



**HAL**  
open science

# *Evaluation de la catalyse au Fer dans la chimie des ions -acyliminiums : application à la synthèse de substances d'intérêt pharmaceutique*

Sidi Mohamed Abdallahi

► **To cite this version:**

Sidi Mohamed Abdallahi. *Evaluation de la catalyse au Fer dans la chimie des ions -acyliminiums : application à la synthèse de substances d'intérêt pharmaceutique*. Chimie organique. Normandie Université; Université de Nouakchott, 2022. Français. NNT : 2022NORMLH04 . tel-03883688

**HAL Id: tel-03883688**

**<https://theses.hal.science/tel-03883688>**

Submitted on 4 Dec 2022

**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

## THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

En cotutelle internationale avec UNIVERSITE DE NOUAKCHOTT (MAURITANIE) ,  
MAURITANIE

**Evaluation de la catalyse au Fer dans la chimie des ions N-acyliminiums : application à la synthèse de substances d'intérêt pharmaceutique**

**Présentée et soutenue par  
SIDI MOHAMED ABDALLAHI**

**Thèse soutenue le 03/06/2022  
devant le jury composé de**

M. HICHEM BEN JANNET	PROFESSEUR, Université de Monastir (Tunisie)	Rapporteur du jury
MME FRANCOISE LE GUEN	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE RENNES 1	Rapporteur du jury
M. ADAM DAICH	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Le Havre Normandie	Membre du jury
M. BRAHIM ELEMINE	MAÎTRE DE CONFERENCES, UNIVERSITE DE NOUAKCHOTT (MAURITANIE)	Membre du jury
M. PASCAL PIGEON	INGENIEUR DE RECHERCHE, SORBONNE UNIVERSITE	Membre du jury
M. FABRICE ANIZON	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE CLERMONT FERRAND 2 BLAISE PASCAL	Président du jury
M. MOHAMED OTHMAN	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR), Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse
M. ABDARRAHMANE HADOU	PROFESSEUR, UNIVERSITE DE NOUAKCHOTT (MAURITANIE)	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par MOHAMED OTHMAN (Unité de Recherche en Chimie Organique et I**  
**et ABDARRAHMANE HADOU (Laboratoire UGME)**





# REMERCIEMENTS





## REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée à l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire (URCOM, EA 3221, FR CNRS 3038) de l'Université Le Havre Normandie sous la direction du Dr Mohamed OTHMAN, en cotutelle avec l'Université de Nouakchott, Mauritanie sous la direction du Pr Abderrahmane OULD HADOU.

Je tiens à adresser mes chaleureux remerciements à Mme Françoise LE GUEN, Professeur de l'Université de Rennes, et à M. Hichem BEN JANNET, Professeur de l'Université Monastir, Tunisie, d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. Je les remercie également pour le temps qu'ils ont consacré à l'examen de mon travail de thèse.

Je remercie également M. Fabrice ANIZON, Professeur de l'Université Clermont-Ferrand de faire partie de mon jury de thèse en tant qu'examinateur.

Je remercie également M. Pascal PIGEON Dr Ingénieur de Recherche, Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM), UMR8232, Sorbonne Université et PSL–Chimie-ParisTech de faire partie de mon jury de thèse pour examiner mon travail.

Des courtes lignes ne suffiront sûrement pas à exprimer ma reconnaissance envers mon directeur de thèse Mohamed OTHMAN pour son soutien, aussi bien scientifique qu'humain, apporté durant ces années de thèse. Merci pour ta patience, ta confiance ainsi que pour le partage de votre expertise scientifique. Je remercie également le Professeur Adam DAÏCH pour l'aide apportée tout au long de ce projet.

Mes remerciements sont adressés à mon directeur de thèse Mauritanien le Pr Abderrahmane OULD HADOU pour avoir accepté de codiriger ma thèse. Je remercie infiniment mon encadrant Mauritanien le Dr Brahim OULD ELEMINE de m'avoir choisi parmi ses étudiants pour réaliser cette thèse ; j'apprécie cette confiance qu'il m'a accordée ainsi que le partage de son expertise scientifique.

Je tiens à remercier le directeur du laboratoire et le chef de l'équipe EURECA le Professeur Adam DAÏCH et le directeur adjoint le Professeur Michel GRISEL pour avoir créé un climat et des conditions matérielles favorables à la recherche.

Je remercie également le Dr Ata Martin LAWSON pour ses discussions scientifiques tout au long de ce projet aussi bien en aparté que dans le cadre de séminaires d'équipe.

Je remercie également le Dr Bemba Abdellahi pour son soutien qui n'a jamais cessé durant toutes mes études ainsi que ses discussions scientifiques.

J'exprime également mes remerciements à l'ambassade de France en Mauritanie pour le financement de mes recherches et pour ses différents soutiens logistiques indispensables au déroulement de mes travaux de thèse.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des membres du laboratoire. Merci pour la bonne ambiance qui y règne. Ce fût très agréable de travailler dans ces conditions. Merci à tous les membres permanents (Vincent D., Sébastien, Catherine T., Laure, Géraldine, Céline, Catherine M., Nicolas, Ecaterina, Marie, Faustine, Déborah, Vincent L. et Valérie) d'être tous aussi accessibles et toujours à l'écoute.

Un grand merci à tous les post-doctorants et ATER de l'URCOM : Sidi Boune, Sami, Fanny, Alexandre, Charbel, Daria, Clément, Aberrahmane, Elodie, Livia, Omar, Florine, Céline, Lucie, Sabine, Wahid, Ismail, Uchchhal, Elsa, Aude, Léa et Marie Carole.

Je tiens à remercier infiniment les doctorants de l'URCOM : Ahmad, David, Christine, Marie, Kouceila, Mira, Charlotte, Benjamin, Bérénice, Aurélie, Adeline, Axelle, Caroline, Cécile, Floriane, Mathieu, Ghofrane, Bisma, Michèle, Emine, et Mouïna pour les bons moments que j'ai pu passer avec vous, merci énormément pour tout.

Je remercie infiniment mes chers amis, Ahmed Sidi, Ghassem, Ghnahalla, Bounena, Hamza, Yacoub..., et à tous ceux que je ne peux pas citer.

Mes remerciements vont également à Moustapha Mema et Feynina Hmeimed, un grand merci ne suffira pas à votre égard.

Je remercie enfin du fond du cœur toute ma famille, notamment mes parents, Mohamed et Fatimetou et mes frères, Boutar et Cheikh, de m'avoir encouragé et d'avoir tout mis en œuvre pour me permettre de poursuivre mes études dans les meilleures conditions et d'aller plus loin. C'est grâce à vous que j'ai pu accomplir ce travail. Je vous offre donc cette réussite. Je souhaite dédier ce manuscrit à ma grande famille, et à tous mes proches.

Pour finir, merci à tous les gens qui m'ont aidé durant ces années de thèse et à tous ceux qui seront présents pour me soutenir le jour de ma soutenance.

Merci !

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : SUBSTITUTION NUCLEOPHILE DE <i>N,O</i>-ACETALS-PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE-</b>	<b>4</b>
1. Généralités sur les ions <i>N</i> -acyliminiums	5
2. Généralités sur les réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation	5
3. Réactivité et applications des ions <i>N</i> -acyliminiums	7
4. Précédents bibliographiques des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations endocycliques	9
5. Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytiques	12
6. Expertise de notre laboratoire : Utilisation des éthers d'énol silylés en $\alpha$ - amido-alkylations catalytiques	18
<b>CHAPITRE II : <math>\alpha</math>-AMIDOALKYLATION CATALYSEE PAR LE FER</b>	<b>30</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>31</b>
<b>2. Substitution nucléophile catalysée au fer</b>	<b>32</b>
<b>2.1 Exemples bibliographiques de la catalyse au fer</b>	<b>32</b>
2.1.1 Substitution nucléophile des liaisons C-OH benzyliques	32
2.1.2 Substitution nucléophile des liaisons C-OH allyliques	41
2.1.3 Substitution nucléophile des liaisons C-OH propargyliques	43
<b>3. Evaluation de la catalyse au fer dans la chimie des ions <i>N</i>-acyliminiums : Résultats</b>	<b>48</b>
<b>3.1 Réaction d'<math>\alpha</math>-amidoalkylation</b>	<b>48</b>
3.1.1 Evaluation de la catalyse au fer dans une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation	48
3.1.1.1 Recherche du catalyseur	49
3.1.1.2 Evaluation des hydroxylactames dans une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation	51
3.1.1.3 Généralisation	52
<b>3.2 Réaction d'alcynylation</b>	<b>53</b>
3.2.1 Aperçu bibliographique sur la réaction d'alcynylation des ions <i>N</i> -acyliminiums	54
3.2.1.1 L'alcynylation catalysée par Zn(OTf) <sub>2</sub>	56
3.2.1.2 L'alcynylation catalysée par CuBr	58
3.2.1.3 L'alcynylation catalysée par le TMSOTf	58
3.2.1.4 L'alcynylation catalysée à l'or	59
3.2.1.5 L'alcynylation catalysée par des complexes de Cuivre	60
3.2.2 Réaction d'alcynylation à partir de <i>N,O</i> -acétals : Résultats	60
3.2.2.1 Généralisation d'alcynylation à partir de <i>N,O</i> -acétals endocycliques	62
3.2.2.2 Réaction d'alcynylation à partir de <i>N,O</i> -acétals exocycliques	65
<b>3.3 Hydratation des alcynes catalysée au fer : Résultats</b>	<b>75</b>
3.3.1 Aperçu bibliographique de réactions d'hydratation d'alcynes	77
3.3.1.1 Synthèse d' $\alpha$ -dicétones à l'aide de sels mercuriques	77

3.3.1.2	Hydratation des alcynes catalysée par $\text{In}(\text{OTf})_3$ ou $\text{Hf}(\text{OTf})_4$	77
3.3.1.3	Hydratation d'alcynes en cétones catalysée par des oxydes mixtes de Sn-W	78
3.3.1.4	Hydratation catalysée par le palladium	78
3.3.1.5	Hydratation d'alcynes catalysée par le Ruthénium	79
3.3.1.6	Hydratation des alcynes catalysée par le platine	80
3.3.1.7	Réaction d'hydratation des alcynes catalysée à l'or	81
3.3.1.8	Réaction d'hydratation des alcynes catalysée par le cobalt	81
3.3.1.9	Hydratation d'alcynes catalysée par l'argent	82
3.3.1.10	Réaction d'hydratation des alcynes catalysée par Rh (III)	83
3.3.1.11	Hydratation d'alcynes catalysée au fer	84
3.3.1.12	L'hydratation des alcynes catalysée par le cuivre	85
3.3.1.13	Hydratation du phénylacétylène en acétophénone à l'aide de Micro-ondes	86
3.3.1.14	Hydratation d'alcynes terminaux par l'acide formique	86
3.3.1.15	Hydratation d'alcynes à l'aide du TFA	86
3.3.1.16	Hydratation des alcynes catalysée par $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	87
3.3.1.17	Hydratation des alcynes en acétophénone à l'aide d'APTS	87
<b>3.3.2</b>	<b>Evaluation de la catalyse au fer dans la réaction d'hydratation : Résultats</b>	<b>88</b>
3.3.2.1	Evaluation de catalyseurs dans une réaction d'hydratation modèle	89
3.3.2.2	Séquence d'alcynylation/hydratation en 'monotope'	91
<b>3.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>94</b>
<b>CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE DERIVES BENZENIQUES ET PYRIDINIQUES VIA LA REACTION DE CYCLOTRIMERISATION [2+2+2] CATALYTIQUE</b>		
<b>1.</b>	<b>Aperçu bibliographique sur la réaction de cyclotrimérisation</b>	<b>97</b>
<b>1.1</b>	<b>Généralité sur la réaction de cyclotrimérisation</b>	<b>97</b>
<b>1.2</b>	<b>Synthèse des dérivés benzéniques</b>	<b>100</b>
<b>1.2.1</b>	<b>Réactions intermoléculaires</b>	<b>100</b>
1.2.1.1	Cyclotrimérisation d'un alcyne	101
1.2.1.2	Cycloaddition de deux alcynes différents	104
1.2.1.3	Cycloaddition de trois alcynes différents	104
<b>1.2.2</b>	<b>Réactions intramoléculaires de type 1</b>	<b>105</b>
1.2.2.1	Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le cobalt	105
1.2.2.2	Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le rhodium	106
1.2.2.3	Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le nickel	110
1.2.2.4	Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par l'iridium	111
1.2.2.5	Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le ruthénium	113
1.2.2.6	Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées au fer	116
<b>1.2.3</b>	<b>Cycloadditions intramoléculaire de type 2</b>	<b>117</b>

<b>1.3</b>	<b>Synthèse des dérivés pyridiniques</b>	<b>118</b>
1.3.1	Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le cobalt	119
1.3.2	Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le rhodium	120
1.3.3	Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le nickel	121
1.3.4	Cycloadditions [2+2+2] catalysées par l'iridium	122
1.3.5	Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le ruthénium	123
1.3.6	Cycloadditions [2+2+2] catalysées au fer	124
<b>2.</b>	<b>Evaluation de la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] catalytique : Résultats</b>	<b>128</b>
2.1	<b>Objectifs de nos travaux sur cette partie</b>	128
2.2	<b>Synthèse des molécules benzéniques</b>	<b>128</b>
2.2.1	Evaluation du catalyseur de Wan	128
2.2.2	Evaluation du catalyseur de Grubbs-I	130
2.2.3	Evaluation du catalyseur de Wilkinson	131
2.3	<b>Synthèse des molécules pyridiniques</b>	<b>139</b>
2.4	<b>Conclusion</b>	<b>142</b>
	<b>CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES</b>	<b>147</b>
	<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE</b>	<b>151</b>
<b>1.</b>	<b>General remarks</b>	<b>152</b>
<b>2.</b>	<b>PRODUCTS OF CHAPTER II</b>	<b>153</b>
2.1	General procedure for the preparation of hydroxylactams ( <b>1a</b> )	153
2.2	General procedure for the preparation of endocyclics acetoxylactams ( <b>1b</b> )	153
2.3	General procedure for the preparation of exocyclics acetoxylactams ( <b>6</b> and <b>9</b> )	153
2.4	$\alpha$ -Amidoalkynylation products from endocyclic <i>N</i> -acyliminiuns cations	161
2.5	$\alpha$ -Amidoalkynylation products from exocyclic <i>N</i> -acyliminiuns cations	162
2.6	$\alpha$ -Amidoalkynylation/hydration products from <i>N</i> -acyliminiuns cations	162
<b>3.</b>	<b>PRODUCTS OF CHAPTER III</b>	<b>180</b>
3.1	General procedure for the preparation of products <b>22</b>	181
	RESUME	201
	ABSTRACT	201
	MOTS CLES	201



## ABBREVIATIONS

### Solvants

ACN	Acétonitrile	DMSO	Diméthylsulfoxyde
CDCl <sub>3</sub>	Chloroforme deutéré	Et <sub>2</sub> O	Ether diéthylique
DCE	Dichloroéthane	EtOAc	Acétate d'éthyle
DCM	Dichlorométhane	EtOH	Ethanol
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Diméthylsulfoxyde deutéré	MeNO <sub>2</sub>	Nitrométhane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	THF	Tétrahydrofurane

### Nomenclature

Ar	Aryle	M	Métal
Bu ou <i>n</i> -Bu	Butyle	Me	Méthyle
Bz	Benzoyle	Nu	Nucléophile
Cbz	Carboxybenzyle	OAc	Acétate
Et	Ethyle	OTf	Triflate
GEA	Groupement électro-attracteur	Ph	Phényle
HetAr	Hétéroaryle	<i>t</i> -Bu	Tertiobutyle
<i>i</i> -Pr	Isopropyle	TIPS	Triisopropylsilyle
L	Ligand	TMS	Triméthylsilyle

### Réactifs chimiques

Bpy	Bipyridine	Me <sub>3</sub> NO	Oxyde de triméthylamine
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de césium	NTf <sub>2</sub>	Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide
DMAD	Ethynedicarboxylate de diméthyle	NMO	N-oxyde de N-méthylmorpholine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine	NMP	N-méthyl-2-pyrrolidone
DME	Diméthoxyéthane	NaOtBu	Tert-butoxide de sodium
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	PMB	p-Methoxybenzyl
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene	PPh <sub>3</sub>	Triphénylphosphine
dba <sub>3</sub>	Tris(dibenzylidèneacétone)	Pip·HCl	Chlorhydrate de pipéridine
Dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane	TBS	tert-Butyldiméthylsilyl
Dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane	TFA	Acide trifluoroacétique
HNTf <sub>2</sub>	Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide	TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
Bpin	Pinacolate	DIBAL	Hydruide de diisobutylaluminium
PPTS	Pyridinium p-toluenesulfonate	Co(acac) <sub>3</sub>	Tris(acetylacetonato)cobalt(III)

### Unités

°C	Degré Celcius	ppm	Parties par millions
g, mg	Gramme, Milligramme	min, h, j	Minute, Heure, Jour
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz	mol, mmol, μmole	Mole, Millimole, Micromole



**Divers**

Antara	Antarafacial	I	Inductif
AL	Acide de Lewis	IR	Infra rouge
BL	Base de Lewis	J	Constante de couplage
bs	Broad singlet (singulet large)	LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
Cat.	Catalytique	m	Multiplet
CCM/TLC	Chromatographie sur couche mince	Maj	Majoritaire
CH	Chapitre	Min	Minoritaire
Coeff.	Coefficient	MO	Microondes
Conv.	Conversion	q	Quadruplet
CI <sub>50</sub>	Concentration inhibitrice à 50%	Rdt	Rendement
d	Doublet	Rf	Rapport frontal
ed	Excès diastéréoisomérique	RMN	Résonance magnétique nucléaire
ee	Excès énantiomérique	RSA	Relation Structure-Activité
équiv.	Equivalents	RX	Rayons X
ER	Elimination réductrice	s	Singulet
ESI	Electron spray ionization	SN <sub>2</sub>	Substitution nucléophile d'ordre 2
FTase	Farnésyltransférase	t	Triplet
HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution	RMN	Résonance magnétique nucléaire





# **INTRODUCTION GENERALE**

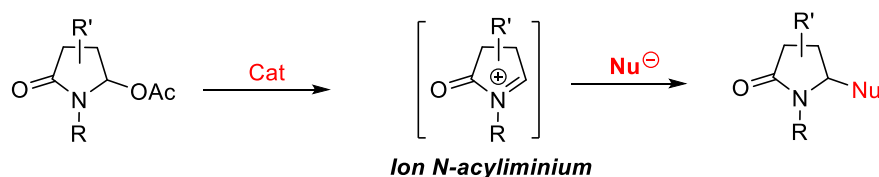


## Introduction générale

Les hétérocycles azotés sont une classe importante de composés organiques en raison de leur présence dans de nombreuses molécules naturelles et/ou synthétiques ayant un large spectre d'activités biologiques.

Depuis plusieurs années, notre équipe de recherche s'intéresse au développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour l'élaboration d'hétérocycles azotés à travers des réactions de couplage d'un ion *N*-acyliminium. Ces approches sont reconnues en synthèse organique moderne comme l'une des méthodologies les plus efficaces pour la construction d'une liaison carbone-carbone, et deviennent attrayantes lorsque celles-ci sont catalysées ou métallocatalysées pour un accès rapide et efficace à des hétérocycles azotés polyfonctionnalisés. Il est donc nécessaire de développer des voies d'accès rapides et respectueuses de l'environnement pour la production de ces plateformes hétérocycliques. Dans ce contexte, et dans le but de développer des voies de synthèse plus éco-compatibles, nous nous sommes intéressés lors ce projet de thèse à la synthèse de polyhétérocycles dérivés de l'isoindolinone en évaluant la capacité des sels de fer ainsi que leurs complexes à catalyser les séquences réactionnelles envisagées.

Dans un premier chapitre de ce manuscrit, nous exposerons une étude bibliographique associée à la chimie des ions *N*-acyliminiums. En effet, nous ferons un rappel sur les principaux catalyseurs décrits dans la littérature afin de promouvoir la formation de ces ions *N*-acyliminiums, suivie d'un piégeage de ces derniers par des nucléophiles obligatoirement présents dans le milieu réactionnel (**Schéma I**).



**Schéma I : Formation des ions *N*-acyliminiums et leur piégeage par un nucléophile**

Le deuxième chapitre de ce projet de recherche est consacré à l'étude des propriétés oxophiles et carbophiles de la catalyse au fer. Dans ce cadre, nous avons envisagé de poursuivre nos efforts sur le développement de méthodes économiques et respectueuses de l'environnement dans le domaine de la chimie des ions *N*-acyliminiums, en évaluant dans un premier temps la capacité de complexes cationiques de fer (II) et de fer (III) à promouvoir la formation de ces espèces (caractères oxophiles), intermédiaires clés pour les réactions visées dans ce projet. Nous avons envisagé des réactions d'alcynylation à partir de substrats *N,O*-acétals essentiellement endocycliques **A** et exocycliques **D** afin d'introduire de triples liaisons nécessaires pour la suite de nos séquences réactionnelles (**Schéma II**).

Dans une deuxième partie de ce même 2<sup>ème</sup> chapitre nous étudierons la capacité de ce catalyseur à promouvoir des séquences 'monotope' de type alcynylation/hydratation totalement inédites en combinant les deux caractères "carbophile" et "oxophile" de la catalyse au fer afin d'accéder à des composés carbonylés de type **C** et **F** à partir de précurseurs d'ions *N*-acyliminiums endocycliques (**A**) et exocycliques (**D**) (**Schéma II**).

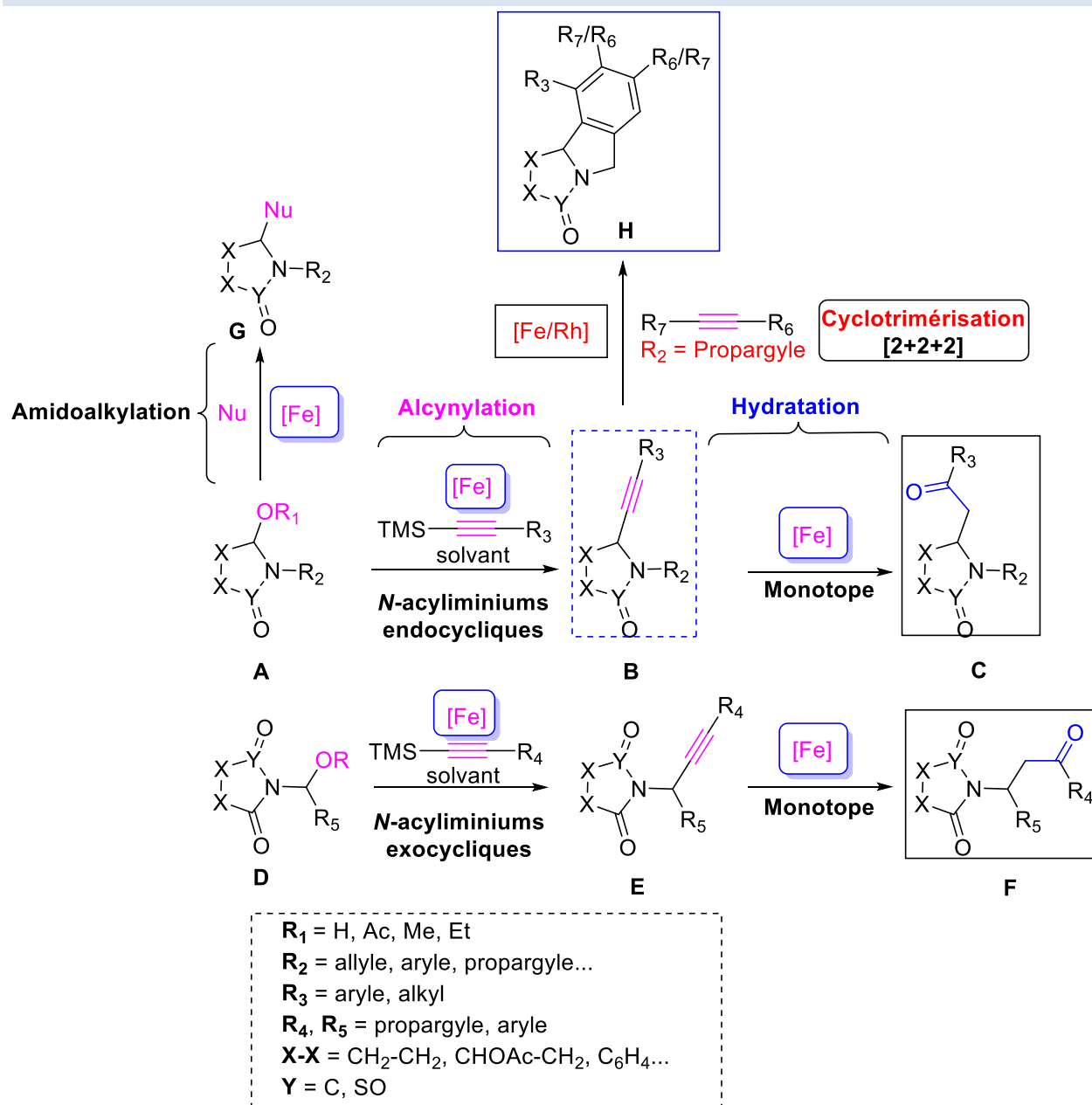


Schéma II : Différentes voies d'accès aux molécules cibles

Le dernier chapitre de cette thèse se focalise sur l'étude de la combinaison des deux caractères "carbophile" et "oxophile" de ces catalyseurs au fer dans des séquences réactionnelles (**monotope** ou **non**) de type alcynylation d'ion *N*-acyliminium/réaction de cycloaddition [2+2+2]. Celles-ci sont catalysées par des complexes de fer, ainsi que par le catalyseur de Wilkinson, pour accéder de façon rapide et efficace à un large panel de l'hétérocycle de type **H**, la base structurale de nombreux alcaloïdes (Schéma II).

**CHAPITRE I : SUBSTITUTION NUCLEOPHILE DE  
*N,O*-ACETALS-PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE-**





## 1. Généralités sur les ions *N*-acyliminiums

Les ions *N*-acyliminiums constituent des intermédiaires clés pour la construction des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome Y (Y = O, S, Se, N, P) en synthèse organique moderne. Par comparaison avec les ions iminiums<sup>1</sup>, ces espèces possèdent un groupement électroattracteur (GEA : acyle, ester, amide ou sulfonyle, etc.) endocyclique ou exocyclique conjugué à l'atome d'azote ; ce qui renforce leur caractère électrophile et améliore ainsi leur réactivité (Figure 1).

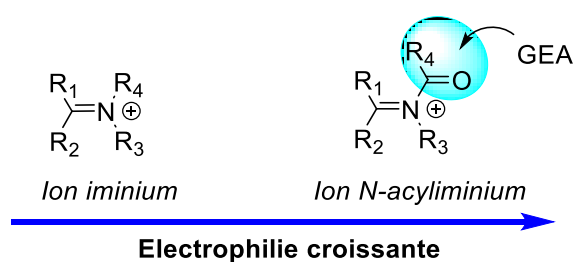


Figure 1 : Structures générales des ions iminiums et *N*-acyliminiums

Les ions *N*-acyliminiums se caractérisent par une grande variabilité structurale et par conséquent, ils suscitent un intérêt particulier en synthèse organique. Selon la nature des substituants R<sub>1-4</sub>, deux grandes familles d'ions *N*-acyliminiums se distinguent : les ions acycliques et cycliques. Ces derniers peuvent être eux-mêmes divisés en deux sous-groupes endocycliques ou exocycliques (Schéma 1).

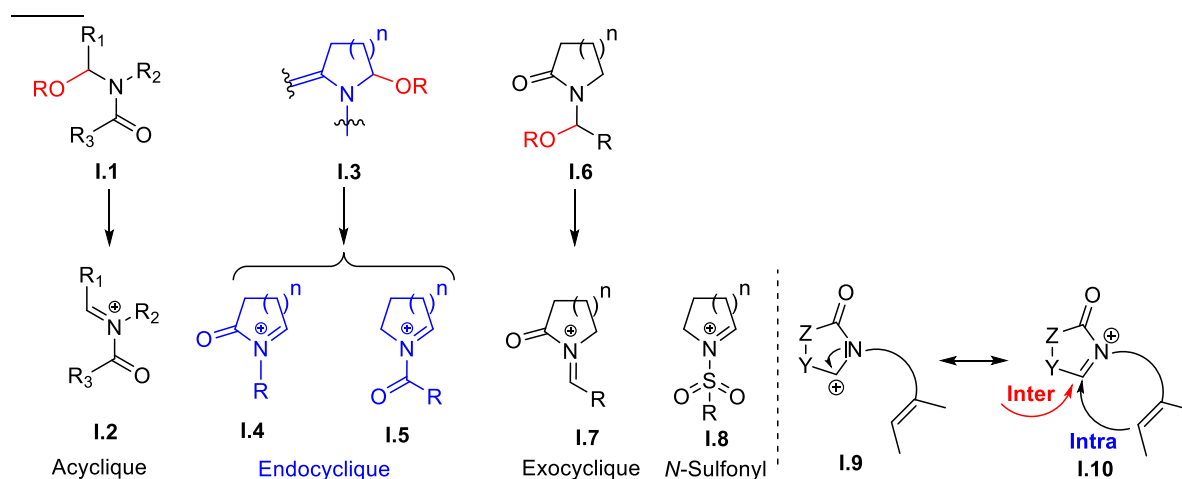


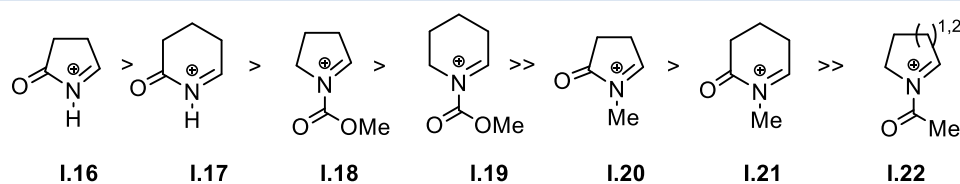
Schéma 1 : Différentes structures d'ions *N*-acyliminiums

## 2. Généralités sur les réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation

La réaction de couplage d'un ion *N*-acyliminium avec un nucléophile (souvent appelée réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation), une des variantes de la réaction de Mannich, est reconnue comme étant l'une des méthodologies de synthèse les plus efficaces pour l'accès à une large gamme de

<sup>1</sup> (a) Speckamp, W. N. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1981**, *100*, 345-354. (b) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4416. (c) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *In the Alkaloids*, Ed. Bossi, A. Academic Press: New York, **1988**, 32, 271-339. (d) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *In comprehensive organic synthesis*, Eds. Trost, B. M.; Fleming, I. Pergamon press: Oxford, **1991**, *2*, 1047-1082. (e) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.

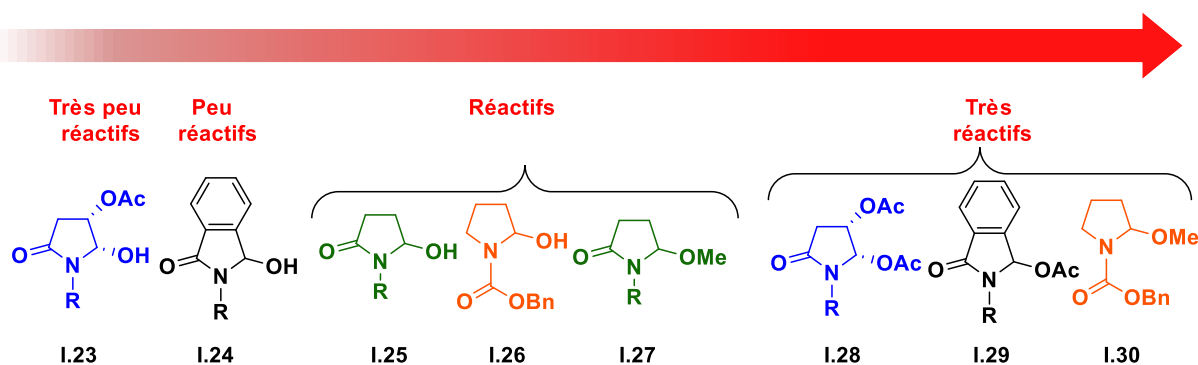


Schéma 3 : Ordre de réactivité des ions *N*-acyliminiums

Dans les conditions d'études imposées, les ions *N*-acyliminiums issus d'un cycle à cinq chaînons seraient plus réactifs que leurs analogues à six chaînons. Les ions *N*-acyliminiums non substitués sont également plus réactifs que leurs analogues *N*-protégés (*N*-CO<sub>2</sub>Me), lesquels sont plus sensibles à une addition nucléophile que les lactames *N*-méthylés.

En complément de cette étude, une échelle de réactivité a pu être établie de façon empirique dans notre laboratoire, suite aux nombreuses expériences acido-catalysées réalisées avec, pour l'essentiel, des nucléophiles silylés (Schéma 4). Cette échelle est certes limitée aux cycles azotés à cinq centres, mais elle est sans doute plus réaliste que celle de Pilli, entre autres, du fait qu'elle considère les deux étapes du processus d' $\alpha$ -amidoalkylation, l'ionisation et l'addition nucléophile.

Cette échelle s'aligne sur celle de Pilli en ce qui concerne la comparaison directe de la réactivité des carbamates cycliques (plus réactifs) par rapport aux lactames analogues (moins réactifs). D'autre part, elle montre que le groupe partant joue un rôle primordial dans la réactivité des *N,O*-acétals, les substrats les plus simples, les héli-acétals, étant comme attendus les moins réactifs alors que leurs analogues acétates, lorsqu'ils peuvent être isolés, sont les plus réactifs. La possibilité de préparer et d'isoler un acétate permet d'inverser l'ordre de réactivité intrinsèque entre plusieurs familles, comme le montre l'inversion de réactivité entre les dérivés de l'acide malique et du phthalimide par rapport à la série succinimidique.

Schéma 4 : Echelle de réactivité empirique des ions *N*-acyliminiums déterminée au laboratoire

### 3. Réactivité et applications des ions *N*-acyliminiums

Les ions *N*-acyliminiums combinent donc une grande variabilité structurale et une forte électrophilie intrinsèque, et par voie de conséquence, ils présentent un vif intérêt en synthèse organique. Ainsi, depuis plusieurs décennies, les ions *N*-acyliminiums ont été largement utilisés comme intermédiaires clés dans la construction de systèmes polyhétérocycliques et plus particulièrement dans la synthèse d'alcaloïdes.<sup>1</sup>

En considérant la structure générale de ces espèces cationiques, correspondant à la forme mésomère stabilisée d'un carbocation adjacent à l'atome d'azote d'une fonction amide, la présence

du carbonyle porté par cette dernière rend l'ion *N*-acyliminium très électrophile et donc très réactifs vis-à-vis d'une large gamme de partenaires réactionnels nucléophiles. Cette spécificité a notamment permis de réaliser de multiples réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations intra- ou intermoléculaires, essentiellement à l'aide de nucléophiles carbonés doux tels que les  $\pi$ -nucléophiles ou des hétéronucléophiles Y (Y = O, S, Se, N, P) (Schéma 5).

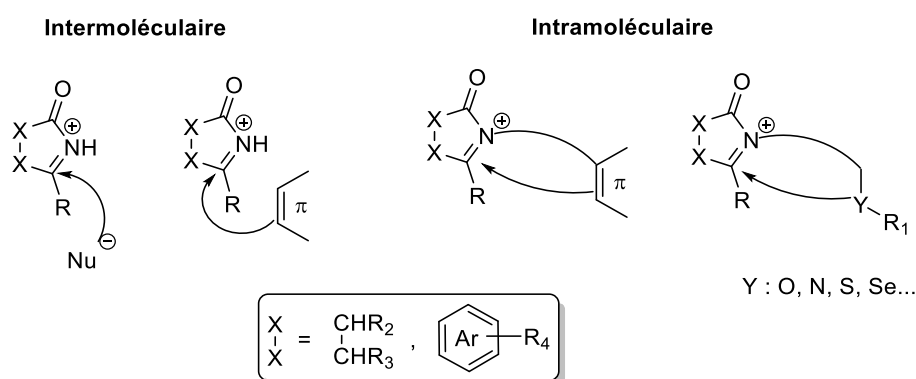


Schéma 5 : Attaques nucléophiles inter- et intramoléculaires sur un ion *N*-acyliminium

Parmi les principaux nucléophiles carbonés neutres couramment utilisés dans ces réactions d'amidoalkylations, on trouve des nucléophiles  $\pi$ -riches [aromatiques, ou hétéroaromatiques tels que des indoles,<sup>10</sup> des oléfines, allènes ou alcynes],<sup>11</sup> des nucléophiles silylés,<sup>12</sup> ou des composés portant un méthylène activé (cétoesters ou malonates,<sup>13</sup> méthylène en  $\alpha$  d'un groupement nitro,<sup>14</sup> etc.).

De nos jours, la littérature recense un nombre considérable d'applications de ces réactions d'amidoalkylations aussi bien en versions intermoléculaires qu'intramoléculaires pour la synthèse de produits naturels et d'analogues ayant une structure simple ou complexe. Compte tenu de cette richesse, il est difficile de dégager certaines contributions plus que d'autres. Citons, de façon arbitraire, quelques exemples représentatifs :

- des cyclisations intramoléculaires d'aromatiques permettant d'accéder à des alcaloïdes, tels que la crispine,<sup>15a</sup> et des squelettes d'alcaloïdes de type erythrina,<sup>15b</sup>
- des cyclisations intramoléculaires d'alcènes conduisant à des indolizidines trihydroxylées,<sup>16a</sup> et à un antithrombotique naturel d'origine marine : l'Oscillarine,<sup>16b</sup>

<sup>10</sup> Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Duncton, M.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2335-2337.

<sup>11</sup> Alcènes et alcynes : (a) Hanessian, S.; Tremblay, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4683-4686. Alcynes et allènes : (b) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8862-8867.

<sup>12</sup> (a) Voir références 1e et références citées. (b) Référence 2b. (c) Référence 2c.

<sup>13</sup> (a) Blum, Z.; Ekström, M.; Wistrand, L.-G. *Acta Chem. Scand.* **1984**, 297-302. (b) Danishefsky, S.; O'Neill, B.T.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4203-4206.

<sup>14</sup> Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3841-3844.

<sup>15</sup> (a) Allin, S. M.; James, S. L.; Martin, W. P.; Smith, T. A. D.; Elsegood, M. R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2001**, 3029-3036. (b) Zhang, F.; Simpkins, N. S.; Blake, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1963-1979.

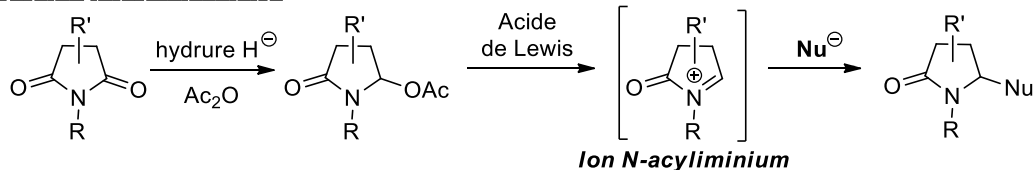
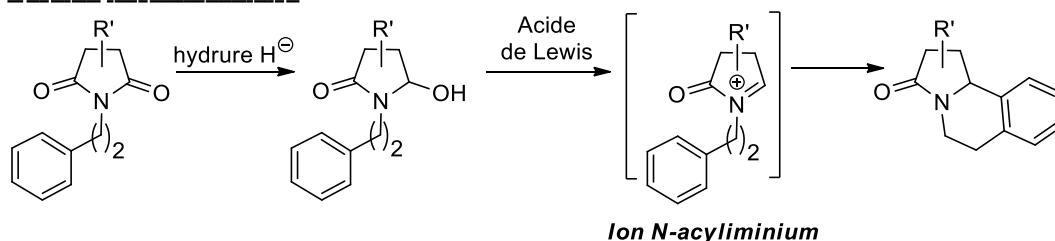
<sup>16</sup> (a) Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, N. W.; Oostveen, A. R. C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 209-217. (b) Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064-6071. (c) Metais, E.; Overman, L. E.; Rodriguez, M. I.; Stearns, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9210-9216. (d) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T. Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2214-2217.

- des cyclisations intramoléculaires d'alcynes conduisant à la préparation d'antibiotiques de type carbacephem<sup>16c</sup> et des cyclisations intramoléculaires d'allènes conduisant à la Gelsédine,<sup>16d</sup>
- des cyclisations intramoléculaires de vinylsilanes conduisant à la préparation d'alcaloïdes indolizidiniques comme les elaeokanines A et B,<sup>17a</sup> d'allylsilanes conduisant à l'isoretronecanol,<sup>17b</sup> et de propargylsilanes conduisant à l'alcaloïde Peduncularine,<sup>17c</sup>
- des cyclisations intramoléculaires par des éthers d'énol silylés utilisées comme étape clé pour la synthèse d'alcaloïdes complexes tels que la Gelsémine,<sup>18a</sup> la Biotine,<sup>18b</sup> la (-)-Quinocarcine,<sup>18c</sup>
- l'association de réactions d'allylation intermoléculaires avec une cyclisation de métathèse cyclisante d'oléfines conduisant à la synthèse d'alcaloïdes bicycliques tels que des dérivés  $\alpha$ -lactamiques 4-6, 4-7 et 4-8,<sup>19a</sup> de la coniceine,<sup>19b</sup> et de la lentiginosine,<sup>19c</sup> et enfin
- les amidoalkylations intermoléculaires d'éthers d'énol silylés pour permettre une réaction d'azacyclisation ultérieure conduisant aux alcaloïdes bicycliques tels que des indolizidines polyhydroxylées analogues de la Castanospermine,<sup>20a</sup> la (-)-Croomine,<sup>20b</sup> la Stemospirone,<sup>21</sup> la Stémonine,<sup>22</sup> le Stemoamide,<sup>23</sup> le Stemonamide,<sup>24</sup> et la Stenine.<sup>25</sup>

#### 4. Précédents bibliographiques des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations endocycliques

La chimie explorant les ions *N*-acyliminiums endocycliques a été initiée par Speckamp et ses collaborateurs dans les années soixante-dix.<sup>26</sup>

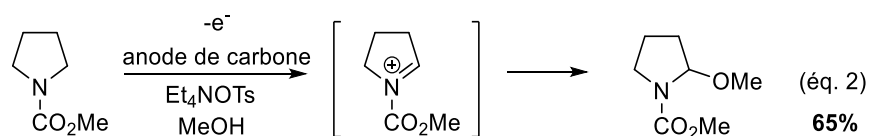
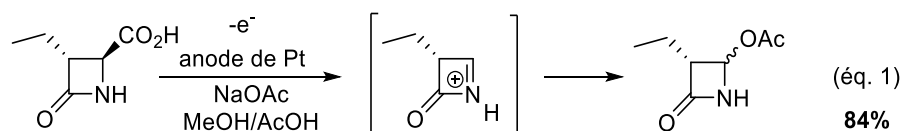
- <sup>17</sup> (a) Overman, L. E.; Malone, T. C.; Meier, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6993-6994. (b) Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020. (c) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588-2595.
- <sup>18</sup> (a) Newcombe, N. J.; Fang, Y.; Vijn, R. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 767-768. (b) Moolenaar, M. J.; Speckamp, N. W.; Hiemstra, H.; Poetsch, E.; Casutt, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2391-2393. (c) Wu, Y.-C.; Liron, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7148-7152.
- <sup>19</sup> (a) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7893-7907. (b) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Chem. Commun.* **2000**, 1027-1028. (c) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605-5608.
- <sup>20</sup> (a) Rassa, G.; Carta, P.; Pinna, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1395-1400. (b) Martin, S. K.; Barr, K. J. Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990-6997.
- <sup>21</sup> Isolation et caractérisation : Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Mukakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457.
- <sup>22</sup> Isolation et caractérisation : (a) Suzuki, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1929**, *49*, 457. (b) Suzuki, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1931**, *51*, 419. (c) Koyama, H.; Oda, K. *J. Chem. Soc. B.* **1970**, 1330-1333.
- <sup>23</sup> Isolation et caractérisation : (a) Référence 22c. Synthèse totale : (b) Référence 13b. (c) Référence 1a. (d) Référence 14. (e) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295-4303. (f) Référence 16.
- <sup>24</sup> Isolation et caractérisation : (a) Jizuka, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 125. (b) Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665-669. Synthèse totale : (c) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2505-2508. (d) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, *58*, 61-74.
- <sup>25</sup> Isolation et caractérisation : (a) Uyeo, S.; Irie, H.; Harada, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 768-770. (b) Uyeo, S.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Harada, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 460-462. Synthèse totale (c) Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840-3849. (d) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106-11112. (e) Morimoto, Y.; Iwabashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 904-906. (f) Ginn, J. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2001**, *4*, 1515-1517.
- <sup>26</sup> Hubert, J. C.; Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437-1441.

**Version intermoléculaire****Version intramoléculaire****Schéma 6 : Différentes voies d' $\alpha$ -amidoalkylation**

Il a été démontré qu'une mono réduction de l'un des deux carbonyles d'un imide cyclique par le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) était possible (Schéma 6). Les hydroxylactames ainsi obtenus, sous leur forme libre ou protégée (essentiellement sous les formes éthers méthylique et éthylique ou acétate) pouvaient être transformés en ions *N*-acyliminiums correspondants par traitement acide. Les ions *N*-acyliminiums ainsi obtenus sont alors facilement piégés par divers nucléophiles, obligatoirement présents dans le milieu réactionnel du fait de la forte instabilité présumée de ces cations iminiums.

Selon la nature des multiples nucléophiles pouvant être utilisés et du mode intra- ou intermoléculaire de la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation effectuée, une très large gamme de lactames mono- ou polycycliques diversement fonctionnalisés est accessible (Schéma 6).<sup>1e, 2</sup>

La voie électrochimique propose une alternative intéressante, avec des matières premières parfois plus facilement accessibles que celle utilisées par la voie chimique classique, et permet par ailleurs d'éviter l'étape potentiellement contraignante de la réduction d'imides. Deux approches ont été utilisées par la communauté scientifique : l'électrolyse de Kolbe (Schéma 7, équ. 1)<sup>27</sup> qui consiste en la décarboxylation oxydante d' $\alpha$ -amino-acides et l'électro-oxydation d'amides et carbamates initiée dans les années 80 par Shono<sup>28</sup> (équ. 2). Ces deux approches conduisent à la formation de *N,O*-acétals qui doivent ensuite être activés dans les conditions acides adéquates en présence d'un nucléophile pour promouvoir le processus d'amidoalkylation.



<sup>27</sup> (a) Mori, M.; Kagechika, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 531-540. (b) Punniyamurthy, T. Miyafuji, A.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8295-8298.

<sup>28</sup> (a) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264-4268. (b) Shono, T. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *148*, 131-151.



Schéma 7 : Formation des ions *N*-acyliminiums par voie électrochimique

Une amélioration récente de ces méthodes permet de combiner la génération des ions *N*-acyliminiums par voie électrochimique avec leur piégeage direct par des nucléophiles carbonés selon la méthode dite du « pool cationique », ce qui constitue une avancée indéniable dans ce domaine.<sup>29</sup>

Cependant, la méthode la plus utilisée pour générer les ions *N*-acyliminiums reste la voie chimique, en employant dans la plupart des cas, des acides de Lewis classiques tels que  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,<sup>30</sup>  $\text{FeCl}_3$ ,<sup>31</sup>  $\text{TiCl}_4$ , TMSOTf (Triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate),<sup>32</sup> et  $\text{SnCl}_4$ .<sup>33</sup> Par ailleurs, la quantité d'acide de Lewis utilisée est dans la plupart des cas stœchiométrique, voire en excès. En effet, le rapport molaire entre le précurseur de l'ion *N*-acyliminium et l'acide de Lewis varie généralement entre 1 et 4, et les nucléophiles, composés silylés pour la plupart, sont également utilisés en excès. A titre d'exemple, Pilli et ses collaborateurs<sup>19c</sup> ont utilisé trois équivalents de nucléophile et quatre équivalents d'acide de Lewis usuels ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ , etc.) pour avoir un rendement satisfaisant de 83%, au cours de la réaction d'allylation à partir d'un *N,O*-acétal dérivé d'acide malique (Schéma 8).

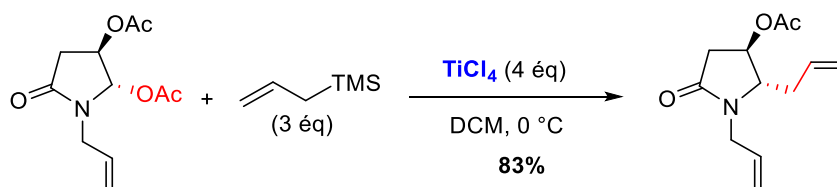
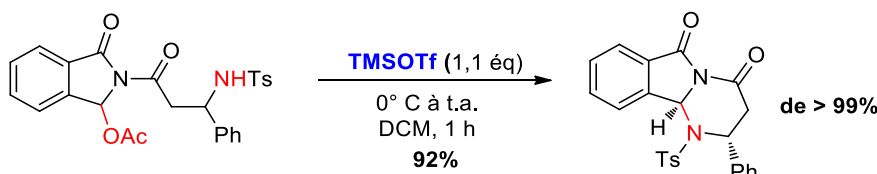


Schéma 8 : Réaction d'allylation en utilisant un excès d'acide de Lewis

Un exemple de cyclisation intramoléculaire avec un atome d'azote comme nucléophile interne à partir de *N,O*-acétals cycliques a été développé par l'équipe de Takahashi. Celle-ci a permis de mettre au point une nouvelle méthode stéréosélective de synthèse de *N,N*-aminals, *via* la formation d'un ion *N*-acyliminium, en présence de 1,1 équivalents de TMSOTf (Schéma 9).<sup>34</sup>

Schéma 9 : Synthèse de *N,N*-acétals catalysée par TMSOTf

<sup>29</sup> (a) Yoshida, J. I.; Suga, S.; Suzuki, S.; Kinomura, N.; Yamamoto, A.; Fujiwara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546-9549.

(b) Kim, S.; Hayashi, K.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3735-3737. (c) Jones, A. M.; Banks, C. E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3056-3072. (d) Sbei, N.; Aslam, S.; Ahmed, N. *React. Chem. Eng.* **2021**, *6*, 1342-1366.

<sup>30</sup> Utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  : (a) Chen, B.-F.; Tasi, M. R.; Yang, C.-Y.; Chang, J.-K.; Chang, N.-C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10223-10231. (b) Breman, A. C.; Dijkling, J.; Van Maarseveen, J. H.; Kinderman, S. S.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327-6330.

<sup>31</sup> Utilisation de  $\text{FeCl}_3$  : Li C.; Li, X.; Hong, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4036-4039.

<sup>32</sup> Utilisation de  $\text{TiCl}_4$  et TMSOTf : (a) Ukaji, Y.; Tsukamoto, K.; Nasada, Y.; Shimizu, M.; Fujisawa, T. *Chemistry Lett.* **1993**, *22*, 221-224. (b) Dhiman, H.; Vanucci-Bacqué, C.; Hamon, L.; Lhomme, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *9*, 1955-1963.

<sup>33</sup> Utilisation de  $\text{SnCl}_4$  : Ollero, L.; Mentink, G.; Rutjes, R. P. J. T.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1331-1334.

<sup>34</sup> Yamada, S.; Takahashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5395-5398.



## 5. Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytiques

Dans le cadre du développement durable, la recherche, l'innovation et le transfert de procédés chimiques, doivent répondre plus efficacement aux attentes sociétales modernes en particulier en termes de respect de l'environnement. A cet effet, les chimistes sont encouragés à s'engager dans des travaux suivant les 12 principes de la chimie verte, qui constituent un concept novateur global pour traiter scientifiquement et efficacement le problème du contrôle de la pollution. Ainsi, l'un des défis majeurs de la synthèse organique à l'aube du 21<sup>ème</sup> siècle est d'être non seulement efficace en termes de rendement et de sélectivité sous toutes ses formes, mais aussi de développer des méthodes économiques et respectueuses de l'environnement. Dans ce contexte, les notions d'économie d'atomes dans le contexte de la "chimie verte" deviennent fondamentales. L'organocatalyse et la catalyse organométallique sont donc désormais des enjeux majeurs.

En raison du potentiel que peut offrir la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation en synthèse organique, plusieurs équipes de recherche se sont consacrées à l'amélioration de ce type de réaction, en jouant sur la nature de l'acide de Lewis et en diminuant la quantité utilisée, dans le but de développer une version catalytique de ces réactions.

Une des réactions à laquelle notre groupe de recherche s'est le plus intéressé durant les dernières années est l' $\alpha$ -amidoalkylation de nucléophiles silylés, et en particulier d'éther d'énol silylés, *via* l'utilisation du TMSOTf comme acide de Lewis (Schéma 10).<sup>35</sup>

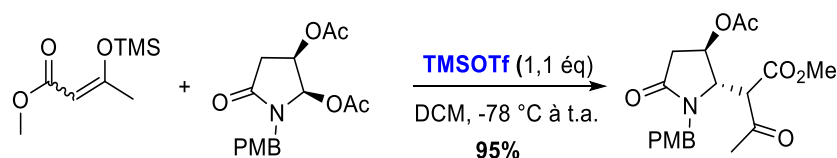


Schéma 10 : Réaction de Mannich avec utilisation du TMSOTf comme acide de Lewis

Le mécanisme proposé pour cette réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation du nucléophile silylé est initié par une interaction entre l'acétolactame et le TMSOTf, qui conduirait à une dissociation de ce dernier pour générer l'ion *N*-acyliminium **A** (Schéma 11).

L'addition du nucléophile silylé sur l'ion iminium **A** forme l'adduit cationique **B** porteur d'un motif silylé très appauvri en électron. A ce stade, cette entité cationique «  $\text{Me}_3\text{Si}^+$  » s'associerait à l'ion triflate pour régénérer l'espèce active, ce qui implique l'utilisation d'une quantité catalytique d'un réactif trialkylsilyl triflate pour promouvoir ces réactions.

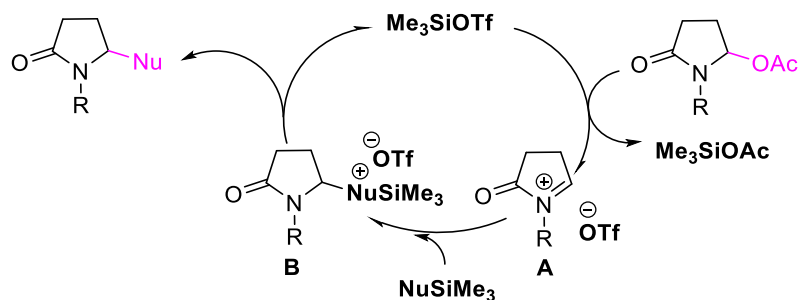


Schéma 11 : Mécanisme proposé pour l' $\alpha$ -amidoalkylation de nucléophiles silylés

<sup>35</sup> Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2603-2628.

Dans ce manuscrit, nous décrirons les exemples d'amidoalkylations catalytiques développées à partir de *N,O*-acétals comme précurseurs d'ions *N*-acyliminiums. Bien que l'activation électrophile des énammides<sup>36</sup> et des ène-carbamates<sup>37</sup> cycliques aboutisse également à la formation transitoire d'ions *N*-acyliminiums, nous ne détaillerons pas ces travaux puisqu'ils s'écartent légèrement de notre domaine d'intérêt.

Le groupe de Barrett a mis en évidence le premier exemple des versions catalytiques des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation en 1981 en utilisant le TMSOTf (Schéma 12).<sup>38</sup> Cet acide de Lewis a longtemps été un catalyseur de choix pour la version catalytique des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation de type Mannich impliquant des nucléophiles silylés.<sup>39</sup>

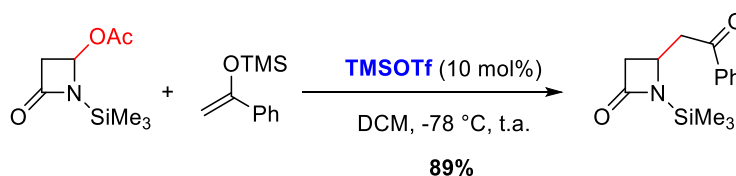


Schéma 12 : Premier exemple d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique

Les travaux pionniers de Heaney avec l'utilisation de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , bien que passés relativement inaperçus dans la littérature, constituent bien les premiers exemples d' $\alpha$ -amidoalkylations intramoléculaires catalysées par des triflates métalliques<sup>40</sup> (Schéma 13).

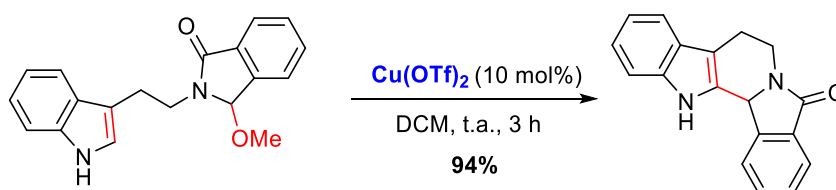


Schéma 13 : Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation catalysées par des triflates de cuivre

D'un autre côté, Pilli et son équipe ont utilisé une quantité catalytique (10 mol%) de ce triflate dans l'étude de réactions de Mannich vinylogues, avec pour étape clé, l'addition de silyloxyfurane sur des *N,O*-acétals cycliques, précurseurs d'ion *N*-acyliminium à 5, 6 ou 7 chaînons, dont la taille du cycle semble influencer la stéréosélectivité de la réaction. (Schéma 14).<sup>41</sup>

<sup>36</sup> (a) Kozak, J. A.; Patrick, B. O.; Dake, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8585-8590. (b) Vicente-García, E.; Catti, F.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860-863.

<sup>37</sup> (a) Harrison, T. J.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026. (b) Nilson, M. G.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3833-3836. (c) Harrison, T. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367-370. (d) Kozak, J. A.; Dake, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4221-4223. (e) Deng, H.; Yang, X.; Tong, Z.; Li, Z.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1791-1793. (f) Kozak, J. A.; Dodd, J. M.; Harrison, T. J.; Jardine, K. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6929-6935.

<sup>38</sup> Barrett, A. G. M.; Quayle, P. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1076-1077.

<sup>39</sup> (a) Bernardi, A.; Micheli, F.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4949-4951. (b) Arndt, H. D.; Polborn, K.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3879-3882. (c) Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 477-480.

<sup>40</sup> (a) El Gihani, M. T.; Heaney, H.; Shuhaidar, K. F. *Synlett.* **1996**, 871-872. (b) Heaney, H.; Simcox, M. T.; Slawin, A. M. Z.; Giles, R. G. *Synlett.* **1998**, 640-642.

<sup>41</sup> (a) D'Oca, M. G. H.; Pilli, R. A.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709-9712. (b) De Oliveira, M. C. F.; Santos, S. L.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6995-6997. Application à la synthèse totale (c) Santos, S. L.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6999-7001.

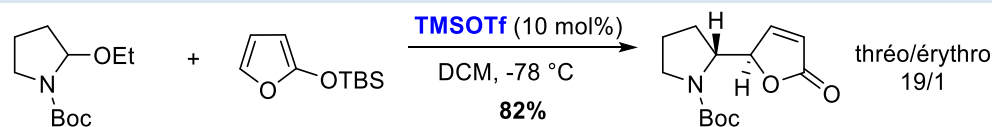


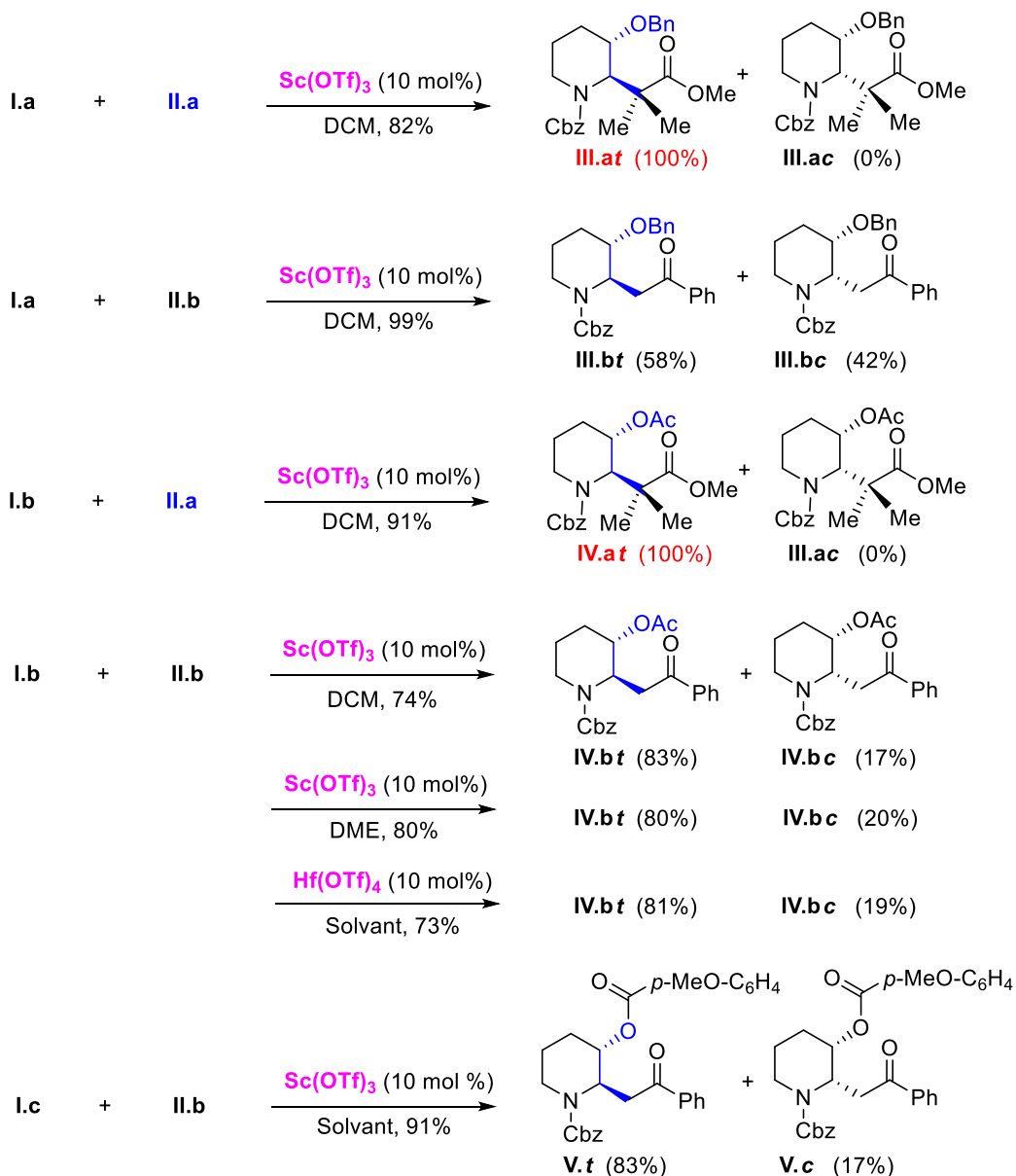
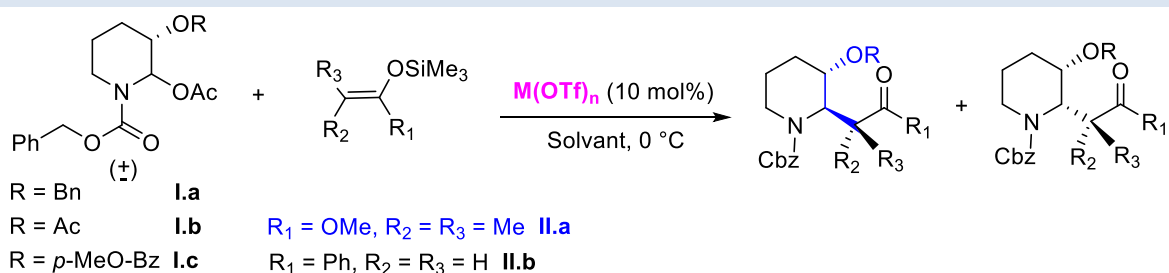
Schéma 14 : Réaction de Mannich vinylogue catalysée par TMSOTf

Dans les réactions d'additions de 1,3-dicétones ou d'oléfines activées (tels que les éthers d'énols silylés ou les vinyl éthers) sur des *N,O*-acétals cycliques, Pilli<sup>42</sup> utilise soit 3 mol% de HCl en milieu aqueux comme catalyseur ou alors 10 mol% du chlorure d'indium (III) (InCl<sub>3</sub>). Dans la variante aqueuse catalysée par HCl, des limites liées principalement à l'hydrolyse compétitive lors de l'utilisation de nucléophiles silylés ont été rencontrées.

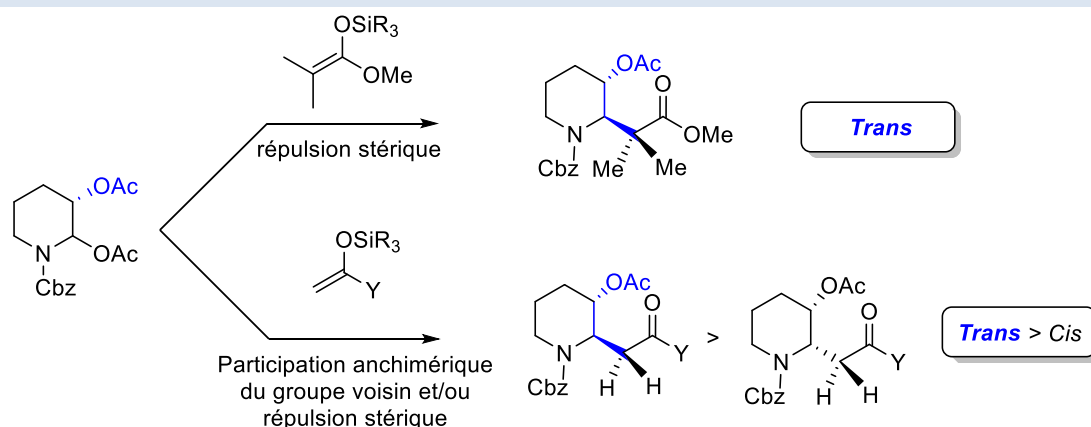
Ces études ont été complétées par les travaux de Kobayashi et son équipe, qui ont évalué divers triflates métalliques, et identifié le triflate de scandium Sc(OTf)<sub>3</sub> comme catalyseur optimal, dans des réactions d'alkylations entre des nucléophiles silylés, notamment des éthers d'énol silylés et des acétals de cétones silylés et divers 2-méthoxy- et 2-acétoxy-pipéridines *N*-acyloxy-carbonylées.<sup>43</sup> Le volet le plus important de l'étude de Kobayashi a porté sur l'étude de la diastéréosélectivité de la réaction à partir de substrats portant un substituant oxygéné adjacent au centre *N,O*-acétalique. La nature de ces travaux est donc très liée à l'étude que nous allons présenter dans le second chapitre. Il est ressorti de cette étude que la nature du groupe protecteur de l'oxygène en C3 (éther benzylique *versus* acétate) exerçait une influence notable sur la diastéréosélectivité de la réaction uniquement lorsque l'éther d'énol silylé ne dépassait pas une taille stérique critique, à partir de laquelle (Cf **II.a**) un diastéréocontrôle *trans* complet était observé (formation de **III.at** et **IV.at**). Pour les nucléophiles conduisant à la formation d'un mélange d'adduits *trans* et *cis*, avec ici l'éther d'énol TMS de l'acétophénone **II.b** pris comme modèle. Le remplacement du groupe protecteur benzyle (**I.a**) par un acétyle (**I.b**) augmente sensiblement la proportion de l'adduit *trans* **IV.bt** *vs* **III.bt**. Dans ce type de situation, ni la nature du groupe protecteur ester (formation de **Vt** *vs* **IV.bt**), ni celle du solvant (DCM *vs* DME) et du triflate métallique [Sc(OTf)<sub>3</sub> *vs* Hf(OTf)<sub>4</sub>] n'influencent le cours stéréochimique de la réaction de Mannich dont le rapport des adduits **IV.bt/IV.bc** et **Vt/Vc** reste invariablement constant aux alentours de 80/20 (Schéma 15).

<sup>42</sup> (a) Camilo, N. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821-2823. (b) De Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7853-2856.

<sup>43</sup> (a) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *Synlett.* **2000**, 989-990. (b) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809-823.

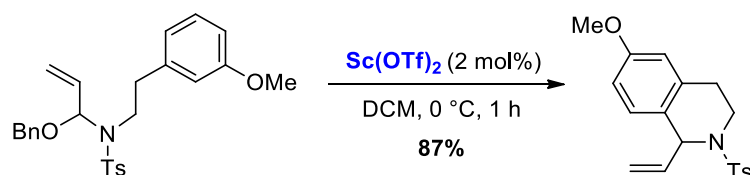
Schéma 15 : Utilisation de triflate de scandium  $\text{Sc(OTf)}_3$  comme catalyseur d'alkylation

Les auteurs ont rationalisé cette étude en concluant que, dans une certaine mesure, la participation anchimérique du groupe ester voisin à l'ion *N*-acyliminium pouvait être impliquée dans le mécanisme réactionnel, mais que l'effet principal était tout simplement d'ordre stérique (Schéma 16).

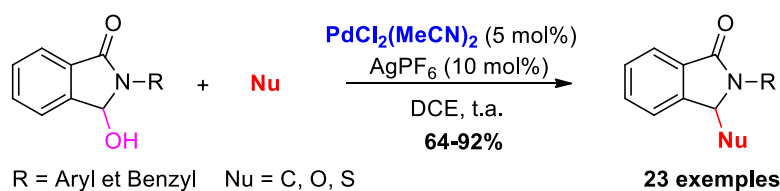
Schéma 16 : Réaction d'alkylation catalysée par  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 

Les conditions développées par Kobayashi ont par la suite été utilisées par quelques autres groupes dans différents contextes.<sup>44</sup>

En 2005, Hiemstra et ses collaborateurs ont décrit d'autres types d' $\alpha$ -amidoalkylations intramoléculaires de type Friedel-Crafts mettant en jeu des  $N,O$ -acétals  $N$ -sulfonylés acycliques, catalysées par  $\text{Sc}(\text{OTf})_2$  avec uniquement 2 mol% de charge catalytique (Schéma 17).<sup>45</sup>

Schéma 17 : Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation catalysées par  $\text{Sc}(\text{OTf})_2$ 

Récemment, Pratihari et son équipe<sup>46</sup> ont développé une approche synthétique catalysée au Pd (II), en utilisant une combinaison catalytique de Pd(II)/Ag(I). Le but étant de développer des réactions d'amidoalkylations entre divers  $\gamma$ -hydroxylactames et des nucléophiles variés à température ambiante, afin d'accéder à une série de dérivés de l'isoindoline avec de bons rendements (Schéma 18).

Schéma 18 : Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation catalysée au Pd (II)

La même année, Gandon et son équipe<sup>47</sup> ont évalué l'activité catalytique des sels de calcium (II)  $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_4$  dans des réactions d'amidoalkylations en utilisant des 3-hydroxyisoindolinones

<sup>44</sup> (a) M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis, J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869-7871. (b) P. N. M. Botman, F. J. Dommerholt, R. de Gelder, Q. B. Broxterman, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes, R. H. Blaauw, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4941-4944. (c) P. D. O'Connor, M. G. Marino, S. M. Guéret, M. A. Brimble, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7893-8896.

<sup>45</sup> Kinderman, S. S.; Wekking, M. M. T.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5519-5527.

<sup>46</sup> Dutta, M.; Mandal, S. M.; Pegu, R.; Pratihari, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2193-2198.

<sup>47</sup> Qi, C.; Gandon, V.; Lebœuf, D. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2671-2675.

comme précurseurs d'ions *N*-acyliminiums et des acides vinylboroniques comme nucléophiles. Cette séquence a permis un accès rapide à une large variété de composés azotés à fonction alcényle avec d'excellents rendements allant jusqu'à 94% (Schéma 19). Cette étude a montré que l'activation du triflimidate de calcium par des sels d'ammoniums quaternaires, tels que le  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ , était nécessaire afin d'augmenter son pouvoir acide de Lewis et de faciliter ainsi la génération d'ions *N*-acyliminiums.

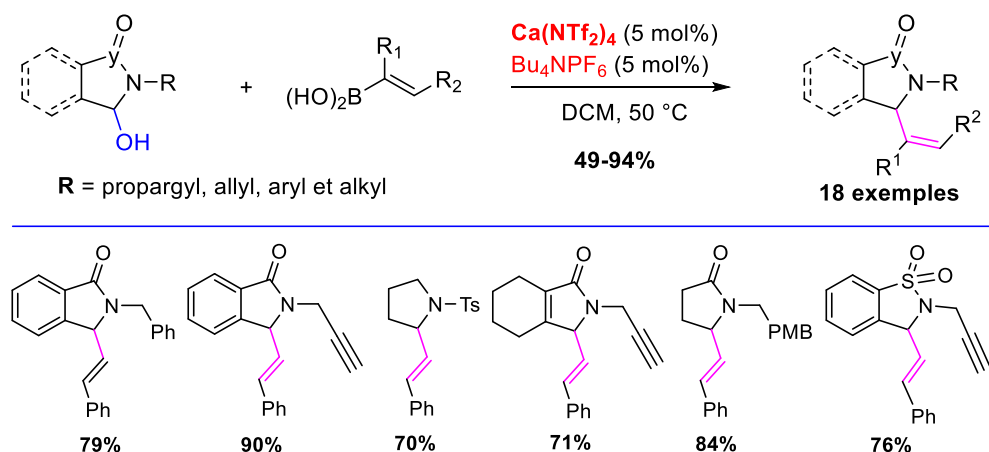


Schéma 19 : Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations catalysées par  $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_4$

En 2019<sup>48</sup> et 2020,<sup>49</sup> le même système catalytique  $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_4/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  a été utilisé par McLaughlin pour la génération et le piégeage d'ions *N*-acyliminiums à partir de 3-hydroxyisoindolinones substituées ou non en position 3 angulaire. Lors de cette étude, une large gamme de nucléophiles (carbonés, azotés et soufrés) a été utilisée avec succès. Les adduits souhaités ont été obtenus avec des rendements allant de 56% à 98% (Schéma 20).

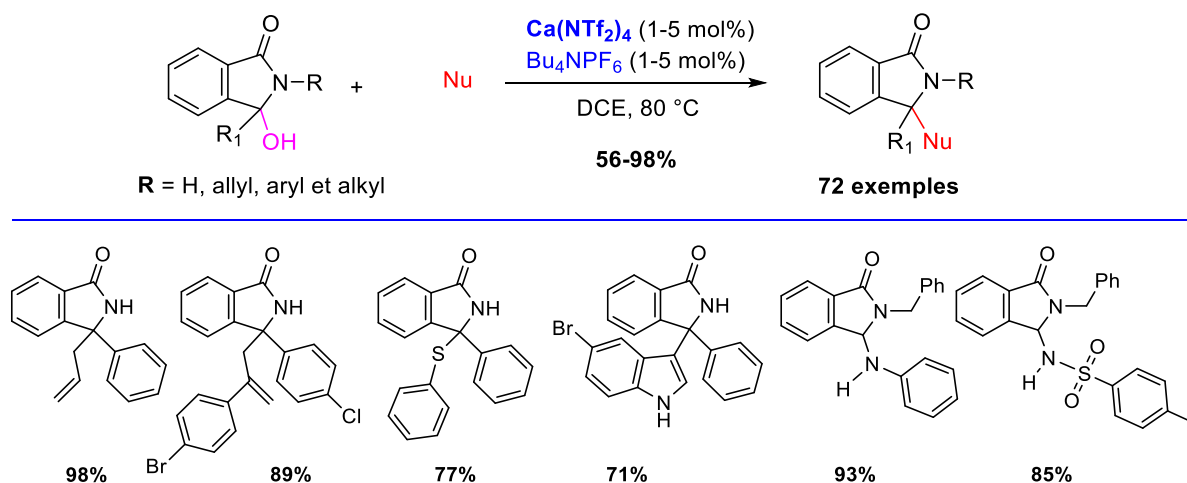


Schéma 20 : Amidoalkylations d'hydroxyisoindolinones catalysées par  $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_4$

Tout récemment,  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  a été testé avec succès lors de la synthèse d'isoindolinones fonctionnalisées en position angulaire 3. Ce processus catalytique a permis de développer une méthode efficace et pratique, impliquant divers hydroxylactames isoindoliques et une grande

<sup>48</sup> Basson, A. J.; McLaughlin, M. G. *Chem. Commun.* **2019**, 85, 5615-5628.

<sup>49</sup> Basson, A. J.; McLaughlin, M. G. *J. Org. Chem.* **2020**, 55, 8317-8320.

variété de nucléophiles (C, O, S, N) à travers des réactions d'amidoalkylations inter- et intramoléculaires (Schéma 21).<sup>50</sup>

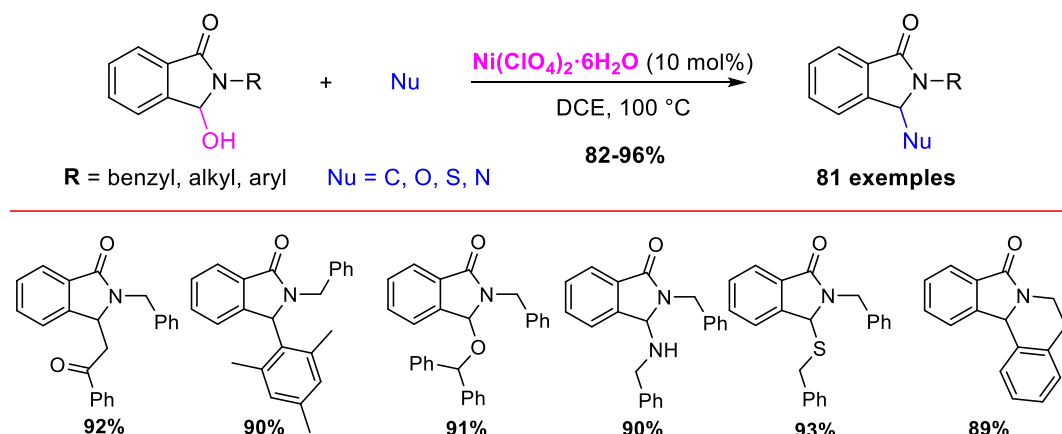


Schéma 21 : Réactions d'α-amidoalkylations catalysées au Nickel

En 2020, Saikia a utilisé  $\text{In}(\text{OTf})_3$  en quantité catalytique pour développer de nouvelles séquences tandems dans le même 'pot', de type amidoalkylation (une variante de la réaction de Mannich)/Conia-ène pour accéder à de nouvelles tétrahydropyrrolo isondolinones diversement substituées. Différents hydroxylactames *N*-propargyliques et différents substrats 1,3-dicarbonylés ont été utilisés pour réaliser ces séquences (Schéma 22).<sup>51</sup>

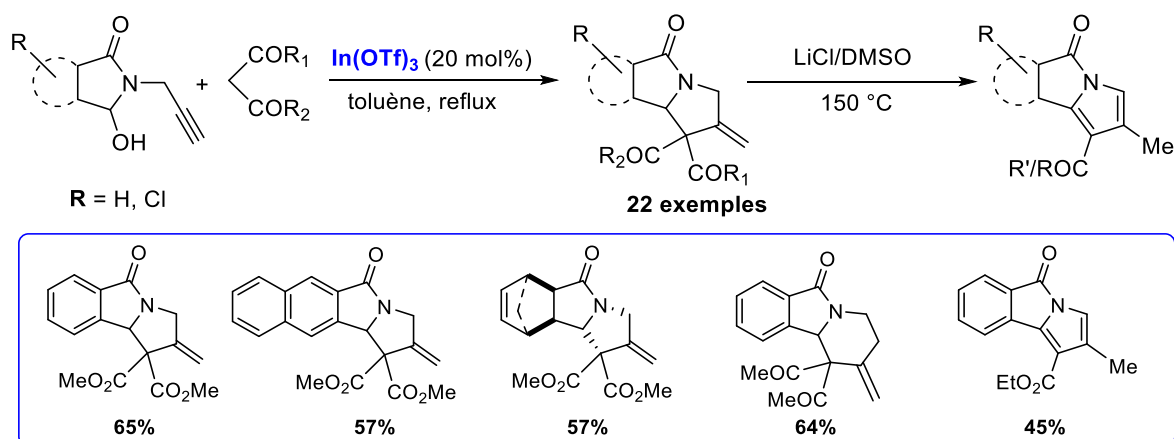


Schéma 22 : Réactions d'α-amidoalkylations catalysées par  $\text{In}(\text{OTf})_3$

## 6. Expertise de notre laboratoire : Utilisation des éthers d'énol silylés en α-amidoalkylations catalytiques

Depuis plusieurs années, notre laboratoire participe activement au développement de cette chimie cationique en l'appliquant, dans une première partie, à l'élaboration de nouveaux azapolycycles isoindoliques monoazotées et diazotées de type indolizidines, quinoxalines, quinoléines, azépines, diazépines et azocines (Schéma 23).<sup>52,53,54,55</sup>

<sup>50</sup> Zhang, S.; Shi, X.; Li, J.; Hou, Z.; Song, Z.; Su, X.; Peng, D.; Wang, F.; Yu, Y.; Zhao, G. *ACS Omega* **2019**, *4*, 19420–19436.

<sup>51</sup> Sahu, A. K.; Unnava, R.; Shit, S.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1961–1971.

<sup>52</sup> (a) Othman, M.; Pigeon, P.; Decroix, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2495-2504. (b) Pigeon, P.; Othman, M.; Netchitaïlo, P.; Decroix, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1497-1506.

<sup>53</sup> Pigeon, P.; Othman, M.; Netchitaïlo, P.; Decroix, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 691-695.

<sup>54</sup> Pigeon, P.; Othman, M.; Decroix, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 35-39.



Plus récemment, et dans un contexte international très porté sur la *chimie verte*, les chercheurs de l'équipe EURECA de l'URCOM ont participé à l'amélioration des conditions d'obtention de ces ions en développant des variantes catalytiques de la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation.

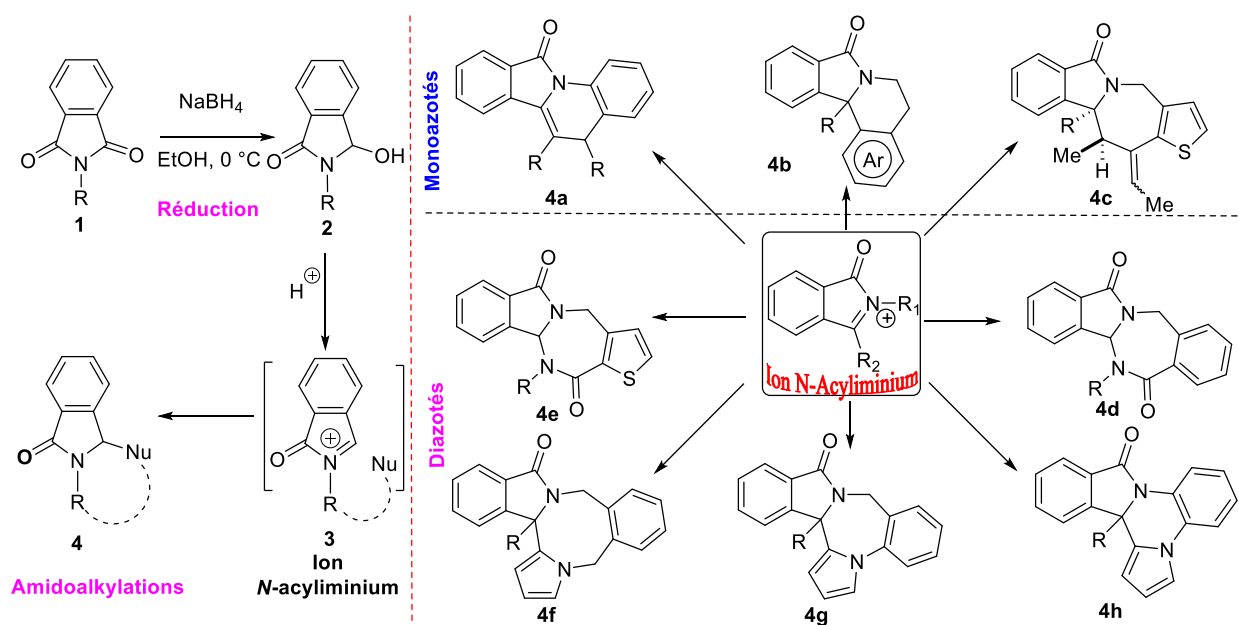


Schéma 23 : Utilisation des éthers d'énol silylés en  $\alpha$ -amidoalkylations catalytiques

En effet, depuis 2002, notre équipe<sup>56</sup> s'est engagée dans un programme visant à améliorer les conditions d'obtention des ions N-acyliminiums, puis à appliquer les méthodologies développées à la synthèse rapide de molécules fonctionnalisées. Pour cela, notre groupe s'est intéressé à des catalyseurs, à la fois plus stables que TMSOTf.<sup>38-39,41</sup>

Malgré sa forte efficacité catalytique dans des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations, ce dernier est difficile à manipuler et peu stable (facilement hydrolysable au contact de l'humidité de l'air) – et/ou à des catalyseurs pouvant offrir des vitesses de réaction supérieures à celle de Sc(OTf)<sub>3</sub>.<sup>43</sup> Leur choix s'est d'abord porté sur l'utilisation de TIPSOTf,<sup>56a,c</sup> puis sur celui de TMSNTf<sub>2</sub>.<sup>56b,c</sup>

<sup>55</sup> Othman, M.; Pigeon, P.; Netchitaïlo, P.; Daïch, A.; Decroix, B. *Heterocycles* **2000**, *52*, 273-281.

<sup>56</sup> (a) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825-2828. (b) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5335-5337. (c) Tranchant M.-J.; Moine, C.; Othman, R. B.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4477-4480.



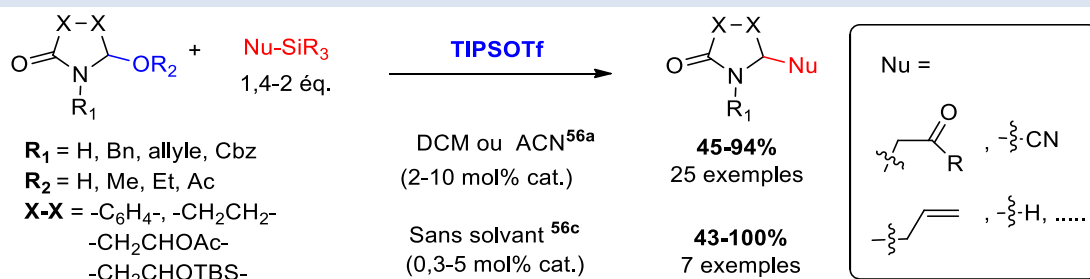


Schéma 24 : Réactions d'amidoalkylations catalysées par TIPSOTf

Cette équipe a, dans un premier temps montré que le TIPSOTf, <sup>57</sup>un substrat beaucoup plus stable, et donc plus pratique d'emploi que TMSOTf, était à même de catalyser une large gamme de réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations (Schéma 24).<sup>56a,c</sup>

Ces travaux complètent ainsi une brève contribution de Martin et son équipe, ayant traité à l'utilisation du TIPSOTf avec un succès modéré dans une réaction d'amidoalkylation 'vinylogue' catalytique.<sup>57</sup>

Cette équipe a appliqué ensuite ces méthodologies à la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés *via* une nouvelle séquence en cascade, totalement inédite, de type « double Mukaiyama-Mannich Prins », à partir de précurseurs d'ions *N*-acyliminiums de type *N*-alcényles.

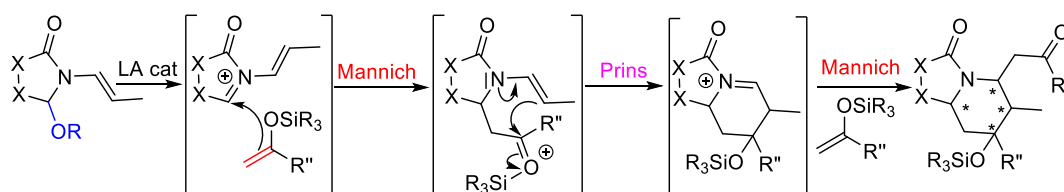
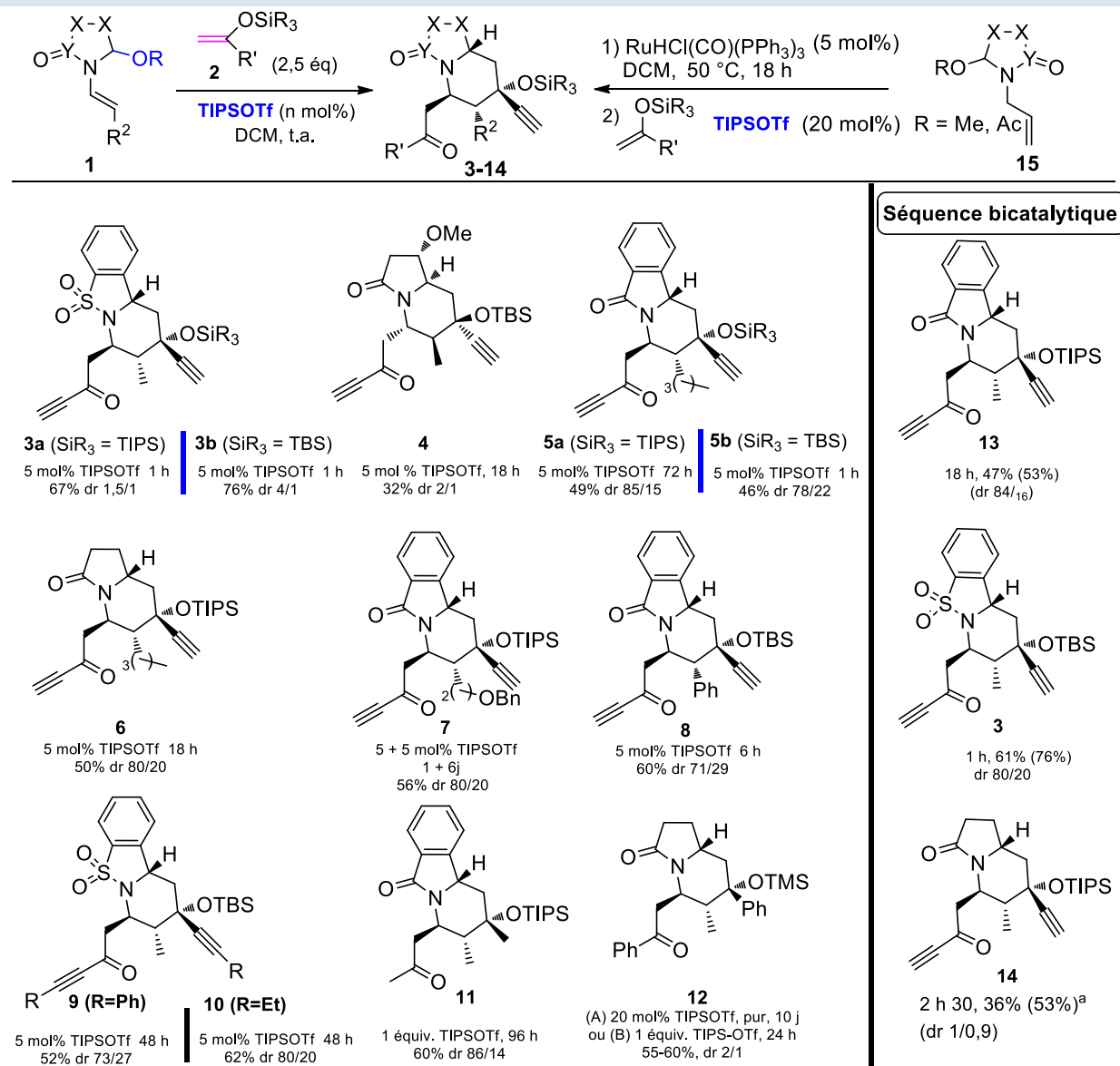


Schéma 25 : Réaction de double Mukaiyama-Mannich Prins

Tableau 1 : Exemplification de la réaction tandem

<sup>57</sup> Première exemple d'utilisation de TIPSOTf dans une réaction de Mannich vinylogue avec un faible rendement a été décrit par le groupe de Martin : (a) Martin, S. K.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299-3300. (b) Référence 20b.



<sup>a</sup> Les rendements entre parenthèses sont ceux obtenus *via* une approche en deux étapes.

Cette approche, qui correspond formellement à une cycloaddition de type [4+2], permet un accès simple, rapide et efficace à des indolizidines hautement fonctionnalisées à partir de substrats triviaux. A souligner qu'au cours de cette réaction (Schéma 25), il y a création de trois liaisons C-C et quatre centres stéréogènes en une étape de manière stéréocontrôlée (2 diastéréoisomères sur 8 possibles).<sup>58</sup> Ayant montré l'efficacité de cette approche, une séquence en cascade monotope bicatalytique (RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/TIPSOTf de type isomérisation-Mannich Prins a été par la suite évaluée avec succès. Elle permet notamment un accès direct à des indolizidines à partir de *N,O*-acétals allyliques **15** (Tableau 1).

Plus récemment, sur la base de précédents bibliographiques associés à la réactivité unique du superacide triflimidique HNTf<sub>2</sub> [bis(trifluorométhanesulfonyl)imide] et de ses dérivés silylés

<sup>58</sup> Berthet, M.; Beauseigneur, A.; Moine, C.; Taillier, C.; Othman, M.; Dalla, V. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1278-1282.

$R_3SiNTf_2$ ,<sup>59</sup> notre équipe a pu démontrer que  $HNTf_2$  était un pré-catalyseur d'une remarquable efficacité dans les réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation.

En effet, les travaux du laboratoire ont mis en évidence la capacité de l'acide triflimidique  $HNTf_2$  à catalyser les réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations entre des nucléophiles silylés et des  $N,O$ -acétals cycliques.<sup>56b</sup> Il est important de souligner que cette nouvelle méthode catalytique en chimie des ions  $N$ -acyliminiums présente de nombreux avantages, tels que la nette accélération des vitesses de réactions des éthers d'énol silylés par rapport aux réactions catalysées par les agents trialkylsilyl triflates usuels,<sup>56</sup> ainsi que la possibilité d'effectuer ces réactions sans solvant, rendant ainsi possible l'utilisation d'une très faible charge de catalyseur (seulement 0,3 mol% de  $HNTf_2$  dans certains cas).<sup>56c</sup> Ces réactions constituent les exemples les plus performants jamais décrits dans la littérature pour ce type de transformations.

### Synthèse d'iminosucres (Perhydroazaazulènes) bicycliques polyhydroxylés

Notre équipe a également tiré profit de ces séquences catalytiques en les appliquant à la synthèse d'iminosucres bicycliques de type perhydroazaazulènes *via* l'utilisation de voies de synthèse innovantes, basées sur l'association de la chimie d'ions  $N$ -acyliminiums catalytique avec la réaction de métathèse cyclisante (Schéma 26).<sup>60</sup>

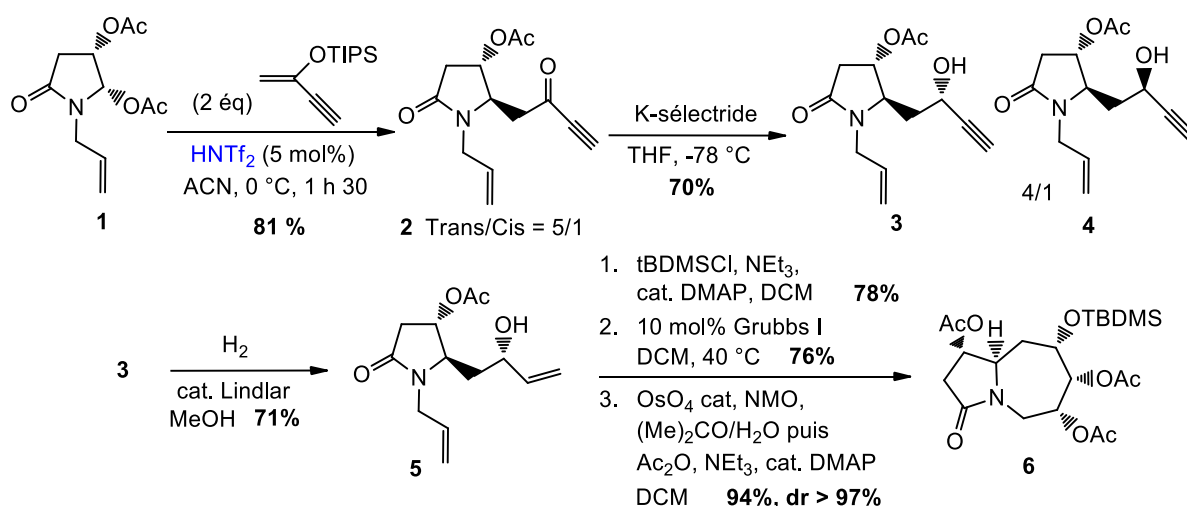


Schéma 26 : Synthèse d'iminosucres *via* les ions  $N$ -acyliminiums

Les cibles obtenues sont des analogues des alcaloïdes du St\u00e9mona, compos\u00e9s largement utilis\u00e9s en m\u00e9decine traditionnelle chinoise et japonaise pour traiter des probl\u00e8mes respiratoires.

Parall\u00e8lement \u00e0 ces travaux, Da\u00efch et ses collaborateurs ont d\u00e9velopp\u00e9 des r\u00e9actions d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytiques en utilisant 1 mol% de triflate de bismuth  $Bi(OTf)_3$  (Sch\u00e9ma 27,

<sup>59</sup> (a) Foropoulos, J. J.; Desmarteau, D. D.; *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3720-3723. Revue triflimidates : (b) Antoniotti, S.; Dalla, V.; Dunach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860-7888. Transformations catalys\u00e9es par  $HNTf_2$  avec des nucl\u00e9ophiles silyl\u00e9s : (c) Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5497-5500. (d) Kuhnert, N.; Peverley, J.; Robertson, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3215-3216. (e) Mathieu, B.; de Fays, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9561-9564. (f) Ishihara, K.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1851-1854. (g) Matthieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8219-8226. (h) Cossy, J.; Lutz, F.; Alauze, V.; Meyer, C. *Synlett* **2002**, 45-48. (i) Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668-2669. (j) Boxer, M. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 48-49. (k) Takasa, K.; Nagao, S.; Ihara, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2376-2380. (l) Jung, M. E.; Ho, D. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 375-378.

<sup>60</sup> Article en cours de pr\u00e9paration

équation 1).<sup>61</sup> Ce catalyseur a également permis une série de cyclisations intramoléculaires catalytiques (1 mol%) de substrats acétylactames (Schéma 27, équation 2).

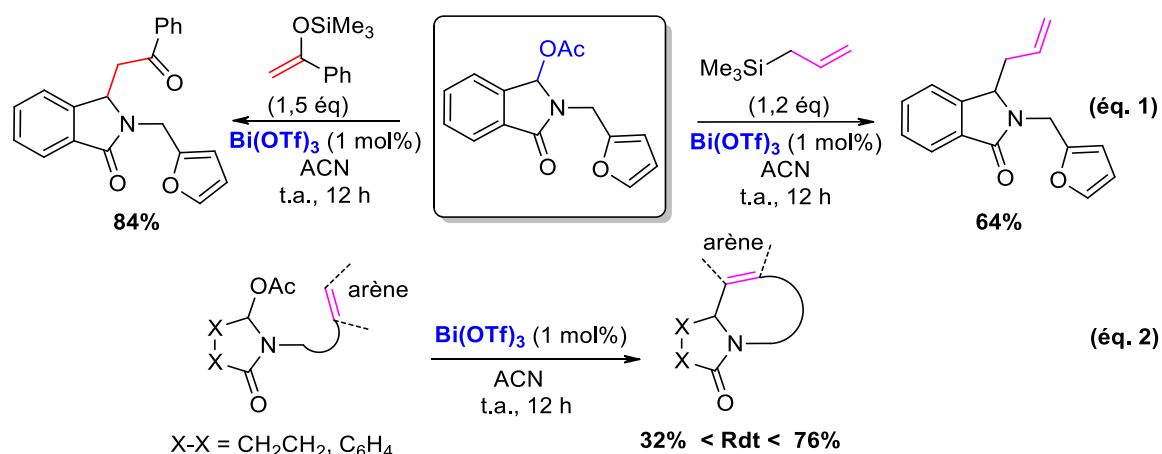


Schéma 27 : Amidoalkylations catalysées par  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

Les divers processus discutés jusqu'alors ont été développés à partir d'alcoxy- et d'acétylactames. Bien que ces dérivés soient plus réactifs que les hydroxy parents dans les réactions catalytiques, ils doivent d'une part être préparés, et d'autre part ils contribuent au rejet de sous-produits plus lourds, nuisant ainsi aux critères d'économie d'étapes et d'atomes très prisés en synthèse organique moderne. Ainsi, le développement de processus catalytiques efficaces d' $\alpha$ -amidoalkylation à partir d'hydroxylactames constituerait une amélioration notable de cet axe de recherche.

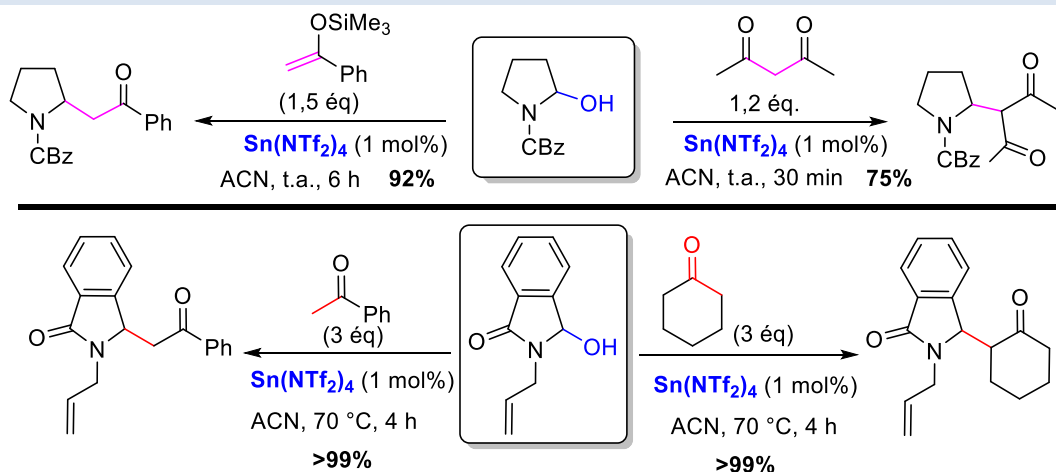
Dans ce contexte, notre équipe a exploité le caractère superacide de Lewis des triflimidates métalliques,<sup>62</sup> en particulier le triflimidate d'étain (IV)  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ , pour développer des réactions d'amidoalkylations de substrats héli-*N,O*-acétaliques (N, OH) peu stables.

Ainsi, l' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique de plusieurs hydroxylactames a été réalisée avec une gamme assez large de nucléophiles (nucléophiles silylés, méthylène actifs, aromatiques enrichis et même cétones ; Schéma 28).<sup>63</sup> Le résultat le plus spectaculaire concerne l'alkylation directe jusqu'alors inédite des cétones ; ce processus est très bénéfique, car il permet de s'affranchir de l'utilisation des éthers d'énol silylés qui étaient jusqu'alors les nucléophiles incontournables dans ce type de réactions acido-catalysées. La réaction s'effectuant directement à partir d'hydroxylactames, l'unique sous-produit libéré dans le milieu réactionnel est une simple molécule d'eau, faisant de cette transformation un processus extrêmement attractif.

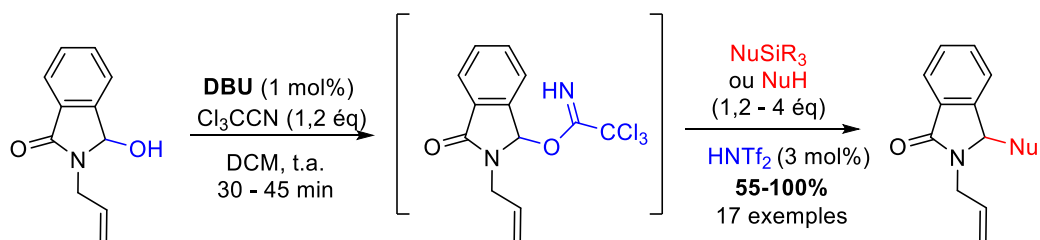
<sup>61</sup> (a) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalin, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181-1191. (b) Pin, F.; Comesse, S.; Daïch, A. *Synlett* **2009**, 3214-3218.

<sup>62</sup> (a) Favier, I.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2031-2032. (b) Antoniotti, S.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2008**, 993-995. (c) Grau, F.; Heumann, A. Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7285-7289. (d) Lemechko, P.; Grau, F.; Antoniotti, S.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5731-5734. (e) Antoniotti, S.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2536-2539. (f) N. Legrave, N.; Couhert, A.; S. Oliveiro, S.; Desmurs, J.-R.; Duñach, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 901-904.

<sup>63</sup> Othman, R. B.; Affani, R.; Tranchant, M. J.; Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 776-780.

Schéma 28 : L'amidoalkylations catalysées par Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

Notre équipe a également développé une réaction d'amidoalkylation séquencée bicatalysée inédite par l'association de base Brønsted/acide de Brønsted (BB/AB), au cours de laquelle l'activation de l'hydroxylactame, sous forme d'un groupement trichloroacétimide intermédiaire a été réalisée dans le même pot que l'étape d'alkylation acido-catalysée subséquente (Schéma 29). Devineau<sup>64</sup> a montré que la quantité optimale de 1 mol% de DBU (base de Brønsted BB), nécessaire à l'étape de trichloroacétimidation, était compatible avec les 3 mol% d'acide de Brønsted (AB) requis pour l'étape suivante d'alkylation. L'originalité de ce processus bicatalytique repose essentiellement sur la particularité du groupement trichloroacétimide, qui possède une basicité intrinsèque lui permettant d'être activé en présence de catalyseurs doux tels que les acides phosphoriques (RO)<sub>2</sub>POOH et dithiophosphoriques (RO)<sub>2</sub>PSSH ; ce qui pourrait être particulièrement déterminant en vue du développement d'une version énantiosélective de ces réactions à l'aide de ces acides chiraux.

Schéma 29 : Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations séquencées bicatalysées BB/AB

### *Evaluation de la catalyse à l'or dans la chimie des ions N-acyliminiums*

Dans le cadre de l'exploration des nouveaux modes d'activation éco-compatibles des entités N-acyliminiums, cette même équipe a commencé, à partir de 2008 (Thèses de L. Boiaryna (2009-2013) et M. Azizi (2010-2014) réalisée en cotutelle avec l'Université de Carthage, Tunisie), une étude basée sur la catalyse à l'or dans la chimie des ions N-acyliminiums en vue de comparer son potentiel à celui d'autres sels métalliques.

<sup>64</sup> Devineau, A.; Pousse, G.; Taillier, C.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Dalla, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 17, 2881-2886.

Elle a, dans une première partie, développé des variantes catalytiques très performantes de la réaction d'amidoalkylation en utilisant AuOTf et Au(NTf)<sub>2</sub> comme catalyseurs (Schéma 30).<sup>65</sup>

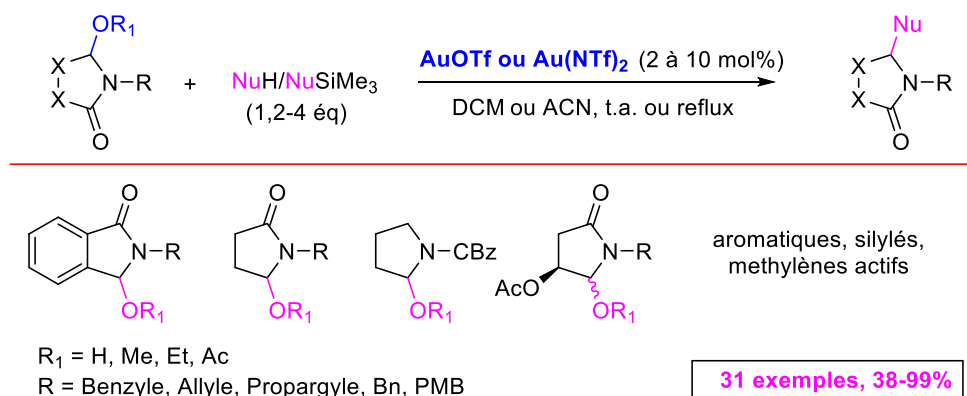


Schéma 30 : Réactions d'α-amidoalkylations catalysées à l'or

Par la suite, cette même équipe a exploité la capacité unique de ces catalyseurs de se comporter comme des acides de Lewis doux, alliant des propriétés oxophiles et carbophiles (propriétés  $\sigma$  et  $\pi$ -acide de Lewis), en développant des réactions en cascade, totalement inédites, de type Friedel-Crafts/hydroarylation, applicables à la synthèse de nouvelles plateformes azapolycycliques (Schéma 31). Le but recherché est de réaliser les étapes de Friedel-Crafts et d'hydroarylation en un seul 'pot' de manière consécutive, afin de construire de nouveaux systèmes polycycliques azotés directement à partir des acétoxy lactames **1**. Après un travail conséquent d'optimisation, des résultats prometteurs ont été obtenus avec le couple AuX (X = OTf ou NTf<sub>2</sub>)/Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (Catalyseur de Gagosz) (Schéma 32, méthode A).

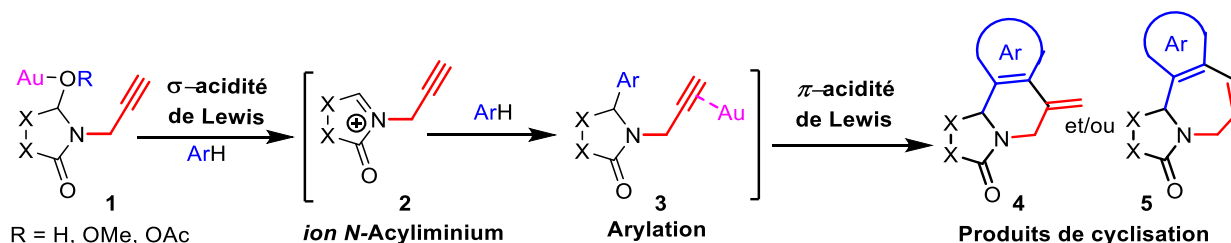


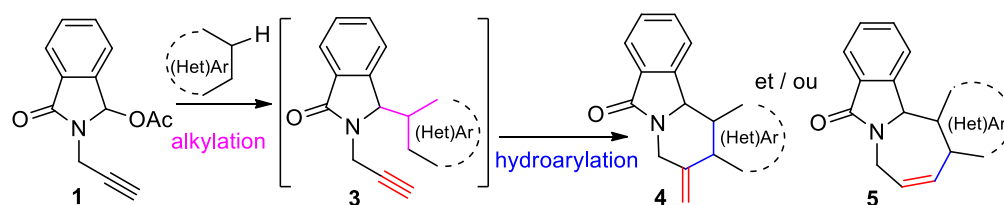
Schéma 31 : Processus cascade α-amidoalkylation/hydroarylation

Les rendements obtenus (30-70%) par le couple de catalyseurs ci-dessus ont été améliorés, lorsque les catalyseurs d'Echavarren, connus pour être plus carbophiles, ont été considérés (Schéma 32, méthode B).

Pour pallier à certaines limites du système « tout or », une seconde approche multicatalytique (acide de Brønsted (HNTf<sub>2</sub>) – acide de Lewis à base d'or) a ensuite été développée comme alternative. Ces séquences réactionnelles 'monotopes' ont permis d'accéder de façon très satisfaisante à un large panel de composés polycycliques fusionnés à partir de matières premières triviales. Initialement limitée aux dérivés du phthalimide et à quelques nucléophiles aromatiques (Thèse de L. Boiaryna), cette séquence tandem a été élargie à d'autres précurseurs d'ions N-acyliminiums, tels que des dérivés de la saccharine et du tétrahydrophthalimide, et à d'autres nucléophiles aromatiques dérivés de l'indole et du pyrrole (Thèse de M. Azizi). Deux procédures

<sup>65</sup> Boiaryna, L.; El Mkaddem, M. K.; L.; Taillier, C.; Othman, M.; Dalla, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14192-14200.

ont été utilisées, l'une séquencée où les deux étapes sont conduites en mode successif (Schéma 32, méthode C), l'autre monotopée plus attractive d'un point de vue pratique, puisque les deux catalyseurs sont incorporés simultanément (Schéma 32, méthode D).<sup>66</sup>



Méthode A : AuNTf<sub>2</sub> (2 mol%) puis CAT. 1 (5 + 5 mol%), Méthode B : AuNTf<sub>2</sub> (2 mol%) puis CAT. 3 (5 mol%)

Méthode C : Tf<sub>2</sub>NH (1-2 mol%) puis CAT. 2 (5 mol%), Méthode D : Tf<sub>2</sub>NH (1-5 mol%) et CAT. 2 (5 mol%)

rendement	4a/5a	méthode	temps
70%	65 : 35	A	t.a
96%	65 : 35	B	t.a
94%	71 : 29	C	t.a
91%	74 : 26	D	t.a

rendement	4b/5b	méthode	temps
32%	07 : 93	A	t.a
47%	00 : 100	B	t.a
62%	12 : 88	C	t.a
55%	00 : 100	D	t.a

rendement	4c/5c	méthode	temps
64%	04 : 96	A	50 °C
64%	07 : 93	B	50 °C
85%	04 : 96	C	50 °C
64%	02 : 98	D	50 °C

rendement	méthode	temps
traces	A	50 °C
20%	B	50 °C
50%	C	50 °C
48%	D	50 °C

Schéma 32 : Synthèse de composés polycycliques *via* la chimie des ions *N*-acyliminiums

L'application de cette approche à une version asymétrique, en utilisant les dérivés de l'acide malique commercial comme pool chiral a été réalisée avec succès. Les résultats de ces investigations sont résumés dans le Schéma 33.

<sup>66</sup> Boiaryna, L.; Azizi, M. S.; El Bouakher, A.; Picard, B.; Taillier, C.; Othman, M.; Trabelsi-Ayadi, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2130-2133.



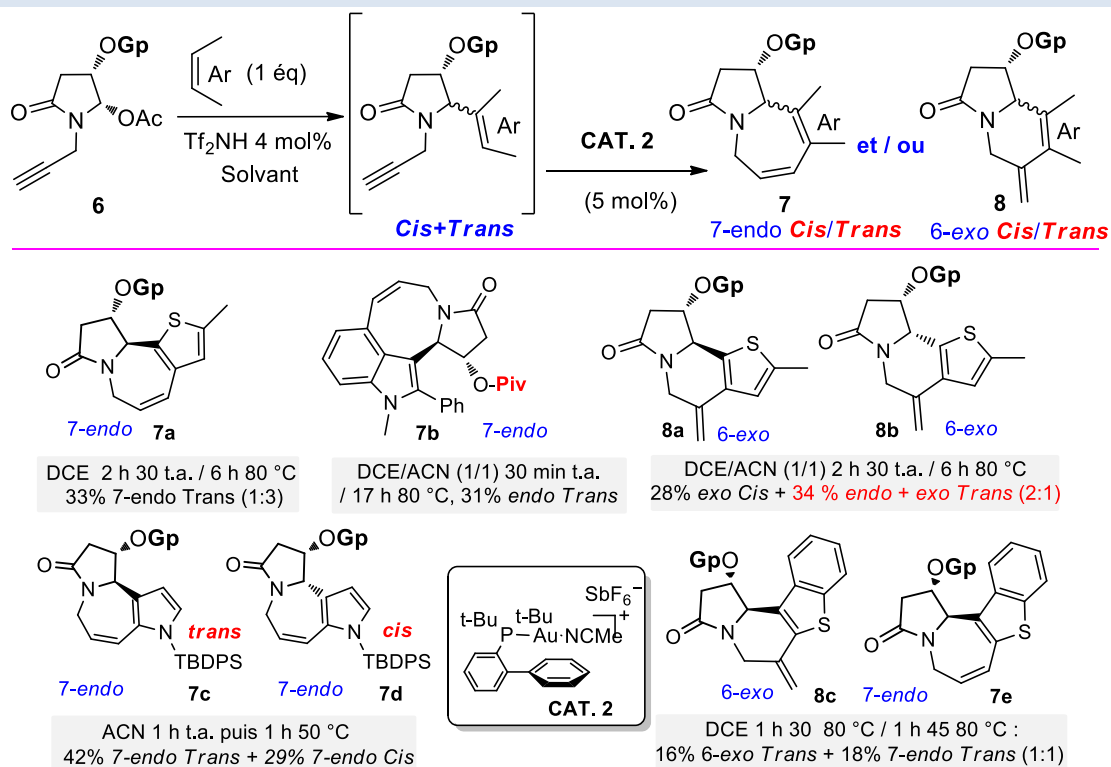
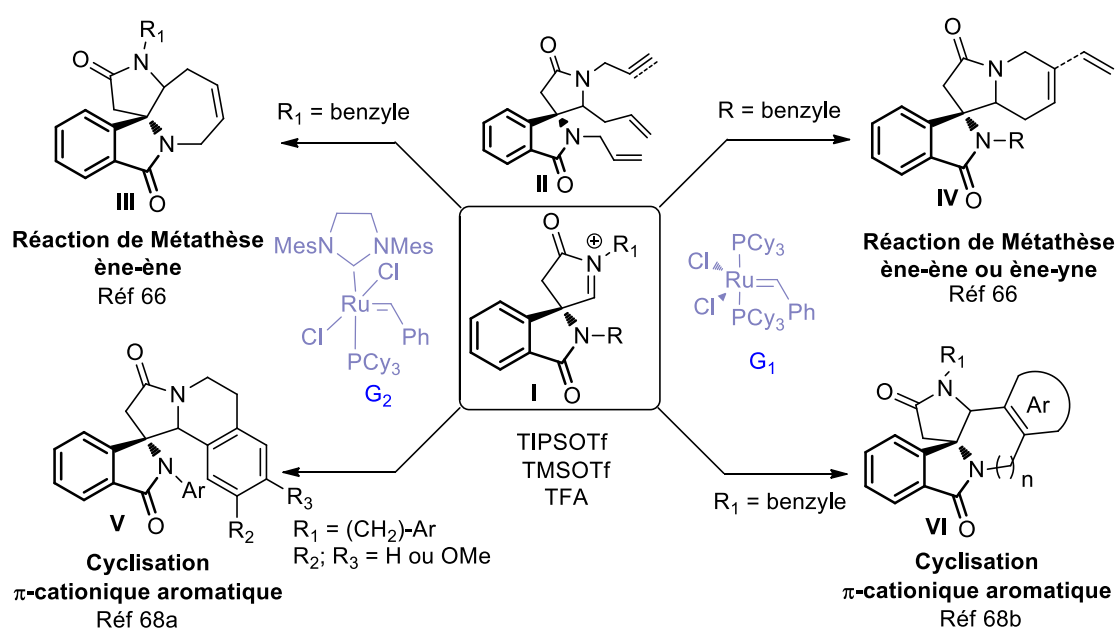


Schéma 33 : Synthèse de composés polycycliques à partir de dérivés de l'acide malique

### Synthèse de spirocycles isoindoliques via l'utilisation de la chimie des ions *N*-acyliminium seule ou combinée avec la réaction de métathèse cyclisante

Parallèlement aux travaux sus mentionnés, notre équipe a appliqué la chimie des ions *N*-acyliminium à la synthèse de molécules polycycliques spiraniques, structures très importantes pour leurs activités pharmacologiques variées. Les stratégies de synthèse utilisées reposent sur l'utilisation de la chimie des ions *N*-acyliminium, seule ou combinée avec la réaction de métathèse cyclisante (Schéma 34).

Schéma 34 : Synthèse de molécules spiraniques via la chimie des ions *N*-acyliminium



L'association de la chimie d'ions *N*-acyliminiums des substrats *N*-allylique ou *N*-propargylique de type **II**, dont notre équipe a mis au point une méthode de synthèse simple, et d'un processus de cyclisation par métathèse (ène-ène ou ène-yne) a permis d'accéder pour la première fois à des structures spiraniques isoindoliques (**III-IV**) totalement inédites.<sup>67</sup> Dans une deuxième partie, des ions *N*-acyliminiums de la même famille ont été engagés dans une réaction de cyclisation de type  $\pi$ -cationique avec des noyaux aromatiques et hétéroaromatiques, et ont conduit facilement à 2 nouvelles familles de composés spiro-isoindoliques (**V,VI**), inconnues jusqu'alors.<sup>68</sup>

L'évaluation de l'activité inhibitrice de ces molécules sur la farnésyltransférase humaine (FTase-h) a donné d'excellents résultats de l'ordre du nM ( $IC_{50} = 1,469$  et  $1,890$  nM)). Compte tenu de ces activités, notre équipe poursuit actuellement l'exemplification de cette série afin d'assurer une pharmaco-modulation complète autour du squelette spiroisoindole.

<sup>67</sup> Pesquet, A.; Othman, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5227-5231.

<sup>68</sup> (a) Pesquet, A.; Merzag, H.; Knorr, M.; Strohmman, C.; Lawson, A. M.; Ghinet, A.; Dubois, J.; Farce, A.; Daïch, A.; Othman, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2798-2808. (b) Chortani, S.; Othman, M.; Lawson, A. M.; Romdhane, A.; Ben Jannet, H.; Knorr, M.; Brieger, L.; Strohmman, C.; Daïch, A. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 2393-2403.

**CHAPITRE II :  $\alpha$ -  
AMIDOALKYLATION CATALYSEE  
PAR LE FER**



## 1. Introduction

Avant d'évaluer la capacité des sels de fer à catalyser efficacement les différentes séquences tandems mentionnées dans l'introduction générale et rappelées dans le [Schéma 1](#), nous avons jugé opportun de valider la première étape d'alcynylation de ces séquences. Cette étude exploratoire consistait à évaluer la capacité des complexes et sels de fer à générer des ions *N*-acyliminiums endocycliques et exocycliques en régime catalytique dans des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation et tout particulièrement dans des réactions d'alcynylations.

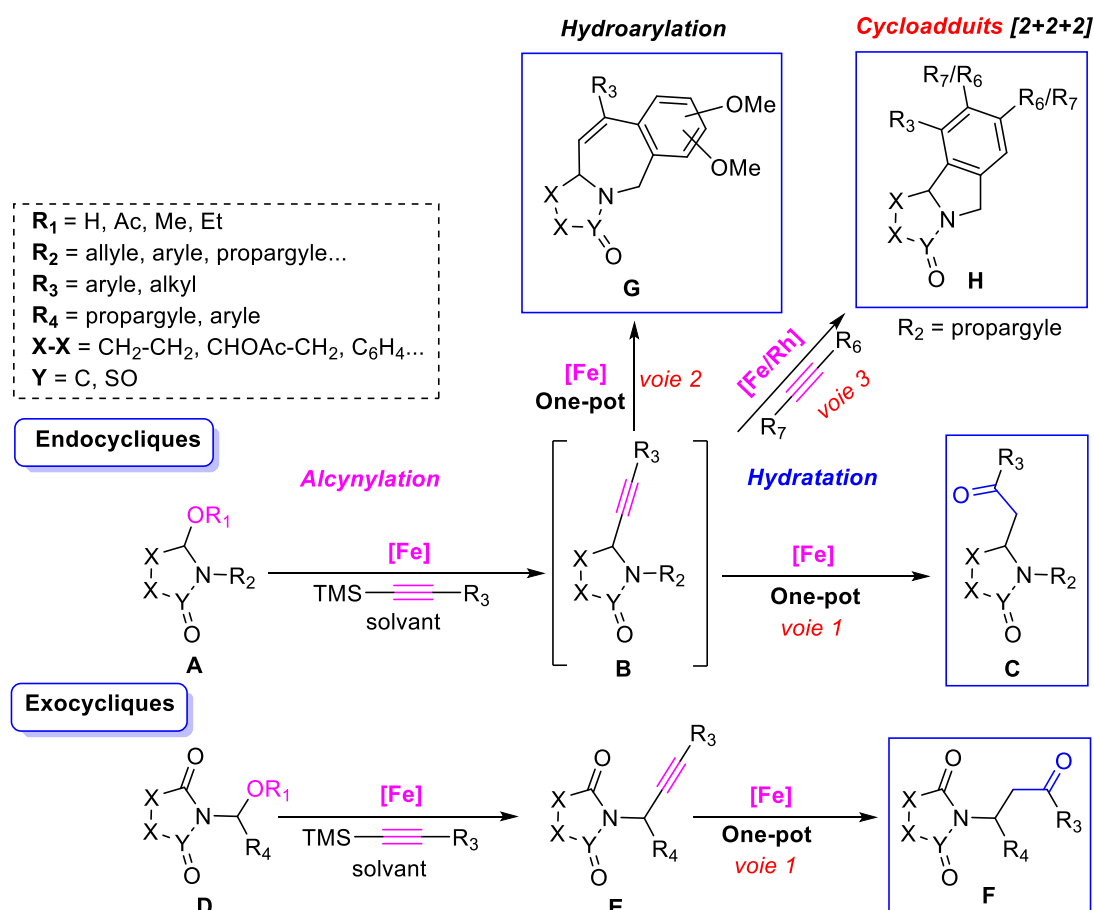


Schéma 1 : Différentes séquences tandems visées

Les alcools  $\pi$ -activés représentent une classe de composés qui peuvent être facilement transformés en intermédiaires électrophiles par une simple activation acide. Par ailleurs, les complexes de fer (II) et (III) ont montré leur capacité à catalyser efficacement des substitutions déshydratives d'alcools  $\pi$ -activés et leurs dérivés par différents nucléophiles. Ces substitutions nucléophiles inter- et intramoléculaires ont suscité et suscitent encore l'intérêt de nombreux groupes de recherche et par voie de conséquence, de nombreuses variantes catalytiques ont été développées.

Compte tenu de la proximité structurale entre les intermédiaires électrophiles, générés par l'activation des groupes hydroxy de ces alcools et les ions *N*-acyliminiums, objet de notre étude, nous avons jugé opportun de rappeler, dans une première partie bibliographique, ces différentes

contributions.<sup>69</sup> Les alcools seront classés selon le type de substrat et nous allons aborder les discussions touchant aux propositions mécanistiques et à la régiosélectivité de ces substitutions.

Le deuxième volet de ce chapitre sera axé sur l'évaluation des catalyseurs à base de fer dans la chimie des ions *N*-acyliminiums. Les résultats préliminaires d'optimisation seront suivis par la généralisation de la méthode qui sera appliquée à différents substrats *N,O*-acétaliques et à différents nucléophiles carbonés.

Depuis 2002, plusieurs systèmes catalytiques pour ces amidoalkylations inter- et intramoléculaires de nucléophiles carbonés, azotés, oxygénés et soufrés ont été développés et exploités dans notre laboratoire.<sup>70</sup> Parmi ce large éventail des protocoles décrits, une seule étude, catalysée à l'or, dédiée à la réaction d'alcynylation.<sup>71</sup> Notre premier objectif serait alors d'identifier des sels de fer capables de rivaliser avec ces catalyseurs aurés, non seulement en termes d'activité catalytique mais également en termes d'applicabilité et du respect de l'environnement.

## 2. Substitution nucléophile catalysée au fer

Les substitutions nucléophiles, et tout particulièrement celles catalysées par des métaux de transition, représentent une des plus importantes réactions en chimie organique moderne. La réaction la plus décrite est la substitution nucléophile au niveau des carbones hybridés  $sp^3$ . En fonction de la nature du nucléophile, cette transformation a été largement utilisée pour la formation des nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. En liaison avec mon sujet de thèse, je vais me focaliser dans le paragraphe suivant sur les substitutions nucléophiles catalysées par le fer.

### 2.1 Exemples bibliographiques de la catalyse au fer

Comme évoqué précédemment les alcools  $\pi$ -activés représentent une classe de composés qui peuvent conduire facilement à des intermédiaires électrophiles par une simple activation au fer. En 1990, Taylor fut le premier à publier ce sujet. Depuis, cette chimie a continué d'évoluer à grands pas. Dans le paragraphe suivant, nous allons essayer de retracer les différentes contributions dans ce domaine.

#### 2.1.1 Substitution nucléophile des liaisons C-OH benzyliques

Les groupes hydroxy benzyliques peuvent être substitués par des composés à méthylène actif en utilisant le chlorure de fer (III) ( $FeCl_3$ ) hydraté ou non comme entité catalytique. La réaction a été rapportée indépendamment par Beller *et al.* (Schéma 2, équ. a)<sup>72</sup> et peu après par Jana *et al.* (Schéma 2, équ. b) avec de nombreux exemples.<sup>73</sup> La formation de la liaison C-C est intéressante car habituellement, les alcools ne sont pas très réactifs dans les réactions de

<sup>69</sup> Bauer, I.; Knölker, H-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170-3387.

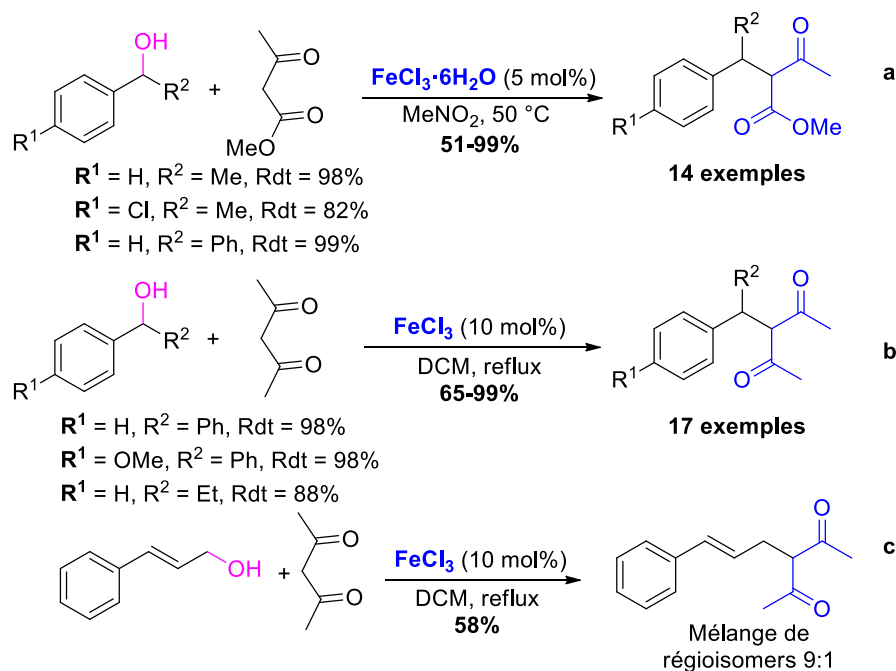
<sup>70</sup> (a) Réf 56. (b) Réf 63.

<sup>71</sup> Michalska, M.; Songis, O.; Taillier, C.; Bew, S. P.; Dalla, V. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2040-2050.

<sup>72</sup> Kischel, J.; Mertins, K.; Michalik, D.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 865-870.

<sup>73</sup> Jana, U.; Biswas, S.; Maiti, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4065-4069.

substitution nucléophiles. Il est important de noter que la réaction se déroule dans des conditions douces : FeCl<sub>3</sub>-hexahydraté dans le nitrométhane à 50 °C dans le premier cas et FeCl<sub>3</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à reflux dans le deuxième cas. Dans ces conditions, les composés 1,3-dicarbonylés sont obtenus avec des rendements allant de 51 à 99%. Par ailleurs, Jana *et al.* ont également décrit l'utilisation de l'alcool cinnamique comme source d'électrophile lors de l'alkylation de l'acétylacétone (58%) (Schéma 2, équ. c).



**Schéma 2 : Substitution des alcools par des composés à méthylène actif**

Par ailleurs, Garcia et Moriel<sup>74</sup> ont décrit l'utilisation des sels de fer supportés par des liquides ioniques pour réaliser les mêmes réactions de benzoylation des composés dicarbonylés à partir d'alcools benzyliques. Ces auteurs ont montré que les meilleurs résultats sont obtenus par des liquides ioniques ayant des bis(trifluorométhane)sulfonimide (Bistriflimide) comme contre ions.

De la même façon, ShiKai a utilisé le chlorure de fer (III) dans une séquence d'alkylation decarboxylante à partir de  $\beta$ -céto-acides et d'alcools benzyliques.<sup>75</sup> Dans ces conditions (FeCl<sub>3</sub>, 10 mol%, DCE, 60 °C, 40 min), les cétones souhaitées ont été obtenues avec des bons rendements allant de 53 à 98%.

Plus tard, Jana *et al.* ont utilisé des alcools benzyliques comme électrophiles pour des réactions des substitutions nucléophiles avec des carboxamides et des sulfonamides. Ils utilisaient le chlorure de fer (III) comme catalyseur (Schéma 3).<sup>76</sup> L'utilisation de 5 mol% de FeCl<sub>3</sub> dans le nitrométhane comme solvant a permis d'isoler les amides benzylés souhaités avec des bons rendements allant de 56 à 98%.

<sup>74</sup> Moriel, P.; García, A. B. *Green Chem.* **2014**, *15*, 4306-4311.

<sup>75</sup> Yang, C. F.; Shen, C.; Li, H. H.; Tian, S. K. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2377-2381.

<sup>76</sup> Jana, U.; Maiti, S.; Biswas, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 858-862.

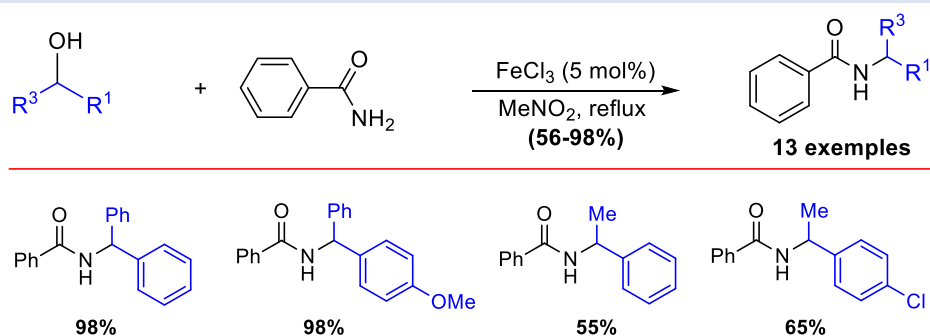


Schéma 3 : Substitution des alcools par des carboxamides

La réaction d'arylacétynes avec des alcools benzyliques catalysée par le chlorure de fer (III) a été étudiée par les mêmes auteurs en utilisant le nitrométhane comme solvant pour préparer des cétones aryliques (Schéma 4).<sup>77</sup> Les rendements de cette transformation étaient généralement modérés à bons. Le 1-éthynyl-4-méthoxybenzène a donné les meilleurs résultats avec des rendements allant de 62 à 80%. Alors que les dérivés halogénés déficients en électrons et le phénylacétylène étaient moins réactifs et conduisent aux produits escomptés avec des rendements de 39-53%.

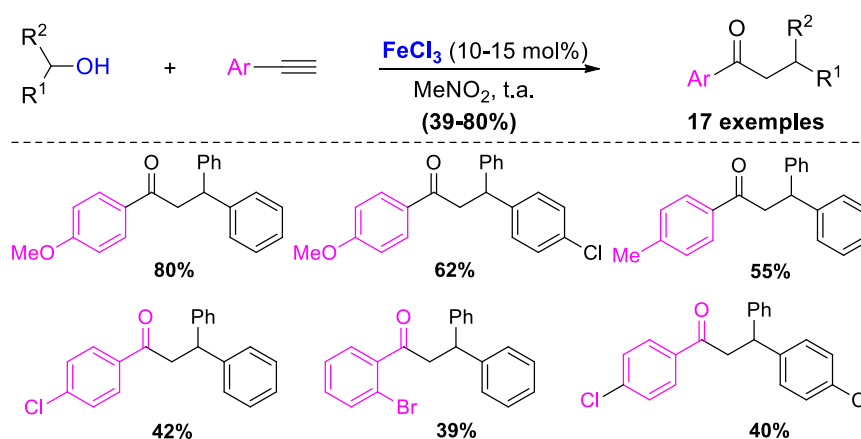


Schéma 4 : Réaction d'arylacétynes avec des alcools

En termes d'étude mécanistique, les auteurs proposent que la réaction se déroule par substitution nucléophile du groupe hydroxy benzylique par une seconde molécule d'alcool benzylique pour former un intermédiaire d'éther dibenzylique (Schéma 5). L'activation du groupe hydroxy par l'acide de Lewis à base du fer (III) augmente sa nucléofugacité (caractère nucléofuge). Une activation analogue du fer (III) de l'éther est suivie d'une attaque nucléophile de l'acétylène avec une libération d'un alcoxyde de fer. L'addition d'eau au cation vinyle résultant donne l'aryl- benzyl-cétone. Il a été montré que les éthers dibenzyliques, comme intermédiaires proposés, se transforment également en cétones aryliques, lorsqu'ils sont traités avec des aryle alcynes dans ces conditions.

<sup>77</sup> Jana, U.; Biswas, S.; Maiti, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5798-5804.

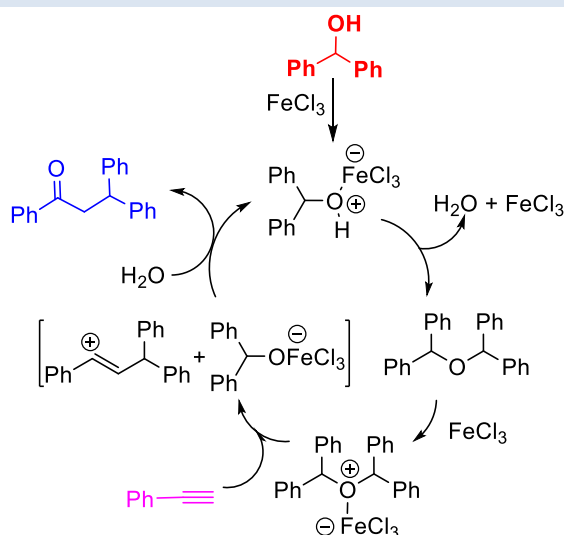


Schéma 5 : Mécanisme d'alcynylation/hydratation catalysée au fer

En 2009, Jiao *et al.*<sup>78</sup> ont décrit l'utilisation d'une co-catalyse combinant  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (5 mol%) et TfOH (10 mol%) dans le reflux de dichloroéthane (DCE) comme méthode catalytique alternative pour le couplage des alcools benzyliques et d'alcynes terminaux (Schéma 6). Le benzhydrol et le phényléthylène ont été choisis en tant que substrats modèles pour cette réaction. Dans ces conditions les alcynes souhaités sont obtenus avec des rendements allant de 54 à 86%.

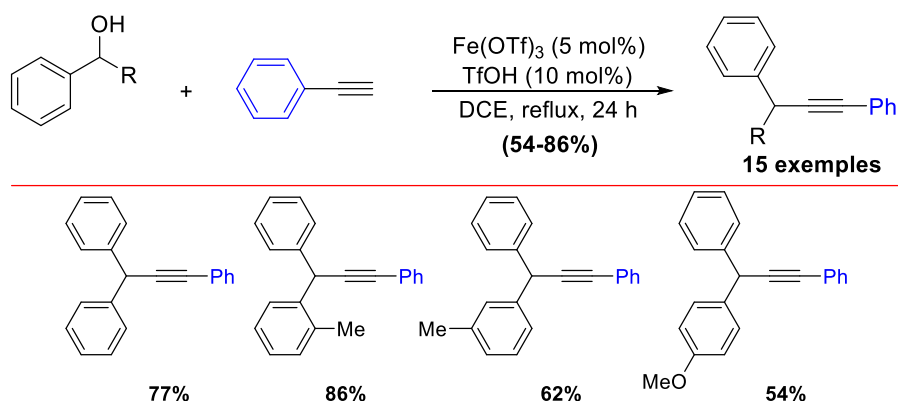


Schéma 6 : Déshydratation des alcools catalysée au fer

Deux années après, Li *et al.*<sup>79</sup> ont étudié l'alcynylation des alcools dérivés de la 4-chromanone, motifs hétérocycliques spécifiques présents dans la structure de nombreux composés naturels ou synthétiques ayant des activités biologiques intéressantes. Les auteurs ont en effet démontré que cette classe de composés pouvait également être employée avec succès comme substrat dans une réaction de couplage catalysée au fer similaire à celle décrite ci-dessus (Schéma 6). A noter que le  $\text{FeCl}_3$  s'est avéré être le catalyseur de choix pour cette transformation, permettant d'obtenir les alcynes souhaités avec des rendements modérés à bons allant de 50 à 70% (Schéma 7).

<sup>78</sup> Xiang, S. K.; Zhang, L. H.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2009**, 6487-6489.

<sup>79</sup> Chen, W.; Hao, Z.; Zhe, L.; Li, L.; Dong, W.; Yongjun, C. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2732-2738.



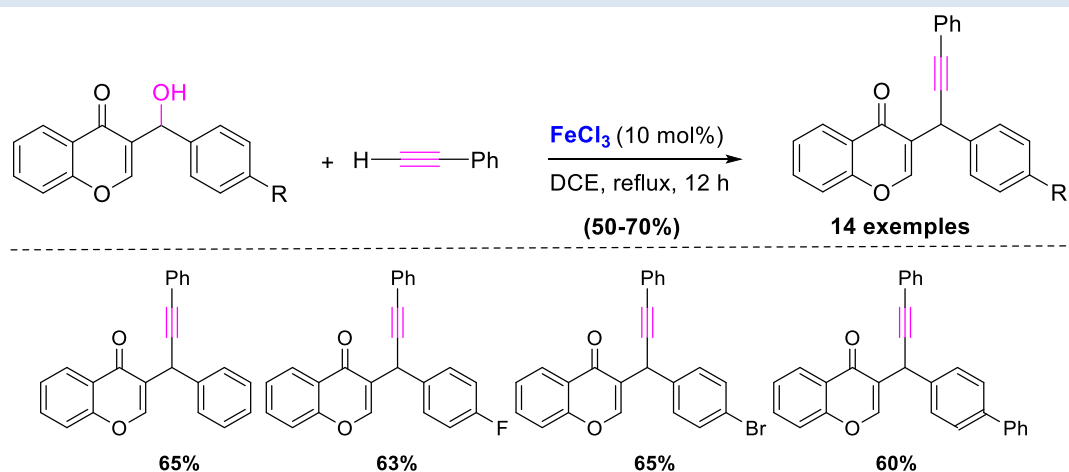


Schéma 7 : Couplage d'alcools dérivés du cromorne catalysé au fer

L'utilisation en 2014 par Jefferies et Cook<sup>80</sup> du chlorure de fer (III) comme catalyseur en présence d'hexafluoroantimonate d'argent comme additif a conduit à des alkyphénylcétones. Les rendements obtenus sont légèrement supérieurs à ceux qui sont obtenus dans les conditions rapportées précédemment par Jana. Les auteurs ont proposé un mécanisme alternatif pour cette transformation (Schéma 8).

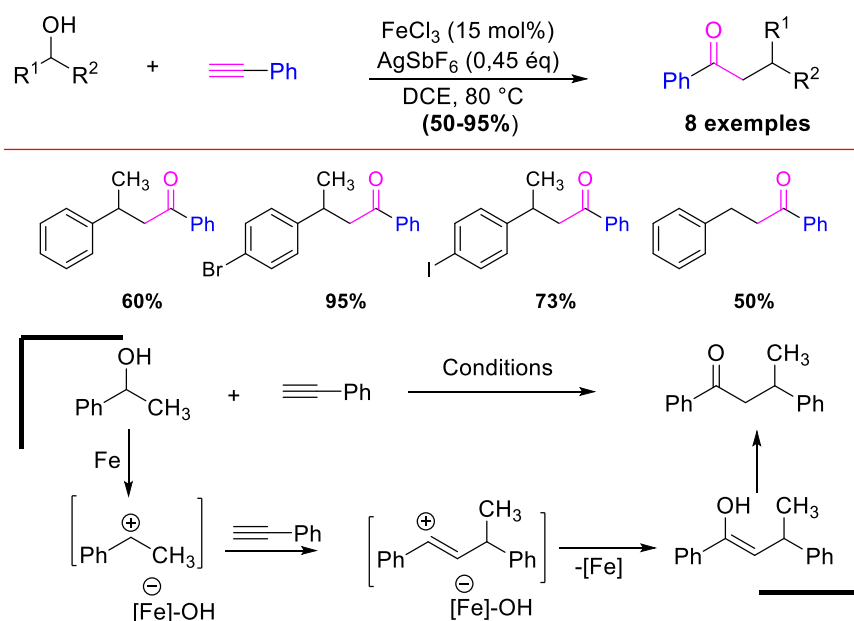
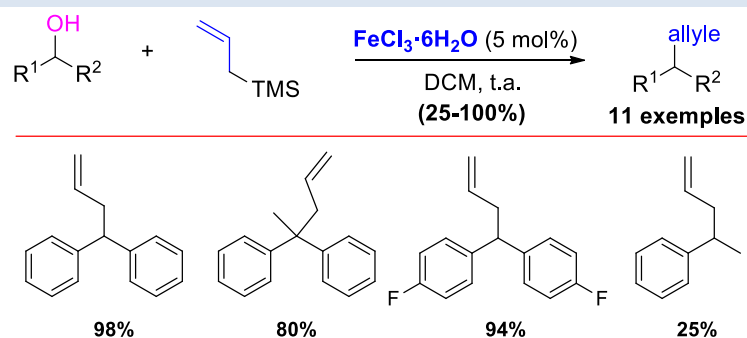


Schéma 8 : Alcylation/hydratation co-catalysée par le fer et l'argent

L'allylation d'alcools benzyliques a pour sa part été rapportée par Liu et ses collaborateurs en 2010 (Schéma 9).<sup>81</sup> La réaction de ces substrats avec l'allyltriméthylsilane en présence de quantités catalytiques de chlorure de fer (III)-hexahydraté (5 mol%) dans le dichlorométhane (DCM) à température ambiante a fourni les produits allylés souhaités avec d'excellents rendements (71-100%).

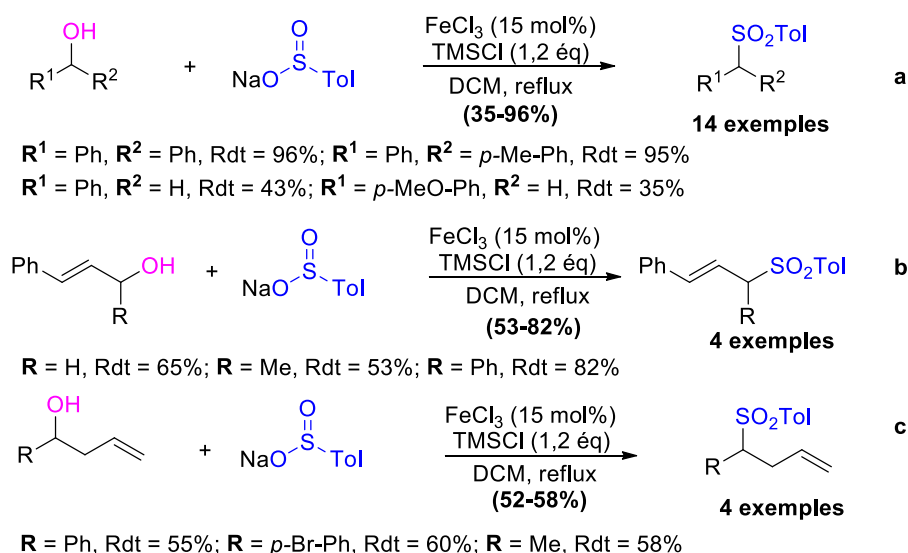
<sup>80</sup> Jefferies, L. R.; Cook, S. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4204-4207.

<sup>81</sup> Han, J.; Cui, Z.; Wang, J.; Liu, Z. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2042-2046.



La sulfonation d'alcools benzyliques et vinyliques avec des arènesulfonates de sodium a été réalisée en présence de chlorotriméthylsilane et de chlorure de fer (III) comme catalyseur dans le DCM à reflux (Schéma 10).<sup>82</sup>

A souligner que des rendements élevés ont été rapportés pour les alcools benzyliques secondaires, alors que les alcools benzyliques primaires ont donné des résultats modérés (Schéma 10, équ. a). Par ailleurs, une attaque suivie d'une mésomérisation de la double liaison a été observée pour les alcools benzyliques homoallyliques (Schéma 10, équ. c).



Les composés organosiliciés, tels que le cyanure de triméthylsilyle, l'allyltriméthylsilane, le benzofurane-TMS et le *N*-méthylindole substitué en position 2 par un groupe silyle ont été utilisés comme nucléophiles pour la réaction de substitution nucléophile catalysée au fer avec des acétates benzyliques comme substrats de départ (Schéma 11).<sup>83</sup>

La transformation a été catalysée par le triflate de fer, généré *in situ*, à partir de chlorure de fer (III) (5 mol%) et le triflate d'argent (15 mol%) dans le DCM à des températures variant entre l'ambiante et le reflux. Sous ces conditions, les adduits benzyliques attendus ont été isolés avec des rendements allant de 56 à 97%.

<sup>82</sup> Reddy, M. A.; Reddy, P. S.; Sreedhar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1861-1869.

<sup>83</sup> Chan, L. Y.; Kim, S.; Chung, W. T.; Long, C.; Kim, S. *Synlett* **2011**, 415-419.

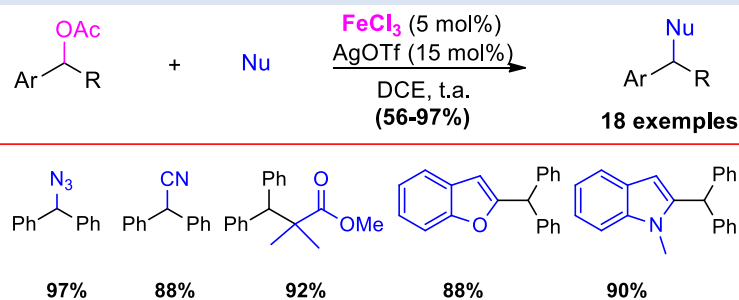


Schéma 11 : Substitution nucléophile des acétates benzyles

En 2012, Sawama et son équipe ont étudié la réaction d'azidation à partir des dérivés d'alcools benzyliques protégés sous forme d'éthers par le groupe TMS en présence d'halogénures de fer (III). Par exemple, l'utilisation de 5 mol% de  $\text{FeCl}_3$  dans le DCE a permis d'accéder aux azides recherchés avec des rendements compris entre 48 et 99% (Schéma 12).<sup>84</sup>

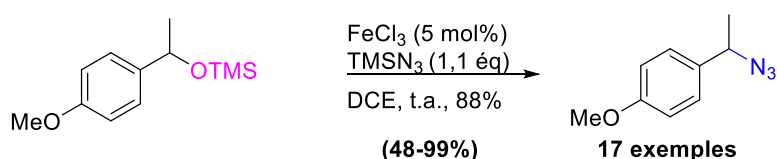


Schéma 12 : Azidation d'éthers-TMS catalysée au fer

Cette réaction d'azidation a été élargie aux éthers méthyliques et benzyliques de benzyle (Schéma 13).<sup>85</sup> Les auteurs ont montré que d'autres nucléophiles, tels que l'allyltriméthylsilane, le 1-phényl-2-triméthylsilylacétylène et le cyanure de triméthylsilyle, sont également compatibles avec cette séquence. La réaction a été réalisée dans le DCM à température ambiante en utilisant le  $\text{FeCl}_3$  comme catalyseur et a donné les produits d'azidation avec des bons rendements.

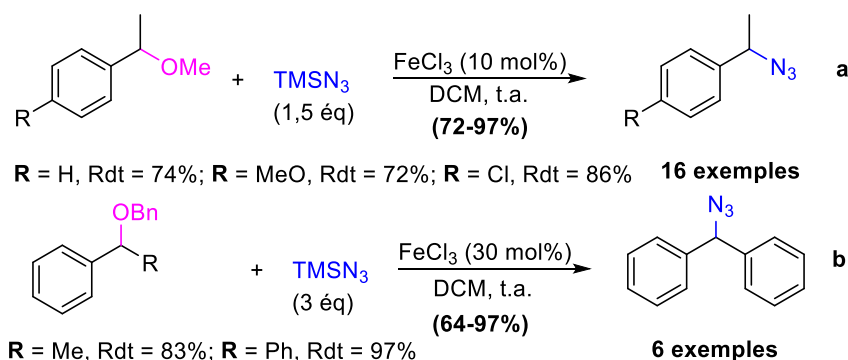


Schéma 13 : Azidation d'éthers méthyliques et benzyliques catalysée au fer

En 2013, Macé *et al.* ont décrit l'utilisation d'alcools propargyliques comme substrats de départ dans ces substitutions nucléophiles catalysées au fer. Ces auteurs ont montré que l'utilisation des nucléophiles de type allyl triméthylsilane borés en position 3 conduit avec succès aux énynes souhaitées. Ces adduits peuvent constituer d'excellents précurseurs pour la synthèse de composés plus élaborés (Schéma 14).<sup>86</sup>

<sup>84</sup> Sawama, Y.; Nagata, S.; Yabe, Y.; Morita, K.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *52*, 16608-16611.

<sup>85</sup> Sawama, Y.; Goto, R.; Nagata, S.; Shishido, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Chem.—Eur. J.* **2014**, *20*, 2631-2636.

<sup>86</sup> Macé, A.; Tripoteau, F.; Zhao, Q.; Gayon, E.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M.; Carboni, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906-909.

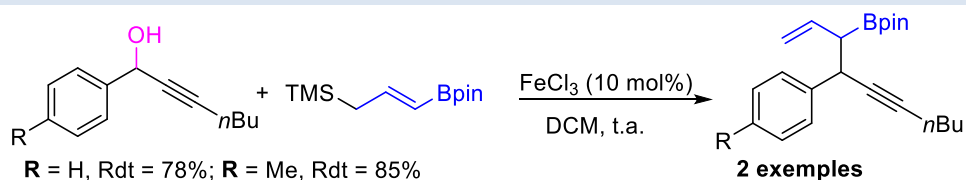


Schéma 14 : Substitutions nucléophiles des alcools propargyliques

L'alkylation directe de cétones décrite par Gu *et al.* employant l'acétophénone comme nucléophile en présence de 5 mol% du triflate de fer (III) dans le chlorobenzène à reflux a conduit aux cétones souhaitées avec des rendements allant de 34 à 68% (Schéma 15).<sup>87</sup>

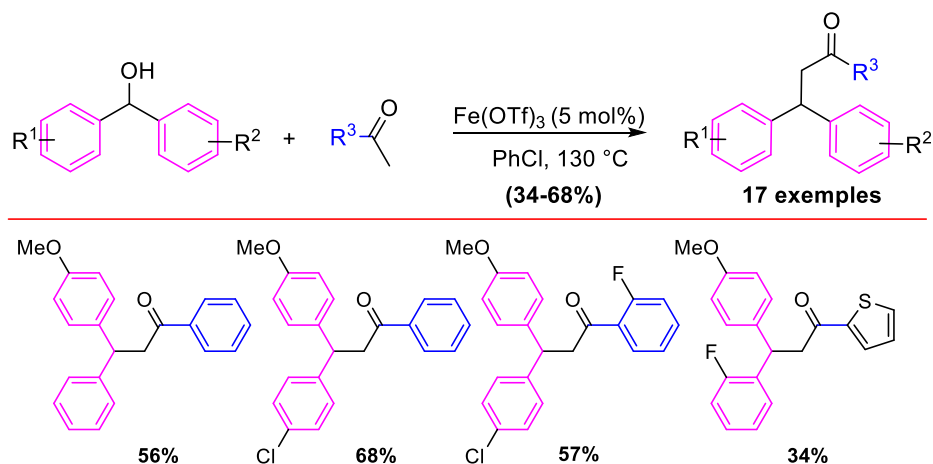


Schéma 15 : Alkylation des cétones catalysée au fer

Cette méthode d'alkylation de cétones a été récemment étudiée à nouveau par Bettoni *et al.*<sup>88</sup> en utilisant des complexes de fer. Divers alcools secondaires benzyliques et aliphatiques ont été utilisés comme sources d'électrophiles pour l'alkylation. Les cétones escomptées ont été isolées avec des rendements allant de 26 à 87% (Schéma 16).

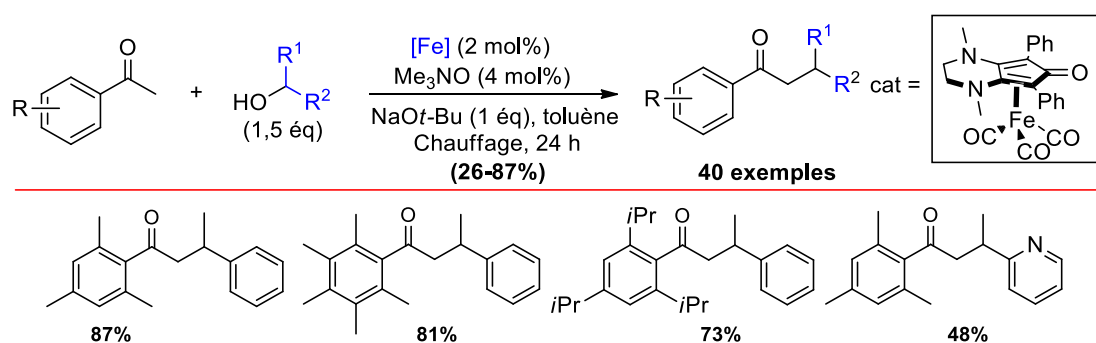


Schéma 16 : Alkylation des cétones catalysée au fer

L'allylation des éthers méthyliques de benzyle par l'allyltriméthylsilane en utilisant le chlorure de fer (III) comme catalyseur a été décrite par Fan *et al.* (Schéma 17, équ. a).<sup>89</sup> La réaction a été réalisée dans le DCM à température ambiante et a fourni un large nombre de produits allylés avec des rendements élevés à excellents.

<sup>87</sup> Pan, X.; Li, M.; Gu, Y. *Chem.—Asian J.* **2014**, *9*, 268-274.

<sup>88</sup> Bettoni, L.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2064-2069.

<sup>89</sup> Fan, X.; Cui, X.-M.; Guan, Y.-H.; Fu, L.-A.; Lv, H.; Guo, K.; Zhu, H.-B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 498-501.

Il convient de noter que cette transformation n'est réussie que lorsque le groupe méthoxy partant est situé sur un atome de carbone benzylique secondaire ou tertiaire. Sous les mêmes conditions, l'utilisation du cyanure de triméthylsilyle comme nucléophile, conduit aux produits de cyanation souhaités avec des rendements élevés (Schéma 17, équ. b).<sup>90</sup>

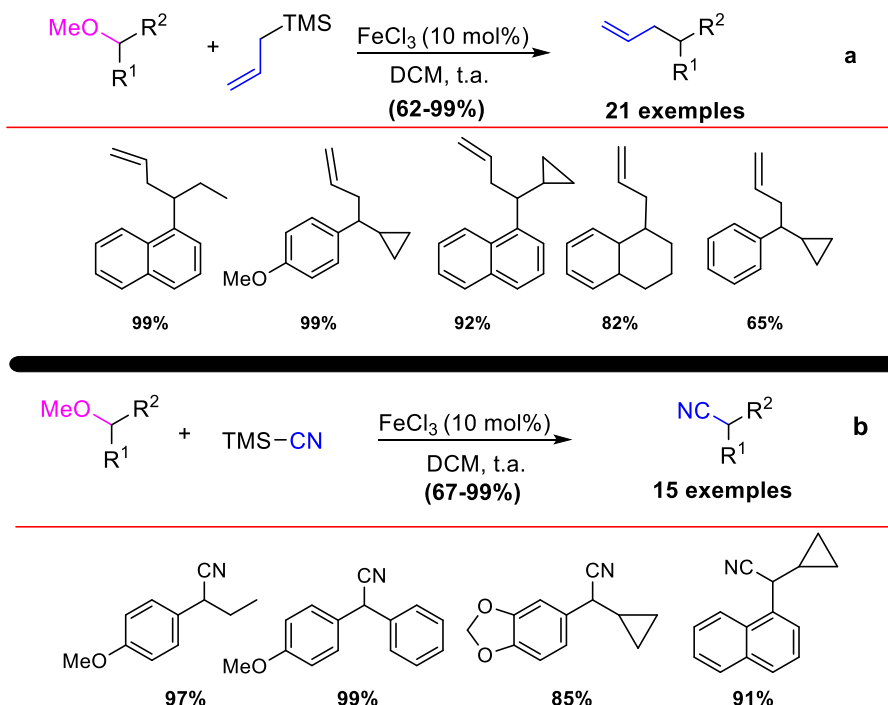
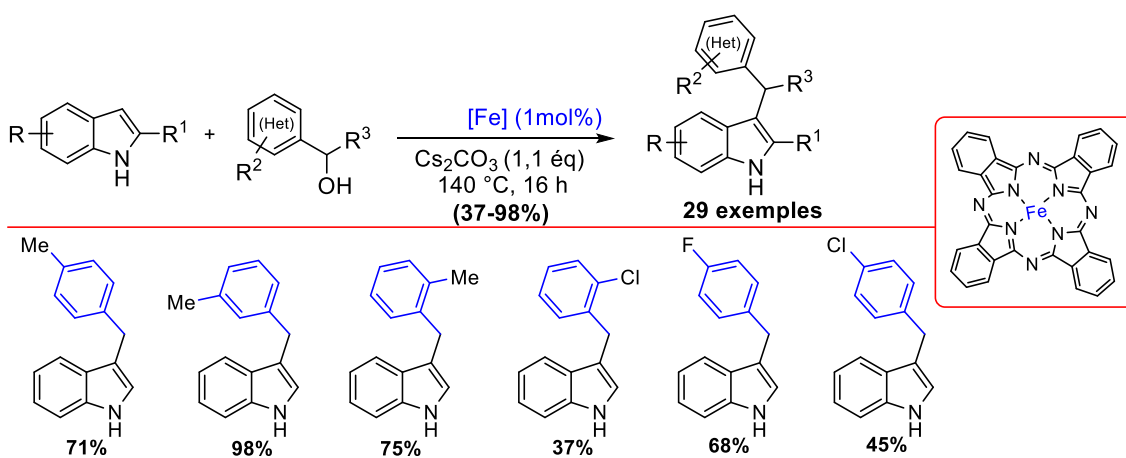


Schéma 17 : Allylation des éthers méthyliques

L'alkylation catalytique des indoles avec des alcools représente une voie éco-compatible et à économie d'atomes pour la synthèse d'indoles substitués. Di Gregorio *et al.*<sup>91</sup> ont décrit l'utilisation de la catalyse au fer pour réaliser des couplages d'alcools benzyliques primaires et secondaires avec des dérivés indoliques pour former des indoles benzylés en position 3. Cette transformation se distingue par sa simplicité opérationnelle et permet d'accéder aux dérivés indoliques à l'échelle du gramme (Schéma 18).

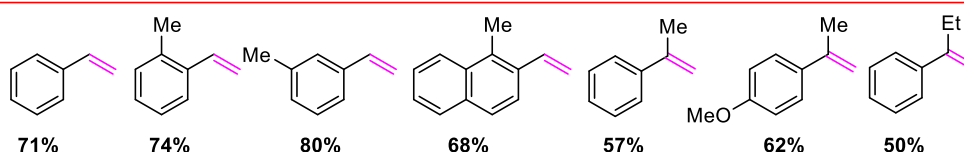
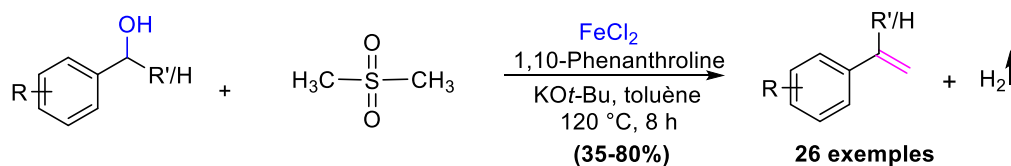


<sup>90</sup> Fan, X.; Guo, K.; Guan, Y.-H.; Fu, L.-A.; Cui, X.-M.; Lv, H.; Zhu, H.-B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1068-1071.

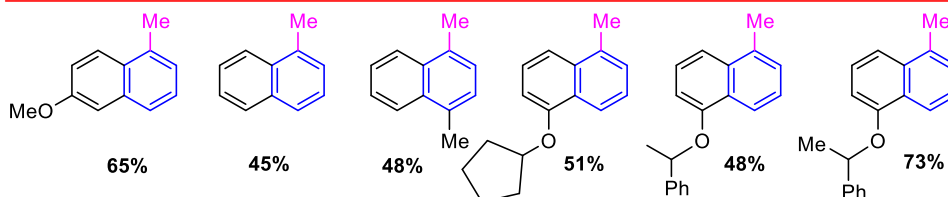
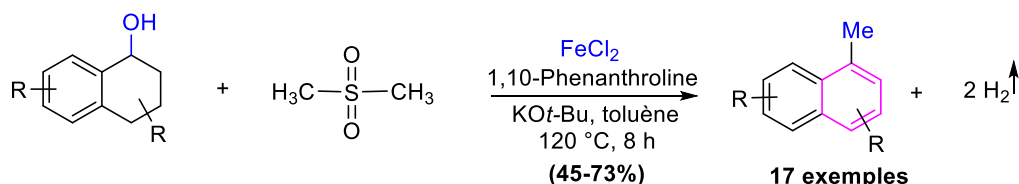
<sup>91</sup> Di Gregorio, G.; Mari, M.; Bartocchini, F.; Piersanti, G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8769-8775.

## Schéma 18 : Synthèse de dérivés indoliques catalysée au fer

En 2020, Landge *et al.*<sup>92</sup> ont rapporté une stratégie catalysée au fer permettant la synthèse de dérivés du styrène (Schéma 19) et du naphthalène (Schéma 20) avec libération de dihydrogène. Cette méthode est compatible avec un large éventail de substrats (alcools 1<sup>aires</sup> et 2<sup>aires</sup>) et tolère différents groupes fonctionnels (amine, nitro, halogène, alcoxy, thiométhoxy).



## Schéma 19 : Réaction d'oléfination d'alcools catalysée au fer



## Schéma 20 : Synthèse de styrène et du naphthalène

## 2.1.2 Substitution nucléophile des liaisons C-OH allyliques

En 2012, Nájera *et al.* ont décrit un protocole permettant la substitution d'alcools allyliques par différents nucléophiles carbonés et azotés. Ces auteurs ont utilisé le chlorure de fer (III) hexahydraté comme catalyseur (Schéma 21).<sup>93</sup> En général, cette transformation se déroule dans le dioxane à 50 °C.

Une étude comparative entre les résultats obtenus par le fer et ceux obtenus par l'acide trifluorométhanesulfonique comme acide de Brønsted montre une similitude des résultats obtenus. La régiosélectivité observée dans les cas **b** et **c** est certainement due à une mésomérisation de la double liaison dans l'intermédiaire cationique (Schéma 21, équ. **b** et **c**).

<sup>92</sup> Landge, V. G.; Babu, R.; Yadav, V.; Subaramanian, M.; Gupta, V.; Balaraman, E. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9876-9886.

<sup>93</sup> Trillo, P.; Baeza, A.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2929-2934.

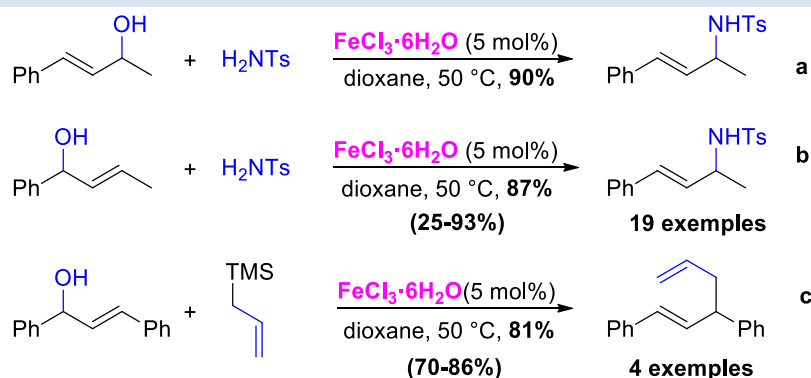


Schéma 21 : Substitution d'alcools allyliques par différents N- et C-nucléophiles

D'autres auteurs ont pu réaliser cette transformation en solution aqueuse.<sup>94</sup> Les rendements en revanche étaient légèrement inférieurs à ceux obtenus dans un solvant organique. Des charges de catalyseur et des températures plus élevées étaient nécessaires pour la mise en œuvre de ce dernier protocole (Schéma 22).

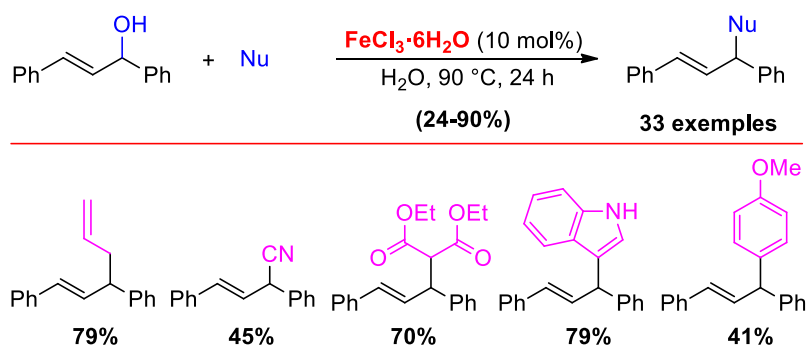
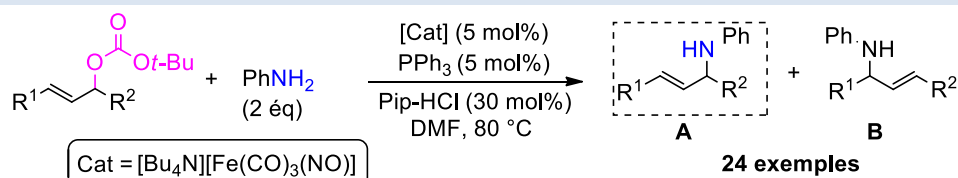


Schéma 22 : Substitution d'alcools allyliques en solution aqueuse

Plietker<sup>95</sup> a décrit une approche élaborée permettant la formation de nouvelles liaisons C-N en utilisant des anilines comme nucléophiles vis-à-vis d'un processus de substitution allylique. Lors de cette étude, il a montré que le traitement de carbonates d'allyles primaires et secondaires avec des anilines différemment substituées en présence de 5 mol% d'un complexe de fer dans le DMF conduit aux produits désirés avec des rendements allant de 47 à 93% (Schéma 23). La formation d'un régioisomère de l'énamine en quantité marginale (2 à 3%) est observée dans tous les cas.

<sup>94</sup> Trillo, P.; Baeza, A.; Najera, C. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1538-1542.

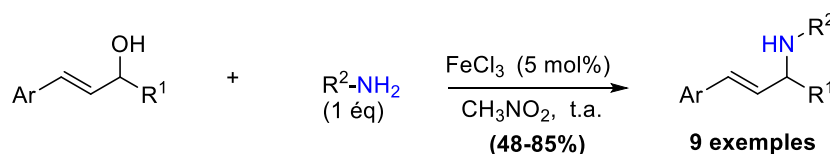
<sup>95</sup> Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053-6056.



Entrée	Substrat	Produit	Temps (h)	Rdt (%) ( A/B)
1			48	69 (97/3)
2			24	87 (98/2)
3			48	61 (97/3)

Schéma 23 : Aminations allyliques catalysées au fer

Une autre réaction d'amination allylique directe a été effectuée à partir d'alcools benzyliques et allyliques par des amides primaires de structures variées (benzamide, *p*-toluènesulfonamide, acétamide et acrylamide) par Jana et son équipe en 2008.<sup>96</sup> Ces auteurs ont utilisé le FeCl<sub>3</sub> non hydraté (5 mol%) dans le nitrométhane comme solvant et à température ambiante. Dans ces conditions, les produits souhaités ont été obtenus avec des rendements allant de 48 à 85% (Schéma 24).



Alcool	Nucléophile	Produit	Temps (h)	Rdt (%)
			2	85
			1,5	68
			3	48
			3	76

Schéma 24 : Aminations allyliques catalysées au fer

### 2.1.3 Substitution nucléophile des liaisons C-OH propargyliques

- *Par des hétéroatomes nucléophiles*

<sup>96</sup> Jana, U.; Maiti, S.; Biswas, S. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 858–862.



Le chlorure de fer (III) a été utilisé dans des séquences de substitution nucléophile impliquant des acétates propargyliques comme sources d'électrophiles et des alcools primaires ou secondaires comme nucléophiles externes. Dans ces conditions de réaction, des éthers propargyliques ont été isolés de manière exclusive avec des très bons rendements allant de 80 à 95% (Schéma 25, équ. a).<sup>97</sup>

L'excellente régiosélectivité, les temps de réaction courts, les conditions douces, et le catalyseur bon marché et abondant rendent cette approche plus avantageuse comparée aux réactions catalysées par d'autres métaux de transition, tels que le cobalt, le rhénium, le ruthénium, le titane et l'or. Le profil environnemental de cette réaction a été amélioré *via* l'utilisation directe des alcools correspondants (Schéma 25, équ. b).<sup>98</sup>

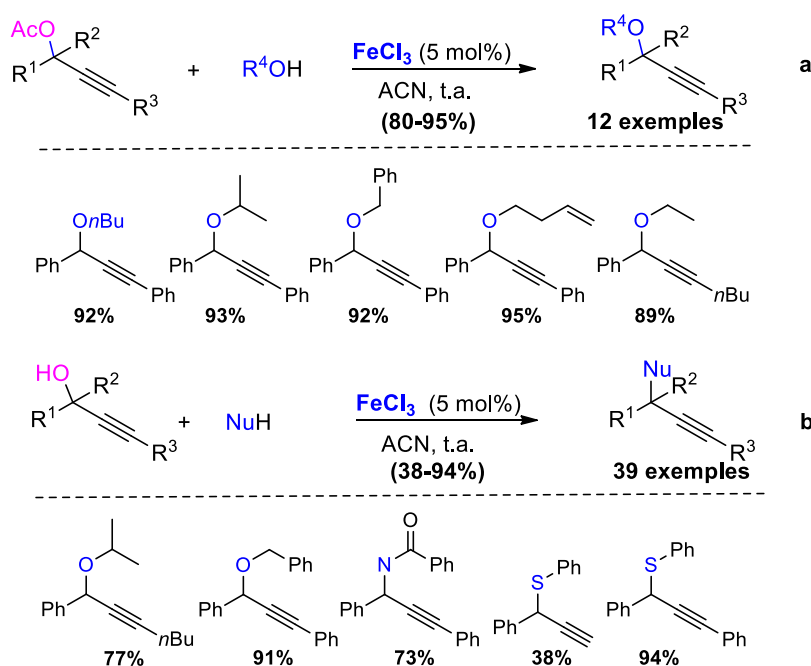


Schéma 25 : Préparation d'éthers propargyliques catalysée au fer

Ce type de réaction catalysée au fer a été également appliqué aux alcools propargyliques avec des hydroxylamines *N*-protégées pour la synthèse d'isoxazolines et d'isoxazoles substituées (Schéma 26).<sup>99,100</sup>

Dans une première étape, la substitution nucléophile du groupe hydroxy se produit en présence de chlorure de fer (III) comme catalyseur, formant ainsi une hydroxylamine propargylique intermédiaire. La réaction subséquente des hydroxylamines propargyliques protégées par un sulfonyle avec de la triéthylamine dans une procédure monotopie induit une fermeture de cycle et l'élimination de l'acide phénylsulfinique conduisant aux isoxazoles souhaitées.

Sur le plan mécanistique, il a été supposé que la réaction d'élimination se produit d'abord pour donner un intermédiaire 'oxime' qui subit finalement un processus de cyclisation. L'intermédiaire

<sup>97</sup> Zhan, Z.-P.; Liu, H.-J. *Synlett* **2006**, 2278-2280.

<sup>98</sup> Zhan, Z.-p.; Yu, J.-l.; Liu, H.-j.; Cui, Y.-y.; Yang, R.-f.; Yang, W.-Z.; Li, J.-p. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8298-8301.

<sup>99</sup> Debleds, O.; Dal, Z. C.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M.; Retailleau, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1991-1998.

<sup>100</sup> Debleds, O.; Gayon, E.; Ostaszuk, E.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 12207-12213.

hydroxylamine propargylique peut également être soumise à une cyclisation catalysée à l'or (III) en présence d'une quantité catalytique de pyridine. Dans ce cas, la réaction d'élimination a été supprimée et les isoxazolines ont été formées principalement avec des rendements élevés.

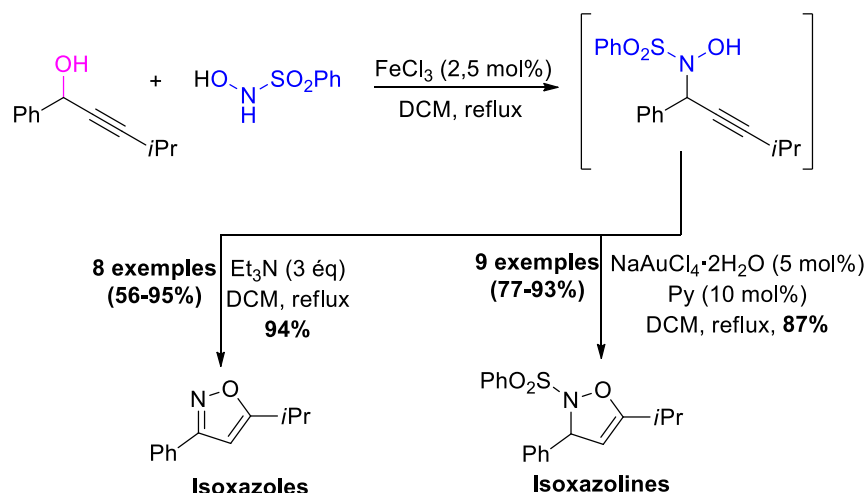


Schéma 26 : Synthèse d'isoxazolines et d'isoxazoles

L'utilisation d'une co-catalyse combinant le fer et le palladium (0) dans un processus monotope permet, suite à une séquence de substitution/cyclisation, d'aboutir aux 3,4,5-isoxazoles avec des bons rendements allant de 40 à 84% (Schéma 27).<sup>101</sup>

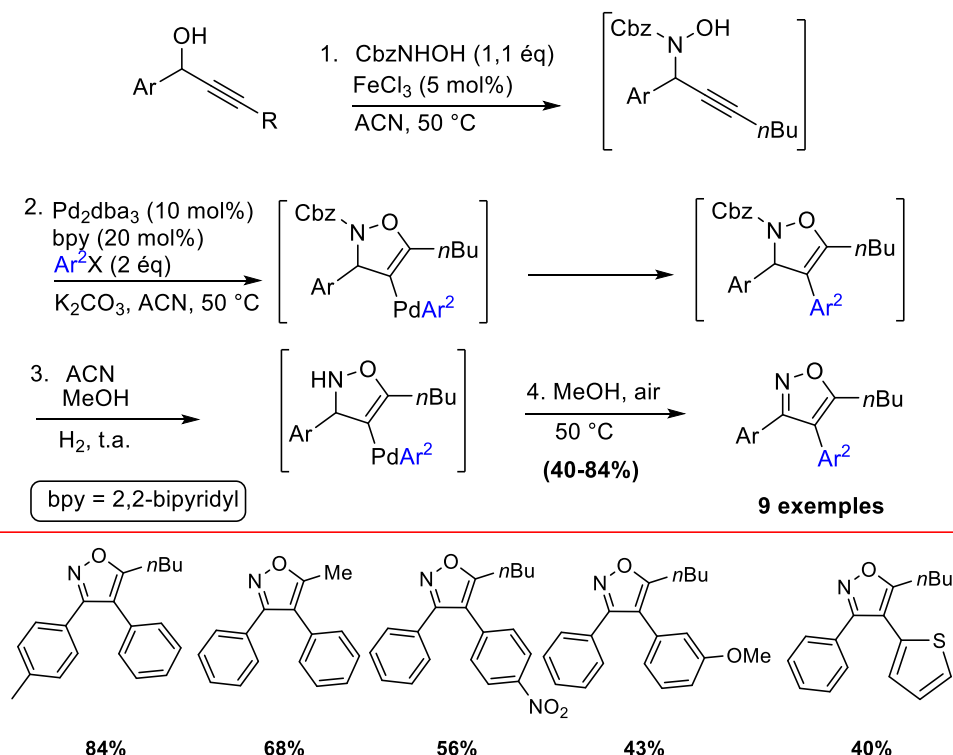


Schéma 27 : Préparation des 3,4,5- isoxazoles trisubstitués

Par analogie avec la réaction de propargylation des hydroxylamines *N*-protégées, les triazoles peuvent être employés comme nucléophiles. Ainsi, la réaction des triazoles avec des alcools

<sup>101</sup> Gayon, E.; Quinero, O.; Lemouzy, S.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6418-6421.

propargyliques 1-monosubstitués, en présence de quantités catalytiques de chlorure de fer (III) a fourni les produits correspondants (Schéma 28).<sup>102</sup> Les benzotriazoles donnent exclusivement une substitution sur l'azote *N*-1 (éq. **a**), alors que les 4-phényl-2*H*-1,2,3-triazoles conduisent principalement aux produits substitués sur l'azote *N*-2 (équa. **b**).

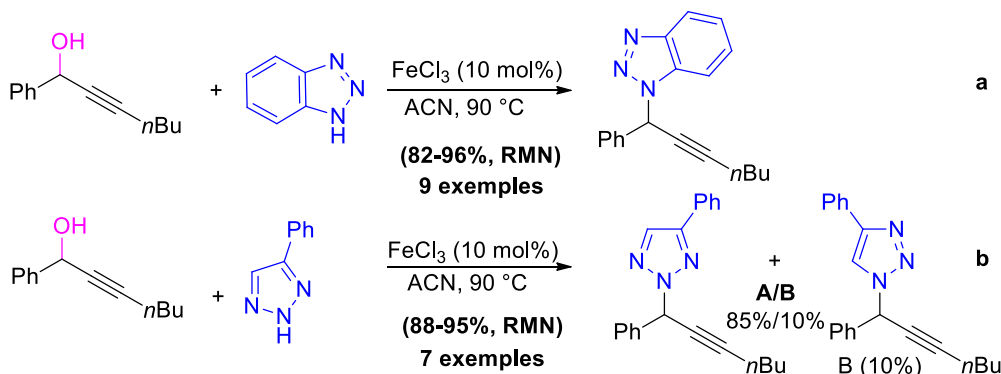


Schéma 28 : Utilisation des triazoles comme nucléophiles

Les mêmes auteurs ont montré que la réaction catalysée par le chlorure de fer (III) des triazoles avec des alcools propargyliques 1,1-disubstitués stériquement plus encombrés conduit à des allényltriazaolés (Schéma 29).<sup>103</sup> Le benzotriazole conduit quant à lui au 1-(allényl)-benzotriazole (équa. **a**), alors que le 2*H*-1,2,3-triazoles 4-substitué conduit à un mélange de *N*-2-allényl et *N*-1-allényl triazoles (équa. **b**).

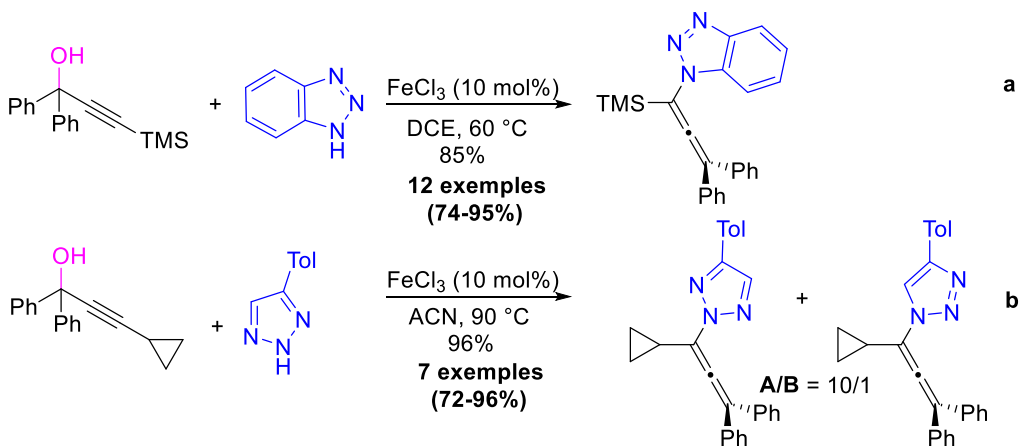


Schéma 29 : Utilisation des triazoles et des alcools propargyliques encombrés

#### ▪ Par des carbones nucléophiles

Par analogie avec les réactions avec des hétéroatomes nucléophiles, Zhan *et al.* ont décrit la substitution nucléophile d'alcools propargyliques catalysée par le chlorure de fer (III) avec des nucléophiles carbonés  $\pi$ -riches tels que les arènes, les hétéroarènes et des alcènes silylés (Schéma 30, équa. **a** et **b**).<sup>98</sup> Ainsi, l'utilisation par exemple de l'allyltriméthylsilane en tant que nucléophile avec des alcools a conduit aux énynes souhaitées avec un bon rendement à quelques rares exceptions (Schéma 30, équa. **b**).

<sup>102</sup> Yan, W.; Wang, Q.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3308-3311.

<sup>103</sup> Yan, W.; Ye, X.; Weise, K.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3521-3523.

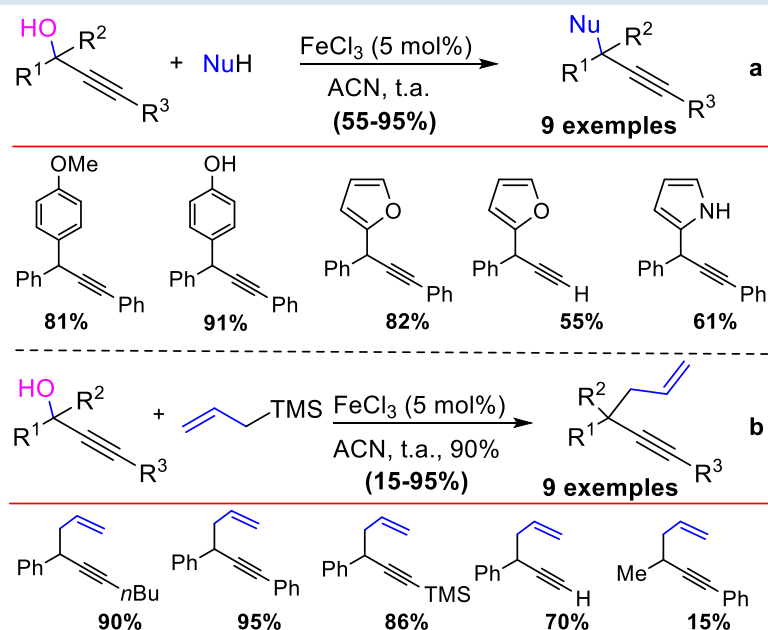
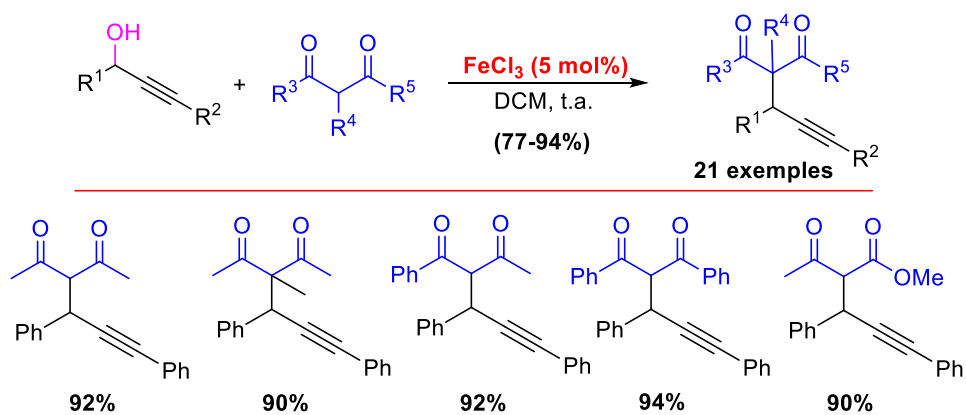


Schéma 30 : Action des arènes et des hétéroarènes sur des alcools propargyliques

Jana et ses collaborateurs ont démontré la faisabilité d'une réaction  $\text{S}_{\text{N}}2$  d'alcools propargyliques avec des composés  $\beta$ -dicarboxyles catalysée au fer. La réaction s'est déroulée dans des conditions douces et a permis d'obtenir les produits souhaités avec des rendements élevés (Schéma 31).<sup>104</sup>

Schéma 31 : Action des composés  $\beta$ -dicarboxyles sur d'alcools propargyliques

Zhan et ses collaborateurs<sup>105</sup> ont traité des alcools propargyliques avec des alcynylsilanes dans le nitrométhane en présence des quantités catalytiques de chlorure de fer (III). Ce protocole a conduit à une série de 1,4-diynes avec des bons rendements (Schéma 32).

<sup>104</sup> Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. *Synth. Commun.* **2010**, *41*, 243-254.

<sup>105</sup> Lin, M.; Chen, X.-l.; Wang, T.; Yan, P.; Xu, S.-x.; Zhan, Z.-P. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 111-113.

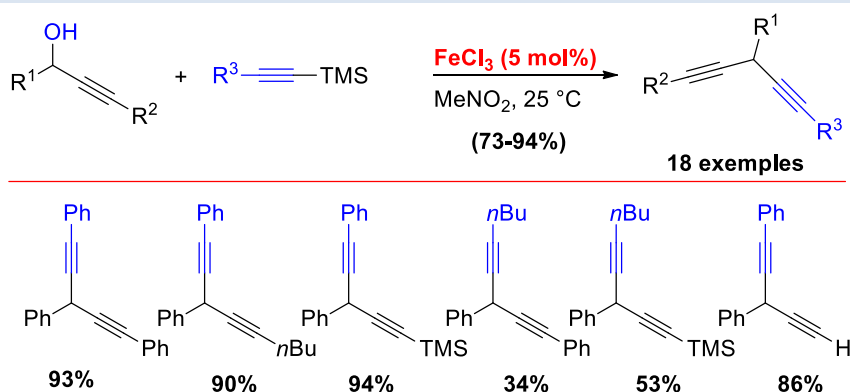


Schéma 32 : Réaction des alcynylsilanes avec d'alcools propargyliques

### 3. Evaluation de la catalyse au fer dans la chimie des ions *N*-acyliminiums : Résultats

#### 3.1 Réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation

##### 3.1.1 Evaluation de la catalyse au fer dans une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation

La première partie de ce chapitre sera consacrée à l'évaluation des propriétés oxophiles des complexes de fer et particulièrement leur capacité à promouvoir la formation des ions *N*-acyliminiums, intermédiaires clés pour nos réactions cibles.

Dans ce contexte nous avons envisagé d'évaluer les sels de fer (II) et de fer (III) dans différentes réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations intermoléculaires et intramoléculaires à partir de différents *N,O*-acétals de type **A** et **C** qui après une substitution nucléophile pourraient conduire aux produits **B** et **D** (Schéma 33).

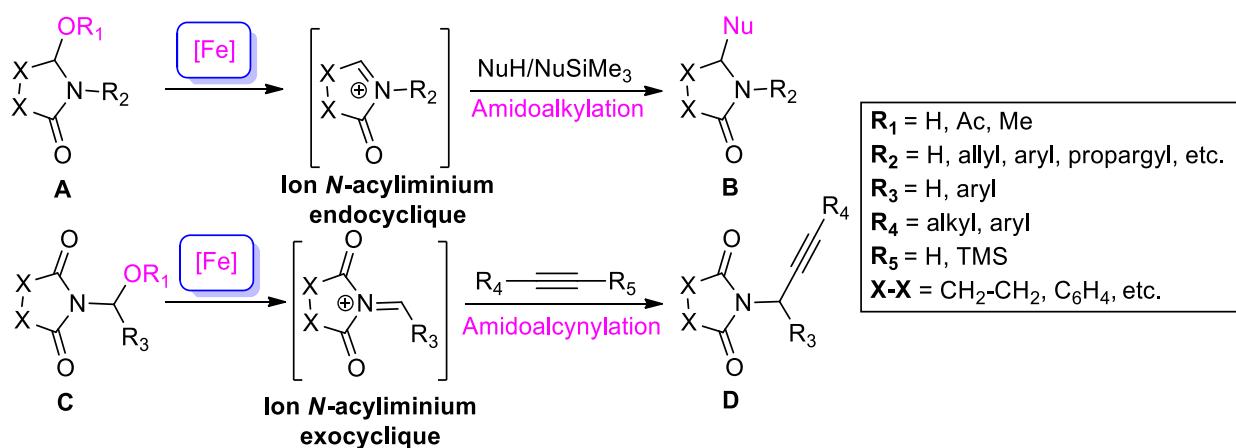
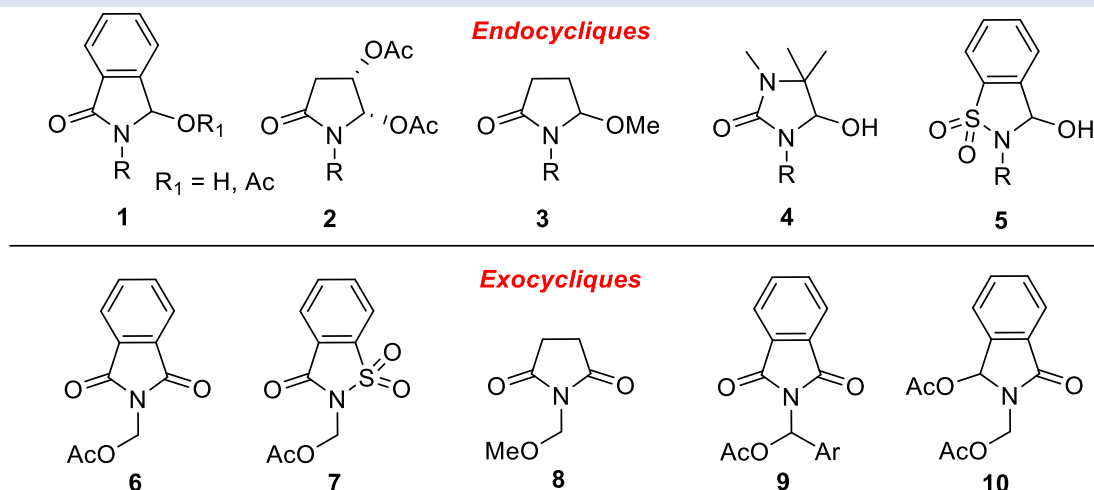


Schéma 33 : Schéma général d'amidoalkylation catalysée au fer

Les principaux types de *N,O*-acétals cycliques explorés dans notre étude sont représentés ci-dessous sous leurs formes alcoxy-, acétoxy- et hydroxylactame (Figure 1).

Figure 1 : Précurseurs des ions *N*-acyliminium envisagés

### 3.1.1.1 Recherche du catalyseur

Nous avons choisi le substrat **1b.1** ( $R_1 = \text{Ac}$ ) pour nos séquences d'amidoalkylation. Ce substrat a été préparé à partir du phthalimide en 3 étapes<sup>1</sup> :

- benzoylation du phthalimide en milieu basique
- réduction sélective de l'un des carbonyles par  $\text{NaBH}_4$
- acétylation de l'hydroxylactame obtenu avec l'anhydride acétique dans les conditions classiques

Ce travail a débuté par l'étude de la capacité de différents catalyseurs au fer [ $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeI}_2$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ] à activer efficacement la génération d'ions *N*-acyliminium. Pour évaluer cette capacité lors d'une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation nous avons choisi le dérivé du phthalimide **1b.1**, comme substrat modèle et l'allyltriméthylsilane comme nucléophile externe (Schéma 34).

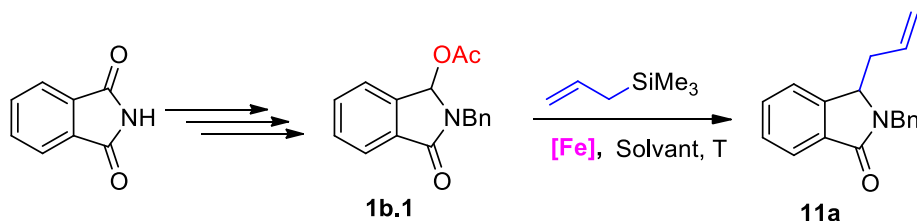
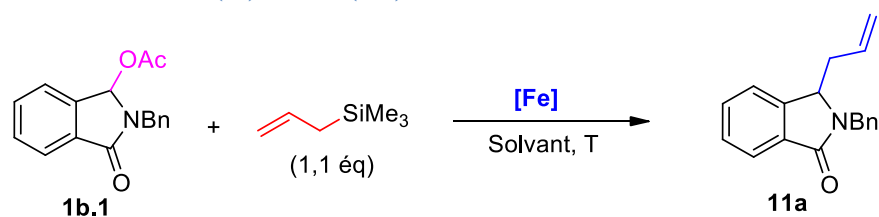


Schéma 34 : Optimisation de la réaction d'amidoalkylation catalysée au fer

Au cours de cette première partie, les divers paramètres (nature du solvant, nature du catalyseur et quantité du catalyseur) impliqués dans la réaction d'amidoalkylation ont été évalués et l'essentiel de nos résultats obtenus sont réunis dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Evaluation de fer (II) et fer (III) dans une réaction modèle d' $\alpha$ -amidoalkylation

Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant	Temps	Rendement (%)
1	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (5)	DCM ou ACN	24 h	pas de conversion
2	FeI <sub>2</sub> (5)	DCM ou ACN	24 h	
3	Fe(OTf) <sub>2</sub> (5)	DCM ou ACN	24 h	
4	AgOTf (5)	DCM ou ACN	24 h	
5	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (5)	DCM ou DCE	30 min	95
6		ACN	2 h	pas de conversion
7	Fe(OTf) <sub>3</sub> (5)	DCM ou DCE	10 min	97
8		ACN	2 h	74
9	FeCl <sub>3</sub> (5)	DCM ou DCE	20 min	97
10	Fe(OTf) <sub>3</sub> (2)	DCM ou DCE	50 min	92

Les premiers essais de cette étude ont été réalisés avec les sels de fer (II) non activés de type FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, FeI<sub>2</sub>. Ces catalyseurs n'ont pas permis d'isoler le produit escompté (Tableau 1, entrées 1 et 2) et seul l'acétoxy lactame de départ a été récupéré et ceci quelques soient les conditions opératoires utilisées. Le même résultat a été observé avec le sel de fer (II), activé cette fois-ci par le triflate (Tableau 1, entrée 3). L'échec de la réaction en présence du fer (II), nous a amené à évaluer le fer (III), connu pour être plus acide que les acides de Lewis analogues issus du fer (II). A notre grande satisfaction, ces catalyseurs ont permis d'isoler l'adduit de Mannich **11a** souhaité avec des excellents rendements allant de 74 à 97% (Tableau 1, entrées 5, 7-10).

L'utilisation de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (5 mol%, DCM ou DCE, 50 °C, 30 min) conduit à l'adduit souhaité **11a** avec un excellent rendement de 95%. En revanche aucune conversion n'a été observée en présence de l'acétonitrile, solvant usuel pour des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation. Ce résultat est curieux au vu des résultats observés au cours de nos études antérieures. En effet, nous avons observé à maintes reprises que l'acétonitrile accélère généralement les réactions d'amidoalkylations de nucléophiles silylés ou neutres catalysées par le TIPSOTf et Tf<sub>2</sub>NH. Il existe même plusieurs cas où les réactions fonctionnent beaucoup mieux, voire exclusivement dans l'acétonitrile. L'insuccès de cette réaction dans l'acétonitrile est probablement dû à la faible oxophilie du catalyseur hydraté et à une coordination du fer avec l'acétonitrile qui joue le rôle d'une base de Lewis.

Avec le chlorure de fer (III) pur (99%), la réaction devient plus rapide (20 min vs 30 min) et l'adduit souhaité est à nouveau isolé avec un excellent rendement (Tableau 1, entrée 9, 97%). Il faut signaler que de nouveau aucune conversion n'a été observée en présence de l'ACN.

A notre grande satisfaction, la réaction avec le triflates comme contre ion non liant dans le complexe cationique Fe(OTf)<sub>3</sub>, s'est révélée très efficace dans les trois solvants (DCM, DCE et ACN). Ce catalyseur (5 mol%) a permis d'isoler l'adduit de Mannich **11a** souhaité avec d'excellents rendements, 97% (DCM, DCE) et 74% (ACN) respectivement (Tableau 1, entrées 7-8). La diminution de la charge de catalyseur jusqu'à 2 mol% n'affecte pas la réaction et le composé **11a** a été isolé avec un rendement comparable (92 vs 97%) (Entrée 10).

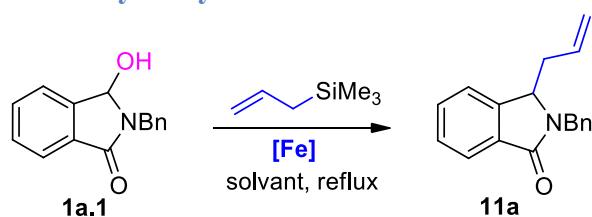
### 3.1.1.2 Evaluation des hydroxylactames dans une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation

Dans le paragraphe bibliographique de ce début de chapitre, nous avons discuté de différents travaux portant sur les substitutions nucléophiles à partir des alcools  $\pi$ -activés catalysées par des sels de fer. Ces transformations sont avantageuses en termes d'économie d'étapes et d'atomes puisque l'étape de pré-activation de l'électrophile, souvent sous la forme d'une acylation ou d'une étherification, est évitée. Ainsi, lorsque le nucléophile carboné utilisé est de type C-H, l'unique sous-produit libéré est une simple molécule d'eau.

La stratégie de synthèse étant validée, nous avons souhaité améliorer l'efficacité et le profil environnemental de la méthode de synthèse de ces adduits en mettant au point des conditions réactionnelles permettant d'utiliser directement les hydroxylactames comme substrats de départ et de supprimer ainsi l'étape d'activation (sous forme acétate) préalable. L'ensemble de ces résultats très positifs est rassemblé dans le [Tableau 2](#) ci-dessous.

Nous avons commencé notre étude par l'évaluation de trois catalyseurs  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3$  et  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  dans l'allylation du dérivé du phthalimide **1a.1**, considéré sous sa forme hydroxylactame. Celui-ci est le substrat le moins réactif de toute la gamme des *N,O*-acétals testés au laboratoire dans des réactions intermoléculaires catalytiques.

**Tableau 2 : Evaluation de l'hydroxylactame 1a.1 dans une réaction d'  $\alpha$ -amidoalkylation**



Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Solvant	Nu (ég)	Temps	Rendement (%)
1	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	DCM	1,6	2 h	<b>90</b>
2		DCE	1,1	45 min	<b>94</b>
3	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$	DCM	1,4	30 min	<b>97</b>
4		DCE	<b>1,1</b>	<b>5 min</b>	<b>99</b>
5	$\text{FeCl}_3$	DCM	1,4	15 min	<b>95</b>
6		DCE	1,1	10 min	<b>97</b>

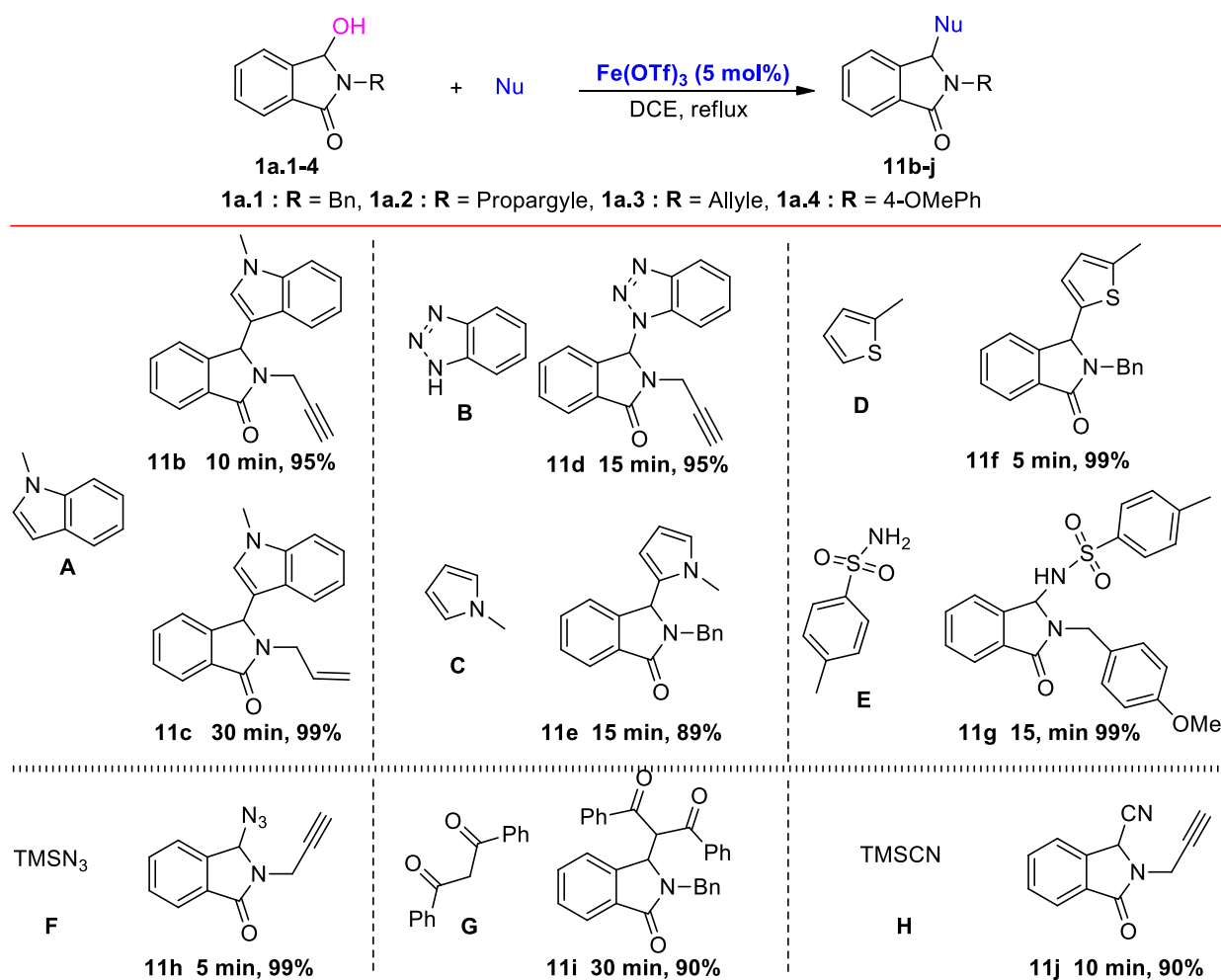
Dans un premier temps nous avons évalué  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans le DCM au reflux. Le produit souhaité **11a** a été obtenu avec un rendement de 90% après deux heures de réaction ([Tableau 2](#), entrée 1). L'utilisation du DCE à la place de DCM nous a permis d'isoler le produit escompté **11a** avec un rendement de 94% en seulement 45 minutes ([Tableau 2](#), entrée 2). L'emploi du  $\text{FeCl}_3$  permet d'améliorer nettement la cinétique de la réaction qui passe de 2 h à 15 min dans le DCM et de 45 min à 10 min dans le DCE. Dans ces conditions, le produit souhaité a été obtenu avec de très bons rendements de 95% et 97%, respectivement ([Tableau 2](#), entrées 5 et 6). Il convient de remarquer que la réaction s'est avérée nettement plus rapide avec  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ . Ce résultat est conforme à nos précédents résultats obtenus par des contre ions comme  $\text{OTf}^-$ . Dans ces conditions, le produit recherché a été isolé avec un excellent rendement de 99% et en seulement 5 min de réaction ([Tableau 2](#), entrée 4).



### 3.1.1.3 Généralisation

Afin d'élargir notre stratégie à d'autres nucléophiles, nous avons appliqué les conditions optimales, établies pour l'allyltriméthylsilane (5 mol% de  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ , DCE), à un certain nombre de nucléophiles aromatiques et non aromatiques tels que le dibenzoylméthane, le 2-méthyl thiophène, le *N*-méthyl indole et le *N*-méthyl pyrrole. Là aussi la réaction a bien fonctionné et a conduit aux produits recherchés **11b-j** avec de bons rendements.

**Tableau 3 : Evaluation d'hydroxylactames 1a.1-4 dans une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation**



Les résultats présentés dans le **Tableau 3** ci-dessus, montrent que notre approche est compatible avec ces différents nucléophiles et conduit aux produits souhaités **11b-j** avec de très bons rendements allant de 89 à 99%. Les bons rendements 95 et 99% de la réaction avec le *N*-méthyl indole sont conformes à nos attentes compte tenu de la forte nucléophilie intrinsèque de ce composé (**Tableau 3**). Notons que cette transformation est plus lente (30 min) dans le cas d'un substrat protégé, sur l'azote, par un groupement allyle *versus* un groupement propargylique (10 min). Cette différence de vitesse est probablement due à une double complexation du cation fer avec la triple liaison et le groupement hydroxy favorisant le départ de ce dernier. L'introduction d'un motif benzotriazole,<sup>106</sup> a pu être effectuée avec succès. Elle a conduit à l'adduit souhaité **11d**

<sup>106</sup> A. Thangadurai, M. Minu, S. Wakode, S. Agrawal, B. Narasimhan, *Med. Chem. Res.* **2012**,21,1509-1523.

avec un rendement de 95% en seulement 15 min. Notons que la même transformation s'effectue moyennant des conditions plus drastiques (2 h au reflux de l'ACN) lorsque AuOTf est utilisé comme catalyseur. Ce résultat est un argument supplémentaire justifiant notre choix d'utiliser des catalyseurs à base de fer. La réaction avec le *N*-méthyl pyrrole s'est avérée totalement régiosélective, car malgré la possibilité d'une attaque en position C-3, on observe uniquement le produit **11e** issu d'une attaque en position C-2 avec un rendement 89%. Avec le 2-méthyl thiophène comme nucléophile, le produit de Friedel-Crafts **11f** a été isolé avec un rendement quantitatif (99%). L'utilisation de dibenzoylméthane **G** comme nucléophile nous a permis d'accéder au produit escompté **11i** avec un rendement de 90% après 30 min de réaction. L'utilisation de cyanure de triméthylsilyle comme nucléophile a donné le produit **11j** avec un rendement de 90% après uniquement 10 minutes de réaction.

### 3.2 Réaction d'alcynylation

Après avoir démontré la capacité des sels de fer (III) à catalyser efficacement des réactions d'amidoalkylation d'ions *N*-acyliminiums par différents nucléophiles, nous allons dans une deuxième partie de ce chapitre décrire les premières réactions d'alcynylation d'ions *N*-acyliminiums catalysées au fer.

Différents *N,O*-acétals, endocycliques de type **A** et exocycliques de type **B**, ont été utilisés comme substrats de départ pour réaliser cette étude (Schéma 35). Notre choix s'est porté sur ce type de réaction car outre le fait que les alcynes sont des motifs très présents dans les produits naturels et les composés bioactifs, l'introduction d'une triple liaison dans des composés organiques, permet la réalisation de différentes transformations chimiques, monotopes ou non, pouvant conduire à des molécules plus élaborées. En termes d'applications et une fois la procédure expérimentale bien maîtrisée, ces réactions ont été par la suite valorisées selon trois axes de carbo-fonctionnalisation (hydratation, cycloaddition [2+2+2] et hydroarylation). Le premier axe implique la mise au point de cascades réactionnelles de type alcynylation /hydratation énantiosélective permettant un accès en une seule étape à des nouveaux adduits carbonylés (Schéma 35).

Dans une première phase, nous allons détailler les conditions optimales de nos réactions d'alcynylations catalysées au fer. Et dans une deuxième phase, les résultats issus de la première phase, dédiée à la mise au point de cascades réactionnelles de type alcynylation/hydratation permettant un accès en une seule étape à des nouveaux adduits carbonylés, seront rapportés (Schéma 35).

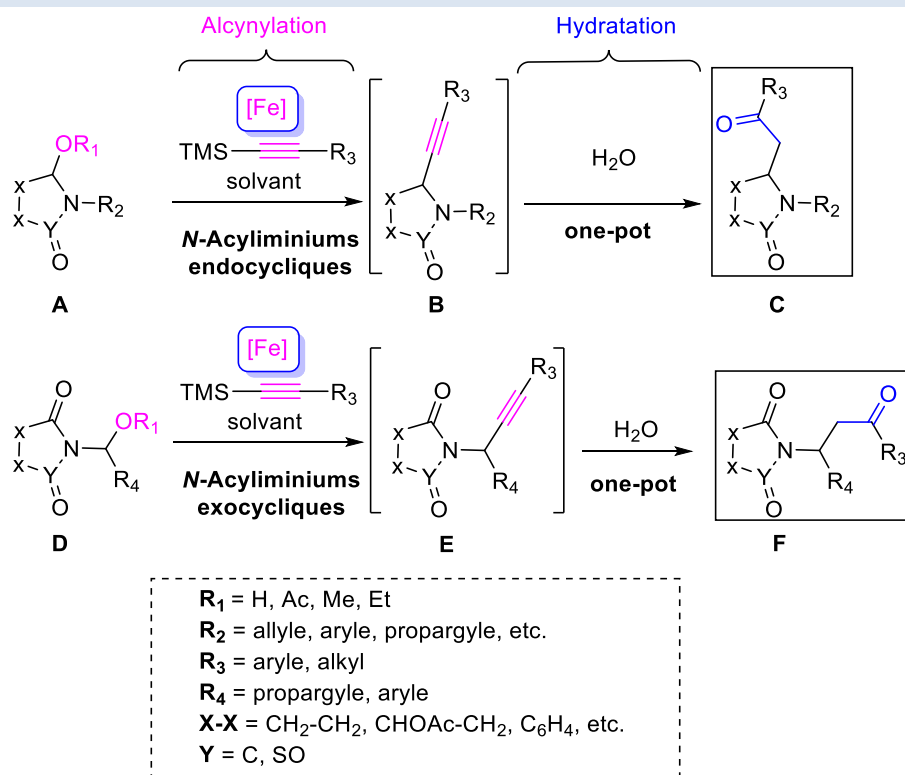


Schéma 35 : Réactions d'alcynylations cibles

Avant de détailler nos propres travaux, ce paragraphe démarre par une description de l'état de l'art en matière d'alcynylation d'ions *N*-acyliminiums.

### 3.2.1 Aperçu bibliographique sur la réaction d'alcynylation des ions *N*-acyliminiums

Contrairement à la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation des substrats *N,O*-acétaliques par différents nucléophiles (allyltriméthylsilanes, éthers d'énol silylés, nitriles, composés à méthylène actif, composés (hétéro)aromatiques, etc.), il existe relativement peu de travaux traitant de la réaction d'alcynylation d'ions *N*-acyliminiums.

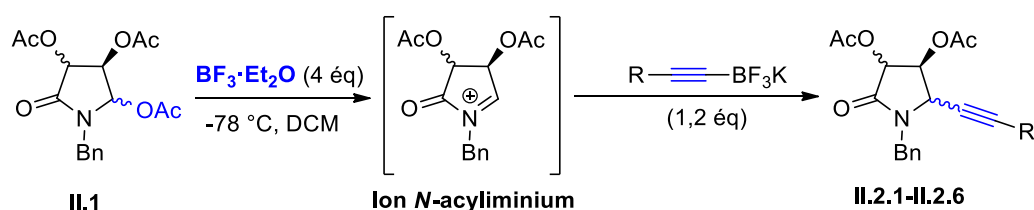
Après les premières contributions des groupes de Batey et Pyne sur le développement de réactions d'addition d'alcényl à des précurseurs d'ions *N*-acyliminiums sous l'action d'acide de Lewis,<sup>107</sup> Vieira et son équipe,<sup>108</sup> ont rapporté la première réaction d'addition stéréosélective d'alcynyltrifluoroborates à des dérivés d'acide tartrique, précurseurs d'ions *N*-acyliminiums endocycliques (Tableau 4).

Les auteurs ont montré que l'utilisation de 4 équivalents de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  comme acide de Lewis était nécessaire pour atteindre un haut niveau de réactivité. Ces conditions optimales de la réaction ont ensuite été appliquées à différents alcynyltrifluoroborates de potassium (Tableau 4).

Dans ces conditions, la réaction d'alcynylation a bien fonctionné et a donné les produits d'alcynylation avec de bons rendements allant de 65 à 83%. A noter qu'un niveau élevé de diastéréoselection, en faveur de l'adduit *cis*, a été observé.

<sup>107</sup> (a) Batey, R. A.; Mackay, B. D.; Santhakumar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5075-5076. (b) Morgan, I. R.; Yazici, A.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1409-1419.

<sup>108</sup> Vieira, A. S.; Ferreira, F. P.; Fiorante, P. F.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3306-3314.

Tableau 4 : Ajout d'organotrifluoroborates de potassium aux ions *N*-acyliminiums

Entr\u00e9e	Nucl\u00e9ophile	Produit	Ratio (Syn/Anti)	Rdt (%)
1	Ph-C\u2264-BF <sub>3</sub> K	 II.2.2	90/10	73
2	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C\u2264-BF <sub>3</sub> K	 II.2.3	70/30	83
3	MeOCH <sub>2</sub> -C\u2264-BF <sub>3</sub> K	 II.2.4	80/20	78
4	6-CH <sub>3</sub> O-C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> -C\u2264-BF <sub>3</sub> K	 II.2.5	70/30	71
5	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C\u2264-BF <sub>3</sub> K	 II.2.6	70/30	65

Concernant le m\u00e9canisme de la r\u00e9action, la n\u00e9cessit\u00e9 d'une activation acide de Lewis soutient fortement la formation des ions *N*-acyliminiums dans la r\u00e9action. Bas\u00e9 sur les r\u00e9sultats d\u00e9crits par Kaufmann *et al.*,<sup>109</sup> il est connu que BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> peut \u00e9galement r\u00e9agir avec le potassium organotrifluoroborate pour donner le difluorure organoborane qui est \u00e9galement un acide de Lewis capable d'activer l'h\u00e9miaminal et g\u00e9n\u00e9rer *in fine* un iminium et une esp\u00e8ce nucl\u00e9ophile (Sch\u00e9ma 36). Ainsi, le nucl\u00e9ophile actif pourrait aussi potentiellement \u00eatre l'esp\u00e8ce R<sup>1</sup>-BF<sub>2</sub> correspondante.

Sch\u00e9ma 36 : G\u00e9n\u00e9ration de l'esp\u00e8ce R<sup>1</sup>-BF<sub>2</sub>

Dans des conditions similaires, les *cis*-hydroxyalkynes II.4.a-b ont \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9s par des r\u00e9actions entre l'h\u00e9miaminal II.3.a d\u00e9riv\u00e9 de l'(s)-acide malique et le potassium alcynyl-trifluoroborates avec de bons rendements et une haute diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9-*cis* (Sch\u00e9ma 37).<sup>110</sup> La

<sup>109</sup> Bir, G.; Schacht, W.; Kaufmann, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 340, 267-271.

<sup>110</sup> Jury, J. C.; Swamy, N. K.; Yazici, A.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5523-5527.

réaction avec la *N*-Cbz-4,5-dihydroxypyrrolidine **II.3.b** conduit au produit souhaité sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères *cis/trans* (73/27) **II.4.c** avec un rendement élevé de 89%. L'extension de la méthode aux cycles à six chaînons semble plus difficile à réaliser en raison de la formation compétitive d'un sous-produit résultant d'une réaction de Ritter. Par exemple, l'alcynylation de l'hémiacétal **II.3.c** a donné le produit **II.4.d** attendu sous forme *cis* avec seulement un rendement isolé de 33% avec une diastéréosélectivité totale en faveur du diastéréoisomère *cis* (*cis/trans* 100/0). Le profil stéréochimique de la réaction dans ce dernier cas a été expliqué par la formation d'un intermédiaire boronaté **A**. Celui-ci impliquant le groupe hydroxyle libre du substrat facilite le transfert du même côté que OH du groupe alcynure comme montré dans l'intermédiaire **A** (Schéma 37).

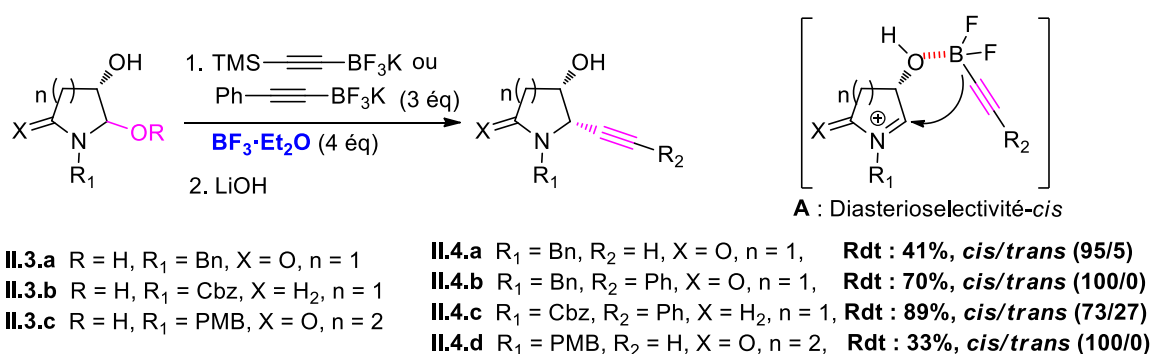


Schéma 37 : Synthèse d'alcynes *cis*-β-hydroxy **II.4.a-d**

Lorsque les réactions ont été réalisées à partir des acétoxy lactames **II.5.a-c** (dérivés issus de l'acide malique), de bons rendements et des diastéréosélectivités *trans* élevées ont été obtenues (Schéma 38).

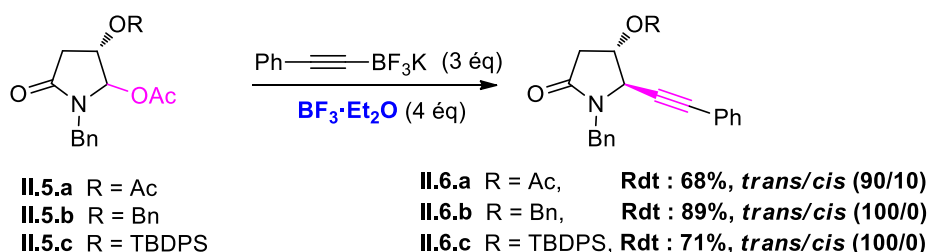


Schéma 38 : Synthèse d'alcynes *trans*-β-hydroxy **II.6.a-c**

### 3.2.1.1 L'alcynylation catalysée par Zn(OTf)<sub>2</sub>

La réaction d'alcynylation des *N,O*-acétals a également été évaluée à l'aide de complexes de zinc qui constituent une classe de réactifs organométalliques bien connus pour leur compatibilité avec un large éventail de groupes fonctionnels.<sup>111</sup> Pilli *et al.*<sup>112</sup> ont testé la capacité du triflate de zinc Zn(OTf)<sub>2</sub> à promouvoir la formation d'ions *N*-acyliminiums, puis leur piégeage *in situ* par différents nucléophiles (Schéma 39).

Au cours de cette étude, il a été constaté que l'utilisation de 1,2 équivalents de triflate de zinc (Zn(OTf)<sub>2</sub>) comme acide de Lewis permet l'addition nucléophile de l'allyltriméthylsilane ou de

<sup>111</sup> Knochel, P.; Millot, N.; Rodriguez, A. L.; Tucker, C. E. *Org. React.* **2001**, 58, 417-431.

<sup>112</sup> Pilli, R.A.; Robello, L.G. *Synlett*, **2005**, 15, 2297-2300.

l'éther d'énol silylé aux ions *N*-acyliminiums cycliques donnant les produits correspondants **II.8.a-h** avec de bons rendements.

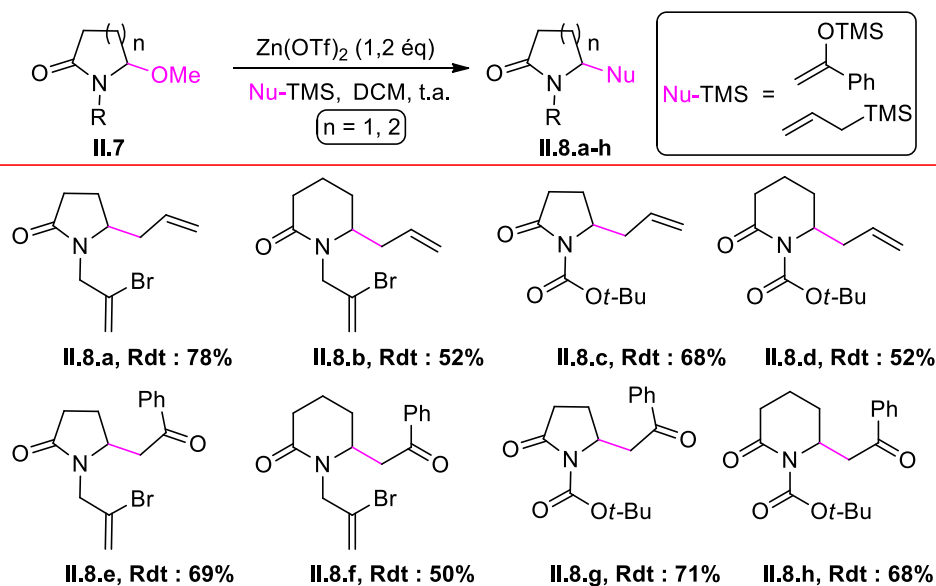


Schéma 39 : Amidoalkylation catalysée par  $\text{Zn(OTf)}_2$

Les auteurs ont également évalué la capacité du triflate de zinc à promouvoir la formation des adduits propargyliques. Il a été démontré que le traitement d'un mélange de *N,O*-acétals et d'acétylène en présence du  $\text{Zn(OTf)}_2$  dans un mélange de toluène-DCM en présence de la  $\text{Et}_3\text{N}$  et TMEDA permet de conduire aux produits escomptés **II.10.a-h** avec des rendements allant de 48 à 69% (Schéma 40).

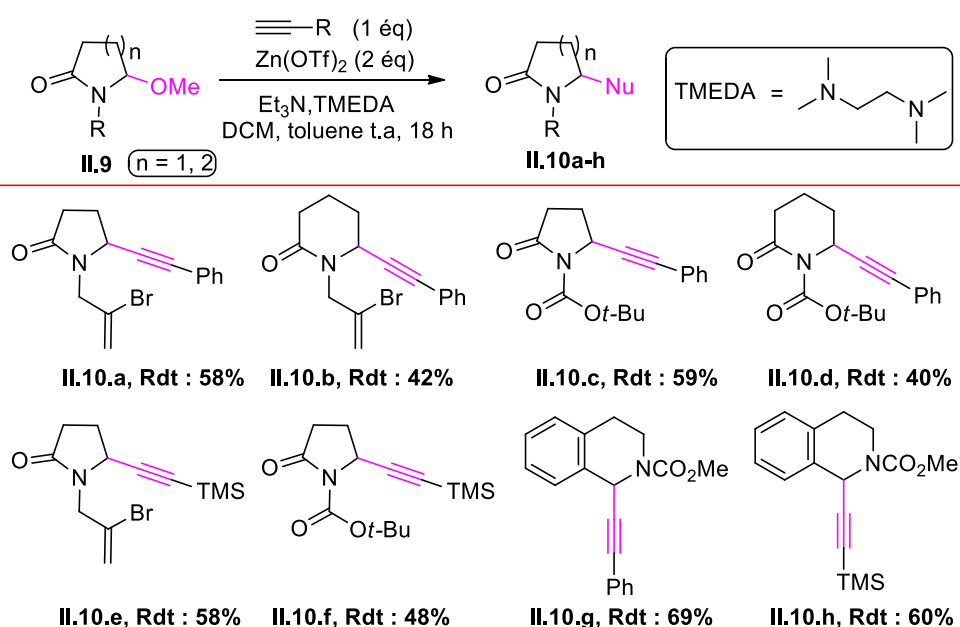


Schéma 40 : Catalyse au  $\text{Zn(OTf)}_2$

### 3.2.1.2 L'alcynylation catalysée par CuBr

Les sels de cuivre (I), tels que CuBr etc., ont également été décrits pour catalyser efficacement les alcynylation des *N,O*-acétals. Li *et al.*<sup>113</sup> ont développé des réactions de couplage efficaces en utilisant des alcynes terminaux avec les *N*-carbamates dérivés de la pyrrolidine ou des substrats acycliques de type  $\alpha$ -sulfonyl *N*-acylamine en présence de 2 à 3 équivalents de CuBr dans l'eau (Schéma 41). Dans ces conditions, les dérivés de la propargylamine résultants ont été obtenus avec de rendements allant de 58 à 81%.

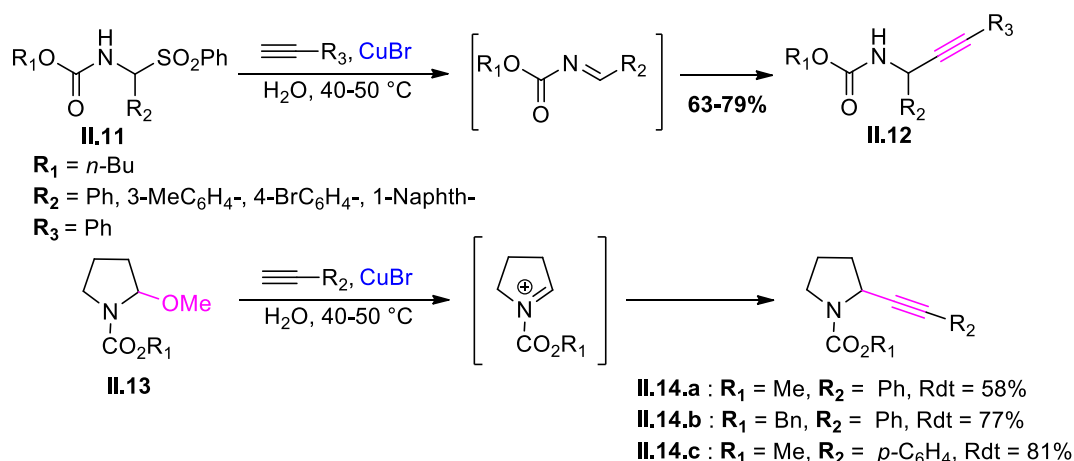


Schéma 41 : Addition d'alcynes terminaux aux *N*-acylimines et aux ions *N*-acyliminiums

### 3.2.1.3 L'alcynylation catalysée par le TMSOTf

La réaction d'alcynylation des *N,O*-acétals dérivés de la pipéridine est souvent plus difficile que la réaction avec les dérivés de la pyrrolidine et à ce titre, elle a attiré l'intérêt de nombreux groupes de recherches.<sup>114</sup> Un travail intéressant a été rapporté par Royer *et al.*<sup>115</sup> Ces auteurs ont développé une méthode d'alcynylation stéréosélective des dérivés  $\alpha$ -méthoxy *N*-sulfinyl-pipéridine **II.15** en utilisant un nucléophile organoaluminium (Schéma 42).

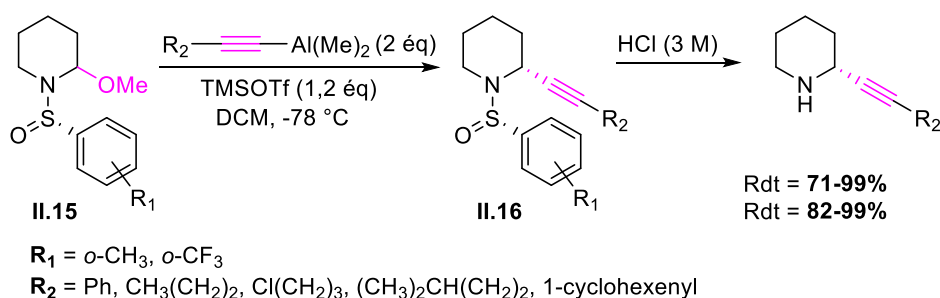


Schéma 42 : La réaction d'alcynylation des dérivés de pipéridine

L'espèce *N*-sulfinyliminium est formée *in situ* par addition d'une quantité stoechiométrique du TMSOTf comme acide de Lewis au composé méthoxy **II.15**. L'ajout de diméthylalcyne-aluminium a permis la formation des produits alcynylés **II.16** avec de bons rendements et une

<sup>113</sup> Zhang, J.; Wei, C.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731-5733.

<sup>114</sup> (a) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239. (b) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109-1117. (c) Bailey, W. F.; Beak, P.; Kerrick, S. T.; Ma, S.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1889-1896.

<sup>115</sup> Turcaud, S.; Sierecki, E.; Martens, T.; Royer, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4882-4885.

diastéréosélectivité très élevée. La déprotection de la fonction amine sous conditions acide a conduit aux propargylamines correspondantes avec des rendements allant jusqu'à 99%.

### 3.2.1.4 L'alcynylation catalysée à l'or

La réaction d'alcynylation des ions *N*-acyliminiums a été développée récemment dans notre laboratoire par Dalla *et al.*<sup>71</sup> Ces auteurs ont développé la première réaction d'alcynylation catalytique de *N,O*-acétals utilisant des alcynes silylés en présence des catalyseurs à base d'or (1-10% molaire).

La réaction fonctionne dans des conditions douces et fournit un large panel d'alcynes avec des rendements allant de 69 à 99% (Schéma 43).

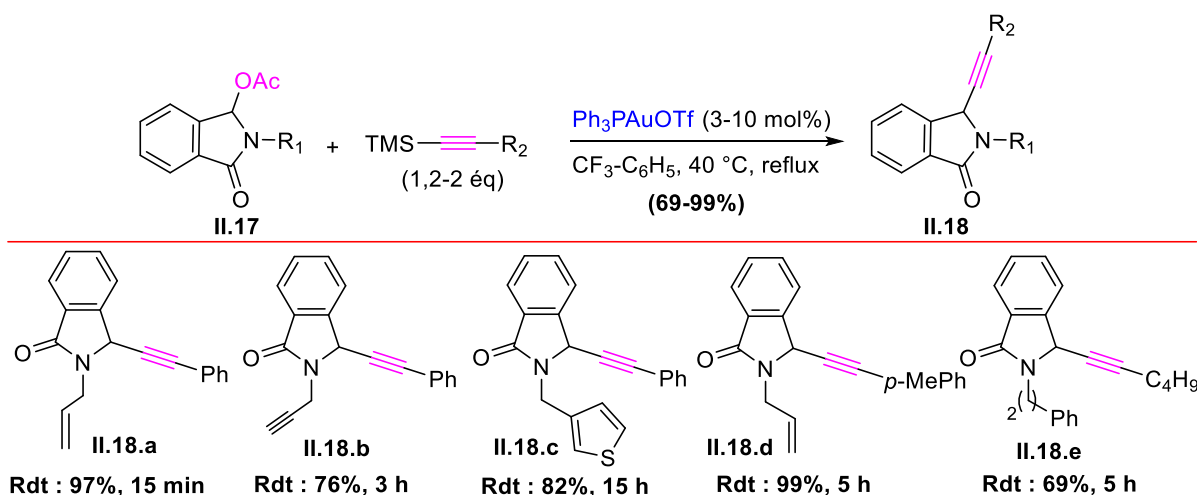


Schéma 43 : Alcynylation de *N,O*-acétal catalysée à l'or (I)

Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel basé sur une co-catalyse de type silyle-or (I) (Schéma 44).

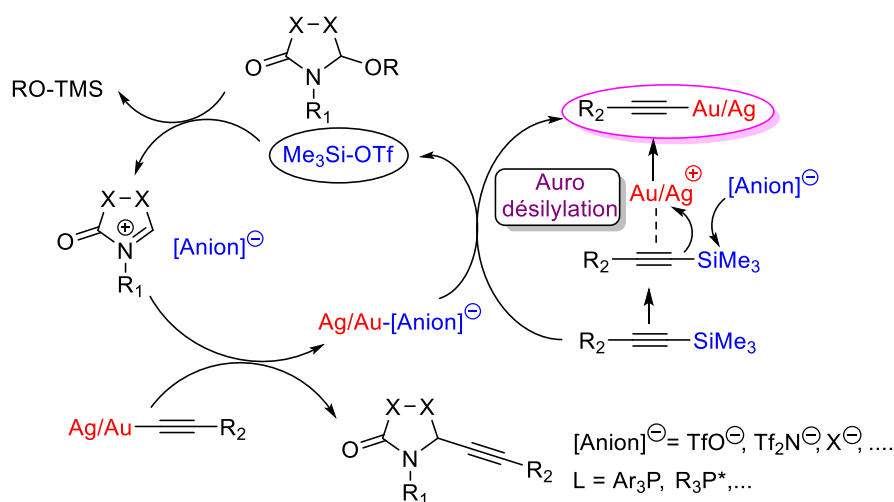


Schéma 44 : Mécanisme de la catalyse silyle-or(I) via l'alcynylation



### 3.2.1.5 L'alcynylation catalysée par des complexes de Cuivre

Récemment, une alcynylation énantiosélective, catalysée au cuivre, d'ions iminiums cycliques non stabilisés a été développée par Watson et ses collaborateurs.<sup>116</sup>

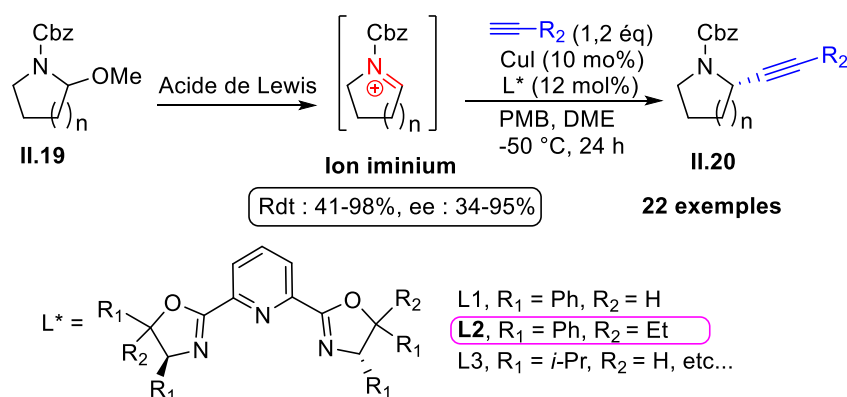


Schéma 45 : Alcynylation d'ions iminiums catalysée par le cuivre

Cette nouvelle méthode permet d'utiliser des ions iminiums cycliques générés *in situ* à partir d'éthers méthyliques hémiaminiques **II.19**. Ces ions iminiums formés ont été par la suite transformés en amines cycliques  $\alpha$ -alcynylées hautement énantioenrichies **II.20** (Schéma 45). Différents ligands ont été utilisés lors de cette étude. Les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus avec des ligands de type L2.

### 3.2.2 Réaction d'alcynylation à partir de *N,O*-acétals : Résultats

L'analyse de l'ensemble de ces travaux montre que ces réactions souffrent de certains inconvénients tels que la nécessité de plusieurs étapes pour préparer les matières premières, des conditions de réaction drastiques, et l'utilisation d'une grande quantité d'un acide de Lewis toxique tel que Zn(OTf)<sub>2</sub> ou BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>.

Comme susmentionné, la première alcynylation catalytique de *N,O*-acétals utilisant des catalyseurs à base d'or,<sup>71</sup> a été récemment rapporté dans notre laboratoire par le groupe du professeur Dalla. Malgré l'élégance et l'efficacité de cette méthodologie de synthèse, plusieurs limitations existent :

- ✓ La méthode repose sur l'utilisation de substrats de départ pré-fonctionnalisés (acétoylactames) alors que l'utilisation directe d'hydroxylactames serait, d'un point de vue environnemental, désirable car il permet l'élimination l'étape d'acétylation
- ✓ La réaction d'alcynylation emploie des métaux nobles coûteux alors que l'utilisation de catalyseurs bon marché serait très souhaitable
- ✓ Seuls des ions *N*-acyliminiums endocycliques ont été décrits, alors que l'utilisation d'ions *N*-acyliminium exocycliques pourrait nous offrir la possibilité d'accéder rapidement à un large éventail de squelettes azotés diversement fonctionnalisés et facilement valorisables en molécules plus complexes.

<sup>116</sup> Guan, W.; Santana, S. O.; Liao, J.; Henninger, K.; Watson, M. P. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13820-13824.

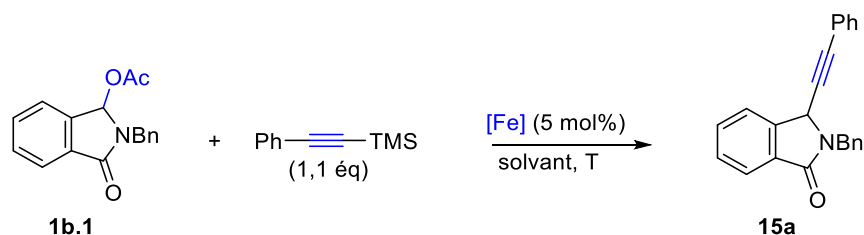
Vu l'intérêt de triples liaisons en synthèse organique moderne, après avoir démontré la capacité de sels de fer à promouvoir la génération d'ions *N*-acyliminiums dans des réactions d'amidoalkylation, nous avons commencé l'évaluation de la catalyse au fer dans des réactions d'amidoalcynylation. L'acétoxy lactame **1b.1** comme précurseur d'ion *N*-acyliminium et le phenyl trimethylsilyl acétylène comme source du nucléophile ont été choisis comme substrats de départ pour initier cette étude.

Différents catalyseurs à base de fer (III) et fer (II) et divers solvants ont été évalués dans cette réaction modèle. Les résultats obtenus sont réunis dans le **Tableau 5**.

Comme attendu, les sels de fer (II) ( $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeI}_2$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ ) ne permettent pas l'alcynylation et ceci quels que soient le solvant et la température utilisés, seul le produit de départ **1b.1** a été récupéré même après un temps de réaction prolongé (**Tableau 5**, entrées 1-3).

A notre grande satisfaction, l'utilisation de 5 mol% de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans le DCM à température ambiante (24 h) a conduit à l'adduit de l'alcynylation souhaité **15a** avec un rendement de 60% (**Tableau 5**, entrée 4). Ce rendement a été légèrement amélioré pour passer à 70% et 65% lorsque  $\text{FeCl}_3$  et  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  ont été respectivement utilisés (**Tableau 5**, entrées 5 et 6). Une nette accélération a été observée (4 h vs 24 h) dans le DCE et à nouveau une légère amélioration des rendements a été également observée **Tableau 5**, entrées 7-9).

**Tableau 5 : Optimisation de la réaction d'alcynylation de l'acétoxy lactame 1b.1**



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps	T (°C)	Rendement (%)
<b>1</b>	$\text{FeCl}_2$	_[a]	24	_[b]	pas de réaction
<b>2</b>	$\text{FeI}_2$	_[a]	24	_[b]	pas de réaction
<b>3</b>	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$	_[a]	24	_[b]	pas de réaction
<b>4</b>	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	DCM	24	t.a.	60
<b>5</b>	$\text{FeCl}_3$	DCM	24	t.a.	70
<b>6</b>	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$	DCM	24	t.a.	65
<b>7</b>	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	DCE	4	t.a.	70
<b>8</b>	$\text{FeCl}_3$	DCE	4	t.a.	76

9	Fe(OTf) <sub>3</sub>	DCE	4	t.a.	72
10	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCM	4	reflux	70
11	FeCl <sub>3</sub>	DCM	2	reflux	85
12	Fe(OTf) <sub>3</sub>	DCM	12	reflux	70
13	<b>FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O</b>	<b>DCE</b>	<b>30 min</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
14	<b>FeCl<sub>3</sub></b>	<b>DCE</b>	<b>10 min</b>	<b>60</b>	<b>98</b>
15	<b>Fe(OTf)<sub>3</sub></b>	<b>DCE</b>	<b>15 min</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
16	FeCl <sub>3</sub>	ACN	24	60	40
17	FeCl <sub>3</sub>	MeNO <sub>2</sub>	24	60	35
18	Fe(OTf) <sub>3</sub>	ACN	24	60	50
19	Fe(OTf) <sub>3</sub>	MeNO <sub>2</sub>	24	60	30
20	FeCl <sub>3</sub>	THF	24	60	pas de réaction
21	FeCl <sub>3</sub>	Dioxane	24	60	pas de réaction
22	Fe(OTf) <sub>3</sub>	Dioxane	24	60	pas de réaction

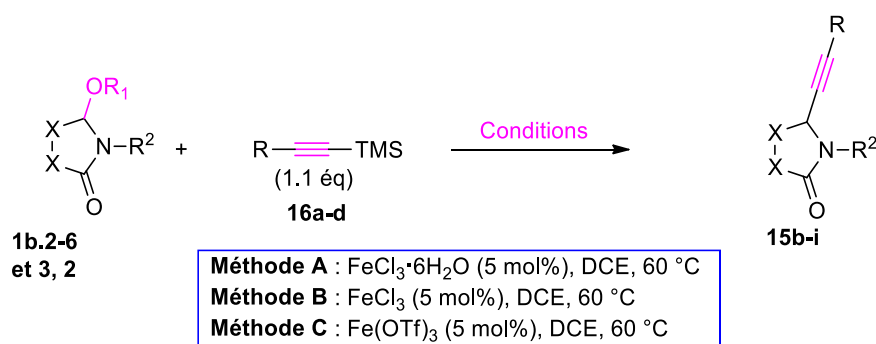
- a) La réaction a été testée dans le DCM, DCE, ACN ou MeNO<sub>2</sub>.  
 b) La réaction a été testée à température ambiante et à reflux.

Pour maximiser le rendement du produit alcynylé, une étude de l'effet thermique a été par la suite réalisée. Après quelques études exploratoires, il s'est avéré que les conditions optimales de la réaction ont été obtenues à 60 °C, dans le DCE comme solvant (Tableau 5, entrées 13-15). Dans ces conditions, le produit escompté **15a** a été isolé avec d'excellents rendements de 90% avec FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 98% avec FeCl<sub>3</sub> et 90% avec Fe(OTf)<sub>3</sub>. Signalons que sous ces conditions, le temps de la réaction a été réduit drastiquement pour passer, par exemple, de 4 h à 10 min lorsque FeCl<sub>3</sub> a été utilisé comme catalyseur. Notons que le passage du DCE à d'autres solvants comme l'ACN, ou le MeNO<sub>2</sub> a donné des résultats moins bons. Par exemple, l'utilisation de Fe(OTf)<sub>3</sub> dans l'ACN a donné le produit souhaité avec un rendement de 50% (Tableau 5, entrée 18). En revanche aucune réaction n'a été observée avec le THF et le dioxane, et seuls les substrats de départ ont été partiellement récupérés (Tableau 5, entrées 20-22).

### 3.2.2.1 Généralisation d'alcynylation à partir de *N,O*-acétals endocycliques

Avec ces nouvelles conditions en mains, nous avons par la suite décidé d'élargir cette réaction à d'autres substrats. Dans ce but, nous avons appliqué les conditions optimales, établies pour le phenyl trimethylsilyl acétylène, à un certain nombre d'acétoylactames endo-cycliques **1b.2-6**, et

**3**, **2**, comme précurseurs d'ions *N*-acyliminiums et divers alcynes-TMS comme nucléophiles. Là aussi la réaction a bien fonctionné et a conduit aux adduits **15b-i** recherchés avec de bons rendements (Schéma 46).



Substrat	1b.2	1b.3	1b.4	1b.5	1b.6	3	2
R <sup>1</sup>	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Me	Ac
R <sup>2</sup>	Propargyle	4-MePh	4-MeOPh	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	4-FPh	CH <sub>2</sub> thio	Bn
X-X	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CHOAcCH <sub>2</sub>

Entrée	Nucléophile	Produit	Temps	
			Méthode A, (B), [C]	Rendement (%) Méthode A, (B), [C]
1			1.5 h, (10 min), [15 min]	68, (70), [85]
2			30 min, (5 min), [15 min]	75, (95), [90]
3			45 min, (5 min), [25 min]	88, (99), [98]

4			1 h, (15 min), [25 min]	60, (75), [68]
5			-, (30 min), [-]	-, (70), [-]
6			-, (10 min), [-]	-, (67), [-]
7			-, (-), [1 h]	-, (-), [55]
8			-, (1 h), [-]	-, (97), [-]

Schéma 46 : Réaction d'alcynylation d'acétylactames endocycliques catalysée au fer(III)

Lors de cette étude une large variété des précurseurs d'ions *N*-acyliminiums isoindoliques **1b.2-6** différemment substitués a été testée en présence de divers triméthylsilylalcynes aromatiques et non aromatiques **16a-d**.

Nous avons constaté que la transformation était très générale, donnant les produits souhaités avec de bons rendements (60-99%, **15c-e** et **15g**, Schéma 46, entrée 2-4 et 6). A noter également que les *N,O*-acétals non isoindoliques se sont aussi avérés appropriés pour cette transformation. Par exemple, le produit **15h** issu de l'alcynylation de la pyrrolidine **3** a été isolé avec un rendement moyen de 55% (Schéma 46, entrée 7). Notons que la réaction a été significativement plus lente en comparaison avec la série isoindolique plus réactive. Cette faible réactivité du méthoxylactame **3** a également été reflétée par la nécessité d'utiliser 2 équivalents du phénylacétylène TMS et de 10 % de Fe(OTf)<sub>3</sub> comme catalyseur pour obtenir un rendement élevé du produit d'addition **15h**.

L'ensemble de structures ont été confirmées par RMN, IR, HRMS. Par exemple la RMN-<sup>1</sup>H du produit **15f** montre l'apparition d'un doublet à 1,87 ppm correspond au groupement méthyl, alors que la RMN-<sup>13</sup>C montre l'apparition de 2 nouveaux pics dans la région de la résonance de

carbones sp (78,3 et 72,7 ppm), confirmant ainsi la présence du groupement propyne dans la molécule finale.

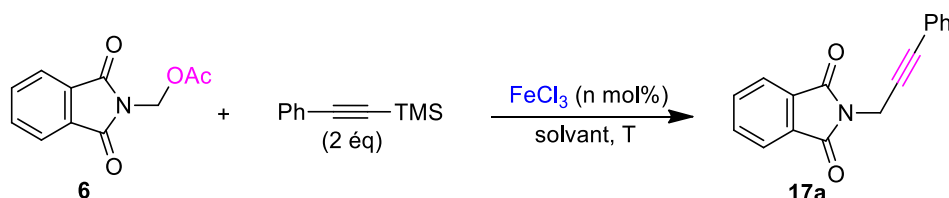
Dans le but de synthétiser des diynes-1,6, substrats nécessaires pour nos futures séquences de cyclotrimérisation (voir troisième chapitre), nous avons appliqué ce protocole à l'acétoxy lactame **1b.2** portant un groupe propargyle sur l'atome d'azote. Dans ces conditions, les diynes **15b** et **15f** ont été isolés avec de rendement de 85% et 70%, respectivement (Schéma 46, entrée 1 et 5).

Nous avons par la suite développé une version diastéréosélective de la réaction en partant de l'acétoxy lactame, dérivé de l'acide malique optiquement actif **2**. La réaction de ce dernier avec le phénylacétylène-TMS a conduit à la formation du produit désiré **15i** avec un rendement de 97% sous forme d'un seul diastéréoisomère-*trans* (Schéma 46, entrée 8). Il est intéressant de souligner que la diastéréosélectivité obtenue (*trans/cis* = 100/0) est nettement supérieure à celle obtenue par d'autres catalyseurs.<sup>117</sup>

### 3.2.2.2 Réaction d'alcynylation à partir de *N,O*-acétals exocycliques

Après le franc succès rencontré lors de cette première partie et afin de démontrer la généralisation de notre procédé, nous avons par la suite élargi notre protocole à des *N,O*-acétals exocycliques jamais décrits dans ce type de chimie. Expérimentalement, nous avons choisi l'acétoxy lactame **6** et le phénylacétylène-TMS comme substrats modèles pour tester cette réaction. En s'appuyant sur les résultats précédemment discutés, le FeCl<sub>3</sub> a été choisi comme catalyseur (Tableau 6).

**Tableau 6 : Optimisation de la réaction d'alcynylation d'acétoxy lactame **6** catalysée au fer**



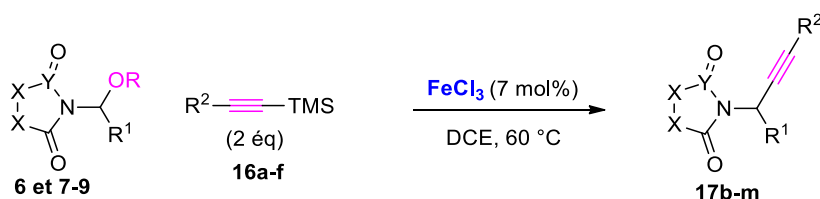
Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant	Temps	T (°C)	Rendement (%)
1	5	DCE	13 h	t.a.	60
2	5	DCE	6 h	50	75
3	5	DCE	5 h	60	82
<b>4</b>	<b>7</b>	<b>DCE</b>	<b>3 h</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
5	10	DCE	2,5 h	60	90
6	7	DCE	2 h	70	85
7	7	ACN	24 h	60	40
8	7	THF	24 h	60	Pas de réaction

<sup>117</sup> (a) Hintermann, L. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 123-155. (b) Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis* **2007**, 1121-1150. (c) Alonso, F.; Beletskaya, I.P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3160.

Dans un premier temps nous avons testé la réaction dans le DCE à température ambiante et en utilisant 5 mol% du catalyseur. Dans ces conditions, le produit désiré **17a** a été obtenu avec un rendement de 60% (Tableau 6, entrée 1) après 13 h de réaction. Encouragé par ce résultat, nous avons étudié l'effet thermique sur le rendement et la vitesse de la réaction. Un chauffage à 50 °C pendant 6 h permet d'améliorer le rendement de 60 à 75% (Tableau 6, entrée 2). Le meilleur résultat a été obtenu dans le DCE à 60 °C et lorsqu'une charge de 7% de FeCl<sub>3</sub> a été utilisée. Dans ces conditions, le composé souhaité **17a** a été isolé avec un excellent rendement de 90% (Tableau 6, entrée 4).

### ■ Généralisation d'alcynylation à partir de *N,O*-acétals exocycliques

Nous avons par la suite élargi ce protocole à différents précurseurs d'ions *N*-acyliminiums exocycliques. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Schéma 47 ci-dessous.



Groupement	6 (R = Ac)	7 (R = Ac)	8 (R = Me)	9 (R = Ac)
Y	C	SO	C	C
R <sup>1</sup>	H	H	H	Ph
X-X	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Entrée	Nucléophile	Produit	Entrée	Nucléophile	Produit
1		 85%, 1,5 h	7		 70%, 3 h
2		 93%, 1,5 h	8		 89%, 3 h
3		 78%, 1 h	9		 99%, 3 h

4			10		
5			11		
6			12		

Schéma 47 : Généralisation d'alcynylation des acétoxy lactames exocycliques

Sous les conditions optimisées, l'acétoxy lactame exocyclique **6**, en présence d'alcynes **16d** et **16c**, conduit aux produits **17b**, et **17c** avec des rendements isolés de 85% et 93%, respectivement (Schéma 47, entrées 1 et 2). Comme démontré lors de nos précédents résultats, les acétoxy lactames dérivés de la saccharine donnent des réactions plus rapides et plus propres. Concrètement, l'utilisation de l'acétoxy lactame **7**, comme précurseur d'ion *N*-acyliminium exocyclique, fournit les produits escomptés **17d-f** avec des bons rendements (**17d** (78%), **17e** (80%), et **17f** (97%)), lorsque les alcynes **16a**, **16d** et **16c** sont utilisés comme nucléophiles externes (Schéma 47, entrées 3-5).

L'acétoxy lactame exocyclique pyrrolidinique **8** a également permis d'accéder au produit alcynylé **17g** avec un rendement de 57 % après 12 heures de réaction (Schéma 47, entrée 6). Il faut signaler que cette transformation nécessite l'utilisation de 4 équivalents d'alkyne **16c** comme nucléophile et 10 mol% de FeCl<sub>3</sub> comme catalyseur.

La réaction a été également élargie à des *N,O*-acétals, précurseurs d'ions *N*-acyliminiums exocycliques tertiaires de type **9**. L'application des conditions optimisées ci-dessus (7 mol% de FeCl<sub>3</sub>, DCE, 60 °C) à **9** a conduit aux produits **17h-i** avec des rendements allant de 60 à 99% lorsque les alcynes silylés **16a**, **16d**, **16c**, **16b**, **16e** sont respectivement utilisés comme nucléophiles (Schéma 47, entrées 7-11). Il faut noter que, l'utilisation de triméthylsilyl-furanacétylène **16f** ne conduit pas au produit souhaité mais nous obtenons le composé **17m** avec un rendement de 60%. Ce composé est issu d'une réaction de Friedel-Crafts sur le noyau furane suivie d'une désilylation pouvant se produire en milieu acide.

Une fois la stratégie de mono-alcynylation validée, nous avons proposé d'augmenter la complexité 'méthodologique' de notre séquence et la rendre plus attrayante. Pour se faire, nous avons essayé de développer un processus inédit de type di-alcynylation. Une telle séquence suppose, d'une part, la formation d'une entité bis-cationique mixte combinant à la fois un ion *N*-



acyliminium endocyclique et un ion *N*-acyliminium exocyclique, espèce extrêmement réactive, capable de piéger deux équivalents du nucléophile acétylénique (Schéma 48).

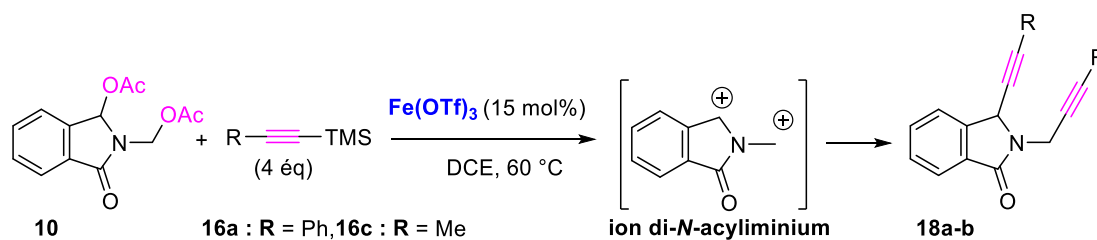
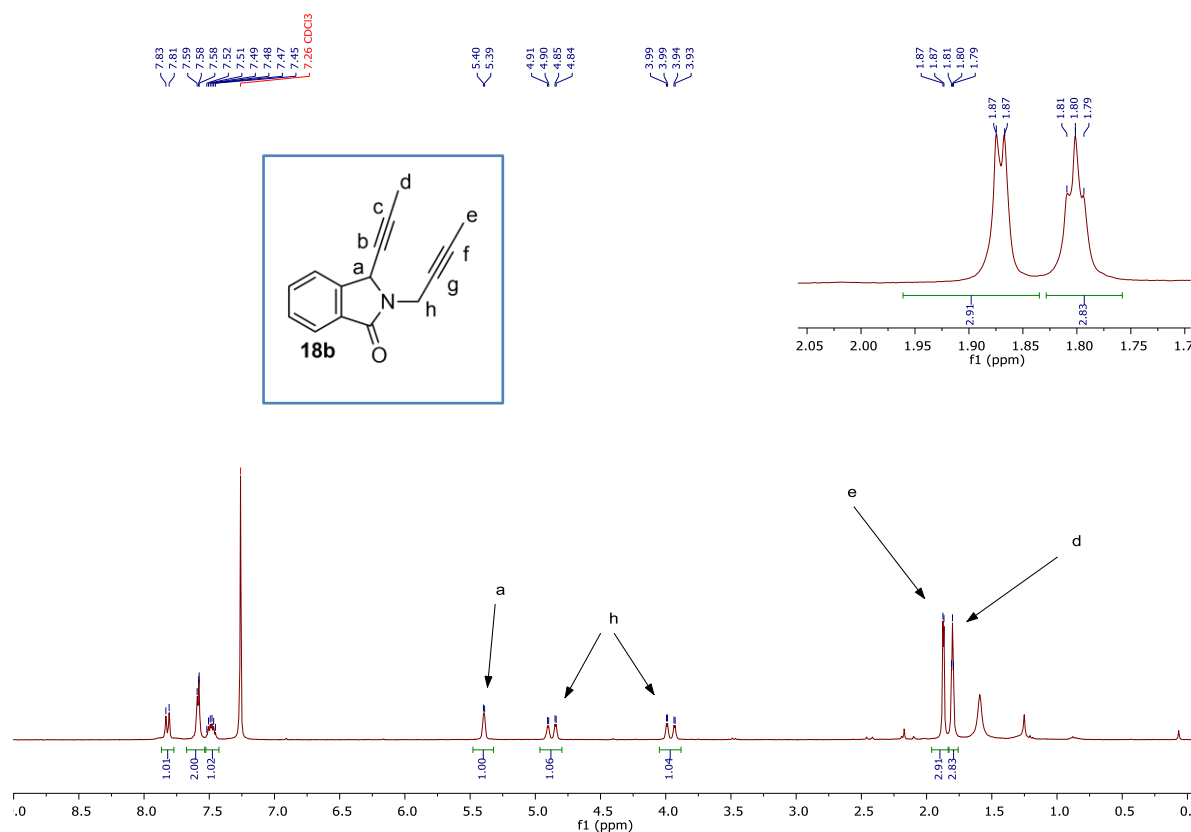


Schéma 48 : Synthèse de diynes via la dialcynylation catalysée au fer

Après optimisation des conditions opératoires, nous avons trouvé que l'utilisation de 15 mol% de  $\text{Fe(OTf)}_3$  et 4 équivalents du phényle acétylène-TMS conduit au produit de di-alcynylation souhaité **18a** avec un rendement de 75%. Sous les mêmes conditions, l'utilisation du propyne-TMS, conduit aussi au composé di-alcynylé souhaité **18b** avec un excellent rendement de 95% (Schéma 48).

Sur le plan spectroscopique, le spectre RMN- $^1\text{H}$  du produit **18b** montre l'apparition d'un doublet à 1,87 ppm ( $J = 2,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) et un triplet à 1,80 ppm (t,  $J = 2,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) alors que la RMN- $^{13}\text{C}$  montre l'apparition de 4 pics à 82,7, 79,9, 73,6 et 73,0 ppm dans la région de la résonance des carbones sp, confirmant ainsi la di-alcynylation du bis-cation formé *in situ* (Figure 2).



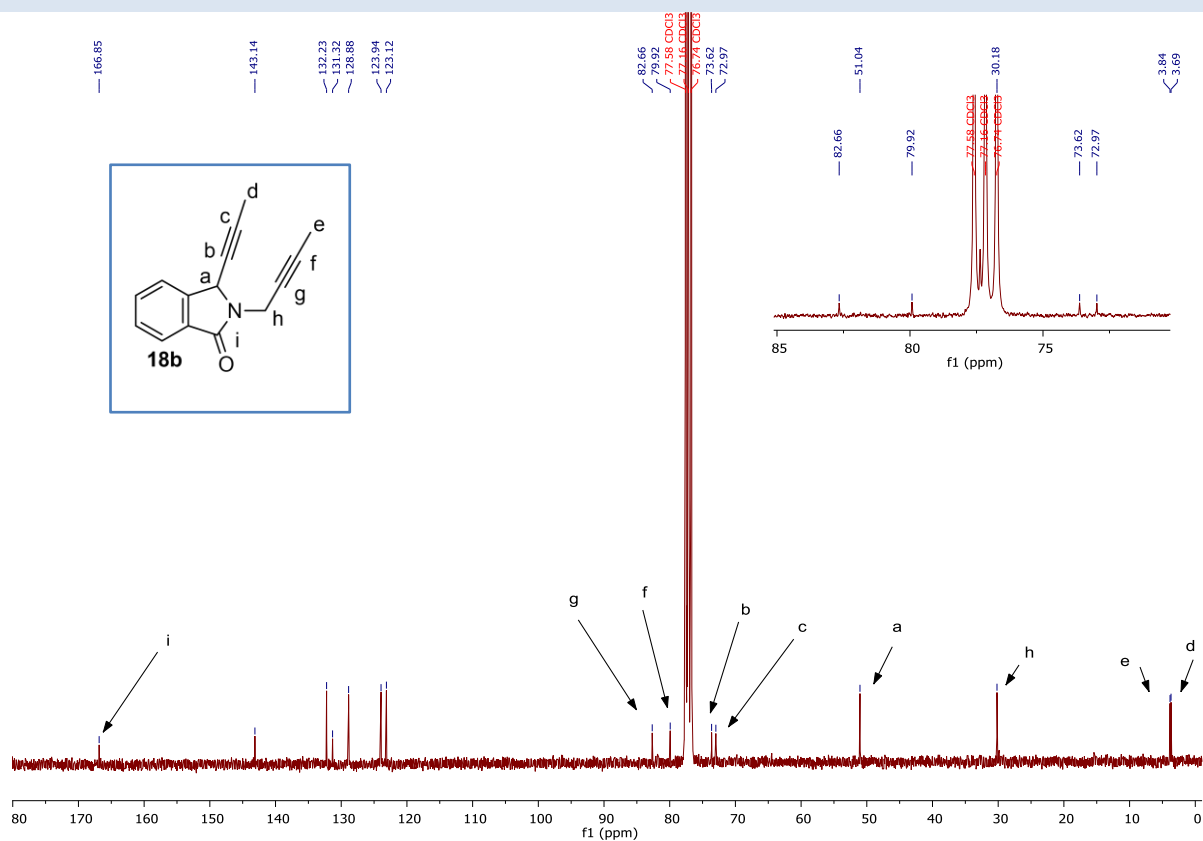


Figure 2 : En haut : RMN- $^1\text{H}$  du produit 18b ; En bas : RMN- $^{13}\text{C}$  du produit 18b

En terme de mécanisme, nous pensons qu'un mécanisme comparable à celui proposé dans la littérature par notre équipe peut être proposé.<sup>71</sup> L'activation des *N,O*-acétals et du triméthylsilyl-phénylacétylène par des acides de Lewis à base de fer pourrait générer un intermédiaire Fe-acétylide, qui par une réaction d'amidoalcynylation peut fournir les composés alcynylés attendus. Ce mécanisme proposé a été soutenu par des études précédentes sur la formation de liaisons C-C *via* des réactions de couplage d'alcynes catalysées au fer<sup>69,118</sup> et par nos précédents travaux sur la chimie des ions *N*-acyliminiums (Schéma 49).<sup>119</sup>

<sup>118</sup> Gao, J.; Song, Q-W.; He, L-N.; Yang, Z-Z.; Dou, X-Y. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 2024-2026.

<sup>119</sup> Pour une liste sélective de nos contributions à la chimie catalytique des ions *N*-acyliminiums : (a) Réf 68b. (b) Pesquet, A.; Marzag, H.; Knorr, M.; Strohmman, C.; Lawson, A. M.; Ghinet, A.; Dubois, J.; Amaury, F.; Daïch, A.; Othman, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2798–2808. (c) Réf 58. (d) Réf 67. (e) Réf 65. (f) Réf 56b.

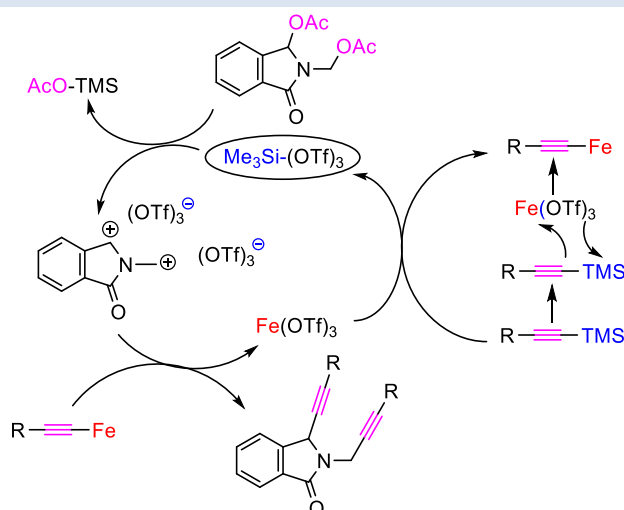
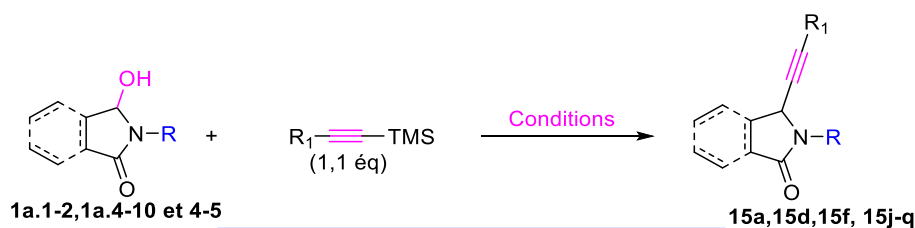


Schéma 49 : Mécanisme de l'alcynylation catalysée au fer

### Réaction d'alcynylation des hydroxylactames endocycliques


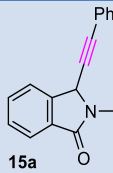

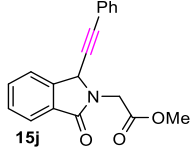

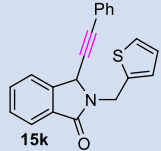

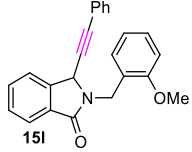

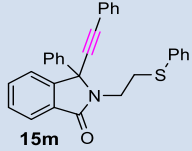

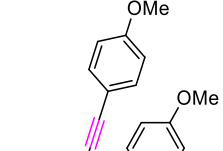
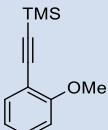
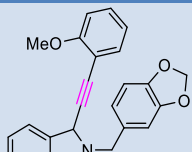
Au vu de ces excellents résultats et dans un but d'améliorer l'efficacité et le profil environnemental de la synthèse de ces alcynes catalysée au fer (III), et en gardant à l'esprit l'intérêt croissant pour une chimie verte, nous avons par la suite testé directement les hydroxylactames dans ces réactions d'alcynylations. Nous éliminons ainsi l'étape d'acétylation et les traitements qui y sont associés (purification, élimination de déchets...). L'ensemble de ces résultats très positifs est rassemblé dans le **Schéma 50** ci-dessous.



**Méthode A** : FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (5 mol%), DCE, reflux  
**Méthode B** : FeCl<sub>3</sub> (5 mol%), DCE, reflux  
**Méthode C** : Fe(OTf)<sub>3</sub> (5 mol%), DCE, reflux

1a.1	1a.2	1a.4	1a.5	1a.6	1a.7
1a.8	1a.9	1a.10	4	5	

Entrée	Nucléophile	Produit	Temps	Rendement (%)
			Méthode A, (B), [C]	Méthode A, (B), [C]

1	 <p>16a</p>	 <p>15a</p>	30 min, (30 min) [20 min]	80, (90), [96]
2	 <p>16a</p>	 <p>15j</p>	3 h, (1.5 h), [1 h]	72, (76), [95]
3	 <p>16a</p>	 <p>15k</p>	2 h, (30 min), [20 min]	60, (60), [88]
4	 <p>16a</p>	 <p>15l</p>	6 h, (30 min), [25 min]	47, (55), [78]
5	 <p>16a</p>	 <p>15m</p>	-, (-), [1 h]	-, (-), [80]
6	 <p>16b</p>	 <p>15d</p>	-, (-), [30 min]	-, (-), [88]
7	 <p>16g</p>	 <p>15n</p>	-, (-), [1 h]	-, (-), [90]


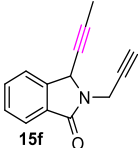

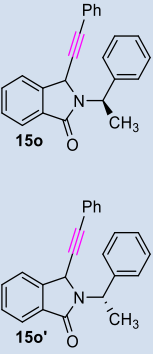
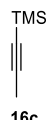
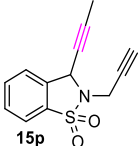

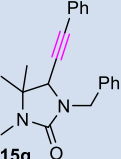
8			-, (-), [4 h]	-, (-), [60]
9			-, (-), [10 min]	-, (-), [80]
10			-, (-), [2 h]	-, (-), [66]
11			-, (-), [50 min]	-, (-), [85]

Schéma 50 : Alcylation des hydroxylactmes endocycliques

Après optimisation, l'analyse des résultats obtenus à partir des substrats **1a.1** et **1a.5-7** montre une meilleure réactivité catalytique de  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  comparée à  $\text{FeCl}_3$  et  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Par exemple, le traitement de l'hydroxylactame **1a.1** et le phénylacétylène-TMS par 5 mol% de  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  dans le reflux de DCE conduit au composé **15a** souhaité avec un rendement de 96% après 20 minutes de réaction. L'utilisation de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{FeCl}_3$  donne des rendements moindres qui sont respectivement de 80% (30 min) et 90% (30 min) (Schéma 50, entrée 1).

Ces conditions réactionnelles optimisées ( $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ , 5 mol%, DCE, reflux) ont été par la suite appliquées à différents *N,O*-acétals et les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau du Schéma 50. Dans celui-ci, il est montré que les substrats isoindoliques conduisent aux adduits souhaités **15m**, **15d**, **15n** et **15f** avec des rendements allant de 60 à 90% (Schéma 50, entrée 5-8). Notons que l'hydroxylactame **1a.10** a conduit à un mélange séparable de deux produits **15o** et **15'o** avec un rendement global de 80% et un rapport diastéréoisomérique 1 pour 1 (dr = 50/50). Contrairement aux précédents résultats obtenus dans notre laboratoire avec les dérivés de la saccharine (réaction plus rapide et très bons rendements),<sup>120</sup> l'hydroxylactame **5** conduit au

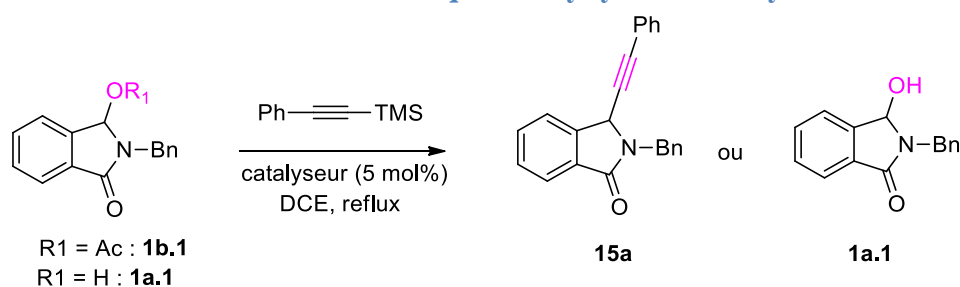
<sup>120</sup> Boiaryna, L.; Azizi, M. S.; El Bouakher, A.; Picard, B.; Taillier, C.; Othman, M.; Trabelsi-Ayadi, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2130–2133.

composé escompté **15p** avec un rendement moyen de 66%. Un temps de réaction plus long (2 h) a été également observé. Aucune explication logique ne peut être avancée pour le moment. L'hydroxylactame non isoindolique **4**, dérivé de la pyrrolidine conduit au produit **15q** souhaité avec un rendement de 85% (Schéma 50, entrée 11).

### Etude mécanistique de la réaction d'alcynylation catalysée au fer

L'utilisation de trichlorure ou triflate de fer (III), peut potentiellement générer du TMSCl ou du TMSOTf. Ces deux espèces générées *in situ* peuvent catalyser ou participer à l'activation des acétoxy (ou hydroxy)lactames dans la réaction d'alcynylation. Pour vérifier ou infirmer cette hypothèse, et mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, nous avons procédé à un certain nombre d'expériences de contrôle. Nous avons dans une première expérience fait réagir le précurseur d'ion *N*-acyliminium **1b.1** avec le phényle acétylène-TMS en présence de 5 mol% de TMSCl. Dans ces conditions, aucun produit d'alcynylation n'a été observé après 24 heures de reflux dans le DCE (Tableau 7, entrée 3). Seul l'hydroxylactame de départ **1a.1** a été récupéré et par conséquent, ce résultat exclut la possibilité d'une catalyse par le TMSCl.

Tableau 7 : Etude mécanistique d'alcynylation catalysée au fer



Entrée	Catalyseur	Temps	R <sub>1</sub>	<b>1a.1</b> (%)	<b>15a</b> (%) <sup>[a]</sup>
1	FeCl <sub>3</sub>	10 min	Ac	-	98
2	Fe(OTf) <sub>3</sub>	15 min	Ac	-	90
3	TMSCl	24 h	Ac	100	-
4	TMSOTf	24 h	Ac	60	30
5	FeCl <sub>3</sub> + TMSCl	20 min	Ac	10	72
6	Fe(OTf) <sub>3</sub> + TMSCl	15 min	Ac	-	90
7	FeCl <sub>3</sub>	30 min	H	-	90
8	Fe(OTf) <sub>3</sub>	20 min	H	-	96
9	TMSOTf	24 h	H	50	30
10	TMSOTf ensuite Fe(OTf) <sub>3</sub>	4 h ensuite 10 min	H	60 <sup>[b]</sup> -	40 <sup>[b]</sup> 88

<sup>a</sup> Rendement isolé

<sup>b</sup> Rendement estimé par RMN <sup>1</sup>H

Nous pouvons conclure que le TMSCl n'a pas agi comme catalyseur (entrée 3) ni joué le rôle d'un groupe activateur dans la réaction d'alcynylation (Tableau 7, entrée 5 vs entrée 1 et entrée 6 vs entrée 2). Il est également important de souligner que l'addition de TMSCl a ralenti la réaction (20 min vs 10 min) et a diminué le rendement (72% vs 98%, entrée 5 vs entrée 1). Ces résultats excluent tout rôle du TMSCl dans ces alcynylation et confirment le rôle important des sels de fer dans ce processus d'alcynylation.

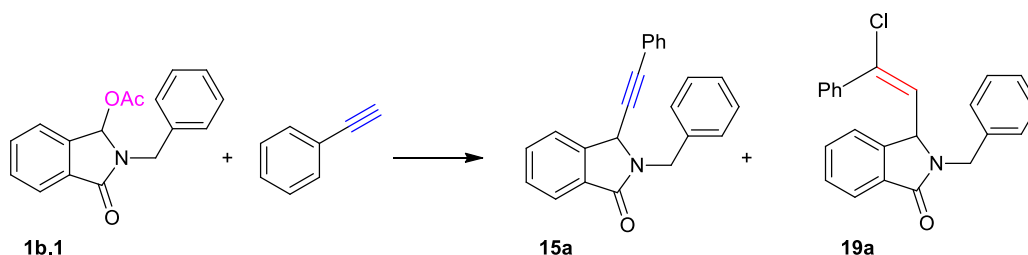
Ces observations ont été confirmées par des expériences réalisées avec le TMSOTf. En effet le traitement de l'acétoxy lactame **1b.1** (entrée 4) ou de son hydroxylactame parent **1a.1** (entrée 9) avec 5 mol% de TMSOTf a conduit au produit alcyntylylé **15a** avec un rendement de 30% après 24 heures de réaction. Lorsque 5 mol% de Fe(OTf)<sub>3</sub> ont été ajoutés au milieu réactionnel ci-dessus (5 mol% de TMSOTf, 24 h puis 5 mol% de Fe(OTf)<sub>3</sub>), le produit de départ a été consommé après 10 min, donnant le produit attendu avec 88 % du rendement isolé (entrée 10). Ce résultat indique que la réaction a eu lieu par catalyse ferrique, bien que la co-catalyse Fe(OTf)<sub>3</sub>/TMSOTf ne doit pas être exclue.

### ▪ Tentatives d'alcyntylation par des alcynes vrais

Afin d'améliorer l'efficacité et le profil environnemental de la réaction, nous avons évalué la catalyse au fer dans la réaction d'alcyntylation à partir d'acétoxy lactames **1b.1** en utilisant des alcynes non silylés. A notre grande satisfaction la réaction a bien fonctionné pour donner le produit souhaité avec des rendements acceptables (Tableau 8, Partie A). Pour démontrer l'utilité de cette méthode, nous avons par la suite appliqué ces conditions à d'autre substrats en utilisant 5 mol% de Fe(OTf)<sub>3</sub> dans le reflux de DCE qui a permis l'accès aux produits souhaités avec des bons rendements (Tableau 8, Partie B).

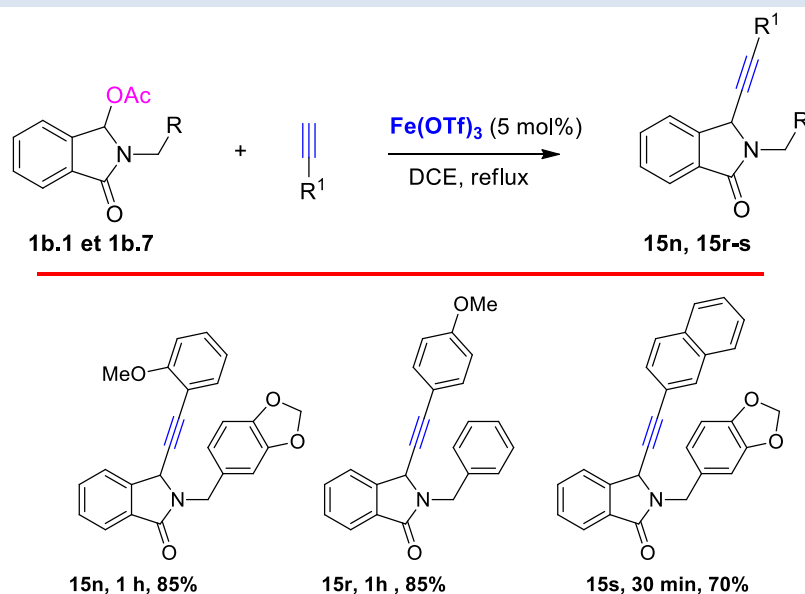
**Tableau 8 : Optimisation d'alcyntylation par des alcynes vrais catalysée au fer**

#### Partie A



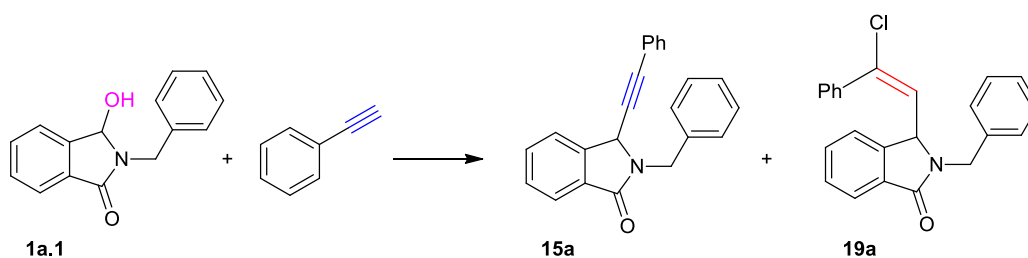
Entrée	[Cat] (5 mol%)	Solvant	T (°C)	Temps	15a (%)	19a (%)
1	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCE	t.a.	17 h	55	40
2	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCE	reflux	6 h	62	10
3	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCM	reflux	24 h	63	5
4	<b>Fe(OTf)<sub>3</sub></b>	<b>DCE</b>	<b>reflux</b>	<b>8 h</b>	<b>75</b>	<b>10</b>
5	FeCl <sub>3</sub>	DCM	reflux	48 h	30	-

#### Partie B



Afin d'améliorer le profil environnemental encore, nous avons testé directement l'hydroxylactame **1a.1**, en utilisant le phénylacétylène comme alcyne en présence de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe(OTf)}_3$  successivement et la réaction a bien fonctionné pour donner le produit désiré avec les rendements suivants :

**Tableau 9 : Alcylation d'hydroxylactame 1a.1 par le phénylacétylène**



Entrée	Cat (5 mol%)	Solvant	T (°C)	Temps	15a (%)	19a (%)
1	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	DCE	reflux	1 h : 30	10	30
2	$\text{FeCl}_3$	DCE	reflux	6 h	60	-
3	$\text{Fe(OTf)}_3$	DCE	reflux	10 h	87	-

### 3.3 Hydratation des alcynes catalysée au fer : Résultats

La synthèse des composés carbonylés à travers l'hydratation d'alcynes ou l'addition d'eau à une triple liaison est un procédé simple, 100% économique en termes d'atomes et sans danger pour l'environnement. L'hydratation d'alcynes peut se faire en milieu aqueux sous l'action d'un acide protique, générant un énol qui tautomérise par la suite pour obtenir la cétone correspondante.

En 1884, Kutscheroff a été le premier chimiste à utiliser un sel de mercure (II) comme catalyseur, découvrant ainsi le potentiel des métaux  $\pi$ -acides pour l'hydratation d'alcynes.<sup>121</sup>

<sup>121</sup> M. Kutscheroff, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 13-29



Dans un contexte international très tourné vers une chimie verte et respectueuse de l'environnement et, en raison du potentiel que peut offrir la réaction d'hydratation d'alcynes en synthèse organique, plusieurs équipes de recherche se sont consacrées à l'amélioration de ce type de réaction en jouant sur la nature du catalyseur, sa charge et les conditions de son utilisation. De nombreux complexes métalliques (Pd,<sup>122</sup> Ru,<sup>123</sup> Pt,<sup>124</sup> Au,<sup>125</sup> Ir,<sup>126</sup> Co,<sup>127</sup> Ag,<sup>128</sup> Rh,<sup>129</sup>) ont montré leur efficacité mais ces procédés font souvent intervenir des métaux nobles et/ou toxiques. Comme susmentionné, à côté des acides de Lewis, plusieurs catalyseurs non métalliques tels que l'acide formique,<sup>130</sup> l'acide trifluoroacétique,<sup>131</sup> l'acide triflique,<sup>132</sup> et l'acide para-toluène sulfonique<sup>133</sup> ont été utilisés avec succès. Les complexes de fer pourraient donc constituer une alternative pertinente d'autant plus qu'il n'existe à ce jour que deux exemples dans la littérature.

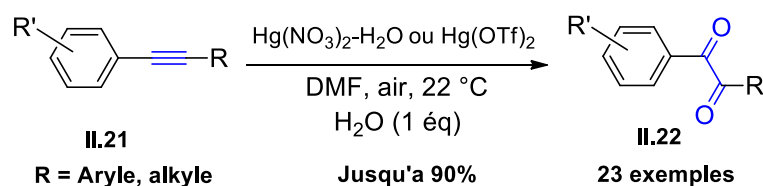
- <sup>122</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par le palladium, voir : (a) Xu, C.; Du, W.; Zeng, Y.; Guo, Dai and H.B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 948-951. (b) Leyva-Pérez, A.; Cabrero-Antonino, J.; Rubio-Marqués, R. P.; Al-Resayes and A. S.; Corma, I. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 722-731. (c) Li, X.; Hu, G.; Luo, P.; Tang, G.; Gao, Y. P.; Zhao, Xu and Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2427-2432. (d) Shiragami, Y. H. K.; Nozaki, Utimoto and H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5816-5819. (e) Hiscox, W.; Jennings, P. W. *Organometallics* **1990**, *9*, 1997-1999. (f) Utimoto, K. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845-1852.
- <sup>123</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par le Ruthénium, voir : (a) Boeck, F.; Kribber, T.; Xiao, L.; Hintermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8138-8141. (b) Kaspar, L. Ackermann and L. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6149-6153. (c) Chevallier, F.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1599-1602. (d) Grotjahn, D. B.; Lev, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12232-12233. (e) Tokunaga, M.; Suzuki, T.; Koga, N.; Fukushima, T.; Horiuchi, A.; Wakatsuki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11917-11924. (f) Grotjahn, D. B.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3884-3887. (g) Alvarez, P.; Bassetti, M.; Gimeno, J.; Mancini, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8467-8470. (h) Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867-2869. (i) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1997**, 507-512
- <sup>124</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par le platine, voir : (a) Mokar, B. D.; Liu, R. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8966-8969. (b) Atwood, D. W. Lucey and J. D. *Organometallics* **2002**, *21*, 2481-2490. (c) Baidossi, W.; Lahav, M.; Blum, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 669-672. (d) Hartman, J. W.; W. C. Jennings, Hiscox and P. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7613-7614. (e) Hiscox, W.; Jennings, P. W. *Organometallics* **1990**, *9*, 1997-1999.
- <sup>125</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par l'or, voir : (a) Ebule, R. E.; Malhotra, D.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1478-1481. (b) Gatto, M.; Belanzoni, P.; Belpassi, L.; Biasiolo, L.; Del Zotto, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7363-7376. (c) Weerasiri, K. C.; Chen, D.; Wozniak, D. I.; Dobereiner, G. E. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4106-4113. (d) Shao, Y. X. J.; Yang, G.; Wu, Y.; Zhang, Z. *Green Chem.* **2015**, *17*, 532-537. (e) Ibrahim, H.; de Fremont, P.; Braunstein, P.; Thery, V.; Nauton, L.; Cisnetti, F.; Gautier, A. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3893-3900. (f) Liang, S.; Jasinski, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 162-165. (g) Chen, T.; Cai, C. *Catal. Commun.* **2015**, *65*, 102-105. (h) Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067-2074. (i) Marion, N.; Nolan, R. S. Ramon and S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448-449. (j) Mizushima, E.; Cui, D.-M.; Nath, D. C. D.; Tanaka, T. Hayashi and M. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 55-60. (k) Casado, R. M.; Contel, M.; Sanz, Laguna, P. Romero and S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925-11935. (l) Sato, E. K.; Tanaka, T. Hayashi and M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563-4565. (m) Utimoto, Y. Fukuda and K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731.
- <sup>126</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par l'iridium, voir : (a) Kanemitsu, H.; Uehara, K.; Fukuzumi, S.; Ogo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17141-17147. (b) Kim, S. y.; Eum, C. S. Chin and M.-S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *253*, 245-248. (c) Hirabayashi, T.; Okimoto, Y.; Saito, A.; Morita, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2231-2234.
- <sup>127</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par le cobalt, voir : (a) Lu, J.; Dimroth, J.; Weck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12984-12989. (b) Tachinami, T.; Nishimura, T.; Ushimaru, R.; Noyori, R.; Naka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 50-53.
- <sup>128</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par l'argent, voir : (a) Santhi, J.; Baire, B.; *Chemistry Select* **2017**, *2*, 4338-4342 (b) Thuong, M. B.; Mann, T. A.; Wagner, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 434-436. (c) Rao, K. T. V.; Prasad, P. S. S. Lingaiah, N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1507-1514.
- <sup>129</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par le rhodium, voir : James, B. R.; Rempel, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 863-865.
- <sup>130</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par l'acide formique, voir : Menashe, N.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7434-7439.
- <sup>131</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par l'acide trifluoroacétique, voir : Chen, Z. W.; Luo, M.T.; Ye, D.N. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 6528-6530.
- <sup>132</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par l'acide triflique, voir : (a) Liu, W.; Wang, H.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2184-2186. (b) Kamiguchi, S.; Takahashi, I.; Kondo, K.; Nagashima, S.; Kurokawa, H.; Miura, H.; Chihara, T. *J. Cluster Sci.* **2007**, *18*, 845-853. (c) Tsuchimoto, T.; Joya, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Synlett* **2000**, 1777-1778.
- <sup>133</sup> Pour un exemple d'hydratation d'alcynes catalysée par l'acide paratoluènesulfonique, voir : Olivi, N.; Thomas, E.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Synlett* **2004**, 2175-2179.

En effet, Darcel<sup>134</sup> et Corma<sup>135</sup> ont montré que l'utilisation successive de FeCl<sub>3</sub> et Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> comme catalyseurs permettent l'hydratation des alcynes pour accéder aux cétones correspondantes.

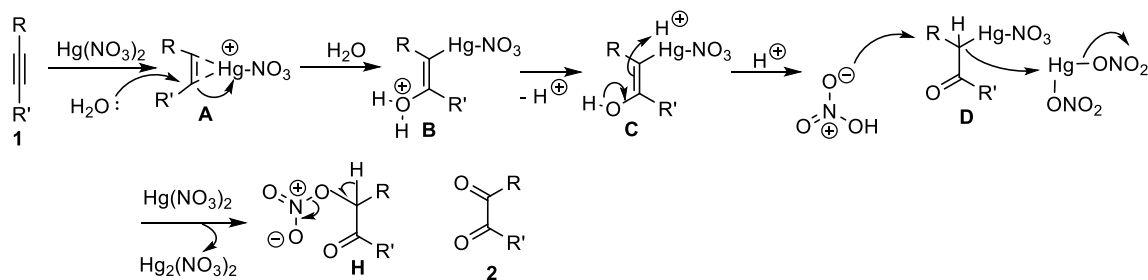
### 3.3.1 Aperçu bibliographique de réactions d'hydratation d'alcynes

#### 3.3.1.1 Synthèse d' $\alpha$ -dicétones à l'aide de sels mercuriques

La préparation des  $\alpha$ -dicétones **II.22** à partir des alcynes **II.21** a été décrite par Jung et ses collaborateurs.<sup>136</sup> Cette approche se base sur l'utilisation de deux équivalents de sels mercuriques de type nitrate mercurique hydraté ou le triflate mercurique (Schéma 51).



Ar	R	Temps	Rendement (%)
Ph	Ph	24 h	90
Ph	Me	1 h	78
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	2 h	91
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	2 h	69



**Schéma 51 : Réaction d'hydratation à l'aide de sels mercuriques**

Les auteurs ont proposé le mécanisme présenté dans le Schéma 51, qui commence par l'attaque de l'alkyne **1** sur le nitrate mercurique pour donner l'ion cyclique **A**, qui est ensuite attaqué par l'eau pour donner **B**. Ce dernier donne l' $\alpha$ -mercur-énol **C** après élimination de H<sup>+</sup>.

La tautomérisation donnerait alors l' $\alpha$ -mercur-cétone **D**. Jusqu'à ce point, il s'agit du même mécanisme que pour l'hydratation simple de l'alkyne. L'étape clé est l'attaque du nitrate sur l' $\alpha$ -mercur-cétone **D**, avec activation par le second équivalent de nitrate mercurique, pour générer l'intermédiaire **H**. L'étape finale conduisant au produit  $\alpha$ -dicétone souhaité **2** est l'élimination réductrice de l'acide nitreux à partir de **H**.

#### 3.3.1.2 Hydratation des alcynes catalysée par In(OTf)<sub>3</sub> ou Hf(OTf)<sub>4</sub>

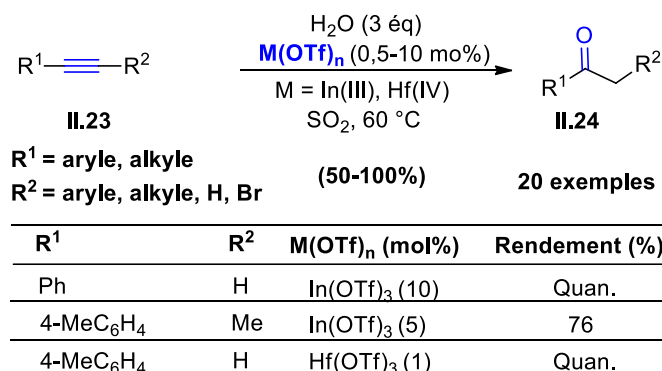
Récemment Turks *et al.*<sup>137</sup> ont décrit l'utilisation de l'acide de Lewis In(OTf)<sub>3</sub> ou Hf(OTf)<sub>4</sub> comme catalyseur dans le dioxyde de soufre comme solvant à 60 °C pour réaliser l'hydratation

<sup>134</sup> Wu, X.-F.; Bezier, D.; Darcel, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 367-370.

<sup>135</sup> Cabrero-Antonino, J. R.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11107-11114.

<sup>136</sup> Jung, M. E.; Deng, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2142-2145.

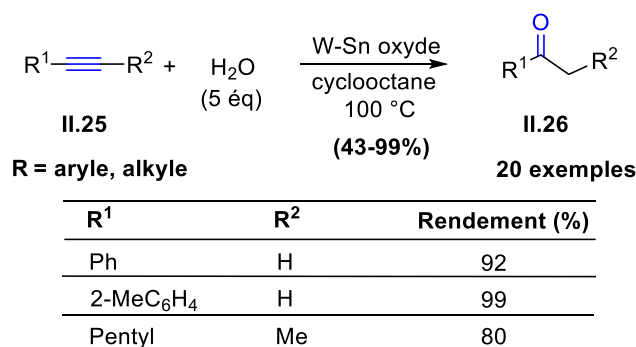
d'alcynes fonctionnalisés de type **II.23**. Dans des conditions ( $\text{In}(\text{OTf})_3$  ou  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ , (0,5-10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$ , 3 équivalents,  $\text{SO}_2$ , 60 °C), les cétones souhaitées ont été isolées avec des rendements moyens à très bons (**Schéma 52**).



**Schéma 52** : Réaction d'hydratation catalysée par  $\text{In}(\text{OTf})_3$  ou  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$

### 3.3.1.3 Hydratation d'alcynes en cétones catalysée par des oxydes mixtes de Sn-W

Un mélange d'étain et de tungstène (Sn-W) a été également utilisé par Mizuno *et al.*<sup>138</sup> comme catalyseur hétérogène efficace pour l'hydratation d'alcynes de structures diverses. Dans ces conditions thermiques, divers alcynes vrais ou disubstitués terminaux (aromatiques/aliphatiques) ont pu être convertis en leurs cétones correspondantes avec des rendements allant de 43 à 99% (**Schéma 53**).



**Schéma 53** : Réaction d'hydratation catalysée par Sn-W

### 3.3.1.4 Hydratation catalysée par le palladium

L'hydratation d'alcynes catalysée par les complexes de palladium a été décrite par Zhang *et al.*<sup>139</sup> L'étude du mécanisme réactionnel montre que la réaction devrait impliquer un processus d'oxypalladation. Les auteurs proposent le composé 1,3-oxazine **A** comme intermédiaire clé pour ces transformations (**Schéma 54**).

<sup>137</sup> Suta, K.; Turks, M. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18065-18077.

<sup>138</sup> Jin, X.; Oishi, T.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1261-1267.

<sup>139</sup> Zhang, Z.; Wu, L.; Liao, J.; Wu, W.; Jiang, H.; Li, J.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7594-7603.

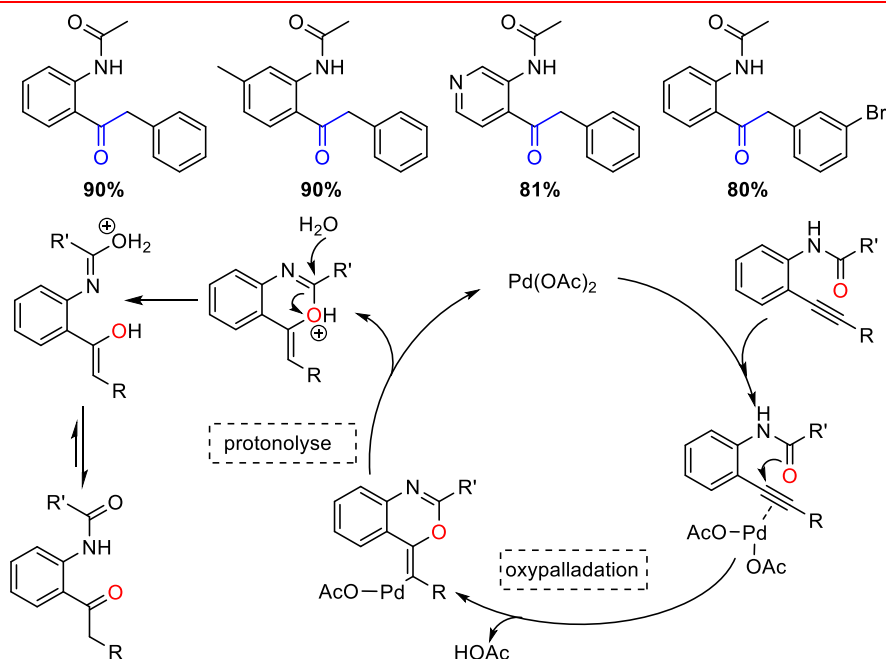
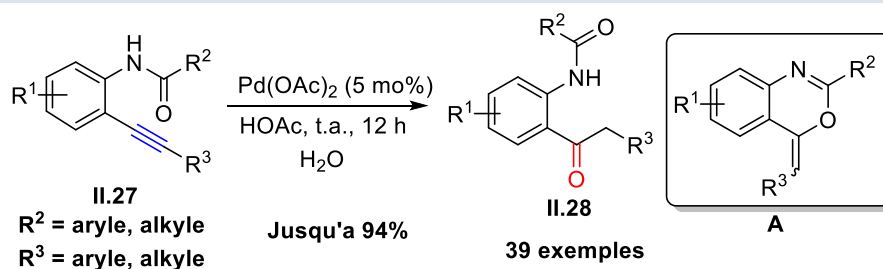


Schéma 54 : Réaction d'hydratation catalysée par le palladium

### 3.3.1.5 Hydratation d'alcynes catalysée par le Ruthénium

Labonne *et al.*<sup>140</sup> ont étudié l'accès à des aldéhydes à travers l'hydratation anti-Markovnikov d'alcynes terminaux de type **II.32** (Schéma 55).

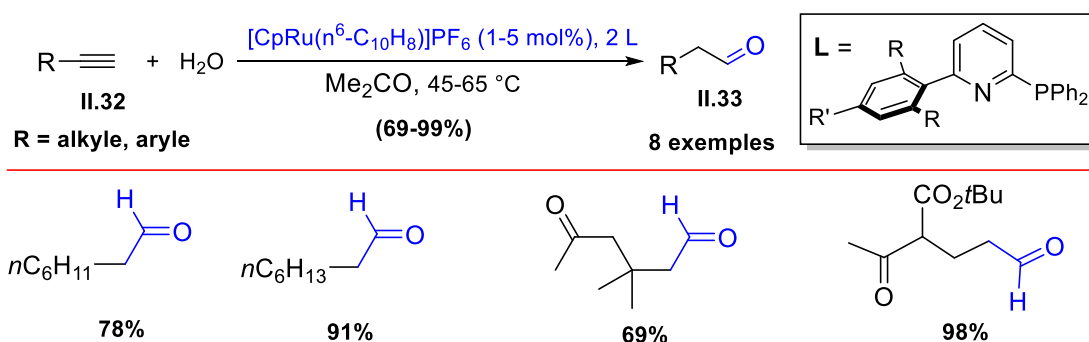
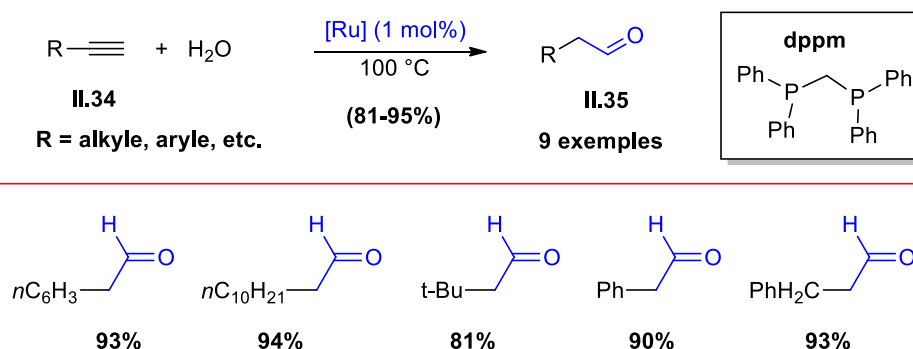


Schéma 55 : Hydratation des alcynes à l'aide de complexes de ruthénium

Des complexes à base de ruthénium formés *in situ* à partir de [CpRu(n<sup>6</sup>-naphthalene)]PF<sub>6</sub> et, le 6-aryle 2-diphénylphosphinopyridines comme ligand ont été utilisés lors de la synthèse de ces aldéhydes (Schéma 55).

<sup>140</sup> Labonne, A.; Kribber, T.; Hintermann, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5853-5856.

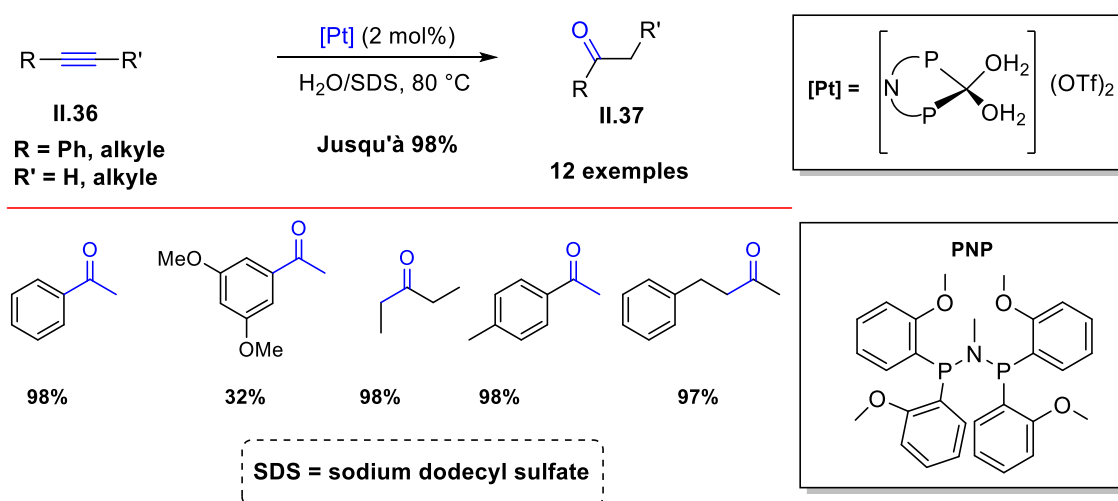
Wakatsuki *et al.*<sup>141</sup> ont quant à eux décrit également une réaction d'hydratation anti-Markovnikov hautement régiosélective d'alcynes terminaux. Cette méthodologie consiste à l'utilisation d'une quantité catalytique (1 mol%) de complexes à base de ruthénium tel que le cyclopentadiénylruthénium portant des ligands à base des phosphines mono ou bidentés. Le traitement d'alcynes terminaux avec ces catalyseurs dans l'eau (solvant et réactif) à 100 °C, a conduit aux aldéhydes souhaités **II.35** avec de rendements compris entre 81% et 95%. Il est intéressant de noter que les cétones pouvant être issues d'une addition selon Markovnikov n'ont jamais été détectées (**Schéma 56**).



**Schéma 56 : Hydratation catalytique des alcynes par de complexes de ruthénium**

### 3.3.1.6 Hydratation des alcynes catalysée par le platine

Des catalyseurs à base de platine (II) portant des ligands diphosphinamine [*N,N*-bis(diarylphosphino)amine] "PNP" ont été évalués par Trentin *et al.*<sup>142</sup> pour catalyser efficacement l'hydratation des alcynes terminaux et internes en cétones correspondantes dans l'eau. Les produits d'hydratation peuvent être isolés par extraction avec un solvant apolaire. Le catalyseur à son tour peut être recyclé sans perte d'activité catalytique (**Schéma 57**).



**Schéma 57 : Hydratation des alcynes catalysée par le platine**

<sup>141</sup> Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735-737.

<sup>142</sup> Trentin, F.; Chapman, A. M.; Scarso, A.; Sgarbossa, P.; Michelin, R. A.; Strukul, G.; Wass, D. F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1095-1104.

### 3.3.1.7 Réaction d'hydratation des alcynes catalysée à l'or

Une approche d'hydratation d'alcynes  $\alpha$ -halogénés, catalysée par des complexes à base d'or, a été décrite en 2013 par He *et al.*<sup>143</sup> Cette méthode a permis d'accéder à une large gamme d' $\alpha$ -halométhylcétones de type **II.41** avec des rendements allant de 85 à 97% (Schéma 58). Cette méthode pourrait représenter une alternative intéressante à l' $\alpha$ -halogénéation habituelle des cétones.

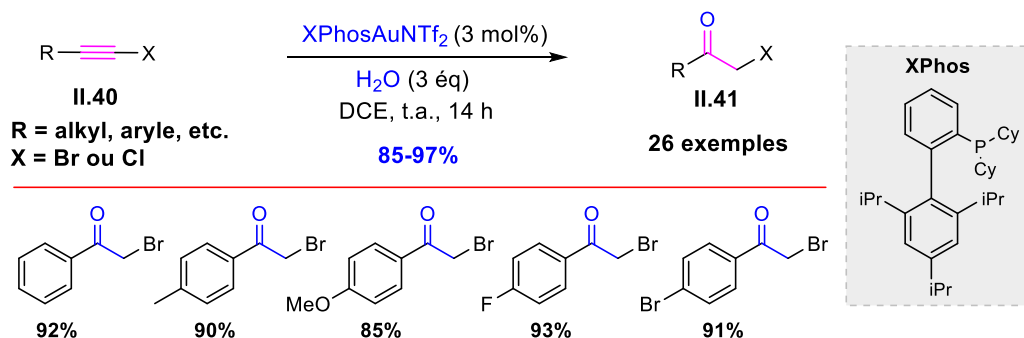


Schéma 58 : Hydratation d'haloalcynes catalysée à l'or

Une variante d'hydratation catalysée à l'or a été récemment étudiée par Michelet *et al.*<sup>144</sup> Elle se base sur l'utilisation de *i*-PrAuNTf<sub>2</sub> comme catalyseur pour promouvoir l'hydratation régiosélective des amines propargyliques protégées sous forme des noyaux phthalimidiques de type **II.38**. Les auteurs ont montré que quels que soient les substituants portés par l'alkyne (alkyles, aryles ou hétéroaryles), la réaction fonctionne bien et conduit aux  $\beta$ -amino-cétones **II.39** souhaitées avec de bons rendement (Schéma 59).

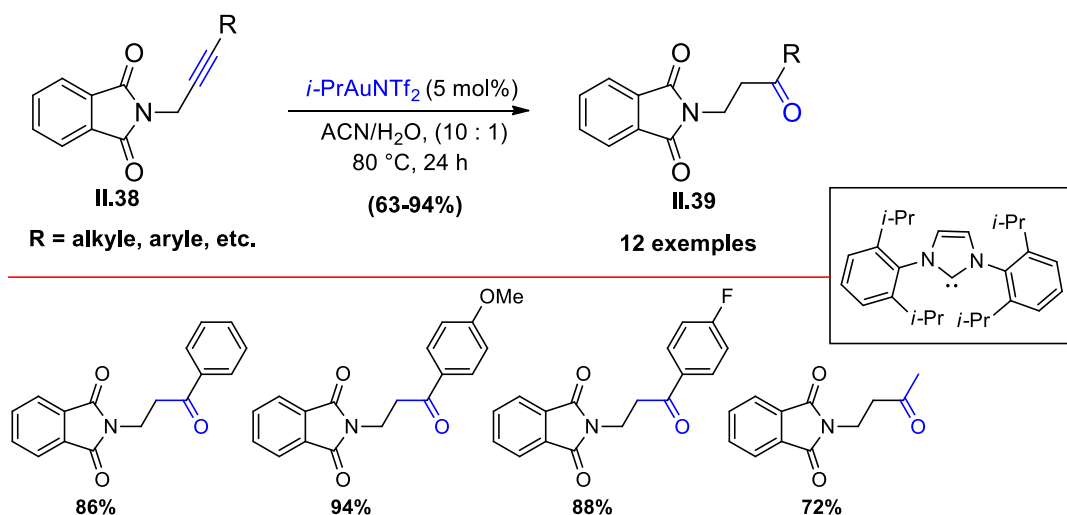


Schéma 59 : Hydratation des *N*-propargylphthalimides catalysée à l'or

### 3.3.1.8 Réaction d'hydratation des alcynes catalysée par le cobalt

Naka et ses collaborateurs<sup>127b</sup> ont montré que l'utilisation de 0,1 à 2 mol% de cobalt (III) porphyrine permet l'hydratation des alcynes terminaux **II.42** pour donner des méthylcétones **II.43** avec des bons rendements (Schéma 60). La réaction a été réalisée dans le méthanol à 80 °C. Cette

<sup>143</sup> Xie, L.; Wu, Y.; Yi, W.; Zhu, L.; Xiang, J.; He, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9190-9195.

<sup>144</sup> Marsicano, V.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Michelet, V. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9438-9447.

séquence s'est avérée compatible avec un certain nombre de groupes fonctionnels (alkyles et des dérivés aromatiques). Les auteurs ont montré que cette hydratation peut être réalisée à l'échelle du gramme et que le catalyseur peut être récupéré par un simple traitement aqueux.

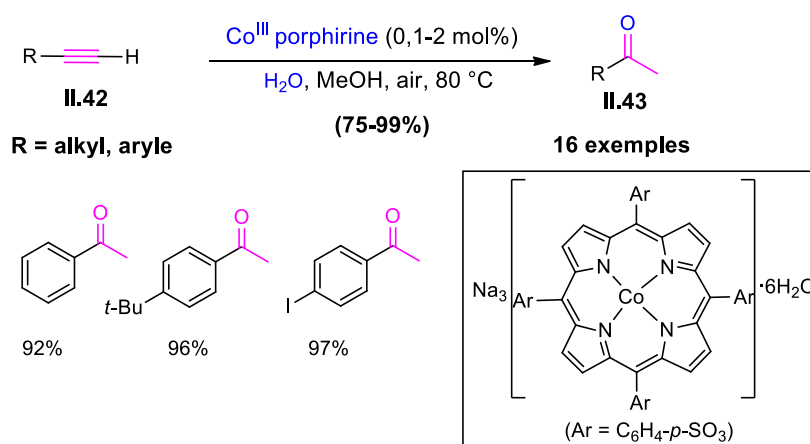
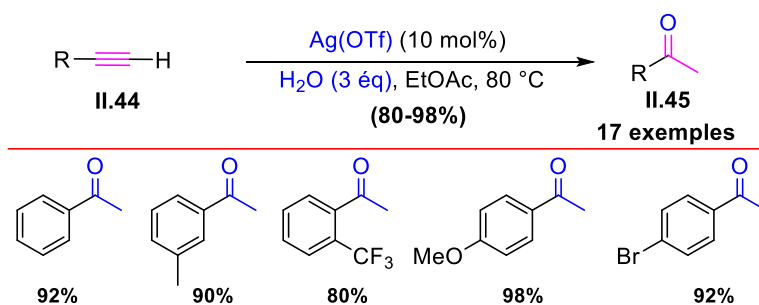


Schéma 60 : Hydratation des alcynes terminaux catalysée par Co (III)

### 3.3.1.9 Hydratation d'alcynes catalysée par l'argent

L'hydratation d'alcynes terminaux catalysée par les sels d'argent a été développée par Chakraborty *et al.*<sup>145</sup> Ils ont montré que l'utilisation de 10 mol% d'AgOTf dans l'EtOAc à 80 °C, permet d'isoler les cétones **II.45**. Là aussi, la réaction est compatible avec une large gamme d'alcynes (aromatique, hétéroaromatique et aliphatique). Le mécanisme réactionnel proposé, stipule le passage par un intermédiaire de type acétylure d'argent. La formation de cet intermédiaire n'étant pas possible avec des alcynes internes, aucune transformation n'a été donc observée avec ces derniers (Schéma 61).



<sup>145</sup> Das, R.; Chakraborty, D. *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, 26, 722-726.



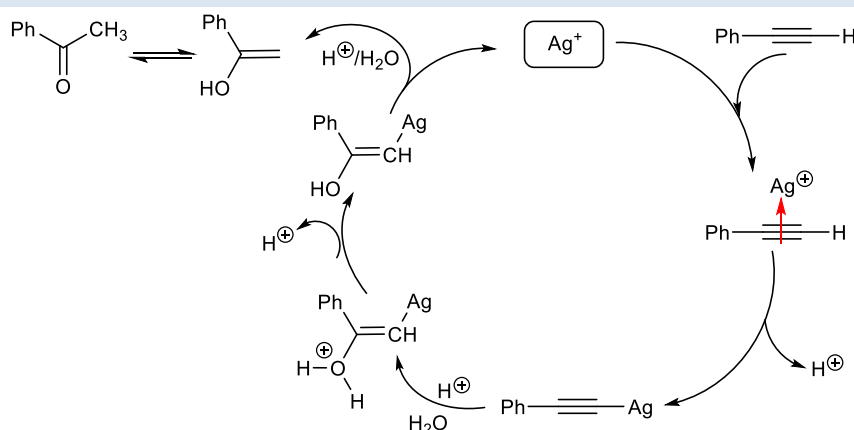


Schéma 61 : Hydratation des alcynes terminaux catalysée par l'argent

Une autre méthode utilisant  $\text{AgBF}_4$  a été par la suite décrite par Chen *et al.*<sup>146</sup> Cette approche permet la synthèse d'une large gamme de méthylcétones à partir d'alcynes terminaux avec d'excellents rendements et une excellente régiosélectivité (Schéma 62).

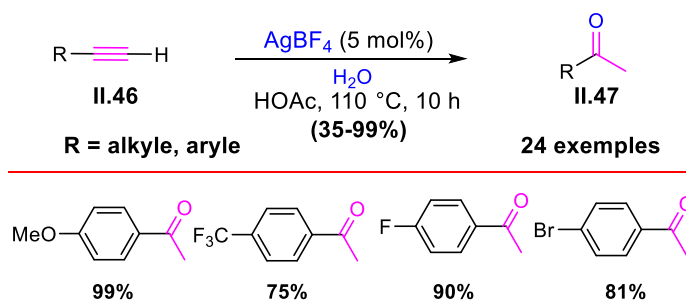


Schéma 62 : Hydratation des alcynes terminaux catalysée par l'argent

### 3.3.1.10 Réaction d'hydratation des alcynes catalysée par Rh (III)

Liu *et al.*<sup>147</sup> ont décrit l'hydratation d'un large éventail d'alcynes en cétones. Des complexes de rhodium (III) en présence de la lumière visible ont été utilisés dans ces réactions. Les auteurs ont observé que les intermédiaires cétoniques de rhodium subissent une photoclivaison rapide des liaisons Rh-C en solution acide pour donner les cétones souhaitées (Schéma 63).

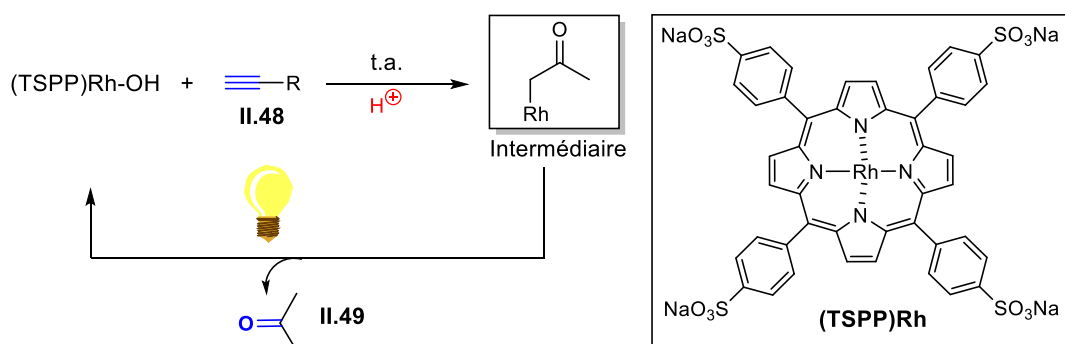


Schéma 63 : Hydratation des alcynes terminaux catalysée par Rh(III)

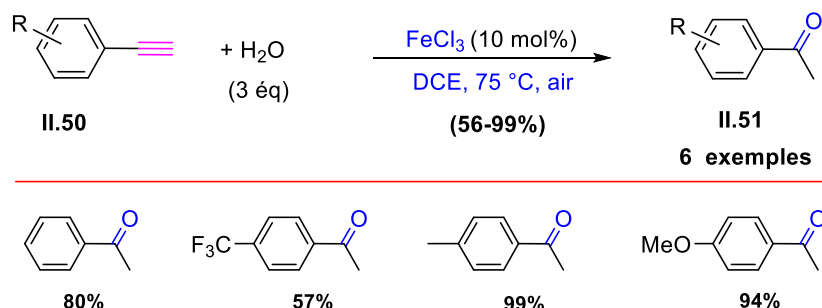
<sup>146</sup> Chen, Z.-W.; Ye, D.-N.; Qian, Y.-P.; Ye, M.; Liu, L.-X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6116-6120.

<sup>147</sup> Liu, X.; Liu, L.; Wang, Z.; Fu, X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11896-11898.

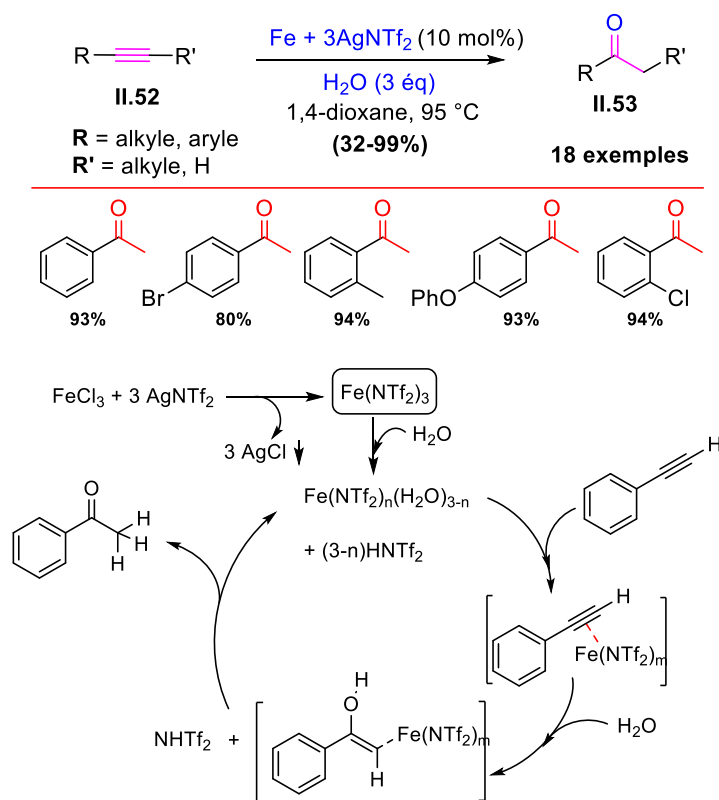


### 3.3.1.11 Hydratation d'alcynes catalysée au fer

Darcel<sup>134</sup> a montré que l'utilisation de trichlorure de fer ( $\text{FeCl}_3$ ) en quantité catalytique, permet l'hydratation d'alcynes terminaux en utilisant le DCE. Les auteurs ont montré que l'utilisation de l'air comme ré-activateur du catalyseur, sous faible pression était cruciale dans ce processus (Schéma 64).



Corma *et al.*<sup>135</sup> ont également développé une approche d'hydratation d'alcynes vrais et disubstitués à travers l'utilisation du triflimide de fer (III) [ $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ ]. Ces auteurs ont montré que l'utilisation de 10 mol% de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  dans le dioxane à 95 °C permet l'hydratation de ces alcynes utilisés avec de très bonnes régiosélectivités et des rendements allant jusqu'à 99% (Schéma 65). Le renforcement de la carbophilie du fer (III) par l'intermédiaire de l'anion triflimidate facilite cette réaction. Des études spectroscopiques et cinétiques montrent que le  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  s'hydrolyse dans les conditions de la réaction et que des espèces de Brønsted catalytiquement moins actives sont formées. Une co-catalyse acide de Lewis/acide de Brønsted a été par la suite proposée.



Une méthodologie d'hydratation d'alcynes aromatiques terminaux dans l'acide acétique en présence d'une quantité catalytique de  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (8%) a été décrite en 2014.<sup>148</sup> Cette approche éco-compatible et bon marché a permis d'isoler les cétones aromatiques souhaitées avec des rendements allant de 70 à 81% (Schéma 66) à l'exception de l'hydratation du phénylacétylène para-trifluorométhylé qui n'excède pas 28%.

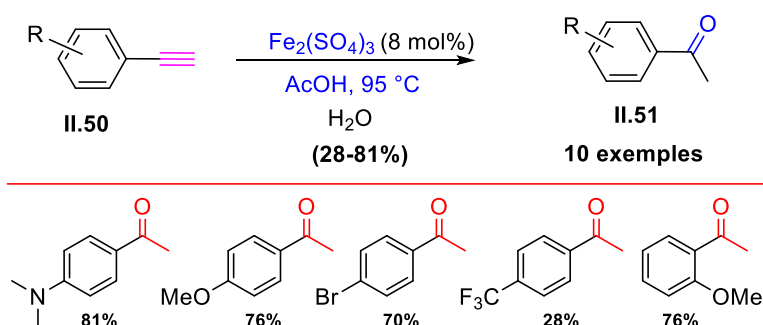


Schéma 66 : Hydratation des alcynes terminaux catalysée par  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

### 3.3.1.12 L'hydratation des alcynes catalysée par le cuivre

Récemment, Niu *et al.*<sup>149</sup> ont développé une nouvelle méthode efficace d'hydratation d'alcynes en cétones correspondantes *via* l'utilisation de seulement 1 mol% de  $\text{CuCl}$  sous irradiation de lumière visible à température ambiante. Dans cette étude, divers alcynes, y compris des alcynes aromatiques, ont été étudiés et les produits escomptés ont été obtenus avec des bons rendements et une excellente régiosélectivité (Schéma 67).

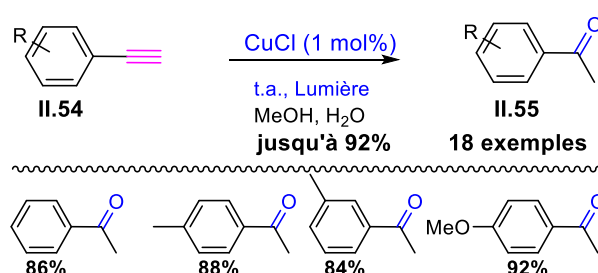


Schéma 67 : Hydratation des alcynes aromatiques catalysée par le cuivre

Un mécanisme pour cette réaction a été proposé, il commence par l'addition de  $\text{Cu}$  (I) sur le phénylacétylène pour générer du phénylacétylure de cuivre (I). L'intermédiaire formé est ensuite excité sous irradiation avec de la lumière visible. L'addition d' $\text{H}_2\text{O}$  à l'intermédiaire excité permet la génération d'un intermédiaire radicalaire  $\text{Cu}$  (II)-énol. Le réarrangement de ce dernier donne des cétones méthyliques et du  $\text{Cu}$  (I) (Schéma 68).

<sup>148</sup> Bassetti, M.; Ciceri, S.; Lancia, F.; Pasquini, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1608-1612.

<sup>149</sup> Niu, T.; Jiang, D.; Li, S.; Shu, X.; Li, H.; Zhang, A.; Xu, J.; Ni, B. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1156-1159.

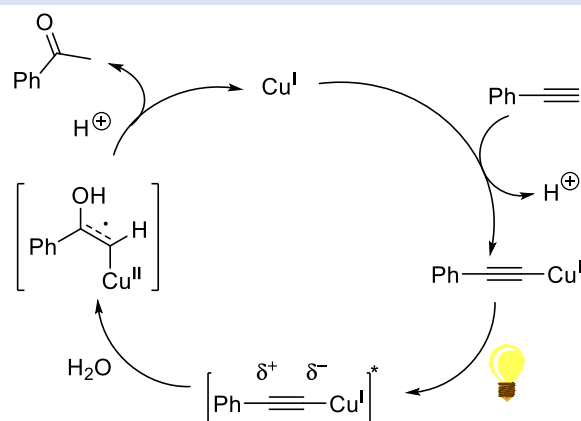


Schéma 68 : Mécanisme d'hydratation catalysée par le cuivre

### 3.3.1.13 Hydratation du phénylacétylène en acétophénone à l'aide de Micro-ondes

L'hydratation d'alcyne par micro-ondes a été étudiée par Kreamsner.<sup>150</sup> Ces auteurs ont montré que le traitement du phénylacétylène par l' $\text{H}_2\text{O}$ , sous activation micro-ondes, à 295 °C, pendant 150 min permet l'accès à l'acétophénone attendue avec un rendement de 78% (Schéma 69).

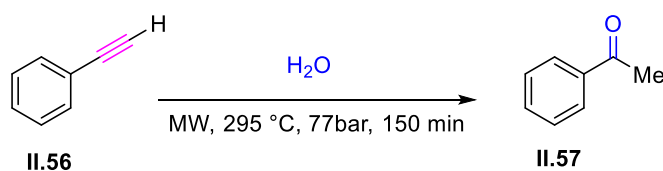


Schéma 69 : Hydratation des alcynes aromatiques catalysée par micro-ondes

### 3.3.1.14 Hydratation d'alcynes terminaux par l'acide formique

L'acide formique a été utilisé également dans la réaction d'hydratation d'alcynes de type **II.58**.<sup>130</sup> La réaction se déroule en l'absence d'eau et conduit aux cétones recherchées **II.59** avec des bons rendements. Le champ d'application de cette réaction a été évalué sur des alcynes différemment substitués et, a montré que les alcynes hydrocarbonés se sont révélés réactifs, alors que les alcynes fonctionnalisés et en particulier les alcynes oxygénés se sont révélés inertes vis-à-vis de l'acide formique et de ces conditions (Schéma 70).

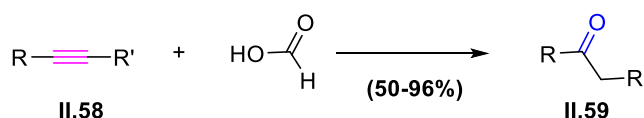
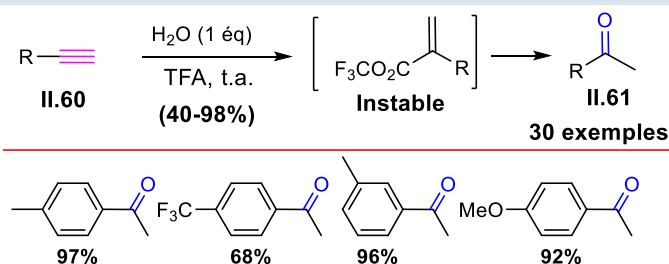


Schéma 70 : Hydratation des alcynes terminaux par l'acide formique

### 3.3.1.15 Hydratation d'alcynes à l'aide du TFA

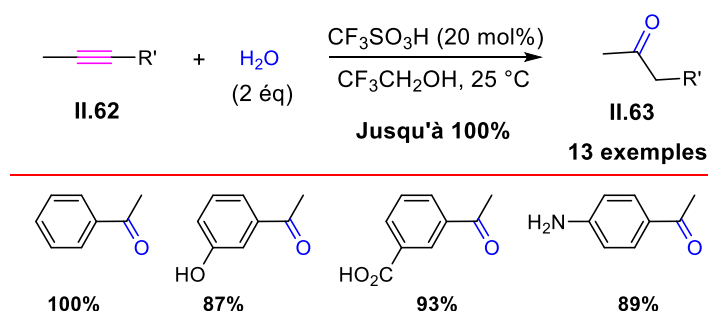
Chen *et al.*<sup>131</sup> ont montré que l'acide trifluoroacétique (TFA) permet l'hydratation des alcynes terminaux et conduit à une grande variété de méthylcétones. Le traitement d'alcynes **II.60** avec du TFA (comme solvant et catalyseur) et 1 équivalent d' $\text{H}_2\text{O}$  à température ambiante conduit aux méthylcétones **II.61** avec des bons rendements allant de 40 à 98% (Schéma 71).

<sup>150</sup> Kreamsner, J. M.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 3672-3679.



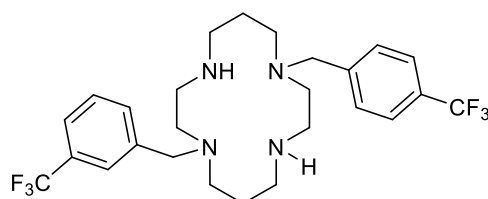
### 3.3.1.16 Hydratation des alcynes catalysée par CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H

Un protocole d'hydratation d'alcynes de type Markovnikov a été développée par Liu et son groupe.<sup>151</sup> Ils ont utilisé 20 mol% de CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H comme catalyseur dans le trifluoroéthanol comme solvant. Cette approche a été appliquée à divers alcynes (arylalcynes terminaux, alcynes aliphatiques terminaux et des alcynes internes). Dans ces conditions, les produits hydratés **II.63** ont été isolés avec des bons rendements et une excellente régiosélectivité (Schéma 72).



### 3.3.1.17 Hydratation des alcynes en acétophénone à l'aide d'APTS

L'acide paratoluènesulfonique (APTS) a été utilisé comme agent d'hydratation pour les alcynes aromatiques. Brion *et al.*<sup>152</sup> ont montré que son utilisation (20 mol%) sous activation micro-ondes, permet la transformation d'alcynes aromatiques en cétones correspondantes **II.65** avec des rendements allant de 51 à 98% (Schéma 73).



Une approche d'hydratation des alcynes en cétones correspondantes a été développée récemment par Zheng et son équipe.<sup>153</sup> Cette méthode consiste à utiliser de "microdroplets" en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique dans l'acétonitrile à température ambiante pour donner les cétones correspondantes avec d'excellents rendements (Schéma 74).

<sup>151</sup> Liu, W.; Wang, H.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2184-2187.

<sup>152</sup> Le Bras, G.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5497-5501.

<sup>153</sup> Zheng, B.; Jin, X.; Liu, J.; Cheng, H. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9*, 4383-4390.

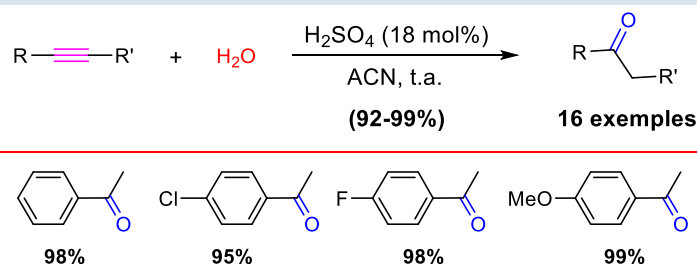


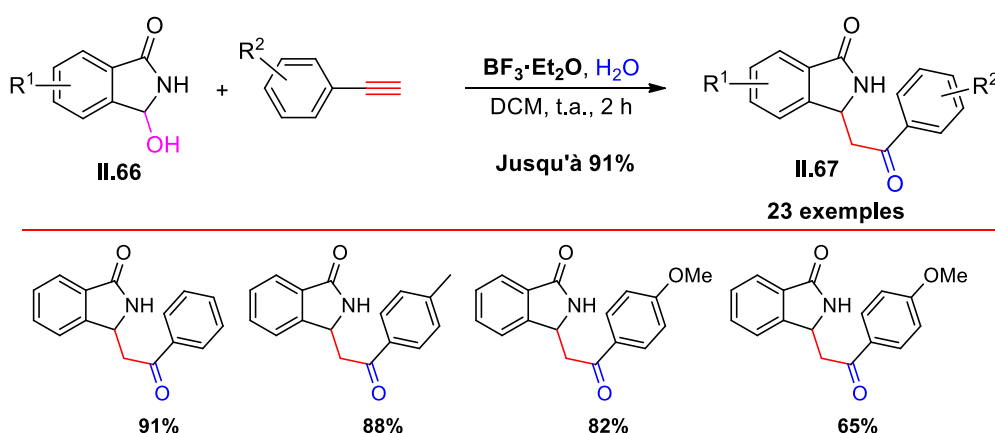
Schéma 74 : Hydratation d'alcynes avec l'utilisation de "microdroplets"

### 3.3.2 Evaluation de la catalyse au fer dans la réaction d'hydratation : Résultats

L'efficacité et la généralité de la catalyse au fer (III) lors des réactions d'amidoalcynylation des *N,O*-acétals étant démontrées et utilisées pour la synthèse efficace de cétones fonctionnalisées, des motifs importants pour l'élaboration de nombreux agents pharmaceutiques. Dans ce contexte, nous avons dans une deuxième phase de notre projet, commencé l'évaluation de la capacité de ces catalyseurs à réaliser successivement dans le même 'pot', des séquences tandems de type alcynylation/hydratation. Le but ultime de ces séquences est de combiner les caractères  $\sigma$  acide de Lewis et  $\pi$  acide de Lewis (oxophilie et carbophilie) de ces catalyseurs à base de fer (III), dans des séquences tandems pour accéder en une seule étape et d'une manière régiosélective, à de nouveaux composés cétoniques.

Une étude bibliographique concernant ce type de séquences tandems, a montré la présence d'un seul exemple d'alcynylation/hydratation des *N,O*-acétals (Schéma 75).<sup>154</sup> Cependant, malgré l'efficacité et l'élégance de cette méthodologie, plusieurs limitations existent : elle n'est applicable qu'aux substrats N-H amide libre (non protégés sur l'atome d'azote). Cette restriction empêche la valorisation à travers d'autres transformations des cétones ainsi obtenues. Un autre point critique de ces séquences est l'utilisation d'un large excès d'acide écotoxique  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2 équivalents), ce qui d'un point de vue environnemental n'est pas désirable.

L'utilisation du fer comme l'un des métaux les plus abondants dans l'écorce terrestre, les moins chers, les moins toxiques et pouvant avoir une réactivité de type acide de Lewis ou une réactivité de type métal de transition, ajoutée au fait que notre méthode est applicable à un large éventail de précurseurs d'ions *N*-acyliminiums, rend notre stratégie très avantageuse.

Schéma 75 : Alcynylation/hydratation one pot catalysées par  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 

<sup>154</sup> Li, J.; Li, Y.; Wang, Z.; Bian, Y.; Bai, S.; Liu, L.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4257-4263.

Après avoir exposé un aperçu bibliographique de la réaction d'hydratation d'alcynes, nous allons dans la suite de ce chapitre exposer nos résultats obtenus à travers nos séquences alcynylation/hydratation.

### 3.3.2.1 Evaluation de catalyseurs dans une réaction d'hydratation modèle

Avant de tester la séquence tandem  $\alpha$ -amidoalcynylation/hydratation, nous avons jugé raisonnable d'étudier la faisabilité de l'étape d'hydratation. Ce travail a commencé par l'optimisation des conditions de la réaction sur une réaction modèle, notamment par la recherche du meilleur catalyseur.

Nous avons choisi comme modèle la réaction à partir de l'adduit **15a**. Les bons résultats obtenus avec les complexes cationiques  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3$  et  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  dans l'étape de l'alcynylation, nous ont tout naturellement poussé à les choisir pour tester l'étape d'hydratation. Les essais ont été réalisés dans le DCE à reflux.

Nous avons constaté que lorsque la réaction a été conduite sous argon en présence de 5 mol% de fer (III) ( $\text{FeCl}_3$  ou  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) et 3 équivalents d' $\text{H}_2\text{O}$ , le chlorure de vinyle **19a** a été obtenu avec un rendement isolé de 85%. La structure de ce produit a été confirmée par analyse au rayons-X (Schéma 76). De même, la RMN- $^1\text{H}$  du produit **19a** montre l'apparition d'un doublet à 5,61 ppm ( $J = 10,4$  Hz) correspondant au proton vinylique. La RMN- $^{13}\text{C}$  montre quant à elle l'apparition d'un nouveau pic à 123,1 ppm dans la région de la résonance de carbones  $\text{sp}^2$  correspondant au nouveau C-H présent dans **19a**.

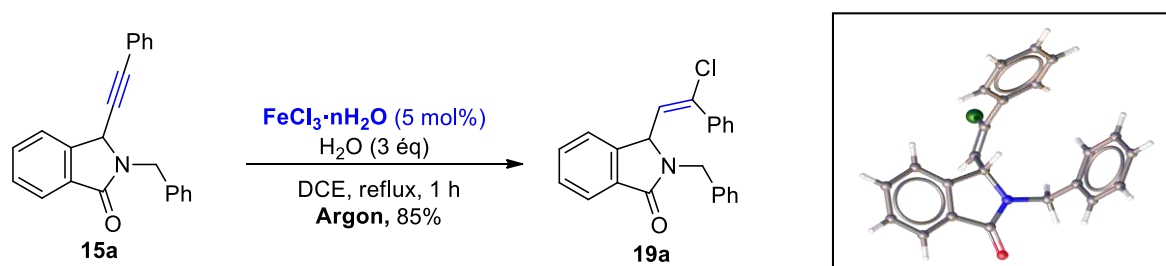


Schéma 76 : Tentative d'hydratation catalysée au fer de **15a** et structure RX du produit **19a**

Ce résultat est conforme à ceux obtenus par Postel<sup>155</sup> et Darcel<sup>134</sup> lors de l'hydratation d'alcynes par le chlorure de fer. En effet, Postel obtient le 4-chloro oct-4-ène avec un rendement de 53% lorsque le 4-octyne est traité avec 1 équivalent de  $\text{FeCl}_3$ , 3 équivalents d' $\text{H}_2\text{O}$  dans le DCM (Schéma 77).

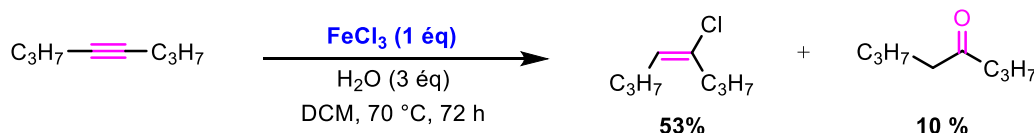
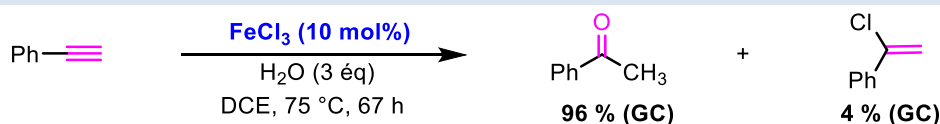


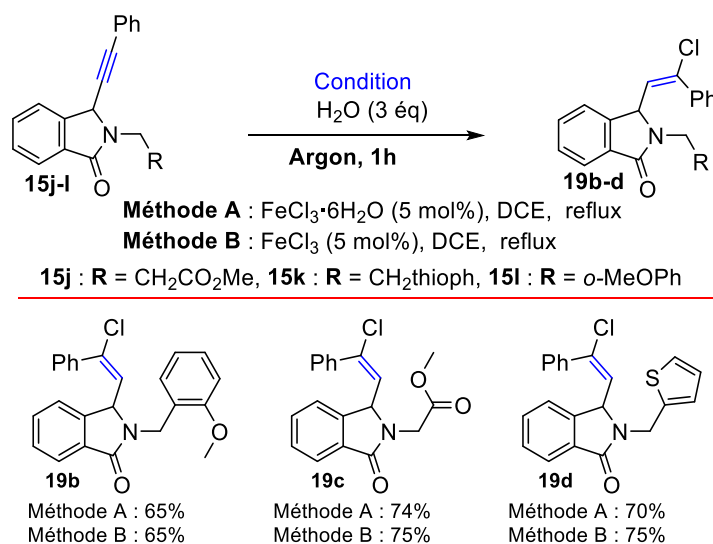
Schéma 77 : Synthèse du 4-chloro oct-4-ène catalysée au fer

De son côté, Darcel observe la formation de l' $\alpha$ -chlorostyrène comme produit secondaire (4% GC) lors de l'hydratation du phénylacétylène par 10 mol% de  $\text{FeCl}_3$  dans le DCE à 75 °C (Schéma 78).

<sup>155</sup> Pierre Damiano, J.; Postel, M. *J. Organometal. Chem.* **1996**, 522, 303-305.

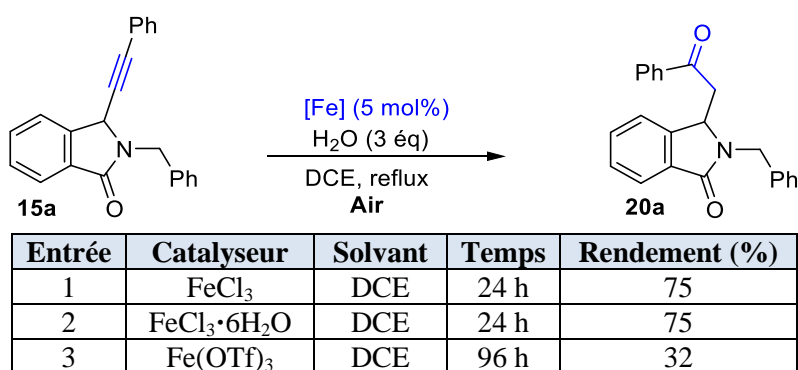
Sch\u00e9ma 78 : Formation de l' $\alpha$ -chlorostyr\u00e8ne lors de l'hydratation ph\u00e9nylac\u00e9tyl\u00e8ne

Ce r\u00e9sultat est reproductible quel que soit l'alcyne de d\u00e9part. Par exemple, sous les m\u00eames conditions, les alcynes **15i-k** conduisent aux produits chlor\u00e9s correspondant avec des rendements allant de 65 \u00e0 75% (Sch\u00e9ma 79).



Sch\u00e9ma 79 : G\u00e9n\u00e9ralisation de la r\u00e9action de chloration catalys\u00e9e au fer

Devant ce r\u00e9sultat et inspir\u00e9s par les travaux de Darcel, nous avons par la suite, test\u00e9 la r\u00e9action sous un flux d'air. En effet, Darcel et ses collaborateurs ont montr\u00e9 que l'utilisation d'une l\u00e9g\u00e8re pression d'air \u00e9tait n\u00e9cessaire pour favoriser l'hydratation et r\u00e9activer *in situ* le catalyseur. Notre premier essai a consist\u00e9 \u00e0 appliquer les conditions susmentionn\u00e9es ( $\text{FeCl}_3$  ou  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 5 mol%, DCE, reflux) et remplacer le ballon d'argon par un ballon d'air. A notre grande satisfaction, sous ces conditions, seul le produit d'hydratation **20a** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 75 % apr\u00e8s 24 h de r\u00e9action et ceci quel que soit le catalyseur utilis\u00e9  $\text{FeCl}_3$  ou  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Sch\u00e9ma 80).



Sch\u00e9ma 80 : Recherche du catalyseur d'hydratation

Il est important de souligner que l'utilisation de  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  \u00e0 la place du trichlorure de fer (III) dans les conditions ci-dessus ( $\text{H}_2\text{O}$  (3 \u00e9q), DCE \u00e0 reflux, air) n'a pas fourni le chlorure de



vinyle **19a**, même après un temps de réaction prolongé (96 h). Dans ces conditions, la cétone **20a** a été isolée avec un rendement moyen de 32%. L'alcyne de départ **15a** a été également récupéré avec un rendement de 25%. Plusieurs produits secondaires, dont nous n'avons pas pu identifier les structures, ont également été obtenus. Sous une atmosphère d'air, le même profil a été observé (cétone **20a** (30%) ; alcyne **15a** (25%); plusieurs produits secondaires). Ces résultats démontrent la supériorité du trichlorure de fer (III) dans la réaction d'hydratation. Pour compléter cette d'étude d'optimisation, nous avons conduit cette réaction dans différents solvants (acétonitrile, acétone, nitrométhane). Des conversions ne dépassant pas 20% ont été obtenues, démontrant ainsi la supériorité de l'utilisation du DCE dans cette réaction.

Notons également que l'utilisation d'une pression réduite n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction. Nous avons donc gardé les conditions ci-dessus pour la suite de notre étude.

### 3.3.2.2 Séquence d'alcynylation/hydratation en 'monotope'

La stratégie de synthèse en deux étapes étant validée, nous avons commencé l'évaluation de la séquence tandem. En s'appuyant sur le principe d'économie d'atomes et encouragés par nos essais fructueux sur la génération *in situ* des ions *N*-acyliminiums directement à partir des hydroxylactames catalysée par le fer (*décrits dans la partie réaction d'alcynylation des hydroxylactames endocycliques*), nous nous sommes naturellement intéressés au développement des séquences tandems au départ des hydroxylactames **1a.1**, **1a.5**, **1a.11-12** et d'acétoxy lactames **6-7**. Cela pourrait nous permettre de s'affranchir de l'étape d'acétylation.

Expérimentalement, nos essais préliminaires ont consisté à utiliser les catalyseurs  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{FeCl}_3$  en présence du substrat **1a.1** pour réaliser successivement et en un seul pot les étapes d'alcynylation et d'hydratation (Schéma 81).

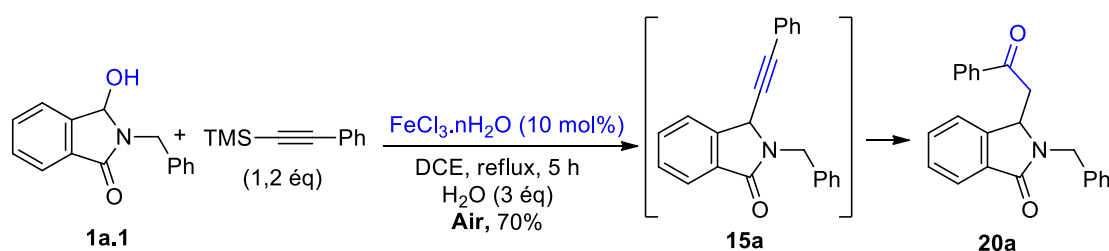


Schéma 81 : Tentative d'alcynylation/hydratation catalysée au fer

Concrètement le catalyseur a été ajouté d'une manière séquentielle en deux fractions, la deuxième fraction est ajoutée une fois l'étape d'alcynylation terminée (suivi par CCM). Expérimentalement, on ajoute 5 mol% de  $\text{FeCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  et le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à 60 °C puis on ajoute une deuxième fraction de 5 mol% de  $\text{FeCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  et on maintient l'agitation durant 3 h supplémentaires à reflux. Dans ces conditions, un rendement global de 55% du produit recherché a été obtenu.

Notons que lorsqu'une seule charge de 5 mol% de catalyseur de  $\text{FeCl}_3$  a été utilisée, seul un rendement global 41% de **20a** a été isolé après 6 h à reflux.

Encouragés par les résultats obtenus avec cette procédure séquencée, nous avons par la suite testé la réaction en ajoutant les deux fractions du catalyseur (10 mol% de  $\text{FeCl}_3$ ) simultanément.

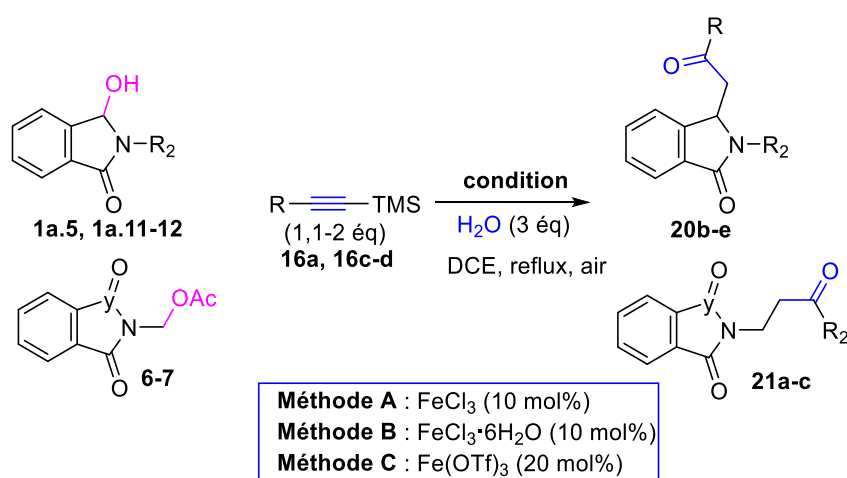


Cette procédure a permis d'isoler la cétone souhaitée **20a** avec un rendement isolé de 70% après seulement 5 h d'agitation au reflux du DCE. Ce rendement est pratiquement au même niveau que celui obtenu lors de l'hydratation seule de **15a**.

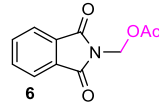

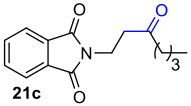
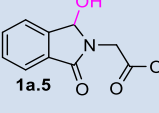

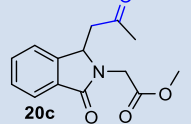
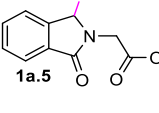
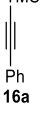
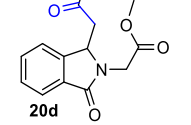
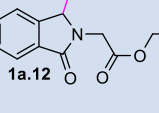
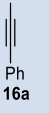
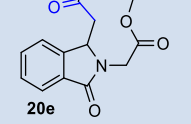
### Exemplification de la réaction d'alcynylation/hydratation one pot

Pour démontrer l'utilité synthétique de la méthodologie 'monotope' exposée plus haut, les cétones **20b-e** et **21a-c** ont également été préparées sélectivement avec un rendement de 58% à 80%, respectivement, lorsque les alcynes-TMS **16a**, **16c-d** ont été utilisés comme nucléophiles (Tableau 10, entrées 1-4).

Tableau 10 : Synthèse des produits cétoniques *via* l'alcynylation/hydratation one-pot



Entrée	Substrat	Nucléophile	Produit	Temps (h)	Rendement (%) Méthode A, (B), [C]
1				5	58, (55), [-]
2				5	70, (-), [-]
3				5	60, (-), [-]

4				5	80, (-), [-]
5				96	5, (-), [50]
6				96	5, (-), [48]
7				96	5, (-), [57]

Il est intéressant de noter que le traitement des hydroxylactames **1a.5** et **1a.12** avec les alcynes-TMS **16c** et **16a** dans les conditions optimisées a fourni les cétones **20c-e** attendues avec des rendements très faibles (< 5%). L'addition de différents ratios de FeCl<sub>3</sub> ou FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (10 à 20 mol%), l'utilisation (ou non) d'une faible pression d'air et un temps de réaction prolongé n'ont pas permis l'amélioration du rendement. Cela peut s'expliquer par le fait que le groupement carbonyle peut coordonner l'atome de fer et inhiber ainsi la réaction d'hydratation.

Un résultat expérimental a confirmé cette hypothèse. En effet, lorsque la réaction de l'hydroxylactame **1a.5** été réalisée en présence de 1,5 équivalents de FeCl<sub>3</sub>, une réaction d'hydratation a eu lieu, conduisant à la cétone **20c** avec un rendement de 42%.

Afin de résoudre ce problème et d'essayer d'améliorer les rendements de la réaction, des expériences supplémentaires ont été réalisées.

Après avoir étudié plusieurs paramètres, il a été constaté que le changement de la nature du contre ion Cl<sup>-</sup> par l'anion faiblement coordinant OTf<sup>-</sup> par exemple avait un effet positif sur la séquence d'alcynylation/hydratation 'monotope' des substrats ci-dessus. Ainsi, l'utilisation de 20 mol% de Fe(OTf)<sub>3</sub> a permis d'obtenir les cétones attendues **20c-e** avec des rendements acceptables de 50, 48 et 57% respectivement (Tableau 10, entrées 5-7), bien que la vitesse de réaction ait été significativement plus lente par rapport aux substrats non coordonnés (96 h contre 5 h). Les résultats ci-dessus ont montré par ailleurs que notre procédure 'monotope' est fortement dépendante de la nature des précurseurs d'ions *N*-acyliminiums utilisés ainsi que de la source de fer.

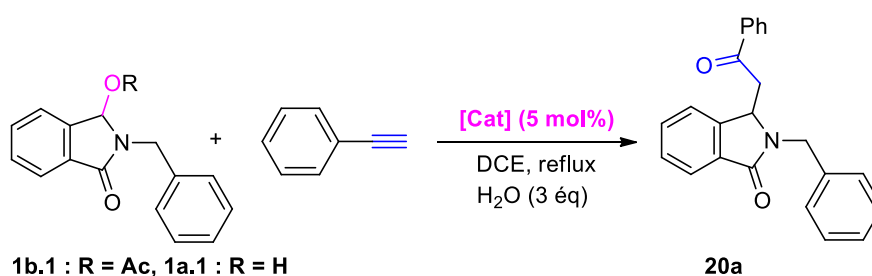
L'ensemble de ces nouveaux composés carbonylés ont été confirmés par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, IR et HRMS. Par exemple, le spectre RMN-<sup>1</sup>H du produit **21a** montre l'apparition d'un multiplet entre

4,31 et 4,19 ppm intégrant pour deux protons et un multiplet entre 3,61 et 3,51 ppm intégrant également pour deux protons. Le spectre RMN-<sup>13</sup>C montre quant à lui l'apparition d'un nouveau pic à 34,6 ppm dans la région de la résonance de carbones sp<sup>3</sup> correspondant au nouveau CH<sub>2</sub> et un pic à 196,9 ppm correspondant à la nouvelle fonction cétone formée par la réaction.

#### ▪ Evaluation d'alcynylation/hydratation à partir d'alcynes vrais

La stratégie d'alcynylation/hydratation étant validée, nous avons évalué la catalyse au fer dans une séquence d'alcynylation/hydratation 'monotope' à partir de l'acétoxy lactame **1b.1** et son hydroxylactame parent (**1a.1**) en utilisant le phénylacétylène comme alcyne. A notre grande satisfaction le produit souhaité a été récupéré avec des rendements compris entre 25 et 70% (Tableau 11).

**Tableau 11 : Utilisation du phénylacétylène dans l'alcynylation/hydratation 'monotope'**



Substrat	[Cat]	Temps	20a (%)
1b.1	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	3 h	70
	Fe(OTf) <sub>3</sub>	48 h	50
1a.1	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	48 h	65
	Fe(OTf) <sub>3</sub>	48 h	25

### 3.4 Conclusion

Dans une première partie de ce chapitre, nous avons montré que l'acidité  $\sigma$ -Lewis du fer (III) pouvait être exploitée pour catalyser efficacement la réaction d'amidoalkylation ainsi que des réactions d'alcynylation à partir de divers alcoxy- et (di ou mono)acétoxy lactames. Cette méthodologie a été appliquée à une large gamme de précurseurs endo- et exocycliques d'ions *N*-acyliminiums et à divers triméthylsilylalkynes comme nucléophiles. Cette approche était également applicable aux groupes hydroxy des *N,O*-acétals non protégés (hydroxylactames), rendant cette transformation plus respectueuse de l'environnement. Enfin ces travaux ont permis l'élargissement du champ de la catalyse au fer en mettant en évidence de nouveaux aspects de l'acidité  $\sigma$ -Lewis des catalyseurs à base de fer (Schéma 82).

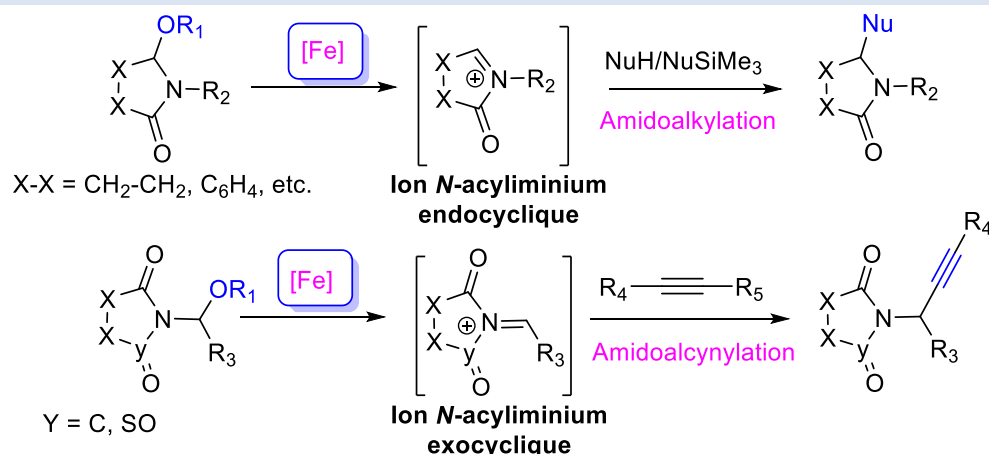


Schéma 82 : Réaction d'amidoalkylation et amidoalkynylation catalysées au fer

Nous avons montré également que nous pouvions combiner l'ambivalence des sels de fer, à savoir leurs caractères  $\sigma$ - et  $\pi$ -acide de Lewis, dans des séquences tandem en cascade de type amido-alkynylation intermoléculaires/hydratation intramoléculaires totalement inédites. En effet, le double caractère oxophile et carbophile des catalyseurs à base de fer et la flexibilité d'obtention de *N*-*O*-acétals cycliques (phtalimide, saccharine, pyrrolidine, etc.) ont été mis à profit pour développer ces séquences réactionnelles 'monotope' et accéder de façon rapide, efficace et éco-compatible à un large panel des nouveaux composés carbonylés (Schéma 83). Ces travaux ont fait l'objet d'une publication<sup>156</sup>

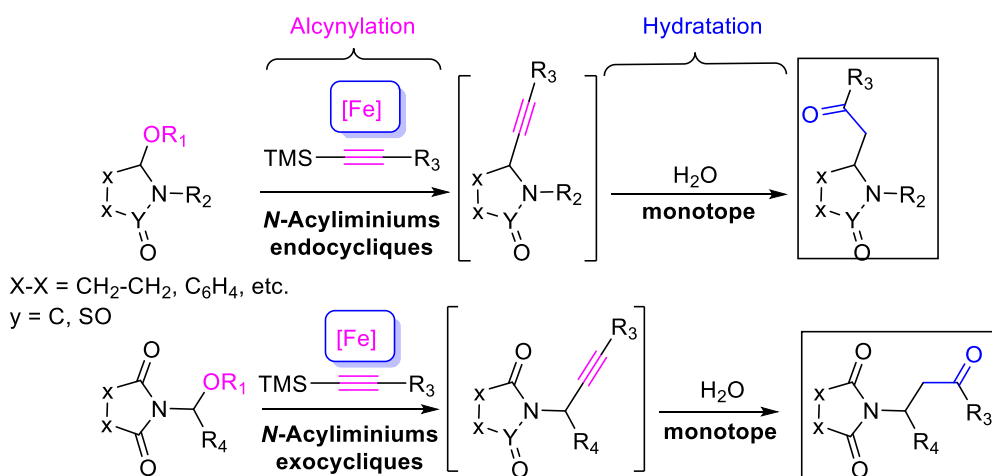


Schéma 83 : Séquences d'alkylation/hydratation one pot catalysées au fer

<sup>156</sup> Abdallahi, S. M.; Ewies, E. F.; El-Shazly, M.; Ould Elemine, B.; Hadou, A.; Moncol, J.; Lawson, A. M.; Daich, A.; Othman, M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15440–15449.



**CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS  
BENZÉNIQUES ET PYRIDINIQUES VIA LA  
REACTION DE CYCLOTRIMÉRIISATION  
[2+2+2] CATALYTIQUE**



## 1. Aperçu bibliographique sur la réaction de cyclotrimérisation

### 1.1 Généralité sur la réaction de cyclotrimérisation

La réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] est une stratégie de synthèse très efficace pour la construction de cycles aromatiques en une seule étape.<sup>157</sup> Grâce à son caractère convergent, elle est très avantageuse comparée aux autres stratégies de synthèse traditionnelles pour la construction de cycles aromatiques, comme la substitution électrophile aromatique,<sup>158</sup> les ortho-métabolations<sup>159</sup> ou les réactions de couplage catalysées par un métal de transition.<sup>160</sup> En plus de son économie d'atomes optimale,<sup>161</sup> cet outil de synthèse de composés aromatiques est caractérisé par sa tolérance à la présence d'une multitude de fonctions chimiques comme les groupements hydroxyles, les groupements amines, les alcènes, la fonction oxo ou les halogènes.

La première réaction de cyclotrimérisation a été découverte en 1866 par Pierre Eugène Marcellin Berthelot<sup>162</sup> lors de la condensation de l'acétylène à haute température (400 °C) pour l'obtention du benzène (Schéma 1).

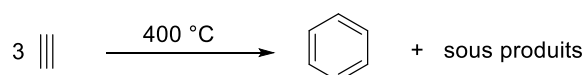


Schéma 1 : Première cyclotrimérisation [2+2+2] thermique

Une avancée majeure a eu lieu à la fin des années 1940, lorsque Reppe *et al.*<sup>163</sup> ont rapporté la première réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] catalysée par un métal de transition dans laquelle le motif acétylène de l'alcool propargylique a été converti en benzène en présence de  $(PPh_3)_2Ni(CO)_2$  comme catalyseur (Schéma 2).

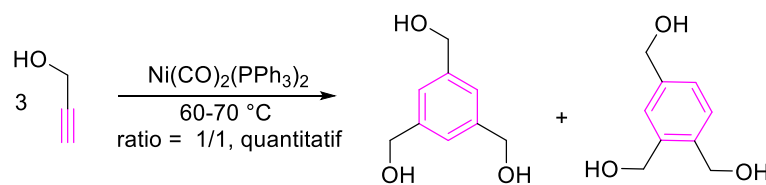


Schéma 2 : Première cyclotrimérisation [2+2+2] catalytique

<sup>157</sup> Pour quelques revues sur la cyclotrimérisation d'alcynes, voir : (a) Vollhardt, K. P. C. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1-8. (b) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081-1119. (c) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92. (d) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915. (e) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503-519. (f) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *22*, 4741-4767. (g) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307-2327. (h) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, *149*, 2209-2217. (i) Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. React.* **2007**, *68*, 1-302. (j) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2916. (k) Sato, Y. *Yakugaku Zasshi* **2001**, *121*, 961-969. (l) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1699-1712.

<sup>158</sup> (a) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266-3325. (b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265. (c) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853-2873.

<sup>159</sup> (a) Pena, M. A.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271-1275. (b) Anctil, E. J.-G.; Snieckus, V. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 150-160.

<sup>160</sup> Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21<sup>st</sup> century*; John Wiley and Sons, Ltd.: Chichester, **2004**.

<sup>161</sup> (a) Sheldon, R. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233-1246. (b) Li, C. J.; Trost, B. M. *Proc. Acad. Nat. Sci.* **2008**, *105*, 13197-13202.

<sup>162</sup> Berthelot, M. *Ann. Chim.* **1866**, *9*, 445-469.

<sup>163</sup> Reppe, W.; Schweckendiek, W. J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104-116.



En 1973, Yamazaki et Wakatsuki ont montré que les pyridines substituées peuvent être synthétisées en une seule étape à partir de deux acétylènes et d'un nitrile en utilisant une quantité catalytique d'un complexe de cobalt (Schéma 3).<sup>164,165</sup>

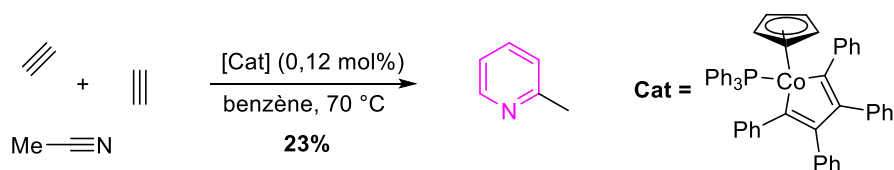


Schéma 3 : Première synthèse de pyridine via cyclotrimérisation [2+2+2] catalytique

Après cette découverte, de nombreux complexes métalliques (Ni, Co, Pd, Cr, Rh, Zr, Nb, Ir, Ta, Ru, etc.) ont montré leur efficacité dans la réaction de cyclotrimérisation des alcynes pour la préparation de benzènes substitués.<sup>159</sup>

Plusieurs études théoriques ont été réalisées pour établir le mécanisme de cette réaction.<sup>166</sup> Trois possibilités ont été proposées :

- la voie des métallacycles
- la voie des insertions séquentielles
- la voie de la métathèse en cascade

Dans la voie impliquant la formation de métallacycles (Figure 1), le cycle catalytique commence par la coordination d'un alcyne au métal qui permet la formation du complexe **1**. Par la suite, une deuxième molécule d'acétylène est coordonnée au centre métallique pour conduire à la formation de l'intermédiaire **2**. Ce dernier subit une insertion oxydante, qui conduit au métallacyclopentadiène **3** dans lequel l'atome métallique a augmenté son état d'oxydation de deux unités par rapport à son précurseur de départ **2**. Le complexe **3** formé peut ensuite coordonner à une troisième molécule d'alcyne et donc former l'espèce **4** qui subit soit l'insertion de l'alcyne pour conduire au métallacycloheptatriène **5** soit une réaction de type Diels-Alder pour former le complexe bicyclique **6**. En fin, le produit aromatique de type **7** est libéré après l'élimination réductrice du métal pour régénérer le catalyseur.

<sup>164</sup> Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 280-280.

<sup>165</sup> Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *Tetrahedron. Lett.* **1973**, 3383-3384.

<sup>166</sup> (a) Varela, J. A.; Rubín, S. G.; Castedo, L.; Súa, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1320-1332. (b) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860-8871. (c) Dazinger, G.; Torres-Rodrigues, M.; Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 4434-4445.

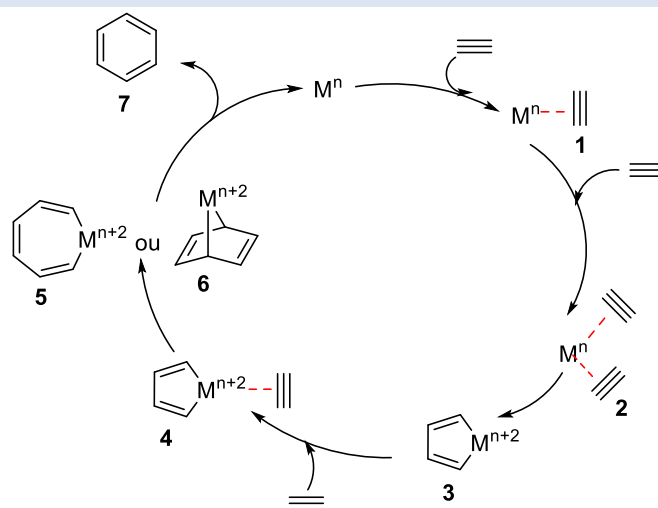


Figure 1 : Mécanisme proposé pour la cyclotrimérisation d'alcynes *via* la formation des métallacycles

Dans la voie impliquant l'insertion séquentielle, le mécanisme réactionnel est proposé pour les réactions de cyclotrimérisations d'alcynes catalysées par des systèmes mixtes comme le  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{Et}_3\text{SiH}$  ou des halogénures de métaux de transition comme le dichlorure de palladium ( $\text{PdCl}_2$ ).<sup>167</sup> La réaction commence par une carbométallation *cis* de l'espèce  $\text{M-X}$  sur l'alcyne pour former l'adduit **8** suivie de deux *cis*-carbométallations consécutives de deux molécules d'acétylène formant l'espèce **10**. La cyclisation de cette dernière conduit à la formation de l'intermédiaire **11**, qui après une élimination du  $\text{M-X}$  donne le produit final **7** (Figure 2).

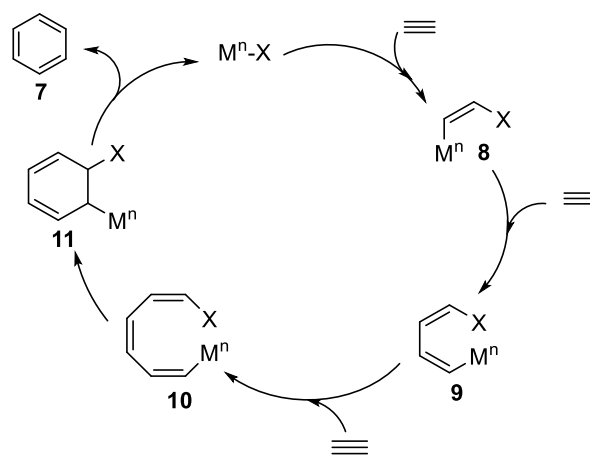


Figure 2 : Mécanisme proposé de cyclotrimérisation d'alcynes *via* l'insertions séquentielles /carbométallations

Une série de réactions de métathèse en cascade catalysées par le complexe de Grubbs-I a prouvé son efficacité pour la cyclisation de triynes (Figure 3).<sup>168</sup> Le mécanisme de cette réaction consiste en une réaction intermoléculaire où le complexe carbénique à base de ruthénium réagit avec une triple liaison pour donner l'intermédiaire **12**. Ce dernier subit deux réactions de métathèse intermoléculaires successives pour former le carbène **14**. Une dernière réaction de métathèse par fermeture de cycle conduit à l'intermédiaire **15** qui, après élimination du catalyseur et fermeture du cycle donne le produit aromatique **7**. A ce jour, le mécanisme de la réaction de

<sup>167</sup> (a) Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3627-3629. (b) Ojima, I.; Vu, A. T.; McCullagh, J. V.; Kinoshita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3230-3231.

<sup>168</sup> (a) Peters, J. U.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 1983-1984. (b) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández- Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965-1966.

cyclotrimérisation le plus communément accepté est celui impliquant la formation de métallacycles (Figure 1).

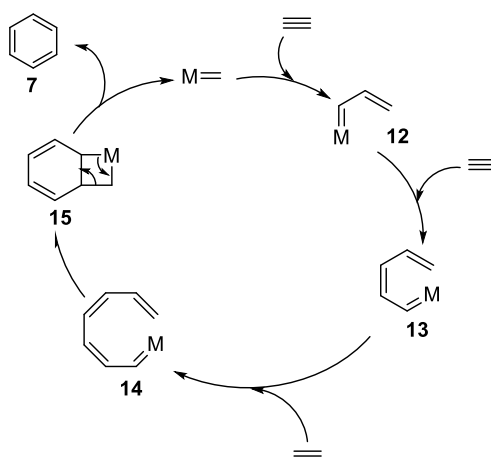


Figure 3 : Mécanisme proposé pour la cyclotrimérisation d'alcynes *via* une métathèse en cascade

Malgré l'efficacité de cette méthodologie de préparation de noyaux aromatiques hautement fonctionnalisés, cette méthode a cependant comme inconvénient la difficulté de contrôler la régiosélectivité de la réaction.

La première partie de ce chapitre sera consacrée à une sélection de données bibliographiques concernant la formation de benzène et pyridine *via* des réactions de cycloaddition [2+2+2] catalysées par des métaux de transition. Trois types de réactions de cycloaddition (intermoléculaire (1), intramoléculaire de type 1 (2) et intramoléculaire de type 2 (3)) seront présentés (Schéma 4).

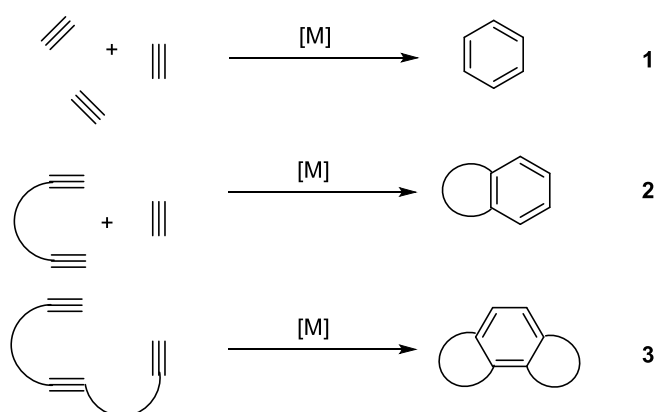


Schéma 4 : Différentes versions de cyclotrimérisation

## 1.2 Synthèse des dérivés benzéniques

### 1.2.1 Réactions intermoléculaires

La cyclotrimérisation intermoléculaire d'alcynes [2+2+2] est considérée comme l'une des méthodes de synthèse les plus efficaces pour accéder au squelette benzénique. Différents types de complexes de métaux de transition ont été utilisés pour cette transformation. Cependant, cette réaction est limitée en raison des faibles chimiosélectivité et régiosélectivité. Par exemple, et comme le montre le Schéma 5, la cyclotrimérisation d'un seul alcyne symétrique donne des benzènes hexa-substitués (équa. 1). La cycloaddition d'un alcyne asymétrique unique forme deux

régioisomères (équa. 2), alors que la combinaison de deux ou trois alcynes différents conduit à la formation d'un mélange complexe (équa. 3).

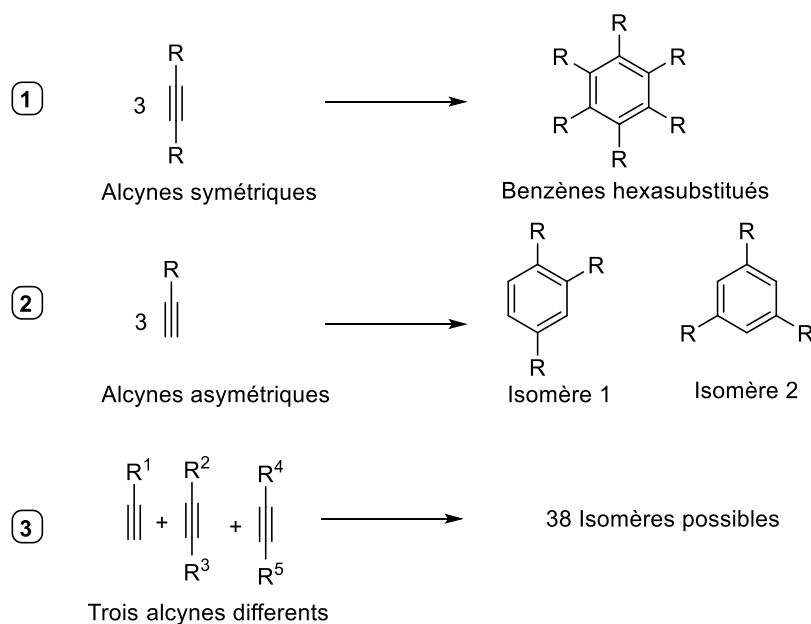


Schéma 5 : Cyclotrimérisations intermoléculaires

### 1.2.1.1 Cyclotrimérisation d'un alcyne

En 1993, Rothwell *et al.* ont décrit les premières réactions de cycloaddition [2+2+2] régiosélectives catalysées par le complexe de titane<sup>169</sup> pour accéder aux dérivés du benzène **A** et **B**. Il a été démontré que les effets stériques contrôlaient la régiosélectivité de la réaction. Par exemple, la cyclotrimérisation du phénylacétylène a conduit au régioisomère **B** majoritairement, alors que les alcynes plus encombrés, tels que le triméthylsilyl acétylène et l'acétylène *tert*-butyle, ont donné principalement le régioisomère **A**, malgré l'utilisation d'une charge du catalyseur plus élevée (Schéma 6).

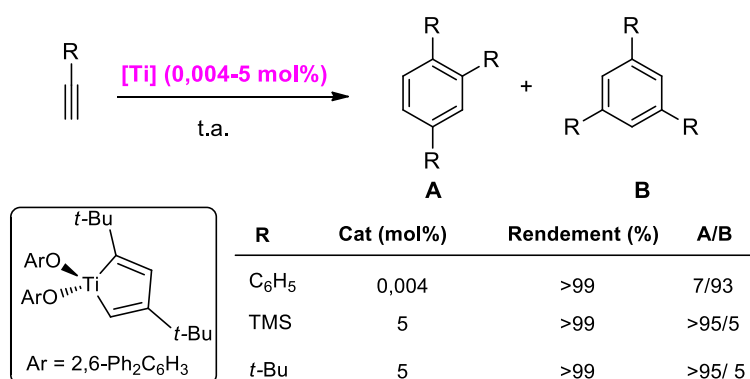


Schéma 6 : Cyclotrimérisation d'un alcyne catalysée par le titane

Après ce travail de pionnier, de nombreux métaux de transition ont été utilisés pour la synthèse régiosélective des dérivés du benzène. Les métaux les plus couramment employés étaient le cobalt, le rhodium, le ruthénium, l'iridium, le nickel et le fer. Un exemple intéressant a été rapporté par Hess *et al.* Ces auteurs ont décrit une cyclotrimérisation [2+2+2] régiosélective

<sup>169</sup> Hill, J. E.; Balaich, G.; Fanwick, P. E.; Rothwell, I. P. *Organometallics* **1993**, *12*, 2911-2924.

du phénylacétylène catalysée au cobalt. Cette étude a montré que la régiosélectivité de la cycloaddition est dépendante de la nature du solvant employé (Schéma 7).<sup>170</sup>

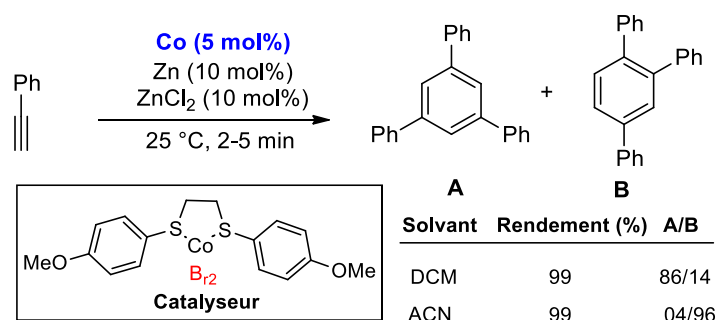


Schéma 7 : Cyclotrimérisation du phénylacétylène catalysée par le cobalt

Récemment, Sivasankar et ses collaborateurs<sup>171</sup> ont rapporté l'efficacité d'une série de complexes à base de Ni (II) stabilisés par des ligands dans des réactions de cyclotrimérisation [2+2+2]. Ces auteurs ont montré que les meilleurs résultats sont obtenus par des ligands portant des groupes di-*tert*-butyle. Une bonne corrélation entre l'effet électronique des substrats alcynes et la sélectivité de la réaction a été observée. Les alcynes riches en électrons ont été 'trimérisés' pour donner des benzènes 1,3,5-substitués (**A**) comme produits principaux, alors que les alcynes déficients en électrons donnent principalement les benzènes 1,2,4-substitués (**B**) (Schéma 8).

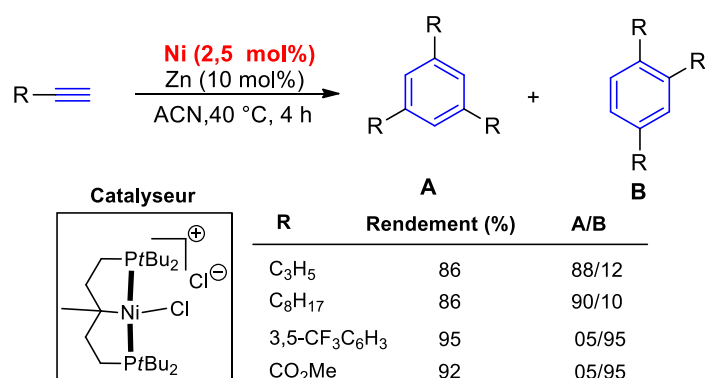


Schéma 8 : Cyclotrimérisation d'alcynes catalysée par le Nickel

Liu et ses collaborateurs<sup>172</sup> ont décrit en 2011 une approche de synthèse des dérivés benzéniques *via* une cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes en utilisant des complexes de fer (II)-bis(imino)pyridine en tant que catalyseurs (Schéma 9). Les auteurs ont montré que la réaction nécessitait l'utilisation de zinc en poudre qui permet la réduction de fer (II) en fer (0) et l'iodure de zinc, qui active probablement le précatalyseur par échange de ligands. La réaction s'est déroulée dans l'acétonitrile à 50 °C et a fourni majoritairement des benzènes 1,2,4-trisubstitués avec des bons rendements.

<sup>170</sup> Hilt, G.; Hengst, C.; Hess, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2293-2297.

<sup>171</sup> Tamizmani, M.; Sivasankar, C. *J. Organometal. Chem.* **2017**, 845, 82-89.

<sup>172</sup> Liu, Y.; Yan, X.; Yang, N.; Xi, C. *Catal. Commun.* **2011**, 12, 489-492.

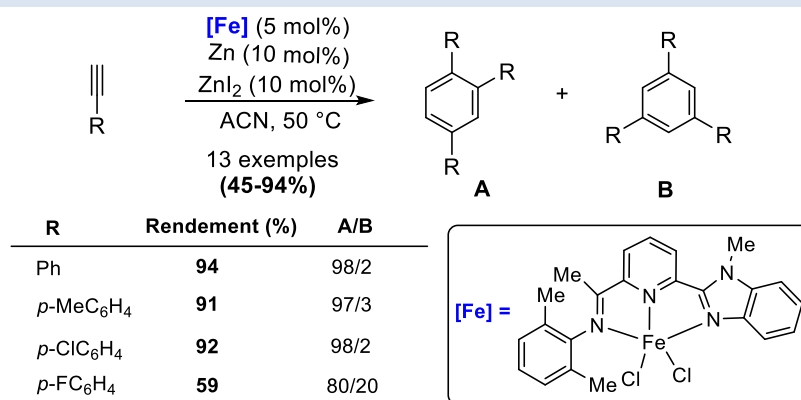


Schéma 9 : Cyclotrimérisation d'alcynes catalysée au fer

En 2020, Webster *et al.*<sup>173</sup> ont développé un système catalytique à base de fer (II) qui a permis la cyclotrimérisation [2+2+2]. Cette approche s'est avérée efficace et régiosélective des alcynes pour former des arènes 1,2,4-substitués majoritairement avec des rendements compris entre 42 et 71% (Schéma 10).

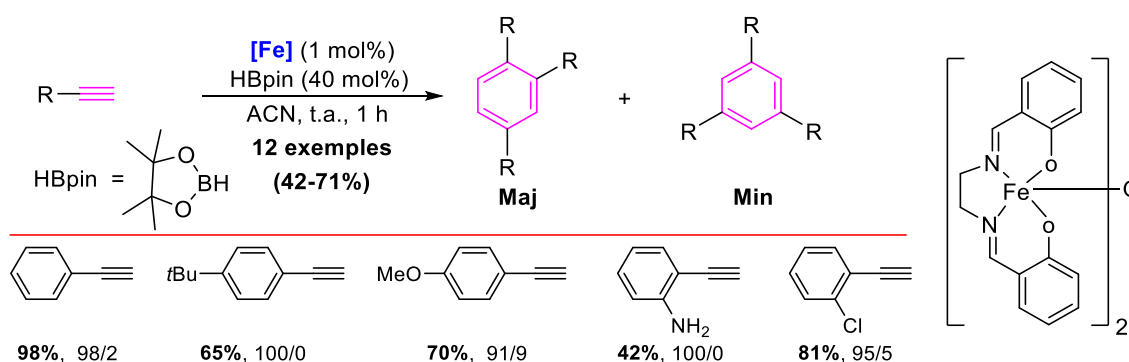
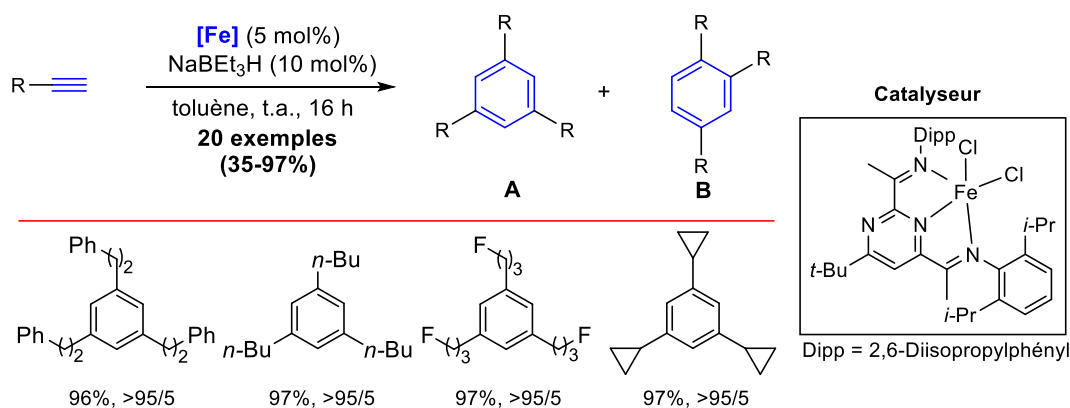


Schéma 10 : Synthèse des arènes 1,2,4-substitués catalysée au fer

Doll et son équipe<sup>174</sup> ont très récemment développé une cyclotrimérisation en utilisant des complexes à base de fer (II). Le but étant la synthèse des arènes fonctionnalisés à partir d'alcynes et en présence de sodium triéthylborohydride pour activer *in situ* le complexe catalytique. La réaction est régiosélective et conduit principalement aux régioisomères de type A (Schéma 11).



<sup>173</sup> Provis-Evans, C. B.; Lau, S.; Krewald, V.; Webster, R. L. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10157-10168.

<sup>174</sup> Doll, J. S.; Eichelmann, R.; Hertwig, L. E.; Bender, T.; Kohler, V. J.; Bill, E.; Wadepl, H.; Roşca, D.-A. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5593-5600.

## Schéma 11 : Synthèse des arènes 1,3,5-substitués via cycloaddition catalysée au fer

## 1.2.1.2 Cycloaddition de deux alcynes différents

Takeuchi et Nakaya<sup>175</sup> ont décrit une cyclotrimérisation [2+2+2] chimiosélective catalysée par l'iridium (Schéma 12). Dans cette étude, il a été démontré que la chimiosélectivité est contrôlée par la nature des ligands phosphine. En effet, lorsque le 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe) est utilisé, le complexe d'iridium/dppe, riche en électrons, se coordonne avec deux alcynes déficients en électrons pour former l'iridacyclopentadiène **Ir-I** qui subit une coordination et une insertion d'un autre alcyne riche en électrons pour fournir le produit **B** substitué par un dicarbométhoxyle comme produit principal. Lorsque le 1,2-bis(dipentafluorophénylphosphino)éthane (fdppe), déficient en électrons, est utilisé, la réaction se déroule *via* la formation de l'iridacyclopentadiène **Ir-II** comme intermédiaire, ce qui a permis d'obtenir le composé substitué par un groupe tétracarbométhoxyle **A** comme produit principal.

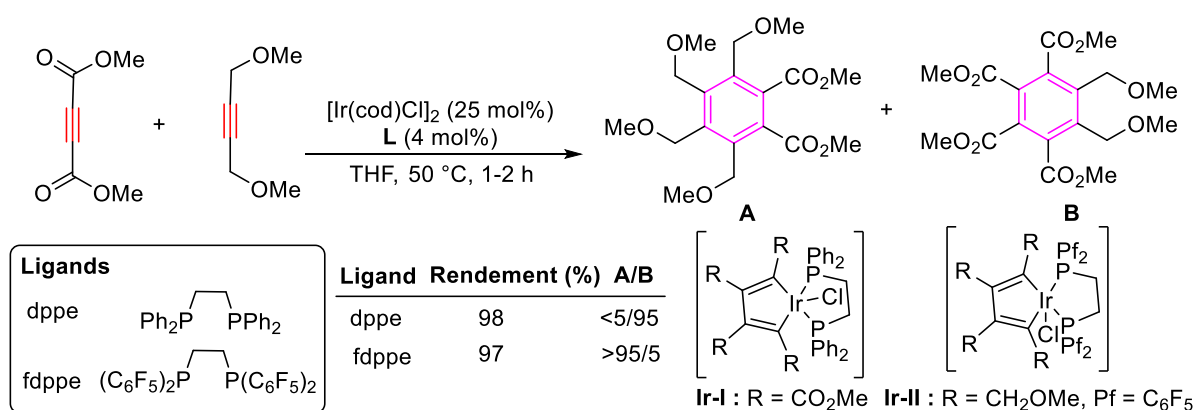


Schéma 12 : Cyclotrimérisation chimiosélective de deux alcynes catalysée par l'iridium

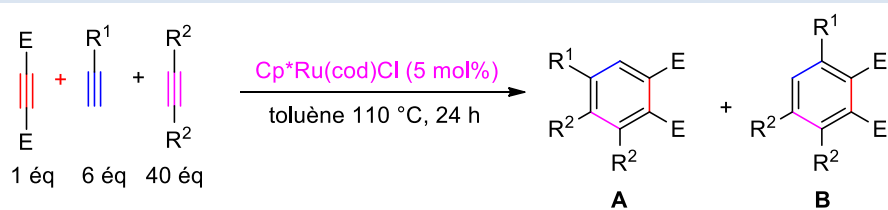
## 1.2.1.3 Cycloaddition de trois alcynes différents

En 2005, Mitsudo et ses collaborateurs ont développé une réaction de cycloaddition [2+2+2] chimiosélective catalysée par les dérivés du ruthénium pour former des benzènes polysubstitués (Schéma 13).<sup>176</sup> Il a été démontré que les chimiosélectivité et régiosélectivité élevées pouvaient être obtenues en contrôlant le rapport molaire des trois substrats. La réaction est également influencée par l'encombrement stérique des deux substituants sur les alcynes.

Les auteurs ont proposé un mécanisme pour cette réaction. Lors de la première étape, l'alcyne interne et le diméthyl acétylénedicarboxylate réagissent avec le ruthénium pour former l'intermédiaire ruthénacyclopentadiène **Ru-I**, ce dernier subit une insertion de l'alcyne terminal. Une élimination réductrice donnerait les régioisomères finaux et régénérerait l'espèce catalytique. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un rapport molaire d'alcynes (1/6/40).

<sup>175</sup> Takeuchi, R.; Nakaya, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3659-3662.

<sup>176</sup> Ura, Y.; Sato, Y.; Tsujita, H.; Kondo, T.; Imachi, M.; Mitsudo, T. *J. Mol. Catal. Chem.* **2005**, 239, 166-171.



Cp*Ru(cod)Cl	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	A/B
	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	48	100/0
	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	57	100/0
	<i>n</i> -C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	61	100/0
	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	44	65/35
	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	55	28/72

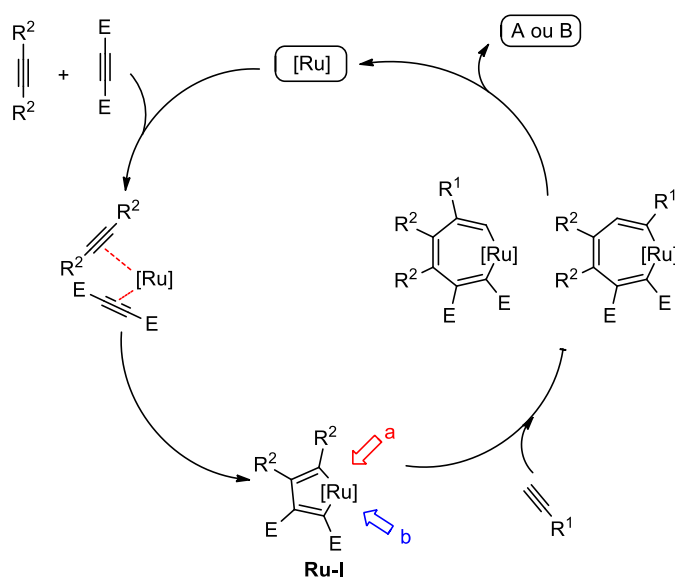


Schéma 13 : Cycloaddition de trois alcynes différents

## 1.2.2 Réactions intramoléculaires de type 1

### 1.2.2.1 Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le cobalt

En 2006, Okamoto et ses collaborateurs ont rapporté la première réaction de cycloaddition [2+2+2] partiellement intramoléculaire catalysée par le cobalt d'un diyne avec un alcyne. Dans celle-ci, il est utilisé un système catalytique basé sur la combinaison de 2-(2,6-diisopropylphényl)-iminométhylpyridine (dipimp) et CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O en présence du Zn comme agent réducteur.<sup>177</sup> Cette méthode est compatible avec l'utilisation d'une variété importante d'alcynes vrais ou disubstitués (Schéma 14).<sup>178</sup>

<sup>177</sup> Saino, N.; Amemiya, F.; Tanabe, E.; Kase, K.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1439-1442.

<sup>178</sup> Goswami, A.; Ito, T.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2368-2374.



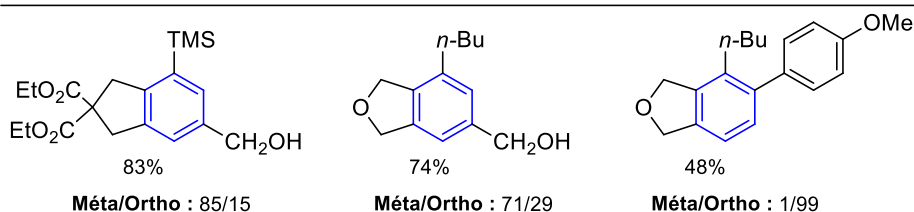
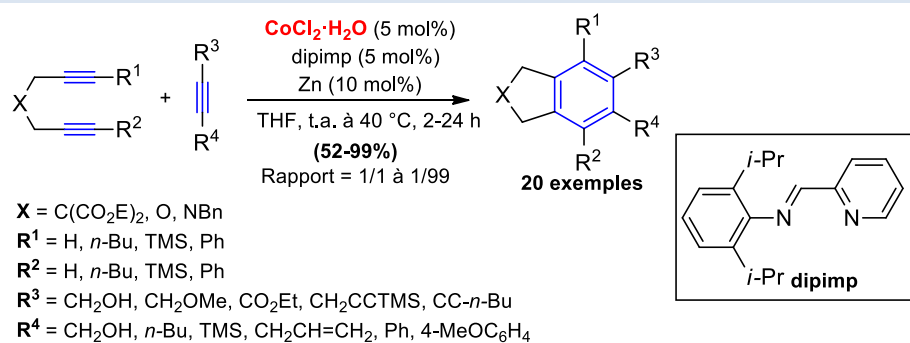


Schéma 14 : Cycloaddition [2+2+2] partiellement intramoléculaire catalysée par le cobalt

En 2011, Aubert, Gandon et Malacria ont montré la compatibilité de diynes halogénés dans une réaction de cycloaddition [2+2+2]. En effet ces auteurs ont utilisé des complexes  $\text{CpCo}(\text{CO})(\text{diméthylfumarate})$  et  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$  comme catalyseurs dans des réactions de cyclotrimérisation [2+2+2]<sup>179</sup> en présence de diynes halogénés pour aboutir aux noyaux benzéniques souhaités (Schéma 15).

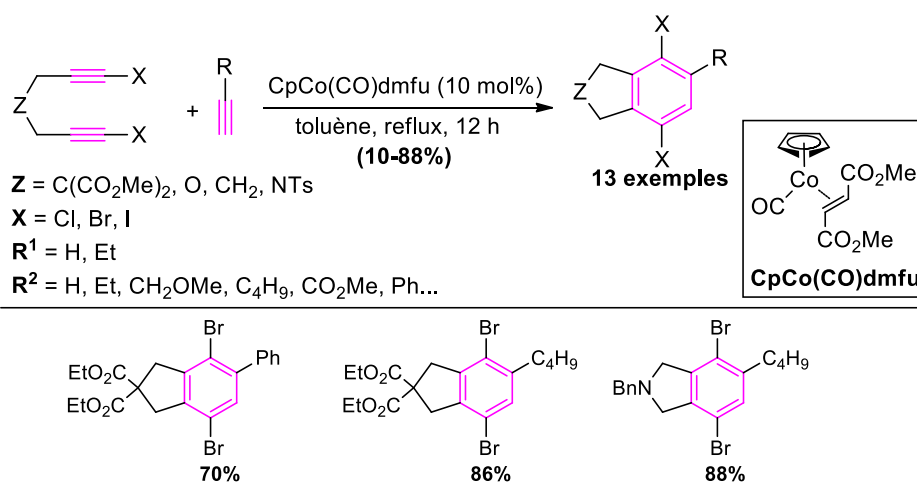


Schéma 15 : Cycloaddition [2+2+2] d'halogénure d'alcyne catalysée par le cobalt

### 1.2.2.2 Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le rhodium

Depuis les premiers exemples de la réaction de cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 de diynes et d'alcyne utilisant une quantité stœchiométrique du catalyseur de Wilkinson ( $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ) rapportée par Müller en 1974,<sup>180</sup> la cycloaddition [2+2+2] de diynes et d'alcyne catalysée par les complexes à base de rhodium a été bien étudiée au cours de ces dernières décennies.

#### Le catalyseur de Wilkinson

<sup>179</sup> Iannazzo, L.; Kotera, N.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3906-3908.

<sup>180</sup> Müller, E. *Synthesis* **1974**, *11*, 761-774.

Grigg et ses collaborateurs ont décrit en 1982<sup>181</sup> la première cycloaddition [2+2+2] catalytique de 1,6-diynes avec des alcynes en présence d'une quantité catalytique de  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ . Divers diynes et alcynes ont pu être utilisés et ont conduit aux produits souhaités avec des rendements allant de 3 à 99% (Schéma 16).

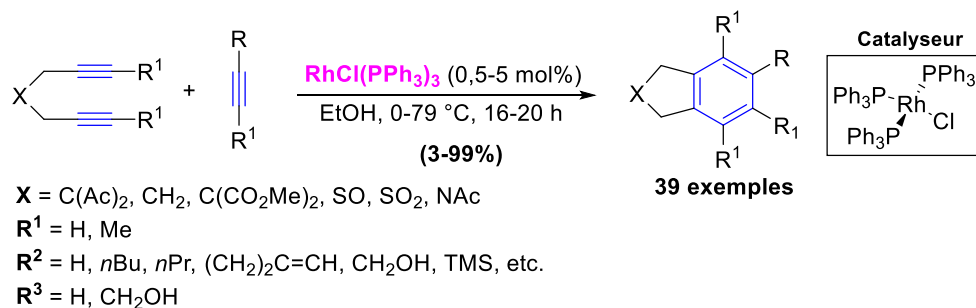


Schéma 16 : Première cycloaddition [2+2+2] catalytique catalysée par  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

Ce catalyseur a été également utilisé dans des cycloadditions régiosélectives utilisant des diynes non symétriques par exemple. En 1995, McDonald et ses collègues ont rapporté la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] catalysée par  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  pour synthétiser des dérivés du dihydroisobenzofuranes fonctionnalisés avec des rendements allant de 35 à 61%.<sup>182</sup>

Ces auteurs ont montré également que la régiosélectivité de la réaction observée est fonction de l'encombrement stérique des substituants. Dans les conditions opératoires utilisées, les produits méta-substitués ont été obtenus majoritairement, voire exclusivement dans certains cas (Schéma 17).

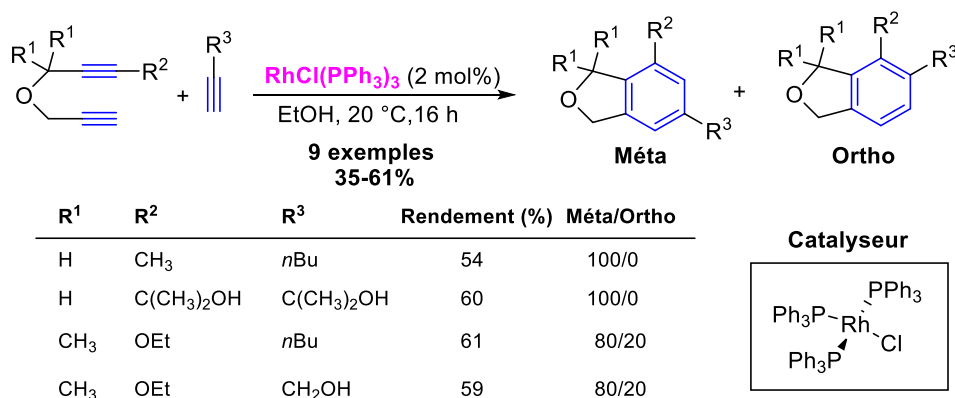


Schéma 17 : Cycloaddition [2+2+2] régiosélective de 1,6-diynes catalysée par  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

Contrairement à la formation de dérivés benzéniques bicycliques à cinq ou six chaînons, les réactions de cycloadditions [2+2+2] pour former des systèmes cycliques à huit chaînons restent toujours un défi. Wu et ses collaborateurs<sup>183</sup> ont récemment développé une réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée par le complexe de Wilkinson pour la préparation de cycles à huit chaînons.

<sup>181</sup> Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 2691-2692.

<sup>182</sup> McDonald, F. E.; Zhu, H. Y.; Holmquist, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6605-6606.

<sup>183</sup> Zhang, L.; Li, Y.; Zhang, L.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1040-1043.

Ce catalyseur a permis aux auteurs d'accéder aux produits attendus avec des rendements allant de 46 à 90%. Une bonne tolérance des groupes fonctionnels a été observée (Schéma 18).

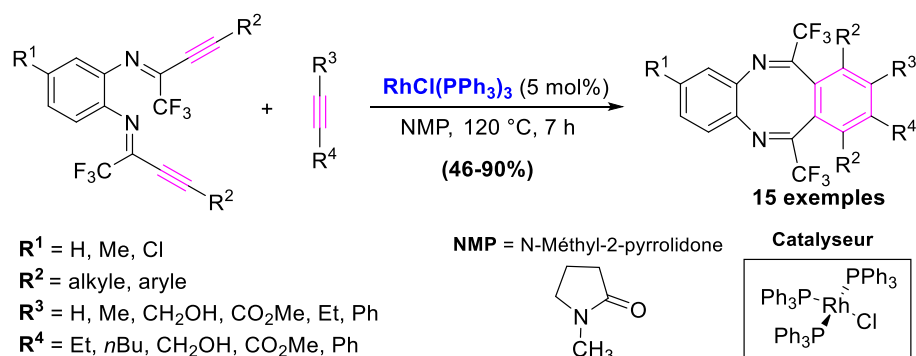


Schéma 18 : Synthèse de cycles à huit chaînons catalysée par RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Très récemment, Rycek et collaborateurs<sup>184</sup> ont pu développer une approche de cyclotrimérisation [2+2+2] catalytique utilisant un triyne et des alcynes monosubstitués. L'utilisation du catalyseur de Wilkinson dans le DCE a permis là aussi de synthétiser des arènes fonctionnalisés avec des rendements acceptables (Schéma 19).

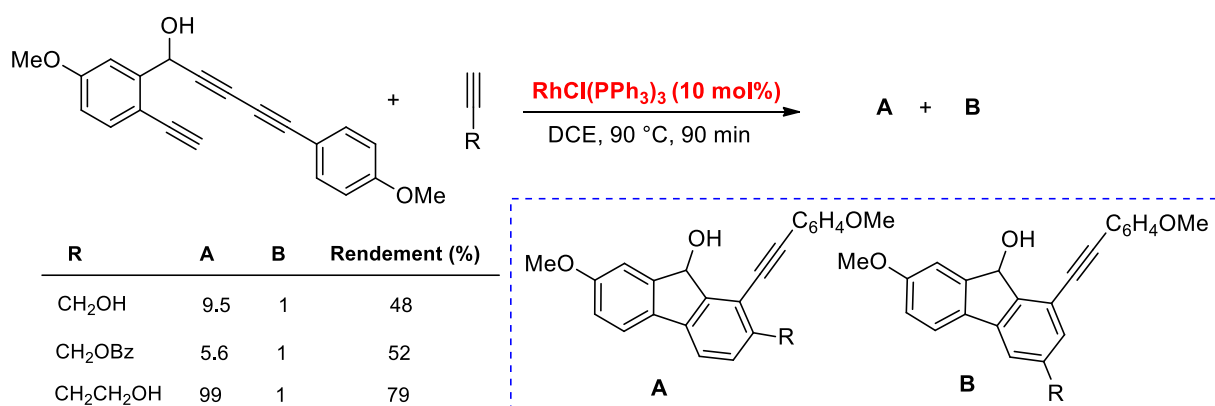


Schéma 19 : Synthèse des arènes catalysée par RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

### ▪ Les complexes cationiques Rh(I)-biaryl bisphosphine

Les catalyseurs cationiques de type rhodium/biaryl bisphosphine ont été largement étudiés dans les réactions de cycloaddition [2+2+2]. En 2006, Tanaka et ses collaborateurs ont utilisé avec succès un complexe Rh(cod)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>/(S)-Xylyl-BINAP pour la cycloaddition énantiosélective de diynes avec des triméthylsilylynamides pour fournir des anilides axialement chiraux.<sup>185</sup>

Les auteurs ont démontré que les groupes substitués sur les ynamides influençaient grandement le rendement des anilides. En effet, les triméthylsilylynamides substitués par des groupes phényle et méthoxycarbone ont montré une grande réactivité.

Sur la base du mécanisme réactionnel proposé, la haute énantiosélectivité des anilides observée pourrait être expliquée par la formation de l'intermédiaire clé Rh-I. Dans celui-ci le centre rhodium est coordonné au groupe carbonyle du triméthylsilylynamide et au groupe

<sup>184</sup> Rycek, L.; Mateus, M.; Beytlerová, N.; Kotora, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4511-4515.

<sup>185</sup> Tanaka, K.; Takeishi, K.; Noguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586-4587.

volumineux  $\text{PAR}_2$  du (S)-Xylyl-BINAP qui interagit stériquement avec le groupe  $\text{R}_3$  du triméthylsilylynamides (Schéma 20).

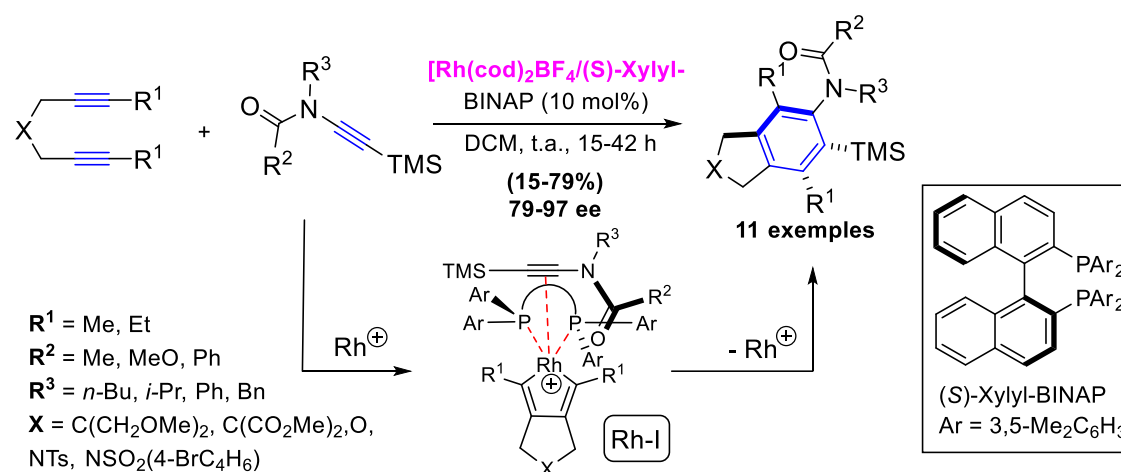


Schéma 20 : Cyclotrimérisation catalysée par  $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4/(\text{S})\text{-Xylyl-BINAP}$

En 2008, Tanaka *et al.* ont réussi à synthétiser des dérivés benzéniques *via* la réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée par le complexe cationiques de rhodium(I)/bisphosphine à partir d'oxydes de dialcynylphosphine avec des 1,6-diynes (Schéma 21).<sup>186</sup>

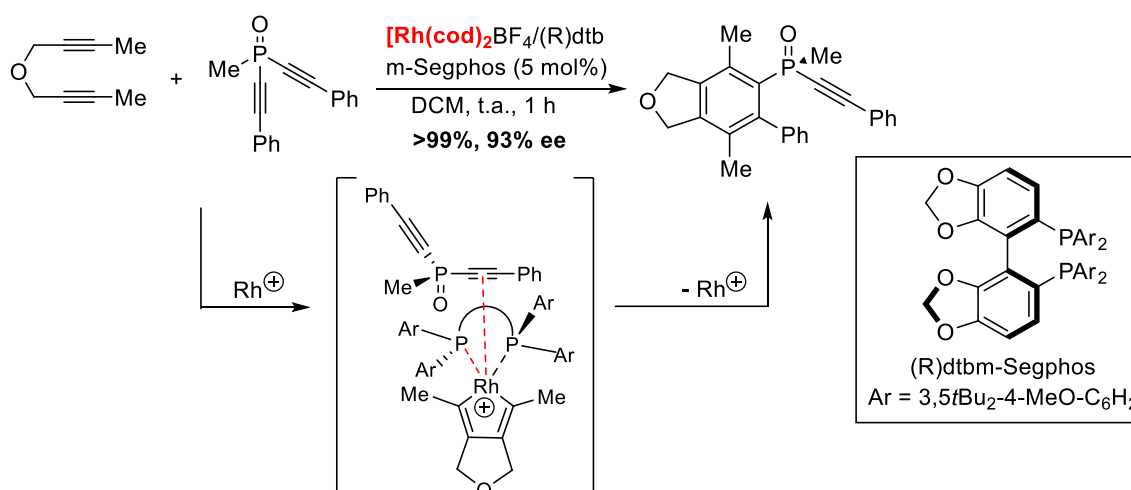


Schéma 21 : Cyclotrimérisation catalysée par  $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4/(\text{R})\text{dtbm-Segphos}$

Quelques années plus tard, Nozaki et ses collaborateurs ont rapporté une méthode facile employant un catalyseur cationique, rhodium(I)/ $\text{H}_8\text{-BINAP}$  pour la synthèse de benzopicènes substitués *via* une cycloaddition [2+2+2] de substrats binaphtyliques portant deux alcynes (Schéma 22).<sup>187</sup> Cette méthode a ensuite été appliquée également pour la synthèse de molécules hélicoïdales.

<sup>186</sup> Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3410-3413.

<sup>187</sup> Murayama, K.; Shibata, Y.; Sugiyama, H.; Uekusa, H.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1136-1144.

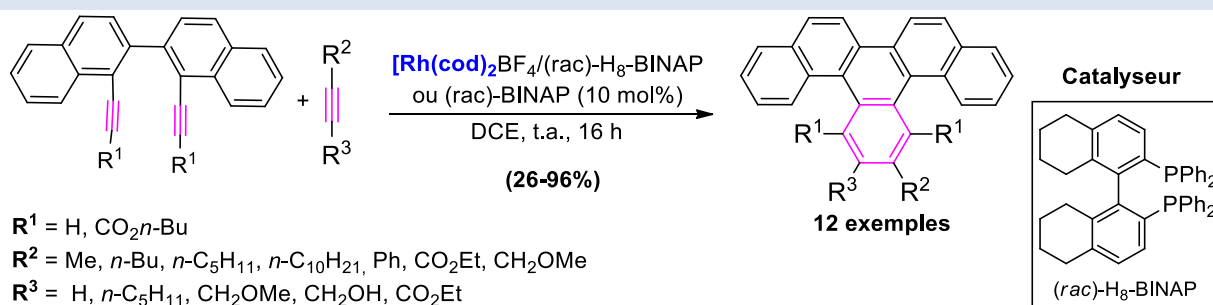


Schéma 22 : Synthèse de benzocènes via cyclotrimérisation de diynes et d'alcyne

Le même groupe a récemment exploré une méthode facile et efficace pour la préparation de dibenzosiloles stéréogènes à travers la cycloaddition [2+2+2] catalysée par le rhodium de triynes prochiraux contenant un atome de silicium<sup>188</sup> (Schéma 23). Ces auteurs ont par la suite montré que le complexe catalytique susmentionné pourrait être utilisé pour accéder à une série des arylpyridinones<sup>189</sup> et des arylpyridines.<sup>190</sup>

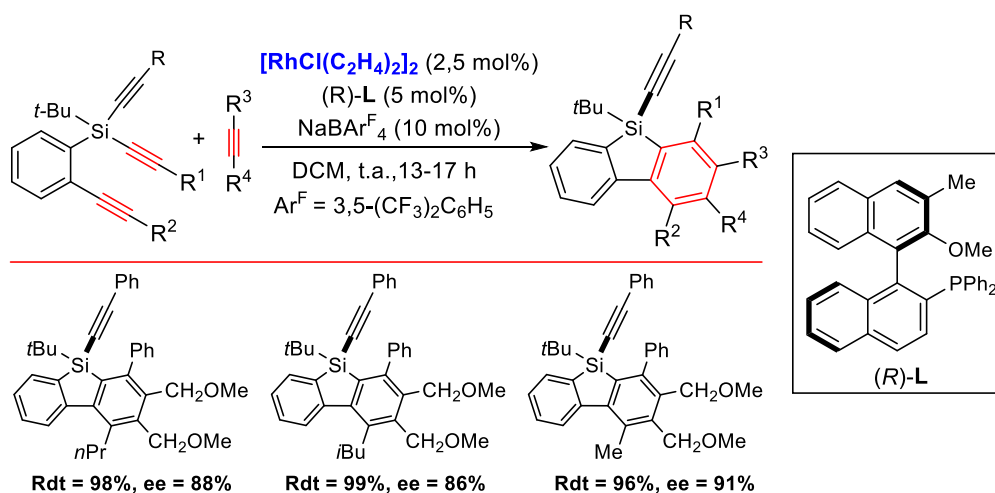


Schéma 23 : Synthèse de dibenzosiloles stéréogènes catalysée par le rhodium

### 1.2.2.3 Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le nickel

Cheng et ses collaborateurs ont développé en 2002 un protocole efficace pour la synthèse de diarylalcynes polysubstitués. Celui-ci est basé sur une cycloaddition [2+2+2] catalysée par le nickel de diynes (Schéma 24).<sup>191</sup>

<sup>188</sup> Shintani, R.; Takagi, C.; Ito, T.; Naito, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1616-1620.

<sup>189</sup> Shintani, R.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1205-1211.

<sup>190</sup> Shintani, R.; Misawa, N.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2660-2665.

<sup>191</sup> Jeevanandam, A.; Korivi, R. P.; Huang, I.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 807-810.

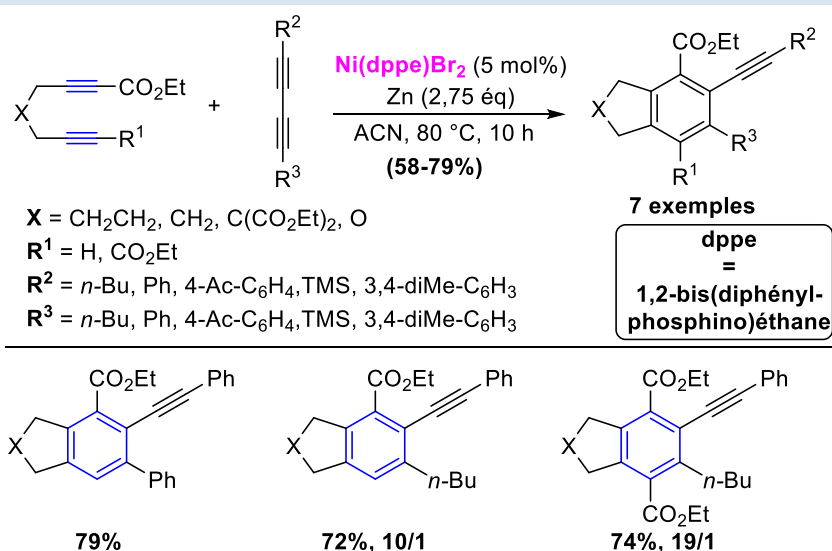


Schéma 24 : Synthèse de diarylalcynes polysubstitués catalysée par le nickel

Kotora *et al.* ont rapporté une cycloaddition [2+2+2] catalysée par le nickel de 6-alcynylpurines avec des diynes pour préparer des 6-arylpurines biologiquement actives.<sup>192</sup> Divers diynes internes et 6-alkynylpurines substitués ont été examinés pour obtenir les 6-arylpurines fonctionnalisées correspondantes. Plusieurs catalyseurs ont été évalués dans cette réaction, tels que CoBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NiBr<sub>2</sub>(dppe)/Zn, NiI<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)/Zn, et Ni(cod)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>. Les résultats ont montré que les complexes Ni/phosphine sont les meilleurs catalyseurs pour cette transformation. Par exemple, en présence de 20 mol% de Ni(cod)<sub>2</sub>/2PPh<sub>3</sub>, différents 1,6-diynes ont réagi avec des nucléosides de 6-alcynylpurine à 20 °C pour fournir les nucléosides désirés avec des rendements allant de 48 à 81% (Schéma 25).<sup>193</sup>

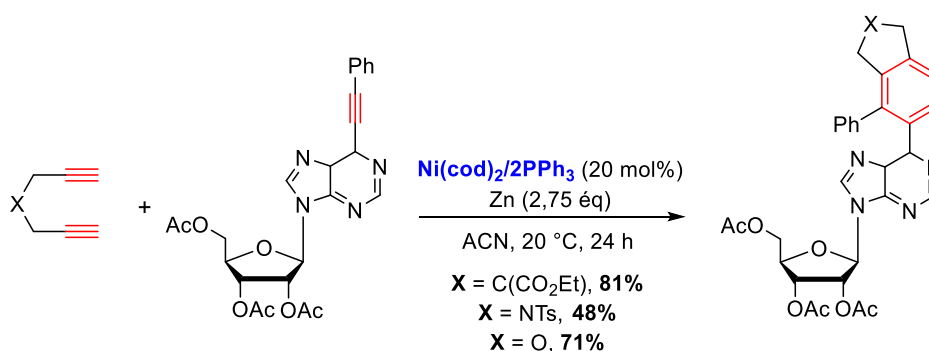


Schéma 25 : Synthèse de 6-arylpurines biologiquement actives

#### 1.2.2.4 Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par l'iridium

Takeuchi *et al.* ont décrit, en 2001, un protocole simple et pratique pour la synthèse de dérivés benzéniques polysubstitués en utilisant le complexe [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub>/dppe comme catalyseur.<sup>194</sup> La réaction tolère une large gamme de groupes fonctionnels et conduit à divers dérivés benzéniques

<sup>192</sup> Turek, P.; Kotora, M.; Hocek, M.; Císařová, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 785-788.

<sup>193</sup> (a) Turek, P.; Kotora, M.; Tišlerová, I.; Hocek, M.; Votruba, I.; Císařová, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9224-9233. (b) Turek, P.; Novak, P.; Pohl, R.; Hocek, M.; Kotora, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8978-8981.

<sup>194</sup> Takeuchi, R.; Tanaka, S.; Nakaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2991-2994.

fonctionnalisés.<sup>195</sup> Il a été proposé que la réaction forme un intermédiaire iridacyclopentadiène **Ir-I** par cyclisation oxydative de diynes. La coordination d'un alcyne faciliterait un processus de type Diels-Alder pour former un intermédiaire **Ir-II**, suivi d'une élimination réductrice pour former le produit cyclique recherché (Schéma 26).

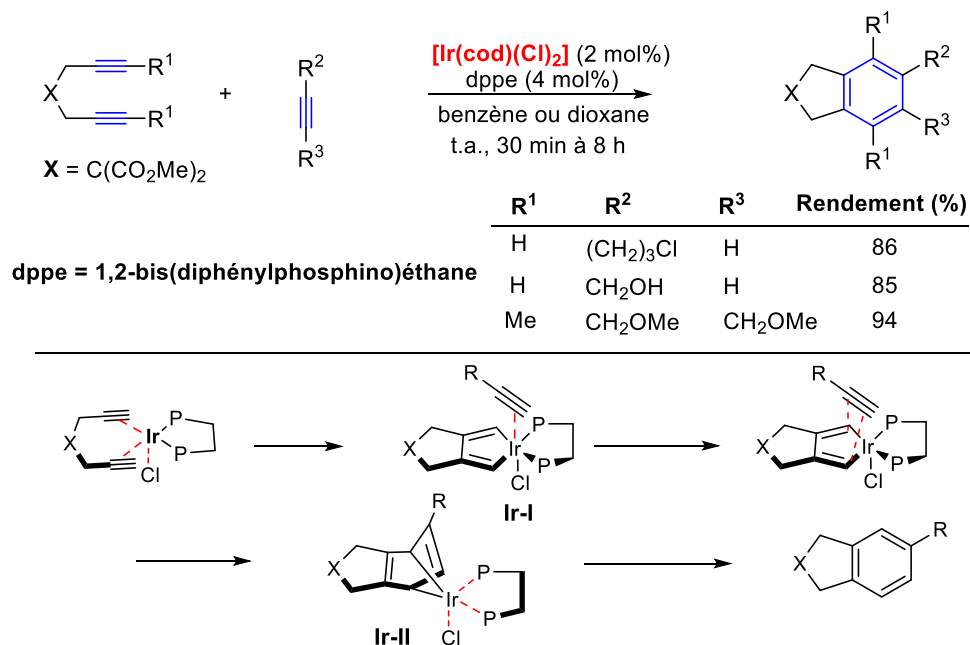


Schéma 26 : Réaction de diynes et d'alcynes catalysée par l'iridium

En 2014, le groupe de Takeuchi a utilisé un certain nombre de complexes à base d'iridium pour la synthèse de dérivés du benzène fonctionnalisés par un groupe carbonyle. Après screening de plusieurs complexes d'iridium et ligands, ils ont trouvé que le  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/(\text{rac})\text{-BINAP}$  était le meilleur système catalytique pour la réaction.<sup>196</sup> Une large gamme de diynes a réagi avec différents alcynes fonctionnalisés à reflux dans le toluène ou le benzène pour fournir les produits souhaités avec des rendements allant de 22 à 91% (Schéma 27).

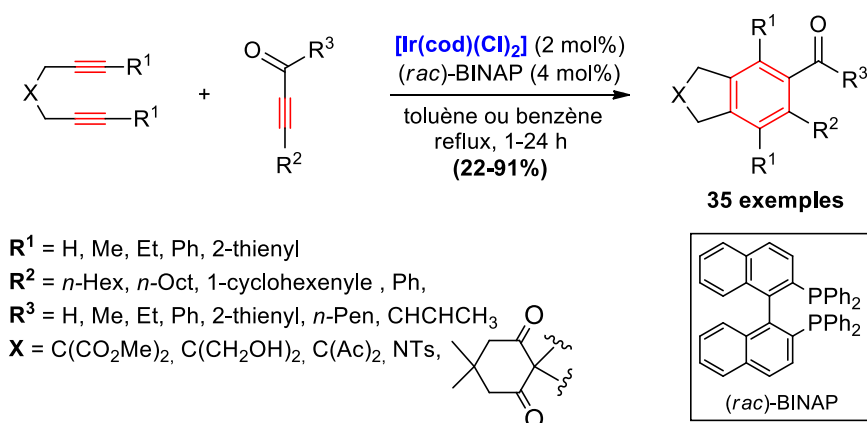


Schéma 27 : Synthèse de dérivés benzéniques fonctionnalisés par un groupe carbonyle

<sup>195</sup> Kezuka, S.; Tanaka, S.; Ohe, T.; Nakaya, Y.; Takeuchi, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 543-552.

<sup>196</sup> Hashimoto, T.; Okabe, A.; Mizuno, T.; Izawa, M.; Takeuchi, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8681-8689.

### 1.2.2.5 Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées par le ruthénium

#### ▪ Le Catalyseur Cp\*Ru(cod)Cl

En 2000, Itoh et Yamamoto ont décrit le premier exemple de cycloaddition [2+2+2] utilisant le Cp\*Ru(cod)Cl comme catalyseur.<sup>197</sup> Plus tard, ces mêmes auteurs ont montré qu'une variété de diynes attachés à des hétéroatomes (N, O, S) était compatible avec ces conditions de réaction. Dans ce contexte réactionnel les dérivés benzéniques correspondants ont été isolés avec des rendements allant de 64 à 96%. (Schéma 28).<sup>198</sup>

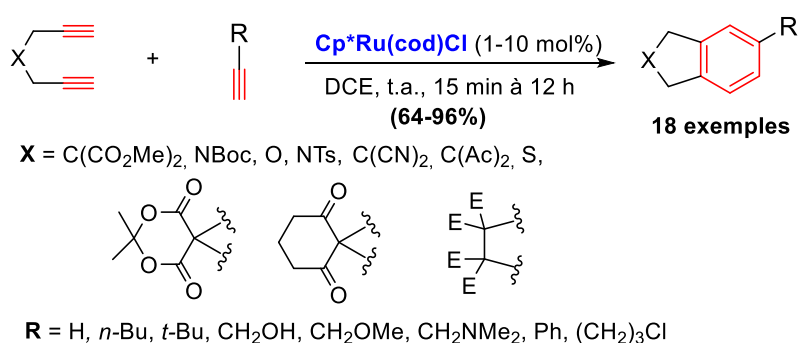


Schéma 28 : Cyclotrimérisation de diynes et d'alcyne catalysée par Cp\*Ru(cod)Cl

La régiosélectivité de cette réaction a également été étudiée en utilisant des diynes non symétriques en présence de Cp\*Ru(cod)Cl comme catalyseur. Dans ces conditions, les produits cycliques correspondants ont été obtenus avec des bons rendements et une régiosélectivité élevée. Selon le mécanisme postulé, la coordination et le couplage oxydatif de diynes avec le complexe de ruthénium a conduit aux intermédiaires ruthénacyclopentadiène **Ru-I**, suivie de l'insertion sélective du monoalkyne dans la liaison simple Ru-C la moins substituée, conduisant à la formation des intermédiaires ruthénacycloheptatriènes **Ru-II** ou **Ru-II'**. L'élimination réductrice de **Ru-II** a donné un produit méta-sélectif, tandis que le **Ru-II'** a fourni un isomère ortho-sélectif (Schéma 29).

<sup>197</sup> Yamamoto, Y.; Ogawa, R.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2000**, 549-550.

<sup>198</sup> Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143-12160.



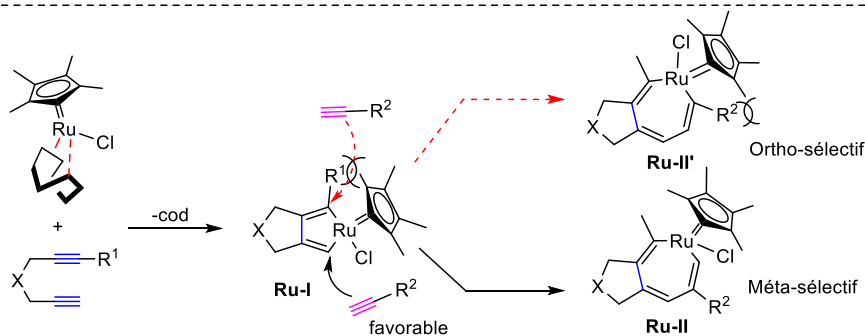
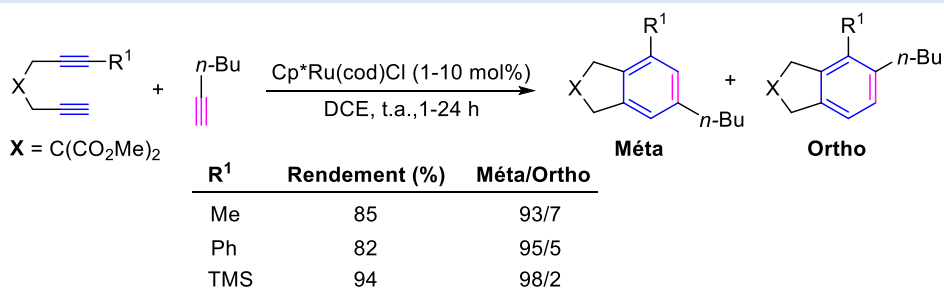


Schéma 29 : Régiosélectivité de cyclotrimerisation catalysée par Cp\*Ru(cod)Cl

En 2004, Yamamoto a décrit des cycloadditions avec de diynes non symétriques portant des groupes électroattracteurs amide, ester et cétone.<sup>199</sup> Les résultats observés ont montré que la régiosélectivité était dirigée par les effets électroniques des groupes carbonylés internes, et augmentait dans l'ordre suivant : amide (X = NBn)  $\approx$  ester (X = O) < cétone (X = CH<sub>2</sub>). La capacité d'attraction des électrons la plus forte du groupe carbonyle a permis la régiosélectivité la plus élevée (Schéma 30).

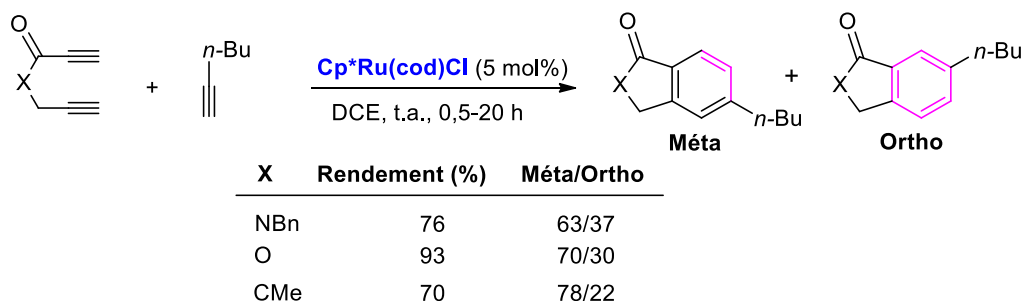


Schéma 30 : Régiosélectivité de cycloaddition dirigée par les effets électroniques

### ▪ Le catalyseur de Grubbs

Le catalyseur de Grubbs a également été utilisé dans des réactions de cycloaddition [2+2+2] partiellement intramoléculaires. En 2000, Witulski *et al.* ont utilisé le catalyseur de Grubbs-I ([RuCl<sub>2</sub>(CHPh)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]) pour la synthèse régiosélective d'indolines substituées.<sup>200</sup> La réaction se déroule probablement *via* un mécanisme de métathèse en cascade pour donner la formation hautement régiosélective du produit 2,4-substitué. Le cycle catalytique est présenté dans le Schéma 31. Le complexe de Grubbs-I se complexifie initialement à la partie alcyne la moins substituée, ce qui conduit à la formation d'un complexe vinyl carbène **Ru-I**, qui subit une réaction de métathèse intramoléculaire pour donner le cycle à cinq chaînons **Ru-II**. La coordination d'un

<sup>199</sup> Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Saigoku, T.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1287-1294.

<sup>200</sup> Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández-Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965-1966.

autre monoalcyne, suivie d'une insertion intermoléculaire par métathèse permet d'obtenir le complexe carbène hautement conjugué **Ru-III**, qui après une étape finale de métathèse des oléfines conduit à la formation majoritaire de l'isomère méta.

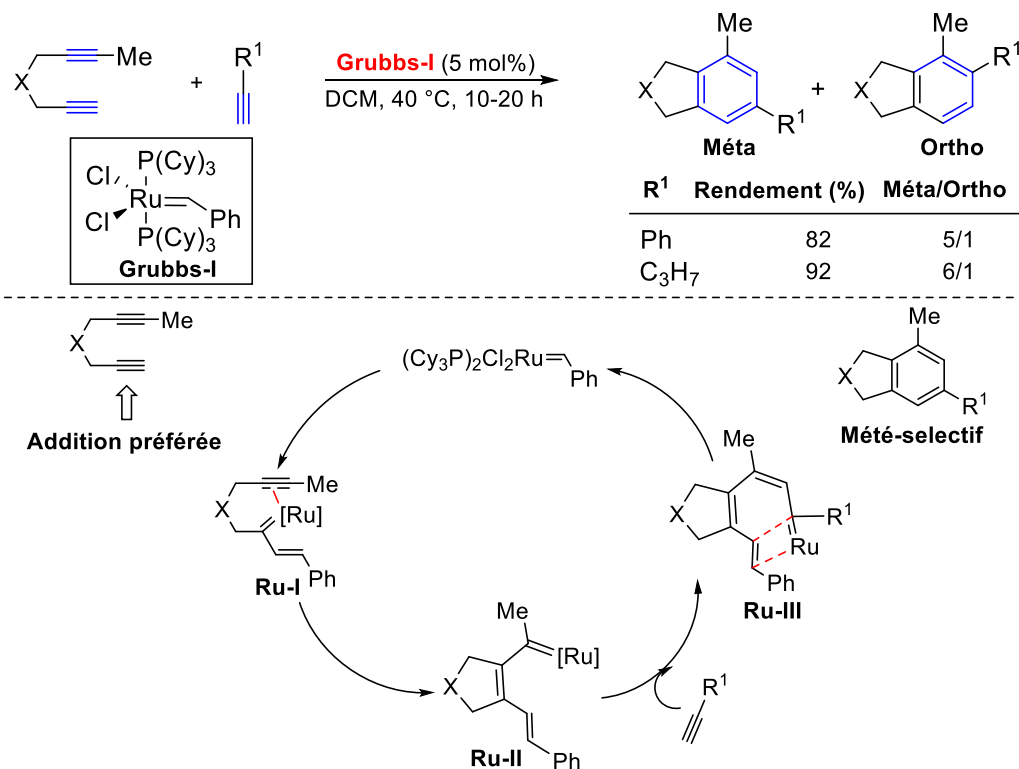


Schéma 31 : Cycloaddition de diynes catalysée par le complexe de Grubbs

### ➤ Cycloaddition catalysée par de Ruthénium simple

Dans le même contexte, le groupe de Michelet a rapporté la première réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée par le  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  conduisant à des dérivés benzéniques hautement substitués (Schéma 32).<sup>201</sup> Les auteurs ont montré que ce catalyseur, disponible à un coût raisonnable, permettait d'obtenir des dihydrobenzofuranes, isoindolines et indanes fonctionnalisés avec des rendements allant de 48 à 97%. La réaction fonctionne à une température de 110 °C sans solvant.

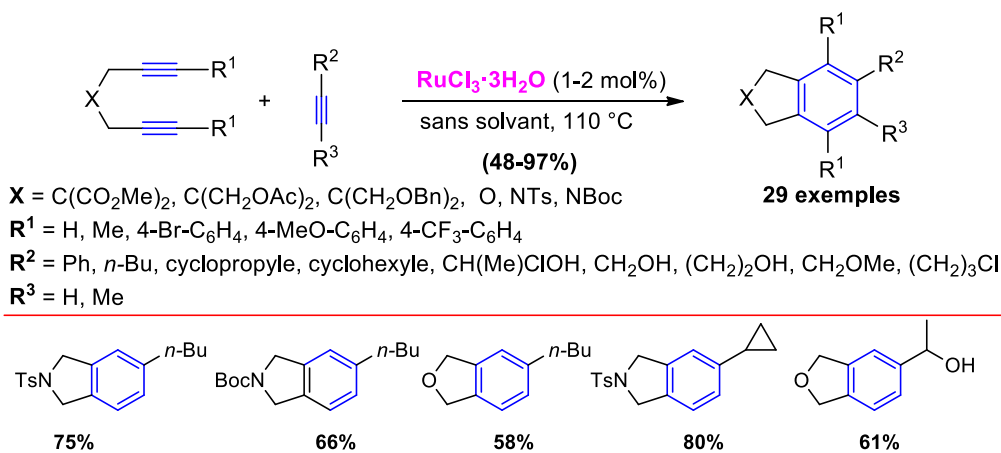
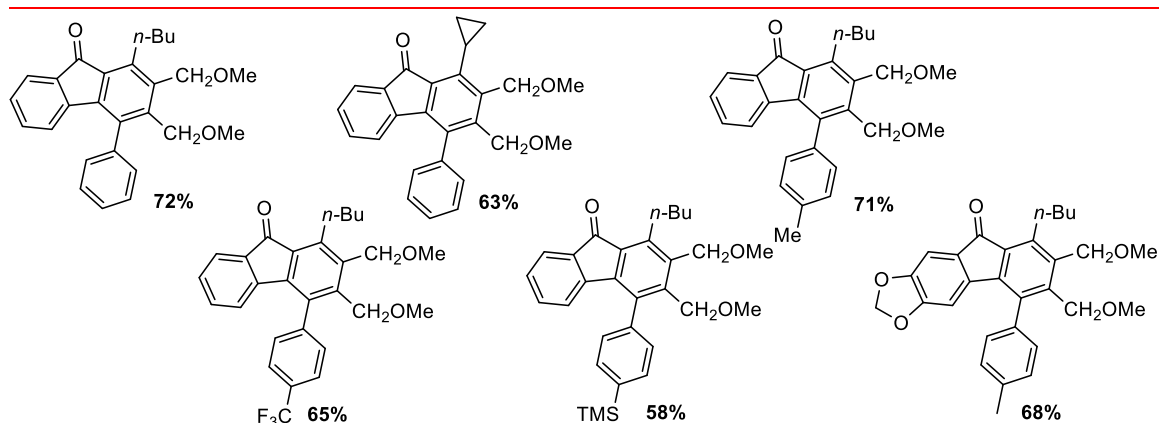
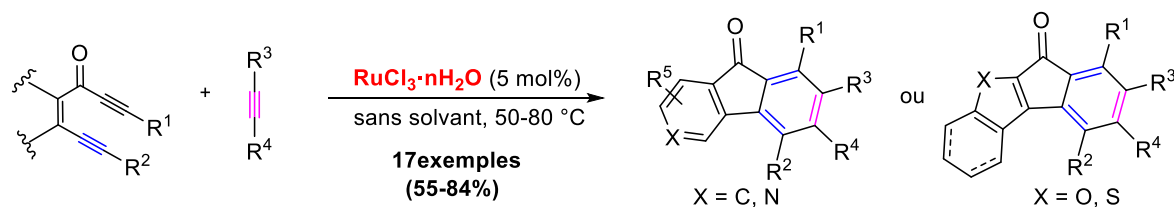


Schéma 32 : Synthèse d'arènes fonctionnalisés catalysée par  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

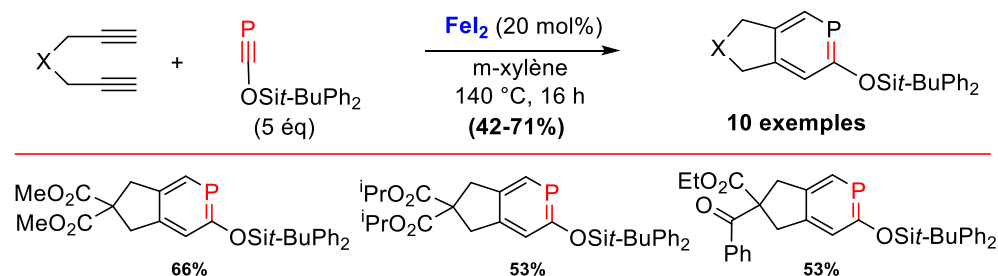
<sup>201</sup> Jacquet, J.; Auvinet, A.-L.; Mandadapu, A. K.; Haddad, M.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1387-1392.

Le même groupe de recherche a rapporté plus tard, une voie plus pratique et efficace pour la préparation d'analogues des fluorénones hautement substitués *via* une cycloaddition [2+2+2] catalysée par  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .<sup>202</sup> Cette approche dite verte à économie d'atomes et sans solvant a permis d'accéder aux produits désirés avec des bons rendements (Schéma 33).



### 1.2.2.6 Cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires de type 1 catalysées au fer

Une réaction de cyclotrimérisation catalysée au fer de diyynes avec des siloxyphosphaéthynes a été récemment décrite par Nakajima *et al.* pour la préparation de dérivés 2-phosphaphénol.<sup>203</sup> Dans un premier temps la réaction a été testée en utilisant directement le phosphoéthynolate comme substrat, en présence de 20 mol% d'iodure de fer (II) dans le xylène comme solvant. Aucune formation de dérivés 2-phosphaphénol souhaités n'a été observée. Ensuite, les auteurs ont utilisé de siloxyphosphaéthynes électriquement neutres, et générés *in situ* par une réaction du phosphoéthynolate anionique avec le triflate de *tert*-butyldiphénylsilyle. Dans ces conditions les produits attendus ont été obtenus avec de rendement allant de 42 à 71% (Schéma 34).



<sup>202</sup> Ye, F.; Haddad, M.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5612-5615.

<sup>203</sup> Nakajima, K.; Liang, W.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5006-5009.

Un autre protocole efficace pour la synthèse chimiosélective et régiosélective des cyanoarènes a été développé en 2017 par Goswami *et al.*<sup>204</sup> Les auteurs ont montré que l'utilisation d'une combinaison de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  et 2-(2,6-diisopropylphényl)iminométhylpyridine (dipimp) comme ligand, en présence de Zn comme agent réducteur dans le diméthyléther (DME) sec comme solvant a permis la préparation d'une large gamme des cyanoarènes avec des bons à excellents rendements (Schéma 35).

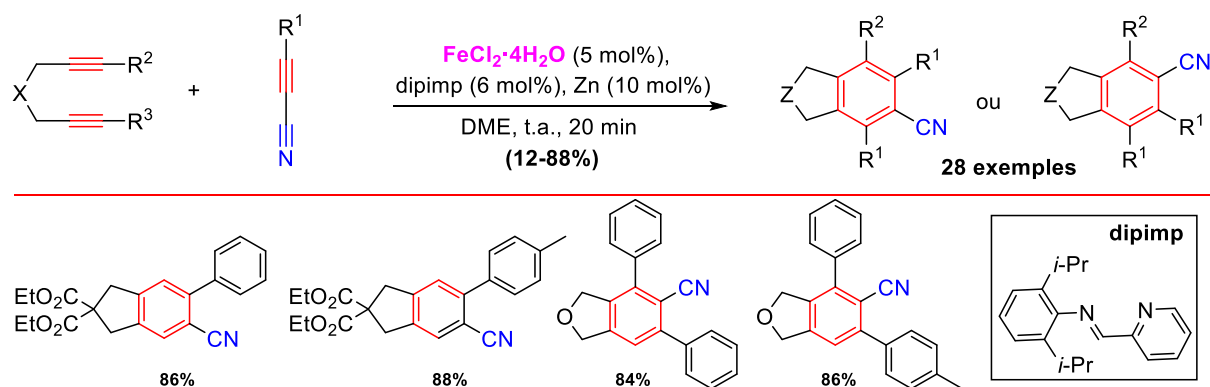


Schéma 35 : Cycloaddition chimiosélective et régiosélective catalysée au fer

### 1.2.3 Cycloadditions intramoléculaire de type 2

Les réactions de cycloaddition intramoléculaires de type 2 sont considérées comme la méthode la plus efficace pour résoudre le problème du contrôle de la chimiosélectivité et de la régiosélectivité pour accéder à des benzènes hautement substitués.

En 2009, Aubert, Gandon et Malacria ont utilisé  $\text{CpCo}(\text{CO})\text{dmfu}$  comme catalyseur dans des réactions de cycloaddition [2+2+2] de type 2.<sup>205</sup> Ce complexe au cobalt stable à l'air a catalysé efficacement la cyclotrimérisation de triynes, formant une variété de benzènes tricyclique avec des rendements allant de 69 à 92% (Schéma 36). A noter que cette réaction peut être effectuée à la fois par chauffage classique et micro-ondes.

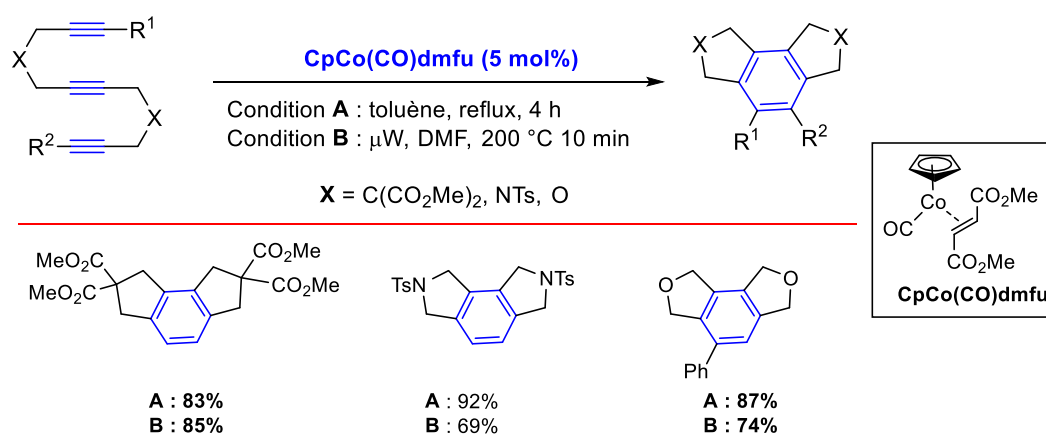


Schéma 36 : Cyclotrimérisations totalement intramoléculaires catalysées au cobalt

<sup>204</sup> Bhatt, D.; Chowdhury, H.; Goswami, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3350-3353.

<sup>205</sup> Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810-1813.

Witulski et ses collaborateurs<sup>206</sup> ont rapporté la première synthèse totale du sesquiterpénoïde de type alcyoptérosin E à partir de matières premières simples. Dans cette synthèse en plusieurs étapes, la formation du précurseur clé, l'indéno[4,5-*c*]furane, a été réalisée par une cycloaddition intramoléculaire de type 2 d'un triyne énantiomériquement pur en utilisant le catalyseur de Wilkinson dans le DCM à 40 °C. La substitution du groupe tosylate par un groupe nitrate a permis d'accéder à l'alcyoptérosin E désiré avec un rendement de 69% (Schéma 37).

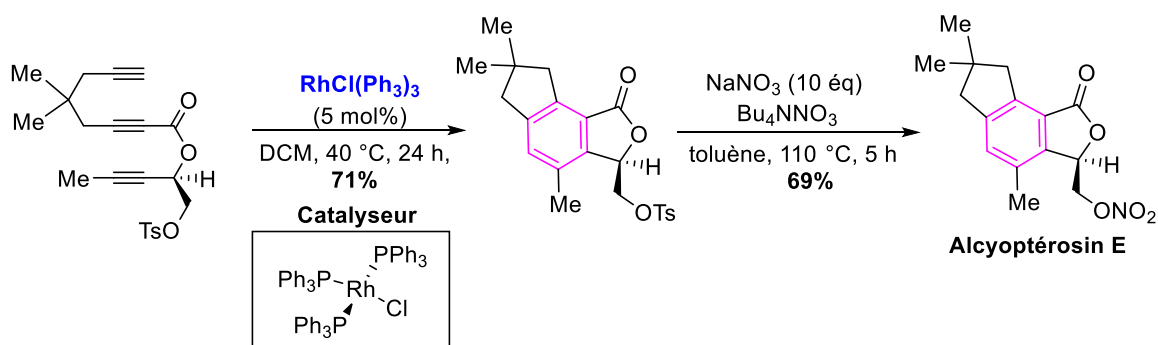


Schéma 37 : Synthèse totale d'alcyoptérosin E à travers cycloaddition catalysée par Wilkinson

Okamoto a montré la possibilité de réaliser des réactions de cyclotrimérisation intramoléculaire catalysées par le chlorure de fer (III), le chlorure de fer (II) ou leurs hydrates en présence du zinc et un ligand de la famille des carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs, Schéma 38).<sup>207,208</sup> Dans ces conditions, les produits benzéniques escomptés ont été obtenus dans la plupart des cas avec de très bons rendements.<sup>209</sup>

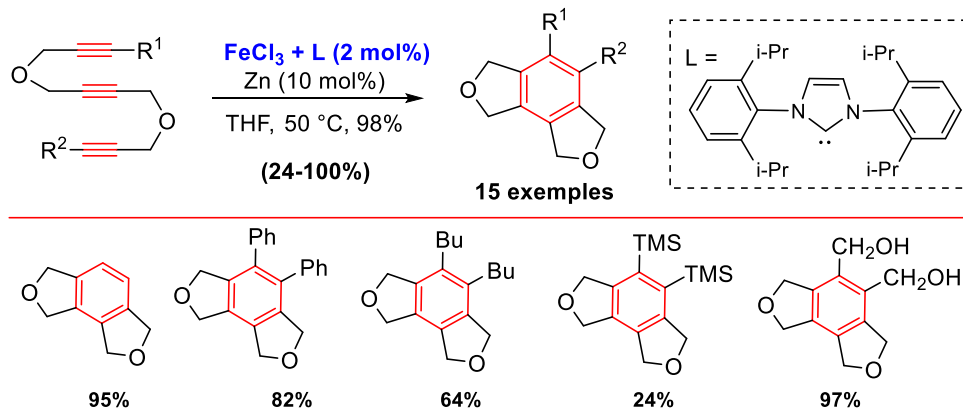


Schéma 38 : Cyclotrimérisations intramoléculaires catalysées au fer

### 1.3 Synthèse des dérivés pyridiniques

Un rapport récent a démontré que la pyridine est le deuxième hétérocycle azoté le plus utilisé dans des charpentes moléculaires d'intérêts pharmaceutiques.<sup>210</sup> Les hétérocycles contenant ces noyaux sont largement utilisés en synthèse organique et sont présents dans la chimie organométallique et la chimie des matériaux.

<sup>206</sup> Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. *Chem. Commun.* **2002**, 2984-2985.

<sup>207</sup> Saino, N.; Kogure, D.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3065-3067.

<sup>208</sup> Saino, N.; Kogure, D.; Kase, K.; Okamoto, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3129-3136.

<sup>209</sup> Okamoto, S.; Sugiyama, Y.-k. *Synlett* **2013**, *24*, 1044-1060.

<sup>210</sup> Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.

La littérature montre que l'utilisation de diynes avec des nitriles simples ou cyanamides comme partenaires de la cycloaddition [2+2+2] catalysée par les métaux de transition, est une méthode puissante et maximisant l'économie d'atomes pour la construction de noyaux pyridiniques hautement substitués. Dans cette partie, nous citerons quelques exemples représentatifs de la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2], catalysée par le cobalt, rhodium, nickel, iridium, ruthénium et le fer.

### 1.3.1 Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le cobalt

En 1984, Bönnemann *et al.*<sup>211</sup> ont décrit la première cycloaddition [2+2+2] catalysée par le cobalt entre l'acétylène et le cyanamide pour former la 2-aminopyridine contenant une fonction amine libre. La réaction a été réalisée avec succès à 130 °C pour donner la 2-aminopyridine avec un rendement de 54% (Schéma 39).

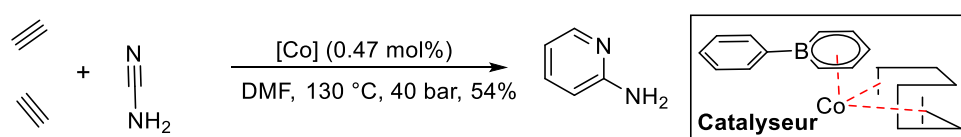


Schéma 39 : Première cycloaddition d'acétylène et de cyanamide catalysée par le cobalt

En 2004, le groupe de Maryanoff a décrit la préparation de dérivés bicycliques de la 2-aminopyridine à partir de diynes et de cyanamides.<sup>212</sup> Une variété de diynes et de cyanamides *N*-substitués a subi des cycloadditions en présence de 15 mol% de CpCo(CO)<sub>2</sub> en tant que catalyseur dans le dioxane à reflux.

Dans ces conditions, les 2-aminopyridines bicycliques correspondantes ont été obtenues avec des rendements allant de 16 à 88%. Les cyanamides disubstitués par des groupes alkyles, allyles et aryles ont fourni les composés désirés avec des rendements de 19 à 88% (Schéma 40).

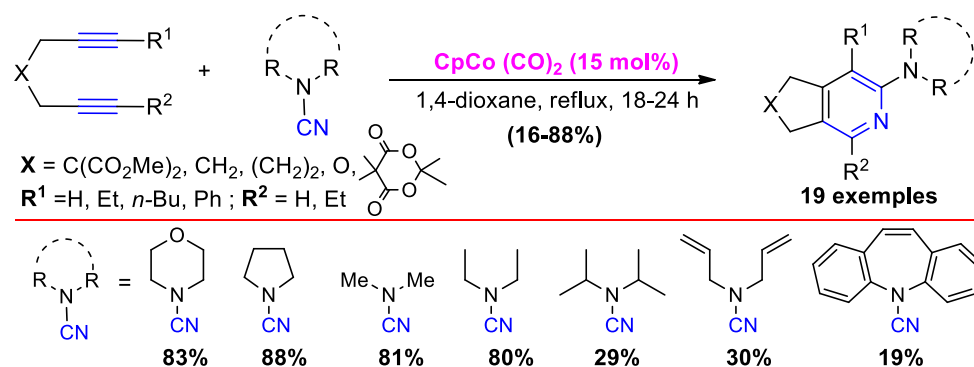


Schéma 40 : Synthèse des dérivés bicycliques de la 2-aminopyridine catalysée par le cobalt

Quelques années plus tard, Malacria, Aubert, et Gandon ont rapporté la cycloaddition [2+2+2] catalysée par CpCo(CO)(dmfu) de yne-ynamides avec des cyanamides pour fournir des dérivés

<sup>211</sup> Bönnemann, H.; Brijoux, W.; Brinkmann, R.; Meurers, W. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1616-1624.

<sup>212</sup> Boñaga, L. V. R.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *Chem. Commun.* **2004**, 2394-2395.

de type 2,5-diaminopyridine.<sup>213</sup> Ces composés bicycliques à cinq, six et sept chaînons ont été isolés avec un rendement de 20 à 85% et une excellente régiosélectivité (Schéma 41).

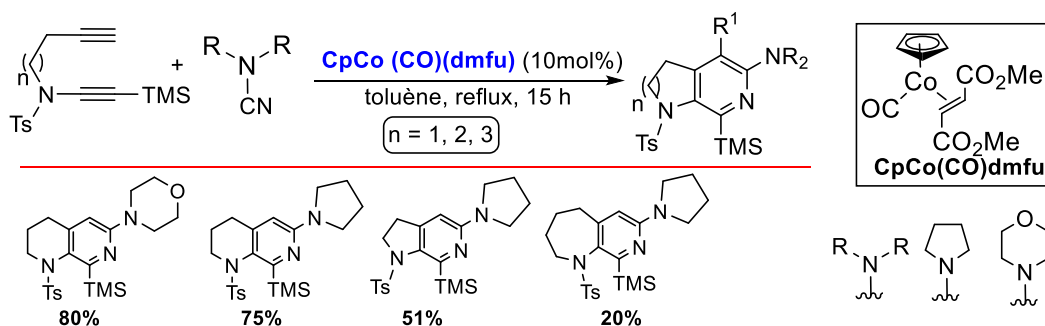


Schéma 41 : Synthèse de 2-aminopyridine à cinq, six et sept chaînons catalysée par le cobalt

### 1.3.2 Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le rhodium

Comme décrit précédemment dans la partie synthèse de dérivés benzéniques, le complexe cationique rhodium/bisphosphine est un catalyseur efficace pour les réactions de cycloaddition [2+2+2]. Ce catalyseur a été évalué en 2006 pour la synthèse de pyridines simples à partir des diynes et nitriles avec des bons rendements, pendant ces travaux, un seul exemple a été décrit pour la synthèse de 2-aminopyridine à partir de cyanamide *via* cette réaction en utilisant de diynes avec la morpholine-4-carbonitrile (Schéma 42).<sup>214</sup>

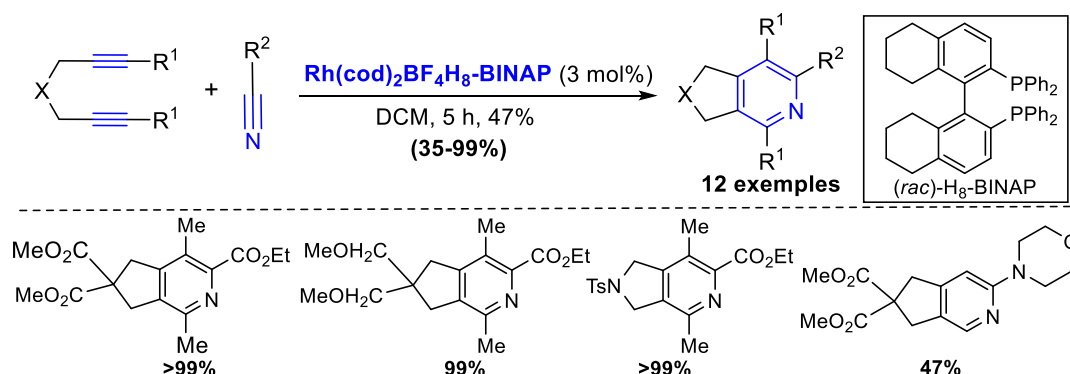
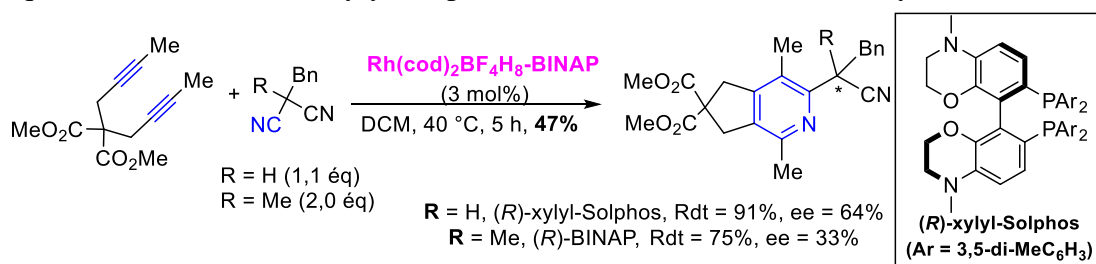


Schéma 42 : Synthèse de 2-aminopyridine catalysée par Rh(I)/H<sub>8</sub>-BINAP

Ces auteurs ont également appliqué ce système catalytique dans la réaction de cycloaddition [2+2+2] de substrats prochiraux. Ils ont ainsi pu synthétiser deux pyridines bicycliques avec des rendements allant de 75 à 91% et des énantiosélectivités modérées en utilisant le complexe cationique [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>/(R)-Xylyl-Solphos (ou (R)-BINAP) comme catalyseur (Schéma 43).



<sup>213</sup> (a) Garcia, P.; Evanno, Y.; George, P.; Sevrin, M.; Ricci, G.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2030-2033. (b) Garcia, P.; Evanno, Y.; George, P.; Sevrin, M.; Ricci, G.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 4337-4344.

<sup>214</sup> Tanaka, K.; Suzuki, N.; Nishida, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3917-3922.

Schéma 43 : Synthèse de pyridines chirales catalysée par Rh(I)/H<sub>8</sub>-BINAP

## 1.3.3 Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le nickel

Louie et ses collaborateurs ont rapporté la cycloaddition [2+2+2] catalysée par le nickel en présence de cyanamides pour former des 2-aminopyridines.<sup>215</sup> Une variété de diynes a réagi avec différents cyanamides substitués en présence de Ni(cod)<sub>2</sub> comme catalyseur en combinaison avec un ligand carbène *N*-hétérocyclique (IMes) à température ambiante. Dans ces conditions, diverses 2-aminopyridines ont été isolées avec des rendements allant de 76 à 99% (Schéma 44).

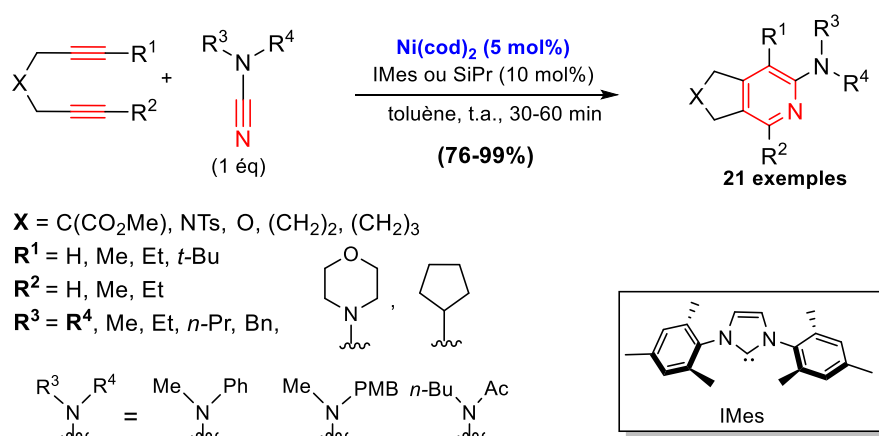


Schéma 44 : Synthèse de 2-aminopyridine catalysée par le nickel

Liu *et al.* ont synthétisé des  $\alpha$ -carbolines à travers une cycloaddition [2+2+2] catalysée par le nickel et utilisant des ynamide-nitriles fonctionnalisés comme substrats de départ.<sup>216</sup> Les alcynes internes et terminaux ont réagi avec succès avec des alcyne-cyanamides substitués par un aryle ou un alkyle en présence du système catalytique NiCl<sub>2</sub>(DME)/dppp/Zn pour fournir les dérivés de  $\alpha$ -carbolines recherchés avec des rendements allant de 67 à 81% et des régiosélectivités modérées (Schéma 45).

Il est intéressant de noter que lorsque des acétylènes substitués par un phényle ou un TMS ont été employés comme partenaires, la réaction a conduit à une régiosélectivité opposée, ce résultat inattendu est probablement dû à la différence des effets électroniques entre les deux alcynes terminaux utilisés.

<sup>215</sup> (a) Stolley, R. M.; Maczka, M. T.; Louie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3815-3824. (b) Stolley, R. M.; Duong, H. A.; Louie, J. *Organometallics* **2013**, 32, 4952-4960.

<sup>216</sup> Wang, G.; You, X.; Gan, Y.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 110-113.



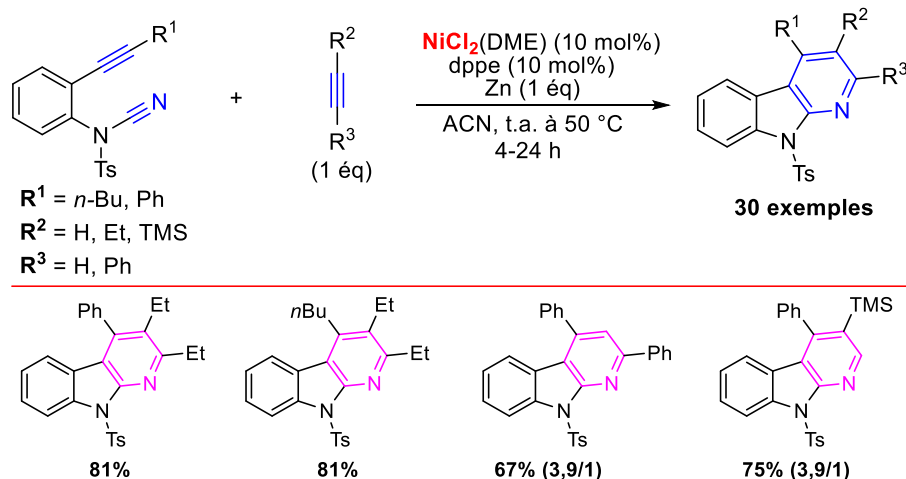


Schéma 45 : Utilisation des ynamide-nitrile pour la synthèse de 2-aminopyridine

### 1.3.4 Cycloadditions [2+2+2] catalysées par l'iridium

La réaction de cycloaddition comme méthode de préparation des dérivés pyridiniques a été également étudiée avec l'utilisation des complexes à base d'iridium. Par exemple, Takeuchi *et al.* ont développé, en 2015, un système catalytique efficace  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{dppf}$  ou BINAP qui permet la cycloaddition [2+2+2] des diynes avec des cyanamides dans le reflux du benzène.<sup>217</sup> Ces auteurs ont montré qu'une large gamme de cyanamides et des diynes symétriques a été tolérée par la réaction qui a permis un accès aisé à diverses 2-aminopyridines recherchées avec des rendements allant de 31 à 99% (Schéma 46).

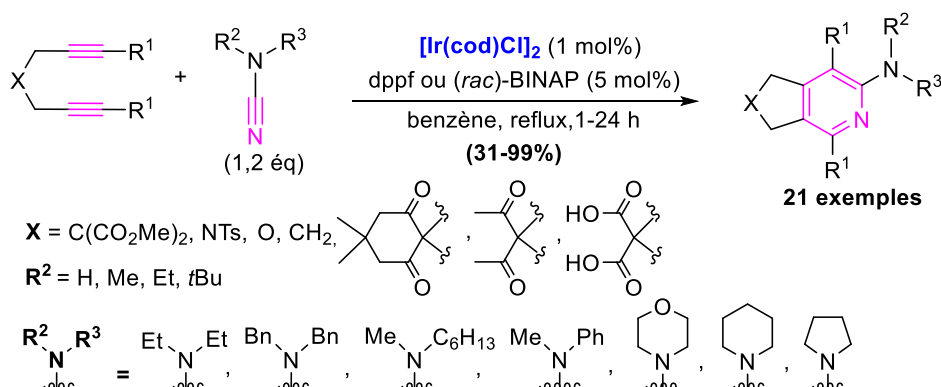


Schéma 46 : Synthèse de dérivés pyridiniques catalysée par l'iridium

Concernant la régiosélectivité de la réaction, comme le montre le Schéma 47, les diynes substitués par un groupe méthyle/phényle ou méthyle/pyridyle ont réagi avec la *N*-cyanomorpholine. Ce qui conduit exclusivement ensuite à la formation du produit le moins encombré, produit dans lequel les groupes phényle et pyridyle sont en position- $\alpha$ .

Par ailleurs, il est intéressant de noter que le diyne substitué par le couple méthyle/TMS conduit exclusivement au produit le plus encombré stériquement, produit dans lequel le groupe TMS est en position- $\beta$ . Les auteurs ont donc démontré que la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2+2] était principalement contrôlée par l'effet électronique du substituant porté par l'extrémité des alcynes.

<sup>217</sup> Hashimoto, T.; Ishii, S.; Yano, R.; Miura, H.; Sakata, K.; Takeuchi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3901-3916.

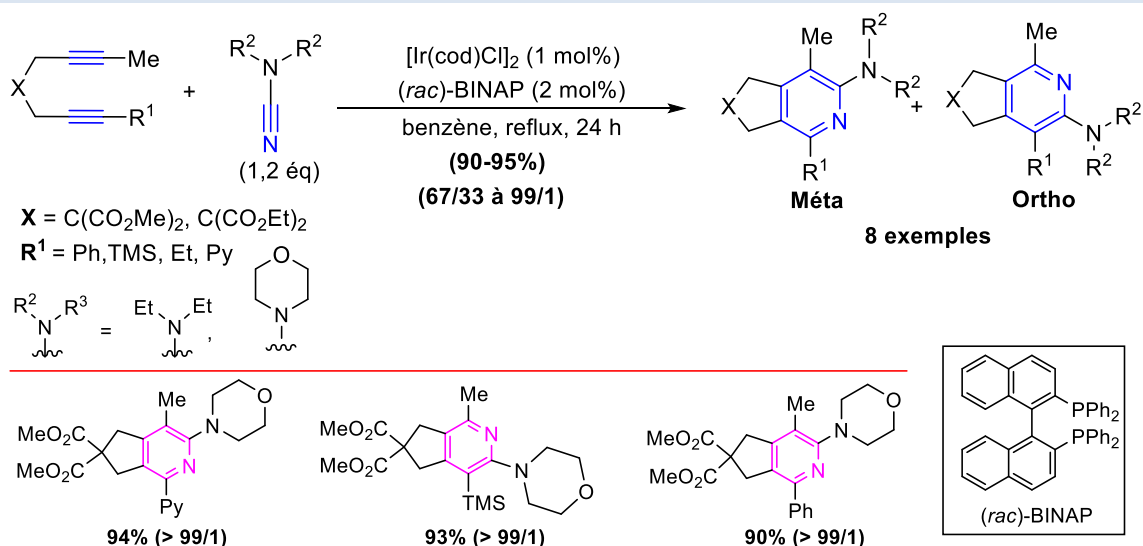


Schéma 47 : Synthèse régiosélective de 2-aminopyridine catalysée par l'iridium

### 1.3.5 Cycloadditions [2+2+2] catalysées par le ruthénium

Récemment, le groupe de Goswami a rapporté une réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée par le ruthénium de *N*-cyanoindoles pour synthétiser des dérivés de type 1-(2-pyridyl)-indole.<sup>218</sup> Dans ce travail, la réaction a été réalisée sans solvant ou avec une petite quantité d'EtOH avec le  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$  comme catalyseur et a donné les produits désirés avec des rendements allant de 86 à 93% (Schéma 48).

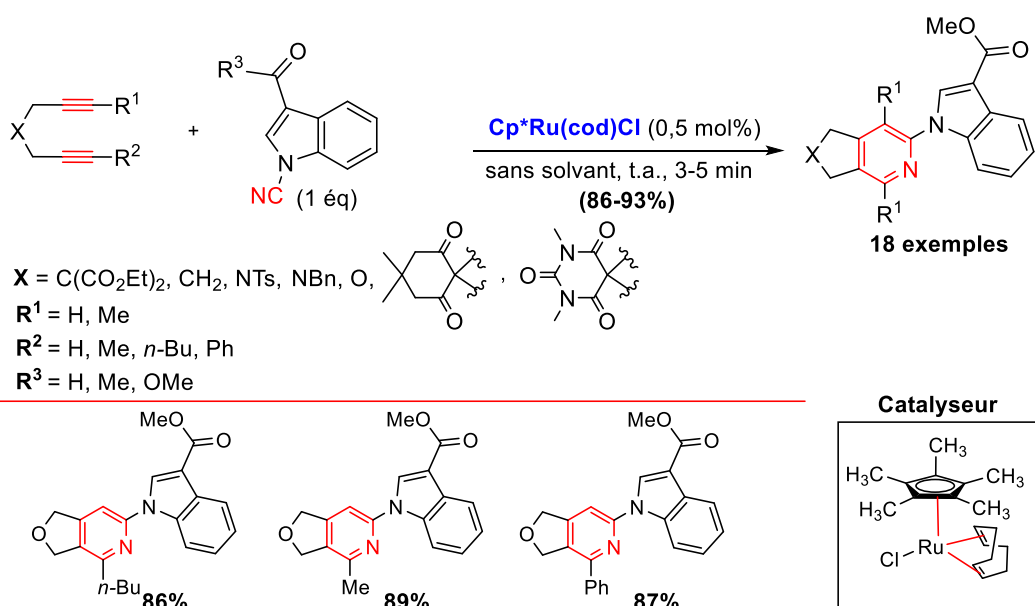


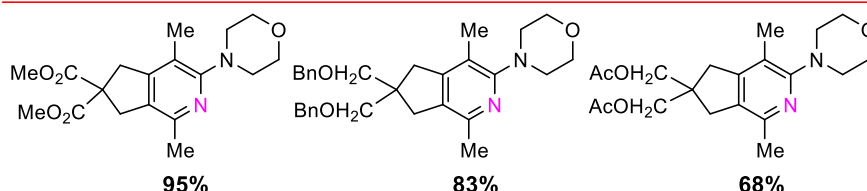
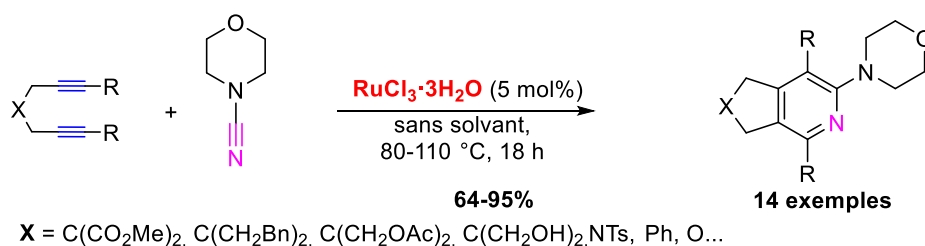
Schéma 48 : Synthèse régiosélective de 2-aminopyridine catalysée par le ruthénium

La même année, Michelet *et al.*<sup>219</sup> ont développé une approche simple de cycloaddition [2+2+2] des diynes et des cyanamides catalysée par  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  pour accéder aux 2-aminopyridines fonctionnalisées. Cette transformation, réalisée sans solvant, se déroule efficacement en

<sup>218</sup> Chowdhury, H.; Goswami, A. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 314-322.

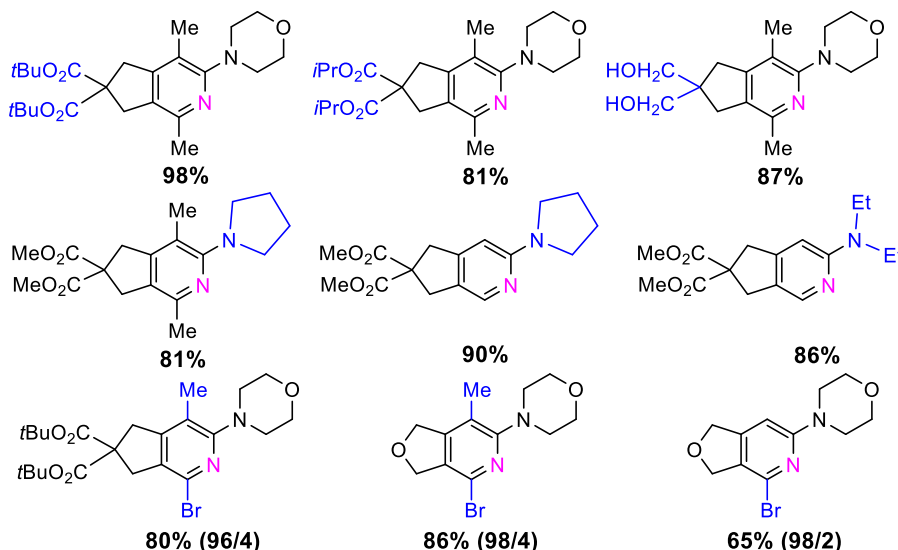
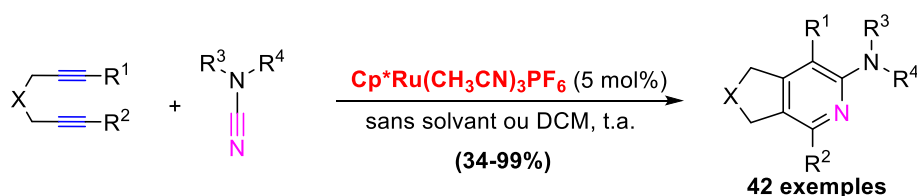
<sup>219</sup> Ye, F.; Haddad, M.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1063-1068.

présence d'un complexe  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  stable, facile à manipuler et rentable, conduisant à diverses 2-aminopyridines avec des rendements modérés à élevés (Schéma 49).



**Schéma 49 : Synthèse de 2-aminopyridine catalysée par  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$**

Ces auteurs ont évalué également la capacité du complexe de ruthénium cationique  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3\text{PF}_6$  à promouvoir des cycloadditions [2+2+2] permettant l'accès à une large gamme de 2-aminopyridines. Ce protocole simple a permis aux auteurs de synthétiser une quarantaine d'aminopyridines avec des rendements allant de 34 à 99% (Schéma 50).<sup>220</sup>



**Schéma 50 : Synthèse de 2-aminopyridine catalysée par  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3\text{PF}_6$**

### 1.3.6 Cycloadditions [2+2+2] catalysées au fer

Les sels de fer sont des produits très abondants par rapport aux autres sels métalliques, bon marché, et relativement non toxiques. Une méthode simple et efficace a été décrite en 2011 par

<sup>220</sup> Ye, F.; Haddad, M.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1104-1107.

Wan *et al.*,<sup>221</sup> permettant d'effectuer la cyclotrimerisation [2+2+2] à partir de diynes et nitriles simples. La réaction a été réalisée à température ambiante et a permis l'accès à des dérivés pyridiniques attendus avec des bons à excellents rendements (Schéma 51).

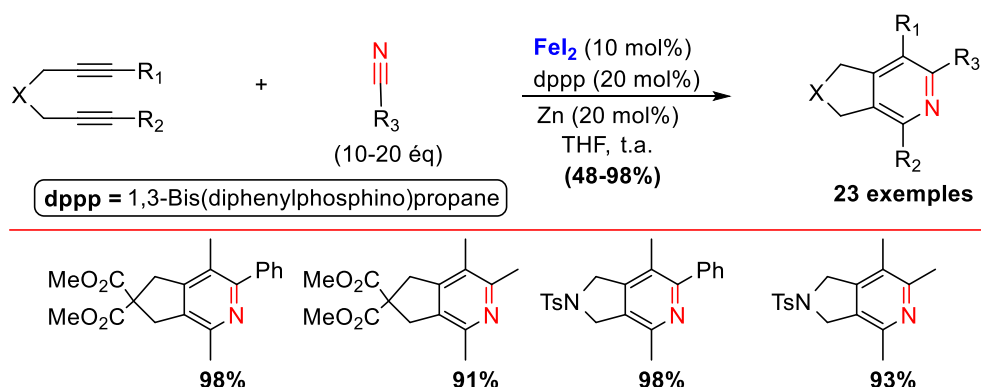


Schéma 51 : Synthèse de pyridines à partir de nitriles simples catalysée au fer

Dans la même année, le groupe de Louie<sup>222</sup> a décrit une méthode de préparation de dérivés pyridiniques à partir d'un alcyne-nitrile et un alcyne avec l'utilisation de  $\text{Fe}(\text{OAc})_2$  comme catalyseur associé avec le ligand **A**, donneur d'électron.

Dans ces conditions, une série de pyridines substituées a été isolée avec des rendements allant de 30 à 86% (Schéma 52).

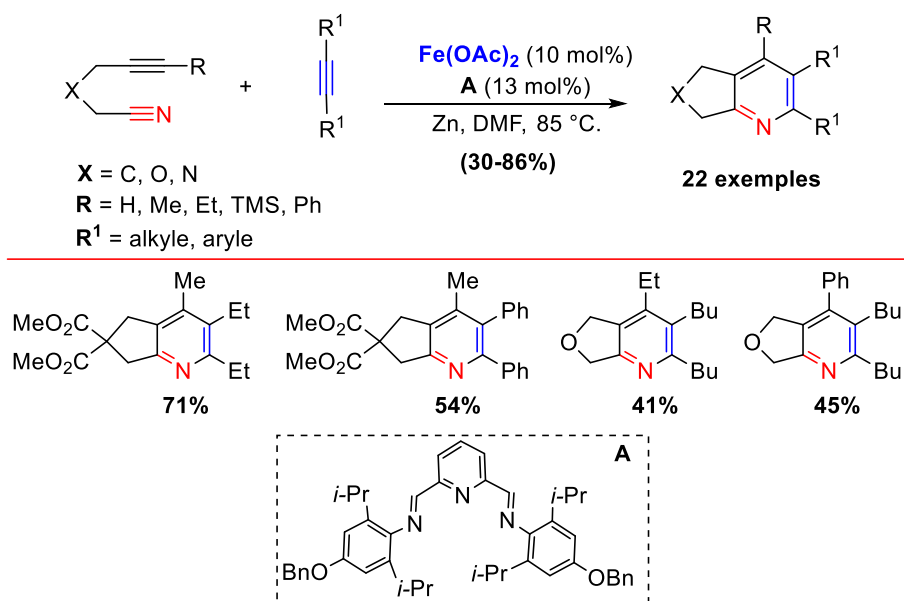


Schéma 52 : Synthèse de pyridines à partir d'alcynenitrile catalysée au fer

Une année plus tard, Louie *et al.*<sup>223</sup> ont décrit une réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée par des sels au fer à partir de diynes et des cyanamides riches en électrons pour former des 2-aminopyridines hautement substituées. La réaction a eu lieu en présence de 5 mol% de  $\text{FeCl}_2$  en combinaison avec 10 mol% de <sup>Mes</sup>PDAI comme ligand et du Zn métallique comme agent

<sup>221</sup> Wang, C.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7162-7166.

<sup>222</sup> D'Souza, B. R.; Lane, T. K.; Louie, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2936-2939.

<sup>223</sup> Lane, T. K.; D'Souza, B. R.; Louie, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7555-7563.

réducteur dans du benzène à 70 °C. Dans ces conditions, diverses 2-aminopyridines ont été synthétisées avec des rendements allant de 35 à 97%.

Le groupe de Wan<sup>224</sup> a rapporté quant à lui en 2013 un travail similaire à celui de Louie. Il utilise un système catalytique composé de FeI<sub>2</sub>, de dppp et finalement de Zn. Plusieurs exemples ont été décrits avec des rendements compris entre 40% et 99% (Schéma 53).

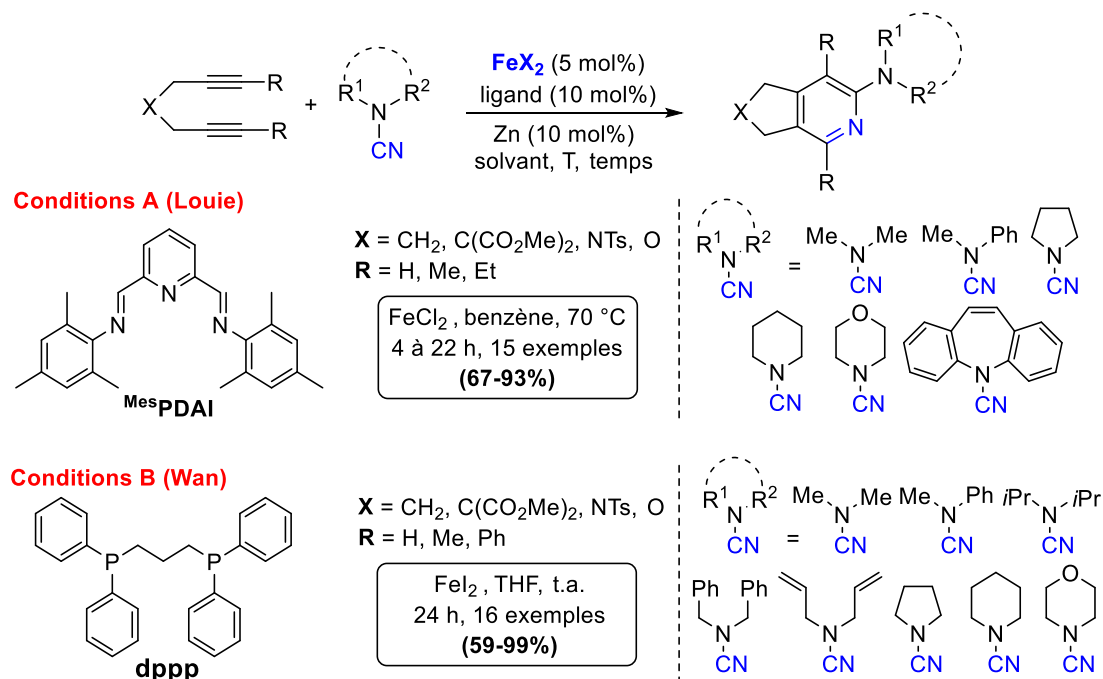


Schéma 53 : Synthèse de pyridines catalysée par le complexe de Louie et Wan

Concernant la régiosélectivité de la réaction. Dans le cas des conditions de Louie, la réaction conduit aux composés stériquement les moins exigeants majoritairement dans lesquels le petit substituant est placé en ortho du substituant du nitrile. Dans le cas des conditions de Wan, la réaction conduit aux 2-aminopyridines dans lesquelles le petit substituant est placé en ortho de l'atome d'azote dans le cycle pyridine (Schéma 54). Ces deux systèmes de catalyse au fer suggèrent que la régiosélectivité peut être contrôlée par le choix de ligand.

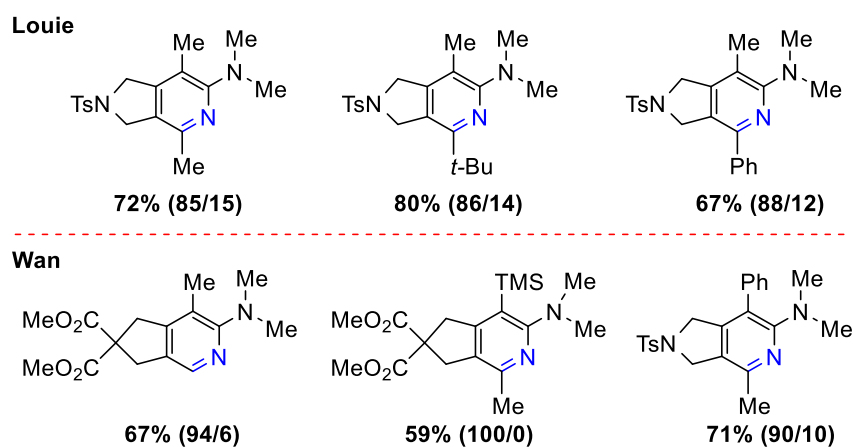


Schéma 54 : Régiosélectivité favorisée par les catalyseurs de Louie et Wan

<sup>224</sup> Wang, C.; Wang, D.; Xu, F.; Pan, B.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3065-3072.

Le mécanisme proposé par ces deux équipes montre que la cycloaddition de cyanamides catalysée par le catalyseur de Louie, suit un mécanisme similaire à celui du mécanisme bien établi pour la formation de pyridine catalysée au cobalt. Après la coordination *in situ* du ligand et la réduction par le zinc, un catalyseur à base de fer réduit se lie au diyne et facilite ainsi le couplage oxydatif des deux unités alcynes pour former un ferracyclopentadiène (Schéma 55).

L'insertion de cyanamide et l'élimination réductrice permettent ensuite d'obtenir le produit final. Il est intéressant de noter que le catalyseur de Wan, est en accord avec le mécanisme proposé pour la formation de pyridines catalysée par le nickel. Les résultats de régiosélectivité de cette étude, indique que le fer est capable de suivre l'une ou l'autre des voies mécanistiques et qu'il dépend *in fine* du choix du ligand.

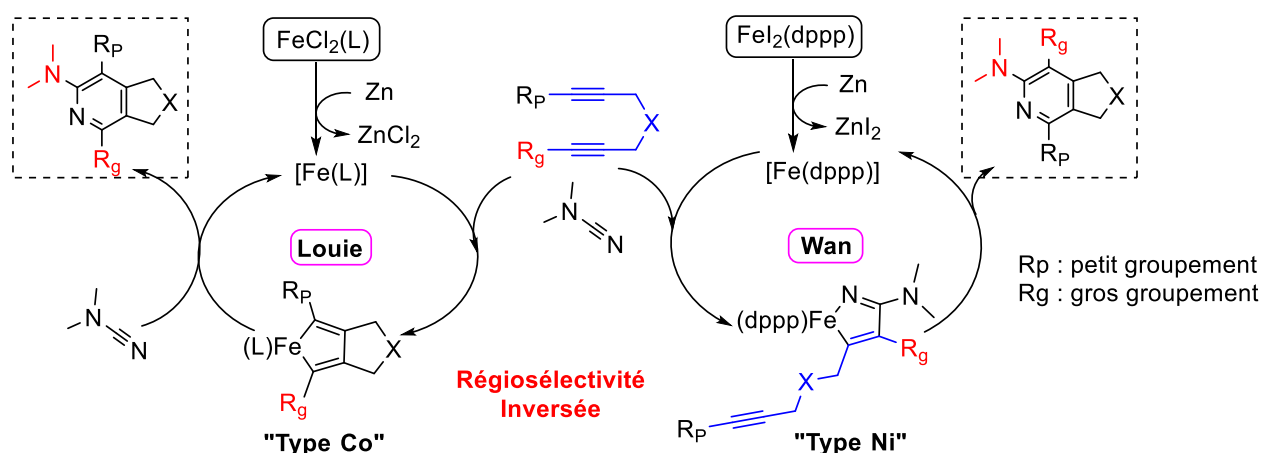


Schéma 55 : Mécanisme proposé par Louie et Wan pour la synthèse de pyridines

En 2014, Renaud *et al.* ont rapporté un nouveau complexe de fer (II) comme catalyseur simple et stable à l'air. La synthèse de pyridines substituées sur trois positions *via* une réaction de cycloaddition [2+2+2] envisagée a été réalisée avec succès au départ des diynes et des dérivés nitriles (Schéma 56).<sup>225</sup>

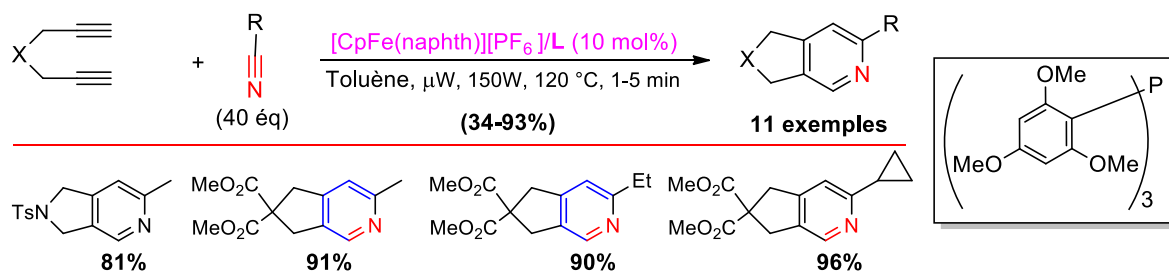


Schéma 56 : Synthèse de pyridines catalysée par le complexe de Renaud

Récemment, Louie et ses collaborateurs<sup>226</sup> ont également rapporté une réaction de cycloaddition [2+2+2] totalement intermoléculaire de deux unités alcynes avec des cyanamides catalysée par le diiodure de fer en présence d'un ligand et un métal réducteur. Dans ces

<sup>225</sup> Richard, V.; Ipouk, M.; Mérel, D. S.; Gaillard, S.; Whitby, R. J.; Witulski, B.; Renaud, J.-L. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 593-595.

<sup>226</sup> Spahn, N. A.; Nguyen, M. H.; Renner, J.; Lane, T. K.; Louie, J. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 234-242.



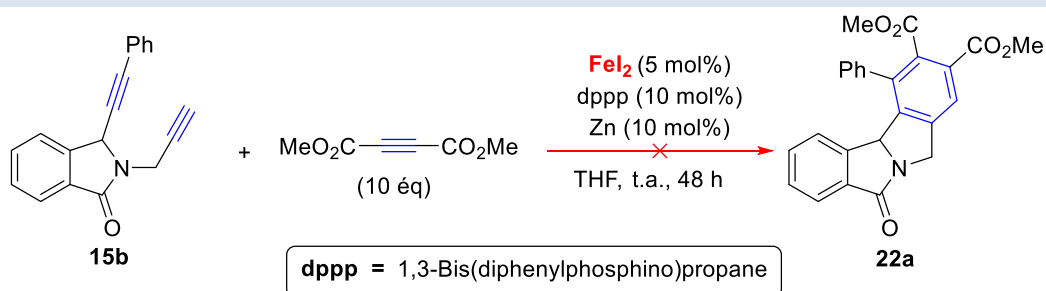
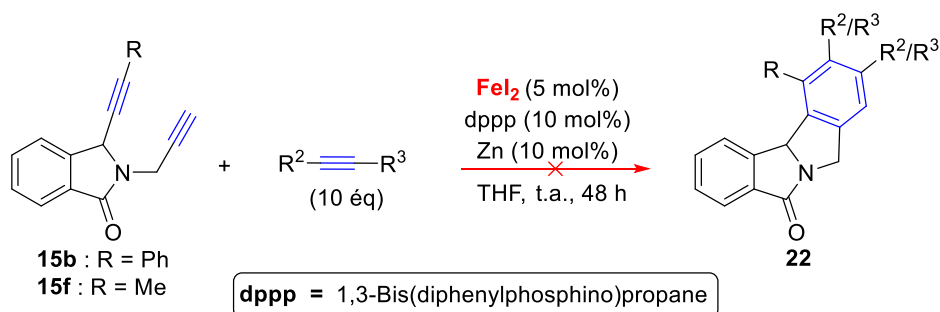


Schéma 59 : Tentative de cyclotrimérisation catalysée par le complexe de Wan

Devant ce premier résultat négatif, nous avons testé la réaction à partir du substrat **15b** en changeant la nature de l'alcyne, notamment par des alcynes vrais aliphatiques et aromatiques ainsi que par des alcynes internes. Malheureusement la réaction n'a pas aboutie au produit désiré [Tableau 1](#) (entrées 1-3). Nous avons par la suite utilisé successivement le DCE et le toluène comme solvants à la place du THF mais ceci n'a pas permis d'accéder au produit désiré. En effet, seulement le produit de départ a été récupéré [Tableau 1](#) (entrées 4-5).

Nous avons décidé par la suite d'utiliser un substrat plus réactif et moins encombré. Pour cela, nous avons choisi de faire varier la distribution électronique au niveau de l'alcyne en changeant le groupe méthyle à la place du phényle (**15f**). Malheureusement, ceci n'a également pas permis d'accéder aux produits de cyclotrimérisation (**22**) souhaités. A noter, que l'ensemble de ces conditions a été testé à reflux et à TA pour chaque solvant.

Tableau 1 : Tentatives de cyclotrimérisation catalysée au fer

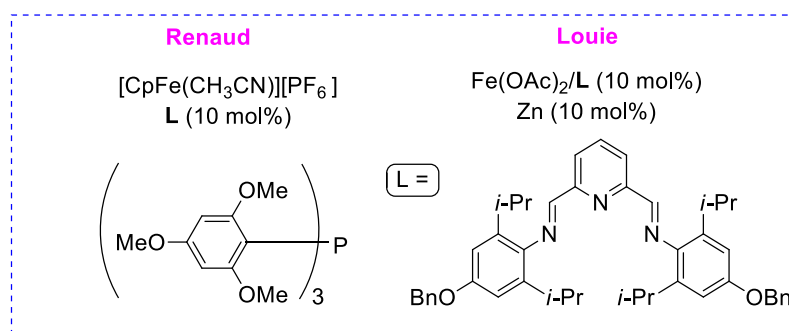
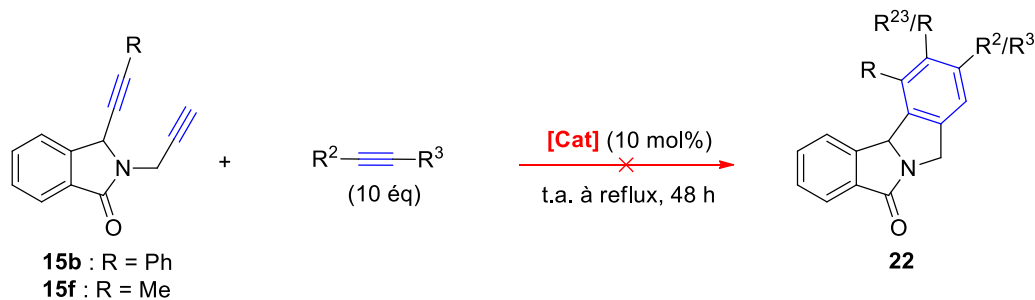


Entrée	Alcyne	Solvant	Produit
1	$\text{≡-CH}_2\text{OH}$	THF	-
2	$\text{≡-Ph}$	THF	-
3	$\text{≡-CO}_2\text{Me}$	THF	-
4	$\text{MeO}_2\text{C-≡-CO}_2\text{Me}$	PhMe/DCE	-
5	$\text{≡-Ph}$	PhMe/DCE	-

L'échec de la réaction avec le catalyseur de Wan, nous a conduit à utiliser deux autres catalyseurs à base de fer, il s'agit du catalyseur de Louie et catalyseur de Renaud. Ces deux catalyseurs sont connus pour leur réactivité *via* la réaction de cyclotrimérisation. Dans ce but, nous avons évalué la réaction à partir de deux précurseurs diyniques **15b** et **15f** en utilisant des



alcynes fonctionnalisés. Malheureusement ces deux catalyseurs n'ont pas permis d'aboutir aux produits souhaités et ceci quel que soient les conditions opératoires utilisées (Schéma 60).



Entrée	Alcyne	Solvant	Produit
1	$\text{≡-Ph}$	THF	-
2	$\text{≡-CH}_2\text{OH}$	THF	-
3	$\text{-≡-CH}_2\text{OH}$	THF	-
4	$\text{MeO}_2\text{C-≡-CO}_2\text{Me}$	PhMe/DCE	-
5	$\text{≡-Ph}$	PhMe/DCE	-
6	$\text{Ph-≡-CH}_2\text{OH}$	PhMe/DCE	-

Schéma 60 : Utilisation des catalyseurs de Renaud et Louie

### 2.2.2 Evaluation du catalyseur de Grubbs-I

Nos essais infructueux dans les précédentes conditions, nous ont conduits à utiliser un autre catalyseur connu pour sa réactivité dans nos réactions de cyclotrimerisation visées. Dans ce but, nous avons évalué le catalyseur de Grubbs-I dans la réaction à partir de deux précurseurs diyniques **15b** et **15f** successivement en utilisant le DMAD comme alcyne dans le THF. Nous avons constaté que lorsque le groupement R = phényle, la réaction donne plusieurs produits dont le produit **23** qui a été identifié et obtenu avec un rendement isolé de 12%.

Lorsque le précurseur diynique **15f** est utilisé dans les mêmes conditions, nous avons pu accéder au produit souhaité **22b** avec un rendement faible de 10% accompagné par le produit **24** avec un rendement faible de 7% (Schéma 61). A noter que lors de l'utilisation d'autres solvants à la place du THF, tel que le DCE et le toluène, le même profil a été observé. Le produit souhaité

(Rdt = 10%) est accompagné également par plusieurs produits secondaires dont nous n'avons pas pu identifier les structures.

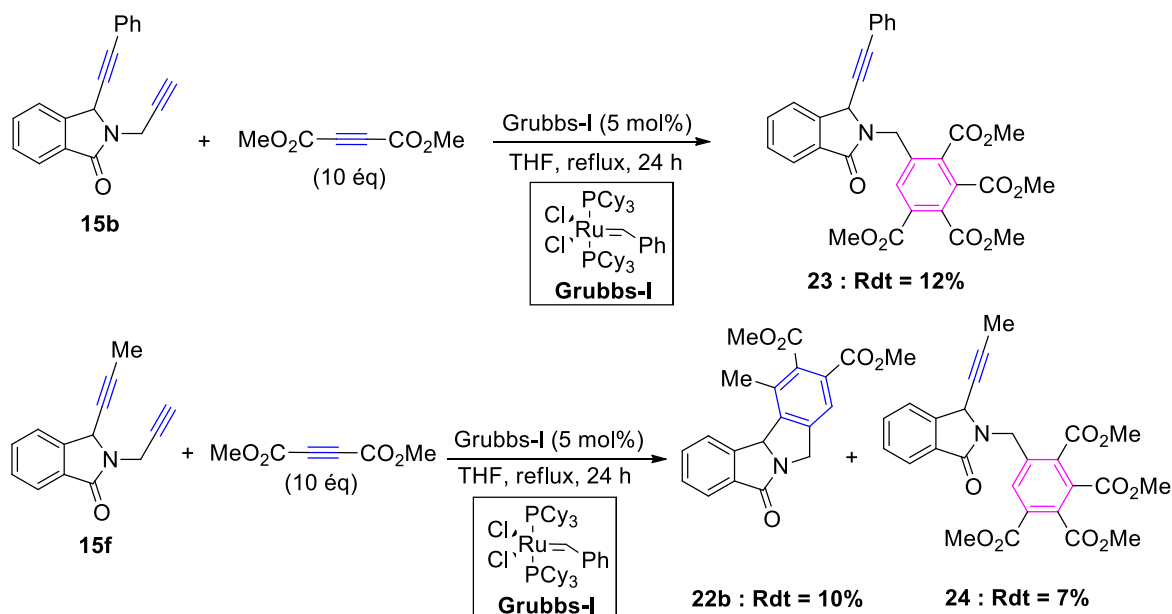


Schéma 61 : Tentative de cyclotrimérisation catalysée par le complexe de Grubbs-I

### 2.2.3 Evaluation du catalyseur de Wilkinson

Comme le catalyseur de Grubbs-I n'a pas donné des résultats satisfaisants en termes de rendements, nous avons décidé d'évaluer le catalyseur de Wilkinson dans nos réactions de cyclotrimérisation. Ce dernier a été largement utilisé dans la réaction de cycloaddition comme montré dans la partie bibliographique de ce chapitre. En lien avec nos substrats de départ, ce catalyseur a été utilisé par Ramana *et al.*<sup>227</sup> dans la réaction de cyclotrimérisation à partir de substrat analogue de nos précurseurs de départ pour donner le produit souhaité avec un rendement de 64% (Schéma 62).

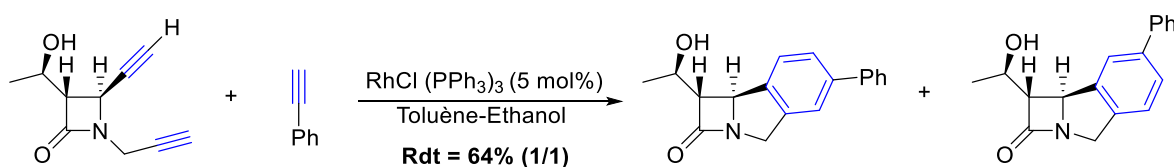


Schéma 62 : Synthèse de molécule analogue de nos molécules cibles

Nous avons voulu évaluer ce catalyseur dans nos propres réactions de cyclotrimérisation en utilisant dans un premier temps le substrat diynique **15b** avec le phénylacétylène. Malheureusement ce catalyseur n'a pas donné le produit souhaité. Nous avons obtenu le produit **25** avec un rendement isolé de 12% accompagné là aussi de plusieurs produits de dégradation (Schéma 63).

<sup>227</sup> Ramana, C. V.; Dushing, M. P.; Mohapatra, S.; Mallik, R.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 38641.

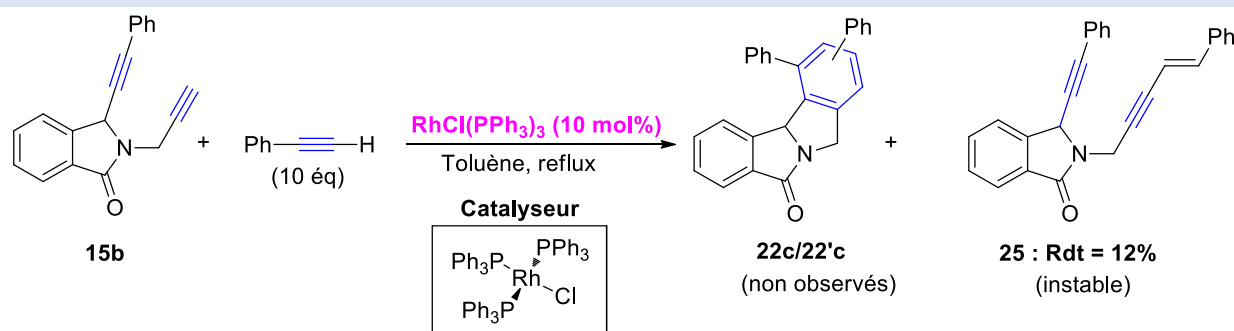


Schéma 63 : Tentative de cyclotrimérisation catalysée par le complexe de Wilkinson

Au vu de ces résultats décevants, nous avons utilisé le substrat **15f** qui a donné des résultats prometteurs et le phényle acétylène comme partenaires de la réaction à reflux dans le toluène. À notre grande satisfaction la réaction a bien fonctionné pour donner le produit désiré sous forme de deux régioisomères **22d** et **22'd** avec un rendement global de 35% après seulement 10 min (Schéma 64). A noter qu'un mélange de produits issu de cyclotrimérisation intramoléculaire du substrat de départ **15f** a été observé lors de cette réaction.

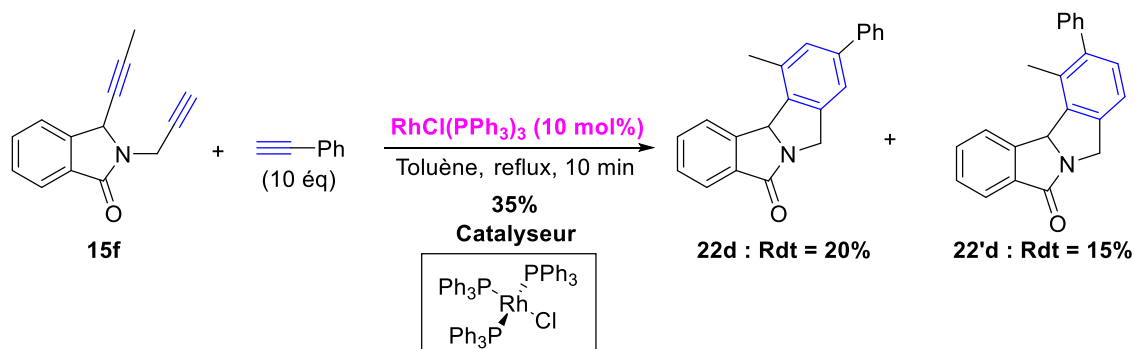


Schéma 64 : Synthèse de molécules benzéniques cibles

Nous donnons les spectres RMN-<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du régioisomère **22d** issu de la cyclotrimérisation [2+2+2] comparé avec les spectres du produit de départ **15f**. La RMN-<sup>13</sup>C du produit **22d** montre la disparition des signaux correspondants aux atomes de carbone hybridé sp dans le substrat de départ **15f** et l'apparition en revanche de 7 nouveaux pics dans la région de résonance des atomes de carbone hybridé sp<sup>2</sup> (Figure 4).

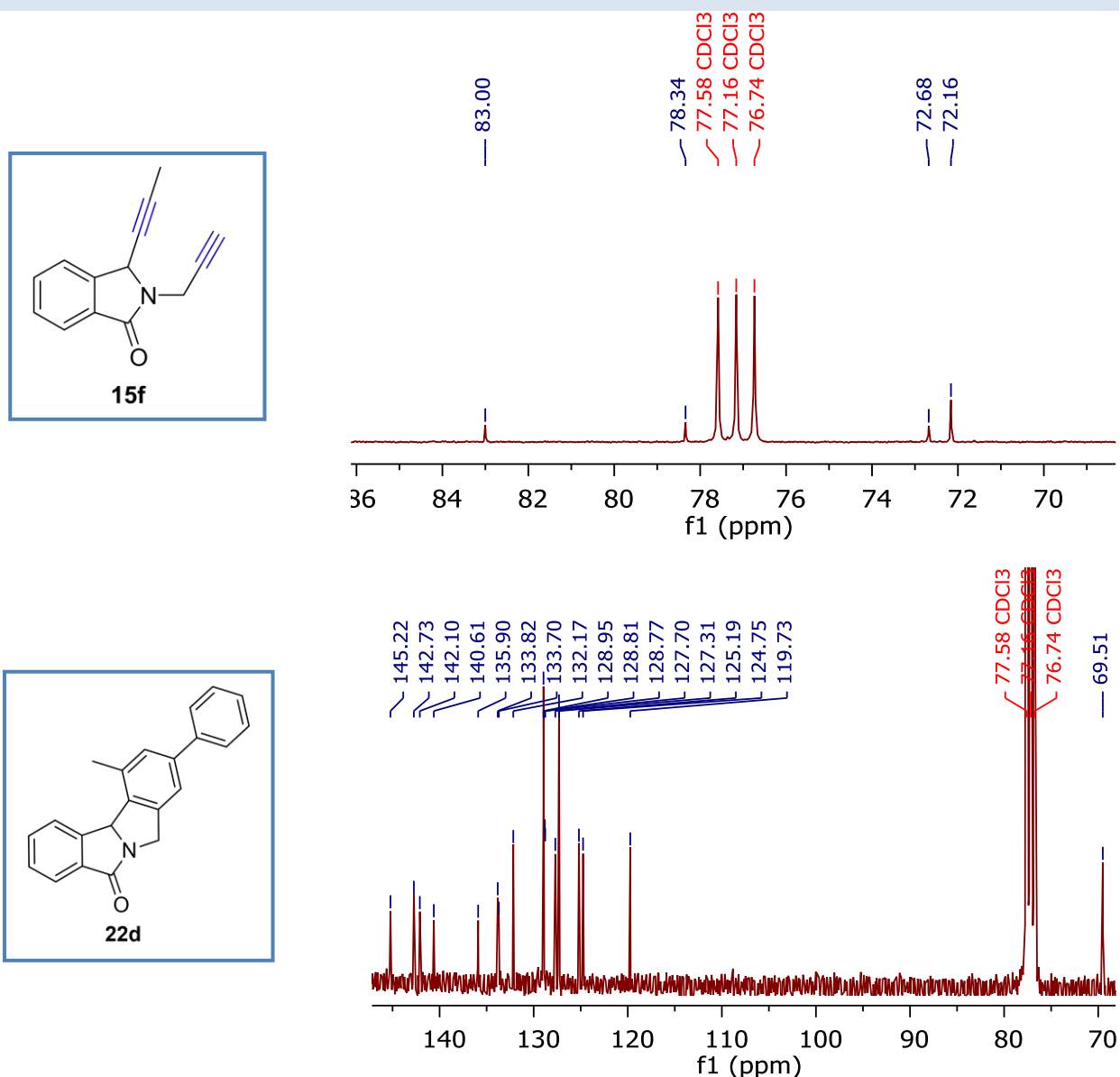


Figure 4 : En haut : Spectre RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du **15f**. En bas : Spectre RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du produit **22d** issu de la cyclotrimérisation du diyne **15f** avec le phényle acétylène

Le spectre RMN- $^1\text{H}$  de **22d** montre la disparition du triplet à 2,24 ppm ( $J = 2,5$  Hz) qui correspond au proton du C-H propargylique du produit de départ **15f**. Le changement du déplacement chimique du groupement méthyle de 1,87 à 2,73 ppm, montre que son environnement chimique a été changé puisqu'il est porté maintenant par un noyau aromatique. A noter qu'au niveau du produit de cyclotrimérisation **22d**, 7 protons aromatiques sont visibles, dont 5 proviennent du phénylacétylène et deux sous forme de singulets à 7,30 et 7,33 ppm, respectivement. Enfin, ces deux protons confirment la formation d'un nouveau noyau aromatique apportant par la même occasion la preuve de la faisabilité de cette réaction (Figure 5).

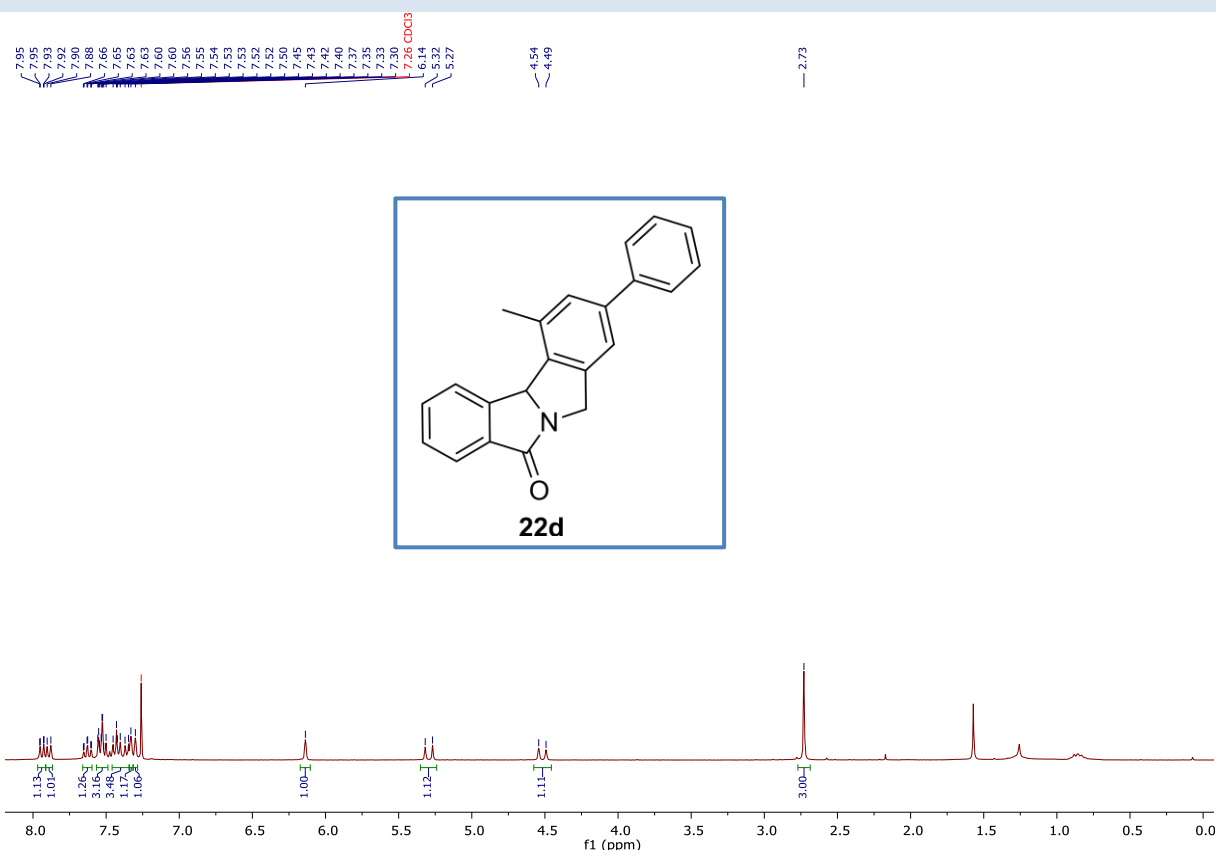
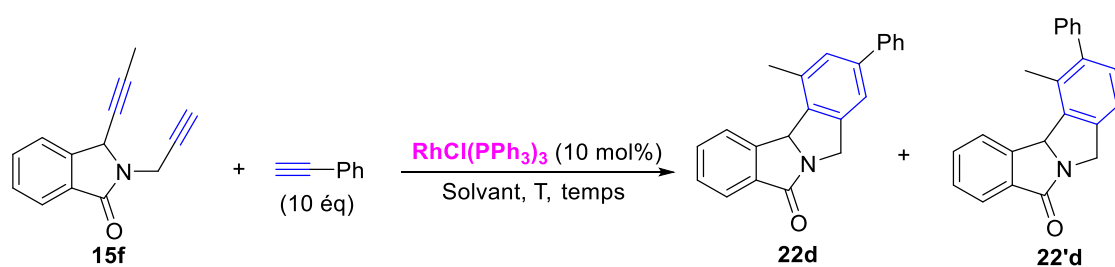


Figure 5 : Spectre RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du produit **22d** issu de la cyclotrimérisation du diyné **15f** avec le phényle acétylène

Encouragé par ce résultat positif et afin d'optimiser les conditions de la réaction en essayant d'éviter la cyclotrimérisation intramoléculaire du substrat **15f**, nous avons réalisé un certain nombre d'essais, en jouant sur le temps d'ajout du substrat diynique **15f**, la nature du solvant ainsi que la température de la réaction comme montré dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Optimisation de la réaction de cyclotrimérisation



Entrée	Solvant	T°	Temps d'ajout du 15f	Temps de réaction	22d (%)	22'd (%)	Rdt (%)
1	Toluène	Reflux	30 min	20 min	58	42	47
2	Toluène	Reflux	3h	2h	57	43	60
3	Toluène	Reflux	1h	40 min	58	42	55
<b>4</b>	<b>Toluène</b>	<b>Reflux</b>	<b>2h</b>	<b>1h</b>	<b>57</b>	<b>43</b>	<b>76</b>
5	Toluène	80	2h	2h	57	43	68
6	Toluène	60	2h	5h	56	44	63
7	Toluène	t.a.	2h	48h	55	45	29
8	DCE	Reflux	2h	5h	58	42	52
9	THF	Reflux	2h	4h	57	43	57

Entrée	Alcyne (éq)	Cat (mol%)	Temps de réaction	22d (%)	22'd (%)	Rdt (%)
10	5	10	3h	58	42	43
11	10	5	4h	56	44	60

Dans un premier temps, nous avons testé la réaction de cycloaddition [2+2+2] à reflux dans le toluène en ajoutant le substrat diyinique **15f** pendant 30 min, c'est qui nous a permis d'obtenir le mélange des deux produits **22d** et **22'd** avec un rendement de 47% dans un rapport 58/42 en faveur du produit **22d** (Tableau 2, entrée 1).

Encouragé par ce résultat important, nous avons allongé le temps d'ajout du substrat à  $t = 3$  h et le mélange de produits **22d/22'd** a été isolé avec un rendement de 60%, mais avec une durée de réaction plus longue (2 h) (Tableau 2, entrée 2). Quand l'ajout est réalisé uniquement en une heure, ce protocole nous a permis d'accéder au même mélange avec un rendement de 55% (Tableau 2, entrée 3) après seulement 40 min. Nous avons voulu essayer ensuite un temps d'ajout de 2 h, et à notre grande satisfaction, le mélange de produits **22d/22'd** a été obtenu avec un rendement de 76% après 1 h de réaction (Tableau 2, entrée 4).

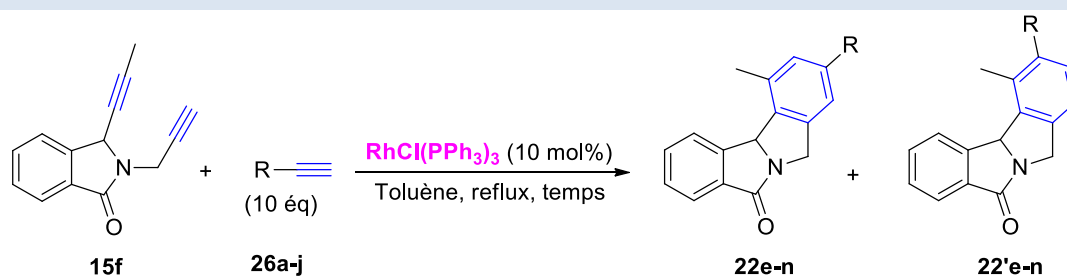
Connaissant ce résultat, nous avons testé la réaction en chauffant à 80 °C, ce qui a abouti au mélange désiré avec un rendement de 68% après 2 h (Tableau 2, entrée 5), en revanche une baisse du rendement a été constatée lorsque la réaction a été chauffée à 60 °C. A noter que l'utilisation du DCE à reflux nous a conduit au mélange **22d/22'd** avec un rendement de 52% après 5 h (Tableau 2, entrée 8), alors que l'utilisation du THF comme solvant n'a donné qu'un rendement de 57% (Tableau 2, entrée 9). Il est intéressant de noter que l'utilisation de 5 équivalents de phénylacétylène a donné le mélange **22d/22'd** avec une baisse de rendement significative (43%) (Tableau 2, entrée 10 vs entrée 4), alors que l'utilisation de 5 mol% du catalyseur a également donné le même mélange **22d/22'd** avec un rendement de 60% (Tableau 2, entrée 11).

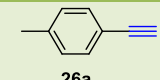
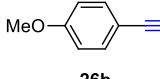
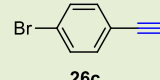
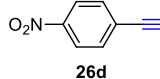
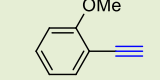
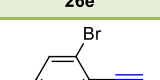
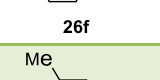

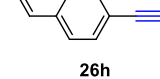
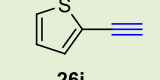
#### ▪ Généralisation de la réaction de cyclotrimérisation

Avec ces nouvelles conditions en main, nous avons décidé de généraliser notre méthode en utilisant une série d'alcyne fonctionnalisés. Dans ce but, nous avons appliqué les conditions optimales, établies avec le phénylacétylène comme alcyne (10 mol% du catalyseur, à reflux dans le toluène), à un certain nombre d'alcyne terminaux et d'alcyne disubstitués.

Dans un premier temps, nous avons fait réagir le substrat **15f** avec une série d'alcyne aromatiques **26a-j**. A notre satisfaction la réaction de cyclotrimérisation a bien fonctionné pour conduire aux produits benzéniques recherchés avec de bons rendements globaux allant de 58 à 83% et l'ensemble de nos résultats positifs est résumé dans le Tableau 3.

#### Tableau 3 : Utilisation d'alcyne aromatiques pour la synthèse de dérivés benzéniques



Entrée	Alcyne	Temps (h)	Produit	Ratio 22/22'	Rdt (%)
1	 26a	1	22e/22'e	59/41	68
2	 26b	3	22f/22'f	53/47	78 <sup>a</sup>
3	 26c	1	22g/22'g	58/42	75
4	 26d	6	22h/22'h	61/39	58
5	 26e	3	<b>22i/22'i</b>	<b>100/0</b>	<b>83</b>
6	 26f	5	22j/22'j	100/0	59
7	 26g	4	22k/22'k	54/46	59
8	 26h	4	22l/22'l	51/49	79
9	 26i	6	22m/22'm	57/43	71 <sup>a</sup>
10	 26j	5	22n/22'n	58/42	69 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> : Les deux régioisomères sont séparables

Dans un premier temps, nous avons utilisé l'alkyne **26a**, substitué par un groupement méthyle et le produit souhaité a été isolé avec un rendement de 68% sous forme de deux régioisomères **22e** et **22'e** avec un ratio de 59/41 (Tableau 3, entrée 1). L'utilisation de l'alkyne **26b**, portant un groupement méthoxy nous a permis d'accéder au produit souhaité avec un rendement meilleur de 78% (Tableau 3, entrée 2) dû probablement à l'effet donneur (+M) du groupement méthoxy. Nous avons voulu utilisé un alcyne substitué par un brome (**26c**), ce dernier nous a conduits au produit désiré avec un rendement de 75% (Tableau 3, entrée 3), comparable à celui obtenu lors de l'utilisation du méthoxy est peut-être dû à la présence de l'effet donneur (+M) et à l'effet

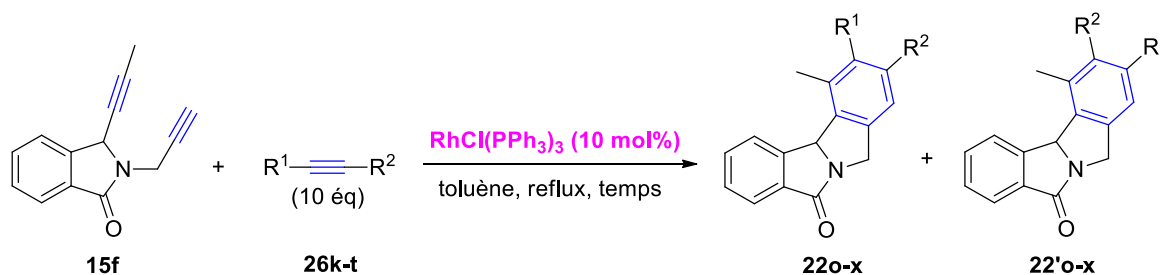
attracteur (-I) du brome dans l'alcyne **26c**. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons utilisé l'alcyne **26d**, substitué par un groupement désactivant (nitro), c'est qui nous a permis d'obtenir le mélange de produits attendus avec un rendement de 58% (Tableau 3, entrée 4).

Afin d'étudier l'influence de substituants en position ortho sur l'alcyne de départ, nous avons fait réagir successivement les alcynes **26e** et **26f** avec le substrat **15f** et les produits désirés ont été obtenus avec des rendements de 83% et 59% (Tableau 3, entrée 5 et 6), à noter que cette fois-ci les produits ont été isolés sous forme d'un seul régioisomère **22i** et **22j**. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que lorsque le substituant porté par le noyau aromatique est en position ortho de l'alcyne, l'attaque se fait du côté le moins encombré et conduit donc aux régioisomères les plus favorables **22i** et **22j**.

Nous avons par la suite utilisé l'alcyne **26g** substitué par un groupe méthyle en position méta pour obtenir le produit correspondant avec un rendement de 59% (Tableau 3, entrée 7). A noter que l'utilisation du naphthalène à la place des noyaux phényle substitué a donné le mélange attendu avec un bon rendement de 79% (Tableau 3, entrée 8). Dans le but de diversifier davantage nos alcynes aromatiques, nous avons utilisé deux alcynes **26i** et **26j** portés par un noyau thiophène en position 2 et 3 et constaté que la réaction a bien fonctionné pour donner les produits souhaités avec des rendements de 71 et 69%, respectivement (Tableau 3, entrées 9, 10).

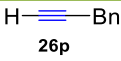
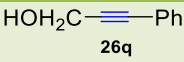
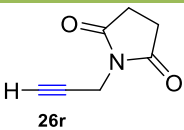
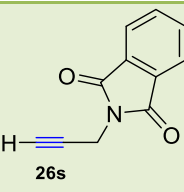
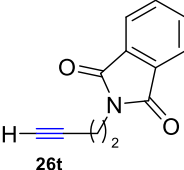
En résumé, notre protocole s'est avéré compatible avec les alcynes aromatiques dans la réaction de cyclotrimérisation. Afin d'élargir le scope de cette réaction, nous avons envisagé par la suite l'utilisation d'une série d'alcynes aliphatiques **26k-t** fonctionnalisés et l'ensemble de nos résultats est résumé dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Utilisation d'alcynes aliphatiques pour la synthèse de dérivés benzéniques**



Entrée	Alcyne	Temps (h)	Produit	Ratio 22/22'	Rdt (%)
1	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Pr}$ 26k	3	22o/22'o	63/37	45
2	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-t\text{-Bu}$ 26l	2 h	22p/22'p	73/27	29
3	$\text{MeOC}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 26m	8	22q/22'q	63/37	23 <sup>a</sup>
4	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$ 26n	12	22t/22'r	----	35
5	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$ 26o	8	22s/22's	54/55	54 <sup>a</sup>



6		24	22t/22't	59/41	51
7		1	22u/22'u	70/30	79 <sup>a</sup>
8		9h	22v/22'v	67/33	77 <sup>a</sup>
9		3 h	22w/22'w	60/40	88 <sup>a</sup>
10		4 h	22x/22'x	52/42	92 <sup>a</sup>

La réaction de l'alkyne **26k** avec le diyne **15f** a donné le mélange de produits **22o/22'o** en faveur de **22o** avec un rendement global de 45% (Tableau 4, entrée 1). Ce rendement a chuté lors de l'introduction d'un groupement *tert*-Bu plus encombré à la place du groupement propyle (29%, Tableau 4, entrée 2). Afin de fonctionnaliser les alcynes utilisés et mieux comprendre l'effet des substituants sur les alcynes vrais, nous avons utilisé des alcynes électro-appauvris **26m** et **26n**. Malheureusement ces deux alcynes ont donné les produits recherchés **22q** et **22r** accompagnés de leurs régioisomères avec des faibles rendements (23% et 35%) (Tableau 4, entrées 3 et 4). Après ces résultats nous avons utilisé un alcyne terminal **26o** en gardant le même motif CO<sub>2</sub>Me. Avec cet alcyne le mélange de produits de cyclotrimérisation a été isolé avec un rendement acceptable de 54% (Tableau 4, entrée 5). Le même profil de la réaction a été observé lorsqu'on a utilisé l'alkyne **26p** (Tableau 4, entrée 6).

Dans le but de diversifier encore plus nos alcynes de départ, et ainsi de généraliser notre méthode, nous avons fait réagir des plateformes succinimides et phthalimides avec le précurseur diyne **15f**. Pour cela, nous avons utilisé l'alkyne **26r** qui a conduit au mélange de produits correspondant **22v/22'v** avec un rendement de 77% après 9 h de réaction (Tableau 4, entrées 8). Ultimement, l'utilisation de substrats **26s** et **26t** dérivés du phthalimide ont conduit aux produits désirés avec d'excellents rendements de 88 et 92%, respectivement (Tableau 4, entrées 9 et 10).

Plusieurs éléments importants ont à souligner si on compare les résultats obtenus avec les alcynes en série aromatique et aliphatique :

- la réaction est opérationnelle aussi bien en série aromatique qu'aliphatique ;
- on obtient un mélange de deux régioisomères dans des proportions comparables ;
- le ratio entre les deux produits est toujours en faveur du même régioisomère.

### 2.3 Synthèse des molécules pyridiniques

Dans le but de synthétiser des molécules pyridiniques, nous avons choisi l'alcyne-nitrile **11j**, qui a été préparé *via* la réaction d'amidoalkylation abordée précédemment et le DMAD comme partenaire de la réaction de cyclotrimérisation en évaluant dans un premier temps les conditions de Wan susmentionnées. Malheureusement ce catalyseur n'a toujours pas permis d'accéder au produit recherché. Cependant, nous avons obtenu le produit **28a** issu de l'addition de Michael (Schéma 65).

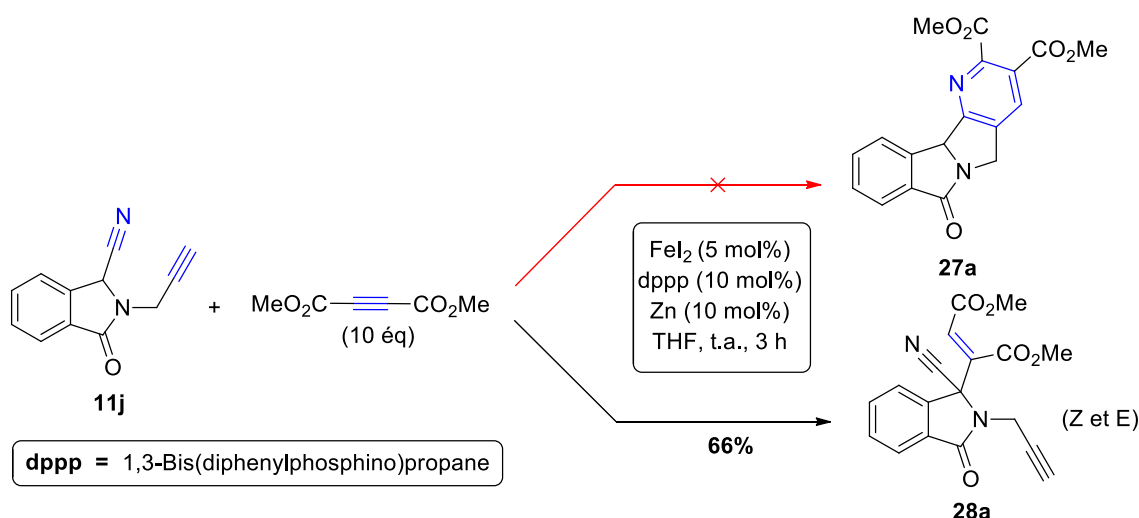
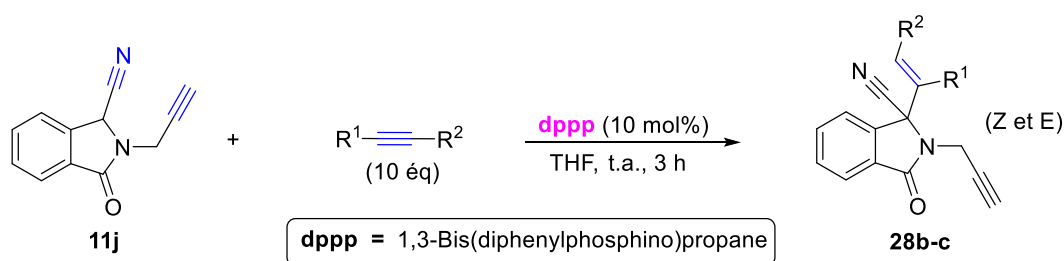


Schéma 65 : L'addition de Michael catalysée par le complexe de Wan

Afin de contourner le problème de cette réactivité, nous avons effectué un certain nombre d'essais. Pour cela, nous avons testé la réaction en utilisant dans un premier temps le dppp, ce qui nous a conduits au même produit **28a** avec un rendement de 55%. A noter que l'utilisation de FeI<sub>2</sub> a donné également le même profil de réaction (produit **28a** avec un rendement de 50%) (Schéma 65).

Nous avons essayé d'élargir cette méthode en utilisant d'autres alcynes à la place du DMAD et la réaction a toujours donné l'adduit issu de la réaction de Michael (Schéma 66).



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produit	Rendement (%)
1	Me	CO <sub>2</sub> Me	28b	43
2	H	CO <sub>2</sub> Me	28c	50

Schéma 66 : Exemplification de l'addition de Michael

Compte tenu de ces résultats, nous avons décidé de protéger le substrat de départ par un groupement éthyle sur la position angulaire de l'isoindolinone pour éviter l'addition de Michael. Pour cela, nous avons fait réagir le substrat **11j** avec un large excès de l'iodoéthane en présence

d'une base,  $K_2CO_3$  (1,2 éq), dans l'acétonitrile à reflux pour obtenir le produit escompté **29** avec un rendement de 80% (Schéma 67).

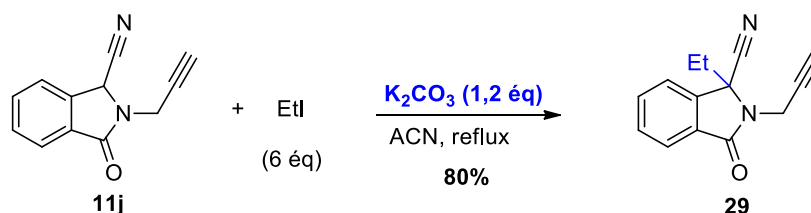
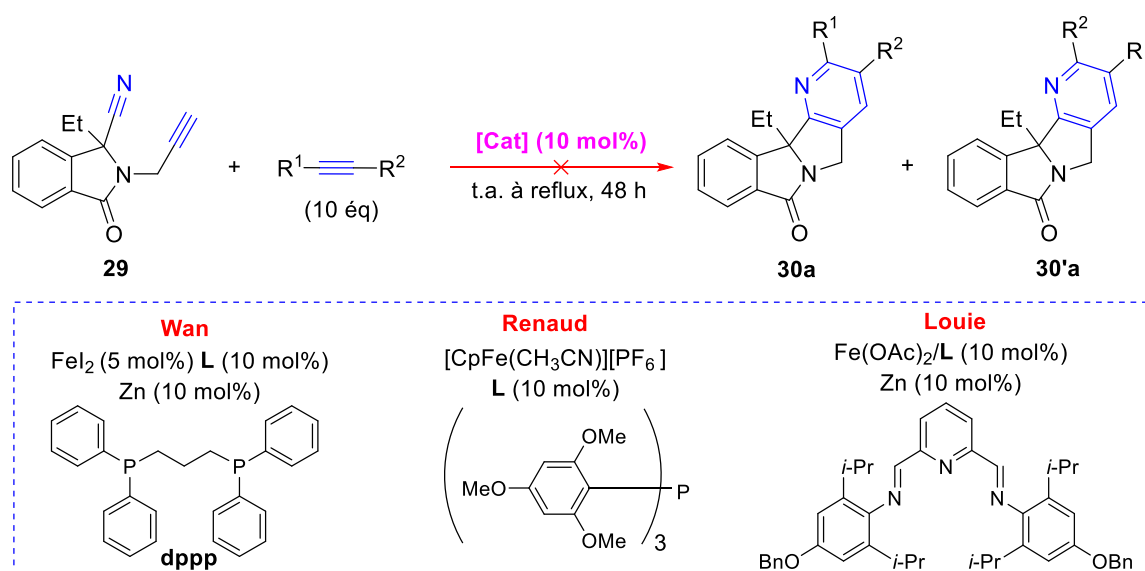


Schéma 67 : Protection de substrat 11j

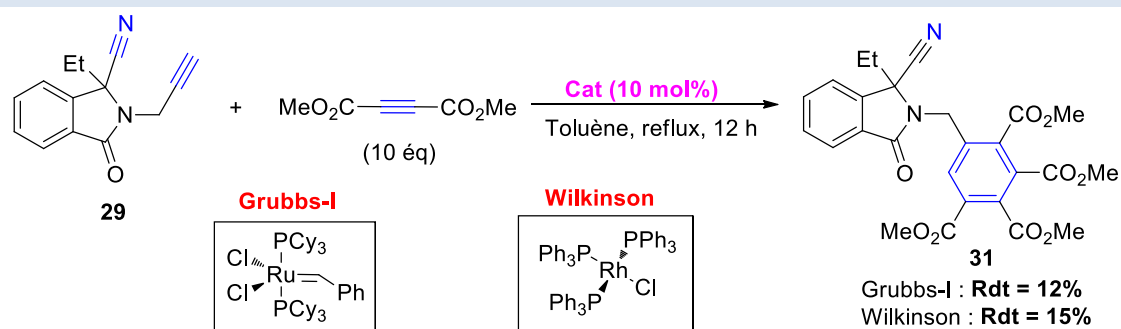
Une fois ce substrat préparé, nous avons fait réagir le substrat **29** en utilisant des alcynes diversifiés en présence des catalyseurs à base de fer susmentionnés et plusieurs solvants. Malheureusement ces catalyseurs n'ont pas permis d'aboutir aux produits souhaités et ceci quel que soient les conditions opératoires utilisées. Seul le substrat de départ a été récupéré dans tous les cas (Schéma 68).



Entrée	Alcyne	Solvant	Produit
1	Ph—C≡C	THF	-
2	—C≡C—CO <sub>2</sub> Me	THF	-
3	C≡C—CH <sub>2</sub> OH	PhMe/DCE	-
4	Ph—C≡C	PhMe/DCE	-

Schéma 68 : Utilisation d'un nitrile alkylé dans la réaction cible

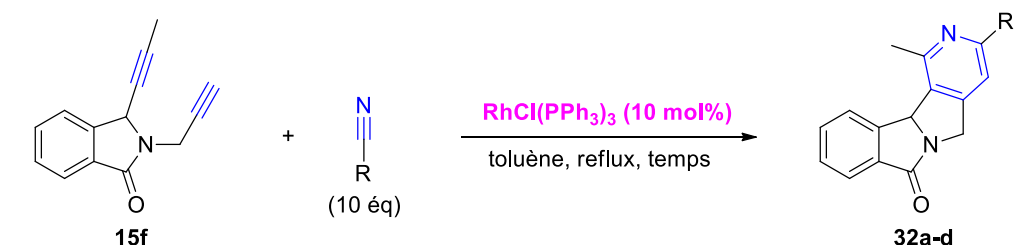
Devant ce résultat négatif, nous avons évalué parallèlement le catalyseur de Grubbs-I ainsi que le catalyseur de Wilkinson dans la réaction de cyclotrimérisation à partir du substrat **29** et le DMAD. Dans ces conditions, nous avons obtenu le produit **31** avec des rendements, respectivement, de 12% avec le catalyseur de Grubbs-I et 15% avec le catalyseur de Wilkinson (Schéma 69).



Ces résultats ont montré que le motif nitrile n'intervient pas pour le moment dans la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2].

Nous avons décidé d'utiliser par la suite une autre voie alternative pour accéder à une autre famille de produits pyridiniques de type **32**. Pour cela, nous avons fait réagir le substrat **15f** avec une série de nitriles en présence du catalyseur de Wilkinson (Schéma 70). Nous avons constaté que lorsque les deux nitriles aliphatiques ont été utilisés, la réaction n'aboutit pas aux produits escomptés (Schéma 70, entrées 1 et 2). En revanche, nous n'obtenons que les produits issus de la réaction intramoléculaire du substrat **15f**.

A notre satisfaction, lorsque le benzonitrile est utilisé, nous accédons au produit souhaité avec un rendement de 20% sous forme d'un seul régioisomère **32c** (Schéma 70, entrée 3). L'utilisation de *N,N*-diméthylcyanamide a également donné le produit souhaité **32d** avec un rendement faible de 25% et sous forme d'un seul regioisomère (Schéma 70, entrée 4).

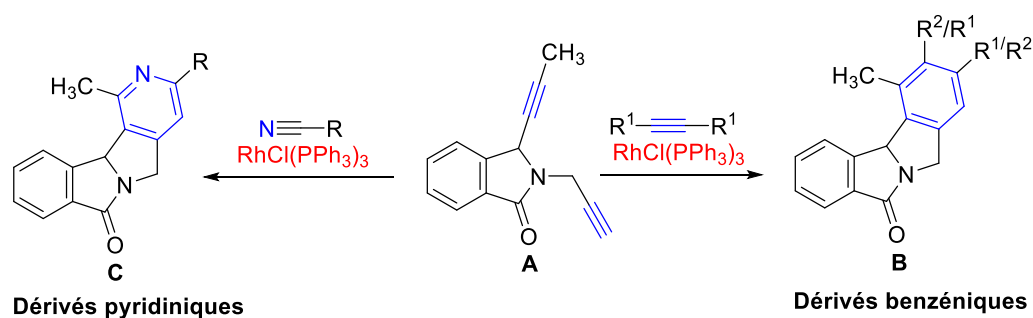


Entrée	Nitrile	Solvant	Produit	Temps (h)	Rendement (%)
1	$\text{—C}\equiv\text{N}$	Toluène	<b>32a</b>	24	-
2	$\text{EtO}_2\text{C—C}\equiv\text{N}$	Toluène	<b>32b</b>	24	-
3	$\text{Ph—C}\equiv\text{N}$	Toluène	<b>32c</b>	12	20
4	$\text{N—C}\equiv\text{N}$	Toluène	<b>32d</b>	12	25

**Schéma 70 : Synthèse de pyridines catalysée par le complexe de Wilkinson**

Le spectre RMN-<sup>1</sup>H du produit **32d** montre la disparition du triplet à 2,24 ppm ( $J = 2,5$  Hz) qui correspond au proton C-H propargylique du produit de départ **15f** et l'apparition d'un singulet à 3,05 ppm correspondant aux 6 protons du groupement  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . À noter qu'au niveau du produit de cyclotrimérisation **32d**, 1 proton aromatique est apparu sous forme d'un singulet à 6,23 ppm, ce proton confirme à l'évidence la formation du noyau pyridinique recherché. Quant au spectre RMN-<sup>13</sup>C du produit **32d**, il montre la disparition des signaux correspondants aux atomes





### ▪ Evaluation de la catalyse au fer dans la réaction d'hydroarylation

Comme mentionné dans l'introduction générale et rappelé ici, l'un d'objectifs de ce projet de thèse est d'évaluer la catalyse au fer dans une séquence d'alcynylation/hydroarylation one-pot à partir de substrats de type **A** afin d'accéder aux molécules polycycliques de type **C** (Schéma 71).

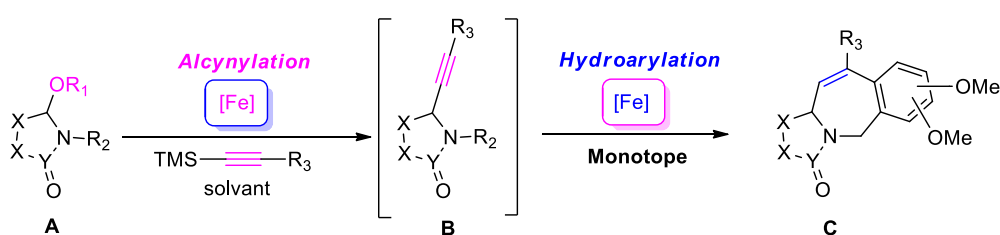


Schéma 71 : Réaction tandem d'alcynylation/hydroarylation one-pot cible

Nous nous sommes inspirés des travaux décrits par Liu *et al.*<sup>228</sup> Ces auteurs ont rapporté en 2010 une réaction tandem d'alcynylation/hydroarylation catalysée par les sels de fer,  $\text{FeCl}_3$ . Ils ont ainsi décrit la synthèse régiosélective de dérivés de l'indène de structures variées ayant trois points de diversité à départ de sulfonamides *N*-benzyliques et d'alcynes disubstitués dans le nitrométhane à chaud (Schéma 72).

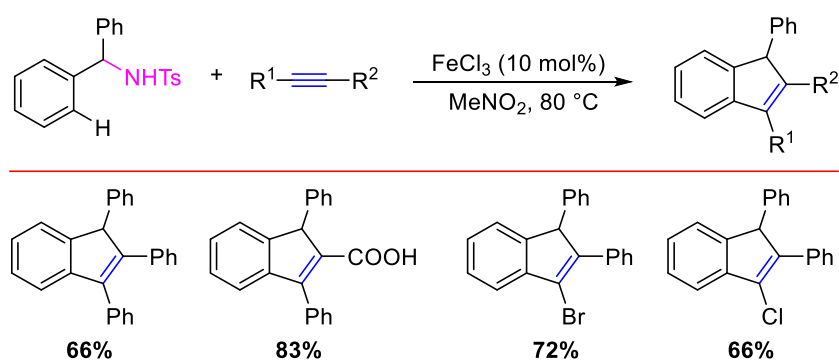


Schéma 72 : Synthèse de dérivés de l'indène catalysée par  $\text{FeCl}_3$

Le mécanisme réactionnel proposé par ces auteurs suggère que le cation benzylique **IV** est généré à partir du sulfonamide *N*-benzylique **I** par clivage de la liaison carbone-azote  $\text{sp}^3$  en présence de  $\text{FeCl}_3$ . L'attaque régiosélective de l'alcyne disubstitué **II** sur le cation benzylique **IV** conduit à la formation du cation vinyle **V**, qui subit ensuite une cyclisation  $\pi$ -cationique en **VI** suivie d'une réaromatation pour donner le dérivé indène **III** isolé (Schéma 73).

<sup>228</sup> Liu, C.-R.; Yang, F.-L.; Jin, Y.-Z.; Ma, X.-T.; Cheng, D.-J.; Li, N.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3832-3835.

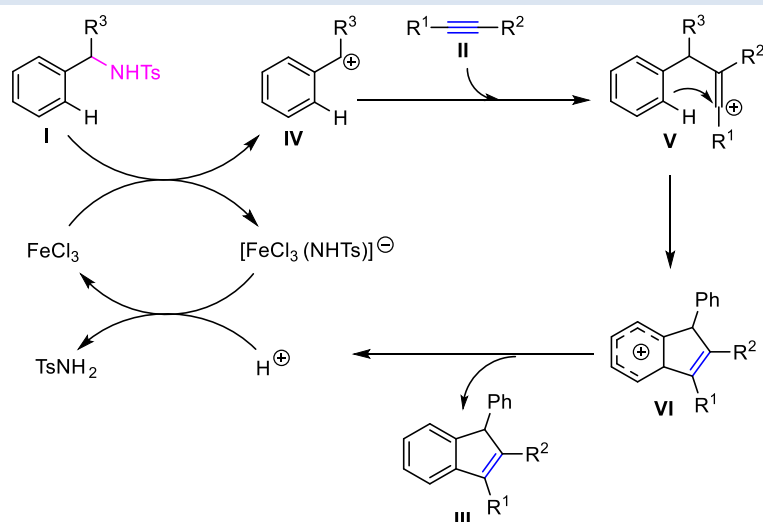
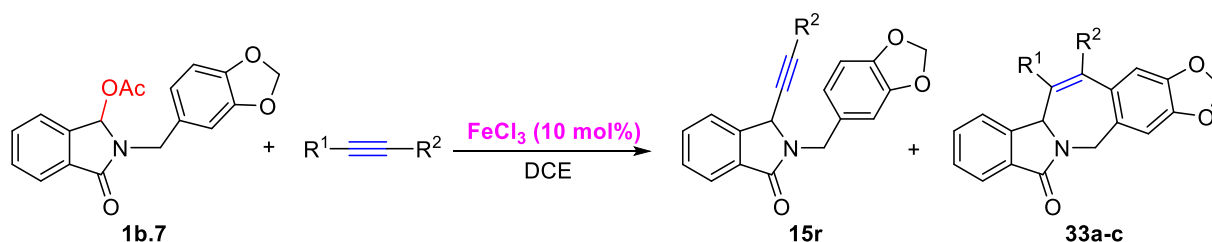


Schéma 73 : Mécanisme d'alcynylation/hydroarylation one-pot

Pour atteindre notre objectif, nous avons commencé l'évaluation de la réaction en faisant réagir le substrat **1b.7** avec des alcynes fonctionnalisés en présence de  $\text{FeCl}_3$  comme catalyseur dans le DCE en tant que solvant. Des résultats encourageants ont été obtenus comme le montre le Schéma 74.



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Alcyne (éq)	Solvant	T (°C)	15r (%)	33a-c (%)
1	TMS	Ph	1,2	DCE	t.a.	30	29
2	TMS	Ph	1,2	DCE	50	25	32
3	TMS	Ph	1,2	DCE	Reflux	10	36
<b>4</b>	<b>TMS</b>	<b>Ph</b>	<b>2,5</b>	<b>DCE</b>	<b>Reflux</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
5	Ph	Ph	2,5	DCE	Reflux	-	40
6	4-MeOPh	4-MeOPh	2,5	DCE	Reflux	-	35

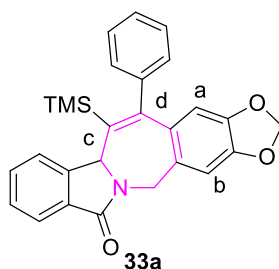
Schéma 74 : Tentatives de la réaction tandem d'alcynylation/hydroarylation 'monotope'

Dans un premier temps, nous avons utilisé le phénylacétylène-TMS comme alcyne dans le DCE à température ambiante, ce qui nous a permis d'accéder au produit souhaité **33a** avec un rendement de 29% (Schéma 74, entrée 1). A noter que dans ces conditions, le produit polycyclique **33a** est accompagné par le produit de l'alcynylation **15r** avec un rendement de 30%.

Encouragé par ce résultat, nous avons ensuite testé la réaction à 50 °C, ce qui nous a permis d'avoir une légère amélioration du rendement de la transformation en produit **33a** (32%, Schéma 74, entrée 2). La réaction a été par la suite testée dans le DCE à reflux et a conduit au produit désiré **33a** avec un rendement de 36% accompagné toujours par l'alcyne **15r** mais avec un

rendement plus contenu à 10% (Schéma 74, entrée 3). Nous avons ensuite utilisé 2,5 équivalents du phénylacétylène-TMS dans le DCE à reflux. A notre grande satisfaction le produit souhaité a été obtenu avec un rendement de 60% (Schéma 74, entrée 4). Avec ces dernières conditions, nous avons utilisé un alcyne symétrique, le diphénylacétylène, ce qui a permis d'isoler le produit souhaité **33b** avec un rendement de 40% (Schéma 74, entrée 5). L'utilisation d'un autre alcyne symétrique, le di-4-MeOPh acétylène, a également donné le produit recherché **33c** avec un rendement de 35% (Schéma 74, entrée 6).

Le spectre RMN-<sup>1</sup>H du produit de cyclisation **33a** montre l'apparition de deux singulets à 6,92 ppm et 6,36 ppm correspondants aux protons a et b. Quant au spectre RMN-<sup>13</sup>C de ce même produit **33a**, il montre l'apparition de deux signaux nouveaux à 147,3 ppm et 144,0 ppm correspondants aux carbones c et d.







**CONCLUSION GÉNÉRALE ET  
PERSPECTIVES**



Ce manuscrit décrit l'utilisation de la catalyse au fer pour développer de nouvelles réactions d'amidoalkylations et d'amido-alcynylations de substrats *N,O*-acétals endo et exocycliques ainsi que de réactions en cascades de type amidoalcynylation/hydratation et amidoalcynylation/cyclotrimérisation.

Dans une première partie, nous avons testé le potentiel  $\sigma$ -acide de Lewis de ces catalyseurs pour générer des ions *N*-acyliminiums, précurseurs nécessaires, pour nos réactions d'amidoalkylation/alcynylation. Ce travail a débuté par l'étude de la capacité de différents catalyseurs au fer [FeCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, Fe(OTf)<sub>2</sub>, Fe(OTf)<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, FeNTf<sub>2</sub>, FeNTf<sub>3</sub>], à activer efficacement et d'une manière catalytique (5 mol%) la génération d'ions *N*-acyliminiums à partir de substrats *N,O*-acétals protégés sous forme d'acétoxy lactames.

Une fois cette première partie validée, nous avons par la suite amélioré l'efficacité et le profil environnemental de la méthode de synthèse de nos adduits en mettant au point les conditions réactionnelles permettant d'utiliser directement les *N,O*-acétals non protégés (hydroxylactames), comme substrats de départ et de supprimer ainsi l'étape d'activation préalable.

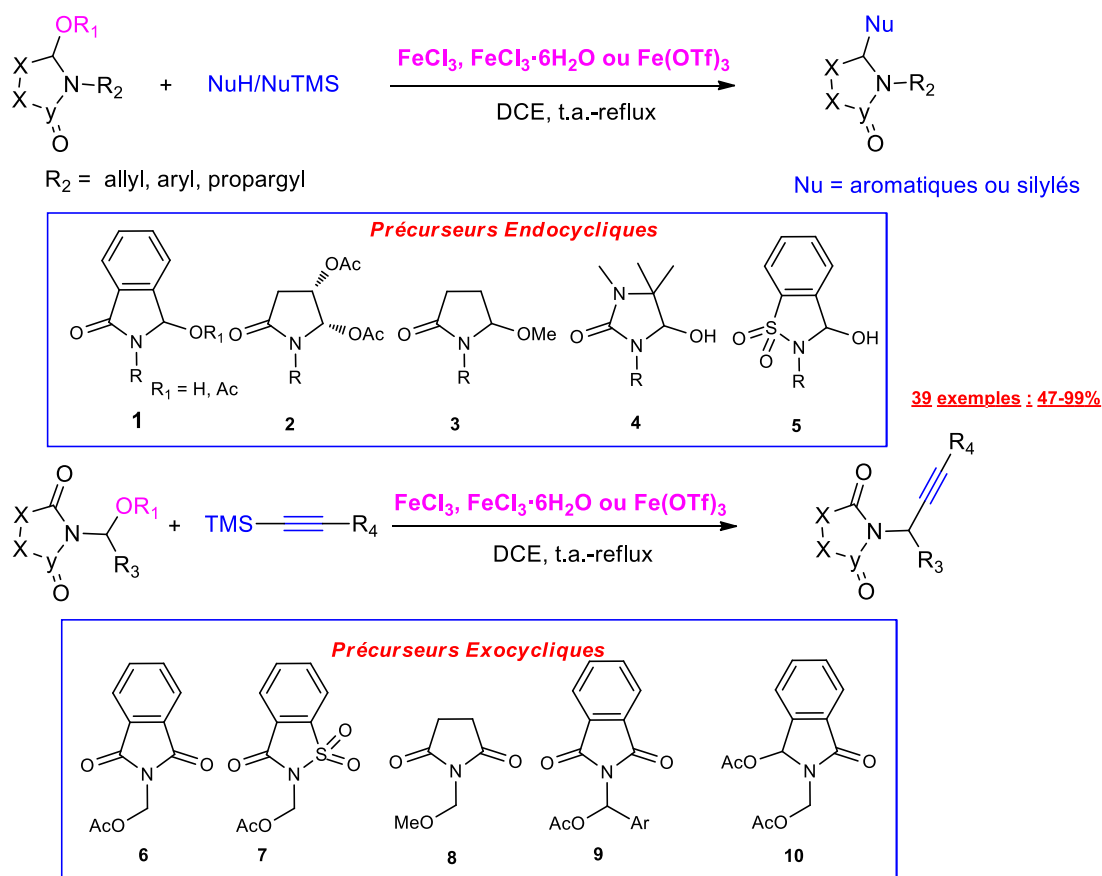


Schéma 1: Bilan d'amidoalcynylation catalysée au fer

Dans une deuxième partie, nous avons mis à profit le double caractère dur/mou offert par la structure électronique du fer (III) pour développer des nouvelles réactivités en synthèse organique. Nous avons montré qu'il était possible de combiner l'ambivalence (caractères  $\sigma$ - et  $\pi$ -acide de Lewis) des sels de fer, dans des séquences tandems en cascade de type **alcynylation d'ions *N*-acyliminium/hydratation d'alcynes totalement inédites**. Celles-ci ont permis

d'accéder de façon rapide, efficace et éco-compatible à un large panel des nouveaux composés carbonylés (Schéma 2).

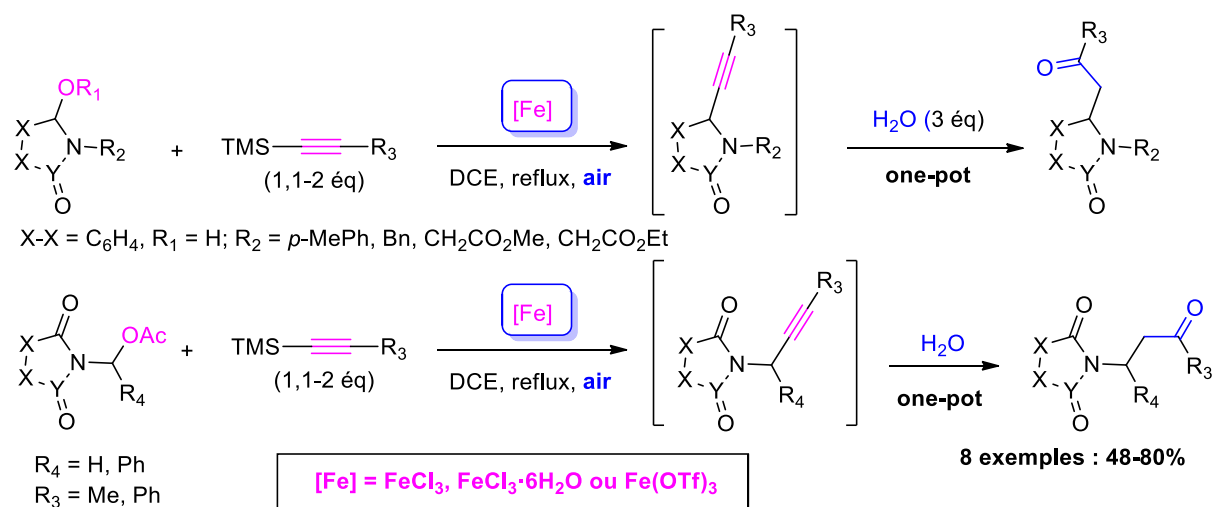


Schéma 2 : Séquences d'alcynylation/hydratation one-pot catalysées au fer

Dans la dernière partie de ce manuscrit, à nouveau, nous avons exploité l'ambivalence des complexes du fer, dans de nouvelles séquences en cascade régiocontrôlées de type : **alcynylation/cycloaddition [2+2+2]** permettant un accès rapide à une nouvelle famille de composés benzopyrrolizidiniques. Nous avons développé une procédure bi-catalytique extrêmement performante et générale combinant les catalyseurs à base de fer à des catalyseurs à base de rhodium (catalyseur de Wilkinson) (Schéma 3). Différents alcynes (aromatiques et aliphatiques) ont été utilisés et ont montré leur efficacité dans ces séquences inédites.

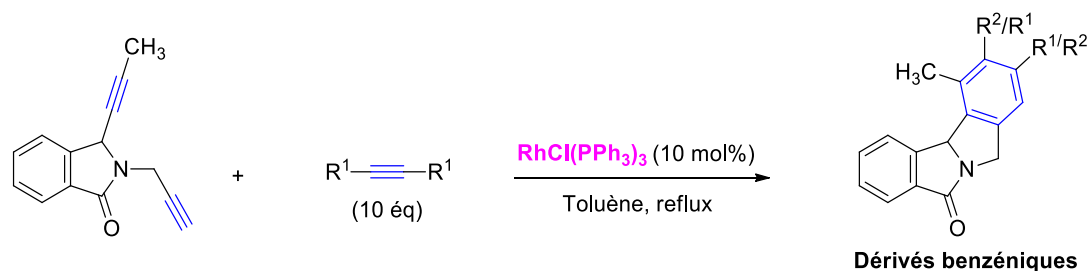


Schéma 3 : Synthèse de dérivés benzéniques cibles *via* la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2]

## PERSPECTIVES

Comme perspectives de nos travaux de recherche, nous proposons deux axes de de recherche : le premier consiste à chercher les conditions opératoires de cyclotrimérisation qui nous permettront l'accès à des nouvelles familles de dérivés pyridiniques, composés impliqués dans différents composés bioactifs (Schéma 4).

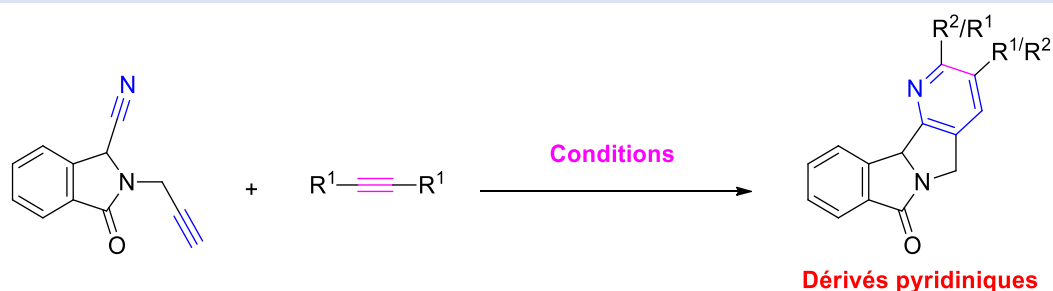


Schéma 4 : Synthèse de dérivés pyridiniques cibles *via* cyclotrimérisation [2+2+2]

Comme deuxième perspective, nous proposons de poursuivre nos efforts pour améliorer l'efficacité de nos séquences tandems alcynylation/hydroarylation à partir de substrats *N,O*-acétals (Schéma 5). Dans un premier objectif, nous proposons de développer une approche faisant intervenir le même pré-catalyseur à base de fer pour les deux étapes. Si ces approches monocatalytiques ne conduisent pas à des résultats satisfaisants, une variante bi-catalytique, utilisant un 1<sup>er</sup> catalyseur **CAT-1** 'dur' capable de réaliser l'alcynylation et un 2<sup>ème</sup> catalyseur **CAT-2** dédié à l'étape de l'hydroarylation, pourrait être explorée.

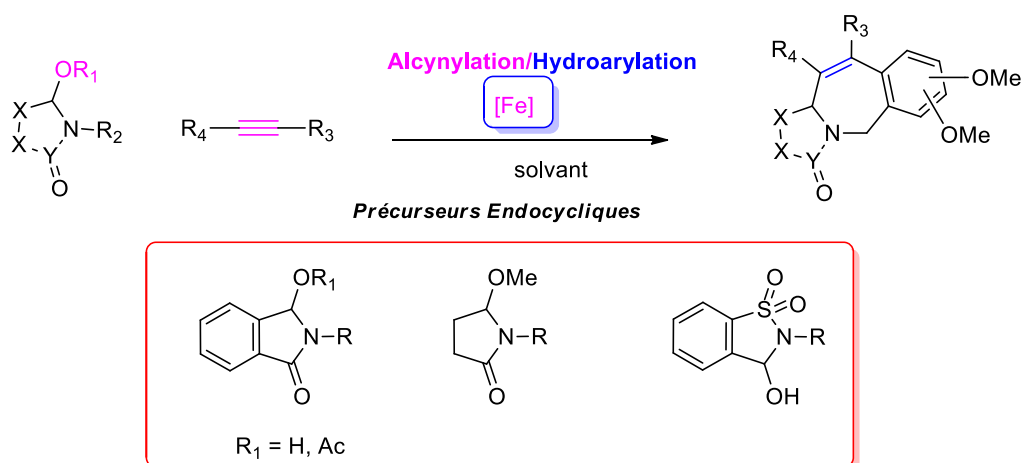


Schéma 5 : Perspectives d'alcynylation/hydroarylation catalysées au fer



## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**





## 1. General remarks

### General Information

Unless otherwise specified, the starting reagents and deuterated solvent were purchased from commercial sources and used without further purification (Sigma-Aldrich, Fisher scientific, TCI).

All solvents were dried and freshly distilled before use, taking precautions to exclude moisture by refluxing over CaH<sub>2</sub>.

All reactions were performed under argon. Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated sheets of silica gel 60 with fluorescent indicator UV254 (Merck). Detection was accomplished by exposure to a UV lamp and by an ethanolic solution of p-anisaldehyde.

Chromatographic separations were achieved on silica gel columns (Kieselgel 60, 40–63 μm, Merck) typically using a cyclohexane/ethyl acetate or DCM/ethyl acetate eluent system. In all cases, distilled solvents were used as eluents for column chromatography.

NMR spectra were recorded on a Bruker Avance™ 300 spectrometer. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at 300 MHz and data are reported as chemical shift (δ) in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, b = broad, m = multiplet), coupling constants *J* in Hz and integration. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75 MHz using broadband proton decoupling and data were reported as Chemical shift (δ) in ppm.

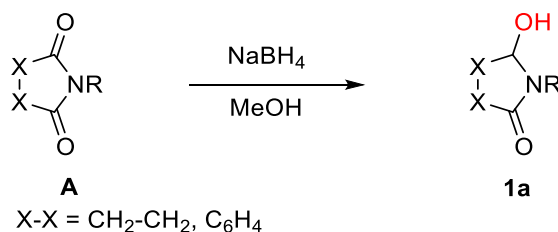
High-resolution mass spectra (HRMS) were measured on Agilent 6530 Q-ToF MS system. The Q-TOF MS instrument was operated under the following condition: Ion source ESI+ Agilent Jet Stream or APCI in positive ionization mode.

Melting points were determined on a Stuart Scientific SMP 10 analyzer and are uncorrected.

The infrared spectra (IR) were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 spectrometer. The ratio of two regioisomers is determined by the crude using NMR analysis.

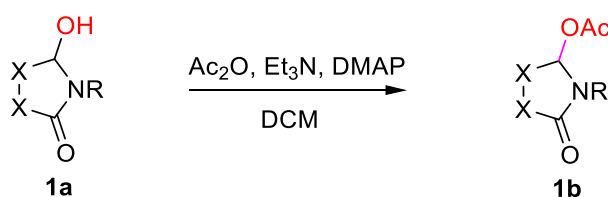
## 2. PRODUCTS OF CHAPTER II

### 2.1 General procedure for the preparation of hydroxylactams (**1a**)



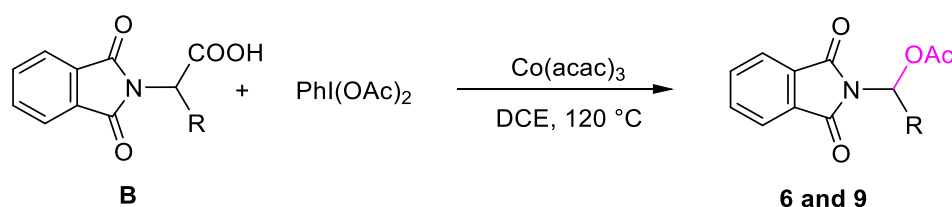
Imide **A** (1 eq) was dissolved in MeOH and the solution was cooled down to 0 °C with a NaCl saturated ice bath. Then NaBH<sub>4</sub> (1.5 eq) was then added neat in three portions, followed by addition of 10 drops of a HCl 2M ethanolic solution every 10 min (in order to adjust the pH of the reaction mixture). Progress of the reaction was monitored by TLC. When the reaction was completed the pH was adjusted to 6-7 by addition of an HCl 2M ethanolic solution and water was added. The solution was stirred at room temperature until H<sub>2</sub> gas emission stopped. MeOH was evaporated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum to afford the desired product **1a** as a white solid. The crude product was directly used in the next without any further purification.

### 2.2 General procedure for the preparation of endocyclic acetoxy lactams (**1b**)



To a solution of the hydroxylactam **1a** (1 eq) and DMAP (0.05 eq) in DCM at room temperature were successively added Et<sub>3</sub>N (1.1 eq) followed by Ac<sub>2</sub>O (1.3 eq) dropwise. The resulting mixture was stirred until full conversion monitored by TLC. After evaporation of the solvent, the residue was then dissolved in EtOAc and filtered over a pad of Celite. The resulting crude product was then purified by flash column chromatography on silica gel to provide the expected product **1b** as a solid.

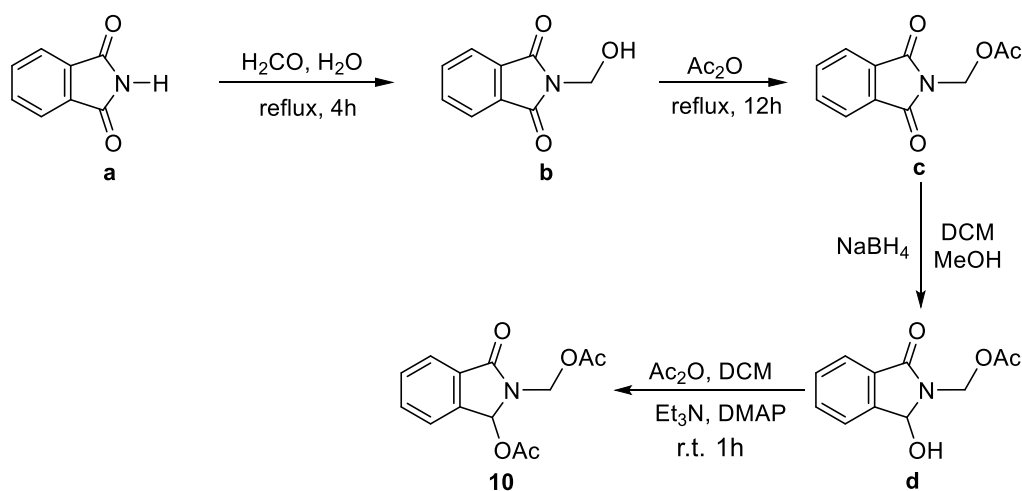
### 2.3 General procedure for the preparation of exocyclic acetoxy lactams (**6 and 9**)



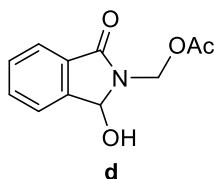
The reaction was carried out using a schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar. Phthalimide protected **B** (1 eq), iodobenzene diacetate (1.5 eq), Co(acac)<sub>3</sub> (0.1 eq), DCE were added in sequence. The resulting mixture was heated at 120 °C for 8h. After the reaction was

finished, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude product was purified with flash chromatography to give the corresponding products as a white solid.

### Preparation of the bis-cation diacetate **10** as starting material

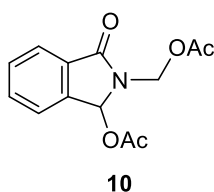


#### (1-Hydroxy-3-oxoisindolin-2-yl)methyl acetate (**d**)



To a solution of *N*-(acetoxymethyl)phthalimide **c** (1 eq) in a mixture of DCM/MeOH in 1/1 ratio was added sodium borohydride (1.5 eq) in one portion at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for two hours and the resulting solution was poured to a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with DCM. The organic phases were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated to give the  $\alpha$ -hydroxy lactam **d** as a white solid.

#### (1-Acetoxy-3-oxoisindolin-2-yl)methyl acetate (**10**)

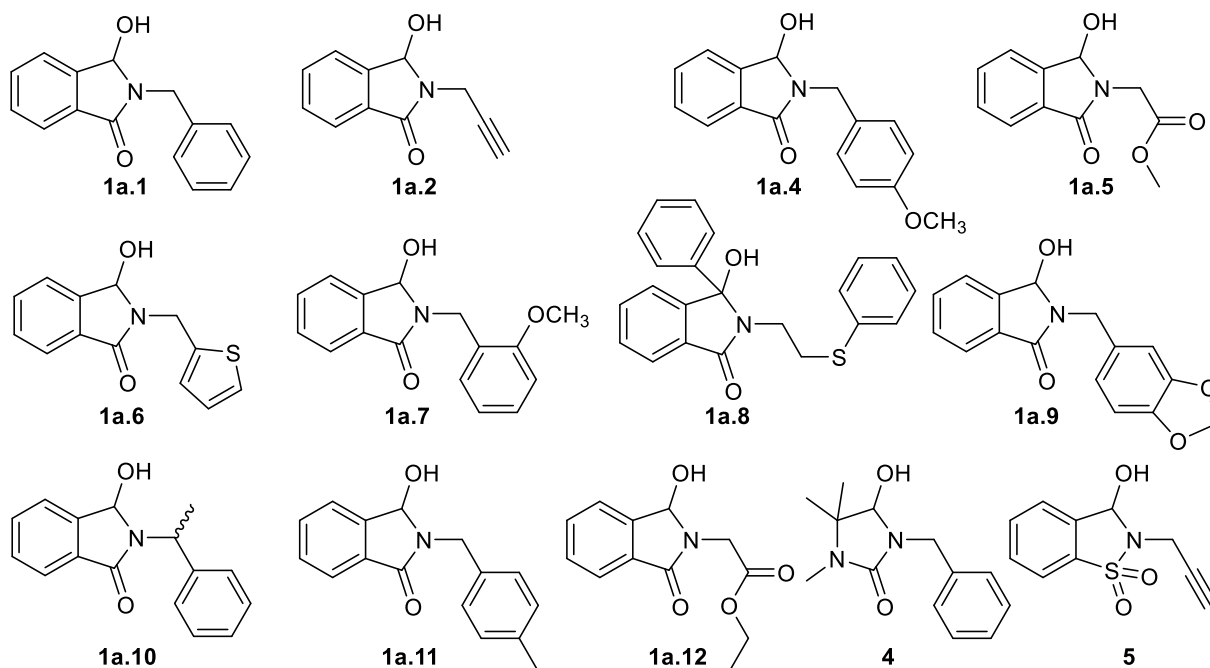


Without further purification, to a stirring solution of the precedent  $\alpha$ -hydroxy lactam **d** (1 eq) in DCM was added triethylamine (1.1 eq), acetic anhydride (1.2 eq), and a catalytic amount of DMAP. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. After evaporation to dryness, the crude was diluted substrates with water, extracted three times with DCM and then concentrated under reduced pressure to give  $\alpha$ -acetoxy lactam **10** which was recrystallized from cyclohexane/DCM to give a pure white product.

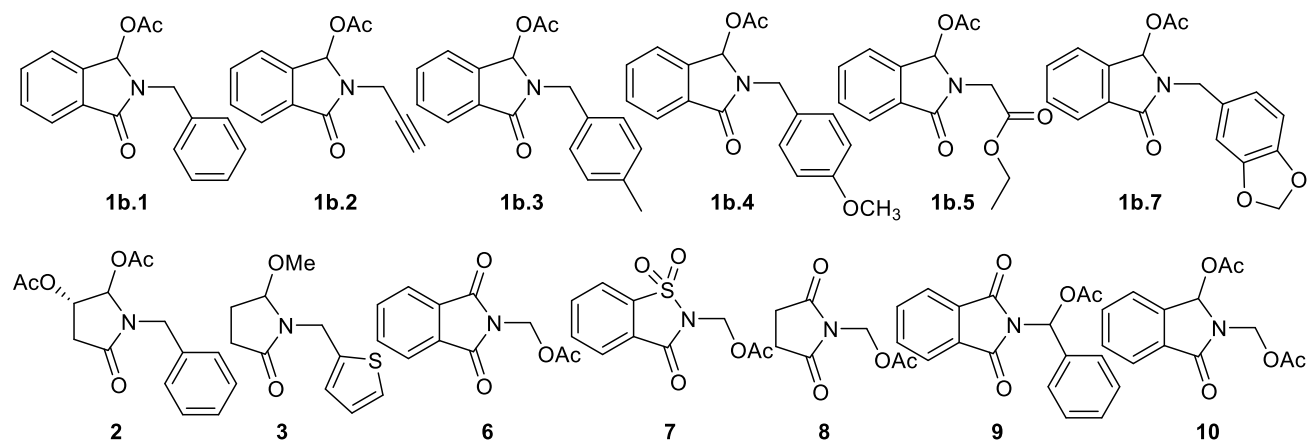
Substrates **1a.1**,<sup>[1]</sup> (**1a.4**, **1a.10**, **1b.1**, **1b.4**),<sup>[2]</sup> (**1a.12**, **1a.9**, **1a.2**, **1a.5**, **1b.2-1b.3**),<sup>[3]</sup> **1a.11**,<sup>[4]</sup> (**3**),<sup>[5]</sup> (**2**),<sup>[6]</sup> **1a.6**,<sup>[7]</sup> **1a.7**,<sup>[8]</sup> **1a.8**,<sup>[9]</sup> **5**,<sup>[10]</sup> **4**,<sup>[11]</sup> (**6**, **8**, **10**),<sup>[12]</sup> **7**,<sup>[13]</sup> **9**,<sup>[14]</sup> were prepared according to prior literature.

## SUBSTRATS

### $\alpha$ -Hydroxy lactams

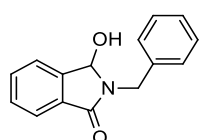


### $\alpha$ -Acetoxy lactams



### $\alpha$ -Hydroxy lactams description

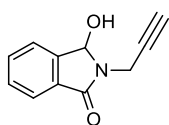
#### 2-Benzyl-3-hydroxyisoindolin-1-one (**1a.1**)



**Isoindoline-1a.1**: This product was isolated as a white solid in 99% yield; mp = 141-143 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.79-7.77 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 5H), 5.63 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$

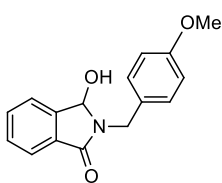
= 14.8 Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.6, 144.2, 136.8, 132.5, 131.2, 129.8, 128.8, 128.5, 127.7, 123.6, 123.4, 81.1, 42.6 ppm.

### 3-Hydroxy-2-(prop-2-yn-1-yl)isoindolin-1-one (1a.2)



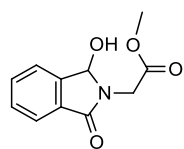
**Isoindoline-1a.2:** This product was isolated as a white solid in 87% yield,  $R_f = 0.36$  (cyclohexane/AcOEt = 40/60); mp = 155 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): 3684, 3307, 3019, 2400, 1703, 1520.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.78 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.56-7.69 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.53 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.01 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, CH), 4.61 (dd,  $J = 17.6, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (dd,  $J = 17.6, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, OH), 2.25 (m, 1H, CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.0 (C=O), 144.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 81.5 (CH), 78.4 (CH), 72.5 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 188.0711, found: 188.0698.

### 3-Hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)isoindolin-1-one (1a.4)



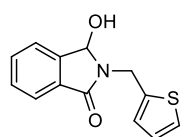
**Isoindoline-1a.4:** This product was isolated as a white solid in 94% yield; mp = 158 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  3.35 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz, OH), 3.74 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 4.17 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.79 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.56 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz, CH), 6.79 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.22 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.38-7.55 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.63 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 (O- $\text{CH}_3$ ), 81.1 (CH), 114.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 159.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 166.5 (C=O) ppm.

### Methyl 2-(1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)acetate (1a.5)



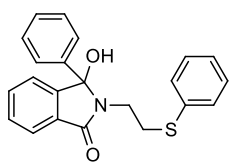
**Isoindoline-1a.5:** This product was isolated as a white solid in 84% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 6/4) = 0.24; mp = 120-122 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 1749, 1677;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.65-7.54 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.50-7.41 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.81 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, CH), 4.19 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, OH), 4.08 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  169.9 (C=O), 167.8 (C=O), 144.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 82.5 (CH), 52.5 (O- $\text{CH}_3$ ), 40.6 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 222.0766, found 222.0769.

### 3-Hydroxy-2-(thiophen-2-ylmethyl)isoindolin-1-one (1a.6)



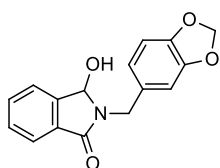
**Isoindoline-1a.6:** This product was isolated in a yield of 98%, mp = 146 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310 (OH), 1668 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  3.47 (d, 1H, OH,  $J = 11.7$  Hz), 4.47 (d, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 15.3$  Hz), 4.89 (d, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 15.3$  Hz), 5.69 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 6.90 (dd, 1H,  $J = 3.5, 5.1$  Hz), 7.02 (dd, 1H,  $J = 1.3, 3.5$  Hz), 7.17 (dd, 1H,  $J = 1.3, 5.1$  Hz), 7.40-7.60 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.66 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz). Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ : C, 63.65; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.51; H, 4.39; N, 5.51.

### 3-Hydroxy-3-phenyl-2-(2-(phenylthio)ethyl)isoindolin-1-one (1a.8)



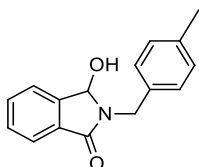
**Isoindoline-1a.8:** This product was isolated as white prisms in 88% yield and melted at 150 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3313 (OH), 1684 (C=O).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.61-2.79 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.94-3.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.44-3.64 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 4.48 (s broad, 1H, OH), 7.02-8.39 (m, 13 $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.59-8.68 (m, 1 $\text{H}_{\text{aro}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  30.7, 39.1, 122.9, 123.4, 126.0, 126.1, 126.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.1, 129.7, 130.1, 133.1, 135.2, 138.4, 149.9, 168.2 ppm. Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$  (361.11): C, 73.10; H, 5.30; N, 3.88. Found. C, 73.00; H, 5.12; N, 3.63.

### 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-hydroxyisoindolin-1-one (1a.9)



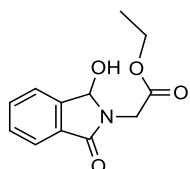
**Isoindoline-1a.9:** This product was isolated as a white solid in 96% yield,  $R_{\text{f}}$  (cyclohexane/AcOEt: 6/4) = 0.5; mp = 180-182 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3231, 1651;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.72 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.57 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.49 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.81 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.73 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.91 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.62 (s, 1H, CH), 4.87 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.94 (br, 1H, OH) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.2 (C=O), 148.1 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 147.3 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 143.9 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.6 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 130.8 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 109.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 108.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 101.2 ( $\text{CH}_2$ ), 81.1 (CH), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 284.0923, found 284.0931.

### 3-Hydroxy-2-(4-methylbenzyl)isoindolin-1-one (1a.11)



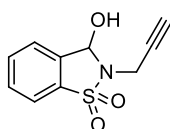
**Isoindoline-1a.11:** This product was isolated as a white solid in 92% yield; mp = 149-151 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.65 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 4.82 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.20 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.48 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.4, 144.1, 137.5, 133.9, 132.4, 131.5, 129.9, 129.5, 128.6, 123.5, 81.1, 42.5, 21.2 ppm.

### Ethyl 2-(1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)acetate (1a.12)



**Isoindoline-1a.12:** This product was isolated as a white solid in 78% yield,  $R_{\text{f}}$  (cyclohexane/AcOEt: 6/4) = 0.44; mp = 75-77 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 1744, 1680;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.66 (dt,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61-7.57 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.52-7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.84 (s, 1H, CH), 4.19-4.11 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  169.4 (C=O), 167.9 (C=O), 144.3 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.7 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 129.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 82.4 (CH), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 236.0923, found 236.0928.

### 3-Hydroxy-2-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydrobenzo[d]isothiazole 1,1-dioxide (5)

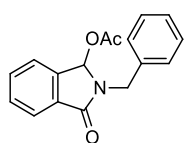


**Benzo[d]isothiazole-5:** This product was isolated as a white solid, mp = 103-106 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.88-7.54 (m, 4H), 5.98 (d,  $J$  = 11.3 Hz,

1H), 4.20 (qd,  $J = 17.8, 2.5$  Hz, 2H), 2.97 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 2.38 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  136.2, 134.6, 133.8, 131.0, 125.5, 121.1, 80.9, 76.8, 73.9, 30.0. IR (neat): 3425, 3285, 1294, 1211, 1174, 1128, 1092, 1080, 1046. HRMS-ESI:  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NNaO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 246.0201, found: 246.0200.

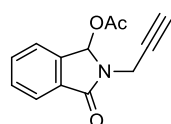
### $\alpha$ -Acetoxy lactams description

#### 2-Benzyl-3-oxoisindolin-1-yl acetate (1b.1)



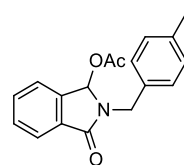
**Isoindoline-1b.1:** This product was isolated as a white solid: 94% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 1/1) = 0.59; mp = 95 °C; IR (KBr)  $\nu$  1711, 1687, 1471, 1420  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.85 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.86 (s, 1H, CH), 7.19-7.24 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.44-7.52 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.78-7.83 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 81.2 (CH), 123.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.4 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 136.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 144.1 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 167.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 176.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (281.11): C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.42; H, 5.28; N, 4.83.

#### 3-Oxo-2-(prop-2-yn-1-yl)isoindolin-1-yl acetate (1b.2)



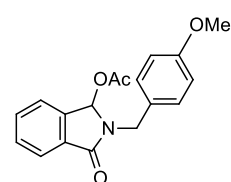
**Isoindoline-1b.2:** This product was isolated as a white solid in 94% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 30/70) = 0.51; mp = 100 °C, IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): 3685, 3307, 3019, 2400, 1716, 1520.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.63-7.48 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.15 (s, 1H, CH), 4.63 (dd,  $J = 17.6, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.09 (dd,  $J = 17.6$  Hz, 2.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 1H, CH), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  170.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 167.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 140.9 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 132.7 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 80.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 77.5 (CH), 72.2 (CH), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ : 230.0816 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  found: 230.0819.

#### 2-(4-Methylbenzyl)-3-oxoisindolin-1-yl acetate (1b.3)



**Isoindoline-1b.3:** This product was isolated as a white solid in 86% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.6; mp = 87-89 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1685;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.88-7.82 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.57-7.52 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.51-7.45 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.89 (s, 1H, CH), 4.93 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.42 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  171.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 167.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 141.1 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 137.5 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 133.6 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.9 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 80.9 (CH), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 296.1287, found 296.1291.

#### 2-(4-Methoxybenzyl)-3-oxoisindolin-1-yl acetate (1b.4)

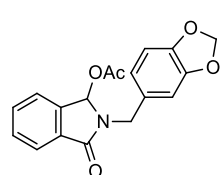


**Isoindoline-1b.4:** This product was isolated as a yellow solid: 93% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 1/1) = 0.58; mp = 77 °C; IR (KBr)  $\nu$  1739, 1712, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 4.38 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.89 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.82



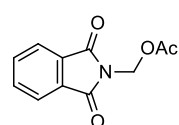
(d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $H_{\text{aro}}$ ), 6.88 (s, 1H, CH), 7.22 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $H_{\text{aro}}$ ), 7.43-7.55 (m, 3H,  $H_{\text{aro}}$ ), 7.81-7.85 (m, 1H,  $H_{\text{aro}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 80.9 (CH), 114.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 168.0 (C=O), 171.2 (C=O). Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (311.12): C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Found: C, 69.32; H, 5.38; N, 4.41.

### 2-(Benzo [d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-oxoisindolin-1-yl acetate (1b.7)



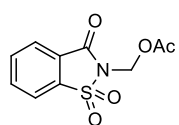
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89-7.80 (m, 1H,  $H_{\text{aro}}$ ), 7.59-7.45 (m, 3H,  $H_{\text{aro}}$ ), 6.90 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 1H,  $H_{\text{aro}}$ ), 6.78-6.71 (m, 2H,  $H_{\text{aro}}$ ), 5.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.90 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.33 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  171.1 (C=O), 167.8 (C=O), 148.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 147.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 108.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 108.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 101.2 ( $\text{CH}_2$ ), 80.9 (CH), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### (1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl acetate (6)



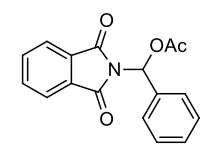
**Isoindoline-6:** This product was isolated as a white solid; mp = 109-110 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.94 (dd,  $J = 5.3, 3.1$  Hz, 2H), 7.80 (dd,  $J = 5.4, 3.0$  Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 2.08 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  169.9, 166.9, 134.8, 131.9, 124.1, 60.9, 20.8 ppm. HRMS calc.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 242.0429, Found: 242.0432.

### (1,1-Dioxido-3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)methyl acetate (7)



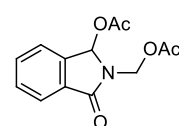
**Benzo[d]isothiazole:** This product was isolated in a yield of 90%; mp = 186-188 °C. IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1750, 1730, 1370, 1190.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 2.62 (s, 3H), 6.3 (s, 2H), 8.0 (m, 4H) ppm. Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NSO}_5$ : C, 47.05; H, 3.55; N, 5.48. Found: C, 47.63; H, 3.53; N, 5.72 ppm.

### (1,3-Dioxoisindolin-2-yl)(phenyl)methyl acetate (9)



**Isoindoline-9:** This Compound was isolated as a white solid in a yield of 86%; mp = 106-107 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.87-7.86 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  169.3, 166.3, 135.0, 134.5, 131.5, 128.9, 128.5, 126.4, 123.8, 74.1, 20.8 ppm. HRMS calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 318.0742, Found: 318.0749.

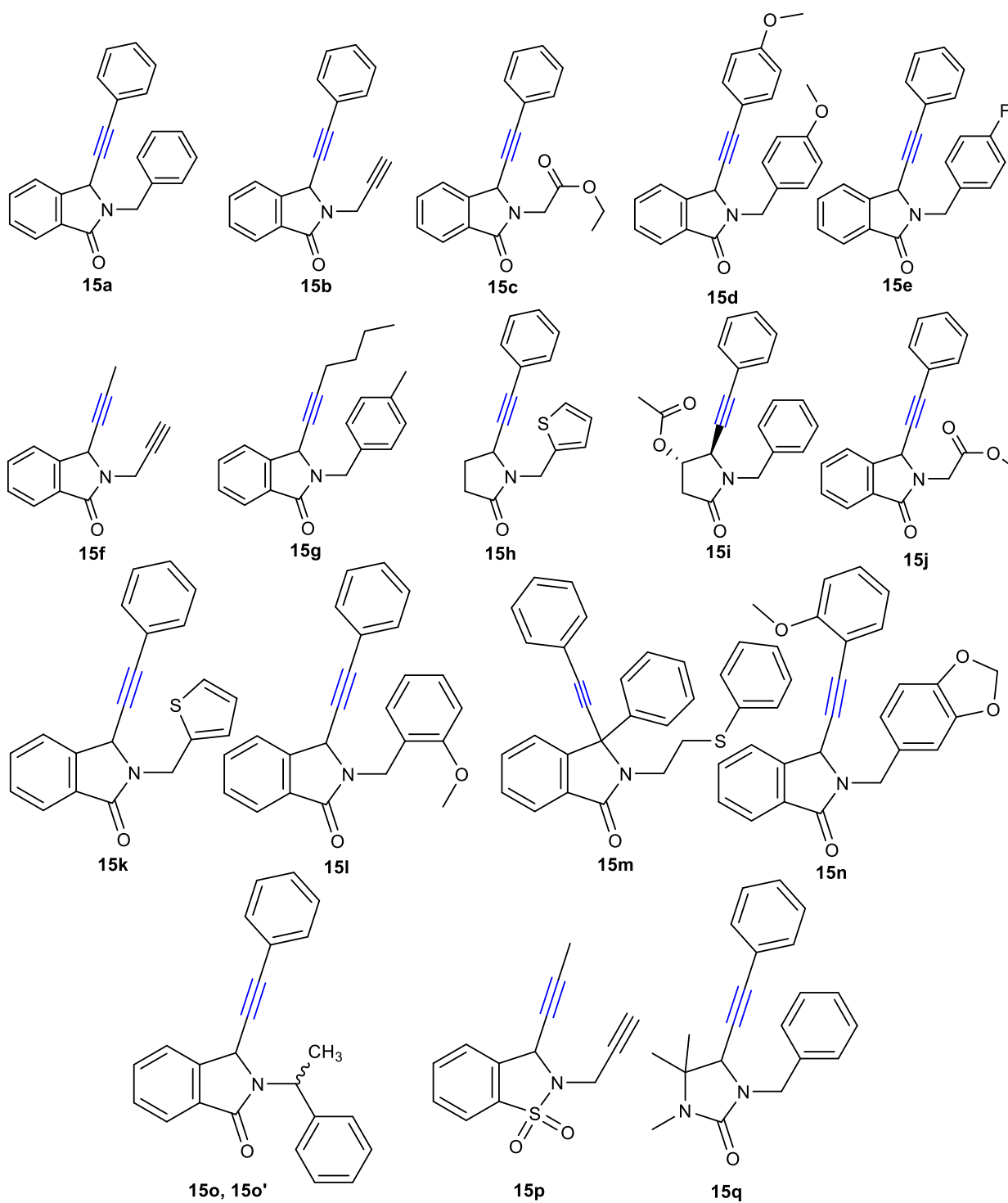
### (1-Acetoxy-3-oxoisindolin-2-yl)methyl acetate (10)



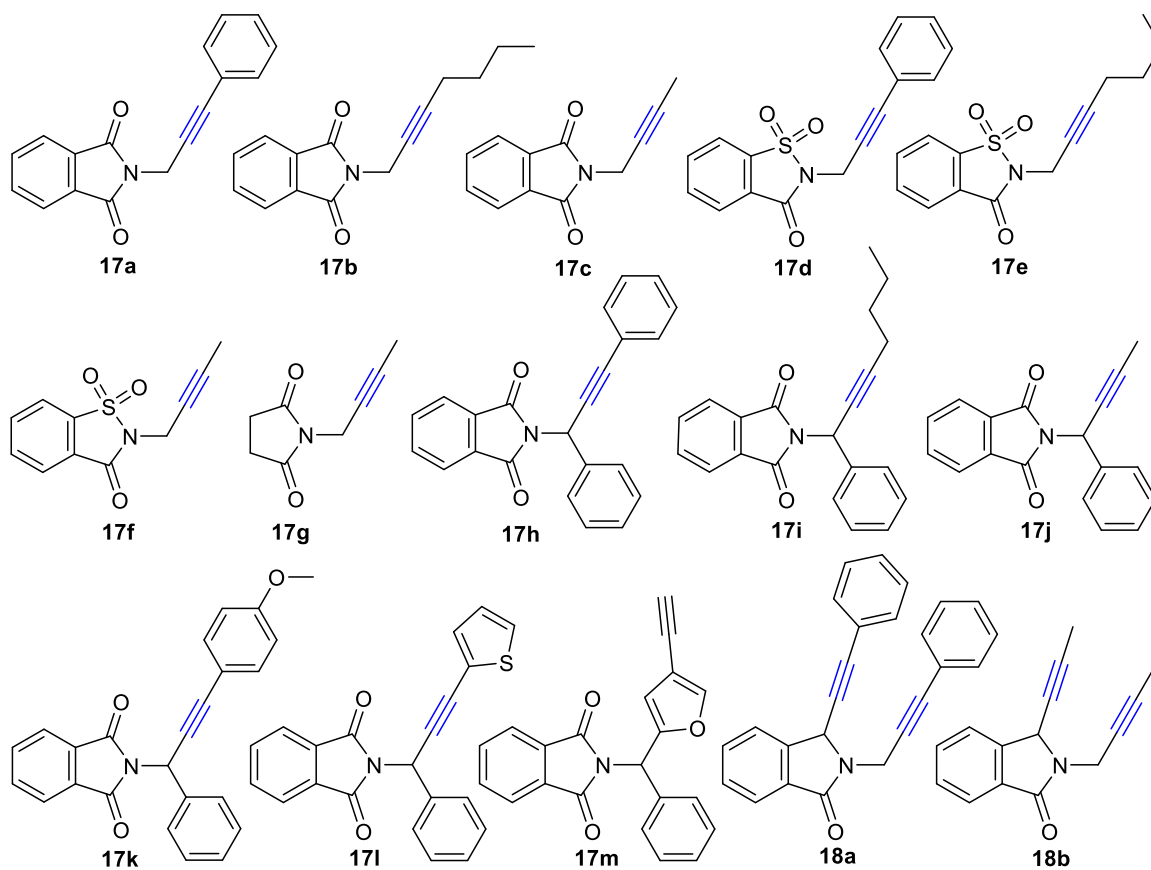
**Isoindoline-10:** This product was isolated as a white solid in 93% yield; mp 135-137 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3019, 2975, 2940, 1736, 1725, 1617, 1468, 1445, 1407, 1364, 1342, 1234, 1207, 1193, 1174, 1157, 1020, 949, 925, 889, 846, 730, 698.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.07 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 5.48 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.69 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.86 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  = 20.81 ( $\text{CH}_3$ ), 20.99 ( $\text{CH}_3$ ), 64.15 ( $\text{CH}_2$ ), 80.71 (CH), 124.18

(CH<sub>aro</sub>), 124.43 (CH<sub>aro</sub>), 130.52 (CH<sub>aro</sub>), 130.96 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.43 (CH<sub>aro</sub>), 141.30 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 167.78 (C=O), 170.73 (C=O), 170.73 (C=O)

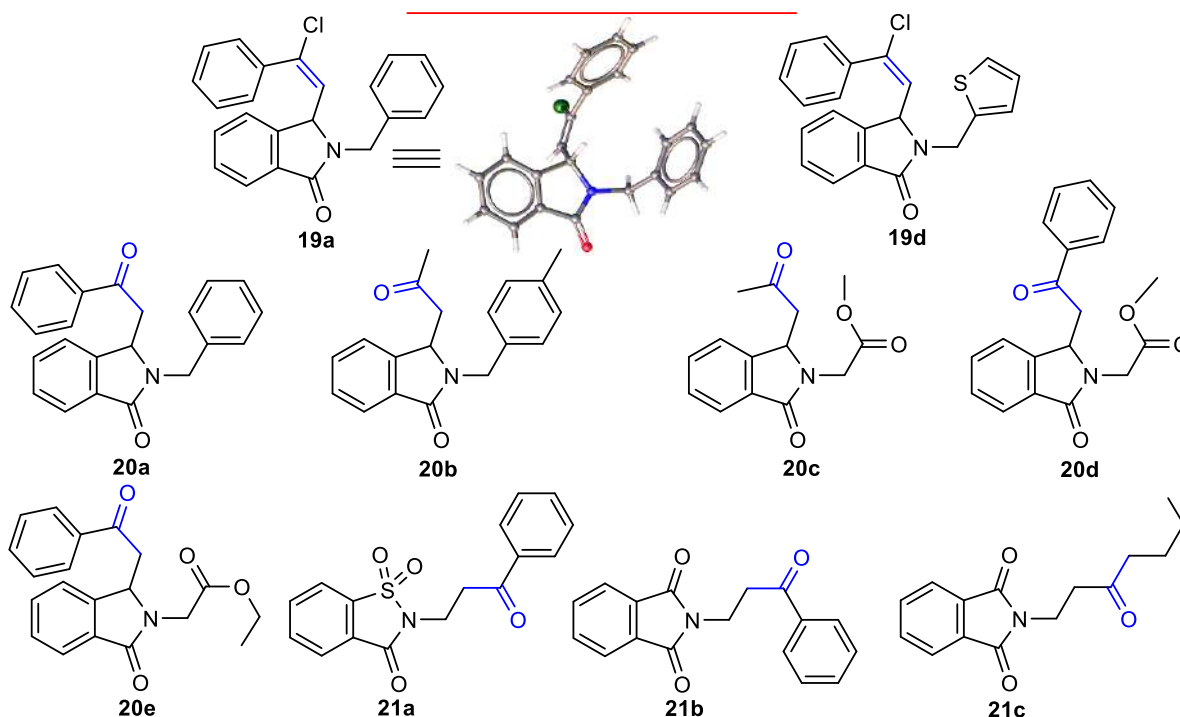
## PRODUCTS OF CHAPTER II

2.4  $\alpha$ -Amidoalkynylation products from endocyclic *N*-acyliminiums cations

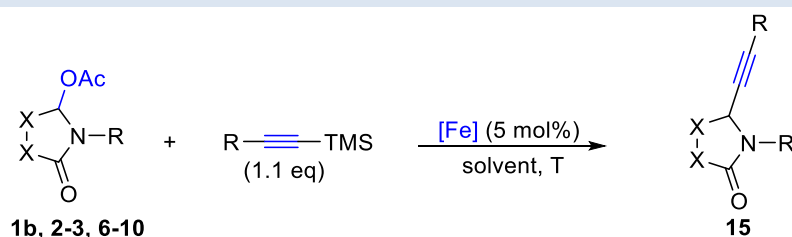
## 2.5 $\alpha$ -Amidoalkynylation products from exocyclic *N*-acyliminiums cations



## 2.6 $\alpha$ -Amidoalkynylation/hydration products from *N*-acyliminiums cations

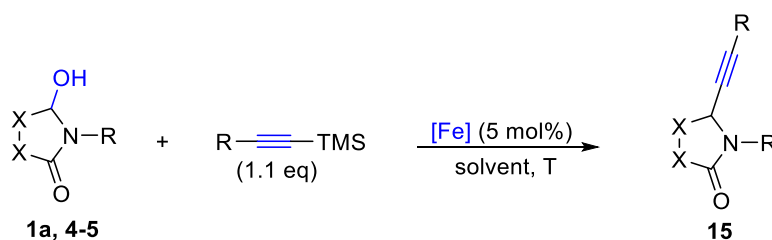


**Representative Procedure for the Iron(III)-Catalyzed Alkynylation of Acetoxylactams 1b, 2-3, 6-10 with Alkynes-TMS (methods A, B and C):**



Commercially available  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (**method A**),  $\text{FeCl}_3$  (**method B**) or  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (**method C**) (Aldrich, 5 mol%) was added to a solution of acetoxylactams **1b**, **2-3**, **6-10** (0.5 mmol) and alkyne-TMS (1.1 eq) in DCE (2 mL) under argon. The mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C and magnetically stirred. The reaction progress was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted twice with DCM. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel column.

### Representative Procedure for the Iron(III)-Catalyzed Alkynylation of Hydroxylactams **1a**, **4** and **5** with Alkynes-TMS (methods **D**, **E** and **F**):

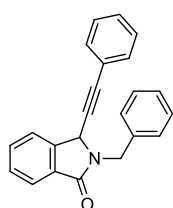


Commercially available  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (**method D**),  $\text{FeCl}_3$  (**method E**) or  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (**method F**) (Aldrich, 5 mol%) was added to a solution of hydroxylactam **1a**, **4** and **5** (0.5 mmol) and alkyne-TMS (1.1 eq) in DCE (2 mL) under argon. The mixture was placed in a pre-heated oil bath at reflux and magnetically stirred. The reaction progress was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted twice with DCM. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel column using a mixture of Cyclohexane/AcOEt as eluent.

### 2-Benzyl-3-(phenylethynyl)isoindolin-1-one (**15a**)

This product was synthesized according to the methods **A-F** and was obtained respectively in 90% (**method A**), 98% (**method B**), 90% (**method C**), 80% (**method D**), 90% (**method E**), and 96% (**method F**) yields.

Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[15]</sup>



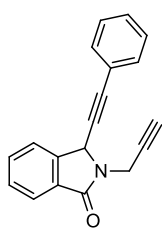
**Isoindoline-15a:** This product was isolated as a yellow solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 6/4) = 0.35; mp = 105-106 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1713;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.92 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.59 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.55-7.49 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.45-7.28 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.44 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.27 (s, 1H, CH), 4.45 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75

**MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  167.4 (C=O), 142.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.2 (CH<sub>aro</sub>), 132.0 (2 x CH<sub>aro</sub>), 131.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.1 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.9 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.7 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.5 (2 x CH<sub>aro</sub>), 127.8 (CH<sub>aro</sub>), 124.0 (CH<sub>aro</sub>), 123.2 (CH<sub>aro</sub>), 121.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 86.6 (C<sup>q</sup>), 82.7 (C<sup>q</sup>), 51.4 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 324.1388, found 324.1385.

### 3-(Phenylethynyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)isoindolin-1-one (15b)

This product was synthesized according to the methods **A**, **B** and **C** and was obtained respectively in 68% (method **A**), 70% (method **B**) and 85% (method **C**) yields.

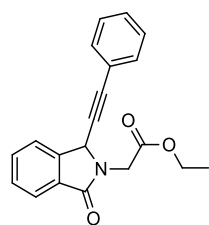
Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[15]</sup>



**Isoindoline-15b:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.45; IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 1697; **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.86 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.70-7.60 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.56-7.49 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.47-7.41 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.36-7.28 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 5.68 (s, 1H, CH), 4.97 (dd,  $J$  = 17.6, 2.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.13 (dd,  $J$  = 17.6, 2.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, CH). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  166.9 (C=O), 142.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.6 (CH<sub>aro</sub>), 132.1 (2 x CH<sub>aro</sub>), 131.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.2 (CH<sub>aro</sub>), 129.1 (CH<sub>aro</sub>), 128.5 (2 x CH<sub>aro</sub>), 124.1 (CH<sub>aro</sub>), 123.3 (CH<sub>aro</sub>), 121.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 86.5 (C<sup>q</sup>), 82.4 (C<sup>q</sup>), 78.2 (C<sup>q</sup>), 72.4 (CH), 51.4 (CH), 30.1 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 272.1070, found 272.1076.

### Ethyl 2-(1-oxo-3-(phenylethynyl)isoindolin-2-yl)acetate-(15c)

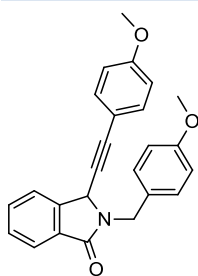
This product was synthesized according to the methods **A**, **B** and **C** and was obtained respectively in 75% (method **A**), 95% (method **B**) and 90% (method **C**) yields.



**Isoindoline-15c:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.43; IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 1705, 1687; **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.89 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.68-7.61 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.53 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.45-7.39 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.36-7.29 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 5.78 (s, 1H, CH), 4.89 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.30-4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  169.2 (C=O), 167.9 (C=O), 142.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.6 (CH<sub>aro</sub>), 132.0 (2 x CH<sub>aro</sub>), 130.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.2 (CH<sub>aro</sub>), 129.1 (CH<sub>aro</sub>), 128.5 (2 x CH<sub>aro</sub>), 124.2 (CH<sub>aro</sub>), 123.3 (CH<sub>aro</sub>), 121.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 86.7 (C<sup>q</sup>), 82.4 (C<sup>q</sup>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 320.1287, found 320.1291.

### 3-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-2-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)isoindolin-1-one (15d)

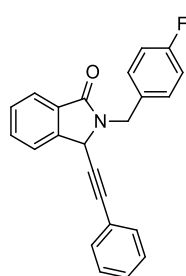
This product was synthesized according to the methods **A**, **B**, **C** and **F** and was obtained respectively in 88% (method **A**), 99% (method **B**), 98% (method **C**) and 88% (method **F**) yields.



**Isoindoline-15d:** This product was isolated as a yellow oil  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.43; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1692;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.59 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.55-7.49 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.36 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.25-7.22 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.01-6.92 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.88-6.79 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.39 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.27 (s, 1H, CH), 4.39 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.4 (C=O), 160.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 160.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 114.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 114.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 114.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 113.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 86.6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 81.4 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 51.6 (CH), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 384.1594, found 384.1613.

### 2-(4-Fluorobenzyl)-3-(phenylethynyl)isoindolin-1-one (15e)

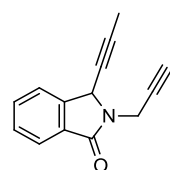
This product was synthesized according to the methods **A**, **B** and **C** and was obtained respectively in 60% (method **A**), 75% (method **B**) and 68% (method **C**) yields.



**Isoindoline-15e:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.5 IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1691;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62-7.58 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.56-7.49 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.44-7.31 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.07-6.98 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.35 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.26 (s, 1H, CH), 4.45 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.4 (C=O), 162.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 115.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 115.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 86.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 51.4 (CH), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FNO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 342.1294, found 342.1296.

### 3-(Prop-1-yn-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)isoindolin-1-one (15f)

This product was synthesized according to the methods **B** and **F** and was obtained respectively in 70% (method **B**) and 60% (method **F**) yields.

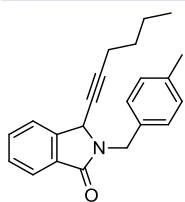


**Isoindoline-15f:** This product was isolated as a white solid in 70% yield (method **A**),  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.44; mp = 100-101 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.82 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.64-7.56 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.54-7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.45-5.34 (m, 1H, CH), 4.92 (dd,  $J = 17.6, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (dd,  $J = 17.6, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, CH), 1.87 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.9 (C=O), 143.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 83.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 78.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 72.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 72.2 (CH), 51.1 (CH), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 3.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 210.0919, found 210.0922.

### 3-(Hex-1-yn-1-yl)-2-(4-methylbenzyl)isoindolin-1-one (15g)

This product was synthesized according to the method **B** and was obtained in 67% yield.

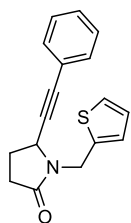




**Isoindoline-15g:** This product was isolated as a yellow oil in 67% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 4/1) = 0.43; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1695;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.67 (dd,  $J = 7.0, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.39-7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.06 (dd,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.16 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, CH), 4.81 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.09 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.09-2.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37-1.17 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 0.74 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.3 (C=O), 143.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 87.5 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 73.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 51.0 (CH), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 318.1858, found 318.1860.

### 5-(Phenylethynyl)-1-(thiophen-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-one (15h)

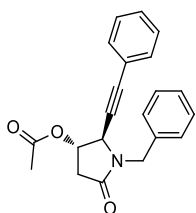
This product was synthesized according to the methods **C** and **F** and was obtained respectively in 55% (method **C**) and 40% (method **F**) yields.



**Pyrrolidin-15h:** This product was isolated as a yellow oil in 55% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 4/1) = 0.52; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1695;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.46-7.42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.35-7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.24-7.23 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.06-7.05 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.98-6.95 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.20 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.46 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H, CH), 4.37 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.66-2.57 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.48-2.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25-2.18 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 138.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 131.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 86.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 85.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 49.1 (CH), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 282.0953, found 282.0950.

### (2R,3S)-1-Benzyl-5-oxo-2-(phenylethynyl)pyrrolidin-3-yl acetate (15i)

This product was synthesized according to the method **B** and was obtained in 97% yield.

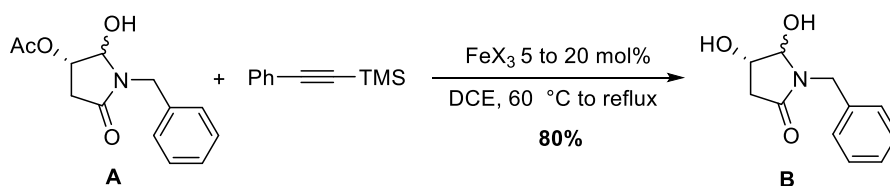


**Pyrrolidin-15i:** This product was isolated as a yellow oil in 97% yield. This adduct was obtained as a single diastereoisomer,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.40; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1743, 1698;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.37-7.19 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.32-5.24 (m, 1H, CH), 5.08 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.22 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, CH), 4.06 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J = 17.7, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.54-2.41 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  171.4 (C=O), 170.1 (C=O), 135.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 131.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 87.2 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 72.1 (CH), 55.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 (CH), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 334.1443, found 334.1446.

Note that treatment of hydroxylactam **A** with Phenylacetylene-TMS under the optimized conditions, developed in method **E** and **F**, did not furnish the expected alkyne **15i**, even after the addition of different ratios of  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  or  $\text{FeCl}_3$  (10 to 20 mol%), the use of different ratios of



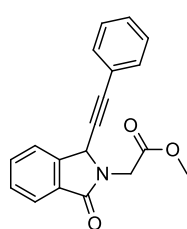
alkynes (2 to 4 eq) and a prolonged reaction time (24h). Only the parent dihydroxypyrrolidinone **B**, obtained from the hydrolysis of the acethoxy group, was obtained in 80% yield (**Scheme 1**).



**Scheme 1**

### Methyl 2-(1-oxo-3-(phenylethynyl)isoindolin-2-yl)acetate (**15j**)

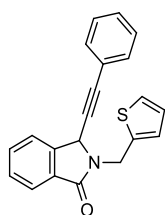
This product was synthesized according to the methods **D**, **E** and **F** and was obtained respectively in 72% (method **D**), 76% (method **E**) and 95% (method **F**) yields.



**Isoindoline-15j:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.27; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1687;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.66 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.44-7.41 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.35-7.31 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.76 (s, 1H, CH), 4.89 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.18 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  169.7 (C=O), 167.8 (C=O), 142.9 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.8 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.7 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 86.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 52.5 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 306.1130, found 306.1131.

### 3-(Phenylethynyl)-2-(thiophen-2-ylmethyl)isoindolin-1-one (**15k**)

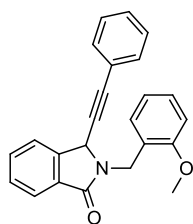
This product was synthesized according to the methods **D**, **E** and **F** and was obtained respectively in 60% (method **D**), 60% (method **E**) and 88% (method **F**) yields.



**Isoindoline-15k:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.45; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1693;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61 (d,  $J = 3.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.55-7.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.37-7.33 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.24 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.13 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.98 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.52 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.40 (s, 1H, CH), 4.67 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.1 (C=O), 142.6 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 139.1 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.4 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 129.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.0 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 86.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 51.4 (CH), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 330.0953, found 330.0951.

### 2-(2-Methoxybenzyl)-3-(phenylethynyl)isoindolin-1-one (**15l**)

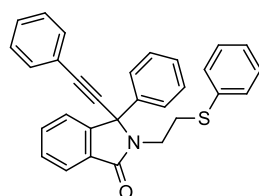
This product was synthesized according to the methods **D**, **E** and **F** and was obtained respectively in 47% (method **D**), 55% (method **E**) and 78% (method **F**) yields.



**Isoindoline-15l:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 4/1) = 0.40; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1693;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62-7.57 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.56-7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.44-7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.37-7.30 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.96-6.85 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.36 (s, 1H, CH), 5.26 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.68 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.5 (C=O), 157.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 120.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 110.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 86.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 83.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 55.5 (O- $\text{CH}_3$ ), 52.0 (CH), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 354.1494, found 354.1491.

### 3-Phenyl-3-(phenylethynyl)-2-(2-(phenylthio)ethyl)isoindolin-1-one (15m)

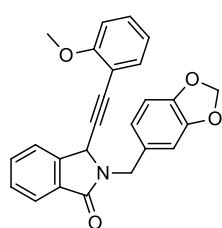
This product was synthesized according to the method F and was obtained in 80% yield.



**Isoindoline-15m:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.57; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1694;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48-7.03 (m, 18H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 3.84-3.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.55-3.42 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.30-3.20 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.05-2.95 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.2 (C=O), 149.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 (5 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 88.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 85.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 66.6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 446.1579, found 446.1581.

### 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-((2-methoxyphenyl)ethynyl)isoindolin-1-one (15n)

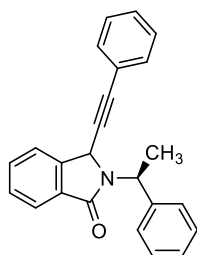
This product was synthesized according to the method F and was obtained in 90% yield.



**Isoindoline-15n:** This product was isolated as an oil yellow,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 4/1) = 0.36; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1698;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.63-7.46 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.38-7.27 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.99-6.85 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.92-5.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.34 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.30 (s, 1H, CH), 4.37 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.90 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.2 (C=O), 160.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 147.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 147.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 111.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 110.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 109.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 108.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 101.1 ( $\text{CH}_2$ ), 86.5 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 83.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 55.7 (O- $\text{CH}_3$ ), 51.5 (CH), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 398.1392, found 398.1396.

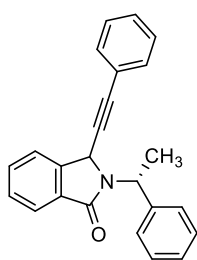
### 2-(1-Phenylethyl)-3-(phenylethynyl)isoindolin-1-one (15o, 15o')

This product was obtained as a mixture of partially separable two diastereoisomers ( $dr$  ratio 52:48) in 80% yield (method F).



### Major diastereoisomer Isoindoline-15o:

This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.54; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1694;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.58-7.31 (m, 13H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.87 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H, CH), 5.05 (s, 1H, CH), 1.97 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.1 (C=O), 142.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 86.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 83.4 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 51.4 (CH), 50.7 (CH), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 338.1545, found 338.1551.

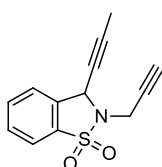


### Minor diastereoisomer Isoindoline-15o':

This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.55; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1694;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61-7.47 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.31-7.20 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.14-7.11 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.64 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H, CH), 5.58 (s, 1H, CH), 1.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.1 (C=O), 142.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 86.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 83.4 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 51.4 (CH), 50.7 (CH), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 338.1545, found 338.1553.

### 3-(Prop-1-yn-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydrobenzo[d]isothiazole 1,1-dioxide (15p)

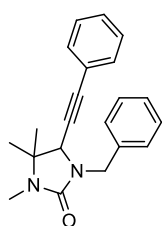
This product was synthesized according to the method **F** and was obtained in 66% yield.



**Benzoisothiazole-15p:** This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.33; mp = 120-121 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1291;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.77 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.667.55 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.45 (q,  $J = 2.5$  Hz, 1H, CH), 4.35 (dd,  $J = 17.8, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 (dd,  $J = 17.8, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, CH), 1.89 (d,  $J = 2.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  135.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 84.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 76.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 74.1 (CH), 72.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 51.5 (CH), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 3.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 246.0589, found 246.0592.

### 1-Benzyl-3,4,4-trimethyl-5-(phenylethynyl)imidazolidin-2-one (15q)

This product was synthesized according to the method **F** and was obtained in 85% yield.

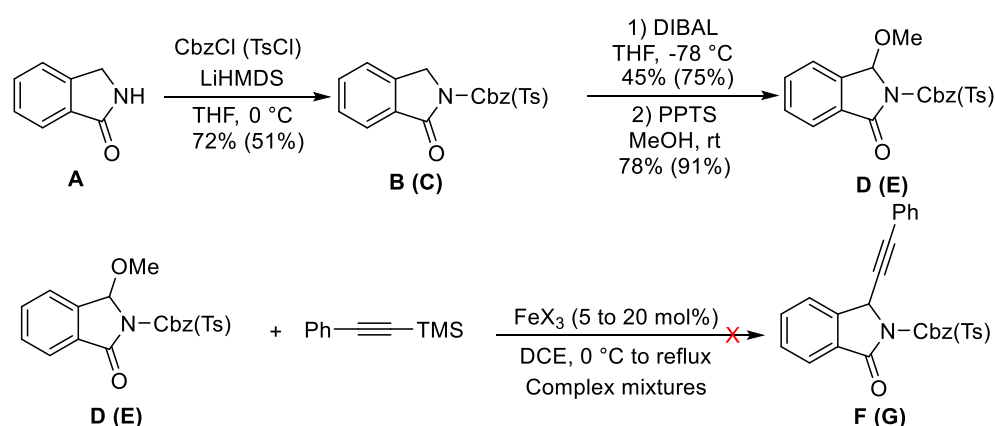


**Pyrrolidin-15q:** This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.52; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1702;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.43-7.27 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.93 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.18 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (s, 1H, CH), 2.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  159.0 (C=O), 137.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 131.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 88.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 58.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 57.3 (CH), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ),

24.1 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 319.1810, found 319.1811.

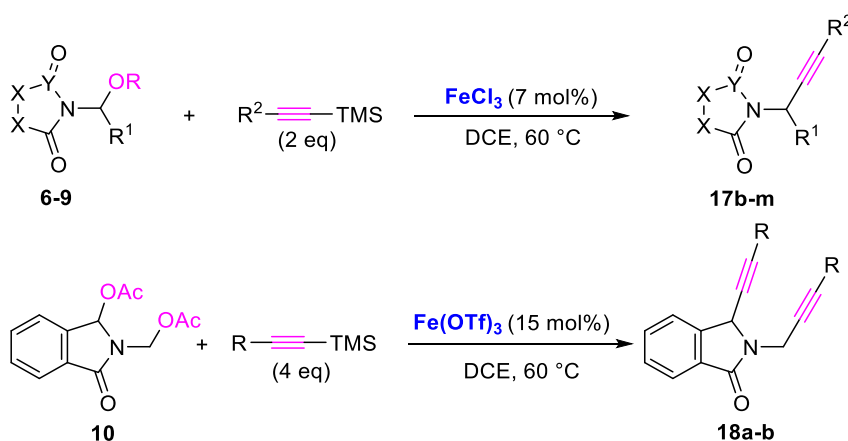
### Iron(III)-Catalyzed Alkynylation of *N,O*-Acetals equipped with *N*-Cbz or Ts protecting groups.

In order to compare with results obtained by gold catalysts (Dalla group), isoindolone derivatives **D-E** equipped with an exocyclic electron-withdrawing group (Cbz or Ts) were prepared from phthalimide, according to the procedures described in thesis of Malina Michalska (M. Michalska.; Thesis 16-12-2013.; Le Havre University (HAL Id : tel-01714952)), and evaluated in the coupling with Penylacetylene-TMS (**Scheme 2**). A complex mixture has been obtained at any ratio of Fe(OTf)<sub>3</sub> or FeCl<sub>3</sub> (5 to 20 mol%), any ratio of alkyne (2 to 4 eq), any temperature 0 °C to reflux and none of the alkynylated products could be isolated.



Scheme 2

### Representative Procedure for the Iron(III)-Catalyzed Alkynylation of *N,O*-Acetals 6-10 with Alkynes-TMS:

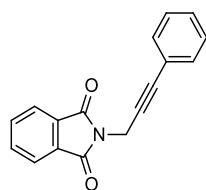


Commercially available FeCl<sub>3</sub> (7-10 mol%) or Fe(OTf)<sub>3</sub> (15 mol%) was added to a solution of acetoxy lactams **6-10** (0.5 mmol) and alkyne-TMS (2-4 eq) in DCE (2 mL) under argon. The mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C and magnetically stirred. The reaction progress was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted twice with DCM. The

organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel column.

### 2-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17a)

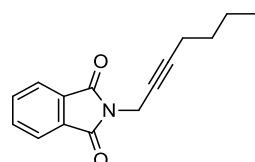
Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[16]</sup>



**Isoindoline-17a:** This product was isolated as a white solid in 90% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.40; mp = 150-151 °C; IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1704;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.93-7.87 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.78-7.71 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.44-7.37 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.30-7.22 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.3 (2 x C=O), 134.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.2 (2 x  $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 132.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.4 ( $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 83.1 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 262.0868, found 262.0871.

### 2-(Hept-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17b)

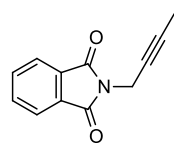
Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[17]</sup>



**Isoindoline-17b:** This product was isolated as a white solid in 85% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.42; mp = 64-65 °C; IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1708;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.88-7.83 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.74-7.70 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.41 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.15-2.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.49-1.29 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.3 (2 x C=O), 134.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.2 (2 x  $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 123.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 83.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 73.4 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 242.1181, found 242.1190.

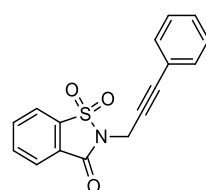
### 2-(But-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17c)

Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[17]</sup>



**Isoindoline-17c:** This product was isolated as an oil yellow in 93% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.42; IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1701;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.86-7.84 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.72-7.70 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.3 (2 x C=O), 134.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.2 (2 x  $\text{C}^{\text{q}}_{\text{aro}}$ ), 123.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 79.4 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 72.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 3.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 200.0712, found 200.0705.

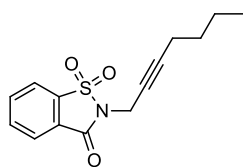
### 2-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (17d)



**Benzoisothiazole-17d:** This product was isolated as a white solid in 78% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.40; mp = 144-145 °C; IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1727;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.11 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.91-7.82 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.49-7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.33-7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.78 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  158.3

(C=O), 138.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 135.1 (CH<sub>aro</sub>), 134.6 (CH<sub>aro</sub>), 132.1 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.9 (CH<sub>aro</sub>), 128.4 (2 x CH<sub>aro</sub>), 127.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 125.6 (CH<sub>aro</sub>), 122.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 121.2 (CH<sub>aro</sub>), 84.8 (C<sup>q</sup>), 81.1 (C<sup>q</sup>), 29.0 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 298.0538, found 298.0554.

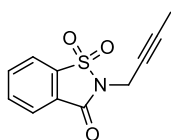
### 2-(Hept-2-yn-1-yl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (17e)



**Benzoisothiazole-17e:** This product was isolated as a yellow oil in 80% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.42; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1736; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 8.12-8.03 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.96-7.80 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 4.52 (t, J = 2.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.21-2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53-1.33 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 158.3 (C=O), 138.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 135.0 (CH<sub>aro</sub>), 134.5 (CH<sub>aro</sub>), 127.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 125.5 (CH<sub>aro</sub>), 121.1 (CH<sub>aro</sub>), 85.9 (C<sup>q</sup>), 71.9 (C<sup>q</sup>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 278.0851, found 278.0860.

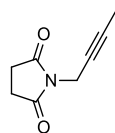
### 2-(But-2-yn-1-yl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (17f)

Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[18]</sup>



**Benzoisothiazole-17f:** This product was isolated as a light brown solid in 97% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.45; mp = 127-128 °C; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1693; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 8.05 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.94-7.79 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 4.49-4.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81 (t, J = 2.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 158.3 (C=O), 138.0 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 135.0 (CH<sub>aro</sub>), 134.5 (CH<sub>aro</sub>), 127.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 125.4 (CH<sub>aro</sub>), 121.1 (CH<sub>aro</sub>), 81.2 (C<sup>q</sup>), 71.2 (C<sup>q</sup>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 3.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 236.0381, found 236.0389.

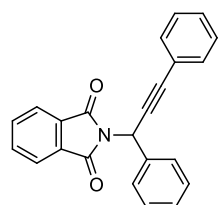
### 1-(But-2-yn-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione (17g)



**Pyrrolidin-17g:** This product was isolated as a yellow oil in 57% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.50; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1693; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 4.22-4.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.74 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.76 (t, J = 2.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 176.2 (2 x C=O), 79.3 (C<sup>q</sup>), 72.1 (C<sup>q</sup>), 28.3 (3 x CH<sub>2</sub>), 3.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 152.0712, found 152.0705.

### 2-(1,3-Diphenylprop-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17h)

Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[19]</sup>

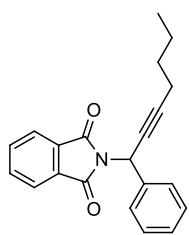


**Isoindoline-17h:** This product was isolated as a yellow oil in 70% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.46; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1713; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.88-7.84 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.73-7.69 (m, 4H, H<sub>aro</sub>), 7.54-7.51 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.41-7.31 (m, 6H, H<sub>aro</sub>), 6.56 (s, 1H, CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 166.7 (2 x C=O), 136.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 134.2 (2 x CH<sub>aro</sub>), 132.1 (2 x CH<sub>aro</sub>), 132.0 (2 x C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 128.7 (3 x CH<sub>aro</sub>), 128.5 (CH<sub>aro</sub>), 128.4 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.1 (2 x CH<sub>aro</sub>), 123.6 (2 x CH<sub>aro</sub>), 122.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 85.9 (C<sup>q</sup>), 84.0 (C<sup>q</sup>), 45.3 (CH) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 338.1181, found 338.1190.

### 2-(1-Phenylhept-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17i)

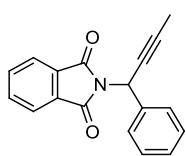


Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[20]</sup>



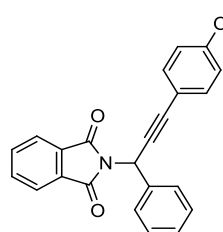
**Isoindoline-17i:** This product was isolated as a yellow oil in 89% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.47; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1714;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.86-7.80 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.73-7.67 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.36-7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.32 (s, 1H, CH), 2.30 (td,  $J = 7.0$  and 2.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58-1.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.8 (2 x C=O), 137.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 86.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 74.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 45.0 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 318.1494, found 318.1508.

### 2-(1-Phenylbut-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17j)



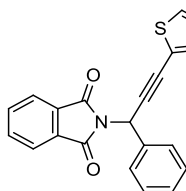
**Isoindoline-17j:** This product was isolated as a yellow oil in 99% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.41; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1713;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (dd,  $J = 5.4, 3.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.69 (dd,  $J = 5.3, 3.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.37-7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.32-6.30 (m, 1H, CH), 1.93 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.8 (2 x C=O), 137.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 82.2 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 73.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 44.9 (CH), 3.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 276.1025, found 276.1031.

### 2-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17k)



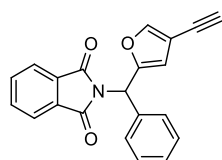
**Isoindoline-17k:** This product was isolated as a yellow oil in 64% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.5; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1717;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.85 (dd,  $J = 5.5, 3.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.77-7.69 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48-7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.39-7.30 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.85-6.82 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.54 (s, 1H, CH), 3.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.8 (2 x C=O), 160.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.1 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 114.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 114.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 85.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 55.4 (CH), 45.4 (O- $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 368.1287, found 368.1280.

### 2-(1-Phenyl-3-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (17l)



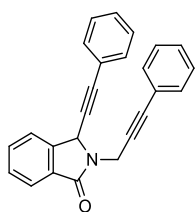
**Isoindoline-17l:** This product was isolated as a yellow oil in 60% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.42; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1712;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.85-7.83 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.72-7.68 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.40-7.28 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.99-6.96 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.57 (s, 1H, CH) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.7 (2 x C=O), 136.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 87.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 79.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 45.5 (CH) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 344.0745, found 344.0746.

### 2-((4-Ethynylfuran-2-yl)(phenyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (17m)



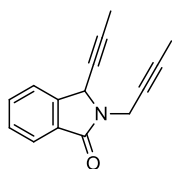
**Isoindoline-17m:** This product was isolated as a yellow oil in 50% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.41; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1714;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.80-7.74 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.66-7.61 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.43-7.38 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.30-7.25 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.17 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.73 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.37 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H, CH), 2.83 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, CH) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.4 (2 x C=O), 154.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.9 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 113.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 105.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 82.2 (CH), 74.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 51.1 (CH) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 328.0974, found 328.0982.

### 3-(Phenylethynyl)-2-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoindolin-1-one (18a)



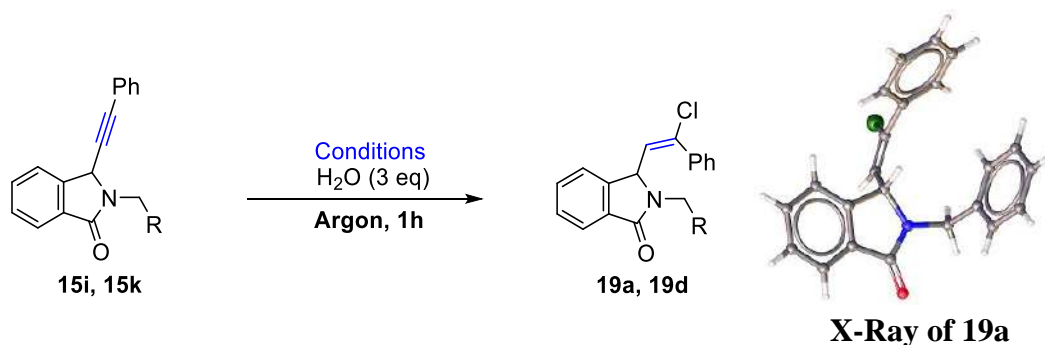
**Isoindoline-18a:** This product was isolated as a yellow solid in 75% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 4/1) = 0.55; mp = 130-132 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1693;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.69 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.64 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.54 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.51-7.41 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.33-7.28 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.75 (s, 1H, CH), 5.19 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.37 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.0 (C=O), 142.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 122.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 86.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 84.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 83.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 82.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 51.6 (CH), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 348.1388, found 348.1395.

### 2-(But-2-yn-1-yl)-3-(prop-1-yn-1-yl)isoindolin-1-one (18b)



**Isoindoline-18b:** This product was isolated as a yellow oil in 95% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 4/1) = 0.62; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1694;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62-7.55 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48 (dt,  $J = 8.0, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.39 (m, 1H, CH), 4.87 (dd,  $J = 17.2, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.96 (dd,  $J = 17.4, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.87 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.80 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.8 (C=O), 143.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 82.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 79.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 73.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 73.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 51.0 (CH), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 3.8 ( $\text{CH}_3$ ), 3.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 224.1075, found 224.1071.

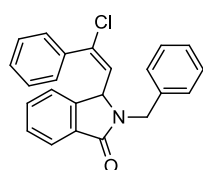
**Typical reaction procedure for the Iron(III)-Catalyzed Hydration of Alkyne 15a and 15k under Argon:**





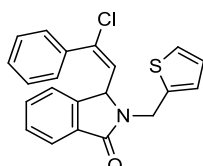
Commercially available  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , or  $\text{FeCl}_3$  (Aldrich, 5 mol%) was added to a solution of alkyne **15a** or **15k** (0.5 mmol) in DCE (2 mL) under argon. The mixture was placed in a pre-heated oil bath at 80 °C and magnetically stirred. The reaction progress was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted twice with DCM. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel column using a mixture of Cyclohexane/AcOEt as eluent.

### (E)-2-Benzyl-3-(2-chloro-2-phenylvinyl)isoindolin-1-one (19a)



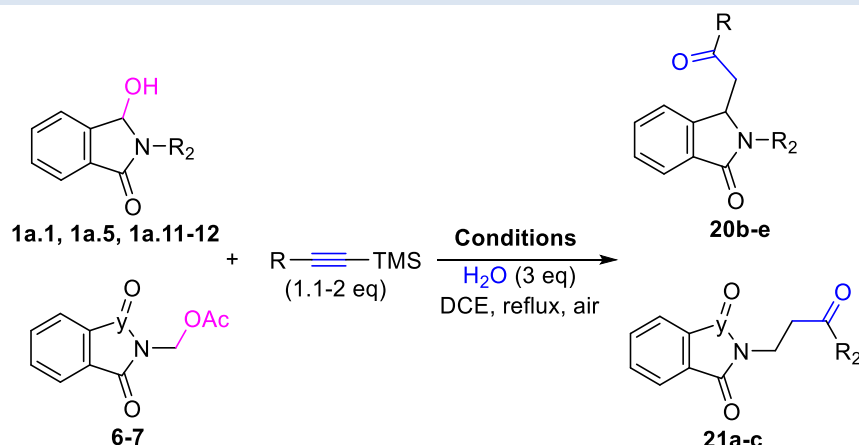
**Isoindoline-19a:** This product was isolated as a Brown solid in 85% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.35; mp = 180-181 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1689;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.88 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61-7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.42 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.38-7.28 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.16 (dd,  $J$  = 5.0, 2.1 Hz, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.06 (dt,  $J$  = 7.2, 3.7 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.61 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH), 5.25 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.02 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH), 4.19 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.0 (C=O), 143.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.0 (CH +  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 58.5 (CH), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 360.1155, found 360.1157.

### (E)-3-(2-chloro-2-phenylvinyl)-2-(thiophen-2-ylmethyl)isoindolin-1-one (19d)



**Isoindoline-19d:** This product was isolated as a yellow solid in 66% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.55; mp = 200-202 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.86 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61-7.36 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.10 (dd,  $J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.77 (dd,  $J$  = 5.1, 3.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.70-6.65 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.64 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH), 5.25 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.14 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH), 4.42 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.7 (C=O), 143.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.1 (CH), 131.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 58.6 (CH), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClNOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 366.0719, found 366.0728.

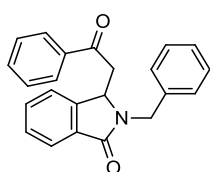
### Representative Procedure for the Iron(III)-Catalyzed One-Pot Alkynylation/Hydration of *N,O*-Acetals:



FeCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (10 mol%) was added to a solution of **1a.1**, **1a.5**, **1a.11-12** and **6-7** (0.5 mmol), H<sub>2</sub>O (27 μL, 3 eq) and alkyne-TMS (1.1-2 eq) in DCE (2 mL). The resulting solution mixture was placed in a pre-heated oil bath at 90 °C and magnetically stirred under air. Progress of the reaction was monitored by TLC. The reaction was quenched with NaHCO<sub>3</sub> after dilution with DCM (10 mL), and the product was extracted with DCM (10 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography.

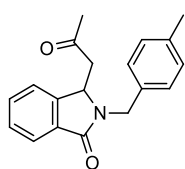
### 2-Benzyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isoindolin-1-one (**20a**)

Data analyses were identical in all respects with literature data.<sup>[21]</sup>



**Isoindoline-20a:** This product was isolated as a white solid in 72% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.30; mp = 97-98 °C; IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 1750, 1685; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H$  7.93-7.90 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.57 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.49-7.40 (m, 5H, H<sub>aro</sub>), 7.25-7.17 (m, 5H, H<sub>aro</sub>), 5.27 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, CH), 5.07 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.53 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.49 (dd,  $J$  = 17.6, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (dd,  $J$  = 17.6, 7.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  197.2 (C=O), 168.7 (C=O), 146.0 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 137.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.8 (CH<sub>aro</sub>), 131.9 (CH<sub>aro</sub>), 131.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 128.8 (4 x CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 128.2 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.1 (2 x CH<sub>aro</sub>), 127.6 (CH<sub>aro</sub>), 124.0 (CH<sub>aro</sub>), 123.0 (CH<sub>aro</sub>), 56.0 (CH), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 342.1494, found 342.1490.

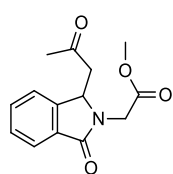
### 2-(4-Methylbenzyl)-3-(2-oxopropyl)isoindolin-1-one (**20b**)



**Isoindoline-20b:** This product was isolated as a yellow oil in 58% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.42; IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 1705, 1693; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H$  7.88 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.53-7.45 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.35-7.32 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.15-7.08 (m, 4H, H<sub>aro</sub>), 4.99 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, CH), 4.90 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.52 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.91 (dd,  $J$  = 17.7, 6.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (dd,  $J$  = 17.7, 6.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  205.7 (C=O), 168.6 (C=O), 145.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 137.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 134.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 131.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>+CH<sub>aro</sub>), 129.5 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 128.0 (2 x CH<sub>aro</sub>), 124.0 (CH<sub>aro</sub>),

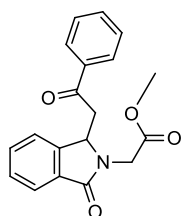
122.6 (CH<sub>aro</sub>), 55.6 (CH), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 294.1494, found 294.1490.

### Methyl 2-(1-oxo-3-(2-oxopropyl)isoindolin-2-yl)acetate (20c)



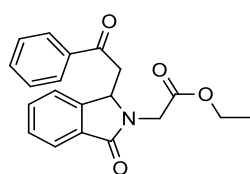
**Isoindoline-20c:** (20 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst). This product was isolated as a yellow oil in 50% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.11; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1694, 1626, 1605; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.55 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 5.18 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H, CH), 4.47 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.27 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.05 (dd, *J* = 18.4, 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (dd, *J* = 18.4, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 206.3 (C=O), 170.1 (C=O), 169.0 (C=O), 145.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.3 (CH<sub>aro</sub>), 131.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 128.7 (CH<sub>aro</sub>), 124.2 (CH<sub>aro</sub>), 122.3 (CH<sub>aro</sub>), 56.4 (CH), 52.5 (O-CH<sub>3</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 262.1079, found 262.1089.

### Methyl 2-(1-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isoindolin-2-yl)acetate (20d)



**Isoindoline-20d:** (20 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst). This product was isolated as a yellow oil in 48% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.12; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1745, 1680, 1650; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.98-7.91 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.89 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.65-7.42 (m, 6H, H<sub>aro</sub>), 5.44 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H, CH), 4.53 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.28 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.60-3.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (dd, *J* = 18.2, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 197.6 (C=O), 169.9 (C=O), 169.0 (C=O), 146.0 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 134.0 (CH<sub>aro</sub>), 132.3 (CH<sub>aro</sub>), 131.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.0 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 128.3 (2 x CH<sub>aro</sub>), 124.2 (CH<sub>aro</sub>), 122.6 (CH<sub>aro</sub>), 56.7 (CH), 52.4 (O-CH<sub>3</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 324.1236, found 324.1240.

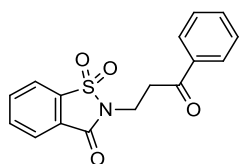
### Ethyl 2-(1-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isoindolin-2-yl)acetate (20e)



**Isoindoline-20e:** (20 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst). This product was isolated as a yellow oil in 57 % yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.14; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1743, 1689, 1677; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.89 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.63-7.42 (m, 6H, H<sub>aro</sub>), 5.44 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H, CH), 4.51 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.27 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (dd, *J* = 18.1, 7.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (dd, *J* = 18.1, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 197.6 (C=O), 169.4 (C=O), 169.0 (C=O), 146.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.9 (CH<sub>aro</sub>), 132.2 (CH<sub>aro</sub>), 131.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 128.9 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 128.3 (2 x CH<sub>aro</sub>), 124.2 (CH<sub>aro</sub>), 122.6 (CH<sub>aro</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 338.1392, found 338.1393.

### 2-(3-Oxo-3-phenylpropyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (21a)

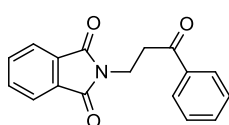
Data analyses were identical in all respects with literature data. <sup>[22]</sup>



**Benzoisothiazole-21a:** This product was isolated as a yellow solid in 70% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.32; mp = 120-122 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1765, 1690;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.02 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.95-7.86 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.60-7.55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.46 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.26 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.57 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  196.9 (C=O), 158.9 (C=O), 137.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 134.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 316.0644, found 316.0651.

### 2-(3-Oxo-3-phenylpropyl)isoindoline-1,3-dione (21b)

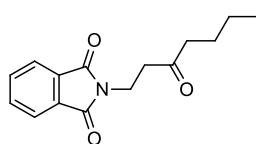
Data analyses were identical in all respects with literature data. <sup>[17]</sup>



**Isoindoline-21b:** This product was isolated as a yellow solid in 60% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.40; mp = 124-125 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1677;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.96-7.93 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.88-7.82 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.72 (dd,  $J$  = 5.4, 3.1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.59-7.54 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48-7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.15 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  197.5 (C=O), 168.3 (2 x C=O), 136.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.3 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 280.0974, found 280.0986.

### 2-(3-Oxoheptyl)isoindoline-1,3-dione (21c)

Data analyses were identical in all respects with literature data. <sup>[23]</sup>



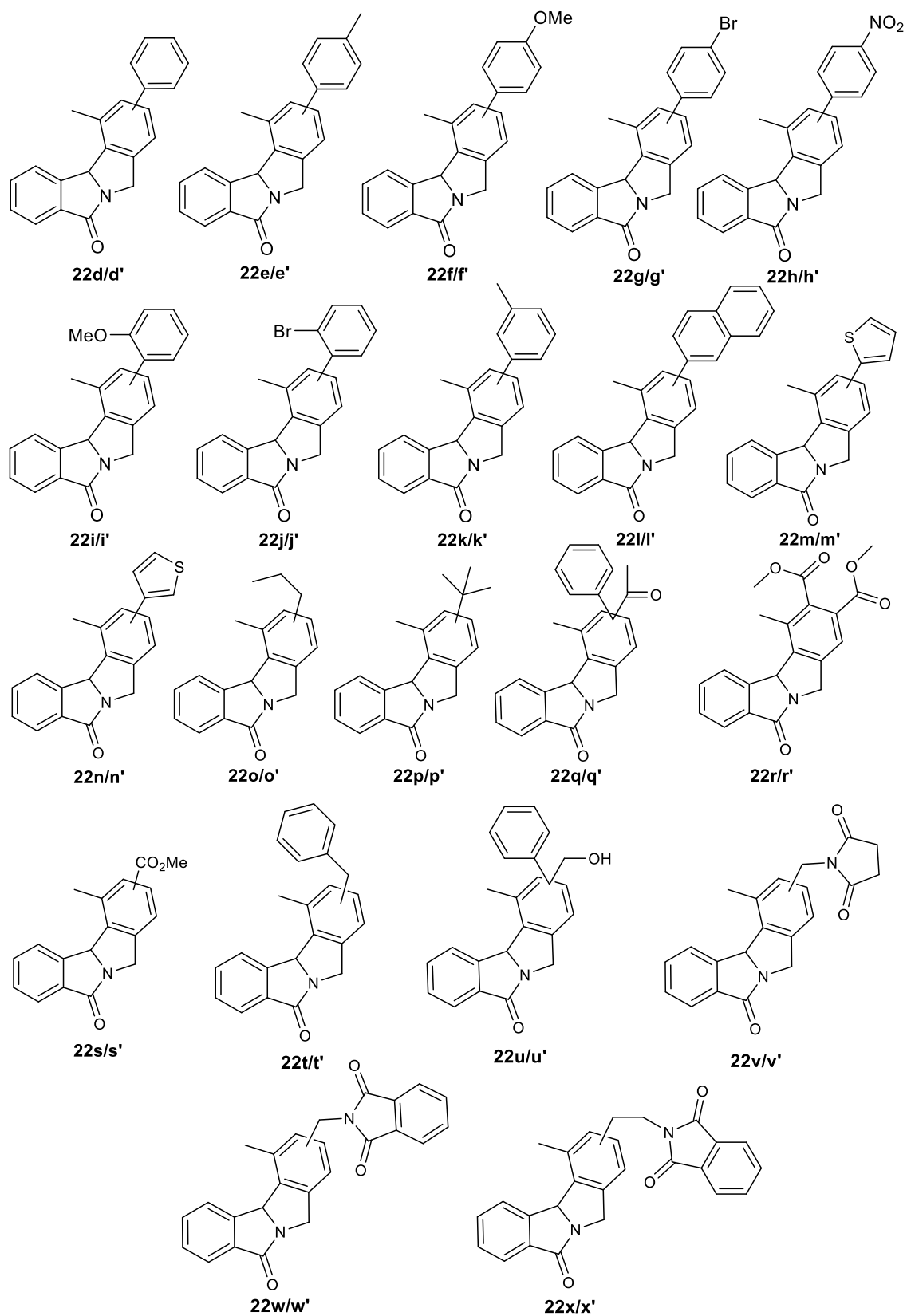
**Isoindoline-21c:** This product was isolated as a white solid in 80% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.47; mp = 100-101 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1770, 1704;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (dd,  $J$  = 5.5, 3.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.71 (dd,  $J$  = 5.4, 3.1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 3.95 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60-1.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.36-1.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  208.4 (C=O), 168.3 (2 x C=O), 134.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.2 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 123.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 260.1287, found 260.1291.

## REFERENCES

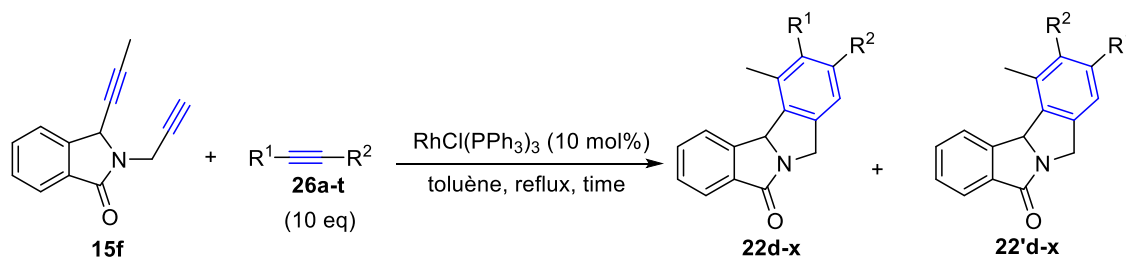
- [1] G. Ding, B. Lu, Y. Li, J. Wan, Z. Zhang, X. Xie, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1013-1021.
- [2] Voir Réf **61a**, chapitre I, page 23.
- [3] Voir Réf **66**, chapitre I, page 26.
- [4] X. Wu, G. Ding, L. Yang, W. Lu, W. Li, Z. Zhang, X. Xie, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5610-5613.
- [5] A. Mamouni, A. Daïch, B. Decroix, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1251-1258.
- [6] Voir Réf **56b**, chapitre I, page 19.
- [7] P. Pigeon, B. Decroix, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 129-135.
- [8] A. Cul, A. Daïch, B. Decroix, G. Sanz, L. Van Hijfte, *Heterocycles*, **2004**, 64, 33-39.
- [9] T. Bousquet, J-F. Fleury, A. Daïch, P. Netchitaïlo, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2753-2756.
- [10] Voir Réf **47**, chapitre I, page 16.
- [11] A. Pesquet, L. Van Hijfte, A. Daïch, *Arkivok*, **2010**, 27-40.
- [12] A. Aliyenne, F. Pin, V. D. Nimbarte, A. M. Lawson, S. Comesse, M. Sanselme, V. Tognetti, L. Joubert, A. Daïch, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3592-3602.
- [13] S. Y. Choi, S. G. Lee, Y. J. Yoon, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1073-1076.
- [14] K. Xu, Z. Wang, J. Zhang, L. Yu, J. Tan, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4476-4478.
- [15] M. Michalska, O. Songis, C. Taillier, S. P. Bew, V. Dalla, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2040-2050.
- [16] X-T. Min, D-W. Ji, H. Zheng, B-Z. Chen, Y-C. Hu, B. Wan, Q-A. Chen, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3386-3391; b) K. Natte, J. Chen, H. Neumann, M. Beller, X-F. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5590-5593
- [17] Voir Réf **144**, chapitre II, page 81.
- [18] J. Ivanova, F. Carta, D. Vullo, J. Leitans, A. Kazaks, K. Tars, R. Zalubovskis, C. T. Supuran, *Bioorg Med. Chem.* **2017**, 25, 3583-3589.
- [19] S. Sakthivel, A. Sharma, R. Balamurugan, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3941-3946.
- [20] L. Zhen, K. Yuan, X. Li, C. Zhang, J. Yang, H. Fan, L. Jiang, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3109-3113.
- [21] R. Grigg, X. Gai, T. Khamnaen, S. Rajviroongit, V. Sridharan, L. Zhan, S. Collard, A. Keep, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 990-1005.
- [22] Q. Xiao, Q. He, J. Li, J. Wang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 6090-6093.
- [23] B. Morandi, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9751-9754.

\_\_\_\_\_ /.

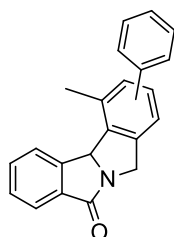
## 3. PRODUCTS OF CHAPTER III



### 3.1 General procedure for the preparation of products 22

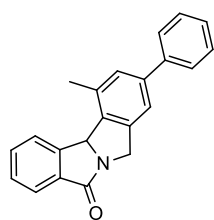


To a solution of alkynes **26a-t** (2.3 mmol, 10 eq) and  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (0.023 mmol, 0.1 eq) in toluene (4 mL) we add the substrate **15f** (0.23 mmol, 1 eq). The reaction was left under argon. The reaction mixture was heated to reflux. After this, the total conversion of starting material was observed by TLC. After removal of solvents under reduced pressure, the crude was analysed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy then purified by flash chromatography on silica gel column using a mixture of cyclohexane/AcOEt as eluent or DCM/AcOEt to give the desired compounds **22**.



This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 76% global yield, with a ratio of **22d/22'd**: 57/43.

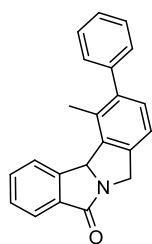
#### 11-Methyl-9-phenyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (**22d**)



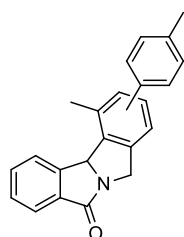
**Major regioisomer-22d:** This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 9/1) = 0.24; mp = 174-176 °C; **IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.99-7.89 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.63 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.56-7.49 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.46-7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.33 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.30 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.14 (s, 1H, CH), 5.29 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 119.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.5 (CH), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 312.1383, found 312.1404.

#### 11-Methyl-10-phenyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (**22'd**)



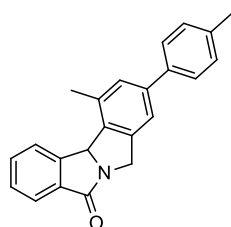


**Minor regioisomer-22'd:** This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 9/1) = 0.23; mp = 173-175 °C; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.97-7.93 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.90 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.51 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.42-7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.28 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.19 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.17 (s, 1H), 5.29 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 70.0 (CH), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 312.1383, found 312.1404.



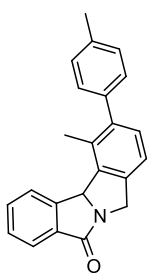
This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil in 68% global yield, with a ratio of **22e/22'e**: 59/41,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.23; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1697.

### 11-Methyl-9-(p-tolyl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22e)



**Major regioisomer-22e:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.98-7.86 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.53-7.42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.32 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.29 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.26-7.13 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.13 (s, 1H, CH), 5.28 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 119.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.5 (CH), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 326.1539, found 326.1565.

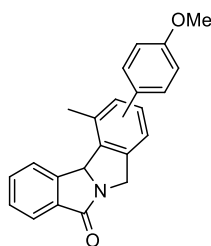
### 11-Methyl-10-(p-tolyl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'e)



**Minor regioisomer-22'e:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.95 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.25-7.14 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.16 (s, 1H, CH), 5.28 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.3

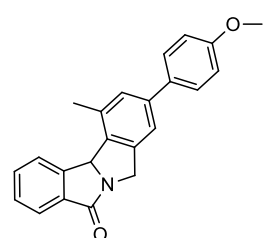


(C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 130.5 (CH<sub>aro</sub>), 129.4 (2 x CH<sub>aro</sub>), 129.0 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.8 (CH<sub>aro</sub>), 125.4 (CH<sub>aro</sub>), 124.7 (CH<sub>aro</sub>), 120.7 (CH<sub>aro</sub>), 70.0 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 326.1539, found 326.1565.



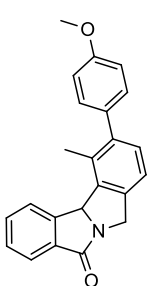
This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 78% global yield, with a ratio of **22f/22'f**: 53/47.

### 9-(4-Methoxyphenyl)-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22f)

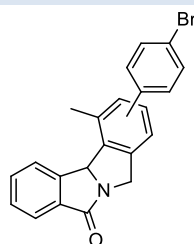


**Major regioisomer-22f:** This product was isolated as a white solid, R<sub>f</sub> (Cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.24; mp = 181-183 °C; **IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1691; **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.53-7.44 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 7.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>aro</sub>), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>aro</sub>), 6.11 (s, 1H, CH), 5.27 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.50 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 174.1 (C=O), 159.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 145.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 141.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 135.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.1 (CH<sub>aro</sub>), 128.8 (CH<sub>aro</sub>), 128.3 (3 x CH<sub>aro</sub>), 125.2 (CH<sub>aro</sub>), 124.7 (CH<sub>aro</sub>), 119.2 (CH<sub>aro</sub>), 114.4 (2 x CH<sub>aro</sub>), 69.5 (CH), 55.5 (O-CH<sub>3</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 342.1489, found 342.1510.

### 10-(4-Methoxyphenyl)-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'f)

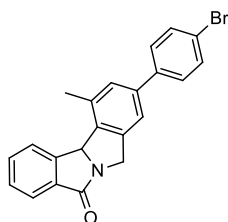


**Minor regioisomer-22'f:** This product was isolated as a white solid, R<sub>f</sub> (Cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.37; mp = 180-182 °C **IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1691; **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.61 (t, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.24-7.13 (m, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 4H, H<sub>aro</sub>), 7.01-6.90 (d, 2H, H<sub>aro</sub>), 6.16 (s, 1H, CH), 5.28 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.51 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 174.1 (C=O), 158.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 145.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 141.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 140.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 138.0 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.2 (CH<sub>aro</sub>), 131.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 130.6 (2 x CH<sub>aro</sub>), 130.5 (CH<sub>aro</sub>), 128.8 (CH<sub>aro</sub>), 125.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.7 (CH<sub>aro</sub>), 120.7 (CH<sub>aro</sub>), 113.7 (2 x CH<sub>aro</sub>), 70.0 (CH), 55.5 (O-CH<sub>3</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 342.1489, found 342.1510.



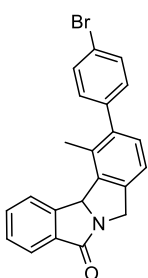
This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil, in 75% global yield, with a ratio of **22g/22'g**: 58/42,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.26; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1688.

### 9-(4-Bromophenyl)-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22g)

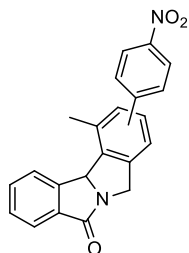


**Major regioisomer-22g**: The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.04 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 8.00 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.71 (t,  $J = 7.6$  and 1.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.66-7.58 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.36 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.23 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.26 (s, 1H, CH), 5.38 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (d,  $J = 15.1$  and 1.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.3 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 120.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.9 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 390.0488, found 390.0508.

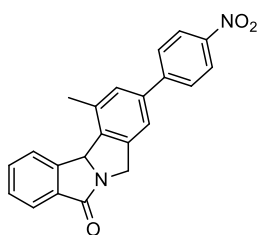
### 10-(4-Methoxyphenyl)-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'g)



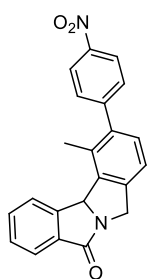
**Minor regioisomer-22'g**: The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.06-7.96 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.75-7.68 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.67-7.57 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.40-7.32 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.22 (s, 1H, CH), 5.38 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 120.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 119.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.5 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 390.0488, found 390.0508.



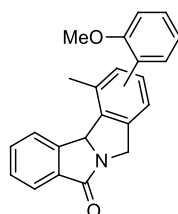
This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil in 58% global yield, with a ratio of **22h/22'h**: 61/39,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.34; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1690, 1511, 1339.

**11-Methyl-9-(4-nitrophenyl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22h)**

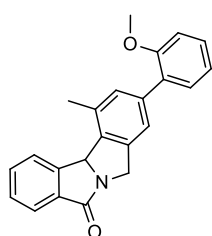
**Major regioisomer-22h:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.30-8.24 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.96-7.86 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.71-7.60 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.54-7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.36 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.33 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.17 (s, 1H, CH), 5.30 (d,  $J = 15.2, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 15.3, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 148.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 147.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 145.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.8 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 357.1234, found 357.1254.

**11-Methyl-10-(4-nitrophenyl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'h)**

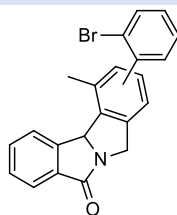
**Minor regioisomer-22'h:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.30-8.24 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.96-7.86 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.71-7.60 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.54-7.43 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.24-7.16 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 6.14 (s, 1H, CH), 5.30 (d,  $J = 15.2, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 15.3, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 147.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 147.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 144.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 143.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.6 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 119.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.4 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 357.1234, found 357.1254.



This product was obtained as a single regioisomer in 83% yield.

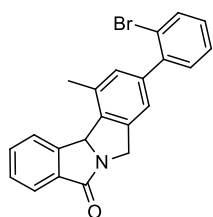
**10-(2-Methoxyphenyl)-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22i)**

This compound was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.23; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1696;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.93 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.38-7.28 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.24-7.15 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.08-6.91 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.13 (s, 1H, CH), 5.27 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 2.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 156.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 111.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.6 (CH), 55.7 (O- $\text{CH}_3$ ), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 342.1489, found 342.1513.

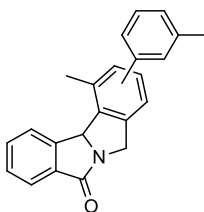


This product was obtained as a single regioisomer in 59% yield.

### 10-(2-Bromophenyl)-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22j)

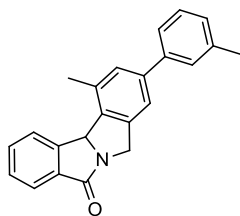


This compound was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.24; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1696;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.95 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.90 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.68-7.60 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.51 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.34 (td,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.23 (dd,  $J$  = 3.8, 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.21-7.15 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.12 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.15 (s, 1H, CH), 5.28 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 122.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.6 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 390.0488, found 390.0482.



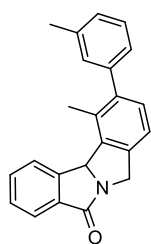
This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil in 59% global yield, with a ratio of **22k/22'k**: 54/46,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.22; IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1705.

### 11-Methyl-9-(m-tolyl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22k)

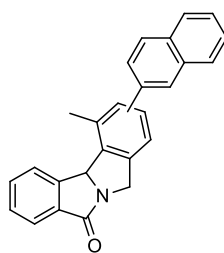


**Major regioisomer-22k:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.93 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.88 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.54-7.47 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.37-7.27 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.16 (s, 1H, CH), 5.29 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 145.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.9 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 326.1539, found 326.1560.

### 11-Methyl-10-(m-tolyl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'k)

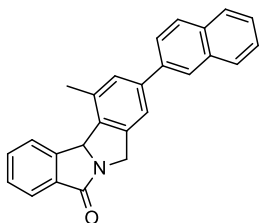


**Minor regioisomer-22'k:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.96 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.91 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.66-7.58 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.22-7.14 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.10-7.05 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.13 (s, 1H, CH), 5.29 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  74.0 (C=O), 145.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 119.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) 69.4 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 326.1539, found 326.1560.

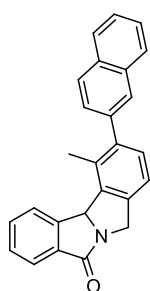


This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil in 79% global yield, with a ratio of **22l/22'l**: 51/49,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.35; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1695.

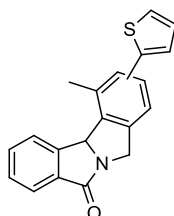
### 11-Methyl-9-(naphthalen-2-yl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22l)



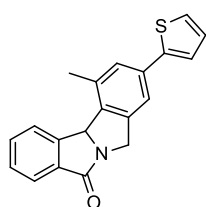
**Major regioisomer-22l:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.01-7.84 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 7.72 (dd,  $J = 9.1, 1.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 7.68-7.60 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 7.54-7.46 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 7.44-7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 6.16 (s, 1H, CH), 5.32 (dd,  $J = 15.1, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 145.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 142.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 142.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 142.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 141.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 138.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 138.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 137.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 136.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 133.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 133.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 133.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 132.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 132.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 131.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**22l** or **22'l**), 130.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 128.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 127.9 (3 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 125.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 125.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 124.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 120.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**22l** or **22'l**), 69.5 (CH), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 362.1539, found 362.1562.

**11-Methyl-10-(naphthalen-2-yl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'1)**

**Minor regioisomer-22'1:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.01-7.84 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 7.72 (dd,  $J = 9.1, 1.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 7.68-7.60 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 7.54-7.46 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 7.44-7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 6.19 (s, 1H, CH), 5.32 (dd,  $J = 15.1, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.2 (C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 145.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 142.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 142.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 142.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 141.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 138.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 138.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 137.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 136.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 133.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 133.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 133.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 132.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 132.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 131.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ) (**221** or **22'1**), 130.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 128.8 (2x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 127.9 (3 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 125.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 125.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 124.8 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 120.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ) (**221** or **22'1**), 70.0 (CH), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 362.1539, found 362.1562.

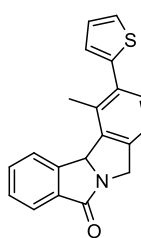


This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 71% global yield, with a ratio of **22m/22'm**: 57/43.

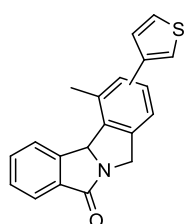
**11-Methyl-9-(thiophen-2-yl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22m)**

**Major regioisomer-22m:** This compound was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.25; IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.35 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.32 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.29-7.27 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.08-7.06 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.10 (s, 1H, CH), 5.26 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.48 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 145.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 143.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 118.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.5 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 318.0947, found 318.0977.

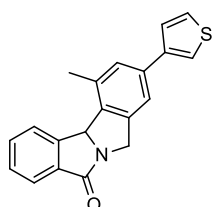


**11-Methyl-10-(thiophen-2-yl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'm)**

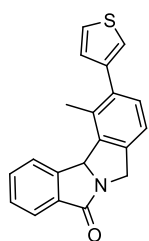
**Minor regioisomer-22'm:** This compound was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.21; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.90 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.51 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.37-7.31 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.09 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.99 (dd,  $J = 3.5, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.16 (s, 1H, CH), 5.27 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.50 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.2 (C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.9 (CH), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 318.0947, found 318.0977.



This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 69% global yield, with a ratio of **22n/22'm**: 58/42.

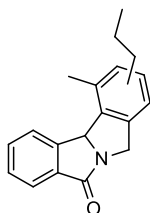
**11-Methyl-9-(thiophen-3-yl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22n)**

**Major regioisomer-22n:** This compound was isolated as a white solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.21; mp = 193-195 °C; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1683;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.95-7.85 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.68-7.57 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.55-7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.41 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.39-7.32 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.31 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.11 (s, 1H, CH), 5.27 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.49 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 145.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 119.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.5 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 318.0947, found 318.0947.

**11-Methyl-10-(thiophen-3-yl)-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'n)**

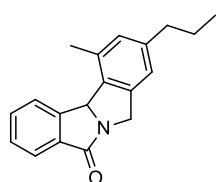
**Minor regioisomer-22'n:** This compound was isolated as white solid,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.18; mp = 191-193 °C; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1696;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.96 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.50 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.42-7.33 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.27-7.25 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.20-7.10 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.12-7.04 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.16 (s, 1H, CH), 5.27 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.50 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.63 (s, 2H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 130.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ),

69.9 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup>: 318.0947, found 318.0947.



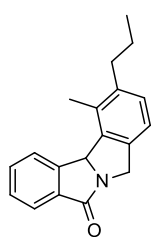
This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil in 45% global yield, with a ratio of **22o**/**22'o**: 63/37, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.28; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1694.

### 11-Methyl-9-propyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (**22o**)

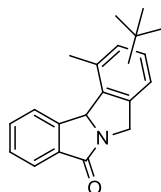


**Major regioisomer-22o:** The NMR characteristics of this product was extracted from the spectrum of the mixture; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.98-7.84 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.93 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.88 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.05 (s, 1H, CH), 5.20 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.43 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58-2.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.99 -0.88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.1 (C=O), 145.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 143.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.0 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 134.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.0 (CH<sub>aro</sub>), 129.9 (CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 125.1 (CH<sub>aro</sub>), 124.6 (CH<sub>aro</sub>), 120.9 (CH<sub>aro</sub>), 69.5 (CH), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 278.1539, found 278.1556.

### 11-Methyl-10-propyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (**22'o**)

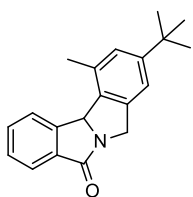


**Minor regioisomer-22'o:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.98-7.84 (m, 2H, CH<sub>aro</sub>), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>aro</sub>), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH<sub>aro</sub>), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>aro</sub>), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>aro</sub>), 6.13 (s, 1H, CH), 5.20 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.43 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.63 (s, 3H), 2.58-2.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.99-0.88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.1 (C=O), 145.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 140.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 139.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 137.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.1 (CH<sub>aro</sub>), 131.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.7 (CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 125.1 (CH<sub>aro</sub>), 125.2 (CH<sub>aro</sub>), 120.6 (CH<sub>aro</sub>), 69.9 (CH), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 278.1539, found 278.1556.

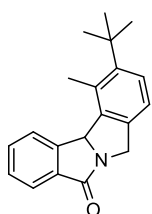


This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil in 29% global yield, with a ratio of **22p** /**22'p**: 73/27, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.42; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1688.

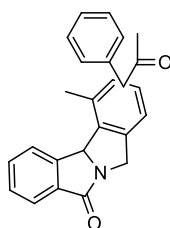


**9-(*tert*-Butyl)-11-methyl-7,11*b*-dihydro-5*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoindol-5-one (22*p*)**

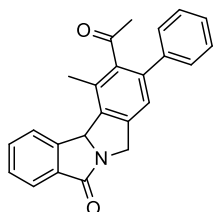
**Major regioisomer-22*p*:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.93-7.83 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.51-7.43 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.14 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 7.10 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 6.06 (s, 1H, CH), 5.22 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (dd,  $J = 14.8, 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 152.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 145.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 117.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.5 (CH), 49.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 31.5 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 292.1696, found 292.1714.

**10-(*tert*-Butyl)-11-methyl-7,11*b*-dihydro-5*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoindol-5-one (22'*p*)**

**Minor regioisomer-22'*p*:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.93-7.83 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.51-7.43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.16 (s, 1H, CH), 5.22 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (dd,  $J = 14.8, 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 147.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 145.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 70.4 (CH), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 31.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 292.1696, found 292.1714.



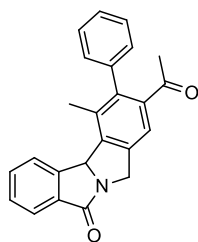
This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 23% global yield, with a ratio of **22*q*/22'*q***: 63/37.

**10-Acetyl-11-methyl-9-phenyl-7,11*b*-dihydro-5*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoindol-5-one (22*q*)**

**Major regioisomer-22*q*:** This product was isolated as a white solid,  $R_{\text{f}}$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.19; mp = 198-200 °C; **IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1691;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.97-7.86 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.68-7.56 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48-7.36 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.31 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.25-7.18 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.17-7.08 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.17 (s, 1H, CH), 5.31 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  204.5 (C=O), 174.1 (C=O), 145.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ),

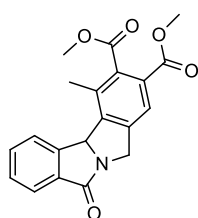
125.2 (CH<sub>aro</sub>), 124.9 (CH<sub>aro</sub>), 119.9 (CH<sub>aro</sub>), 69.8 (CH), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 354.1489, found 354.1515.

### 9-Acetyl-11-methyl-10-phenyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'q)

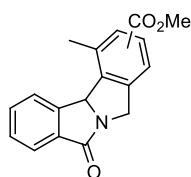


**Minor regioisomer-22'q:** This product was isolated as a white solid, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.23; mp = 197-199 °C; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1691; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.63 (t, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.43-7.34 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 7.30 (m, J = 2.8 Hz, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.17 (s, 1H, CH), 5.30 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.51 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 207.5 (C=O), 174.2 (C=O), 145.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 141.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 139.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 139.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 137.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.4 (CH<sub>aro</sub>), 129.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.0 (CH<sub>aro</sub>), 129.0 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.9 (2 x CH<sub>aro</sub>), 128.2 (CH<sub>aro</sub>), 125.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.8 (CH<sub>aro</sub>), 122.5 (CH<sub>aro</sub>), 69.6 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 354.1489, found 354.1515.

### Dimethyl 1-methyl-7-oxo-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindole-2,3-dicarboxylate (22r)

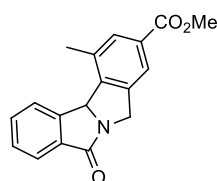


This product was isolated as a white solid in 35% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.38; mp = 196-198 °C; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1736, 1719, 1692; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.95-7.84 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.77 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.62 (t, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.13 (s, 1H, CH), 5.28 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.47 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.0 (C=O), 169.5 (C=O), 165.8 (C=O), 144.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 135.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.5 (CH<sub>aro</sub>), 131.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.2 (CH<sub>aro</sub>), 128.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 125.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.9 (CH<sub>aro</sub>), 122.7 (CH<sub>aro</sub>), 69.6 (CH), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 352.1179, found 352.1203.



This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 54% global yield, with a ratio of 22s/22's: 55/45.

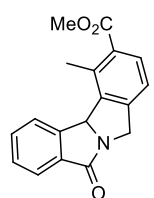
### Methyl 1-methyl-7-oxo-7,11b-dihydro-5H-isoindolo [1,2-a]isoindole-3-carboxylate (22s)



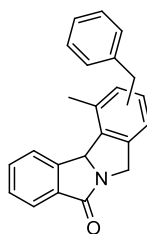
**Major regioisomer-22s:** This compound was isolated as a yellow oil, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.14; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1703 (2 x C=O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.78 (s, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.63 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.54-7.47 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.11 (s, 1H, CH), 5.26 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.9

(C=O), 166.7 (C=O), 144.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 141.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.3 (CH<sub>aro</sub>), 131.1 (CH<sub>aro</sub>), 130.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.0 (CH<sub>aro</sub>), 125.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.8 (CH<sub>aro</sub>), 122.2 (CH<sub>aro</sub>), 69.6 (CH), 52.4 (O-CH<sub>3</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 294.1125, found 294.1147.

### Methyl 1-methyl-7-oxo-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindole-2-carboxylate (22's)

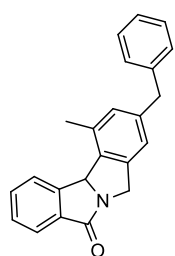


**Minor regioisomer-22's:** This compound was isolated as a yellow oil, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.12; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1703 (2 x C=O). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.17 (s, 1H, CH), 5.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.3 (C=O), 168.0 (C=O), 145.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 145.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 139.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 135.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.5 (CH<sub>aro</sub>), 131.2 (CH<sub>aro</sub>), 130.2 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.0 (CH<sub>aro</sub>), 125.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.7 (CH<sub>aro</sub>), 120.7 (CH<sub>aro</sub>), 69.7 (CH), 52.2 (O-CH<sub>3</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 294.1125, found 294.1147.



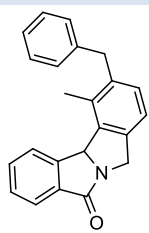
This product was obtained as a mixture of inseparable two regioisomers and were isolated as a yellow oil in 51% global yield, with a ratio of **22t/22's**: 59/41, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 8/2) = 0.22; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1691.

### 9-Benzyl-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22t)

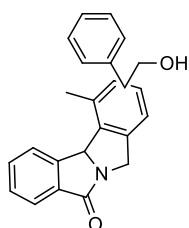


**Major regioisomer-22t:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.94-7.84 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.64-7.54 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.32-7.26 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.23-7.15 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 6.95 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.92 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.05 (s, 1H, CH), 5.32-5.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.44 (t, J = 14.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.0 (C=O), 145.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 140.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 138.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 134.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.0 (CH<sub>aro</sub>), 130.3 (CH<sub>aro</sub>), 128.9 (3 x CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 126.3 (CH<sub>aro</sub>), 125.1 (CH<sub>aro</sub>), 124.6 (CH<sub>aro</sub>), 121.4 (CH<sub>aro</sub>), 69.4 (CH), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 326.1539, found 326.1562.

### 10-Benzyl-11-methyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22't)

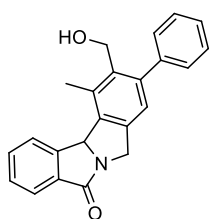


**Minor regioisomer-22't:** The NMR characteristics of this product were extracted from the spectrum of the mixture;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.94-7.84 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.64-7.54 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.32-7.26 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.23-7.15 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.12 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.09 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.13 (s, 1H, CH), 5.32-5.12 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (t,  $J = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 145.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 (3 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.8 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 326.1539, found 326.1562.



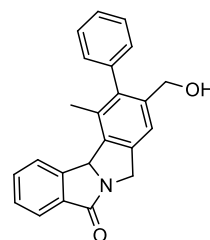
This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 79% global yield, with a ratio of **22u/22't**: 70/30.

#### 10-(Hydroxymethyl)-11-methyl-9-phenyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22u)



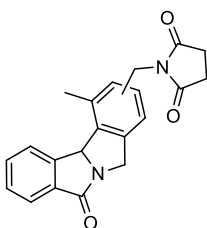
**Major regioisomer-22u:** This compound was isolated as a yellow oil,  $R_{\text{f}}$  (cyclohexane/AcOEt: 5/5) = 0.11; **IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3383, 1678;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.62-7.55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.53-7.37 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.35 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.05 (dd,  $J = 5.7, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.16 (s, 1H, CH), 5.30 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.33 (s,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.2 (C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 119.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.9 (CH), 63.5 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 49.6 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 342.1489, found 342.1513.

#### 9-(Hydroxymethyl)-11-methyl-10-phenyl-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-5-one (22'u)



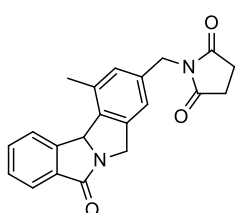
**Minor regioisomer-22'u:** This compound was isolated as a yellow oil,  $R_{\text{f}}$  (cyclohexane/AcOEt: 5/5) = 0.13; **IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3383, 1678;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.98 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.86 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.61 (t,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.45-7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.04 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.15 (s, 1H, CH), 5.22 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.59 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.2 (C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 143.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.3 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8

(CH<sub>aro</sub>), 128.3 (2 x CH<sub>aro</sub>), 127.5 (CH<sub>aro</sub>), 125.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.7 (CH<sub>aro</sub>), 122.7 (CH<sub>aro</sub>), 69.8 (CH), 59.8 (CH<sub>2</sub>OH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 342.1489, found 342.1513.



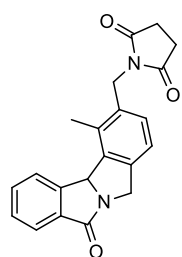
### 1-((1-methyl-7-oxo-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-3-yl)methyl)pyrrolidine 2,5-dione (22v)

This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 77% global yield, with a ratio of **22v/22'v**: 67/36.

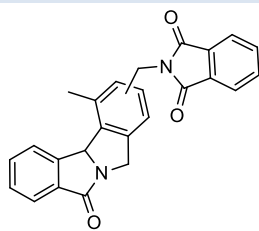


**Major regioisomer-22v:** This product was isolated as a white solid, R<sub>f</sub> (DCM/AcOEt: 9/1) = 0.22; mp = 208-210 °C; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1705; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.86 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.14 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.10 (s, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.04 (s, 1H, CH), 5.19 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.41 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 176.9 (2 x C=O), 170.0 (C=O), 145.0 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 142.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.7 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.9 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.1 (CH<sub>aro</sub>), 130.3 (CH<sub>aro</sub>), 128.8 (CH<sub>aro</sub>), 125.2 (CH<sub>aro</sub>), 124.7 (CH<sub>aro</sub>), 121.5 (CH<sub>aro</sub>), 69.4 (CH), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 347.1390, found 347.1410.

### 1-((1-Methyl-7-oxo-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-2-yl)methyl)pyrrolidine 2,5-dione (22'v)

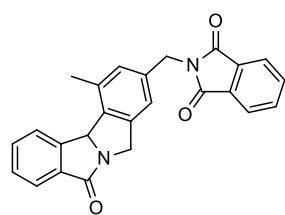


**Minor regioisomer-22'v:** This product was isolated as a white solid, R<sub>f</sub> (DCM/AcOEt: 9/1) = 0.17; mp = 197-199 °C; IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1705; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 6.13 (s, 1H, CH), 5.20 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.71 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.80-2.74 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 177.1 (2 x C=O), 174.2 (C=O), 145.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 141.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 138.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.6 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.5 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.3 (CH<sub>aro</sub>), 130.1 (CH<sub>aro</sub>), 128.8 (CH<sub>aro</sub>), 125.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.7 (CH<sub>aro</sub>), 121.0 (CH<sub>aro</sub>), 69.8 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (2 x CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 347.1390, found 347.1410.



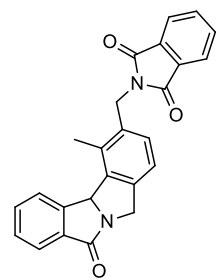
This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 88% global yield, with a ratio of **22w/22'w**: 60/40.

### 2-((1-Methyl-7-oxo-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-3-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione (**22w**)

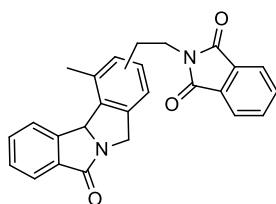


**Major regioisomer-22w:** This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (DCM/AcOEt: 9/1) = 0.24; mp = 174-176 °C; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.89-7.80 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.73-7.68 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.58 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.46 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.18 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.14 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.03 (s, 1H, CH), 5.18 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 168.1 (2 x C=O), 145.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.4 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 395.1390, found 395.1395.

### 2-((1-Methyl-7-oxo-7,11b-dihydro-5H-isoindolo[1,2-a]isoindol-2-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione (**22'w**)



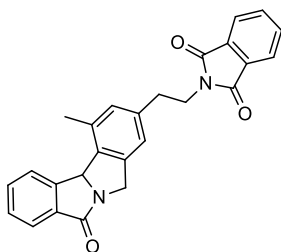
**Minor regioisomer-22'w:** This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (DCM/AcOEt: 9/1) = 0.19; mp = 208-210 °C; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.95 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.88-7.79 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.74-7.69 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.59 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.47 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.32 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.07 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.13 (s, 1H, CH), 5.19 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.98-4.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 168.2 (2 x C=O), 145.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 141.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 134.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.8 (CH), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 395.1390, found 395.1395.





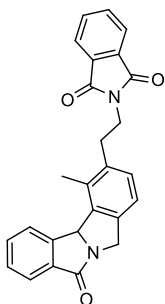
This product was obtained as a mixture of separable two regioisomers in 92% global yield, with a ratio of **22x/22'x**: 52/48.

### 2-(2-(1-methyl-7-oxo-7,11*b*-dihydro-5*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoindol-3-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (**22x**)

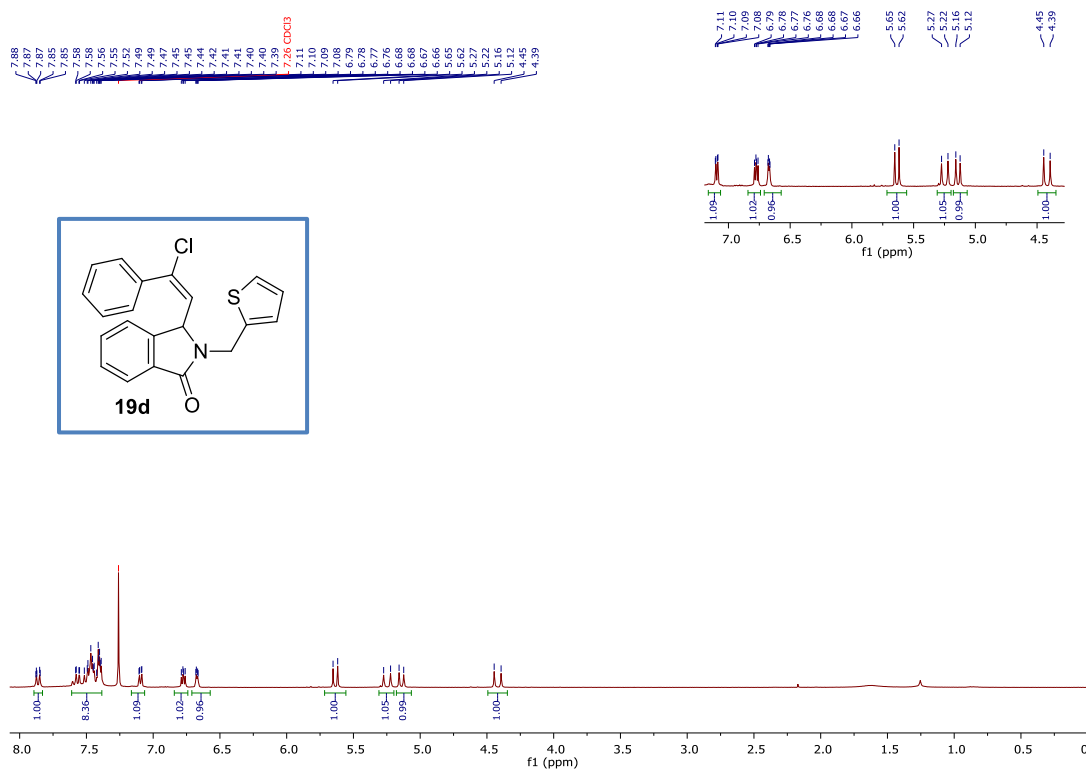
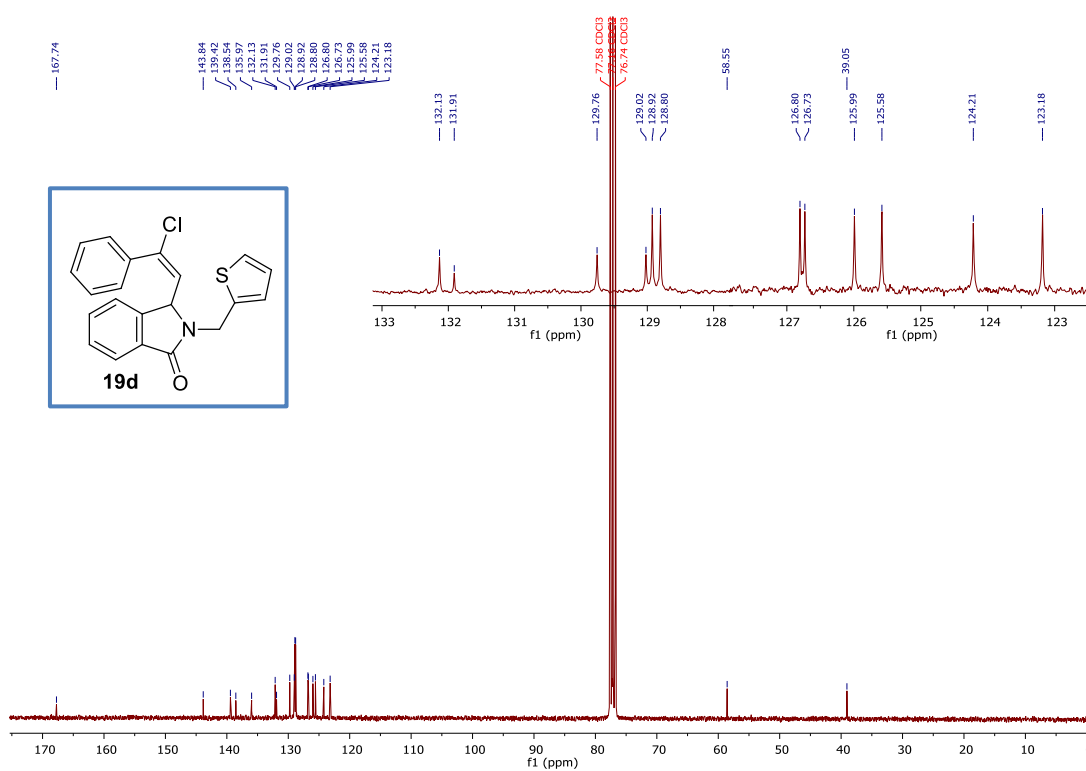


**Major regioisomer-22x:** This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (DCM/AcOEt: 9/1) = 0.22; mp = 179-181 °C; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1690;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.91-7.80 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.74-7.68 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.60 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.02 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.99 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.05 (s, 1H, CH), 5.17 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.913.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.98-2.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.0 (C=O), 168.3 (2 x C=O), 145.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 142.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.5 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 409.1547, found 409.1548.

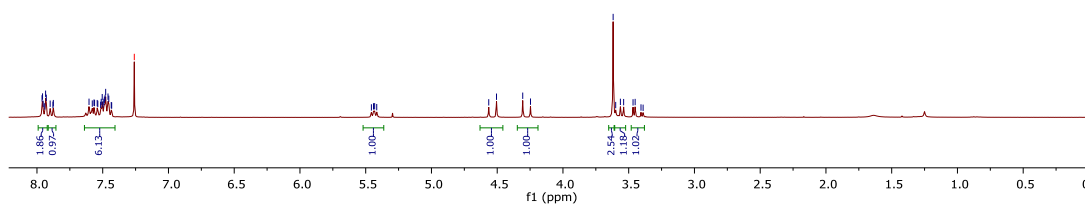
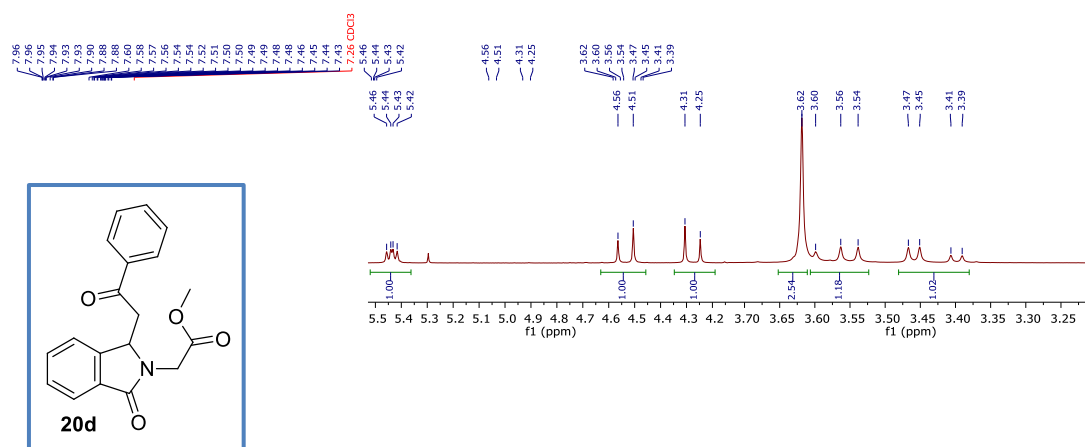
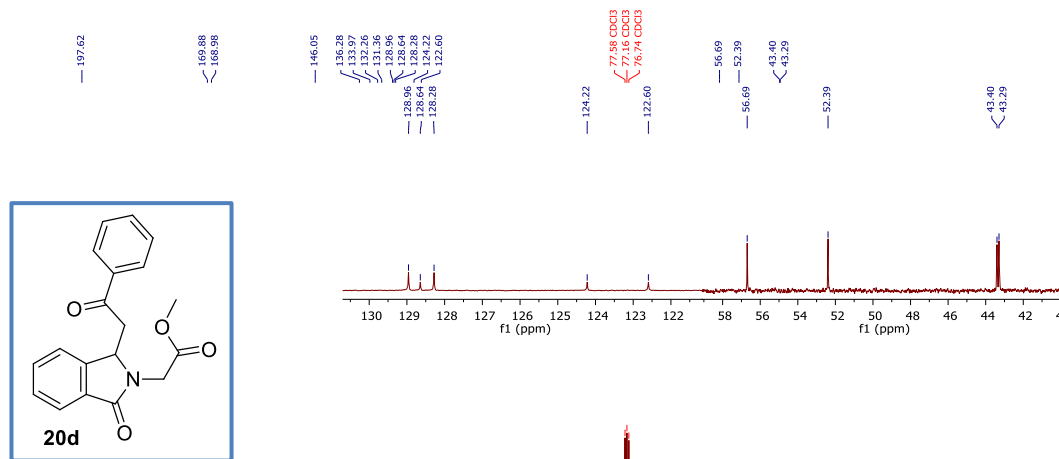
### 2-(2-(1-Methyl-7-oxo-7,11*b*-dihydro-5*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoindol-2-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (**22'x**)



**Minor regioisomer-22'x:** This product was isolated as a white solid,  $R_f$  (DCM/AcOEt: 9/1) = 0.15; mp = 178-180 °C; **IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1690;  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.96 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.88-7.79 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.75-7.66 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.17 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.13 (s, 1H, CH), 5.20 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.42 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C=O), 168.3 (2 x C=O), 145.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.1 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 (2 x  $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.4 (2 x  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 69.9 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 409.1547, found 409.1548.

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum for product 19d** **$^1\text{H}$  NMR spectrum for product 19d** **$^{13}\text{C}$  NMR spectrum for product 19d**



$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum for product 20d $^1\text{H}$  NMR spectrum for product 20d $^{13}\text{C}$  NMR spectrum for product 20d





# Autotandem Catalysis: Inexpensive and Green Access to Functionalized Ketones by Intermolecular Iron-Catalyzed Amidoalkynylation/Hydration Cascade Reaction via *N*-Acyliminium Ion Chemistry

Sidi Mohamed Abdallahi<sup>+</sup>,<sup>[a, c]</sup> Ewies F. Ewies<sup>+</sup>,<sup>[a, b]</sup> Mohamed El-Shazly,<sup>[d, e]</sup>  
Brahim Ould Elemine,<sup>[c]</sup> Abderrahmane Hadou,<sup>[c]</sup> Ján Moncol,<sup>[f]</sup> Ata Martin Lawson,<sup>[a]</sup>  
Adam Daich,<sup>[a]</sup> and Mohamed Othman<sup>\*[a]</sup>

**Abstract:** Iron-based catalysts were applied in cascade-type reactions for the synthesis of different carbonyl compounds. The reactions proceeded by a new iron-catalyzed cascade of alkynylation/hydration by using both the  $\sigma$ - and  $\pi$ -Lewis acid properties of iron salts. The alkynylation reactions of several endo and exocyclic acetoxylactams were achieved with three different catalysts including  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3$ , and  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  showing the efficiency of  $\sigma$ -Lewis acidity of iron (III) salts in catalyzing the alkynylation reaction. We also demonstrated

that the reaction sequence could be shortened by the direct use of hydroxylactams, leading to an environmentally friendly protocol, avoiding the need to perform unnecessary lengthy steps. A combination of the hard/soft iron Lewis acid properties was then used to implement an unprecedented tandem intermolecular alkynylation/intramolecular hydration sequence allowing expedient access to a new carbonyl structures from trivial materials.

## Introduction

The incorporation of an alkynyl group into organic molecules and the hydration of a triple bond are well-known reactions in organic synthesis for the C–C and C–O bond formation.<sup>[1–3]</sup> The widespread use of alkynes as versatile building blocks in natural products, bioactive compounds, and materials science has driven the development of a plethora of new synthetic strategies to prepare alkyne moieties.<sup>[4–6]</sup> The alkynylation of electrophilic cationic *N,O*-acetals intermediates such as *N*-acyliminium ions remains one of the key reactions in forming C(sp<sup>3</sup>)–C(sp) bond. Curiously, up to now only few examples were reported for this type of alkynylation.<sup>[7]</sup> However, these alkynylations have shown some disadvantages such as the need

for several steps to prepare the active starting materials, drastic reaction conditions, and the use of a large amount of toxic Lewis acids such as  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  [Scheme 1, Equation (1)], and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  [Scheme 1, Equations (2), (3)]. Recently, Dalla and co-workers have reported the catalytic alkynylation of *N,O*-acetals using synergic silyl–gold(I) catalysis and various silicon-based alkyne nucleophiles [Scheme 1, Equation (4)].<sup>[8]</sup>

Despite the advances and elegance of the above synthetic methodology, several limitations exist: (i) The method relies on the use of pre-functionalized starting materials (acetoxylactams) whereas the direct substitution of hydroxylactams would be an ideal substrate for atom-economy and environmentally friendly processes; (ii) The alkynylation reaction employs costly noble metals whereas the use of cheap catalysts would be very

[a] S. M. Abdallahi,<sup>+</sup> Dr. E. F. Ewies,<sup>+</sup> Dr. A. M. Lawson, Prof. A. Daich, Dr. M. Othman  
Normandie Univ.  
UNILEHAVRE, FR 3038 CNRS,  
URCOM 76600 Le Havre,  
EA 3221, INC3 M CNRS-FR 3038 UFR ST, BP:1123  
25 rue Philippe Lebon, 76063 Le Havre Cedex (France)  
E-mail: mohamed.othman@univ-lehavre.fr

[b] Dr. E. F. Ewies<sup>+</sup>  
Organometallic and Organometalloid Chemistry Department  
National Research Centre  
33 ElBohouth St., Dokki, P.O., 12622 Cairo (Egypt)

[c] S. M. Abdallahi,<sup>+</sup> B. Ould Elemine, A. Hadou  
Université de Nouakchott Al-Aasriya  
Nouakchott, Mauritanie, UCME  
BP 5026 Nouakchott (Mauritanie)

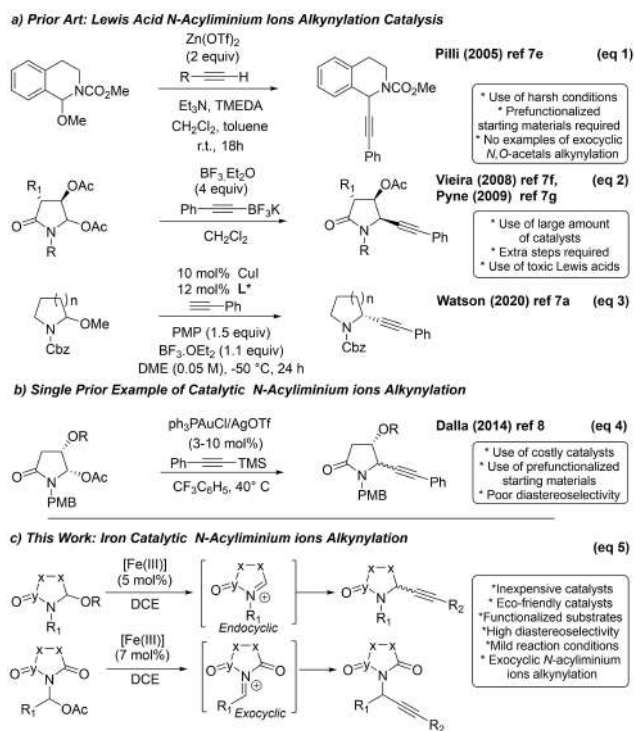
[d] M. El-Shazly  
Department of Pharmacognosy  
Faculty of Pharmacy  
Ain-Shams University, 11566 Cairo (Egypt)

[e] M. El-Shazly  
Pharmaceutical Biology Departments  
Faculty of Pharmacy and Biotechnology  
German University in Cairo  
Cairo (Egypt)

[f] J. Moncol  
Department of Inorganic Chemistry  
Faculty of Chemical & Food Technology  
Slovak University of Technology  
Radlinského 9, SK-81237 Bratislava (Slovakia)

[\*] These authors contributed equally to this work.

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/chem.202102357>



**Scheme 1.** Current state-of-the-art reactions for the C-alkynylation of *N*-acyliminium [Equations (1)–(4)] and this work [Equation (5)].

desirable; (iii) Only endocyclic *N*-acyliminium ions were used, while the use of exocyclic and bis *N*-acyliminium ions could offer a vast array of possible combinations resulting in multiple synthetic opportunities.

Moreover, alkyne hydration or the addition of water to an alkyne is straightforward, 100% atom-economical, and environmentally benign process to generate useful carbonyl compounds. This well-established reaction is classically catalyzed by the Kucherov procedures employing mercuric (Hg) salt in aqueous sulfuric acid.<sup>[9]</sup> However, due to the toxicity of Hg salts, a plethora of metal-catalyzed alkyne hydration were developed including Pd,<sup>[10]</sup> Ru,<sup>[11]</sup> Pt,<sup>[12]</sup> Au,<sup>[13]</sup> Ir,<sup>[14]</sup> Co,<sup>[15]</sup> Ag,<sup>[16]</sup> Rh,<sup>[17]</sup> and Fe.<sup>[18]</sup> Besides Lewis acids, many non-metal-based catalysts such as formic acid,<sup>[19]</sup> trifluoroacetic acid,<sup>[20]</sup> triflic acid,<sup>[21]</sup> *p*-toluenesulfonic acid,<sup>[22]</sup> or trifluoromethanesulfonimide<sup>[21]</sup> were also used.

The presence of alkyne and carbonyl functional groups in many organic molecules, the scarcity of the *N*-acyliminium ions alkynylation reactions, and the urgent need for the development of ecofriendly organic reactions encouraged us to develop a more benign procedure for the *N*-acyliminium ions alkynylation as well as the catalytic alkynylation/hydration of cyclic *N,O*-acetals.

The most challenging task lies in finding environmentally friendly, and cheap catalysts able to promote the one-pot nucleophilic addition of alkyne to the in situ generated *N*-acyliminium intermediates followed by the hydration of the obtained alkynes. Among all transition-metal-catalysts used in the tandem processes, iron catalysts attracted attention in the last few decades.<sup>[23]</sup> Besides the low toxicity, the low cost, and

the high natural abundance of iron catalysts, the latter possess sustainable long-term commercial availability, and unique d-orbital properties. In the last ten years, they emerged as interesting and powerful synthetic tools for various transformations. The dual hard/soft character exhibited by the semi-full high spin  $d^5$  Fe(III) along with the construction flexibility of *N,O*-acetals frameworks, led us to postulate that the hard (ligand-free) iron(III) salts can be an efficient catalyst for *N*-acyliminium ions alkynylation. The  $\sigma$ - and  $\pi$ -Lewis acid properties of iron catalysts might be unified in an unprecedented iron-catalyzed intermolecular alkynylation/hydration cascade process. The merge of  $\sigma$ - and  $\pi$ -Lewis properties in iron catalysis can be useful in *N*-acyliminium ions chemistry and would provide straightforward access to a valuable carbonyl functionality.

## Results and Discussion

### Alkynylation of *N,O*-acetals: optimization study

The development of sequential tandem reactions depends on a good understanding of the individual reactions of concern as well as their operating conditions (temperature, solvents, conversion rate, yield, and substrate scope). As iron-catalyzed alkynylation of *N*-acyliminium ions was not described before, we initially focused on the alkynylation of *N*-acyliminium ions. Based on the mechanism proposed by Dalla,<sup>[8]</sup> the activation of *N,O*-acetals, and trimethylsilylphenylacetylene by iron Lewis acids was presumed to generate a Fe-acetylide intermediate, which through an amidoalkynylation reaction can provide the expected alkyne compounds. This proposed mechanism was supported by previous studies on  $\text{sp}-\text{sp}^3$  C–C bond formation via Fe-catalyzed coupling reactions of alkynes,<sup>[6,24]</sup> and our previous work on *N*-acyliminium ions chemistry.<sup>[25]</sup>

To assess the capacity of iron salts to catalyze the alkynylation of *N*-acyliminium ions, many Fe(III) and Fe(II) catalysts were initially screened for the intermolecular nucleophilic substitution of acetoxylactam **2a** using trimethylsilylphenylacetylene **3a** as a nucleophile in different solvents (Table 1).

Neutral iron(II) chloride ( $\text{FeCl}_2$ ), iodide ( $\text{FeI}_2$ ), or iron(II) triflate ( $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ ) did not promote any transformation, irrespective of the solvent, the temperature, and the amount of catalyst, the starting material **2a** was fully recovered even after a prolonged reaction time (Table 1, entries 1–3).

Many iron(III) Lewis acids (5 mol%) were evaluated in the model reaction of **2a** with **3a** in dichloromethane at room temperature. To our delight, several conditions led to the formation of the target product. The use of  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  resulted in the formation of **4a** in 60% yield (Table 1, entry 4). The yield was increased to 65% and 70% when  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  and  $\text{FeCl}_3$  were used (Table 1, entries 5 and 6). The use of 1,2-dichloroethane (DCE) as a solvent resulted in an increased yield (Table 1, entries 7–9). To maximize the yield of the alkyne product, the best condition of the reaction was further optimized under different temperatures. After several initial exploratory studies, it was found that conducting the reaction at  $60^\circ\text{C}$  in (DCE) as

**Table 1.** Optimization of alkylation of acetoxy lactam **2a**<sup>[a]</sup>

Entry	Catalyst (3 mol%)	Solvent	t [h]	T [°C]	Yield [%] <sup>[b]</sup>
1	FeCl <sub>2</sub>	— <sup>[c]</sup>	24	— <sup>[d]</sup>	ND
2	FeI <sub>2</sub>	— <sup>[c]</sup>	24	— <sup>[d]</sup>	ND
3	Fe(OTf) <sub>2</sub>	— <sup>[c]</sup>	24	— <sup>[d]</sup>	ND
4	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCM	24	rt	60
5	FeCl <sub>3</sub>	DCM	24	rt	70
6	Fe(OTf) <sub>3</sub>	DCM	24	rt	65
7	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCE	4	rt	70
8	FeCl <sub>3</sub>	DCE	4	rt	76
9	Fe(OTf) <sub>3</sub>	DCE	4	rt	72
10	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCM	4	reflux	70
11	FeCl <sub>3</sub>	DCM	2	reflux	85
12	Fe(OTf) <sub>3</sub>	DCM	12	reflux	70
13	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	DCE	30 min	60	90
14	FeCl <sub>3</sub>	DCE	10 min	60	98(95) <sup>[e]</sup>
15	Fe(OTf) <sub>3</sub>	DCE	15 min	60	90
16	FeCl <sub>3</sub>	MeCN	24	60	40
17	FeCl <sub>3</sub>	MeNO <sub>2</sub>	24	60	35
18	Fe(OTf) <sub>3</sub>	MeCN	24	60	50
19	Fe(OTf) <sub>3</sub>	MeNO <sub>2</sub>	24	60	30
20	FeCl <sub>3</sub>	THF	24	60	ND
21	FeCl <sub>3</sub>	Dioxane	24	60	ND
22	Fe(OTf) <sub>3</sub>	Dioxane	24	60	ND

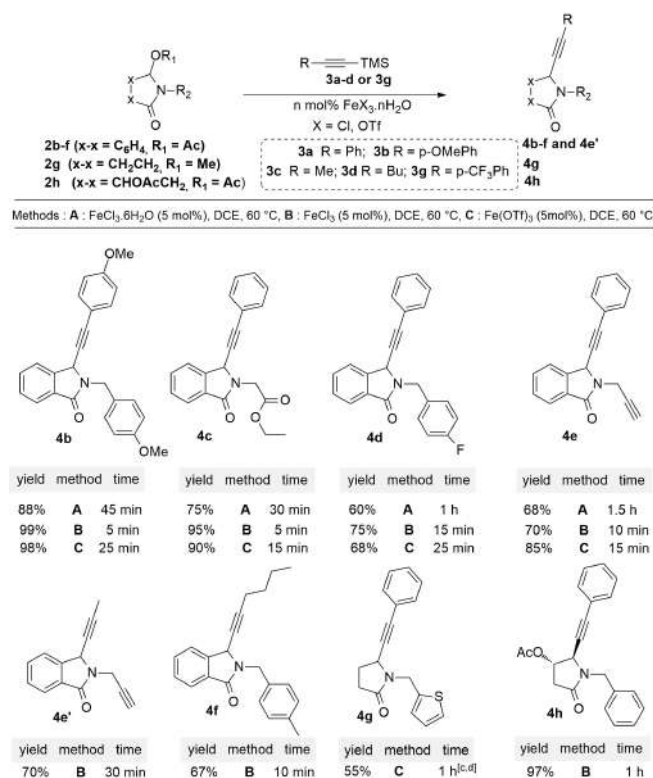
[a] Standard reaction conditions: All reactions were carried using **2a** (0.5 mmol), **3a** (0.55 mmol, 1.1 equiv.), 5 mol% FeX<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O, and 2 mL of solvent under N<sub>2</sub>. [b] Isolated yield. [c] The reaction was tested in DCM, DCE, MeCN, or MeNO<sub>2</sub>. [d] The reaction was tested at room temperature and reflux. [e] Reaction done using 10 mmol of **2a**. ND = not determined.

the solvent, provided the most convenient experimental conditions (Table 1, entries 13–15).

Switching the solvent from 1,2-dichloroethane to other solvents such as CH<sub>3</sub>CN, THF, dioxane, or MeNO<sub>2</sub> resulted in inferior results. For example, Fe(OTf)<sub>3</sub> in CH<sub>3</sub>CN produced **4a** in 50% yield, whereas the reaction was not initiated in THF and dioxane (Table 1, entries 16–22).

With the optimized reaction conditions in hand, we examined the reaction scope and found that various silicon based alkyne nucleophiles and *N*-acyliminium ion precursors were tolerated (Scheme 2).

Several isoindolic acetoxy lactams **2b–f** bearing different *N*-substituents were tested in the presence of diverse aromatic and non-aromatic trimethylsilylalkynes **3a–d** (Scheme 2). It was found that the transformation was smooth giving the corresponding products in good to excellent yields (60 to 99%, **4b–f** and **4e'**). As expected, treatment of acetoxy lactam **2a** with electron-poor aromatic trimethylsilylalkynes such as 4-(trifluoromethyl)phenylacetylene-TMS **3g** remained unreactive toward the alkylation reaction. Only hydroxylactam **1a** was obtained after 24 h. Non-isoindolic *N,O*-acetals (**2g**) was also suitable for this transformation affording **4g** in an acceptable yield of 55%, although the reaction rate was significantly slower in comparison with the more reactive isoindolic series. The inherent weak reactivity of the methoxylactam **2g** was reflected



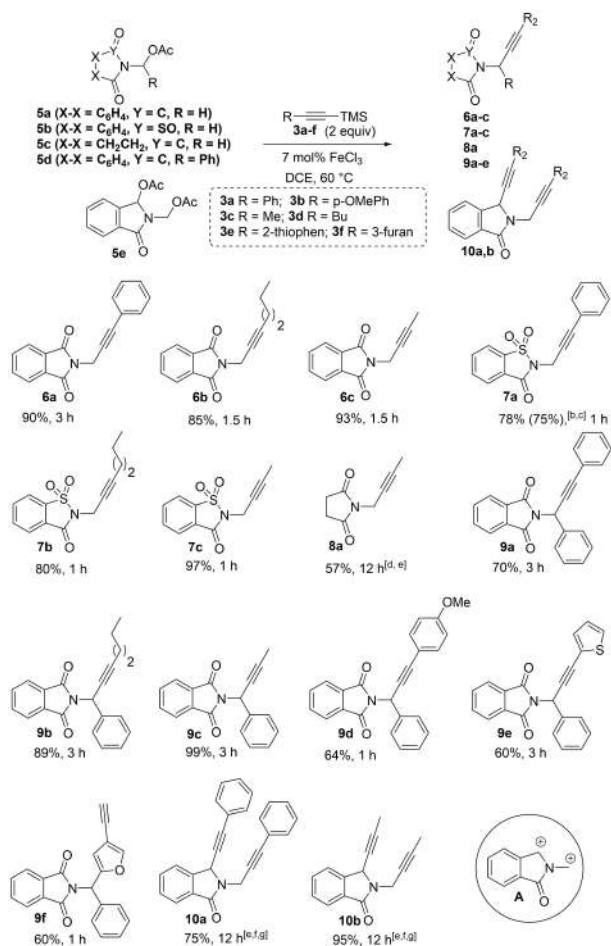
**Scheme 2.** Reaction scope of endocyclic acetoxy lactams alkylation using FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub>, or Fe(OTf)<sub>3</sub> as catalysts. [a] Standard reaction conditions: Acetoxy lactam (0.5 mmol), alkyne-TMS (0.55 mmol, 1.1 equiv.), FeX<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (0.025 mmol, 5 mol%), DCE (2 mL), 60 °C. [b] Isolated product yield. [c] 10 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst. [d] (1 mmol, 2 equiv.) of alkyne-TMS was required.

by the requirement of 2 equivalents of the phenylacetylene-TMS and 10% of Fe(OTf)<sub>3</sub> (Scheme 2).

1,6-Diynes are useful building blocks owing to their ability to serve as synthons for the construction of a wide range of small molecules through multiple reactions such as [2+2+2] cycloaddition.<sup>[26]</sup> The scope of the developed protocol was extended to the alkylation of acetoxy lactams **2e** affording diynes **4e** and **4e'** in 85% and 70%, respectively.

Next, we focused on developing the stereoselective version of the reaction starting with the optically pure malic acid derivative **2h**. The reaction of **2h** with **3a** resulted in the formation of the desired product **4h** in 97% as the only diastereomer (*trans:cis*: 100:00) (Scheme 2). The excellent yield and the exclusive formation of the *trans* isomer encouraged us to apply this method to optically pure endocyclic *N*-acyliminium ion precursors leading to the preparation of multisubstituted nitrogen heterocycles (Scheme 2).

To demonstrate the general applicability of this methodology, we investigated the alkylation of exocyclic acetoxy lactams (**5**).<sup>[27]</sup> Further optimization of the original protocol showed that the use of 7 mol% of FeCl<sub>3</sub> with 1.2 to 2 equiv. of various silicon-based alkynes, facilitated the alkylation reaction. Under the modified conditions, several secondary and tertiary acetoxy lactams coupled with various aromatic and nonaromatic silicon-based alkynes were formed (Scheme 3).



**Scheme 3.** Scope of the alkylation of exocyclic acetoxy lactams **5**. [a] Standard reaction conditions: acetoxy lactam (0.5 mmol), alkyne-TMS (1 mmol, 2 equiv.), FeCl<sub>3</sub> (0.035 mmol, 7 mol%), DCE (2 mL), 60 °C. [b] Isolated product yield. [c] Reaction was performed using 10 mmol of **5b**. [d] The catalyst was used at 10 mol%. [e] Alkyne-TMS (2 mmol, 4 equiv.). [f] Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as the catalyst. [g] The catalyst was used at 15 mol%.

Secondary exocyclic acetoxy lactam **5a** were subjected to alkylation reaction giving the products **6a**, **6b**, and **6c** in 90%, 85%, and 93% isolated yields, respectively (Scheme 3). As anticipated from earlier results by our group, acetoxy lactam **5b** derived from saccharine<sup>[28]</sup> surpassed its isoindolone congeners **5a**, and delivered the target products **7a**, **7b**, and **7c** in respectively 78%, 80% and 97% higher isolated yields and a reduced reaction time of 1 h. The use of the exocyclic acetoxy lactam pyrrolidine **5c** as a less electrophilic precursor was also effective substrate and was subjected to alkylation giving **8a** in 57% yield using 4 equivalents of **3c** and 10 mol% of FeCl<sub>3</sub>. The reaction was also applicable to *N*-O-acetals substrates with tertiary exocyclic acetoxy lactams,<sup>[29]</sup> as exemplified by the synthesis of **9a–e** derived from acetoxy lactam **5d**. The products were isolated in good to excellent yields (60 to 99%) (Scheme 3). The use of trimethylsilylfuranacetylene **3f**, led to Friedel-Crafts arylation reaction yielding **9f** in 60% yield after desilylation possibly occurring in the acidic media.

The scope of the developed protocol was extended to the alkylation of di-acetoxy lactam **5e**.<sup>[27]</sup> After intensive investigations, this unprecedented double alkylation proceeded smoothly to give **10a** (75%) and **10b** (95%) when 15% of Fe(OTf)<sub>3</sub> and 4 equivalents of **3a** or **3c** were used (Scheme 3). The formation of this product suggested the formation of di-*N*-acyliminium ion as an intermediate (type **A**) (Scheme 3).

The synthetic potential of this Fe-catalyzed alkylation was further illustrated by the fact that both **2a** (Table 1, entry 14) and **5b** (Scheme 3) (10 mmol) reacted with trimethylsilylphenylacetylene **3a** to give the corresponding substituted alkynes without a significant decrease of the yield (Table 1, entry 14 and Scheme 3). Note that most of these reactions were carried out with FeCl<sub>3</sub>, but some were performed with Fe(OTf)<sub>3</sub> simply to demonstrate that the process could tolerate either catalysts.

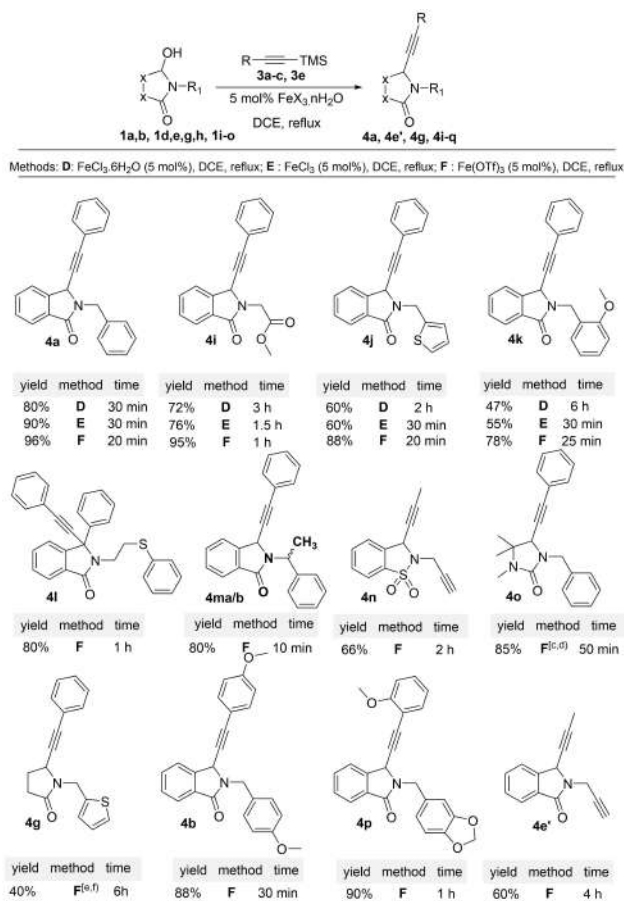
These are the first examples of a catalytic alkylation process encompassing an intermolecular exocyclic *N*-acyliminium coupling step. Considering the success of the Fe(III)-catalyzed alkylation of acetoxy lactams by internal alkynes, and keeping in mind the growing interest in green chemistry, we moved further to shorten our process by the direct use of hydroxy lactams **1** as an alternative and more atom-economical source of electrophile in comparison to acetoxy lactams.<sup>[30]</sup> The use of the unmodified hydroxy lactams instead of the more reactive acetoxy lactams **2** eliminated the need to perform the additional acetylation step (Scheme 4).

FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub> and Fe(OTf)<sub>3</sub> were tested by employing phenylacetylene-TMS, and hydroxy lactam **1a** as the representative substrates. To our delight, the product **4a** was obtained in high yields of 80%, 90% and 96% when 5 mol% of FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub> or Fe(OTf)<sub>3</sub> were respectively used in DCE under reflux.

The results in the first-row of Scheme 4 (**4a** and **4i–k**), clearly showed a best catalytic activity of Fe(OTf)<sub>3</sub> compared to FeCl<sub>3</sub> in this set of reactions. Thus, Fe(OTf)<sub>3</sub> was chosen as the preferred catalyst and was used to study the scope and generality of this reaction. Scheme 4 shows that the transformation was smoothly performed under selected reaction conditions of iron catalysis, affording isoindolic alkynes **4a,b,e'** and **4i–p** in good to excellent yields (66 to 96%). Interestingly, the nonisoindolic substrates such as hydroxy pyrrolidines **1o** and **1g** were tolerable in this alkylation reaction giving **4o** and **4g** in respectively 85% and 40% yields. It is worth noting that the treatment of hydroxy lactam **1h** with alkyne-TMS **3a** under the optimized conditions did not furnish the expected alkyne **4h**. Only the parent dihydroxypyrrolidinone, obtained from the hydrolysis of the acetoxy group, was obtained (result not shown, for more details, see Supporting Information, page S9).

The use of iron(III) trichloride or triflate in reactions may generate TMSCl or TMSOTf, respectively, highlighting the possibility that the in situ generated TMSCl or TMSOTf may catalyze<sup>[31]</sup> or participate in the activation<sup>[32]</sup> of the acetoxy/hydroxy lactams in the alkylation reaction. To gain further insights into the alkylation mechanism, the reactions of **1a** and **2a** with the two catalyst precursors were carried out. When 5 mol% of TMSCl was used as the catalyst under the described



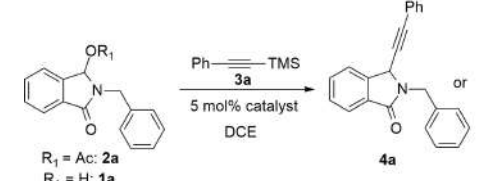


**Scheme 4.** Reaction scope of endocyclic hydroxylactams alkylation using FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub>, or Fe(OTf)<sub>3</sub> as a catalysts. [a] Standard reaction conditions: Hydroxylactam (0.5 mmol), alkyne-TMS (0.55 mmol, 1.1 equiv.), FeX<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (0.015 mmol, 5 mol%), DCE (2 mL), reflux. [b] Isolated product yield. [c] 10 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst. [d] (1 mmol, 2 equiv.) of alkyne-TMS were required. [e] 20 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst. [f] 4 equiv. of alkyne-TMS were used.

conditions for **2a**, no alkylation product was observed even when DCE was used under reflux for 24 h (Table 2, entry 3). Only hydroxylactam **1a** was obtained after 24 h ruling out the possibility of TMSCl catalysis.

TMSCl did not act as a catalyst (entry 3) nor as an activating group (entry 5 versus entry 1 and entry 6 versus entry 2) in the alkylation reaction. Also, the addition of TMSCl slowed the reaction (20 min versus 10 min) and lowered the yield (72% versus 98%, entry 5 versus 1). These results suggested that iron salts play a significant role in the role alkylation process with no obvious role of TMSCl. These observations were confirmed by experiments performed with TMSOTf. The treatment of acetoxy lactam **2a** (entry 4) or its parent hydroxylactam **1a** (entry 9) with 5 mol% of TMSOTf provided the alkyne product **4a** in only 30% yield after 24 h. When 5 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was added to the above reaction media (5 mol% of TMSOTf, 24 h then 5 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub>), the starting material was consumed after 10 min giving the expected product in 88% of the isolated yield (entry 10). This finding indicated that

**Table 2.** Mechanistic study: identity of the catalytic species



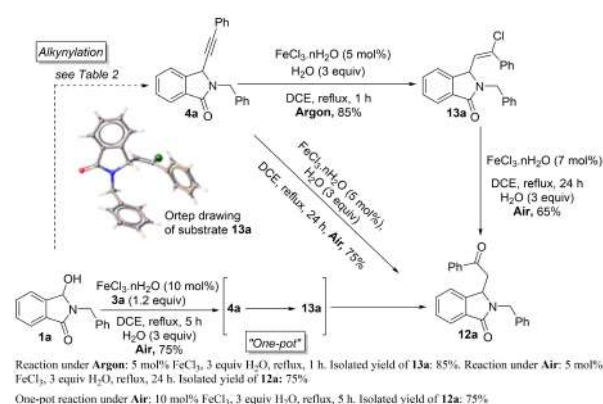
Entry	Catalyst	t	R <sub>1</sub>	<b>1a</b> [%]	<b>4a</b> [%] <sup>[a]</sup>
1	FeCl <sub>3</sub>	10 min	Ac	–	98
2	Fe(OTf) <sub>3</sub>	15 min	Ac	–	90
3	TMSCl	24 h	Ac	100	–
4	TMSOTf	24 h	Ac	60	30
5	FeCl <sub>3</sub> + TMSCl	20 min	Ac	10	72
6	Fe(OTf) <sub>3</sub> + TMSCl	15 min	Ac	–	90
7	FeCl <sub>3</sub>	30 min	H	–	90
8	Fe(OTf) <sub>3</sub>	20 min	H	–	96
9	TMSOTf	24 h	H	50	30
10	TMSOTf then Fe(OTf) <sub>3</sub>	4 h then 10 min	H	60 <sup>[b]</sup>	40 <sup>[b]</sup> 88

[a] Isolated yield. [b] Yields were estimated via <sup>1</sup>H NMR.

the reaction proceeded through iron-catalysis, although Fe(OTf)<sub>3</sub>/TMSOTf co-catalysis should not be excluded.

After proving the feasibility and generality of an effective Fe(III)-catalyzed alkylation of *N,O*-acetals by internal alkynes, and given the high synthetic value associated with functionalized ketone motifs in the synthesis of many pharmaceutical agents, we moved further to evaluate the one-pot *N*-acyliminium ions amidalkynylation/hydration strategy (Scheme 5) in which the alkylation and hydration steps would be combined in a single reaction vessel. Only one report could be traced describing tandem alkylation/hydration of *N*-acyliminium ions.<sup>[33]</sup> However, the reported strategy was only applicable to substrates with unprotected nitrogen groups and required a large amount of toxic Lewis acid (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, 2 equiv.). Such drawbacks favor our catalytic, eco-friendly, and general strategy.

Before exploring the one-pot procedure, we decided to test the feasibility of the hydration reaction on alkyne adduct **4a**.



**Scheme 5.** Comparison between oxidative conditions (air) or not (argon) in the hydration reaction.



Thanks to their good catalytic activities toward the above *N*-acyliminium alkylation,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3$  and  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  were tested.

Darcel<sup>[18e]</sup> reported that the presence of both air and DCE are crucial for the progress of the Fe(III)-catalyzed hydration of alkynes. To check this in our case, different reactions were tested on **4a** (Scheme 5).

When the reaction from **4a** was conducted under argon ( $\text{FeCl}_3$  or  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (3 equiv.), DCE at reflux, argon), the vinyl chloride compound **13a** (structure confirmed by X-ray analysis)<sup>[34]</sup> was obtained in 85% isolated yield. When the same reaction was performed under air for 24 h, ketone **12a** was obtained as sole product in 75% yield irrespective of the catalyst used  $\text{FeCl}_3$  or  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . This result confirm the necessity of air to reactivate the catalyst (Scheme 5).

Switching the solvent from DCE (under air) to other solvents such as  $\text{CH}_3\text{CN}$  or  $\text{MeNO}_2$  resulted in lower conversions (ca. 20% conv.) highlighting the distinct advantage of DCE in the hydration reaction.

The use of  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  instead of iron(III) trichloride under the above conditions ( $\text{H}_2\text{O}$  (3 equiv.), DCE at reflux, argon) did not furnish the vinyl chloride **13a**, even after a prolonged reaction time (96 h), ketone **12a** was directly obtained in 32% isolated yield along with 25% of the alkyne **4a** and several side-products. Under air, the same profile of the reaction was observed (ketone **12a**: 30%; alkyne **4a**: 25%; several side-products) underlining the advantage of iron(III) trichloride in the hydration reaction.

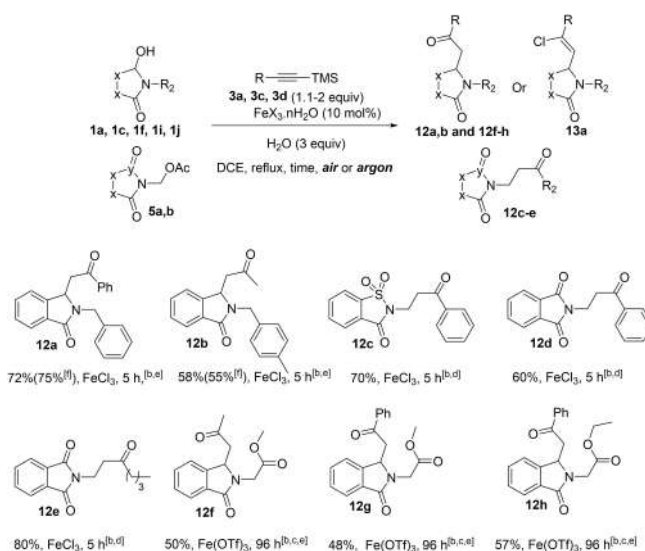
As expected, treatment of the chloro compound **13a** with 3 equivalents of water and 7 mol% of  $\text{FeCl}_3$  in DCE at reflux gave the expected ketone **12a** in 65% yield after 24 h (Scheme 5). This result confirms, as already reported by Darcel,<sup>[18e]</sup> that the hydration of chloroalkenes **13** are also a catalytic reaction.

With two optimal catalysts ( $\text{FeCl}_3$  or  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), and reaction conditions  $\text{H}_2\text{O}$  (3 equiv.), DCE at reflux, air) in hand, we next investigated the one-pot alkylation/hydration sequence directly from hydroxylactam **1a**. Pleasingly, when the tandem procedure was carried out in DCE, ( $\text{FeCl}_3$  5 mol%, 3 h at 60 °C) followed by the addition of water (3 equiv.) and 5 mol% of  $\text{FeCl}_3$  for 5 h at reflux under air, ketone **12a** was isolated in an acceptable yield of 55%.

The potential of this new sequential procedure was further elaborated by the development of a truly one-pot approach with simultaneous addition of the iron catalyst (10 mol%) and water (3 equiv.) in the reaction vessel, affording **12a** in a good, isolated yield of 70% in only 5 h in comparison with the 24 h obtained from the hydration of the isolated alkynylated product **4a** (Scheme 5).

The difference in the reaction rate observed in the tandem process compared with the parent hydration step might be due to the release of 1 equiv. TMSOH in the medium, which should facilitate the hydration of the alkynyl intermediate.

As a demonstration of the synthetic utility of the one-pot methodology, ketones **12b–e** were also selectively prepared in 58% to 80% yield when alkynes-TMS **3a** and **3c,d** were used (Scheme 6).<sup>[35]</sup>



**Scheme 6.** Scope of one-pot iron-catalyzed alkylation/hydration reaction. [a] Standard reaction conditions: alkoxy lactam (0.5 mmol), alkyne-TMS (0.55–1 mmol), water (1.5 mmol, 27  $\mu\text{L}$ ),  $\text{FeX}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (0.05 mmol), DCE (2 mL), 80 °C, 5 h. [b] Isolated product yield. [c] Catalyst 20 mol%. [d] (1 mmol, 2 equiv.) of alkyne-TMS. [e] (0.055 mmol, 1.1 equiv.) of alkyne-TMS. [f] Yield obtained from  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

It is worth noting that the treatment of hydroxylactams **1c** and **1i** with alkynes-TMS **3a** and **3c** under the optimized conditions furnished the expected ketones **12f–h** in very low yields (<5% yield), even after the addition of different ratios of  $\text{FeCl}_3$  or  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (10 to 20 mol%), the use (or no) of a small pressure of air and a prolonged reaction time, (results not shown). It seems to prove that the carbonyl moiety can coordinate the iron center and inhibit the hydration reaction. One experimental result supported this opinion: when the reaction of hydroxylactam **1c** was performed in the presence of 1.5 equiv. of  $\text{FeCl}_3$ , a hydration reaction took place leading to ketone **12g** in 42%. To solve this problem and try to improve the yields of the catalytic one-pot sequence, further investigations were made on hydroxylactams **1c** and **1i**. After studying several parameters, it was found that changing the nature of the counterion from  $\text{Cl}^-$  to the weakly coordinating anion  $\text{OTf}^-$  had a positive effect on the alkylation/hydration one-pot sequence of the above substrates. Thus, the use of 20 mol% of  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  afforded the expected ketone **12g–h** in an acceptable yields of 48 to 57%, although the reaction rate was significantly slower in comparison with the non-coordinating substrates (96 h vs. 5 h). The above results showed that the one-pot sequence is highly dependent on the nature of the *N*-acyliminium ion precursors and the iron source.

## Conclusions

We found that the  $\sigma$ -Lewis acidity of iron(III) could be exploited to efficiently catalyze the alkylation of various alkoxy- and (di or mono-) acetoxy lactams. The reaction was applied to a wide range of endo and exocyclic *N*-acyliminium ion precursors and

various trimethylsilylalkynes. This approach was also applicable to hydroxy groups of unprotected hydroxy *N,O*-acetals (hydroxylactams), making this transformation atom efficient and environmentally benign. This chemistry broadens the scope of iron catalysis by highlighting new aspects of the  $\sigma$ -Lewis acidity of iron catalysts. A combined hard/soft binary catalytic iron system was used to implement an unprecedented tandem intermolecular amidoalkynylation/intramolecular hydration sequence allowing expedient access to new functionalized ketone motifs from trivial materials. The use of hydroxylactams, and the combination of two mechanistically distinct transformations relying on a single inexpensive Fe(III) catalysts makes this tandem reaction high atom-economy, environmentally friendly, and synthetically useful. The broad functional group compatibility and mild conditions will enable further functionalization of alkynes, di-alkynes, and hydration products, especially for the synthesis of multisubstituted nitrogen heterocycles.

## Experimental Section

### General Information

Unless otherwise specified, the starting reagents and deuterated solvent were purchased from commercial sources and used without further purification (Sigma-Aldrich, Fisher scientific, TCI). All solvents were dried and freshly distilled before use, taking precautions to exclude moisture by refluxing over  $\text{CaH}_2$ . All reactions were performed under an argon inert atmosphere. Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated sheets of silica gel 60 with fluorescent indicator UV254 (Merck). Detection was accomplished by exposure to a UV lamp and by an ethanolic solution of *p*-anisaldehyde. Chromatographic separations were achieved on silica gel columns (Kieselgel 60, 40–63  $\mu\text{m}$ , Merck) typically using a cyclohexane/ethyl acetate eluent system. Flash chromatography purifications were performed on Interchim Puriflash (Puriflash columns 50  $\mu$ ) typically using a cyclohexane/ethyl acetate eluent system. In all cases, distilled solvents were used as eluents for column chromatography. NMR spectra were recorded on a Bruker AvanceTM 300 spectrometer.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at 300 MHz and data are reported as chemical shift ( $\delta$ ) in ppm, multiplicity (*s*=singlet, *d*=doublet, *t*=triplet, *b*=broad, *m*=multiplet), coupling constants *J* in Hz and integration.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 75 MHz using broadband proton decoupling and data were reported as Chemical shift ( $\delta$ ) in ppm. High-resolution mass spectra (HRMS) were measured on Agilent 6530 Q-ToF MS system. The Q-TOF MS instrument was operated under the following condition: Ion source ESI<sup>+</sup> Agilent Jet Stream or APCI in positive ionization mode. FTIR spectra were recorded with a PerkinElmer Frontier.

### Representative procedure for the iron(III)-catalyzed alkynylation of *N,O*-acetals **2** with alkynes-TMS (methods A, B and C)

Commercially available  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (method A),  $\text{FeCl}_3$  (method B) or  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (method C) (Aldrich, 5 mol%) was added to a solution of acetoxylactam **2** (0.5 mmol) and alkyne-TMS (1.1 equiv.) in 1,2-dichloroethane (2 mL) under argon. The mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C and magnetically stirred. The reaction progress was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous

solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted twice with dichloromethane. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel column using a mixture of cyclohexane/ $\text{AcOEt}$  as eluent.

### Representative procedure for the iron(III)-catalyzed alkynylation of hydroxylactams **1** with alkynes-TMS (methods D, E and F)

Commercially available  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (method D),  $\text{FeCl}_3$  (method E) or  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (method F) (Aldrich, 5 mol%) was added to a solution of hydroxylactam **1** (0.5 mmol) and alkyne-TMS (1.1 equiv.) in 1,2-dichloroethane (2 mL) under argon. The mixture was placed in a pre-heated oil bath at reflux and magnetically stirred. The reaction progress was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted twice with dichloromethane. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel column using a mixture of cyclohexane/ $\text{AcOEt}$  as eluent.

**2-(But-2-yn-1-yl)-3-(prop-1-yn-1-yl)isoindolin-1-one 4e'**. This product was synthesized according to the methods B and F and was obtained respectively in 70% (method B) and 60% (method F) yields,  $R_f$  (cyclohexane/ $\text{AcOEt}$ : 7/3) = 0.44; mp = 100–101 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 1687;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.82 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.64–7.56 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.54–7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.45–5.34 (m, 1H, CH), 4.92 (dd, *J* = 17.6, 2.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (dd, *J* = 17.6, 2.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH), 1.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.9 (C=O), 143.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 83.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 78.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 72.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 72.2 (CH), 51.1 (CH), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 3.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 210.0919, found 210.0922.

**(2R,3S)-1-Benzyl-5-oxo-2-(phenylethynyl)pyrrolidin-3-yl acetate 4h**. This product was isolated as a yellow oil in 97% yield (method B). This adduct was obtained as a single diastereoisomer,  $R_f$  (cyclohexane/ $\text{AcOEt}$ : 7/3) = 0.40; IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 1743, 1698;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.37–7.19 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.32–5.24 (m, 1H, CH), 5.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH), 4.06 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd, *J* = 17.7, 6.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.54–2.41 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  171.4 (C=O), 170.1 (C=O), 135.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 131.9 ( $2 \times \text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $2 \times \text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.4 ( $2 \times \text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 ( $2 \times \text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 87.2 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 72.1 (CH), 55.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 (CH), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 334.1443, found 334.1446.

**Methyl 2-(1-oxo-3-(phenylethynyl)isoindolin-2-yl)acetate 4i**. This product was synthesized according to the methods D, E and F and was obtained respectively in 72% (method D), 76% (method E) and 95% (method F) yields.

This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/ $\text{AcOEt}$ : 7/3) = 0.27; IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1687;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.66 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.44–7.41 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.35–7.31 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.76 (s, 1H, CH), 4.89 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.18 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  169.7 (C=O), 167.8 (C=O), 142.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 ( $2 \times \text{CH}_{\text{aro}}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $2 \times \text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 86.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 52.5 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 306.1130, found 306.1131.

**1-Benzyl-3,4,4-trimethyl-5-(phenylethynyl)imidazolidin-2-one 4o**. This product was synthesized according to the method F and was

obtained in 85% yield. This product was isolated as a yellow oil,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.52; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1702;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.43–7.27 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.93 (d,  $J=14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.18 (d,  $J=14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (s, 1H, CH), 2.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  159.0 (C=O), 137.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 131.7 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.5 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.4 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 88.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 82.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 58.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 57.3 (CH), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 319.1810, found 319.1811.

### Representative Procedure for the Iron(III)-Catalyzed Alkynylation of *N,O*-Acetals 5 with Alkynes-TMS

Commercially available  $\text{FeCl}_3$  (7–10 mol%) or  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (15 mol%) was added to a solution of exocyclic acetoxy lactams **5a–d** or diacetoxy lactam **5e** (0.5 mmol) and alkyne-TMS (2–4 equiv.) in 1,2-dichloroethane (2 mL) under argon. The mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C and magnetically stirred. The reaction progress was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted twice with dichloromethane. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel column using a mixture of Cyclohexane/AcOEt as eluent.

**2-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide 7a.** This product was isolated as a white solid in 78% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.40; mp=144–145 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1727;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.11 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.95 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.91–7.82 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.49–7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.33–7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.78 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  158.3 (C=O), 138.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 135.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 134.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.1 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.4 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 125.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 121.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 84.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 81.1 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 298.0538, found 298.0554.

**2-(1-Phenylhept-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione 9b.** This product was isolated as a yellow oil in 89% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 8/2)=0.47; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1714;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.86–7.80 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.73–7.67 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.63 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.36–7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 6.32 (s, 1H, CH), 2.30 (td,  $J=7.0$  and 2.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58–1.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48–1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  166.8 ( $2\times\text{C}=\text{O}$ ), 137.1 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.1 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.0 ( $2\times\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.6 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.0 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 86.8 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 74.6 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 45.0 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 318.1494, found 318.1508.

### Representative procedure for the iron(III)-catalyzed one-pot alkynylation/hydration of *N,O*-acetals

$\text{FeCl}_3\cdot n\text{H}_2\text{O}$  (10 mol%) was added to a solution of acetoxy lactam 2 or 5 (0.5 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (27  $\mu\text{L}$ , 3 equiv.) and alkyne-TMS (1.1–2 equiv.) in 1,2-dichloroethane (2 mL). The resulting solution mixture was placed in a pre-heated oil bath at 90 °C and magnetically stirred under air. The progress of the reaction was monitored by TLC. The reaction was quenched with  $\text{NaHCO}_3$  after dilution with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), and the product was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/AcOEt).

**2-Benzyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isoindolin-1-one 12a.** This product was isolated as a white solid in 75% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.30; mp=97–98 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1685;  $^1\text{H NMR}$

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.93–7.90 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.80 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.57 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.49–7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.25–7.17 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.27 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H, CH), 5.07 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.49 (dd,  $J=17.6$ , 5.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.15 (dd,  $J=17.6$ , 7.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  197.2 (C=O), 168.7 (C=O), 146.0 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 133.8 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.8 ( $4\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.1 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 56.0 (CH), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 342.1494, found 342.1490.

**2-(4-Methylbenzyl)-3-(2-oxopropyl)isoindolin-1-one 12b.** This product was isolated as a yellow oil in 58% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.42; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1705, 1693;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.88 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.53–7.45 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.35–7.32 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.15–7.08 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.99 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H, CH), 4.90 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.91 (dd,  $J=17.7$ , 6.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.66 (dd,  $J=17.7$ , 6.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  205.7 (C=O), 168.6 (C=O), 145.7 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 137.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.2 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}} + \text{CH}_{\text{aro}}$ ), 129.5 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.0 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 122.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 55.6 (CH), 46.8 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 294.1494, found 294.1490.

**2-(3-Oxo-3-phenylpropyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide 12c.** This product was isolated as a yellow solid in 70% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.32; mp=120–122 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1765, 1690;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.02 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.95–7.86 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.60–7.55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.46 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.26 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.57 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  196.9 (C=O), 158.9 (C=O), 137.9 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.9 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 134.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.8 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 121.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 316.0644, found 316.0651.

**2-(3-Oxo-3-phenylpropyl)isoindoline-1,3-dione 12d.** This product was isolated as a yellow solid in 60% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.40; mp=124–125 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1677;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.96–7.93 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.88–7.82 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.72 (dd,  $J=5.4$ , 3.1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.59–7.54 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48–7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 4.15 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  197.5 (C=O), 168.3 ( $2\times\text{C}=\text{O}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 134.2 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 133.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.3 ( $2\times\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 128.8 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 128.2 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.4 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 280.0974, found 280.0986.

**2-(3-Oxoheptyl)isoindoline-1,3-dione 12e.** This product was isolated as a white solid in 80% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.47; mp=100–101 °C; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1770, 1704;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (dd,  $J=5.5$ , 3.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.71 (dd,  $J=5.4$ , 3.1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 3.95 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (d,  $J=6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (d,  $J=6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60–1.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.36–1.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  208.4 (C=O), 168.3 ( $2\times\text{C}=\text{O}$ ), 134.1 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 132.2 ( $2\times\text{C}_{\text{aro}}^{\text{q}}$ ), 123.4 ( $2\times\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (+ESI) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 260.1287, found 260.1291.

**Methyl 2-(1-oxo-3-(2-oxopropyl)isoindolin-2-yl)acetate 12f.** (20 mol% of  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  was used as a catalyst). This product was isolated as a yellow oil in 50% yield,  $R_f$  (cyclohexane/AcOEt: 7/3)=0.11; IR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1694, 1626, 1605;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.86 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.55 (dd,  $J=7.5$ , 1.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.48 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.37 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.18 (dd,  $J=7.5$ , 4.8 Hz, 1H, CH), 4.47 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.27 (d,  $J=17.7$  Hz, 1H,

CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.05 (dd, *J* = 18.4, 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (dd, *J* = 18.4, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>c</sub> 206.3 (C=C=O), 170.1 (C=C=O), 169.0 (C=O), 145.8 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 132.3 (CH<sub>aro</sub>), 131.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 128.7 (CH<sub>aro</sub>), 124.2 (CH<sub>aro</sub>), 122.3 (CH<sub>aro</sub>), 56.4 (CH), 52.5 (O-CH<sub>3</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 262.1079, found 262.1089.

**Methyl 2-(1-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isoindolin-2-yl)acetate 12g.** (20 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst). This product was isolated as a yellow oil in 48% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.12; IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 1745, 1680; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.98–7.91 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.89 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.65–7.42 (m, 6H, H<sub>aro</sub>), 5.44 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H, CH), 4.53 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.28 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60–3.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (dd, *J* = 18.2, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>c</sub> 197.6 (C=O), 169.9 (C=O), 169.0 (C=O), 146.0 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 134.0 (CH<sub>aro</sub>), 132.3 (CH<sub>aro</sub>), 131.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 129.0 (2 × CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 128.3 (2 × CH<sub>aro</sub>), 124.2 (CH<sub>aro</sub>), 122.6 (CH<sub>aro</sub>), 56.7 (CH), 52.4 (O-CH<sub>3</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 324.1236, found 324.1240.

**Ethyl 2-(1-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isoindolin-2-yl)acetate 12h.** (20 mol% of Fe(OTf)<sub>3</sub> was used as a catalyst). This product was isolated as a yellow oil in 57% yield, R<sub>f</sub> (cyclohexane/AcOEt: 7/3) = 0.14; IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 1743, 1689, 1677; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.89 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.63–7.42 (m, 6H, H<sub>aro</sub>), 5.44 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H, CH), 4.51 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.27 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (dd, *J* = 18.1, 7.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (dd, *J* = 18.1, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>c</sub> 197.6 (C=O), 169.4 (C=O), 169.0 (C=O), 146.1 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 136.3 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 133.9 (CH<sub>aro</sub>), 132.2 (CH<sub>aro</sub>), 131.4 (C<sup>q</sup><sub>aro</sub>), 128.9 (2 × CH<sub>aro</sub>), 128.6 (CH<sub>aro</sub>), 128.3 (2 × CH<sub>aro</sub>), 124.2 (CH<sub>aro</sub>), 122.6 (CH<sub>aro</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (+ESI) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 338.1392, found 338.1393.

## Acknowledgments

We are grateful to financial support from Institut Français d'Égypte (IFE); Campus France; National Research Centre (NRC) and Science and Technology Development Fund (STDF), Egypt; Ministry of Education of Mauritania and Le Havre Normandie University, France.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** alkynylation · iron · hydration · *N*-acyliminium ions · tandem reactions

- [1] a) B. M. Trost, C.-J. Li, in *Modern Alkyne Chemistry*: Wiley-VCH, New York, 2014; b) B. W. Gung, *C. R. Chim.* 2009, 12, 489–505; c) R. E. Minto, B. J. Blacklock, *Prog. Lipid Res.* 2008, 47, 233–306; d) A. L. K. Shi Shu, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1034–1057; *Angew. Chem.* 2006, 118, 1050–1073; e) F. Diederich, P. J. Stang in *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; f) S. López, F. Fernández-Trillo, L. Castedo, C. Saa, *Org. Lett.* 2003, 5, 3725–3728; g) P. J. Stang, F. Diederich, in *Modern Acetylene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1995; h) M. E. Maier, *Synlett* 1995, 1995, 13–26; i) K. C. Nicolau, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* 1991, 103, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1991, 30, 1387–1416; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1387–1416.

- [2] a) K. A. Green, M. P. Cifuentes, M. Samoc, M. G. Humphrey, *Coord. Chem. Rev.* 2011, 255, 2530–2541; b) K. A. Green, M. P. Cifuentes, M. Samoc, M. G. Humphrey, *Coord. Chem. Rev.* 2011, 255, 2025–2038; c) F. Silvestri, A. Marrocchi, *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 1471–1508; d) F.-Q. Bai, X. Zhou, B.-H. Xia, T. Liu, J.-P. Zhang, H.-X. Zhang, *J. Organomet. Chem.* 2009, 694, 1848–1860; e) T.-Y. Dong, S.-F. Lin, C.-P. Chen, S.-W. Yeh, H.-Y. Chen, Y.-S. Wen, *J. Organomet. Chem.* 2009, 694, 1529–1541; f) G. Bottari, D. D. Diaz, T. Torres, *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2006, 10, 1083–1100; g) S. Höger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3806–3808; *Angew. Chem.* 2005, 117, 3872–3875; h) N. J. Long, C. K. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2586–2617; *Angew. Chem.* 2003, 115, 2690–2722; i) G. T. Hwang, H. S. Son, J. K. Ku, B. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11241–11248; j) A. Harriman, R. Ziessel, *Chem. Commun.* 1996, 1996, 1707–1716.
- [3] a) L. Hintermann, *Top. Organomet. Chem.* 2010, 31, 123–155; b) L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* 2007, 2007, 1121–1150; c) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* 2004, 104, 3079–3160.
- [4] For examples of alkynylations of acetals, see: a) H. He, H.-B. Qin, *Org. Chem. Front.* 2018, 5, 1962–1966; b) T. Haidzinskaya, H. A. Kerchner, J. Liu, M. P. Watson, *Org. Lett.* 2015, 17, 3857–3859; c) H. D. Srinivas, P. Maity, G. P. A. Yap, M. P. Watson, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 4003–4016; d) S. Dasgupta, T. Rivas, M. P. Watson, *Angew. Chem.* 2015, 127, 14360–14364; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 14154–14158; e) H. Ueda, M. Yamaguchi, H. Kameya, K. Sugimoto, H. Tokuyama, *Org. Lett.* 2014, 16, 4948–495; f) M. Zhang, Y. Wang, Y. Yang, X. Hua, *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 981–985; g) P. Maity, H. D. Srinivas, M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 17142–17145; h) C. Li, F. Mo, W. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 6053–6056.
- [5] For examples of alkynylations of glycals, see: a) H. He, H.-B. Qin, *Org. Chem. Front.* 2018, 5, 1962–1966; b) M. B. Tatina, A. Hussain, A. K. Dhas, D. Mukherjee, *RSC Adv.* 2016, 6, 75960–75972; c) T. Madhubabu S K You-suf, A. K. Kusunuru, D. Mukherjee, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 2014, 7333–7338; d) S. Devari, M. Kumar, R. Deshidi, M. Rizvi, B. A. Shah, *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 2649–2653; e) I. Suzuki, M. Yasuda, A. Baba, *Chem. Commun.* 2013, 2013, 11620–11622; f) M. Tatina, A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *Chem. Commun.* 2013, 2013, 11409–11411.
- [6] For examples of alkynylations of alcohols, see: a) J. Y. Hamilton, D. Sarlah, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 7532–7535; *Angew. Chem.* 2013, 125, 7680–7683; b) P. Trillo, A. Baeza, C. Najera, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 7344–7354; c) M. Lin, X.-L. Chen, T. Wang, P. Yan, S.-X. Xu, Z.-P. Zhan, *Chem. Lett.* 2011, 40, 111–113; d) K. Ren, P. Li, L. Wang, X. Zhang, *Tetrahedron* 2011, 67, 2753–2756; e) T. Wang, X.-L. Chen, L. Chen, Z.-P. Zhan, *Org. Lett.* 2011, 13, 3324–3327; f) W. Chen, Z. Hao, L. Zhe, L. Li, W. Dong, C. Yongjun, *Chin. J. Chem.* 2011, 29, 2732–2738; g) T. Wang, R.-D. Ma, L. Liu, Z.-p. Zhan, *Green Chem.* 2010, 12, 1576–1579; h) S. K. Xiang, L. H. Zhang, N. Jiao, *Chem. Commun.* 2009, 2009, 6487–6489; i) Y. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, N. Thirumurtulu, N. Mallikarjuna Reddy, A. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2031–2033; j) Y. Koninobu, E. Ishii, K. Takai, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 3296–3299; *Angew. Chem.* 2007, 119, 3360–3363; k) T. Saito, Y. Nishimoto, M. Yamada, A. Baba, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8516–8522; l) S. K. De, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8345–8350; m) M. Yasuda, T. Saito, M. Ueba, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1414–1416; *Angew. Chem.* 2004, 116, 1438–1440.
- [7] For examples of alkynylations of *N,O*-acetals, see: a) W. Guan, S. O. Santana, J. Liao, K. Henninger, M. P. Watson, *ACS Catal.* 2020, 10, 13820–13824; b) T. Shono, *Tetrahedron* 1984, 40, 811–850; c) F. Manfré, J. M. Kern, J. F. Biellmann, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2060–2065; d) J. Zhang, C. Wei, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5731–5733; e) R. A. Pilli, L. G. Robello, *Synlett* 2005, 2005, 2297–2300; f) A. S. Vieira, F. P. Ferreira, P. F. Fiorante, R. C. Guadagnin, H. A. Stefani, *Tetrahedron* 2008, 64, 3306–3314; g) J. C. Jury, N. K. Swamy, A. Yazici, A. C. Willis, S. G. Pyne, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 5523–5527.
- [8] M. Michalska, O. Songis, C. Taillier, S. P. Bew, V. Dalla, *Adv. Synth. Catal.* 2014, 356, 2040–2050.
- [9] For a seminal example of Hg hydration of alkynes, see: a) D. B. Killian, G. F. Hennion, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* 1936, 58, 80–81; b) D. B. Killian, G. F. Hennion, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 1786–1787; c) G. F. Hennion, D. B. Killian, T. H. Vaughn, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 1130–1132; d) J. A. Nieuwland, R. R. Vogt, W. L. Foohey, *J. Am. Chem. Soc.* 1930, 52, 1018–1024; e) M. Kutscheroff, *Chem. Ber.* 1884, 17, 13–29; f) M. Kutscheroff, *Chem. Ber.* 1881, 14, 1540–1542.

- [10] For a seminal example of palladium-catalyzed hydration of alkynes, see: a) Z. Zhang, L. Wu, J. Liao, W. Wu, H. Jiang, J. Li, J. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7594–7603; b) C. Xu, W. Du, Y. Zeng, B. Dai, H. Guo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 948–951; c) A. Leyva-Pérez, J. R. Cabrero-Antonino, P. Rubio-Marqués, S. I. Al-Resayes, A. Corma, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 722–731; d) X. Li, G. Hu, P. Luo, G. Tang, Y. Gao, P. Xu, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2427–2432; e) Y. Fukuda, H. Shiragami, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5816–5819; f) W. Hiscox, P. W. Jennings, *Organometallics* **1990**, *9*, 1997–1999; g) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845–1852.
- [11] For ruthenium-catalyzed hydration of alkynes, see: a) F. Boeck, T. Kribber, L. Xiao, L. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 81388141; b) L. Ackermann, L. T. Kasper, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6149–6153; c) A. L. Labonne, T. Kribber, L. Hintermann, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5853–5856; d) F. Chevallier, B. Breit, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1629–1632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1599–1602; e) D. B. Grotjahn, D. A. Lev, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12232–12233; f) M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, Y. Wakatsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11917–11924; g) T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735–737; h) D. B. Grotjahn, C. D. Incavito, A. L. Rheingold, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4002–4005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3884–3887; i) P. Alvarez, M. Bassetti, J. Gimeno, G. Mancini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8467–8470; j) M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867–2869; k) C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **1997**, 1997, 507–512.
- [12] For platinum-catalyzed hydration of alkynes, see: a) B. D. Mokal, R. S. Liu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8966–8969; b) D. W. Lucey, J. D. Atwood, *Organometallics* **2002**, *21*, 2481–2490; c) W. Baidossi, M. Lahav, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 669–672; d) J. W. Hartman, W. C. Hiscox, P. W. Jennings, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7613–7614; e) W. Hiscox, P. W. Jennings, *Organometallics* **1990**, *9*, 1997–1999.
- [13] For gold-catalyzed hydration of alkynes, see: a) V. Marsicano, A. Arcadi, M. Aschi, V. Michelet, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9438–9447; b) R. E. Ebule, D. Malhotra, G. B. Hammond, B. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1478–1481; c) M. Gatto, P. Belanzoni, L. Belpassi, L. Biasiolo, A. Del Zotto, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7363–7376; d) K. C. Weerasiri, D. Chen, D. I. Wozniak, G. E. Dobreiner, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4106–4113; e) Y. Xu, X. Hu, J. Shao, G. Yang, Y. Wu, Z. Zhang, *Green Chem.* **2015**, *17*, 532–537; f) H. Ibrahim, P. de Fremont, P. Braunstein, V. Thery, L. Nauton, F. Cisnetti, A. Gautier, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3893–3900; g) S. Liang, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 162–165; h) T. Chen, C. Cai, *Catal. Commun.* **2015**, *65*, 102–105; i) L. Xie, Y. Wu, W. Yi, L. Zhu, J. Xiang, W. He, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9190–9195; j) A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067–2074; k) N. Marion, R. S. Ramon, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449; l) E. Mizushima, D.-M. Cui, D. C. D. Nath, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 55–60; m) R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925–11935; n) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4745–4747; o) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731.
- [14] For iridium-catalyzed hydration of alkynes, see: a) H. Kanemitsu, K. Uehara, S. Fukuzumi, S. Ogo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17141–17147; b) S. Y. Kim, C. S. Chin, M.-S. Eum, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *253*, 245–248; c) T. Hirabayashi, Y. Okimoto, A. Saito, M. Morita, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2231–2234.
- [15] For cobalt-catalyzed hydration of alkynes, see: a) J. Lu, J. Dimroth, M. Weck, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12984–12989; b) T. Tachinami, T. Nishimura, R. Ushimaru, R. Noyori, H. Naka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 50–53.
- [16] For a very recent silver-catalyzed example, see: a) J. Santhi, B. Baire, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 4338–4342; b) Z.-W. Chen, D.-N. Ye, Y.-P. Qian, M. Ye, L.-X. Liu, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6116–6120; c) M. B. T. Thuong, A. Mann, A. Wagner, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 434–436; d) K. T. V. Rao, P. S. S. Prasad, N. Lingaiah, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1507–1514.
- [17] For rhodium-catalyzed hydration of alkynes, see: B. R. James, G. L. Rempel, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 863–865.
- [18] For iron-catalyzed hydration of alkynes, see: a) B. Mauro, C. Samuele, L. Federico, P. Chiara, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1608–1612; b) J. Park, J. Yeon, P. H. Lee, K. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4414–4417; c) J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8627–8633; d) J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11107–11114; e) X.-F. Wu, D. Bezier, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 367–370.
- [19] For formic acid hydration of alkynes, see: N. Menashe, Y. Shvo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7434–7439.
- [20] For trifluoroacetic acid hydration of alkynes, see: Z. W. Chen, M. T. Luo, D. N. Ye, *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 6528–6530.
- [21] For triflic acid and trifluoromethanesulfonimide hydration of alkynes, see: a) W. Liu, H. Wang, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2184–2186; b) S. Kamiguchi, I. Takahashi, K. Kondo, S. Nagashima, H. Kurokawa, H. Miura, T. Chihara, *J. Cluster Sci.* **2007**, *18*, 845–853; c) T. Tsuchimoto, T. Joya, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Synlett* **2000**, 2000, 1777–1778; d) N. Menashe, Y. Shvo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7434–7439.
- [22] For *p*-toluenesulfonic acid hydration of alkynes, see: N. Olivi, E. Thomas, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Synlett* **2004**, 2004, 2175–2179.
- [23] a) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387; b) M. D. Greenhalgh, A. S. Jones, S. P. Thomas, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 190–222; c) T. Mesganaw, N. K. Garg, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 29–39; d) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- [24] J. Gao, Q.-W. Song, L.-N. He, Z.-Z. Yang, X.-Y. Dou, *Chem. Commun.* **2012**, 2024–2026.
- [25] For a selected list of our contributions in the catalytic chemistry of *N*-acyliminium ions: a) S. Chortani, M. Othman, A. M. Lawson, A. Romdhane, H. Ben Jannet, M. Knorr, L. Brieger, C. Strohmann, A. Daïch, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 2393–2403; b) A. Pesquet, H. Merzag, M. Knorr, C. Strohmann, A. M. Lawson, A. Ghinet, J. Dubois, A. Farce, A. Daïch, M. Othman, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2798–2808; c) M. Berthet, A. Beauseigneur, C. Moine, C. Taillier, M. Othman, V. Dalla, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1278–1282; d) A. Pesquet, M. Othman, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5227–5231; e) L. Boiaryna, C. Taillier, M. Othman, V. Dalla, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14192–14200; f) R. Ben Othman, T. Bousquet, M. Othman, V. Dalla, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5335–5337.
- [26] a) D. L. J. Broere, E. Ruijter, *Synthesis* **2012**, *44*, 2639–2672; b) N. Weding, M. Hapke, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4525–4538; c) G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430–3444; d) M. D. Hill, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12052–12062.
- [27] a) A. Aliyenne, F. Pin, V. D. Nimbarde, A. M. Lawson, S. Comesse, M. Sanselme, V. Tognetti, L. Joubert, A. Daïch, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 3592–3602; b) S. Y. Choi, S. G. Lee, Y. J. Yoon, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1073–1076.
- [28] L. Boiaryna, M. S. Azizi, A. El Bouakher, B. Picard, C. Taillier, M. Othman, M. Trabelsi-Ayadi, V. Dalla, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2130–2133.
- [29] a) R. N. Enright, J. L. Grinde, L. I. Wurtz, M. S. Paeth, T. R. Wittman, E. R. Cliff, Y. T. Sankari, L. T. Henningsen, C. Tan, J. D. Scanlon, P. H. Willoughby, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6397–6408; b) K. Xu, Z. Wang, J. Zhang, L. Yu, J. Tan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4476–4478; c) R. Fan, W. Li, B. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4615–4621; d) S.-D. Cho, H.-J. Kim, C. Ahn, J. R. Falck, D.-S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8215–8217.
- [30] R. Ben Othman, R. Affani, M.-J. Tranchant, S. Antonioti, V. Dalla, E. Duñach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 776–780; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 788–792.
- [31] a) refs [3 g, 5c, 5d, 7]; b) S. Turcaud, E. Sierecki, T. Martens, J. Royer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4882–4885.
- [32] M. Saito, N. Tsuji, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3000–3003.
- [33] For one-pot alkynylation/hydration of isoindolinone, see: J. Li, Y. Li, Z. Wang, Y. Bian, S. Bai, L. Liu, J. Sun, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4257–4263.
- [34] Deposition Number 2083372 (for **13a**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service.
- [35] Our different experiments seems indicate that the use a small pressure of air was not required, and only the passage of an air stream through the reaction media is sufficient to maintain the catalyst activity.

Manuscript received: June 30, 2021

Accepted manuscript online: August 3, 2021

Version of record online: October 4, 2021



## RESUME

La recherche de méthodes simples, efficaces, et respectueuses de l'environnement pour accéder aux hétérocycles, azotés notamment, reste un domaine très attractif et demandeur en innovation en synthèse organique moderne. Dans ce contexte contraint, nous nous sommes intéressés à la catalyse au fer afin de promouvoir la formation des ions *N*-acyliminiums, intermédiaires clés pour nos réactions cibles.

Au cours de cette thèse, nous avons pu montrer que les complexes à base de fer pouvaient être utilisés pour catalyser efficacement la réaction d' $\alpha$ -amidoalcynylation à partir de divers alcoxy-, et (di ou mono-) acétoylactames ainsi que des hydroxylactames correspondants. Par la suite, nous avons développé des séquences tandems inédites d' $\alpha$ -amidoalcynylation/hydratation, en combinant l'ambivalence des sels de fer en mettant à profil leurs caractères  $\sigma$ - et  $\pi$ -acide de Lewis. En outre, une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] extrêmement performante et générale a été développée en utilisant le catalyseur de Wilkinson, afin d'accéder rapidement et efficacement à une palette de composés polycycliques.

## ABSTRACT

The search for simple, efficient and environmentally friendly methods to access heterocycles, especially nitrogen ones, remains a very attractive field and a demand for innovation in modern organic synthesis. In this constrained context, we focused on iron catalysis to promote the formation of *N*-acyliminium ions, key intermediaries for our target reactions.

In this thesis we were able to show that iron-based complexes could be used to catalyse efficaciously the reaction of  $\alpha$ -amidoalcynylation from various alcoxy-, and (di or mono-) acetoxy lactams as well as the corresponding hydroxylactams. Afterwards, we developed novel tandem sequences of  $\alpha$ -amidoalcynylation/ hydration, combining the ambivalence of iron salts by profiling their Lewis  $\sigma$ - and  $\pi$ -acid characteristics. In addition, a highly efficient and general cyclotrimerization [2+2+2] reaction was developed using the Wilkinson catalyst, in order to quickly and efficiently access a range of polycyclic.

## MOTS CLES

Chimie des ions *N*-acyliminiums catalyse au fer, amidoalkylation, alcynylation, cyclotrimérisation [2+2+2], hydratation, synthèse de molécules benzéniques, synthèse de molécules pyridiniques.