tels que les (benzo)xazoles et (benzo)thiazoles, ainsi que l'utilisation d'une catalyse coopérative Pd^0/Cu^I pour l'allylation des 1,3-diazoles à caractère moins acides et plus nucléophiles tels que les thiazoles électro-enrichis et les imidazoles.

Par souci de clarté, nous avons choisi de présenter une synthèse des résultats de couplage de l'allènamide **1b** avec l'ensemble des hétérocycles présentés dans le Tableau 23 qui a donc été bornée à la présentation des systèmes catalytiques optimums et à signaler les hétérocycles qui n'ont pas pu être couplés.

De façon générale, les 1,3-diazoles à fort caractères acides tels que les (benzo)oxazoles ainsi que les 4-carboxyoxazole et thiazole ont conduit à une réaction de couplage concluante (Entrées 1, 2, 3 et 5, Tableau 23). Ainsi en premier lieu, les réactions d'allylation des oxazole-4-carboxylate d'éthyle **9d** et **17d** ainsi que du benzoxazole **11d** se sont révélées optimales dans le toluène conduisant aux 1(*2H*)-isoquinoléïnones (benzo)oxazolylées **9e**, **30e** et **11e** avec des rendements respectivement de 38, 30 et 20%. Concernant la série thiazolique, le tertiobutyl thiazole-4-carboxylate *tert*-butyle **10d** a pu être couplé dans un solvant plus polaire, le DMF, pour conduire à l'1(*2H*)-isoquinoléïnone thiazolylée **10e** avec un rendement faible de 22%. Finalement, nous avons évalué avec succès le pentafluorobenzène comme partenaire de couplage pour conduire à l'1(*2H*)-isoquinoléïnone benzylée **12e** avec un rendement optimal de 52% en employant du CuI comme co-catalyseur (Entrée 4, Tableau 23). En outre, il est à noter, tout comme dans l'étude préliminaire de l'allylation directe de la liaison

C-H d'hétérocycles (Chapitre 2), que l'absence de co-catalyseur de cuivre (I) fait fortement chuter le rendement de la réaction (Entrée 9, Tableau 23).

Par contre, les 1,3-diazoles moins acides et plus nucléophiles se sont révélées non réactifs (Entrées 6 – 8, Tableau 23), et ce malgré d'une part la variation intensive des paramètres expérimentaux (solvants et bases) et d'autre part de façon plus surprenante en employant une co-catalyse au cuivre (I).[128]



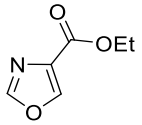
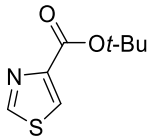
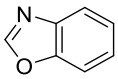
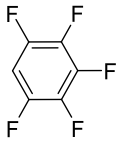
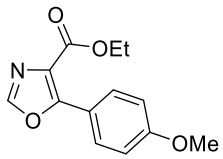
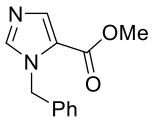
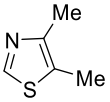
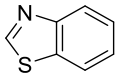
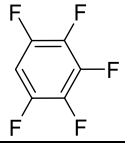
Entrée	Modification des conditions	(hétéro)aromatique	Rendement (%)
1	Solvant : Toluène	**9d** 	38 (**9e**)
2	Solvant : DMF	**10d** 	22 (**10e**)
3	Solvant : Toluène	**11d** 	20 (**11e**)
4	Solvant : Toluène Ajout de CuI (10 mol%)	**12d** 	52 (**12e**)
5	Solvant : Toluène	**17d** 	30 (**30e**)
6	Solvant : Toluène	**14d** 	0 (**14e**)
7	Solvant : DMF	**15d** 	0 (**15e**)
8	Solvant : DMF	**16d** 	0 (**16e**)
9	Solvant : Toluène **Sans CuI**	**12d** 	31 (**12e**)

Tableau 23 : Etude du couplage d' ortho-iodo benzallènamides avec divers 1,3-diazoles

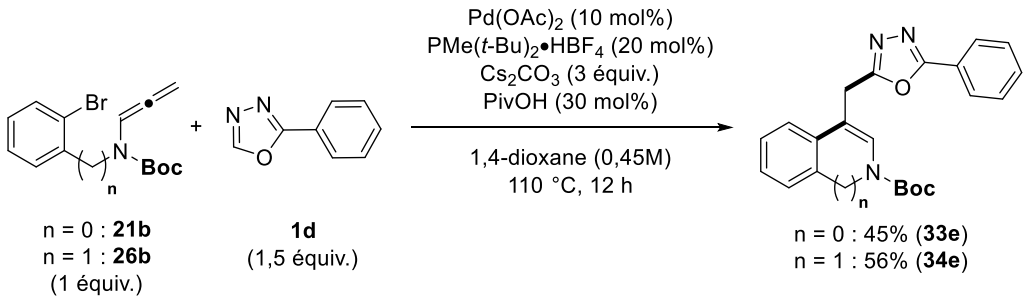
I. 2. Etude de la construction/hétéroarylation d'indole et de dihydroisoquinoléine à partir d'allènamides issues d'*ortho*-halogénoanilines et d'amines benzylées *ortho*-halogénées

Forts de la mise au point précédente d'une séquence pallado-catalysée de construction/hétéroarylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir d'*ortho*-iodo et bromobenzallènamides, nous nous sommes intéressés à l'évaluation du protocole de catalyse pour construire et fonctionnaliser d'autres familles d'hétérocycles à partir d'allènamides adéquats. Nous avons ciblé en particulier les deux hétérocycles standards, l'indole et la dihydroisoquinoléine.

La synthèse et la préparation des deux séries de *ortho*-bromo *N*-Boc-*N*-propargylanilines **21a** et ortho-bromobenzylamines **26a**, ainsi que leur conversion par traitement au *t*-BuOK en *N*-Boc allènamides correspondantes **21b** et **26b** avec de bons rendements isolés de 87 et 74% ont été présentées dans le premier chapitre de ce manuscrit.

De façon intéressante, le système catalytique optimisé pour la construction/hétéroarylation des 1(*2H*)-isoquinoléïnones basée sur l'utilisation de $Pd(OAc)_2$, de $PMe(t\text{-}Bu)_2{\bullet}HBF_4$ en présence de Cs_2CO_3 et d'acide pivaloïque a permis les réactions de couplage des allènamides **21b** et **26b** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**. L'indole et la dihydroisoquinoléine hétéroarylées **33e** et **34e** ont été isolée avec des rendements de 45 et 60% (Tableau 24). Toutefois, la (*2H*)-isoquinoléïne **34e** s'est montrée peu stable et les analyses RMN ^1H ont montré la présence d'impuretés mineures apparues après le processus de purification.

Par souci de simplification synthétique, nous avons décidé de poursuivre l'étude de l'extension de ces réactions à l'utilisation d'une gamme variée de 1,3-diazoles comme partenaires de couplage en utilisant directement les précurseurs aniline **21a** et benzylamine **26a** comme produit de départ. Ce travail sera présenté dans la section III de ce chapitre.



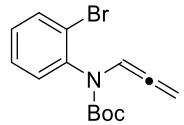
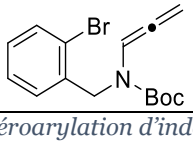
Entrée	Allènamide	Rendement (%)
1	**21b** 	45% (**33e**)
2	**26b** 	60% (**34e**)

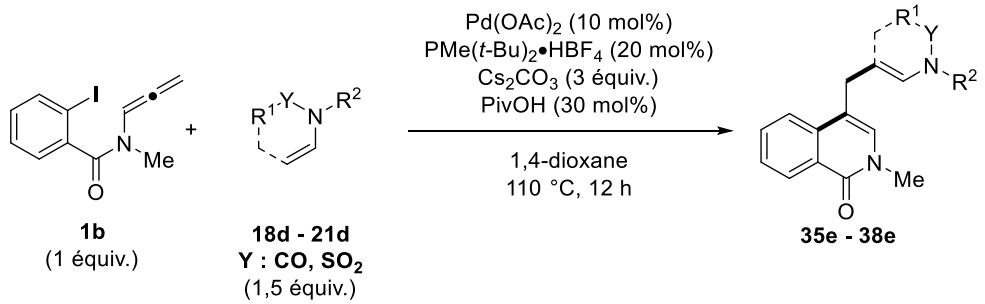
Tableau 24 : Etude de construction /hétéroarylation d'indoles et de dihydroisoquinoléïnes

I. 3. Evaluation des énamides pour la fonctionnalisation terminale de la séquence de Grigg de construction d'1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir d'*ortho*-halogénobenzallènamides

La collaboration avec l'équipe du Pr. Isabelle Gillaizeau a été basée sur la préparation et l'utilisation d'énamides comme partenaires de couplage originaux pour achever la construction pallado-catalysée d'hétérocycles azotés à partir d'allènamides de Grigg. L'analyse bibliographique a démontré l'existence de plusieurs travaux d'allylation directe de la liaison C-H d'énamides.[147,78c]

Une série d'énamides cycliques de structures variées **18-21d** présentée dans le Tableau 25 ont été préparées. L'ensemble des réactions de couplage l'*ortho*-iodobenzallènamide **1b** choisi comme standard s'est soldé par des échecs en utilisant les conditions catalytiques optimisées pour la construction/hétéroarylation des 1(*2H*)-isoquinoléïnones. Dans chacun des cas, les énamides ont été recouvrées intactes tandis que l'allènamide s'est vue totalement dégradé.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes limités à l'étude des performances des conditions catalytiques optimisées pour la construction/fonctionnalisation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones. Une étude plus approfondie des paramètres réactionnels sera envisagée au sein du laboratoire de l'équipe d'Isabelle Gillaizeau.



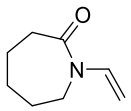
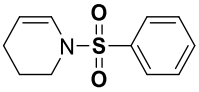
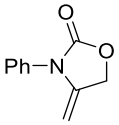
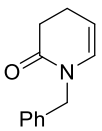
Entrée	Énamides	Rendement (%)
1	**18d** 	0 (**35e**)
2	**19d** 	0 (**36e**)
3	**20d** 	0 (**37e**)
4	**21d** 	0 (**38e**)

Tableau 25 : Etude du couplage de l'ortho-iodobenzallènamides avec divers énamides

[147] Exemple récent : Yu, W.; Zhang, W.; Liu, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 77.

II. Etude d'une méthodologie de construction/(hétéro)arylation d'hétérocycles variés à partir d'amides propargylés par génération *in situ* directe ou séquencée des allènamides

II. 1. Etude préliminaire de construction/(hétéro)arylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones en un seul pot à partir de l'*ortho*-iodobenzamide propargylé 1a en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole comme partenaire de couplage

Au cours du chapitre précédent, une nouvelle méthodologie générale de construction pallado-catalysée de *N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir d'*ortho*-iodobenzallènamides de Grigg suivie d'une réaction terminale d'allylation directe de liaisons C-H d'oxadiazoles et de 1,3-diazoles a été développée avec succès. Il a également été démontré que ce concept synthétique pouvait être étendu à l'obtention d'indoles et de dihydroisoquinoléïnes substitués par un oxadiazole.

Pour poursuivre plus en avant le développement méthodologique de constructions vers la construction d'hétérocycles de tailles variables combinées à une gamme élargie de réactions terminales d'hétéroarylation, nous avons décidé de nous affranchir de l'étape d'isolement des allènamides en examinant la possibilité de conduire la réaction de construction/hétéroarylation à partir des précurseurs des allènamides, les amides propargyliques.

Dans ce cas, deux voies s'offraient à nous que nous avons examinées successivement :

(1) La première option synthétique de construction/hétéroarylation d'hétérocycles à partir des dérivés propargyliques consistait à tester directement les conditions catalytiques optimisées, basées notamment sur l'emploi de Cs_2CO_3, en espérant que ce milieu réactionnel basique puisse permettre la génération *in situ* des allènamides. Toutefois, il convient de souligner que les mêmes hétérocycles auraient également pu être générés sans la génération de la fonction allènamide. En effet, en prenant l'exemple de la construction/hétéroarylation de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone étudiée dans la première partie de ce chapitre, le processus de carbopalladation intramoléculaire impliquant directement la fonction propargyle mènerait à un intermédiaire vinylpalladium **1eb** (Schéma 121) qui aurait pu soit (1) être en équilibre avec un second complexe π-allylpalladium **1ed** identique à celui issu de la réaction de carbopalladation intramoléculaire de Grigg des allènamides étudiées précédemment ou bien (2) être engagé dans une réaction de vinylation directe de la liaison C-H d'oxadiazole ou de 1,3-diazoles, dont plusieurs exemples sont reportés dans la littérature.[107c] Pour chacune des deux voies mécanistiques, ces séquences pallado-catalysées de construction /fonctionnalisation impliquants uniquement la fonction propargyle conduiraient en tout et pour tout à la 4-hétéroarylméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone obtenue jusqu'à présent (Chapitre III, Partie I).

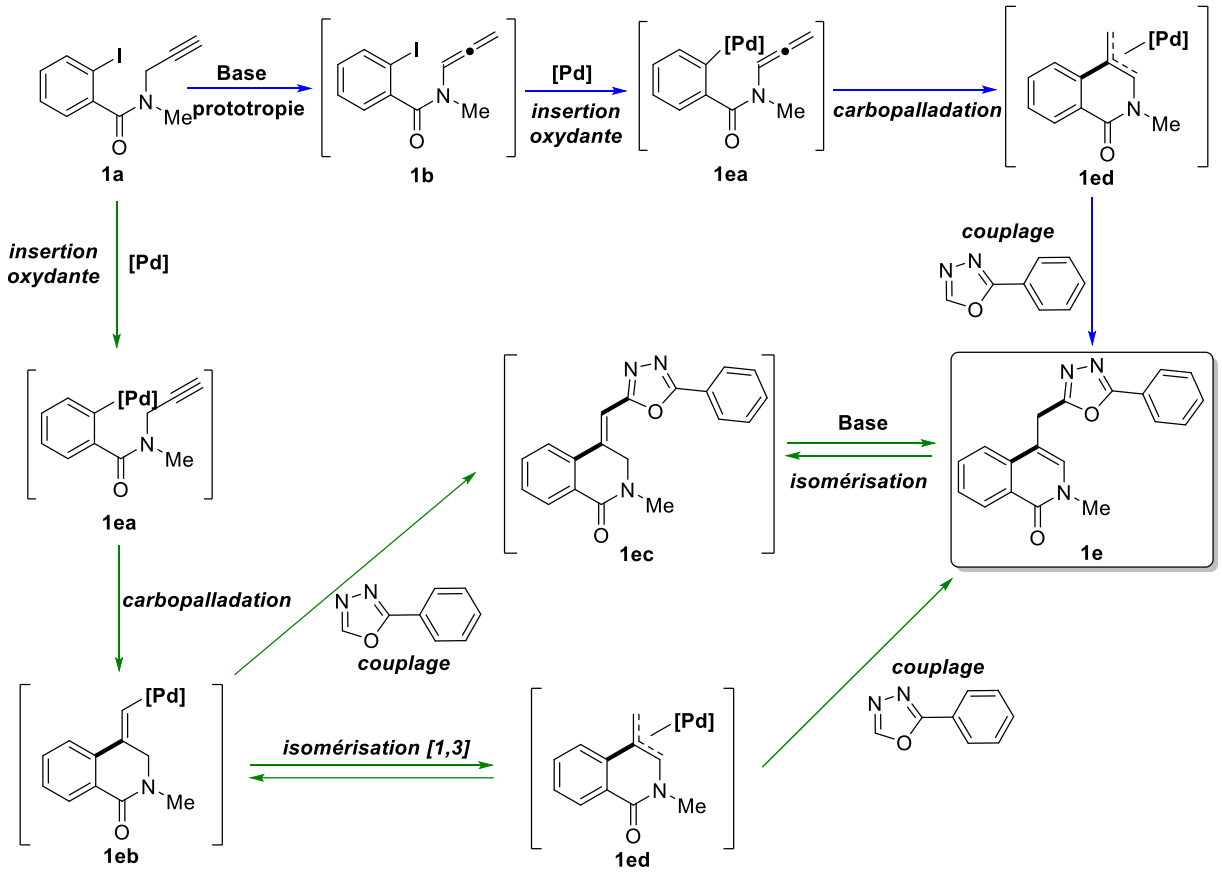


*Schéma 121 : Voies d'accès possibles à **1e** à partir de **1a***

Afin d'évaluer ces options synthétiques, nous avons donc entrepris de mettre en réaction l'*ortho*-iodobenzallènamide **1a** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** en utilisant les conditions catalytiques optimisées définies dans la première partie de ce chapitre, basées sur l'utilisation de $Pd(OAc)_2$, de la phosphine riche en électrons $PMe(t\text{-}Bu)_2 \bullet HBF_4$ ainsi que du Cs_2CO_3 accompagné d'acide pivaloïque. L'analyse du brut réactionnel a clairement indiqué qu'aucun produit de réaction n'a été formé, révélant une totale innocuité de la catalyse employée vis-à-vis de la fonction propargyle, les réactifs de couplage ayant été laissés intacts mais également que l'allènamide n'est pas généré dans ces conditions basiques.

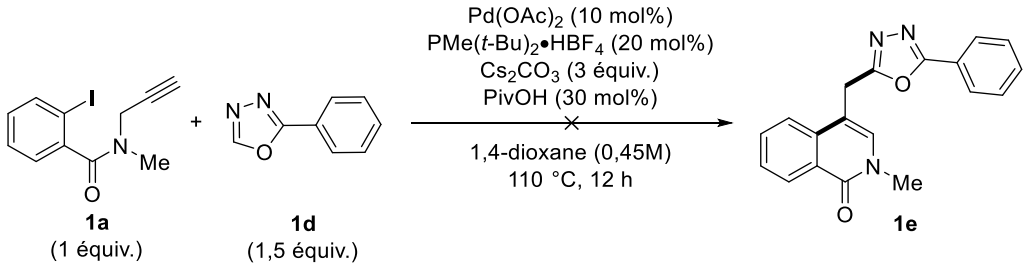


*Schéma 122 : Essai de couplage pallado-catalysé de l'ortho-iodobenzallènamide **1a** avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** dans les conditions de catalyse optimisée pour le couplage des allènamides*

(2) Ayant désormais de démontré que la génération des allènamides est primordiale à la conduite de la séquence de construction/hétéroarylation d'hétérocycles, l'alternative synthétique a reposé sur la mise au point d'une méthodologie séquentielle de génération

d'allènamides par traitement au *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK) des dérivés propargyliques avant de poursuivre dans le même réacteur par la réaction de construction/hétéroarylation pallado-catalysée d'hétérocycle (Schéma 121, ci-avant).

Les contraintes synthétiques principales de mise au point d'une réaction séquencée de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles en un seul pot à partir des amides propargyliques se résumaient donc à (i) l'utilisation idéalement d'un seul solvant, en l'occurrence le solvant de choix 1,4-dioxane, (ii) la formation quantitative et rapide d'une gamme variée d'allènamides par traitement au *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK) utilisée en quantité catalytique, (iii) la réduction de la basicité du milieu réactionnel.

L'étude préliminaire de génération quantitative d'une gamme variée d'allènamides par traitement éclair (quelques minutes) au *t*-BuOK à température ambiante d'amides propargylées, développées dans le premier chapitre, a permis de confirmer à ce stade les deux premiers points d'orgue précédemment évoqués. Concernant la réduction de la basicité du milieu réactionnel, nous avons mis à profit l'acide pivaloïque employé dans la catalyse optimale comme adjuvant pour convertir le *t*-BuOK (30 mo%) en pivaloate de potassium (PivOK) permettant ainsi de conserver un système catalytique optimal pour la construction/hétéroarylation d'hétérocycles subséquente.

Une première preuve de concept de réaction de construction/hétéroarylation séquencée a été mise en œuvre à partir d'*ortho*-iodo proparpargylamide **1a** (Schéma 123). Ainsi, après traitement de **1a** par 30 mol% de *t*-BuOK dans le 1,4-dioxane à température ambiante pendant 4 minutes, l'acide pivaloïque a été ajouté au milieu réactionnel, puis les autres composants du système catalytique, à savoir le $Pd(OAc)_2$, le Cs_2CO_3 et la phosphine $PMe(t\text{-}Bu)_2 \bullet HBF_4$ ainsi que l'agent de couplage, le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d**. De façon intéressant, après 12 h de réaction à 110 °C, l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1e** a été isolée avec un rendement 55%, à savoir 17% de moins que le rendement obtenu initialement à partir de l'*ortho*-iodobenzallènamide.

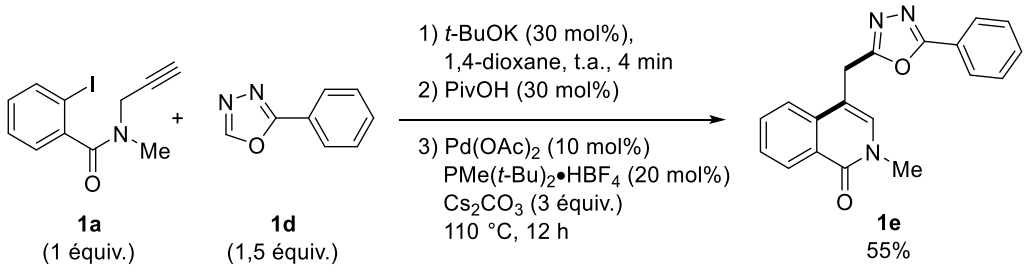
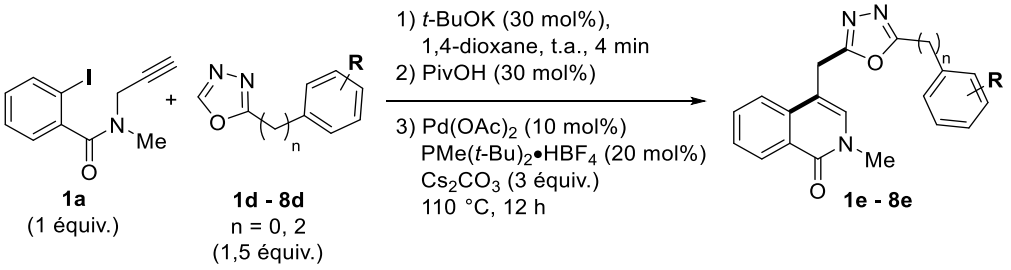
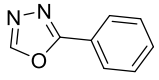
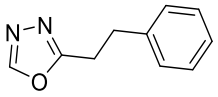
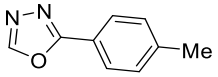
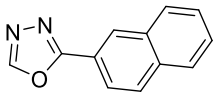
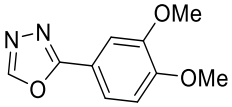
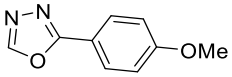
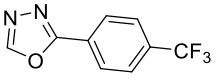
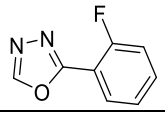


Schéma 123 : Protocole séquencé en un seul pot de génération in situ d'ortho-iodoallènamide suivie de la construction/ hétéroarylation pallado-catalysée d'1(2H)-isoquinoléïnones

II. 2. Etude de la construction/(hétéro)arylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones diversement substituées en un seul pot à partir de l'*ortho*-iodobenzamide propargylé 1a et d'hétérocycles variés

Suite à l'étude préliminaire très satisfaisante d'obtention d'1(*2H*)-isoquinoléïnones incorporant un 1,3,4-oxadiazole à partir de l'*ortho*-iodobenzallènamide propargylé, nous avons préparé à nouveau les 1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées obtenues maintenant à partir des *ortho*-iodobenzallènamides en utilisant plusieurs 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles **1d** – **8d**. Les rendements comparatifs d'accès aux 1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées obtenues pour les deux réactions directe et séquencé sont rassemblés dans le Tableau 26. Tout d'abord, il faut souligner que dans la grande majorité des réactions séquencées envisagées, les rendements obtenus sont proches de ceux obtenus à partir des benzallènamides préalablement isolés, variant seulement de 4 à 10%.

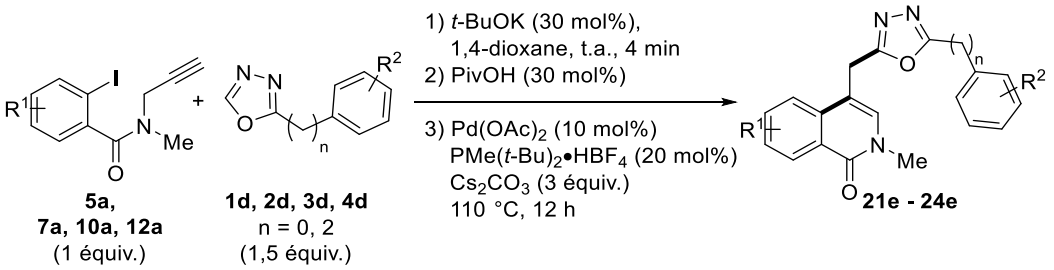


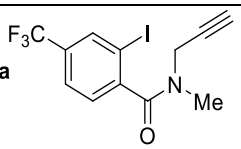
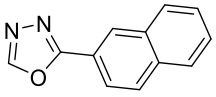
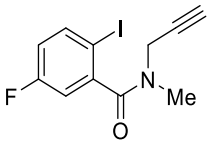
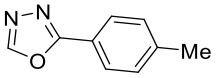
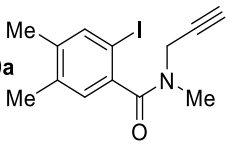
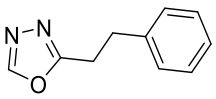
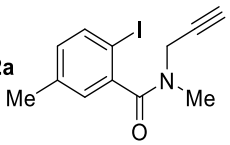
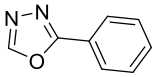
Entrée	1,3,4-oxadiazole	Rendement[a] (%)	Rendement[b] (%)
1	**1d** 	72 (**1e**)	55 (**1e**)
2	**2d** 	58 (**2e**)	50 (**2e**)
3	**3d** 	47 (**3e**)	37 (**3e**)
4	**4d** 	57 (**4e**)	53 (**4e**)
5	**5d** 	53 (**5e**)	50 (**5e**)
6	**6d** 	46 (**6e**)	42 (**6e**)
7	**7d** 	59 (**7e**)	54 (**7e**)
8	**8d** 	51(**8e**)	45 (**8e**)

[a] Rendement obtenu à partir des allènamides isolés ; [b] Rendement obtenu à partir de lé réaction séquencée

Tableau 26 : Préparation d'1(2H)-isoquinoléïnones hétéroarylées à partir de l'ortho-iodo benzamide propargylé ***1a*** *en utilisant divers 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles comme agents de couplage*

L'étude a ensuite été prolongée avec des benzamides propargylés diversement substitués par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs. Là encore, les réactions séquentielles se sont révélées opérantes et performantes au regard des rendements des deux voies synthétiques, directe ou séquencée, regroupés dans le Tableau 27. En effet ces derniers sont légèrement inférieurs de 3 à 8% seulement à ceux obtenus à partir des benzallènamides.



Entrée	Propargylamide	1,3,4-oxadiazole	Rendement[a] (%)	Rendement[b] (%)
1	**5a** 	**4d** 	37 (**21e**)	32 (**21e**)
2	**7a** 	**3d** 	48 (**22e**)	40 (**22e**)
3	**10a** 	**2d** 	40 (**23e**)	33 (**23e**)
4	**12a** 	**1d** 	53 (**24e**)	50 (**24e**)

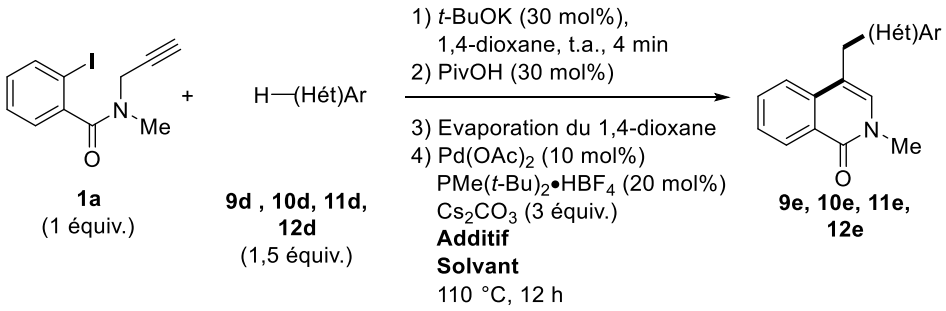
[a] Rendement obtenu à partir des allènamides isolés ; [b] Rendement obtenu à partir de la réaction séquentielle

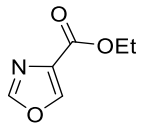
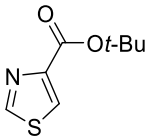
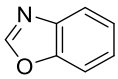
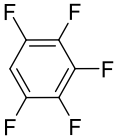
Tableau 27 : Préparation d'1(2H)-isoquinoléïnones hétéroarylées à partir d'ortho-iodobenzamides propargylés diversement substitués en utilisant divers 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles comme agents de couplage

Finalement, la série d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées intégrant des 1,3-diazoles à fort caractère acide qui avait pu être préparée initialement à partir des benzallènamides correspondants, dont les résultats sont exposés dans la première partie de ce chapitre, a été à nouveau envisagée mais cette fois à partir des précurseurs *ortho*-iodobenzamides propargyliques *via* le protocole en un seul pot de construction/hétéroarylation d'hétérocycles. Afin de maximiser nos chances de succès, nous avons bien-sûr repris les adaptations des conditions catalytiques qui avaient permis d'élargir la gamme des partenaires de couplage aux 1,3-diazoles à fort caractère acide lors de la première étude réalisée dans le chapitre 2. En particulier, le paramètre déterminant s'est avéré le solvant de réaction qui a été changé par le toluène ou le DMF pour le couplage des (benzo)xazoles et un thiazole activé. En conséquent nous avons décidé de réaliser la synthèse des allènamides dans le 1,4-dioxane puis, après la neutralisation du *t*-BuOK par ajout d'acide pivaloïque, de permuter le solvant par évaporation

et reprise du brut sec dans le nouveau solvant, le toluène ou le DMF. Par ailleurs, l'iodure de cuivre a été employé pour le couplage du pentafluorobenzène.

Les résultats rassemblés dans le Tableau 28 révèlent que l'ensemble des couplages envisagés ont permis d'obtenir à nouveau les 1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées **9e** à **12e** avec des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus à partir de l'*ortho*-iodobenzallènamides **1b**. Une exception a été notée cependant. En effet, l'1(*2H*)-isoquinoléïnone polyfluorée a été obtenue avec un rendement réduit de moitié *via* la réaction séquencée sans aucune raison apparente.



Entrée	Modification des conditions	(hétéro)aromatique	Rendement[a] (%)	Rendement[b] (%)
1	Solvant : Toluène*	**9d** 	38 (**9e**)	34 (**9e**)
2	Solvant : DMF*	**10d** 	22 (**10e**)	25 (**10e**)
3	Solvant : Toluène*	**11d** 	20 (**11e**)	15 (**11e**)
4	Solvant : Toluène* Ajout de CuI (10 mol%)	**12d** 	52 (**12e**)	29 (**12e**)

[a] Rendement obtenu à partir des allènamides isolés ; [b] Rendement obtenu à partir de lé réaction séquencée

Tableau 28 : Préparation d'1(2H)-isoquinoléïnones hétéroarylées à partir de l'ortho-iodobenzamide propargylé ***1b*** *par réaction séquencée de génération d'allènamide suivie de la construction hétéroarylation en utilisant divers 1,3-diazoles comme partenaires de couplage*

II. 1. Etude de la construction/(hétéro)arylation d'hétérocycles azotés de tailles variables en un seul pot à partir d'amides propargylés et d'hétérocycles variés.

Sur la base des travaux précédents de préparation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées à partir de benzamides propargylés selon une séquence en un seul pot de génération d'allènamide suivie d'une réaction de construction/hétéroarylation pallado-catalysée, nous avons décidé d'évaluer selon le même protocole expérimental une large gamme d'amides propargylés pour l'obtention d'hétérocycles à 5, 6, 7 et 8 chaînons hétéroarylés.

Les processus d'isomérisation d'amides propargylés en allènamides pour l'obtention d'indoles et de dihydroisoquinoléïnes protégés par un groupement Boc ont été présentée dans le chapitre 1 (Schéma 124a). A ce stade, nous avons poursuivi l'étude de la préparation d'amides propargylés pouvant conduire aux indoles acétylés ainsi qu'aux hétérocycles azotés à 7 et 8 chaînons de type azépinique et azocinique (Schéma 124b), selon la même stratégie synthétique, présentée dans le Schéma 125.

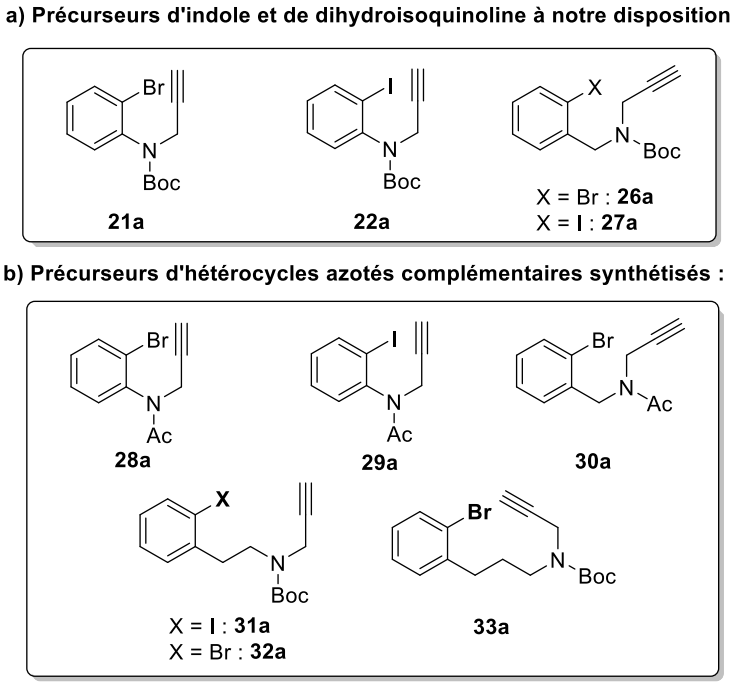


Schéma 124 : Ortho-halogénopropargylamides envisagées pour la construction/hétéroarylation d'hétérocycles azotés de tailles variables.

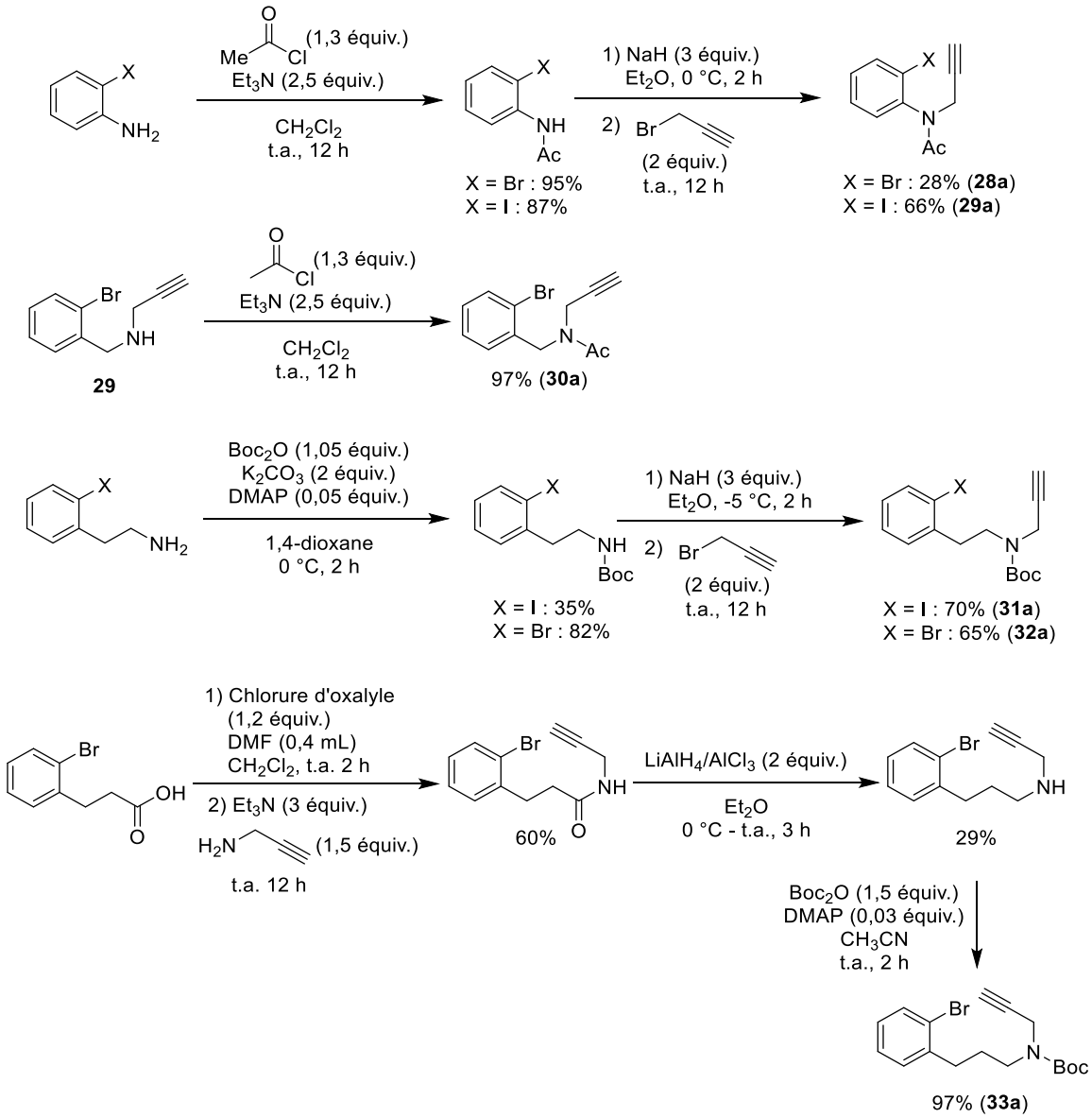
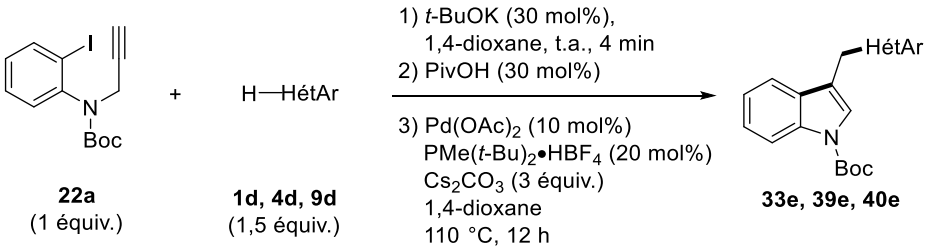
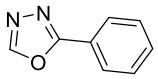
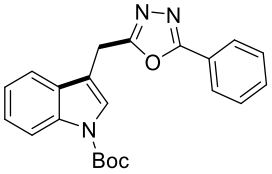
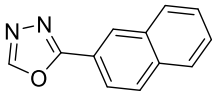
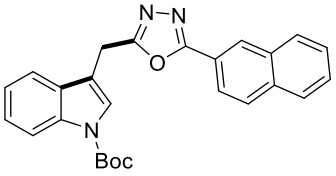
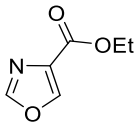
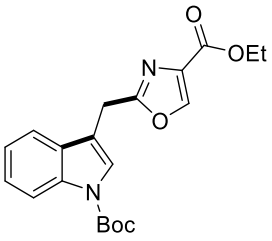


Schéma 125 : Synthèse des amides propargyliques en vue de la construction/hétéroarylation d'benzo-(2H)-azépines et de benzo-(2H)-azocine s hétéroarylées

La propargylaniline *ortho*-iodée protégée par un groupement Boc **22a** a tout d'abord été soumise au protocole de génération d'allènamide suivie de la construction/hétéroarylation pallado-catalysée pour la production d'indole hétéroarylées en utilisant tout d'abord deux 1,3,4-oxadiazoles **1d** et **4d** comme partenaires de couplage (Tableau 29). De façon satisfaisante les 3-(2-oxadiazolylméthyl)indoles **33e** et **39e** attendus ont été obtenus avec des rendements respectifs de 38 et 30% (Entrées 1 et 2, Tableau 29). Le protocole s'est également révélé efficace en utilisant l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle comme agent d'hétéroarylation pour conduire au 3-(2-oxazolylméthyl)indole **40e** avec un rendement plus modeste de 22% (Entrée 3, Tableau 29).



22a (1 équiv.) + **1d, 4d, 9d** (1,5 équiv.) → **33e, 39e, 40e**

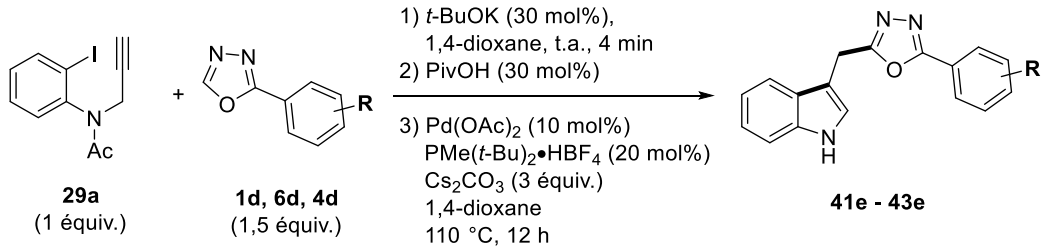
Entrée	1,3-azole	Rendement (%)
1	**1d** 	 38% (**33e**)
2	**4d** 	 30% (**39e**)
3[1]	**9d** 	 22% (**40e**)

[1] Le toluène est utilisé à la place du 1,4-dioxane pour la réaction en cascade avec une étape d'évaporation du 1,4-dioxane ajouté au protocole après l'ajout de PivOH

Tableau 29 : Synthèse d'indoles fonctionnalisés par des dérivés 1,3-azoliques, via la méthode séquentielle

Par la suite, nous avons rapidement constaté que les propargylanilines acétylées permettaient également la production d'indoles hétéroarylées mais cette fois déprotégés. L'ensemble des synthèses d'indoles hétéroarylés envisagées sont présentées dans le Tableau 30. Les rendements obtenus de 26 à 42% sont similaires à ceux obtenus précédemment au cours de la préparation d'indoles hétéroarylés protégés par un groupement Boc (Tableau 29). Par ailleurs, il faut souligner que le 3-(2-oxadiazolyl)indole **42e**, obtenu avec un rendement satisfaisant de 40% (Entrée 2, Tableau 30), représente un nouvel analogue structurel du produit naturel, la Pimprinine, qui possède des propriétés antifongiques.[148]

[148] Zhang, M.-Z.; Mulholland, N.; Beattie, D.; Irwin, D.; Gu, Y.-C.; Chen, Q.; Yang, G.-F.; Clough, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 22.



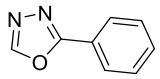
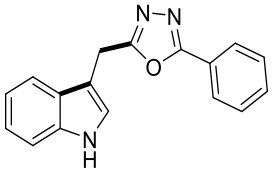
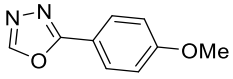
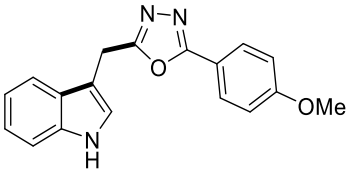
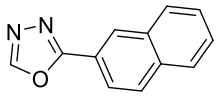
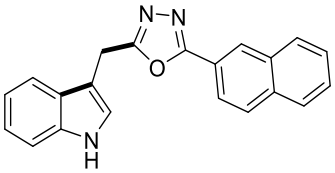
Entrée	1,3-azole	Rendement (%)
1	**1d** 	 42% (**41e**)
2	**6d** 	 40% (**42e**)
3	**4d** 	 26% (**43e**)

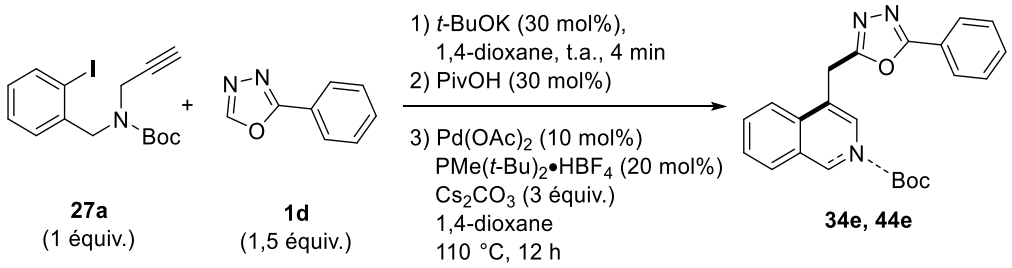
Tableau 30 : Synthèse d'indoles hétéroarylés non protégés via réaction séquencée de génération d'allènamides suivie de la construction /hétéroarylation pallado-catalysée

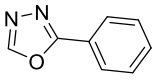
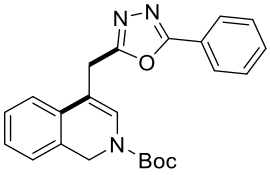
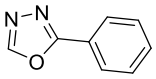
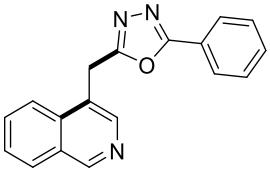
Ces premiers résultats encourageants de synthèse d'indoles hétéroarylés constituent une première démonstration de la flexibilité de la méthodologie pour accéder à une gamme importante d'hétérocycles azotés hétéroarylés.

Nous nous sommes donc tournés ensuite vers le développement d'un accès original aux dihydroisoquinoléïnes et d'isoquinoléïnes hétéroarylées à partir de la *N*-Boc *ortho*-iodopropargylbenzylamine propargylés **27a**. Une première application du protocole séquencé de génération d'allènamide suivi de la réaction de construction/hétéroarylation en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** comme partenaire de couplage a immédiatement été concluant permettant la préparation de la dihydroisoquinoléïne **34e** avec un rendement de 56% (Entrée 1, Tableau 31). Toutefois, comme nous l'avons remarqué au cours de la première étude de préparation à partir de l'intermédiaire allènamide correspondant isolé, la dihydroisoquinoléïne **34e** est partiellement dégradée au cours des opérations de purification.

C'est pourquoi nous avons ensuite envisagé d'implémenter au protocole une séquence réactionnelle subséquente d'aromatisation pour la préparation en un seul pot d'isoquinoléïnes hétéroarylées. Pour cela, du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), a été ajouté au milieu réactionnel de préparation de l'hydroisoquinoléïne **34e** après évaporation du 1,4-dioxane et ajout de méthanol, et finalement amené à reflux pendant 2 heures. De façon satisfaisante, la 4-(2-oxadiazolylmethyl)isoquinoléïne **44e** a ainsi pu être isolée avec un

rendement de 23%. Cette dernière représente un nouvel analogue structurel de la Papaverine.[149]



Entrée	1,3-azole	Rendement (%)
1	**1d** 	 56% (**34e**)
2[1]	**1d** 	 23% (**44e**)

[1] A la suite de la séquence réactionnelle une étape d'oxydation est ajoutée : DDQ (1,2 équiv.), MeOH, 2 h, reflux

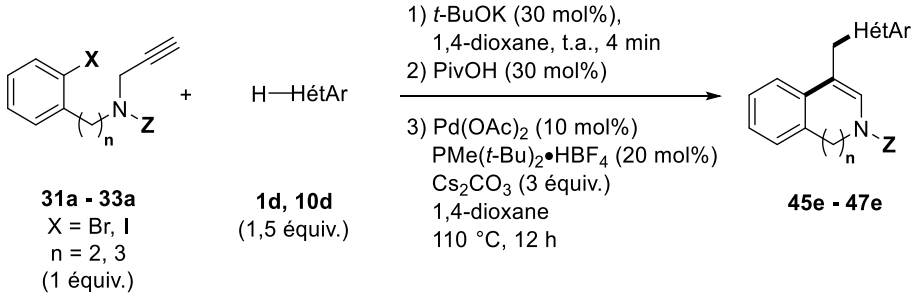
*Tableau 31 : Synthèse de dihydroisoquinoléïne et d'isoquinoléïne hétéroarylées à partir de la N-Boc-N-propargyl ortho-iodobenzylamine **27a** par génération d'allènamide et réaction de construction/hétéroarylation pallado-catalysée*

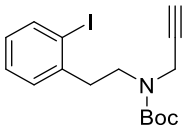
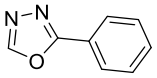
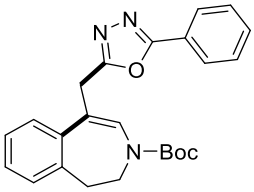
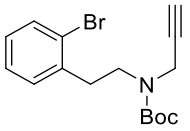
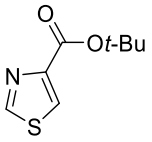
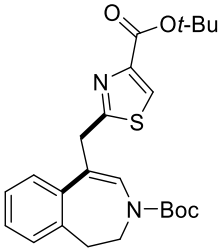
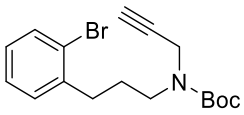
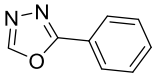
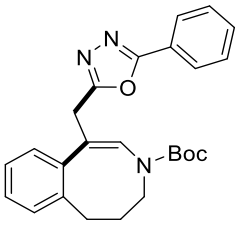
A ce stade, pour aller plus en avant dans l'évaluation de la généralité de la méthodologie pour la production d'hétérocycles hétéroarylés originaux, nous avons décidé d'étudier la production en un seul pot d'hétérocycles azotés à 7 et 8 chaînons de type benzo-(*2H*)-azépine et benzo-(*2H*)-azocine substitués par une unité hétéroarylméthyle à partir des *N*-Boc-*N*-propargylphényléthylamine *ortho*-iodo **31a** et *ortho*-bromé **32a**, et du *N*-Boc-*N*-propargylphénylbutylamine ortho-bromé **33a**. Les résultats obtenus en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** choisi comme agent de couplage sont rassemblés dans le Tableau 32. Pour les trois réactions séquencées envisagées en un seul pot, génération d'allènamides/carbopalladation de Grigg/hétéroarylation directe de la liaison C-H pallado-catalysée, les benzo-(*2H*)-azépines et la benzo-(*2H*)-azocines hétéroarylées attendues, respectivement **45e-46e** et **47e** ont été obtenues avec des rendements de 20 à 70%.

De façon intéressante, nous avons également pu générer la benzo-(*2H*)-azépine **47e** substituée par un groupement (thiazol-2-yl)méthyle en utilisant avec succès le thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle. Pour cela, et conformément aux études précédentes de variation des agents d'hétéroarylation aux 1,3-diazoles à fort caractère acide, le 1,4-dioxane a été

[149] (a) Servin, A. L.; Christinaki, H.; Viel, C. *Eur. J. Parmacol.* **1988**, *149*, 371. (b) Lugnier, C.; Dore, J. C.; Viel, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 723.

substitué par le DMF après la première phase de génération de l'allènamide et pour la réaction de construction/hétéroarylation de la benzo-(*2H*)-azépine.



Entrée	Propargylamide	1,3-azole	Rendement (%)
1	**31a** 	**1d** 	 70% (**45e**)
2[1]	**32a** 	**10d** 	 33% (**46e**)
3	**33a** 	**1d** 	 20% (**47e**)

[1] Le DMF est utilisé à la place du 1,4-dioxane pour la réaction en cascade avec une étape d'évaporation du 1,4-dioxane est ajouté au protocole après l'ajout de PivOH

Tableau 32 : Extension de la méthodologie de génération d'allènamide et de réaction en cascade de Grigg en un seul pot, pour la synthèse de cycles azotés à 7 et 8 chainons

III. Conclusion

Ce chapitre a été consacré à l'étude de séquences réactionnelles pallado-catalysées de de carbopalladation intramoléculaire d'*ortho*-halogénobenzallènamides de Grigg, suivie d'une réaction d'allylation directe de liaison C-H d'hétérocycles, pour la construction expéditive d'hétérocycles azotés de tailles variables et leurs hétéroarylation consécutive.

Une première méthodologie générale de préparation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones diversement hétéroarylées a été mise au point en utilisant les mêmes conditions catalytiques optimisées pour la réaction d'allylation directe de liaison C-H d'hétérocycles avec la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone développée dans le chapitre 1. En particulier, une première série d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées a été tout d'abord produites en utilisant les 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles dans le 1,4-dioxane comme solvant. Une seconde série d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées a ensuite pu être obtenue en incorporant plusieurs dérivés 1,3-diazoliques à fort caractère acides, et ce en variant uniquement la nature du solvant de réactions (Schéma 126).

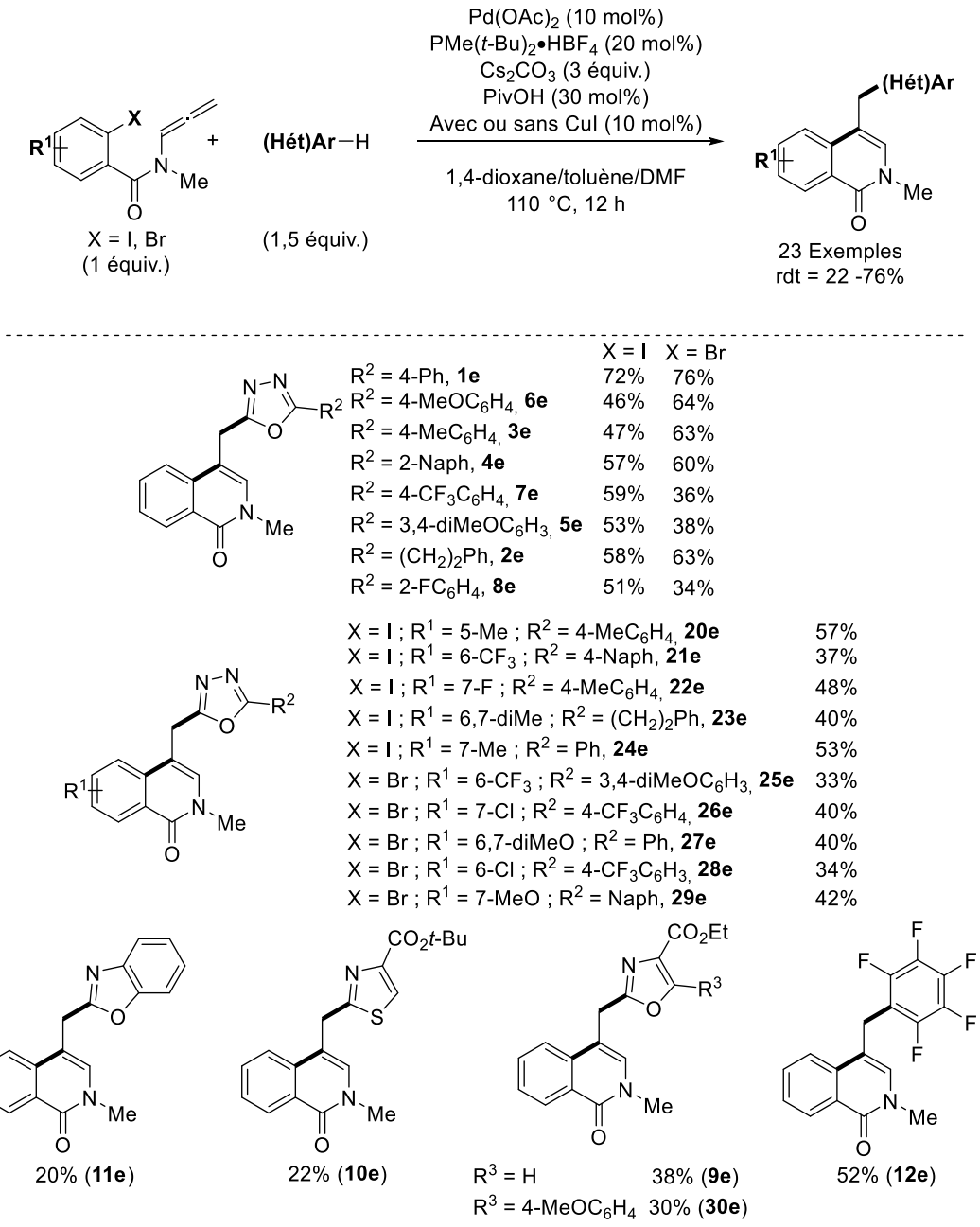


Schéma 126 : Extension de la méthodologie à la synthèse d'1(2H)-isoquinoléïnones et fonctionnalisées par des (hétéro)aromatiques, avec des substituants variés

Une preuve d'extension du concept synthétique à la construction/hétéroarylation d'indoles et de dihydroisoquinoléïnes a ensuite été obtenus à partir des *ortho*-halogéno allènamides dérivés de l'aniline et de la benzylamine (Schéma 127) en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole comme agent de couplage.

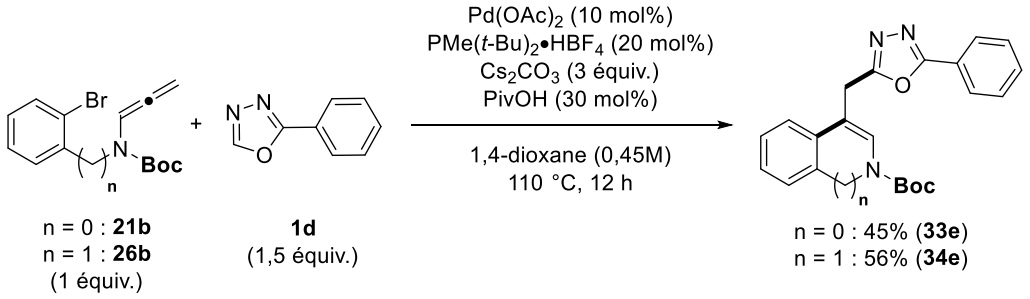
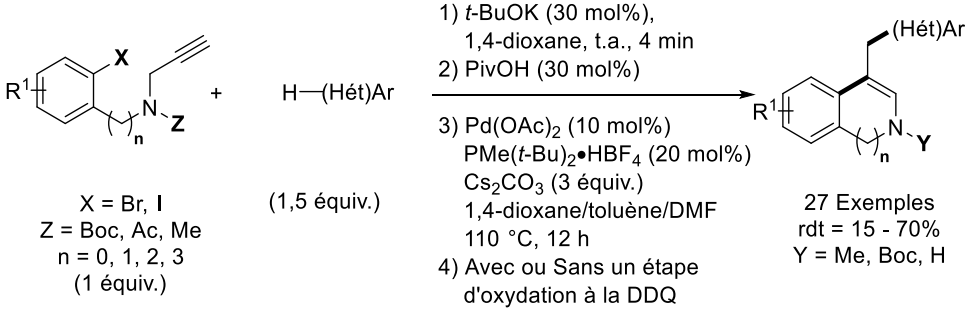
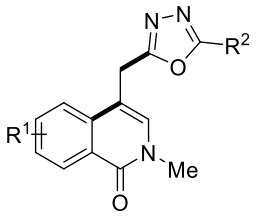


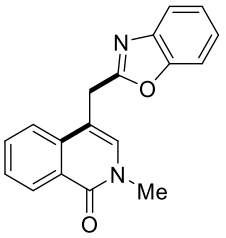
Schéma 127 : Extension sur la variété des cycles construits

Avec l'objectif d'étendre très largement la méthodologie à l'obtention d'une gamme très variée d'hétérocycles azotés hétéroarylés de tailles variables, un protocole de construction/hétéroarylation d'hétérocycles à partir des précurseurs des allènamides, les amides propargylées, a été mis au point. Il est basé sur la génération préalable d'allènamide par traitement « éclair » au *t*-BuOK mis au point dans le premier chapitre, suivie de la neutralisation de la base forte par l'acide pivaloïque et enfin la conduite dans le même pot réactionnelle de la séquence pallado-catalysée de construction/hétéroarylation des hétérocycles avec divers agents de couplage (Schéma 128).

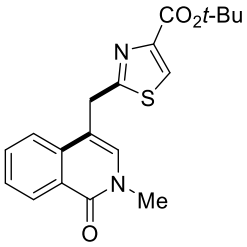




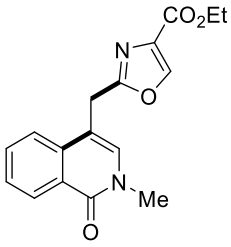
X = I ; R^1 = H ; R^2 = 4-Ph, **1e** 55%
X = I ; R^1 = H ; R^2 = 4-$MeOC_6H_4$, **6e** 42%
X = I ; R^1 = H ; R^2 = 4-MeC_6H_4, **3e** 37%
X = I ; R^1 = H ; R^2 = 2-Naph, **4e** 53%
X = I ; R^1 = H ; R^2 = 4-$CF_3C_6H_4$, **7e** 54%
X = I ; R^1 = H ; R^2 = 3,4-di$MeOC_6H_3$, **5e** 50%
X = I ; R^1 = H ; R^2 = $(CH_2)_2Ph$, **2e** 50%
X = I ; R^1 = H ; R^2 = 2-FC_6H_4, **8e** 45%
X = I ; R^1 = 6-CF_3 ; R^2 = 4-Naph, **21e** 32%
X = I ; R^1 = 7-F ; R^2 = 4-MeC_6H_4, **22e** 40%
X = I ; R^1 = 6,7-diMe ; R^2 = $(CH_2)_2Ph$, **23e** 33%
X = I ; R^1 = 7-Me ; R^2 = Ph, **24e** 50%



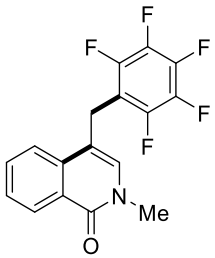
X = I ; 15% (**11e**)



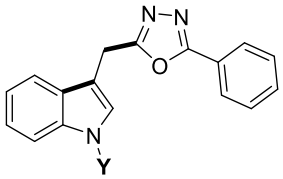
X = I ; 25% (**10e**)



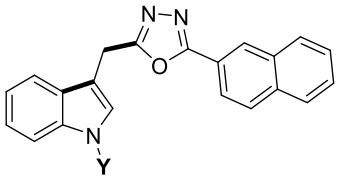
X = I ; 34% (**9e**)



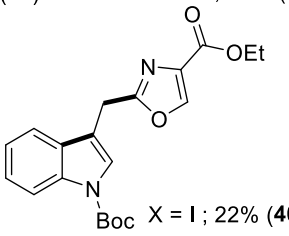
X = I ; 29% (**12e**)



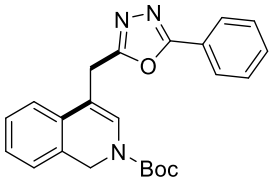
Y = Boc ; X = I ; 38% (**33e**)
Y = H ; X = I ; 42% (**41e**)



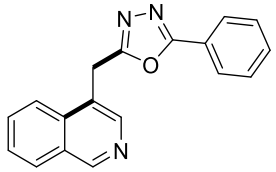
Y = Boc ; X = I ; 30% (**39e**)
Y = H ; X = I ; 26% (**43e**)



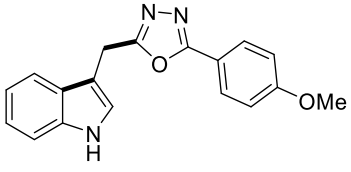
X = I ; 22% (**40e**)



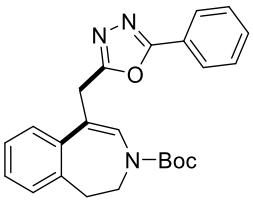
X = I ; 56% (**34e**)



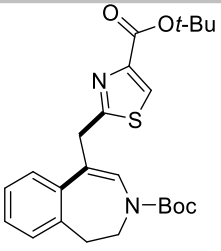
X = I ; 23% (**44e**)
Analogue de la Papavérine



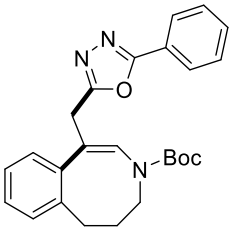
X = I ; 40% (**42e**)
Analogue de la Pimprinine



X = I ; 70% (**45e**)



X = Br ; 33% (**46e**)



X = Br ; 20% (**47e**)

Schéma 128 : Extension de la construction/fonctionnalisation via une nouvelle méthodologie séquencée

CHAPITRE 4

CASCADE PAR TERMINAISON C-CO_2H

I. Processus de métallation-décarboxylation dans les réactions en cascades 155

I. 1. Couplage croisé métallo-catalysé décarboxylant 155

I. 1. a. Le couplage croisé décarboxylant [C-X/C-CO_2H] 156

I. 2. Insertion des couplages décarboxylants dans des séquences de construction ou construction/fonctionnalisation moléculaire 159

I. 3. Les acides propioliques comme agent de couplage 162

I. 4. Réaction d'allylation pallado-catalysée utilisant les acides propioliques comme pronucléophiles 165

II. Rappel du projet 166

III. Construction et fonctionnalisation utilisant comme pivot les allènamides par le biais d'une cascade de type [C-X/C-CO_2H] 167

III. 1. La génération des acides propioliques en vue de les utiliser comme partenaires de couplage 167

III. 1. a. Etude préliminaire de la construction/alcynylation de 4-méthyl-*N*-méthyl-1(2*H*)-isoquinoléïnones à partir de *N*-méthyl *ortho*-halogénobenzallènamides 170

III. 1. b. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec le 2-iodo-*N*-méthyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzamide 174

III. 1. c. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec différents 2-iodo-*N*-méthyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)arylamide 175

III. 1. d. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec le 2-iodo-*N*-alkyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzamide 176

III. 1. e. Extension de la méthodologie de construction/alcynylation décarboxylante d'indole 177

IV. Conclusion 178

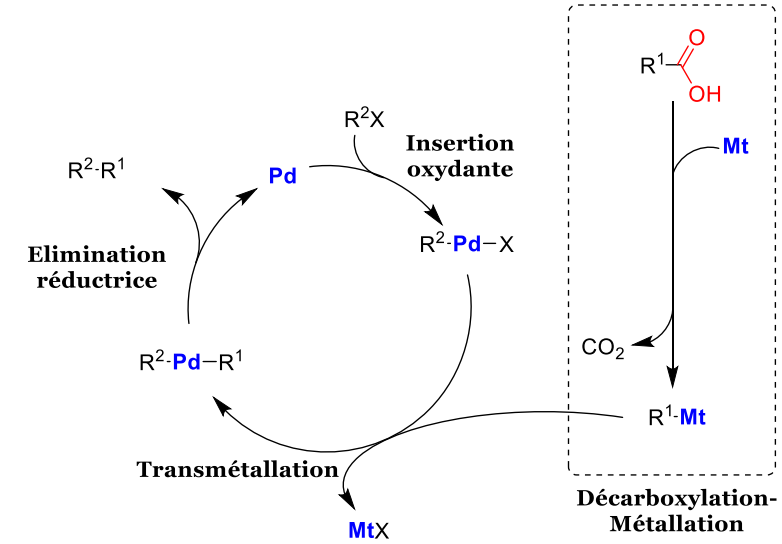
I. Processus de métallation-décarboxylation dans les réactions en cascades

I. 1. Couplage croisé métallo-catalysé décarboxylant

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction de ce manuscrit, la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone (C-C) ou carbone-hétéroatome (C-Hét) pour la formation de nouveaux composés est un défi constant pour le chimiste organicien. La révolution des techniques de formations des liaisons C-C et C-H a débuté lors de l'avènement des couplages croisés catalysés par les métaux de transition. Leur développement a connu un réel essor à partir du XX^{ème} siècle conduisant à des avancées majeures dans la synthèse de produits naturels, le développement de produits pharmaceutiques et la formation de polymères participant à de nombreuses innovations industrielles. Du fait de leurs implications socio-économiques majeures, en 2010, le comité Nobel a décerné le prix Nobel de chimie aux Professeur Richard Heck, Ei-Ichi Negishi et Akura Suzuki.

Dans le contexte actuel d'innovations méthodologiques impliquant (1) le concept de chimie verte ou durable, et (2) d'ouverture de l'espace chimique en élargissant le nombre de site de couplages croisés[150], la combinaison de ces deux enjeux a conduit au développement des couplages catalytiques dont le principe est la génération des espèces organométalliques au sein de la sphère catalytique du métal de transition. Ainsi, depuis une décennie, des efforts ont été portés sur le développement des couplages directs métallo-catalysés substitutifs, en particulier à partir des liaisons C-CO_2H.[151] Ces derniers permettent de pallier aux problèmes de préparation et d'instabilités de certaines espèces organométalliques et de réduire les déchets. De plus, les dérivés acides sont très nombreux, stables et commercialement disponibles, et les fonctions carboxyliques sont parfois localisées sur des positions autres que celles privilégiées lors des réactions d'halogénation électrophile pour la génération des précurseurs halogénés récurrents dans les couplages croisés standards (Schéma 129).

[150] Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369.
[151] (a) Shang, R. ; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670. (b) Zhao, D. ; You, J. ; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.



Avantages :
- Préparation facile
- Disponibilité de la fonction dans la nature
- Dérivés commerciaux
- Stabilité de l'acide carboxylique
- Diminution des déchets

Schéma 129 : Couplage croisée décarboxylant d'acides carboxyliques avec des dérivés halogénés catalysé par le Pd^0

I. 1. a. Le couplage croisé décarboxylant [C-X/C-CO_2H]

Le concept de décarboxylation-métallation a été introduit pour la première fois par Pesci[152] en 1901, mais les premiers travaux exploitant ce mode de métallation ont été menés par Nilsson[153] en 1966 (Schéma 130a). Ce dernier a été le premier à discuter de la formation de la liaison carbone-cuivre par extrusion du CO_2 *via* un mécanisme décarboxymétallation catalysé au cuivre. Quelques années plus tard, Sheppard[154] et ses collaborateurs ont mis en évidence la formation de l'espèce organocuivré, qui a pu être isolée et caractérisée (Schéma 130b).

[152] Pesci, L. *Atti. Accad. Naz. Lincei. Rc.* **1901**, *101*, 362.
[153] Nilsson, M. *Acta. Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423.
[154] Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187.

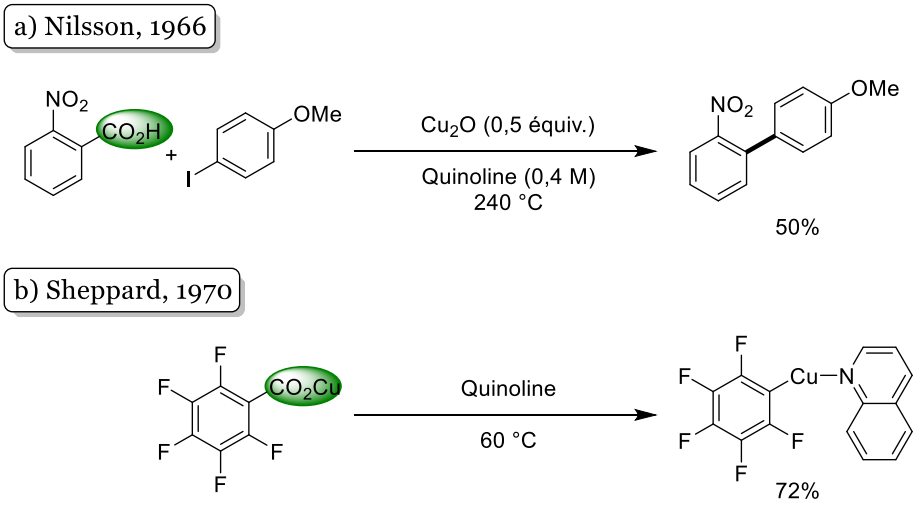


Schéma 130 : Travaux pionniers de Nilsson et de Sheppard dans le domaine du couplage décarboxylants

Bien que ce concept de décarboxylation-métallation des acides benzoïques ait été décrit en 1966, c'est à partir des années 2000 que des études approfondies ont démontré par observations expérimentales et par calculs DFT que ce processus pouvait être catalysé soit par du palladium, de l'argent, du cuivre, de l'or et du rhodium, impliquant une réaction d'*ipso*-décarboxylation (Schéma 131).[155]

[155] (a) Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250. (b) Tanaka, D.; Romeril, S. P.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323. (c) Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313*, 662. (d) Gooßen, L. J.; Linder, C.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.* **2009**, 7173. (e) Cornella, J.; Sanchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2009**, 7176. (f) Cornella, J.; Rosillo-Lopez, M.; Larrosa, I. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1359. (g) Dupuy, S.; Lazreg, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5455. (h) Sun, Z.-M.; Zhao, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6726. (i) Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodriguez, N.; Lindler, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241.

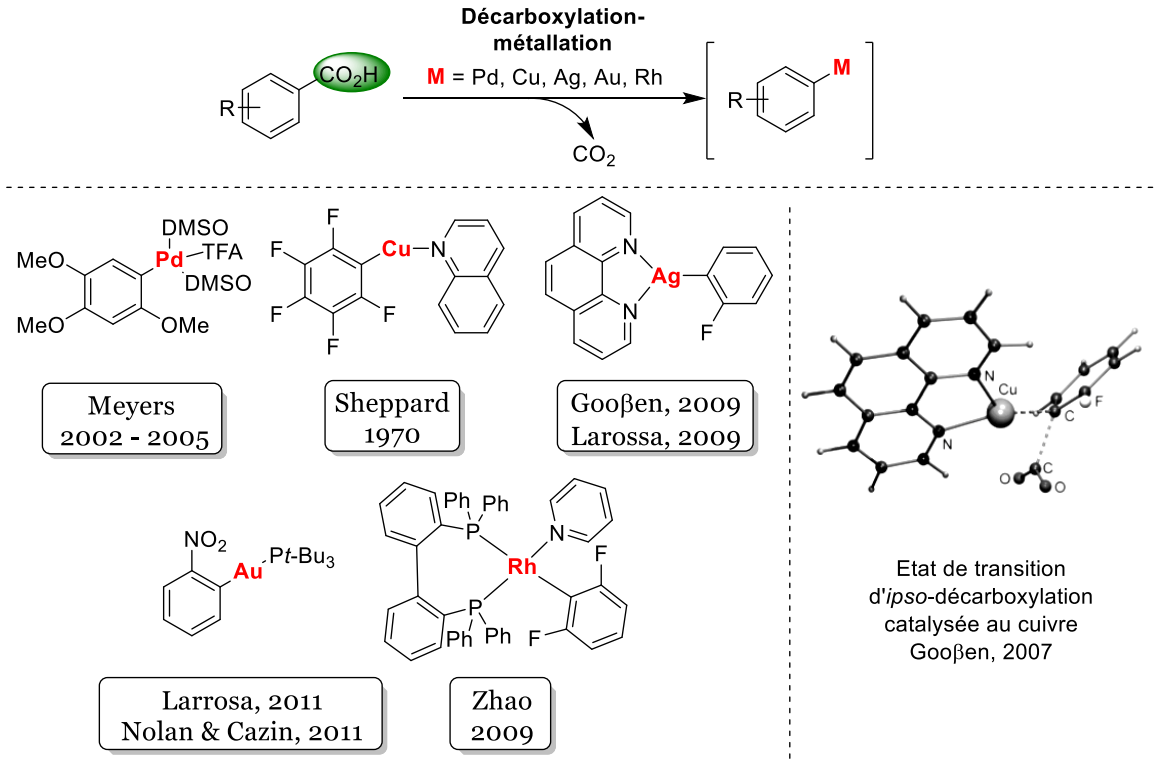


Schéma 131 : Décarboxylation-métallation par diverses sources de métaux

Sur la base de ces données bibliographique,[155] le couplage croisé décarboxylant des carboxyarènes avec des dérivés halogénés a connu un essor très important au cours de cette dernière décennie. Pionnière dans ce domaine de recherche, l'équipe de Gooβen[155c], en 2006, a proposé d'associer au processus de décarboxylation-métallation assisté par le cuivre ou l'argent, un cycle de catalyse concomitant d'activation par le palladium du dérivé halogéné (Schéma 132). Le produit de couplage est donc obtenu *via* une séquence de transmétallation de l'intermédiaire cuivré ou argent, suivie d'une étape d'élimination réductrice.

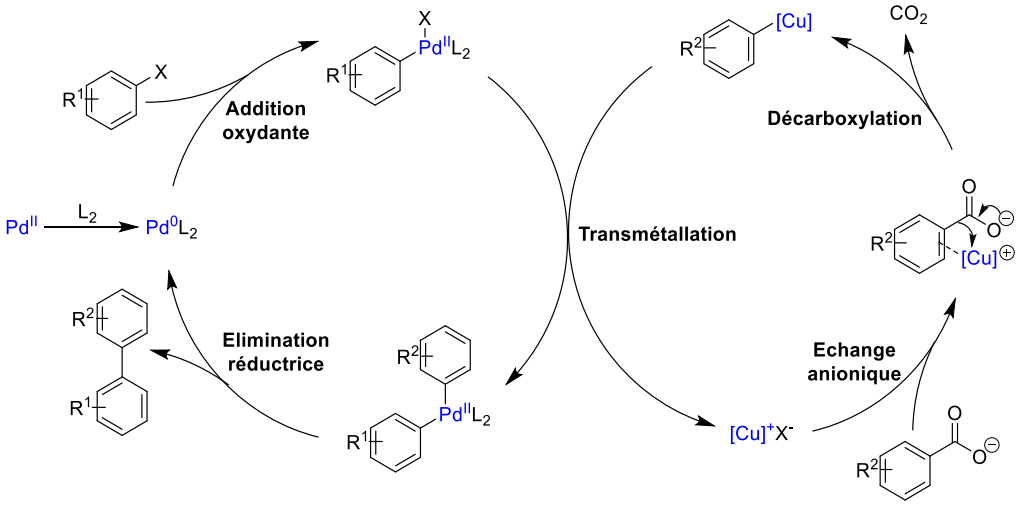


Schéma 132 : Cycle de catalyse coopérative développée par Gooβen

Depuis cette avancée, différentes équipes de recherche ont exploité les réactions de couplage décarboxylant par le biais d'une catalyse coopérative, [Pd]/[Cu] ou [Pd]/[Ag], avec comme objectif de développer de nouvelles approches méthodologiques en terme de diversité structurelle et fonctionnelle.[156,151a,155c] Le principal avantage de cette méthodologie est sa grande flexibilité, car une large gamme d'électrophiles (pseudo)halogénés comme partenaires de couplages ou d'acides (carboxyarène ou –hétéroarène, acides cinnamiques, benzyliques, propioliques ou aliphatiques) peuvent être utilisées (Schéma 133).[157,155c]

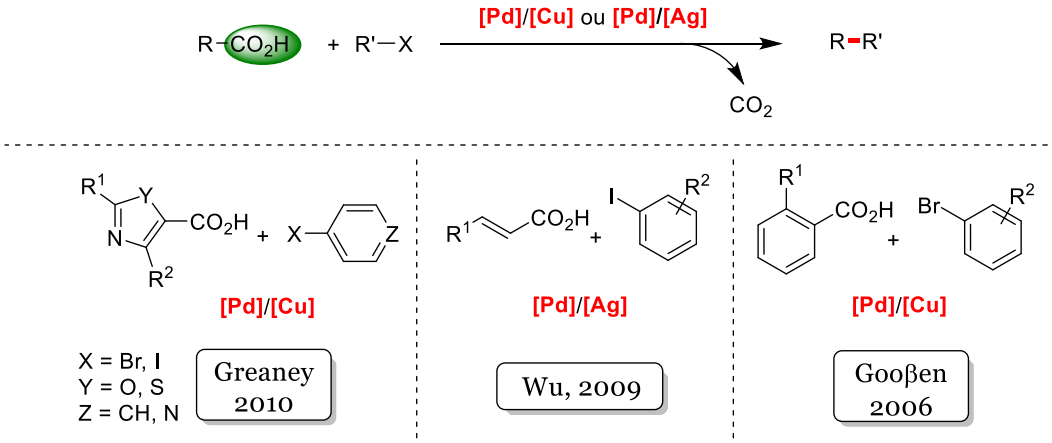


Schéma 133 : Exemples de couplages décarboxylants faisant intervenir une catalyse coopérative

I. 2. Insertion des couplages décarboxylants dans des séquences de construction ou construction/fonctionnalisation moléculaire

Les réactions en cascades de construction ou construction/ fonctionnalisation moléculaire pallado-catalysées incorporant un processus de métallation-décarboxylation ont connu un essor depuis une décennie. A l'inverse de celles impliquant une étape de fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'aryle, peu d'exemples ont été décrits.

Pionniers dans ce domaine de recherche, Miura et Satho ont décrit la synthèse de dérivés hétéroaromatiques polycycliques (carbazoles, indoles, benzofuranes et dibenzofuranes) **XXIV** en présence de carboxy-hétéoaromatiques **XXII** et d'alcynes **XXIII** à travers une réaction d'homologation aromatique impliquant une étape de décarboxylation pallado-catalysée (Schéma 134).[158]

[156] (a) Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1373. (b) Bonesi, S. M.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10022. (c) Gooβen, L. J.; Rodriguez, N.; Gooβen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100. (d) Gooβen, L. J.; Collet, F.; Gooβen, K. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617. (e) Bonesi, S. M.; Fagnoni, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13572. (f) Rodriguez, N.; Gooβen, L. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030. (g) Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis* **2012**, *44*, 653. (h) Gooβen, L. J.; Gooβen, K. *Top Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 121. (i) Wei, Y.; Hu, P.; Zhang, M.; Su, W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864. (j) Perry, G. J. P.; Larrosa, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3517.
[157] (a) Zhang, F.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4745. (b) Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 863.
[158] Yamashita, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2337.

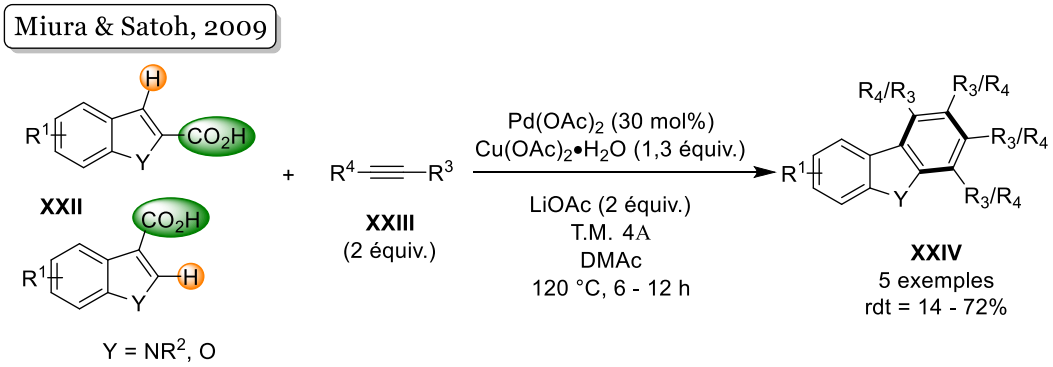


Schéma 134 : Synthèse de dérivés hétéroaromatiques polycycliques par Miura et Satoh

Par la suite, en 2010, Glorius a développé une réaction en cascade de construction de phénanthrènes **XXV** par annélation [4+2] intramoléculaire pallado-catalysée impliquant une étape de décarboxylation en faisant réagir l'acide 2-phénylbenzoïque avec un excès d'alcynes comme pivot réactionnel (Schéma 135).[159] Il est important de noter que ces deux exemples sont, à ce jour, les seules réactions en cascade de construction moléculaire impliquant un couplage décarboxylant pallado-catalysé en présence de carboxy-(hétéro)aromatique.

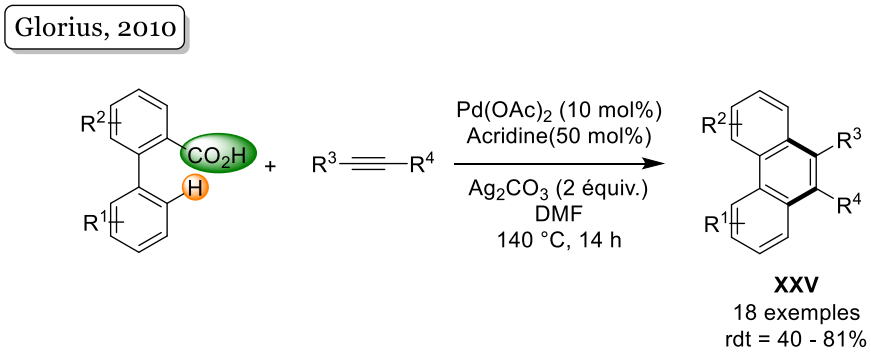


Schéma 135 : Travaux de Glorius sur la synthèse en cascade de phénanthrènes

Concernant les réactions en cascade de construction/fonctionnalisation en présence d'un pivot, la plupart des méthodologies proposées dans la littérature sont basées sur une addition intermoléculaire de radicaux à une liaison insaturée suivie d'un processus de cyclisation radicalaire intramoléculaire. Cette stratégie a notamment été développée pour la synthèse d'un large panel d'hétérocycles en présence principalement d'alcène comme pivot et

[159] Wang, C.; Rakshit, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14006.

avec pour source de radicaux des acides aliphatiques[160] **XXVI** ou β-cétoniques[161] **XXVII** (Schéma 136).

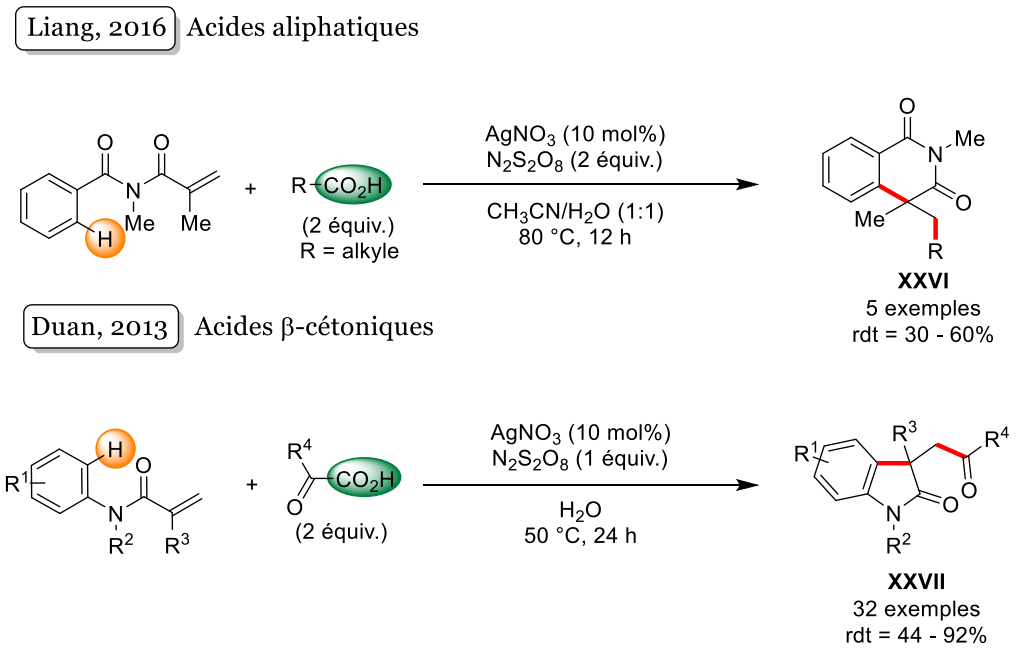


Schéma 136 : Réactions en cascade de construction/fonctionnalisation via un processus radicalaire

Or, comme nous l'avons déjà vu dans l'introduction générale de ce manuscrit, les processus de métallation décarboxylantes de liaisons C-CO_2H sont encore très rarement impliqués dans les réactions en cascade pallado-catalysée de construction/fonctionnalisation de molécules. A ce jour, les deux seuls exemples recensés dans la littérature proposés par les équipes de Liang et Jing[69] en 2016 puis Yixia[70] en 2017, concernent exclusivement l'emploi d'acides propioliques comme agent de fonctionnalisation (Schéma 137).

[160] (a) Xia, X.-F.; Zhu, S.-L.; Chen, C.; Wang, H. ; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1277. (b) Wan, W.; Li, J.; Ma, G.; Chen, Y.; Jiang, H.; Deng, H.; Hao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5308.
[161] (a) Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2222. (b) Yang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52986. (c) Mai, W.-P.; Sun, G.-C.; Wang, J.-T.; Song, G.; Mao, P.; Yang, L.-R.; Yuan, J.-W.; Xiao, Y.-M.; Qu, L.-B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8094. (d) Wang, S.-S.; Fu, H.; Shen, Y.; Sun, M.; Li, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2920. (e) Liu, J.; Fan, C.; Yin, H.; Qin, C.; Zhang, G.; Zhang, X.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2145. (f) Yan, K.; Yang, D.; Wei, W.; Wang, F.; Shuai, Y.; Li, Q.; Wang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1550. (g) Liu, T.; Ding, Q.; Zong, Q.; Qiu, G. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 670.

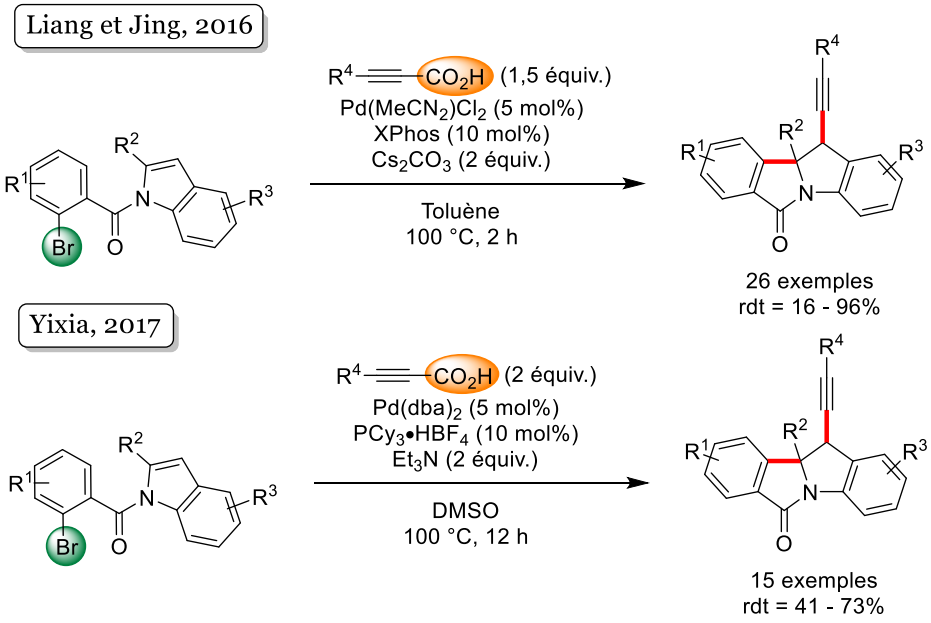


Schéma 137 : Construction/fonctionnalisation d'hétérocycles tétracycliques impliquant une réaction d'alcynylation décarboxylante

Au vu de notre intérêt pour le développement de nouvelles réactions en cascade de construction / fonctionnalisation impliquant un processus de métallation-décarboxylation lors de l'étape d'interception du complexe π-allyle palladium (voir introduction générale) et basé sur l'analyse bibliographique ci-dessus, nous nous sommes tout naturellement intéressés, au couplage décarboxylant des acides propioliques lesquels sont connus pour être de bons agents de fonctionnalisation.

I. 3. **Les acides propioliques comme agent de couplage**

Un intérêt contemporain porte sur le couplage d'acides propioliques comme nouveaux partenaires de couplage pour le développement de nouvelles réaction d'alcynylation.[162] Le premier exemple de couplage d'acide propiolique a été décrit en 2008 par le groupe de Lee. Il démontre qu'il est possible de coupler ces acides **XXIV** par monocatalyse au palladium en présence d'aryles halogénés selon une séquence, réaction de Sonogashira suivie d'un couplage croisé décarboxylant, le tout en un seul pot, pour la synthèse d'alcynes bis-arylés asymétriques (Schéma 138).[163]

[162] Park, K.; Lee, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 14165.
[163] Moon, J.; Jeong, M.; Nam, H.; Ju, J.; Moon, J. H.; Jung, H. M.; Lee, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945.

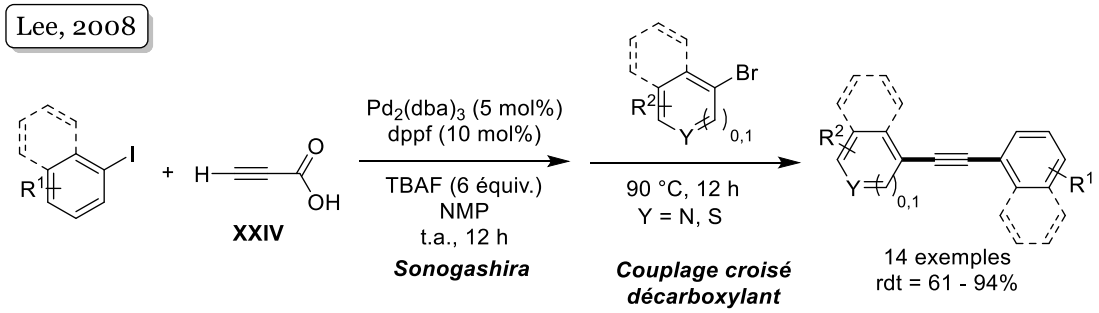


Schéma 138 : Premier exemple de couplage décarboxylant en présence d'acide propiolique

Inspiré par ce premier exemple, de nombreuses avancés ont été effectuées concernant le couplage croisé décarboxylant des acides propioliques. Cette approche synthétique offre une méthode complémentaire au couplage de Sonogashira et permet d'obtenir des alcynes disubstitués asymétriques *via* la formation de nouvelles liaison Csp-Csp², Csp-Csp³ et Csp-Csp à partir d'un large panel d'électrophiles comme partenaire de couplage (Schéma 139).[164]

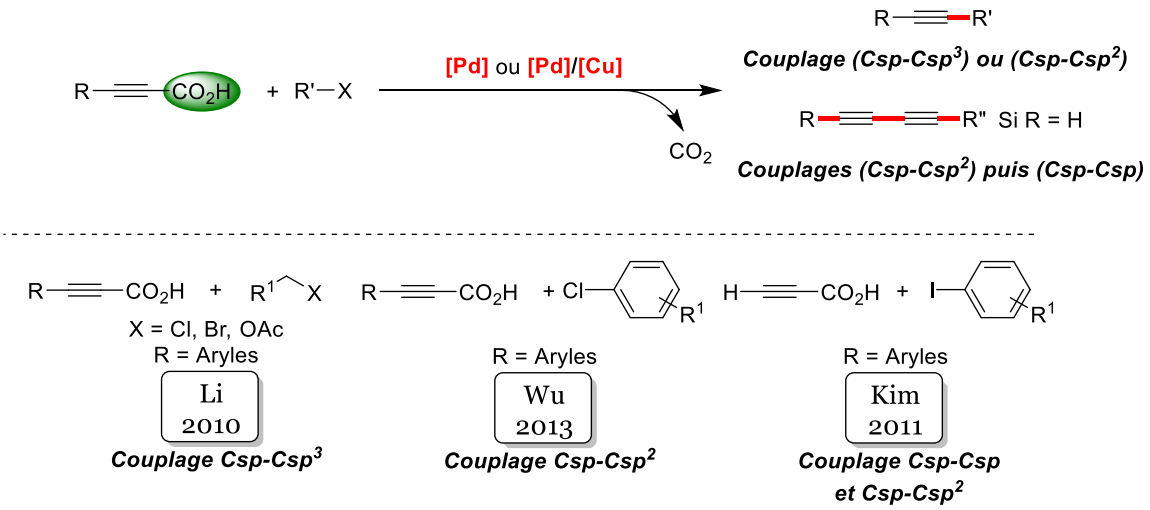


Schéma 139 : Divers couplages décarboxylants d'acides propioliques avec formation de liaisons Csp-Csp, Csp-Csp², Csp-Csp³

L'utilisation des acides propioliques comme agent de couplage offre un certain avantage comparé aux alcynes vrais car ces derniers dimérisent facilement en présence de métaux de transition *via* la réaction d'homocouplage de Glaser[165] (Schéma 140) ce qui explique que les alcynes vraies lors des couplages de Sonogashira soient généralement utilisés en large excès.

[164] (a) Zhang, W.-W.; Zhang, X.-G.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5259. (b) Yang, L. F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *73*, 4543. (c) Park, J. Park, E.; Kim, A.; Park, S.-A.; Lee, Y.; Chi, K.-W.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2214.
[165] Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137.

Réaction de Glaser

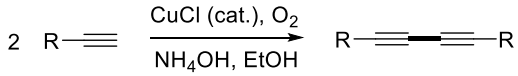


Schéma 140 : Réaction originelle de Glaser

D'une manière générale, la majorité des couplages croisés décarboxylant décrit dans la littérature nécessite une catalyse coopérative sur la base des travaux de Gooβen.[166,155c] Or dans le cas des réactions de couplage décarboxylant des acides propioliques avec un partenaire halogéné, l'intervention d'une catalyse concomitante au processus de décarboxylation-métallation est très peu utilisée. A ce jour, deux mécanismes sont proposés par la communauté scientifique pour expliquer la formation des liaisons C-C par couplage décarboxylant monocatalysé au palladium des acides propioliques.[167] Dans les deux cas, la première étape du cycle catalytique est l'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-halogène du dérivé halogéné. La différence réside dans la formation du complexe alcynyle-palladium **XXVIII**. Concernant la voie A, il est connu dans la littérature que la décarboxylation des acides propioliques se produit facilement en l'absence de métaux de transition par simple déprotonation de ce dernier et à haute température formant ainsi l'acétylure **XXV** correspondant. Ce dernier par métathèse s'insère dans la sphère catalytique du complexe palladié de degré d'oxydation (II), **XXVI**, pour conduire à l'intermédiaire **XXVIII**, qui par élimination réductrice conduit au produit de couplage désiré **XXIX** (Schéma 141, mécanisme a). Une deuxième approche est proposée où l'extrusion du CO_2 s'effectue *in situ* à partir du carboxylate de palladium (II) **XXVII** par un mécanisme d'*ipso*-décarboxylation[168,156j] lequel génère l'alcynyle-palladium **XXVIII**. Enfin, ce dernier délivre le produit désiré par élimination réductrice (Schéma 141, mécanisme b).

[166] (a) Gooβen, L. J.; Gooβen, K. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 121. (b) Gooβen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248. (c) Gooβen, L. J.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111. (d) Chennamaneni, L. R.; William, A. D.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1293.

[167] Pyo, A.; Kim, Y. H.; Park, K.; Kim, G. C.; Choi, H. C.; Lee, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 650.

[168] (a) Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564. (b) Zhang, F.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768. (c) Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000. (d) Shang, R.; Xu, Q.; Jiang, Y.-Y.; Wang, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000. (e) Bilodeau, F.; Brochu, M.-C.; Guimond, N.; Thesen, K. H.; Gorgione, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550.

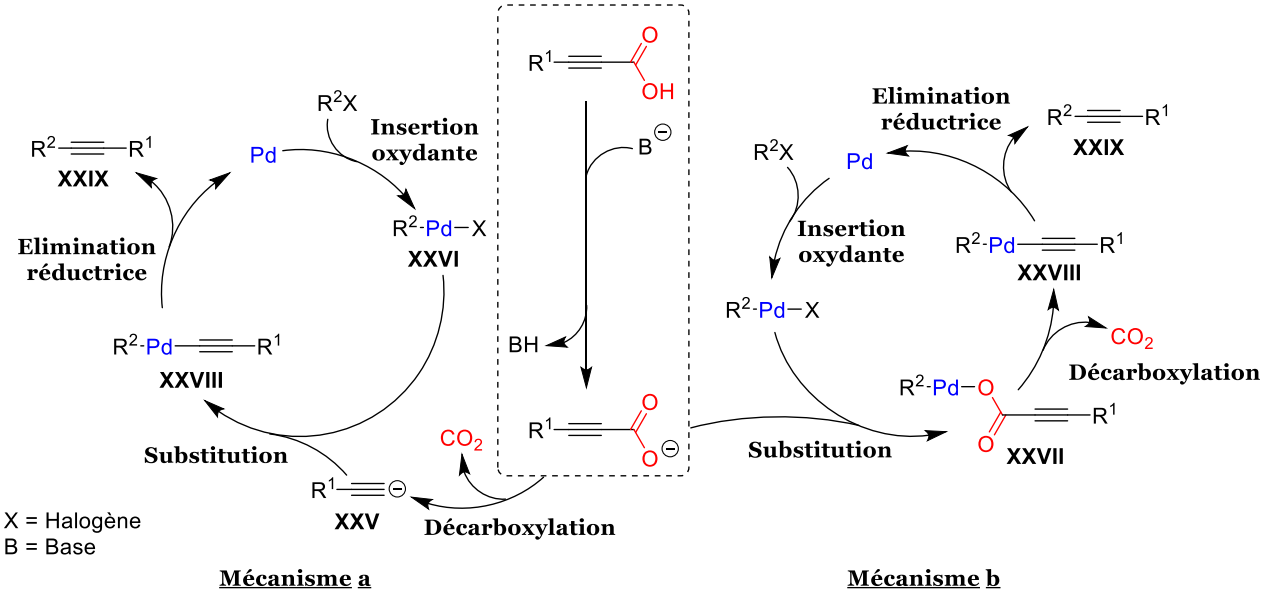


Schéma 141 :Mécanismes proposés pour le couplage d'acides propioliques par mono-catalyse au palladium

I. 4. Réaction d'allylation pallado-catalysée utilisant les acides propioliques comme pronucléophiles

L'allylation pallado-catalysée de nucléophiles carbonés avec des composés allyliques *via* des complexes palladium π-allyle représente l'un des outils méthodologiques les plus important en synthèse organique.[169] Récemment, la réaction de Trost-Tsuji des dérivés allyliques en présence d'acides propioliques a reçu une attention toute particulière car cette approche synthétique, appropriée et directe, conduit à la construction de motif 1,4-ènyne rencontré dans certains produits naturels, est également présent dans bons nombres d'oligomères ou de polymères synthétiques ayant des applications dans le domaine des matériaux.[170] La première réaction d'allylation pallado-catalysée impliquant une décarboxylation catalytique d'acides propioliques a été décrit par Tunge en 2005 (Schéma 142a).[171] Plus récemment, et basé sur ce premier exemple, Tummanapalli a proposé, la synthèse de dérivés 1,5-diarylpent-1-èn-4-yne **XXX**, brique moléculaire présente dans de nombreux produits naturels issus de l'extraction de plante médicinale[172], à travers une réaction pallado-catalysé d'allylation décarboxylante en présence d'acide propiolique et d'allyle acétate (Schéma 142b).[173]

[169] (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.
[170] (a) Hu, Y.; Bai, M.; Yang, Y.; Zhou, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1. (b) Liu, Z.; Xia, Y.; Feng, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1691. (c) Parshall, G. W.; Ittle, S. D. *Homogeneous Catalysis*, second edition,Wiley, New York : **1992**, ISBN : 9781118139257. (d) Stucky, G. D.; Marder, S. R.; Sohn, J. *Materials for Nonlinear Optics, ACS Symposium Series* **1991**, *455*, ISBN : 9780841219397.
[171] Rayabarapu, D. K.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510.
[172] Owira, P. M. O. ; Ojewole, J. A. O. *Phytother. Res.* **2009**, *23*, 147.
[173] Tummanapalli, S.; Muthuraman, P.; Vangapandu, D. N.; Shanmugavel, G.; Kambampati, S.; Lee, K. W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 49392.

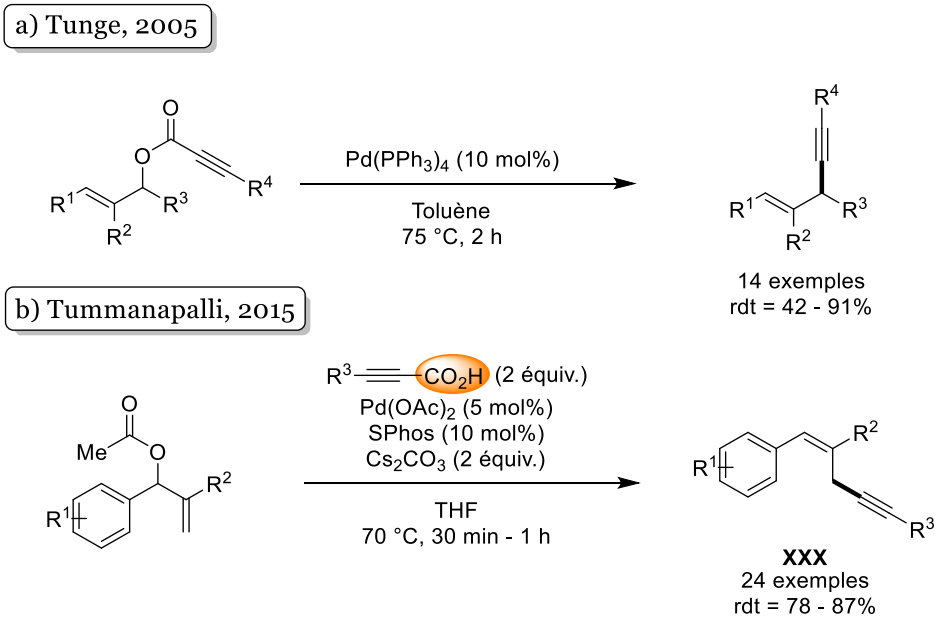


Schéma 142 : Travaux de Tunge, Liu et Tummanapalli

Au vu de l'ensemble des exemples ci-dessus, l'interception de complexe π-allyle palladium par des acides propioliques ainsi que leurs utilisations comme agents de fonctionnalisation dans des réactions en cascade de construction/fonctionnalisation reste un défi majeur. C'est dans ce contexte que s'inscrivent ces travaux de recherche, consistant au développement d'une réaction en cascade utilisant les allènamides comme pivot réactionnelle pour la construction de divers hétérocycles et fonctionnalisés par des acides propioliques dans une étape terminale de décarboxylation-alcynylation.

II. Rappel du projet

A la suite du développement de la réaction en cascade de type Grigg, s'achevant par une métallation catalytique de la liaison C-H d'(hétéro)aromatiques, nos travaux de recherche se sont axés sur l'utilisation de nouveaux agents de fonctionnalisation lors de l'étape de terminaison. Dans cet objectif, l'emploi d'acides propioliques comme partenaires de fonctionnalisation de la réaction en cascade a été envisagé (Schéma 143). Cette étude complète des conditions et de l'étendue de la réaction en cascade sera guidée par la ligne directrice suivi lors de l'étude de la réaction en cascade de carbopalladation/directe C-H allylation d'hétérocycle vue dans le chapitre précédent. Nous viserons dans un premier temps à optimiser les conditions de la réaction, puis nous évaluerons l'étendue de celle-ci afin de construire et de fonctionnaliser en un seul pot divers hétérocycles en incorporant un processus de décarboxylation-métallation en aval de la séquence.

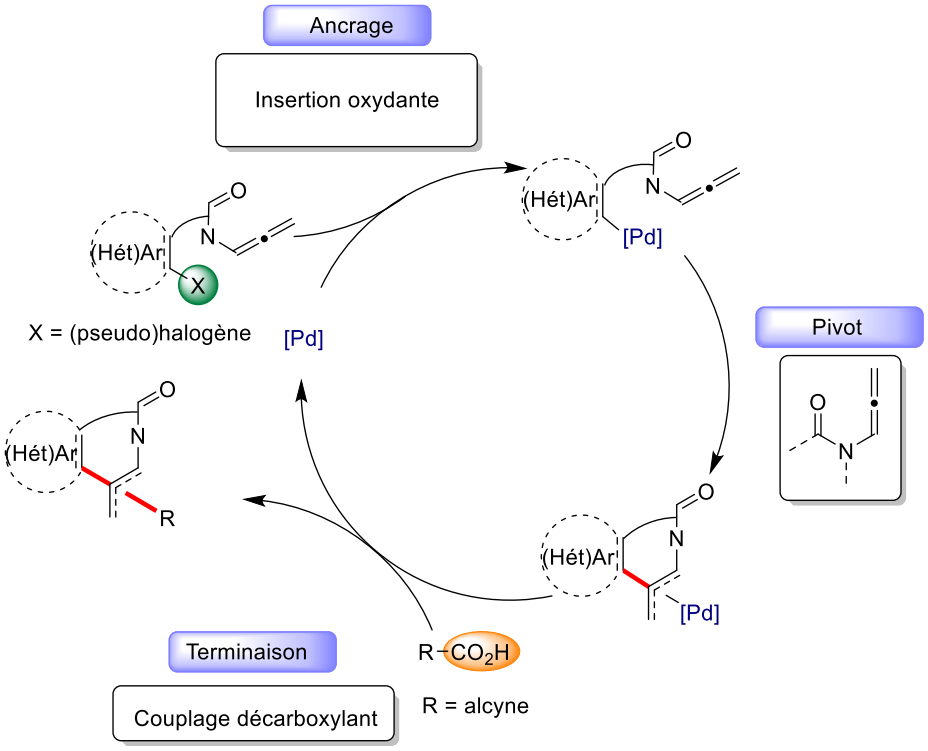


Schéma 143 : Schéma du cycle catalytique envisagée pour la réaction en cascade de décarboxylation d'acides propioliques

III. Construction et fonctionnalisation utilisant comme pivot les allènamides par le biais d'une cascade de type [C-X/C-CO_2H]

III. 1. La génération des acides propioliques en vue de les utiliser comme partenaires de couplage

Afin d'utiliser les acides propioliques comme brique moléculaire de fonctionnalisation dans le cadre de l'étude des réactions en cascades de construction/fonctionnalisation impliquant un processus de décarboxylation-métallation en aval de la séquence, la synthèse de ces dérivés a alors été envisagée. Les acides propioliques sont des espèces bien connues et largement décrites dans la littérature. Leurs synthèses sont variées, mais passent dans la plupart des cas par la synthèse au préalable de l'ester éthylique **XXXI** correspondant, donnant accès à cet acide **XXXII** par simple saponification (Schéma 144). Ces esters éthyliques peuvent facilement être obtenus à partir de trois voies de synthèses, impliquants soit (1) une réaction

de Sonogashira,[174] soit (2) une lithiation,[175] ou (3) une réaction de Corey-Fuchs,[176] comme le démontre le schéma de synthèse ci-dessous.

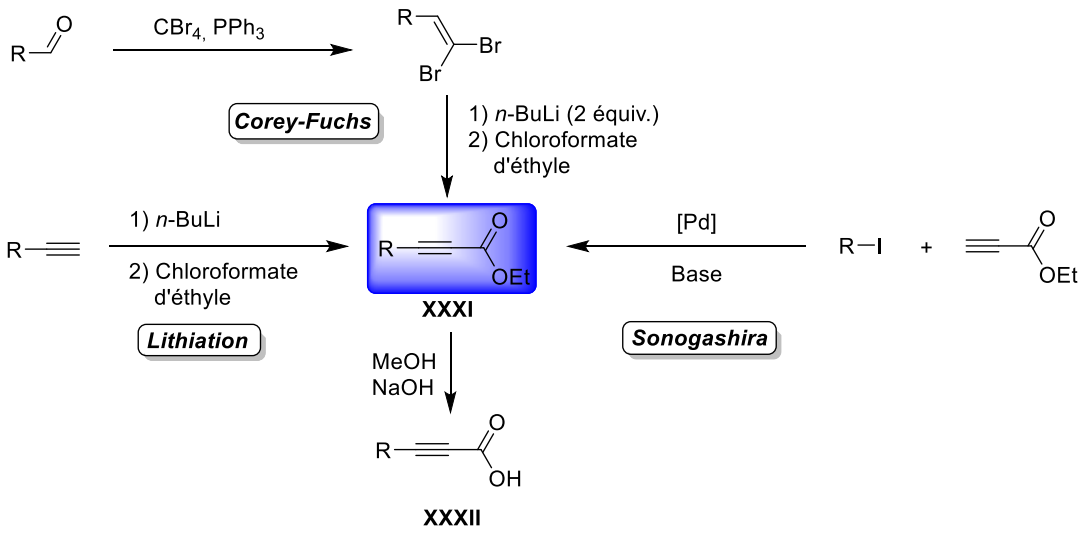


Schéma 144 : Voies d'accès classiques aux acides propioliques

Dans un premier temps, la réaction de Sonogashira a été utilisée comme approche pour la préparation des acides propioliques. Toutefois, celle-ci est apparue comme peu fructueuse pour les modèles choisis et a conduit majoritairement au produit de la réaction de Glaser (Schéma 140). C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers la réaction de lithiation. Celle-ci fait intervenir l'acétylène vrai, dérivatisé par le groupement R souhaité, pour former le composé organolithié correspondant par l'emploi de *n*-BuLi dans le THF à -78 °C. Une fois le lithien formé, l'ajout de chloroformate d'éthyle à la réaction permet d'accéder directement aux ester éthyliques d'acide propioliques désiré. Finalement, une réaction de saponification de ces esters conduit à la formation des acides propioliques **4f** à **11f** avec de bons rendements, compris entre 42 et 96% (Schéma 145). L'acide propiolique **7f** a quant à lui été synthétisé en utilisant le CO_2 comme électrophile, en lieu et place du chloroformate d'éthyle, conduisant à la formation directe de l'acide propiolique correspondant avec un rendement modeste de 21%.

[174] Hwang, J.; Choi, J.; Park, K.; Kim, W.; Song, K. H.; Lee, S. *Eur. J. Chem.* **2015**, 2240.
[175] (a) Goodreid, J. ; Villeneuve, K. ; Carlson, E. ; Tam, W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10002. (b) Karad, S. N.; Chung, W.-K.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13004.
[176] (a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769. (b) Ngi, S. I.; Petriget, J.; Duwald, R.; El Hilali, E. M.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2936.

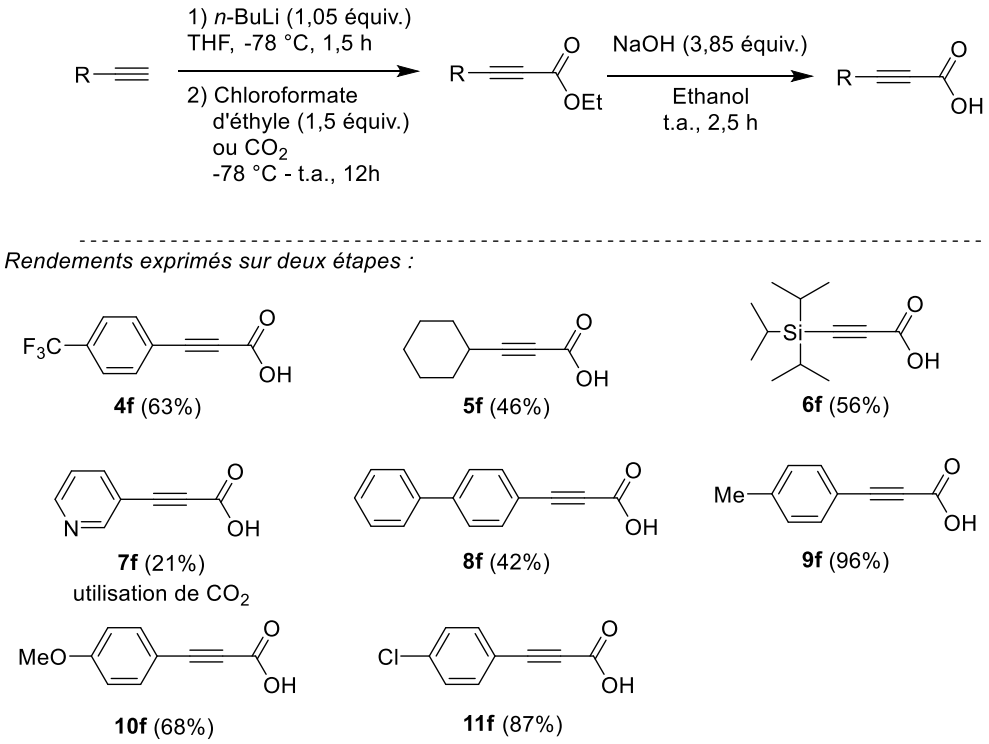


Schéma 145 : Synthèse des acides propioliques par lithiation

Par la suite, la non-disponibilité commerciale de certains acétylènes vrais nous a contraint à envisager une troisième voie de synthèse pour les composés **2f** et **3f**. En effet, seuls les dérivés d'aldéhydes correspondants sont commerciaux. Aussi, l'utilisation de la réaction de Corey-Fuchs pour ces deux intermédiaires, nous a permis de réaliser leur synthèse en trois étapes avec de bons rendements (Schéma 146) . La première étape consiste en la formation du dérivé vinylique *gem*-dibromé, qui dans une seconde étape et par l'action du n-BuLi permet de conduire au dérivé acétylénique lithié correspondant, *via* une séquence d'échange halogène-métal/deshydrohalogénation. Ce dernier en présence de chloroformate d'éthyle conduit à l'obtention des esters éthyliques désirés, lesquels génèrent, par saponification, les acides propioliques **2f** et **3f** correspondants.

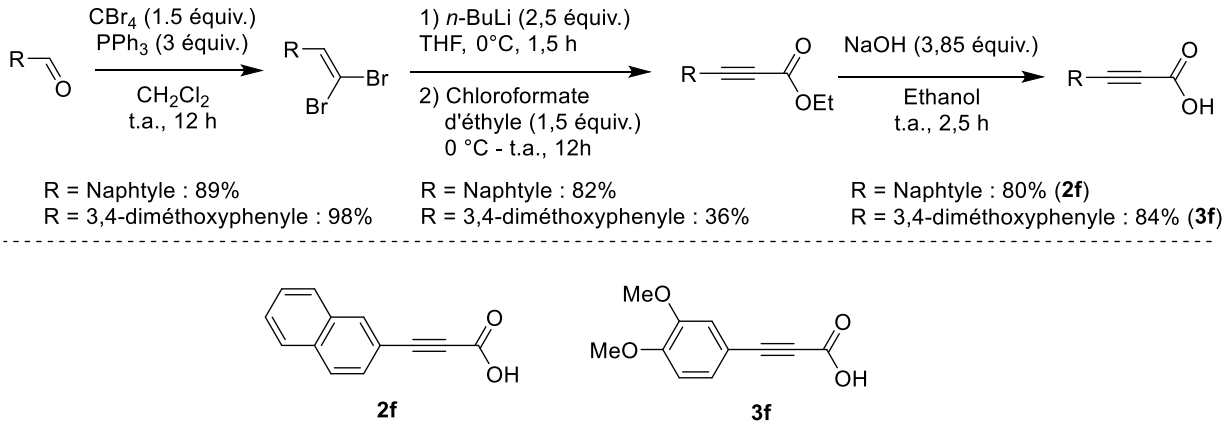
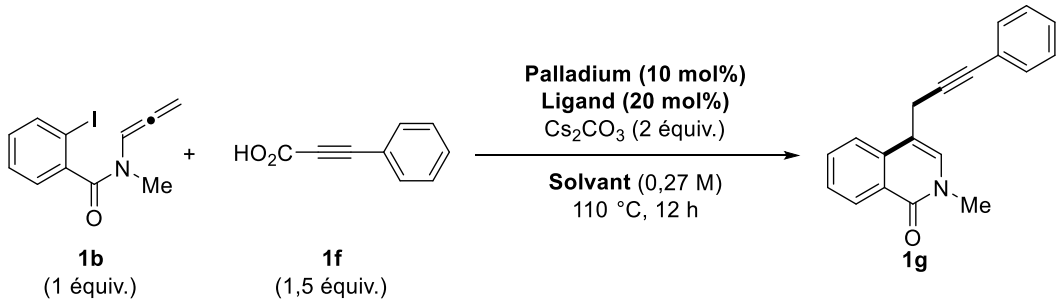


Schéma 146 : Synthèse des acides propioliques par réaction de Corey-Fuchs

III. 1. a. Etude préliminaire de la construction/alcynylation de 4-méthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnones à partir de *N*-méthyl *ortho*-halogénobenzallènamides

Basé sur les conditions de couplage décarboxylant des acides propioliques déjà décrites dans la littérature[162] tout en s'approchant des conditions optimales développées précédemment lors des réaction en cascade de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles incorporant une étape de fonctionnalisation directe de la liaisons C-H, deux essais ont été réalisés impliquant l'allènamide **1b** et l'acide phénylpropiolique **1f** en présence de PCy_3•HBF_4 ou de PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF_4 comme source de ligands et de carbonate de césium dans du 1,4-dioxane à 110 °C (Entrées 1 et 2, Tableau 33). De façon très satisfaisante, ces conditions expérimentales se sont révélées immédiatement performantes puisque l'1(*2H*)-isoquinoléïnone fonctionnalisée par le groupement éthynylbenzène **1g** a pu être isolé avec des rendements de 41-70%. Contrairement à ce que nous avions pu observer précédemment dans le chapitre 3, l'utilisation PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF_4 comme ligand donne un rendement plus faible.

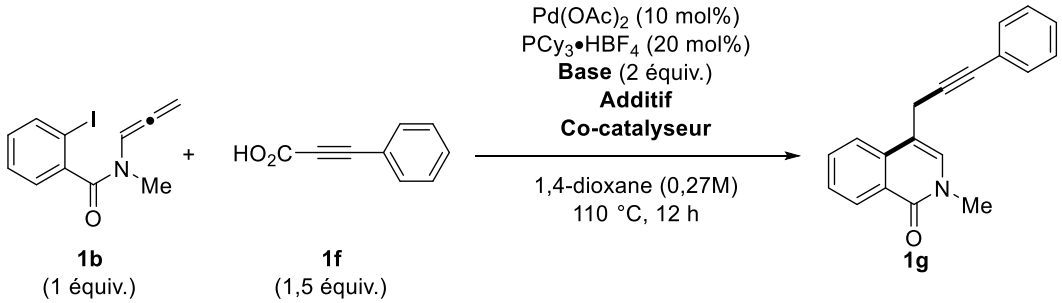


Entrée	Palladium	Ligand	Solvant	Rendement (%)
1	$Pd(PPh_3)_4$	PCy_3•HBF_4	1,4-dioxane	70
2	$Pd(OAc)_2$	PMe(*t*-Bu)$_2$•HBF_4	1,4-dioxane	41
3	$Pd(PPh_3)_4$	PCy_3•HBF_4	Toluène	67
4	$Pd(PPh_3)_4$	PCy_3•HBF_4	DMAc	9
5	$Pd(PPh_3)_4$	PCy_3•HBF_4	DMF	7
6	$Pd(PPh_3)_4$	PCy_3•HBF_4	CH_3CN	-
7	$Pd(TFA)_2$	PCy_3•HBF_4	1,4-dioxane	49
8	$PdCl_2$	PCy_3•HBF_4	1,4-dioxane	52
9	$Pd(acac)_2$	PCy_3•HBF_4	1,4-dioxane	28
10	$PdCl_2(dppf)$•CH_2Cl_2	-	1,4-dioxane	57
11	$PdCl_2(PPh_3)_2$	-	1,4-dioxane	32
12	$Pd(OAc)_2$	P(*o-tolyl*)$_3$	1,4-dioxane	31
13	$Pd(OAc)_2$	P*t*-Bu$_3$•HBF_4	1,4-dioxane	54
14	$Pd(OAc)_2$	PMe_3•HBF_4	1,4-dioxane	18
15	$Pd(OAc)_2$	XantPhos	1,4-dioxane	11
16	$Pd(OAc)_2$	dcpe	1,4-dioxane	29

Tableau 33 : Influence du solvant, de la source de palladium et des ligands sur la réaction

Dans un deuxième temps et toujours en accord avec les résultats observés précédemment dans le chapitre 3, différents solvants ont été testés (Entrées 3-6, Tableau 33). Au cours de cette étude, l'emploi de solvants à faible moment dipolaire s'est avéré être bénéfique pour le bon déroulement de la réaction en cascade, et ces résultats sont similaires à

ceux observés précédemment. En effet, le 1,4-dioxane ou le toluène semblent être des solvants de choix pour l'obtention du produit **1g** avec des rendements de 70 et 67% respectivement (Entrées 1 et 3, Tableau 33). Cependant l'emploi de solvant polaires tels que le DMAc, le DMF ou encore le CH_3CN a conduit à une perte importante d'efficacité (Entrées 4-6, Tableau 33). Au vu des résultats, il nous est apparu judicieux de poursuivre l'étude avec du 1,4-dioxane comme solvant. Nous avons voulu ensuite identifier les paramètres les plus déterminants à savoir la nature des ligands et la source de palladium (Entrées 7-16, Tableau 33). Il en est ressorti très clairement que seule la source de palladium utilisée, $Pd(OAc)_2$, est déterminante puisque l'utilisation de $Pd(TFA)_2$, $PdCl_2$, $Pd(acac)_2$, $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ et $PdCl_2(PPh_3)_2$ conduit à une perte importante du rendement (Entrées 7-11, Tableau 33). Concernant l'étude des ligands, il apparaît que les ligands phosphorés monodentates alkyles donnent de meilleurs résultats que ceux substitués par des aromatiques ou qu'en présence de phosphines bidentates (Entrées 12-18, Tableau 33). L'encombrement stérique des phosphines alkyles est donc un facteur déterminant car si l'angle de cône est trop grand ou trop petit une diminution du rendement est observée (Entrées 13-14, Tableau 33).



Entrée	Base	Additif	Co-catalyseur	Rendement (%)
1	Cs_2CO_3	-	-	70
2	K_2CO_3	-	-	36
3	Na_2CO_3	-	-	8
5	CsF	-	-	35
6	DBU	-	-	-
7	Pyridine	-	-	-
8	Cs_2CO_3	PivOH	-	73
9	Cs_2CO_3	TM[a] 4 Å	-	58
10	Cs_2CO_3	-	CuI /1,10-phén[b]	52
11	-	-	Ag_2CO_3[c]	-

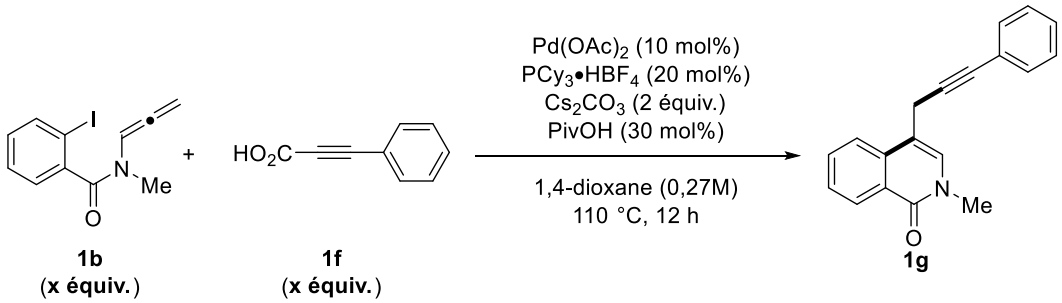
[a]TM = Tamis moléculaire. [b]CuI (10 mol%) et 1,10-phénanthroline (10 mol%). [c]Ag_2CO_3 (2 équiv.)

Tableau 34 : Influence de la base, des additifs et co-catalyseurs

Par la suite, l'influence de la base, des additifs et d'une catalyse coopérative a également été étudiées (Tableau 34). Il émerge de cette étude que la nature du contre-ion de la base carbonatée a une influence déterminante dans le bon déroulement de la réaction (Entrées 1-3, Tableau 34). L'utilisation de K_2CO_3 ou de Na_2CO_3 au lieu du Cs_2CO_3 entraine une chute importante du rendement. Il est important de noter que la substitution par du CsF, ou par des bases aminées (DBU, pyridine) du carbonate de césium défavorise considérablement la réaction en cascade et favorise la formation du produit de protodécarboxylation de l'acide (Entrées 5-7, Tableau 34). Ainsi, la formation du propiolate de césium s'avère primordiale pour l'étape d'extrusion du CO_2.

A ce stade, nous nous sommes tournés vers une étude sur l'influence du tamis moléculaire ainsi que sur l'ajout de l'acide pivaloïque comme additifs. De façon surprenante, l'ajout de tamis moléculaire, connu dans la littérature comme additif pour éviter la réaction secondaire de protodécarboxylation de l'acide correspondant,[77a-c] s'est révélée dans notre cas pénalisant (Entrée 9, Tableau 34). Compte tenu des résultats obtenus lors de l'étude de l'allylation (Chapitre 2) et de la réaction en cascade (Chapitre 3), l'introduction d'acide pivaloïque en quantité catalytique a également été testée et a permis l'obtention de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone **1g** avec un rendement de 73% (Entrée 8, Tableau 34). Enfin, nous avons cherché à voir l'influence de la catalyse coopérative, [Pd]/[Cu] et [Pd]/[Ag], lors de la réaction en cascade dans le but de faciliter l'étape d'alcynylation décarboxylante (Entrées 10-11, Tableau 34). Il s'avère que la co-catalyse [Pd]/[Cu] diminue légèrement le rendement alors qu'en présence de carbonate d'argent le produit désiré n'est pas obtenu et seul le produit de protodécarboxylation est observé. Ceci peut s'expliquer soit par une non concomitance des deux cycles catalytiques ou par le fait que l'acétylure d'argent ou de cuivre soient sujets aux réactions de protodémétallation.

Pour tenter d'améliorer le rendement de la réaction, une étude de la stœchiométrie des réactifs a été réalisée (Tableau 35). Il apparaît que l'augmentation en quantité d'acide de 1.5 à 2 équivalents est pénalisante pour le bon déroulement de la réaction en cascade. En accord avec les résultats obtenus pour la réaction en cascade développée dans le chapitre 3, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique des deux réactifs a conduit à une chute de 8 points de rendement (Entrée 4, Tableau 35). En revanche, l'inversion du ratio, un équivalent d'acide propiolique **1f** pour deux d'allènamide **1b**, a permis d'accroître le rendement à 89% (Entrée 3, Tableau 35), mettant en évidence que la dégradation de l'allènamide est un facteur limitant l'efficacité de la réaction.



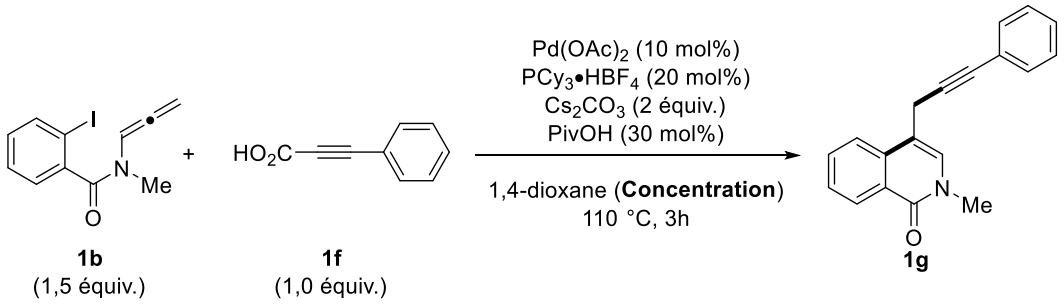
Entrée	Allènamide (x équiv.)	Acide propiolique (x équiv.)	Rendement (%)
1	1	1,5	73
2	1,0	2,5	63
3	1,0	1,0	63
4	1,5	1,0	89

Tableau 35 : Influence du nombre d'équivalent d'acide propiolique sur la réaction

Basé sur notre expertise dans le domaine des couplages décarboxylant et sur l'étude du groupe de Studer,[177] il a été démontré que la concentration du milieu réactionnel avait une

[177] Kloter, F.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2473.

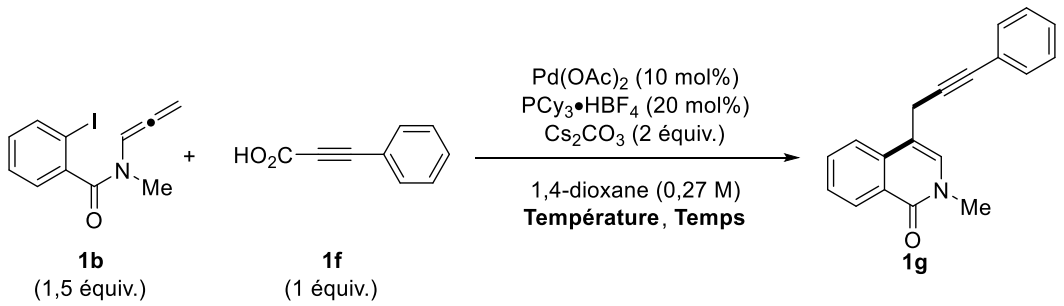
importance sur le couplage décarboxylant.[77c] En variant ce paramètre, il a été constaté que l'augmentation de la concentration ainsi que sa diminution conduisait à une diminution du rendement. Ainsi la concentration initialement fixée de 0,27 mol.L^{-1} est optimale pour la réaction en cascade envisagée (Entrée 2, Tableau 36).



Entrée	Concentration (mol.L^{-1})	Rendement (%)
1	0,41	74
2	0,27	89
3	0,20	66

Tableau 36 : Influence de la concentration sur la réaction

Afin d'affiner notre optimisation, une étude cinétique ainsi que l'influence de la température sur la réaction ont été décrites dans le Tableau 37. Nous avons constaté que la réaction en cascade impliquant l'interception du palladium η^1–allyle par couplage décarboxylant d'acides propioliques en étape de terminaison est beaucoup plus rapide que la cascade étudiée dans le chapitre 3 de ce manuscrit (Entrée 1-4, Tableau 37). En effet, le rendement isolé optimal obtenu précédemment après 12 h de 89% est équivalent à celui obtenu après 3 heures de réaction (Entrée 2, Tableau 37). De plus, la diminution de la température du milieu réactionnel de 110 °C à 90 °C défavorise la réaction en cascade et une conversion incomplète est observée (Entrée 5, Tableau 37).

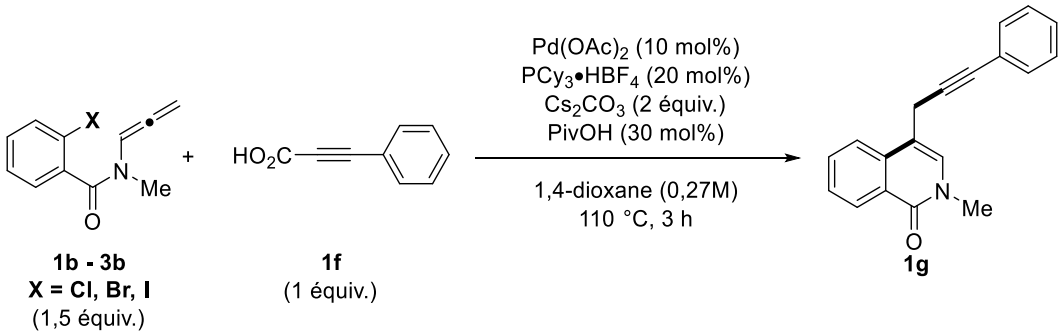


Entrée	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	12	110	89
2	3	110	88
3	2	110	85
4	1	110	77
5	3	90	59

Tableau 37 : Etude cinétique de la réaction en cascade et influence de la température

En dernier lieu, nous avons entrepris d'évaluer différents partenaires halogénés **1b**-**3b** (Tableau 38). En présence du dérivé chloré **3b**, seul le produit départ **3b** est récupéré,

démontrant ainsi que l'addition oxydante de la liaison carbone-chlore sur le palladium n'a pas lieu dans ce cas (Entrée 1, Tableau 38). Enfin, le dérivé bromé **2b** s'est quant à lui révélé moins efficace que le composé iodé, conduisant à un rendement de 46% contre 89% (Entrées 2-3, Tableau 38). Il est important de mentionner ici que cette réaction en cascade a pu être reproduite en utilisant simplement un montage à reflux et à l'air ambiant avec un rendement de 80% en présence l'allènamide iodé (Entrée 4, Tableau 38).



Entrée	Halogène	Rendement (%)
1	Chlore (**3b**)	-
2	Brome (**2b**)	46
3	Iode (**1b**)	89
4[a]	Iode (**1b**)	80

[a] Réaction réalisée à l'air ambiant, avec un montage de reflux

Tableau 38 : Etude de l'influence de la liaison carbone-halogène sur la réaction en cascade

III. 1. b. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec le 2-iodo-*N*-méthyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzamide

L'influence des effets électroniques exercés par les substituants électro-donneurs et -attracteurs sur la partie aromatique des acides phénylpropioliques a été examinée. Les résultats de l'ensemble des interceptions de l'intermédiaire π-allyl palladium ainsi exécutés sur une large gamme d'acides propioliques avec le dérivé iodo-benzallènamide **1b** sont rassemblés dans le Schéma 147. Toutes les cascades se sont révélées fructueuses indépendamment de la nature électronique de l'atome ou groupement. En effet, les résultats obtenus lors du processus de carbopalladation/allylation décarboxylante d'alcynes en 1(*2H*)-isoquinoléïnones **1g**, **2g** et **3g** sont compris entre 74 et 89% de rendement respectivement. Cependant une légère diminution de ce dernier est observée avec le groupement trifluorométhyle (Schéma 147). Par ailleurs, nous avons observé que le remplacement du noyau aromatique de l'acide propiolique par un groupement alkyl ou silylé n'a pas conduit à une perte de la réactivité. Dans ces deux cas, les composés cyclohexyle **5g** et triisopropylsilyle **6g** ont été obtenus avec un rendement de 76 et 80% respectivement. De même, la méthodologie a pu être étendue à l'utilisation d'acide propiolique hétérocyclique pour conduire au produit **7g** avec un rendement de 73%

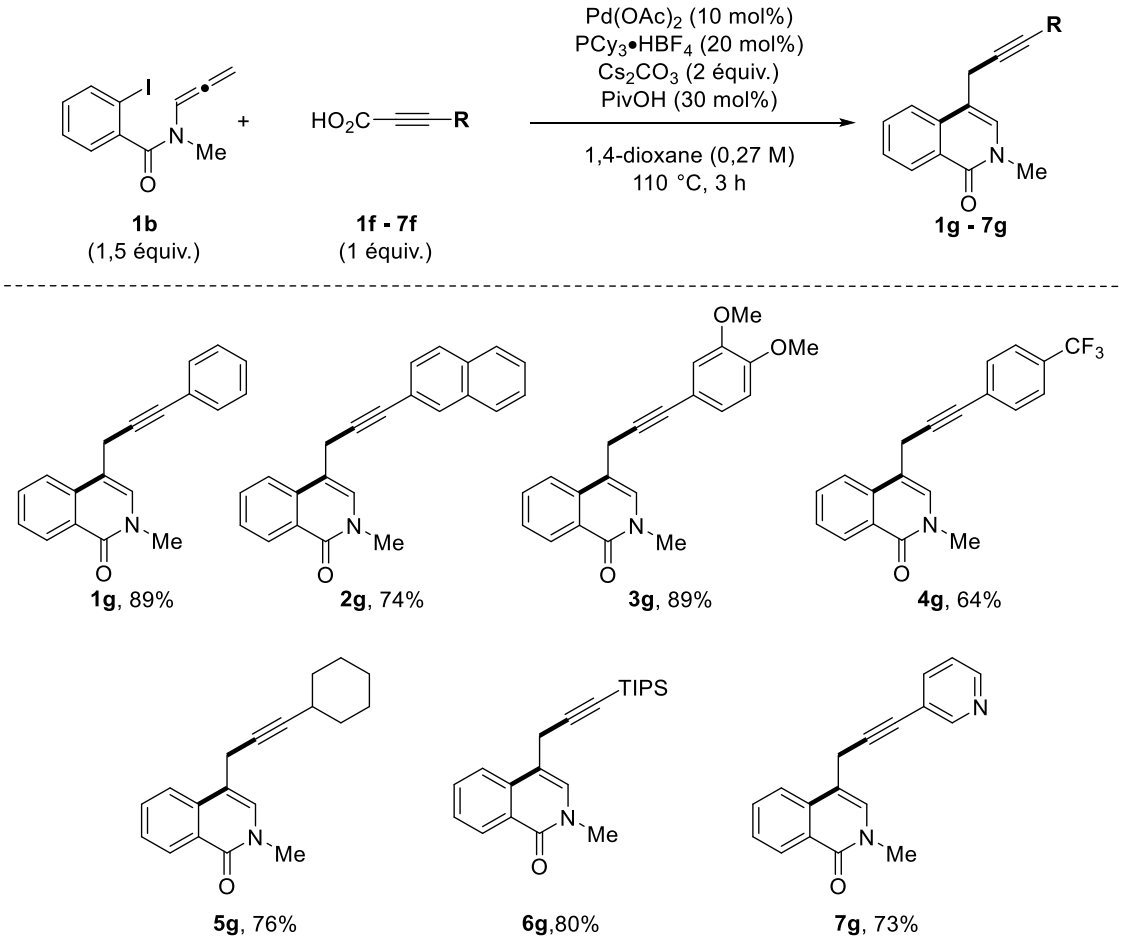


Schéma 147 : Réaction en cascade de type C-X / C-CO_2H impliquant un pivot allènamide avec plusieurs acides propioliques

III. 1. c. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec différents 2-iodo-*N*-méthyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)arylamide

Dans un premier temps, l'étude a été tout naturellement poursuivie vers l'examen du couplage d'acide propioliques **1f** avec un panel de 2-iodo-*N*-méthyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)arylamide (**4b** ,**7b** et **13b**) (Schéma 148a). De bons rendements compris entre 73 et 75% sont obtenus, lorsque la partie aromatique des dérivés iodobenzallènamides est substituée par un groupement méthylé ou un atome de chlore en position *ortho* ou *méta* de l'iode. Or, si celui-ci est substitué par un atome de fluor en *para* de la liaison carbone-iode, une perte de réactivité est observée et dans ce cas le rendement est de 32%. Par la suite, nous avons voulu évaluer l'influence des effets électroniques des substituants portés sur les deux noyaux aromatiques des partenaires de couplage. Les résultats de la cascade envisagée sont présentés dans le Schéma 148b. Il apparaît que la double substitution des parties aromatiques des deux partenaires de couplage n'a pas d'influence sur les performances de la cascade puisque quatre 1(*2H*)-isoquinoléïnone acétylé **11g**, **12g**, **13g** et **14g** ont été préparés avec des rendements compris entre 59 et 79% de rendement.

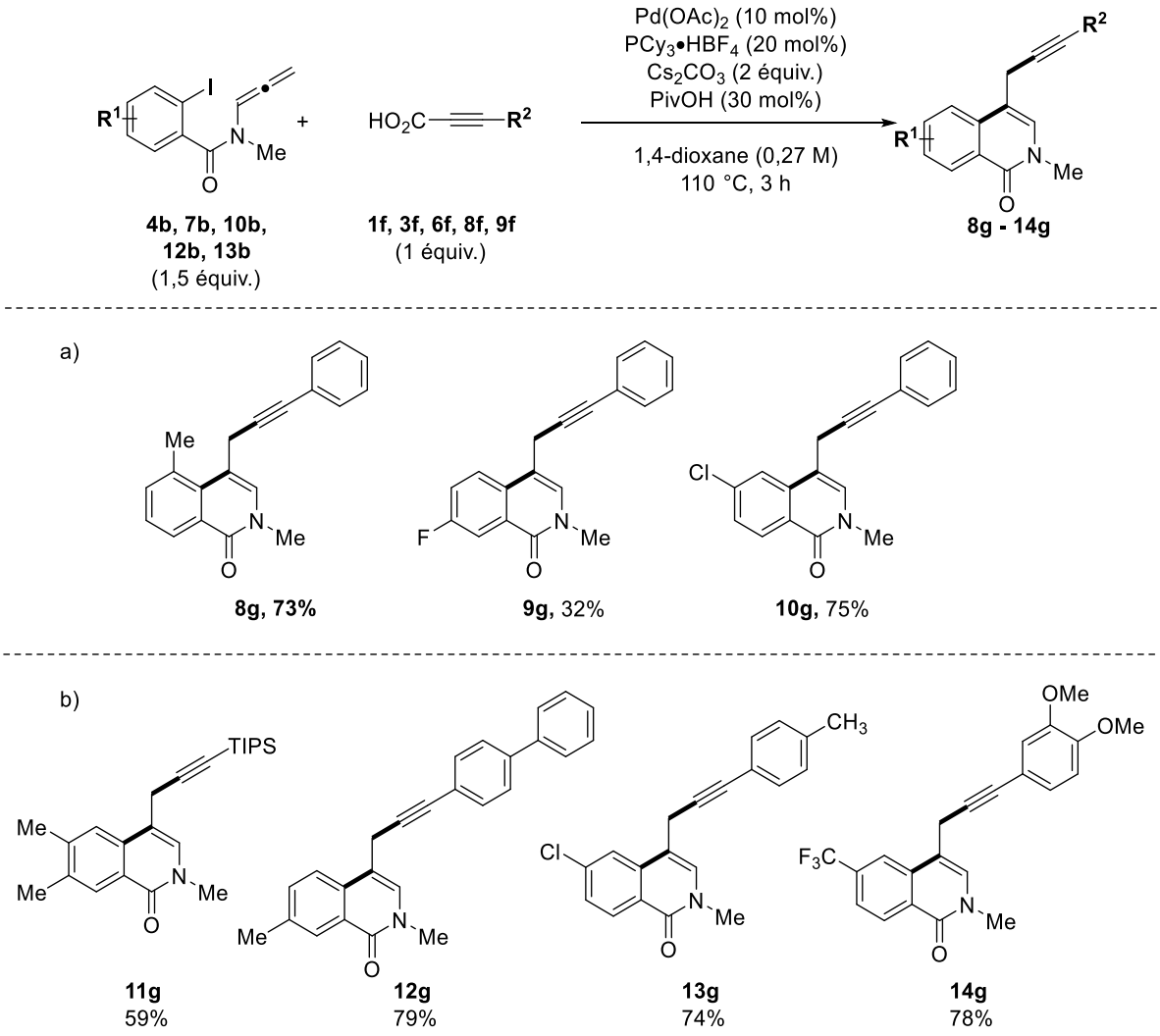
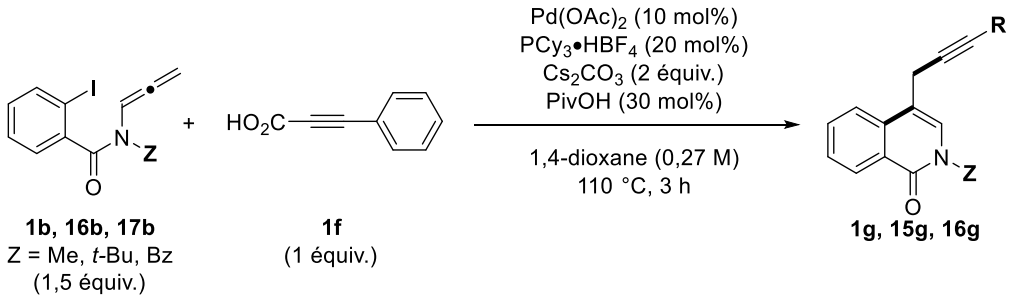


Schéma 148 : Variation des substituants de l'allènamide iodé et de l'acide propiolique

III. 1. d. Réaction en cascade en présence de différents acides propioliques avec le 2-iodo-*N*-alkyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzamide

Après l'exemplification en présence de dérivés 2-iodo-*N*-méthyl-*N*-(propa-1,2-dièn-1-yl)benzamide, ci-avant, deux groupements protecteurs labiles sur l'atome d'azote de l'allènamide précurseur du noyau 1(*2H*)-isoquinoléïnone (**16b** et **17b**) ont été testés (Tableau 39). Malheureusement, dans nos conditions optimisées, les produits désirés **17g** et **18g** n'ont jamais été obtenus. Dans ces deux cas de figure les réactifs de départ ont été trouvé inchangés dans le brut réactionnel et ces résultats sont similaires à ceux observés lors de la réaction en cascade impliquant une fonctionnalisation directe C-H d'hétérocycles (Voir Chapitre 3).



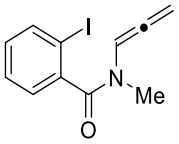
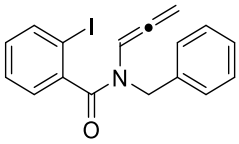
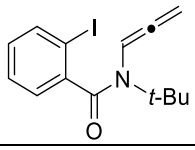
Entrée	Allènamide	Rendement (%)
1	**1b** 	89% (**1g**)
2	**16b** 	0% (**15g**)
3	**17b** 	0% (**16g**)

Tableau 39 : Modification du groupement protecteur de l'atome d'azote de l'allènamide et influence sur la réaction en cascade

III. 1. e. Extension de la méthodologie de construction/alcynylation décarboxylante d'indole

Grâce aux succès obtenus en série 1(*2H*)-isoquinoléïnone, une autre famille d'allènamide précurseur d'indole (**22b**, **23b** et **24b**) a été évaluée dans la réaction en cascade avec des acides propioliques catalysée par le palladium (Schéma 149). De façon intéressante, le premier essai dans les conditions expérimentales préalablement optimisées et établies en série 1(*2H*)-isoquinoléïnone s'est révélé concluant puisque le produite de la cascade **17g** a été obtenu avec un rendement de 78%. Face à ce bon résultat, la double substitution des parties aromatiques des deux partenaires de couplage a été testée. Il en résulte que celle-ci n'influence en aucun cas la performance de la réaction car les produits indoliques désirés **20g**, **21g**, **22g** et **23g** sont obtenus avec des rendements très satisfaisants compris entre 73 et 92%.

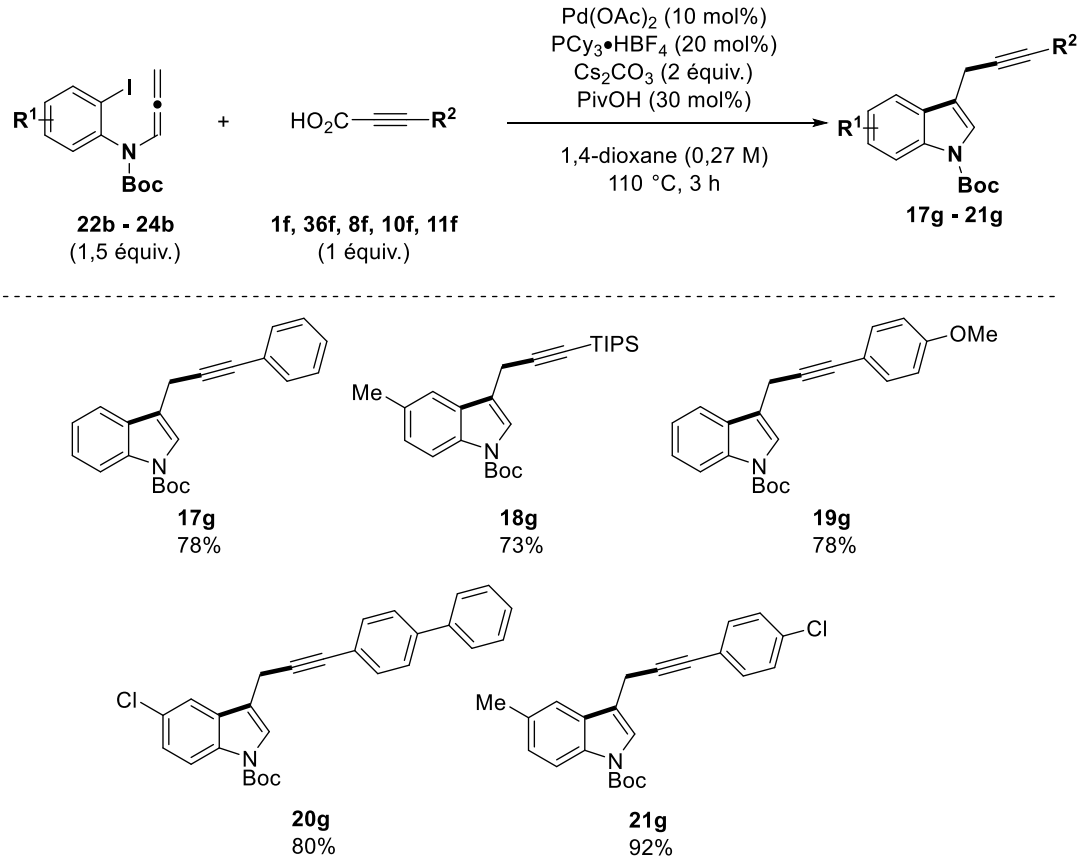


Schéma 149 : Extension de la méthodologie à la synthèse de divers indoles fonctionnalisés par différents alcynes

IV. Conclusion

Au cours de cette étude, l'incorporation d'un processus de décarboxylation-métallation au sein de la réaction en cascade en aval de la séquence de construction / fonctionnalisation d'hétérocycles a été mise au point. Cette méthodologie représente la première cascade impliquant une étape de carbopalladation sur un pivot allènamide suivie de l'interception du complexe π-allyle palladium par couplage décarboxylant en présence d'acides propioliques. Elle est résumée sur le Schéma 150.

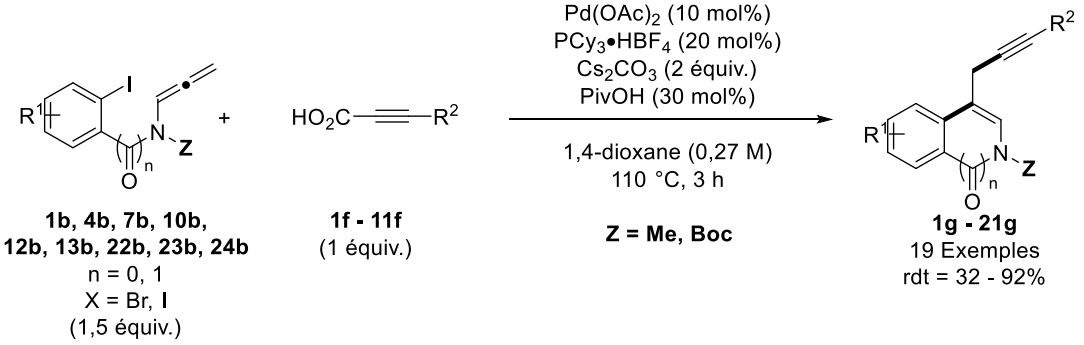


Schéma 150 : Réaction en cascade de construction/fonctionnalisation d'1(2H)-isoquinoléïnones et d'indoles par interception du complexe π-allyle palladium par un processus de décarboxylation-métallation

D'un point de vue générale, ce travail a conduit au développement d'un nouveau concept, à la fois de diversification structurelle et fonctionnelle en construction/fonctionnalisation d'hétérocycles. Ce dernier a reposé sur la construction d'un panel d'hétérocycles à 5 où 6 chaînons, indole et 1(*2H*)-isoquinoléïnone, en présence d'un pivot allènamide, et de l'interception régiosélective du complexe π-allyle palladium par de nouveaux agents de fonctionnalisation, les acides propioliques **1-11f**, possédant un haut potentiel d'aménagement fonctionnel. De plus, cette méthodologie représente une technique alternative d'introduction de groupement hétérobenzylé sur une triple liaison pour l'assemblage de nouvelles liaisons carbone-carbone sur des alcynes, lequel reste un défi à ce jour.

La suite directe de ces travaux sera l'extension de cette méthodologie à la génération *in situ* des allènamides par la séquence mise au point dans le chapitre 3 de ce manuscrit (Schéma 151).

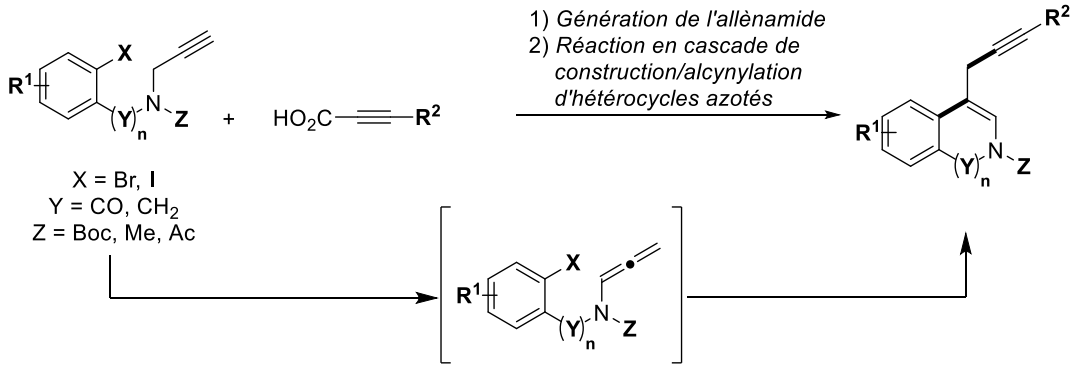


Schéma 151 : Perspectives de ce projet de recherche

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Dans le contexte actuel de volonté de développement de nouvelles stratégies de synthèses moléculaires économes en atome et en étapes utilisant des réactifs facile d'accès, le travail de thèse a eu pour objectif général l'incorporation dans les séquences réactionnelles pallado-catalysées de construction des grandes familles d'hétérocycles que sont l'indole, les 1(*2H*)-isoquinoléïnone, isoquinoléïne à partir d'allènamides de Grigg, de réactions très contemporaines de fonctionnalisation directe de liaison C-H d'hétérocycles et d'énamides, *en collaboration avec l'équipe du Professeur Isabelle Gillaizeau de l'université d'Orléans*, puis C-CO_2H d'acides propioliques. Le principe général méthodologique est présenté dans le Schéma 152.

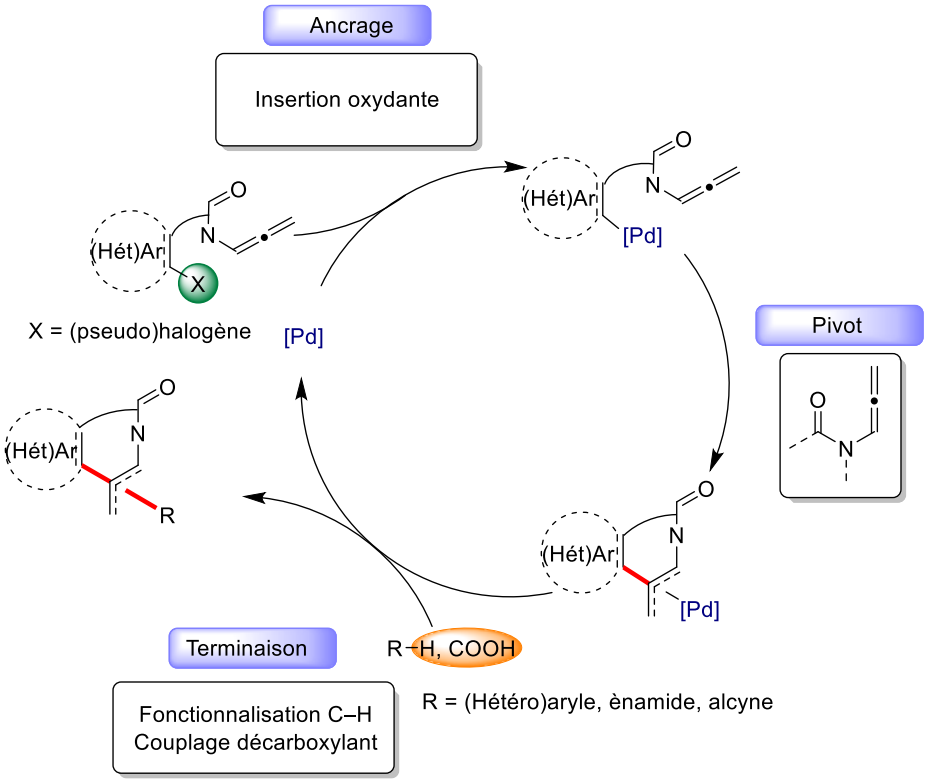


Schéma 152 : Principe général de la méthodologie de cascade

Une première phase des travaux a été axée sur une étude exhaustive de préparation de plusieurs familles d'*ortho*-halogénobenzallènamides décrite dans le **chapitre 1**. La stratégie synthétique adoptée repose sur l'isomérisation d'amides propargyliques par traitement au *t*-BuOK, qui s'est révélée être la base la plus versatile. Deux traitements, l'un stœchiométrique à basse température (-78°C) et l'autre catalytique (30% mol) à température ambiante sur une très courte période de quelques minutes ont été évalués. La première série d'allènamides ainsi préparée en vue de l'étude future d'obtention d'1(*2H*)-isoquinoléïnone, d'indole, de (*2H*)-isoquinoléïnes et d'isoquinoléïnes hétéroarylés est présentée dans le Schéma 153.

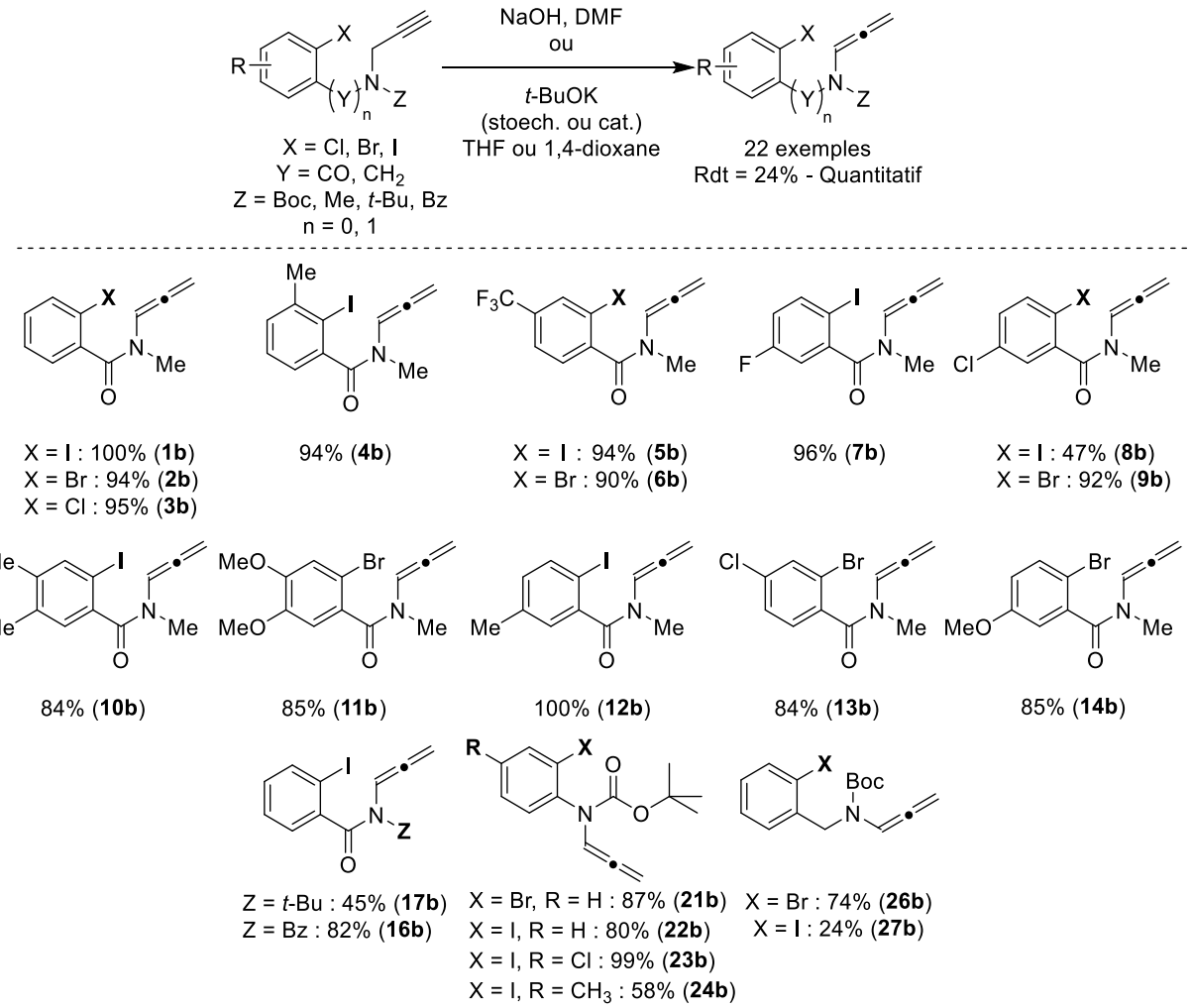


Schéma 153 : Benzallènamides synthétisés, avec une substitution variable

La seconde phase préparatoire développée dans le **chapitre 2** vers l'objectif général d'évaluation de nouvelles séquences pallado-catalysées de construction/hétéroarylation d'hétérocycles, issus d'allènamides, est présentée dans le Schéma 153. Elle a consisté naturellement à évaluer préalablement la capacité du complexe π-allylpalladium conjugué à un atome d'azote, issu des processus de carbopalladation intramoléculaire d'allènamides de Grigg, pour réaliser l'allylation directe de liaison C-H d'hétérocycles. Ainsi, les conditions de catalyse optimales d'allylation directe de la liaison C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole avec la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c** sont présentées dans le Schéma 154. Les 1(*2H*)-isoquinoléïnones halogénés analogues ont dû être écartés de l'étude en raison de leur forte instabilité. De façon importante, la réaction d'allylation directe s'est révélée régiospécifique conduisant spécifiquement à l'obtention de l'1(*2H*)-isoquinoléïnone hétéroarylée en position 4. Ceci sans qu'aucune formation du régioisomère d'hétéroarylation en position α ne soit observée, ainsi qu'au cours de la variation de l'ensemble des paramètres réactionnels (solvant, base, ligand, température et adjuvant).

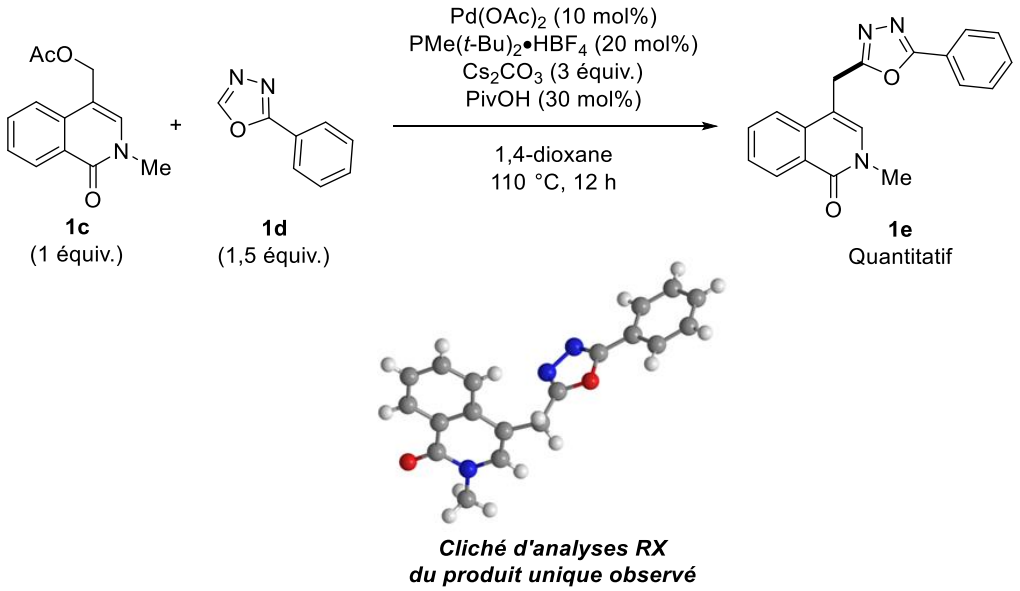


Schéma 154 : Conditions optimales mises au point lors de l'étude de l'allylation directe de la liaison C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole

La méthodologie s'est ensuite avérée très robuste puisque les mêmes conditions catalytiques ont pu être employées avec succès pour les couplages de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c**, avec d'une part une large gamme de 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles et d'autre part plusieurs 1,3-diazoles et un arène à fort caractère acide tels que le benzoxazole, les esters oxa(thia)zole-4-carboxylates ainsi que le pentafluorobenzène. Cette extension de la gamme d'hétérocycles a simplement été opérée par simple substitution du solvant, le 1,4-dioxane, par le toluène ou le DMF et en utilisant pour le couplage du pentafluorobenzène une co-catalyse au cuivre (I) (Schéma 155).

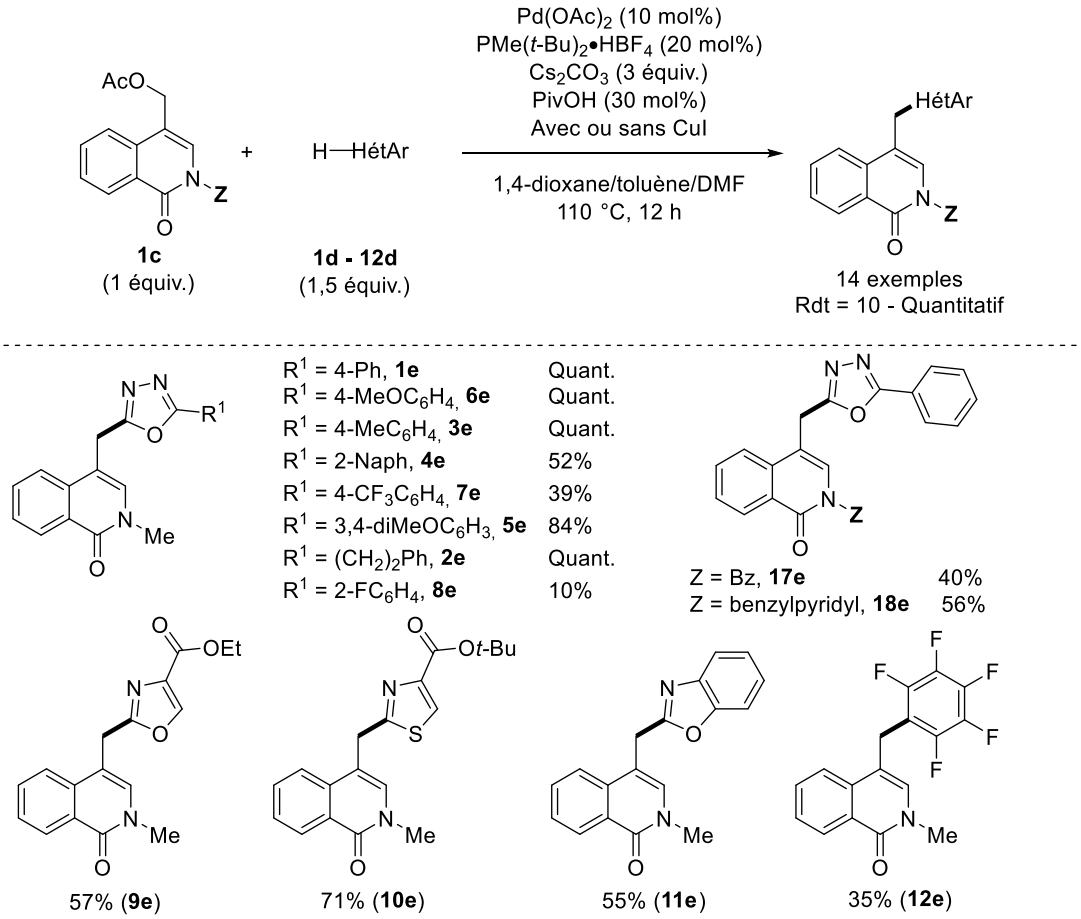


Schéma 155 : Méthodologie de synthèse d'1(2H)-isoquinoléïnones (hétéro)arylées

Par ailleurs, au regard des connaissances actuelles des modes de métallation-catalytique de réactions de fonctionnalisation directe de la liaison C-H des hétérocycles pallado-catalysée sous activation basique, l'analyse de l'ensemble des observations expérimentales obtenues au cours (i) de l'étude préliminaire pour la détermination des paramètres expérimentaux de la réaction d'allylation C-H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole avec **1c**, révélant une meilleure performance réactionnelle avec les bases Cs_2CO_3, K_3PO_4 et DBU et dans une moindre mesure le K_2CO_3, (ii) de l'étude de l'extension de la réactivité aux d'hétérocycles limitée aux 1,3-diazoles et un arène à fort caractère acide, (iii) la régiospécificité de la réaction d'allylation, (iv) l'effet néfaste de l'emploi du co-catalyseur CuI pour les 1,3-diazoles, permet de privilégier à ce stade de nos connaissances le mode de métallation-déprotonation non concertée (MDnC) qui interviendrait à partir d'une complexe η^1 π-allylpalladium pour la réaction d'allylation C-H (Schéma 156). Par contre, une catalyse coopérative Pd^0/Cu^I ou une attaque externe à la sphère catalytique (de type « externe à la sphère de coordination du métal » ou « outter-sphere ») restent envisageable pour expliquer la réactivité exacerbée du pentafluoroarène en présence du CuI.

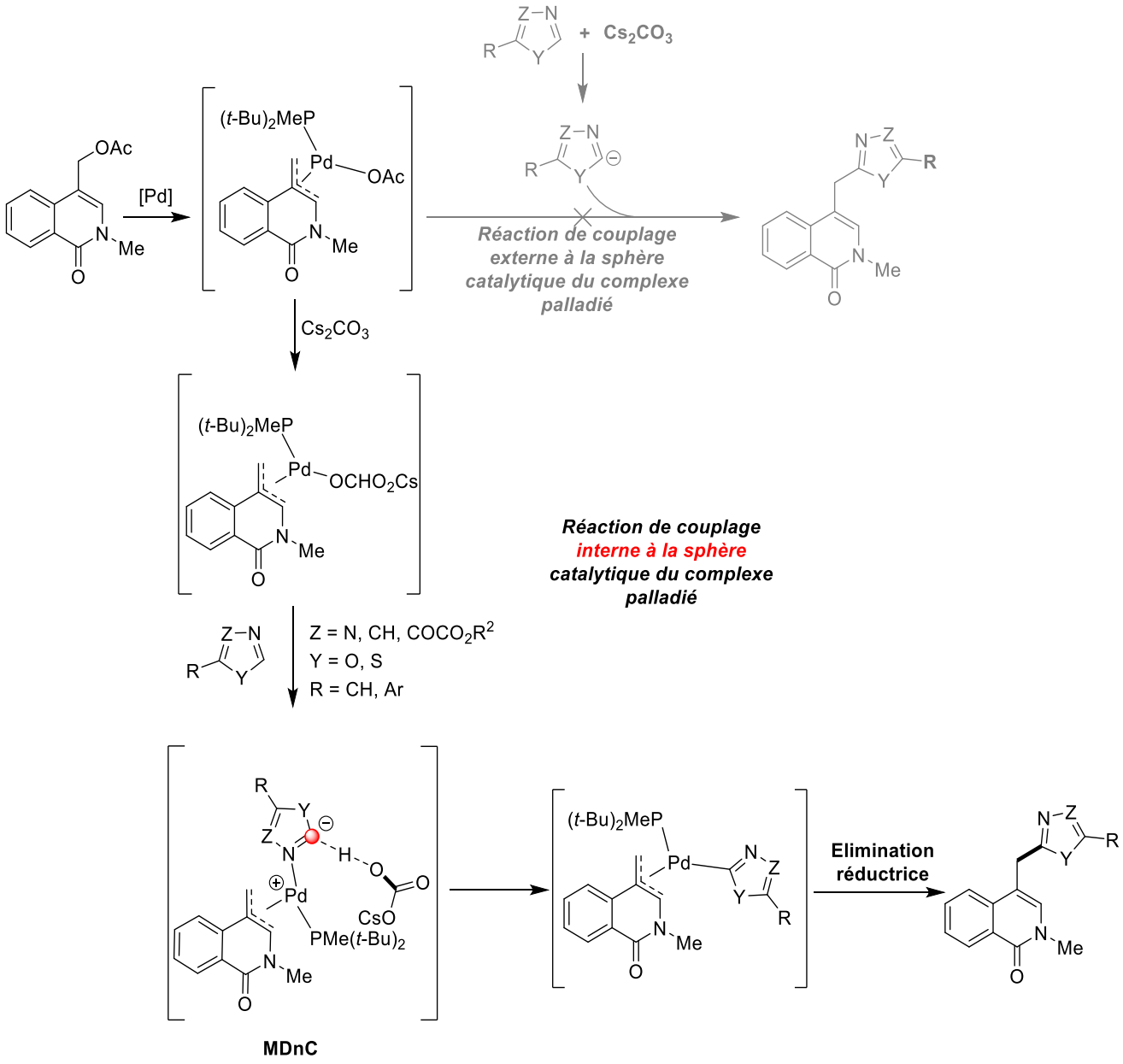


Schéma 156 : Mécanisme proposé pour l'allylation de la liaison C-H des 1,3,4-diazoles et 1,3-azoles à caractère acide

Les deux premières études préliminaires (chapitre 1 et 2) ont donc posé les bases synthétiques pour conduire dans une troisième phase des travaux, exposée dans le **chapitre 3**, le projet général de développement de nouvelles séquences pallado-catalysées de construction/fonctionnalisation d'hétérocycles azotés à partir d'*ortho*-halogénobenzallènamides en utilisant des hétérocycles et le pentafluorobenzène comme partenaires de couplage.

Ainsi, une première méthodologie générale de préparation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones hétéroarylées a été envisagée. La catalyse optimisée pour la réaction d'allylation C-H précédente a pu être strictement reprise avec les mêmes variations de conditions opératoires effectuées pour l'introduction d'une part de 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles puis du benzoxazole et des esters oxa(thia)zole-4-carboxylates et enfin du pentafluorobenzène (chapitre 2). L'ensemble

des résultats sont exposés dans le Schéma 157, (Equation a). La méthodologie a été ensuite immédiatement évaluée à partir des deux allènamides dérivés de l'ortho-iodo aniline et benzylamine pour la construction/hétéroarylation d'un indole **24e** et d'une 1(*2H*)-isoquinoléïne **25e** en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole comme partenaire couplage (Schéma 157, Equation a).

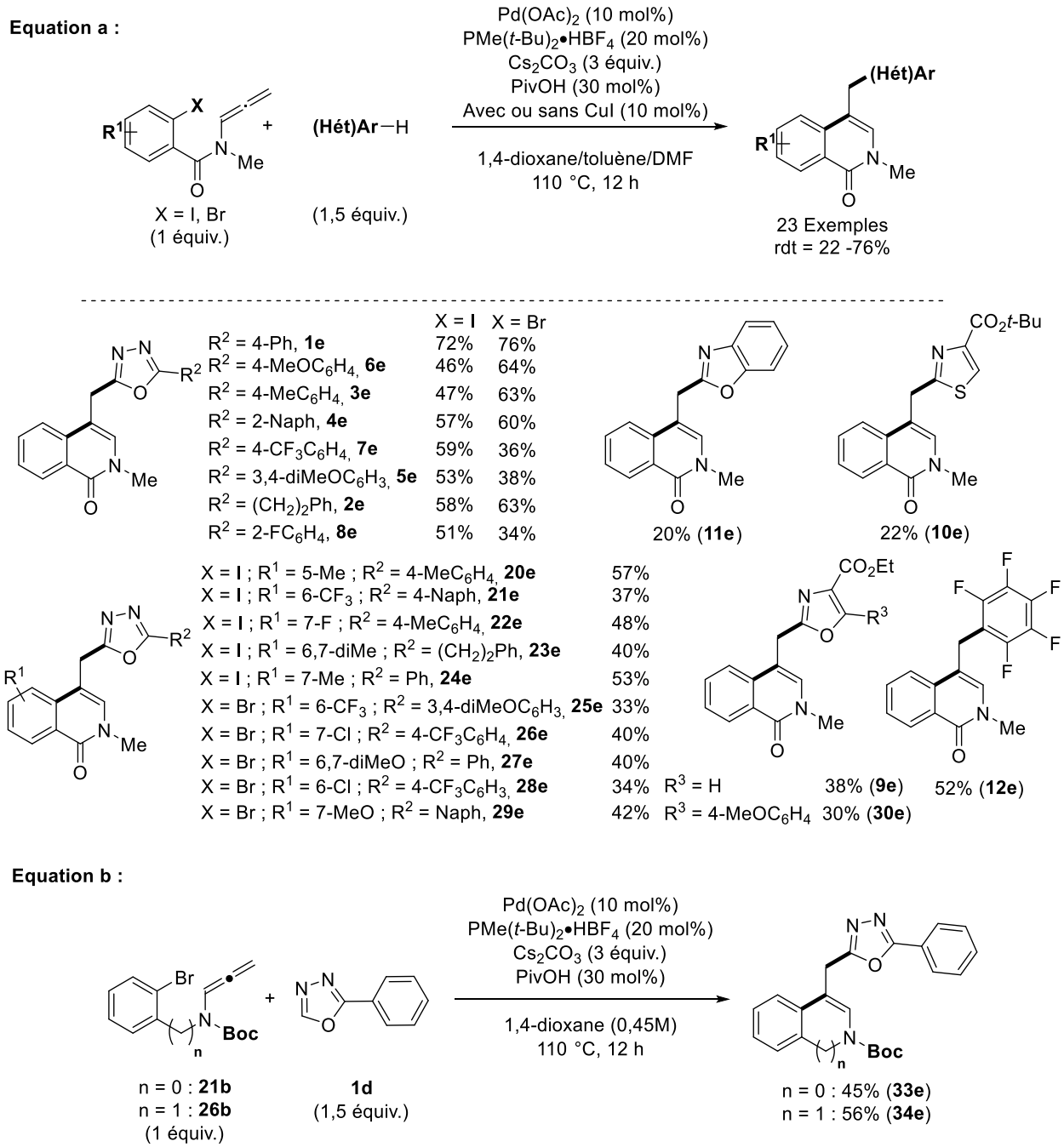


Schéma 157 : Extension de la méthodologie à la synthèse d'1(2H)-isoquinoléïnones et fonctionnalisées par des (hétéro)aromatiques, avec des substituants variés

Afin d'étendre plus en avant la cascade réactionnelle à l'obtention d'hétérocycles de taille variable diversement hétéroarylés, un protocole expérimental simplifié conduit en un seul pot de construction/hétéroarylation d'hétérocycles azotés à partir des précurseurs des

allènamides, les amides propargyliques, a été étudié. Après avoir vérifié l'inefficacité des conditions catalytiques optimales pour opérer directement la cascade réactionnelle à partir de l'*ortho*-iodo-*N*-méthyl-*N*-propargylbenzamide **1b**, en impliquant la fonction alcyne comme fonction pivot ou par génération *in situ* de l'allènamide correspondante, un protocole séquencé de génération préalable de l'allènamide par traitement éclair au *t*-BuOK suivie de la mise en œuvre dans le même pot de la cascade pallado-catalysée a été mis au point avec succès. Une première étude exhaustive de construction/hétéroarylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones et d'indoles en utilisant les 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles puis le benzoxazole et les esters oxa(thia)zole-4-carboxylates et enfin le pentafluorobenzène comme partenaires de couplage est présentée dans le Schéma 158. La production de 1(*2H*)-isoquinoléïne convertie en isoquinoléïne a été également effectuée avec succès en ajoutant une séquence réactionnelle de déprotection/oxydation.

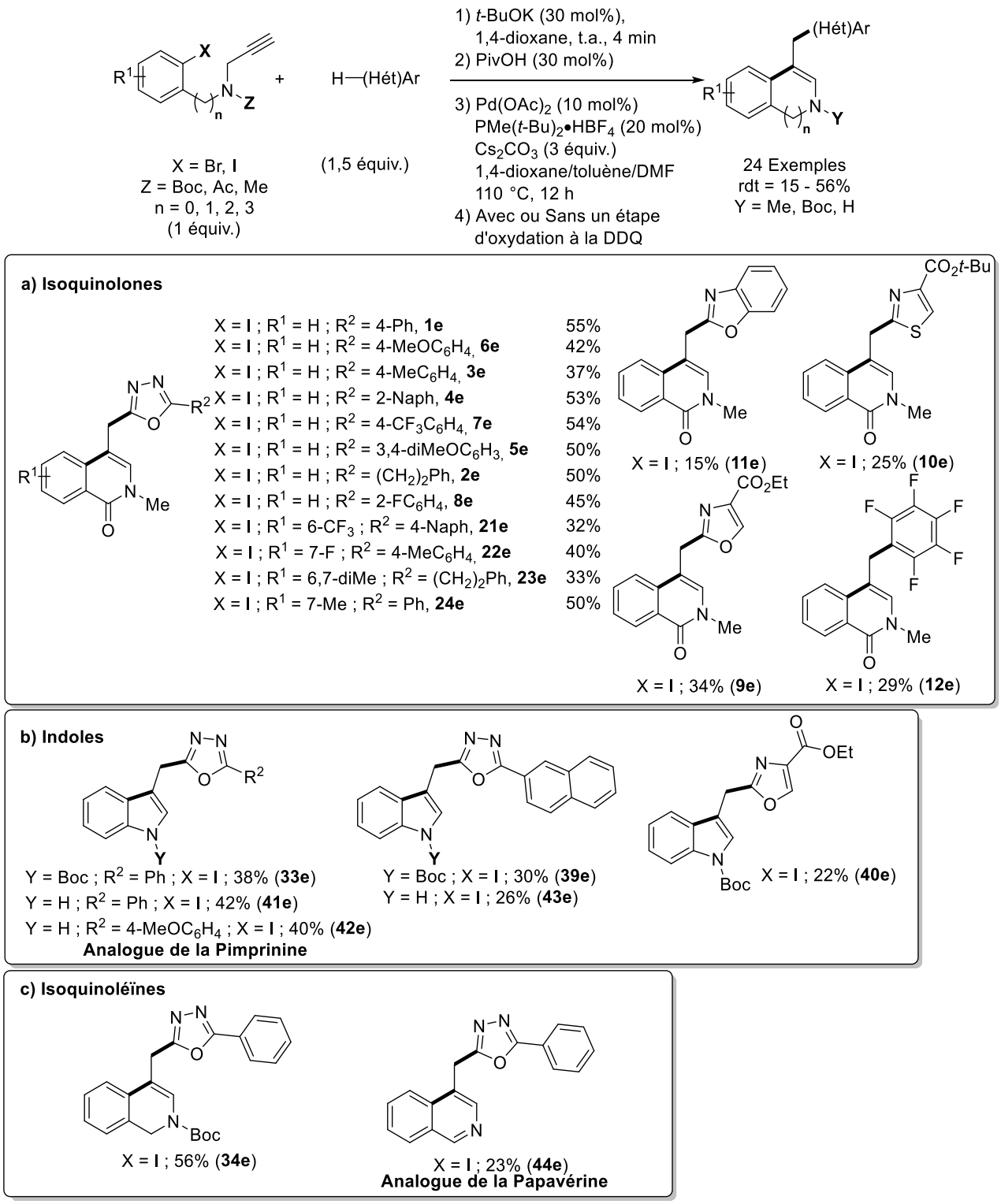


Schéma 158 : Etendue de la méthodologie de génération d'allènamide en un seul pot pour la construction/hétéroarylation de noyaux 1(2H)-isoquinoléïnones, indoles, et isoquinoléïnes

Forts des succès précédents, le protocole séquencé de construction/hétéroarylation d'1(*2H*)-isoquinoléïnones, d'indoles et d'isoquinoléïnes hétéroarylés à partir des *ortho*-halogénobenzamides *N*-propargylées correspondantes a été finalement confronté à un challenge supplémentaire, à savoir la production de benzo-(*2H*)-azépines et benzo-(*2H*)-azocines diversement hétéroarylés. A ce jour, trois réactions ont pu être réalisées avec succès,

elles sont présentées dans Schéma 159 en utilisant le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **1d** et l'ester thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle.

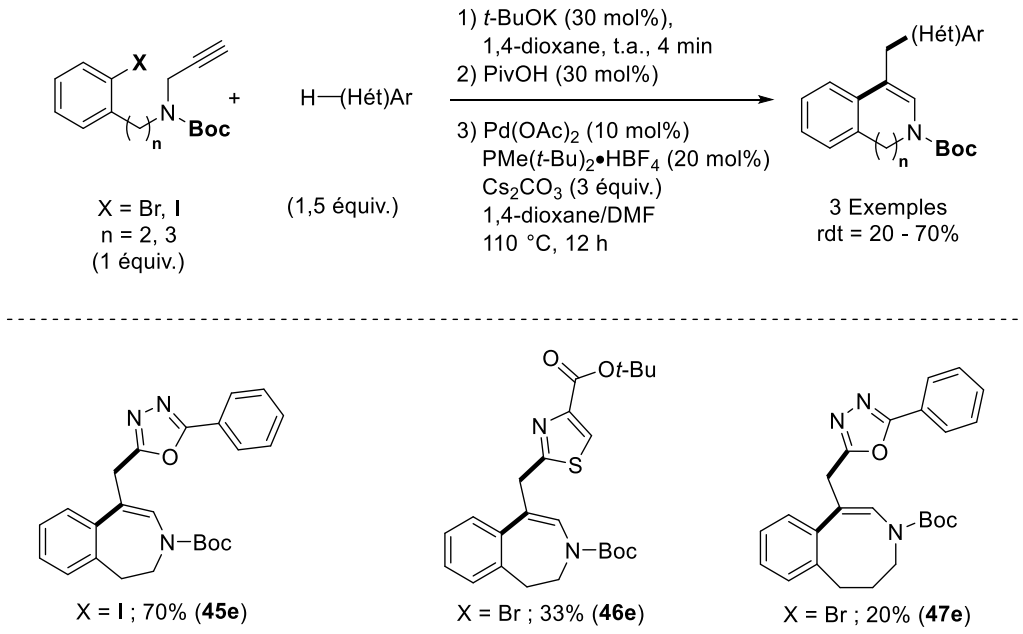


Schéma 159 : Etendue de la méthodologie de génération d'allènamide en un seul pot pour la construction/hétéroarylation de noyaux benzo-(2H)-azépines et benzo-(2H)-azocines

Les derniers travaux de thèse développés dans le **chapitre 4** ont porté sur une première évaluation d'acides propioliques comme partenaires de couplage dans la séquence de carbopalladation intramoléculaire de Grigg pallado-catalysée d'allènamides pour la construction/propargylation d'hétérocycles azotés. De façon intéressante, l'étude de construction/hétéroarylation précédente a pu être totalement transposée et en premier lieu les mêmes conditions catalytiques à l'exception du ligand, la PCy_3•HBF_4 s'étant révélee cette fois plus efficace. L'ensemble de l'étendue de la méthodologie est présenté dans le Schéma 160.

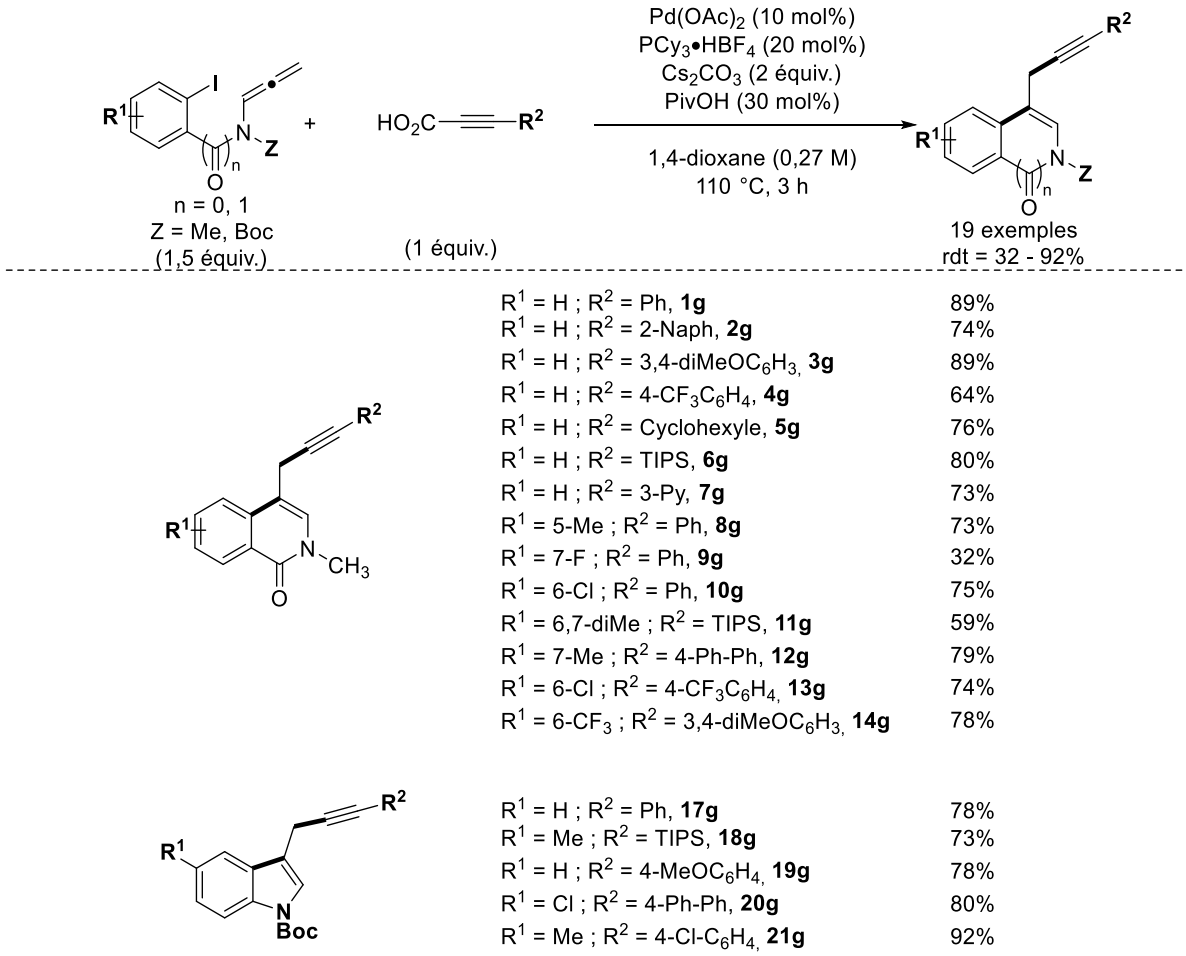


Schéma 160 : Etendue la méthodologie de construction/alcynylation de noyaux 1(2H)-isoquinoléïnones et indoles

Une première perspective de ces travaux repose sur l'extension de la fonctionnalisation des hétérocycles azotés obtenus par carbopalladation de Grigg des allènamides.

C'est dans ce contexte que, l'équipe d'Isabelle Gillaizeau de l'Université d'Orléans a préparé une série énamides cycliques que nous avons évalués de façon préliminaire dans la réaction d'allylation directe de la 4-acétoxyméthyl-*N*-méthyl-1(*2H*)-isoquinoléïnone **1c**. Toutefois ces premiers essais sont restés sans succès dans les conditions optimisées de construction / hétéroarylation en utilisant *stricto sensus* les conditions opératoires optimales. Aussi, une étude plus approfondie de variation des paramètres réactionnels voire même de la catalyse sera envisagée au sein du laboratoire Orléanais pour tenter de résoudre cette difficulté synthétique (Schéma 161).

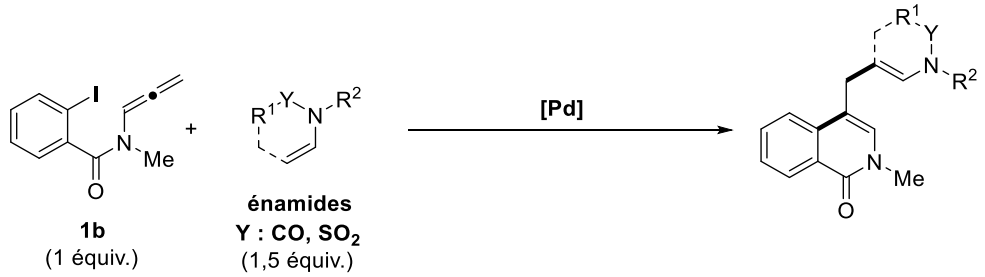


Schéma 161 : Prévision d'extension de la réaction en cascade de Grigg à la fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'énamides

En second lieu, nous envisageons également de compléter notre étude du mécanisme de l'allylation directe de la liaison C-H, vue dans le chapitre 2 de ce manuscrit, par le calcul et l'étude de valeurs DFT des états de transition possibles dans les conditions optimales de l'allylation. Ce travail sera réalisé avec l'équipe du Pr. Vincent Gandon, de l'Université Paris-Sud. Il s'agira ici de confirmer nos premières théories sur l'implication d'un mécanisme de type MDnC dans ce processus d'allylation.

Par la suite, et dans la continuité des efforts menés pour étendre la méthodologie de construction/hétéroarylation de Grigg, une troisième perspective sera d'accroître la librairie d'hétérocycles azotés générés *via* le protocole séquencé mis au point dans le chapitre 3. Différents modèles d'isoquinoléïnes, de benzo-(2*H*)-azépines et benzo-(2*H*)-azocines diversement substituées pourront être synthétisés en utilisant les divers 1,3-diazoles à caractère acide que nous avons identifié comme opérants pour l'allylation directe de leur liaison C-H (Chapitre 2) (Schéma 162).

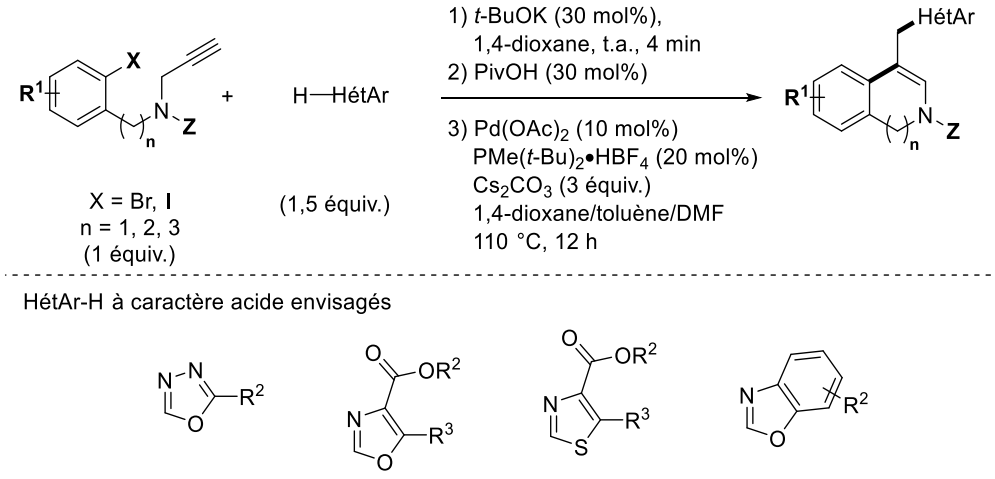


Schéma 162 : Prévisions d'extension de la méthodologie séquentielle de construction/hétéroarylation en un seul pot

En dernier lieu, la méthodologie de construction/alcynylation d'hétérocycles azotés sera étendue à la réaction séquentielle de génération d'allènamide *in situ,* développée dans le chapitre 3 pour la construction/hétéroarylation en un seul pot, ceci dans le but d'évaluer ses performances dans cette séquence pour la préparation d'1(2*H*)-isoquinoléïnones et indoles en un seul pot, puis d'envisager la construction/alcynylation d'hétérocycles azotés de plus grande taille, comme les benzo-(2*H*)-azépines et benzo-(2*H*)-azocines (Schéma 163).

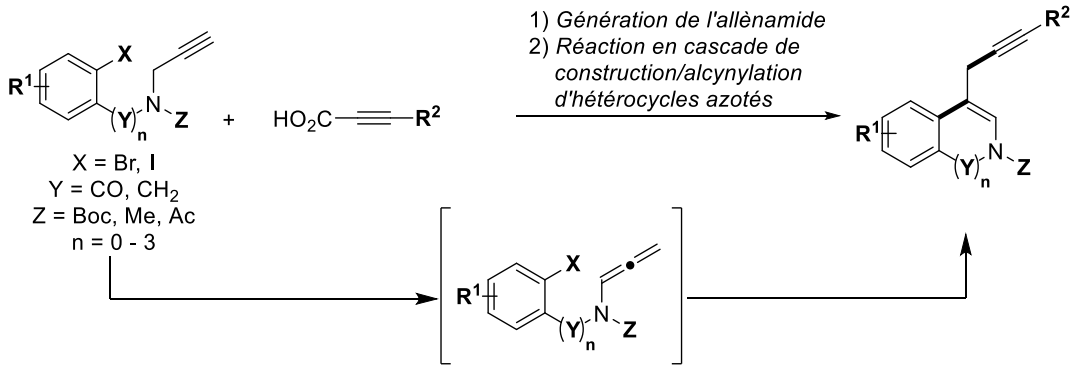


Schéma 163 : Prévision d'extension de la méthodologie de construction/alcynylation à la méthode séquentielle développée

EXPERIMENTAL SECTION

I. General procedure 195

I. 1. Solvents ans reagents 195

I. 2. Heating materials 195

I. 3. Purification 195

I. 4. Analysis 196

II. Starting materials synthesis 197

II. 1. General procedures 197

II. 2. Commercially availability 201

II. 3. Experimental part 202

II. 3. a. Synthesis of molecules **15**, **16**, **18**, **19**, **24**, **29** and **30** 202

II. 3. b. Synthesis of propargylamide **a** 205

II. 3. c. Synthesis of allènamide **b** 222

II. 3. d. Synthesis of π-allyl1(2H)-isoquinoléïnones precursors **c** 232

II. 3. e. Synthesis of heteroaromatics or énamides **d** 237

3. e. a. Heteroaromatics 237

3. e. b. Enamides 241

II. 3. f. Synthesis of 1(2H)-isoquinoléïnones, indoles, 1(2H)-isoquinoléïnones, azepines and benzo-(2H)-azocine derivated by (hetero)aromatic **e** 243

II. 3. g. Synthesis of propiolic acids **f** 266

II. 3. h. Synthesis of 1(2H)-isoquinoléïnones and indoles derivated by alkynes **g** ... 270

I. General procedure

I. 1. **Solvents ans reagents**

All Commercially available reagents were used throughout without further purification, except otherwise specified. Palladium catalysts and phosphine ligands were stored in desiccators as well as inorganics bases after drying over P_2O_5 *in vacuo* at high temperature. Extra dry solvents, as 1,4-dioxane, DMF, DMAc, DMSO were obtained from Acros Organics® in sealed bottles over 3Å or 4Å molecular sieves and stored under dried nitrogen. Other dry solvents or organics bases, as toluene, dichloromethane, diethyl ether, triethylamine, and others, were distilled over calcium hydride or potassium hydroxide.

I. 2. **Heating materials**

Thermic heating experiments were conducted with Heidolph® MR-HeiTech or IKA® RCT-Classic, using an oil bath with silicon oil.

Microwave experiments were conducted in Biotage Initiator+ microwave reactor equipped with a monomode cavity with a microwave power delivery system ranging from 0 to 850 W allowing pressurized reactions (0 to 30 bar) to be carried out in sealed glass vials (2 mL) equipped with a snap cap and a silicon septum. The temperature (0 to 300 °C) was monitored *via* a contactless infrared sensor and was calibrated with a Ruby Thermometer. Reaction time indicated corresponds to the time measured when the mixture has reached the programmed temperature.

I. 3. **Purification**

Normal phase chromatography: Chromatography columns were performed using silica gel (mesh size 60-80 mesh). TLC were performed from Merck® TLC Silica gel 60 F254 and product revealed by UV irradiation (λ = 254 nm) or revealed, if it specified, with acidic solution of $KMnO_4$, or with solution of Ninhidrin on TLC and then warmed up to high temperature.

Reversed-phase chromatography: Some purifications were carried out by flash column chromatography system, Interchim®, puriflash 430, equipped with a dual UV-Vis spectrophotometer (200–600 nm), a fraction collector (176 tubes), a dual piston pump (1 to 200 mL/min, P_{max} = 30 bar) allowing quaternary gradients and an additional inlet for air purge. Samples can be injected in solid mode, with dry loader, as celite® dry load. Using Interchim® puriflash C18-HP 15µm F0004 (4 g) flash column.

Chiral purifications in liquid chromatography were performed with SpectraSYSTEM® P1000XR and Chiralpak® IC column (10 mm x 250 mm x 5 µm). A SpectraSYSTEM® UV 100 Thermofisher® detector (manage at 230 nm) was used.

I. 4. **Analysis**

^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz. Chemical shifts (δ) are given as ppm relative to the residual solvent peak (7.26 for ^{1}H and 77.16 for ^{13}C in $CDCl_3$, or 2.50 for ^{1}H and 39.52 for ^{13}C in DMSO-d_6). Splitting patterns are indicating as follow: br: broad; s: singulet; d: doublet; t: triplet; q: quarted; qt: quintuplet; sp: septuplet; dd: doublet of doublet; dt: doublet of triplet; tt: triplet of triplet; qt: quintuplet; m: multiplet.

IR spectra were obtained with Bomen MB-100 (KBr pellet) or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectometers.

Microanalyses were carried out on the Flash 2000 series from Thermo Fisher.

Melting points were measured on a Fisher Scientific hot stage melting point apparatus and are uncorrected.

GC/MS analysis (EI, 70 eV) were performed on the Agilent GC: 6850, MS: 5975 using HP-5MS column (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm) with the following method: 50 °C (2 min) to 250 °C (15 min) with invrease of 25 °C.min^{-1}.

TLC/MS analysis were performed on CAMAG® TLC-MS Interface 2, Waters® Acquity Isocratic Solvent Manager (0.180 mL/min, ethanol + 0.1% formic acid), and Waters® AcquityQDa as QDa detector, following parameters: Probe temperature 600 °C, ESI Capillary 1 kV, Cone 25 V, and Source temperature 120 °C.

Mass analysis (ESI) were performed on a LCQ Advantage.

II. Starting materials synthesis

II. 1. General procedures

General procedure A: Substitution of amines by electrophiles: A flame-dried flask filled with argon was charged with corresponding amine (1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in DMF, and stirred, the mixture was cooled to -5 °C using an ice bath, then sodium hydride was added by portions. After 2 hours the electrophile (as Boc_2O, TsCl or propargylbromide…) was added at 0 °C, and slowly warm up to room temperature, reaction was stirred over 12 hours. After 12 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (20-40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain corresponding substituted amine.

General procedure B: Synthesis of propargylamides: A flame-dried flask filled with argon was charged with corresponding ortho halide benzoic acid (1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in dichloromethane (5-30 mL), and mixture was cooled to 0°C, then oxalylchloride was added, and DMF (0.2-0.4 mL) was added dropwise under stirring. After 2 hours, DMF (0.2-0.4 mL) was added again. Whether CO_2 emission was observed, reaction was stirred 2 more hours. Or no emission was observed, meaning that acyl chloride was synthetized. Triethylamine (3 eq.) and propargylamine (1.5 eq.) was successively added dropwise at 0°C. Warmed-up the mixture to room temperature overnight. Then saturated solution of ammonium chloride was added (20-40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (it was repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain corresponding halide propargylamide.

General procedure C: Synthesis of allenamide from corresponding propargylamide: A flame-dried flask filled with argon was charged with corresponding ortho halide propargylamide (1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in DMF (5-30 mL), and stirred, then sodium hydroxide (1.2 eq.) was added quickly. After 12 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of ammonium chloride (20-40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (it was repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain corresponding *ortho*-halide allenamide.

General procedure D: Synthesis of allenamide from corresponding propargylamide: A flame-dried flask filled with argon was charged with corresponding ortho halide propargylamide (1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in THF, and

stirred and cooled to -78 °C with an acetone and dry ice, then potassium *tert*-butoxide (2 eq.) was added quickly. After 2 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of ammonium chloride (20-40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (it was repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain corresponding ortho halide allenamide.

General procedure E: Direct C-H allylation of azoles by π-allylamide: In an oven-dried screwcaped sealed tub, under dried nitrogen and containing a magnetic stir bar, allyle precursor (1 eq.) was added, C-H partner (1.5 eq.), palladium (0.1 eq.), ligand (0.2 eq.), base (3 eq.), with or without pivalic acid (0.3 eq.) was added too. Back-filled with a flow of dried nitrogen. Solvent (1 mL) was added. The tub was sealed, and warmed up to 110 °C for 12 hours. After filtration on Celite® and concentration under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, using a mixture of appropriate solvents as eluent, to give desired pure product of allylation.

General procedure F: Cascade reaction with direct C-H allylation, using isolated allenamides: In an oven-dried screwcaped sealed tub, under dried nitrogen and containing a magnetic stir bar, allenamide (1 eq.) was added, C-H partner (1.5 eq.), palladium (0.1 eq.), ligand (0.2 eq.), base (3 eq.), with or without pivalic acid (0.3 eq.) was added too. Back-filled with a flow of dried nitrogen. Solvent (1 mL) was added. The tub was sealed, and warmed up to 110 °C for 12 hours. After filtration on Celite® and concentration under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, using a mixture of appropriate solvents as eluent, to give desired pure product of allylation.

General procedure G: Cascade reaction with direct C-H allylation, and *in situ* generation of allenamides: In an oven-dried screwcaped sealed tub, under dried nitrogen and containing a magnetic stir bar, propargylamide (1 eq.) was charged, back-filled with a flow of dried nitrogen, 1,4-dioxane was added. *t*-BuOK (0.3 eq.) was then quickly added, and mixture was stirred for 4 min. PivOH (0.3 eq.) was added to quenched *t*-BuOK, and crude was stirred for 1 min. If cascade solvent differs from 1,4-dioxane, current solvent is removed under reduce pressure. Then C-H partner (1.5 eq.), palladium (0.1 eq.), ligand (0.2 eq.), base (3 eq.), with or without CuI (0.1 eq.) was introduced. Back-filled with a flow of dried nitrogen. If solvent differ from 1,4-dioxane, solvent (1 mL) was added. The tub was sealed, and warmed up to 110°C for 12 hours. After filtration on Celite® and concentration under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, using a mixture of appropriate solvents as eluent, to give desired pure product of allylation.

General procedure H: Synthesis of propiolic acids from Lithiation way:

A flame-dried flask filled with argon was charged with ethynylaryl (1 eq.). Anhydrous THF (1 M) was then added to dissolve ethylaryl under stirring, and cooled at -78 °C with a bath of acetone and dry ice. *n*-BuLi (1.05 eq., 2.5 M in hexanes) was then added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 90 minutes followed by slowly addition of ethylchloroformate at (1.20 eq.) and subsequently warmed to ambient temperature overnight. Then, the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (aq.) (20 -40 mL) and extracted three times with

CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography on silica gel.

Resulting ethyl 3-arylpropiolate (1 eq.) was then introduced in flame-dried flask filled with argon, and then dissolved in ethanol (0.144 M). Mixture was stirred, and an aqueous sodium hydroxide solution (1 N, 3.85 eq.) was slowly added. After 2.5 h, the reaction mixture was diluted with water (50 mL). Then, mixture was washed three times with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). The aqueous phase was acidified with 20% HCl solution and was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). The combined extracts were dried over MgSO4 and concentrated under reduced pressure to deliver pure propiolic acid.

General procedure I: Synthesis propiolic acids from Corey-Fuchs way:

A flame-dried flask filled with argon was charged with CBr_4 (1,5 eq.) dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.6 M), and stirred at room temperature. PPh_3 (3.0 eq.) was then slowly added. After what correspond aldehyde (1 eq.) was also slowly added, and mixture was stirred overnight at room temperature. To quench reaction, water (50 mL) was added and crude was extracted three times with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Combinate organics layers were also washed with brine (40 mL), and dried over $MgSO_4$. Solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to deliver corresponding gem-dibromovinyle derivative.

This gem-dibromovinyle derivative (1 eq.) was charged in a flame-dried flask filled with argon and dissolved in dry THF (0.3 M) under stirring. *n*-BuLi (2.5 eq., 2.5 M in hexanes) was also added dropwise at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 90 minutes followed by slowly addition of ethylchloroformate at 0°C (1.5 eq.) and subsequently warmed to ambient temperature overnight. Then, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted three times with ethyl acetate. Combinate organic layers were washed with brine (40 mL), then dried over anhydrous MgSO4, solvent was then removed in vacuo and purified by flash column chromatography on silica gel to occurred ethyl 3-arylpropiolate.

Resulting ethyl 3-arylpropiolate (1 eq.) was then introduced in flame-dried flask filled with argon, and then dissolved in ethanol (0.144 M). Mixture was stirred, and an aqueous sodium hydroxide solution (1 N, 3.85 eq.) was slowly added. After 2.5 h, the reaction mixture was diluted with water (50 mL). Then, mixture was washed three times with dichloromethane (3 x 15 mL). The aqueous phase was acidified with 20% HCl solution and was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). The combined extracts were dried over MgSO4 and concentrated under reduced pressure to deliver pure propiolic acid.

General procedure J: Cascade reaction with propiolic acid decarboxylation, and isolated allenamides: In an oven-dried screwcaped sealed tub, under dried nitrogen and containing a magnetic stir bar, allenamide (1.5 eq.) was added, propiolic acid (1 eq.), palladium (0.1 eq.), ligand (0.2 eq.), base (2 eq.), with pivalic acid (0.3 eq.) was added too. Back-filled with a flow of dried nitrogen. Solvent (1.5 mL) was added. The tub was sealed, and warmed up to 110°C for 3 hours. After filtration on Celite® and concentration under vacuo. The crude

product was purified by flash column chromatography on silica gel, using a mixture of appropriate solvents as eluent, to give desired pure product.

General procedure K: Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles derivatives: A flask was charged with benzhydrazide (1 eq.), and triethyl orthoformate (5.3 eq.) was added. A refrigerant was taken on the flask. The reaction mixture was stirred at 160 °C for 12 hours. Triethyl orthoformate was eliminated under reduced pressure, and the crude product was then purified by flash column chromatography, on silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent, to give desired pure product.

II. 2. **Commercially availability**

Some starting materials was commercially available: **1-14**, **17**, **20**, **21**, **22**, **23**, **27**, **28**, **12**c, **11d**, **12d**, **15d**, **16d** and **1f** (Schéma 164).

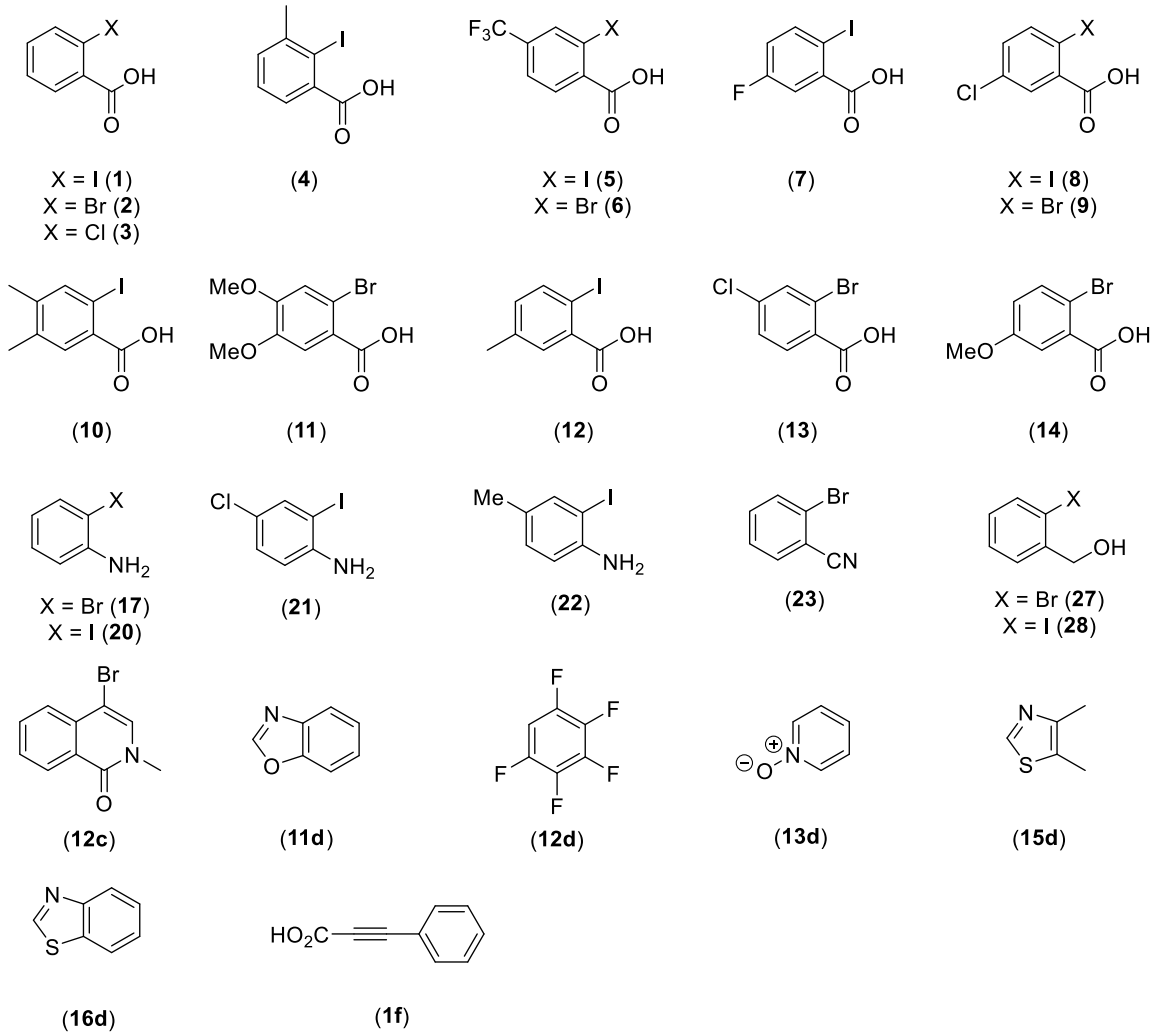
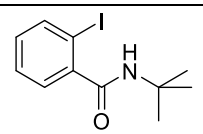


Schéma 164 : Structure of commercially available starting material

II. 3. **Experimental part**

II. 3. a. Synthesis of molecules **15**, **16**, **18**, **19**, **24**, **29** and **30**

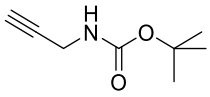
15: *N-(tert-butyl)-2-iodobenzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_{14}INO$
Molecular Weight: 303,14

Prepared following the general procedure **B**, using acid **1** (60.5 mmol, 1 eq.), oxalylchloride (72.6 mmol, 1.2 eq.), DMF (18.2 mmol, 0.3 eq.), dichloromethane (90 mL), *tert*-butylamine (90.8 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (181.2 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as a white solid (15.25 g, 83%). NMR^{1}H is according to the literature[178].
R*f*: 0.49 (4/6 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 1.48 (s, 9H).

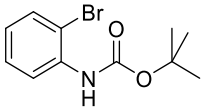
16: *tert-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate*



Chemical Formula: $C_8H_{13}NO_2$
Molecular Weight: 155,20

This compound is a by-product of tried generation of allenamide from corresponding propargylamine **19a** following general procedures **C** or **D**. NMR^{1}H is according to the literature [179].
R*f*: 0.72 (1/1 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.69 (br s, 1H), 3.92 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 2H); 2.21 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

18: *tert-butyl (2-bromophenyl)carbamate*

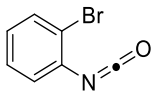


Chemical Formula: $C_{11}H_{14}BrNO_2$
Molecular Weight: 272,14

Prepared following the general procedure **A**, using amine **17** (58.1 mmol, 1 eq.), DMF (50 mL), NaH (69.8 mmol, 1.2 eq.), and then Boc_2O was used as electrophile (69.8 mmol, 1.2 eq.).
Eluent of flash column chromatography was 5/95 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as a colourless viscous oil (5 g, 30%). NMR^{1}H is according to the literature[180].
R*f*: 0.60 (5/95 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

[178] Bellamy, E.; Bayh, O.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Chem. Commun.* **2010**,*46*, 7043.
[179] Andreas, P.; Juergen, E.; Reiner, W.; Heinemann, F. W.; Meyer, K.; Gmeiner, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6156.
[180] Kessler, A.; Coleman, C. M.; Charoenying, P.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836.

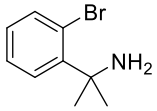
19: *1-bromo-2-isocyanatobenzene*



Chemical Formula: C_7H_4BrNO
Molecular Weight: 198,02

19 is a by-product of synthesis of **18**, follow precedent procedure would be able to generate this specie.
To isolate, crude solid was precipitate three times in a mixture of CH_2Cl_2 and pentane, to afford the product as a colourless viscous oil (3.1 g, 27%). Product is corresponding to commercially available source [CAS : 1592-00-3].

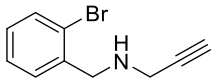
24: *2-(2-bromophenyl)propan-2-amine*



Chemical Formula: $C_9H_{12}BrN$
Molecular Weight: 214,11

Synthesis of this product was done according to the procedure of demethylation of cyano compounds in the literature[103] Compound **23** was used as limiting reagent (11 mmol, 1 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a yellow oil (1.6 g, 68%). NMR[1]H is according to the literature[181].
R*f*: 0.10 (1/9 ethyl acetate/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (ddd, *J* = 7.9, 3.4, 1.5 Hz, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.66 (s, 6H).

29: *N-(2-bromobenzyl)prop-2-yn-1-amine*



Chemical Formula: $C_{10}H_{10}BrN$
Molecular Weight: 224,1010

A flame-dried flask filled with argon was charged with corresponding benzyl alcool **27** (54 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in dichloromethane (200 mL), and mixture was cooled to 0°C, then Et_3N (65 mmol, 1.2 eq.) was added, and mesylchloride (65 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise under stirring. After 1 hours, saturated solution of $NaHCO_3$ was added (40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (it was repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain corresponding mesylate derivative.
This derivative was immediately charged in a flame-dried flask filled with argon. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_3CN (175 mL). Then Et_3N (65 mmol, 1.2 eq.) was added, and propargylamne (81 mmol, 1.5 eq.) was added. Mixture was warmed up to reflux, and stirred overnight. Then saturated solution of ammonium chloride was added (40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (it was repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain

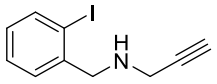
[181] Erdelmeier, I.; Tailhan-Lomont, C.; Yadan, J.-C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8152.

corresponding **29**. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a yellow oil (5.56 g, 46%). NMR[1]H is according to the literature[104] mixture of two rotamers.

R*f*: 0.23 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 7.84 (dd, *J = 6.6, 1.1 Hz*, 0.5H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1.5H), 4.92 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.5H), 2.42 – 2.33 (m, 0.5H).

30: *N-(2-iodobenzyl)prop-2-yn-1-amine*



Chemical Formula: $C_{10}H_{10}IN$
Molecular Weight: 271,10

A flame-dried flask filled with argon was charged with corresponding benzyl alcool **28** (43 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in dichloromethane (175 mL), and mixture was cooled to 0°C, then Et_3N (52 mmol, 1.2 eq.) was added, and mesylchloride (52 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise under stirring. After 1 hours, saturated solution of $NaHCO_3$ was added (40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (it was repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain corresponding mesylate derivative.

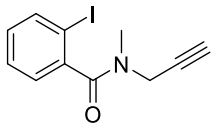
This derivative was immediately charged in a flame-dried flask filled with argon. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_3CN (150 mL). Then Et_3N (52 mmol, 1.2 eq.) was added, and propargylamne (64 mmol, 1.5 eq.) was added. Mixture was warmed up to reflux, and stirred overnight. Then saturated solution of ammonium chloride was added (40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (it was repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to obtain corresponding **29**. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a yellow oil (5.1 g, 44%). NMR[1]H is according to the literature,[95c] mixture of two rotamers.

R*f*: 0.24 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 1.5H), 7.39 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.5H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 4.84 (s, 0.5H), 4.77 (s, 0.5H), 4.41 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 2.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.5H).

II. 3. b. Synthesis of propargylamide **a**

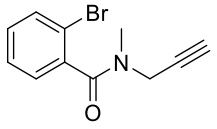
1a: *2-iodo-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}INO$
Molecular Weight: 299,11

Prepared following the general procedure **B**, using 2-iodobenzoic acid **1** (20.16 mmol, 1eq.), oxalylchloride (24.2 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2mL), CH_2Cl_2 (40mL), N-methylpropargylamine (30.24 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (60.48 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as a yellow solid (5.796 g, 96%). NMR[1]H is according to the literature,[98] a mixture of two rotamers.
R*f*: 0.49 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 18.1, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (tdd, *J* = 7.8, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.91 (dd, *J* = 5.2, 2.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 1,1H), 2.94 (s, 1,8H), 2.33 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

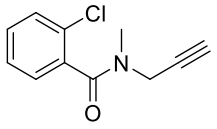
2a: *2-bromo-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}BrNO$
Molecular Weight: 252,11

Prepared following the general procedure **B**, using 2-bromobenzoic acid **2** (14.9 mmol, 1eq.), oxalylchloride (17.9 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2mL), CH_2Cl_2 (30mL), N-methylpropargylamine (22.6 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (44.7 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as a yellow solid (3.646 g, 97%). NMR[1]H is according to the literature[182], a mixture of two rotamers.
R*f*: 0.46 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (dd, *J* = 8.0, 3.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 3H), 4.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 3.21 (s, 1,2H), 2.93 (s, 1,8H), 2.31 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H).

3a: *2-chloro-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



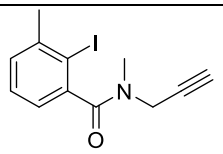
Chemical Formula: $C_{11}H_{10}ClNO$
Molecular Weight: 207,66

Prepared following the general procedure **B**, using 2-chlorobenzoic acid **3** (6.4 mmol, 1eq.), oxalylchloride (7.6 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (20 mL), N-methylpropargylamine (9.6 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (19.2 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow viscous oil (1.22 g, 92%). Two rotamers were obtained.

[182] Melen, R. L.; Hansmann, M. M.; Lough, A. J.; Hashmi, A. S. K.; Stephan, D. W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11928.

R*f*: 0.78 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.27 (m, 4H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 1.19H), 2.91 (s, 1.81H), 2.28 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2 (C), 168.1 (C), 135.7 (C), 135.4 (C), 130.6 (CH), 130.5 (C), 130.5 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 78.0 (CH), 77.6 (CH), 73.4 (C), 72.5 (C), 40.6 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.3 (CH_3), 32.2 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3296, 3239, 2928, 2119, 1635, 1398, 1085, 1044, 7701, 746, 632 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 208.0539 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{11}ClNO$: 208.0529; found: 208.0539.

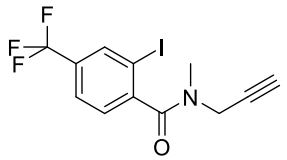
4a: *2-iodo-N,3-dimethyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{12}H_{12}INO$
Molecular Weight: 313,14

Prepared following the general procedure **B**, using **4** (3.82 mmol, 1eq.), oxalylchloride (4.58 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (5.73 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (11.5 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow viscous oil (1.08 g, 90%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.45 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.02 (ddd, *J* = 18.2, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 23.4, 17.2, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 28.2, 17.8, 2.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 1,24H), 2.90 (s, 1,84H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 202.8 (C), 200.3 (C), 169.5 (C), 143.1 (C), 142.9 (C), 142.5 (C), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 128.7 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 102.5 (C), 99.6 (C), 99.3 (CH), 99.1 (CH), 87.5 (CH_2), 87.3 (CH_2), 34.6 (CH_3), 30.7 (CH_3), 28.9 (CH_3), 28.9 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3046, 2925, 1959, 1641, 1381, 1324, 1066, 1011, 787 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 314.0030 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{13}INO$: 314.0042; found: 314.0030.

5a: *2-iodo-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide*

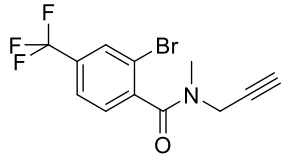


Chemical Formula: $C_{12}H_9F_3INO$
Molecular Weight: 367,11

Prepared following the general procedure **B**, using **5** (3.16 mmol, 1eq.), oxalylchloride (3.8 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (4.74 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (9.48 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow oil (1.16 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.60 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.4H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.6H), 4.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1.2H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.8H), 3.21 (s, 1.1H), 2.91 (s, 1.9H), 2.32 (dt, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.2 (C), 145.5 (C, q, *J* = 1.2 Hz), 145.3 (C, q, *J* = 1.2 Hz), 136.2 (CH, dq, *J* = 7.7, 3.8 Hz), 132.4 (C, qd, *J* = 33.2, 9.4 Hz), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.5 (CH, p, *J* =

3.7 Hz), 122.5 (C, q, *J* = 273.1 Hz), 92.4 (C), 92.2 (C), 77.4 (C), 77.1 (C), 74.0 (CH), 73.0 (CH), 40.7 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.5 (CH_3), 32.3 (CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) : δ -62.92 (CF_3), -62.94 (CF_3).
IR (neat) ν_{max} 3302, 2929, 2122, 1639, 1317, 1170, 1124, 1081, 840, 643 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 367.9761 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{10}F_3INO$: 367.9759; found: 367.9761.

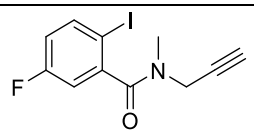
6a: *2-bromo-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{12}H_9BrF_3NO$
Molecular Weight: 320,11

Prepared following the general procedure **B**, using **6** (4.55 mmol, 1eq.), oxalylchloride (5.46 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (6.82 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (13.6 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow oil (1.46 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.57 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.35H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.65H), 4.42 (t, *J* = 2.1 Hz, 1.21H), 3.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1.79H), 3.21 (s, 1.14H), 2.92 (s, 1.86H), 2.31 (dt, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.5 (C), 167.5 (C), 141.3 (C), 141.3 (C), 141.0 (C), 132.6 (qd, *J* = 33.4, 7.7 Hz, C), 130.1 – 129.3 (m, CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 125.2 – 124.6 (m, CH), 122.8 (q, *J* = 273.0 Hz, C), 119.6 (C), 119.6 (C), 77.4 (CH), 77.0 (CH), 73.8 (C), 72.8 (C), 40.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.2 (CH_3), 32.2 (CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) : δ -62.94 (CF_3), -62.96 (CF_3).
IR (neat) ν_{max} 3307, 2930, 1643, 1319, 1125, 1075, 647 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 319.9901 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{10}F_3BrNO$: 319.989; found: 319.9901.

7a: *5-fluoro-2-iodo-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*

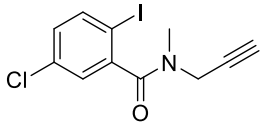


Chemical Formula: $C_{11}H_9FINO$
Molecular Weight: 317,10

Prepared following the general procedure **B**, using **7** (3.76 mmol, 1eq.), oxalylchloride (4.51 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (5.64 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (11.28 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow oil (1.19 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.63 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1.2H), 3.87 (s, 0.8H), 3.19 (s, 1.2H), 2.92 (s, 1.8H), 2.31 (m, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.0 (C), 167.0 (C), 164.5 (C), 164.4 (C), 161.2 (C), 161.1 (C), 143.5 (d, *J* = 6.8 Hz, C), 143.4 (d, *J* = 6.8 Hz, C), 140.9 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 140.8 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 118.2 (d, *J* = 21.8 Hz, CH), 118.0 (d, *J* = 21.8 Hz, CH), 115.0 (d, *J* = 23.8 Hz, CH), 114.8 (d, *J*

= 23.7 Hz, CH), 85.5 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 85.3 (Cd, *J* = 3.6 Hz, C), 77.2 (C), 73.8 (CH), 72.8 (CH), 40.7 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.5 (CH_3), 32.2 (CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) : -112.28 (td, *J* = 8.2, 5.2 Hz) (CF), -112.44 (td, *J* = 8.2, 5.2 Hz) (CF).
IR (neat) ν_{max} 3223, 2937, 1645, 1622, 1411, 1283, 1077, 834, 708, 573, 468 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 317.9802 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{10}F_3BrNO$: 317.9791; found: 317.9802.

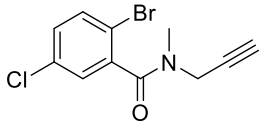
8a: *5-chloro-2-iodo-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_9ClINO$
Molecular Weight: 333,55

Prepared following the general procedure **B**, using **8** (3.76 mmol, 1eq.), oxalylchloride (4.51 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (5.64 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (11.28 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow oil (0.727 g, 58%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.68 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.4H), 7.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.6H), 7.25 (m, 1H), 4.41 (s, 1.25H), 3.89 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 0.75H), 3.19 (s, 1.1H), 2.92 (s, 1.9H), 2.30 (m, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.1 (C), 168.1 (C), 136.4 (C), 135.9 (C), 135.9 (C), 135.7 (C), 132.7 (CH), 132.4 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 119.8 (C), 119.7 (C), 77.6 (CH), 77.6 (CH), 73.8 (C), 72.2 (C), 40.6 (CH_2), 37.1 (CH_2), 35.3 (CH_3), 32.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3291, 2935, 2140, 1645, 1403, 1091, 639, 522 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 333.9417 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{10}ClINO$: 333.9425; found: 333.9417.

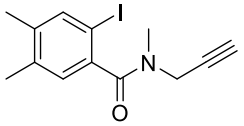
9a: *2-bromo-5-chloro -N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_9BrClNO$
Molecular Weight: 286,55

Prepared following the general procedure **B**, using **9** (4.25 mmol, 1eq.), oxalylchloride (5.10 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (15 mL), N-methylpropargylamine (6.37 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (12.75 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow oil (1.22 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.66 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.4H), 7.35 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.6H), 7.25 (q, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1.25H), 3.88 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 0.75H), 3.19 (s, 1.1H), 2.92 (s, 1.9H), 2.30 (m, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.1 (C), 168.0 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.9 (C), 135.7 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 119.9 (C), 119.8 (C), 77.7 (CH), 77.4 (CH), 73.7 (C), 72.7 (C), 40.6 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.4 (CH_3), 32.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3298, 3061, 2929, 2120, 1639, 1403, 1085, 1030, 639, 502 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 285.9639 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{10}ClBrNO$: 285.9634; found: 285.9639.

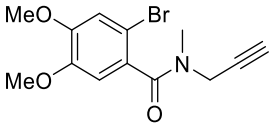
10a: *2-iodo-N,4,5-trimethyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{13}H_{14}INO$
Molecular Weight: 327,17

Prepared following the general procedure **B**, using **10** (3.70 mmol, 1eq.), oxalylchloride (4.44 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (5.55 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (11.28 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as pale yellow solid (1.21 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.54 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
mp 115.8 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.41 (s, 1.26H), 3.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.74H), 3.18 (s, 1.1H), 2.92 (s, 1.9H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.7 (C), 139.8 (C), 139.8 (CH), 139.7 (CH), 139.7 (C), 139.4 (C), 139.1 (C), 137.5 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 88.7 (C), 88.5 (C), 78.1(CH), 77.8 (CH), 73.4 (C), 72.6 (C), 40.9 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.7 (CH_3), 32.1 (CH_3), 19.4 (CH_3), 19.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3217, 2971, 2917, 1619, 1405, 1279, 1089, 858, 737, 713, 464 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 328.0189 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{13}H_{15}INO$: 328.0198; found: 328.0189.

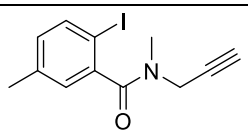
11a: *2-bromo-4,5-dimethoxy-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{13}H_{14}BrNO_3$
Molecular Weight: 312,16

Prepared following the general procedure **B**, using **11** (3.81 mmol, 1eq.), oxalylchloride (4.57 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (5.72 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (11.43 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as pale viscous orange oil (1.19 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.20 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 0.42H), 6.76 (s, 0.58H), 4.47 – 4.30 (m, 1.22H), 3.97 – 3.80 (m, 0.78H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.17 (s, 1.29H), 2.94 (s, 1.71H), 2.30 – 2.26 (m, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.9 (C), 168.9 (C), 150.2 (C), 150.1 (C), 148.9 (C), 148.7 (C), 129.6 (C), 129.2 (C), 115.4 (CH), 115.3 (CH), 110.5 (CH), 110.4 (CH), 109.7 (C), 78.0 (CH), 73.3 (C), 72.5 (C), 56.4 (2xCH_3), 56.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 40.8 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.5 (CH_3), 32.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3254, 2936, 2843, 2118, 1635, 1437, 1400, 1255, 1209, 1027, 794, 632 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 312.0237 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{13}H_{15}BrNO_3$: 312.0235; found: 312.0237.

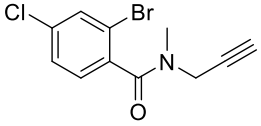
12a: *2-iodo-N,5-dimethyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{12}H_{12}INO$
Molecular Weight: 313,14

Prepared following the general procedure **B**, using **12** (19.3 mmol, 1eq.), oxalylchloride (23.16 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.6 mL), CH_2Cl_2 (40 mL), N-methylpropargylamine (28.95 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (57.9 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as pale yellow solid (6.04 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.57 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
mp 86 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, *J* = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 0.66H), 3.19 (s, 1.17H), 2.91 (s, 1.83H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.34H), 1.62 (s, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5 (C), 170.5 (C), 141.8 (C), 141.5 (C), 139.1 (CH), 139.0 (CH), 138.8 (C), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 88.3 (C), 88.2 (C), 77.9 (CH), 77.7 (CH), 73.5 (C), 72.6 (C), 40.8 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.6 (CH_3), 32.1 (CH_3), 21.0 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3218, 2975, 2921, 2861, 1620, 1406, 1085, 808, 711, 451 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 314.0040 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{13}INO$: 314.0042; found: 314.0040.

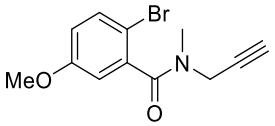
13a: *2-bromo-4-chloro-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_9BrClNO$
Molecular Weight: 286,55

Prepared following the general procedure **B**, using **13** (3.98 mmol, 1eq.), oxalylchloride (4.78 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (5.97 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (11.94 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow solid (1.14 g, 100%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.57 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
mp 95 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.4H), 7.35 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.6H), 7.25 (q, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1.25H), 3.88 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 0.75H), 3.19 (s, 1.1H), 2.92 (s, 1.9H), 2.30 (m, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.1 (C), 168.0 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.9 (C), 135.7 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 119.9 (C), 119.8 (C), 77.7 (CH), 77.4 (CH), 73.7 (C), 72.7 (C), 40.6 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.4 (CH_3), 32.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3298, 3080, 2928, 2120, 1638, 1399, 1080, 1034, 787, 503 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 285.9642 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{10}BrClNO$: 285.9634; found: 285.9642.

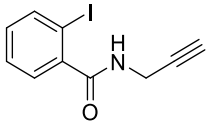
14a: *2-bromo-5-methoxy-N-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{12}H_{12}BrNO_2$
Molecular Weight: 282,1370

Prepared following the general procedure **B**, using **14** (6.06 mmol, 1eq.), oxalylchloride (7.27 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (10 mL), N-methylpropargylamine (9.09 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (18.18 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as yellow to orange viscous oil (1.57 g, 92%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.33 (7/3 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (s, 1.2H), 2.93 (s, 1.8H), 2.29 (dt, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (C), 168.7 (C), 159.2 (C), 159.1 (C), 138.4 (C), 138.1 (C), 133.8 (CH), 133.7 (CH), 117.2 (CH), 116.9 (CH), 112.9 (CH), 112.9 (CH), 109.4 (C), 109.4 (C), 77.9 (C), 77.7 (C), 73.5 (C), 72.6 (C), 55.8 (CH_3), 40.6 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.4 (CH_3), 32.2 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3340, 2939, 2852, 2121, 1645, 1632, 1463, 1260, 1205, 1150, 785 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 282.0130 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{12}BrNO_2$: 282.0135; found: 282.0130.

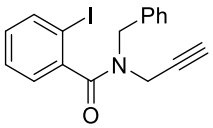
15a: *2-iodo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{10}H_8INO$
Molecular Weight: 285,0845

Prepared following the general procedure **B**, using **1** (9.38 mmol, 1eq.), oxalylchloride (11.26 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2 mL), CH_2Cl_2 (40 mL), propargylamine (14.07 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (28.15 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 5/5 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as white solid (1.97 g, 74%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.28 (5/5 diethyl ether/petroleum ether).
mp 107 – 108 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.18 – 7.03 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.0 (C), 141.4 (C), 140.1 (CH), 131.5 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 92.5 (C), 78.9 (C), 72.4 (CH), 30.0 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3293, 3239, 2926, 2119, 1635, 1397, 1081, 769, 640 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 285.9729 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{10}H_9INO$: 285.9732; found: 285.9729.

16a: *N-benzyl-2-iodo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*

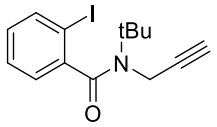


Chemical Formula: $C_{17}H_{14}INO$
Molecular Weight: 375,21

Prepared following the general procedure **B**, using 2-iodobenzoic acid **1** (1.43 mmol, 1eq.), oxalylchloride (1.72 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.2mL), CH_2Cl_2 (10mL), N-benzylpropargylamine (1.72

mmol, 1.5 eq.), triethylamine (4.29 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product as a yellow oil (0.477 g, 89%). NMR[1]H is according to the literature[183], a mixture of two rotamers.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 5H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 14.6 Hz, 0.52H), 4.68 (d, *J* = 17.1 Hz, 0.48H), 4.42 (dd, *J* = 14.9, 7.9 Hz, 1.58H), 3.86 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.42H), 3.66 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.28 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H).

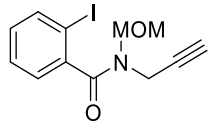
17a: *N-(tert-butyl)-2-iodo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{14}H_{16}INO$
Molecular Weight: 341,19

Prepared following the general procedure **A**, using *N*-(*tert*-butyl)-2-iodobenzamide **15** (28 mmol, 1eq.), NaH (33.7 mmol, 1.2 eq.), DMF (60 mL), and then propargyl bromide (33.65 mmol, 1.2 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as orange to brown solid (2.6 g, 21%).
R*f*: 0.58 (8/2 petroleum ether/ethyl acetate).
mp 110 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 2H), 7.10 – 6.98 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.2 (C), 143.9 (C), 139.3 (CH), 130.0 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 92.2 (C), 80.8 (C), 72.7 (C), 58.4 (CH), 37.1 (CH_2), 28.5 (3xCH_3).
IR (neat) ν_{max} 3244, 1624, 1392, 1194, 773, 688 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 342.0358 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{17}INO$: 342.0355; found: 342.0358.

18a: *2-iodo-N-(methoxymethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide*



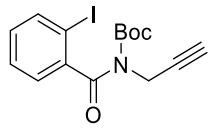
Chemical Formula: $C_{12}H_{12}INO_2$
Molecular Weight: 329,14

Prepared following the general procedure **A**, using 2-iodo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide **15a** (3.51 mmol, 1eq.), NaH (4.21 mmol, 1.2 eq.), DMF (25 mL), and then chloromethyl methyl ether (4.21 mmol, 1.2 eq.). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (petroleum ether/diethyl ether), with silica gel, afforded the product as colourless oil (1.024 g, 89%). Two rotamers were obtained.
R*f*: 0.33 (7/3 petroleum ether/diethyl ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 0.4H), 7.35 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 17.0, 7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.6H), 5.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.46 (s, 1.6H), 3.11 (s, 1.4H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 202.2 (C), 200.5 (C), 169.6 (C), 169.2 (C), 141.1 (C), 140.7 (C), 139.5 (CH), 139.2 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 99.9 (C), 97.6 (C), 92.9 (CH_3), 92.3 (CH_3), 87.5 (CH_2), 86.9 (CH_2), 78.5 (CH_2), 74.9 (CH_2), 57.5 (3xCH_3), 56.1 (3xCH_3).
IR (neat) ν_{max} 2933, 2820, 1645, 1295, 1251, 1083, 1013, 744 cm^{-1}.

[183] Lin, H.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1221.

MS (ESI) m/z 329.9989 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{13}INO$: 329.9991; found: 329.9989.

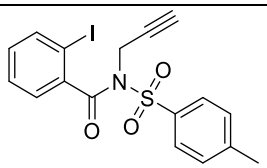
19a: *tert-butyl (2-iodobenzoyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{15}H_{16}INO_3$
Molecular Weight: 385,20

Prepared following the general procedure **A**, using 2-iodo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide **15a** (3.51 mmol, 1eq.), NaH (4.21 mmol, 1.2 eq.), DMF (25 mL), and then Boc_2O (4.21 mmol, 1.2 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/diethyl ether), with silica gel, afforded the product as colourless oil (1.2 g, 89%).
R*f*: 0.23 (9/1 petroleum ether/diethyl ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.7 (C), 151.0 (C), 143.9 (C), 139.0 (CH), 130.4 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 91.4 (C), 84.4 (C), 78.7 (C), 71.2 (C), 34.0 (CH_2), 27.5 (3xCH_3).
IR (neat) ν_{max} 2932, 1647, 1084, 1014, 745 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 386.0256 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{15}H_{17}INO_3$: 386.0253; found: 386.0256.

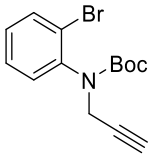
20a: *2-iodo-N-(prop-2-yn-1-yl)-N-tosylbenzamide*



Chemical Formula: $C_{17}H_{14}INO_3S$
Molecular Weight: 439,27

Prepared following the general procedure **A**, using 2-iodo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide **15a** (15.5 mmol, 1eq.), NaH (23.3 mmol, 1.5 eq.), THF (100 mL), and then tosyle chloride (18.6 mmol, 1.2 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as white to pale yellow solid (2.6 g, 39%).
R*f*: 0.12 (9/1 petroleum ether/ethyl acetate).
mp 125 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.8 (C), 145.4 (C), 139.9 (C), 139.3 (CH), 135.2 (C), 131.4 (CH), 129.4 (2xCH), 129.1 (2xCH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 92.2 (C), 78.0 (C), 73.3 (C), 37.0 (CH_2), 21.8 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 2973, 1659, 1330, 1082, 1047 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 439.9822 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{17}H_{15}INO_3S$: 439.9817; found: 439.9822.

21a: *tert-butyl (2-bromophenyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



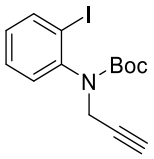
Chemical Formula: $C_{14}H_{16}BrNO_2$
Molecular Weight: 310,19

Prepared following the general procedure **A**, using *tert*-butyl (2-bromophenyl)carbamate **18** (11.02 mmol, 1eq.), NaH (16.54 mmol, 1.5 eq.), DMF (125 mL), then propargyl bromide (16.54 mmol, 1.5 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as colourless oil (3.40 g, 99%). NMR[1]H is according to the literature[184], a mixture of two rotamers.

R*f*: 0.59 (8/2 petroleum ether/ethyl acetate).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.20H), 7.35 (dt, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1.80H), 7.18 (td, *J* = 8.0, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 17.6, 1.9 Hz, 0.75H), 4.63 (d, *J* = 17.8 Hz, 0.25H), 3.96 (dd, *J* = 17.6, 1.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).

22a: *tert-butyl (2-iodophenyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{14}H_{16}INO_2$
Molecular Weight: 357,19

Prepared following same way than **21a**.

First step was done using a flame-dried flask filled with argon was charged with 2-iodoaniline (23 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in 1,4-dioxane, and stirred, the mixture was cooled to 0 °C using an ice bath. Then K_2CO_3 (45,4 mmol, 2 eq.) Boc_2O (24,4 mmol, 1.05 eq.) and DMAP (2.3 mmol, 0.1 eq.) were added. After 2.5 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (20-40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. A lot of disubstituted *N*-di(tert-butylcarboxy)-aniline was obtained, so to convert *N*-di-Boc adduct to desired product, crude was then engage in known procedure[185] to obtain *tert*-butyl (2-iodophenyl)carbamate, after column chromatography using good eluent (98/2 petroleum ether/ethyl acetate) as colourless oil (3 g, 41%).

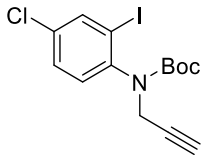
In a second step, this intermediate (9.4 mmol, 1eq.) was then used in general procedure **A**, using NaH (14.1 mmol, 1.5 eq.), DMF (50 mL), then propargyl bromide (14.1 mmol, 1.5 eq.). Eluent of flash column chromatography was 97/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as colourless oil **22a** (3.16 g, 94%). NMR[1]H is according to the literature[186], a mixture of two rotamers.

R*f*: 0.52 (9/1 petroleum ether/ethyl acetate).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.24H), 7.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1.76H), 7.02 (td, *J* = 8.4, 7.2, 3.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 17.6, 2.2 Hz, 0.76H), 4.64 (d, *J* = 18.0 Hz, 0.24H), 3.89 (dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 1.55 (s, 2.4H), 1.35 (s, 6.6H).

[184] Bellaza, F.; Cipiciani, A.; Ruzziconi, R.; Spizzichino, S. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 97.
[185] Jin, W.; Trzupek, J. D.; Rayl, T. J.; Broward, M. A.; Vielhauer, G. A.; Weir, S. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15391.
[186] He, S.; Hsung, R. P.; Presser, W. R.; Ma, Z.-X.; Haugen, B. *J. Org. Lett.* **2014**, *16*, 2180.

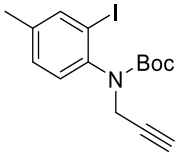
23a: *tert-butyl (4-chloro-2-iodophenyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{14}H_{15}ClINO_2$
Molecular Weight: 391,63

Prepared following same way than **21a**.
First step was done using a flame-dried flask filled with argon was charged with 4-methyl-2-chloroaniline (20.5 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in 1,4-dioxane, and stirred, the mixture was cooled to 0 °C using an ice bath. Then K_2CO_3 (41 mmol, 2 eq.) Boc_2O (21.5 mmol, 1.05 eq.) and DMAP (2.05 mmol, 0.1 eq.) were added. After 2.5 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (20-40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (98/2 petroleum ether/ethyl acetate) product was obtained as colourless oil (2.76 g, 38%).
In a second step, this intermediate (7.8 mmol, 1eq.) was then used in general procedure **A**, using NaH (11.7 mmol, 1.5 eq.), DMF (50 mL), then propargyl bromide (11.7 mmol, 1.5 eq.). Eluent of flash column chromatography was 97/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **23a** as colourless oil (2.83 g, 93%). Mixture of two rotamers was obtained.
R*f*: 0.53 (9/1 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 (m, 1.25H), 7.31 – 7.24 (m, 0.75H), 4.76 (dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 0.75H), 4.62 (d, *J* = 17.6 Hz, 0.25H), 3.87 (dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 1.54 (s, 2.3H), 1.36 (s, 6.7H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.2 (C), 142.5 (C), 142.1 (C), 138.9 (CH), 138.6 (CH), 134.2 (C), 133.9 (C), 130.9 (CH), 130.6 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 100.5 (C), 81.9 (C), 81.4 (C), 79.2 (C), 79.0 (C), 72.9 (CH), 72.6 (CH), 39.6 (CH_2), 38.1 (CH_2), 28.4 (CH_3), 28.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3302, 2977, 2932, 1703, 1470, 1366, 1161, 1014 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 390.9836 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_9INO$: 390.9838; found: 390.9836.

24a: *tert-butyl (2-iodo-4-methylphenyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}INO_2$
Molecular Weight: 371,22

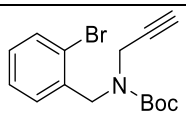
Prepared following same way than **21a**.
First step was done using a flame-dried flask filled with argon was charged with 2-iodo-4-methylaniline (5.49 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in 1,4-dioxane, and stirred, the mixture was cooled to 0 °C using an ice bath. Then K_2CO_3 (10.98 mmol, 2 eq.) Boc_2O (5.76 mmol, 1.05 eq.) and DMAP (0.55 mmol, 0.1 eq.) were added. After 2.5 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (20-40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (95/5 petroleum ether/ethyl acetate) product was obtained as colourless oil (0.682 g, 53%).

In a second step, this intermediate (2.05 mmol, 1eq.) was then used in general procedure **A**, using NaH (3.08 mmol, 1.5 eq.), DMF (25 mL), then propargyl bromide (3.08 mmol, 1.5 eq.). Eluent of flash column chromatography was 97/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **24a** as colourless oil (0.689 g, 91%). NMR[1]H is according to the literature[187], a mixture of two rotamers.

R*f*: 0.53 (9/1 petroleum ether/ethyl acetate).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.25H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.75H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 0.75H), 4.61 (dd, *J* = 17.6, 1.4 Hz, 0.25H), 3.86 (dd, J = 17.6, 2.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 2.4H), 1.36 (s, 6.6H).

26a: *tert-butyl (2-bromobenzyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}BrNO_2$
Molecular Weight: 324,22

A flame-dried flask filled with argon was charged with *N*-(2-bromobenzyl)prop-2-yn-1-amine (2.23 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in 1,4-dioxane (6 mL), and stirred, the mixture was cooled to 0 °C using an ice bath. Then K_2CO_3 (4.46 mmol, 2 eq.) Boc_2O (3.35 mmol, 1.5 eq.) were added. After 2.5 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (10 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (98/2 petroleum ether/ethyl acetate) **26a** was obtained as colourless oil (0.682 g, 53%), mixture of two rotamers

R*f*: 0.50 (95/5 petroleum ether/ethyl acetate).

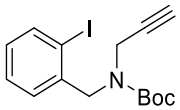
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.16 – 3.88 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.57 – 1.36 (m, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.2 (C), 136.7 (C), 133.0 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 80.9 (C), 79.3 (C), 72.2 (CH), 71.6 (CH), 50.1 (CH_2), 49.7 (CH_2), 36.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 28.4 ($3xCH_3$), 27.5 ($3xCH_3$).

IR (neat) ν_{max} 3299, 2978, 2932, 1694, 1404, 1246, 1159, 748 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 324.0605 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{15}H_{19}BrNO_2$: 324.0599; found: 324.0605.

27a: *tert-butyl (2-iodobenzyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



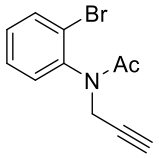
Chemical Formula: $C_{15}H_{18}INO_2$
Molecular Weight: 371,22

A flame-dried flask filled with argon was charged with *N*-(2-bromobenzyl)prop-2-yn-1-amine (9.22 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in 1,4-dioxane (25 mL), and stirred, the mixture was cooled to 0 °C using an ice bath. Then K_2CO_3 (18.4 mmol, 2 eq.) Boc_2O (13.83 mmol, 1.5 eq.) were added. After 2.5 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase

[187] Lhermet, R.; Ahmad, M.; Fressigné, C.; Silvi, B; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10249.

was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (98/2 petroleum ether/ethyl acetate) **27a** was obtained as colourless oil (3.4 g, 99%). NMR^{1}H is according to the literature[183].
R*f*: 0.21 (98/2 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.22 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 32.1 Hz, 9H).

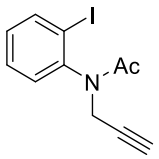
28a: *N-(2-bromophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}BrNO$
Molecular Weight: 252,11

Prepared in two steps.
First step, a flame-dried flask filled with argon was charged with 2-bromoaniline (8.9 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL), and stirred. Then Et_3N (22.32 mmol, 2.5 eq.) was added, and acetyl chloride (11.6 mmol, 1.3 eq.) were added dropwise. After 12 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of ammonium chloride (20 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (4/6 petroleum ether/ethyl acetate) the product was obtained as pale yellow solid (2.36 g, 95%). NMR^{1}H is according to the literature[188].
This intermediate (11 mmol, 1 eq.) was then engage in general procedure **A**, using NaH (33 mmol, 3 eq.), Et_2O (40 mL), then propargylamine bromide (22 mmol, 2 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate) and then 8/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded **28a** as colourless to yellow oil (0.776 g, 28%).
R*f*: 0.34 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.27 (dt, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.17 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.9 (C), 140.3 (C), 133.8 (CH), 131.3 (CH), 130.3 (CH), 128.7 (CH), 123.6 (C), 78.6 (C), 72.6 (CH), 36.7 (CH_2), 22.2 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3296, 2925, 1664, 1475, 1288, 743 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 252.0029 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{11}BrNO$: 252.0024; found: 252.0029.

29a: *N-(2-iodophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamide*



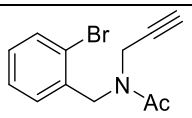
Chemical Formula: $C_{11}H_{10}INO$
Molecular Weight: 299,11

Prepared in two steps.

[188] Cho, G. Y.; Rémy, P.; Jansson, J.; Moessner, C.; Bolm, C. *Org*. *Lett*. **2004**, *6*, 3293.

First step, a flame-dried flask filled with argon was charged with 2-iodoaniline (9.13 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_2Cl_2 (18 mL), and stirred. Then Et_3N (22.8 mmol, 2.5 eq.) was added, and acetyl chloride (11.9 mmol, 1.3 eq.) were added dropwise. After 12 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of ammonium chloride (20 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (8/2 petroleum ether/ethyl acetate) the product was obtained as pale yellow solid (2.06 g, 87%). NMR[1]H is according to the literature.[189]
This intermediate (3.80 mmol, 1 eq.) was then engage in general procedure **A**, using NaH (11.4 mmol, 3 eq.), Et_2O (15 mL), then propargylamine bromide (7.60 mmol, 2 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate) and then 95/5 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded **29a** as colourless to white solid (0.748 g, 66%). NMR[1]H is according to the literature.[190]
R*f*: 0.35 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 2.5, 17.4Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 2.4, 17.4 Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H).

30a: *N-(2-bromobenzyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamide*

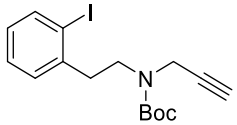


Chemical Formula: $C_{12}H_{12}BrNO$
Molecular Weight: 266,14

A flame-dried flask filled with argon was charged with *N*-(2-bromobenzyl)prop-2-yn-1-amine **29** (8.9 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL), and stirred. Then Et_3N (22.32 mmol, 2.5 eq.) was added, and acetyl chloride (11.6 mmol, 1.3 eq.) were added dropwise. After 12 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of ammonium chloride (20 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (8/2 petroleum ether/ethyl acetate) **30a** was obtained as colourless to yellow oil (2.31 g, 97%), as mixture of two rotamers
R*f*: 0.20 (8/2 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.5H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.6H), 7.22 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1.4H), 4.76 (s, 1.8H), 4.67 (s, 1.2H), 4.22 (s, 1.2H), 3.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.8H), 2.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.4H), 2.26 (s, 1.2H), 2.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.6H), 2.08 (s, 1.8H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0 (C), 170.9 (C), 135.8 (C), 135.0 (C), 133.3 (CH), 132.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 123.7 (C), 122.8 (C), 78.6 (C), 78.1 (C), 79.0 (CH), 72.3 (CH), 51.7 (CH_2), 48.7 (CH_2), 38.0 (CH_2), 34.7 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.5 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3293, 2927, 1648, 1409, 1242, 1026, 748 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 266.0188 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{13}BrNO$: 266.0181; found: 266.0188.

[189] Gimbert, C.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 269.
[190] Liu, Z.; Xia, Y.; Zhou, S.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5032.

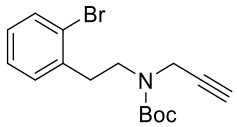
31a: *tert-butyl (2-iodophenethyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}INO_2$
Molecular Weight: 385,25

Prepared in two steps.
First step, a flame-dried flask filled with argon was charged with 2-(2-iodophenyl)ethan-1-amine (4.73 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in 1,4-dioxane (13 mL), and stirred, the mixture was cooled to 0 °C using an ice bath. Then K_2CO_3 (9.46 mmol, 2 eq.) Boc_2O (4.97 mmol, 1.05 eq.) and DMAP (0.236 mmol, 0.05 eq.) were added. After 2 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (9/1 petroleum ether/ethyl acetate), *tert*-butyl (2-iodophenethyl)carbamate was obtained as yellow oil (0.580 g, 35%). NMR^{1}H is according to the literature[191].
Second step, this intermediate *tert*-butyl (2-iodophenethyl)carbamate (1.67 mmol, 1 eq.) was used in general procedure A. NaH (2.5 mmol, 1.5 eq.), DMF (25 mL), then propargylamine bromide (1.335 mmol, 1.5 eq.) were used. Eluent of flash column chromatography was used as 98/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **31a** as colourless to yellow oil (0.450 g, 70%) mixture of two rotamers.
R*f*: 0.32 (98/2 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 6.95 – 6.82 (m, 1H), 4.07 (s, 1.3H), 3.93 (s, 0.7H), 3.53 (s, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.53 – 1.30 (m, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.8 (C), 139.5 (CH), 130.2 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 100.6 (C), 80.3 (C), 79.8 (C), 71.9 (C), 46.5 (CH_2), 39.2 (CH_2), 36.1 (CH_2), 28.4 (3xCH_3), 28.0 (CH).
IR (neat) ν_{max} 2979, 2930, 1686, 1410, 1247, 1157, 754 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 386.0620 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{16}H_{21}INO_2$: 386.0617; found: 386.0620.

32a: *tert-butyl (2-bromophenethyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



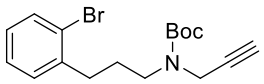
Chemical Formula: $C_{16}H_{20}BrNO_2$
Molecular Weight: 338,25

Prepared in two steps.
First step, a flame-dried flask filled with argon was charged with 2-(2-bromophenyl)ethan-1-amine (5 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in 1,4-dioxane (14 mL), and stirred, the mixture was cooled to 0 °C using an ice bath. Then K_2CO_3 (10 mmol, 2 eq.) Boc_2O (5.25 mmol, 1.05 eq.) and DMAP (0.25 mmol, 0.05 eq.) were added. After 2 hours, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (40 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three additional times). Organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (9/1 petroleum ether/ethyl acetate), *tert*-

[191] Kubo, T.; Katoh, C.; Yamada, K.; Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11230.

butyl (2-bromophenethyl)carbamate was obtained as yellow oil (1.23 g, 82%). NMR^{1}H is according to the literature.[191]
Second step, this intermediate *tert*-butyl (2-bromophenethyl)carbamate (4.72 mmol, 1 eq.) was used in general procedure A. NaH (7.08 mmol, 1.5 eq.), DMF (71 mL), then propargylamine bromide (7.08 mmol, 1.5 eq.) were used. Eluent of flash column chromatography was used as 98/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as colourless to yellow oil (1.03 g, 65%). NMR^{1}H is according to the literature[192], mixture of two rotamers.
R*f*: 0.21 (98/2 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 4.08 (s, 1.3H), 3.93 (s, 0.7H), 3.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 6H).

33a: *tert-butyl (3-(2-bromophenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{17}H_{22}BrNO_2$
Molecular Weight: 352,27

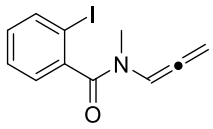
Prepared in three steps.
First step, following the general procedure **A**, using 3-(2-bromophenyl)propanoic acid (22 mmol, 1 eq.), oxalylchloride (26.4 mmol, 1.2 eq.), DMF (0.4 mL), and CH_2Cl_2 (40 mL), and then propargylamine (33 mmol, 1.5 eq.), Et_3N (66 mmol, 3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 75/25 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded 3-(2-bromophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)propanamide as white solid (3.55 g, 60%).
Second step, in a flame-dried flask filled with argon, closed by a septum, Et_2O (23 mL) was introduced, and stirred at 0 °C. $LiAlH_4$ (7,53 mmol, 2 eq.) was then added dropwise. Then $AlCl_3$ (7.53 mmol, 2 eq.) was added by portions. Mixture was stirred for 10 minutes at room temperature, and then cooled to 0 °C.
3-(2-bromophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)propenamide (3.77 mmol, 1 eq.) was dissolved in Et_2O (66 mL) in another flame-dried flask, and this diluted solution was added dropwise at 0 °C to $LiAlH_4$/$AlCl_3$ mixture. Under stirring, solution was then warmed up to room temperature over 3 hours, under stirring. Then mixture was cooled to 0 °C.
Following Fieser procedure, cold water (10 mL) was added to the crude at 0 °C, then 15% NaOH solution was added too (10 mL), then water was again added (30 mL), and mixture was stirred for 30 minutes. A spatula tip of $MgSO_4$ was then added to the mixture, and stirred for 10 minutes.
After filtration on Celite®, washed 3 times with Et_2O (20 mL), crude was concentrated under vacuo. Crude (containing water) was then extract 3 times by Et_2O (20 mL). Combinate organics layers were also dried with $MgSO_4$ and concentrate under vacuo. After column chromatography using good eluent (5/5 CH_2Cl_2/ethyl acetate), *N*-(3-(2-bromophenyl)propyl)prop-2-yn-1-amine was obtained as yellow oil (0.280 g, 29%).
Third and last step, a flame-dried flask filled with argon was charged with resulting *N*-(3-(2-bromophenyl)propyl)prop-2-yn-1-amine (0.79 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_3CN (5 mL), and stirred. Then Boc_2O (1.185 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (0.024 mmol, 0.03 eq.) were added. After 2 hours at room temperature, solution was neutralized with adding of saturated solution of $NaHCO_3$ (20 mL), aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (repeated three times). Organic layer was dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. After column chromatography using good eluent (95/5 petroleum ether/ethyl acetate), *tert*-butyl (3-(2-

[192] Basolo, L.; Becalli, E. M.; Borsini, E.; Broggini, G.; Pellegrino, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8182.

bromophenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate **33a** was obtained as colourless to yellow oil (0.270 g, 97%).
R*f*: 0.25 (95/5 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.05 (dt, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.14 – 3.89 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.19 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.2 (C), 141.1 (C), 132.9 (CH), 130.3 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 124.5 (C), 80.3 (CH), 79.9 (C), 71.6 (C), 46.3 (2xCH_2), 33.6 (2xCH_2), 28.5 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3301, 2933, 2976, 1688, 1246, 1145, 749 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 352.0910 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{17}H_{23}BrNO_2$: 352.0912; found: 352.0910.

II. 3. c. Synthesis of allènamide **b**

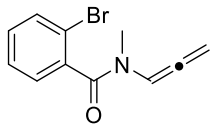
1b: *2-iodo-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}INO$
Molecular Weight: 299,11

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **1a** (19.38 mmol, 1 eq.), NaOH (23.26 mmol, 1.2 eq.), and DMF (29 mL). Eluent of flash column chromatography was 5/5 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **1b** as a viscous yellow oil (5.79 g, 100%). NMR[1]H is according to the literature[75], as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.43 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 0,42H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1,50H), 7.11 (tt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 0,57H), 5.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 3.18 (s, 1,76H), 2.86 (s, 1,26H).

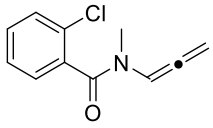
2b: *2-bromo-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}BrNO$
Molecular Weight: 252,11

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **2a** (12.19 mmol, 1 eq.), NaOH (14.63 mmol, 1.2 eq.), and DMF (20 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **2b** as a viscous yellow oil (3.41 g, 94%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.50 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 0,41H), 7.59 (dd, *J* = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 7.38 (tt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 6.38 (t, *J* = 6.2 Hz, 0,53H), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 6.3, 3.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 1,68H), 2.86 (s, 1,39H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 202.8 (C), 200.4 (C), 167.3 (C), 137.7 (C), 137.2 (C), 133.1 (CH), 132.9 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 119.6 (C), 119.3 (C), 102.3 (CH), 99.2 (CH), 87.5 (CH_2), 87.4 (CH_2), 34.4 (CH_3), 30.7 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3053, 2935, 1960, 1642, 1383, 1324, 1032, 743, 677, 639 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 252.0028 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{11}BrNO$: 252.0024; found: 252.0028.

3b: *2-chloro-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*

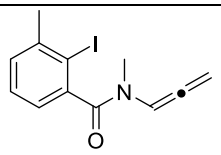


Chemical Formula: $C_{11}H_{10}ClNO$
Molecular Weight: 207,66

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **3a** (11.09 mmol, 1 eq.), NaOH (13.31 mmol, 1.2 eq.), and DMF (20 mL). Eluent of flash column chromatography was 3/7 (diethyl

ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **3b** as a viscous yellow oil (2.07 g, 90%), as mixture of two rotamers.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 7.47 – 7.28 (m, 4H), 6.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.6H), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 1.6H), 2.87 (s, 1.4H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 202.7 (C), 200.4 (C), 166.6 (C), 166.6 (C), 135.5 (C), 135.0 (C), 130.8 (CH), 130.8 (C), 130.6 (CH), 130.5 (C), 129.9 (C), 129.8 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 102.2 (CH), 99.2 (CH), 87.5 (CH_2), 87.4 (CH_2), 34.3 (CH_3), 30.7 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3057, 2937, 1730, 1644, 1434, 1385, 1083, 1072, 746, 639 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 208.0537 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{11}ClNO$: 208.0529; found: 208.0537.

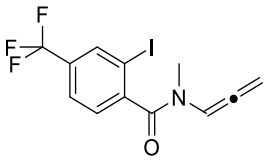
4b: *2-iodo-N,3-dimethyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{12}H_{12}INO$
Molecular Weight: 313,14

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **4a** (5.43 mmol, 1 eq.), NaOH (7.032 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 5/5 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **4b** as a yellow viscous oil (1.45 g, 85%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.45 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.41H), 7.34 – 7.21 (m, 2.24H), 7.04 – 6.97 (m,1H), 6.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.59H), 5.46 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 0.76H), 5.37 (dd, *J* = 6.1, 5.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 1.71H), 2.85 (s, 1.19H), 2.48 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 202.8 (C), 200.3 (C), 169.5 (C), 143.1 (C), 142.9 (C), 142.5 (C), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 128.7 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 102.5 (C), 99.6 (C), 99.3 (CH), 99.1 (CH), 87.5 (CH_2), 87.3 (CH_2), 34.6 (CH_3), 30.7 (CH_3), 28.9 (CH_3), 28.9 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3046, 2925, 1959, 1641, 1381, 1324, 1066, 1011, 787 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 314.0030 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{13}INO$: 314.0042; found: 314.0030.

5b: *2-iodo-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide*

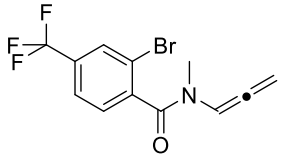


Chemical Formula: $C_{12}H_9F_3INO$
Molecular Weight: 367,11

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **5a** (2.46 mmol, 1 eq.), NaOH (5.0 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **5b** as a yellow viscous oil (0.85 g, 94%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.50 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 1.45H), 7.36 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.55H), 5.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 1.71H), 2.86 (s, 1.29H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7 (C), 200.4 (C), 167.6 (C), 145.4 (m, C), 145.0 (m, C), 136.3 (q, *J* = 3.8 Hz, CH), 136,2 (q, *J* = 3.8 Hz, CH), 132.6 (q, *J* = 33.2 Hz, C), 132.5 (q, *J* = 33.2 Hz, C), 128.1

(CH), 127.7 (CH), 125.6 (p, *J* = 3.5 Hz, CH), 122.5 (q, *J* = 273.1 Hz, C), 101.8 (CH), 99.0 (CH), 92.8 (C), 92.3 (C), 87.9 (CH_2), 87.7 (CH_2), 34.5 (CH_3), 30.8 (CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.95 (CF_3), -62.97 (CF_3).
IR (neat) ν_{max} 3054, 2937, 1641, 1315, 1124, 1075, 838 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 367.9760 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{10}F_3INO$: 367.9759; found: 367.9760.

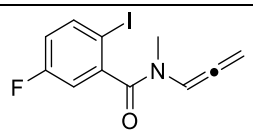
6b: *2-bromo-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{12}H_9BrF_3NO$
Molecular Weight: 320,11

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **6a** (4.96 mmol, 1 eq.), NaOH (5.932 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **6b** as a yellow solid (1.59 g, 100%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.53 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
mp 61 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1.45H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.55H), 5.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 6.0, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 1.70H), 2.87 (s, 1.30H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7 (C), 200.4 (C), 167.6 (C), 145.4 (m, C), 145.0 (m, C), 136.3 (q, *J* = 3.8 Hz, CH), 136,2 (q, *J* = 3.8 Hz, CH), 132.6 (q, *J* = 33.4 Hz, C), 132.5 (q, *J* = 33.4 Hz, C), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 125.6 (p, *J* = 3.8 Hz, CH), 122.5 (q, *J* = 273.5 Hz, C), 101.8 (CH), 99.0 (CH), 92.8 (C), 92.4 (C), 87.9 (CH_2), 87.7 (CH_2), 34.5 (CH_3), 30.9 (CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.97 (d, *J* = 6.7 Hz).
IR (neat) ν_{max} 3307, 2930, 1643, 1319, 1125, 1075, 647 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 319.9901 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{10}F_3BrNO$: 319.9898; found: 319.9901.

7b: *5-fluoro-2-iodo-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*

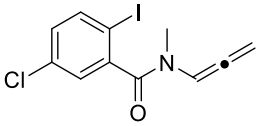


Chemical Formula: $C_{11}H_9FINO$
Molecular Weight: 317,10

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **7a** (3.98 mmol, 1 eq.), NaOH (4.78 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **7b** as a yellow solid (1.15 g, 96%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.55 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
mp 47 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (ddd, *J* = 8.2, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.43H), 7.00 (ddd, *J* = 8.2, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 1H), 6.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.57H), 5.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 1.73H), 2.87 (s, 1.27H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (d, *J* = 1.8 Hz, C), 164.4 (d, *J* = 6.5 Hz, C), 161.1 (d, *J* = 6.7 Hz, C), 143.5 (d, *J* = 6.8 Hz, C), 143.3 (d, *J* = 6.8 Hz, C), 140.9 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 140.8 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 118.2 (d, *J* = 21.8 Hz, CH), 118.1 (d, *J* = 21.8 Hz, CH), 114.9 (d, *J* = 23.7 Hz, CH), 114.8

(d, *J* = 23.7 Hz, CH), 85.5 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 85.3 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 77.5 (CH), 77.2 (CH), 73.9 (CH), 72.9 (CH), 40.7 (CH_2) , 36.0 (CH_2), 35.5 (CH_3), 32.2 (CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -112.15 – -112.31 (m), -112.33 – -112.44 (m).
IR (neat) ν_{max} 3225, 3061, 2928, 1641, 1457, 1403, 1258, 1073, 875, 573, 466 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 317.9795 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{10}FINO$: 317.9791; found: 317.9795.

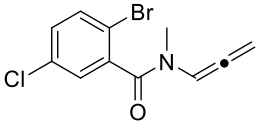
8b: *5-chloro-2-iodo-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_9ClINO$
Molecular Weight: 333,55

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **8a** (1.28 mmol, 1 eq.), NaOH (1.54 mmol, 1.2 eq.), and DMF (2.2 mL). Eluent of flash column chromatography was 2/8 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **8b** as a yellow solid (0.200 g, 47%), as mixture of two rotamers.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 6.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.6H), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 1.7H), 2.86 (s, 1.3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7 (C), 200.4 (C), 166.5 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.7 (C), 132.9 (CH), 132.7 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 120.2 (C), 119.9 (C), 102.1 (CH), 99.2 (CH), 87.7 (CH_2), 87.6 (CH_2), 34.4 (CH_3), 30.9 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3224, 3130, 2932, 1635, 1408, 1371, 882 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 333.9501 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{10}ClINO$: 333.9496; found: 333.9501.

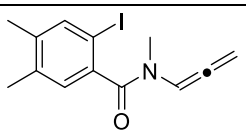
9b: *2-bromo-5-chloro-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_9BrClNO$
Molecular Weight: 286,55

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **9a** (4.20 mmol, 1 eq.), NaOH (5.04 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **9b** as a yellow viscous oil (1.10 g, 92%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.60 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.44H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.56H), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 1,79H), 2.86 (s, 1.21H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7 (C), 200.4 (C), 166.5 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.7 (C), 132.9 (CH), 132.7 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 120.2 (C), 119.9 (C), 102.1 (CH), 99.2 (CH), 87.7 (CH_2), 87.6 (CH_2), 34.4 (CH_3), 30.9 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3055, 2933, 1960, 1644, 1393, 1319, 1094, 1027, 813, 500 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 285.9637 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{10}BrClNO$: 285.9634; found: 285.9637.

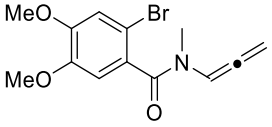
10b: *2-iodo-N,4,5-trimethyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{13}H_{14}INO$
Molecular Weight: 327,17

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **10a** (3.7 mmol, 1 eq.), NaOH (4.44 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 5/5 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **10b** as a pale yellow solid (1.21 g, 100%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.48 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.44H), 7.60 (s, 0.60H), 7.58 (s, 0.40H), 7.01 (s, 0.60H), 6.99 (s, 0.40H), 6.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.56H), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.85H), 5.40 – 5.34 (m, 1.15H), 3.16 (s, 1.78H), 2.86 (s, 1.22H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8 (C), 200.3 (C), 169.1 (C), 140.1 (C), 139.9 (CH), 139.9 (C), 139.7 (CH), 139.3 (C), 138.7 (C), 137.5 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 102.6 (CH), 99.3 (CH), 89.1 (C), 88.5 (C), 87.4 (CH_2), 87.2 (CH_2), 34.7 (CH_3), 30.7 (CH_3), 19.5 (CH_3), 19.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3043, 2949, 2920, 2867, 1642, 1387, 1313, 1065, 867, 440 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 328.0200 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{13}H_{15}INO$: 328.0198; found: 328.0200.

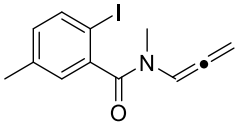
11b: *2-bromo-4,5-dimethoxy-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{13}H_{14}BrNO_3$
Molecular Weight: 312,16

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **11a** (3.81 mmol, 1 eq.), NaOH (4.57 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **11b** as a yellow viscous oil (1.19 g, 100%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.37 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 7.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.6H), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (s, 1.8H), 2.91 (s, 1.2H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7 (C), 200.3 (C), 167.3 (C), 167.2 (C), 150.3 (C), 150.2 (C), 148.8 (C), 129.4 (C), 128.8 (C), 115.4 (CH), 115.2 (CH), 110.8 (CH), 110.5 (CH), 110.0 (C), 109.7 (C), 102.4 (CH), 99.2 (CH), 87.3 (CH_2), 87.2 (CH_2), 56.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 34.4 (CH_3), 30.6 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3052, 2936, 2842, 1640, 1390, 1254, 1212, 1025, 794, 638 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 312.0234 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{13}H_{15}BrNO_3$: 312.0235; found: 312.0234.

12b: *2-iodo-N,5-dimethyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*

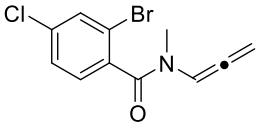


Chemical Formula: $C_{12}H_{12}INO$
Molecular Weight: 313,14

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **12a** (19.3 mmol, 1 eq.), NaOH (23.16 mmol, 1.2 eq.), and DMF (30 mL). Eluent of flash column chromatography was 5/5 (diethyl

ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **12b** as a yellow viscous oil (6.04 g, 100%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.48 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.64 (m, 1.45H), 7.05 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.55H), 5.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 1.75H), 2.85 (s, 1.25H), 2.30 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8 (C), 200.3 (C), 169.0 (C), 141.7 (C), 141.2 (C), 139.2 (CH), 139.0 (CH), 138.9 (C), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 102.5 (CH), 99.3 (CH), 88.7 (C), 88.2 (C), 87.5 (CH_2), 87.4 (CH_2), 34.7 (CH_3), 30.7 (CH_3), 21.1 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3047, 2923, 1959, 1642, 1374, 1322, 1013, 810, 453 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 314.0041 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{13}INO$: 314.0042; found: 314.0041.

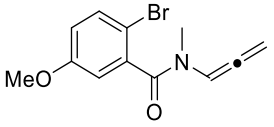
13b: *2-bromo-4-chloro-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{11}H_9BrClNO$
Molecular Weight: 286,55

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **13a** (3.98 mmol, 1 eq.), NaOH (4.78 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **13b** as a yellow viscous oil (1.14 g, 100%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.60 (6/4 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.45H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.38 (dt, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 6.36 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.55H), 5.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 1.67H), 2.87 (s, 1.33H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7 (C), 200.4 (C), 166.5 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.7 (C), 132.9 (CH), 132.7 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 120.2 (C), 119.9 (C), 102.1 (CH), 99.2 (CH), 87.7 (CH_2), 87.6 (CH_2), 34.4 (CH_3), 30.9 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3054, 2935, 1640, 1387, 1322, 1029, 795, 504 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 285.9629 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{10}BrClNO$: 285.9634; found: 285.9629.

14b: *2-bromo-5-methoxy-N-methyl-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*

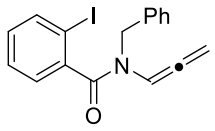


Chemical Formula: $C_{12}H_{12}BrNO_2$
Molecular Weight: 282,1370

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **14a** (3.54 mmol, 1 eq.), NaOH (4.25 mmol, 1.2 eq.), and DMF (6 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **14b** as a yellow viscous oil (0.847 g, 85%), as mixture of two rotamers.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.90 – 6.76 (m, 2H), 6.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.6H), 5.46 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 6.2, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (s, 1.6H), 2.88 (s, 1.4H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8 (C), 200.4 (C), 167.2 (C), 159.3 (C), 159.3 (C), 138.3 (C), 137.8 (C), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 117.3 (CH), 117.1 (CH), 113.4 (CH), 113.2 (CH), 109.7 (C), 109.5 (C), 102.3 (CH), 99.2 (CH), 87.6 (CH_2), 87.4 (CH_2), 55.8 (CH_3), 34.4 (CH_3), 30.7 (CH_3).

IR (neat) ν_{max} 3051, 2937, 2837, 1642, 1236, 1037, 1015, 600 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 282.0.137 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_{13}BrNO_2$: 282.0.130; found: 282.0.137.

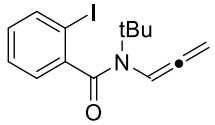
16b: *N-benzyl-2-iodo-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{17}H_{14}INO$
Molecular Weight: 375,21

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **16a** (7.99 mmol, 1 eq.), NaOH (11.03 mmol, 1.2 eq.), and DMF (14 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (diethyl ether/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **16b** as a colourless to yellow viscous oil (2.46 g, 82%), NMR^{1}H is according to the literature,[104] as mixture of two rotamers.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 7.50 – 7.39 (m, 1H), 6.84 (dt, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 2H), 6.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.6H), 5.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (s, 1.7H), 2.89 (s, 1.3H).

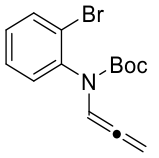
17b: *N-(tert-butyl)-2-iodo-N-(propa-1,2-dien-1-yl)benzamide*



Chemical Formula: $C_{14}H_{16}INO$
Molecular Weight: 341,19

Prepared following the general procedure **C**, using propargylamide **17a** (5.86 mmol, 1 eq.), NaOH (7.03 mmol, 1.2 eq.), and DMF (10 mL). Eluent of flash column chromatography was 2.5/97.5 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **17b** as a yellow to brown viscous oil (0.9 g, 45%).
R*f*: 0.61 (1/9 diethyl ether/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204.0 (C), 171.2 (C), 144.1 (C), 139.1 (CH), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 92.1, 58.0 (C), 57.1 (CH_2), 28.3 (3xCH_3), 26.7 (CH).
IR (neat) ν_{max} 2973, 2917, 1635, 1388, 1200, 1014, 768 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 342.0359 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{17}INO$: 342.0355; found: 342.0359.

21b: *tert-butyl (2-bromophenyl)(propa-1,2-dien-1-yl)carbamate*

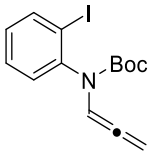


Chemical Formula: $C_{14}H_{16}BrNO_2$
Molecular Weight: 310,19

Prepared following the general procedure **D**, using propargylamide **21a** (3.22 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (6.45 mmol, 2 eq.), and THF (30 mL). Reaction realised in 1 hour. Eluent of flash column chromatography was 97.5/2.5 (petroleum ether/diethyl ether), with silica gel, afforded the product

21b as a white solid (0.867 g, 87%). NMR[1]H is according to the literature[Erreur ! Signet non défini.], as mixture of two rotamers.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.06 (m, 2H), 5.01 (d, *J = 6.2 Hz*, 1H), 5.00 (d, *J = 6.2 Hz*, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.36 (s, 7H).

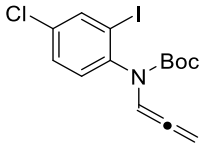
22b: *tert-butyl (2-iodophenyl)(propa-1,2-dien-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{14}H_{16}INO_2$
Molecular Weight: 357,19

Prepared following the general procedure **D**, using propargylamide **22a** (8.85 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (17.69 mmol, 2 eq.), and THF (50 mL). Reaction realised in 1 hour. Eluent of flash column chromatography was 99/1 (petroleum ether/diethyl ether), with silica gel, afforded the product **22b** as a white solid (2.533 g, 80%). NMR[1]H is according to the literature[186], as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.69 (9/1 petroleum/ethyl acetate)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.12 – 4.99 (m, 2H), 1.64 (s, 2.4H), 1.44 (s, 6.6H).

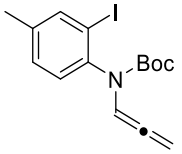
23b: *tert-butyl (4-chloro-2-iodophenyl)(propa-1,2-dien-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{14}H_{15}ClINO_2$
Molecular Weight: 391,63

Prepared following the general procedure **D**, using propargylamide **23a** (7.8 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (14.47 mmol, 2 eq.), and THF (50 mL). Reaction realised in 1 hour. Eluent of flash column chromatography was 99/1 (petroleum ether/diethyl ether), with silica gel, afforded the product **23b** as a white solid (2.8 g, 99%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.77 (9/1 petroleum ether/ethyl acetate).
mp 90 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 1.7H), 7.18 – 7.05 (m, 1.3H), 5.07 – 4.95 (m, 2H), 1.55 (s, 2.3H), 1.37 (s, 6.7H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.4 (C), 200.3 (C), 151.1 (C), 140.7 (C), 138.9 (CH), 138.7 (CH), 134.1 (C), 133.7 (C), 130.6 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 101.5 (CH), 100.9 (CH), 99.9 (C), 87.3 (CH_2), 86.9 (CH_2), 82.5 (C), 81.9 (C), 28.3 (CH_3), 28.1 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3061, 2976, 2929, 1699, 1360, 1318, 1159, 1070, 855 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 391.9899 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{16}IClNO_2$: 391.9914; found: 391.9899.

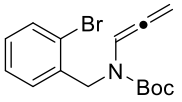
24b: *tert-butyl (2-iodo-4-methylphenyl)(propa-1,2-dien-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}INO_2$
Molecular Weight: 371,22

Prepared following the general procedure **D**, using propargylamide **24a** (1.86 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (3.71 mmol, 2 eq.), and THF (20 mL). Reaction realised in 1 hour. Eluent of flash column chromatography was 99/1 (petroleum ether/diethyl ether), with silica gel, afforded the product **24b** as a pale yellow solid (0.400 g, 58%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.73 (9/1 petroleum ether/ethyl acetate).
mp 76 - 78 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 0.75H), 7.08 (dd, *J* = 24.2, 6.9 Hz, 2.25H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.56 (s, 2.65H), 1.37 (s, 6.35H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.8 (C), 200.7 (C), 151.7 (C), 140.0 (CH), 139.7 (CH), 139.3 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 101.8 (CH), 101.3 (CH), 99.4 (C), 86.9 (CH_2), 86.5 (CH_2), 82.2 (C), 81.5 (C), 28.4 (CH_3), 28.3 (CH_3), 20.7 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3053, 2978, 2930, 1690, 1369, 1318, 1158, 850, 760 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 372.0470 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{15}H_{19}INO_2$: 372.0460; found: 372.0470.

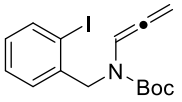
26b: *tert-butyl (2-bromobenzyl)(propa-1,2-dien-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}BrNO_2$
Molecular Weight: 324,22

Prepared following the general procedure **D**, using propargylamide **26a** (4.48 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (9 mmol, 2 eq.), and THF (40 mL). Reaction realised in 1 hour. Eluent of flash column chromatography was 100% petroleum ether and then 99/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **26b** as a yellow oil (1.7 g, 74%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.84 (95/5 petroleum ether/ethyl acetate).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 – 7.52 (m, 1H), 7.35 (dt, *J* = 21.1, 6.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.24 (dd, *J* = 24.2, 5.9 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.44 (s, 5H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.1 (C), 135.8 (C), 133.0 (C), 132.9 (CH), 129.1 (C), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (C), 126.7 (CH), 122.6 (C), 84.7 (CH_2), 81.0 (CH_2), 44.1 (CH_2), 29.0 (3xCH_3), 28.0 (3xCH_3).
IR (neat) ν_{max} 2978, 2931, 1694, 1245, 1151, 748 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 324.0597 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{15}H_{19}BrNO_2$: 324.0599; found: 324.0597.

27b: *tert-butyl (2-iodobenzyl)(propa-1,2-dien-1-yl)carbamate*



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}INO_2$
Molecular Weight: 371,22

Prepared following the general procedure **D**, using propargylamide **27a** (2.69 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (5.39 mmol, 2 eq.), and THF (27 mL). Reaction realised in 2 hours. Eluent of flash column chromatography was 100% petroleum ether and then 98/2 (petroleum ether/diethyl ether), with silica

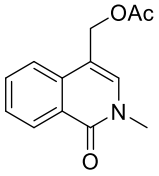
gel, afforded the product **27b** as a colourless to yellow oil (0.24 g, 24%). NMR[1]H is according to the literature,[104] as mixture of two rotamers.

R*f*: 0.86 (95/5 petroleum ether/ethyl acetate).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.85 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1 H), 7.12-7.21 (m, 1 H), 9.95-7.04 (m, 1 H), 5.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.57 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 1.34-1.50 (m, 9 H).

II. 3. d. Synthesis of π-allyl1(2H)-isoquinoléïnones precursors **c**

1c: *(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)methyl acetate*

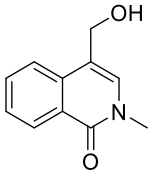


Chemical Formula: $C_{13}H_{13}NO_3$
Molecular Weight: 231,25

Prepared following the reported procedure,[95d] phosphine PPh_3 used in this procedure was replace by $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$. To synthetize this specie, allenamide **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), NaOAc (2.265 mmol, 5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.) and DMSO (8 mL) were used. Reaction realised in 12 hours. Then filtred on Celite® and concentrated under vacuo. Column chromatography, on silica gel, with 4/6 (petroleum ether/diethyl ether) as eluent, afforded the product **1c** as a pale yellow to yellow solid (0.081 g, 77%). NMR^{1}H is according to the literature. [95d] Reaction have already done on large scale, but a pre-column chromatography, on silica gel, was done with pure pentane (50 mL), then pure CH_2Cl_2, to eliminate a by-product (Brown spot on TLC) which co-eluate with disered product **1c**.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

2c: *4-(hydroxymethyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{11}H_{11}NO_2$
Molecular Weight: 189,21

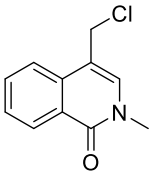
In a flask was charged with 1(2H)-isoquinoléïnone **1c** (3.46 mmol, 1 eq.). Solid was dissolved in MeOH (10 mL), and K_2CO_3 (2.08 mmol, 0.6 eq.) was added. The mixture was stirred over 45 minutes. Then a saturated solution of ammonium chloride was added to neutralized basicity, and aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (three times), combinated organic layers were then dried with $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography, on silica gel, with 97.5/2.5 (CH_2Cl_2/MeOH) and then 9/1 (CH_2Cl_2/MeOH), to afforde corresponding alcool **2c** (0.5 g, 76%), as a white solid. NMR^{1}H is according to the literature[193].

R*f*: 0.05 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 – 8.45 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 8.2, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.7, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H).

[193] Tomisawa, H.; Saito, K.; Hongo, H.; Fujita, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 937.

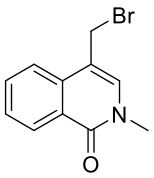
3c: *4-(chloromethyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}ClNO$
Molecular Weight: 207,66

A flame-dried flask was charged with 1(2H)-isoquinoléïnone **2c** (1.59 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL), stirred and cooled at 0 °C. Then Et_3N (1.9 mmol, 1.2 eq.) was added, and mesyle chloride (1.9 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise at 0 °C. Mixture was stirred over 45 minutes at 0 °C, and warmed up to room temperature overnight. Saturated solution of $NaHCO_3$ (10 mL) was the added to neutralized reaction, and aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (three times), combinated organic layers were then dried with $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography, on silica gel, with 5/5 (petroleum ether/ethyl acetate), to afforde corresponding 1(2H)-isoquinoléïnone **3c** (0.154 g, 47%), as a solid. NMR[1]H is according to the literature.[193]
R*f*: 0.55 (8/2 ethyl acetate/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

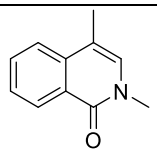
4c: *4-(bromomethyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}BrNO$
Molecular Weight: 252,11

A flame-dried flask was charged with 1(2H)-isoquinoléïnone **2c** (1.59 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Solid was dissolved in CH_2Cl_2 (0.7 mL), stirred and cooled at 0 °C. Then CBr_4 (1.74 mmol, 1.1 eq.), was added. PPh_3 (1.74 mmol, 1.1 eq.) was added by portions over 30 min at 0 °C. Mixture was stirred and warmed up to room temperature over 2 hours. Then solvent was removed under reduced pressure and crude was triturated in pentane, and then filtrated. Solid was taken back in CH_2Cl_2 and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography, on silica gel, with 4/6 (petroleum ether/ethyl acetate), to afforde corresponding 1(2H)-isoquinoléïnone **4c** (0.126 g, 32%), as a solid.
R*f*: 0.45 (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.54 (s, 3H).
GC-MS (EI) m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{11}H_{11}BrNO$: 250.9946; found: 250.8.
Other analyzes never be done cause of the poor stability of this specie. And **4c** was immediatly engage in direct C-H allylation reaction.

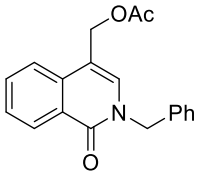
8c: *2,4-dimethylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{11}H_{11}NO$
Molecular Weight: 173,22

This specie was observed as by-product in trial borylation of 1(2H)-isoquinoléïnone **1c** with B_2pin_2 (See Chapitre 2 of this manuscript). NMR^{1}H was according to the literature[194].
R*f*: 0.26 (5/5 ethyl acetate/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

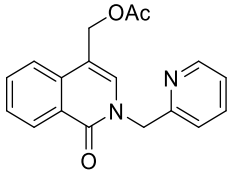
10c: *(2-benzyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)methyl acetate*



Chemical Formula: $C_{19}H_{17}NO_3$
Molecular Weight: 307,35

1(2H)-isoquinoléïnone **10c** was synthesised by ICOA laboratory (Pr. Isabelle Gillaizeau).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.05 (s, 3H).

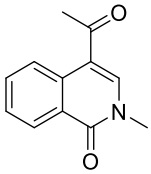
11c: *(1-oxo-2-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)methyl acetate*



Chemical Formula: $C_{18}H_{16}N_2O_3$
Molecular Weight: 308,34

1(2H)-isoquinoléïnone **10c** was synthesised by ICOA laboratory (Pr. Isabelle Gillaizeau).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 3H), 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).

13c: *4-acetyl-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{12}H_{11}NO_2$
Molecular Weight: 201,23

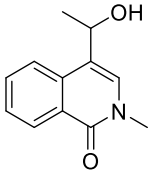
[194] Iyer, S.; Kulkarni, G. M.; Ramesh, C.; Sattar, A. K. *Indian J. Chem.* **2005**, *44B*, 1894.

Following reported procedure[195]. A flame-dried flask was charged with 1(2H)-isoquinoléïnone 1**2c** (12.6 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. $Pd(OAc)_2$ (0.63 mmol, 0.05 eq.), dppp (1.23 mmol, 0.1 eq.) and K_2CO_3 (15.2 mmol, 1.2 eq.) were added. Then *n*-butyl vinyl ether (13.25 mL, 100.8 mmol, 8 eq.) was added, and mixture was stirred over 12 hours at 95 °C. The crude product was then cooled to room temperature, and filtred precipited solid, washed with CH_2Cl_2, filtrate was then collected and solvent was removed under *vacuo*. Crude product was then dissolved in mixture of 1/1 CH_2Cl_2 and HCl aq. (1 N), and stirred for 1 hour. Resulting aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (three times) and combinated organic layers were washed twice with a 10% $NaHCO_3$ aqueous solution and then dry over mixture of silica gel and $MgSO_4$. Resulting mixture was filtred over crusable glass, and then concentrate *in vacuo*. This crude is then purified by flash column chromatography, on silica gel, with 2/8 (petroleum ether/ethyl acetate), to afforde corresponding 1(2H)-isoquinoléïnone **13c** (2.16 g, 85%), as a pale yellow solid. NMR^{1}H was according to the literature[196].

R*f*: 0.36 (8/2 ethyl acetate/petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

14c: *4-(1-hydroxyethyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{12}H_{13}NO_2$
Molecular Weight: 203,24

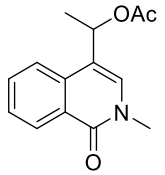
Following reported procedure[197]. A flame-dried flask was charged with 1(2H)-isoquinoléïnone 1**3c** (5.96 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. MeOH (12 mL) was then added, stirred and cooled to 0 °C. $NaBH_4$ (2.98 mmol, 0.5 eq.) was added by small portions. Reaction is manage for 1 hour at 0 °C under stirring, and then warmed up to room temperature under stirring for 1 supplementary hour. Mixture was neutralized with H_2O (3 mL) adding. Aqueous layer was then extracted three times with CH_2Cl_2, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. This crude is then purified by flash column chromatography, on silica gel, with 1/9 (petroleum ether/ethyl acetate), to afforde corresponding 1(2H)-isoquinoléïnone **14c** (1 g, 97%), as a pale yellow solid. NMR^{1}H was according to the literature[198].

R*f*: 0.18 (8/2 ethyl acetate/petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.08 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[195] Yonishi, S.; Aoki, S.; Matsushima, Y.; Akahane, A. U.S. Patent US20050113387A1, **2005**.
[196] Tomisawa, H.; Fujita, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2585.
[197] Kamble, S.; More, S.; Rode, C. *New J. Chem.* **2016**, *40*,10240.
[198] Dyke, S. F.; Sainsbury, M.; Brown, D. W.; Clipperton, R. D. J. *Tetrahedron* **1970**, *26*,5969.

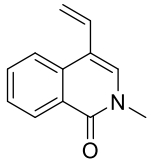
15c: *1-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)ethyl acetate*



Chemical Formula: $C_{14}H_{15}NO_3$
Molecular Weight: 245,28

Following reported procedure[199]. A flame-dried flask was charged with 1(2H)-isoquinoléïnone 1**4c** (2.46 mmol, 1 eq.), and flask was closed by a septum. Back-filled with a flow of argon. Argon atmosphere was ensured by argon balloon. Et_2O (12 mL) was then added, and stirred. Et_3N (2.95 mmol, 1.2 eq.) and DMAP (0.246 mmol, 0.1 eq.) were added. Under stirring, acetic anhydride (3.69 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. Then mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Then saturated solution of NH_4Cl was added to neutralized, aqueous layer was then extracted 3 times with CH_2Cl_2, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. This crude is then purified by flash column chromatography, on silica gel, with 25/75 (petroleum ether/ethyl acetate), to afforde corresponding 1(2H)-isoquinoléïnone **15c** (0.671 g, 100%), as a colourless oil.
R*f*: 0.45 (8/2 ethyl acetate/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.14 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2 (C), 162.2 (C), 134.9 (C), 132.1 (CH), 130.9 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (C), 122.5 (CH), 115.6 (C), 68.0 (CH), 37.1 (CH_3), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3669, 2984, 2926, 1714, 1638, 1235, 1024, 693 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 246.1131 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{16}NO_3$: 246.1130; found: 246.1131.

16c: *2-methyl-4-vinylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{12}H_{11}NO$
Molecular Weight: 185,23

This specie was observed as by-product in trial coupling of 1(2H)-isoquinoléïnone **15c** with 1,3,4-oxadiazole **1d** (See Chapitre 2 of this manuscript). NMR^{1}H was according to the literature. [98]
R*f*: 0.7 (8/2 ethyl acetate/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 – 6.83 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H).

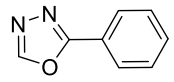
[199] Zaidi, A.; Merabet-Khelassi, M.; Aribi-Zouioueche, L. *Catal. Lett*. **2015**, *145*, 1054.

II. 3. e. Synthesis of heteroaromatics or énamides **d**

3. e. a. Heteroaromatics

These heteroaromatics are commonly synthetized in our laboratory.

1d: *2-phenyl-1,3,4-oxadiazole*

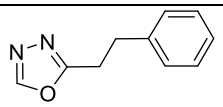


Chemical Formula: $C_8H_6N_2O$
Molecular Weight: 146,15

Prepared following the general procedure **K**, using benzohydrazide (30.5 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (27 mL, 161.65 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product (5.15 g, 97%). ^{1}H NMR is according to the literature.[200]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.04 – 7.91 (m, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 3H).

2d: *2-phenethyl-1,3,4-oxadiazole*

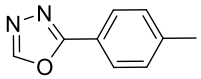


Chemical Formula: $C_{10}H_{10}N_2O$
Molecular Weight: 174,20

Prepared following the general procedure **K**, using 3-phenylpropanehydrazide (30.5 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (27 mL, 161.65 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product (5.15 g, 97%). ^{1}H NMR is according to the literature.[201]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 3.25 – 3.08 (m, 5H).

3d: *2-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole*



Chemical Formula: $C_9H_8N_2O$
Molecular Weight: 160,18

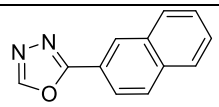
Prepared following the general procedure **K**, using 4-methylbenzohydrazide (30.5 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (27 mL, 161.65 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product (4.89 g, 100%). ^{1}H NMR is according to the literature.[200]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.04 – 7.88 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

---

[200] Kawano, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900.
[201] Mukai, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6410.

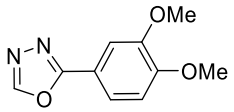
4d: *2-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole*



Chemical Formula: $C_{12}H_8N_2O$
Molecular Weight: 196,21

Prepared following the general procedure **K**, using 2-naphthohydrazide (25.5 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (14.8 mL, 135.2 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a yellow solid (4.50 g, 90%).
mp 69°C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 2H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1 (C), 152.8 (CH), 134.9 (C), 132.9 (C), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 123.3 (CH), 120.8 (C).
IR (neat) ν_{max} 3140, 3103, 3060, 1501, 1093, 751, 482 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 197.0712 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{12}H_9N_2O$: 197.0715; found: 197.0712.

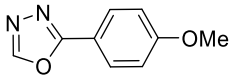
5d: *2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole*



Chemical Formula: $C_{10}H_{10}N_2O_3$
Molecular Weight: 206,20

Prepared following the general procedure **K**, using 3,4-dimethoxybenzohydrazide (23 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (19.2 mL, 116 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a white solid (4.26 g, 94%). ^{1}H NMR is according to the literature.[202]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

6d: *2-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole*

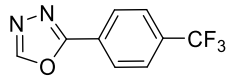


Chemical Formula: $C_9H_8N_2O_2$
Molecular Weight: 176,18

Prepared following the general procedure **K**, using 4-methoxybenzohydrazide (19.74 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (18.1 mL, 108.6 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a white solid (3.48 g, 100%). ^{1}H NMR is according to the literature.[201]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

[202] Maillard, J.; Vincent, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 376.

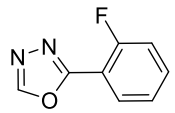
7d: *2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole*



Chemical Formula: $C_9H_5F_3N_2O$
Molecular Weight: 214,15

Prepared following the general procedure **K**, using 4-(trifluoromethyl)benzohydrazide (24.7 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (34.5 mL, 130.9 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a white to yellow solid (5.29 g, 50%). ^{1}H NMR is according to the literature.[203]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

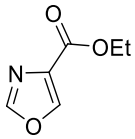
8d: *2-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole*



Chemical Formula: $C_8H_5FN_2O$
Molecular Weight: 164,14

Prepared following the general procedure **K**, using 2-fluorobenzohydrazide (32 mmol, 1 eq.), and triethylorthoformate (27 mL, 161.65 mmol, 5.3 eq.). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product as a yellow solid (5.10 g, 97%). ^{1}H NMR is according to the literature.[204]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.03 (td, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 2H).

9d: *ethyl oxazole-4-carboxylate*

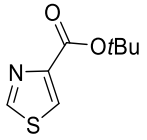


Chemical Formula: $C_6H_7NO_3$
Molecular Weight: 141,13

According to reported procedure,[205] 1,1'-carbonyldiimidazole (61.7 mmol, 1 eq.) was added by small portions to a solution of formic acd (61.7 mmol, 1 eq.) in THF (40 mL) and the mixture was stirred 30 minutes at room temperature under N_2. A solution of ethyl isocyanoacetate (61.7 mmol, 1 eq.) in Et_3N (121.3 mmol, 2 eq.) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred for additional 1 hour. The solution was refluxed for 24 hours, and concentrated in vacuo. Then, water (50 mL) was added and aqueous layer was further extracted 3 times with ethyl acetate. After drying of the combined organic layers over $MgSO_4$, filtration and concentration in vacuo, the crude product was purified by flash chromatography column on silica gel using a mixture of 6/4 (petroleum ether/ethyl acetate) to obtain a yellow solid which was recristallised in cyclohexane, affording ethyl oxazole-4-carboxylate **9d** (5.3 g, 61%). ^{1}H NMR is according to the literature.[76b]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[203] Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764.
[204] Suresh, D.; Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3678.
[205] Shafer, C. M.; Molinsky, T. F. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1167.

10d: *tert-butyl thiazole-4-carboxylate*

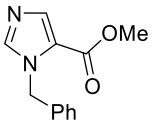


Chemical Formula: $C_8H_{11}NO_2S$
Molecular Weight: 185,24

According to reported procedure,[76b] thiazole-4-carboxylic acid (15.5 mmol, 1 eq.) and 1,1'-carbonyldiimidazole (23.3 mmol, 1.5 eq.) were stirred at 50 °C in dry DMF for 1 hour. *Tert*-butanol (46.2 mmol, 3 eq.) and DBU (15.5 mmol, 1 eq.) were added and then the reaction was warmed to 60 °C and stirred for 48 hours. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture and 5% aq. HCl was added until Ph = 3-4; The aqueous layer was then extracted 4 times with Et_2O, the combined organic layers were washed twice with 20 mL of saturated NaCl aqueous solution and dried over $MgSO_4$. Cencentration in vacuo afforded **10d** (2.7 g, 94%). ^{1}H NMR is according to the literature.[76b]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.52 (m, 9H).

14d: *methyl 1-benzyl-1H-imidazole-5-carboxylate*

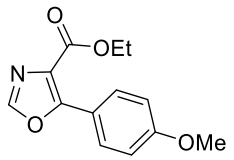


Chemical Formula: $C_{12}H_{12}N_2O_2$
Molecular Weight: 216,2400

A solution of benzylalcohol (22.0 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (40 mL) was added dropwise to a stirred solution of methyl 1*H*-imidazole-5-carboxylate (20.0 mmol, 1 eq.) and triphenylphosphine (26.0 mmol, 1.3 eq.) in anhydrous THF (60 mL) under an argon atmosphere at 40 °C. Then a solution of di-*tert*-butyl azodicarboxylate (27.0 mmol, 1.35 eq.) in anhydrous THF (40 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. The reaction mixture was concentrated under *vacuo*. The residue was mixed with diethyl ether (100 mL) and stirred for 2 h. The residue was collected and washed with diethyl ether (3 x 40 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a residue, which was purified by flash chromatography on silica gel, with an eluent of 5/5 (petroleum ether/ethyl acetate) to give imidazole **14d** (2.59 g, 60%). ^{1}H NMR is according to the literature.[206]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 – 7.35 (m, 3H), 7.13 – 7.18 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

17d: *ethyl 5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{13}H_{13}NO_4$
Molecular Weight: 247,25

In an oven-dried screwcaped sealed tub containing a magnetic stir bar with **9d** (3.5 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.18 mmol, 0.05 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.35 mmol, 0.1 eq.) and K_2CO_3 (7 mmol, 2 eq.), a solution of 4-bromoanisole (3.5 mmol, 1 eq.) in 1,4-dioxane (10 mL) was added. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 110 °C for 18 hours. After filtration on Celite® and

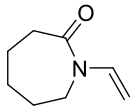
[206] Baumann, M. ; Baxendale, I. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 0000.

concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using 6/4 (Petroleum ether/ethyl acetate) as eluent, afforded **17d** (390 mg, 45%) as a white solid. ^{1}H NMR is according to the literature.[207]
^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.47 – 7.50 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

3. e. b. Enamides

Enamides are commonly synthetized by ICOA laboratory and have been received from Pr. Isabelle Gillaizeau for our project.

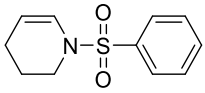
18d: *1-vinylazepan-2-one*



Chemical Formula: $C_8H_{13}NO$
Molecular Weight: 139,20

1(2H)-isoquinoléïnone **18d** was synthesised by ICOA laboratory (Pr. Isabelle Gillaizeau). Synthesis and NMR^{1}H were according to the literature.[78a]
^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ 7.36 (dd, *J* = 16.1, 9.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 1.82 – 1.58 (m, 6H).

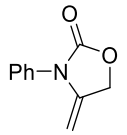
19d: *1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine*



Chemical Formula: $C_{11}H_{13}NO_2S$
Molecular Weight: 223,29

1(2H)-isoquinoléïnone **19d** was synthesised by ICOA laboratory (Pr. Isabelle Gillaizeau). Synthesis and NMR^{1}H were according to the literature[208].
^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ 1.67 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.79-7.83 (m, 2H).

20d: *4-methylene-3-phenyloxazolidin-2-one*

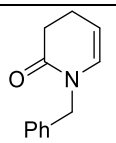


Chemical Formula: $C_{10}H_9NO_2$
Molecular Weight: 175,19

1(2H)-isoquinoléïnone **20d** was synthesised by ICOA laboratory (Pr. Isabelle Gillaizeau). Synthesis and NMR^{1}H were according to the literature.[78a]
^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 5.05 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H).

[207] Verrier, C.; Fiol-Petit, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6215.
[208] Gigant, N.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 90.

21d: *1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one*



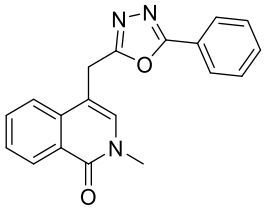
Chemical Formula: $C_{12}H_{13}NO$
Molecular Weight: 187,24

1(2H)-isoquinoléïnone **21d** was synthesised by ICOA laboratory (Pr. Isabelle Gillaizeau). Synthesis and NMR[1]H were according to the literature.[78a]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.22 (m, 5H), 6.03 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.17 (dq, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H).

II. 3. f. Synthesis of 1(2H)-isoquinoléïnones, indoles, 1(2H)-isoquinoléïnones, azepines and benzo-(2H)-azocine derivated by (hetero)aromatic **e**

1e: *2-methyl-4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*

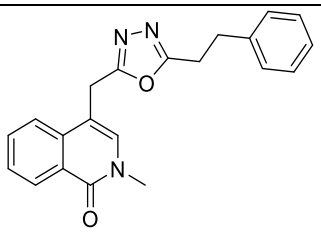


Chemical Formula: $C_{19}H_{15}N_3O_2$
Molecular Weight: 317,35

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **1d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **1e** (95 mg, 100%), as white solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **1e** (104 mg, 72%), as white solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **1e** (79 mg, 55%), as white solid.

mp 185 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 65.3 (C), 164.7 (C), 162.4 (C), 135.9 (C), 132.8 (CH), 132.6 (CH), 131.9 (CH), 129.2 (2xCH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (2xCH), 126.3 (C), 123.7 (C), 122.8 (CH), 108.9 (C), 37.2 (CH_3), 26.6 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 1652, 1607, 1192, 778, 708, 690, 699 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 318.1238 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{19}H_{16}N_3O_2$: 318.1243; found: 318.1238.

2e: *2-methyl-4-((5-phenethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*

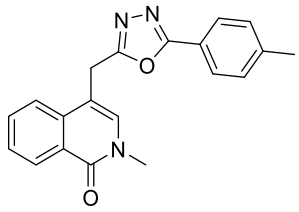


Chemical Formula: $C_{21}H_{19}N_3O_2$
Molecular Weight: 345,40

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **2d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **2e** (103 mg, 100%), as yellow viscous oil.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **2d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **2e** (91 mg, 58%), as yellow viscous oil.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **2d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **2e** (78 mg, 50%), as yellow viscous oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.13 – 2.97 (m, 4H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9 (C), 164.9 (C), 162.4 (C), 139.4 (C), 135.8 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (C), 122.7 (CH), 108.8 (C), 37.2 (CH_3), 32.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.5 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3461, 3027, 2927, 1654, 1627, 1602, 1315, 747, 695 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 346.1561 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{21}H_{20}N_3O_2$: 346.1556; found: 346.1561.

3e: *2-methyl-4-((5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



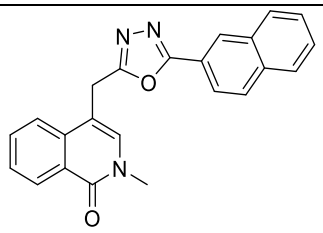
Chemical Formula: $C_{20}H_{17}N_3O_2$
Molecular Weight: 331,38

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **3d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **3e** (99 mg, 100%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **3d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **3e** (71 mg, 47%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **3d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **3e** (56 mg, 37%), as yellow solid.

mp 168 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (ddd, *J* = 8.0, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 7.77 (dq, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (C), 164.4 (C), 162.4 (C), 142.5 (C), 135.9 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 129.9 (2xCH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (2xCH), 126.3 (C), 122.8 (CH), 121.0 (C), 108.9 (C), 37.2 (CH_3), 26.6 (CH_2), 21.8 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 2946, 1652, 1623, 1607, 779, 731, 695 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 332.1405 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{18}N_3O_2$: 332.1399; found: 332.1405.

4e: *2-methyl-4-((5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*

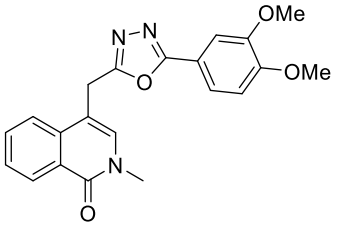


Chemical Formula: $C_{23}H_{17}N_3O_2$
Molecular Weight: 367,41

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **4d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **4e** (57 mg, 52%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **4d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **4e** (95 mg, 57%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **4d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **4e** (88 mg, 53%), as yellow solid.

mp 190 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.82 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6 (C), 164.8 (C), 162.4 (C), 135.9 (C), 134.8 (C), 132.8 (CH), 132.7 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (C), 123.2 (CH), 122.8 (CH), 121.0 (C), 108.9 (C), 37.2 (CH_3), 26.7 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 1636, 1596, 810, 763, 702, 472, 414 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 368.1383 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{23}H_{18}N_3O_2$: 368.1399; found: 368.1383.

5e: *4-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*

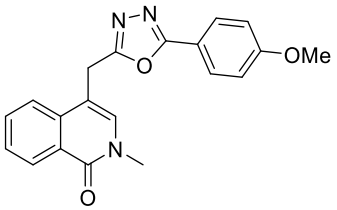


Chemical Formula: $C_{21}H_{19}N_3O_4$
Molecular Weight: 377,40

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **5d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **5e** (95 mg, 84%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **5d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **5e** (91 mg, 53%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **5d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 9/1 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **5e** (86 mg, 50%), as yellow solid.

mp 181 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 8.3, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.62 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3 (C), 164.3 (C), 162.4 (C), 152.2 (C), 149.4 (C), 135.9 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (C), 122.8 (CH), 120.5 (CH), 116.3 (C), 111.1 (CH), 109.5 (CH), 109.0 (C), 56.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 37.2 (CH_3), 26.6 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3066, 2972, 2925, 2838, 1658, 1512, 1274, 1222, 755, 694 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 378.1448 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{21}H_{20}N_3O_4$: 378.1454; found: 378.1448.

6e: *4-((5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}N_3O_3$
Molecular Weight: 347,37

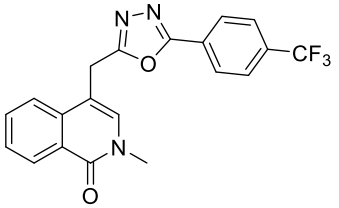
- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **6d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **6e** (104 mg, 100%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **6d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3

(1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **6e** (72 mg, 46%), as yellow solid.

- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **6d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 8/2 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **6e** (66 mg, 42%), as yellow solid.

mp 202 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3 (C), 164.2 (C), 162.5 (C), 162.4 (C), 135.9 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2xCH), 127.4 (CH), 126.3 (C), 122.8 (CH), 116.2 (C), 114.6 (2xCH), 109.0 (C), 55.6 (CH_3), 37.2 (CH_3), 26.6 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 2838, 1656, 1607, 1498, 1259, 1177, 695, 420 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 348.1348 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{18}N_3O_3$: 348.1348; found: 348.1348.

7e: *2-methyl-4-((5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



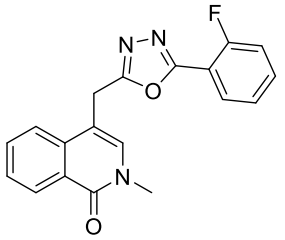
Chemical Formula: $C_{20}H_{14}F_3N_3O_2$
Molecular Weight: 385,35

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), 7**d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **7e** (45 mg, 39%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **7d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **7e** (103 mg, 59%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **7d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **7e** (94 mg, 54%), as yellow solid.

mp 211 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 4H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (C), 164.2 (C), 162.4 (C), 135.8 (C), 133.8 (C, *J* = 35,1 Hz), 132.9 (CH), 132.7 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 126.9 (q, *J* = 1.3 Hz, 2xCH), 126,3 (CH),

126.2 (q, *J* = 3,9 Hz, 2xCH), 123.6 (q, *J* = 272.4 Hz, 2xCH), 122.7 (C), 108.6 (C), 37.2 (CH_3), 26.6 (CH_2).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.15.
IR (neat) ν_{max} 1661, 1635, 1326, 11148, 1064, 765, 694 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 386.1109 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{15}F_3N_3O_2$: 386.1116; found: 386.1109.

8e: *4-((5-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*

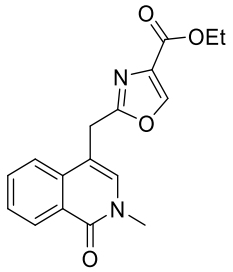


Chemical Formula: $C_{19}H_{14}FN_3O_2$
Molecular Weight: 335,34

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **8d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **8e** (34 mg, 10%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **8d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **8e** (78 mg, 51%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **8d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **8e** (68 mg, 45%), as yellow solid.

mp 178 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (ddd, *J* = 8.0, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1 (d, *J* = 1.2 Hz, C), 162.4 , 162.1 (d, *J* = 4.8 Hz, C), 160.0 (d, *J* = 258.2 Hz, C), 135.8 (C), 133.7 (d, *J* = 8.5 Hz, CH), 132.8 (CH), 132.6 (CH), 129.8 (d, *J* = 1.4 Hz, CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (C), 124.8 (d, *J* = 3.8 Hz, CH), 122.7 (CH), 117.1 (d, *J* = 20.8 Hz, CH), 112.2 (d, *J* = 11.7 Hz, C), 108.8 (C), 37.2 (CH_3), 26.5 (CH_2).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -110.12 (ddd, *J* = 10.6, 7.1, 5.1 Hz).
IR (neat) ν_{max} 3071, 2946, 1657, 1622, 1493, 762, 737, 695 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 336.1145 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{19}H_{15}FN_3O_2$: 336.1148; found: 336.1145.

9e: *ethyl 2-((2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)methyl)oxazole-4-carboxylate*

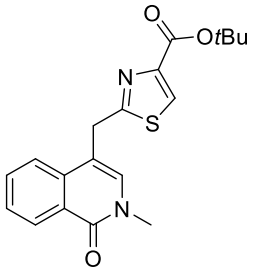


Chemical Formula: $C_{17}H_{16}N_2O_4$
Molecular Weight: 312,33

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **9d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **9e** (53 mg, 57%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **9d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **9e** (54 mg, 38%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last, 1,4-dioxane was removed under vacuo and **9d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) and toluene (1 mL) were added. Eluent of flash column chromatography was 8/2 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **9e** (48 mg, 34%), as yellow solid.

mp 87 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2 (C), 162.4 (C), 161.2 (C), 144.2 (CH), 136.0 (C), 133.7 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (C), 122.8 (CH), 109.7 (C), 61.5 (CH_2), 37.2 (CH_3), 29.2 (CH_2), 14.4 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 2989, 2928, 2247, 1731, 1655, 1627, 1602, 1581, 1314, 1105, 729, 696 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 313.1189 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{17}H_{17}N_2O_4$: 313.1188; found: 313.1189.

10e: *tert-butyl 2-((2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiazole-4-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{19}H_{20}N_2O_3S$
Molecular Weight: 356,44

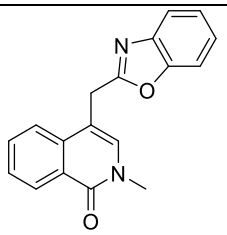
- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **10d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9

mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and DMF (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **10e** (76 mg, 71%), as yellow solid.

- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **10d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and DMF (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **10e** (36 mg, 22%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last, 1,4-dioxane was removed under vacuo and **10d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) and DMF (1 mL) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **10e** (40 mg, 25%), as yellow solid.

mp 70 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2 (C), 162.4 (C), 160.4 (C), 148.3 (C), 135.8 (C), 132.8 (CH), 132.4 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (C), 123.2 (CH), 112.1 (C), 82.2 (C), 37.1 (CH_3), 34.2 (CH_2), 28.2 (3xCH_3).
IR (neat) ν_{max} 2975, 2928, 2240, 1718, 1652, 1627, 1230, 1157, 726 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 357.1275 [M+H]$^+$. HMRS (ESI-TOF): [M+H]$^+$ calc. for $C_{19}H_{21}N_2O_3S$: 357.1273; found: 357.1275.

11e: *4-(benzo[d]oxazol-2-ylmethyl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*

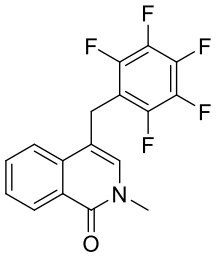


Chemical Formula: $C_{18}H_{14}N_2O_2$
Molecular Weight: 290,32

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **11d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **11e** (48 mg, 55%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **11d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **11e** (26 mg, 20%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last, 1,4-dioxane was removed under vacuo and **11d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) and toluene (1 mL) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **11e** (20 mg, 15%), as yellow solid.

mp 134 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5 (C), 162.5 (C), 151.0 (C), 141.3 (C), 136.2 (C), 132.8 (CH), 132.5 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (C), 125.1 (CH), 124.5 (CH), 123.0 (CH), 120.0 (CH), 110.7 (CH), 109.8 (C), 37.2 (CH_3), 29.9 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3060, 2943, 1652, 1623, 1605, 1242, 742, 693, 426 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 291.1125 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{18}H_{15}N_2O_2$: 291.1134; found: 291.1125.

12e: *2-methyl-4-((perfluorophenyl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*

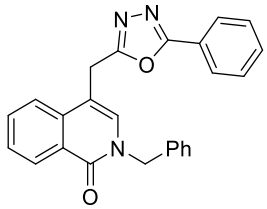


Chemical Formula: $C_{17}H_{10}F_5NO$
Molecular Weight: 339,27

- Prepared following the general procedure **E**, using **1c** (0.3 mmol, 1 eq.), **12d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), CuI (0.03 mmol, 0.1 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **12e** (36 mg, 35%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **12d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), CuI (0.03 mmol, 0.1 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **12e** (80 mg, 52%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **1a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last, 1,4-dioxane was removed under vacuo and **12d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), CuI (0.03 mmol, 0.1 eq.) and toluene (1 mL) were added. Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **12e** (45 mg, 29%), as yellow solid.

mp 152 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 4.7, 3.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3 (C), 147.3 – 146.9 (m, C), 144.0 – 143.6 (m, C), 139.7 – 138.9 (m, C), 136.2 – 136.1 (m, C), 136.0 (C), 132.5 (CH), 131.8 (CH), 128.67 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (C), 122.1 (t, *J* = 2.1 Hz, CH), 112.9 – 112.1 (m, C), 111.5 (C), 37.3 (CH_3), 22.6 (CH_2).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -141.86 – -142.16 (m, 2xCF), -155.49 (t, *J* = 21.0 Hz, CF), -161.33 – -161.65 (m, 2xCF).
IR (neat) ν_{max} 2972, 1652, 1522, 1499, 996, 786, 702, 429 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 340.0766 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{17}H_{11}F_5NO$: 340.0761; found: 340.0766.

17e: *2-benzyl-4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{25}H_{19}N_3O_2$
Molecular Weight: 393,45

Prepared following the general procedure **E**, using **10c** (0.228 mmol, 1 eq.), **1d** (0.342 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0228 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P\bullet HBF_4$ (0.0456 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.684 mmol, 3 equiv), PivOH (0.0684 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (0.6 mL). Eluent of flash column chromatography was 3/7 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **17e** (36 mg, 40%), as yellow solid.

mp 119 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).

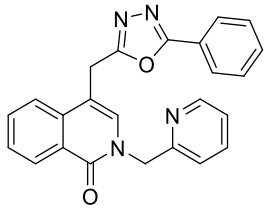
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 4H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3 (C), 164.6 (C), 162.1 (C), 136.7 (C), 135.7 (C), 132.9 (CH), 131.9 (CH), 131.6 (CH), 129.1 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.9 (CH), 128.1 (3xCH), 127.5 (CH), 126.9 (2xCH), 126.4 (C), 123.6 (C), 122.8 (CH), 109.5 (C), 51.8 (CH_2), 26.6 (CH_2).

IR (neat) ν_{max} 2924, 1657, 1633, 1239, 692 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 394.1558 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{25}H_{20}N_3O_2$: 394.1556; found: 394.1558.

18e: *4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{24}H_{18}N_4O_2$
Molecular Weight: 394,43

Prepared following the general procedure **E**, using **11c** (0.263 mmol, 1 eq.), **1d** (0.3945 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0263 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P\bullet HBF_4$ (0.0526 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.789 mmol, 3 equiv), PivOH (0.0789 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (0.7 mL). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **18e** (58 mg, 56%), as pale yellow solid.

mp 169-170 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).

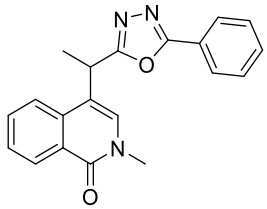
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.20 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.30 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.2 (C), 164.6 (C), 161.9 (C), 156.0 (C), 149.5 (CH), 137.2 (CH), 135.9 (C), 132.8 (CH), 132.4 (CH), 131.8 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (C), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 122.9 (C), 109.2 (C), 53.8 (CH_2), 26.7 (CH_2).

IR (neat) ν_{max} 2928, 1656, 1628, 752, 703, 689 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 395.1510 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{24}H_{19}N_4O_2$: 395.1508; found: 395.1510.

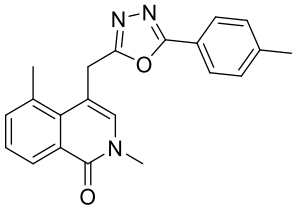
19e: *2-methyl-4-(1-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}N_3O_2$
Molecular Weight: 331,38

Prepared following the general procedure **E**, using **15c** (0.3 mmol, 1 eq.), **1d** (0.45 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.06 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.9 mmol, 3 equiv), PivOH (0.09 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 4/6 (ethyl acetate/petroleum ether), and then 65/35 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **19e** (18 mg, 19%), as white to yellow solid.
mp 49 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.58 – 7.38 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 4.77 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (C), 165.2 (C), 162.2 (C), 135.5 (C), 132.6 (CH), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 129.2 (2xCH), 128.8 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (C), 126.3 (2xCH), 123.8 (C), 122.1 (CH), 114.8 (C), 37.4 (CH_3), 30.5 (CH), 18.7 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 2923, 2854, 1651, 1627, 730, 691 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 332.1396 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{18}N_3O_2$: 332.1399; found: 332.1396.

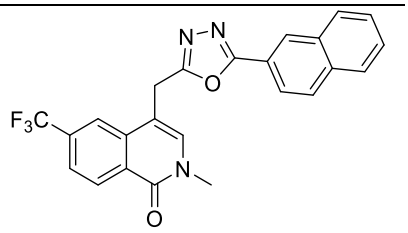
20e: *2,5-dimethyl-4-((5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}N_3O_2$
Molecular Weight: 345,40

Prepared following the general procedure **F**, using **4b** (0.453 mmol, 1 eq.), **3d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **20e** (89 mg, 57%), as pale yellow solid.
mp 225 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (C), 165.4 (C), 162.5 (C), 142.5 (C), 136.6 (CH), 135.3 (C), 134.2 (CH), 133.4 (C), 129.9 (2xCH), 127.8 (C), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (2xCH), 121.0 (C), 109.4 (C), 37.0 (CH_3), 30.2 (CH_2), 24.0 (CH_3), 21.8 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3496, 3449, 3033, 2918, 1637, 1613, 1589, 1498, 1086, 821, 780, 728, 504 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 346.1555 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{21}H_{20}N_3O_2$: 346.1556; found: 346.1555.

21e: *2-methyl-4-((5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-6-(trifluoromethyl)isoquinolin-1(2H)-one*

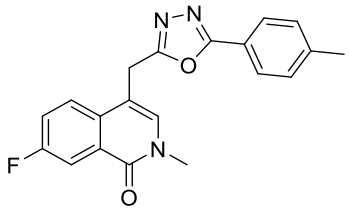


Chemical Formula: $C_{24}H_{16}F_3N_3O_2$
Molecular Weight: 435,41

- Prepared following the general procedure **F**, using **5b** (0.453 mmol, 1 eq.), **4d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **21e** (73 mg, 37%), as yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **5a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **4d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **21e** (63 mg, 32%), as yellow solid.

mp 241 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 6.6, 5.8, 3.7 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.3 (C), 164.3 (C), 160.4 (C), 136.3 (C), 135.8 (CH), 134.2 (C), 132.4 (C), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (C), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 121.2 (C), 120.7 (C), 108.1 (C), 36.6 (CH_3), 25.2 (CH_2). Cause of the small quantities and bad resolution of ^{13}C NMR, some coupling carbons are missing.
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.70.
IR (neat) ν_{max} 1661, 1310, 1175, 1112, 1076, 747, 695, 473 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 436.1262 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{24}H_{17}F_3N_3O_2$: 436.1273; found: 436.1262.

22e: *7-fluoro-2-methyl-4-((5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



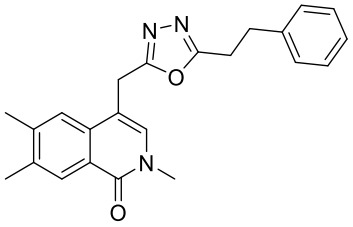
Chemical Formula: $C_{20}H_{16}FN_3O_2$
Molecular Weight: 349,37

- Prepared following the general procedure **F**, using **7b** (0.453 mmol, 1 eq.), **3d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **22e** (76 mg, 48%), as white solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **7a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **3d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), Me(*t*-Bu)$_2$P•HBF_4 (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash

column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **22e** (63 mg, 40%), as white solid.

mp 175 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6 (C), 163.5 (C), 161.7 (C), 160.2 (C), 142.6 (C), 132.5 (d, *J* = 2.1 Hz, C), 132.0 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 129.9 (2xCH), 128.1 (C), 126.9 (2xCH), 125.4 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 121.3 (d, *J* = 23.5 Hz, CH), 120.9 (C), 113.8 (d, *J* = 23.0 Hz, CH), 108.7 (C), 37.4 (CH_3), 29.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 21.8 (CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -112.18 (td, *J* = 8.7, 4.9 Hz).
IR (neat) ν_{max} 3080, 2921, 1663, 1500, 1259, 886, 825, 728 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 350.1303 [M+H]$^+$. HMRS (ESI-TOF): [M+H]$^+$ calc. for $C_{20}H_{17}FN_3O_2$: 350.1305; found: 350.1303.

23e: *2,6,7-trimethyl-4-((5-phenethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*

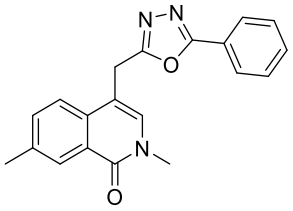


Chemical Formula: $C_{23}H_{23}N_3O_2$
Molecular Weight: 373,46

- Prepared following the general procedure **F**, using **10b** (0.453 mmol, 1 eq.), **2d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **23e** (68 mg, 40%), as pale yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **10a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **2d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **23e** (56 mg, 33%), as pale yellow solid.

mp 128 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.05 (tt, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8 (C), 165.0 (C), 162.3 (C), 142.5 (C), 139.4 (C), 136.9 (C), 134.0 (C), 131.9 (CH), 128.7 (2xCH), 128.6 (CH), 128.3 (2xCH), 126.7 (CH), 124.3 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 77.6 (C), 77.2 (C), 76.7 (C), 37.1 (CH_3), 32.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.5 (CH_2), 20.7 (CH_3), 19.9 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3056, 3023, 2918, 2854, 1653, 1631, 1606, 1176, 796, 696, 498 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 374.1863 [M+H]$^+$. HMRS (ESI-TOF): [M+H]$^+$ calc. for $C_{23}H_{24}N_3O_2$: 374.1869; found: 374.1863.

24e: *2,7-dimethyl-4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*

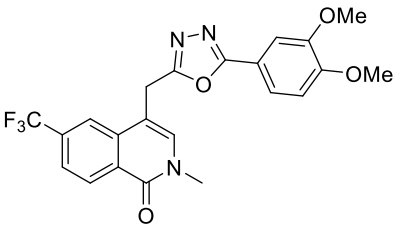


Chemical Formula: $C_{20}H_{17}N_3O_2$
Molecular Weight: 331,38

- Prepared following the general procedure **F**, using **12b** (0.453 mmol, 1 eq.), **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **24e** (80 mg, 53%), as pale yellow solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **12a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **24e** (75 mg, 50%), as pale yellow solid.

mp 190 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8 (C), 163.7 (C), 162.4 (C), 137.6 (C), 134.1 (CH), 133.6 (C), 131.9 (CH), 131.8 (CH), 129.1 (2xCH), 128.2 (CH), 127.0 (2xCH), 126.2 (C), 123.8 (C), 122.7 (CH), 108.9 (C), 37.2 (CH_3), 26.7 (CH_2), 21.5 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 3026, 2986, 1658, 1628, 1612, 818, 705, 692, 499 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 332.1397 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{18}N_3O_2$: 332.1399; found: 332.1397.

25e: *4-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-methyl-6-(trifluoromethyl)isoquinolin-1(2H)-one*

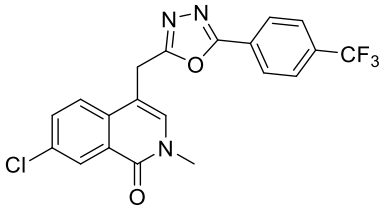


Chemical Formula: $C_{22}H_{18}F_3N_3O_4$
Molecular Weight: 445,40

Prepared following the general procedure **F**, using **5b** (0.453 mmol, 1 eq.), **5d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **25e** (80 mg, 33%), as pale yellow solid.
mp 192 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3 (C), 163.8 (C), 161.5 (C), 152.2 (C), 149.4 (C), 136.0 (C), 134.3 (CH), 133.2 (q, *J* = 93.2 Hz, C), 129.8 (CH), 128.4 (C), 123.8 (q, *J* = 273.2 Hz, C), 123.4 (q, *J* = 3.0 Hz, CH), 120.4 (CH), 120.2 (q, *J* = 4.2 Hz, CH), 116.1 (C), 111.1 (CH), 109.3 (CH), 108.8 (C), 56.2 (CH_3), 56.2 (CH_3), 37.4 (CH_3), 26.2 (CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.79.
IR (neat) ν_{max} 3066, 2940, 2845, 1667, 1501, 1313, 1267, 1169, 1112, 1076 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 446.1331 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{22}H_{19}F_3N_3O_4$: 446.1328; found: 446.1331.

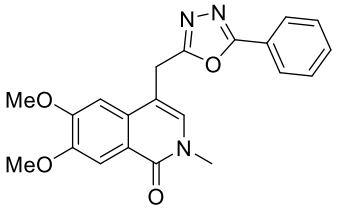
26e: *7-chloro-2-methyl-4-((5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{20}H_{13}ClF_3N_3O_2$
Molecular Weight: 419,79

Prepared following the general procedure **F**, using **9b** (0.453 mmol, 1 eq.), **7d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **26e** (76 mg, 40%), as pale yellow solid.
mp 217 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1 (C), 164.3 (C), 161.3 (C), 134.2 (C), 133.7 (C), 133.6 (q, *J* = 33.1 Hz, C), 133.1 (q, *J* = 2.4 Hz, 2xCH), 128.1 (CH), 127.4 (C), 127.3 (2xCH), 126.5 (q, *J* = 168.0 Hz, C), 126.3 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH), 124.4 (CH), 121.8 (C), 108.3 (C), 37.4 (CH_3), 26.6 (CH_2).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.15.
IR (neat) ν_{max} 1660, 1324, 1127, 1065, 850 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 420.0734 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{14}ClF_3N_3O_2$: 420.0727; found: 420.0734.

27e: *6,7-dimethoxy-2-methyl-4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*

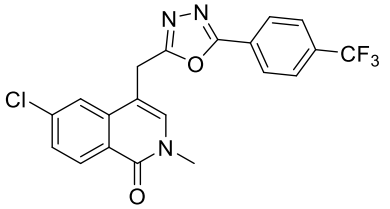


Chemical Formula: $C_{21}H_{19}N_3O_4$
Molecular Weight: 377,40

Prepared following the general procedure **F**, using **11b** (0.453 mmol, 1 eq.), **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **27e** (68 mg, 40%), as yellow solid.
mp 185 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (C), 164.8 (C), 161.8 (C), 153.6 (C), 149.5 (C), 132.0 (CH), 131.3 (CH), 129.2 (2xCH), 126.9 (2xCH), 123.7 (C), 120.3 (C), 108.5 (C), 108.4 (CH), 103.4 (CH), 100.1 (C), 56.4 (CH_3), 56.4 (CH_3), 27.2 (CH_2), 26.6 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 2923, 2853, 1659, 1607, 1510, 1277, 1205, 1006, 706, 690, 430 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 378.1457 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{21}H_{21}N_3O_4$: 378.1454; found: 378.1457.

28e: *6-chloro-2-methyl-4-((5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{20}H_{13}ClF_3N_3O_2$
Molecular Weight: 419,79

Prepared following the general procedure **F**, using **13b** (0.453 mmol, 1 eq.), **7d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **28e** (65 mg, 34%), as white solid.

mp 221 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

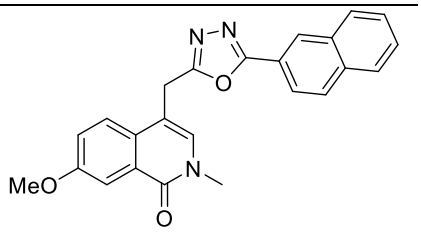
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8 (C), 139.5 (C), 137.2 (C), 134.3 (CH), 133.6 (q, *J* = 32.9 Hz), 130.5 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (2xCH), 127.0 – 126.8 (m, C), 126.3 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH), 124.7 (C), 122.4 (CH), 107.7 (C), 37.3 (C), 29.9 (C), 26.4 (CH_2). Signal of CH_2 is observed twice, maybe cause of a rotamer. And some quaternary carbons signals are missing cause of 13C NMR or signal superposition.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.14.

IR (neat) ν_{max} 2955, 2921, 1655, 1633, 1324, 1129, 1065 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 420.0714 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{14}ClF_3N_3O_2$: 420.0727; found: 420.0714.

29e: *7-methoxy-2-methyl-4-((5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{24}H_{19}N_3O_3$
Molecular Weight: 397,43

Prepared following the general procedure **F**, using **14b** (0.453 mmol, 1 eq.), **4d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **29e** (76 mg, 42%), as yellow solid.

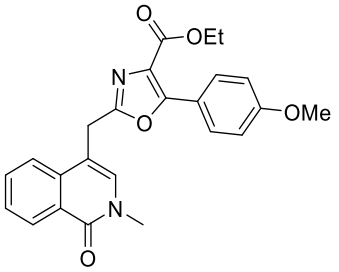
mp 210 °C (CH_2Cl_2/petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 4H), 7.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.0, 6.1, 3.9 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9 (C), 162.1 (C), 159.2 (C), 134.8 (C), 132.9 (C), 130.5 (CH), 129.9 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (C), 127.4 (CH), 127.3 (CH),

124.5 (CH), 123.2 (CH), 122.9 (CH), 121.0 (C), 109.0 (C), 108.6 (CH), 100.1 (C), 55.8 (CH_3), 37.3 (CH_3), 26.8 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3066, 3032, 2972, 1652, 1609, 1505, 1359, 823, 752, 471 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 398.1499 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{24}H_{20}N_3O_3$: 398.1505; found: 398.1499.

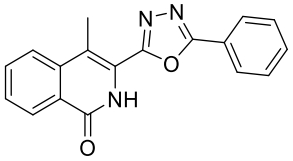
30e: *ethyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-((2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)methyl)oxazole-4-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{24}H_{22}N_2O_5$
Molecular Weight: 418,45

Prepared following the general procedure **F**, using **1b** (0.453 mmol, 1 eq.), **17d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **30e** (57 mg, 30%), as yellow solid.
mp 116 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.45 (C), 162.21 (C), 161.20 (C), 159.94 (C), 156.02 (C), 136.08 (C), 132.58 (CH), 132.25 (CH), 130.13 (2xCH), 128.38 (CH), 127.23 (CH), 126.03 (C), 125.72 (C), 122.87 (CH), 119.24 (C), 113.84 (2xCH), 110.12 (C), 61.44 (CH_2), 55.44 (CH_3), 37.20 (CH_3), 28.93 (CH_2), 14.40 (CH_3).
IR (neat) ν_{max} 2924, 1651, 1600, 1260, 1169, 1080 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 419.1605 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{24}H_{23}N_2O_5$: 419.1607; found: 419.1605.

32e: *4-methyl-3-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-1(2H)-one*

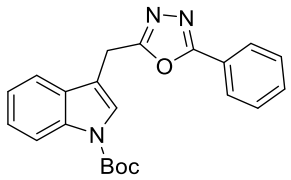


Chemical Formula: $C_{18}H_{13}N_3O_2$
Molecular Weight: 303,32

Prepared following the general procedure **F**, using **17b** (0.453 mmol, 1 eq.), **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and toluene (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **32e** (18 mg, 13%), as yellow solid.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 7.64 (dt, *J* = 18.5, 7.1 Hz, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).
IR (neat) ν_{max} 2925, 1729, 1664, 729, 716, 689 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 304.1085 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{18}H_{14}N_3O_2$: 304.1086; found: 304.1085.
Missing analysis are in process.

33e: *tert-butyl 3-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-1H-indole-1-carboxylate*

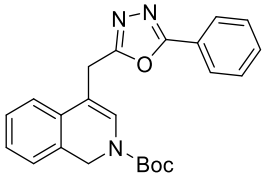


Chemical Formula: $C_{22}H_{21}N_3O_3$
Molecular Weight: 375,43

- Prepared following the general procedure **F**, using **22b** (0.453 mmol, 1 eq.), **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 2/8 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **33e** (77 mg, 45%), as pale yellow to brown solid.
- Prepared following the general procedure **G**, using **22a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 2/8 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **33e** (65 mg, 38%), as pale yellow moss.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.47 (q, *J* = 6.1 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 1.67 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3 (C), 164.8 (C), 149.6 (C), 135.6 (C), 131.8 (CH), 129.7 (C), 129.1 (2xCH), 127.0 (2xCH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 123.9 (C), 123.0 (CH), 119.0 (CH), 115.5 (CH), 113.1 (C), 84.1 (C), 28.3 (CH_3), 22.3 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 2978, 2932, 1730, 1367, 1254, 1152, 1081, 709, 689 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 376.1659 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{22}H_{22}N_3O_3$: 376.1661; found: 376.1659.

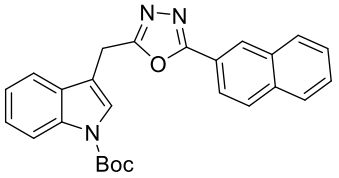
34e: *tert-butyl 4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isoquinoline-2(1H)-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{23}H_{23}N_3O_3$
Molecular Weight: 389,46

Prepared following the general procedure **F**, using **27b** (0.453 mmol, 1 eq.), **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv), PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Eluent of flash column chromatography was 2/8 (ethyl acetate/petroleum ether), with silica gel, afforded the product **34e** (106 mg, 60%), as brown to black viscous paste.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).
IR (neat) ν_{max} 2921, 2852, 1703, 1248, 1147, 708, 689 cm^{-1}.

39e: *tert-butyl 3-((5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-1H-indole-1-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{26}H_{23}N_3O_3$
Molecular Weight: 425,49

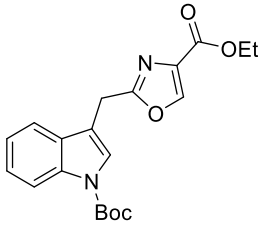
Prepared following the general procedure **G**, using **22a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **4d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 8/2 (toluene/Et_2O), with silica gel, another column was made with reversed-phase flash column chromatography system, to remove by-product which coeluated with product, with a gradient of 9/1 (CH_3CN/H_2O) to pure CH_3CN over 10 minutes, afforded the product **39e** (58 mg, 30%), as pale yellow solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.68 (s, 9H).

MS (ESI) m/z 426.1820 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{26}H_{24}N_3O_3$: 426.1818; found: 426.1820.

Missing analysis are in process.

40e: *ethyl 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)oxazole-4-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{20}H_{22}N_2O_5$
Molecular Weight: 370,41

Prepared following the general procedure **G**, using **22a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **9d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 9/1 (toluene/Et_2O), with silica gel, another column was made with reversed-phase flash column chromatography system, to remove by-product which coeluated with product, with a sequence: isocratic eluent 4/6 (CH_3CN/H_2O) over 10 minutes, then gradient of 4/6 (CH_3CN/H_2O) to 9/1 (CH_3CN/H_2O) over 5 minutes, isocratic eluent 9/1 (CH_3CN/H_2O) over 10 minutes, afforded the product **40e** (37 mg, 22%), as pale yellow solid.

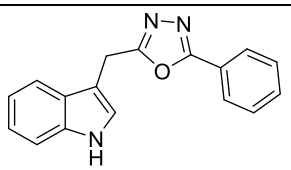
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.71 (s, 9H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4 (C), 161.4 (C), 149.6 (C), 144.2 (CH), 135.6 (C), 133.7 (C), 129.8 (C), 124.9 (CH), 124.5 (CH), 122.9 (CH), 119.0 (CH), 115.5 (CH), 113.8 (C), 84.0 (C), 61.4 (CH_2), 29.8 (C), 28.3 (3xCH_3), 24.8 (CH_2), 14.5 (CH_3).

MS (ESI) m/z 371.1604 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{23}N_2O_5$: 371.1607; found: 371.1604.

Missing analysis are in process.

41e: *2-((1H-indol-3-yl)methyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole*



Chemical Formula: $C_{17}H_{13}N_3O$
Molecular Weight: 275,31

Prepared following the general procedure **G**, using **29a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **41e** (52 mg, 42%), as yellow solid.

mp 86 °C (CH_2Cl_2).

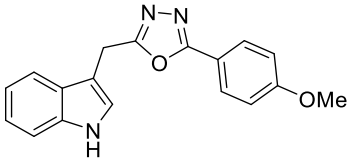
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (p, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.42 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0 (C), 165.1 (C), 136.3 (C), 131.7 (CH), 129.0 (2xCH), 126.9 (2xCH, C), 123.9 (C), 123.4 (CH), 122.5 (CH), 119.9 (CH), 118.7 (CH), 111.6 (CH), 108.1 (C), 22.3 (CH_2).

IR (neat) ν_{max} 3267, 1568, 1552, 1008, 740, 689 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 276.1139 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{17}H_{14}N_3O$: 276.1137; found: 276.1139.

42e: *2-((1H-indol-3-yl)methyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole*

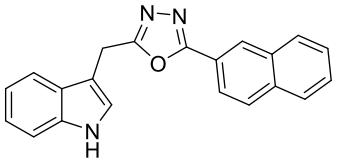


Chemical Formula: $C_{18}H_{15}N_3O_2$
Molecular Weight: 305,34

Prepared following the general procedure **G**, using **29a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **6d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 6/4 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **42e** (55 mg, 40%), as yellow solid. NMR^{1}H is according to the literature.[148]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (p, *J* = 7.1 Hz, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

43e: *2-((1H-indol-3-yl)methyl)-5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole*

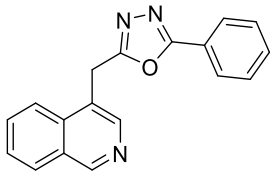


Chemical Formula: $C_{21}H_{15}N_3O$
Molecular Weight: 325,37

Prepared following the general procedure **G**, using **29a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **4d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 7/3

(petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **43e** (38 mg, 26%), as pale yellow solid.
mp 136 °C (CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 – 8.27 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 4.35 (s, 2H).
IR (neat) ν_{max} 3251, 2923, 1545, 1231, 745, 473 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 326.1296 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{21}H_{16}N_3O$: 326.1293; found: 326.1296.
Missing analysis are in process.

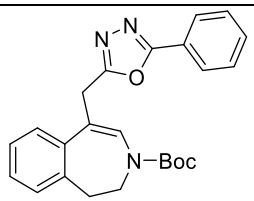
44e: *2-(isoquinolin-4-ylmethyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole*



Chemical Formula: $C_{18}H_{13}N_3O$
Molecular Weight: 287,32

Prepared following the general procedure **G**, using **27a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. After 12 hours, reactional mixture is cooled to room temperature and filtred on celite®, washed with CH_2Cl_2, and concentrated under vacuo. Resulting crude product is dissolved in MeOH (5 mL) and DDQ (0.544 mmol, 1.2 eq.) was added. Reaction was stirred at reflux for 2 hours. After what solvent was removed under reduced pressure and column chromatography was made. Eluent of flash column chromatography was 9/1 (CH_2Cl_2/acetone), with silica gel, afforded the product **44e** (30 mg, 23%), as white to pale yellow solid.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (s, 0.45H), 8.65 (s, 0.50H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 4.68 (s, 2H).
MS (ESI) m/z 288.1148 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{18}H_{14}N_3O$: 288.1137; found: 288.1148.
Missing analysis are in process.

45e: *tert-butyl 5-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[d]azepine-3-carboxylate*

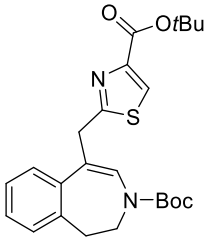


Chemical Formula: $C_{24}H_{25}N_3O_3$
Molecular Weight: 403,48

Prepared following the general procedure **G**, using **31a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 8/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, another column was made with reversed-phase flash column chromatography system, to remove by-product which coeluated with product, with an isocratic eluent 55/45 (CH_3CN/H_2O) over 15 minutes, afforded the product **45e** (128 mg, 70%), as yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 0H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 1.49 (s, 3H).
IR (neat) ν_{max} 2978, 1692, 1367, 1247, 1153, 728, 690 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 404.1985 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{24}H_{26}N_3O_3$: 404.1974; found: 404.1985.
Missing analysis are in process.

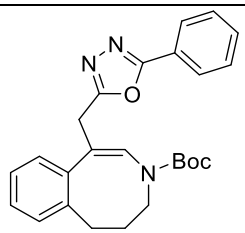
46e: *tert-butyl 2-((3-(tert-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]azepin-5-yl)methyl)thiazole-4-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{24}H_{30}N_2O_4S$
Molecular Weight: 442,57

Prepared following the general procedure **G**, using **31a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **10d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 8/2 (toluene/Et_2O), with silica gel, another column was made with reversed-phase flash column chromatography system, to remove by-product which coeluated with product, with a sequence: isocratic eluent 4/6 (CH_3CN/H_2O) over 6 minutes, then gradient of 4/6 (CH_3CN/H_2O) to 9/1 (CH_3CN/H_2O) over 10 minutes, and gradient from 9/1 (CH_3CN/H_2O) to pure CH_3CN over 8 minutes, afforded the product **46e** (78 mg, 33%), as pale yellow solid.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.05 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.49 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.09 (C), 160.69 (C), 148.28 (C), 135.75 (C), 128.77(CH, C), 128.69 (CH), 127.11 (CH), 127.06 (CH), 126.93 (CH), 126.63 (CH), 81.96 (CH_2), 41.33 (CH_2), 34.59 (CH_2), 28.39 ($3xCH_3$), 28.32 ($3xCH_3$). Cause of ^{13}C NMR resolution, some carbons (C) are missing, analysis will done again.
MS (ESI) m/z 443.2009 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{24}H_{31}N_2O_4S$: 443.2005; found: 443.2009.
Missing analysis are in process.

47e: *tert-butyl (Z)-1-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-5,6-dihydrobenzo[d]azocine-3(4H)-carboxylate*



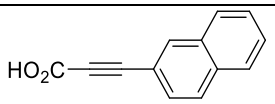
Chemical Formula: $C_{25}H_{27}N_3O_3$
Molecular Weight: 417,51

Prepared following the general procedure **G**, using **33a** (0.453 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (0.136 mmol, 0.3 eq.), and 1,4-dioxane (1 mL). Then PivOH (0.136 mmol, 0.3 eq.) was used. And for the last **1d** (0.68 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.0453 mmol, 0.1 eq.), $Me(t\text{-}Bu)_2P{\bullet}HBF_4$ (0.0906 mmol, 0.2 eq.), and Cs_2CO_3 (1.359 mmol, 3 equiv) were added. Eluent of flash column chromatography was 8/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, another column was made with reversed-phase flash column chromatography system, to remove by-product which coeluated with product, with a

sequence: gradient of 75/25 (CH_3CN/H_2O) to 85/15 (CH_3CN/H_2O) over 5 minutes, isocratic eluent 85/15 (CH_3CN/H_2O) over 20 minutes, afforded the product **47e** (39 mg, 20%), as white to grey solid.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 – 8.09 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 7.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.30 – 3.13 (m, 4H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (s, 2H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3 (C), 142.5 (2xC), 131.9 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (2xCH), 129.4 (CH), 129.3 (2xCH), 127.1 (2xCH), 126.7 (CH), 124.0 (C), 122.6 (C), 79.1 (C), 77.4 (C), 40.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 28.6 ($3xCH_3$).
MS (ESI) m/z 418.2129 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{23}N_2O_5$: 418.2131; found: 418.2129.
Missing analysis are in process.

II. 3. g. Synthesis of propiolic acids **f**

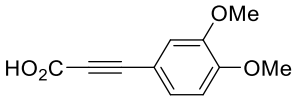
2f: *3-(naphthalen-2-yl)propiolic acid*



Chemical Formula: $C_{13}H_8O_2$
Molecular Weight: 196,21

Prepared following the general procedure **I**:
First step is using 2-naphataldehyde (32 mmol, 1 eq.), CBr_4 (48 mmol, 1.5 eq.), PPh_3 (96 mmol, 3 eq.), and CH_2Cl_2 (53 mL). Eluent of flash column chromatography was pure petroleum ether, with silica gel, afforded 2-(2,2-dibromovinyl)naphthalene (8.58 g, 89%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.01 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 2H).
Second step is using 2-(2,2-dibromovinyl)naphthalene (28.6 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (71.5 mmol, 2.23 M, 1.05 eq.), THF (100 mL), and then ethylchloroformate (42.9 mmol, 1.5 eq.). Eluent of flash column chromatography was 99/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded ethyl 3-(naphtalen-2-yl)propiolate (5.29 g, 82%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.19 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.59 (m, 3H), 4.35 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H).
Third step is using ethyl 3-(naphtalen-2-yl)propiolate (23.6 mmol, 1 eq.), ethanol (164 mL), and aqueous solution of NaOH (91 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **2f** as a white solid (3.7 g, 80%). Analysis are according to the literature.[209]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 7.57 (m, 3H).

3f: *3-(3,4-dimethoxyphenyl)propiolic acid*

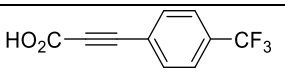


Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_4$
Molecular Weight: 206,20

Prepared following the general procedure **I**:
First step is using 2,3-dimethoxybenzaldehyde (30 mmol, 1 eq.), CBr_4 (45 mmol, 1.5 eq.), PPh_3 (90 mmol, 3 eq.), and CH_2Cl_2 (50 mL). Eluent of flash column chromatography was 10/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded 4-(2,2-dibromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene (9.15 g, 98%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.41 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.5, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).
Second step is using 4-(2,2-dibromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene (29.5 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (71.5 mmol, 2.23 M, 2.5 eq.), THF (100 mL), and then ethylchloroformate (42.9 mmol, 1.5 eq.). Eluent of flash column chromatography was 99/1 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded ethyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propiolate (2.49 g, 36%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.23 (dd, *J* = 2.2, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H).
Third step is using ethyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propiolate (10.6 mmol, 1 eq.), ethanol (73 mL), and aqueous solution of NaOH (41 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **3f** as a white solid (1.83 g, 84%). Analysis are according to the literature.[210]
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d_6*) δ 7.22 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

[209] Park, K.; You, J.-M.; Jeon, S.; Lee, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 1973.
[210] Bonnin, C. M.; Calby, P. A.; Freemann, C. G.; Waerd, A. D. *Aust. Chem.* **1979**, 833.

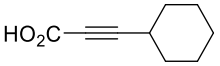
4f: *3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propiolic acid*



Chemical Formula: $C_{10}H_5F_3O_2$
Molecular Weight: 214,14

Prepared following the general procedure **H**:
First step is using 1-ethynyl-4-trifluoromethylbenzene (5.88 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (6.18 mmol, 2.19 M, 1.05 eq.), ethylchloroformate (7.06 mmol, 1.2 eq.), and THF (5.9 mL). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded ethyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propiolate (1.38 g, 97%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.67 (q, *J* = 11.2 Hz, 4H), 4.31 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H).
Second step is using ethyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propiolate (5.48 mmol, 1 eq.), ethanol (38 mL), and aqueous solution of NaOH (21 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **4f** as a white solid (0.775 g, 65%). Analysis are according to the literature.[211]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (q, *J* = 11.5 Hz, 4H).

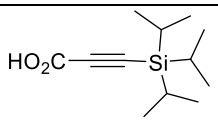
5f: *3-cyclohexylpropiolic acid*



Chemical Formula: $C_9H_{12}O_2$
Molecular Weight: 152,19

Prepared following the general procedure **H**:
First step is using ethynylcyclohexane (9.26 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (9.72 mmol, 2.45 M, 1.05 eq.), ethylchloroformate (11.11 mmol, 1.2 eq.), and THF (9.3 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded ethyl 3-cyclohexylpropiolate (1.04 g, 63%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 4.21 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 9.5 Hz, 6H).
Second step is using ethyl 3-cyclohexylpropiolate (10.7 mmol, 1 eq.), ethanol (74 mL), and aqueous solution of NaOH (41.2 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **5f** as a white solid (1.19 g, 73%). Analysis are according to the literature.[212]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.30 (m, 3H).

6f: *3-(triisopropylsilyl)propiolic acid*



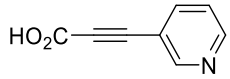
Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2Si$
Molecular Weight: 226,39

Prepared following the general procedure **H**:
First step is using Triisopropylsilylacetylene (5.48 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (5.76 mmol, 2.37 M, 1.05 eq.), ethylchloroformate (6.58 mmol, 1.2 eq.), and THF (5.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 9/1 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded ethyl 3-(triisopropylsilyl)propiolate (1.33 g, 95%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 4.21 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H), 1.10 (s, 18H), 1.09 (s, 3H).

[211] Zhang, X.; Zhang, W.-Z.; Ren, X.; Zhang, L.-L.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2402.
[212] Alhamadsheh, M. M.; Palaniappan, N.; Daschouduri, S.; Reynolds, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1910.

Second step is using ethyl 3-(triisopropylsilyl)propiolate (4.91 mmol, 1 eq.), ethanol (34 mL), and aqueous solution of NaOH (19 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **6f** as a white solid (0.659 g, 59%). Analysis are according to the literature.[213]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (s, 18H), 1.12 (s, 3H).

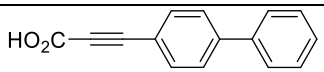
7f: *3-(pyridin-2-yl)propiolic acid*



Chemical Formula: $C_8H_5NO_2$
Molecular Weight: 147,13

A flame-dried flask filled with argon was charged with 3-ethynylpyridine (19.4 mmol, 1 eq.). Anhydrous THF (70 mL) was then added to dissolve ethylaryl under stirring, and cooled at -78 °C with a bath of acetone and dry ice. *n*-BuLi (20.38 mmol, 2.5 M in hexanes, 1.05 eq.) was then added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 20 minutes followed by bulling of CO_2, generated from dry ice, for 1 hour at -78 °C and subsequently warmed to ambient temperature. White solid was appearded in the flask, and was then filtred over a filter crucible. Solid was washed with CH_2Cl_2 and Et_2O to afforded after reprotonation with MeOH and concentration under vacuo the desired product **7f** (0.6 g, 21%), as yellow solid. Analysis are according to the literature.[214]
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d_6*) δ 8.99 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.23 (tp, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H).

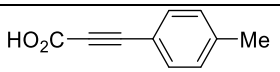
8f: *3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)propiolic acid*



Chemical Formula: $C_{15}H_{10}O_2$
Molecular Weight: 222,24

Prepared following the general procedure **H**:
First step is using 4-ethynyl-1,1'-biphenyl (5.62 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (5.90 mmol, 2.19 M, 1.05 eq.), ethylchloroformate (6.74 mmol, 1.2 eq.), and THF (5.6 mL). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded ethyl 3-([1,1'-biphenyl]-4-)propiolate (0.608 g, 43%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.60 (m, 6H), 7.46 (m, 3H), 4.31 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H).
Second step is using ethyl 3-([1,1'-biphenyl]-4-)propiolate (2.43 mmol, 1 eq.), ethanol (17 mL), and aqueous solution of NaOH (9.36 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **8f** as a white solid (0.527 g, 98%). Analysis are according to the literature.[215]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.45 (m, 3H).

9f: *3-(p-tolyl)propiolic acid*



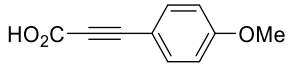
Chemical Formula: $C_{10}H_8O_2$
Molecular Weight: 160,17

Prepared following the general procedure **H**:
First step is using 1-Ethynyl-4-methylbenzene (3.45 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (3.62 mmol, 2.19 M, 1.05 eq.), ethylchloroformate (4.41 mmol, 1.2 eq.), and THF (3.5 mL). Eluent of flash column

[213] Wipf, P.; Graham, T. H. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 31.
[214] Babin, P. *J. Het. Chem.* **1981**, *18*, 519.
[215] Yu, D.; Zhang, Y. *Green Chemistry*, **2011**, 1275.

chromatography was 8/2 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded ethyl 3-(p-tolyl)propiolate (0.662 g, 100%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H).
Second step is using ethyl 3-(p-tolyl)propiolate (3.22 mmol, 1 eq.), ethanol (22.4 mL), and aqueous solution of NaOH (12.4 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **9f** as a white solid (0.495 g, 96%). Analysis are according to the literature.[211]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

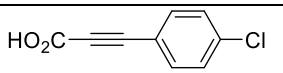
10f: *3-(4-methoxyphenyl)propiolic acid*



Chemical Formula: $C_{10}H_8O_3$
Molecular Weight: 176,17

Prepared following the general procedure **H**:
First step is using 1-ethynyl-4-methoxybenzene (3.79 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (3.98 mmol, 2.45 M, 1.05 eq.), ethylchloroformate (4.55 mmol, 1.2 eq.), and THF (3.8 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded ethyl 3-(4-methoxyphenyl)propiolate (0.550 g, 71%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H).
Second step is using ethyl 3-(4-methoxyphenyl)propiolate (2.7 mmol, 1 eq.), ethanol (18.7 mL), and aqueous solution of NaOH (10.4 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **10f** as a white solid (0.459 g, 96%). Analysis are according to the literature.[211]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

11f: *3-(4-chlorophenyl)propiolic acid*

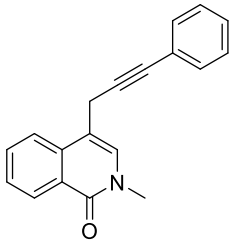


Chemical Formula: $C_9H_5ClO_2$
Molecular Weight: 180,5870

Prepared following the general procedure **H**:
First step is using 1-ethynyl-4-chlorobenzene (7.32 mmol, 1 eq.), *n*-BuLi (7.69 mmol, 2.19 M, 1.05 eq.), ethylchloroformate (8.72 mmol, 1.2 eq.), and THF (7.3 mL). Eluent of flash column chromatography was 8/2 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded ethyl 3-(4-chlorophenyl)propiolate (1.41 g, 92%). **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H).
Second step is using ethyl 3-(4-chlorophenyl)propiolate (6.5 mmol, 1 eq.), ethanol (45 mL), and aqueous solution of NaOH (25 mmol, 1 N, 3.85 eq.).
Afforded the product **11f** as a white solid (1.12 g, 95%). Analysis are according to the literature.[215]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 2.81 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 2.81 Hz, 2H).

II. 3. h. Synthesis of 1(2H)-isoquinoléïnones and indoles derivated by alkynes **g**

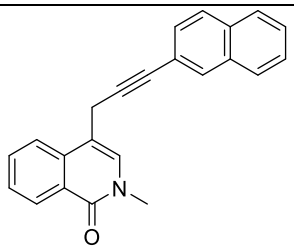
1g: *2-methyl-4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{19}H_{15}NO$
Molecular Weight: 273,34

Prepared following the general procedure **J**, using acid **1f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **1b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), $PCy_3 \bullet HBF_4$ (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **1g** as a orange to yellow solid (95 mg, 89%).
R*f*: 0.18 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 112 – 113 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.48 (ddd, *J* = 8.1, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 136.0 (C), 132.2 (CH), 131.7 (2xCH), 131.0 (CH), 128.4 (2xCH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (C), 123.2 (C), 122.4 (CH), 111.1 (C), 85.9 (C), 84.0 (C), 37.1 (CH_3), 20.4 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3060, 3034, 2910, 1624, 1593, 762, 693 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 274.1233 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{19}H_{16}NO$: 274.1232; found: 274.1233.

2g: *2-methyl-4-(3-(naphthalen-2-yl)prop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*

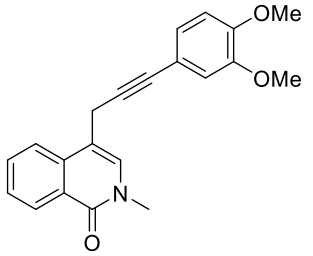


Chemical Formula: $C_{23}H_{17}NO$
Molecular Weight: 323,40

Prepared following the general procedure **J**, using acid **2f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **1b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), $PCy_3 \bullet HBF_4$ (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **2g** as a yellow solid (98 mg, 74%).
R*f*: 0.31 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 148 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.51 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 136.0 (C), 133.0 (C), 132.8 (C), 132.2 (CH), 131.5 (CH), 131.1 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 126.1 (C), 122.4 (CH), 120.5 (C), 111.1 (C), 86.3 (C), 84.3 (C), 37.2 (CH_3), 20.5 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3053, 2923, 1624, 1592, 817, 756, 692, 475 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 324.1385 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{23}H_{18}NO$: 324.1388; found: 324.1385.

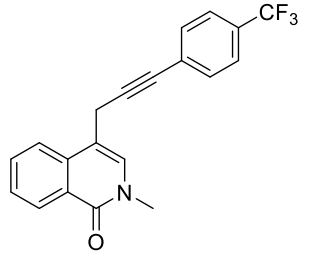
3g: *4-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}NO_3$
Molecular Weight: 333,39

Prepared following the general procedure **J**, using acid **3f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **1b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 6/4 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **3g** as a yellow solid (121 mg, 89%).
R*f*: 0.15 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 121 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 5.4, 2.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 149.4 (C), 148.6 (C), 136.0 (C), 132.2 (CH), 130.9 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (CH), 125.9 (C), 124.9 (CH), 122.4 (CH), 115.4 (C), 114.3 (CH), 111.2 (C), 111.0 (CH), 84.2 (C), 83.8 (C), 55.9 (3xCH_3), 37.1 (CH_3), 20.4 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 2934, 2839, 1656, 1626, 1599, 1512, 1239, 1137, 1022, 763 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 334.1446 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{21}H_{20}NO_3$: 334.1443; found: 334.1446.

4g: *2-methyl-4-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*

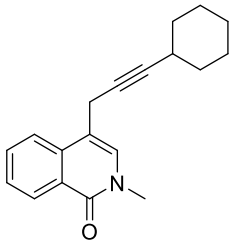


Chemical Formula: $C_{20}H_{14}F_3NO$
Molecular Weight: 341,33

Prepared following the general procedure **J**, using acid **4f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **1b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **4g** as a yellow solid (89 mg, 64%).
R*f*: 0.31 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).

mp = 131.5 – 132 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 135.9 (C), 132.3 (CH), 132.0 (2xCH), 131.1 (CH), 130.0 (q, *J* = 32.7 Hz, C), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (C), 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz, CH), 124.0 (q, *J* = 272.2 Hz, C) 122.4 (CH), 110.7 (C), 88.8 (C), 82.6 (C), 37.2 (CH_3), 20.5 (CH_2).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.77.
IR (neat) ν_{max} 3060, 2905, 1627, 1604, 1323, 1106, 1064, 846, 762, 693 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 342.1094 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{15}F_3NO$: 342.1106; found: 342.1094.

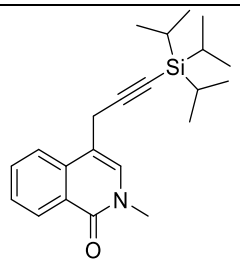
5g: *4-(3-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)-2-methylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{19}H_{21}NO$
Molecular Weight: 279,38

Prepared following the general procedure **J**, using acid **5f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **1b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 75/25 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **5g** as a yellow solid (87 mg, 76%), as mixture of two rotamers.
R*f*: 0.35 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 127.5 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 – 8.44 (m, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59 – 3.58 (m, 2H), 2.49 – 2.35 (m, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.57 – 1.38 (m, 2.5H), 1.38 – 1.26 (m, 2.5H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 136.1 (C), 132.0 (CH), 130.7 (CH), 128.2 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (C), 122.3 (CH), 111.8, (C) 88.7 (C), 75.8 (C), 37.1 (CH_3), 33.0 (2xCH_2), 29.2 (CH_3), 25.9 (CH_2), 24.9 (CH_2), 19.7 (2xCH_2).
IR (neat) ν_{max} 3053, 2927, 2851, 1626, 1592, 1356, 758, 692 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 280.1696 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{19}H_{22}NO$: 280.1701; found: 280.1696.

6g: *2-methyl-4-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*

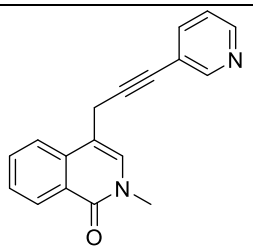


Chemical Formula: $C_{22}H_{31}NOSi$
Molecular Weight: 353,58

Prepared following the general procedure **J**, using acid **6f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **1b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column

chromatography was 8/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **6g** as a yellow solid (116 mg, 80%).
R*f*: 0.49 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 109 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.08 (s, 21H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 135.9 (C), 132.1 (CH), 131.0 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (CH), 125.9 (C), 122.2 (CH), 110.9 (C), 104.0 (C), 85.1 (C), 37.1 (CH_3), 20.9 (CH_2), 18.7 (6xCH_3), 11.3 (3xCH).
IR (neat) ν_{max} 2940, 2863, 2173, 1657, 1627, 759, 691, 674, 661, 643 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 354.2247 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{22}H_{32}NOSi$: 354.2253; found: 354.2247.

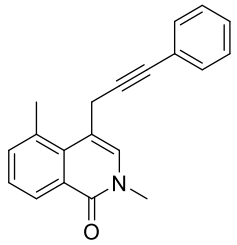
7g: *2-methyl-4-(3-(pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}N_2O$
Molecular Weight: 274,32

Prepared following the general procedure **J**, using acid **7f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **1b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 5/95 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **7g** as a pale yellow solid (82 mg, 73%).
R*f*: 0.30 (95/5 ethyl acetate/petroleum ether).
mp = 121 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H), 8.60 – 8.50 (m, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 152.4 (CH), 148.6 (CH), 138.7 (CH), 135.9 (C), 132.3 (CH), 131.1 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (C), 123.1 (CH), 122.4 (CH), 120.4 (C), 110.6 (C), 89.6 (C), 80.5 (C), 37.1 (CH_3), 20.5 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 2925, 2854, 1647, 1623, 1313, 773, 696 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 275.1183 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{18}H_{15}N_2O$: 275.1184; found: 275.1183.

8g: *2,5-dimethyl-4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO$
Molecular Weight: 287,36

Prepared following the general procedure **J**, using acid **1f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **4b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **8g** as a yellow solid (86 mg, 73%).

R*f*: 0.20 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).

mp = 115 – 117 °C (Et_2O/petroleum ether).

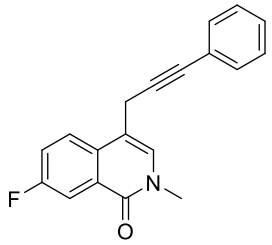
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (C), 136.3 (CH), 135.5 (C), 133.7 (C), 132.3 (CH), 131.6 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.2 (CH), 127.6 (C), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 123.3 (C), 112.1 (C), 87.4 (C), 84.3 (C), 36.9 (CH_3), 24.8 (CH_2), 23.9 (CH_3).

IR (neat) ν_{max} 3060, 3021, 2921, 1647, 1625, 774, 757, 697 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z 288.1385 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{18}NO$: 288.1388; found: 288.1385.

9g: *7-fluoro-2-methyl-4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}FNO$
Molecular Weight: 291,33

Prepared following the general procedure **J**, using acid **1f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **7b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **9g** as a yellow solid (67 mg, 32%).

R*f*: 0.26 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).

mp = 119 – 120 °C (Et_2O/petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

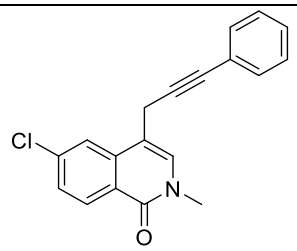
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.7 (d, *J* = 3.5 Hz, C), 161.7 (d, *J* = 247.9 Hz, C), 132.7 (d, *J* = 2.1 Hz, C), 131.8 (2xCH), 130.4 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 127.9 (d, *J* = 8.0 Hz, C), 125.0 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 123.2 (C), 120.9 (d, *J* = 23.5 Hz, CH), 113.6 (d, *J* = 22.7 Hz, CH), 110.9 (C), 85.6 (C), 84.1 (C), 37.2 (CH_3), 20.7 (CH_2).

IR (neat) ν_{max} 3060, 2925, 2858, 1657, 1629, 1615, 1504, 842, 751, 688, 405 cm^{-1}.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -112.76 – -112.92 (m).

MS (ESI) m/z 292.1137 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{19}H_{15}FNO$: 292.1138; found: 292.1137.

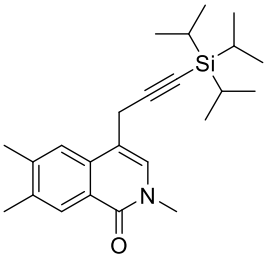
10g: *6-chloro-2-methyl-4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}ClNO$
Molecular Weight: 307,78

Prepared following the general procedure **J**, using acid **1f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **13b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **10g** as a pale yellow solid (95 mg, 75%).
R*f*: 0.21 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 124 – 125 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.7 (C), 138.8 (C), 137.3 (C), 132.3 (CH), 131.7 (2xCH), 130.1 (CH), 128.4 (2xCH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 124.2 (C), 123.0 (C), 122.0 (CH), 110.0 (C), 85.2 (C), 84.3 (C), 37.1 (CH_3), 20.3 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3021, 2923, 2852, 1656, 1599, 1631, 747, 686 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 308.0841 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{19}H_{15}ClNO$: 308.0842; found: 308.0841.

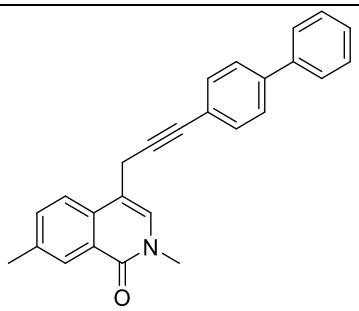
11g: *2,6,7-trimethyl-4-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{24}H_{35}NOSi$
Molecular Weight: 381,64

Prepared following the general procedure **J**, using acid **6f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **10b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 85/15 then 8/2 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **11g** as a white solid (92 mg, 59%).
R*f*: 0.49 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 144 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.07 (s, 21H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 136.2 (CH), 135.6 (C), 133.6 (2xC), 132.0 (CH), 127.5 (C), 127.1 (C), 126.7 (CH), 112.0 (C), 105.4 (C), 85.6 (C), 36.8 (2xCH_3), 25.3 (CH_2), 24.1 (CH_3), 18.8 (6xCH_3), 11.4 (3xCH).
IR (neat) ν_{max} 3347, 2969, 2944, 2865, 2172, 1646, 1621, 1047, 761, 673, 661, 614 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 382.2557 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{24}H_{36}NOSi$: 382.2556; found: 382.2557.

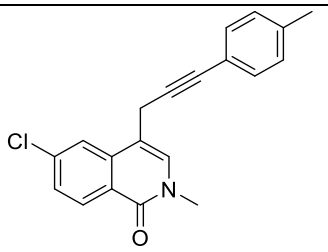
12g: *4-(3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)prop-2-yn-1-yl)-2,7-dimethylisoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{26}H_{21}NO$
Molecular Weight: 363,46

Prepared following the general procedure **J**, using acid **8f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **12b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **12g** as a pale yellow solid (117 mg, 79%).
R*f*: 0.21 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 164 – 165 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (s, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 8H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.5 (C), 141.0 (C), 140.4 (C), 137.2 (C), 133.8 (C), 133.7 (CH), 132.2 (2xCH), 130.1 (CH), 129.0 (2xCH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (4xCH), 126.0 (C), 122.4 (CH), 122.2, (C) 111.1 (C), 86.7 (C), 83.7 (C), 37.2 (CH_3), 21.6 (CH_3), 20.6 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3060, 3027, 2923, 1653, 1629, 1610, 845, 760, 692, 494 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 364.1708 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{26}H_{22}NO$: 364.1701; found: 364.1708.

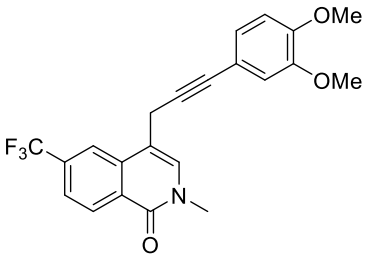
13g: *6-chloro-2-methyl-4-(3-(p-tolyl)prop-2-yn-1-yl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{20}H_{16}ClNO$
Molecular Weight: 321,80

Prepared following the general procedure **J**, using acid **9f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **13b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 7/3 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **13g** as a pale yellow solid (97 mg, 74%).
R*f*: 0.25 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 157 – 158 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.8 (C), 138.9 (C), 138.5 (C), 137.4 (C), 132.4 (CH), 131.6 (2xCH), 130.2 (CH), 129.2 (2xCH), 127.5 (CH), 124.4 (C), 122.1 (CH), 120.0 (C), 110.3 (C), 84.5 (C), 84.4 (C), 37.2 (CH_3), 21.6 (CH_3), 20.4 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3034, 2910, 1657, 1631, 1596, 864, 812, 773, 732 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 322.1002 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{17}ClNO$: 322.0999; found: 322.1002.

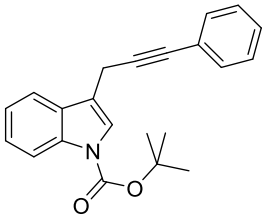
14g: *4-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methyl-6-(trifluoromethyl)isoquinolin-1(2H)-one*



Chemical Formula: $C_{22}H_{18}F_3NO_3$
Molecular Weight: 401,39

Prepared following the general procedure **J**, using acid **3f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **5b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 55/45 (petroleum ether/ethyl acetate), with silica gel, afforded the product **14g** as a yellow solid (129 mg, 78%).
R*f*: 0.10 (7/3 petroleum ether/ethyl acetate).
mp = 157 °C (Et_2O/petroleum ether).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (C), 149.5 (C), 148.7 (C), 136.1 (C), 133.7 (q, *J* = 32.4 Hz, C), 132.4 (CH), 129.5 (CH), 128.2 (C), 124.9 (CH), 123.9 (q, *J* = 273.0 Hz, C), 123.0 (q, *J* = 3.2 Hz, CH), 120.2 (q, *J* = 4.0 Hz, CH), 115.1 (C), 114.3 (CH), 111.1 (CH, C), 84.3 (C), 83.6 (C), 56.0 (CH_3), 55.9 (CH_3), 37.3 (CH_3), 20.5 (CH_2).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.77.
IR (neat) ν_{max} 3060, 2938, 2838, 1658, 1635, 1513, 1311, 1165, 1121, 1075, 694 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 402.1313 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{22}H_{19}F_3NO_3$: 402.1317; found: 402.1313.

17g: *tert-butyl 3-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate*

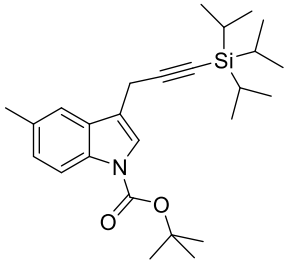


Chemical Formula: $C_{22}H_{21}NO_2$
Molecular Weight: 331,4150

Prepared following the general procedure **J**, using acid **1f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **31b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 92/8 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded the product **18g** as a pale yellow solid (106 mg, 78%). NMR^{1}H is according to the literature[216].
R*f*: 0.15 (95/5 petroleum ether/CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.11 (m, 5H), 3.76 (s, 2H), 1.59 (s, 9H).

[216] Torrerosa, R. R. P.; Ariyarathna, Y.; Chattopadhyay, K.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9280.

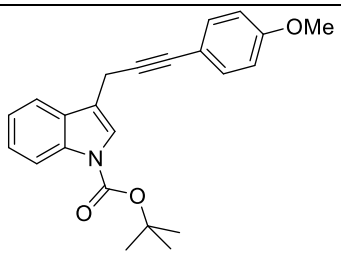
18g: *tert-butyl 5-methyl-3-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{26}H_{39}NO_2Si$
Molecular Weight: 425,6880

Prepared following the general procedure **J**, using acid **6f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **33b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 98/2 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded the product **19g** as a yellow viscous oil (128 mg, 73%).
R*f*: 0.24 (98/2 petroleum ether/CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 21H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 149.8 (C), 132.0 (C), 129.9 (C), 125.9 (CH), 123.5 (CH), 118.9 (CH), 116.2 (C), 115.0 (C), 104.8 (CH), 83.2 (C), 82.4 (C), 28.4 (3xCH_3), 21.5 (CH_3), 18.8 (6xCH_3), 16.9 (CH_2), 11.4 (3xCH).
IR (neat) ν_{max} 2942, 2865, 1736, 1369, 1249, 1151, 676 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 426.2830 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{26}H_{40}NO_2Si$: 426.2828; found: 426.2830.

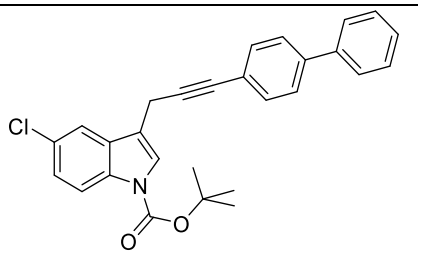
19g: *tert-butyl 3-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{23}H_{23}NO_3$
Molecular Weight: 361,4410

Prepared following the general procedure **J**, using acid **10f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **31b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 85/15 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded the product **20g** as a yellow oil (115 mg, 78%).
R*f*: 0.13 (92/8 petroleum ether/CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4 (C), 149.9 (C), 135.8 (C), 133.1 (2xCH), 129.9 (C), 124.6 (CH), 123.5 (CH), 122.6 (CH), 119.1 (CH), 116.6 (C), 115.8 (C), 115.4 (CH), 114.0 (2xCH), 85.0 (C), 83.7 (C), 81.8 (C), 55.4 (CH_3), 28.4 (3xCH_3), 16.3 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 2925, 2854, 1727, 1376, 1242, 1156, 1076, 829, 744 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 362.1759 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{23}H_{24}NO_3$: 362.1756; found: 362.1759.

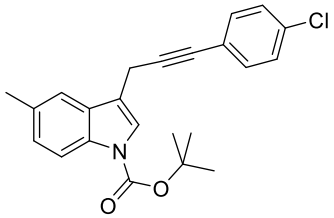
20g: *tert-butyl 3-(3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)prop-2-yn-1-yl)-5-chloro-1H-indole-1-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{28}H_{24}ClNO_2$
Molecular Weight: 441,9550

Prepared following the general procedure **J**, using acid **8f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **32b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 92/8 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded the product **21g** as a yellow viscous oil (134 mg, 80%).
R*f*: 0.20 (95/5 petroleum ether/CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 8H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.68 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 149.5 (C), 140.8 (C), 140.5 (C), 134.2 (C), 132.2 (2xCH), 131.0 (C), 129.0 (2xCH), 128.4 (C), 127.7 (CH), 127.1 (2xCH), 127.1 (2xCH), 124.8 (CH), 122.4 (C), 118.8 (CH), 116.5 (CH), 115.8 (C), 86.8 (C), 84.2 (C), 82.2 (C), 28.3 (3xCH_3), 16.3 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 2978, 1732, 1370, 1152, 1062, 762 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 442.1573 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{28}H_{25}ClNO_2$: 442.1574; found: 442.1573.

21g: *tert-butyl 3-(3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl)-5-methyl-1H-indole-1-carboxylate*



Chemical Formula: $C_{23}H_{22}ClNO_2$
Molecular Weight: 379,8840

Prepared following the general procedure **J**, using acid **11f** (0.41 mmol, 1 eq.), allènamide **33b** (0.615 mmol, 1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.041 mmol, 0.1 eq.), PCy_3•HBF_4 (0.082 mmol, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.82 mmol, 2 eq.), PivOH (0.123 mmol, 0.3 eq.) 1,4-dioxane (1.5 mL). Eluent of flash column chromatography was 92/8 (petroleum ether/CH_2Cl_2), with silica gel, afforded the product **22g** as a yellow oil (98 mg, 92%).
R*f*: 0.18 (95/5 petroleum ether/CH_2Cl_2).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.97 (s, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.0 (C), 160.7 (C), 149.9 (C), 134.0 (C), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 132.1 (C), 130.0 (C), 126.0 (CH), 123.6 (CH), 119.8 (C), 119.7 (C), 118.9 (CH), 116.0 (C), 115.7 (CH), 115.4 (CH), 115.1 (CH), 86.4 (C), 83.6 (C), 80.9 (C), 29.9 (C), 28.3 (3xCH_3), 21.6 (CH_3), 16.2 (CH_2).
IR (neat) ν_{max} 3676, 2974, 2923, 1727, 1370, 1232, 1149, 1076 cm^{-1}.
MS (ESI) m/z 380.1421 $[M+H]^+$. HMRS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calc. for $C_{23}H_{23}ClNO_2$: 380.1417; found: 380.1421.

REFERENCES

1. Reinhard, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034.
2. Hoff, R.; Mathers, R. T. *Handbook of Transition Metal Polymerization Catalysts*, Wiley : **2010**, ISBN : 9780470504437.
3. Kuntz, E. *Traité Génie des procédés, Hydroformylation des Alcènes (Ou Olefines),* Techniques Ingénieur : **2003**, Réf. : J5750 V2.
4. Commereuc, D. *Traité Génie des procédés, Catalyse de coordination*, Techniques Ingénieur, partie 2 : **2003**, Réf. : J1220 V2
5. (a) Astruc, D. *Chimie organométallique et catalyse*, EDP Sciences : **2013**, ISBN : 9782759808304.
5. (b) Hegedus, L. S.; Söderberg, B. C. G. *Transition metals in the synthesis of complex organic molecules*, Third Edition, University Science Books : **2009**, ISBN : 9781891389597.
5. (c) van Leeuwen P. W. N. M.; Chadwick, J. C. *Homogeneous Catalysts: Activity, Stability, Deactivation*, First Edition, Wiley-VCH : **2011**, ISBN : 978-3-527-32329-6.
6. Sabatier, P. *Nobel Lectures : Chemistry 1901 - 1921*, Elsevier : **1966**, ISBN : 9781114262287.
7. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
8. The Royal Swedish Academy of Sciences, *The Nobel Prize in Chemistry*, **2005**, https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/popular-chemistryprize2005.pdf
9. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, *Tsuji-Trost Reaction*, Wiley-Online : **2010**, ISBN : 9780470638859.
10. Pauson, P. L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2.
11. Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483.
12. Brewster, J. H. *Aspects of Mechanism and organometallic chemistry,* Springer : **1978**, ISBN : 978-1-4684-3395-1.
13. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 52, 3437.
13. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *0*, 866.
14. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
15. Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.
16. (a) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819.
16. (b) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. *In Chemistry of Acetylenes* Viehe, H. G., ed.; Dekker: New York, **1969**, 597.
17. Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
18. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
19. Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem.* Soc. **1969**, *91*, 7166.
20. (a) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7,* 1584.
20. (b) Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2017**, *426*, 275.
20. (c) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016.
20. (d) Xue, X.-S.; Ji, P.; Zhou, B.; Cheng, J.-P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8622.
20. (e) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
20. (f) Théveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, *8*, 3183.
21. (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
21. (b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.
21. (c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
21. (d) Mann, S. E.; Benhamou, L.; Sheppard, T. D. *Synthesis* **2015**, *47*, 3079.
21. (e) Yang, Y.; Lan, J.; You, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.
22. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green chemistry: Theory and practice*, Oxford University Press: **2000**, ISBN : 978-0198506980.
23. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2365.
24. Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119.
25. (a) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino reactions in organic synthesis*, Wiley-VCH : **2006**, 672, ISBN : 978-3-527-29060-4.
25. (b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *2*, 131.
25. (c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996,** *96*, 115.
25. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143.
25. (e) Ho, T.-L. *Tandem organic reactions*, Wiley, New York : **1992**, 502, ISBN : 978-0-471-57022-6.
25. (f) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103.

25. (g) Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959.
26. (a) Dagoneau, D.; Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 760.
26. (b) Sato, S. ; Sakata, K.; Hashimoto, Y.; Takikawa, H.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12608.
26. (c) Chen, B.; Müller, R.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12755.
26. (d) Hüttel, S.; Testolin, G.; Herrmann, J.; Planke, T.; Gille, F.; Moreno, M.; Stadler, M.; Brönstrup, M.; Kirschning, A.; Müller, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12760.
27. (a) Borowitz, I. J.; Williams, G. J.; Gross, L.; Beller, H.; Kurland, D.; Suciu, N.; Bandurco, V.; Rigby, R. D. G. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 581.
27. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
28. Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.
29. (a) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030.
29. (b) Rawal, V. H.; Michoud, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5583.
30. *Zhang, Y.; Wu G. Z.; Agnel, G.; Negishi, E. I. J. Am. Chem. Soc.* ***1990****, 112, 8590.*
31. (a) Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* ***2015****, 137,* 16028.
31. (b) Brossi, A.; Pei, X.-F. *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Chapter 3 : Biological Activity of Unnatural Alkaloid Enantiomers* Elsevier : **1998**, *50*, 109, ISBN : 978-0-12-469550-4.
32. Inoue, N.; Nakano, S.-I.; Harada, S.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2787.
33. Salma, Y.; Lafont, E.; Therville, N.; Carpentier, S.; Bonnafé, M.-J.; Levade, T.; Génisson, Y.; Andrieu-Abadie, N. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 477.
34. (a) Inuki, S.; Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4478.
34. (b) Inuki, S.; Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3831.
35. Tietze, L. F.; Duefert, S.-C.; Clerc, J.; Bischoff, M.; Maaβ, C.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3191.
36. MacRae, W. D.; Towers, G. H. N. *Phytochemistry* **1984**, 23, 1207.
37. Negishi, E.-I.; de Meijere, A. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Chapitre 4*, Wiley : **2002**, 1369, ISBN : 978-0471315063
38. (a)Gathergood, N.; Scammells, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 921.
38. (b) Zhang H.-C.; Ye, H.; Moretto, A. F.; Brumfield, K. K.; Maryanoff, B. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 89.
38. (c) Alvarez, R.; Martinez, C.; Madich, Y.; Denis, J. G.; Aurrecoechea, J. M.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12746.
39. Théveau, L.; Querolle, O.; Dupas, G.; Hoarau, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4375.
40. Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4927.
41. Chen, Z.; Zhu, J.; Li, S.; Wu, Y.; Gong, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 325.
42. Yuan, K.; Soulé, J.-F.; Dorcet, V.; Doucet, H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8121.
43. Tang, S.; Peng, P.; Zhong, P.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5476.
44. Jaegli, S.; Dufour, J.; Wei, H.-L.; Piou, T.; Duan, X.-H.; Vors, J.-P.; Neuville, L.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4498.
45. Lopez Suarez, L.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7992.
46. René, O.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4560.
47. (a) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
47. (b) Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570.
48. (a) Lu, Z.; Cui, Y.; Jia, Y. *Synthesis* **2011**, *16*, 2595.
48. (b) Lu, Z.; Hu, C.; Guo, J.; Li, J.; Cui, Y.; Jia, Y.*Org. Lett.* **2010**, *12*, 480.
49. Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9714.
50. Wu, X.-X.; Chen, W.-L.; Shen, Y.; Chen, S.; Xu, P.-F.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1784.
51. Sharma, U. K.; Sharma, N.; Kumar, Y.; Singh, B. K.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 481.
52. Mu, X.; Wu, T.; Wang, H.-Y.; Guo, Y.-L.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 878.
53. Wang, J.-Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Bao, Y.; Zhang, X.; Xu, Y.-M.; Wang, X.-S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4108.
54. Fan, J.-H.; Wei, W.-T.; Zhou, M.-B.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6650.
55. Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 860.
56. Pinto, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3355.
57. Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101.
58. Pinto, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3602.
59. Song, R.-J.; Liu, Y.; Li, R.-J.; Li, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3912.
60. Ye, J.; Shi, Z.; Sperger, T.; Yasukawa, Y.; Kingston, C.; Schoenebeck, F.; Lautens, M. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 361.
61. Tang, S.; Pi, S.-F.; Liang, Y.; Wang, N.-X.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1179.

62. Tang, S.; Peng, P.; Wang, Z.-Q.; Tang, B.-X.; Deng, C.-L.; Li, J.-H.; Zhong, P.; Wang, N. X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1875.
63. (a) Rosewall, C. F.; Sibbald, P. A.; Liskin, D. V.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488.
63. (b) Sibbald, P. A.; Rosewall, C. F.; Swartz, R. D.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945.
64. Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9577.
65. Tang, D.-J.; Tang, B.-X.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6749.
66. Wu, T.; Mu, X.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12578.
67. Gao, Y.; Gao, Y.; Wu, W.; Jiang, H.; Yang, X.; Liu, W.; Li, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 793.
68. Moritani, I. ; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
69. Chen, S.; Wu, X.-X.; Wang, J.; Hao, X.-H.; Xia, Y.; Shen, Y.; Jing, H.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4016.
70. Yonggang, W.; Renrong, L.; Jianrong, G.; Yixia, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 691.
71. Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862.
72. Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2214.
73. (a) Grigg, R.; Sridharan, V.; Xu, L.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *0*, 1903.
73. (b) Grigg, R.; Sansano, J. M.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Thangavelanthum, R.; Thornton-Pett, M.; Wilson, D. Tetrahedron **1997**, *53*, 11803.
73. (c) Fretwell, P.; Grigg, R.; Sansano, J. M.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S.; Wilson, D.; Redpath, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7525.
74. Parthasarathy, K.; Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 621.
75. Grigg, R.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13441.
76. (a) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8573.
76. (b) Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383.
76. (c) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909.
76. (d) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450.
77. (a) Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Splitz, C.; Lefèvre, J.; Dupas, G.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3160.
77. (b) Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5919.
77. (c) Rousée, K. ; Schneider, C. ; Couve-Bonnaire, S. ; Pannecoucke, X. ; Levacher, V. ; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15000.
78. (a) Rey-Rodriguez, R.; Retailleau, P.; Bonnet, P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3572.
78. (b) Gigant, N.; Honraedt, A.; Gras, E.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7889.
78. (c) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548.
78. (d) Caillot, G.; Dufour, J.; Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Grimaud, L.; Pannecoucke, X.; Gillaizeau, I. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5887.
78. (e) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 816.
78. (f) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 278.
78. (g) Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4622.
78. (h) Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3304.
79. Dickinson, W. B.; Lang, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3035.
80. (a) Krause, N. ; Hashmi, A. S. K. *Modern allene chemistry, Volume 1 – 2*, Wiley-VCH : **2004**, ISBN : 978-3-527-30671-8.
80. (b) Sainsbury, M. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, second edition, Elsevier: **1991**, ISBN : 9780444828705.
80. (c) Schuster, H. E.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons: **1984**, ISBN : 978-0471872849.
81. Kozawa, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1499.
82. Corbel, B.; Paugam, J.-P.; Dreux, M.; Savignac, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 835.
83. Balasubramanian, K. K.; Venugopalan, B. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2645.
84. Galons, H.; Bergerat, I.; Combet-Farnoux, C.; Miocque, M.; Decodts, G.; Bram, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1730.
85. Padwa, A.; Caruso, T.; Nahm, S.; Rodríguez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2865.
86. Padwa, A.; Cohen, L. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 399.
87. (a) Tanaka, H.; Kameyama, Y.; Sumida, S.; Yamada, T.; Tokumaru, Y.; Shiroi, T.; Sasaoka, M.; Taniguchi, M.; Torii, S. *Synlett* **1991**, 888.
87. (b) Farina, V.; Kant, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3559.
88. (a)Kimura, M.; Wakamiya, Y.; Horino, Y.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3963.

88. (b) Kozawa, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4869.
89. (a) Trost, B. M.; Stiles, D. T. *Org*. *Lett*. **2005**, *7*, 2117.
89. (b) Shen, L.; Hsung, R. P.; Zhang, Y.; Antoline, J. E.; Zhang, X. *Org*. *Lett*. **2005**, *7*, 3081.
90. Cao, J.; Kong, Y.; Deng, Y.; Lai, G.; Cui, Y.; Hu, Z.; Wang, G. *Org*. *Biomol*. *Chem*. **2012**, *10*, 9556.
91. Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zificsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459.
92. Jones, B. C. N. M.; Silverton, J. V.; Simons, C.; Megati, S.; Nishimura, H.; Maeda, Y.; Mitsuya, H.; Zemlicka, J. *J*. *Med*. *Chem*. **1995**, *38*, 1397.
93. van Boxtel, L. J.; Körbe, S.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A. *Eur*. *J*. *Org*. *Chem*. **2001**, 2283.
94. (a) Phadtare, S.; Zemlicka, J. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1989**, *111*, 5925.
94. (b) Phadtare, S.; Zemlicka, J. *J*. *Org*. *Chem*. **1989**, *54*, 3675.
95. (a) Grigg, R.; Kö ppen, I.; Rasparini, M.; Sridharan, V. *Chem*. *Commun*. **2001**, 964.
95. (b) Gardiner, M.; Grigg, R.; Kordes, M.; Sridharan, V.; Vicker, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7729.
95. (c) Beccalli, E. M.; Bernasconi, A.; Borsini, E.; Broggini, G.; Rigamonti, M.; Zecchi, G. *J*. *Org*. *Chem*. **2010**, *75*, 6923.
95. (d) Husinec, S.; Petkovic, M.; Savic, V.; Simic, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 399.
96. Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org*. *Lett*. **2002**, *4*, 2417.
97. (a) Xuarez, L.; Pellon, R. F.; Fascio, M.; Montesano, V.; D'Accorso, N. *Heterocycles* **2004**, *63*, 23.
97. (b) Fenandez, I.; Monterde, M. I.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 6029.
98. Grigg, R.; Loganathan, V.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11479.
99. (a) Zhang, D. ; Chen, Y. CN Patent 101270082, **2009**.
99. (b) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Uehara, K.; Shimada, M.; Akiyama, T. *Synlett* **2008**, 2518.
100. Padwa, A.; Caruso, T.; Nahm, S.; Rodriguez, A. *J*. *Am*. *Soc*. *Chem*. **1982**, *104*, 2865.
101. Katritzky, A. R.; Meth-Cohn. O.; Rees, C. W. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Elsevier: **1995**, *5*, 374, ISBN: 978-0-08-044705-6
102. Colobert, F.; Valdivia, V.; Choppin, S.; Leroux, F. R.; Fernandez, I.; Alvarez, E.; Khiar, N. *Org*. *Lett*. **2009**, *11*, 5130.
103. Tomashenko, O.; Sokolov, V.; Tomashevskiy, A.; de Meijere, A. *Synlett* **2007**, *4*, 652.
104. Shen, L.; Hsung, R. P. *Org*. *Lett*. **2005**, *7*, 775.
105. Becalli, E. M.; Broggini, G.; Clerici, F.; Galli, S.; Kammerer, C.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S. *Org*. *Lett*. **2009**, *11*, 1563.
106. (a) Nakazono, S.; Imazaki, Y.; Yoo, H.; Yang, J.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Cédric, T.; Kageyama, H.; Kim, D.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Chem*. *Eur*. *J*. **2009**, *15*, 7530.
106. (b) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem*. *Soc*. *Rev*. **2011**, *40*, 1976.
106. (c) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem*. *Soc*. *Rev*. **2011**, *40*, 1885.
106. (d) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew*. *Chem*. *Int*. *Ed*. **2012**, *51*, 8960.
106. (e) Mercier, L. G.; Leclerc, M. *Acc*. *Chem*. *Res*. **2013**, *46*, 1597.
107. (a) Alberico, D.; Scott, E. M.; Lautens, M. *Chem*. *Rev*. **2007**, *107*, 174.
107. (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem*. *Soc*. *Rev*. **2007**, *36*, 1173.
107. (c) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur*. *J*. *Org*. *Chem*. **2010**, 6495.
107. (d) Ackermann, L. *Chem*. *Commun*. **2010**, *46*, 4866.
107. (e) Satoh, T.; Miura, M. *Chem*. *Eur*. *J*. **2010**, 16, 11212.
107. (f) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis* **2010**, *24*, 4131.
107. (g) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *Chem*. *Cat*. *Chem*. **2010**, *2*, 20.
107. (h) Su, Y.-X.; Sun, L.-P. *Mini Rev*. *Org*. *Chem*. **2012**, 9, 87.
107. (i) Rossi, R;. Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv*. *Synth*. *Catal*. **2014**, *356*, 17.
107. (j) Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8683.
107. (k) Bheeter, C. B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal*. *Sci*. *Technol*. **2016**, *6*, 2005.
108. (a) Ames D. E. ; Bull, D. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 383.
108. (b) Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. *Heterocycles* **1982**, *17*, 235.
108. (c) Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Ohta, A.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327.
108. (d) Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem*. *Pharm*. *Bull*. **1989**, *37*, 1477.
108. (e) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull*. *Chem*. *Soc*. *Jpn*. **1998**, *71*, 467.
109. (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem*. *Commun*. **2006**, 1253.
109. (b) Rossi, R.; Bellina, B. *Curr*. *Org*. *Chem*. 2008, *12*, 774.
109. (c) Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr*. *J*. *Chem*. **2010**, *50*, 630.
110. Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2005**, *127*, 8050.

111. Fournier Dit Chabert, J.; Chatelain, G.; Pellet-Rostaing, S.; Bouchu, D.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 1015.
112. Glover, B.; Harvey, K. A.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org*. *Lett*. **2003**, *5*, 301.
113. (a) Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2009**, *131*, 14622.
113. (b) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K .; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew*. *Chem*. *Int*. *Ed*. **2011**, *50*, 2387.
114. Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org*. *Lett*. **2008**, *10*, 2923.
115. (a) Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans*. **2009**, 5820.
115. (b) Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2006**, *128*, 1066.
115. (c) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2006**, *128*, 8754.
116. Gorelsky, S. I. ; Lapointe, D. ; Fagnou, K. *J*. *Org*. *Chem*. **2012**, 77, 658.
117. Ackermann, L. *Chem*. *Rev*. **2011**, *111*, 1315.
118. (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem*. *Soc*. *Rev*. **2007**, *36*, 1058.
118. (b) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv*. *Synth*. *Catal*. **2009**, *351*, 673.
118. (c) Schnürch, M.; Dastbaravardeh, N.; Ghobrial, M.; Mrozek, B.; Mihovilovic, M. D. *Curr*. *Org*. *Chem*. **2011**, *15*, 2694.
118. (d) Hirano, K.; Miura, M. *Synlet*t **2011**, 294.
118. (e) Shibahara, F.; Murai, T. *Asian J*. *Org*. *Chem*. **2013**, *25*, 624.
118. (f) Hirano, K.; Miura, M. *Top*. *Catal*. **2014**, *57*, 878.
118. (g) Bonin, H.; Sautier, M.; Felpin, F.-X. *Adv*. *Synth*. *Catal*. **2014**, *356*, 645.
118. (h) Gayakhe, V.; Sanghvi, Y. S.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R. *Chem*. *Commun*. **2015**, *51*, 11944.
118. (i) Beromeo Bhetter, C.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Cat*. *Sci*. *Technol*. **2016**, *6*, 2005.
119. (a) Strotman, N. A.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; He, J.; Wilson, J. E. *Org*. *Lett*. **2010**, *12*, 3578.
119. (b) Touré, B. B.; Lane, B. S.; Sames, D. *Org*. *Lett*. **2006**, *8*, 1979.
120. (a) Lesieur, M.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *Chem*. *Commun*., **2014**, *50*, 8927.
120. (b) Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2008**, *130*, 15185.
120. (c) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur*. *J*. *Org*. *Chem*. **2006**, 1379.
120. (d) Ermolenko, L.; Sasaki, N. A. *J*. *Org*. *Chem*. **2006**, *71*, 693.
120. (e) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2003**, *125*, 1700.
121. (a) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2007**, *129*, 12404.
121. (b) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2008**, *130*, 1128.
122. Wang, M.; Fan, T.; Lin, Z. *Organometallics* **2012**, *31*, 560.
123. (a) Mensah, L. *Etude du Mécanisme de la Réaction de Tsuji-Trost Catalysée par les complexes du palladium*, Universitée Pierre et Marie Curie - Paris VI, **2005**, https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011272/document
123. (b) Lautens, M. *Science of Synthesis : Organometallics, Volume 1*, Thieme : **2001**, ISBN : 978-0865779402.
124. Le Bras, J.; Muzart, J. *Eur*. *J*. *Org*. *Chem*. **2016**, 2565.
125. (a) Hayashi, T. *Pure Appl*. *Chem*. **1988**, *60*, 7.
125. (b) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1989**, *p*, 6301.
126. Fan, S.; Chen, F.; Zhang, X. *Angew*. *Chem*. *Int*. *Ed*. **2011**, *50*, 5918.
127. (a) Kljajic, M.; Puschnig, J. G.; Weber, H.; Breinbauer, R. *Org*. *Lett*. **2017**, *19*, 126.
127. (b) Ying, C.-H.; Duan, W.-L. *Org*. *Chem*. *Front*. **2014**, *1*, 546.
128. T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew*. *Chem*. *Int*. *Ed*. **2011**, *50*, 2990.
129. Yu, Y.-B.; Fan, S.; Zhang, X. *Chem*. *Eur*. *J*. **2012**, *18*, 14648.
130. Potter, B.; Edelstein, E. K.; Morken, J. P. *Org*. *Lett*. **2016**, *18*, 3286.
131. Denmark, S. E.; Werner, N. S. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2008**, *130*, 16382.
132. Rao Volla, C. M.; Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 504.
133. (a) Liron, F.; Oble, J.; Lorion, M. M.; Poli, G. *Eur*. *J*. *Org*. *Chem*. **2014**, 5863.
133. (b) Jiang, H.; Yang, W.; Chen, H.; Li, J.; Wu, W. *Chem*. *Commun*. **2014**, *50*, 7202.
133. (c) Wang, G.-W.; Zhou, A.-X.; Li, S.-X.; Yang, S.-D. *Org*. *Lett*. **2014**, *16*, 3118.
134. Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandanan, E.; Khan, F. A. *Chem*. *Rev*. **2000**, *100*, 3067.
135. Nakamura, I.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2000**, *122*, 2661.
136. (a) Mori, A. J. *Synth*. *Org*. *Chem*. *Jpn*. **2011**, *69*, 1202.
136. (b) Dunn, P. J.; Hii, K. K.; Krische, M. J.; Williams, M. T. *Sustainable Catalysis* Wiley: **2013**, 233, ISBN: 978-1-118-15542-4.

136. (c) Wilton, D. A. A. C-H *Bond Activation in Organic Synthesis* Wiley: **2015**, 267, ISBN: 978-1-4822-3310-0.
137. (a) Tsukada, N.; Yagura, Y.; Sato, T.; Inoue, Y. *Synlett* **2003**, *10*, 1431.
137. (b) Bandini, M.; Emer, E.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3527.
137. (c) Poulsen, T. B.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903.
137. (d) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
137. (e) Zhuo,C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662.
138. (a) Zhang, Y. J.; Skucas, E.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4248.
138. (b) Asako, S.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 177555.
138. (c) Wang, H.; Schrïder, N.; Florius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5386.
138. (d) Kim, M.; Sharma, S.; Mishra, N. K.; Han, S.; Park, J.; Kim, M.; Shin, Y.; Kwak, J. H.; Han, S. H.; Kim, I. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11303.
138. (e) Cong, X.; Li, Y.; Wei, Y.; Zeng, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3926.
138. (f) Yu, D.-G.; Gensch, T.; Azambuja, F.; Vasquez-Cespedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722.
139. Nakamura, I.; Siriwardana, A. I.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3445.
140. Hoshi, T.; Sasaki, K.; Sato, S.; Ishii, Y.; Suzuki, T.; Hagiwara,H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 932.
141. Makida, Y.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4122.
142. Yu, Y.-B.; Fan, S.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14643.
143. Xie, W.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1.
144. Ohmiya, H.; Zhang, H.; Shibata, S.; Harada, A.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1.
145. Bae, S; Jang, H.-L.; Jung, H.; Joo, J. M. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 690.
146. Jiang, H.; Yang, W.; Chen, H.;Li, J.; Wu, W. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 7202.
147. Exemple récent : Yu, W.; Zhang, W.; Liu, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 77.
148. Zhang, M.-Z.; Mulholland, N.; Beattie, D.; Irwin, D.; Gu, Y.-C.; Chen, Q.; Yang, G.-F.; Clough, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 22.
149. (a) Servin, A. L.; Christinaki, H.; Viel, C. *Eur. J. Parmacol.* **1988**, *149*, 371.
149. (b) Lugnier, C.; Dore, J. C.; Viel, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 723.
150. Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369.
151. (a) Shang, R. ; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670.
151. (b) Zhao, D. ; You, J. ; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.
152. Pesci, L. *Atti. Accad. Naz. Lincei. Rc.* **1901**, *101*, 362.
153. Nilsson, M. *Acta. Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423.
154. Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187.
155. (a) Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
155. (b) Tanaka, D.; Romeril, S. P.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323.
155. (c) Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313*, 662.
155. (d) Gooßen, L. J.; Linder, C.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.* **2009**, 7173.
155. (e) Cornella, J.; Sanchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2009**, 7176.
155. (f) Cornella, J.; Rosillo-Lopez, M.; Larrosa, I. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1359.
155. (g) Dupuy, S.; Lazreg, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5455.
155. (h) Sun, Z.-M.; Zhao, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6726.
155. (i) Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodriguez, N.; Lindler, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241.
156. (a) Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1373.
156. (b) Bonesi, S. M.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10022.
156. (c) Gooβen, L. J.; Rodriguez, N.; Gooβen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100.
156. (d) Gooβen, L. J.; Collet, F.; Gooβen, K. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617.
156. (e) Bonesi, S. M.; Fagnoni, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13572.
156. (f) Rodriguez, N.; Gooβen, L. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.
156. (g) Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis* **2012**, *44*, 653.
156. (h) Gooβen, L. J.; Gooβen, K. *Top Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 121.
156. (i) Wei, Y.; Hu, P.; Zhang, M.; Su, W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864.
156. (j) Perry, G. J. P.; Larrosa, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3517.
157. (a) Zhang, F.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4745.
157. (b) Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 863.
158. Yamashita, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2337.

159. Wang, C.; Rakshit, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14006.
160. (a) Xia, X.-F.; Zhu, S.-L.; Chen, C.; Wang, H. ; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1277.
160. (b) Wan, W.; Li, J.; Ma, G.; Chen, Y.; Jiang, H.; Deng, H.; Hao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5308.
161. (a) Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2222.
161. (b) Yang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52986.
161. (c) Mai, W.-P.; Sun, G.-C.; Wang, J.-T.; Song, G.; Mao, P.; Yang, L.-R.; Yuan, J.-W.; Xiao, Y.-M.; Qu, L.-B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8094.
161. (d) Wang, S.-S.; Fu, H.; Shen, Y.; Sun, M.; Li, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2920.
161. (e) Liu, J.; Fan, C.; Yin, H.; Qin, C.; Zhang, G.; Zhang, X.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2145.
161. (f) Yan, K.; Yang, D.; Wei, W.; Wang, F.; Shuai, Y.; Li, Q.; Wang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1550.
161. (g) Liu, T.; Ding, Q.; Zong, Q.; Qiu, G. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 670.
162. Park, K.; Lee, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 14165.
163. Moon, J.; Jeong, M.; Nam, H.; Ju, J.; Moon, J. H.; Jung, H. M.; Lee, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945.
164. (a) Zhang, W.-W.; Zhang, X.-G.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5259.
164. (b) Yang, L. F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *73*, 4543.
164. (c) Park, J. Park, E.; Kim, A.; Park, S.-A.; Lee, Y.; Chi, K.-W.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2214.
165. Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137.
166. (a) Gooβen, L. J.; Gooβen, K. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 121.
166. (b) Gooβen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248.
166. (c) Gooβen, L. J.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111.
166. (d) Chennamaneni, L. R.; William, A. D.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1293.
167. Pyo, A.; Kim, Y. H.; Park, K.; Kim, G. C.; Choi, H. C.; Lee, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 650.
168. (a) Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564.
168. (b) Zhang, F.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768.
168. (c) Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000.
168. (d) Shang, R.; Xu, Q.; Jiang, Y.-Y.; Wang, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000.
168. (e) Bilodeau, F.; Brochu, M.-C.; Guimond, N.; Thesen, K. H.; Gorgione, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550.
169. (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
169. (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.
170. (a) Hu, Y.; Bai, M.; Yang, Y.; Zhou, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1.
170. (b) Liu, Z.; Xia, Y.; Feng, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1691.
170. (c) Parshall, G. W.; Ittle, S. D. *Homogeneous Catalysis*, second edition,Wiley, New York : **1992**, ISBN : 9781118139257.
170. (d) Stucky, G. D.; Marder, S. R.; Sohn, J. *Materials for Nonlinear Optics, ACS Symposium Series* **1991**, *455*, ISBN : 9780841219397.
171. Rayabarapu, D. K.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510.
172. Owira, P. M. O. ; Ojewole, J. A. O. *Phytother. Res.* **2009**, *23*, 147.
173. Tummanapalli, S.; Muthuraman, P.; Vangapandu, D. N.; Shanmugavel, G.; Kambampati, S.; Lee, K. W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 49392.
174. Hwang, J.; Choi, J.; Park, K.; Kim, W.; Song, K. H.; Lee, S. *Eur. J. Chem.* **2015**, 2240.
175. (a) Goodreid, J. ; Villeneuve, K. ; Carlson, E. ; Tam, W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10002.
175. (b) Karad, S. N.; Chung, W.-K.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13004.
176. (a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.
176. (b) Ngi, S. I.; Petriget, J.; Duwald, R.; El Hilali, E. M.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2936.
177. Kloter, F.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2473.
178. Henry, J. L. ; Posevins, D. ; Yang, B. ; Qiu, Y. ; Bäckwall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7896.
179. Bellamy, E.; Bayh, O.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Chem. Commun.* **2010**,*46*, 7043.
180. Andreas, P.; Juergen, E.; Reiner, W.; Heinemann, F. W.; Meyer, K.; Gmeiner, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6156.
181. Kessler, A.; Coleman, C. M.; Charoenying, P.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836.
182. Erdelmeier, I.; Tailhan-Lomont, C.; Yadan, J.-C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8152.

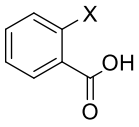
183. Melen, R. L.; Hansmann, M. M.; Lough, A. J.; Hashmi, A. S. K.; Stephan, D. W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11928.
184. Lin, H.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1221.
185. Bellaza, F.; Cipiciani, A.; Ruzziconi, R.; Spizzichino, S. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 97.
186. Jin, W.; Trzupek, J. D.; Rayl, T. J.; Broward, M. A.; Vielhauer, G. A.; Weir, S. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15391.
187. He, S.; Hsung, R. P.; Presser, W. R.; Ma, Z.-X.; Haugen, B. *J. Org. Lett.* **2014**, *16*, 2180.
188. Lhermet, R.; Ahmad, M.; Fressigné, C.; Silvi, B; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10249.
189. Cho, G. Y.; Rémy, P.; Jansson, J.; Moessner, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3293.
190. Gimbert, C.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 269.
191. Liu, Z.; Xia, Y.; Zhou, S.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5032.
192. Kubo, T.; Katoh, C.; Yamada, K.; Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11230.
193. Basolo, L.; Becalli, E. M.; Borsini, E.; Broggini, G.; Pellegrino, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8182.
194. Tomisawa, H.; Saito, K.; Hongo, H.; Fujita, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 937.
195. Iyer, S.; Kulkarni, G. M.; Ramesh, C.; Sattar, A. K. *Indian J. Chem.* **2005**, *44B*, 1894.
196. Yonishi, S.; Aoki, S.; Matsushima, Y.; Akahane, A. U.S. Patent US20050113387A1, **2005**.
197. Tomisawa, H.; Fujita, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2585.
198. Kamble, S.; More, S.; Rode, C. *New J. Chem.* **2016**, *40*,10240.
199. Dyke, S. F.; Sainsbury, M.; Brown, D. W.; Clipperton, R. D. J. *Tetrahedron* **1970**, *26*,5969.
200. Zaidi, A.; Merabet-Khelassi, M.; Aribi-Zouioueche, L. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 1054.
201. Kawano, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900.
202. Mukai, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6410.
203. Maillard, J.; Vincent, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 376.
204. Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764.
205. Suresh, D.; Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3678.
206. Shafer, C. M.; Molinsky, T. F. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1167.
207. Baumann, M. ; Baxendale, I. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 0000.
208. Verrier, C.; Fiol-Petit, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6215.
209. Gigant, N.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 90.
210. Park, K.; You, J.-M.; Jeon, S.; Lee, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 1973.
211. Bonnin, C. M.; Calby, P. A.; Freemann, C. G.; Waerd, A. D. *Aust. Chem.* **1979**, 833.
212. Zhang, X.; Zhang, W.-Z.; Ren, X.; Zhang, L.-L.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2402.
213. Alhamadsheh, M. M.; Palaniappan, N.; Daschouduri, S.; Reynolds, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1910.
214. Wipf, P.; Graham, T. H. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 31.
215. Babin, P. *J. Het. Chem.* **1981**, *18*, 519.
216. Yu, D.; Zhang, Y. *Green Chemistry*, **2011**, 1275.
217. Torrerosa, R. R. P.; Ariyarathna, Y.; Chattopadhyay, K.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9280.

Le développement de plans synthétiques de molécules de complexité variable qui utilise des réactifs aisés d'accès et qui sont économes en atomes et en étapes est constamment au cœur des préocupations du chimiste organicien pour accroître la diversité moléculaire de façon efficace et éco-responsable. La catalyse par les métaux de transition a permis de faire des progrès considérables dans la construction et la fonctionnalisation combinées d'hétérocycles d'intérêt à valeur ajoutée dans les sciences des produits naturels et les industries pharmaceutiques et phytosanitaires. Le principe synthétique consiste en l'enchaînement de processus standards élémentaires de transformations chimiques en un seul pot au sein de la sphère catalytique métallique. Un axe de progrès contemporain repose en particulier sur l'incorporation de processus de métallation catalytique de liaisons C-CO_2H et C-H. Les travaux de thèse s'incrivent dans ce jeune domaine de recherche initié au cours de la dernière décenie par plusieurs équipes de recherche dont celle de Jieping Zhu de l'école polytechnique fédérale de Lausanne compte parmi les pionnières et les plus actives. Ils ont visés notamment à implémenter consécutivement aux processus standards de carbopalladation intramoléculaire d'ortho-halogéno allénamides de Grigg de construction d'hétérocycles azotés très variés, d'une part des réactions d'allylation directe de la liaison C-H d'hétérocycles et d'énamides et d'autre part d'allylation décarboxylante d'acides propioliques. Après avoir évalué la réactivité des complexes π-allypalladium conjugués à un atome d'azote dans la réaction l'allylation directe de la laison C-H d'oxadiazoles et de 1,3-diazoles à fort caratctère acide ainsi que des énamides, des séquences originales de construction et d'hétéroarylation combinées pallado-catalysées d'isoquinolinones et d'indoles ont été établies. Un protocole séquencé conduit en un seul pot et basé sur la génération *in situ* des allénamides, qui ne sont plus isolées, suivie de la réaction de construstion et d'hétéroarylation combinées pallado-catalysée a ensuite été mis au point. Il a été exploité pour la préparation d'indoles, 1(*2H*)-isoquinoléïnones, isoquinoléïnes mais également des hétérocycles de taille supérieure, benzo-(*2H*)-azépine et benzo-(*2H*)-azocine intégrant des oxadiazoles et oxa(thia)zoles. Une première étude d'extension du concept synthétique a finalement été ciblée sur la construction et la propargylation combinée de la large gamme d'hétérocycles azotés obtenus précédemment en utilisant les acides propioliques comme partenaire de couplage.

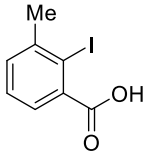
The design of efficient and eco-friendly atom and step-economical synthetic plans of molecules using highly available starting materials is one of major objectives of organic chemist. Transition metal catalysis has allowed a bold step to build and functionalize consecutively, through a one-pot reaction, major nitrogen-containing heterocycles which are broadly present into numerous natural products, pharmaceutics and agrochemicals. The catalysis is based upon tandem inner-sphere elemental chemical transformations and one of major current challenge is to implement catalytic metallation of C-CO_2H and C-H bonds. Involved in this young field of research initiated since the past decade from sevaral groups including pioneering and high active Jieping Zhu team of the Polytechnic School of Lausanne, the present study has been directed towards the design of innovative palladium-catalyzed domino Grigg nitrogen-containing heterocycles building through *ortho*-halogeno allenamides intramolecular carbopalladation process followed by direct C-H allylation of heterocycles and enamides or direct decarboxylative allylation of propiolic acids. After demonstrating the reactivity of nitrogen-conjugated π-allylpalladium complex in direct C-H allyaltion of acidic heterocycles, first palladium-catalyzed tandem build and heteroarylation of 1(*2H*)-isoquinoléïnone and indole from *ortho*-halogeno allenamides was first envisaged. Efforts were next directed to the setting up of a one-pot protocol including *in situ* generation of allenamide followed by palladium-catalyzed domino building and functionalization of heterocycles. It was then hugely evaluated to the preparation of indole, 1(*2H*)-isoquinoléïnones, isoquinolins as well as high-membred ring heterocycles such as benzo-(*2H*)-azepine and benzo-(*2H*)-azocine embedding with oxadiazoles and oxa(thia)zoles. An first extended synthetic concept towards the palladium-catalyzed tandem build and propargylation of nitrogen-containing heterocycles using sevral propiolic acids as coupling partners.

PLANCHE DE STRUCTURES

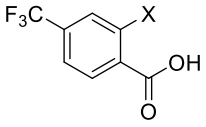
Structure des composés de départ ou sous-produits **1** – **30** :



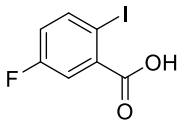
X = I (**1**)
X = Br (**2**)
X = Cl (**3**)



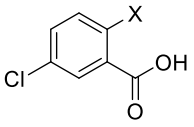
(**4**)



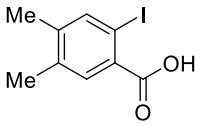
X = I (**5**)
X = Br (**6**)



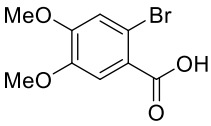
(**7**)



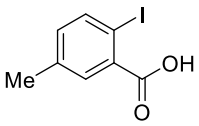
X = I (**8**)
X = Br (**9**)



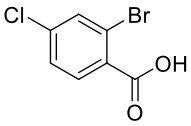
(**10**)



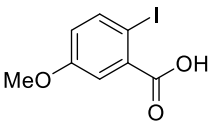
(**11**)



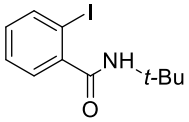
(**12**)



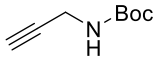
(**13**)



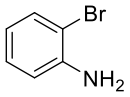
(**14**)



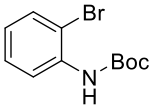
(**15**)



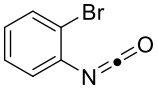
(**16**)



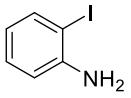
(**17**)



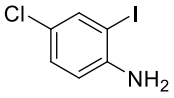
(**18**)



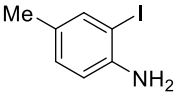
(**19**)



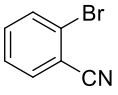
(**20**)



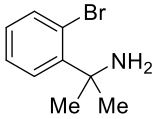
(**21**)



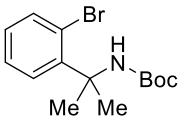
(**22**)



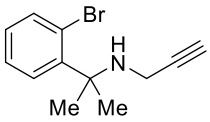
(**23**)



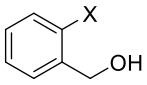
(**24**)



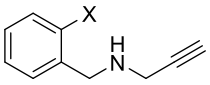
(**25**)



(**26**)

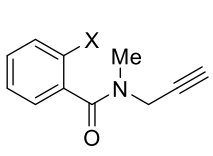


X = Br (**27**)
X = I (**28**)

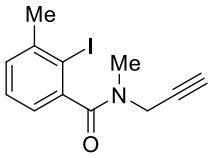


X = Br (**29**)
X = I (**30**)

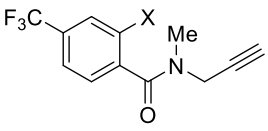
Structure des propargylamides **1a** – **33a** :



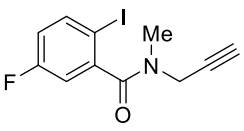
X = **I** (**1a**)
X = Br (**2a**)
X = Cl (**3a**)



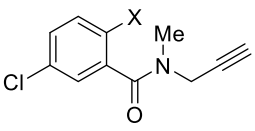
(**4a**)



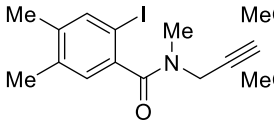
X = **I** (**5a**)
X = Br (**6a**)



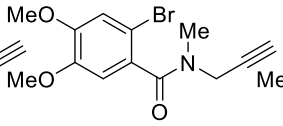
(**7a**)



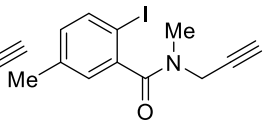
X = **I** (**8a**)
X = Br (**9a**)



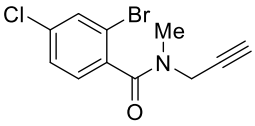
(**10a**)



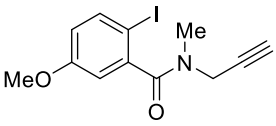
(**11a**)



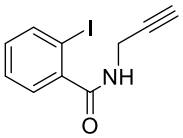
(**12a**)



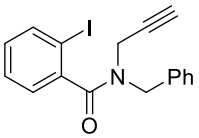
(**13a**)



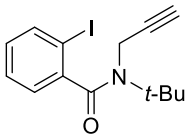
(**14a**)



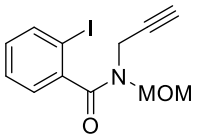
(**15a**)



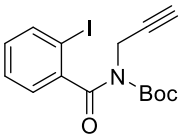
(**16a**)



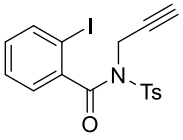
(**17a**)



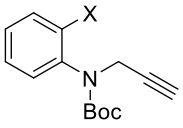
(**18a**)



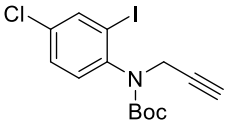
(**19a**)



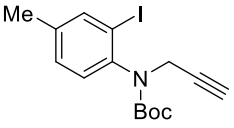
(**20a**)



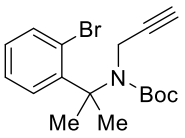
X = Br (**21a**)
X = **I** (**22a**)



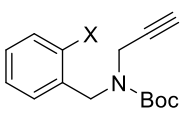
(**23a**)



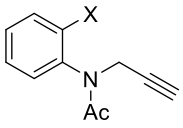
(**24a**)



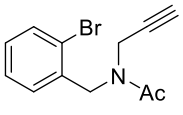
(**25a**)



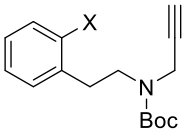
X = Br (**26a**)
X = **I** (**27a**)



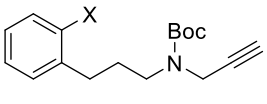
X = Br (**28a**)
X = **I** (**29a**)



(**30a**)

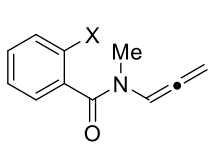


X = **I** (**31a**)
X = Br (**32a**)

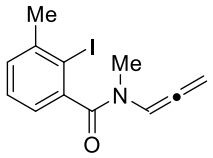


X = Br (**33a**)

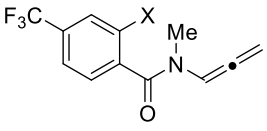
Structure des allènamides **1b** – **27b** :



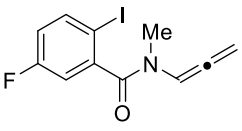
X = **I** (**1b**)
X = Br (**2b**)
X = Cl (**3b**)



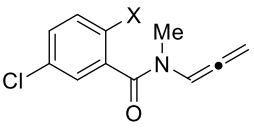
(**4b**)



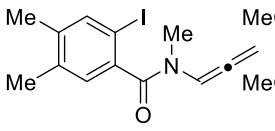
X = **I** (**5b**)
X = Br (**6b**)



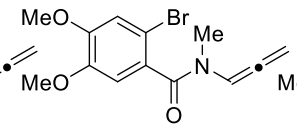
(**7b**)



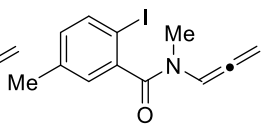
X = **I** (**8b**)
X = Br (**9b**)



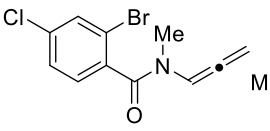
(**10b**)



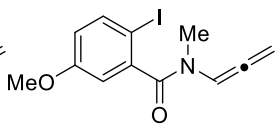
(**11b**)



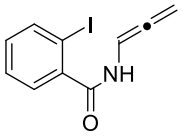
(**12b**)



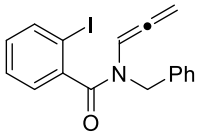
(**13b**)



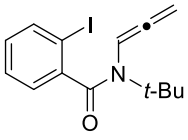
(**14b**)



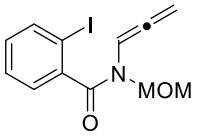
(**15b**)



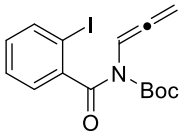
(**16b**)



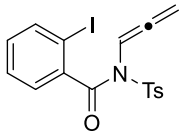
(**17b**)



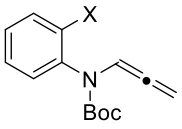
(**18b**)



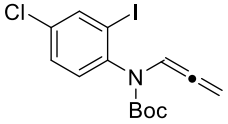
(**19b**)



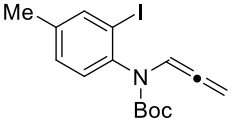
(**20b**)



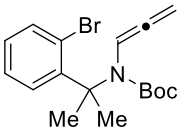
X = Br (**21b**)
X = **I** (**22b**)



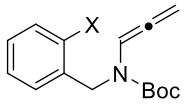
(**23b**)



(**24b**)

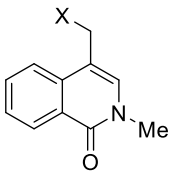


(**25b**)

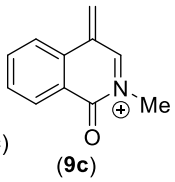


X = Br (**26b**)
X = **I** (**27b**)

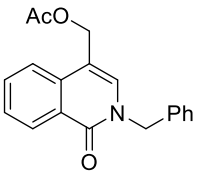
Structure des précurseurs de *π-allyl*-isoquinolones et dérivés **1c** – **16c** :



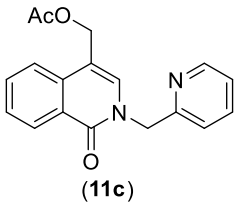
X = OAc (**1c**)
X = OH (**2c**)
X = Cl (**3c**)
X = Br (**4c**)
X = **I** (**5c**)
X = OTf (**6c**)
X = Pinacolborane (**7c**)
X = H (**8c**)



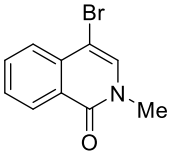
(**9c**)



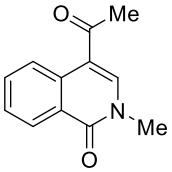
(**10c**)



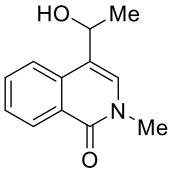
(**11c**)



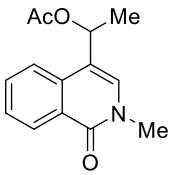
(**12c**)



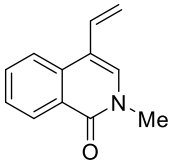
(**13c**)



(**14c**)

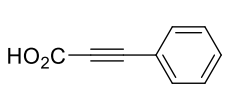


(**15c**)

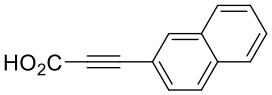


(**16c**)

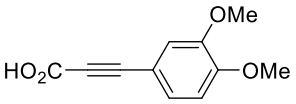
Structure des acides propioliques **1f – 11f** :



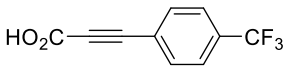
(**1f**)



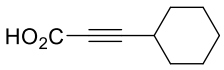
(**2f**)



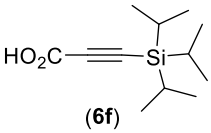
(**3f**)



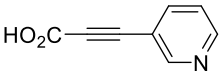
(**4f**)



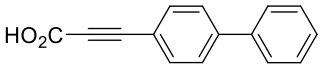
(**5f**)



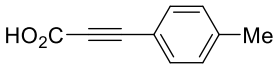
(**6f**)



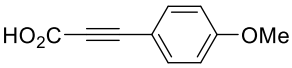
(**7f**)



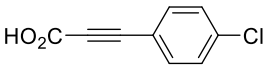
(**8f**)



(**9f**)

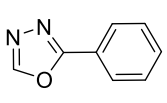


(**10f**)

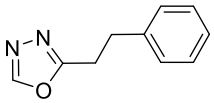


(**11f**)

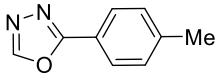
Structure des (hétéro)aromatiques et ènamides **1d – 21d** :



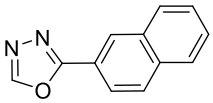
(**1d**)



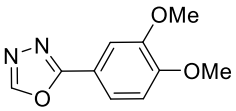
(**2d**)



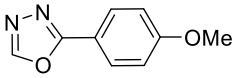
(**3d**)



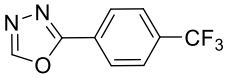
(**4d**)



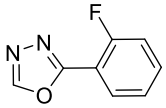
(**5d**)



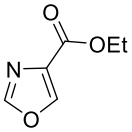
(**6d**)



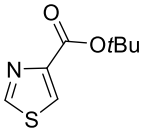
(**7d**)



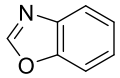
(**8d**)



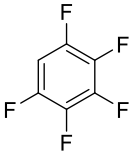
(**9d**)



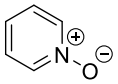
(**10d**)



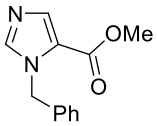
(**11d**)



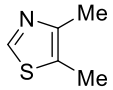
(**12d**)



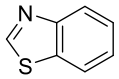
(**13d**)



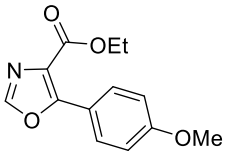
(**14d**)



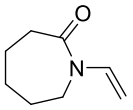
(**15d**)



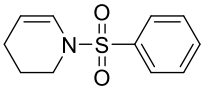
(**16d**)



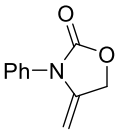
(**17d**)



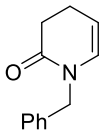
(**18d**)



(**19d**)

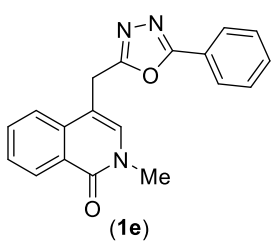


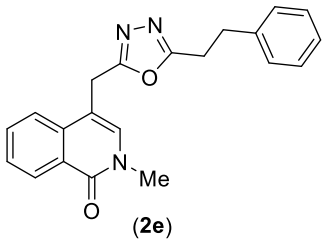
(**20d**)

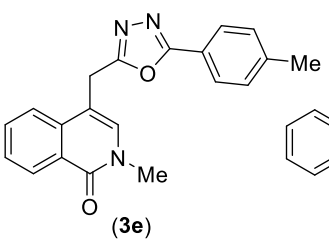


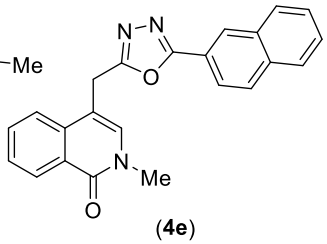
(**21d**)

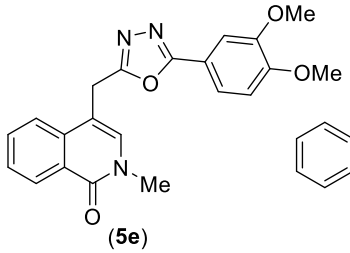
Structure des produits de couplage par fonctionnalisation directe de la liaison C-H **1e** – **47e** :

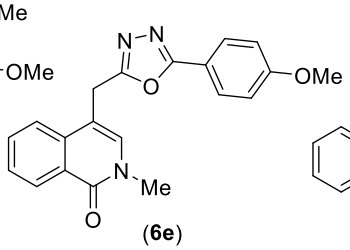

(**1e**)

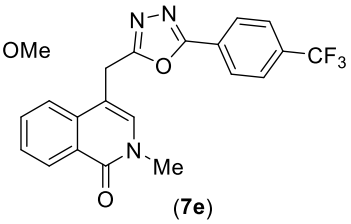

(**2e**)

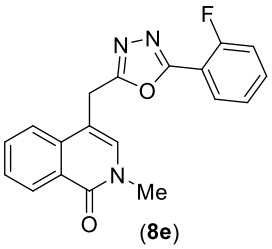

(**3e**)

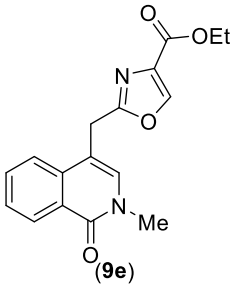

(**4e**)

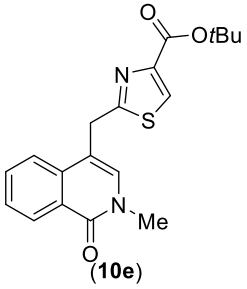

(**5e**)

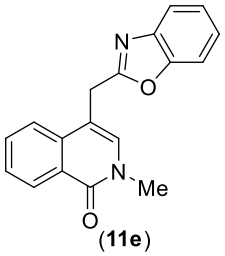

(**6e**)

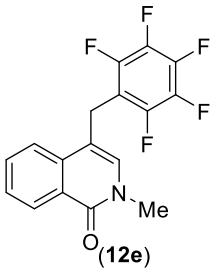

(**7e**)

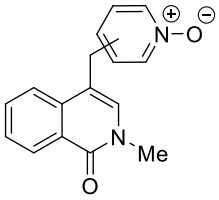

(**8e**)

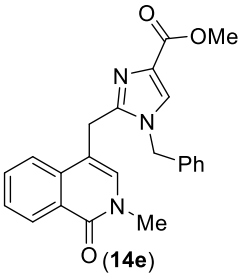

(**9e**)

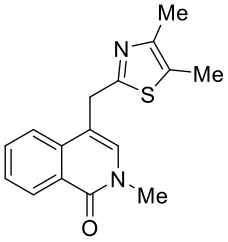

(**10e**)

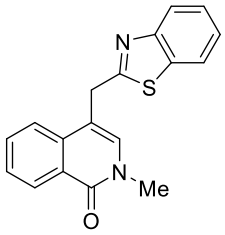

(**11e**)

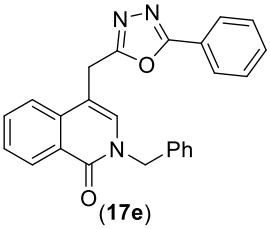

(**12e**)

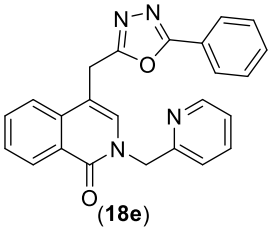

(**13e**)

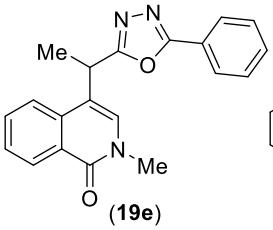

(**14e**)

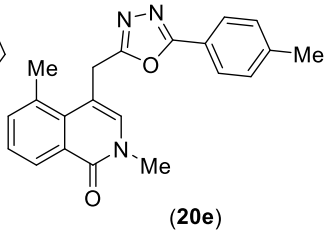

(**15e**)

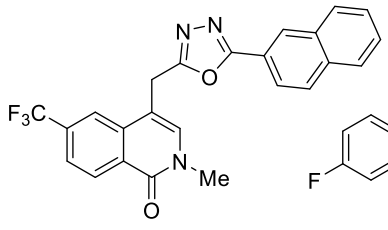

(**16e**)

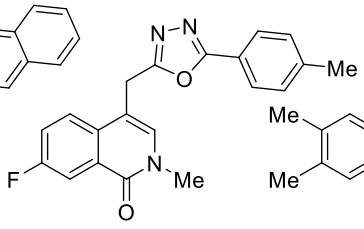

(**17e**)

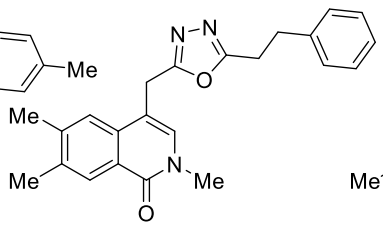

(**18e**)

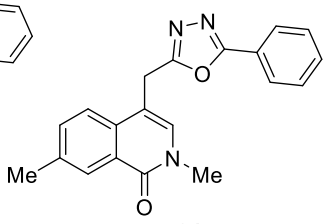

(**19e**)

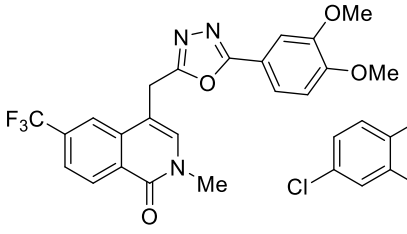

(**20e**)


(**21e**)

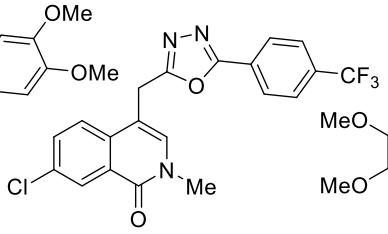

(**22e**)


(**23e**)

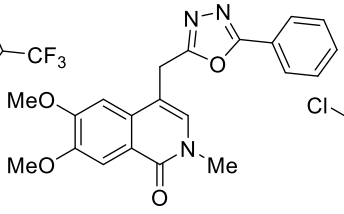

(**24e**)



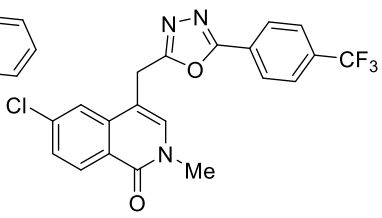
(**25e**)



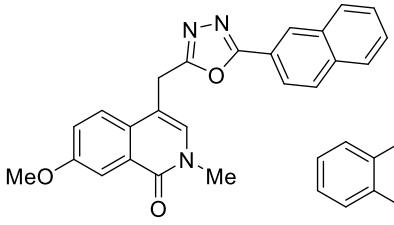
(**26e**)



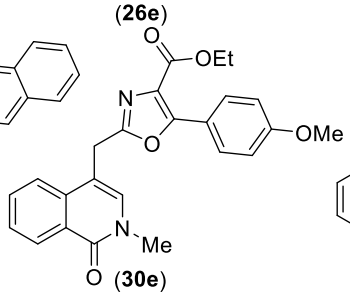
(**27e**)



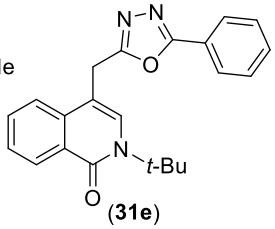
(**28e**)



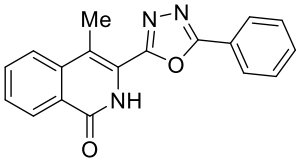
(**29e**)



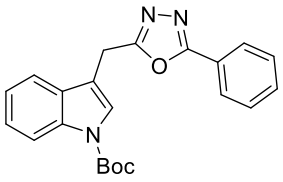
(**30e**)



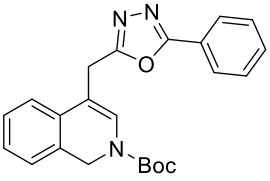
(**31e**)



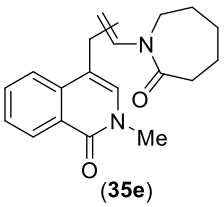
(**32e**)



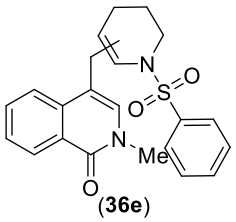
(**33e**)



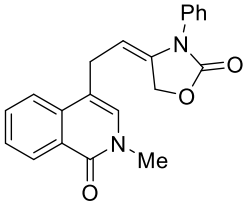
(**34e**)



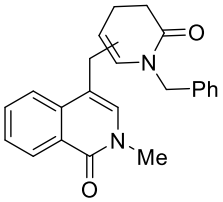
(**35e**)



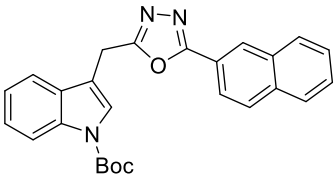
(**36e**)



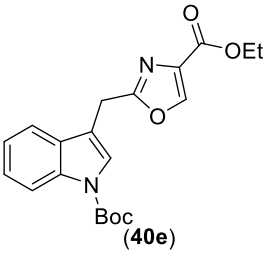
(**37e**)



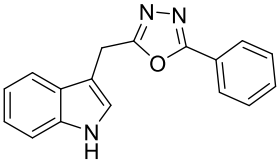
(**38e**)



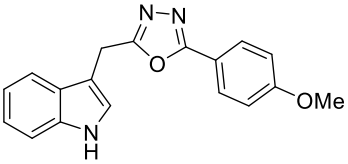
(**39e**)



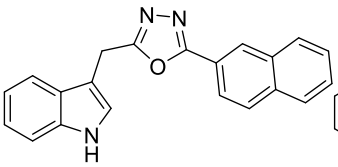
(**40e**)



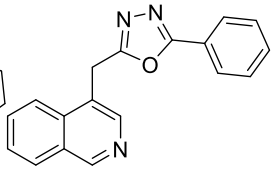
(**41e**)



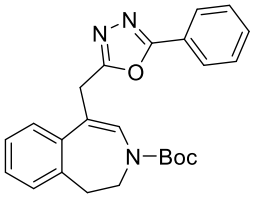
(**42e**)



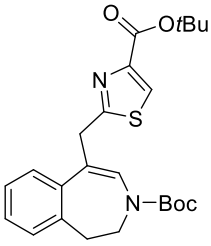
(**43e**)



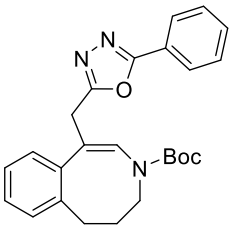
(**44e**)

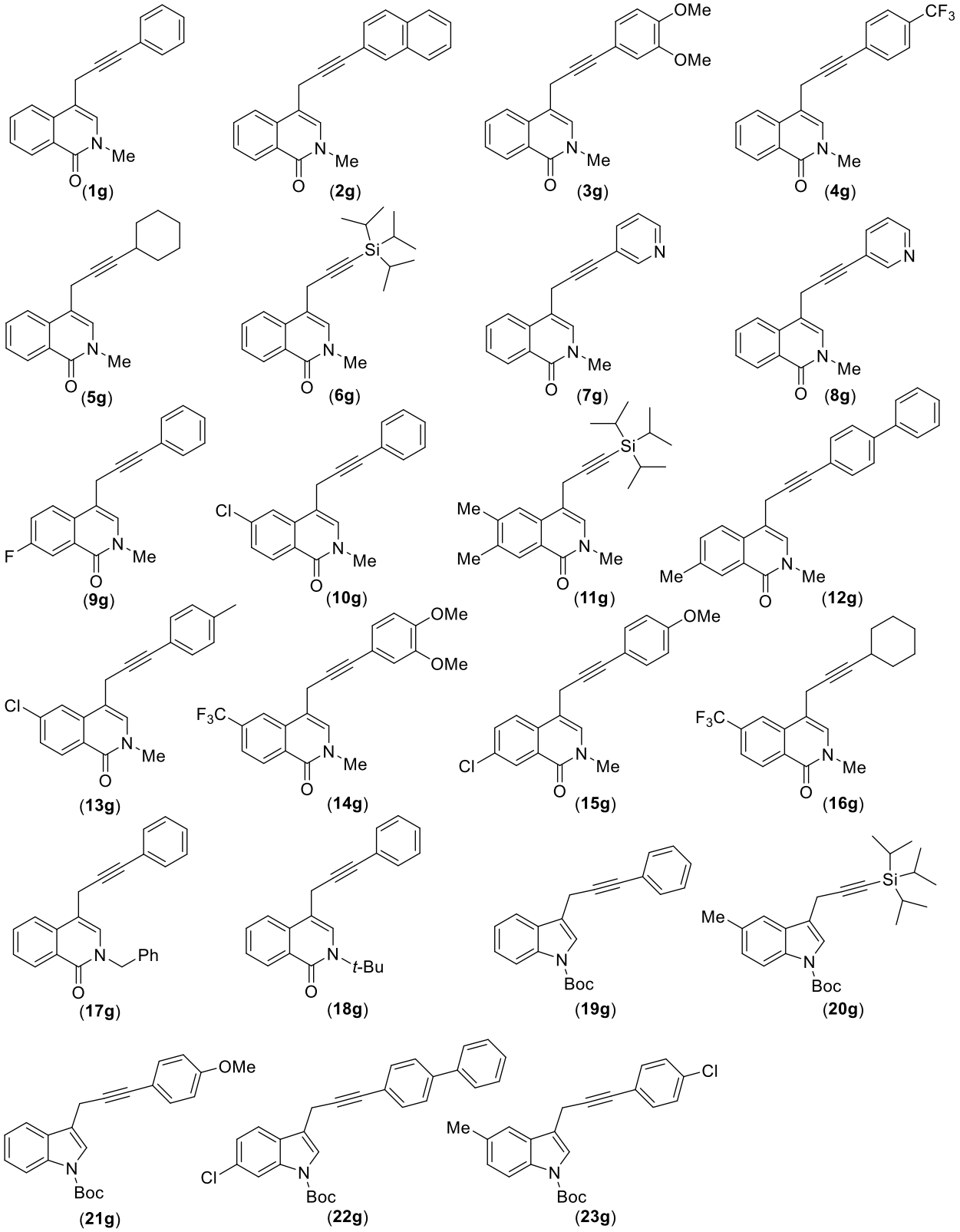


(**45e**)



(**46e**)



(**47e**)

Structure des produits de la réaction en cascade, avec décarboxymétallation des acides propioliques **1g – 23g** :