



HAL
open science

Synthèse et application de synthons originaux de type 2-aminoacrylonitriles

Pierre Hansjacob

► **To cite this version:**

Pierre Hansjacob. Synthèse et application de synthons originaux de type 2-aminoacrylonitriles. Autre. Université de Strasbourg, 2022. Français. NNT : 2022STRAF012 . tel-04151188

HAL Id: tel-04151188

<https://theses.hal.science/tel-04151188>

Submitted on 4 Jul 2023

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR CNRS 7042 – Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications

THÈSE

présentée par :

Pierre HANSJACOB

soutenue le : 10 mai 2022

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

Discipline/ Spécialité : Chimie moléculaire – Chimie supramoléculaire

Synthèse et application de synthons originaux de type 2-aminoacrylonitriles

THÈSE dirigée par :

Dr **DONNARD Morgan**
Dr **LEROUX Frédéric R.**

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg
Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr **MICHELET Véronique**
Dr **PEREZ-LUNA Alejandro**

Professeure, Université Côte d'Azur (Nice)
Directeur de recherche CNRS, Sorbonne Université (Paris)

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Pr **RIANT Olivier**
Pr **MORAN Joseph**

Professeur, Université Catholique de Louvain
Professeur, Université de Strasbourg (ISIS)

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (LIMA, UMR 7042) à l'Université de Strasbourg entre octobre 2018 et janvier 2022. Je tiens à remercier le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, ainsi que l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Strasbourg (ED 222) pour les financements dont j'ai bénéficié durant ces trois ans, dont une extension de trois mois accordée afin de pallier à l'impact qu'a eu la crise sanitaire liée à la COVID-19.

J'aimerais tout d'abord remercier vivement le **Prof. Véronique Michelet**, le **Dr Alejandro Perez-Luna**, le **Prof. Joseph Moran** et le **Prof. Olivier Riant** pour avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse et d'être présents lors de ma soutenance.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance envers **Frédéric Leroux**, mon directeur de thèse, pour m'avoir offert l'opportunité d'intégrer son équipe une première fois en tant qu'étudiant de 2^{ème} année de cycle ingénieur à l'ECPM puis en tant que doctorant pour réaliser mes travaux de thèse. Durant ces 3 années, il a très justement su allier des phases d'exigence forte lors de moments clés, à des périodes d'autonomie dans le travail, ce qui m'a permis de m'épanouir dans mon projet. Sa présence tout au long de mon projet de thèse a été un réel privilège pour mon évolution personnelle, et je le remercie pour les nombreux conseils et soutiens qu'il m'a donnés.

Je tiens à vous remercier profondément **Dr Morgan Donnard** pour m'avoir offert la chance de travailler avec vous sur un sujet aussi passionnant. J'ai appris énormément de choses à vos côtés. Merci infiniment pour votre dévouement, votre disponibilité, votre implication, mais surtout pour votre patience, votre gentillesse, votre aide et votre réserve infinie de petites anedoctes intéressantes. Merci pour toute la confiance et le soutien que vous m'avez apporté au cours de ses trois années. Vous êtes vraiment un chimiste et même un directeur de thèse hors-pair qui a toujours été capable de me motiver et de faire sortir le meilleur de moi-même. J'espère avoir été un doctorant à la hauteur de vos exigences malgré nos divergences d'opinions par moment. Ce fut un réel privilège de travailler avec vous, je vous dois énormément. Je vous souhaite plein de bonheur pour la suite que ce soit dans votre vie professionnelle ou privée.

Je tiens à remercier spécialement le **Dr Armen Panossian**, chercheur associé au sein de l'équipe COHA, que j'ai côtoyé durant ces trois années. Réaliser un doctorat avec un chercheur permanent comme Armen à ses côtés est une vraie chance. En plus d'être un scientifique compétent et dynamique, c'est également une personne agréable avec le sourire comme marque de fabrique, et qui ne dit presque jamais non. Merci également pour tes précieux conseils tout au long de cette thèse.

Merci **Gilles Hanquet** pour l'intérêt inattendu que tu as porté à mes travaux de thèse dès le début et pour tes suggestions pertinentes.

Je tiens à remercier vivement **Julien Bortoluzzi** et **David Augros** pour m'avoir accueilli et pris sous leur aile lors de mon stage en interaction avec la recherche. Vous m'avez initié au travail de recherche et ce fut un privilège pour moi d'apprendre à vos côtés. J'aimerais également

remercier **Chloé Bâtisse**, la plus charmante et gentille femme du laboratoire. Un grand merci à **Thomas Guérin** pour ta détermination infinie et cette capacité à soulever n'importe quel problème. Merci à toi **Jordan Berreur**, de m'avoir fait part de tes conseils et de ton énorme connaissance en chimie organique. J'ai énormément apprécié passer des moments privilégiés avec toi, comme notre nuit à la montagne. Je te souhaite le meilleur pour la suite et j'espère qu'on pourra réengager ensemble un jour. Merci **Maria F. Cespedes Davila** pour ta joie de vivre, ton rire communicatif et ta générosité. Tu resteras toujours ma marraine de cœur. Merci **Anthony Fernandes** pour ton aide et pour avoir été une source d'inspiration, un modèle, en étant pourtant resté à peine trois mois parmi nous. **Guillaume Masson**, merci pour ta sympathie et de m'avoir donné goût à la photochimie. Merci d'avoir écouté à maintes reprises l'album de Justin Bieber, cela était un vrai privilège pour moi. **Baptiste Moegle** et **Albrecht Wantig**, vous avez été d'excellents stagiaires avec qui le travail était efficace et harmonieux.

Un grand merci à **Jérémy Saiter**, compagnon de laboratoire dès mon arrivée, tu as été un collègue hors du commun par ta gentillesse et ton obligeance dans n'importe quelle situation. Tu auras été capable de m'apprendre d'importantes techniques expérimentales et d'initier la bonne humeur de manière permanente au sein du laboratoire. Tu auras été bien plus que juste une source d'inspiration musicale. Je permettrais juste de passer sous silence les playlists alternatives du vendredi soir... cela m'estomaquait...

Laura Santos, j'étais bien seul au laboratoire le soir à la fin... Tu auras été source de bonne humeur permanente au laboratoire. Quand j'écris ces lignes je comprends enfin ce que tu voulais dire par j'ai sorti une thèse de moi... Je te souhaite le meilleur pour l'avenir et j'espère que tu pourras t'éclater avec des Protac.

Augustin Manel, ces trois années à tes côtés auront été dans la continuité de nos années à l'école : agrémentées de nombreux fous rires et de punchlines. Merci pour tes questions pertinentes en chimie et ta tolérance pour ma musique pas très orthodoxe.

Stéphane Golling, j'ai énormément apprécié notre collaboration au sein du laboratoire, c'était un privilège pour moi de travailler avec quelqu'un ayant autant de connaissances théoriques. Je te souhaite une bonne fin de thèse et j'espère qu'il en découlera des papiers, des papiers et en encore des papiers... tant qu'ils ne sont pas alimentaires... En tout cas on te le souhaite ! De toute manière ta thèse c'est demain hein.

Amélia Messara, que tu le veuilles ou non tu es la « terreur » du laboratoire. Mais j'adore que tu sois comme ça, ne change rien à ta façon d'être, ils n'ont qu'à bien se tenir. Ton sérieux et tes connaissances te permettront de faire beaucoup dans la vie, je suis un grand fan et tu le sais, il te suffit juste d'un peu plus de confiance en toi et de bonne musique. D'ailleurs pour ça je ne me fais pas vraiment de souci ! Bonne chance pour la fin !

Anais Loison, toujours souriante et de bonne humeur, tu auras été capable de me faire très peur en me disant que tu prenais des cours d'arts martiaux. Continue ainsi, ton travail acharné payera.

Clotilde Plaçais, ton calme et ton sérieux m'auront toujours impressionné. Bonne chance pour la fin.

Florian Audet, enfin quelqu'un qui voulait parler de football avec moi, puis tu as disparu. C'était toujours fort intéressant de discuter chimie ou de passer du temps avec toi. Mon VTT s'en souvient...

Nicolas Moget, bien que tes goûts musicaux soient douteux, je te laisse mon enceinte, fais-en bon usage. Bonne chance pour ta thèse et mets-y de l'entrain surtout.

Lilian Wisson, notre rencontre aura été courte et intense. Je te remercie de m'avoir aidé pour mes mesures d'absorbance et je te souhaite le meilleur pour ta thèse. **Charlou Rognan**, je te souhaite beaucoup de réussite dans notre projet et j'espère que tu prendras la relève car tu as l'air d'être quelqu'un de sérieux et d'appliqué. **David Matchavariani**, tu auras été la force tranquille du laboratoire, bonne aventure dans le sud de l'Alsace.

Nicolas Jacob, tu es un bourreau de travail, curieux et perfectionniste. Tu es quelqu'un de très attachant et cela pas seulement quand tu t'es mis dans la tête que tu voulais me porter en l'air. J'ai beaucoup apprécié passer plus de temps avec toi une fois retourné au R2. Merci pour nos discussions scientifiques toujours intéressantes et utiles. Je te souhaite de passer un bon post-doc en Belgique.

Lucas Guillemard, ce bon vieux Bill, ton départ aura causé un vide énorme au L3 et tu resteras à jamais le photochimiste dingue engageant un nombre complètement dingue de manipulations avant de partir le soir. Tu auras réussi à mettre une sacrée ambiance au sein et en dehors du laboratoire. Ce fut un privilège de passer de tels moments à tes côtés.

Gaspard Hédouin, celui avec qui j'adorais taper des strikes. L'homme que je surnommait la machine parce qu'il dégainait un ballon plus vite que son ombre. Tu auras été un modèle de travail et de persévérance tout au long de cette thèse. Je te remercie pour tous nos fous rires et pour nos fameuses discussions footballistiques.

Paul Massé, après nos années d'école, te retrouver au laboratoire aura été un réel plaisir. Ton rire et ta voix auront sûrement mis l'ambiance quand il le fallait. Je t'assure que la relève musicale est assurée au labo 1.

Merci **Johanna Frey** pour ta sympathie et ta bonne humeur constante. Je remercie bien évidemment toutes les autres personnes membres de l'équipe SynCat, dont certaines ont participé à ma formation de chimiste depuis les premières heures. Je pense au **Dr Françoise Colobert** et au **Dr. Sabine Choppin**, que je côtoie depuis plusieurs années, et qui m'ont accompagné depuis le début de mes études à l'ECPM. Un grand merci à **Dr Joanna Wencel-Delord**, qui prend toujours le temps de réfléchir aux thématiques des autres étudiants en réunion d'équipe.

Un grand merci à **Marie Ruch** pour toutes tes expressions alsaciennes bas-rhinoises, j'ai apprécié discuter avec toi de chimie ou juste pour se changer les idées. Tu es une amie hors-paire et je te souhaite le meilleur pour la fin de thèse et ta vie en général.

Dr Nicolas Kern, je te remercie pour les nombreux conseils que tu m'as prodigués et le temps que tu m'auras consacré. Ta passion et ton efficacité sont inspirants.

Merci à **Emeric Wasielewski** pour son aide en RMN (eh oui j'ai les codes de la RMN et j'analyse mes jus de colonne la nuit sans lumière). Un grand merci à **Alexandre Desthèves** pour toutes les seringues et bouteilles de solvants qu'il a daigné me donner pour presque rien. Ce fut à chaque fois un plaisir de discuter avec toi. Merci à **Matthieu Chessé** pour sa contribution. Merci à **Lydia Karmazin** et **Corinne Bailly** du service de radiocristallographie de la Fédération de Chimie Le Bel ainsi qu'à l'ensemble des membres du service commun de spectrométrie de masse.

Un grand merci à toi **Didier Boettger** pour ta présence, ton dévouement et ton aide au quotidien. Merci **Sandrine Krauth** pour tes compétences et ton dévouement incroyables. Merci également à **Virginie Maurin**, **Maxime Muller** pour leur aide et leur patience.

Merci aussi aux autres membres de l'UMR 7042 que j'ai pu côtoyer pendant ces dernières années, en particulier **Maëva Pichon**, **Marine Desnoyers**, **Damien Tardieu**, **Maxime Donzel**, **Yan Liang**, **Mylène Lang** etc.

Je tiens à remercier **Barbara Ernst** de m'avoir offert l'opportunité de participer en tant que moniteur aux TP de chimie des procédés de l'ECPM. Cette mission a été très formatrice pour moi et j'espère pouvoir continuer à faire de l'enseignement dans le futur.

Enfin, je tiens à remercier ma famille sans laquelle je n'aurais pas pu arriver au terme de cette aventure. Je remercie ma mère, pour sa présence et son soutien moral inconditionnel, sans qui ce manuscrit n'aurait jamais pu être rédigé. Je tiens à remercier ma sœur, qui m'a soutenue en permanence lors de ces trois années et qui n'a jamais hésité à me confectionner un repas étudiant après les séquences nocturnes au laboratoire. Je remercie également Marcel, qui a toujours fait preuve d'une gentillesse sans égal à mon égard.

Je remercie tous les amis qui m'entourent depuis si longtemps et en qui j'ai confiance. Merci de m'avoir aidé à évacuer la pression quand il le fallait.

Finalement, je tiens à remercier **Anaïs**, ma collègue du R4N0, qui a le don de toujours croire en moi surtout quand je doute de mes capacités. Je te remercie pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes jour après jour.

Table des matières

Remerciements	3
Abréviations	15
Chapitre I: Chimie des cyanoénamines et utilité en synthèse organique	19
I. Les cyanoénamines, avant tout des énamines et des acrylonitriles :.....	21
1) Les énamines et leur sous-groupe les énamides :	21
a. Des énamines aux énamides :	21
b. Voies d'accès aux énamides et leur utilisation :	24
2) Les acrylonitriles :	26
a. Propriétés des acrylonitriles :	26
b. Voies d'accès aux acrylonitriles :	27
c. Chimie des acrylonitriles :	30
II. Les cyanoénamines : une combinaison des fonctions énamine et acrylonitrile	32
1) Les β-cyanoénamines :	33
a. Généralités :	33
b. Méthodes de synthèse des β -cyanoénamines :	34
c. Réactivité des β -cyanoénamines et utilisation en synthèse organique pour la synthèse d'hétérocycles :	36
2) Les α-cyanoénamines :	41
a. Généralités :	41
b. Méthodes de synthèse des α -cyanoénamines :	42
1. À partir d'aminoalcènes :	42
2. Par introduction de la double liaison au sein d' α -aminonitriles :	44
3. Par fonctionnalisation de triples liaisons :	50
4. À partir d'acrylonitriles :	52
5. Récapitulatif des méthodes :	53
c. Réactivité des α -cyanoénamines	54
1. Comportement électrophile :	54
2. Comportement nucléophile :	56
3. Comportement radicophile :	61
4. Les α -cyanoénamines comme précurseurs de carbo/hétérocycles :	62
5. Réactivité des α -cyanoénamides :	65
d. Conclusion :	67
III. Intérêts et description du projet :	68
1) Un accès encore limité à des α-cyanoénamides tétrasubstituées de manière stéréocontrôlée :	68
2) Applications de ces synthons dans la synthèse de motifs originaux :	69

Chapitre II : Silylcyanation d'ynamides : Accès à des α -cyanoénamides tétrasubstitués71

I. La réaction de silylcyanation comme méthode élégante d'incorporation du groupement cyano sur un alcyne substitué par un atome d'azote :73

- 1) Les alcynes substitués par un atome d'azote : 73**
 - a. Les ynamines : 73
 - b. Les ynamides volent la vedette aux ynamines : 74
 - c. Les ynamides et leur réactivité avec des réactifs bifonctionnels : 75
- 2) La silylcyanation appliquée aux ynamides : une méthode d'accès à des α -cyanoénamides tétrasubstitués ? 77**
 - a. Projet de silylcyanation d'ynamides : 77
 - b. Le cyanure de triméthylsilyle comme agent de silylcyanation : 78
- 3) La cyano- et silylfonctionnalisation d'ynamides : 79**
 - a. Cyanofonctionnalisation d'ynamides : 79
 - b. Silylfonctionnalisation d'ynamides : 79

II. Silylcyanation d'ynamides : résultats et discussion85

- 1) Élaboration de conditions de triméthylsilylcyanation d'ynamides : 85**
 - a. L'accès à des α -cyanoénamines tétrasubstituées à partir d'une activation électrophile ? 85
 1. L'accès à des α -cyanoénamines tétrasubstituées à partir d'ynamines : 85
 2. Essais de silylcyanation catalysés par des acides de Lewis : 85
 - b. Essais de silylcyanations catalysées par un métal : 87
 1. Silylcyanation d'alcynes : 87
 2. Silylcyanation d'ynamides par catalyse métallique : 88
 - c. Optimisation des conditions réactionnelles : 90
 1. Sources de palladium et variation des ligands : 90
 2. Modification de la source métallique : 92
 3. Amélioration des conditions réactionnelles : 94
- 2) Champ d'application de la réaction de triméthylsilylcyanation : 96**
 - a. Ynamides substitués par un noyau aromatique ou un groupement alcényle : un accès privilégié aux 3-silyl-2-aminoacrylonitriles de sélectivité Z 96
 1. Modification de la substitution de l'alcyne : 96
 2. Modification du Groupement ElectroAttracteur (GEA) sur l'azote : 98
 - b. Ynamides substitués par un groupement alkyle ou un hydrogène : un accès privilégié aux 3-silyl-2-aminoacrylonitriles de sélectivité E 99
 - c. Limites et exemples non classifiables : 102
- 3) Tentative d'élucidation du mécanisme réactionnel de la réaction triméthylsilylcyanation :. 105**
 - a. Expériences de contrôle : 105
 - b. Investigation par calculs DFT : 107
- 4) Élaboration d'une méthode de silylcyanation à partir de chlorosilanes variés : 112**
- 5) Ouverture à d'autres composés profitant d'une liaison C-C insaturée et polarisée par un hétéroatome : 115**
 - a. Les éthers d'ynol et les éthers d'yne-thiol : 115
 - b. Les allénamides : 115
- 6) Conclusion : 117**

Chapitre III : Hydrocyanation d'ynamides : Accès à des α -cyanoénamides trisubstitués..... 119

I. Vers une méthode simple et non dangereuse d'hydrocyanation d'alcyne substitués par un atome d'azote :..... 121

- 1) La protodésilylation de produits triméthylsilylcyanés :..... 121
- 2) Méthodes d'hydrofonctionnalisation d'ynamides : 123
 - a. Hydrofonctionnalisation d'ynamides par génération d'un cétène-iminium : 123
 1. Les β -hydrocétène-iminiums :..... 123
 2. Les cétène-iminiums fonctionnalisés en position β : 126
 - b. Hydrofonctionnalisation d'ynamides par réaction de type *Umpolung* :..... 127
- 3) Développement d'une méthodologie d'hydrocyanation d'ynamides :..... 129

II. La réaction d'hydrocyanation d'ynamides : Résultats et discussion. 130

- 1) Optimisation du système catalytique : 130
- 2) Champ d'application de la réaction d'hydrocyanation d'ynamides : 134
- 3) Limites de la réaction d'hydrocyanation d'ynamides : 137
- 4) Ouverture de la réaction d'hydrocyanation à d'autres composés ? 138
 - a. Aux alcyne terminaux : 138
 - b. Aux allénamides : 140
- 5) Mécanisme gouvernant la réaction d'hydrocyanation d'ynamides : 141
- 6) Photoisomérisation des α -énamidonitriles de géométrie *E* obtenus : 142
- 7) Conclusion sur l'hydrocyanation d'ynamides : 146

Chapitre IV : Applications des α -cyanoénamides tétra- et trisubstitués synthétisés..... 147

I. Les α -cyanoénamides comme synthons polyfonctionnels de petite taille : 149

- 1) Potentiel synthétique des α -cyanoénamides : 149
- 2) Fonctionnalisation des β -silyl- α -cyanoénamides et des α -cyanoénamides obtenus : 150
 - a. Accès à des synthons tétrafonctionnalisés complexes. 150
 1. Fonctionnalisation des vinylsilanes **2a** : 150
 2. Fonctionnalisation des α -cyanoénamides **3a** : 157
 - b. Valorisation des α -cyanoénamides par transformation du motif acrylonitrile : 159
 1. Tentative de réduction de la double-liaison des α -cyanoénamides : 159
 2. Tentative de transformation du nitrile détenu par les α -cyanoénamides : 160

II. Les α -cyanoénamides comme précurseurs de carbo- et hétérocycles originaux : 163

- 1) Valorisation des α -cyanoénamides par transformation du groupement cyano et énamido : 164
 - a. Synthèse d'hydantoïnes : 164
 - b. Synthèse de sultames : 165
- 2) Valorisation de la géométrie des α -cyanoénamides par transformation du groupement cyano : 167
 - a. Valorisation des produits de triméthylsilylcyanation d'addition *syn* : 167
 1. Formation de 2,3-diaminofuranes par piégeage d'un aldéhyde puis cyclisation : 167

2. Formation de 2,3-diaminofuranes tétrafonctionnalisés variés :	169
3. Tentative d'isomérisation des produits triméthylsilylcyanés de configuration Z :	170
4. Formation de 2-aminofuranes trifonctionnalisés :	171
5. Ouverture de la méthodologie à d'autres électrophiles ?	172
6. Conclusion :	173
b. Valorisation des produits de triméthylsilylcyanation et d'hydrocyanation d'addition <i>anti</i> :	174
1. Construction de squelettes de type 2-aminoindénones :	174
2. Formation de 3,4-diaminopyrazoles :	181
III. Conclusion sur l'utilité synthétique des α-cyanoénamides :	183
Conclusions et Perspectives.....	185
Experimental Part.....	195
General considerations:	197
Experimental Section:	199
I. Synthesis of Ynamides:	199
General procedures for the synthesis of ynamides:	199
II. Silylcyanation of Ynamides:.....	219
Trimethylsilylcyanation of ynamides with TMSCN:	219
Silylcyanation of ynamides with triorganylsilylcyanides:	246
III. Hydrocyanated compounds:	248
Protodesilylation of compounds 2:	248
Protodesilylation of Z-2a toward E-3a:	248
Protodesilylation of 2an toward 3an:	248
Hydrocyanation of ynamides with TMSCN:	249
IV. Miscellaneous reactions:	261
Dicyanated compounds:	261
Side reaction toward nitrile 7 :	261
Synthesis of alkynyl thioether 9 , alkynyl ether 10 and allenamide 13 :	262
Trimethylsilylcyanation of allenamide 13 and phenylacetylene:	263
V. Application of silyl- and hydrocyanated compounds 2 and 3:	265
Post-functionalizations:	265
Synthesis of hydantoïns:	270
Synthesis of sultams:	271
Synthesis of furans:	272
Synthesis of 2-aminoindenone derivatives:	278
Synthesis of pyrazole 70 :	282
V. X-ray cristallography:	283
Summary table of crystallographic data for compounds 2a_Z , 2a_E , 3a_E and 69	284
Références bibliographiques :	289

Abréviations

* : indique un élément de chiralité	GEA : groupement électroattracteur
Ac : acétyle	GP : groupe partant
acac : acétylacétonate	h : heures
ACN : acétonitrile	HFIP : hexafluoro <i>isopropanol</i>
AIBN : azobisisobutyronitrile	HMPA : hexaméthylphosphoramide
AL : acide de Lewis	HOMO : orbitale moléculaire haute occupée
Alk : alkyle	Hz : hertz
Aq. : aqueux	HRMS : spectroscopie de masse haute résolution
Ar : aryle	IBN : isobutyronitrile
Atm. : atmosphérique	IR : infra-rouge
Bn : benzyle	L : ligand
Boc : carbamate de ^t butyle	LA : acide de Lewis
Bpy : 2,2'-bipyridine	LDA : diisopropylamidure de lithium
Bu : butyle	LED : diode électroluminescente
cal : calorie	LUMO : orbitale moléculaire basse vacante
°C : degré Celsius	<i>m</i> : <i>méta</i>
cod : cycloocta-1,5-diène	M : concentration molaire (mol/L)
Cy : cyclohexyle	Me : méthyle
dba : dibenzylidèneacétone	Min : minutes
DCE : dichloroéthane	Moc : carbamate de méthyle
DCM : dichlorométhane	Mol : mole
DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité	Mol% : pourcentage molaire
DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium	m.p. : point de fusion
DIPEA : <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	Ms : mésyle
DME : diméthoxyéthane	MS : molecular sieves ; tamis moléculaire
DMF : <i>N,N'</i> -diméthylformamide	m/z : ratio masse sur charge
DMPSCN : cyanure de diméthylphénylsilyle	NBS : <i>N</i> -bromosuccinimide
DMSO : diméthyl sulfoxyde	n.d. : non déterminé
Dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	NIS : <i>N</i> -chlorosuccinimide
Dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène	NMP : <i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
d.r. : ratio diastéréomérique	NOE : effet Overhauser nucléaire
DRX : diffraction des rayons X	Nu : nucleophile
DTPB : Péroxyde de di- <i>tert</i> -butyle	<i>o</i> : <i>ortho</i>
E ⁺ : électrophile	<i>p</i> : <i>para</i>
EI : impact électronique	Ph : phényle
Éq. ou equiv. : équivalent	Pin : pinacol
ESI : ionisation par électronébuliseur	Ppm : partie(s) par million
Et : ethyle	Pr : propyle
g : gramme	Rac. : mélange racémique
GC : chromatographie gazeuse	Rdt : rendement
	R _F : groupement fluoré

RMN : résonance magnétique nucléaire
ta : température ambiante
sat. : saturée
SET : single electron transfer
TBACl – chlorure de tétra-*n*-butylammonium
TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBAT : difluorotriphénylsilicate de tétra-*n*-butylammonium
TBDMSCN : cyanure de *tert*-butyldiméthylsilyle
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS : *t*-butyldiphénylsilyle
Téb. : température d'ébullition
TESCN : cyanure de triéthylsilyle

Tf : trifluorométhanesulfonyle
TFA : trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TIPS : triisopropylsilyle
TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine
TMS : triméthylsilyle
TMSCl : chlorure de triméthylsilyle
TMSCN : cyanure de triméthylsilyle
TMSI : iodure de triméthylsilyle
TMSNC : isonitrile de triméthylsilyle
TMSOTf : triflate de triméthylsilyle
TOF : spectrométrie à temps de vol
Ts : tosyle (*para*-toluènesulfonyle)
TS : état de transition

Chapitre I

Chimie des cyanoénamines et utilité en synthèse organique

I. Les cyanoénamines, avant tout des énamines et des acrylonitriles :

1) Les énamines et leur sous-groupe les énamides :

a. Des énamines aux énamides :

Les alcènes simples sont classiquement peu nucléophiles, puisqu'ils réagissent principalement avec les électrophiles très activés tels que les carbocations, les peroxydes et les halogènes. Pour la génération de liaisons carbone-carbone au sein de molécules comportant plusieurs fonctions, des méthodes plus douces sont parfois requises. Il est possible d'augmenter le caractère π -nucléophile de l'alcène en introduisant un substituant électro-donneur. La substitution d'un H par un groupement OH ou un groupement OR donne un énoïl ou un éther vinylique, enrichissant électroniquement la double liaison C=C la rendant ainsi bien plus nucléophile. Lorsque l'on remplace cet oxygène par un atome d'azote, on obtient ce que l'on appelle des énamines dont la nucléophilie de la double liaison correspondante est davantage élevée. Les énamines, dont le terme a été proposé par Wittig et Blumenthal^[1] en 1927 par analogie aux énoïls, font partie des nucléophiles carbonés neutres les plus réactifs, leur réactivité est comparable à celles des nucléophiles chargés tels que les énoïlates.^[2-4]

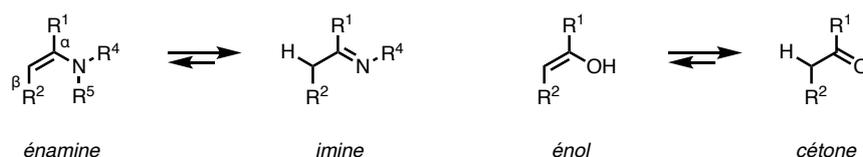


Figure 1 : Équilibre de tautométrie imine-énamine ($R^5 = H$) et équilibre céto-énolique

La *N,N*-diméthylvinylamine a pu être préparée en 1921^[5] mais est très instable. En effet, lorsque l'atome d'azote est substitué par un voire deux atomes d'hydrogène, les énamines sont enrôlés dans un équilibre de tautométrie et isomérisent facilement vers l'imine, leur forme thermodynamiquement la plus stable comme dans le cas de l'équilibre céto-énolique (schéma 1). De ce fait, des énamines relativement stables nécessitent deux substituants autres que des atomes d'hydrogènes. De telles énamines tertiaires ont pu être isolées par condensation d'une amine secondaire cyclique ou acyclique avec des cétones et un grand nombre d'aldéhydes grâce à Mannich et Davidsen en 1936^[6] puis grâce aux travaux pionniers de Stork dans les années 50 et 60.^[7-9] Bien que les énamines soient sensibles à l'hydrolyse, l'équilibre de formation des énamines peut être favorisé par piégeage de l'eau par exemple. Elles sont rapidement formées de manière catalytique par condensation d'une amine sur un composé carbonyle puis déprotonation de l'ion iminium correspondant (Schéma 1).

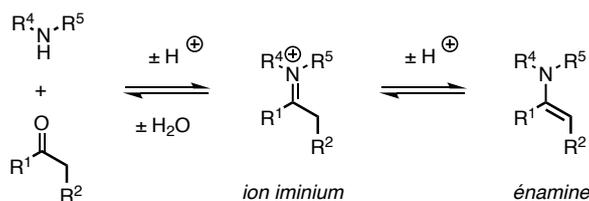


Schéma 1 : Formation de l'énamine

La délocalisation du doublet non liant de l'azote vers le système π de la double liaison C=C augmente la densité électronique sur le carbone en β comme présenté au sein de la forme mésomère **B** (Schéma 2). Par conséquent, les énamines peuvent attaquer des électrophiles (E^+X^-) sous conditions neutres et douces pour former à partir de l'atome d'azote dans la forme mésomère **A** un sel d'ammonium **C**. Lorsque le carbone en β de la forme mésomère **B** réagit avec un électrophile, un sel d'imminium **D** est formé. Celui-ci peut ensuite être hydrolysé pour donner le composé carbonylé fonctionnalisé en α **F**. Si $R_3 = H$, la régénération de l'énamine est possible *via* élimination pour donner l'énamine tétrasubstituée **E**.

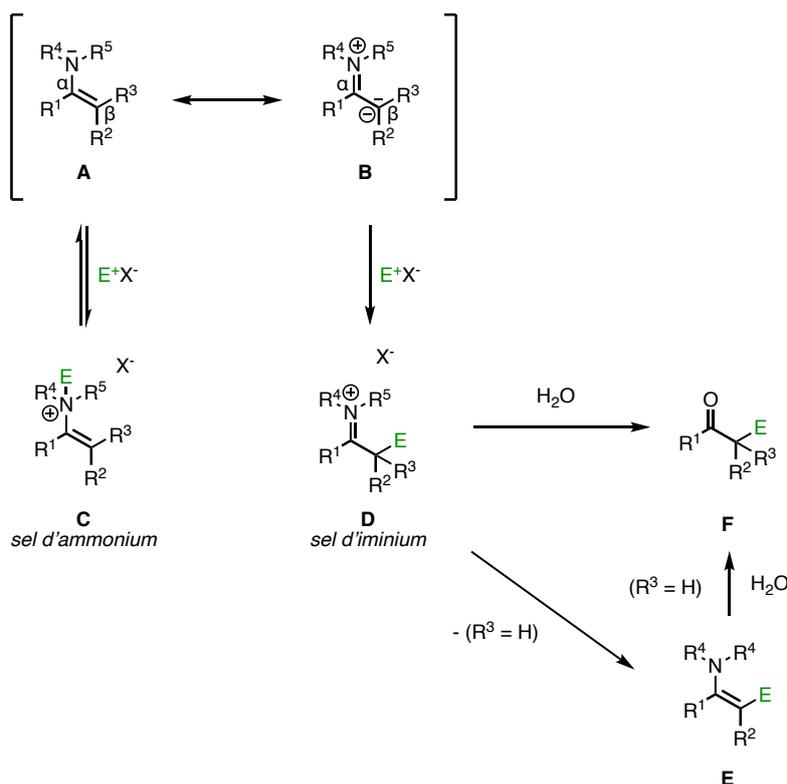


Schéma 2 : Réactivité d'énamines avec des électrophiles

Les énamines peuvent réagir avec un large spectre de réactifs électrophiles tels que par exemple des halogénures, des halogénures d'alkyle menant à des dérivés d'alkyle et des dérivés d'acyle menant à des cétones.^[9] Ainsi, les énamines peuvent aussi réagir par exemple avec des cétones par réaction d'aldolisation, avec des imines par réaction de type Mannich ou avec des accepteurs de Michael *via* une addition conjuguée afin d'obtenir des cétones très fonctionnalisées etc.

Lors des 50 dernières années, les chimistes ont pu montrer que les énamines étaient des synthons polyvalents et incontournables en chimie organique. En effet, ils sont très utilisés en organocatalyse pour la fonctionnalisation de composés carbonylés en tirant profit de la nature catalytique de leur formation. Depuis les années 2000,^[10] la catalyse asymétrique par une énamine a été développée conséquemment et est devenu un outil puissant pour la synthèse de nombreux composés naturels.^[11-18]

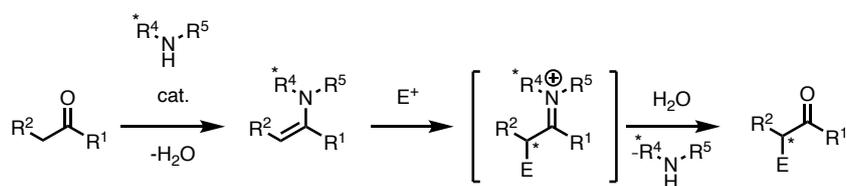
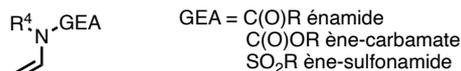


Schéma 3 : Structure générale d'une énamide/ Organocatalyse passant par un intermédiaire de type énamine

Par ailleurs, lorsqu'un des groupements portés par l'azote est remplacé par un groupement électroattracteur, comme un groupement acyle par exemple, on parle d'énamides qui sont comparativement moins riches que les énamines (Schéma 3). Le doublet non liant de l'azote peut, soit être conjugué avec le groupement carbonyle voisin par exemple, soit être appauvri par la présence d'un groupement exerçant un effet inductif attracteur comme un sulfonamide par exemple. Cela va mener à une baisse de la densité électronique sur la double liaison C=C, ce qui entraîne une nucléophilie amoindrie par rapport aux énamines correspondantes.^[19,20] En outre, les énamides font preuve d'une stabilité prononcée même lorsqu'ils sont substitués par un hydrogène. Ils se retrouvent notamment dans des produits naturels ou pharmaceutiques (Figure 2).^[21-24] Le motif énamide présent au sein de ces composés est très souvent impliqué dans leur activité biologique et leur mode d'action. Il a même été postulé qu'un mécanisme de protonation de l'énamide pourrait générer un ion *N*-acyliminium électrophile pouvant subir une attaque nucléophile enzymocatalysée et formant l'adduit conjugué responsable de l'activité de la molécule initiale.^[25]

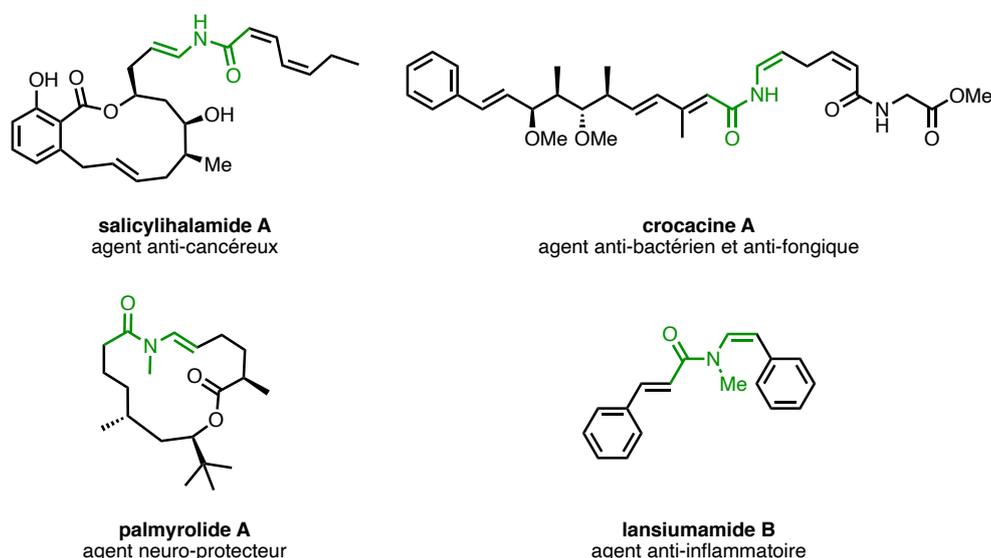


Figure 2 : Exemples d'énamides présents au sein de produits naturels et pharmaceutiques

b. Voies d'accès aux énamides et leur utilisation :

Depuis les années 90, une variété de méthodologies de synthèse a émergé permettant d'accéder simplement au motif énamide (Schéma 4).^[26-30] Comme la synthèse d'énamides hautement substitués de manière stéréocontrôlée constitue un défi majeur en synthèse organique, un grand nombre de voies d'accès à ces motifs ont déjà été développées. Il existe notamment les méthodologies par réarrangement de Curtius d'azotures d'acyles α,β -insaturés vers des isocyanates puis addition d'un réactif de grignard (Schéma 4, équation 1).^[31,32] Les énamides peuvent aussi être synthétisés par élimination (Schéma 4, équation 2),^[33-35] par condensation acido-catalysée entre un amide et un aldéhyde (Schéma 4, équation 3),^[36-38] par addition d'un réactif organométallique sur un nitrile suivi d'un piégeage de l'imine formée par un électrophile adapté (Schéma 4, équation 4),^[39-41] par acylation réductrice de cétoïmes (Schéma 4, équation 5),^[42-44] par réaction de Wittig sur des imides (Schéma 4, équation 6)^[45,46] ainsi que par oléfination de Peterson d'amidoalcools (Schéma 4, équation 7).^[47,48] Malheureusement ces méthodes donnent le plus souvent des rendements et des stéréosélectivités assez faibles et requièrent des conditions de réactions souvent drastiques. Des alternatives attrayantes ont été développées, comme la métallation d'ynamides^[49] et l'hydroamidation d'alcynes terminaux (Schéma 4, équation 8),^[50-52] mais ces méthodes ont une étendue de réaction limitée. Les réactions de métallation requièrent des amides tertiaires cycliques ou des carbamates en général, qui sont parfois difficiles à enlever et les hydroamidations sont limitées à la synthèse d'énamides 1,2-disubstitués. La méthodologie reposant sur la réaction de Heck pallado-catalysée entre un énamide non substitué et un bromure d'aryle^[53] ou un vinyltriflate/tosylate/mésylate^[54-56] nécessite une synthèse de l'énamide monosubstitué de départ et permet uniquement d'obtenir un énamide disubstitué. Dans le cadre de la synthèse totale de produits naturels incluant des énamides, la méthode de couplage catalysée au cuivre ou au palladium entre des amides et des halogénures ou triflates vinyliques représente le protocole général de synthèse des énamides (Schéma 4, équation 9).^[26,57-60] Mais cette voie d'accès présente également des limites. En effet, la synthèse des partenaires vinyliques ayant une géométrie bien définie, surtout dans le cas de systèmes acycliques hautement substitués, s'avère être compliquée.^[61] De plus, l'utilisation de conditions basiques, de températures élevées de réaction ainsi que d'un excès du partenaire de couplage sont nécessaires. Par ailleurs, bien que le couplage croisé catalysé au cuivre entre des espèces vinylboroniques et des amides requiert des conditions plus douces, l'étendue de substrats utilisables est plus restreinte et de nouveau permet uniquement la synthèse d'énamides 1,2-disubstitués (Schéma 4, équation 10).^[62,63] Une approche ancienne,^[64] mais qui a été modernisée récemment par l'équipe de Trost, est l'isomérisation douce catalysée au ruthénium de *N*-allylamides (Schéma 4, équation 11). Elle permet d'accéder à des énamides di-,tri- et tétrasubstitués géométriquement définis avec de très bons rendements tolérant de nombreux groupes fonctionnels comme des esters boroniques impensables dans des conditions de couplage de Goldberg.^[65] Les énamides secondaires issus d'un grand nombre de ces méthodologies peuvent facilement être convertis en énamides tertiaires par *N*-alkylation (Schéma 4, équation 12).^[66]

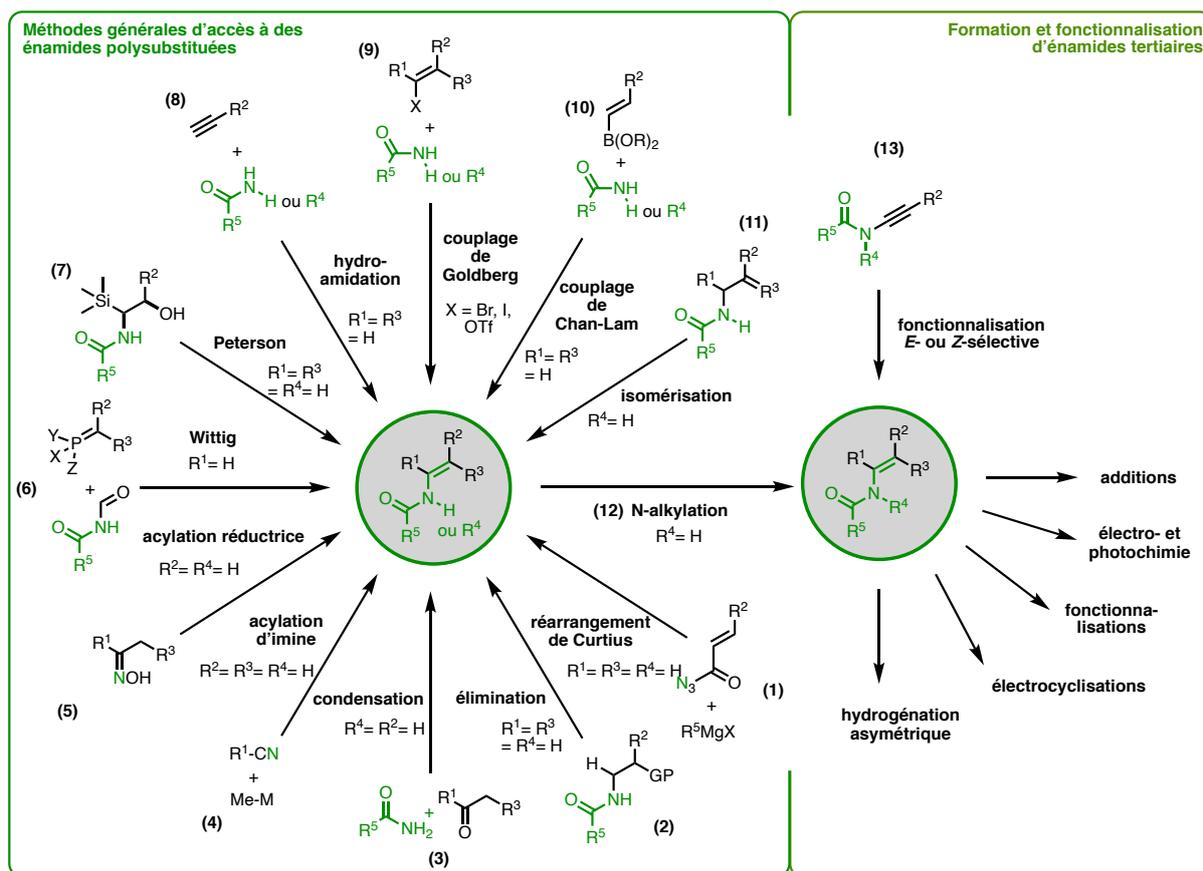


Schéma 4 : Synthèses communes d'énamides et d'ène-carbamates

Comme mentionné précédemment les énamides tertiaires peuvent également être obtenus par réaction impliquant les ynamides comme substrat de départ. En effet, différentes méthodologies de fonctionnalisation permettent d'obtenir des énamides hautement substitués avec une géométrie bien précise et n'impliquant pas uniquement des amides tertiaires cycliques^[38] mais aussi des amides tertiaires acycliques pouvant ensuite être déprotégés, convertis^[68] ou même servir de point de fonctionnalisation pour accéder à des molécules plus complexes (Schéma 4, équation 13).^[69]

Les énamides tertiaires sont des intermédiaires de synthèse qui ont attiré l'intérêt des chimistes organiciens au cours des dernières années car ils permettent des transformations très variées. De manière remarquable, leur réactivité peut être assez finement modulée par la nature du groupement électroattracteur présent sur l'atome d'azote. Les énamides peuvent être impliqués dans des réactions nucléophiles ainsi qu'électrophiles^[20,70], dans des réactions électro- ou photochimiques^[71,72]. Les énamides peuvent aussi subir des réactions de fonctionnalisation métallo-catalysée^[73,74] ainsi que des réactions péricycliques comme des électrocyclisations.^[29,75] Finalement, l'hydrogénation asymétrique^[73,76,77] d'énamides représente une méthodologie de synthèse d'amides originales avec des excès énantiomériques très élevés. En effet, cette approche est omniprésente au sein de l'industrie pharmaceutique ainsi que dans le domaine de la synthèse de composés biologiquement actifs.

2) Les acrylonitriles :

a. Propriétés des acrylonitriles :

Les alcènes substitués par un groupement nitrile sont appelés communément des acrylonitriles. La substitution d'un alcène par un groupement électroattracteur comme un nitrile mène à une forte polarisation de la double liaison les rendant particulièrement électrophiles en position β (Figure 3).

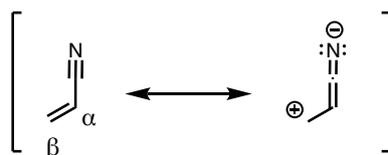


Figure 3 : Formes de résonance d'un acrylonitrile

Il existe plus de 30 produits pharmaceutiques contenant un groupement nitrile qui sont prescrits contre diverses pathologies et 20 produits additionnels en développement clinique. L'essor des agents contenant un tel groupement provient essentiellement des avancées dans l'étude structurale qui fournissent une entrevue précise des poches enzymatiques et donc de leur ligandation avec des petites molécules inhibitrices. Le groupement nitrile n'est pas fortement électrophile même en présence de nucléophiles libres de type glutathion, il est robuste et n'est pas immédiatement métabolisé dans le corps humain.^[78] Un relargage de cyanure n'a jamais été observé à partir d'une molécule contenant un nitrile aromatique ou fixé à un carbone complètement substitué. Dans le cas des acrylonitriles, l'époxydation suivie d'une ouverture de cycle peut libérer du cyanure, cependant, cette métabolisation s'opère rarement du fait de sa complexité synthétique. La probabilité d'une métabolisation impliquant d'autres sites est bien plus probable et laisse paraître que des produits pharmaceutiques contenant un motif acrylonitrile restent très intéressants. En effet, le cyanure représente l'équivalent d'une triple liaison polarisée de diamètre cylindrique de seulement 3.6 Å pour le système π ^[79], c'est-à-dire un huitième d'un groupement méthyle (comparaison des valeurs A). Ce dipôle, par son faible volume occupé le long de l'axe, peut effectuer des interactions polaires et accepter des liaisons hydrogènes dans des environnements très encombrés. Un nitrile agit comme un isostère d'un groupement carboxyle voire hydroxyle dans certain cas. Le motif structural acrylonitrile n'est pas seulement présent au sein de nombreux composés biologiques naturels^[80] mais se retrouve également comme fonction clé au sein de produits pharmaceutiques de synthèse^[78] comme par exemple la rilpivirine, qui est un inhibiteur de la transcriptase inverse employé dans le traitement de l'infection par le VIH,^[81] mais aussi l'entacapone qui est utilisé en combinaison avec le lévodopa et la carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson (Figure 4).^[82,83]

Les acrylonitriles trouvent aussi leur application dans le domaine des matériaux organiques.^[84-86] Le cyanoéthylène, nommé acrylonitrile par abus de langage, est le plus simple des acrylonitriles et le monomère de base pour la production de différents polymères comme par exemple les fibres acryliques, les caoutchoucs synthétiques et les fibres de carbone^[87].

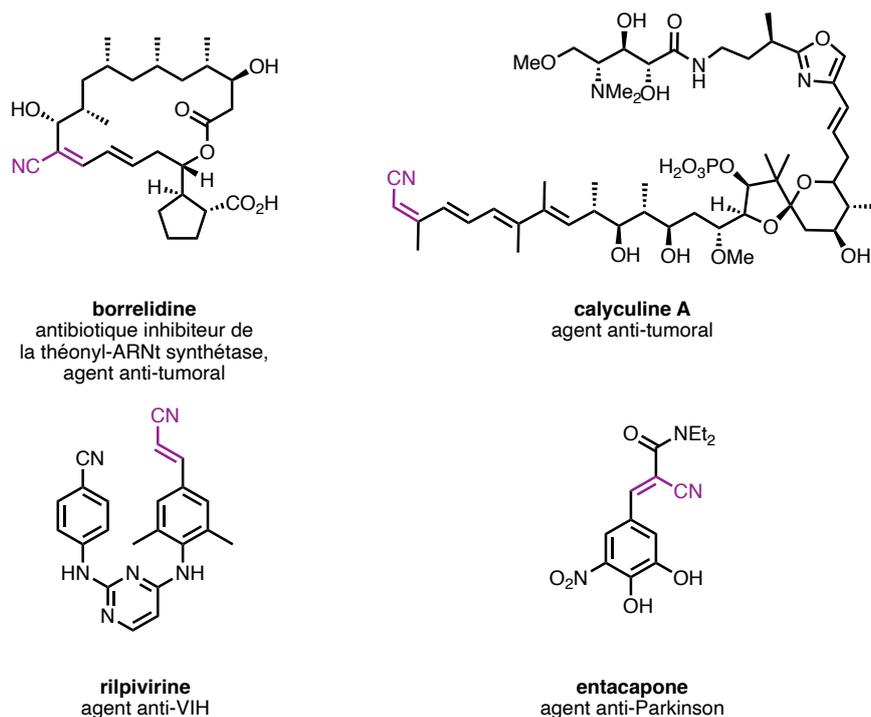


Figure 4 : Acrylonitriles contenus au sein de molécules naturelles (haut de la figure) et au sein de produits pharmaceutiques (bas de la figure) et leurs activités biologiques

b. Voies d'accès aux acrylonitriles :

Du fait de leur importance en chimie de synthèse ainsi qu'en chimie médicinale, les acrylonitriles ont attiré l'attention des chimistes organiciens et différentes méthodes synthétiques ont émergé lors des 20 dernières années.

Les méthodes standard pour la synthèse de ces composés sont basées sur la réaction de Wittig^[88–91]/Horner-Wadsworth-Emmons^[92,93] entre des aldehydes et des ylures de phosphore cyanés (Schéma 5, équation 1), la réaction de Peterson^[94–97] entre des aldehydes ou des cétones et des acétonitriles substitués α -silylés (Schéma 5, équation 2), mais aussi la condensation d'aldehydes et de cétones avec des acétonitriles α -substitués, dite de Knoevenagel (Schéma 5, équation 3).^[98–101] Toutefois, ces méthodes nécessitent l'utilisation d'une base forte que ce soit en quantité catalytique ou stoechiométrique pouvant mener à des réactions secondaires (condensation de nitriles, réaction d'aldolisation, etc.) abaissant les rendements et la tolérance aux groupements fonctionnels. De plus, les sélectivités *E/Z* sont souvent faibles. Des méthodes avec des réactifs et des catalyseurs alternatifs ont émergé pour favoriser la condensation d'aldehydes et de nitriles. Récemment, une méthode attrayante par couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène a permis, à partir d'alcools primaires ou secondaires cycliques et de nitriles α -substitués, d'accéder à des acrylonitriles respectivement trisubstitués de manière stéréosélective^[102,103] et tétrasubstitués de manière non stéréosélective^[104] avec de très bons rendements (Schéma 5, équation 5). En effet, lors de l'utilisation d'alcools secondaires dissymétriques, la sélectivité est difficile à contrôler.^[104,105] Ensuite, bien qu'assez efficaces en général, la déshydratation d'acrylamides^[106,107] et d'oximes (Schéma 5, équation 4)^[107,108] ou encore la méthode par cyanation allylique à partir d'azotures allyliques formés *in situ* (Schéma 5, équation 6)^[109,110]

ne permettent pas de synthétiser un large spectre d'acrylonitriles et la géométrie des produits est péniblement contrôlable.

Dans le but de mieux contrôler la stéréosélectivité de formation des acrylonitriles, de nombreux procédés catalytiques modernes ont été développés. Ils sont, pour la plupart, basés sur l'utilisation de métaux de transition. La réaction de couplage de Heck en présence de palladium entre le cyanoéthylène et les halogénures d'aryles^[111] ou les acides arylboroniques^[112] permet uniquement d'obtenir des cinnamonitriles avec des sélectivités modérées.

La méthode de cyanation douce par activation de liaison C(sp²)-H d'alcènes a d'abord été optimisée sur des alcènes portant un groupement directeur en présence de rhodium et d'un agent de cyanation électrophile peu toxique tel que le *N*-cyano-*N*-phényl-*p*-toluenesulfonamide (NCTS).^[113,114] Cette méthodologie a même pu être étendue aux alcènes en général supprimant l'utilisation d'un métal par combinaison entre le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) et le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]arène.^[115] Dans ces conditions, il a été possible de former des acrylonitriles 1,1- et 1,2-trisubstitués et tétrasubstitués avec des rendements élevés et de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 5, équation 7).

Une autre alternative attrayante est la cyanation métallo-catalysée d'halogénures vinyliques de type Rosenmund-von Braun en présence de palladium^[116,117] ou de cuivre^[118-120] et d'une source de cyanure nucléophile (Schéma 5, équation 8). L'accès aux acrylonitriles aryliques et aliphatiques polysubstitués se fait avec rétention complète de la configuration. Cependant cette méthode comprend aussi des désavantages, car les halogénures vinyliques substitués géométriquement définis sont coûteux et la réaction nécessite souvent des conditions assez drastiques. La cyanation oxydante d'alcènes catalysée par du cuivre a permis de synthétiser de nombreux acrylonitriles aryliques et aliphatiques disubstitués branchés, mais lors de la variation structurelle d'alcènes disubstitués utilisés comme produit de départ, il en résulte une faible stéréosélectivité des acrylonitriles trisubstitués obtenus.^[121]

Une approche directe pour la synthèse d'acrylonitriles sont les réactions d'hydro-, carbo- et hétérocyanation^[122] d'alcynes (Schéma 5, équation 9). L'hydrocyanation métallo-catalysée d'alcynes^[123] est assez ancienne mais présentait longtemps des limites quant à la régiosélectivité des produits obtenus.^[124-126] En 2017, l'équipe de Ritter est parvenu à développer une hydrocyanation d'alcynes terminaux en présence d'un catalyseur au rhodium permettant d'accéder pour la première fois à des acrylonitriles disubstitués linéaires de manière stéréosélective résultant d'une addition *anti*-Markovnikov d'HCN.^[127] En catalyse non métallique, l'hydrocyanation d'alcynes terminaux activés donne de faibles stéréosélectivités.^[128] La synthèse régiosélective d'acrylonitriles disubstitués branchés en présence d'un catalyseur au nickel et de cyanure de zinc^[129] a été établie puis améliorée par l'utilisation d'une source de cyanure non toxique comme la *N*-oxyde-4-cyanopyridine.^[122] Cependant l'hydrocyanation d'alcynes internes symétriques^[130,131] ou non^[132] a montré des limites en termes de stéréosélectivité.

La méthode de carbocyanation d'alcynes^[122,133,134] par clivage d'une liaison C-CN a essentiellement été développée par l'équipe de Hiyama et permis d'obtenir des acrylonitriles tétrasubstitués de manière efficace. Les acrylonitriles sont obtenus avec de bonnes stéréosélectivités dans la plupart des cas par aryl-^[135-139], allyl-^[140,141], alcynyl-^[142,143], alcényl-^[136,138], alkyl-^[144-146], par acyl-^[147,148] et par di-^[149,150] cyanation catalysées par du nickel ou, plus rarement, du palladium. À partir d'alcynes internes symétriques, des acrylonitriles tétrasubstitués sont obtenus de manière régio- et stéréosélective. Toutefois, dans le cas des

alcynes dissymétriques, c'est la régiosélectivité qui pose parfois un problème en fonction des substituants présents sur l'alcyne. À cette méthodologie s'ajoute les réactions d'hétérocyonation stéréosélectives d'alcynes^[151] et font preuve d'un potentiel élevé pour la synthèse d'acrylonitriles car elles permettent d'introduire un deuxième groupement fonctionnel en plus du nitrile. Des réactifs de type X-CN avec X = RR'R''Sj^[152-154], R₂B^[155-157], Bu₃Sn^[158], Me₃Ge^[159,160], RS^[161,162], RO^[163], RSe^[164], RR'N^[165-167], OTf^[168], Cl^[169], Br^[170] ou I^[171] ont été considérés. Ces produits substitués de type halogéno, OTf, R₂B et Bu₃Sn peuvent facilement être transformés par couplage croisé vers des acrylonitriles polysubstitués fonctionnalisés.

Ces protocoles catalytiques pour la synthèse d'acrylonitriles polysubstitués et géométriquement définis présentent tout de même des désavantages comme l'utilisation de réactifs coûteux et/ou toxiques et de métaux précieux ainsi que des conditions réactionnelles parfois drastiques ne permettant pas une grande tolérance fonctionnelle. La métathèse croisée représente une alternative élégante et prometteuse pour la préparation d'une large gamme d'acrylonitriles stéréochimiquement définis à partir de substrats simples. Le premier exemple fut la synthèse d'alcényles nitriles 1,2-disubstitués de géométrie Z catalysée par des complexes de molybdène publiée en 1995.^[172] Des protocoles basés sur une catalyse au ruthénium ont ensuite été développés, mais ne permettent pas d'obtenir des acrylonitriles avec des stéréosélectivités élevées.^[173,174] Enfin, en 2019, Schrock et Hoveyda développèrent une méthodologie de métathèse croisée à partir de complexes de molybdène fournissant une large variété d'acrylonitriles Z- ou E-disubstitués ainsi que trisubstitués de manière stéréosélective^[175] (Schéma 5, équation 10).

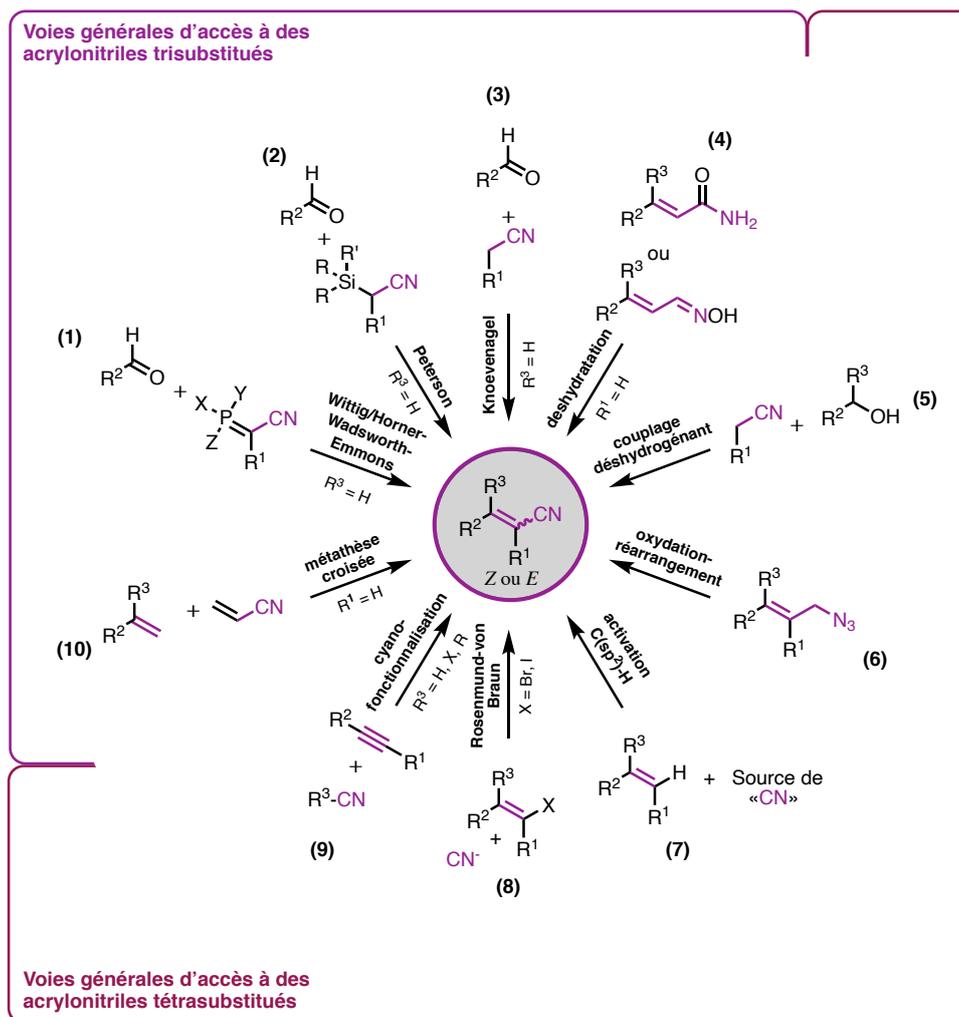


Schéma 5 : Méthodologies classiques de synthèse d'acrylonitriles

Cet inventaire de méthodologies de synthèse d'acrylonitriles est non-exhaustif, il rassemble les méthodes les plus répandues et efficaces permettant d'accéder à des acrylonitriles polysubstitués et géométriquement définis désirés à partir de réactifs usuels. Évidemment différentes autres stratégies de synthèse souvent moins générales^[176-183] ont été développées et permettent d'accéder à des acrylonitriles plus spécifiques.

c. Chimie des acrylonitriles :

Les acrylonitriles représentent des synthons très polyvalents en chimie organique du fait de leur « bis-électrophilie » qui permet des réactions sélectives au niveau de deux sites (Schéma 6) :

1. le groupement cyano est un précurseur clé pour la transformation en groupements fonctionnels tels que les cétones, les acides carboxyliques, les aldéhydes, les amines primaires, les amides ainsi que les structures cycliques azotées comme par exemple les tétrazoles^[79,184].

2. la position β de l'alcène, particulièrement polarisée,^[185] permet des réactions d'additions conjuguées nucléophiles^[186] comme par exemple la boration énantiosélective d'acrylonitriles^[187] ou encore l'addition d'oxa- et d'aza-Michael sur des acrylonitriles^[188]. De plus, des nitriles énantiopurs peuvent être obtenus par hydrogénation asymétrique d'acrylonitriles^[189,190].

L'accroissement du nombre de méthodologies de synthèse des acrylonitriles s'est logiquement accompagné de l'augmentation du nombre de réactions disponibles de post-fonctionnalisation de ses composés. Le couplage C-C réducteur d'acrylonitriles permet d'accéder à des composés cyanés α -fonctionnalisés.^[191]

Finalement, de par leur réactivité prononcée, les acrylonitriles sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique pour l'accès à des hétérocycles variés.^[192] La fonctionnalisation en γ d'acrylonitriles permet par exemple d'accéder à des dérivés de pyridine.^[193] Les acrylonitriles sont des diénophiles de choix pour de nombreuses réactions de cycloaddition. Un exemple récent de cette réactivité est la cycloaddition 1,3-dipolaire diastéréo- et énantiosélective d'iminoesters avec des acrylonitriles menant à des dérivés de pyrrolidine chiraux. Ces composés dont fait partie l'ETP 69 sont des analogues d'alcaloïdes d'epidithiodioxopiperazine ayant des activités anti-tumorales prometteuses.^[194-196]

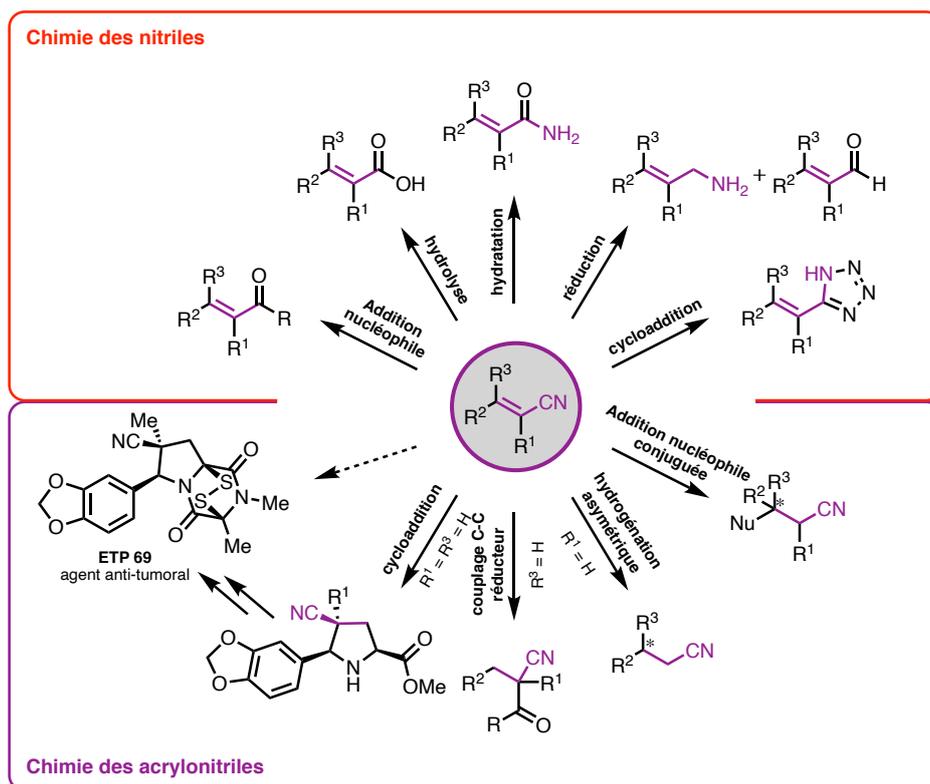


Schéma 6 : Applications de synthèse représentatives de la versatilité des acrylonitriles

II. Les cyanoénamines : une combinaison des fonctions énamine et acrylonitrile

La présence simultanée d'un groupement amino ainsi qu'un groupement cyano sur un alcène se nomme une cyanoénamine (Figure 4). Dans la littérature, ce nom n'a pas fait l'unanimité, ainsi ces composés sont également nommés des énaminoitriles ou encore des aminoacrylonitriles. Par définition, ce sont des énamines électro-déficientes ou encore des acrylonitriles électro-enrichis.

De plus, deux familles de cyanoénamines se distinguent suivant le positionnement des substituants sur l'alcène :

- les β -cyanoénamines, aussi nommées 3-aminoacrylonitriles, portant le substituant amino électro-donneur et le substituant cyano électro-attracteur sur des carbones adjacents, sont des alcènes ayant un caractère dit « *push-pull* » (donneur-accepteur).
- les α -cyanoénamines, aussi nommées 2-aminoacrylonitriles, portent les substituants amino électro-donneur (datif) et cyano électro-attracteur (captif) sur le même carbone (position géminal) et sont définis comme des énamines captodatives.

Ces deux types de cyanoénamines sont deux classes de composés très différentes présentant des propriétés chimiques caractéristiques du positionnement de ces deux groupements sur l'alcène. Chacun de ces composés présente des réactivités variées et trouvent un grand nombre d'applications en synthèse organique. Ils servent notamment de motifs de choix dans la formation d'hétérocycles pouvant être biologiquement actifs.

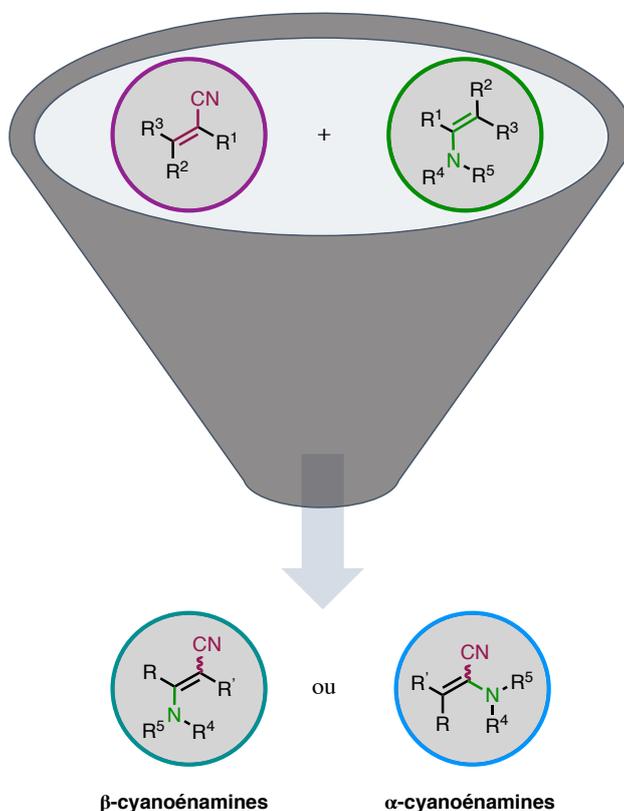


Figure 4 : Les cyanoénamines, une combinaison entre une énamine et un acrylonitrile

1) Les β -cyanoénamines :

a. Généralités :

Les β -cyanoénamines sont des énamines stabilisées par le groupement cyano placé sur le carbone en β . Ainsi des cyanoénamines ayant un atome d'azote décoré par des atomes d'hydrogènes sont tout à fait stables face à l'hydrolyse acide contrairement au cas des énamines simples. Cette particularité vient de la délocalisation des électrons pi de l'alcène du groupement azoté électro-donneur vers le groupement cyano électro-attracteur, dit système « *push-pull* ». Ces β -cyanoénamines peuvent s'écrire sous la forme de trois structures hybrides de résonance mettant en avant les caractères nucléophiles et électrophiles des différentes positions (Figure 5).^[197,198]

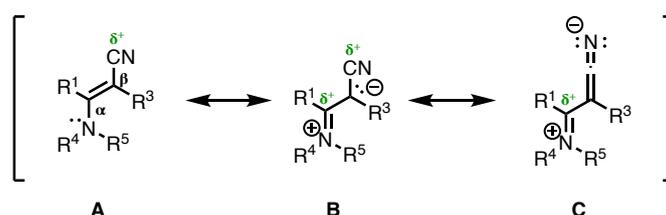


Figure 5 : Formes de résonance d'une β -cyanoénamine

Les β -cyanoénamines existent sous forme de deux stéréoisomères, sachant que la forme *Z* est plus stable que la forme de l'isomère *E* lorsque l'un des deux substituants portés par l'azote est un atome d'hydrogène. Dans ce cas, la stabilisation est attribuée à une liaison hydrogène au sein de la conformation *Z*.^[197,199,200] Sinon, la stéréochimie des cyanoénamines observées sera moins prédictible et dépendra de la substitution ainsi que de la méthode de préparation de celles-ci.

De par son rôle incontournable en chimie prébiotique ainsi que son utilisation croissante de nos jours en industrie, le diamonomaléonitrile (DAMN) a attiré très tôt l'attention de la communauté des chimistes organiciens.^[201–204] Il représente une des cyanoénamines les plus simples et polyvalentes permettant la synthèse d'un grand nombre d'hétérocycles comme par exemple les pyrimidines, les purines, les imidazoles, etc.^[205] Depuis, les β -cyanoénamines ont trouvé leur application en chimie des polymères sous forme de polyénamionitriles (PEAN) thermiquement stables.^[206–209] Les β -cyanoénamines sont aussi des éléments constitutifs de produits naturels et pharmaceutiques biologiquement actifs. La nudiflorine,^[210] dérivée du nicotinamide, ainsi que de la toyocamycine^[211,212] sont des produits issus de la nature incluant le motif β -cyanoénamino. Ce dernier est même utilisé comme antibiotique.^[213] Le KH-CB19 de conformation *E*, vendu par l'entreprise allemande Merck est un puissant inhibiteur hautement sélectif de kinases CLK1 et CLK4 et des kinases de type CDC2.^[214] L'EPC2407, aussi nommé la crolibuline, est un médicament anticancéreux ayant une activité de perturbation vasculaire tumorale (Figure 6).^[215]

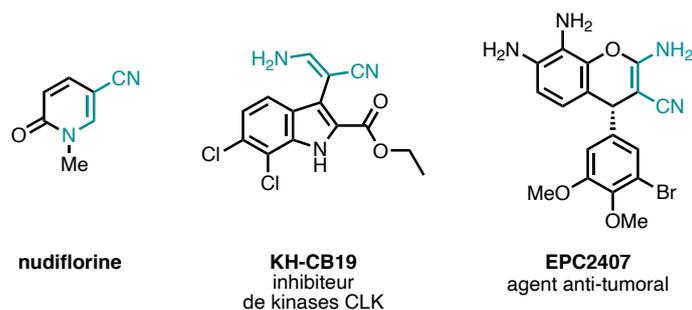


Figure 6 : Les β -cyanoénamines présentes au sein de produits naturels et pharmaceutiques d'intérêt

b. Méthodes de synthèse des β -cyanoénamines :

Les β -cyanoénamines ont fait l'objet d'un grand nombre de revues axées essentiellement sur leur réactivité et utilité pour la synthèse d'hétérocycles d'intérêt et moins sur les méthodologies pour accéder à ces synthons.^[198,216–218] Au cours des dernières années, des méthodes ont été développées afin de compléter celles plus anciennes permettant d'obtenir des β -cyanoénamines acycliques géométriquement définies de manière efficace et à bas coût que ce soit au laboratoire ou en industrie.

Traditionnellement, les β -cyanoénamines ont été synthétisées par condensation à haute température de formamide avec de l'arylformylacétonitrile^[219,220] ou plus simplement entre de l'ammoniaque^[221] ou une amine^[222] et une α -cyanocétone (Schéma 7, équation 1). De plus, la mise en présence d'amines et d'acétonitriles activés mène à la synthèse de β -cyanoénamines en présence d'orthoformate de trialkyle à haute température (Schéma 7, équation 2).^[223,224] Afin d'élargir l'étendue de cette réaction, une méthodologie par déshydrogénation, β -amination et redéshydrogénation pallado-catalysée de nitriles saturés a d'abord été développée (Schéma 7, équation 3).^[225] De plus, la réaction de condensation de nitriles activés avec des isocyanures catalysée au cuivre a permis de synthétiser une vaste gamme de *N*-aryl et *N*-alkyl- β -cyanoénamines de géométrie *Z* avec des conditions réactionnelles douces *via* un intermédiaire imidoyle cuivré (Schéma 7, équation 4).^[226] Une méthodologie permettant de fournir des *N*-benzyl- β -cyanoénamines de même géométrie est la transformation d'acrylonitriles disubstitués linéaires et d'azotures α -substitués catalysée par du triflate de scandium (Schéma 7, équation 5).^[227] Par opposition à cette dernière réaction, l'aminocyanation stéréosélective d'alcynes terminaux catalysée par de l'argent en présence de *N*-isocyanoinotriphénylphosphorane a permis d'accéder à des β -cyanoénamines trisubstituées de géométrie *Z* avec une régiosélectivité totalement inversée (Schéma 7, équation 6).^[166] Cependant ces méthodes utilisent le plus souvent des conditions assez drastiques ou des métaux et ne permettent d'obtenir uniquement des β -cyanoénamines aryliques trisubstituées de géométrie *Z*, c'est-à-dire avec les groupements amino et cyano du même côté de la double liaison.

Une des approches les plus anciennes et remontant à la fin du XIX^{ème} siècle est la dimérisation de nitriles et spécifiquement d'acétonitriles à partir de l'utilisation de sodium métal pour la synthèse de β -cyanoénamines^[228–233]. Le traitement d'acétonitrile avec du sodium donne quantitativement le β -aminocrotononitrile.^[197,234–236] Plus d'un demi-siècle plus tard, un mécanisme radicalaire pour cette réaction a été proposé^[197] mais semble peu probable. La condensation de nitriles reposerait plutôt sur la formation d'un carbanion stabilisé par l'ion sodium. Par ailleurs, une synthèse stéréosélective par voie électrochimique de β -

cyanoénamines tétrasubstituées a été décrite et se déroule *via* la fonctionnalisation oxydante de la liaison C(sp³)-H de l'acétonitrile avec des thiols aromatiques et aliphatiques (Schéma 7, équation 7).^[237] Dans le but d'accéder à une large gamme de β-cyanoénamines polysubstituées, la condensation croisée de nitriles en présence d'une base développée par Thorpe dès le début du XX^{ème} siècle^[238] découle des premiers travaux cités au-dessus à partir de sodium. En effet, lorsqu'une base forte est employée, l'hydrogène en α d'un nitrile est facilement déprotoné car acide. Le carbanion hybridé sp³ est stabilisé par conjugaison avec le groupement cyano et capable d'agir comme un nucléophile et de se condenser sur un deuxième nitrile. L'imine formée tend à se réarranger en énamine stable, ce qui va déplacer l'équilibre vers la formation de la β-cyanoénamine correspondante.^[239,240] Au cours des dernières décennies, cette méthode employant une base forte en quantité stoechiométrique a été reconsidérée et optimisée pour accéder à un grand nombre de β-cyanoénamines tétrasubstituées (Schéma 7, équation 8). La sélectivité de cette réaction de condensation croisée à partir de nitriles aliphatiques et de nitriles aromatiques voire aliphatiques dépend fortement des conditions réactionnelles^[241] et tend à former des cyanoénamines minimisant les effets stériques^[242,243].

Les travaux récents du groupe de Huang sur la condensation croisée de nitriles ont montré que sous contrôle cinétique à 40 °C^[244], les β-cyanoénamines de géométrie *Z* sont favorisées et cela peut s'expliquer par la stabilisation de la structure par des liaisons hydrogène intramoléculaires entre le nitrile et le groupement aminé.^[242] Lorsque la même réaction est réalisée à 120 °C^[245], les β-cyanoénamines obtenues sont de configuration *E*, occasionnant le moins de congestion stérique au sein de la structure. Sachant que cette réaction de condensation nécessite des conditions fortement basiques, une courte méthodologie neutre en présence d'un catalyseur à base d'iridium passant par un nitrile α-métallé s'avère être une alternative intéressante.^[246] Cette dernière méthodologie de synthèse de β-cyanoénamines acycliques par condensation de nitriles présente bien évidemment aussi des désavantages comme la tolérance limitée de la réaction aux groupements fonctionnels ainsi que la limitation du choix des nitriles à condenser. Il existe évidemment d'autres méthodologies permettant d'accéder à des composés acycliques comme par exemple la réaction de Wittig entre un *N*-formylakylamide et un ylure de cyanométhyltriphenylphosphonium.^[247] Des méthodologies par couplage croisé entre un amide et un bromoacrylonitrile^[248] et par réarrangement d'hydrazones de propynal catalysé par du cuivre^[249] existent également mais sont moins répandues et moins polyvalentes.

Les travaux de Thorpe^[238,250] puis la modification des conditions réactionnelles (base soluble en milieu dilué) apportée par Ziegler^[251] ont permis d'établir une méthode de condensation fournissant efficacement des β-cyanoénamines cycliques (Schéma 7, équation 9). Cette réaction de Thorpe-Ziegler opère par la cyclisation intramoléculaire de dinitriles aliphatiques en présence d'une quantité initialement catalytique en base.^[239] La cyclisation de chlorométhyle *p*-tolylsulfoxyde avec du cyanométhyle de lithium en excès pour la synthèse de β-cyanoénamines de type cyclopentadiènes^[252,253] repose par exemple sur une étape de condensation de Thorpe-Ziegler.

D'autres méthodes douces de formation de β-cyanoénamines cycliques à partir de malononitrile comme source d'azote sont la condensation de Gewald^[254-256] avec une cétone en présence de soufre élémentaire et d'une base faible ainsi que le processus domino d'élargissement de cycle à partir d'un cyclopropane donneur-accepteur catalysée par un acide de Lewis en présence d'une base forte (Schéma 7, équations 10 et 11).^[257,258] Évidemment

d'autres réactions de formation de β -cyanoémines cycliques existent mais sont moins générales. Elles peuvent être considérées en fonction de la structure cyclique finale souhaitée.^[218]

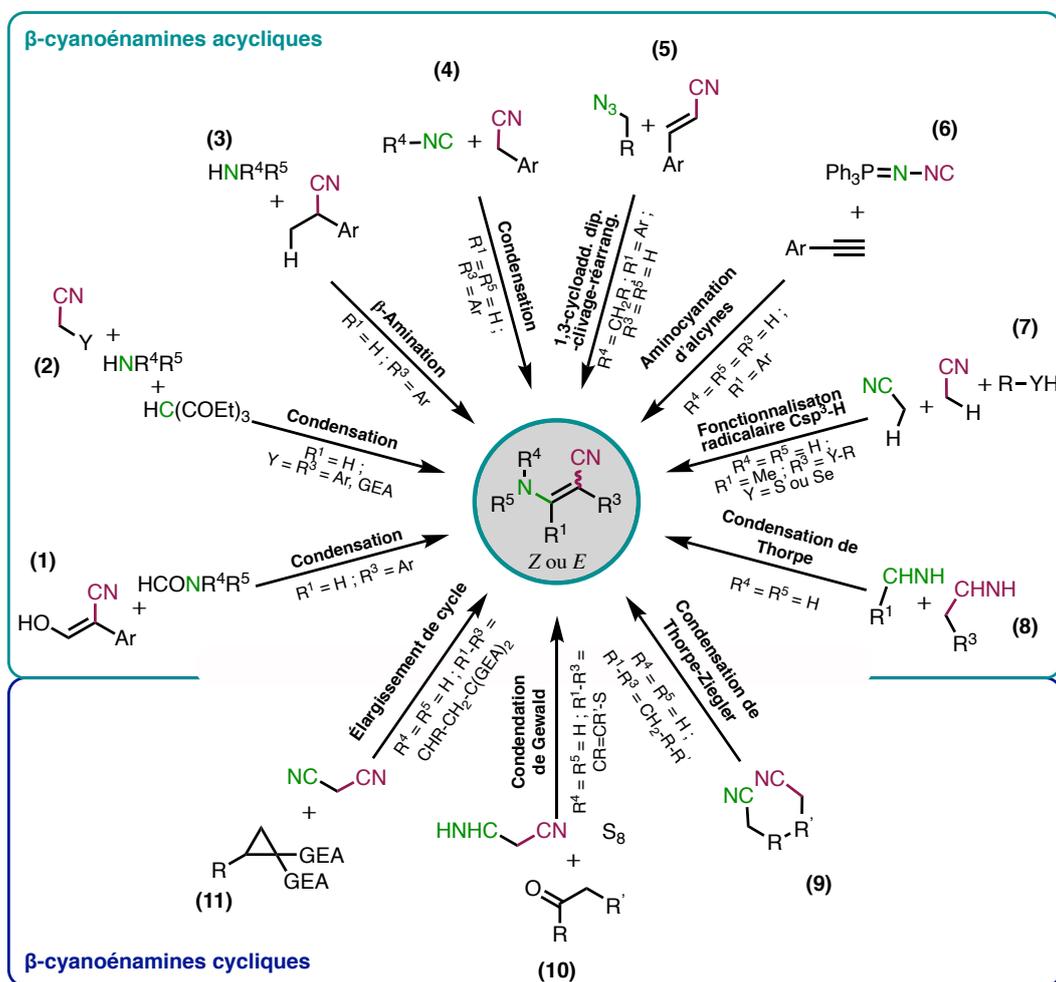


Schéma 7 : Voies d'accès principales de synthèse de β -cyanoémines

c. Réactivité des β -cyanoémines et utilisation en synthèse organique pour la synthèse d'hétérocycles :

Les β -cyanoémines sont des synthons polyfonctionnels ambivalents présentant aussi bien des propriétés électrophiles que nucléophiles. Les positions électrophiles typiques sont celles en position C-1 et en C-3 suivant un ordre de réactivité tel que C-1 > C-3 (Figure 7).

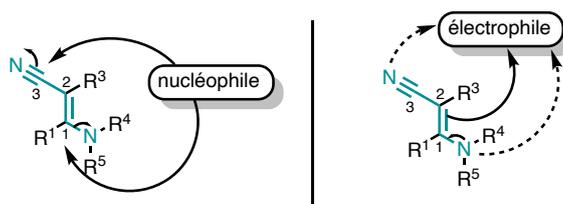


Figure 7 : Réactivité des β -cyanoémines vis-à-vis de nucléophiles et d'électrophiles

En prenant avantage de cette réactivité prononcée en C-1, il est possible de substituer le groupement azoté par un nucléophile de type carboné^[259] ou azoté^[260,261] sans affecter le reste de la molécule (Schéma 8). Cette réaction est catalysée en milieu acide et procède *via* un mécanisme d'addition-élimination.

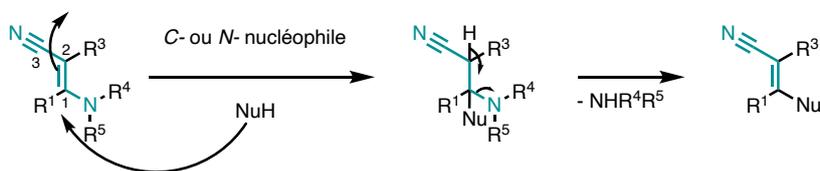


Schéma 8 : Réaction de β -cyanoénamines avec un mononucléophile

L'utilisation de dinucléophiles va conduire de manière générale à une séquence réactionnelle de type double attaque cyclisante en 3 étapes : 1/ addition de type Michael ; 2/ attaque nucléophile sur le groupement cyano ; 3/ β -élimination de l'azote de la cyanoénamine (généralement pour aromatiser le produit obtenu) (Schéma 9). Ainsi, l'utilisation d'hydrazine comme dinucléophile permet de former des amino-pyrazoles^[223,262,263] et celle de l'hydroxylamine conduit à des amino-isoxazoles.^[264,265] Selon la même stratégie, les dinucléophiles de type 1,2-diaminobenzène vont donner accès à la famille des diazépines.^[266,267] De plus, ce mécanisme d'addition-élimination peut donner lieu à la formation de pyrimidines par installation de l'amidine en C-1 suivi de l'attaque nucléophile cyclisante de l'imine sur le nitrile de la cyanoénamine de départ (schéma 9).^[268] Par ailleurs, ces pyrimidines sont également faciles d'accès à partir d'imines en équilibre acido-basique avec la β -cyanoénamine correspondante en conditions basiques. L'imine peut directement attaquer un nitrile aromatique ou aliphatique, suivi d'une réaction de cycloaddition intramoléculaire sur le nitrile de la β -cyanoénamine.^[244,245,269]

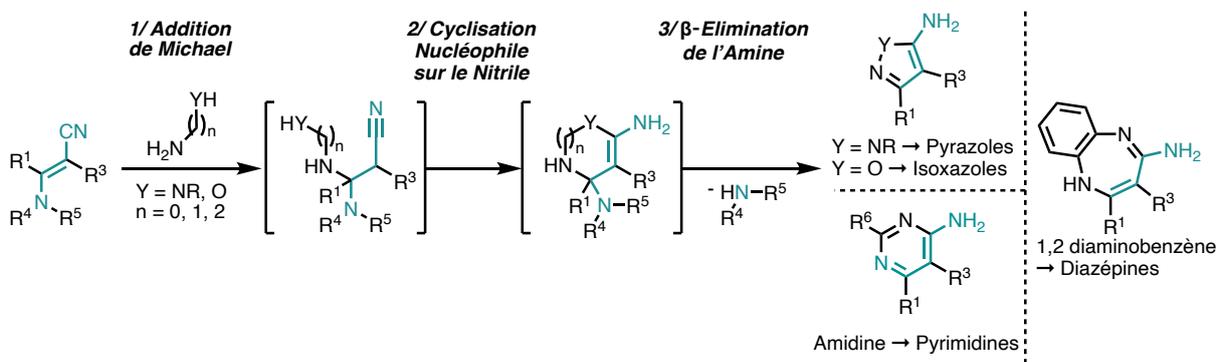


Schéma 9 : Réaction de β -cyanoénamines avec des dinucléophiles

Lorsqu'un α -aminoamide de Weinreb réagit par addition-élimination avec une β -cyanoénamine, un *N*-méthoxy-*N*-méthyl- α -énamino-carboxyamide est formé. Celui-ci est ensuite attaqué par une espèce organométallique lithiée ou magnésienne en excès pour former la cétone correspondante. L'attaque du nitrile est évitée par désactivation *via* la formation d'un anion conjugué sur toute la cyanoénamine.^[261] L'attaque nucléophile cyclisante de l'énamine sur le carbonyle suivi de l'élimination d'eau permet d'accéder à des pyrroles par analogie avec la synthèse du pyrrole de Paal-Knorr (Schéma 10).

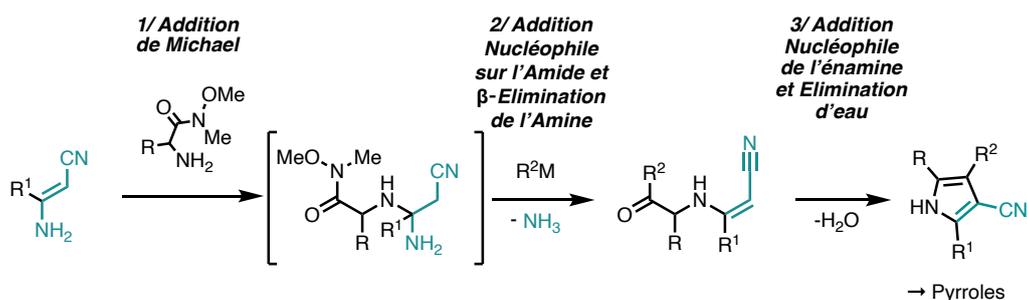


Schéma 10 : Formation de pyrroles à partir de β -cyanoénamines

D'un autre côté, les β -cyanoénamines peuvent mener à des hétérocycles en tirant avantage de leur caractère C -2, N -dinucléophile dû au groupement énamino (schéma 8). En effet, lorsqu'une β -cyanoénamine trisubstituée est mise en présence d'un alcool propargylique et d'un oxydant, une cycloaddition de Bohlmann-Rahtz permet d'accéder à des squelettes de type pyridine^[270,271]. La première étape est une addition conjuguée de Michael sur le propiolate formant la cétone $2E$ - $4E$ - $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturée par transfert de proton. Le chauffage élevé de cet intermédiaire facilite l'isomérisation E/Z nécessaire à la cyclisation de l'énamine sur la cétone, formant la pyridine par déshydratation et aromatisation successives (Schéma 11).

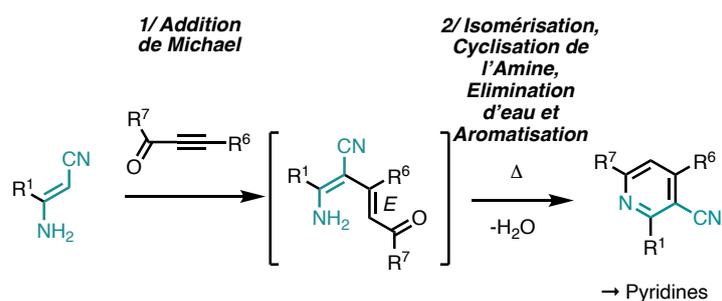


Schéma 11 : Formation de pyridines à partir de β -cyanoénamines

Des pyrrolinones peuvent être facilement obtenues par aminolyse de l'énamine par une acylimine^[272] ou un anhydride maléique^[273] suivie d'une cyclisation par addition conjuguée de Michael (Schéma 12).

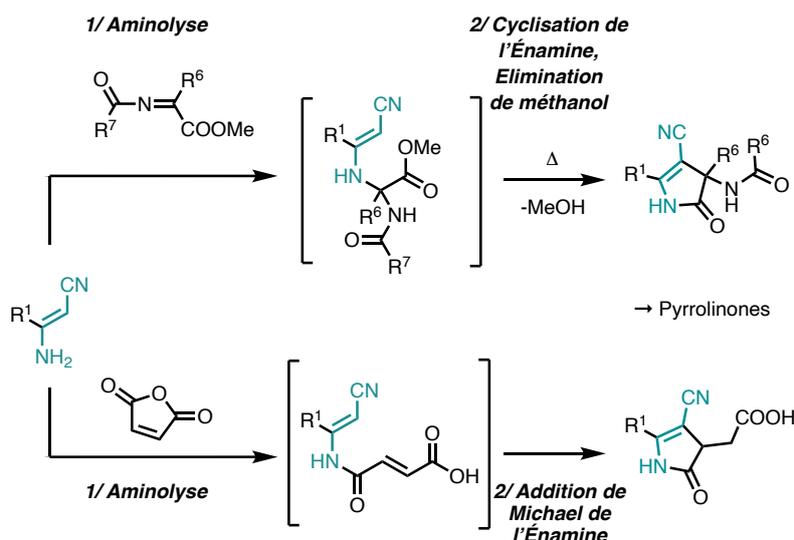


Schéma 12 : Formation de pyrrolinones à partir de β -cyanoénamines

De plus, des β -cyanodiénamines, comme le diaminomaleonitrile par exemple, fournissent un carboximide en présence d'un orthoester comme l'orthoformate d'éthyle,^[274,275] qui par addition nucléophile du second groupement azoté génèrent des imidazoles (Schéma 13).

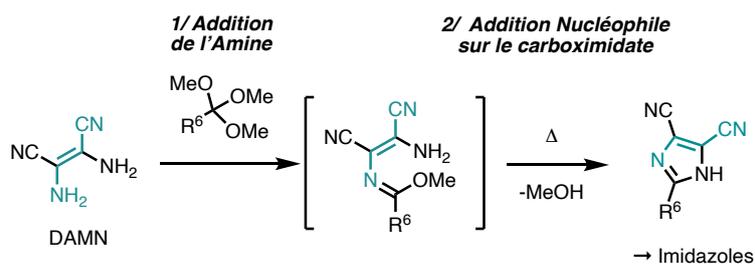


Schéma 13 : Formation d'imidazoles à partir de DAMN

Les β -dicyanoénamines peuvent également être les précurseurs d'isothiazoles. Une voie d'accès rapide est l'oxydation de β -thioamidoénamines, formées antérieurement par la thionolyse du nitrile (Schéma 14).^[221,276]

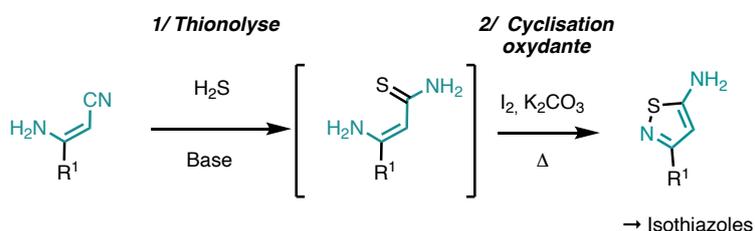


Schéma 14 : Formation d'isothiazoles à partir de β -cyanoénamines

Finalement, les β -cyanoénamines sont des synthons extrêmement polyvalents et sont des intermédiaires privilégiés pour la synthèse d'un grand nombre d'hétérocycles différents^[218] présentant dans la majorité des cas des possibilités de formation de molécules bien plus complexes aux propriétés biologiques démontrées (Schéma 15).^[280]

Comportement diélectrophile

Comportement dinucléophile

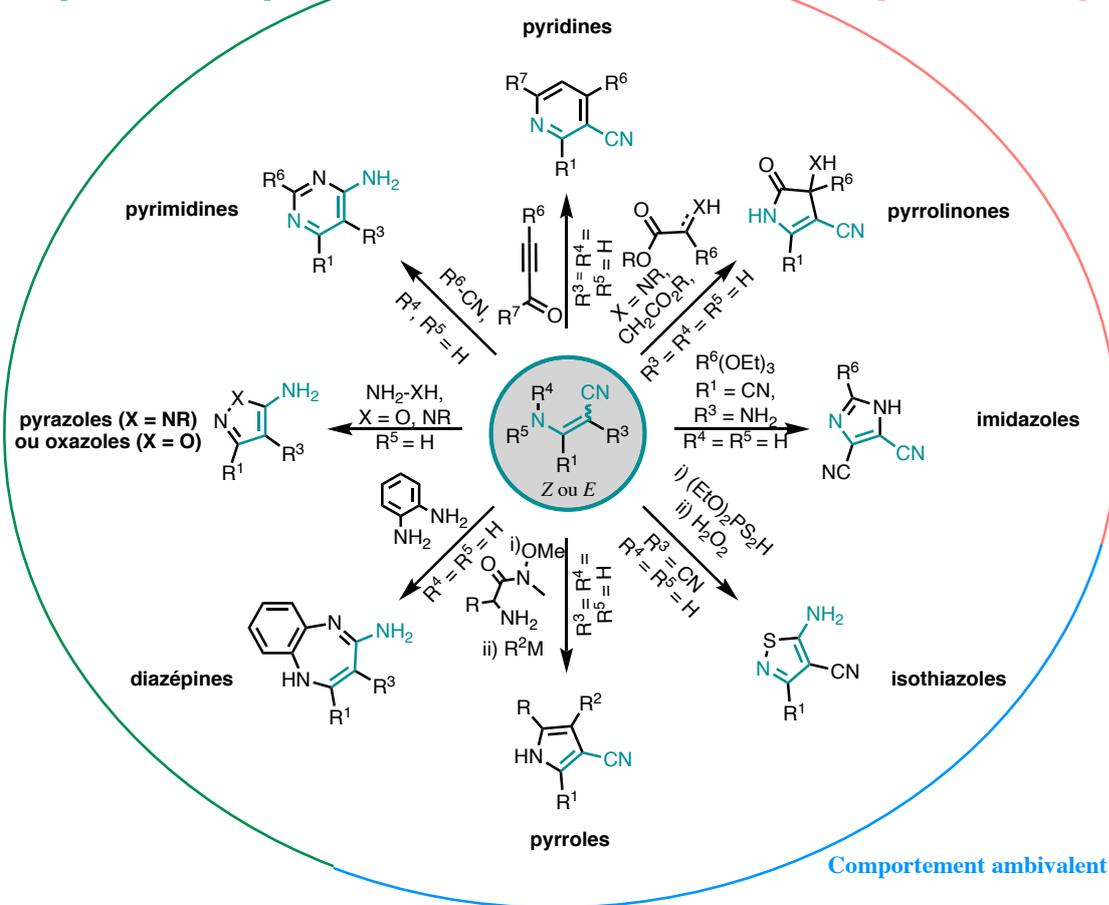


Schéma 15 : Récapitulatif des voies de synthèse de divers hétérocycles à partir de β -cyanoénamines.

2) Les α -cyanoénamines :

a. Généralités :

Les α -cyanoénamines sont des oléfines fonctionnalisées provenant de la superposition d'un fragment structural d'énamine et un fragment acrylonitrile. Cet alcène contient un atome de carbone sp^2 substitué par un groupement électroattracteur (le nitrile) et par un groupement électrodonneur (l'azote) en position géminale. Ce type de motif est appelé un aminoalcène captodatif, c'est-à-dire qu'il en découle trois formes de résonance permettant d'expliquer les différentes réactivités de ces composés (Figure 8).

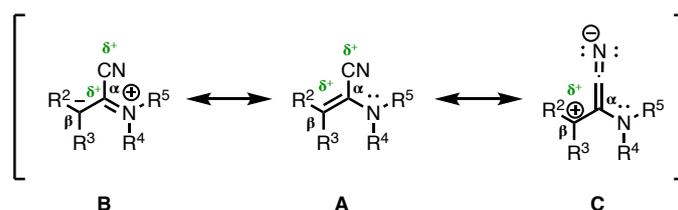


Figure 8 : Formes de résonance d'une α -cyanoénamine

La nature des substituants décorant l' α -cyanoénamine entre en compte dans la compétition entre les fonctions d'énamine et d'acrylonitrile de ces aminoalcènes captodatifs. Il est possible de finement jouer sur le caractère d'énamine d'une α -cyanoénamine en modulant la richesse électronique de l'azote. Lorsque l'atome d'azote est substitué par des groupements alkyles par exemple, la conjugaison p,π entre l'atome d'azote et l'oléfine domine sur la conjugaison π,π entre l'oléfine et le nitrile. Quand l'atome d'azote possède des substituants impliquant une délocalisation du doublet non-liant, le caractère d'énamine est altéré au profit du caractère d'acrylonitrile. L'autre facteur pouvant influencer sur la polarisation de la double liaison et donc sur un caractère plus prononcé d'une des deux fonctions décorant l'alcène est la substitution alcénique en R^2 et/ou en R^3 . En effet, dans le cas d'une substitution de type aromatique en R^3 , la conjugaison π,π s'accompagne simultanément par une baisse de la conjugaison p,π entre l'azote et la double liaison et de ce fait mène à un caractère d'acrylonitrile plus prononcé. Suivant leur décoration, ces intermédiaires se situent entre des énamines non substituées et des nitriles α,β -insaturés, exhibant une réactivité duale aussi bien envers des nucléophiles que des électrophiles.

Bien que le motif α -cyanoénamino semble être un synthon polyvalent, il est très peu représenté au sein des produits pharmaceutiques alors que la proximité de groupements électroattracteur et électrodonneur peut s'avérer être intéressante quant à l'affinité du composé au sein de poches enzymatiques. En effet, un exemple représentatif est le Luliconazole, qui été développé et commercialisé au Japon pour le traitement d'infections fongiques de la peau communément appelées le pied d'athlète (Figure 9).^[278] Cette α -cyanoénamine acyclique inhibe la lanostérol 14α -déméthylase des dermatophytes. Des études de « docking » moléculaire ont révélé que ce médicament s'y liait étroitement par deux interactions : une liaison hydrogène du nitrile à un résidu Cys 470 du récepteur et un empilement π -hydrophobe entre le noyau dichlorobenzyle et l'enzyme.^[279] De plus, la Nivaldipine, qui est un inhibiteur de canaux calciques, est utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'occlusion chronique de l'artère majeure cérébrale^[280,281] et a donné des essais encourageants dans le ralentissement de la maladie de Parkinson.^[282] Actuellement en

tests cliniques pour le traitement de tumeurs solides, la pyridone FT-2102 a démontré être un inhibiteur hautement sélectif d'isocitrates déshydrogénase (IDH) de type 1 mutés.^[283] La conception basée sur la structure a permis de montrer que le nitrile et le carbonyle, tous les deux placés en α de part et d'autre de l'azote, effectuent des liaisons hydrogène et sont donc essentiels à l'amarrage au sein de la poche enzymatique. Le groupement énamino/amido est le groupement le plus adéquat pour s'insérer dans une petite cavité hydrophobe et peut augmenter la solubilité du produit.

Le motif acrylonitrile est très répandu de par son affinité envers de nombreuses cibles réceptrices. Combiné au motif d'énamide, les molécules peuvent adopter des conformations privilégiées au sein de poches enzymatiques et la décoration de l'azote peut moduler d'autres facteurs essentiels en pharmacologie comme la solubilité et la stabilité du composé.

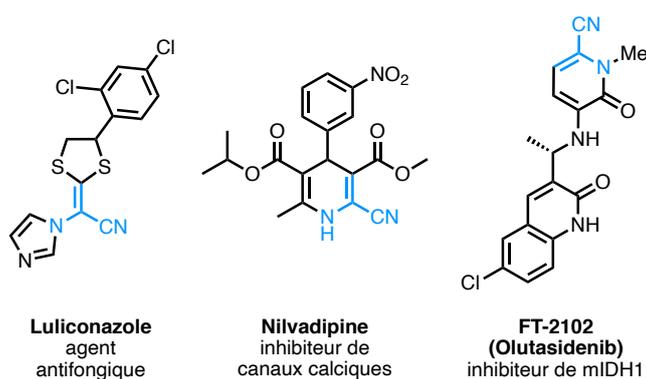


Figure 9 : Les α -cyanoénamines présentes au sein de produits pharmaceutiques d'intérêt

Il existe qu'un nombre limité d' α -cyanoénamines acycliques biologiquement actives. Ce phénomène est lié au fait qu'il existe un manque crucial de méthodologies efficaces et générales permettant d'accéder à de telles structures à l'heure actuelle en chimie de synthèse. En outre, ces composés profitent d'une réactivité originale, permettant de substrats de départ pour la synthèse d'hétérocycles détenant des propriétés biologiques remarquables.

b. Méthodes de synthèse des α -cyanoénamines :

Peu de méthodologies représentatives de synthèse d' α -cyanoénamines existaient avant le début des années 70.^[284,285] C'est au courant des années 70 et au début des années 80 que les premières méthodologies décrivant la synthèse et l'utilisation de cette classe d'énamines sont apparues avec les études réalisées par les groupes de Ghosez, d'Albrecht et de De Kimpe.

1. À partir d'aminoalcènes :

a) Addition de cyanure sur un aminoalcène :

En 1975, l'équipe de Ghosez a publié la première méthode générale et efficace pour la synthèse d' α -cyanoénamines tri- et tétrasubstituées basée sur la substitution nucléophile de l'atome d'halogène des α -chloroénamines substituées en β par l'ion cyanure^[286]. Les chloro-*N,N*-2-triméthylpropénylamines sont formées à partir des amides tertiaires correspondants en présence d'un agent chlorant tel que le phosgène et d'acide chlorhydrique pour générer le

sel de chloroiminium et d'une étape d'élimination d'HCl par action de triéthylamine. Un reflux prolongé de 1-chloro-1-(diméthylamino)alcènes en présence de cyanure de potassium dans l'acétonitrile ou de cyanure de zinc dans le chloroforme permet de générer des α -*N,N*-diméthylcyanoénamines avec de bons rendements (les sels de zinc(II) joue ici le rôle d'acide de Lewis pour l'activation des énamines peu électrophiles). Malheureusement, les α -chloroénamines mono- et non substituées en β n'étant pas très stables en conditions basiques, le sel de chloroiminium intermédiaire a été traité *in situ* avec du cyanure de zinc au reflux du chloroforme, puis avec de la triéthylamine à température ambiante pour donner des α -cyanoénamines trisubstituées (schéma 10). Cette dernière procédure consiste en une suite de 4 étapes sans purification permettant de générer une large gamme de cyanonénamines. Au-delà de l'emploi de réactifs toxiques, cette méthodologie ne permet pas non plus de contrôler la géométrie de la double liaison.

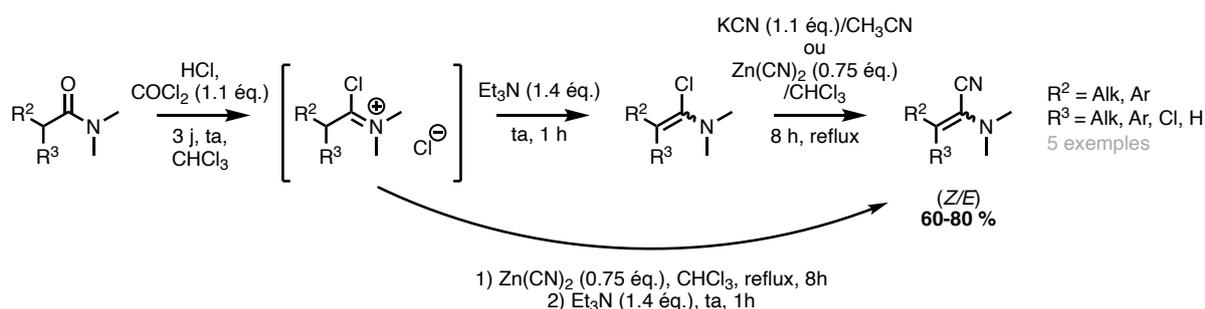


Schéma 16 : Synthèse d' α -cyanoénamines par activation d'amides

b) Addition de bromure de cyanogène :

Une méthodologie simple en un pot a été décrite par Ahlbrecht en 1977, dans laquelle le bromure de cyanogène s'additionne sur une énamine pour donner les aminonitriles bromés^[287]. Par élimination de bromure d'hydrogène sous action d'un excès de triéthylamine, il leur a été possible d'isoler des α -cyanoénamines substituées de manière assez variée mais sans contrôle de la géométrie de la double liaison après 12 à 48 heures. Quelques années plus tard cette méthodologie a été améliorée par De Kimpe en employant du méthanolate de sodium comme base au reflux du méthanol dans la deuxième étape pour générer les α -cyanoénamines avec de très bon rendement en moins d'une heure (Schéma 17).^[288]

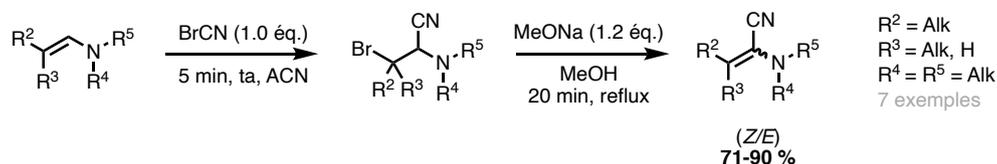


Schéma 17 : Synthèse améliorée d' α -cyanoénamines par activation d'amides d'après De Kimpe

2. Par introduction de la double liaison au sein d' α -aminonitriles :

a) Par élimination :

Peu de temps après la méthodologie publiée par l'équipe de Ghosez, l'équipe d'Ahlbrecht décrit une voie alternative pour la synthèse d' α -cyanoénamines à partir de α -bromoaldimines issues de β -bromoaldéhydes^[289]. En 1976, l'équipe de De Kimpe a largement étendu cette méthodologie aux α -chloroaldimines comme réactifs de départ^[290,291] (schéma 18).

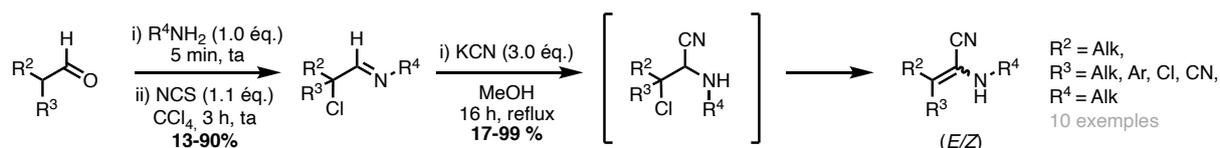


Schéma 18 : Synthèse d' α -cyanoénamines à partir d' α -chloroaldimines d'après De Kimpe

Les α -chloroaldimines sont facilement accessibles à partir d'aldéhydes aliphatiques par imination successive avec des amines primaires et chlorination avec du *N*-chlorosuccinimide. Il est suggéré que l' α -haloaldimine est ensuite interceptée par du cyanure de potassium pour générer un aminonitrile intermédiaire. L'élimination d'halogénure d'hydrogène procède par un mécanisme d'élimination de type E_{1cB} passant par un carbanion. L'abstraction du proton en α se fait par l'action du cyanure suivie de l'expulsion de l'anion chlorure sans ajout obligatoire de base^[291] (schéma 19).

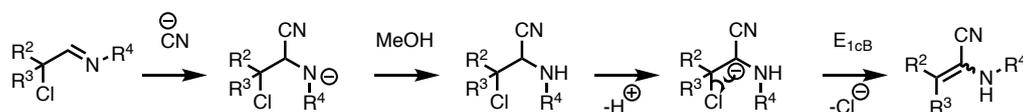


Schéma 19 : Mécanisme de formation d' α -cyanoénamines par E_{1cB}

Cette méthodologie a été élargie assez facilement aux α -cyanoénamines tertiaires^[292] et employée pour la synthèse de β -chloro- α -cyanoénamines^[293].

De plus, De Kimpe a remarqué de manière intéressante que certaines des α -cyanoénamines synthétisées sont en équilibre avec la forme cyanure d'imidoyle (schéma 13). Ils ont été capable d'en isoler certains par chromatographie en phase gazeuse préparative, sans pouvoir justifier de la présence ou non de tautomérie entre l'énamine et l'imidoyle^[291].

Une procédure élégante relevant également de la famille de la réaction d'élimination pour former des α -cyanoénamines tertiaires de manière stéréospécifique est le procédé tandem d'alkylation-élimination appliqué à des (*N*-méthylanilino)phénylthioacétonitriles^[294,295]. La réaction s'opère après déprotonation et alkylation de l' α -thioaminonitrile. La stéréospécificité apparaît lors de l'étape d'élimination du groupement thiophénol, qui doit se faire en *anti* pour ne donner que l'isomère *E*. La preuve de ce mécanisme repose sur l'isolation et la caractérisation complète par méthodes spectroscopiques de l'intermédiaire (Schéma 20).^[294]

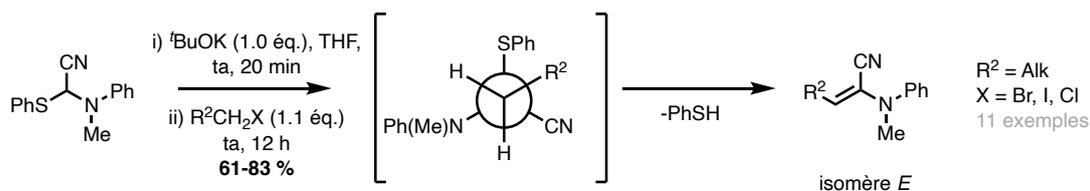


Schéma 20 : Mécanisme de formation d'α-cyanoénamines à partir d'α-thioaminonitriles

b) Par Aza-Diels-Alder Intramoléculaire (IADA) de cyanure d'imidoyle :

Une approche originale pour synthétiser des α-cyanoénamines cycliques est l'utilisation de cyanures d'imidoyle α,β-insaturés contenant une deuxième oléfine dans une réaction d'aza-Diels-Alder intramoléculaire (IADA).^[296-298] Un aminonitrile est synthétisé par condensation d'une amine sur un aldéhyde α,β-insaturé comme précédemment pour former une base de Schiff, puis est cyané et oxydé pour former le cyanure d'imidoyle, un intermédiaire isolable.^[299] Ce 2-cyano-1-azadiène cyclise avec un alcène désactivé par réaction de Diels-Alder pour donner une α-cyanoénamine cyclique. La présence du groupement cyano en position C-2 est primordial dans l'activation de la réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons par diminution du niveau d'énergie de la LUMO du diène. De plus, le substituant le cyano stabilise les nouvelles liaisons formées dans l'état de transition. La présence d'un groupe donneur (l'amine) et d'un groupe attracteur (le cyano) sur le même carbone peut stabiliser les configurations électroniques biradicaloïdes de l'état de transition (Schéma 21).^[296]

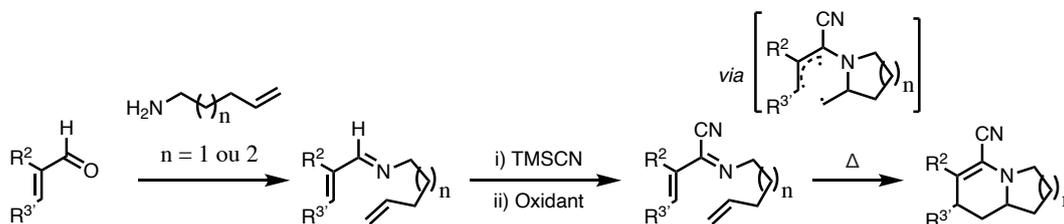


Schéma 21 : Synthèse générale d'α-cyanoénamines à partir de 2-cyano-1-azadiènes

c) Par réaction modifiée de Passerini avec un isonitrile :

Lorsque la combinaison de triflate de zinc et de chlorotriméthylsilane substitue un acide de Brønsted, la réaction classique de Passerini sur des composés carbonylés en présence du tbutyl isonitrile génère un produit de condensation : une β-hydroxy-α-cyanoénamine. Cette méthodologie permet d'obtenir des oléfines tétrasubstituées détenant deux groupements électrodonneurs avec une diastéréosélectivité totale (Schéma 22).^[300]

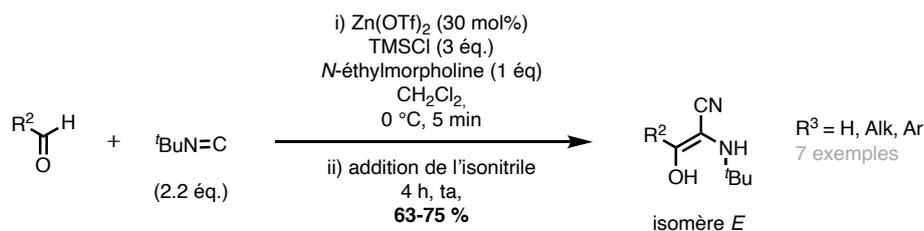


Schéma 22 : Synthèse d' α -cyanoénamines par réaction de Passerini avec un isonitrile

Un mécanisme plausible est dans un premier temps, l'attaque nucléophile d'un premier équivalent d'isonitrile sur l'aldéhyde activé par le zinc générant un ion silyloxynitrilium. Celui-ci subit l'attaque nucléophile d'un deuxième équivalent d'isonitrile pour former un isonitrilium d'imidoyle. Sa déalkylation produit le cyanure d'imidoyle qui tautomérise vers la forme énamine. La désilylation par migration du groupement silyl de O vers N produit la cyanonéamine désirée après hydrolyse (Schéma 23).

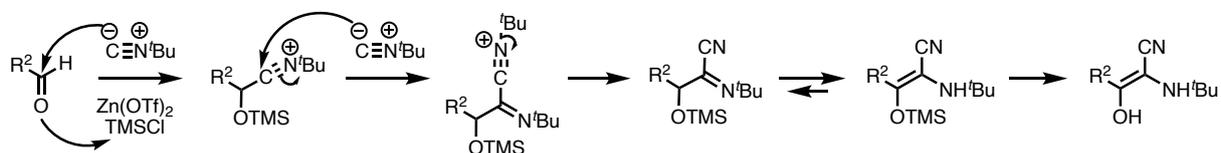


Schéma 23 : Mécanisme de condensation d'aldéhydes et du *t*-butyl isonitrile médiée par du triflate de zinc

d) Par oléfination de composés carbonylés :

Une voie classique pour incorporer une double liaison dans une molécule est l'oléfination de type Wittig avec des aldéhydes et des cétones. De nombreuses α -cyanoénamines ont été préparées de manière efficace par application de cette méthodologie. Dans les années 80, Costisella et Gross ont démontré que des cyanophosphonates, accessibles en deux étapes, réagissent selon une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques et des cétones en présence d'une base forte pour générer des α -cyanoénamines de manière générale trisubstituées avec de bons rendements (Schéma 24).^[301,302] En revanche, l'application de ces conditions aux cétones ne conduit aux produits correspondants qu'avec des rendements faibles.

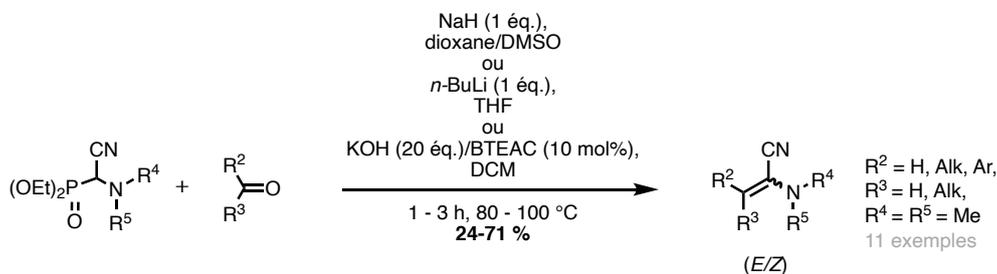


Schéma 24 : Synthèse d' α -cyanoénamines à partir de cyanophosphonates

Les α -cyanoénamines peuvent aussi être directement préparées à partir d' α -aminoacétonitriles et d'aldéhydes ou de cétones par oléfination de Petersen voire par condensation de Knoevenagel directe en présence d'une base forte.^[303,304] Dans ce dernier cas, il a été observé que la synthèse d' α -cyanoénamines était sensible à la nature du groupement aminé présent au sein de l' α -aminoacétonitrile. Le choix des substituants décorant l'atome d'azote est crucial. Par exemple, lorsque des amines telles que la diméthyl-diéthylamine ou encore la pyrrolidine sont utilisées comme groupements aminés ornant les α -aminoacétonitriles, la réaction de condensation échoue ou donne l' α -cyanoénamine souhaitée avec de faibles rendements. Par ailleurs, lorsque la réaction est réalisée avec l' α -(*N*-méthylanilino)acétonitrile, la réaction de condensation s'opère de manière satisfaisante,^[305] du fait de la stabilité prononcée du carbanion.^[304] D'autre part, une diminution de la température à laquelle est réalisée la condensation ne permet pas non plus de pallier à ce problème de basicité élevée du α -aminoacétonitrile déprotoné et de fait à la formation de produits de dimérisation parasites^[303]. Pour éviter ce problème et même améliorer les rendements de la synthèse des α -cyanoénamines la première solution est de former des α -silyl- α -aminonitriles parfois isolables par déprotonation avec une base forte suivie d'une silylation. Ces intermédiaires silylés peuvent aussi être déprotonés par un deuxième ajout d'une base forte puis addition d'un aldéhyde pour les engager dans une réaction de Petersen. En 2003, l'équipe d'Ortega-Schulte a optimisé et étendu la méthodologie de Knoevenagel élaborée par Ahlbrecht aux aldéhydes aussi bien aliphatiques qu'aromatiques et à un exemple de cétone avec une différenciation diastéréomérique (Schéma 25). La synthèse des α -triméthylsilyl- α -diméthylaminoacétonitriles, précurseurs de la réaction de Petersen sont facilement accessibles. Le sel de silammonium formé *in situ* subit une 1,2-silyltransposition pour accéder aux précurseurs.^[306]

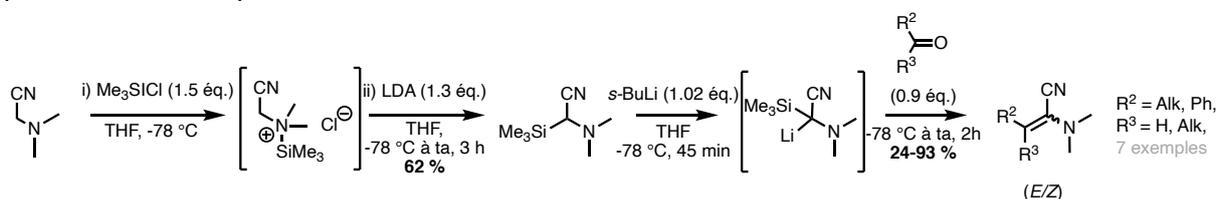


Schéma 25 : Synthèse d' α -cyanoénamines à partir d' α -triméthylsilyl- α -diméthylaminoacétonitriles et d'un partenaire carbonyle par réaction de Petersen

Dans le cas de la plupart des aldéhydes, surtout aliphatiques, une sélectivité prononcée pour les α -cyanoénamines trisubstituées *E* est observée due à l'approche spécifique du carbonyle par le carbanion silylé. D'après le modèle de Felkin Ahn, la stéréosélectivité de la réaction est contrôlée par les effets stériques.^[307,308] En effet, la stéréosélectivité provient de l'attaque nucléophile du carbanion avec un angle d'environ 109° , plaçant les différents substituants en fonction de leur encombrement stérique relatif de telle sorte à ce que la répulsion stérique soit minimisée (Figure 10).

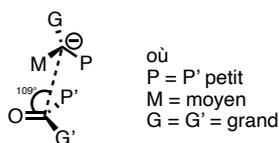


Figure 10 : Approche du carbanion sur un composé carbonyle

Le groupement cyano est moins encombrant que le groupement triméthylsilyl-, qui est lui-même moins encombrant que le groupement diméthylamino-, ce qui conduit bien à l'excès diastéréomérique observé d'après le modèle du contrôle des effets stériques (Schéma 26).

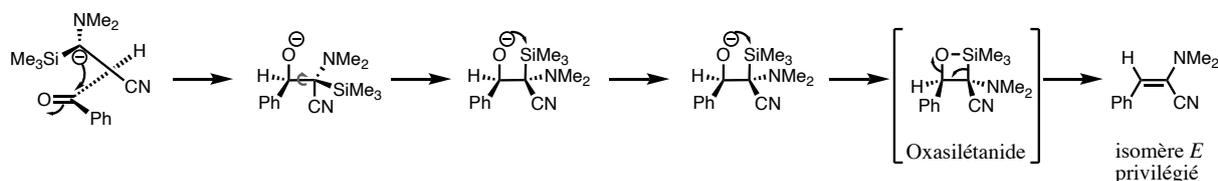


Schéma 26 : Mécanisme concerté expliquant la stéréosélectivité de la synthèse de Petersen sur le benzaldéhyde en conditions basiques

Malheureusement même dans le cas des aldéhydes aromatiques, la diastéréosélectivité induite par la réaction de Peterson n'est pas très prononcée et conduit toujours à un mélange des isomères de double liaison. La réaction de Peterson appliquée à une cétone donne des rendements plus faibles accompagnés d'une faible stéréosélectivité.

Un autre moyen d'éviter les réactions secondaires lors de la condensation de Knoevenagel est d'utiliser des α-amidoacétonitriles, afin d'abaisser la basicité des carbanions intermédiaires. Le groupe de Takahashi a développé une méthode simple et efficace en présence d'un système biphasique comprenant entre autre une solution aqueuse de soude et d'un catalyseur de transfert de phase pour la synthèse d'α-cyanoénamines trisubstituées à partir d'α-amidonitriles et d'aldéhydes aromatiques.^[309] N'englobant que les partenaires de condensation de type aldéhyde aromatique et menant à des rendements parfois limités, le groupe de Hu a amélioré les conditions de la condensation en phase organique avec l'utilisation d'éthanolate de sodium comme agent de déprotonation.^[310] Malheureusement ces méthodologies souffrent constamment d'un manque de stéréosélectivité (Schéma 27).

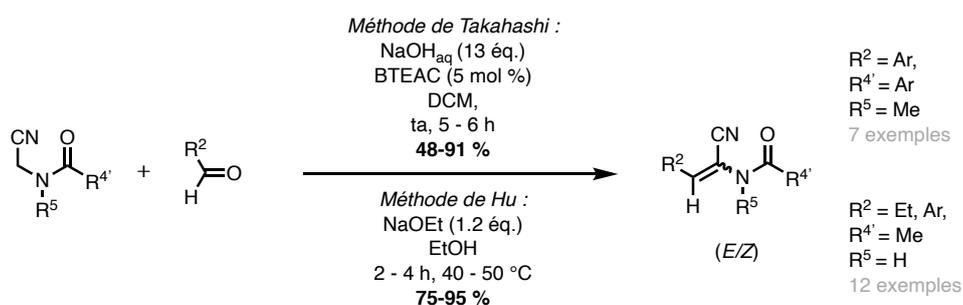


Schéma 27 : Synthèse d'α-cyanoénamines à partir d'α-amidoacétonitriles

e) Par réaction avec des ylures d'azométhine :

Lorsque l'on met en présence un équivalent de TMS-CN avec un équivalent de *N,N*-dialkylformamide sous assistance d'iode moléculaire, un premier ylure d'azométhine est produit. Celui-ci peut, sous sa forme de résonance la plus stable d'un point de vue énergétique, avec des phényléthylènes donner le produit souhaité par deshydrogénation cyclisante catalysée à l'iode. La réaction est menée sous air pour oxyder l'acide iodhydrique

et le retransformer en iode moléculaire. Cette réaction multicomposante permet de générer un grand nombre de cyanoénamines cycliques avec d'excellents rendements (Schéma 28).^[311]

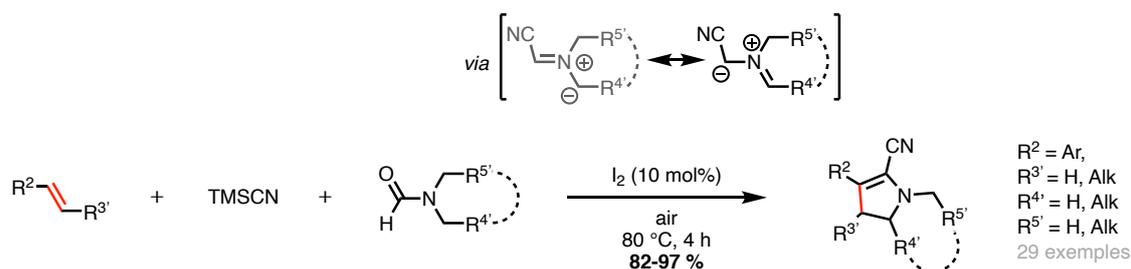


Schéma 28 : Synthèse d'α-cyanopyrrolines

Cette méthodologie a été reconduite pour la synthèse de cyanoénamines acycliques par réarrangement [2,3]-sigmatropique d'ylures d'azométhine puis isomérisation.^[312]

f) Par isomérisation de doubles liaisons C=C :

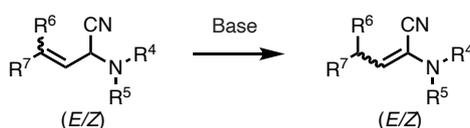


Schéma 29 : Isomérisation générale d'α-aminonitriles β,γ-insaturés

La migration de double liaison s'opère aisément au sein de certains composés insaturés sous l'action de bases fortes (Schéma 29). La force motrice pour ce procédé est la formation d'un isomère plus stable d'un point de vue thermodynamique due à une délocalisation des électrons du système π de la double liaison et du nitrile. Le traitement d'α-aminonitriles β,γ-insaturés en conditions basiques relativement douces permet d'accéder à des α-cyanoénamines trisubstituées de manière efficace (Schéma 30).^[293,317] La stéréochimie des produits de la réaction dépend aussi bien des conditions opératoires que de la structure des réactifs de départ. Sous l'action de bases fortes, les α-aminonitriles N,N-disubstitués β,γ-insaturés se comportent comme des anions ambidents pouvant aussi bien être alkylés en position α qu'en γ. La régiosélectivité de la réaction d'alkylation est déterminée par plusieurs facteurs, qui sont essentiellement des paramètres stériques du partenaire électrophile, du groupement aminé et du substituant en position γ.^[289,313,314] La formation de cyanoénamines est favorisée par la présence d'un groupement aminé volumineux au sein de l'α-aminonitrile N,N-disubstitué β,γ-insaturé de départ. Dans le cas d'un substrat contenant un groupement N-phénylméthyl par exemple, la réaction d'alkylation survient régiospécifiquement en γ pour former la cyanoénamine souhaitée. La stéréosélectivité induite par la réaction provient de la coordination entre le groupement aminé et l'espèce lithiée.^[315] Là encore, la température peut avoir un effet contre-productif. Les réactions sont conduites à -78 °C, mais dès lors que la température remonte proche de l'ambiante lors de la réaction, une érosion de la sélectivité survient.^[316]

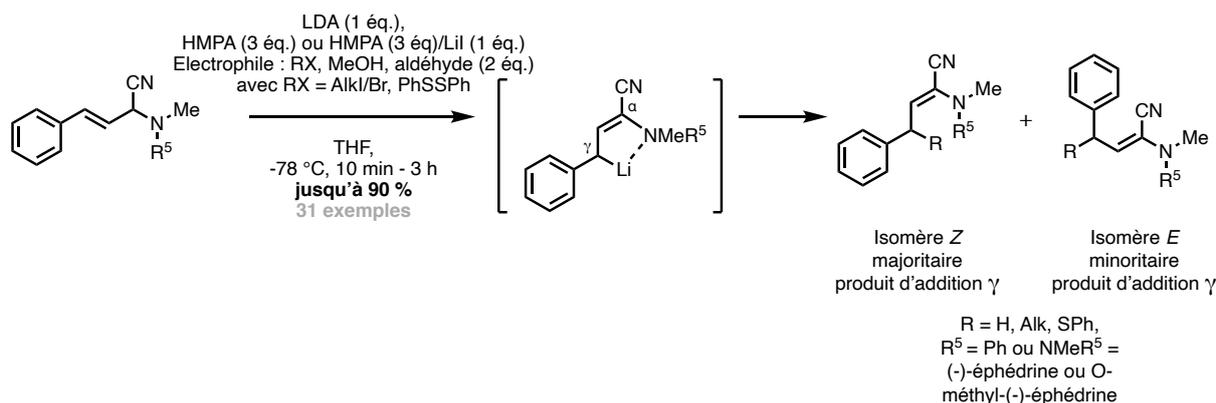


Schéma 30 : Conditions d'alkylation régio- et stéréosélective d' α -aminonitriles β,γ -insaturés^[316]

Un dernier point est la possibilité d'instaurer un centre asymétrique en γ par installation d'un groupement chiral sur l'amine, comme par exemple la (-)-éphédrine. Ce groupement va permettre de diriger l'attaque sur l'électrophile par chélation de l'espèce lithiée intermédiaire.^[315,316] Récemment, d'excellents excès énantiomériques ont pu être atteints par alkylation allylique catalysée et dirigée au rhodium à 0 °C.^[317]

3. Par fonctionnalisation de triples liaisons :

a) Fonctionnalisation d'alcynes substitués par un azote :

Lors de la synthèse de dérivés de pyrimidine à partir de triazines et d'une ynamine (la diethylaminoprop-1-yne), il a été observé que le cyanure d'hydrogène dégagé lors de la réaction, pouvait s'additionner sur l'alcyne de départ produisant de fait la cyanoénamine correspondante avec un bon rendement.^[318] Cette méthode par fonctionnalisation d'alcynes suscite encore aujourd'hui un fort intérêt pour la formation d' α -cyanoéamines polyfonctionnalisées, de façon stéréocontrôlée. En 2001, l'équipe de Beletskaya a publié la première cyanation d'alcynes nucléophiles afin d'obtenir un nombre restreint d' α -cyanoéamines substituées par des hétéroéléments^[319]. Ainsi, ils ont été capables d'établir une méthode de synthèse desdits composés par addition *syn* électrophile de cyanure triméthylsilyle, de cyanure de tributylétain et de bromure de cyanogène. Un mécanisme trimoléculaire concerté est proposé permettant d'expliquer le rôle potentiel d'iodure de triméthylsilyle et la stéréosélectivité obtenue (Schéma 31).

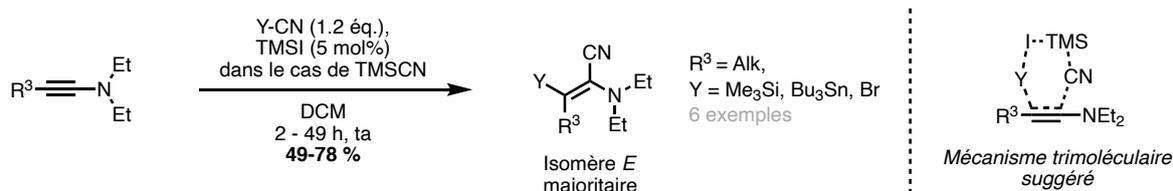


Schéma 31 : Cyanation d'ynamines pour l'accès aux α -cyanoéamines tétrafonctionnalisées

Plus récemment, en 2020, l'équipe de Werz est la première équipe à avoir utilisé les ynamides, c'est à dire des alcynes substitués par un groupement azoté appauvri, pour synthétiser deux α -cyanoénamines par cyanosulfenylation^[162] et cyanosélénylation^[164] catalysées toutes les deux par du palladium (Schéma 32).

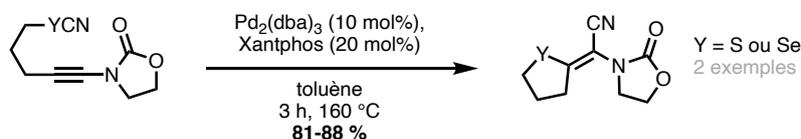


Schéma 32 : Exemples de cyanosulfenylation et de cyanosélénylation d'ynamides pour l'accès aux α -cyanoénamines tétrafonctionnalisées

La fonctionnalisation de triples liaisons peut aussi se faire à partir d'acrylonitrile en incorporant le groupement aminé par exemple par cycloaddition alcyne-azide pour former des α -cyanoénamines cycliques.^[320]

b) Fonctionnalisation de nitriles :

Pour que l'addition d'HCN sur des nitriles puisse être un succès, le groupement cyano doit être activé par un ou même plusieurs groupements électroattracteurs sur le carbone situé en α . L'addition d'HCN sur des nitriles contenant des atomes d'hydrogène sur le carbone en α n'apparaît que dans des cas très spéciaux, comme par exemple lors de la formation du diaminomalonitrile (tétramère d'HCN) et de l'adénine (pentamère d'HCN) par oligomérisation d'HCN. Lors de la formation de l' α -iminonitrile à partir d'un dihalogénonitrile et d'un équivalent d'HCN ou de cyanhydrine d'acétone catalysée par un sel de cyanure, celui-ci isomérise spontanément vers l' α -cyanoénamine avec des rendements de moyens à très bons en fonction de la substitution du nitrile de départ (Schéma 33).^[321,322] Dans le cas d'un benzodichloronitrile, l' α -iminonitrile formé est stable et doit être réduit pour accéder à la cyanoénamine correspondante.

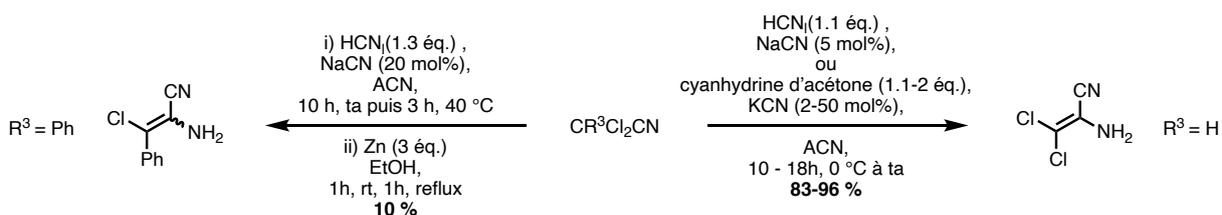


Schéma 33 : Addition d'HCN sur des nitriles activés pour l'accès à des α -cyanoénamines mono- et dihalogénées

Le 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile, synthétisé avec 96 % de rendement avec du HCN liquide, est plus stable et plus accessible que son pendant bromé aussi obtenu avec un très bon rendement de 83 %. Il peut donner lieu à de nouvelles α -cyanoénamines par substitution des atomes de chlore et à des cyanoénamides par simple acétylation.^[322]

Les chlorures de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium, communément appelés sels d'Appel, sont formés à partir d'acétonitrile et de monochlorure de soufre. Lorsqu'ils sont mis en contact avec un nucléophile généré par l'action d'une base sur des 2-cyanoacétates d'alkyle, ils sont attaqués en position C-5 pour donner des (4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)cyanoacétates d'alkyle.^[323] Lorsque ces précurseurs sont mis en présence d'amines

aliphatiques primaires ou secondaires, des α -cyanoénamines substituées par deux groupements électroattracteurs en position β sont obtenues avec de bons rendements et une seule géométrie (Schéma 34).^[324]

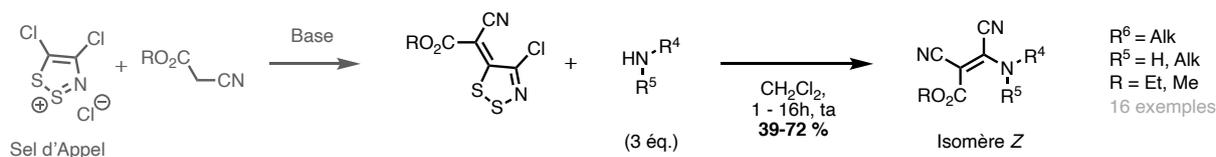


Schéma 34 : Synthèse d' α -cyanoénamines de géométrie Z à partir 5H-1,2,3-dithiazoles

D'autres structures cycliques comme les 2,5-diarylisoxazolidine-3-thiones permettent d'accéder à des α -cyanoénamines tétrasubstituées avec des rendements modérés^[325].

4. À partir d'acrylonitriles :

Les acrylonitriles peuvent tout d'abord être convertis en α -cyanoénamides disubstitués par la réaction d'aza-Baylis-Hillman avec des composés diazo comme le DIAD et le DEAD catalysée par du DABCO (Schéma 35).^[326]

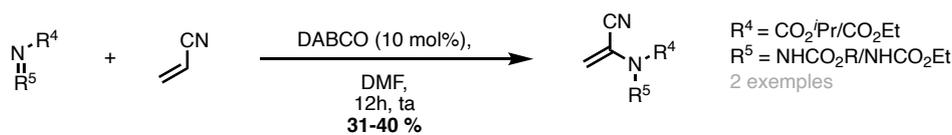


Schéma 35 : Synthèse d' α -cyanoénamines par réaction d'aza-Baylis-Hillman

Une méthode très élégante permettant de synthétiser des α -cyanoénamines tri ou tétrasubstituées avec rétention de la géométrie de l'acide α -cyanoacrylique de départ est celle employant la réaction de Curtius pour introduire le groupement aminé en α du nitrile. L'azoture, qui est efficacement formé en deux étapes à partir de l'acide α -cyanoacrylique, se réarrange en isocyanate. Ce dernier composé peut ensuite être transformé en cyanoénamine ou cyanoénamide suivant les conditions appliquées (Schéma 36).^[327]

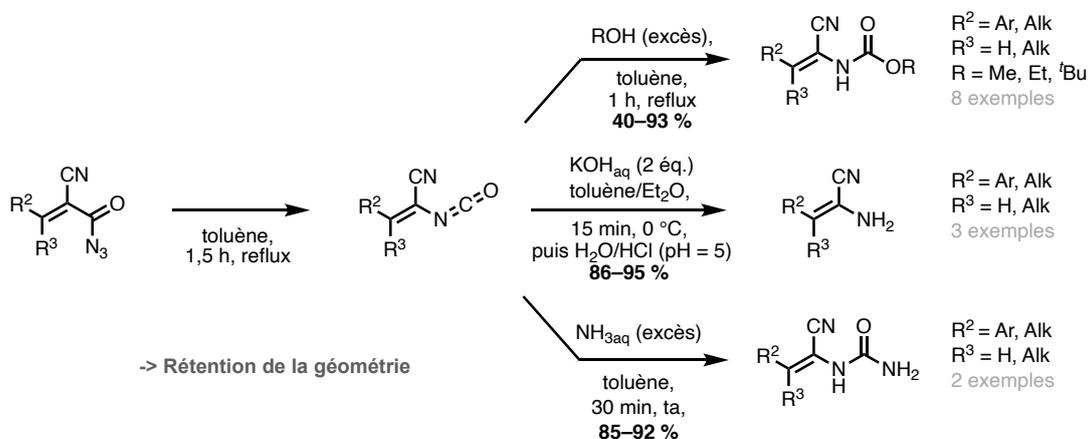


Schéma 36 : Synthèse d' α -cyanoénamines par réarrangement de Curtius

5. Récapitulatif des méthodes :

Au cours de cette dernière sous-partie traitant des diverses méthodologies de synthèse d' α -cyanoénamines dans le sens large du terme, surtout acycliques, nous avons décelés un manque de méthodologies générales permettant d'accéder à ces synthons. En effet, le plus souvent, ces méthodes ne sont pas très pratiques à cause de l'emploi de réactifs dangereux (phosgène par exemple) ou de sources de cyanures toxiques (NaCN, BrCN etc.). De plus, ces méthodes reposent parfois sur un grand nombre d'étapes de synthèse des précurseurs en amont, ce qui rend ces méthodes peu économiques en atomes. Ensuite, les méthodologies développées ne permettent pas toujours d'accéder aux α -cyanoénamines de manière stéréocontrôlée, ce qui est souvent un défi important quant à l'utilisation potentielle de ses composés (Schéma 37).

Finalement, les méthodologies développées permettant d'accéder à la sous-famille des α -cyanoénamides sont beaucoup moins représentées. Ce manque de méthodologies de synthèse s'accompagne de manière logique d'un intérêt limité des chimistes organiciens de développer des transformations s'articulant autour de tels motifs polyvalents.

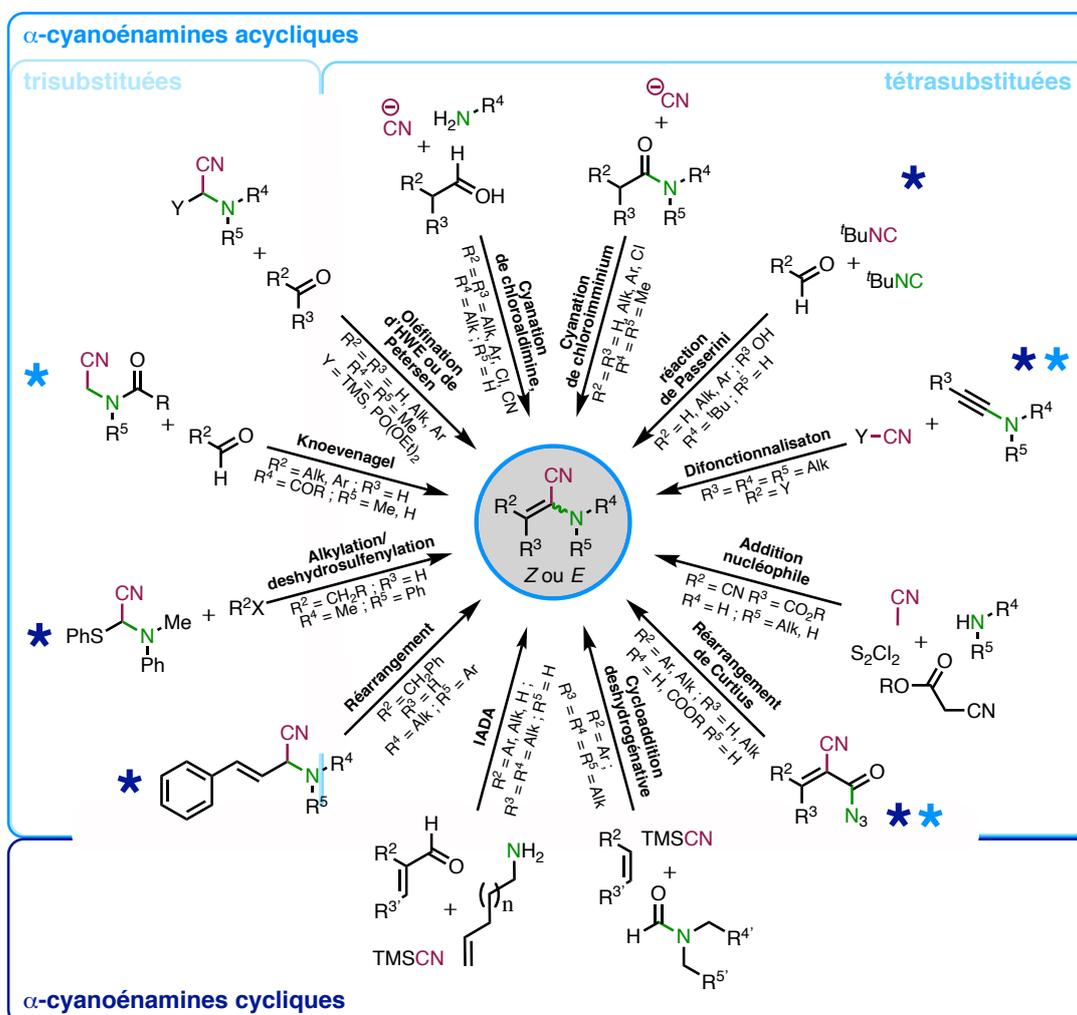


Schéma 37 : Récapitulatif des méthodes de synthèse d' α -cyanoénamines

c. Réactivité des α -cyanoénamines.

Dès le développement de méthodologies efficaces pour accéder aux α -cyanoénamines, l'utilité de ces systèmes polyfonctionnels a été démontrée par les mêmes groupes de recherche ayant été à l'origine de leur synthèse. En effet, ces aminoacrylonitriles captodatifs ne sont pas seulement des réactifs précieux en synthèse organique, mais sont aussi des excellents modèles pour l'étude de composés présentant plusieurs réactivités au sein du même motif. Au vu de la littérature, des changements minimes au sein de la structure et de l'environnement des substrats ou des réactifs ajoutés mais aussi des conditions réactionnelles peuvent donner naissance à des produits radicalement différents. De plus, les diverses fonctionnalités de ces composés sont souvent génératrices de réactions en cascade surprenantes.

1. Comportement électrophile :

Tout d'abord, les α -cyanoénamines possèdent un caractère électrophile en position C-2 et en C-3. La sélectivité entre l'addition 1,2- ou 1,4- est gouvernée par un nombre important de facteurs tels que le solvant, la température de réaction, les substituants ornant le composé α,β -insaturé mais aussi les propriétés intrinsèques du nucléophile.^[186,328] De manière générale, les réactions menées dans un solvant polaire et à température élevée tendent à mener vers les produits d'addition 1,4- provenant d'une addition en C-2. Par ailleurs, un groupement électrodonneur comme un groupement aminé par exemple est plus prompt à défavoriser le carbanion intermédiaire en C-1 et donc une addition de type Michael (Figure 11).

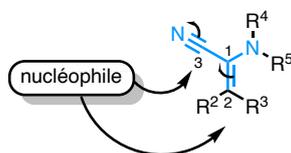


Figure 11 : Comportement électrophile des α -cyanoénamines

Toye et Ghosez ont publié l'addition 1,2 d'organolithiés sur des α -diméthylaminoacrylonitriles dans l'éther pour obtenir des α -dicétones après hydrolyse.^[286] Après hydrolyse, des α -dicétones ont pu être obtenues avec d'excellents rendements (Schéma 38).

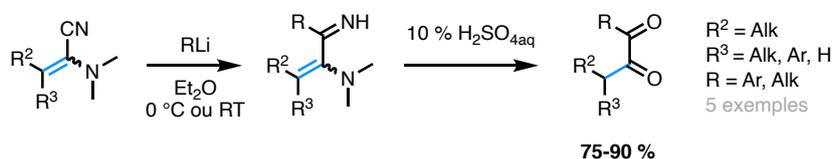


Schéma 38 : Addition 1,2- d'organolithiés sur des α -cyanoénamines d'après Ghosez

D'un autre côté, Ahlbrecht et collaborateurs ont décrit l'addition 1,4 d'organolithiés sur des α -N-méthylanilinoacrylonitriles dans le THF à -78 °C.^[309] Il est même possible de fonctionnaliser le carbone C-1 par addition d'un électrophile après l'attaque de l'espèce lithiée et formation d'un carbanion au pied du nitrile. En fonction du type d'électrophile ajouté et après hydrolyse de l'aminonitrile, des composés carbonylés substitués en α sont obtenus avec des rendements allant de bons à excellents (Schéma 39).

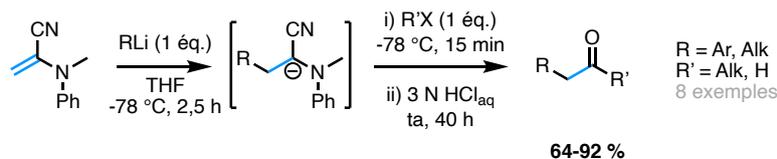


Schéma 39 : Addition 1,4- d'organolithiés sur des α-cyanoénamines d'après Ahlbrecht

Le même groupe a aussi été capable d'ajouter des énolates de lithium (nucléophiles mous) par addition conjuguée de Michael sur les α-cyanoénamines donnant entre autre des 1,4-dicétones avec de très bons rendements.^[329] Après l'addition conjuguée de l'énolate sur l'α-N-méthylanilinoacrylonitrile, l'énolate intermédiaire qui se reforme est déprotoné une deuxième fois au niveau de l'entité α-aminonitrile de la molécule. Le piégage par un électrophile fournit la dicétone souhaitée après hydrolyse de l'aminonitrile. Lorsque la réaction est réalisée avec des énamines à la place d'énolates, la procédure donne des rendements améliorés et nécessite une étape de moins car aucune reprotonation n'a lieu, l'intermédiaire α-aminonitrilocarbanion peut directement être converti (Schéma 40).

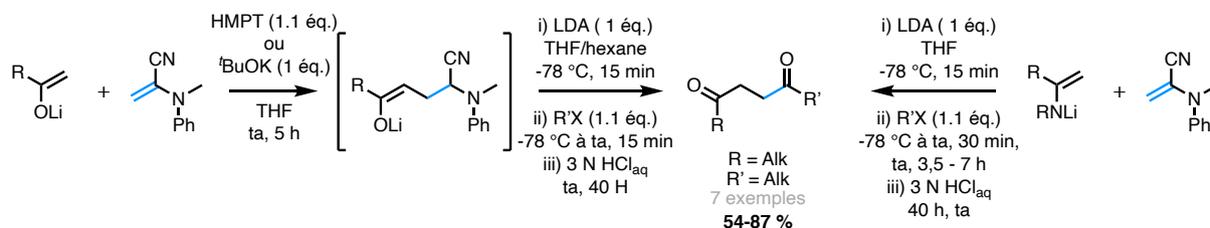


Schéma 40 : Addition 1,2- de nucléophiles carbonés sur des α-cyanoénamines d'après Ahlbrecht

Au cours des études postérieures à ces travaux menées par l'équipe de Fang, il a été montré que la chemiosélectivité de l'addition de nucléophiles sur des α-cyanoénamines trisubstituées suit généralement le principe HSAB comme dans les réactions organométalliques classiques.^[328] Lorsque des carbanions stabilisés sont utilisés ou des nucléophiles mous comme le organocuprates de Gilman ou encore NaBH₄ s'ajoutent de manière conjuguée en 1,4 sur une α-cyanoénamine trisubstituée. À l'inverse de nucléophiles durs comme les espèces organolithiées, les organozinciques et le LiAlH₄ donnent les adduits 1,2- car ils attaquent préférentiellement le site dur qui est le nitrile. Certains réactifs de Grignard de nucléophilie modérée donnent des mélanges de produits d'addition 1,2 et 1,4. Le choix du nucléophile permet de générer soit des énone issues de l'addition 1,2, soit des α-aminonitriles issus de l'addition 1,4 (Schéma 41).

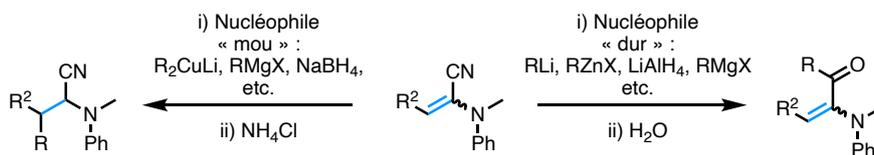


Schéma 41 : Addition générale de nucléophiles sur des α-cyanoénamines trisubstituées d'après le principe HSAB

Dans le cas de cyanonénamines tétrasubstituées avec un atome d'azote monosubstitué, les réactifs lithiés^[330] ou de Grignard^[331] peuvent agir comme des bases fortes. Ainsi, l'azote est déprotoné et l'élimination de l'ion cyanure forme des trialkylcéténimines (Schéma 42).

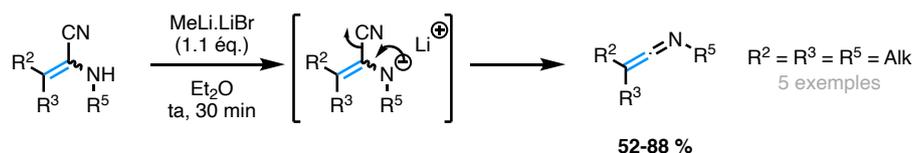


Schéma 42 : Addition d'organolithiens sur des α -N-hydrocyanoénamines trisubstituées

À toutes ces réactivités s'ajoutent bien sûr le vaste champ de perspectives s'ouvrant dans le cas de la fonctionnalisation d'un nitrile.^[79]

2. Comportement nucléophile :

Une α -cyanoénamine détient formellement trois centres nucléophiles. Le premier se situe au niveau du doublet non liant de l'azote directement. Ensuite en position C-2 due au groupement aminé électrodonneur. Finalement, l'azote du groupement cyano détient aussi une légère nucléophilie. De ce fait, la régiosélectivité de la réaction avec un électrophile peut s'avérer être un problème lorsque l'on met en présence des cyanoénamines avec des électrophiles (Figure 12).

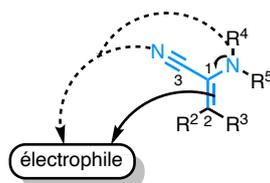


Figure 12 : Comportement nucléophile des α -cyanoénamines

a) Protonation et hydrolyse :

Les procédures d'hydrolyse et de protonation d' α -cyanoénamines sont nombreuses. L'hydrolyse de ces composés contenant des groupements aminés non-, mono- et disubstitués permettent d'obtenir des acides carboxyliques sous l'action d'acides forts comme l'acide sulfurique.^[286,301,327] L'action d'acides de Lewis comme AlCl_3 ou d'acides de Bronsted comme HCl sur les cyanoénamines dans de l'éthanol génère des amides monosubstitués (Schéma 43).^[332,333]

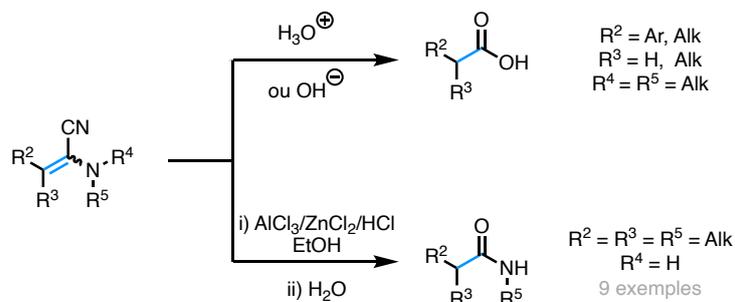


Schéma 43 : Hydrolyse et protonation d' α -cyanoénamines

b) Alkylation et acylation :

L'alkylation de cyanoénamines nécessite parfois des conditions relativement drastiques, surtout dans le cas de groupements aminés ornés d'un substituant encombrant où la substitution d'halogénures d'alkyle s'avère très compliquée. Néanmoins, l'utilisation de puissants agents d'alkylation tels que les sulfates de dialkyle, les fluorosulfonates d'alkyle et le tétrafluoroborate de triéthylxonium permettent de générer des aminoalcènes détenant un groupement aminé complètement substitué. Le tétrafluoroborate de triéthylxonium étant le réactif de choix, car des il met en œuvre des conditions d'alkylation beaucoup plus douces et permet d'éviter les réactions parasites intervenant avec les deux autres réactifs (Schéma 44).^[292]

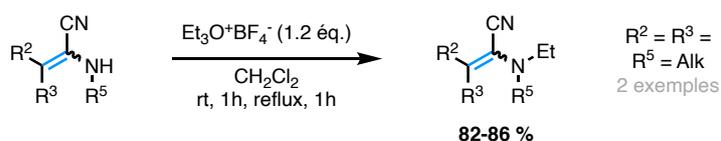


Schéma 44 : Alkylation d' α -cyanoénamines avec le tétrafluoroborate de triéthylxonium

Les groupements aminés des cyanoénamines peuvent être suffisamment basiques et nucléophiles pour réagir avec des composés carbonyles de type *p*-chlorobenzaldéhyde et le *N,N*-diméthylfomamide diméthylacétal pour former les azométhines correspondantes par reflux et distillation azéotropique de l'eau (Schéma 45).^[327]

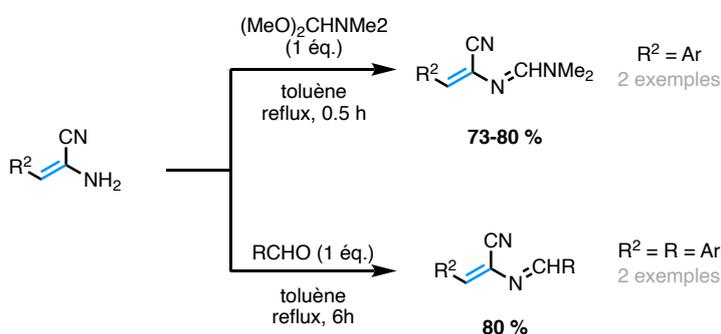


Schéma 45 : Formation d'azométhines à partir d' α -cyanoénamines

L'acylation d'une cyanoénamine est bien plus ambitieuse encore et ne peut uniquement être formée par des méthodes de formation de cyanoénamides comme présentées auparavant.^[309,327]

c) Substitution électrophile par l'énamine :

Les α -cyanoénamines, de par la présence d'un groupement électroattracteur, sont moins réactives que les énamines correspondantes. Néanmoins, elles permettent d'accéder simplement à des cyanoénamines davantage fonctionnalisées. Lorsque des α -cyanoénamines comportant un groupement amino monosubstitué, l'énamine va pouvoir être substituée facilement par un halogène pour former un cyanure d' α -halogénoimidoylo.^[334] L'iminium intermédiaire étant transformé rapidement en énamine bromée qui tautomérise vers

l'imidoyle plus stable. Ces cyanure d' α -halogénoimidoyle peuvent fournir des α -halogénodicétones d'intérêt (Schéma 46).^[335]

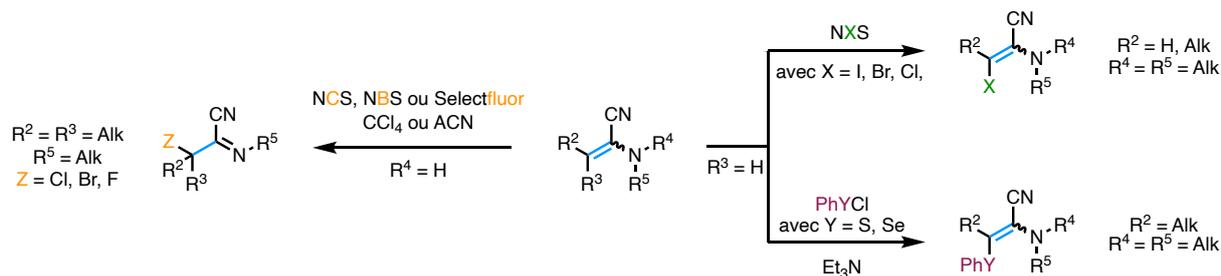


Schéma 46 : Substitutions électrophiles d' α -cyanoénamines

Lorsque des α -cyanoénamines portant un groupement aminé disubstitué sont traitées avec une source électrophile d'halogène, une énamine bromée est formée. Les groupes de Ghosez et Ahlbrecht ont été capable d'obtenir des cyanoénamines halogénées en mélangeant une cyanoénamine di- ou trisubstituée avec un halogénosuccinimide à température ambiante.^[336,337] De son côté, Ahlbrecht a voulu substituer le brome par un réactif de Grignard par une séquence d'addition élimination sur la bromoénamine intermédiaire obtenant ainsi l' α -cyanoénamine trisubstituée.^[337] Par ailleurs, ces α -cyanoénamines peuvent logiquement être transformées par des couplages métallo-catalysés par exemple et donnent des perspectives intéressantes pour la fonctionnalisation de ces synthons.

D'autres types de substitution électrophile telles que la sulfenylation et sélénylation peuvent se produire sur des cyanoénamines en présence d'une base.^[336]

d) Réactions avec des réactifs électrophiles à partir de carbanions générés par déprotonation d' α -cyanoénamines :

Lors des études menées sur l'addition de réactifs nucléophiles organolithiés et magnésiens très basiques, il a été possible d'observer des réactions de déprotonation en position γ de la cyanoénamine lorsque la substitution de l'énamine comporte des groupements alkyles. Les anions allyliques générés, dont la charge négative est stabilisée par délocalisation grâce à la présence de l'acrylonitrile, peuvent réagir avec grand nombre d'électrophiles soit exclusivement en position γ , soit en position α et γ simultanément. Cette régiosélectivité pour la position γ est principalement due à des effets stériques amenés par le substrat et les réactifs électrophiles mis en jeu lors de la réaction (Schéma 47).^[289,301,338,339] Ces réactions de déprotonation sont fortes d'intérêt car elles permettent d'utiliser des α -cyanoénamines simples d'accès comme précurseurs de nombreux systèmes polyfonctionnels.

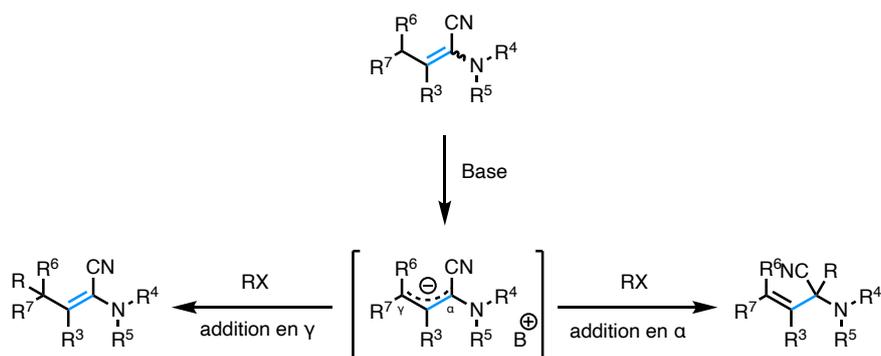


Schéma 47 : Déprotonation globale d'α-cyanoénamines

L'anion ambident formé au cours de la déprotonation d'α-cyanoénamines substituées en R⁶ par de la LDA à basse température, peut tout d'abord réagir par une attaque en α, comme des équivalents d'anions acyle, conduisant à des α-aminonitriles β,γ-insaturés. Lorsque l'atome d'azote est substitué par des substituants peu encombrants comme des méthyles ou une pyrrolidine, l'addition d'iodure de méthyle s'ajoute préférentiellement en α. Lors de l'addition d'électrophiles plus volumineux comme le bromure d'isopropyle sur les mêmes cyanoénamines, la balance revient vers l'addition en γ. Malheureusement dans tous les cas, ces produits sont souvent accompagnés des produits d'addition en γ.^[289] À nouveau, le rôle des substituants de l'azote est primordial pour la modulation de la réactivité de ces molécules. Ensuite, l'anion délocalisé peut réagir sélectivement par une attaque en γ, comme des équivalents d'anions β-homoénolates, menant après hydrolyse aux acides carboxyliques correspondants. Dès que l'atome d'azote détient des substituants plus volumineux que des méthyles, déjà à partir d'éthyles, ou d'un aromatique et un cyclohexyle, l'addition électrophile se fait exclusivement en γ. Il en est de même lorsque les deux groupements R⁶ et R⁷ représentent des protons à température plus élevée.^[338] Finalement, différents électrophiles peuvent être additionnés, comme par exemple des accepteurs de Michael de type énone. Une substitution à différents niveaux de ces énonés peut mener à des mélanges de produits d'addition 1,2 et 1,4.^[338] De plus, des électrophiles de type aldéhydes peuvent être additionnés, qui par hydrolyse de l'aminonitrile intermédiaire conduisent à des γ-butyrolactones par cyclisation intramoléculaire (Schéma 48).^[289,340]

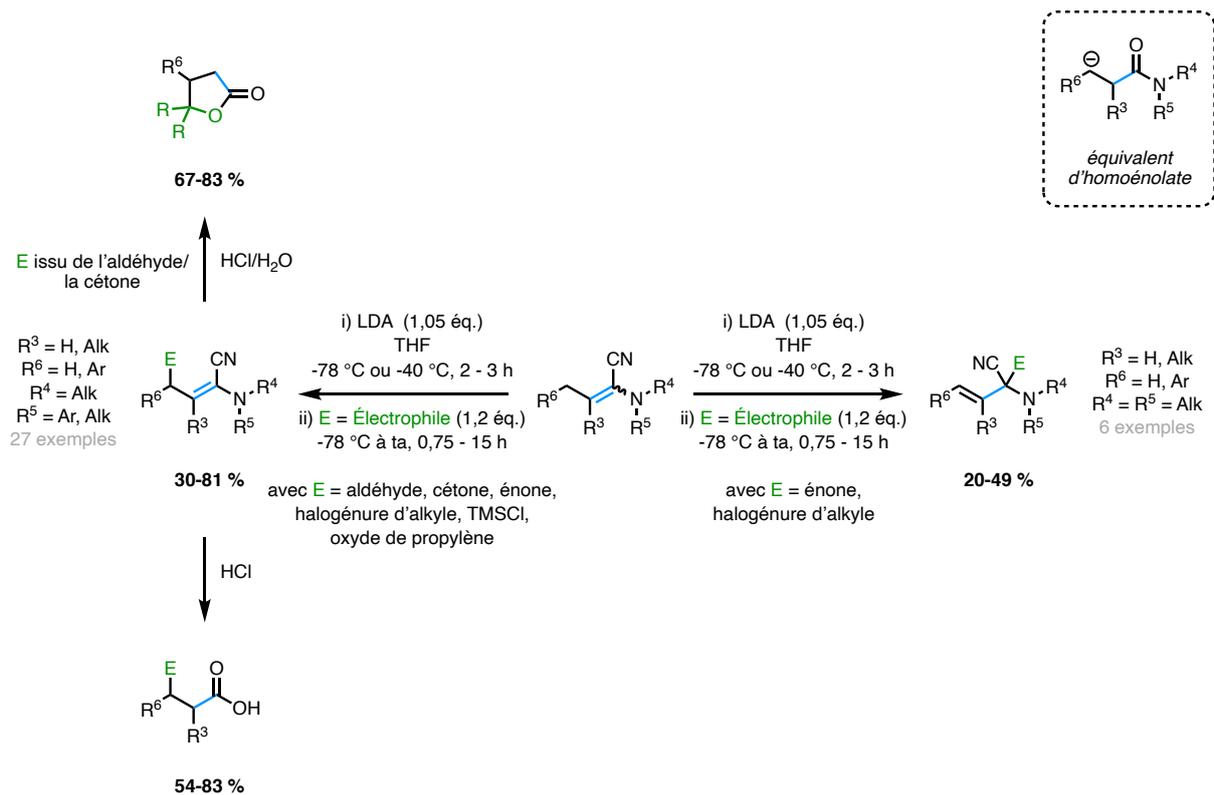


Schéma 48 : Déprotonation d' α -cyanoénamines menant à des acides carboxyliques, des lactones et aminonitriles^[289,338]

À partir de cyanoénamines substituées par un thiophénoléther en γ , la réaction de déprotonation puis substitution électrophile, suivie d'une hydrolyse puis estérification produit un ester acrylique par oxydation et thermolyse.^[341] Cette méthodologie a été améliorée en utilisant une phénylsulfone, un groupement plus électroattracteur, ce qui permet d'utiliser des conditions de déprotonation plus douces (Schéma 49).^[342]

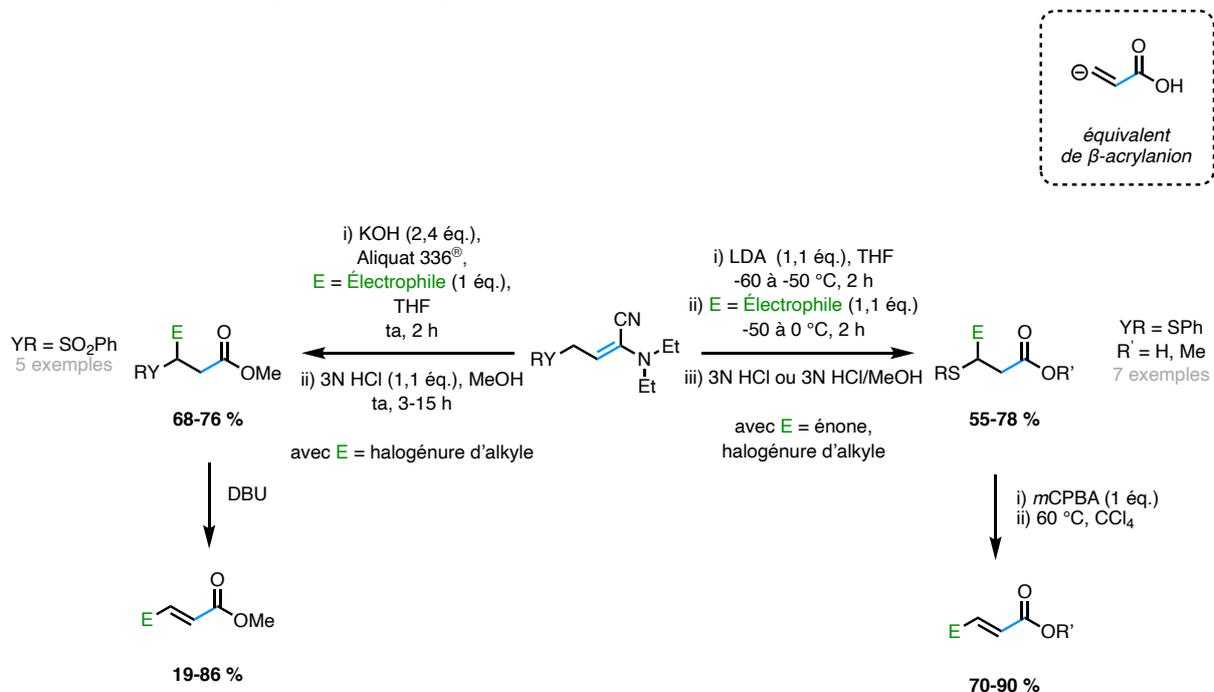


Schéma 49 : Un équivalent de β -acrylanion amélioré

3. Comportement radicophile :

Le comportement radicophile des α -cyanoénamines a fait l'objet d'un grand nombre de travaux pour étudier et mieux comprendre la stabilisation par la combinaison d'un groupement électrodonneur et un groupement électroattracteur sur le centre radical, c'est-à-dire la stabilisation captodative. En présence de radicaux libres, ces oléfines ne polymérisent pas mais, au contraire, se comportent comme des pièges formant des radicaux adduits stabilisés par l'effet captodatif en C-1.^[343] Ces adduits sont stables, même à température élevée et peuvent soit dimériser de façon réversible soit se recombinaison avec un deuxième radical libre pour former le double adduit de manière irréversible (Schéma 50).

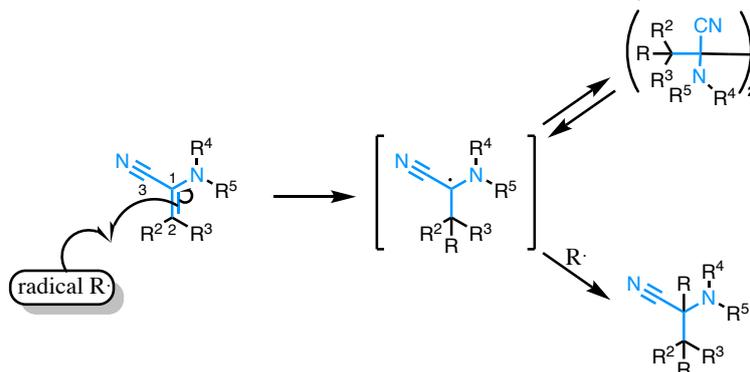


Schéma 50 : Comportement radicophile des α -cyanoénamines

Heinz G. Viehe est un des pionniers du concept de l'effet captodatif présent au sein de ces composés lorsqu'ils réagissent avec des radicaux. Un substituant électroattracteur (cyano), de par sa nature, contribue à une forte stabilisation d'un radical nucléophile, et d'une plus faible stabilisation d'un radical électrophile. Au contraire, le substituant électrodonneur (amino) est favorable à une stabilisation du radical électrophile. La combinaison de ces deux substituants de polarité opposée sur le même carbone agit en synergie pour stabiliser le radical captodatif formé. La formulation de ce concept correspond à l'écriture de cinq structures de résonance du radical captodatif formé à partir de l' α -cyanoénamine (Figure 13).^[344]

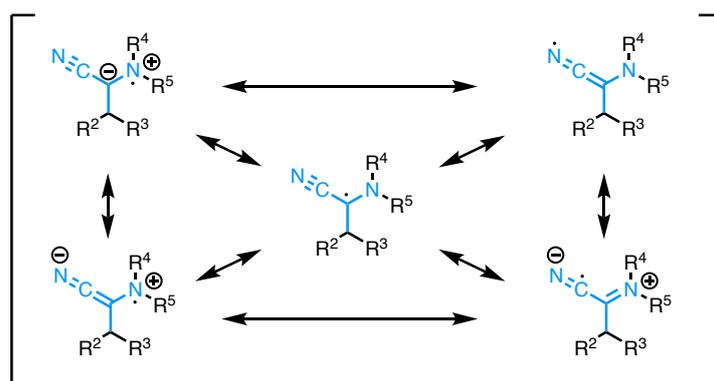


Figure 13 : Structures de résonance du radical formé à partir d'une α -cyanoénamine

Une première approche pour identifier cet effet captodatif était générer un radical ^tbutoxy en conditions photochimiques à température ambiante pouvant s'ajouter sur une cyanoénamine nucléophile. L'adduit radicalaire formé peut ensuite dimériser de manière sélective (Schéma 51).^[345]

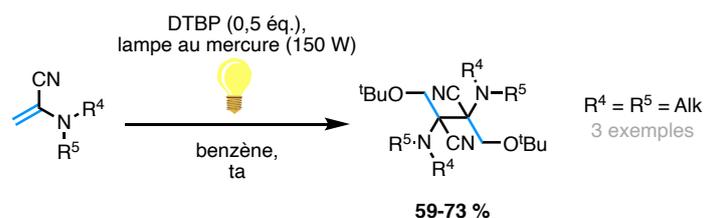


Schéma 51 : Dimérisation d'α-cyanoénamines en présence de radicaux

Les radicaux IBN qui sont fournis par clivage homolytique, soit thermique, soit photochimique à partir d'AIBN sont normalement utilisés comme initiateurs dans les réactions de polymérisation d'oléfines. L'addition de tels radicaux sur des liaisons C-C multiples n'est pas très commune en réalité, mais donnent des résultats dès qu'ils sont mis en présence avec des oléfines radicophiles de type cyanoénamine. Ainsi, l'AIBN chauffé à 80 °C dans le benzène en présence d'une α-cyanoénamine permet de former cette fois exclusivement le diadduit avec des rendements de moyen à bons (Schéma 52).^[346]



Schéma 52 : Formation de diadduits à partir d'α-cyanoénamines et d'AIBN

Cet effet captodatif trouve un plus large champ d'application dans la synthèse de composés polyfonctionnels comme par exemple lors de la réactions d'annélation entre des aldonitrones et des α-cyanoénamines formant hypothétiquement une espèce diradicalaire stabilisée intermédiaire. L'oxazolidine formée par combinaison des deux radicaux, ne peut être isolée et donne par élimination et ouverture de cycle un amide de type « push-pull » (Schéma 53).^[347]

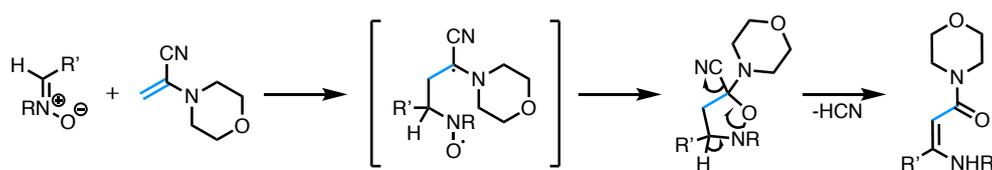


Schéma 53 : Diradicaux stabilisés par l'effet captodatif

4. Les α-cyanoénamines comme précurseurs de carbo/hétérocycles :

La compréhension du mécanisme des réactions de cycloaddition est un des problèmes les plus compliqués en chimie organique moderne. L'intérêt est tout particulièrement porté sur le type de mécanisme suivi au cours de cycloadditions, rétrocycloadditions et réarrangements associés. Sont-ils complètement concertés, mettent-ils en scène un degré de séparation de charge élevé au sein de l'état de transition ou encore impliquent-ils des diradicaux de spins appariés ?

Les intermédiaires polaires peuvent être facilement écartés s'il y a peu de changement dans

la vitesse de réaction dans différents solvants ou si la présence de groupements donneurs ou attracteurs d'électrons entraîne une augmentation de la vitesse de réaction. Il est beaucoup plus difficile de faire la distinction entre un processus concerté et un processus dans lequel un diradical aux spins appariés est formé. Dans de nombreux cas, les effets de solvant et de substituants qui ont été déterminés, ainsi que les valeurs négatives d'entropies ΔS^\ddagger , sont cohérents avec l'un ou l'autre processus. Des études ont mis en évidence la possibilité d'un mécanisme « diradicalaire concerté » pour les cycloadditions 1,3-dipolaires.^[346] Quelle que soit l'importance des intermédiaires diradicaux, il est évident que les cycloadditions sont plus susceptibles de développer des paires de radicaux si les composés portent des substituants favorisant un effet captodatif et donc une stabilisation du radical formé.

Les équipes de Stella et de Döpp ont effectué des études intensives au sujet des cycloadditions mettant en jeu des systèmes insaturés variés et des cyanoénamines captodatives.^[348] L'attrait particulier pour les α -cyanoénamines réside dans le fait qu'ils représentent un équivalent de cétène masqué pour une réaction de Diels-Alder (un cétène réagira plutôt dans une cycloaddition [2+2]). Après la cycloaddition, l'emploi de conditions douces permet d'hydrolyser l' α -aminonitrile en cétone très simplement. Ainsi, les α -cyanoénamines réagissent comme de bons diénophiles avec de nombreux diènes conjugués non activés pour accéder aux adduits de cycloaddition [4+2]. La régiosélectivité ainsi que la stéréochimie de l'addition dépend de la nature des substituants du diène (Schéma 54).^[349,350]

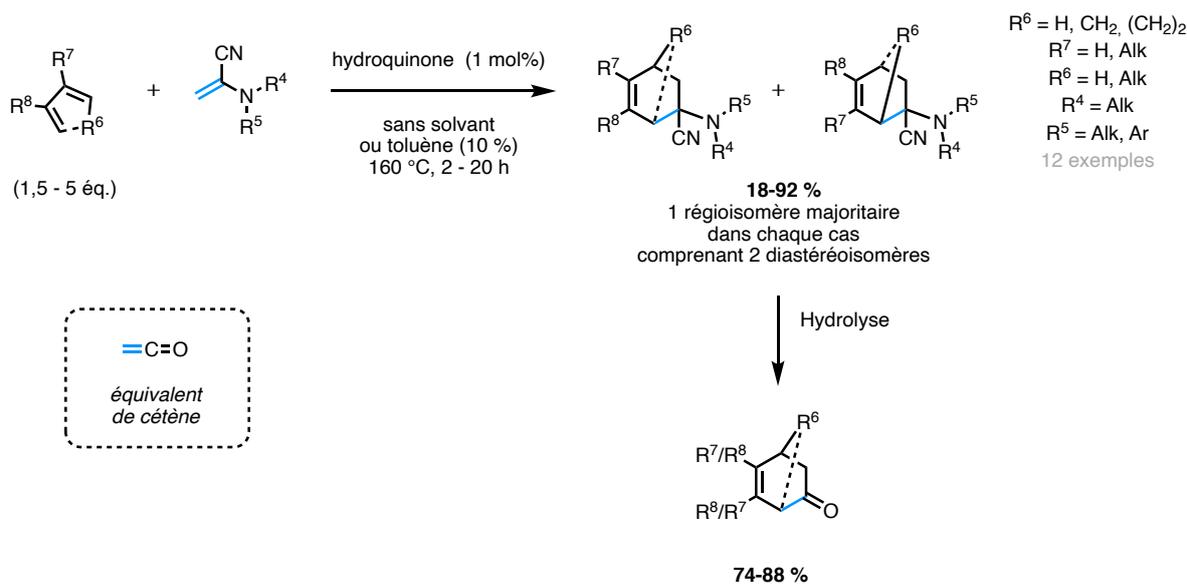


Schéma 54 : Réaction de Diels-Alder avec des α -cyanoénamines

Les réactions de Diels-Alder menées à partir d' α -cyanoénamines et de dérivés naphthaléniques conduit à la formation régio- et stéréosélective de cycloadduits sous conditions photochimiques.^[351-353] Cette réaction forme trois nouveaux centres stéréogènes facilement contrôlables lors de l'utilisation de cyanoénamines contenant un auxiliaire chiral.^[354] Le plus souvent les réactions de cycloaddition [2+2] parasites sont à peine visibles, sauf dans le cas d'un 1-cyanonaphthalène ou l'addition conduit exclusivement à des cyclobutanes avec un rendement faible (Schéma 55).^[355]

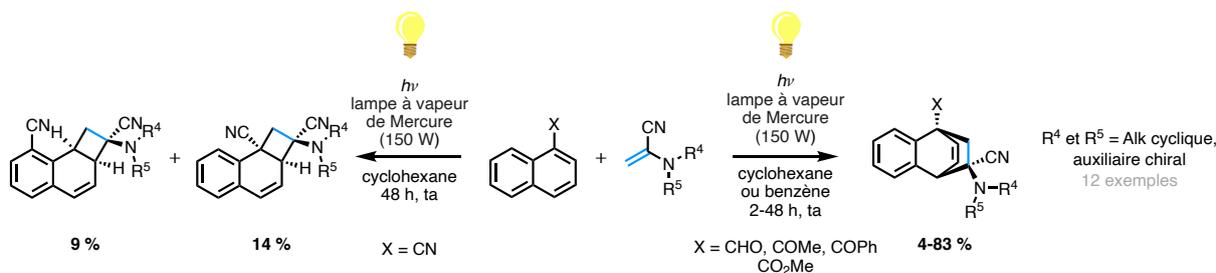


Schéma 55 : Réaction de Diels-Ader entre des dérivés naphthaléniques et des α -cyanoénamines

Comme observé auparavant, les α -cyanoénamines peuvent être de très bons candidats pour des réactions de cycloaddition [2+2]. Des cyclobutanes peuvent être facilement obtenus à partir d'alcènes disubstitués.^[356] Lorsque des composés carbonylés sont irradiés avec les composés captodatifs, une réaction de Paternò-Büchi permet de générer des oxétanes.^[357,358] L'addition d'1,2-dicétones symétriques excitées sur des α -cyanoénamines se fait de manière régio- et stéréospécifique pour donner les adduits [2+2] tête à tête avec une disposition *cis* des groupements azoté et aromatique. Dans le cas de dicétones portant deux groupements aromatiques différents, l'addition est toujours effective mais un mélange isomérique issu uniquement du choix de la cétone qui attaque la cyanoénamine. En effet lorsqu'un groupement aromatique riche en électrons substitue une des cétones, celle-ci sera plus nucléophile et la réaction tendra préférentiellement vers le produit de cyclisation de celle-ci (Schéma 56).^[358]

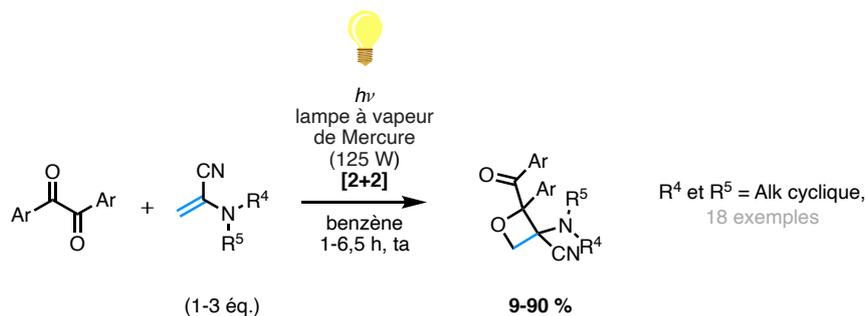


Schéma 56 : Réaction de Paternò-Büchi entre des dicétones symétriques et des α -cyanoénamines

Comme des énamines usuelles, les α -cyanoénamines réagissent dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, aussi appelée réaction de Huisgen, avec des azotures d'aryle pour fournir des dihydrotriazoles. Mais ces composés sont fortement instables et certains ne peuvent être isolés car du cyanure d'hydrogène s'élimine spontanément pour donner des 1,2,3-triazoles avec de très bons rendements. La réaction procède régiospécifiquement vers un seul isomère (Schéma 57).^[359]

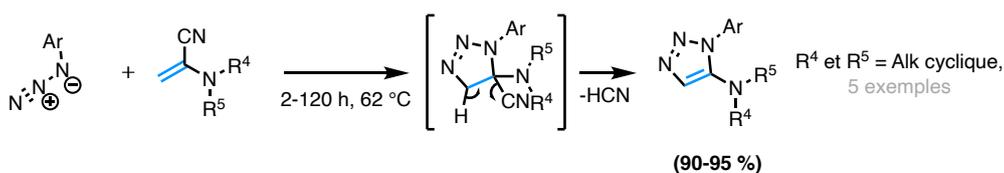


Schéma 57 : Réaction de Huisgen entre des azotures et des α -cyanoénamines

De même, les α -cyanoénamines réagissent avec de dipôles de type 1,3- tels que les oxydes de nitriles pour produire des 5-aminooxazoles. Cette réaction de cycloaddition est hautement régiosélective menant à un seul régioisomère.^[366] Cette réaction a pu être étendue facilement aux α -cyanoénamides (Schéma 58).^[360]

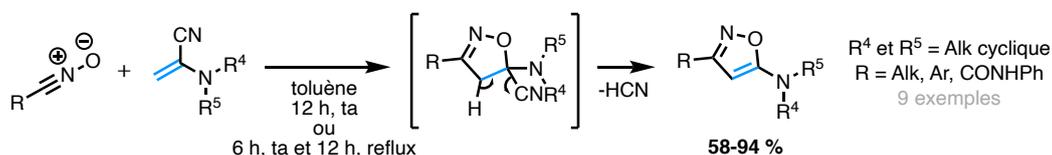


Schéma 58 : Réaction de cycloaddition entre des oxydes de nitriles et des α -cyanoénamines

5. Réactivité des α -cyanoénamides :

Bien que les cyanoénamides apportent une fonctionnalité en plus sur le groupement azoté et de fait un point de diversité supplémentaire, ceux-ci n'ont pas fait l'intérêt d'un grand nombre de post-fonctionnalisations bien que leur synthèse se fait de manière aisée depuis les années 80. En effet, un reproche si on peut le dire aux cyanoénamines conventionnelles est l'absence de fonctionnalités présentes sur l'azote. Les réactions de post-fonctionnalisation de cyanoénamides mettant en jeu les fonctions substituant l'azote sont très peu décrites dans la littérature. Avec l'installation de groupements électroattracteurs sur l'atome d'azote, les possibilités de transformation des cyanoénamides semblent plus abordables.

a) Hydrogénation :

Récemment, une méthodologie d'hydrogénation asymétrique efficace d' α -cyanoénamides trisubstituées catalysée au rhodium a été développée et a permis de généraliser les résultats de Knowles des années 70.^[361] Ainsi, des α -acyloaminonitriles ont pu être obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (jusqu'à 99 % et >99 % d'excès énantiomérique). Cette voie de synthèse permet d'accéder efficacement à des α -aminonitriles, qui sont des intermédiaires versatiles en synthèse organique. En effet, ces composés peuvent donner lieu à grand nombre d'autres motifs de choix comme des acides α -aminés, des aldéhydes et des 1,2-diamines par exemple (Schéma 59).^[362]

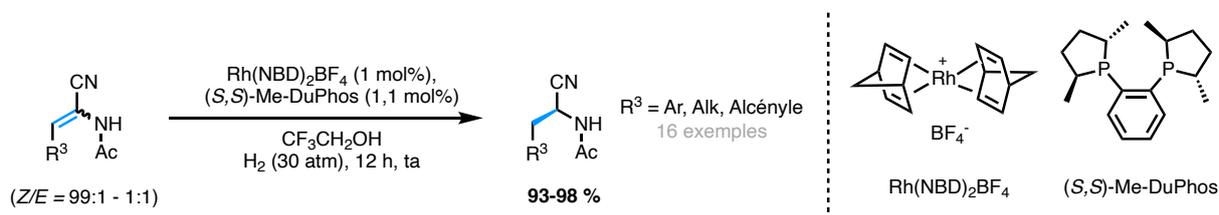


Schéma 59 : Hydrogénation asymétrique d' α -cyanoénamides

b) Hydrothiolation :

Le groupe de Powner a très récemment publié un travail s'inscrivant dans l'étude de la synthèse prébiotique et plus particulièrement dans la synthèse de cystéine peptidique.^[363] Ils décrivent que le nitrile dérivé de la cystéine, considérée auparavant instable et un produit de l'évolution, peut être synthétisé efficacement à partir de sérine, elle-même formée à partir d'une réaction de Strecker sur le glycoaldéhyde. De plus, il est démontré qu'un thiol dérivé de la cystéine catalyserait la ligation peptidique entre des α -amidonitriles et des acides α -aminés dans l'eau à pH neutre.

Un intermédiaire au cours de cette synthèse est une cyanoénamide disubstituée qui par traitement avec de l'acide thioacétique permet de générer après ammonolyse le nitrile dérivé de la cystéine (Schéma 60).

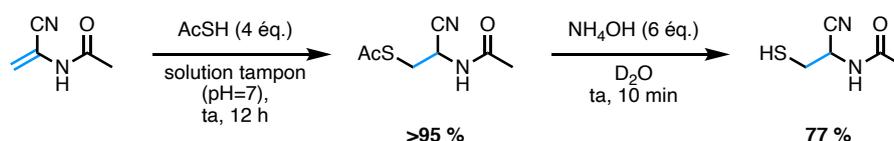


Schéma 60 : Hydrothiolation d'une α -cyanoénamide

c) Cyclisation dirigée par l'hétéroatome :

Une α -cyanoénamide peut cycliser intramoléculairement *via* photoarylation par le noyau aromatique détenu par l'azote pour donner une 1-cyanoindoline. Le groupement électroattracteur sur l'atome d'azote ne réduit en rien la capacité de l'azote de diriger la cyclisation du noyau aromatique par formation d'un iminium (Schéma 61).^[364]

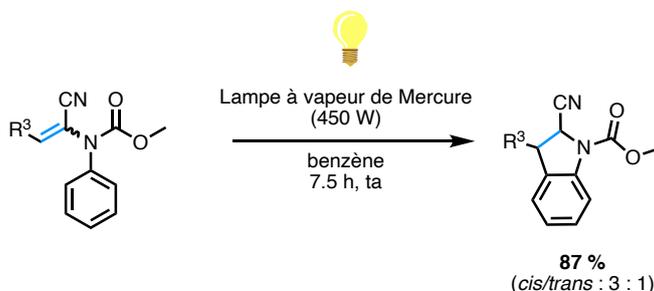


Schéma 61 : Photoarylation dirigée par l'atome d'azote d'une α -cyanoénamide

d) Cyclisation incorporant l'aminonitrile :

Les α -cyanoénamide peuvent être les précurseurs d'hydantoïnes par traitement basique avec du méthanolate de sodium pour permettre l'attaque nucléophile de l'urée sur le cyanure. L'imine intermédiaire est hydrolysée en conditions acides pour donner les arylidènehydantoïnes avec inversion de la configuration (Schéma 62).^[327]

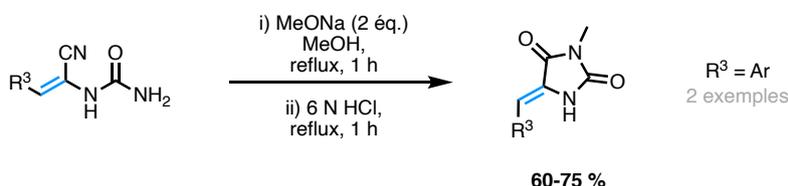


Schéma 62 : Synthèse de dérivés d'hydantoïnes à partir de α -cyanoénamides

d. Conclusion :

Dans ce chapitre, un grand nombre de méthodologies permettant d'accéder à des α -cyanoénamines ont été présentées. Au contraire, les procédures s'appliquant à la synthèse d' α -cyanoénamides sont sous-représentées. Les différentes méthodes employées dans ces deux cas ne permettent pas toujours d'obtenir ces motifs avec une haute stéréosélectivité et souffrent parfois même d'une difficulté à moduler les différentes substitutions au sein des synthons désirés.

Diverses transformations caractéristiques de ce type de composés, telles que l'addition électrophile ou nucléophile et, en particulier la cyclisation, peuvent être utilisées en synthèse organique pour la formation d'édifices d'intérêt voire d'hétérocycles. Cela émane de leur capacité à présenter des propriétés d'énamines ou d'alcènes activés à partir de changements insignifiants de la structure du substrat et des conditions de réaction. Grâce à ces propriétés, les α -cyanoénamines captodatives sont des blocs de construction uniques et il y a lieu d'espérer qu'ils seront de plus en plus utilisés en synthèse organique dans les années à venir.

III. Intérêts et description du projet :

1) Un accès encore limité à des α -cyanoénamines tétrasubstituées de manière stéréocontrôlée :

À l'heure actuelle, les méthodes décrites pour la formation d' α -cyanoénamines sont assez nombreuses lorsqu'il s'agit de produire des oléfines captodatives disubstituées et trisubstituées mais restent bien plus rares dans le cas de l'accès à de doubles liaisons tétrasubstituées (*cf.* paragraphe précédent). De plus, ces méthodologies ne permettent pas de contrôler la géométrie de la double liaison formée. Un dernier point, qui représente un facteur important dans l'applicabilité des méthodologies que ce soit au laboratoire ou au sein de l'industrie est l'utilisation de réactifs de synthèse peu dangereux, abordables et économes en atomes.

Ce projet de thèse vise donc à mettre en place de nouvelles stratégies générales, efficaces, faciles à mettre en œuvre, économes en atomes et à large champ d'application permettant d'accéder à des α -cyanoénamines tri- et tétrasubstituées de manière stéréocontrôlée. Pour ce faire, il a d'abord été envisagé d'utiliser un alcyne substitué par un atome d'azote, c'est-à-dire un ynamide, comme précurseur de la future cyanoénamine. Dans un premier temps, l'élaboration d'une méthodologie de cyanofonctionnalisation intermoléculaire régiosélective de l'ynamide devrait permettre d'accéder aux composés désirés tétrasubstitués. Il sera probablement possible de prendre avantage de la chimie des ynamides et/ou des conditions réactionnelles pour contrôler la stéréosélectivité de cette addition et donc la géométrie des cyanoénamines formées. De plus, le développement d'une réaction d'hydrocyanation est envisagé permettant d'accéder à des α -cyanoénamines, cette fois-ci, trisubstituées. L'accès privilégié stéréosélectif d' α -cyanoénamines tétra- ou tri-substitués à partir d'ynamides fera l'objet des deux premiers chapitres de ce manuscrit (Schéma 63).

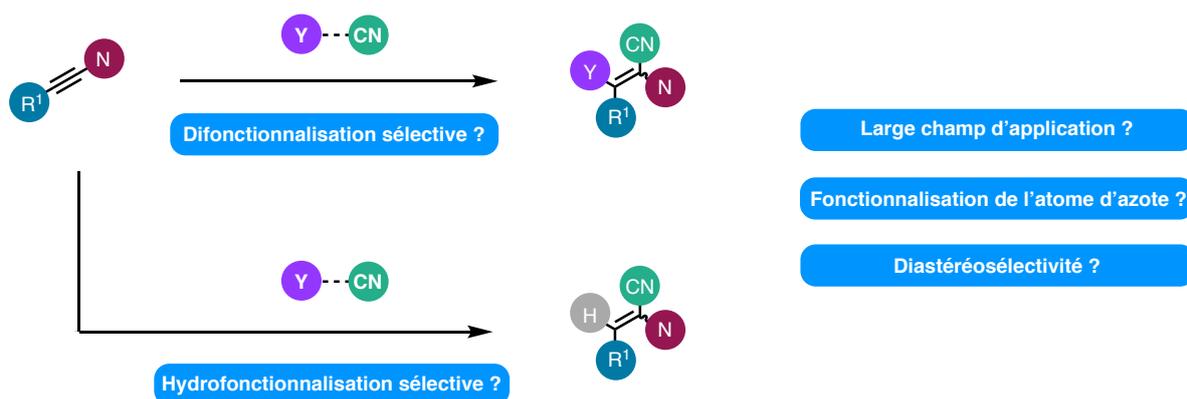


Schéma 63 : Stratégie de synthèse envisagée impliquant des ynamides pour l'accès à des α -cyanoénamines de manière stéréocontrôlée

2) Applications de ces synthons dans la synthèse de motifs originaux :

Dans un deuxième temps, sachant que ces synthons sont très peu étudiés, nous nous intéresserons à l'application des motifs α -cyanoénamido obtenus. Comme présenté dans le chapitre précédant, les α -cyanoénamides, bien que rares dans les molécules naturelles et d'intérêt biologique, sont des synthons très polyvalents en synthèse organique donnant lieu à grand nombre de possibilités de post-fonctionnalisation. De plus, ils peuvent être des précurseurs intéressants pour l'accès à des carbocycles et hétérocycles originaux en prenant parfois chimiosélectivement avantage des différentes fonctionnalités présentes sur cette plateforme oléfinique (Figure 14).

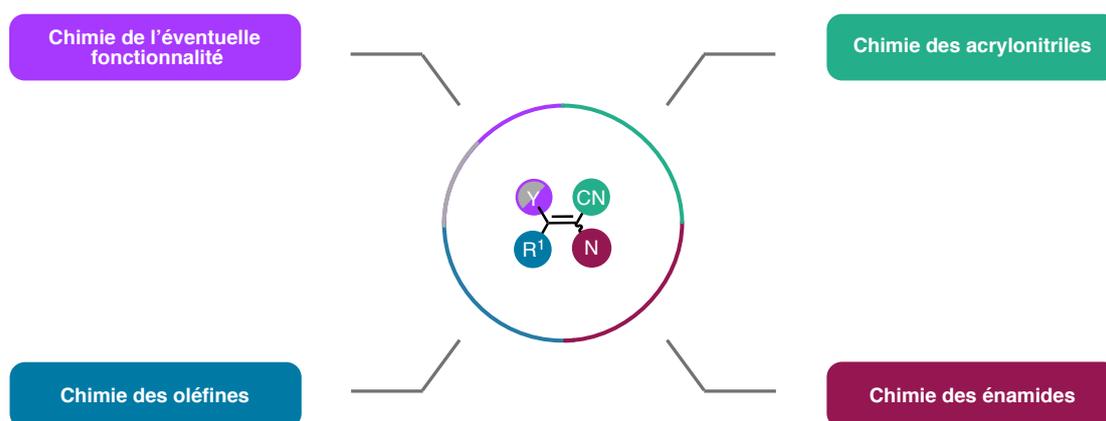


Figure 14 : Potentiel synthétique des α -cyanoénamides

Chapitre II

Silylcyanation d'ynamides : Accès à des α -cyanoénamides tétrasubstituées

I. La réaction de silylcyanation comme méthode élégante d'incorporation du groupement cyano sur un alcyne substitué par un atome d'azote :

1) Les alcynes substitués par un atome d'azote :

a. Les ynamines :

Les alcynes substitués par des hétéroatomes représentent probablement la classe d'alcynes la plus polyvalente qui soit. Une sous-famille particulièrement versatile est celle des ynamines.^[1,2] Celles-ci contiennent un atome d'azote directement attaché à la triple liaison. La capacité de l'atome d'azote à donner des électrons polarise fortement la triple liaison, ce qui permet une réactivité élevée ainsi qu'une forte différenciation des deux atomes de carbone hybridés sp. À partir des années 1960, l'utilité synthétique des ynamines est devenue évidente au sein de la communauté des chimistes organiciens et leur réactivité a été explorée en profondeur au cours des 20 années suivantes. Il a été montré que cette réactivité pouvait être un avantage pour l'exécution d'un grand nombre de transformations élégantes et efficaces de manière régiosélective. Bien que les ynamines aient été populaires avant le nouveau millénaire, elles souffrent d'un très gros défaut : leur stabilité. En effet, le frein au développement de méthodologies incorporant les ynamines comme synthons de départ est leur sensibilité envers l'hydrolyse dû à la haute réactivité de ces composés. La totalité du doublet non-liant de l'azote est disponible et rend la position β de l'ynamine très nucléophile par résonance. Par conséquent, dès que l'alcyne riche en électrons peut être protoné, un intermédiaire cétène-iminium très réactif est formé et conduit à l'amide par piégeage avec de l'eau (Figure 15). Cette relative instabilité rend leur préparation et manipulation d'autant plus compliquées.

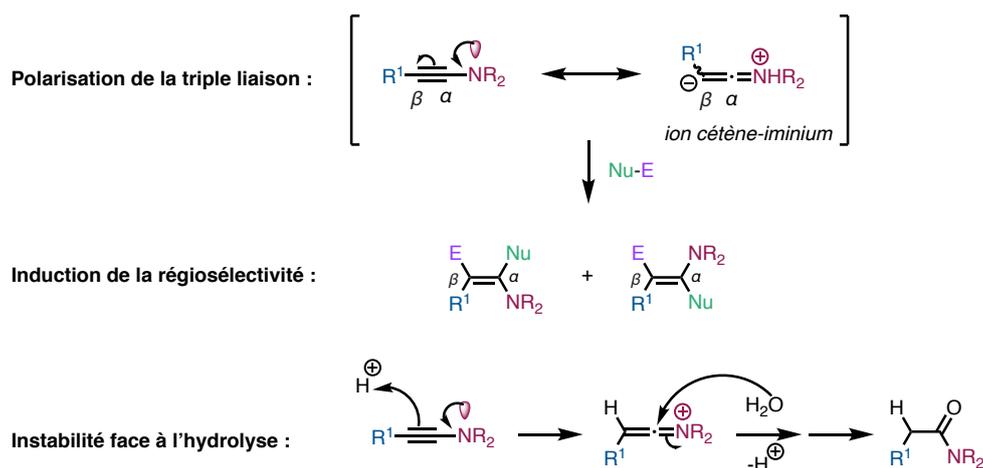


Figure 15 Réactivité et stabilité des ynamines

b. Les ynamides volent la vedette aux ynamines :

Étant donné la complexité d'accès à ces ynamines, les chimistes organiciens ont souhaité moduler et modérer cette instabilité. Une première idée était de substituer l'atome d'azote par des groupements électroattracteurs. L'ajout de groupements induisant un effet inductif attracteur ou une délocalisation mésomère du doublet non liant de l'atome l'azote dans un aromatique par exemple rend l'ynamine plus stable. Une deuxième tentative pour obtenir des composés relativement stables a été de rajouter un groupement électroattracteur au niveau de la substitution de l'alcyne pour ainsi obtenir un système « push-pull » (donneur-accepteur) délocalisant le doublet non liant de l'azote vers l'alcyne. Finalement, la simple introduction d'un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote a permis de considérablement diminuer cette délocalisation. De manière générique ces ynamines électrodéficientes sont nommées des ynamides.^[365,366] Ces composés se caractérisent par le maintien d'une polarisation de la triple liaison comparativement plus faible que celle des ynamines du fait de la présence d'un groupement électroattracteur. Par conséquent, ils sont facilement manipulables, stables envers les traitements aqueux et faciles à purifier par chromatographie. Ces différentes caractéristiques couplées aux progrès réalisés pour leur synthèse font que la chimie des ynamides a connu un essor important lors des vingt dernières années.

Les ynamides ont pu être déclinés en un nombre important de sous-groupes nommés en fonction du substituant électroattracteur sur l'atome d'azote dont les plus communs^[367] sont : les yne-amides, les yne-carbamates, les yne-sulfonamides, les yne-phosphoramides, les *N*-alcynylarènes et les ynimides. Lié à leur fort potentiel synthétique en chimie hétérocyclique^[368,369] voire en synthèse totale,^[370,371] beaucoup d'autres sous-groupes ont été développés au fil des années comme les yne-urées et les ynimines par exemple. À présent, les chimistes conçoivent des ynamides en fonctions des structures finales désirées et modulent les différents substituants les décorant de manière élégante afin d'accéder à de nouvelles structures originales (Figure 16).^[365,366,372-375]

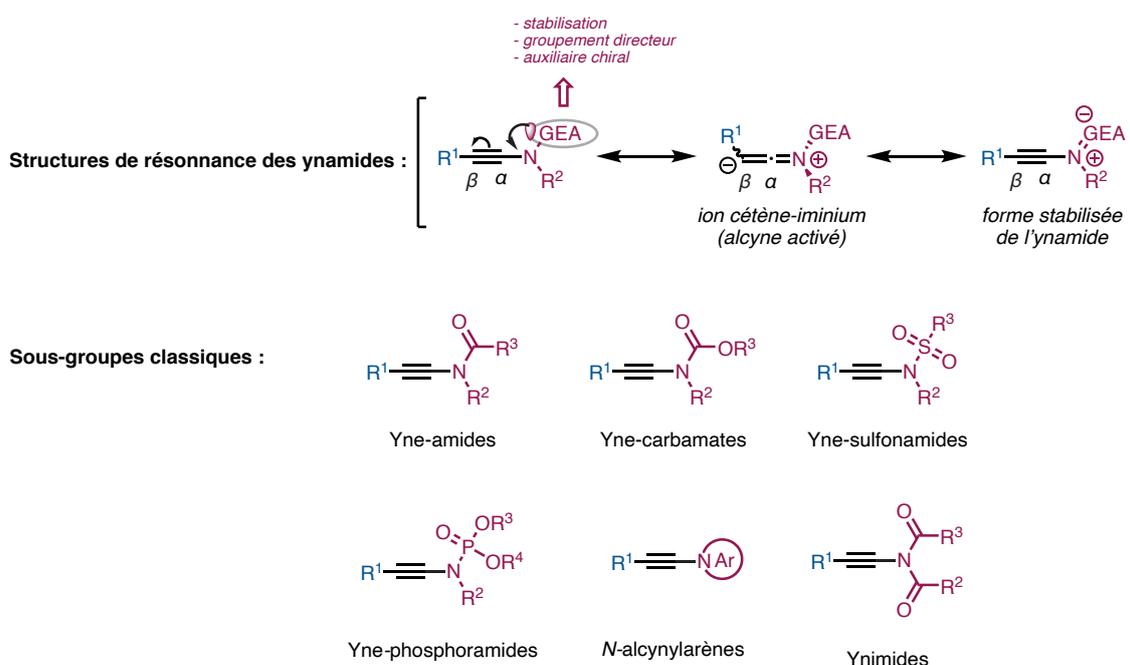


Figure 16 Ynamides : structures de résonance et sous-groupes classiques

c. Les ynamides et leur réactivité avec des réactifs bifonctionnels :

Étant donné sa forte polarisation de la triple liaison, l'ynamide a l'opportunité de réagir spontanément avec de puissants électrophiles. Le groupement électro-attracteur porté par l'atome d'azote de l'ynamide n'a pas seulement un effet stabilisant mais peut aussi agir comme groupement directeur lors de réactions métallo-catalysées et/ou comme auxiliaire chiral^[366]. De plus, il constitue un point de diversité de structure important.

Lorsque les ynamides réagissent avec des réactifs bifonctionnels, différents mécanismes régissant entre autres la régio- et la stéréosélectivité de la réaction peuvent entrer en jeu. Tout d'abord, les réactions de difonctionnalisations entre des ynamides et ces composés catalysées par un acide de Lewis non métallique peuvent procéder de deux manières différentes^[369,376,377] :

Une première approche consiste en l'addition nucléophile intermoléculaire du réactif sur le cétène-iminium (**A**), généré *in situ* par un ynamide activé en présence d'un catalyseur acide (souvent métallique comme l'or pour des réactions d'annulations par exemple) suivie par une seconde addition intermoléculaire de la liaison C-AL formée (**B**) sur le groupement électrophile (Schéma 64).^[378-383]

Une seconde approche est, quant à elle, basée sur une addition nucléophile de l'ynamide sur le groupement électrophile activé par l'acide de Lewis qui est suivie d'une addition de la partie nucléophile du réactif bifonctionnel de départ sur le cétène-iminium intermédiaire (**D**) formant ainsi le produit désiré.^[384-387]

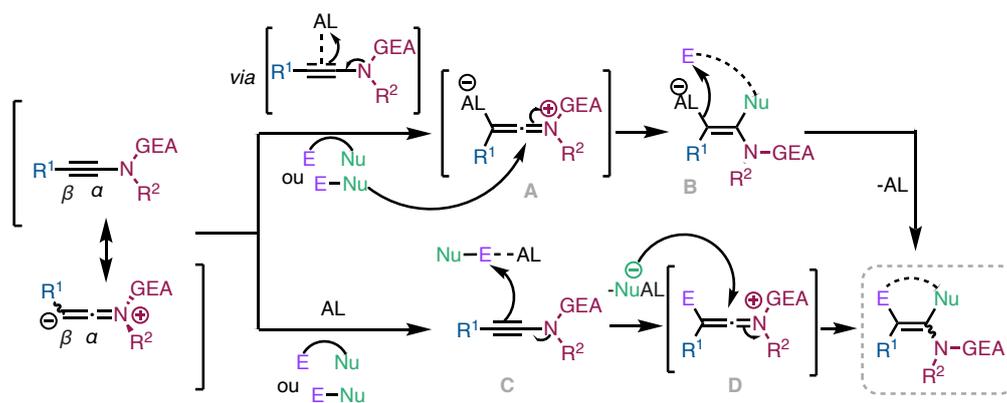


Schéma 64 Réactions de difonctionnalisation d'ynamides médiées par des acides de Lewis

La stéréosélectivité de la réaction est souvent régie par des effets stériques. Dans le premier cas, l'addition procède le plus souvent par une addition *anti* du nucléophile par rapport au cétène-iminium qui sera formé. Néanmoins, lorsqu'on se place dans le deuxième cas, le cétène-iminium formé est préférentiellement approché par le côté le moins encombré. Seuls les effets stériques entrent en compte dans ce cas.

Les réactions entre des ynamides et des composés bifonctionnels peuvent être catalysées par des métaux essentiellement suivant deux modes d'actions^[367,369] :

Dans un premier cas, le métal, par addition oxydante dans la liaison polarisée A-B du réactif bifonctionnel ou de la liaison B-Y souvent de type C-Hal d'un composé ABY peut procéder à une fonctionmétallation de l'ynamide installant le métal au pied de l'azote (**F**). L'énamine α -métallée se fait de manière générale régiosélectivement dirigée par une chélation du groupement électro-attracteur. Par élimination réductrice ou par avec un électrophile, le

produit est obtenu et le métal régénéré (Schéma 65).^[67,388–390] Il est à noter que certains métaux, comme le palladium par exemple ne sont pas sensibles à ces effets de chélation et suivent plutôt la polarisation inhérente de l'ynamide. Ils induisent même une régiodivergence induite par des effets stériques souvent provenant d'interactions répulsives lors de l'approche du métal avec des ligands encombrants.^[69,391] De plus, dans ce dernier cas, la présence du métal en position β par rapport à l'azote peut faciliter l'isomérisation *E-Z* par formation d'un métallo-carbène (**H**). La stéréosélectivité est elle aussi contrôlée par les propriétés stériques des substituants de l'ynamide de départ.

Dans un deuxième cas, peu décrit dans la littérature, le métal s'insère dans la liaison A-B d'un réactif bifonctionnel, puis une B-métallation suivant la polarisation de la triple liaison prend place. Ce mécanisme existe spécifiquement pour l'hydrofonctionnalisation de composés de type A-H^[69,391] ou dans le cas de réaction de difonctionnalisation trimoléculaire.^[68,392] De plus, dans ce dernier cas, la présence du métal en position β par rapport à l'azote peut faciliter l'isomérisation *E-Z* par formation d'un métallo-carbène. La stéréosélectivité est elle aussi contrôlée par les propriétés stériques des substituants de l'ynamide de départ.^[393]

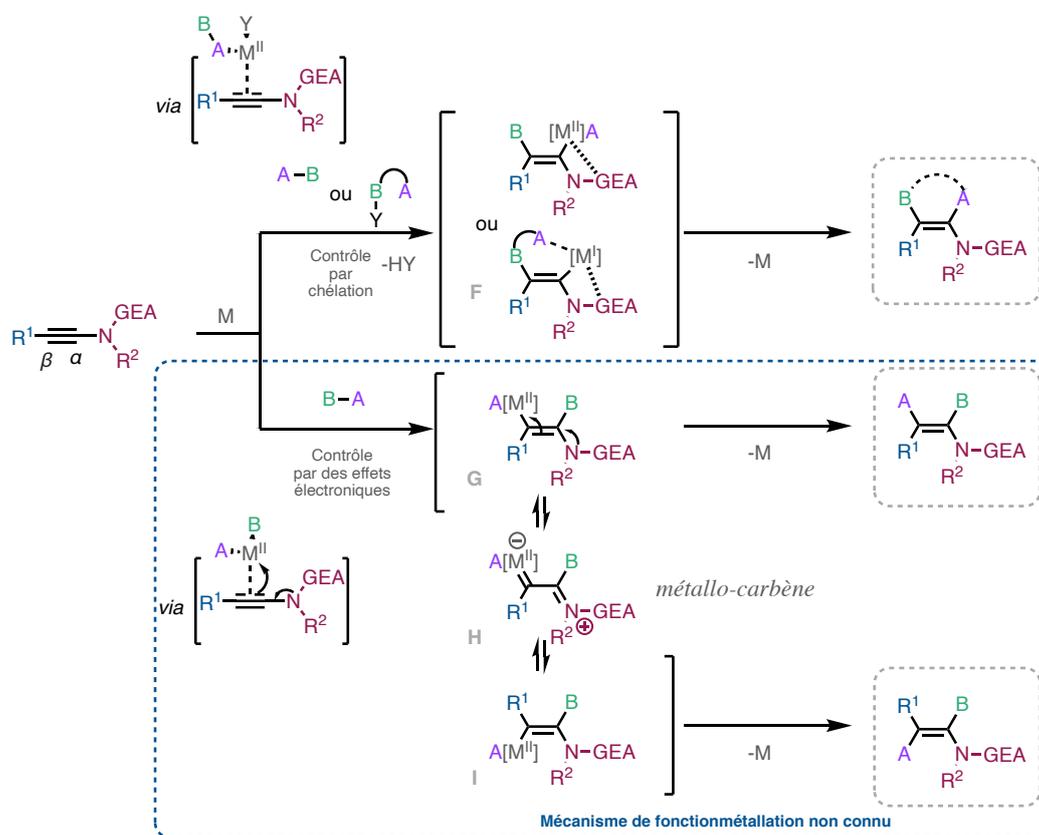


Schéma 65 Réactions métallo-catalysées de difonctionnalisation bimoléculaire d'ynamides

La stéréosélectivité dans le cas de réactions métallocatalysées est parfois difficile à prédire et dépend fortement du métal, du sous-groupe d'ynamides et même des conditions réactionnelles employées. Dans le premier cas, lorsque le centre α -métallé profite d'une chélation par le groupement électroattracteur de l'ynamide, la difonctionnalisation procède par une addition *syn*. Par ailleurs, dans le cas d'une métallation en position β , la stéréosélectivité est souvent contrôlée par des effets stéro-électroniques.^[367]

2) La silylcyanation appliquée aux ynamides : une méthode d'accès à des α -cyanoénamides tétrasubstitués ?

a. Projet de silylcyanation d'ynamides :

La réaction de triméthylsilylcyanation bimoléculaire que nous souhaitons développer devait suivre un mécanisme de carbosilylation, c'est-à-dire d'incorporation d'un groupement silyle et d'une fonction nitrile par clivage de la liaison Si-C. Tout d'abord, un système catalytique devait être trouvé pour obtenir les α -cyanoénamides souhaitées. S'en suivait un travail de rationalisation de la réaction pour déterminer la sélectivité de la réaction ainsi que la stabilité des produits obtenus. En effet, le système catalytique va être déterminant quant à la régio- et stéréosélectivité de la réaction. Au total, quatre produits de triméthylsilylcyanation peuvent être obtenus à partir d'ynamides, deux régiosomères sont possibles se divisant chacun d'entre eux en deux isomères *E* et *Z*. Le but étant de tendre sélectivement vers le produit de silylcyanation incorporant le groupement cyano en α de l'atome d'azote nous permettant ainsi d'accéder aux cyanoénamides souhaitées (Schéma 66).

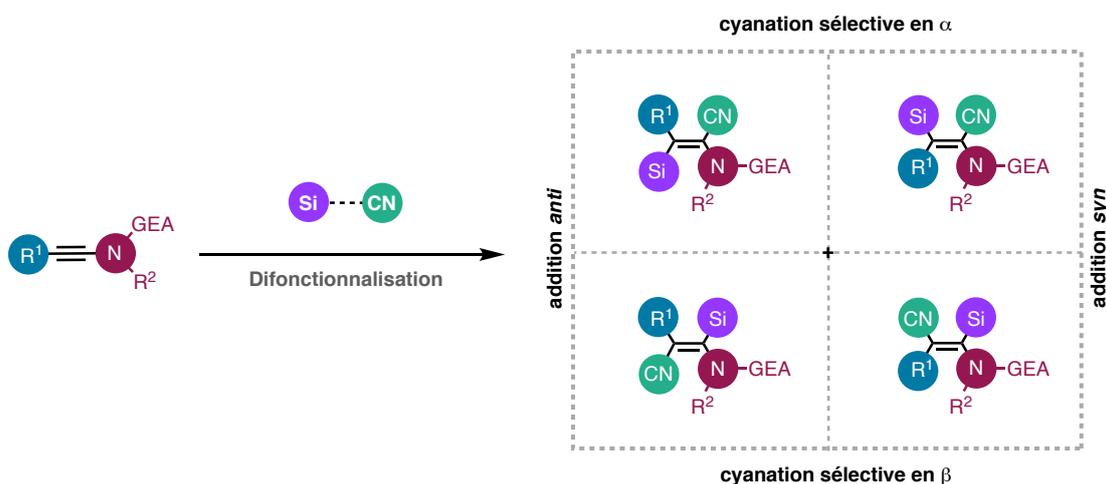


Schéma 66 Produits de triméthylsilylcyanation envisageables à partir d'ynamides.

Lors de réactions de fonctionnalisation d'ynamides, des réactions secondaires peuvent apparaître. Lorsque l'ynamide est activé, par un acide de Lewis par exemple, il peut facilement s'hydrater, *via* la formation d'un intermédiaire de type cétène-iminium, à la moindre présence d'eau dans le milieu pour conduire à l'amide correspondant. De manière comparable, la présence d'un nucléophile, celui venant de notre réactif difonctionnel par exemple, mènera au produit d'hydrofonctionnalisation dont le proton pourra être issu d'une source extérieure présente dans le milieu (eau, solvant protique, etc.). Lors d'une catalyse métallique, après fonctionmétallation, une réaction de protodémétallation parasite peut également avoir lieu menant ainsi aux produits d'hydrofonctionnalisation (Schéma 67).



Schéma 67 Réactions compétitives pouvant avoir lieu lors de la diffonctionnalisation d'ynamides

Dans un deuxième temps, une étude sur le champ d'application de la réaction a permis de déterminer les limites des conditions réactionnelles. De plus, il est peut-être envisageable de considérer des réactifs plus complexes pour la première fois en réaction de silylcyanation d'alcynes. Une dernière approche qui nous tenait à cœur, était le développement d'une réaction de triméthylsilylcyanation tri-composante employant potentiellement une source de silyle de type hydro- ou chlorosilane et une source de cyanure non toxique comme le ferrocyanure de potassium par exemple.^[394]

b. Le cyanure de triméthylsilyle comme agent de silylcyanation :

Inspiré par les travaux de Beletskaya et sa méthodologie de synthèse fournissant deux exemples d' α -cyanoénamines silylées à partir de TMSCN comme agent de diffonctionnalisation, nous avons choisi de développer une réaction de silylcyanation permettant d'installer simultanément un groupement nitrile et un groupement silylé pour ainsi accéder à des α -cyanoénamides. Cette méthodologie consiste en une réaction de carbosylation économe en atomes à partir d'un réactif détenant une liaison Si-C activée. De plus, le groupement silylé est décoré par des groupements méthyles relativement inertes mais éventuellement modifiables. Ainsi il serait possible de former des petits synthons fonctionnels aux nombreux points de diversité. Bien que le TMSCN soit à l'origine d'une grande controverse quant à sa dangerosité, il reste un réactif de choix pour la silylcyanation de composés carbonylés (Figure 17).^[395,396] Il est très souvent employé comme source de cyanure nucléophile^[397,398] autre que le cyanure d'hydrogène ou les sels de cyanure. Au niveau du laboratoire, c'est un liquide d'incolore à légèrement jaunâtre, commercial, relativement facile à manipuler^[399] sous hotte ventilée. Il est bien moins dangereux que des sources classiques comme le cyanure de potassium ou de sodium du fait de sa décomposition plus lente en cyanure d'hydrogène lorsqu'il entre en contact direct avec l'eau dans laquelle il est d'ailleurs que modérément soluble. Un léger désavantage consiste en sa forte volatilité, pouvant se transformer en avantage lorsqu'il doit être séparé du milieu réactionnel.

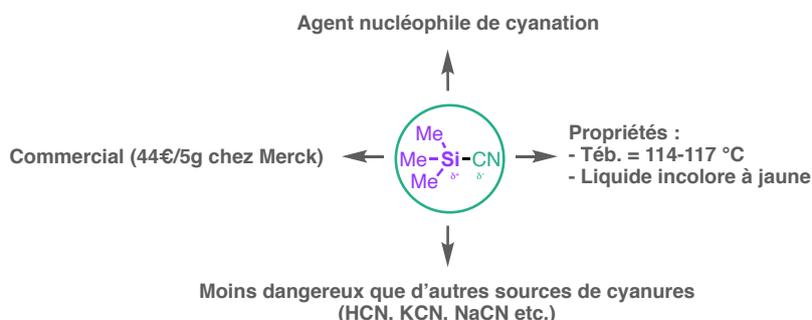


Figure 17 Caractéristiques du TMSCN

Le choix du TMS-CN comme réactif de difonctionnalisation n'est pas un anodin. En effet, les β -silyl- α -cyanoénamides obtenues vont bénéficier d'un caractère de vinylsilane.^[400] La chimie de ces composés étant riche et polyvalente, notre synthon silylé peut être fonctionnalisé par la suite.

3) La cyano- et silylfonctionnalisation d'ynamides :

Un grand nombre de réactions de mono- ou difonctionnalisation d'ynamides sont répertoriées dans la littérature. Mais les méthodologies d'incorporation du groupement nitrile ou d'un groupement silylé sur ces alcynes sont moins nombreuses alors qu'elles sont d'intérêt synthétique.

a. Cyanofonctionnalisation d'ynamides :

La première et seule cyanofonctionnalisation 1,2- d'ynamides a été réalisée par Werz en 2020 avec une catalyse au palladium.^[162,164] Les réactions intramoléculaires de chalcogénocyanation de deux ynamides ont permis d'obtenir des 3-sulfényl-2-amidoacrylonitriles^[162] et des 3-sélényl-2-amidoacrylonitriles^[164] totalement substitués (Schéma 68).

Chalcogénocyanations intramoléculaires d'ynamides décrites par Werz en 2020

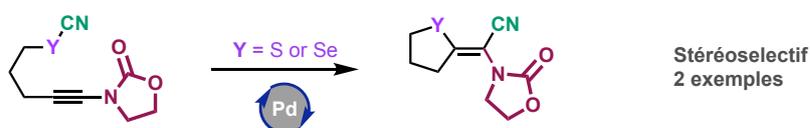


Schéma 68 Chalcogénocyanation d'ynamides

b. Silylfonctionnalisation d'ynamides :

L'addition de liaisons Si-Métal sur des triples liaisons $C\equiv C$ est un domaine de recherche très actif. Celui-ci offre la possibilité de préparer, en une seule opération, des alcènes 1,2-difonctionnalisés de type vinylsilanes β -métaillés pouvant ainsi conduire à l'introduction de deux substituants différents.^[401] Un grand nombre d'approches de silylmétallation d'alcynes existent et permettent souvent de contrôler la régiosélectivité.^[402-404] En revanche, l'obtention sélective de chacune des stéréochimies est plus compliquée, car ces procédés permettent d'accéder essentiellement aux oléfines silylmétablées *syn*. Au vu de l'attrait dont bénéficient les ynamides ces dernières années et des différents modes de réactivité de ceux-ci, la fonctionnalisation de ces substrats semblait pertinente. Un grand nombre de travaux de silylfonctionnalisations ont été publiés récemment et mettent encore une fois en avant l'unique réactivité des ynamides (Schéma 69). De plus, les α - ou β -silylénamides obtenus peuvent être considérés comme des vinylsilanes, une brique synthétique forte d'intérêt et polyvalente en chimie organique. En effet, ils peuvent être utilisés dans un large spectre de transformations. Ils réagissent avec divers électrophiles en présence d'un acide de

Lewis^[405,400,406] et ils sont fonctionnalisés à partir de réactions de couplage croisé pallado-catalysées.^[407,408] Ils peuvent aussi subir une réaction d'oxydation de Tamao-Fleming.^[409]

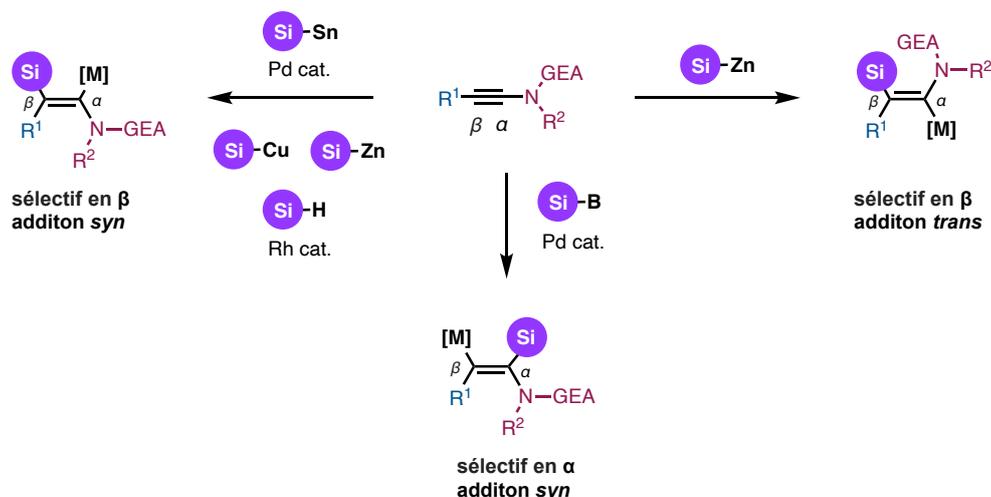


Schéma 69 Silylmétallation d'ynamides

a) Accès aux énamides β-silylés *syn* par réaction de silylmétallation :

Les réactions de silylstannylation catalysée au palladium (0) et de silylcupration fournissent les énamides β-silylés de configuration *Z* (Schéma 70).

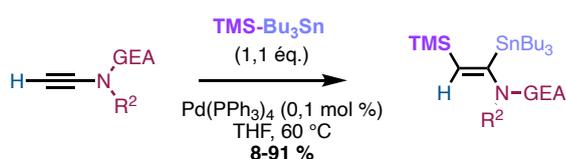
L'étude de la silylstannylation par Cintrat au début des années 2000 a effectivement montré que le palladium est moins sensible à la chélation du groupement électroattracteur.^[410,411] De ce fait, la régiosélectivité de la silylpalladation *syn* est contrôlée par la polarisation de la triple liaison.

Le premier exemple de silylcupration d'ynamides a été décrit en 2008 par le groupe d'Oshima.^[412] Les ynes-sulfonamides ont été silylcuivrés lorsqu'ils sont mis en présence d'un large excès d'un silylcuprate à basse température pour donner, après hydrolyse ou piégeage par un électrophile, les énamides β-silylés. Ces produits sont obtenus avec de bonnes régio- et stéréosélectivités dues à la chélation du métal au groupement électroattracteur.

En 2016, la collaboration entre les groupes de Riant et Evano a permis d'améliorer cette méthodologie en la rendant cette fois-ci catalytique en cuivre à température ambiante.^[413]

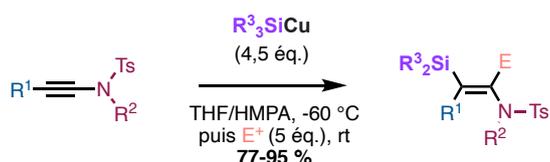
Cette version repose sur la formation d'un composé silylcuivré à partir de silylboronates de Suginome par transmétallation simple avec un catalyseur au cuivre (I). Cette méthodologie de silylcupration permet de convertir différents types d'ynamides vers des énamides β-silylés trisubstitués avec un haut degré de régio- et de stéréosélectivité.

Silylstannylation pallado-catalysée décrite par Cintrat



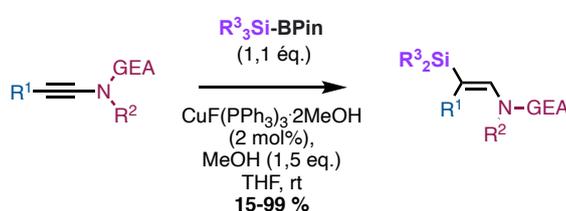
Haute régiosélectivité
Stéréosélectif
5 exemples
GEA = sulfonamides,
carbammates
C=C trisubstituées

Silylcupration décrite par Oshima en 2008



Très haute régiosélectivité
et stéréosélectivité
5 exemples
R¹ = Alk, Ar
R³Si = Me₃Si, PhMe₂Si
E⁺ = H₂O, bromure d'allyle
C=C trisubstituées ou tétrasubstituées

Silylcupration décrite par Riant et Evano en 2016

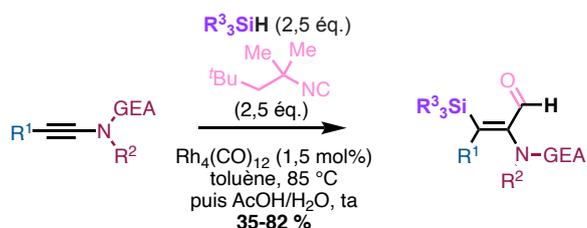


Excellente régiosélectivité
et stéréosélectivité
27 exemples
R¹ = H, Alk, Ar, Si
R³Si = PhMe₂Si, Et₃Si
GEA = sulfonamides,
carbammates, lactames
C=C trisubstituées

Schéma 70 Silylstannylation et silylcupration d'ynamides

En 2021, Donnard et ses collaborateurs ont publié une réaction de silylformylation régio- et stéréosélective catalysée au rhodium(I) à partir de silanes et d'isonitriles (Schéma 71).^[414] Le mécanisme de cette réaction passe par une première étape de silylrhodation, plaçant le centre métallique en α de l'azote. Cette régiosélectivité est notamment induite par la polarisation de l'ynamide et une éventuelle coordination au groupement électroattracteur. L'insertion du rhodium dans la liaison N \equiv C de l'isonitrile forme, alors, un intermédiaire de rhodium acylé qui, après élimination réductrice, fournit l'imine et régénère l'espèce active. Une étape d'hydrolyse acide par la suite permet d'obtenir les aldéhydes correspondants sans érosion de la stéréosélectivité. Cette méthode élégante permet d'obtenir des 3-silyl-2-amidoacroléines tétrasubstituées avec de bons rendements et un choix varié de silanes utilisables.

Silylformylation syn décrite par Donnard en 2021



Excellente régiosélectivité
et bonne à excellente stéréosélectivité
19 exemples
R¹ = Alk
R³Si = PhMe₂Si, Ph₂MeSi, Ph₃Si, Et₃Si, (OEt)Me₂Si
GEA = carbamate, lactame, sulfonamide
C=C tétrasubstituées

Schéma 71 Silylrhodation d'ynamides

Un autre type de réaction de silylmétallation stéréosélective permettant d'accéder à ces produits de géométrie *E* est la silylzincation d'ynamides terminaux décrite par Perez-Luna, Oestreich et leurs collaborateurs (Schéma 72). Une réaction de transmétallation permet ensuite d'installer un cuivre à la place du zinc^[415]. L'interception de l' α -énamidozincique par un large éventail d'électrophiles permet de difonctionnaliser les ynamides avec de bons rendements.

Silylzincation *syn* décrite par Oestreich et Perez-Luna en 2016

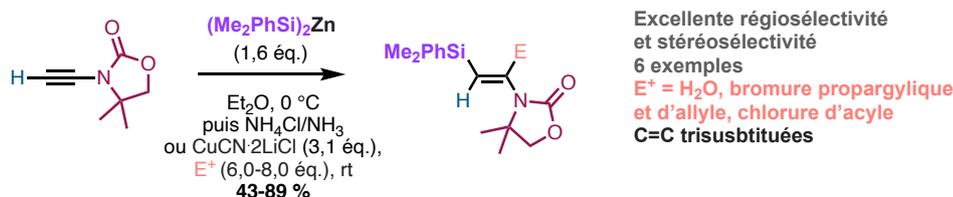


Schéma 72 Silylzincation *syn* d'ynamides terminaux

b) Accès aux énamines β -silylées *trans* par réaction de silylzincation :

Les mêmes groupes ont pu observer une inversion remarquable de la stéréosélectivité lorsqu'ils sont passés d'un mécanisme polaire à un mécanisme radicalaire en chaîne pour la réaction de silylzincation.^[416] À partir d'un radical tris(triméthylsil) silylé généré par transfert d'hydrogène d'un radical alkyle, celui-ci peut s'ajouter sur l'ynamide pour donner le radical α -amino vinylique de configuration *Z*. Cet intermédiaire stabilisé par hyperconjugaison du silicium peut opérer une substitution homolytique sur le zincique fournissant l'énamide β -silylée et régénérant un radical alkyle qui peut propager la réaction en chaîne. Des énamides *trans* trisubstitués sont obtenus avec une excellente stéréosélectivité et de bons rendements permettant un large choix d'électrophiles à introduire. Il est à noter qu'il est possible d'utiliser le silyzincique en combinaison avec du diéthylzinc comme additif ou en utilisant directement le silane avec un excès de diéthylzinc (Schéma 73).^[415,416]

Silylzincation *trans* décrite par Oestreich et Perez-Luna en 2014

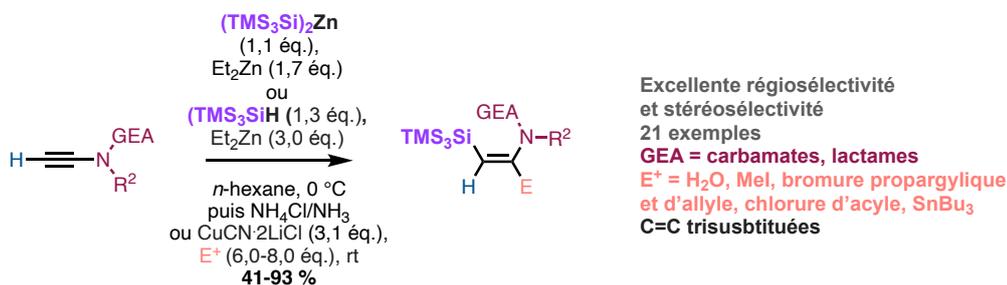


Schéma 73 silylzincation *trans* d'ynamides terminaux

c) Accès aux énamines β -silylées *trans* par catalyse acide :

Le premier exemple d'hydrosilylation d'ynamides a été publié par Chang en 2017^[417]. Leur groupe a développé une méthodologie régio- et stéréosélective fournissant des énamines β -silylées de géométrie *Z* avec de très bons rendements. C'est alors le premier exemple de réaction de silylation d'ynamides non catalysé par un métal. Effectivement, le mécanisme d'hydrosilylation passe par une activation électrophile du centre silylé par formation d'une liaison B-H d'un borohydrure. L'addition de l'hydrure sur le cétène-iminium silylé (charge positive en β stabilisée par le silicium) est ensuite favorisée du côté opposé au silicium plus volumineux (gêne stérique) pour donner le produit d'addition *trans* (Schéma 74).

Hydrosilylation trans décrite par Chang en 2017

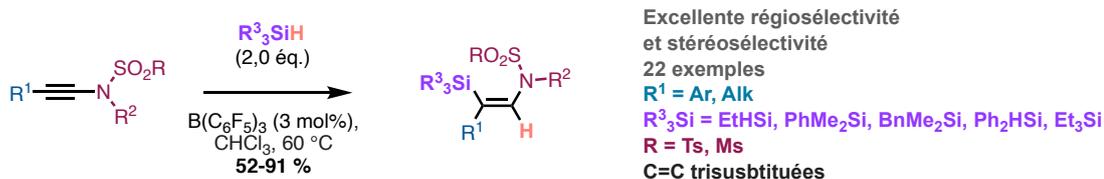


Schéma 74 Hydrosilylation catalysée par un borane

De plus, en 2018, le groupe de Song a publié une méthode d'hydrosilylation d'yne-carbamates cycliques permettant d'obtenir des énamines β -silylées trisubstituées avec de bons rendements et sélectivités (Schéma 75).^[418] Cette réaction catalysée au rhodium est supposée procéder par un mécanisme passant par la formation d'un cétène iminium silylé sur lequel vient s'additionner l'hydrure issu de l'activation du silane par le rhodium. La régiosélectivité est donc entièrement contrôlée par la polarisation de l'ynamide. La stéréosélectivité est expliquée, comme dans le cas de Chang, par la gêne stérique imposée par le volume du silicium.

Hydrosilylation trans décrite par Song en 2018

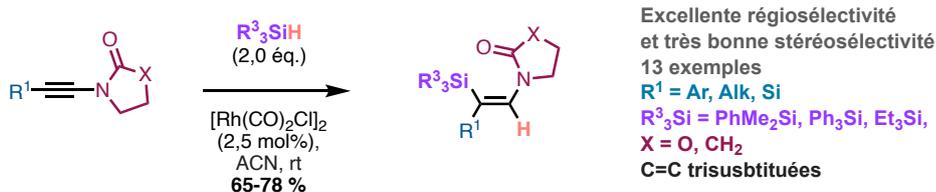


Schéma 75 Hydrosilylation catalysée au rhodium(I)

d) Accès aux énamines α -silylées *syn* par réaction de silaboration :

À l'inverse du cas de la silylcupration d'ynamides à partir du réactif de Suginome, la combinaison de ces réactifs associée à un catalyseur au palladium donne les énamines α -silyl- β -borylées *syn* (Schéma 76).^[67] La chémosélectivité passe par une préférence de la triple liaison à s'insérer dans la liaison sigma Pd-B provenant de l'addition oxydante du palladium(0) au sein de la liaison Si-B du réactif de Suginome. Une élimination réductrice place alors le silicium en α de l'azote. Ce mécanisme est d'autant plus surprenant, car la régiosélectivité suit

une borylpalladation contrôlée par chélation, ce qui est opposé aux réactions de carbopalladations classiques.

Silylborylation décrite par Sato en 2013

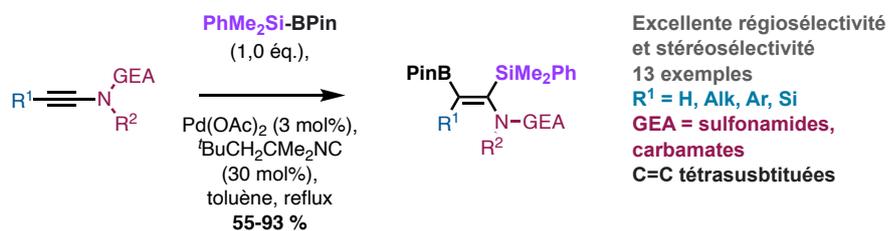


Schéma 76 Silaboration d'ynamides

Pour conclure sur ce résumé des méthodes de silylfonctionnalisation d'ynamides, on observe que les méthodes décrites permettent d'obtenir des énamines β - et α -silylées de manière hautement régio- et stéréosélective. Par ailleurs, les méthodes décrivant la synthèse d'énamides silylés complètement substitués sont plus rares et montrent parfois des limites quant à la substitution de l'alcyne^[414] ou nécessitent des étapes supplémentaires de fonctionnalisation pour obtenir des squelettes silacarbonés.^[67]

II. Silylcyanation d'ynamides : résultats et discussion.

1) Élaboration de conditions de triméthylsilylcyanation d'ynamides :

a. L'accès à des α -cyanoénamines tétrasubstituées à partir d'une activation électrophile ?

1. L'accès à des α -cyanoénamines tétrasubstituées à partir d'ynamides :

Une méthodologie efficace pour synthétiser des α -cyanoénamines est la cyanofonctionnalisation d'alcynes substitués par un atome d'azote avec incorporation du groupement cyano en α de l'atome d'azote. En 2001, l'équipe de Beletskaya a développé une méthode de cyanofonctionnalisation intermoléculaire régio- et stéréosélective d'ynamides. Ce travail englobe des exemples de silyl-, stannyl- et bromocyanation d'ynamides simples et détenant peu de points de diversité moléculaire (Schéma 77).^[319] La réaction de silylcyanation peut être favorisée et accélérée pour limiter le temps de réaction de quelques jours à quelques heures en ajoutant une quantité catalytique de TMSI, supposée être à l'origine d'une activation électrophile du TMSCN. Ainsi cette méthodologie permet de former deux exemples de β -silyl- α -cyanoénamines tétrasubstituées avec des rendements moyens autour de 50 %. Mais aucune connaissance n'est faite sur la tolérance de cette réaction à d'éventuelles autres fonctionnalités présentes sur les substrats. La stéréosélectivité en faveur de l'addition *syn* de TMSCN proviendrait d'un mécanisme trimoléculaire concerté faisant intervenir le TMSI.

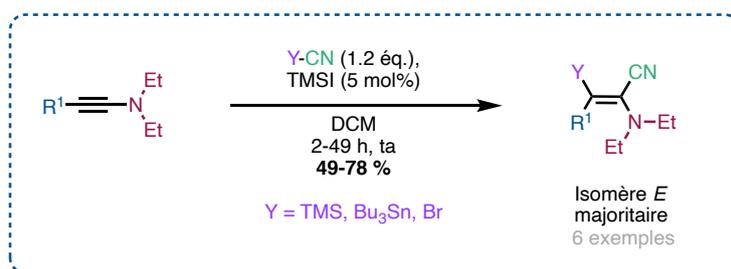


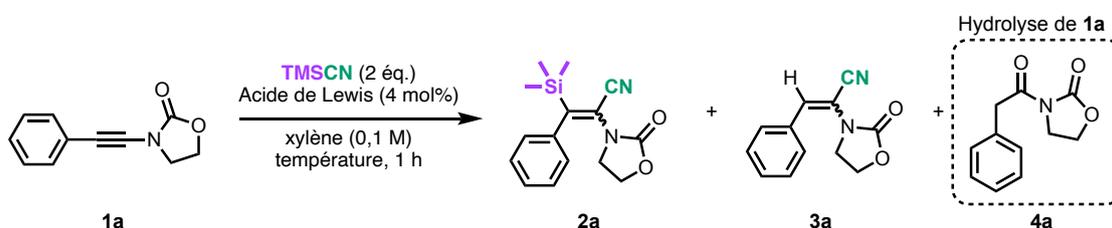
Schéma 77 Cyanofonctionnalisation d'ynamides par Beletskaya

2. Essais de silylcyanation catalysés par des acides de Lewis :

Tout d'abord, l'ynamide **1a** a été considéré comme substrat de référence afin d'étudier la réaction de triméthylsilylcyanation à partir de TMSCN. Cet ynamide, souvent employé pour le travail d'optimisation de réactions, est facilement disponible par synthèse au laboratoire (voir partie expérimentale). Il est robuste et dispose d'une réactivité prononcée due à sa nature électronique « push-pull ». Inspirés par les travaux de Beletskaya,^[319] il était intéressant de commencer notre étude par la mise en présence du TMSCN et de l'ynamide à température ambiante (Tableau 1, Entrée 1) puis sous chauffage (classique et micro-ondes, Tableau 1, Entrée 2). Lors de ses réactions, aucune conversion du substrat n'est observée et l'ynamide reste inchangé dans le milieu réactionnel, ce qui est encourageant pour la suite. Nous avons ensuite essayé d'ajouter des quantités catalytiques d'un acide de Lewis, pour activer le TMSCN et de ce fait donner la possibilité à l'ynamide de réaliser une substitution nucléophile sur le TMSCN. Dans le cas de l'utilisation de TMSI, les potentielles traces d'eau dans le milieu ont

conduit rapidement à l'hydrolyse de l'ynamide pour former l'amide **4** (Tableau 1, Entrée 3). Lors de l'utilisation de TMSOTf,^[419] le même résultat a été observé. Cela montre bien la sensibilité des ynamides face aux acides de Brønsted dans le milieu pouvant se former en présence de traces d'eau.^[420] Une activation électrophile du TMSCN en présence de chlorure de bismuth(III) utilisé pour la réaction de silylcyanation de composés carbonylés^[421] n'a pas non plus donné lieu au produit de difonctionnalisation **2a** (Tableau 1, Entrée 4). Un mélange complexe de produits d'hydrocyanation, de dicyanation et d'hydrochloration d'ynamides a été observé en chromatographie gazeuse au lieu du produit de triméthylsilylcyanation voulu. L'utilisation de métaux à caractère π -acide comme le triflate d'ytterbium,^[387] le triflate d'argent^[422] et le triflate de scandium donnent des mélanges complexes comprenant parfois uniquement des traces du produit désiré **2a** (Tableau 1, Entrée 5 à 7). Le JohnPhos Au(MeCN)SbF₆, un catalyseur d'or(I), a été employé à plus basse température, mais n'a conduit à aucune conversion de l'ynamide (Tableau 1, Entrée 8). À partir de 110 °C, une dégradation du catalyseur est observée ne menant à aucune conversion de l'ynamide.

Tableau 1 Essais de silylcyanation de l'ynamide **1a** avec différents acides de Lewis



Entrée	Acide de Lewis	Température (°C)	Conversion (%) ^[a]	2a (%) ^[b]	3a (%) ^[b]	4a (%) ^[b]
1	-	ta	0	-	-	-
2 ^[c]	-	150	0	-	-	-
3 ^[d]	TMSI	ta	100	-	-	81
4 ^[d]	TMSOTf	ta	100	-	-	nd
5	Yb(OTf) ₃	150	100	traces	traces	-
6	Sc(OTf) ₃	150	100	traces	traces	-
7	BiCl ₃	150	100	traces	25	-
8	JohnPhos	90	0	-	-	-

Au(MeCN)SbF₆

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du mélange brut de la réaction ; [b] rendements isolés ; [c] réaction effectuée sous chauffage classique et sous irradiation micro-ondes ; [d] réaction menée à ta.

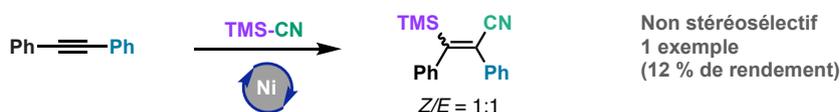
Malheureusement ces efforts pour employer des conditions de catalyse par un acide de Lewis n'ont pas permis d'aboutir au produit de triméthylsilylcyanation **2a** recherché.

b. Essais de silylcyanations catalysées par un métal :

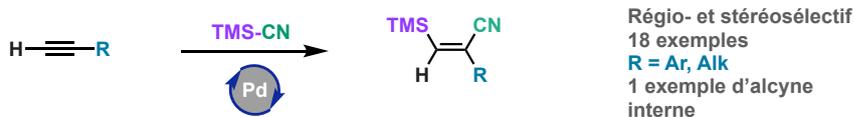
1. Silylcyanation d'alcynes :

En comparaison au travail intensif mené pour silylcyaner des composés carbonylés,^[423] la réaction de silylcyanation appliquée aux triples liaisons C≡C insaturées n'a pas fait l'objet d'un grand nombre d'études^[424]. La réaction de silylcyanation d'un alcyne interne symétrique catalysée au nickel en absence de ligands a été observée la première fois en 1983 par Eisch et ses collaborateurs.^[425] Deux ans plus tard, l'équipe de Chatani a développé une méthodologie de silylcyanation pallado-catalysée régio- et stéréosélective d'alcynes terminaux.^[152] Le champ d'application de la réaction fut étendu en 1987 pour fournir des vinylsilanes avec de très bons rendements.^[153] Néanmoins, cette méthodologie concerne principalement les alcynes terminaux substitués par un noyau aromatique. Dès lors que les conditions réactionnelles étaient appliquées à un alcyne interne comme le diphenylacétylène (seul exemple), un mélange de produits complexes est obtenu incluant l'acrylonitrile silylé tétrasubstitué correspondant avec un rendement sans doute modéré, car non renseigné. Quelques années plus tard, le groupe d'Ito s'est inspiré du travail de silylcyanation de Chatani et a appliqué cette méthodologie à une réaction de silylcyanation intramoléculaire d'alcynes à partir d'un chlorosilane immédiatement converti en cyanure de silyle avec du TMS-CN. Cette réaction permettant d'isoler des siloles avec de bons rendements et d'excellentes stéréo- et régiosélectivités.^[154] Ces briques silylées ont pu être transformées efficacement en acrylonitrile tétrasubstitués. Dans les deux cas, le mécanisme de l'étape de silylcyanation pallado-catalysée n'est pas déterminé (Schéma 78).

Silylcyanation intermoléculaire d'un alcyne interne décrite par Eisch en 1983



Silylcyanation intermoléculaire d'alcynes terminaux décrite par Chatani en 1985



Silylcyanation intramoléculaire d'alcynes décrite par Ito en 1994

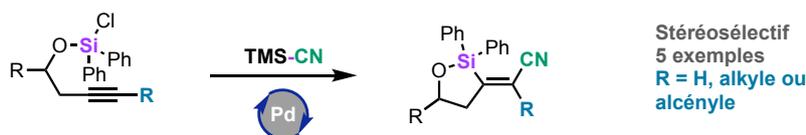
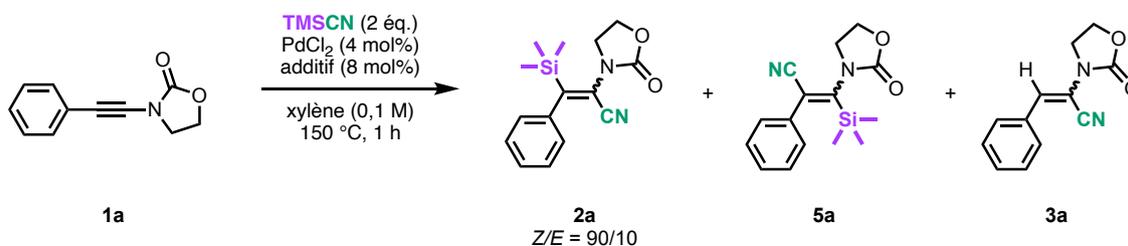


Schéma 78 Silylcyanations inter- et intramoléculaire

2. Silylcyanation d'ynamides par catalyse métallique :

Devant les différents échecs rencontrés lors de l'utilisation d'acides de Lewis comme catalyseur dans notre réaction, nous nous sommes alors tournés vers une catalyse métallique. Les conditions de triméthylsilylcyanation d'alcynes terminaux catalysée au palladium décrites par Chatani^[153], ont été reproduites à l'identique avec les ynamides. Et dans ce cas bien précis, la conversion de l'ynamide était totale après une heure à 150 °C dans le xylène en présence de quantités catalytiques de chlorure de palladium et de pyridine. Le rendement du composé **2a** s'élève à 55 % s'accompagnant d'une quantité non négligeable de produit d'hydrocyanation **3a** (Tableau 2, Entrée 1). Il a été possible pour la première fois d'isoler un mélange de deux produits de triméthylsilylcyanation avec un ratio *Z/E* de 90:10 non séparables par chromatographie sur silice (Tableau 2, Entrée 1). Leur purification par chromatographie sur silice imprégnée au nitrate d'argent^[426] n'a pas permis de séparer les diastéréoisomères obtenus. Les deux produits minoritaires **5a** sont obtenus en mélange avec **2a** sous forme de traces à peine discernables en RMN.

Tableau 2 Essai des conditions de silylcyanation d'après Chatani



Entrée	Additif (8 mol%)	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:3a	2a (%) ^[b]	5a (%) ^[b]
1	pyridine	100	67:37	54	2
2	-	100	65:35	55	2

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés

Dans le cas de Chatani, deux équivalents de pyridine par rapport au palladium ont été utilisés. Si, son rôle n'est pas totalement clair, il était suggéré qu'elle puisse servir à piéger les traces potentielles d'HCl et d'HCN générées *in situ* par réaction avec de l'eau présente dans le milieu^[153]. Comme nous avons travaillé en condition anhydre assez stricte, le résultat avec ou sans pyridine est resté le même (Tableau 2, Entrée 2). De ce fait, l'utilisation de pyridine n'est pas pertinente pour ce procédé et n'a donc pas été retenue pour la suite de l'étude.

Par analyse RMN du proton, notamment lors d'une analyse à deux dimensions, il a été possible d'assigner les deux produits majoritaires aux produits de silylcyanation installant le silicium en position β de l'atome d'azote. De plus, une analyse NOE a permis d'identifier le produit majoritaire de silylcyanation obtenu, de géométrie *Z*, issu de l'addition *anti* (Figure 18). Des interactions à travers l'espace sont visibles entre les protons appartenant aux méthyles du groupement triméthylsilyle et les protons du méthylène au pied de l'azote au sein de l'oxazolidinone. Par ailleurs, les protons en position *ortho* du noyau aromatique interagissent uniquement avec les protons du triméthylsilyle par proximité spatiale sachant que ces deux

substitutions sont adjacentes. L'analyse RMN à deux dimensions du composé minoritaire a permis de confirmer ces hypothèses.

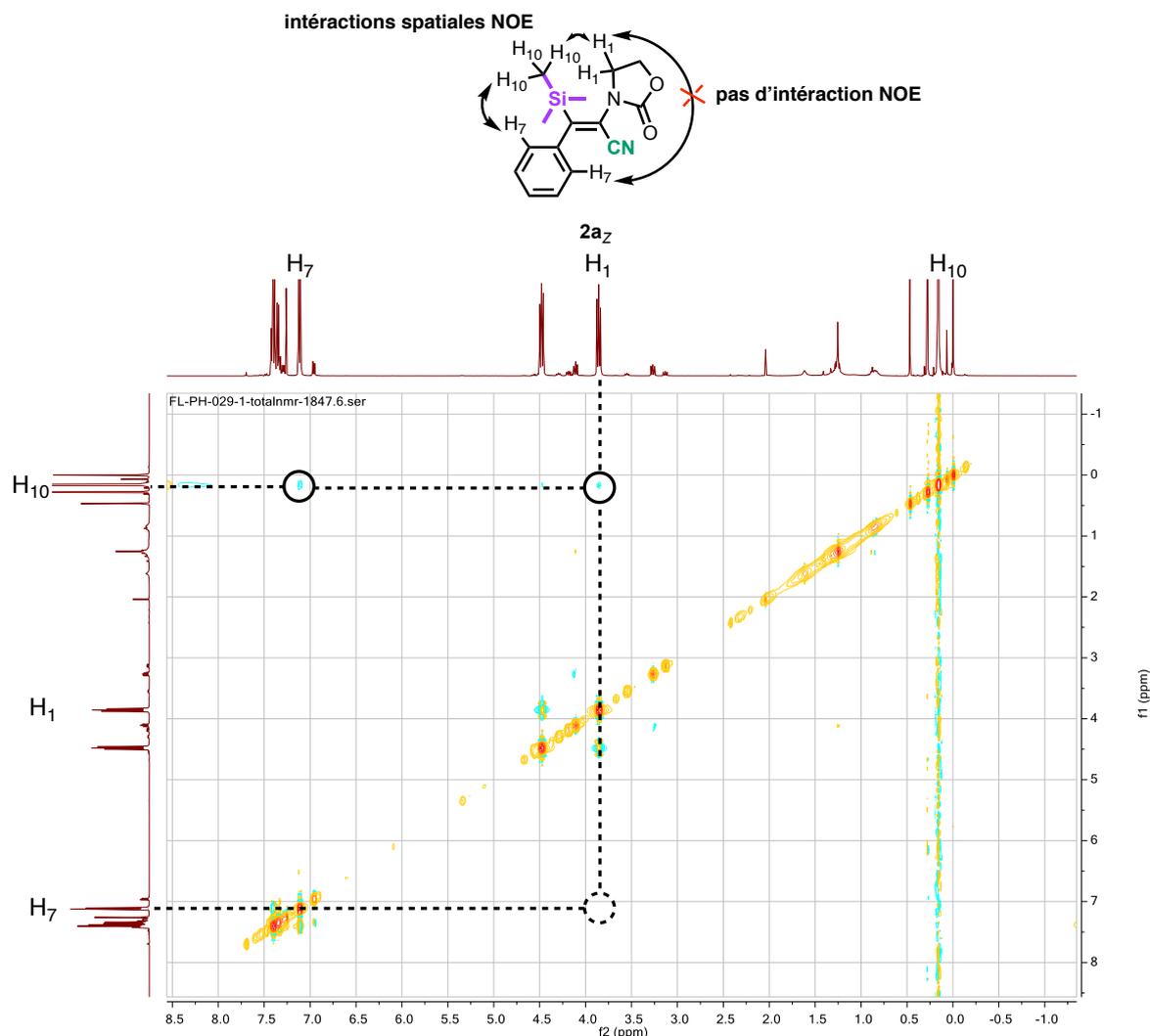


Figure 18 Interactions NOE au sein du composé majoritaire de triméthylsilylcyanation

Étant inséparables par purification sur silice, les produits de triméthylsilylcyanation isolés en mélange solide ont été triturés dans une solution de pentane/éther (1/1). Les produits étant partiellement solubles dans ce solvant, un enrichissement en composé majoritaire a été observé après deux à trois répétitions de cette procédure (voir partie expérimentale). Le produit de triméthylsilylcyanation **2az** a pu être cristallisé et analysée par diffraction des rayons X pour une confirmation irréfutable de la structure et de la configuration du produit majoritaire (Figure 19).

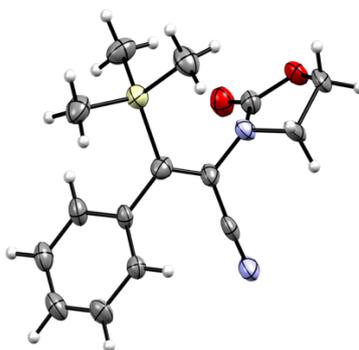


Figure 19 Structure DRX de **2a**_z

La catalyse métallique nous a offert un point de départ pour l'optimisation des conditions réactionnelles afin d'améliorer le rendement et/ou la sélectivité de la réaction de triméthylsilylcyanation. Ces premiers résultats étaient encourageants pour la suite d'autant plus que nous obtenions une sélectivité inattendue d'addition *anti* contraire aux résultats obtenus par Chatani sur les alcynes non-substitués par un hétéroatome.^[153]

c. Optimisation des conditions réactionnelles :

1. Sources de palladium et variation des ligands :

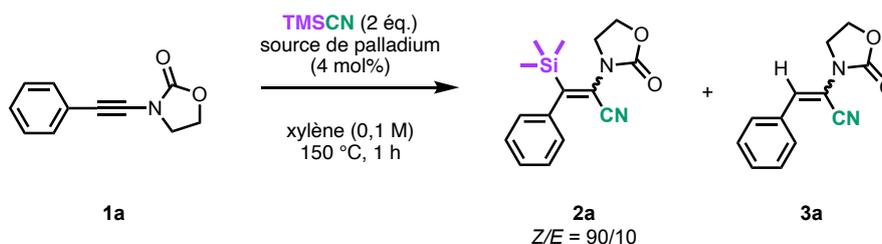
Tout d'abord, le rendement de la réaction en faveur du produit silylcyané **2a** souffrait de la formation compétitive du produit d'hydrocyanation correspondant. Remarque importante, Il est bel et bien formé lors de la réaction et ne provient pas de la décomposition des produits triméthylsilylcyanés comme suggéré au début de notre étude. Cette hypothèse a pu facilement être réfutée lors de la remise en conditions réactionnelles de notre mélange de produits triméthylsilylcyanés. Pour pallier ce problème il a été envisagé d'optimiser le système catalytique. De plus, il était légitime de se demander si une potentielle variation de ce système pourrait augmenter voire inverser le ratio de stéréoisométrie.^[69] Les produits de silylcyanation insérant le silicium en β de l'azote **5a** ne sont plus considérés au cours de cette partie, car ils sont obtenus sous forme de traces négligeables.

Tout d'abord nous avons étudié l'influence de la source de palladium employée au sein de notre réaction (Tableau 3, Entrées 2 à 6). De manière intéressante, différentes sources de palladium (0) et (II) peuvent catalyser notre réaction de silylcyanation comme dans le cas de Chatani. L'acétate de palladium (II) et le dipalladium de tris(dibenzylidèneacétone) (Pd₂dba₃) donnent des rendements similaires au chlorure de palladium de respectivement 44 % et 59 % (Tableau 3, Entrées 2 à 4). L'encombrement apporté par le palladium (0) tétrakis triphénylphosphine ainsi que le palladium (0) ligandé par des ^tButylphosphines ne modifient en aucun cas, la stéréosélectivité de la réaction (Tableau 3, Entrées 4 et 5). De la même façon, aucune différence notable n'est observée si ce n'est un temps de réaction plus long lorsque la réaction avec du palladium activé sur charbon est utilisé (Tableau 3, Entrée 6, 48 %). Ce catalyseur de palladium (0), non usuel pour les réactions pallado-catalysées, a été essayé afin d'obtenir les produits de la réaction simplement par filtration et évaporation des solvants en récupérant le métal noble^[427]. Malheureusement aux températures élevées de réaction et

dans nos conditions, un relargage du catalyseur est observée rendant les mélanges délicats à traiter et limitant donc toute perspective intéressante de l'utilisation de ce système en catalyse hétérogène.

Pour conclure, la réaction de triméthylsilylcyanation semble être insensible au degré d'oxydation du métal ainsi qu'à la source de palladium employée. Il a été montré qu'une source de palladium (0) telle que le palladium tétrakis triphénylphosphine s'oxyde très facilement en PdCN₂(PPh₃)₂, un palladium (II), à partir de TMSCN dans le toluène à RT.^[428]

Tableau 3 Influence de la source de palladium

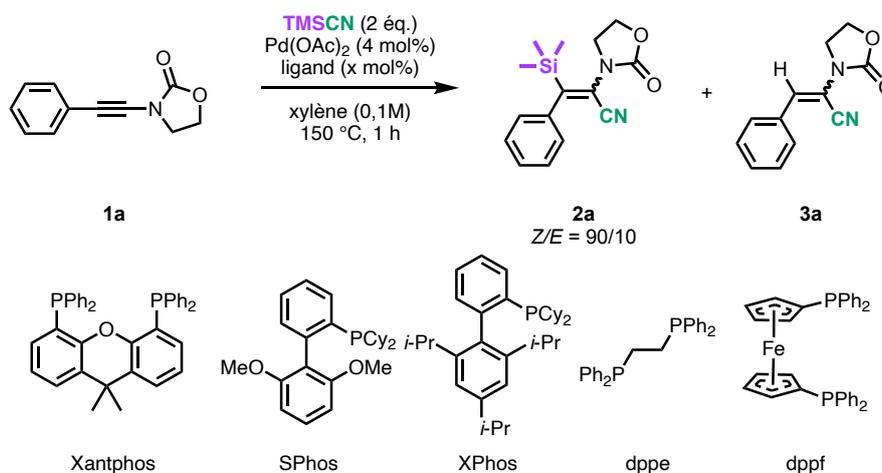


Entr\u00e9e	Source de palladium (4 mol%)	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:3a	2a (%) ^[b]
1	PdCl ₂	100	65:35	55
2	Pd(OAc) ₂	100	60:40	44
3	Pd ₂ dba ₃	100	69:31	59
4	Pd(PPh ₃) ₄	100	68:32	56
5	Pd(P ^t Bu ₃) ₂	100	64:36	50
6	Pd/C	100	55:45	48

[a] d\u00e9termin\u00e9 par analyse RMN ¹H du brut de la r\u00e9action ; [b] rendements isol\u00e9s

L'\u00e9tude de syst\u00e8mes catalytiques comprenant une source de palladium(II) ac\u00e9tate avec diff\u00e9rentes phosphines \u00e9lectroniquement riches comme par exemple la triph\u00e9nylphosphite ou st\u00e9riquement encombr\u00e9es comme le ligand bidentate Xantphos et les ligands monodentates XPhos et SPhos n'ont pas permis d'am\u00e9liorer ni le rendement ni la s\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action de silylcyanation (Tableau 4, Entr\u00e9es 1 et 2 \u00e0 4). Par ailleurs, des ligands bidentates de type dppe et dppf inhibent compl\u00e8tement l'activit\u00e9 du palladium en formant des esp\u00e8ces du type PdL₂ (Tableau 4, Entr\u00e9es 3 et 4).

Tableau 4 Étude des ligands du palladium



Entrée	Ligand (x mol%)	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:3a	2a (%) ^[b]
1	P(OPh) ₃ (8)	100	67:33	46
2	Xantphos (6)	100	65:35	47
3	SPhos (8)	100	72:27	54
4	XPhos (8)	100	60:40	48
5	Dppe (5)	0	-	-
6	Dppf (5)	0	-	-

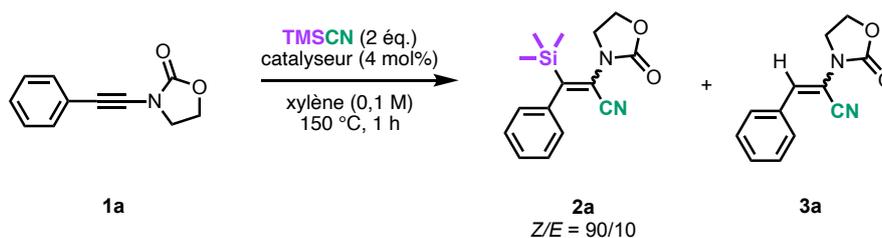
[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés

Les régio- et stéréosélectivités varient très peu et laissent à penser que le contrôle de cette réaction de silylcyanation est éventuellement indépendant de l'encombrement stérique apporté par le centre métallique employé. À ce moment, il était légitime de réfléchir à un potentiel mécanisme où le palladium servirait uniquement de *pi*-acide activant l'ynamide ou d'acide de Lewis activant le TMSCN sans insertion dans la liaison Si-C.

2. Modification de la source métallique :

Nous avons remplacé le palladium par d'autres sources métalliques comme le nickel et le rhodium connues pour activer les composés silylés^[418,429] ou l'ynamide^[430] et former des complexes métalosilylés^[414]. Deux espèces de rhodium (I), le catalyseur de Wilkinson ainsi que le [Rh(COD)Cl]₂, ont été testés sans succès permettant uniquement de récupérer l'ynamide de départ en fin de réaction (Tableau 5, Entrées 1 et 2).

Tableau 5 Étude de la source métallique

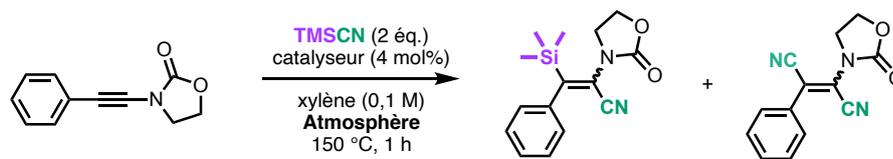


Entrée	Catalyseur (4 mol%)	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:3a	2a (%) ^[b]
1	RhCl(PPh ₃) ₃	0	-	-
2	[Rh(COD)Cl ₂] ₂	0	-	-
3	NiBr ₂ ·diglyme	100	85:15	18
4	Ni[P(OEt) ₃] ₄	100	85:15	21

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés

Que ce soit une source de nickel (0) ou une source de nickel (II), la réaction de silylcyanation procède avec un ratio en faveur du produit triméthylsilylcyané plus important, mais une apparition de produits secondaire abaisse considérablement les rendements de **2a** autour de 20 % (Tableau 5, Entrées 3 et 4). Ces produits secondaires ont été identifiés comme des produits de dicyanation **6a**. En effet, il a été possible d'inhiber complètement la réaction de silylcyanation en modifiant l'atmosphère d'argon par de l'oxygène. Dans le cas de l'utilisation de bromure de nickel et de chlorure palladium, seul le produit dicyané est obtenu avec un rendement respectivement de 22 et de 40 % (Tableau 6, Entrées 2 et 4). Ces observations sont en accord avec les résultats obtenus dans le cadre du développement de la réaction de dicyanation d'alcynes développées par le groupe d'Arai.^[149,150,431] En conclusion, il est donc bien obligatoire de travailler en conditions anaérobiques.

Tableau 6 Influence de l'atmosphère lors de la silylcyanation



Entrée	Catalyseur (4 mol%)	Atmosphère	Conversion (%) ^[a]	Z/E = 90/10		Z/E = voir tableau	
				2a (%) ^[b]	Ratio ^[a] 6a_E:6a_Z	6a (%) ^[b]	
1	NiBr ₂ ·diglyme	Ar	100	18	2:1	15	
2	NiBr ₂ ·diglyme	O ₂	100	traces	2:1	22	
3	PdCl ₂	Ar	100	55	-	-	
4	PdCl ₂	O ₂	100	traces	2:1	40	

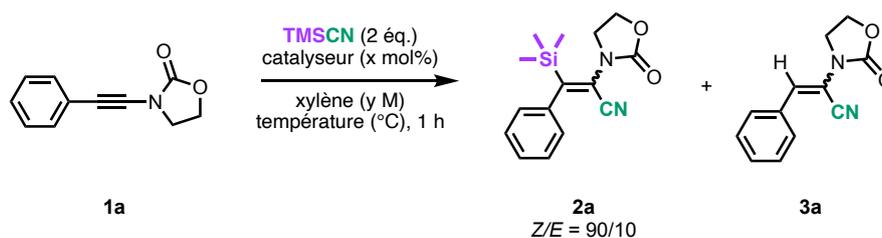
[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés

Finalement, le chlorure de palladium semble être le catalyseur de choix pour la réaction de triméthylsilylcyanation d'ynamides. En effet, il représente une source de palladium abordable et stable face à l'oxydation. Dans ces conditions, le produit **2a** est obtenu avec 55 % de rendement.

3. Amélioration des conditions réactionnelles :

La réaction secondaire de formation de produits hydrocyanés a pu être complètement inhibée par investigation des paramètres de réaction tels que la concentration du mélange, la température et la charge catalytique en palladium. Dans un premier temps, lors de l'augmentation de la concentration du milieu réactionnel à 150 °C, la cinétique de la réaction de silylcyanation prend clairement le dessus sur la vitesse de réaction de formation des produits d'hydrocyanation (Tableau 7, Entrées 2 et 3). Ce ratio de 85 :15 en faveur du produit souhaité diminue lorsque la température de réaction est abaissée de 20 degrés (Tableau 4, Entrée 4). À 110 °C, la conversion de l'ynamide est fortement ralentie et le ratio est diminué à 70 :30 avec un rendement isolé faible de 25 % en faveur de **2a** bien que la conversion du substrat soit totale après 14 h (Tableau 4, Entrée 5). Par ailleurs, une augmentation de la température à 170 °C permet d'obtenir un ratio similaire à celui obtenu à 150 °C, mais dans ce cas, le rendement de triméthylsilylcyanation est de 73 %, le meilleur rendement obtenu jusqu'ici (Tableau 4, Entrée 6). Finalement, une baisse de la charge catalytique de 4 à 1 mol%, permet une sélectivité parfaite en faveur de la conversion de l'ynamide de départ en produit triméthylsilylcyané **2a** avec un rendement de 96 % (Tableau 4, Entrée 7). Il est à noter que lors de l'évaluation de ces différentes conditions, aucun changement de régio- ni de stéréosélectivité n'est observé. On notera également que le palladium tétrakis triphénylphosphine donne le produit avec les mêmes sélectivités mais un rendement légèrement plus faible de 92 % dans les conditions améliorées (Tableau 7, Entrée 8).

Tableau 7 Optimisation des conditions réactionnelles

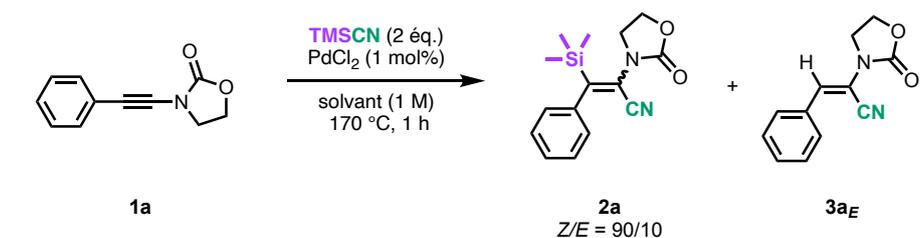


Entrée	Catalyseur (x mol%)	Température (°C)	Concentration (y M)	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:3a	2a (%) ^[b]
1	PdCl ₂ (4)	150	0,1	100	65:35	55
2	PdCl ₂ (4)	150	0,4	100	83:17	66
3	PdCl ₂ (4)	150	1	100	85:15	69
4	PdCl ₂ (4)	130	1	100	75:25	51
5 ^[c]	PdCl ₂ (4)	110	1	100	70:30	25
6	PdCl ₂ (4)	170	1	100	86:14	73
7	PdCl₂ (1)	170	1	100	100:0	96
8	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	170	1	100	100:0	92

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés ; [c] durée de réaction : 14 h.

Un paramètre pouvant être d'intérêt pour son applicabilité et l'utilisation à l'échelle industrielle est le solvant. Lorsque la réaction a été menée dans le mésitylène ($t_{\text{éb.}} = 165 \text{ °C}$), un solvant à plus haut point d'ébullition que le xylène ($t_{\text{éb.}} = 144 \text{ °C}$ pour le *o*-xylène), le rendement reste similaire (Tableau 5, Entrée 2). Dans un solvant polaire comme le DMF, un mélange complexe est obtenu ne laissant paraître aucun produit de silylcyanation (Tableau 5, Entrée 3). Lorsque la réaction est conduite dans la NMP, la réaction de silylcyanation est presque complètement inhibée et donne lieu au produit d'hydrocyanation *anti* 3a avec 33 % de rendement (Tableau 5, Entrée 4). Il semblerait que le TMSCN soit activé par la NMP^[432] ce qui faciliterait la réaction d'hydrocyanation de l'ynamide. Un solvant polaire et aprotique intéressant et apprécié en industrie est le sulfolane. Il peut être chauffé à de hautes températures et peut ensuite être retiré facilement par traitement aqueux^[433]. En utilisant ce solvant, la réaction de silylcyanation s'effectue avec un rendement s'élevant à uniquement 46 % (Tableau 5, Entrée 5). Par conséquent, le xylène est conservé comme solvant de réaction.

Tableau 8 Influence du solvant



Entr\u00e9e	Solvant	Conversion (%) ^[a]	2a (%) ^[b]
1	xyl\u00e8ne	100	96
2	m\u00e9sityl\u00e8ne	100	88
3	DMF	100	m\u00e9lange complexe
4	NMP	100	traces, 33 % de 3a_E
5	sulfolane	100	51

[a] d\u00e9termin\u00e9 par analyse RMN ¹H du brut de la r\u00e9action ; [b] rendements isol\u00e9s.

En dernier lieu, pour rendre notre r\u00e9action de trim\u00e9thylsilylcyanation \u00e9conome en atomes, la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 men\u00e9e avec un \u00e9quivalent de TMSCN. Dans ce cas, une conversion partielle nous laisse consid\u00e9rer que deux \u00e9quivalents sont n\u00e9cessaires. Une \u00e9tude cin\u00e9tique a permis d'abaisser le temps de r\u00e9action d'une heure \u00e0 seulement 10 minutes pour un rendement identique.

2) Champ d'application de la r\u00e9action de trim\u00e9thylsilylcyanation :

Avec ces conditions optimis\u00e9es en main, nous avons souhait\u00e9 \u00e9tudier le champ d'application ainsi que les limites de notre m\u00e9thodologie de silylcyanation d'ynamides.

a. Ynamides substitu\u00e9s par un noyau aromatique ou un groupement alc\u00e9nyle : un acc\u00e8s privil\u00e9gi\u00e9 aux 3-silyl-2-aminoacrylonitriles de s\u00e9lectivit\u00e9 Z.

1. Modification de la substitution de l'alcyne :

Premi\u00e8rement, l'\u00e9tude a port\u00e9 sur l'effet de l'introduction de substituants vari\u00e9s au sein du noyau aromatique tout en gardant le motif oxazolidinone comme groupement azot\u00e9 de l'ynamide. En r\u00e8gle g\u00e9n\u00e9rale, tous les exemples d'ynamides substitu\u00e9s en position *para* et *meta* conduisent \u00e0 de bons r\u00e9sultats en termes de rendements et de s\u00e9lectivit\u00e9 Z/E de l'ordre de 9 :1 (**2b-2i**). Par ailleurs, les compos\u00e9s portant un substituant \u00e9lectroattracteur au sein du noyau aromatique (comme -*p*CF₃, **2e** ou -*p*CO₂Me, **2f**) sont obtenus avec des rendements mod\u00e9r\u00e9s d\u00fb principalement \u00e0 l'instabilit\u00e9 des produits obtenus, comme observ\u00e9 au cours de leur purification. L'introduction d'un substituant m\u00e9thyl encombrant st\u00e9riquement la position *ortho* (**2j**) am\u00e8ne \u00e0 un rendement plus faible et une baisse significative de la st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9

(Z/E = 72:28). Lorsqu'un ynamide substitué par un motif biarylique encombrant est utilisé comme substrat, la réaction de silylcyanation devient très compliquée, conduisant à un rendement modeste de 27 % du produit (**2k**) avec une sélectivité difficile à déterminer du fait d'un mélange complexe de produits silylés.

Cette influence de la demande stérique sur le ratio de stéréosélectivité et l'efficacité de la réaction a pu être confirmée en comparant deux dérivés naphthaléniques isomères de position, le 2-naphtyl (**2l**) et le 1-naphtyl (**2m**). Dans le premier cas, l'ynamide (**1l**) est converti efficacement avec 71 % de rendement et une sélectivité comparable à une substitution de type groupement phényle (Z/E = 91:9). De l'autre côté, l'acrylonitrile (**2m**) est obtenu avec un faible rendement de 36 % et une sélectivité faible en faveur de l'isomère Z (Z/E = 60:40).

Ensuite des ynamides substitués par des groupements alcényles ont montré une réactivité comparable aux substitutions aromatiques. En effet, le produit (**2n**) constitué d'un groupement cinnamyle n'est que formé avec 45 % de rendement et une sélectivité modeste (Z/E = 65:35).

Autrement, le substrat contenant un groupement cyclohexényle a pu être converti en produit triméthylsilylcyané (**2o**) avec un rendement convenable de 61 % et une excellente stéréosélectivité en faveur du produit Z (Z/E = 95:05).

Pour élargir notre champ d'application, les substitutions hétérocycliques ont été envisagées et la plupart des exemples sélectionnés sont compatibles et ont mené aux produits de triméthylsilylcyanation (**2p-2t**) avec des rendements allant de modérés à bons (38-65%). Les sélectivités obtenues sont très hautes même dans le cas d'une substitution potentiellement encombrante de type benzothiopényle (**2p**) avec un ratio Z/E de 82:18 (Schéma 79).

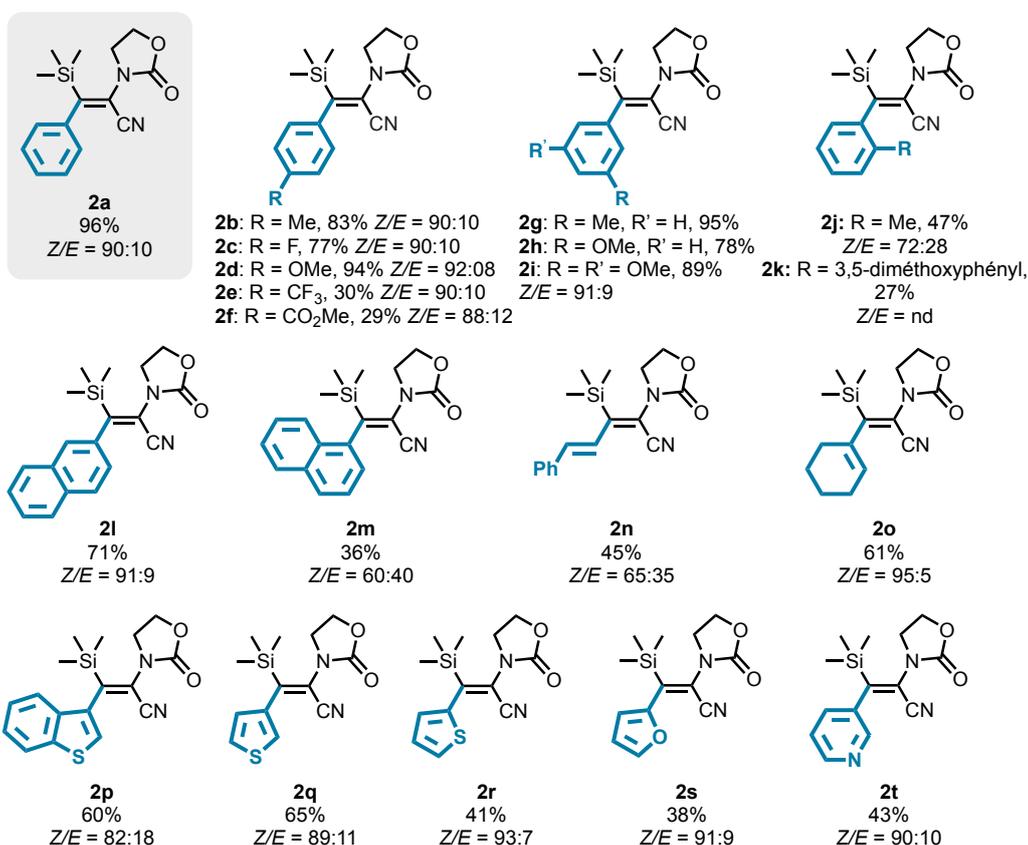
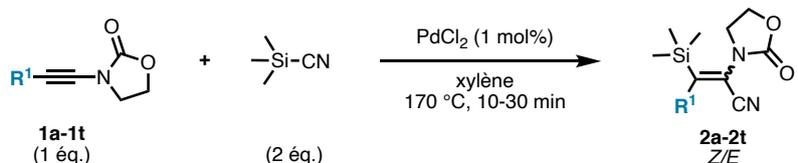


Schéma 79 Étendue de la réaction de triméthylsilylcyanation d'ynamides substituées par des groupements aryles ou alcényles variés

2. Modification du Groupement ElectroAttracteur (GEA) sur l'azote :

Après avoir fait varier la substitution de l'alcyne, une évaluation des différents groupements électroattracteurs a été entreprise en gardant le phényle comme substitution de l'alcyne inchangé. En effet, la modification de la substitution du côté de l'atome d'azote peut souvent avoir des effets divers sur la réactivité du substrat. L'induction d'effets de chélation du métal peut par exemple conduire à un changement de la sélectivité au cours d'une réaction de fonctionnalisation d'ynamides (Schéma 80).^[393]

Tout d'abord, une oxazolidinone d'Evans substituée par un phényle comme groupement protecteur de l'azote est engagée dans des conditions de triméthylsilylcyanation. Le produit (**2u**) est généré avec 83 % de rendement, mais aucune stéréosélectivité n'est induite dans ce cas. De ce fait, la réaction de triméthylsilylcyanation est sensible à l'encombrement qu'il soit d'un côté ou de l'autre de la substitution de l'alcyne.

Une seconde étude s'est portée sur la tolérance de la réaction envers différents groupements électroattracteurs. Différents sous-groupes d'ynamides ont pu être testés et ont montré des

résultats satisfaisants. Ainsi, les amides cycliques (**1v** et **1w**), les sulfonamides acycliques (**1x-1z**) et cycliques (sultames) (**1aa**), les carbamates acycliques (**1ab-1ah**) et un indole (**1ag**) sont adaptés aux conditions de triméthylsilylcyanation développées. Les produits sont obtenus avec de bons rendements généralement proche de 70 % et des stéréosélectivités autour de 80:20 en faveur du produit de configuration Z. Des exceptions sont observées dès lors que l'atome d'azote est fonctionnalisé par des groupements plus encombrants comme dans les cas du cyclohexyle, du benzyle et du phényle. Une substitution allylique de l'atome d'azote ne permet que d'isoler des traces du produit (**1af**), car l'ynamide semble être dégradé au cours de la réaction. Une activation allylique par le palladium peut mener à d'éventuels produits secondaires de fonctionnalisation de l'oléfine.

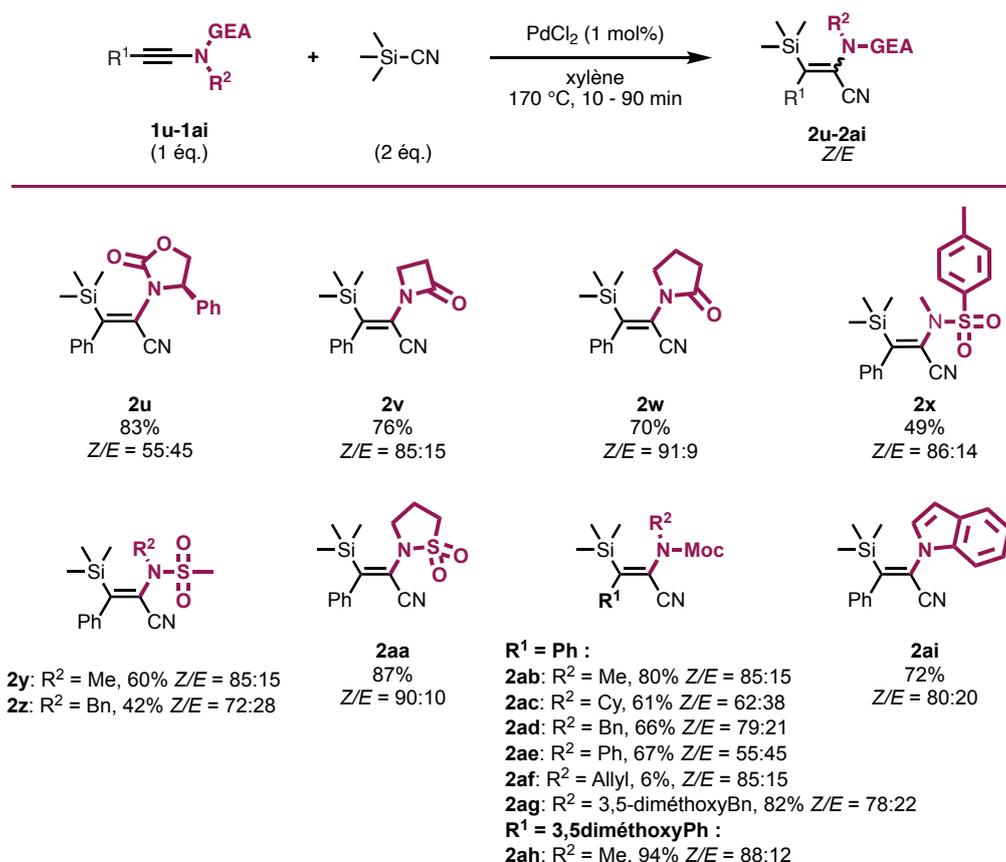


Schéma 80 Étendue de la réaction de triméthylsilylcyanation à différents sous-groupes d'ynamides (GEA variés)

b. Ynamides substitués par un groupement alkyle ou un hydrogène : un accès privilégié aux 3-silyl-2-aminoacrylonitriles de sélectivité E.

Après avoir considéré les substitutions aryliques et alcéniques de l'alcyne et la substitution de l'atome d'azote, l'attention s'est tournée vers les ynamides substitués par un groupement alkyle (**1aj-1av**). La réaction de silylcyanation peut être menée de manière efficace avec ces substrats en menant de manière très surprenante à la stéréosélectivité inverse c'est-à-dire aux produits d'addition *syn* du TMSCN. Cela a pu être confirmé par l'analyse par diffraction de rayons X du composé pur (*E*)-**2an** pour lequel les fonctions silyles et nitrile sont du même côté de la double liaison (Figure 20).

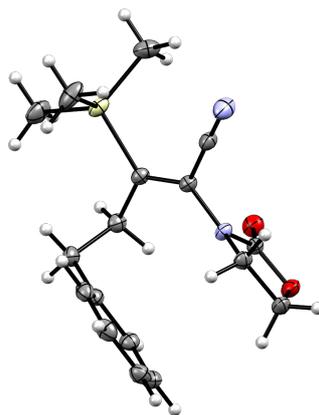


Figure 20 Structure DRX de **2an_E**

Cette inversion de la sélectivité s'accompagne par des modifications des déplacements de signaux caractéristiques en RMN du proton ^1H du carbone ^{13}C et du silicium ^{29}Si . Il a notamment été observé un rapprochement des carbones *C-4* et celui du nitrile autour d'une valeur de 115 ppm pour le produit (*E*)-**2an**. Dans le cas d'une addition *anti* comme celle se produisant pour la formation du composé (*Z*)-**2a** par exemple, les carbones sont plus éloignés, le carbone en *C-4* est autour de 117 ppm et celui du nitrile à 113 ppm. Malheureusement aucune corrélation claire n'a pu être établie entre les déplacements du silicium et de ses substituants en RMN du proton ^1H , du carbone ^{13}C ou encore du silicium ^{29}Si en fonction de la sélectivité de l'addition observée. Il se dessine une tendance globale en faveur d'un déblindage plus important pour un singulet d'un produit **2_E** qu'un pic de **2_Z** en RMN du silicium ^{29}Si voire du proton ^1H . Bien sûr d'autres signaux comme ceux des protons de l'oxazolidinone peuvent laisser paraître une tendance (Figure 21).

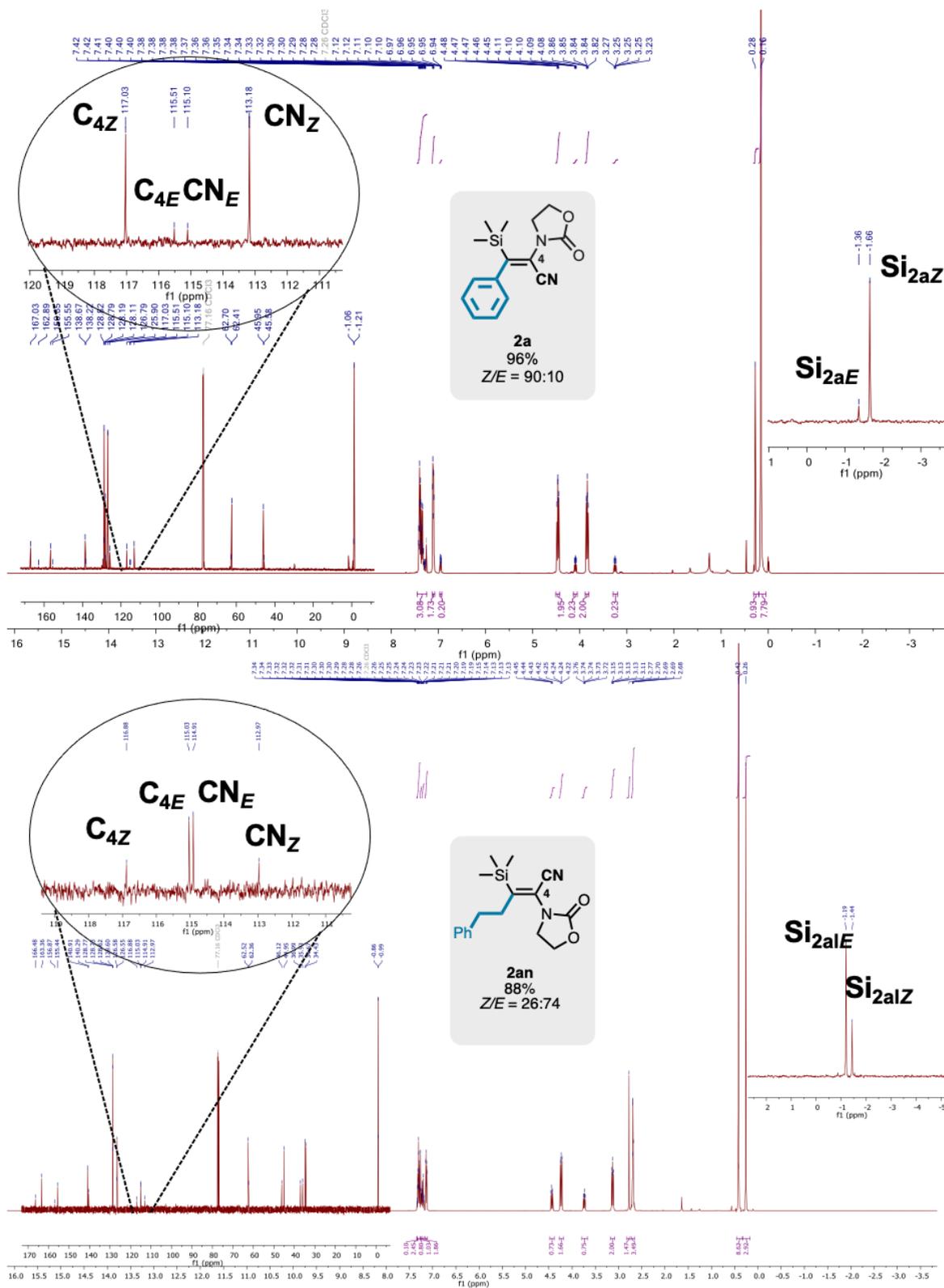


Figure 21 Comparaison de signaux caractéristiques de **2a** et **2al** par analyse RMN ^1H , ^{13}C et ^{29}Si

Des stéréosélectivités autour de Z/E = 25:75 sont observables pour les ynamides ayant une substitution alkyle hormis pour les produits (**2aq** et **2as**) où aucune stéréosélectivité n'est atteinte (Schéma 81). L'idée d'encombrer le côté de l'azote par une oxazolidinone d'Evans substituée par un phényle en α de l'azote a permis d'enrichir le ratio Z/E en faveur du produit

E (*Z*/*E* = 25:75 pour **2ar** et *Z*/*E* = 30:70 pour **2at**). L'influence des effets stériques sur la sélectivité de ce procédé de silylcyanation est indéniable.

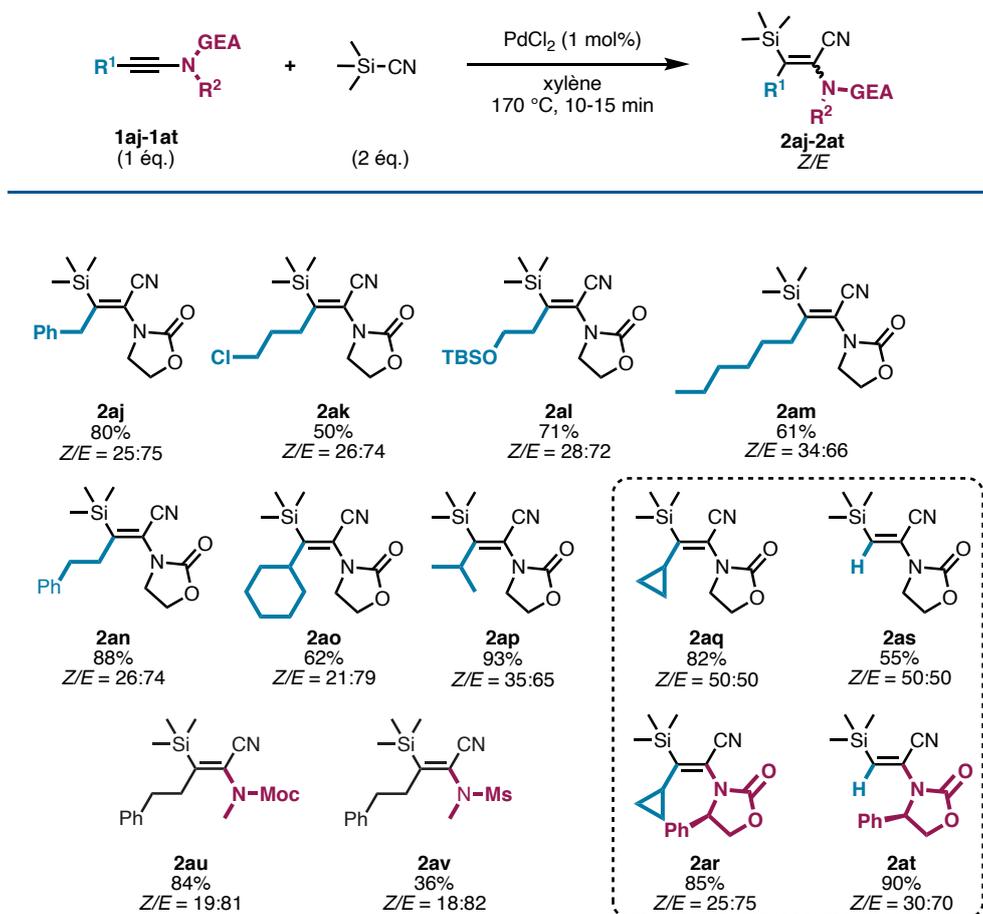


Schéma 81 Étendue de la réaction de triméthylsilylcyanation d'ynamides substituées par des groupements alkyles variés ou non substitués

c. Limites et exemples non classifiables :

Certains groupements électroattracteurs de l'azote ne sont pas compatibles avec les conditions de triméthylsilylcyanation développées au laboratoire (Schéma 82). Les ynamides substitués par un groupement Boc ou phosphonate n'ont pas pu être convertis en produit silylcyané (**2aw** et **2ax**). Les substrats en question sont connus pour être sensibles aux températures élevées. L'essai ambitieux d'un ynamide substitué par un imidazole au niveau de l'azote (**2ay**) n'a pas permis d'isoler un produit, l'ynamide est simplement dégradé. Un résultat similaire est obtenu dans le cas de l'utilisation d'un ynamide substitué par un camphorsultame (**2az**). Dans le cas d'une substitution de l'alcyne par un groupement silyle, la conversion de **1aac** est très lente et nécessite de ce fait une charge catalytique quadruplée et trois heures de réaction pour donner le produit ditriméthylsilylcyané avec un rendement de 18 % seulement alors que la conversion du substrat est totale (**2aac**). Lors de l'essai du substrat **1aab**, aucune conversion n'est observée. Pour expliquer ce phénomène, deux explications peuvent être données. La première serait que l'encombrement stérique est beaucoup trop élevé pour l'approche d'un groupement silylé ou palladié. Ensuite, l'atome de silicium peut

mener à un appauvrissement électronique de l'ynamide en position α ce qui expliquerait les temps très longs pour la conversion de **1aac**.

Finalement l'explication de l'encombrement semble plus probante, car lorsqu'un ynamide est substitué par un groupement *tert*-butyle (**1aad**), le temps de réaction est également allongé. De plus, cet encombrement est à l'origine d'une inversion de la sélectivité en faveur du produit issu de l'addition *syn*. La baisse de rendement peut s'expliquer par la présence de produits d'hydrocyanation dans ce cas.

Les ynimides représentent un sous-groupe d'ynamides fort d'intérêt, car ils peuvent être fonctionnalisés puis convertis en amines primaires après une réaction dite de Gabriel. Les ynamides substitués par un groupement phthalimide (**1aae** et **1aaf**) donnent les produits de silylcyanation avec des rendements modestes. Dans le cas de l'ynamide terminal (**1aae**), le produit est obtenu avec un rendement de 11 % et une haute stéréosélectivité en faveur du produit *E*. Par ailleurs, lorsque l'ynimide (**1aaf**) est substitué par un noyau aromatique, le rendement est de 35 % et un mélange de deux régioisomères est obtenu provenant de la silylcyanation en α et en β de l'ynimide avec une stéréosélectivité *Z* à chaque fois. Cette érosion de la régiosélectivité vient probablement de la polarisation pratiquement inexistante de la triple liaison à cause de la très forte délocalisation du doublet non liant de l'azote dans le phthalimide.

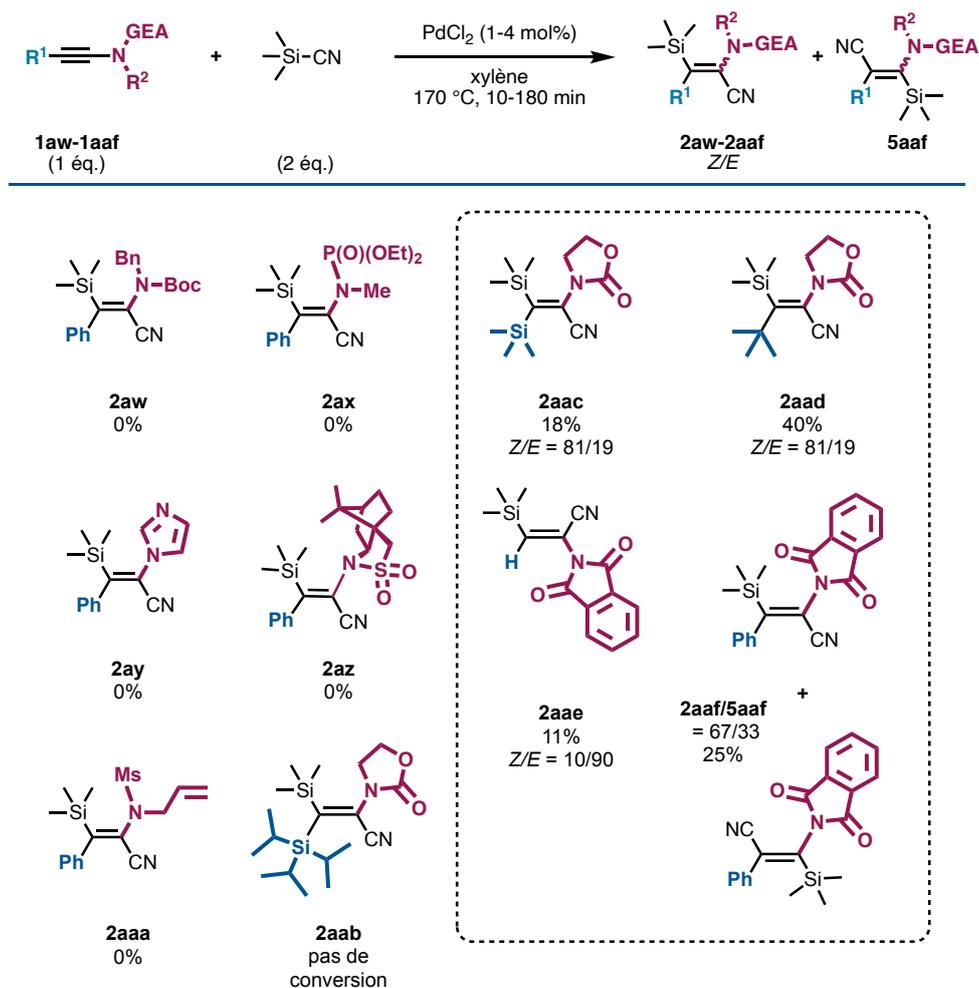


Schéma 82 Limitations de la réaction de triméthylsilylcyanation

Enfin, un ynamide *N*-allyl-*N*-mésyle (**1aaa**) n'est pas converti en produit silylcyané mais en nitrile **7** par un réarrangement de type aza-Claisen^[434,435] similaire à celui décrit en 2010 par le groupe de Hsung (Schéma 83). Un état de transition d'aza-Claisen se forme par chauffage thermique et permet de générer la céténimine allylique **B**. Une migration 1,3- du groupement mésityle de N vers C permet de générer le nitrile **7**.^[435]

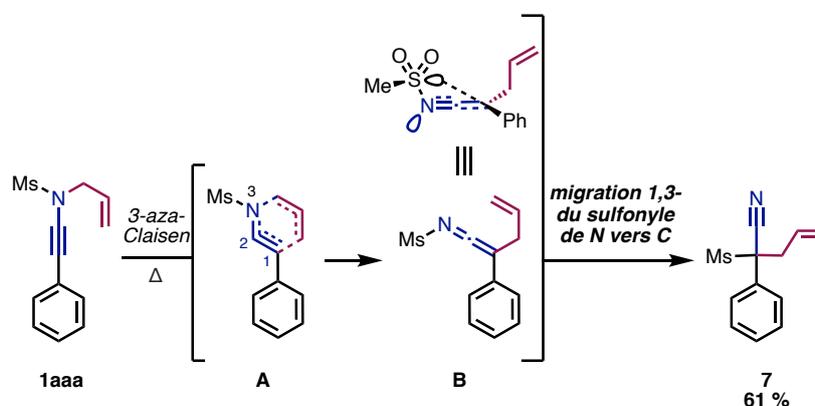


Schéma 83 Mécanisme de formation du nitrile **7** par réarrangements

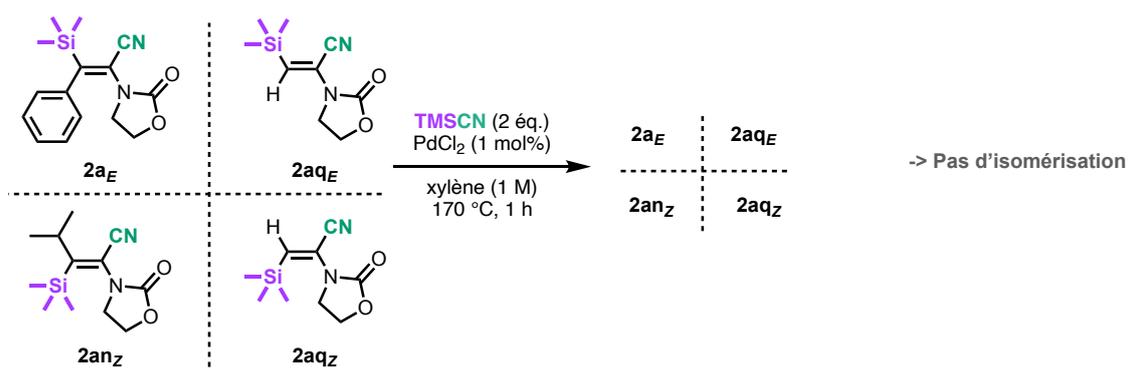
En conclusion, le champ d'application de la réaction de triméthylsilylcyanation est très vaste. Il tolère un large nombre de sous-groupe d'ynamides s'accompagnant dans la plupart des cas de bons rendements et de très bonnes sélectivités. En fonction de la substitution, soit aryle soit de type alkyle une sélectivité pour le produit *Z* est favorisée dans le premier cas, soit pour le produit *E* dans l'autre cas. L'encombrement d'un des deux côtés de l'alcyne va induire une baisse de la stéréosélectivité allant dans le sens d'un cétène-iminium silylé. L'ion cyanure aurait ainsi le choix de s'additionner du côté le moins encombré. Malheureusement cette explication ne nous permet pas d'expliquer l'inversion de sélectivité observée dépendant de la substitution de l'alcyne.

3) Tentative d'élucidation du mécanisme réactionnel de la réaction triméthylsilylcyanation :

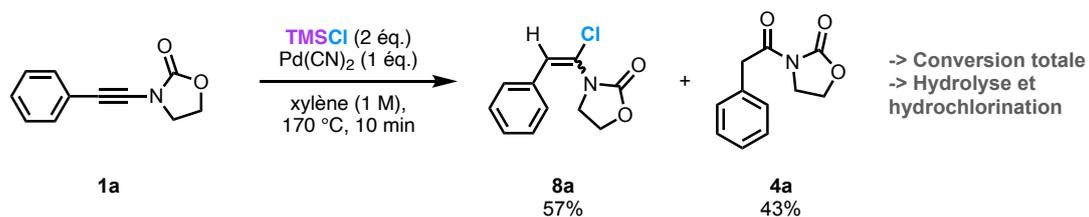
a. Expériences de contrôle :

Dans le but d'élucider le mécanisme de cette transformation, différentes expériences ont été conduites au laboratoire (Schéma 84). Premièrement, les produits de triméthylsilylcyanation sont configurationnellement stables, car lorsqu'ils sont à nouveau mis en condition réactionnelle, aucune isomérisation n'est observable après une heure. Deuxièmement, en se basant sur les études DFT de Chang dans le cadre de la réaction d'hydrosilylation d'ynamides^[417] et la sensibilité de la réaction de silylcyanation à l'encombrement, un mécanisme passant par un céténimanium semblait privilégié dans notre cas aussi. D'autant plus, que cet intermédiaire serait stabilisé par l'effet stabilisant du silicium en β . Cette hypothèse a été étudiée en plaçant l'ynamide **1a** en présence d'un équivalent de $\text{Pd}(\text{CN})_2$ et de deux équivalents du TMSCl à $170\text{ }^\circ\text{C}$ pendant dix minutes. Ces deux réactifs découlent potentiellement de la réaction entre le TMSCN et le PdCl_2 . Bien qu'une conversion totale de l'ynamide soit observée, seuls les produits d'hydrolyse **4a** ainsi que celui d'hydrochloration **8a** avec respectivement 43 et 57 % de rendement. Afin d'évincer l'idée que le cyanure de palladium ne puisse pas catalyser la réaction, une réaction de référence avec ce catalyseur a été menée et donne le produit **2a** avec 60 % de rendement et un ratio isomérique similaire à la réaction classique avec PdCl_2 . Finalement, un autre mécanisme hypothétique à étudier était celui de la carbopalladation impliquant le cyanure de palladium. Cette voie permettrait aussi d'expliquer la formation parasite de produits d'hydrocyanation venant d'une étape de protodémétallation anticipée. La réaction menée à partir de cyanure de palladium en quantités stœchiométriques par rapport à l'ynamide **1a** en l'absence de TMSCN ne permet qu'une faible conversion, et ce pour fournir le produit d'hydrolyse de l'ynamide sans trace de produits d'hydrocyanation **3a**. Par conséquent, une espèce organométallique de ce type n'est pas impliquée dans la formation de ces produits secondaires.

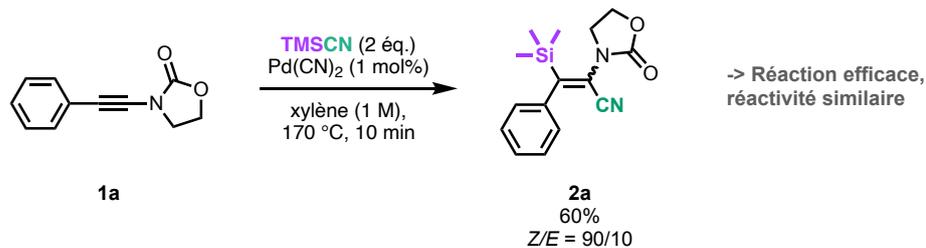
Expériences d'isomérisation



Expérience avec du Pd(CN)₂ et du TMSCl



Expérience avec du Pd(CN)₂ à la place de PdCl₂



Expérience avec du Pd(CN)₂ et du TMSCN

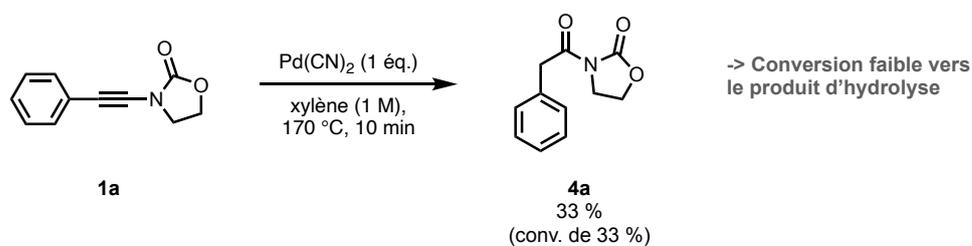


Schéma 84 Expériences de contrôle pour élucider le mécanisme

b. Investigation par calculs DFT :

Au vu de la difficulté de rationaliser les sélectivités obtenues lors de la réaction de silylcyanation, l'étude du mécanisme a été soutenue par des calculs DFT réalisés en collaboration avec le Pr Vincent Gandon de l'Université de Paris-Saclay.

Tout d'abord, le système comprend l'ynamide **1a** comme substrat modèle pour les calculs. Expérimentalement, la réaction de triméthylsilylcyanation fournit les produits **Z-2a** et **E-2a** avec un ratio Z/E de 90 pour 10 et un rendement de 96 %. Le composé **Z-2a** est le produit thermodynamique (-2,7 pour -1,3 kcal/mol), mais la réaction n'est que modérément exergonique. Cette différence d'énergie entre les deux composés n'est pas suffisante pour expliquer la stéréosélectivité élevée obtenue. Ainsi, il apparaît qu'au cours de la réaction ce serait plutôt une étape intermédiaire du mécanisme qui serait impliquée dans la stéréosélectivité obtenue (Figure 22).

À partir des expériences de contrôle, le Pd(CN)₂ a montré être aussi efficace que le PdCl₂ pour ladite réaction. La métathèse de ligands conduisant à ce catalyseur peut se faire simplement dans nos conditions réactionnelles sachant que l'échange d'anions est exergonique de 1,8 kcal/mol (la compatibilité avec une source de palladium (0) comme le Pd(PPh₃)₄ est assurée par le fait qu'en présence de TMSCN il peut facilement s'oxyder en Pd(CN)₂(PPh₃)₂ à température ambiante).^[428] Le TMSCN est quant à lui en équilibre avec une petite quantité de son isomère isonitrile TMSNC^[436,437]. En effet, l'isonitrile est moins stable que le nitrile de seulement 1,9 kcal/mol. En revanche, il est clairement établi dans la littérature que cette forme isonitrile se ligande préférentiellement aux métaux par rapport à la forme cyanure pour former des complexes organométalliques.^[438-440] L'importante préférence pour les complexes d'isonitriles de palladium est démontrée par les énergies libres relatives des différents complexes de palladium possibles et modélisés (espèces **A-F**). Le complexe **E**, un palladium (IV), au sein duquel les isonitriles sont en position *trans* est le complexe métallique le plus stable et considéré pour la suite. L'analyse des orbitales frontières calculées montre bien que le centre métallique n'est pas un acide mais une base de Lewis. L'échange d'un ligand isonitrile ou nitrile pour l'ynamide **1a** est endergonique dans les deux cas mais semble impossible pour l'anion CN⁻. D'un autre côté, la formation de l'espèce **H** à partir de **G** nécessite seulement 15,5 kcal/mol suggérant que cette espèce peut être formée à des températures élevées de réaction. La modélisation de la LUMO de **H** est centrée sur le carbone en β du palladium et s'apparente à un carbocation vinylique. En prenant en considération que l'ion cyanure est un mauvais ligand partant de l'espèce palladiée, le TMSNC va être considéré comme l'agent de cyanation ici. L'adduit **G** est utilisé comme système de référence pour l'étude de la réaction.

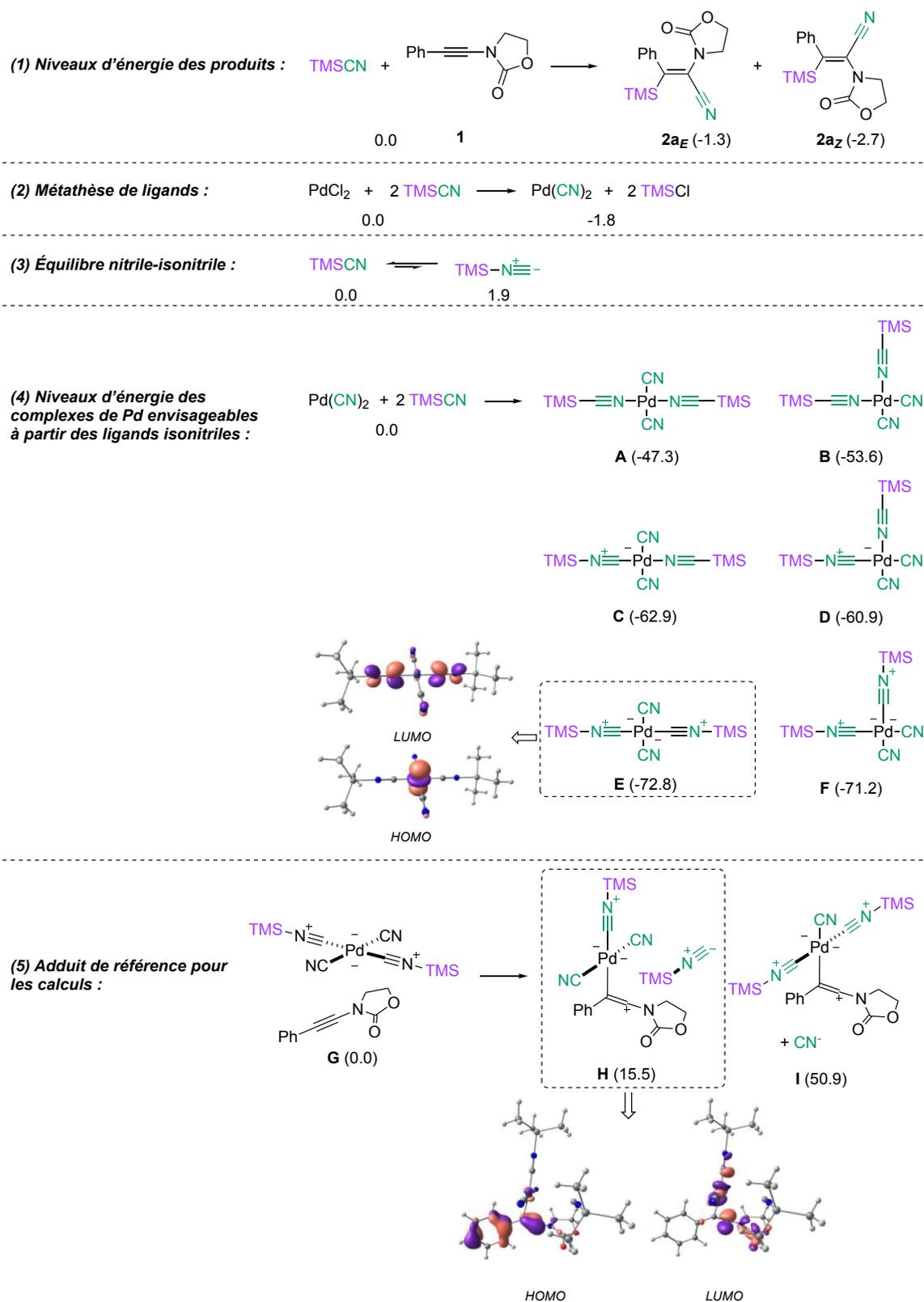


Figure 22 Énergie d'enthalpie libres (ΔG_{443} en kcal/mol) d'étapes clés et orbitales frontière de l'espèce palladiée entrant en compte

Un mécanisme partant de l'ynamide **1a** et du complexe **E** s'articulant autour d'un cétène-iminium silylé **Q** comme proposé dans le cas de Chang^[417] est fort peu probable, car l'intermédiaire est trop haut en énergie lors de sa modélisation (barrière énergétique de 58,6 kcal/mol à passer). À la place, un mécanisme impliquant un complexe cétène-iminium palladié **M** ou **H** (carbopalladation formant une liaison Pd-C), suivie d'une addition de l'isonitrile de triméthylsilyle vers une espèce vinyl-palladiée **N** ou **J** (formation d'une liaison C-C) semble prendre place. Le clivage de la liaison Pd-C est effectué par le transfert de l'ion triméthylsilylium Me_3Si^+ formant la liaison finale Si-C délivrant le produit **2az** ou **2aE** après échange de ligand entre le produit et le TMSNC permet de finir le cycle catalytique (Figure 10). Les calculs tendent à dire que l'étape de silyldémétallation est l'étape cinétiquement déterminante et que la discrimination d'un des deux isomères est faite à ce moment précis. L'isomère privilégié entre les deux conformations possibles est celui dont la barrière énergétique à franchir est la plus faible, c'est-à-dire dans le cas d'une substitution aromatique, le produit Z. Ainsi, dans le cas d'un ynamide substitué par un groupement alkyle, c'est l'isomère *E* qui est préconisé d'après les calculs des barrières d'énergie (Figure 23).

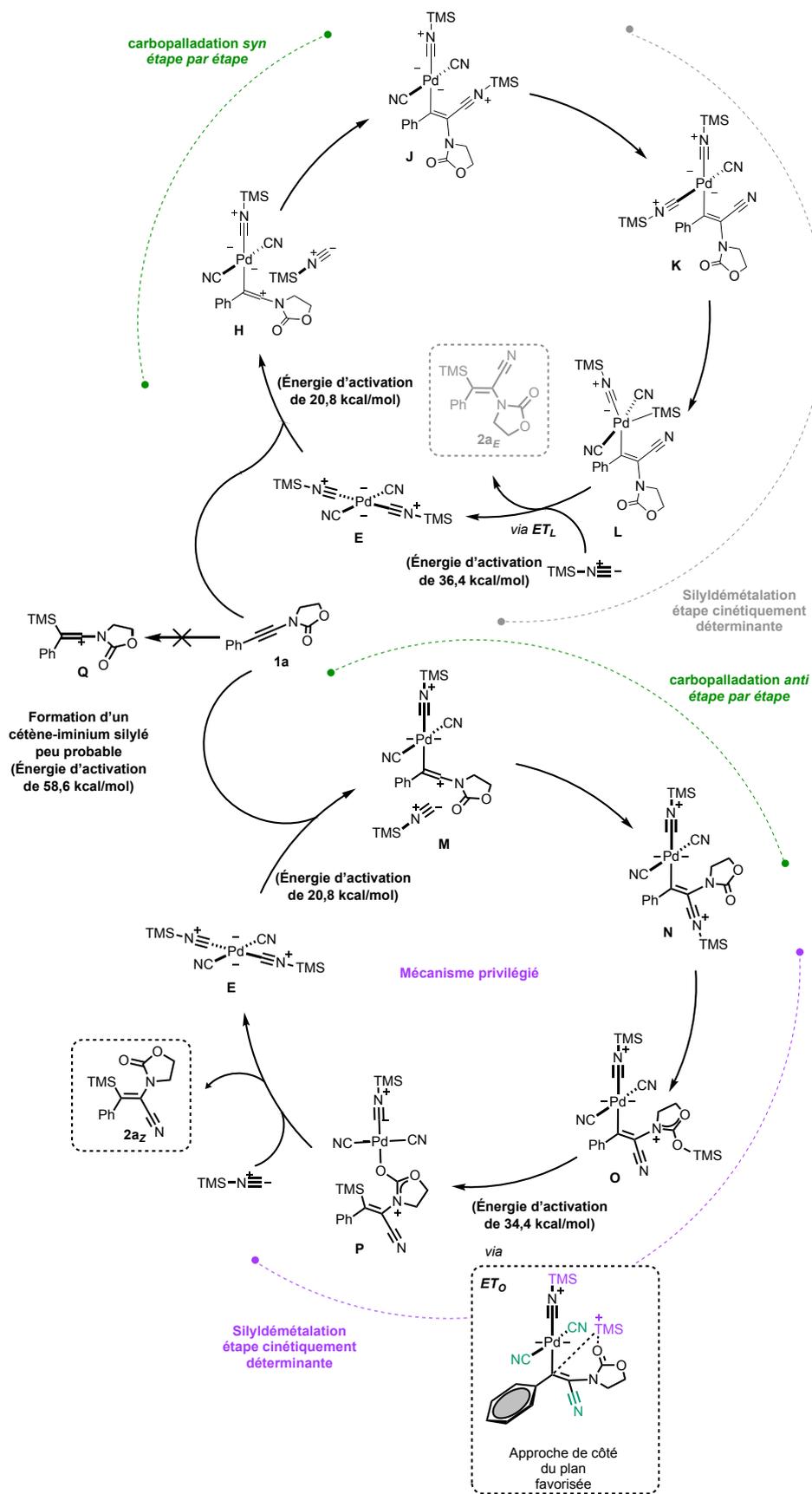


Figure 23 Mécanisme de la réaction de silylcyanation calculé par DFT avec le substrat modèle 1a

Des études computationnelles additionnelles considérant les effets stériques ont appuyé cette différence de stéréosélectivité observée en fonction de la substitution de type aryle ou de type alkyle (ynamides **1a** et **1ap** considérés). En fait, dans la série *Z*, le produit d'addition *syn* du TMS-CN repose sur la formation d'une espèce palladiée coordonnée à cinq ligands **L** (Figure 23). Dans ce cas, le noyau aromatique est perpendiculaire au plan du motif de la double liaison C=C minimisant ainsi la congestion stérique. Mais l'ion silylium Me_3Si^+ approche difficilement vers le plan de l'oléfine. L'intermédiaire **R** plaçant l'oxazolidinone du côté de l'aromatique ne permet pas non plus une approche aisée de l'ion silylium Me_3Si^+ (Figure 24). Finalement, quand l'oxazolidinone est orientée dans la direction opposée au groupement phényle (intermédiaire **O**, Figure 23), l'approche de côté du plan de l'oléfine est favorisée et conduit donc préférentiellement au produit de géométrie *Z* (état de transition **ET_O**, Figure 23).

En série *E*, dans le cas d'un substituant isopropyle modélisé, la géométrie tétraédrique adoptée au niveau du groupement alkyle bannit un intermédiaire palladié à cinq ligands **O'** par congestion stérique (Figure 24). Ce n'est d'ailleurs pas surprenant qu'une espèce palladiée à cinq ligands nécessite une énergie libre d'activation plus importante. Dans la série *Z*, sachant que l'oxazolidinone est orientée dans la direction opposée au substituant isopropyle, la congestion stérique apportée par le métal rend l'approche de l'ion silylium du côté du plan de l'oléfine défavorisée énergétiquement. Lorsque l'oxazolidinone est du côté du substituant alkyle, l'approche de l'ion silylium perpendiculaire au plan de la liaison C=C tétrasubstituée est favorisée, car la gêne stérique occasionnée par le groupement alkyle est minimale (Figure 24). Finalement, la difficulté à cliver la liaison Pd-C par déplacement de l'ion silylium peut contribuer à des procédés parasites comme une étape de protodémétallation en présence d'une source de proton menant ainsi aux produits d'hydrocyanation **3**.

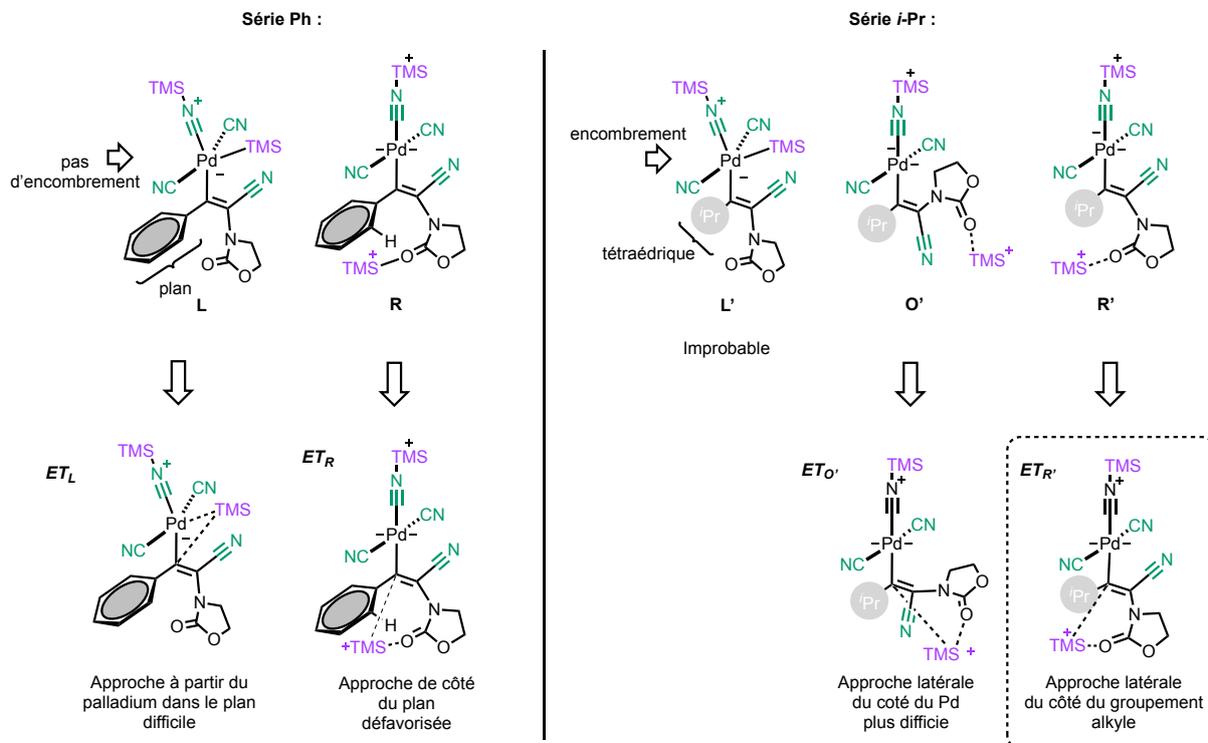


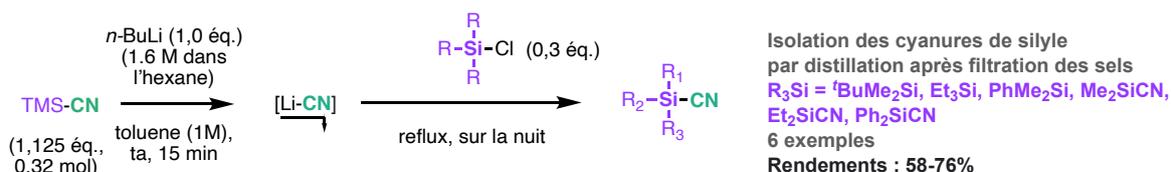
Figure 24 La sélectivité *Z/E* expliquée par des effets stériques lors de l'étape de silyldémétallation pour les exemples d'ynamides substitués par un groupement phényle **1a** ou isopropyle **1ap**

4) Élaboration d'une méthode de silylcyanation à partir de chlorosilanes variés :

Dans l'optique de pouvoir modifier la sélectivité de la réaction de silylcyanation, il a été envisagé d'introduire d'autres groupements silylés que le triméthylsilyle du TMSiCN. Sachant que les sources de cyanures de silyle commerciales se résument au TMSiCN et au TBDMSCN, nous avons choisi de développer une méthode simple permettant de synthétiser des cyanures de silyle à partir de chlorosilanes commerciaux. Au vu de leur toxicité et de leur potentielle sensibilité à l'hydrolyse, l'idée était de trouver une procédure permettant de former *in situ* un cyanure de silyle et de l'engager directement dans une réaction de silylcyanation sans purification. Différentes méthodes de préparation d'espèces silylcyanées sont répertoriées dans la littérature et font souvent intervenir des sources de cyanures solides dangereuses comme les sels de KCN,^[441,442] NaCN^[443] et AgCN.^[444] Beaucoup d'autres méthodologies plus « sûres » ont été répertoriées dans les années 80, par exemple une méthode avec une quantité catalytique de KF a permis de synthétiser trois cyanures de silyle à partir de TMSiCN. Mais dans ce cas, il faut à nouveau purifier les cyanures de silyle par distillation fractionnée pour retirer les sels^[445]. Plus récemment, des méthodes de synthèse métallo-catalysées ont été publiées. Tout d'abord en présence de Nickel, un hydrosilane est transformé en silylcyanure à partir d'un cyanure d'aryle^[446] ou d'acétonitrile^[447] assez simplement. Puis une méthodologie a été décrite à partir de TBDMSCN et d'hydrosilanes en présence de complexes de fer pour former des silylcyanures plus stables.^[448]

L'approche de Mai et Patil de 1986 a attiré plus particulièrement notre attention de par sa simplicité, l'utilisation de réactifs peu chers et surtout pour la similitude du solvant de réaction employé. Elle permet de synthétiser un grand nombre d'espèces silylcyanées avec de bons rendements par formation *in situ* de LiCN (généralisé à partir de n-BuLi et de TMSiCN) puis ajout d'un chlorosilane. Pour rendre la séquence la plus sûre possible, les cyanures de silyle ne sont pas isolés mais séparés par filtration des sels de LiCl formés sur un filtre PTFE lors de l'ajout au milieu réactionnel de silylcyanation (Schéma 85).

Mai et Patil :



Notre approche :

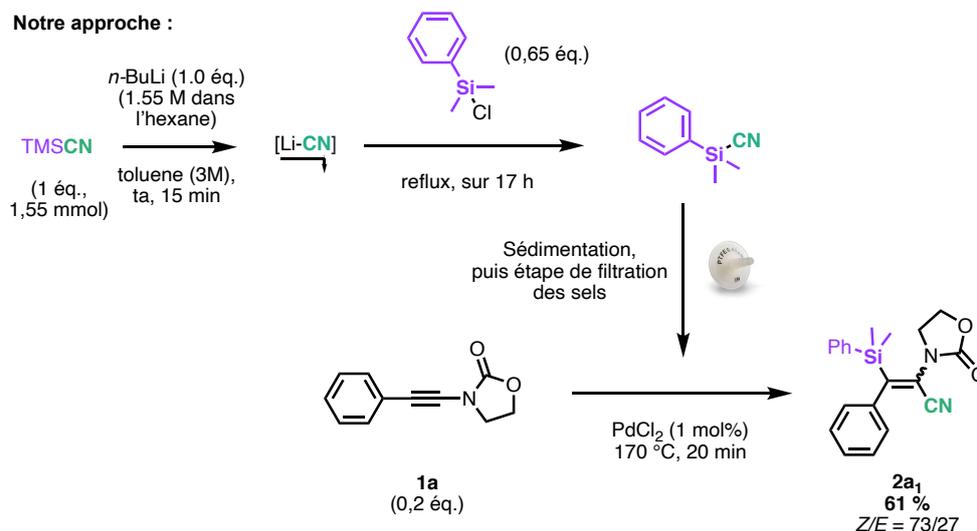


Schéma 85 Synthèse de cyanures de silyle d'après Mai et Patil

Lors de notre première tentative, il a été possible de produire le cyanure de diméthylphénylsilyle, car la réaction de silylcyanation avec l'ynamide s'est tenue et a formé le phényldiméthylvinylsilane **2a₁** avec un rendement de 61 % et un ratio Z/E de 73:27 (Schéma 86). Comme présenté dans le travail de silylcyanation de Chatani,^[153] le cyanure de triéthylsilyle a permis d'accéder au produit avec un rendement modéré de 37 % mais une sélectivité comparable au produit de triméthylsilylcyanation. Le produit secondaire expliquant ce rendement est la formation de 42 % de produit triméthylsilylcyané provenant probablement d'une transformation non-complète du TMSCN en LiCN. Lors de l'utilisation du 1-chloro-1-méthylsilacyclobutane, aucun produit de silylcyanation n'est observé même si l'ynamide est entièrement consommé. Le TBDMSCN commercial a également été engagé dans une réaction de silylcyanation mais nécessite un temps de réaction de 3 h. Le rendement s'élève à 33 % avec une bonne sélectivité s'élevant à ratio Z/E à 82/18. Ainsi, des effets stériques sont induits par des groupements encombrants substituant l'atome de silicium, ce qui impacte clairement la stéréosélectivité de la réaction.

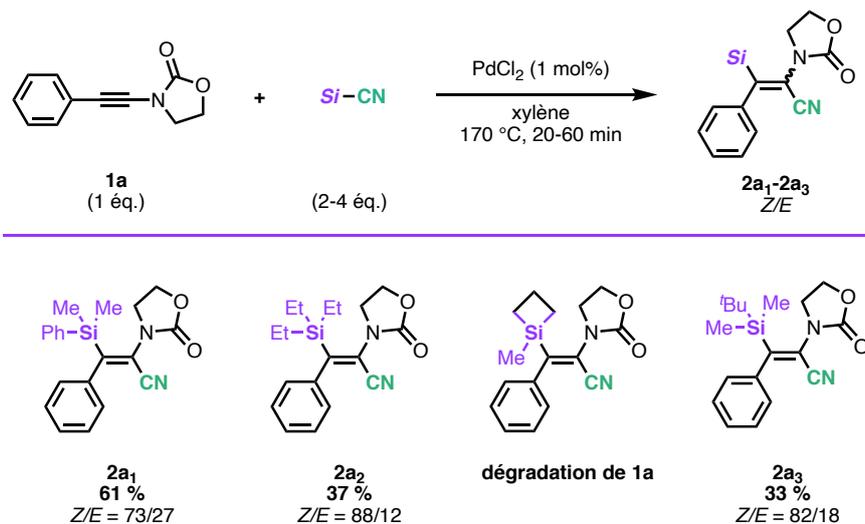


Schéma 86 Variation des groupements silylés

Cette procédure est très intéressante, car elle permet de s'affranchir de l'isolation et de la manipulation de tels composés silylés relativement toxiques. La disponibilité de chlorosilanes variés et l'utilisation de conditions relativement douces et simples pour les convertir permettent d'envisager l'incorporation d'un grand nombre de substituants décorant l'atome de silicium afin de moduler la stéréosélectivité de la réaction.

5) Ouverture à d'autres composés profitant d'une liaison C-C insaturée et polarisée par un hétéroatome :

a. Les éthers d'ynol et les éthers d'yne-thiol :

À partir de ces résultats encourageants obtenus avec les ynamides, nous avons exploré la possibilité d'étendre cette méthodologie développée à d'autres alcynes riches. En effet les alcynes substitués par un hétéroatome de type S ou O comme les éthers d'yne-thiol et les éthers d'ynol présentent une polarisation de la triple liaison et pourraient donc être employés dans ces conditions de réaction. De ce fait, l'éther d'yne-thiol **9** a été synthétisé et engagé dans les conditions de triméthylsilylcyanation d'ynamides. Après 10 minutes de réaction, l'alcyne est converti complètement vers un produit non identifié et ne contenant pas de groupement silylé. La réaction de triméthylsilylcyanation ne semble pas fonctionner sur ce substrat. La faible polarisation de cet alcyne pourrait expliquer la réactivité observée. Un éther d'yne-thiol substitué par un groupement alkyle au niveau de l'atome de soufre semble un bien meilleur exemple pour étudier la faisabilité de cette réaction.

Lors de l'application de nos conditions avec l'éther d'ynol **10**, un mélange complexe de produits est obtenu ne montrant que des traces d'un potentiel produit triméthylsilylcyané en analyse RMN et en GC (Schéma 87).

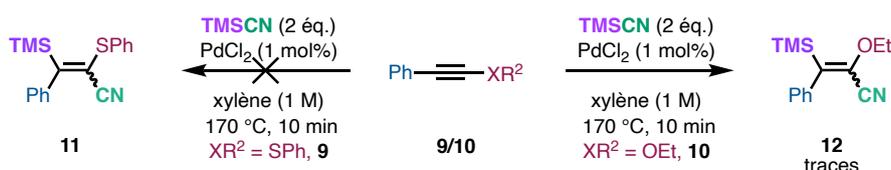


Schéma 87 Tentative de silylcyanation d'éthers d'ynol et d'ynethiol

b. Les allénamides :

L'allénamide est un synthon très polyvalent qui se rapproche étroitement des ynamides de par sa réactivité et sa stabilité. En effet, les allènes substitués par un atome d'azote, présentent une habilité à délocaliser le doublet non liant de l'azote et sont donc plus riches que les allènes conventionnels. Ils sont prédisposés à réagir par activation électrophile^[449,450], ce qui peut s'expliquer par les formes de résonance de l'allénamide (Figure 25).

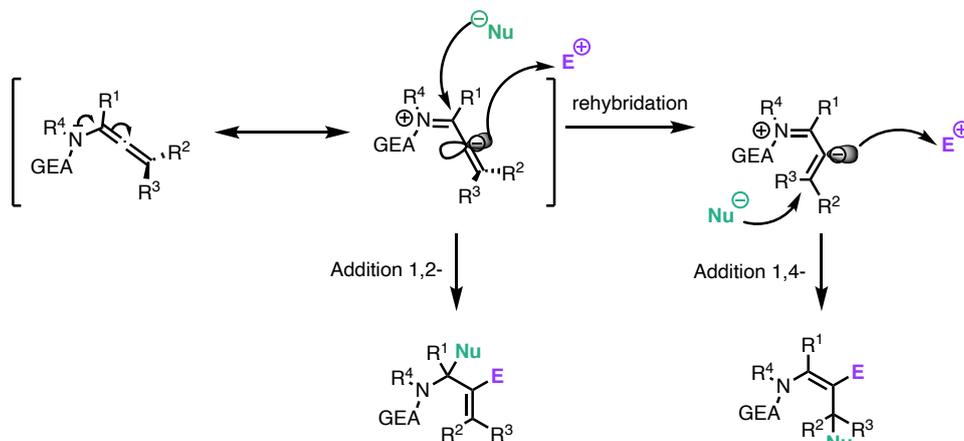


Figure 25 Formes de résonance et réactivité des allénamides

Le contrôle de la régiosélectivité d'addition de l'électrophile provient de la donation électronique de l'atome d'azote, mais il reste néanmoins deux possibilités d'addition du nucléophile. Dans la plupart des cas, les réactions d'addition suivent un mécanisme de type addition 1,4- (schéma 18). Les réactions de cyanoacylations^[451] et de silylstannylation^[452] sont connues pour procéder de la sorte à partir d'allènes et d'exemples bien précis d'allénamides. En 1986, Chatani a étendu sa réaction de silylcyanation d'alcyne aux allènes montrant une très bonne régiosélectivité d'addition 1,4- et des bonnes stéréosélectivités en général. De ce fait, la méthodologie développée au sein du laboratoire a logiquement été étendue aux allénamides. En effet, lorsqu'on engage l'allénamide terminal **13** dans les conditions de triméthylsilylcyanation d'ynamides, le produit **14** est isolé avec un rendement isolé de 46 %. Comme dans le cas des allènes à base monosubstituée décrits par Chatani, une très bonne sélectivité en faveur de l'isomère *E* est visible (schéma 18). Lors de la réaction, aucun autre produit n'est observé mis à part le dépôt d'un solide blanc au fond du ballon au cours de la réaction. Celui-ci pourrait correspondre à une polymérisation^[453] partielle de l'allénamide à 170 °C, expliquant de ce fait, un rendement modéré du produit **14** (Schéma 88). L'abaissement de la température de réaction devrait permettre de pallier ce problème.

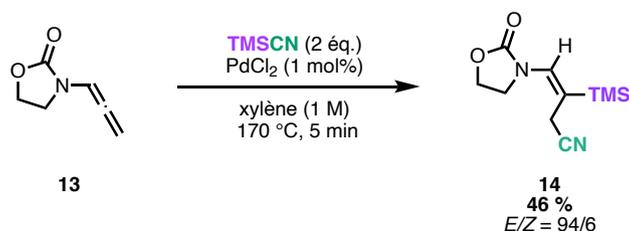


Schéma 88 Triméthylsilylcyanation régio- et stéréosélective d'un exemple d'allénamide terminal

Ce résultat est très prometteur, car une multitude de perspectives s'ouvrent à cette réaction. Premièrement il serait nécessaire de contrôler si cette méthodologie peut s'étendre à d'autres allénamides en modifiant comme sur les ynamides les groupements décorant l'atome d'azote et les positions R¹, R² et R³ pour confectionner des synthons polyfonctionnels. La présence de groupements encombrants en R² et R³ pourrait éventuellement avoir un impact sur la régiosélectivité d'addition de l'ion cyanure. De plus la décoration de l'atome d'azote par un auxiliaire chiral pourrait favoriser une stéréoinduction lors de la réaction de triméthylsilylcyanation. Le but étant de créer un centre asymétrique lors de l'addition 1,4 du cyanure dans le cas d'un allénamide où le groupement R² serait différent du groupement R³.

6) Conclusion :

Le développement d'une méthodologie efficace et relativement économe en atomes de silylcyanation d'ynamides permet d'accéder à un grand nombre de β -silyl- α -cyanoénamines tétrasubstituées originales et variées^[454]. Cette réaction pallado-catalysée est complètement régiosélective et sa stéréosélectivité dépend de la nature de la substitution de l'alcyne de l'ynamide. Ainsi, il en découle une stéréodivergence entre les substitutions de type aryle et alkyle. Des calculs DFT ont appuyé un mécanisme débutant par la formation d'un complexe de palladium (formation d'une liaison Pd-C), suivie de l'addition de l'isonitrile de triméthylsilyle générant l'espèce vinylpalladiée (formation de la liaison C-C). Ensuite, la rupture de la liaison Pd-C par le cation triméthylsilyle permet la formation de la liaison Si-C et donc le produit silylcyané. L'étape de silyldémétallation, qui est gouvernée par des effets stériques, dicte la stéréosélectivité observée. Un échange de ligand entre le produit et l'isonitrile de triméthylsilyle constitue la dernière étape du cycle catalytique (Schéma 89). La diversité des fonctionnalités présentes sur ces petits synthons silylcyanés donne d'intéressantes perspectives de diversification d' α -cyanoénamines tétrasubstituées et peuvent être les précurseurs de structures bien plus complexes.

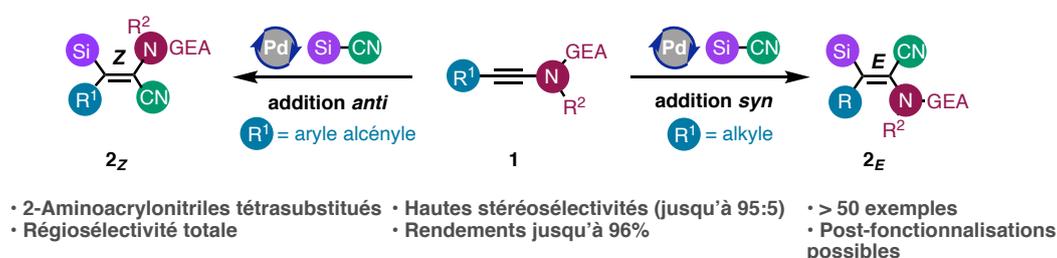


Schéma 89 Récapitulatif de la méthodologie de silylcyanation d'ynamides^[454]

Chapitre III

Hydrocyanation d'ynamides : Accès à des α -cyanoénamides trisubstituées

I. Vers une méthode simple et non dangereuse d'hydrocyanation d'alcynes substitués par un atome d'azote :

1) La protodésilylation de produits triméthylsilylcyanés :

Les α -cyanoénamides tétrasubstitués souffrent d'un encombrement certain autour de la double liaison constituant parfois un frein synthétique pour certaines transformations ultérieures telles que les additions de Michael par exemple.^[186] Pour cette raison, la synthèse simple et polyvalente de 2-amino-acrylonitriles trisubstitués représente également un objectif important.

Après avoir démontré la faisabilité de la réaction de triméthylsilylcyanation des ynamides substitués par un groupement aromatique et un groupement alkyle à l'échelle du gramme, une illustration simple du potentiel synthétique de ces β -silyl- α -cyanoénamides était la protodésilylation. Cette réaction est connue pour procéder avec rétention de configuration de la double liaison C=C et permet donc de former des α -cyanoénamides trisubstitués géométriquement définis.^[455]

En employant des conditions classiques se basant sur l'action d'une source de fluorure dans un solvant protique,^[319,418] les α -cyanoénamides **3** sont formées et représentent le premier exemple d'ynamides hydrocyanés. Dans le cas du substrat **2a** substitué par un groupement phényle, la protodésilylation opère de manière quantitative. Néanmoins, dans le cas d'une substitution alkyle **2al**, un rendement plus faible est atteint à la suite de réactions secondaires non identifiées (Schéma 90).

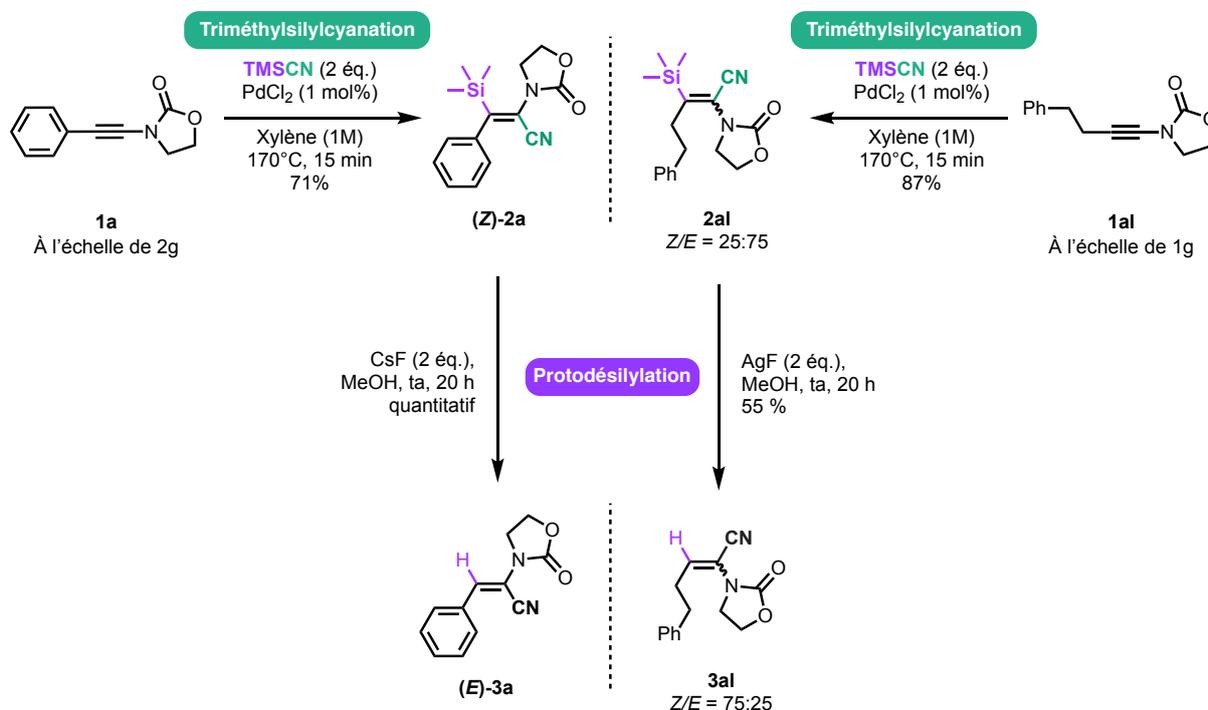


Schéma 90 Synthèse à grande échelle des produits de triméthylsilylcyanation et réaction de protodésilylation vers des α -cyanoénamines trisubstituées

Au vu de ces résultats, il semble assez contraignant de former les α -cyanoénamides **3** par cette séquence de silylcyanation suivie d'une protodésilylation. La première méthodologie nécessite l'utilisation d'un catalyseur à base de palladium appartenant à la famille des métaux nobles peu abondants et ne fournissant que les produits silylcyanés en mélange *Z/E* avec de faibles excès observés par moment. La deuxième étape de désilylation utilisant une source de fluorure en quantité stœchiométrique permet d'obtenir les produits formels d'hydrocyanation **3** avec de bons rendements dans l'ensemble mais nécessitant deux étapes de purification au total. De plus, lorsque le meilleur cas est considéré, c'est-à-dire l'exemple s'articulant à partir de l'ynamide **1a**, cette suite de deux étapes permet d'isoler le produit **3a_E** avec un rendement global de 81%. Il serait bien sûr beaucoup plus intéressant et viable de développer une méthodologie en une seule étape consistant en l'hydrocyanation régio- et stéréosélective d'ynamides permettant d'accéder efficacement à ces synthons : des α -cyanoénamides trisubstitués de géométrie définie (Schéma 91).

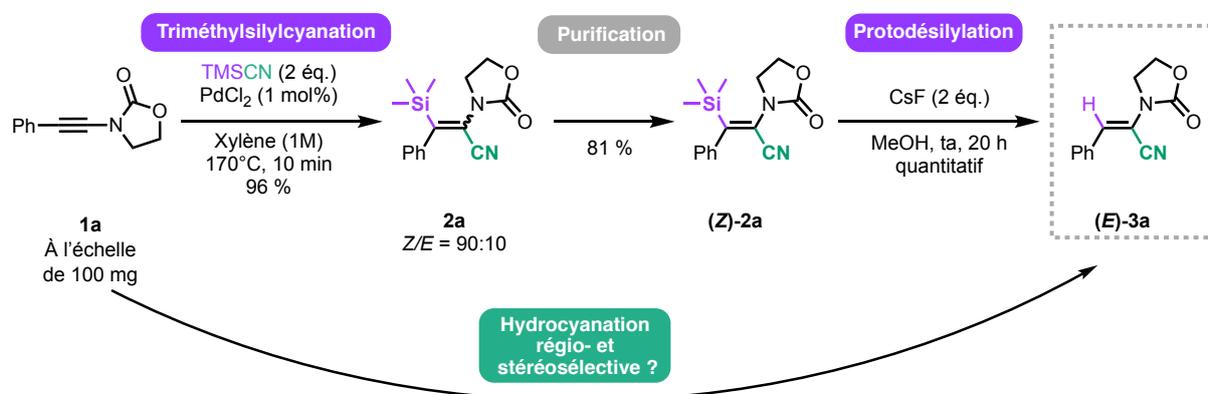


Schéma 91 Synthèse de l'ynamide hydrocyané **3a** en deux étapes et prévision d'une réaction d'hydrocyanation en une étape

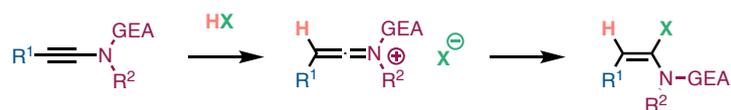
2) Méthodes d'hydrofonctionnalisation d'ynamides :

Au cours des vingt dernières années, une manière de synthétiser de petits synthons fonctionnels est d'utiliser les ynamides comme substrat de départ et de les hydrofonctionnaliser, incorporant ainsi une fonction et un proton. Certaines méthodologies permettent même de générer des structures cycliques originales. L'hydrofonctionnalisation est de loin, avec plus de 50 publications, la réaction plus employée pour fonctionnaliser les ynamides permettant d'accéder à des énamines trisubstituées d'intérêt. Ces réactions d'hydrofonctionnalisation peuvent se dérouler ioniquement,^[374,376] par insertion métallique^[367] dans une liaison A-H et par réaction radicalaire.^[375] Pour des raisons de clarté, seule la réactivité ionique des ynamides sera considérée dans le paragraphe suivant.

a. Hydrofonctionnalisation d'ynamides par génération d'un cétène-iminium :

1. Les β -hydrocétène-iminiums :

Une première méthode d'hydrofonctionnalisation d'ynamides repose sur la génération d'un cétène-iminium par protonation d'ynamides avec des sources variées d'acides, puis piégeage par la base conjuguée pour former les énammes polysubstitués (Schéma 92). Les sources en question incluent : les acides carboxyliques,^[456] l'acide phosphorique,^[457] l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique et l'acide iodhydrique (pouvant être générés *in situ* par les halogénures de magnésium^[458] ou de triméthylsilyle^[459,460] dans du dichlorométhane mouillé),^[461] l'acide fluorhydrique,^[462,463] les sulfonates^[420,464,465] et les diarylsulfonimides^[370,466]. Les réactions avec ces trois derniers acides sont réalisées avec succès à température ambiante ou en dessous et mettent clairement en évidence l'électrophilie remarquable de l'ion cétène-iminium. Celui-ci peut être facilement piégé par des nucléophiles pauvres tels qu'un fluorure, des sulfonates ou un bis-sulfonamide. Cela peut être particulièrement problématique dans certains cas où un autre nucléophile doit s'ajouter, car de telles réactions secondaires peuvent être difficiles à éviter. À noter que certains des adduits correspondants, notamment avec les sulfonates, se sont révélés peu stables, ce qui peut être utilisé pour leur transformation ultérieure *in situ* par piégeage avec un nucléophile, ou mener à l'hydrolyse de l'ynamide de départ (réaction parasite souvent rencontrée et parfois difficile à éviter). Ces additions sont généralement hautement stéréosélectives et se déroulent de manière *syn*, ce qui peut être rationalisé par l'addition du nucléophile du côté le moins encombré de l'ion cétène-iminium. Alors que les alcools et les silanols ne sont pas suffisamment acides pour protoner un ynamide, Gaunt a démontré que l'addition de quantités catalytiques de triflate de zinc ou de scandium génère des traces d'acide triflique qui protonent l'ynamide, générant ainsi l'ion cétène-iminium activé correspondant. Celui-ci subit alors une addition sélective de l'alcool ou du silanol du côté de la liaison C-H pour former le dérivé d'énol/silyl-énol d'éther *E*. Une réaction d'aldolisation subséquente de Mukayama catalysée par un acide de Lewis impliquant ce dernier a fourni les produits aldoliques *anti* avec des diastéréosélectivités modérées.^[467]



Hautes régiosélectivité
et stéréosélectivité

HX = HO₂CR

HOP(O)(OR)₂

HS₂PPh₂

HCl, HBr, HI (à partir de MgX₂

ou TMSX dans du CH₂Cl₂ mouillé)

HF, ou pyridine·HF

HN(SO₂Ph)₂

C=C trisubstituées

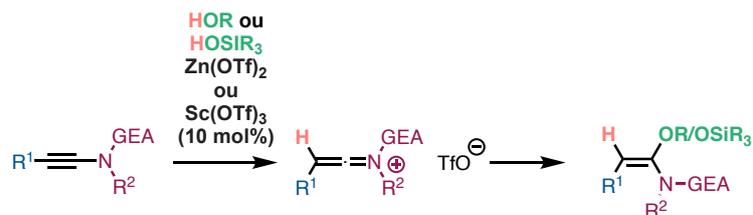
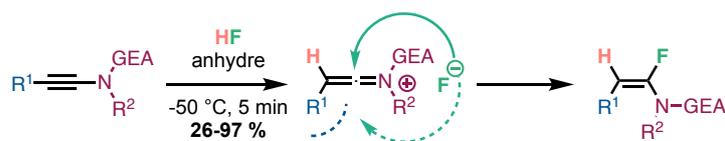


Schéma 92 Activation de l'ynamide par protonation et piégeage du cétène-iminium résultant par la base conjuguée

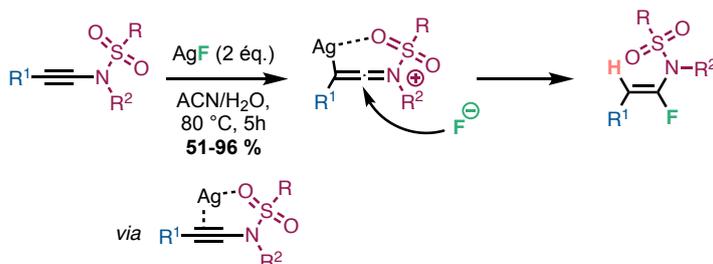
Une première stratégie particulièrement intéressante lorsque les nucléophiles utilisés pour piéger les cétène-iminiums intermédiaires ne sont pas compatibles avec un acide,^[468] est l'utilisation de métaux π -électrophiles. Elle trouve tout son intérêt lorsqu'un catalyseur métallique est plus efficace qu'un acide ou simplement lorsque l'ion cétène-iminium métallé présente une réactivité ne pouvant pas être atteinte avec son équivalent protoné. De plus, dans certains cas, l'utilisation d'un π -acide métallique permet d'inverser la stéréosélectivité des produits obtenus. En effet, le cétène-iminium métallé peut être piégé par un nucléophile, qui s'ajoute du côté opposé au métal, suivie d'une proto-démétallation de l'énamide résultant. L'hydrofluorination *trans* d'ynamides avec du fluorure d'argent^[469] est un exemple précis de cette stratégie et complémentaire à celle utilisée avec de l'acide fluorhydrique.^[462] Dans ce cas, une coordination du groupement sulfonamide conditionnerait l'addition du nucléophile du côté opposé du cétène-iminium métallé.^[470] Cependant, cette inversion de stéréosélectivité n'est pas universelle et il arrive que la catalyse par un métal π -acide conduise à une addition *syn* comme dans le cas des réactions d'hydroarylation d'ynamides, catalysées à l'or ou l'argent, par exemple (Schéma 93).^[471,472]

Hydrofluorination en conditions superacides



Hautes régiosélectivité
et stéréosélectivité
17 exemples
GEA = sulfonamides, oxazolidinone,
pyrrolidone
C=C trisubstituées

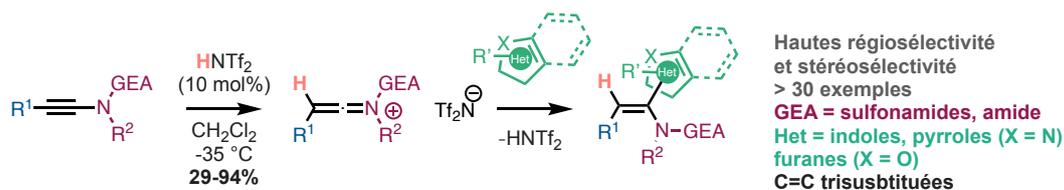
Hydrofluorination en présence d'un métal π -électrophile



Hautes régiosélectivité
et stéréosélectivité
20 exemples
GEA = sulfonamides
C=C trisubstituées

Schéma 93 Hydrofluorination *trans* d'ynamides par activation par un métal π -électrophile et piégeage par le fluorure suivie d'une hydrolyse

L'hydrofonctionnalisation d'ynamides en présence d'acides donne des informations cruciales sur la nature de l'acide qui peut être utilisé pour la génération d'ions cétène-iminiums à partir d'ynamides et, plus important encore, sur la facilité avec laquelle ils peuvent être piégés par sa base conjuguée. Si l'ion cétène-iminium doit réagir avec un autre réactif ou groupement fonctionnel, l'acide est choisi tel que le contre-anion généré soit suffisamment peu nucléophile et ainsi ne pas piéger l'intermédiaire. Un exemple intéressant a été rapporté par Zhang en 2005, qui a décrit une réaction intermoléculaire efficace entre les pyrroles, les furanes, et les indoles avec les ions cétène-iminiums donnant les vinylhétéroaromatiques correspondants (Schéma 94).^[370,473,474]



Hautes régiosélectivité
et stéréosélectivité
> 30 exemples
GEA = sulfonamides, amide
Het = indoles, pyrroles (X = N)
furanes (X = O)
C=C trisubstituées

Schéma 94 Formation d'ions cétène-iminiums activés par protonation d'ynamides avec du bistrimide et piégeage avec des hétéroarènes

La nature de l'acide utilisé pour la génération de l'ion cétène-iminium activé s'est avérée avoir une influence dramatique et des quantités catalytiques de bistrimide, dont la base conjuguée est suffisamment peu nucléophile pour éviter le piégeage de l'intermédiaire, se sont avérées favoriser efficacement la réaction.

2. Les cétène-iminiums fonctionnalisés en position β :

D'autres électrophiles ont également été rapportés pour réagir efficacement et sélectivement avec les ynamides pour générer les ions cétène-iminiums fonctionnalisés correspondants, qui peuvent ensuite être piégés par un nucléophile. La formation d'un cétène-iminium silylé à partir d'un hydrosilane activé a permis d'accéder à des vinylénamidossilanes de manière régio- et stéréocontrôlée. L'addition de l'hydrure est réalisée du côté opposé au groupement silylé par encombrement stérique (Schéma 95).^[417]

Lors de la réaction d'hydroalkylation d'ynamides par préactivation avec de l'acide triflique, le zincique (ou l'espèce organoaluminique) s'additionne préférentiellement du côté le moins encombré, c'est-à-dire du côté de l'hydrogène.^[465]

Il convient donc de noter que la stéréosélectivité de cette dernière étape est souvent négligée, car le nucléophile doit piéger l'ion cétène-iminium à partir de sa face la moins encombrée, ce qui dépend donc de la taille relative du substituant de l'ynamide de départ et de l'électrophile : il convient donc d'être prudent lors de l'examen de telles réactions.

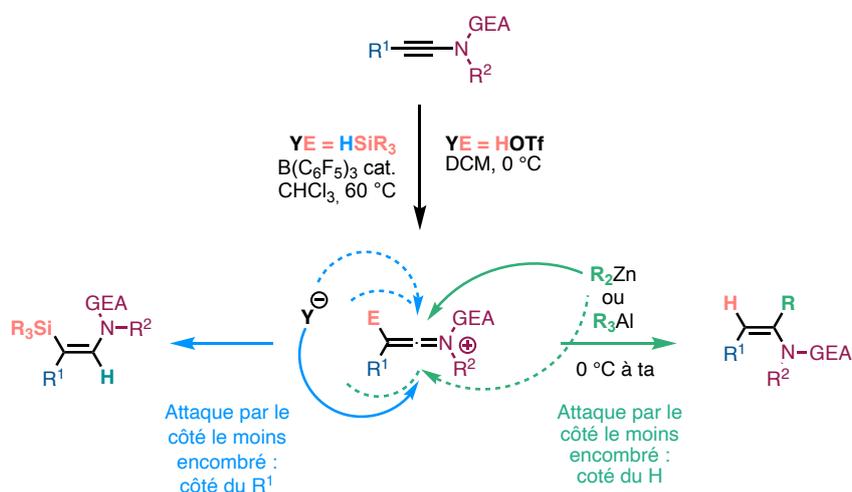
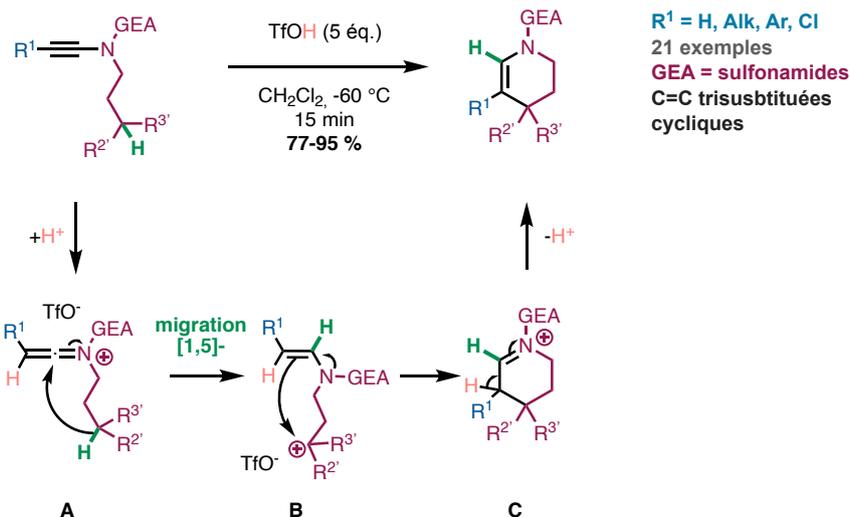


Schéma 95 Activation d'ynamides menant aux ions cétène-iminiums pouvant être attaqués des deux côtés suivant le groupement électrophile installé

La difficulté dans le processus d'hydrofonctionnalisation par activation de l'ynamide en cétène-iminium consiste en l'addition d'un proton en α de l'azote. Mais des méthodes élégantes de migration d'hydrure intramoléculaires ont été appliquées pour la formation d'énamides cycliques originaux. En 2016, par exemple, l'équipe d'Evano a été capable de synthétiser des tétrahydropyridines et piperidines par migration de proton [1,5]-sigmatropique. Après la génération par protonation d'un cétène-iminium (**A**), une migration sélective [1,5]- d'un proton situé à une position non-activée d'une chaîne alkyle mène au carbocation **B**. Celui-ci est piégé de manière intramoléculaire par le nouvel énamide formé. Une élimination d'un proton de l'iminium cyclique **C** forme la tétrahydropyridine polyfonctionnée finale. Cette réaction représente formellement une hydroalkylation intramoléculaire d'ynamides (Schéma 96).



Sch\u00e9ma 96 Cyclisation par migration de proton [1,5] induite par le c\u00e9t\u00e8ne-iminium

b. Hydrofonctionnalisation d'ynamides par r\u00e9action de type *Umpolung* :

Du fait de l'importante polarisation de la triple liaison vers l'alcyne, les exemples d'addition nucl\u00e9ophile sur les ynamides sont plus rares. Ils reposent le plus souvent sur l'utilisation d'esp\u00e8ces m\u00e9talliques et leur habilit\u00e9 \u00e0 ch\u00e9later le groupement protecteur carbonyl\u00e9 ou sulfonyl\u00e9 de l'azote.^[475] Pourtant la polarisation caus\u00e9e par la d\u00e9localisation du doublet non liant de l'azote au sein du groupement protecteur permet des r\u00e9actions d'addition nucl\u00e9ophile en β pouvant op\u00e9rer en cas d'utilisation de nucl\u00e9ophiles assez forts. Les ynamides agissent alors comme des accepteurs d'addition conjugu\u00e9e 1,4- formant ainsi des carbanions vinyliques interm\u00e9diaires. Le carbanion r\u00e9sultant peut \u00eatre stabilis\u00e9 dans certains cas par le groupement \u00e9lectroattracteur sur l'azote. La r\u00e9pulsion coulombienne entre le doublet non liant du carbanion et le groupement riche en \u00e9lectrons tout juste install\u00e9 exclut l'addition *syn* (interm\u00e9diaire **B**, voie b) d'un \u00e9lectrophile et favorise l'addition *anti* (interm\u00e9diaire **A**, voie a, Sch\u00e9ma 97). L'hydrophosphorylation,^[476] l'hydroamidation^[477] et la *N*-hydroh\u00e9t\u00e9roarylation^[478] suivent ce m\u00e9canisme d'addition par d\u00e9protonation avec une base (Sch\u00e9ma 97).

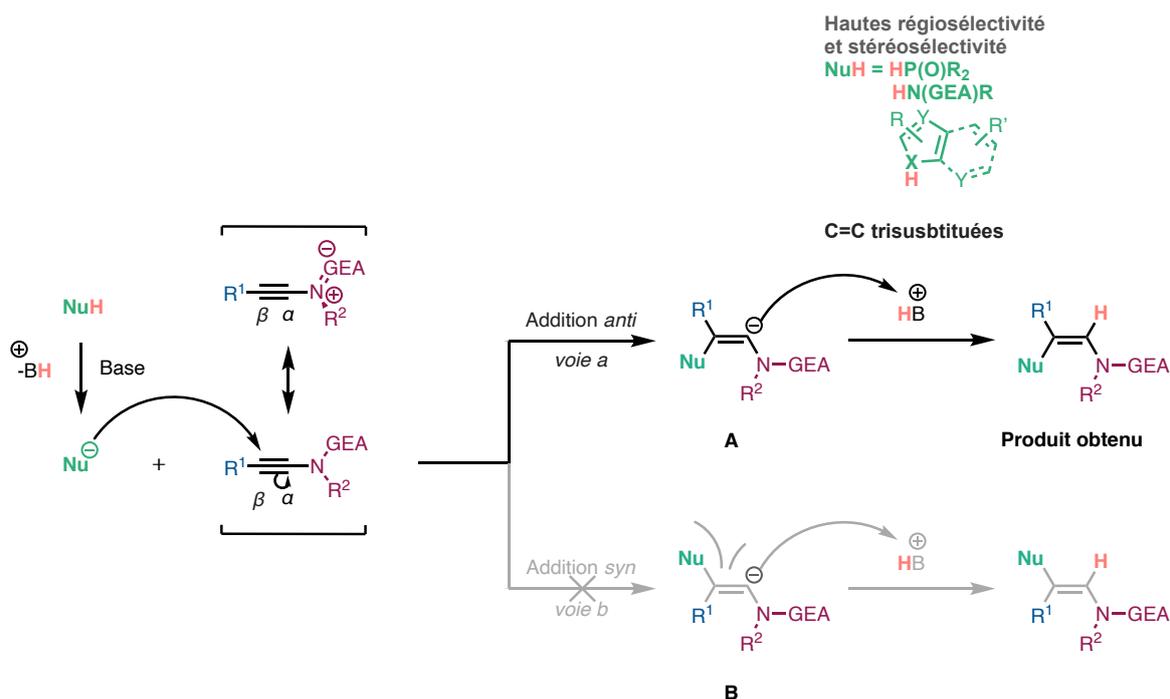


Schéma 97 Mécanisme privilégié d'addition en β d'un ynamide médié par une base

D'autres méthodes élégantes profitant de cette réactivité de l'ynamide permettent d'obtenir des structures cycliques par déprotonation d'un centre pro-nucléophile pouvant ensuite cycliser intramoléculairement suivant une addition en β sur l'ynamide.^[479] L'utilisation d'acides de Lewis de type métallique pouvant se coordonner au groupement électro attracteur de l'azote permettent de favoriser cette addition *anti* en β . Ainsi, l'hydrofluorination d'ynamides catalysée au cuivre a permis d'apporter une nouvelle méthode permettant de placer le fluor en β de l'azote suivant une addition *anti* (Schéma 98).^[470]

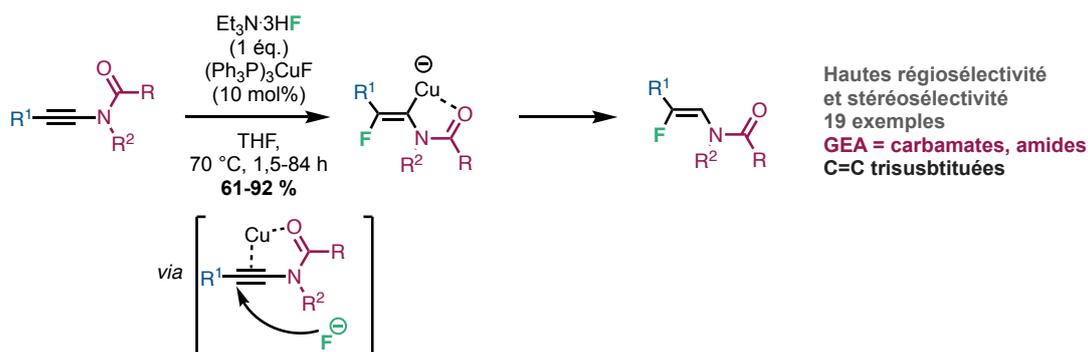


Schéma 98 Hydrofluorination *anti* en β par activation π -électrophile de l'ynamide

Finalement, Les réactions de type ionique sur les ynamides permettent une variété de réactions d'hydrofonctionnalisation, mais l'introduction de groupements carbonés ainsi que la régiodivergence de ces procédés sont compliquées à réaliser. Ainsi, la catalyse métallique ainsi que les réactions radicalaires ont permis plus récemment d'hydrofonctionnaliser les ynamides en incorporant des fonctionnalités plus variées. Les systèmes catalytiques employés

permettent dans la plupart des cas d'accéder à un régioisomère bien précis, parfois même choisi avec une stéréosélectivité contrôlée pour ainsi obtenir de nouveaux énammides trisubstitués polyfonctionnalisés. La fonctionnalisation se fait surtout en position β ^[416,391,69] de l'ynamide, ce qui est bien plus compliqué à faire en conditions ioniques due à la difficulté à inverser la polarisation de l'ynamide et l'incompatibilité des sources d'hydrures avec les ions cétène-iminiums.

3) Développement d'une méthodologie d'hydrocyanation d'ynamides :

Lors des travaux d'optimisation de la réaction de silylcyanation d'ynamides, il a été observé à plusieurs reprises que la réaction d'hydrocyanation apparaît comme un procédé parasite. L'idée était tout simplement de partir des conditions permettant d'obtenir les produits de silyl- et d'hydrocyanation comme point de départ et de tendre par optimisation exclusivement vers les produits d'hydrocyanation. En effet, plusieurs acides de Lewis comme le chlorure de bismuth avaient montré leur aisance à activer l'ynamide et ainsi favoriser la réaction d'hydrocyanation par rapport à celle de silylcyanation. En présence d'un acide de Lewis, l'utilisation de TMSCN, qui est une source de cyanure nucléophile, impliquera normalement une régiosélectivité en faveur de l'installation du nitrile en α de l'azote. La stéréosélectivité quant à elle sera conditionnée par le mécanisme d'addition d'«HCN» sur l'ynamide (Schéma 99).

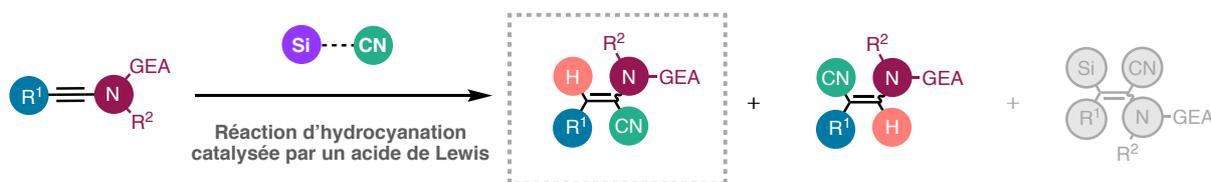


Schéma 99 Projet d'hydrocyanation d'ynamides catalysée par un acide de Lewis

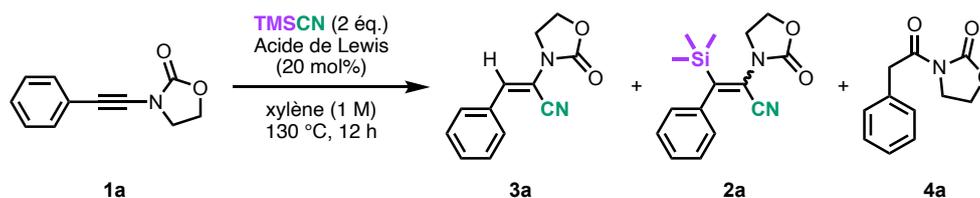
II. La réaction d'hydrocyanation d'ynamides : Résultats et discussion.

1) Optimisation du système catalytique :

La réaction d'hydrocyanation d'ynamides à partir de TMSCN comme pro-acide a déjà fait l'objet d'essais au sein du groupe de Hsung en 2003.^[458] Malheureusement lors du développement de leur méthodologie de synthèse d'hydrohalogénéation d'ynamides, aucune réaction d'hydrocyanation a été observée lorsque l'ynamide est mis en présence de TMSCN même à température élevée. Ce résultat est consistant avec notre essai sans catalyseur effectué lors du développement de la réaction de triméthylsilylcyanation (Tableau 9, Entrée 1). Un activateur du TMSCN ou de l'ynamide est clairement nécessaire pour permettre la réaction d'hydrocyanation souhaitée.

De manière intéressante, lors de l'optimisation des conditions réactionnelles de la triméthylsilylcyanation, une réaction compétitive d'hydrocyanation non stéréosélective de l'ynamide **1a** prend place en présence de palladium à 130 °C (Tableau 9, Entrée 2). L'étude s'est alors tournée vers de nombreux catalyseurs (Tableau 9, Entrées 3 à 16) afin de favoriser la réaction d'hydrocyanation et le cas échéant la stéréosélectivité de celle-ci. Les premiers acides de Lewis considérés ne permettent pas d'obtenir exclusivement le produit d'hydrocyanation **3a**, mais mènent préférentiellement au produit de triméthylsilylcyanation **2a** (Tableau 9, Entrées 3 à 6). Dans le cas de l'utilisation d'AlCl₃, un pourcentage élevé d'ynamide est même hydrolysé (Tableau 9, Entrée 4). Dans le cas de l'utilisation de fer (III), une réaction parasite d'hydrochloration est observée (Tableau 9, Entrée 6). La réaction catalysée par le trifluorure de bore forme un mélange complexe (Tableau 9, Entrées 7) difficile à interpréter. Les rendements d'hydrocyanation sont très faibles même lorsque la réaction d'hydrocyanation devient prépondérante en présence de triflate de scandium et chlorure de bismuth (Tableau 9, Entrées 8 et 9). Il est intéressant de noter que la réaction d'hydrocyanation procède dans tous ces cas avec une complète régio- et stéréosélectivité. Des réactions parasites non-identifiées sont la principale cause de faibles rendements d'hydrocyanation observés. Le triflate de bismuth ne permet pas d'augmenter le rendement observé avec le chlorure de bismuth (Tableau 9, Entrées 10). Dans un second temps, les catalyseurs à base de zinc ont été considérés (Tableau 9, Entrées 11 à 16), car ils sont fréquemment utilisés dans l'activation d'ynamides^[377,480,481]. Mais l'ynamide **1a** n'est pas converti en présence de chlorure de zinc (Tableau 9, Entrée 11). L'iodure de zinc ne permet pas d'obtenir le composé **3a** avec plus que 17% du fait de la formation de produits de iodocyanation. Lorsque le bromure de zinc est utilisé, le produit d'hydrocyanation **3a** est obtenu avec un bon rendement de 71%, de même qu'une petite quantité de l'acrylonitrile **2a** (Tableau 9, Entrée 13). D'autres sources, comme l'acétate de zinc ou encore le triflate de zinc ne permettent pas d'obtenir sélectivement le produit d'hydrocyanation **3a** souhaité (Tableau 9, Entrées 14 à 15). Finalement, le cyanure de zinc ne promeut pas cette réaction d'addition d'«HCN» (Tableau 9, Entrée 13).

Tableau 9 Optimisation du système catalytique

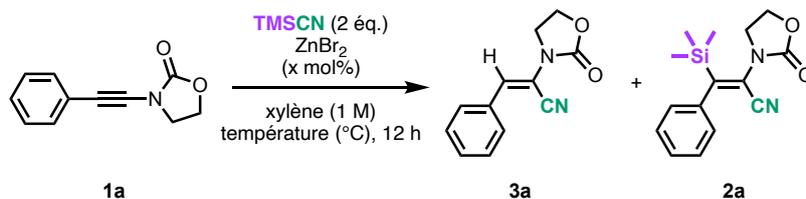


Entrée	Acide de Lewis	Conversion (%) ^[a]	Ratio 3a:2a:4a (%) ^[a]	3a (%) ^[b]
1	-	0	-	-
2	PdCl ₂ ^[c]	100	40:60:0	22
3	AgOTf	100	35:65:0	16
4	AlCl ₃	100	42:18:40	19
5	CuI	100	0:100:0 ^[d]	-
6	FeCl ₃	100	0:100:0 ^[e]	-
7	BF ₃ ·OEt ₂	100	- ^[f]	-
8	Sc(OTf) ₃	100	70:30:0 ^[g]	23
9	BiCl ₃	100	100:0:0 ^[g]	37
10	Bi(OTf) ₃	100	69:31:0	20
11	ZnCl ₂	25	-	traces
12	ZnI ₂	100	100:0:0 ^[g]	17
13	ZnBr ₂	100	92:8:0	71
14	Zn(OTf) ₂	100	27:73:0	23
15	Zn(OAc) ₂	100	76:24:0	51
16	ZnCN ₂	0	-	-

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés ; [c] 1 mol% ; [d] 52 % isolés de **2a** ; [e] formation d'un mélange de produits **2a**/**8** avec un ratio de 30:70 ; [f] dégradation du substrat ; [g] autres produits formés.

Avec ce catalyseur de choix en main (Tableau 10, Entrée 1), l'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'améliorer le rendement de la réaction d'hydrocyanation d'ynamides. Tout d'abord, aucun gain de rendement n'est obtenu lorsque la température est abaissée à 110 °C, car la cinétique de la réaction est beaucoup plus lente (Tableau 10, Entrée 2) ni lorsqu'elle est élevée à 150 °C (Tableau 10, Entrée 3). Par ailleurs, l'augmentation de la charge catalytique à 30 mol% de bromure de zinc mène à un rendement isolé de 87 % de produit hydrocyané **3a** (Tableau 10, Entrée 5). Une baisse de la quantité de zinc conduit à une baisse de rendement de produit **3a** (Tableau 10, Entrée 4).

Tableau 10 Optimisation des conditions réactionnelles

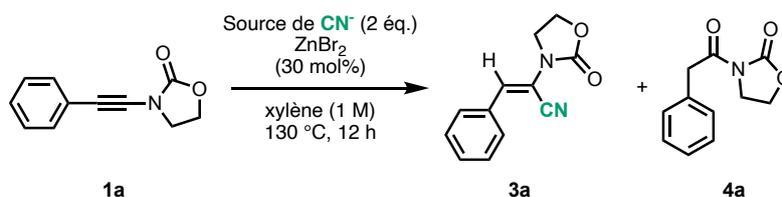


Entrée	Catalyseur (x mol%)	Température (°C)	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:3a	2a (%) ^[b]
1	ZnBr ₂ (20)	130	100	92:8	61
2	ZnBr ₂ (20)	110	55	95:05	48
3	ZnBr ₂ (20)	150	100	90:10	57
4	ZnBr ₂ (10)	130	100	88:12	59
5	ZnBr ₂ (30)	130	100	100:0	87

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés.

Bien que le TMSCN soit une source de cyanure nucléophile relativement peu dangereuse, d'autres réactifs de cyanure nucléophile peuvent être considérés. La cyanhydrine d'acétone est la première source de cyanure qui a été considérée (Tableau 11, Entrée 2). Mais dans ce cas, aucune réaction d'hydrocyanation n'est observée, mais une hydrolyse rapide de l'ynamide fournit exclusivement l'amide **4a**. Dans ce cas, la formation de l'amide est peu claire, car une décomposition de la cyanhydrine d'acétone est clairement visible par évolution de gaz (probablement d'HCN et d'acétone). Il peut être suggéré que l'acétone cyanhydrine soit suffisamment acide pour former un cétène-iminium pouvant être piégé par des traces d'eau. Des sources non dangereuses de cyanure comme le ferrocyanure de potassium K₄Fe(CN)₆ et le ferricyanure de potassium K₃Fe(CN)₆ ne permettent aucune conversion de l'ynamide en produit hydrocyané **3a** (Tableau 11, Entrées 3 et 4). Dernièrement, un équivalent de cyanure de zinc, sans bromure de zinc catalytique, ne permet aucune conversion de l'ynamide en produit hydrocyané **3a** (Tableau 11, Entrée 5). Le TMSCN a évidemment été conservé comme source de cyanure privilégiée pour cette réaction.

Tableau 11 Changement de la source de cyanure

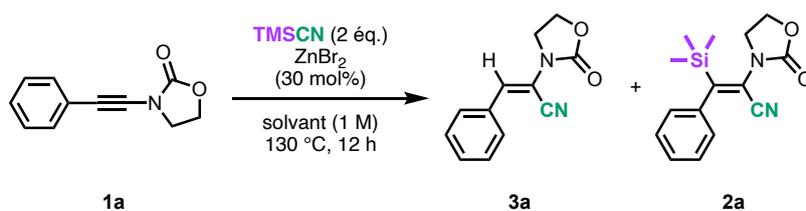


Entrée	Source de CN^-	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:4a	2a (%) ^[b]
1	TMSCN	100	100:0	87
2	Cyanhydrine d'acétone	100	0:100	-
3	$\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$	0	-	-
4	$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	0	-	-
5	ZnCN_2 ^[c]	0	-	-

[a] déterminé par analyse RMN ^1H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés ; [c] seulement 1 équivalent sans ZnBr_2 .

D'autres solvants, comme l'acétonitrile et le dioxane sont appropriés pour cette transformation mais la réaction est moins efficace et fournit des mélanges de produits d'hydrocyanation et de silylcyanation (Tableau 12, Entrées 3 et 4). Le DMF mène à un mélange complexe (Tableau 12, Entrée 2). Cette étude nous mène à la conclusion que la réaction est plus efficace dans des solvants peu polaires, dès que la polarité est graduellement augmentée, une baisse de rendement se fait ressentir venant certainement d'une chélation de l'acide de Lewis aux molécules de solvant.

Tableau 12 Criblage de solvants



Entrée	solvant	Conversion (%) ^[a]	Ratio ^[a] 2a:3a	2a (%) ^[b]
1	xylène	100	100:0	87
2	DMF	100	mélange complexe	
3	ACN	100	73:27	34
4	1,4-dioxane	100	82:18	56

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements isolés.

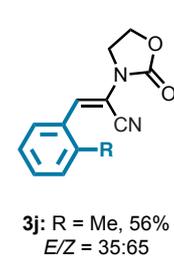
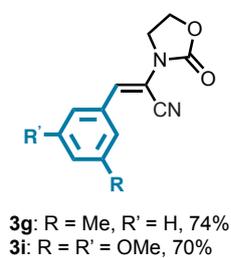
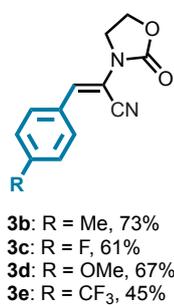
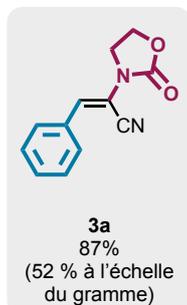
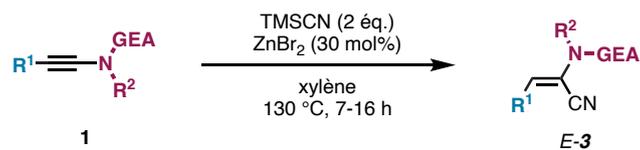
2) Champ d'application de la réaction d'hydrocyanation d'ynamides :

Une fois les conditions réactionnelles optimisées, l'évaluation du champ d'application et des limites de cette réaction d'hydrocyanation régio- et stéréosélective a été menée. Le substrat de l'optimisation a pu être totalement converti en produit hydrocyané **3a** en 7 heures. Ce produit, isolé avec 87 % de rendement, a été cristallisé et analysé par diffraction des rayons X pour s'assurer de la géométrie *E* obtenue.

Tout d'abord, la réaction a montré une tolérance particulière envers les substitutions variées du noyau aromatique décorant l'ynamide substitué par une oxazolidinone (Figure 2). Ainsi, la réaction mène globalement à de bons rendements avec une parfaite régio- et stéréosélectivité, que le noyau aromatique soit substitué par un/des groupement(s) électrodonneur(s), en *para* (**3b** à **3d**) et en *métra* (**3g** et **3i**), ou par un substituant électrodonneur en *para* (**3e**). Par ailleurs, la réaction semble être sensible à l'encombrement stérique. En effet, lorsque l'ynamide est substitué par un groupement *ortho*-tolyle, l'ynamide **1j** fournit le produit hydrocyané **3j** avec un rendement moyen de 56% et une partielle inversion de la stéréosélectivité *E/Z* (35:65). De manière satisfaisante, lorsque l'alcyne de l'ynamide est substitué par un groupement hétéroaromatique de type 3-thiophényle **1q**, le produit hydrocyané désiré **3q** est obtenu avec 61% de rendement sans érosion de la sélectivité. Ensuite, différents groupements de type alkyle comme substituants de l'alcyne de l'ynamide ont été considérées. Les groupements alkyles primaires et secondaires (**3an**, **3ap** et **3aq**) donnent des résultats similaires avec une stéréosélectivité *E* totale et des rendements allant de 51 à 61 %. Du fait de l'instabilité du 2-aminoacrylonitrile disubstitué **3as**, le rendement de l'hydrocyanation de l'ynamide terminal **1as** n'est que de 21 % après purification sur gel de silice. Il en est de même pour l'ynamide terminal protégé par un groupement phtalimide **1aae**, qui ne mène qu'à 8 % de produit hydrocyané **3ae** désiré. Ce rendement faible provient de la formation d'un potentiel dimère au vu de la masse observée en GC/MS, mais la structure du produit n'a pas pu être totalement élucidée pour le moment.

Par la suite, différents ynamides substitués par un groupement phényle ont été étudiés en modifiant à chaque fois le substituant électroattracteur présent sur l'atome l'azote. L'ynamide contenant une oxazolidinone d'Evans substituée par un groupement phényle **1u** a permis de voir que l'encombrement stérique au niveau de l'azote baisse le rendement (36%) ainsi que la stéréosélectivité de la réaction (ratio E/Z de 69:31). De surcroit, d'autres groupements électroattracteurs portés par l'atome d'azote mènent à de bons rendements tels que la thiazolidinone (**1aag**) et le sultame (**1aa**). De plus, il était intéressant de connaître la tolérance des conditions réactionnelles à l'égard d'exemples d'ynamides protégés par des groupements électroattracteurs acycliques de type Moc (**1ab**) et mésyles (**1y**, **1z**, **1aah** et **1aai**). Les produits ciblés sont obtenus avec des rendements allant de moyens à bons. Dès lors que la chaîne alkyle en position R² devient encombrante, comme dans le cas des groupements benzyle (**1z**), cyclopropyle (**1aah**) ou encore *n*-propyle (**1aai**), le rendement baisse et est accompagné dans le cas du benzyle (**1z**) d'une érosion de la stéréosélectivité (Z/E = 85:15). Finalement, un ynamide substitué par un groupement homobenzyle au niveau de l'alcyne et un mésyle et un méthyle sur l'atome d'azote mène à un modeste rendement de seulement 37% de produit hydrocyané isolé (**1av**).

Un dernier aspect à étudier était la faisabilité de la réaction d'hydrocyanation à l'échelle du gramme. Ainsi, la conversion d'un gramme d'ynamide **1a** en produit hydrocyané **3a** a été réalisée avec un rendement de 52% (Schéma 100).



Structure DRX de **3a**

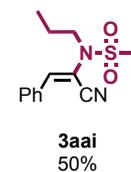
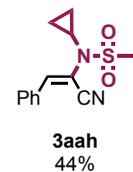
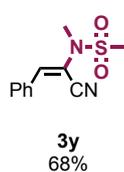
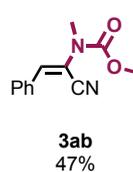
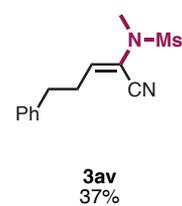
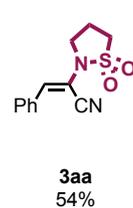
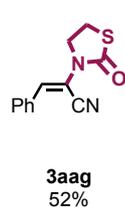
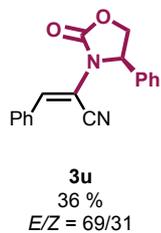
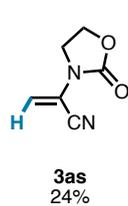
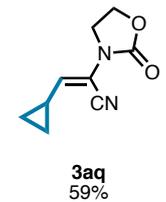
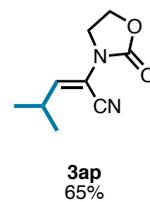
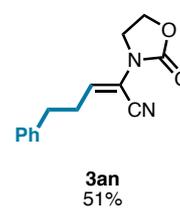
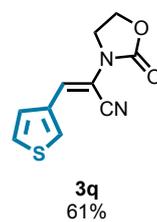
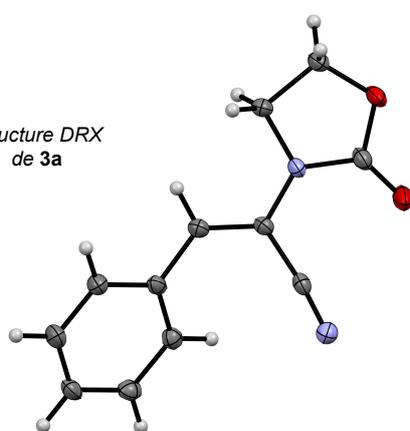


Schéma 100 Étendue de la réaction d'hydrocyanation d'ynamides

3) Limites de la réaction d'hydrocyanation d'ynamides :

La réaction d'hydrocyanation développée présente quelques limites quant à la tolérance de certains types d'ynamides (Schéma 101). Tout d'abord l'ynamide **1o** de type cyclohexényle est converti complètement lorsqu'il est engagé dans des conditions d'hydrocyanation, malheureusement un mélange complexe de produits de triméthylsilylcyanation, d'hydrobromation et d'hydrocyanation est obtenu.

De plus, la réaction ne tolère pas des ynamides présentant un caractère nucléophile moins prononcé comme dans le cas des ynamides **1w** protégé par une pyrrolidone, **1ai** protégé par un indole, **1ae** protégé par des groupements Moc et phényle sur l'azote et **1x** protégé par des groupements méthyle et *paratoluènesulfonyl* sur l'atome d'azote. Cela est dû au fait que le doublet non liant de l'azote soit pris dans une conjugaison avec ses substituants^[482]. En effet, ces ynamides donnent des mélanges complexes incluant les produits hydrocyanés souhaités, ainsi que le substrat et quelques fois des traces de produits de bromation.

Ensuite, l'ynamide **1aaj** ne permet pas d'accéder au produit d'hydrocyanation souhaité, en raison de l'instabilité du groupement TMS dans nos conditions réactionnelles. Ainsi, seul le 2-amidoacrylonitrile terminal correspondant est obtenu en mélange avec un grand nombre d'autres produits non identifiés lors de l'analyse du brut de la réaction en RMN du proton ¹H et du silicium ²⁹Si.

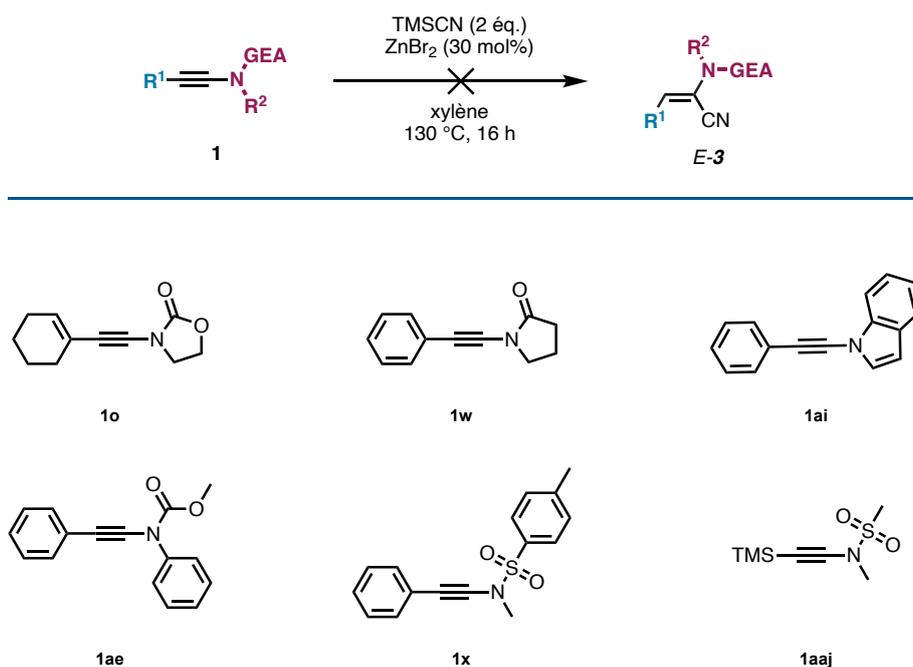


Schéma 101 Exemple d'ynamides non compatibles avec la réaction d'hydrocyanation

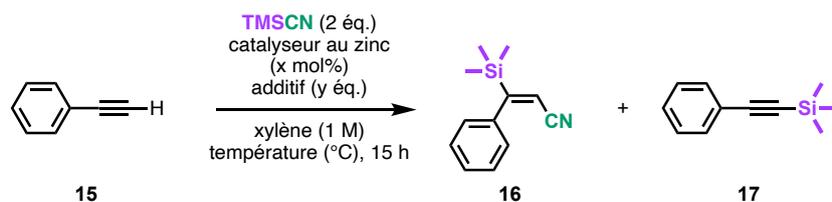
4) Ouverture de la réaction d'hydrocyanation à d'autres composés ?

a. Aux alcynes terminaux :

En dernier lieu, l'intérêt s'est porté sur les alcynes terminaux. Au cours des dernières années, la réaction d'hydrocyanation d'alcynes terminaux^[122,123] a connu un essor important dû aux nombreux nouveaux systèmes catalytiques métalliques développés permettant d'accéder aux produits d'hydrocyanation, au choix, de sélectivité *anti*-Markovnikov^[127,128] ou Markovnikov.^[129,131,483] en utilisant diverses sources de cyanure. Pourtant aucune méthode n'a été développée s'appuyant sur l'utilisation d'un acide de Lewis comme le zinc par exemple. En effet, le zinc est un catalyseur non noble connu pour l'activation d'alcynes.^[484] C'est pour cela que le phénylacétylène **15** a été choisi pour être placé dans les conditions d'hydrocyanation d'ynamides. Bien qu'aucune réaction d'hydrocyanation n'ait été observée, une réaction surprenante de silylcyanation a pris place pour donner avec un très faible rendement le produit **16** de régiosélectivité opposée à celle classique de la littérature (Tableau 13, Entrée 1). De plus, une réaction secondaire de silylation d'alcynes terminaux prend place. Cette réaction de silylation est connue pour procéder soit en présence d'aminosilanes et de zinc (II) stoechiométrique sous chauffage,^[485] soit en présence d'un chlorure de silyle ainsi que d'une base stoechiométrique.^[486] Une dernière méthode consiste en l'utilisation d'un triflate de silyle et d'une quantité catalytique de zinc à température ambiante.^[487]

Ensuite, sachant que le triflate de zinc promouvait la réaction de silylcyanation des ynamides, il était logique d'essayer ces conditions pour cette réaction de silylcyanation du phénylacétylène. Dans ce cas, la silylcyanation opère avec un rendement de 12% accompagnée de 8% de l'alcyne silylé (Tableau 13, Entrée 2). Par ailleurs, lorsque la température de la réaction est élevée à 170 °C, le rendement du produit **16** désiré s'élève à 32% (Tableau 13, Entrée 3). Mais, dans ce cas, la réaction parasite vers **17** est aussi favorisée. Par comparaison avec le travail de l'équipe de Shaw ou celle de Zhu, l'ajout d'une base ou d'une quantité stoechiométrique de zinc inhibe complètement la réaction de silylcyanation et forme spécifiquement l'alcyne silylé **17** (Tableau 13, Entrées 4 et 5).^[486,487]

Tableau 13 Silylcyanation et silylation du phénylacétylène en présence d'un catalyseur au zinc



Entrée	Température (°C)	Catalyseur (x mol%)	Additif (y éq)	Conversion (%) ^[a]	16 (%) ^[b]	17 (%) ^[b]
1	130	ZnBr ₂ (30)	-	100	6	2
2	130	Zn(OTf) ₂ (20)	-	90	12	8
3	170	Zn(OTf) ₂ (20)	-	92	32	30
4	170	Zn(OTf) ₂ (20)	Et ₃ N (1,1)	100	traces	47
5	170	Zn(OTf) ₂ (100)	-	100	traces	67

[a] déterminé par analyse RMN ¹H du brut de la réaction ; [b] rendements déterminés par addition d'un étalon interne : le bromochlorméthane. Rendements isolés entre parenthèses.

Cette méthodologie de silylcyanation inversée d'alcynes terminaux semble très intéressante et peut être expliquée par un mécanisme d'activation π -électrophile de l'alkyne et attaque synchrone du cyanure du côté opposé de l'alkyne (Schéma). Ce travail nécessite une optimisation plus conséquente afin d'accéder exclusivement au produit silylcyané **16** avec un rendement acceptable tout en évitant la formation de l'alkyne silylé **17** (Figure 26).

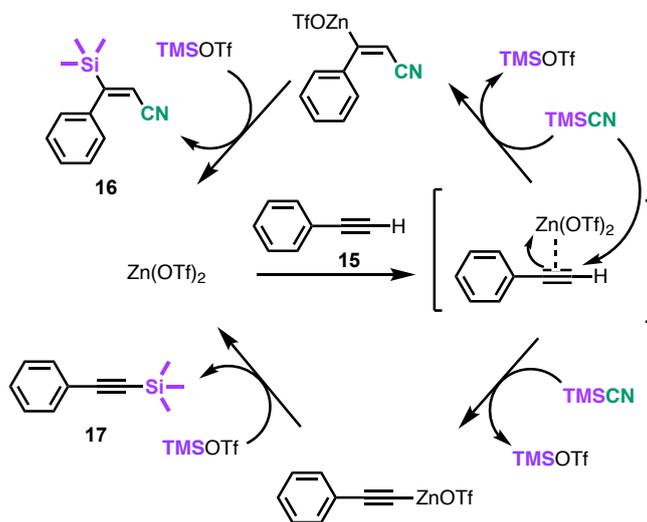


Figure 26 Mécanisme hypothétique de silylcyanation (haut) et de silylation (bas) du phénylacétylène

b. Aux allènammides :

De manière intéressante également, lorsque l'allènamide **13** est traité par les conditions d'hydrocyanation d'ynamides, que ce soit en présence de bromure de zinc ou de triflate de zinc, il est complètement converti en vinylsilane **18** avec un rendement modéré de 36 % (Schéma 102). Le produit **18** est issu de l'addition 1,2- du nitrile après silylation de l'allènamide. La réaction est assez propre et uniquement des sous-produits à l'échelle de traces sont perceptibles dans l'analyse RMN du brut de la réaction.

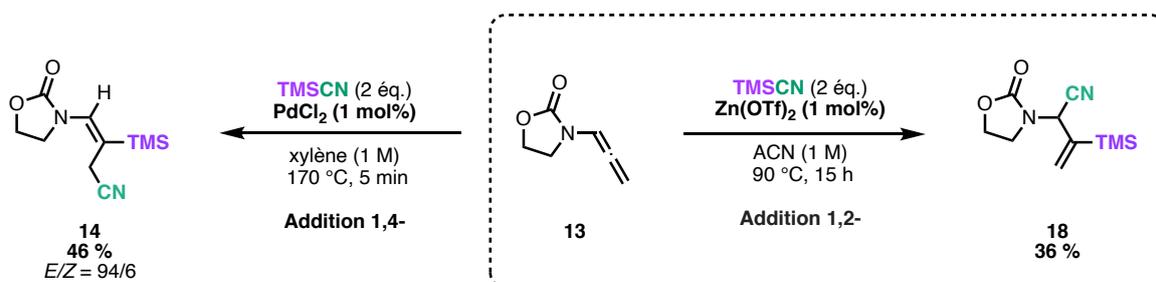


Schéma 102 Silylcyanation régiosélective de l'allènamide **13** en présence de triflate de zinc

La régiosélectivité différente de l'addition de l'ion cyanure en fonction d'une catalyse métallique par insertion dans une liaison ou d'une catalyse métallique par activation électrophile met clairement en avant des différences entre ces deux mécanismes. Bien que la régiosélectivité soit identique à celle observée dans le cas de la silylstannylation d'allènammides pallado-catalysée,^[452] l'élucidation du mécanisme fait partie des perspectives de travail.^[451,488,489]

Alors que dans le cas du zinc, un mécanisme par activation électrophile semble privilégié passant par une activation du TMS-CN et probable addition nucléophile de l'énamide sur le groupement triméthylsilyle. La préférence de l'ion cyanure à s'additionner sur le centre carboné en position α de l'azote reste de même un point à clarifier.

5) Mécanisme gouvernant la réaction d'hydrocyanation d'ynamides :

La protodésilylation comme potentiel mécanisme a rapidement été écartée, car la mise en conditions réactionnelles d'hydrocyanation du produit triméthylsilylcyané **2a_Z** n'ont pas mené à la formation du produit **3a_E**.

Une première hypothèse de mécanisme de la réaction d'hydrocyanation d'ynamides, était la formation *in situ* de cyanure de zinc Zn(CN)₂^[129] provenant de la réaction entre le bromure de zinc et le TMSCN. Cet intermédiaire pourrait alors subir une carbozincation de l'ynamide. Mais cette possibilité fut rapidement abandonnée, car aucune conversion du substrat n'est observée en présence de cyanure de zinc seul. Une hypothèse raisonnable se basant sur des précédents dans la littérature pourrait être l'activation de l'ynamide par un acide de Lewis (ici le bromure de zinc) pour former le cétène-iminium^[376] zincique **I** bénéficiant éventuellement d'une coordination du groupement électroattracteur de l'azote. Cette première étape serait suivie d'une addition nucléophile de cyanure (potentiellement issu de l'hydrolyse du TMSCN) du côté opposé au métal afin de produire un vinylzincique intermédiaire **II**. Enfin, une protodémallation permet de converger vers le produit d'hydrocyanation désiré **3**. Cette hypothèse est en parfait accord avec l'érosion de sélectivité observée dans le cas des ynamides encombrés (**1j**, **1u** et **1z**). À l'inverse des ynamides substitués par un groupement homobenzyle sont connus pour cycliser facilement^[370,490] lors de la formation d'un cétène-iminium. Ces produits de cyclisation n'ont jamais été observés dans le cas du substrat **1an**, ce qui peut laisser supposer que le mécanisme impliqué dans cette transformation est potentiellement plus complexe (Figure 27).

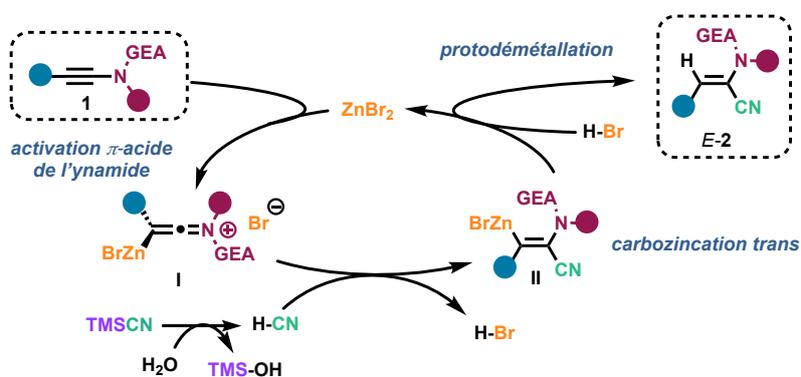
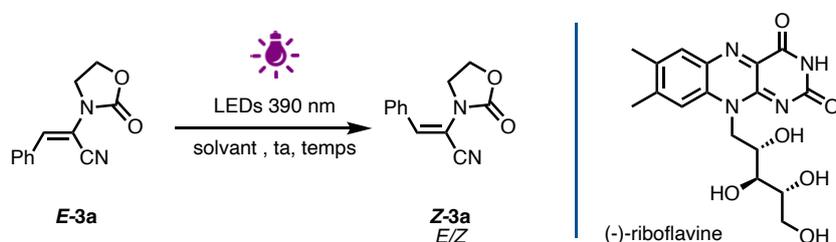


Figure 27 Proposition du mécanisme d'hydrocyanation

6) Photoisomérisation des α -énamidonitriles de géométrie *E* obtenus :

Ayant démontré la relative tolérance de cette transformation conduisant à des α -énamidonitriles trisubstitués de géométrie *E* comportant divers groupements fonctionnels, il était intéressant d'étudier la photoisomérisation des molécules de géométrie *E* vers le produit *Z* contre-thermodynamique^[491] des composés **3**. Une méthodologie d'isomérisation photocatalysée permettrait de compléter la stratégie d'hydrocyanation dans le but d'accéder par le biais de conditions douces sans métal à l'autre isomère. De façon intéressante, l'isomérisation du composé **3a** dans du chloroforme, est observée sans addition d'un catalyseur ou d'un photosensibilisateur sous irradiation UV (LEDs, 1x 52 W, 390 nm) après 12 h à température ambiante (contrôlée par des ventilateurs) sous argon (Tableau 14, Entrée 1). Lorsque la réaction est exposée pendant 60 h à une irradiation UV, l'isomérisation devient presque complète en passant d'un composé *E* pur vers un mélange contenant un fort excès de l'isomère *Z* (Tableau 14, Entrée 2). Lorsque le même composé pur **3a_E** est irradié sous des LEDs bleues (2x 42 W, 450 nm) pendant 12 h, une isomérisation seulement partielle est atteinte (Tableau 14, Entrée 3). L'isomérisation semble clairement plus lente dans l'acétonitrile (Tableau 14, Entrée 4). Un essai d'isomérisation a été effectué en utilisant un photosensibilisateur d'après les conditions décrites par le groupe de Gilmour pour l'isomérisation d'acrylonitriles^[492]. Néanmoins, dans ce cas, à partir d'une quantité catalytique de (-)-riboflavine (vitamine B₂), le taux d'isomérisation du produit **3a_E** est moins élevé (Tableau 14, Entrée 5). Une dernière expérience a été menée dans les meilleures conditions d'isomérisation, c'est-à-dire pendant 60 h sans additif, mais cette fois-ci dans un tube RMN en quartz plus perméable au rayonnement UV. L'isomérisation devient très bonne et le produit **3a_Z** est obtenu avec 75 % de rendement (Tableau 14, Entrée 6).

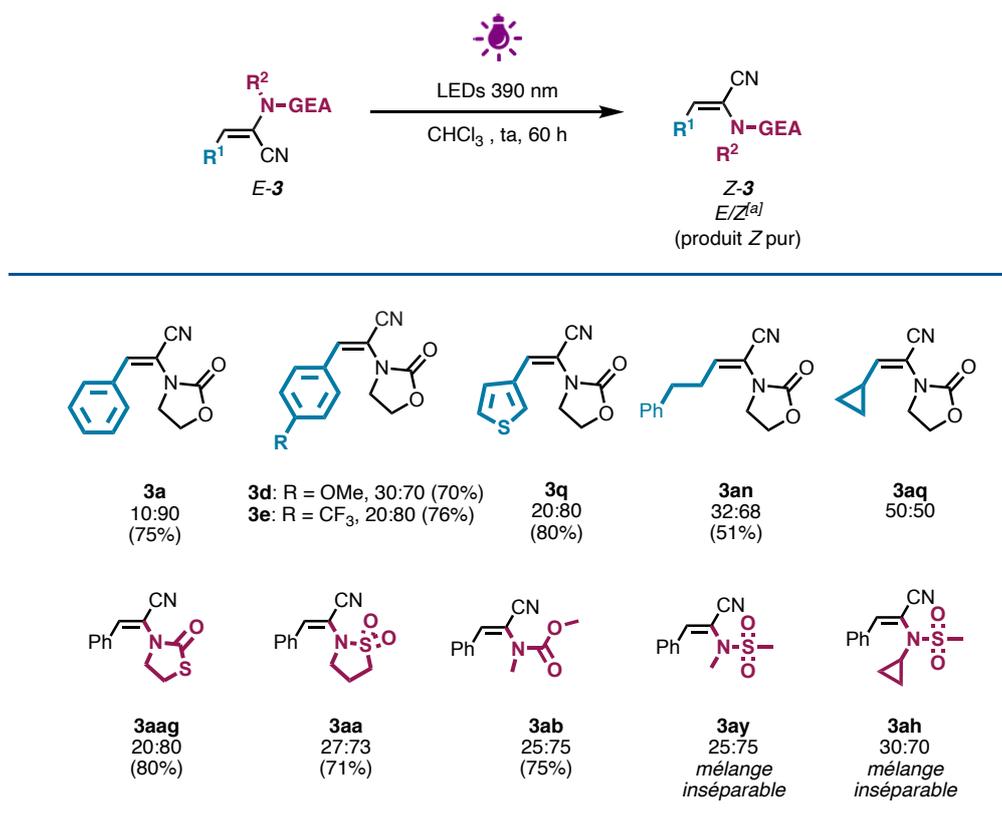
Tableau 14 Optimisation des conditions de photoisomérisation des produits **3a**



Entrée	Solvant	Additif	Temps (h)	Ratio ^[a]	3a_Z (%) ^[b]
				3a_E:3a_Z	
1	CHCl ₃	-	13	22:78	-
2	CHCl ₃	-	60	15:85	70
3 ^[c]	CHCl ₃	-	60	25:75	-
4	ACN	-	13	52:48	-
5	ACN	(-)-riboflavine	60	29:71	-
6 ^[d]	CHCl ₃	-	60	10:90	75

[a] déterminé par analyse RMN ¹H ; [b] rendements isolés ; [c] 2 LEDs bleues (2x 42 W, 450 nm) ; [d] réaction effectuée dans un tube RMN en quartz sous Ar.

Ces conditions de photoisomérisation ont été appliquées efficacement à divers substrats sélectionnés portant des groupements aryles (**3a**, **3d**, **3e**), hétéroaromatiques (**3q**) ou alkyles (**3an**). De plus, différents groupements azotés tels que des groupes électroattracteurs de type thiazolidine (**3aag**), sultame (**3aa**), Moc (**3ab**) ou Ms (**3y** et **3aah**) ont conduit aux produits *Z* après isomérisation efficace (51-80%). Cependant, l'isomérisation de l'énamidonitrile *E*-**3aq** portant un substituant cyclopropyle a uniquement conduit à un mélange équimolaire des isomères *E* et *Z* sans dégradation (Schéma 103).



(a) Ratio *E:Z* déterminé par analyse de la RMN ¹H du brut de la réaction.

Schéma 103 Photoisomérisation contre-thermodynamique sans catalyseur

Cette photoisomérisation contre-thermodynamique sans photocatalyseur est difficile à expliquer. En effet, la revue de Gilmour publiée en 2022,^[491] recense un grand nombre de méthodes d'isomérisation contre-thermodynamiques menant du produit *E* vers son homologue de géométrie *Z*. Ces isomérisations reposent la majorité du temps sur l'excitation d'un photocatalyseur permettant un transfert d'énergie de son état triplet vers le composé à isomériser. À ce niveau différents mécanismes de transfert ont pu être modélisés. Une approche simple pour expliquer ce procédé passe par l'excitation du composé *E* bénéficiant d'une conjugaison vers l'état triplet de la molécule. Un électron de l'orbitale π de l'oléfine est excité vers l'orbitale antiliante π^* constituant l'état triplet de la molécule. Dans cet état T_1 , la formation du produit ne repose pas sur la stabilisation par délocalisation mais éventuellement sur la limitation d'interactions non-covalentes au sein du biradical intermédiaire formé. La directionnalité du procédé vient de la formation d'un composé détenant un système π déconjugué. Ainsi, une ré-excitation vers l'état triplet n'est pas possible et conduit à un

enrichissement progressif en composé Z, ce qui va clairement dans le sens du principe de Le Chatelier.

La photoisomérisation des α -énamidonitriles de géométrie E pourrait ainsi s'expliquer en se basant sur deux hypothèses :

1. Nos composés sont captodatifs et peuvent potentiellement stabiliser les espèces radicalaires
2. On peut supposer que la conjugaison du doublet libre de l'azote avec la double liaison C=C soit différente en entre le produit de départ de géométrie E et le produit de géométrie Z d'arrivée et qu'ainsi leurs absorbances de lumière ($\lambda = 390 \text{ nm}$) respectives soient différentes.

Une rapide étude par DFT nous a permis de définir le produit de départ de géométrie E comme celui le plus stable (énergie plus faible de $2,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le cas de **3a**). Notre isomérisation apparaît donc bien comme contre-thermodynamique. De plus, une mesure des angles diédraux entre l'oxazolidinone et la double liaison C=C sur les deux structures minimisées en énergie a permis de mettre en évidence une torsion plus importante (54°) dans le cas de l'isomère Z par rapport à l'isomère E (2°). Ainsi, le plan du carbamate n'étant plus aligné avec celui de la double liaison, on peut penser que dans le cas de l'isomère Z la conjugaison du doublet libre de l'azote avec l'oléfine est moins importante que dans le cas de l'isomère E (figure 28).

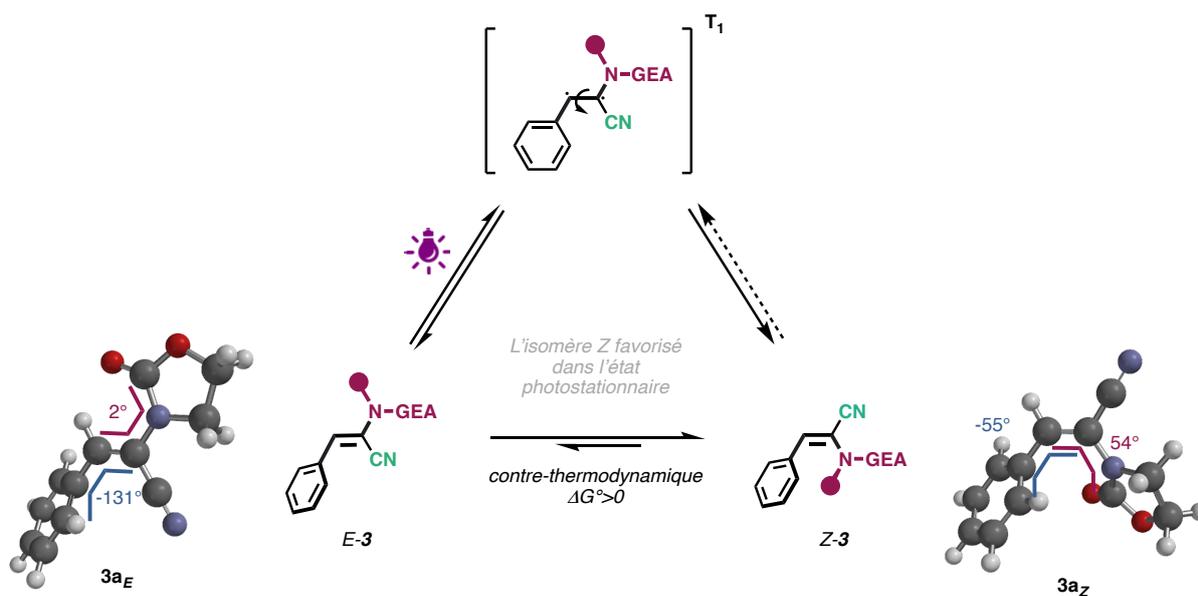


Figure 28 Concept de directionnalité de la photoisomérisation d'un composé conjugué E vers le composé non conjugué Z passant par un état triplet

Expérimentalement des mesures d'absorbance du composé **3a_E** ont permis d'observer que sa longueur d'onde d'absorbance maximum (λ_{max}) se situe à 300 nm (Figure 29). Une mesure d'absorbance du composé final **3a_Z** a permis d'observer un déplacement hypsochrome de la longueur d'onde maximale d'absorption ($\lambda_{\text{max}_{3aZ}} = 285 \text{ nm}$) ainsi qu'une baisse significative de l'absorbance ($\epsilon_{3aE} = 17670 \text{ L.mol.cm}^{-1} > \epsilon_{3aZ} = 4200 \text{ L.mol.cm}^{-1}$). Lors d'une irradiation à 390 nm, le composé *E* absorbera donc beaucoup mieux la lumière ce qui semble en accord avec le principe de photoisomérisation contre-thermodynamique décrit dans la littérature, à savoir une photo excitation du composé *E*, passage par un état triplet de la double liaison permettant une rotation autour de la liaison C-C, puis retour à l'état singulet et reformation d'une liaison C=C « fixe ». La portion minoritaire de composé *Z* formée ne pouvant plus être ré-excité du fait de sa faible absorbance, il n'y a pas de retour vers la forme *E*.

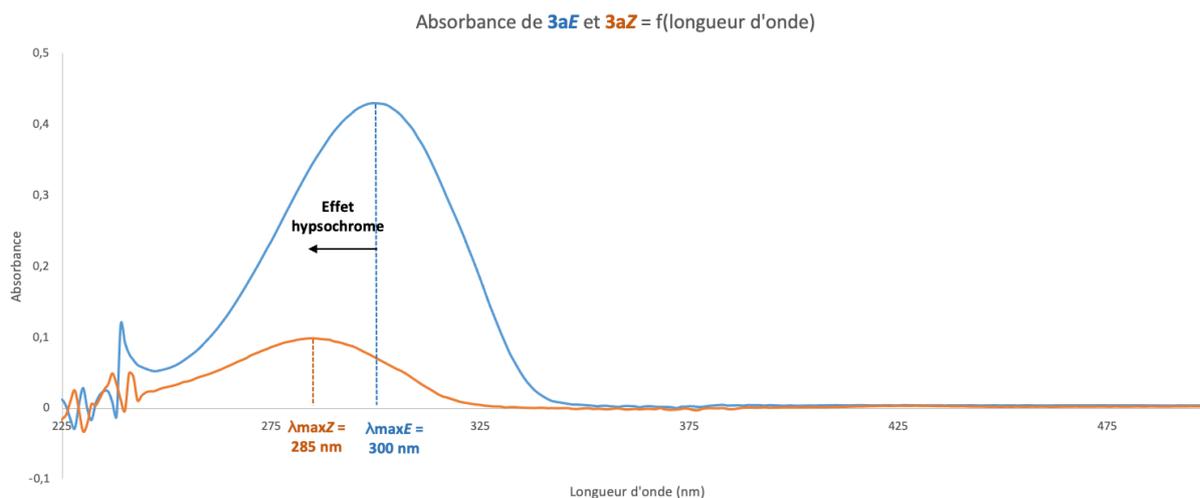


Figure 29 Spectre d'absorption UV-visible des composés **3a** en fonction de la longueur d'onde

7) Conclusion sur l'hydrocyanation d'ynamides :

Au cours de ce chapitre, une méthodologie directe, générale et sélective a été développée permettant d'accéder à des α -énamidonitriles de géométrie *E*. Cette stratégie repose sur la première réaction d'hydrocyanation régio- et stéréosélective d'ynamides catalysée par le bromure de zinc, qui est un catalyseur abondant, peu coûteux et très peu toxique. La tolérance de la réaction va de substitutions variées au niveau de la substitution de l'alcyne jusqu'à différents groupements protecteurs de l'azote. La stéréosélectivité de cette réaction est clairement sensible à l'encombrement stérique autour de l'alcyne. Une procédure simple et très efficace de photoisomérisation sans photosensibilisateur sous irradiation UV à 390 nm (LEDs) a permis d'accéder aux α -énamidonitriles de géométrie *Z* avec une tolérance vis-à-vis d'un grand nombre de groupements protecteurs cycliques et acycliques de l'azote (Schéma 104).

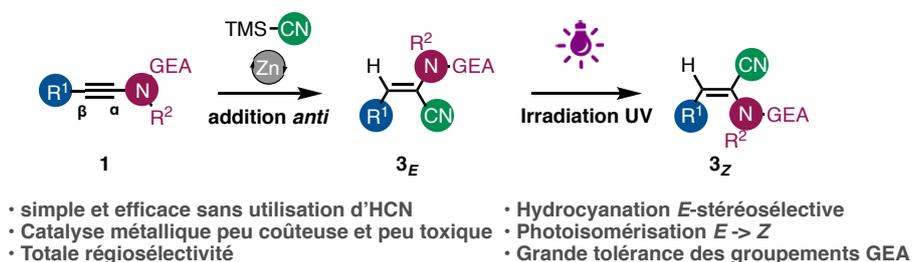


Schéma 104 Hydrocyanation régio- et stéréosélective d'ynamides et photoisomérisation *E*->*Z*

Chapitre IV

Applications des α - cyanoénamides tétra- et trisubstitués synthétisés

I. Les α -cyanoénamides comme synthons polyfonctionnels de petite taille :

1) Potentiel synthétique des α -cyanoénamides :

Les α -cyanoénamides décrits dans les deux chapitres précédents contiennent des fonctionnalités de nature variées permettant une diversité significative de transformations chimiques. Ainsi, ces structures détiennent un caractère d'acrylonitrile, d'énamide, et, dans le cas des β -silyl- α -cyanoénamides, de vinylsilane. De plus, la diversité des substituants possibles issus des ynamides de départ permet d'envisager des transformations spécifiques (substituants de type aryle ou alkyle fonctionnalisés par exemple). Cependant, si cette diversité de fonctionnalités qui coexistent est un véritable atout synthétique, elle représente également un véritable défi, car les conditions réactionnelles de post-fonctionnalisation doivent être sélectives d'une part et compatibles avec les autres groupements présents d'autre part. Ainsi un travail subtil d'optimisation des conditions réactionnelles est nécessaire afin de n'activer que la ou les fonctionnalités ciblées. Ces possibilités de post-transformations permettent d'envisager la synthèse d'oléfines plus complexes diversement fonctionnalisées en peu d'étapes (Figure 30).

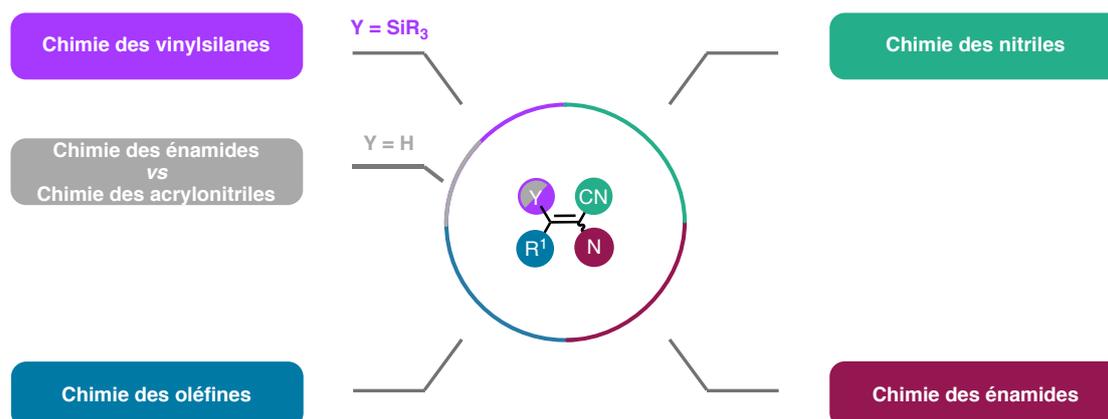


Figure 30 Perspectives de post-fonctionnalisation variées

2) Fonctionnalisation des β -silyl- α -cyanoénamides et des α -cyanoénamides obtenus :

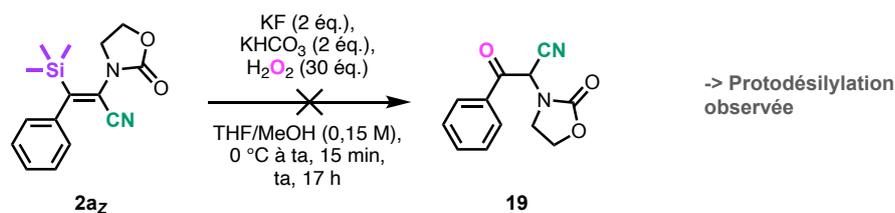
a. Accès à des synthons tétrafonctionnalisés complexes.

1. Fonctionnalisation des vinylsilanes **2a** :

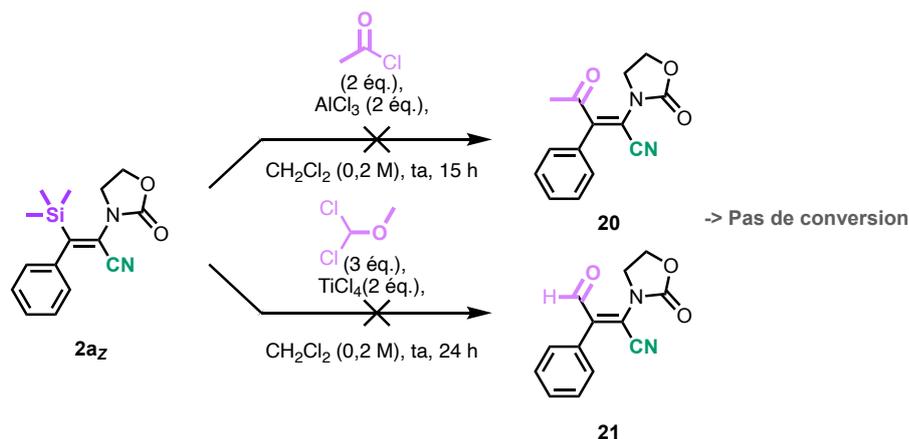
Les vinylsilanes offrent une polyvalence assez importante, ce qui en fait des motifs très importants en chimie organique.^[493] En effet, ils servent souvent dans un large spectre de transformations incluant notamment l'oxydation de Tamao-Fleming,^[494] les substitutions électrophiles^[400] et les réactions de couplage croisé.^[408,495]

À partir des composés obtenus par réaction de silylcyanation, il a été intéressant de prendre avantage de cette fonctionnalité de « vinylsilane » pour accéder à des molécules carbonées plus complexes. Sachant que des conditions d'oxydation classique tendent simplement vers une protodesilylation dans notre cas et gardant à l'esprit qu'il est relativement compliqué de réaliser des conditions de couplage croisé sur des triméthylvinylsilanes tétrasubstitués,^[408] l'étude de transformation du groupement triméthylsilyle s'est tournée tout d'abord vers les réactions de substitution électrophile (Schéma 105). Comptant sur la nucléophilie de la double liaison du vinylsilane, il a été envisagé de favoriser des réactions d'acylation^[412,496] et de formylation^[497] désilylante en présence d'acides de Lewis puissants permettant d'activer l'électrophile. Malheureusement aucune conversion vers les composés carbonylés α,β -insaturés ne prend place, s'expliquant simplement par le fait que l'acide de Lewis complexe le nitrile et de ce fait, diminue massivement la nucléophilie de la double liaison. De la même manière, l'échange Si/B par borodésilylation^[498] en présence de trichlorure de bore, un acide de Lewis modéré, n'a pas permis de former l'ester boronique, qui est un précurseur utile pour le couplage de Suzuki-Miyaura.

Essai d'oxydation de Tamao-Fleming



Essais de formylation et d'acylation en présence d'acide de Lewis



Essai de borodésilylation

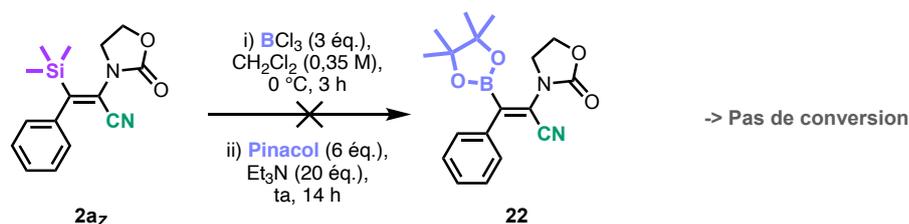


Schéma 105 Tentatives de post-fonctionnalisation du vinylsilane 2az

Une autre voie permettant de fonctionnaliser cette position est l'activation nucléophile du silicium. Pour se faire, le silicium, qui a une affinité élevée pour les ions fluorures, va subir une addition nucléophile du fluorure pour former une espèce pentavalente réactive. La mise en présence d'électrophiles peut mener à une réaction de substitution électrophile à partir du substrat. Le choix de la source de fluorure est très important quant à l'activation et la stabilisation de l'espèce pentavalente du silicium, mais aussi quant à sa capacité à être utilisé sans traces d'eau. Ainsi, la présence d'eau menant à la réaction secondaire de protodésilylation constitue un souci récurrent lors des réactions de substitution électrophile par exemple. Le composé silylé **2az** a été activé en présence de TBAF dans du THF anhydre pour piéger le benzaldéhyde d'après la procédure de Sato.^[499] Lors de la première tentative, le TBAF a été utilisé après séchage de la solution sur du tamis moléculaire (4 Å), pour éviter que l'anion intermédiaire formé puisse réagir avec des traces d'eau. Malheureusement, cette méthodologie n'a que permis de former l'alcool souhaité avec un rendement de 27%. Une importante part de produit protodésilylé a été isolé comme produit secondaire. D'autres sources de fluorure comme du TBAF^[500] ou du CsF n'ont pas permis d'améliorer le rendement de l'alcool **23**. Une solution à ce problème a été l'ajout de tamis moléculaire directement dans

le milieu réactionnel avec l'utilisation d'une solution de TBAF non pré-séchée. Ces conditions ont permis l'obtention du produit **23** avec un bon rendement de 76 % (Schéma 106).

Essais de substitution électrophile en présence de TBAF

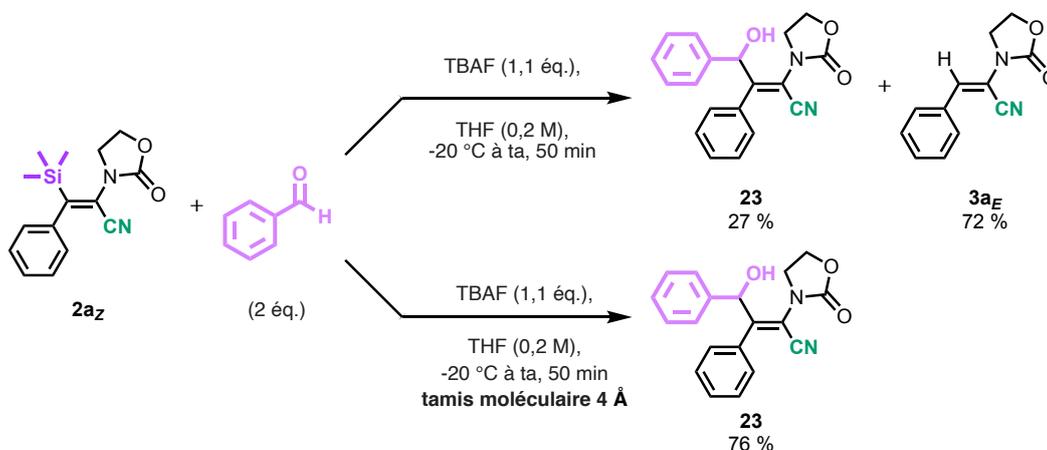


Schéma 106 Essais de substitution électrophile sur du benzaldéhyde par activation du vinylsilane avec du TBAF

Il est à noter que cette réaction de substitution électrophile sur le benzaldéhyde procède avec une rétention totale de la stéréochimie de la double liaison. Le mécanisme d'addition de l'électrophile se fait perpendiculairement sur le plan de l'oléfine **A** pour former le carbocation **B**. Cette première étape est suivie d'une rotation de 60° du cation. Cette rotation est favorisée par la stabilisation du carbocation par le silicium en position β . En effet, la stabilisation est maximale lorsque la liaison σ C-Si est co-planaire avec l'orbitale p vacante adjacente du carbocation initialement formé (**C**). Au contraire, une rotation dans le sens inverse (qui mènerait à **F**) est défavorable, car la liaison C-Si devrait pivoter en passant par une conformation dans laquelle l'orbitale σ de la liaison C-Si serait orthogonale à l'orbital p vacante (**D**). Finalement, le clivage de la liaison C-Si est favorisé grâce à cette conjugaison $\sigma \rightarrow p$ et permet d'obtenir l'alcène avec une rétention de configuration (**E**) (Figure 31).^[405]

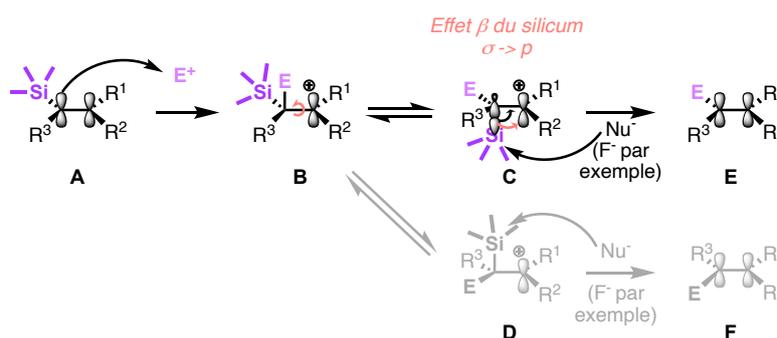


Figure 31 Mécanisme de substitution électrophile avec rétention de configuration favorisé

Ensuite, il a été envisagé de transformer le groupement triméthylsilyle en halogène par halogénodésilylation afin de pouvoir prétendre par la suite à diverses réactions de couplage. Lorsque des sources électrophiles d'halogène sont utilisées, une première addition du vinylsilane forme le carbocation **B'** (Figure 32). Dans le premier cas, **B'** peut directement être désilylé pour former l'iodure vinylique avec rétention de configuration **E'** sans passer par un intermédiaire halonium (Figure 32, équation (1)). Dans le deuxième cas, le carbocation **B'** peut

être stabilisé par formation d'un halonium **G** (Figure 32, équation (2)). Un contrôle de la stéréochimie de la double liaison formée lors de l'étape de désilylation est plus difficile ici. En effet, lorsque l'intermédiaire halonium **G** est formé, le contre anion ou un nucléophile extérieur (le solvant par exemple) peut ouvrir l'intermédiaire et de ce fait induire une rotation autour de la liaison simple des intermédiaires dihalogénés **H** et **J**. L'halogénéodésilylation procède ensuite par élimination *anti* formant les produits de configuration inversée **F'** (Figure 32, équation (2)).^[400] Par conséquent, différents facteurs peuvent entrer en compte pour le contrôle de la stéréochimie de l'iodure vinylique final tels que le solvant et le contre-anion de l'halogène électrophile. Le risque au cours des réaction d'halogénéodésilylation est la formation de mélanges de diastéréoisomères formés par ces deux mécanismes.

Mécanismes d'halogénéodésilylations

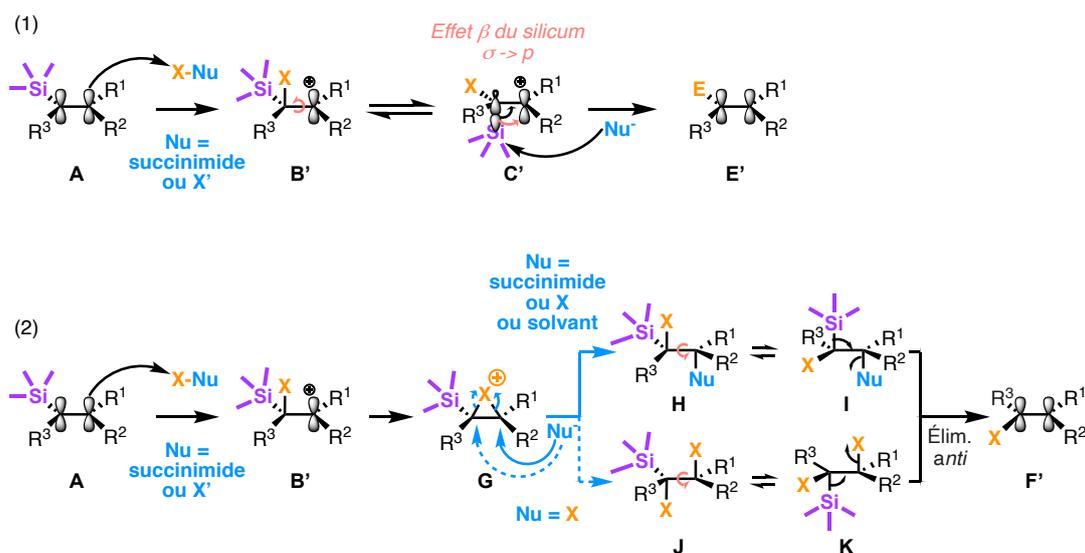
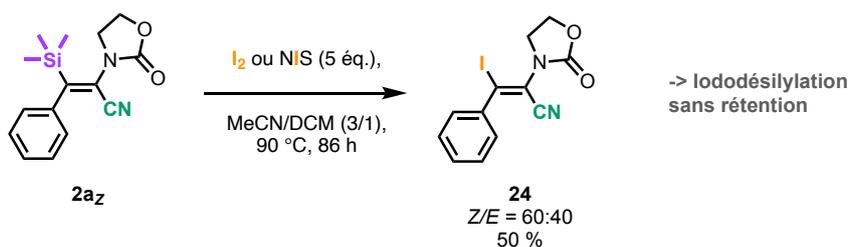


Figure 32 Mécanismes d'halogénéodésilylation possibles

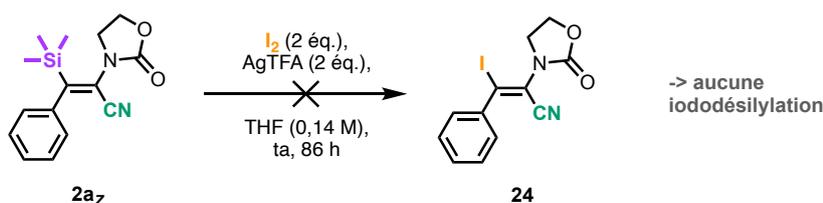
En premier lieu, le vinyl silane **2az** a été mis en présence d'un excès d'iode élémentaire. À température ambiante, aucune conversion n'est atteinte après plusieurs heures. L'emploi d'un chauffage prolongé à 90 °C a permis d'obtenir le produit d'iododésilylation **24** avec un rendement de seulement 50 % et une sélectivité Z/E de 60:40 (Schéma 107). Cette non rétention de la géométrie de l'oléfine s'explique par l'attaque de l'halonium intermédiaire soit par l'iodure soit par le solvant nucléophile (acétonitrile).^[406] La réaction avec le NIS tend au même résultat. Dans le but de pallier ce problème de stéréochimie, la réaction a été entreprise à température ambiante et en présence d'un acide de Lewis pouvant diminuer la réactivité du contre-anion formé après addition d'iode sur le vinylsilane.^[501] Mais dans le cas d'utilisation de trifluoroacétate d'argent, le substrat **2az** n'est pas converti en produit iodé.^[502,503]

En suivant une méthodologie d'iododésilylation de vinylsilanes dans le HFIP développée par l'équipe de Zakarian, il a été possible de s'affranchir de la nucléophilie du solvant et d'activer le NIS pour permettre une réaction d'iododésilylation avec une rétention de la sélectivité Z/E plus élevée, mais seulement une conversion partielle après 70 h à 80 °C.

Iododésilylation avec I₂ ou NIS



Iododésilylation en présence de trifluoroacétate d'argent



Iododésilylation dans un solvant activant et peu nucléophile comme l'HFIP

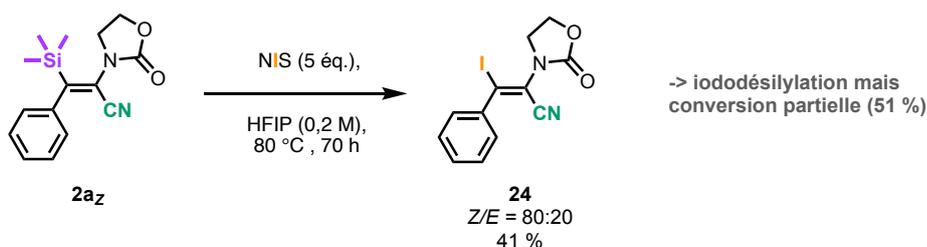


Schéma 107 Iododésilylation avec érosion de la configuration de la double liaison de départ

Finalement, dans des conditions d'iododésilylation de silanes aryliques en présence d'un excès de monochlorure d'iode,^[504,505] le vinylsilane **2a_z** a conduit au produit iodé **24** avec un très bon rendement de 90 % et une rétention totale de la configuration de l'oléfine (Schéma 108).

Iododésilylation avec du monochlorure d'iode

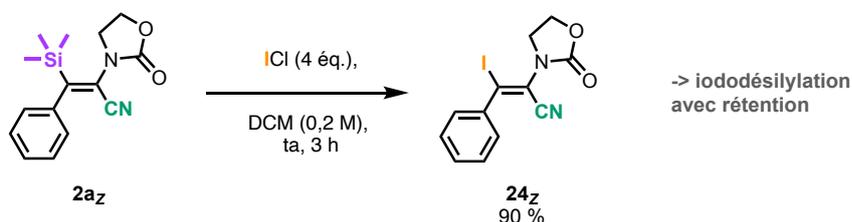


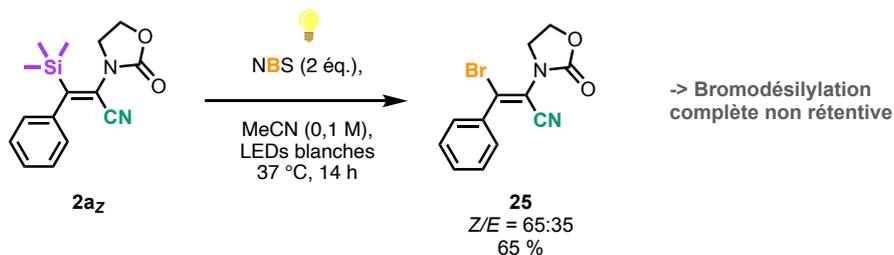
Schéma 108 Iododésilylation rétentive avec du monochlorure d'iode

À ces essais d'iododésilylation, s'ajoutent également des tentatives de bromodésilylation. Lorsque le vinylsilane **2a_z** est traité par du NBS dans de l'acétonitrile sous irradiation par des LEDs blanches à 40 °C, le bromure vinylique est obtenu avec un rendement de 65 % et une stéréosélectivité Z/E de 65:35. Il a été aperçu que cette réaction ne fonctionne uniquement

en présence de lumière et peut procéder suivant un mécanisme radicalaire comme dans la réaction de Wohl-Ziegler.^[506]

Une méthode installant l'atome de brome avec rétention de configuration est l'utilisation d'une base telle que le méthanolate de sodium à très basse température.^[507] Lorsque le substrat **2a_z** est traité par du brome élémentaire et cette base, le produit de bromodésilylation est obtenu avec un rendement de 61 % et une stéréosélectivité Z/E de 70:30. Une tentative de chauffage de la réaction après ajout de la base à température ambiante n'a pas permis d'inverser ce ratio d'isomérisation (Schéma 109).

Bromodésilylation à partir de NBS et de lumière



Bromodésilylation à partir de Br₂ en présence de méthanolate de sodium

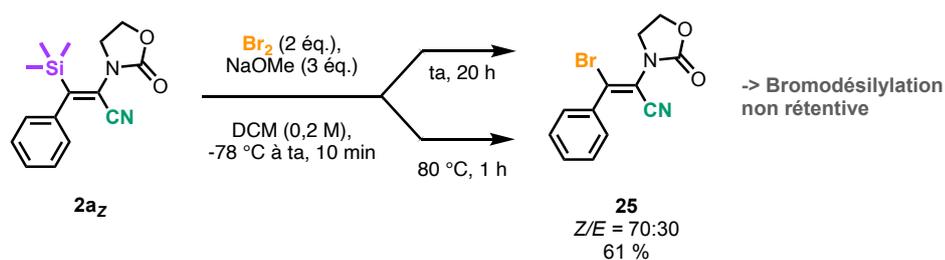
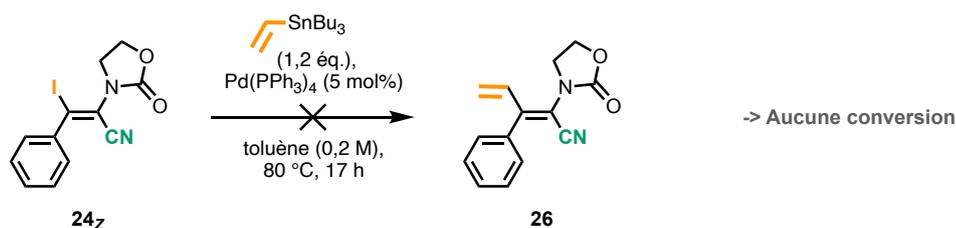


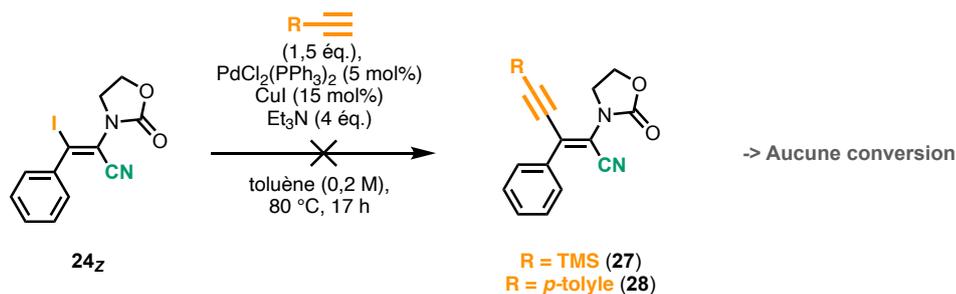
Schéma 109 Essais de bromodésilylation non rétentifs

A partir de l'iodure vinylique **2a_z**, des couplages croisés ont été entrepris pour introduire différents groupements carbonés. Tout d'abord, un couplage de Stille à partir du tributylstannane vinylique^[508] n'a pas permis la conversion de l'iodure vinylique. Lorsque des conditions classiques de couplage de Sonogashira lui sont appliquées en présence d'alcynes peu polarisés comme le phénylacétylène et le triméthylsilylacétylène,^[171,509] aucune réaction est observée. Il est suggéré que le palladium peut s'insérer dans la liaison carbone-halogène, mais qu'ensuite il est séquestré par la chélation du carbonyle de l'oxazolidinone^[510] et que cela empêche l'étape de transmétallation. Des traces de produits protodésilylés sont observables dans certains cas. Dès lors qu'un phénylacétylène porteur d'un groupement électrodonneur sur le noyau aromatique^[511] est utilisé la réaction de couplage donne l'ényne **26** avec un rendement de 51 % et une stéréosélectivité Z/E de 81:19 (Schéma 110).

Tentative de couplage de Stille



Tentative de couplage de Sonogashira



Couplage de Sonogashira avec un alcyne riche en électrons

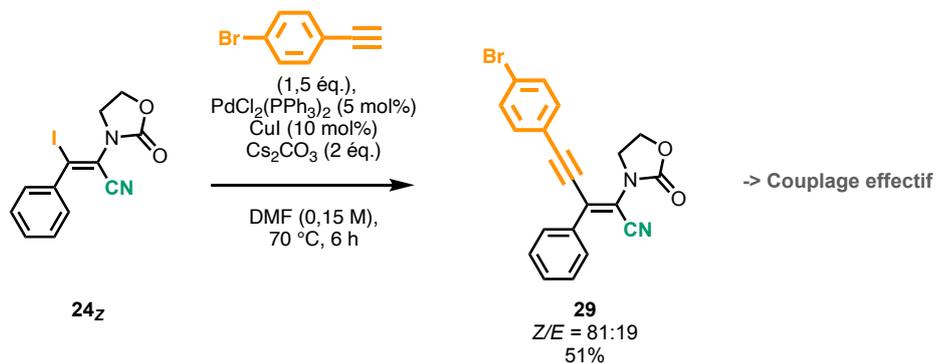


Schéma 110 Couplages croisés à partir de l'iodure vinylique **24z**

De plus, une réaction de Rosenmund-von Braun avec du cyanure de cuivre a donné le composé dicyané **27** avec un excellent rendement de 77 % et une parfaite stéréorétention (Schéma 111).^[512]

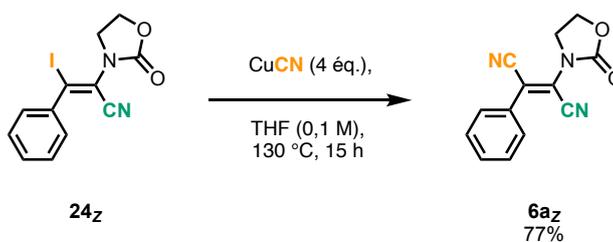


Schéma 111 Réaction de Rosenmund-von Braun sur l'iodure vinylique

Finalement, le vinylsilane **2a_z** s'est avéré être un anion ou un partenaire masqué de couplage croisé pouvant être fonctionnalisé par différents groupements carbonés apportant de nouveaux points de diversité sur le synthon originel.

2. Fonctionnalisation des α -cyanoénamides **3a** :

Les α -cyanoénamides **3a** étant seulement trisubstitués, une première approche de valorisation de ces synthons est de pouvoir les fonctionnaliser du côté oléfinique en prenant avantage du caractère d'énamide de ce substrat. Une deuxième voie d'accès à des α -cyanoénamides bromés en deux étapes à partir d'ynamides envisagée était une réaction de bromation électrophile. La bromation avec du NBS mène au β -bromo- α -énamidonitrile **25** avec un rendement de 71 % et une érosion de la stéréosélectivité *Z/E* de 60:40 (Schéma 112).^[513]

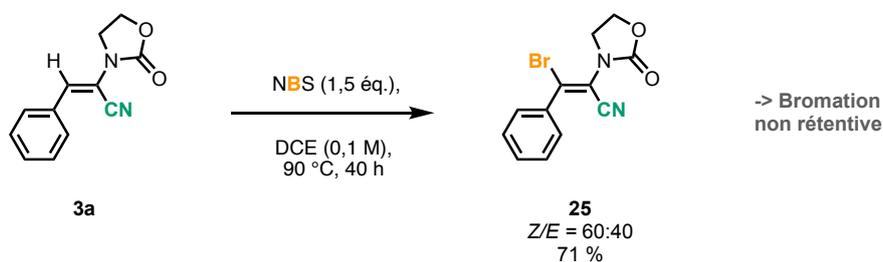
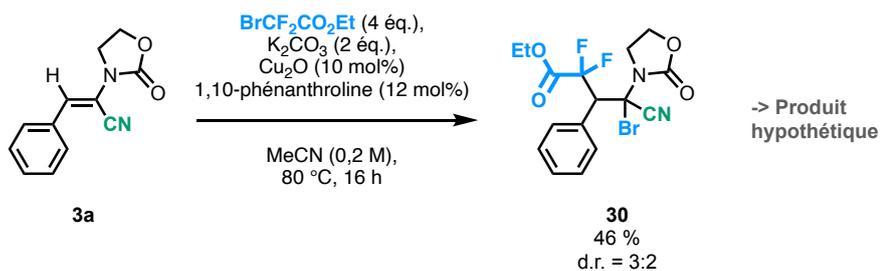


Schéma 112 Bromation de l'énamide **3a**

La tentative d'activation C-H de l'oléfine par catalyse au cuivre pour introduire un groupement difluoroacétate en β de l'azote^[514] forme deux produits fluorés de masse identique, qui sont isolés en mélange et difficiles à identifier clairement. Il n'est pas exclu que ces conditions de réaction de difluoroacétylation d'énamides permettent en fait de réaliser la bromodifluoroacétylation de l'alcène de départ par voie radicalaire.^[515] Dans ce cas, les deux diastéréoisomères **30** sont supposés être formés et pourraient correspondre aux profils RMN observés.

Une autre voie considérée permettant de difluorofonctionnaliser l' α -cyanoénamides **3a** était l'utilisation de conditions développées par l'équipe de Qing pour l'addition de bromodifluoroacétate sur des indoles par photocatalyse au ruthénium.^[516] L'application de cette méthodologie sur le composé **3a** ne forme pas l'énamide difluoroacétylé escompté, mais mène à l'amide **31** avec un rendement de 65 %. Ce produit résulte de l'addition d'un radical fluoroalkylé **A** sur le cyanoénamide **3a** pour former l'intermédiaire radical **B** stabilisé, qui peut ensuite être oxydé pour former l'iminium cyané **C** et réduire le catalyseur. L'hydrolyse de l'iminium **C** suivie de la bêta-élimination de HCN conduit à l'amide **31** (Schéma 113).

Tentative d'activation C-H de l'oléfine par catalyse au cuivre



Tentative de difluoroacétylation par photocatalyse au ruthénium

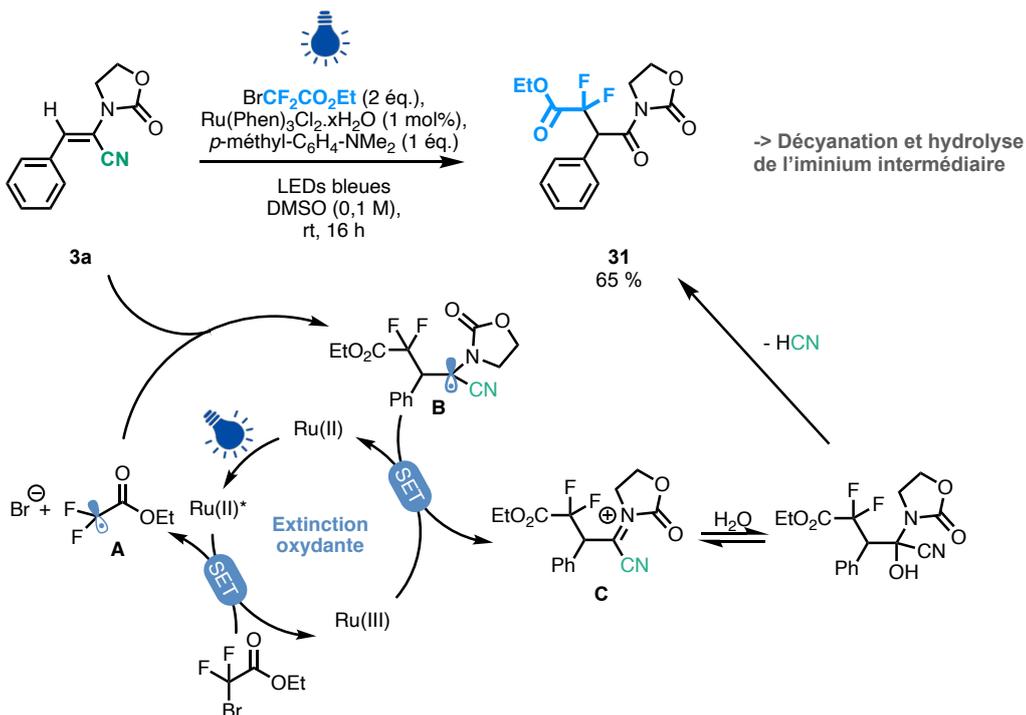
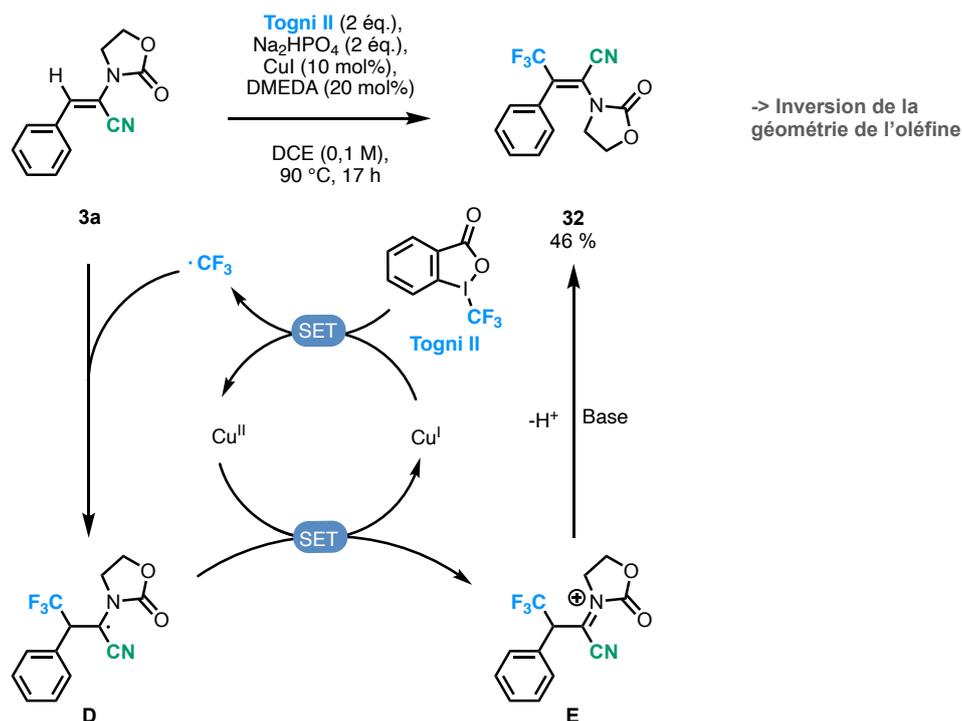


Schéma 113 Tentatives de difluoroacétylation

Au final, une réaction de trifluorométhylation catalysée au cuivre en présence du réactif de Togni II permet d'accéder au produit fluoré tétrasubstitué **32** sous la forme d'un seul isomère *E*.^[517] Le mécanisme de cette réaction s'articule autour d'un radical trifluorométhylé généré par un transfert d'un électron du cuivre. Ce radical peut s'additionner sur l'oléfine formant l' α -cyanoénamoradical **D**. Cet intermédiaire est oxydé, régénérant le cuivre (I) et formant l'iminium **E**. L'élimination par action d'une base forme le produit souhaité **32** (Schéma 114).



Sch\u00e9ma 114 Trifluorom\u00e9thylation par voie radicalaire catalys\u00e9e au cuivre

Ces trois derni\u00e8res r\u00e9actions de type radicalaire mettent en \u00e9vidence la facult\u00e9 de ces synthons \u00e0 stabiliser des radicaux sur le carbone porteur de l'azote et du groupement cyano, c'est-\u00e0-dire le caract\u00e8re captodatif de ces compos\u00e9s. Le radical form\u00e9 est oxyd\u00e9 et donne lieu \u00e0 un interm\u00e9diaire iminium pouvant soit \u00eatre pi\u00e9g\u00e9 par un nucl\u00e9ophile soit r\u00e9g\u00e9n\u00e9rer le motif \u00e9namine par action d'une base.

b. Valorisation des α -cyano\u00e9namides par transformation du motif acrylonitrile :

1. Tentative de r\u00e9duction de la double-liaison des α -cyano\u00e9namides :

Lorsque les β -silyl- α -cyano\u00e9namides **2a** ou les α -cyano\u00e9namides **3a** sont soumis \u00e0 des conditions de r\u00e9duction de l'ol\u00e9fine catalys\u00e9e au palladium sur charbon en pr\u00e9sence d'une atmosph\u00e8re d'hydrog\u00e8ne, aucun produit r\u00e9duit n'est obtenu. Dans le premier cas, le substrat **2a** est r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 apr\u00e8s filtration du catalyseur m\u00eame \u00e0 pression positive d'hydrog\u00e8ne (50 Psi). Dans le second cas, l'hydrog\u00e9nation de **3a** m\u00e8ne \u00e0 un m\u00e9lange complexe en plus du r\u00e9actif de d\u00e9part (Sch\u00e9ma 115).

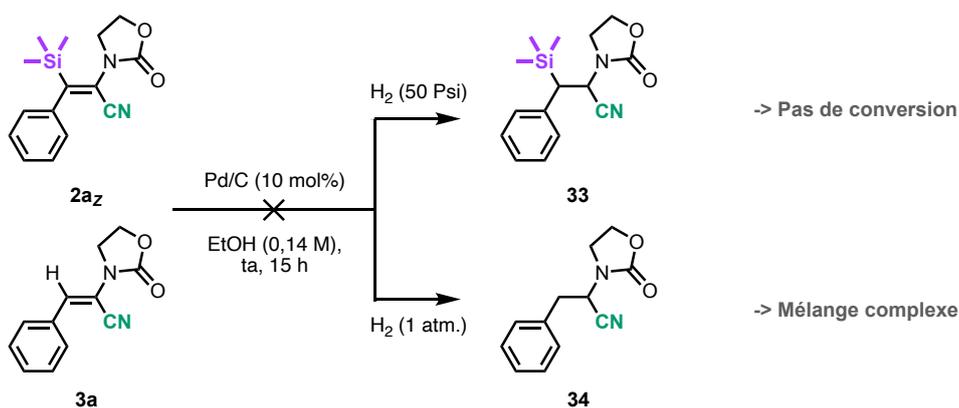


Schéma 115 Tentative de réduction des oléfines en présence d'H₂

Lorsque l'α-cyanoénamide **3a** est soumis à des conditions de réduction avec du borohydrure de sodium, aucune réaction n'est observée à température ambiante. Dès lors que la réaction est chauffée à 70 °C, un mélange complexe de produits est observé (Schéma 116).

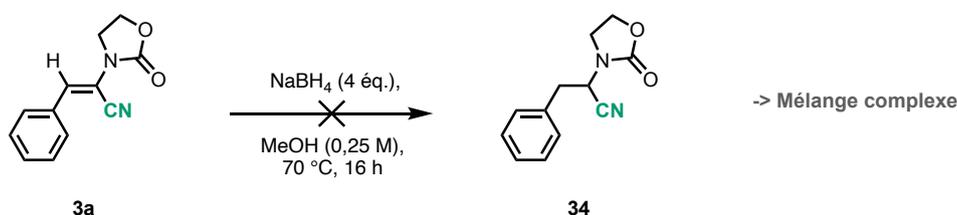


Schéma 116 Tentative de réduction de l'acrylonitrile **3a** avec NaBH₄

2. Tentative de transformation du nitrile détenu par les α-cyanoénamides :

Tout d'abord, le β-silyl-α-cyanoénamide **2a** subit une dégradation totale lorsqu'il est soumis à des conditions de réduction en aldéhyde en présence de DIBAL (Schéma 117).^[518]

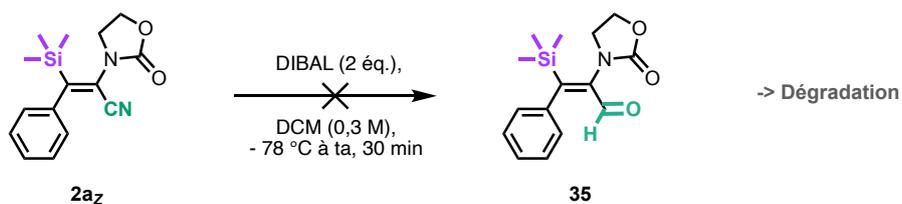
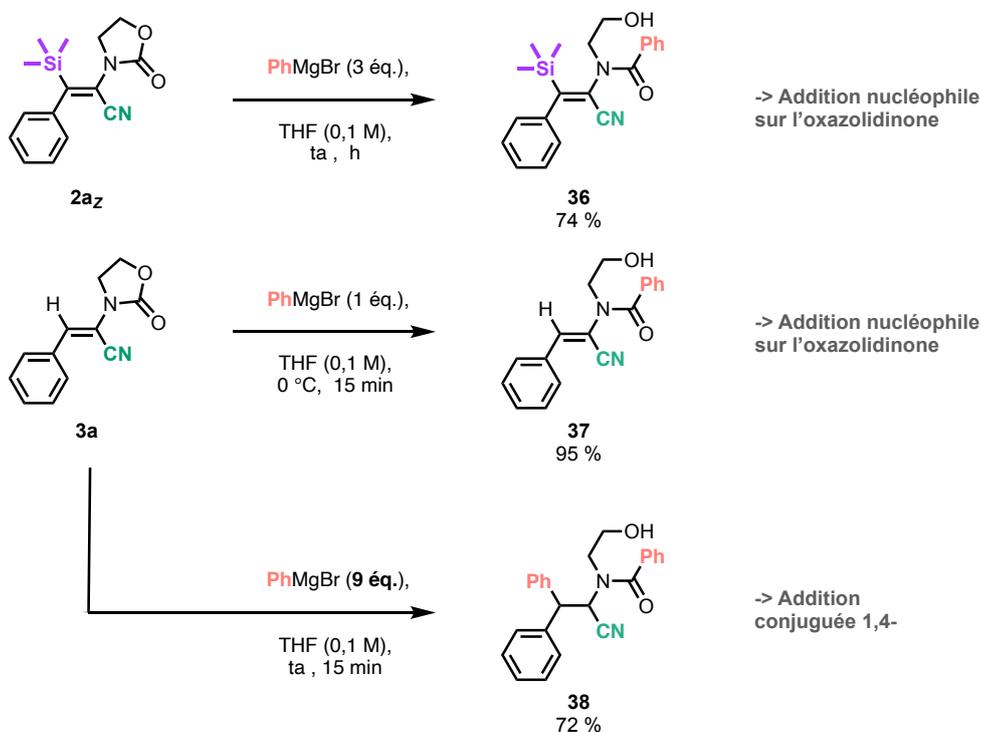


Schéma 117 Tentative de réduction du nitrile à partir de DIBAL

Par la suite, des additions de composés organométalliques de type organolithiens et réactifs de Grignard ont été considérées. Premièrement, l'addition de *n*-butyllithium conduit à la dégradation du composé silylé **2a**. L'addition de bromure de phénylmagnésium sur les composés **2a** et **3a** ne conduit pas à la formation de cétones, mais à l'ouverture de l'oxazolidinone donnant lieu aux énamides **36** et **37**. Cette réactivité s'explique facilement par le fait que le carbonyle de l'oxazolidinone est bien plus électrophile que le nitrile et est donc susceptible de se faire attaquer en premier. Un excès de réactif dans le cas de la formation de **37** ne permet pas une transformation successive du nitrile en cétone. Par ailleurs le nombre d'équivalents de Grignard dans la transformation de **3a** est essentiel. Dès lors qu'un excès

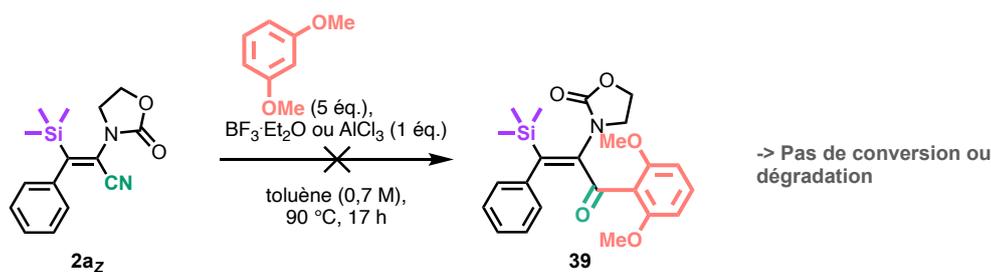
d'organomagnésien est employé, en plus de l'ouverture de l'oxazolidinone, l'addition conjuguée 1,4 de groupement phényle s'effectue pour produire l'amide **38**. Une alternative pour pallier à ce problème aurait été le traitement de l' α -cyanoénamide **3a** par du bromure de phénylmagnésium en présence d'iodure de cuivre. La formation d'un phénylcuprate, en mettant préalablement le bromure de phénylmagnésium en présence d'iodure de cuivre, n'a malheureusement conduit à aucune conversion du substrat (Schéma 118).^[519]



Sch\u00e9ma 118 Additions de r\u00e9actifs de Grignard sur les α -cyano\u00e9namides

Un autre moyen de former une c\u00e9tone \u00e0 partir d'un nitrile consiste en une substitution \u00e9lectrophile de Friedel-Craft, qui est commun\u00e9ment nomm\u00e9e une r\u00e9action de Houben-Hoesch. En pr\u00e9sence d'un acide de Lewis, la substitution \u00e9lectrophile d'un noyau aromatique riche en \u00e9lectrons sur un nitrile activ\u00e9 est favoris\u00e9e. En pr\u00e9sence de trifluorure de bore, aucune substitution par le 1,3-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne n'est observ\u00e9e.^[520] Dans le cas de l'utilisation d'un acide de Lewis plus fort comme le trichlorure d'aluminium, le substrat **2a** est d\u00e9grad\u00e9 en produit de protod\u00e9silylation notamment. Une carbopalladation de nitrile par activation C-H d'un *N*-m\u00e9thyl pyrrole ne proc\u00e8de pas non plus, le substrat peut \u00eatre r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 \u00e0 l'issue de la r\u00e9action (Sch\u00e9ma 119).^[521]

Conditions de Houben-Hoesch intermoléculaire



Tentative de carbopalladation de nitriles

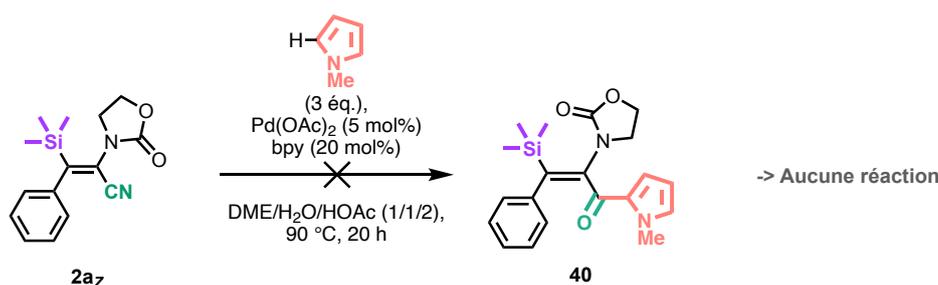


Schéma 119 Conditions de Houben-Hoesch et tentative de carbopalladation pour accéder à des β -silyl- α -cétéoénamides

En conclusion, le groupement cyano est plus difficile à transformer par la présence du silicium pouvant être limitant dans le choix des conditions à employer dans le cas du β -silyl- α -cyanoénamide **2a**. En effet le groupement triméthylsilyle est assez sensible aux acides de Lewis forts et même à certains types de nucléophiles. La présence d'autres groupements électrophiles contenus au sein de **2a** et **3a** a aussi démontré des limites dans le cas d'additions de réactifs de Grignard. Cependant, il a été possible de trouver des conditions compatibles avec tous les groupements constituant le β -silyl- α -cyanoénamide **2a**. En effet, une réaction de Ritter modifiée catalysée par de l'acide sulfurique dans une solution d'acétate de *t*-butyle mène à l' α -amidoénamide **41** avec 86 % de rendement et une rétention complète de la configuration de la double liaison C=C (Schéma 120).^[522]

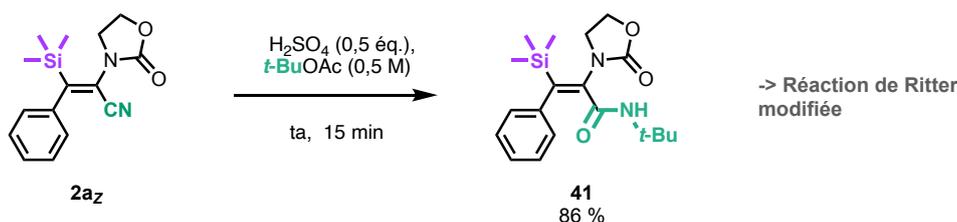


Schéma 120 Réaction de Ritter modifiée pour la transformation du nitrile en amide

II. Les α -cyanoénamides comme précurseurs de carbo- et hétérocycles originaux :

Comme présenté dans le premier chapitre, les α -cyanoénamines peuvent être les précurseurs de nombreux squelettes cycliques carbonés (Schéma 121).^[523] Les réactions de cyclisations se constituent principalement d'additions^[359,524] ou d'électrocyclisations^[351,525] mettant en jeu la double liaison du synthon activée par le motif α -cyanoénamine. La plupart du temps, le motif α -cyanoénamine n'est pas réellement valorisé, car il est simplement hydrolysé en milieu acide pour conduire au composé carbonyle correspondant.^[351,525] Dans d'autres cas, le groupement nitrile est même éliminé lors de l'étape d'aromatization de l'hétérocycle formé.^[359,360,524] Pourtant, les motifs présents peuvent servir en vue de potentielles transformations ultérieures plus complexes. Lors de la synthèse de pyrazoles à partir d' α -cyanoénamines,^[526,527] les produits formés peuvent mener à des structures cycliques originales.^[527]

De plus, la mise à profit du groupement aminé est très peu documentée. La synthèse d' α -cyanoénamides, qui a permis d'ajouter un point de fonctionnalisation supplémentaire sur le groupement aminé, n'a pas vraiment contribué à la mise en évidence d'un potentiel synthétique certain pour la formation d'hétérocycles originaux. Les méthodologies de synthèse d'hydantoïne^[327] et d'oxazoles^[528] font partie des rares transformations impliquant le groupement nitrile ainsi que l'amide du motif α -cyanoénamido.

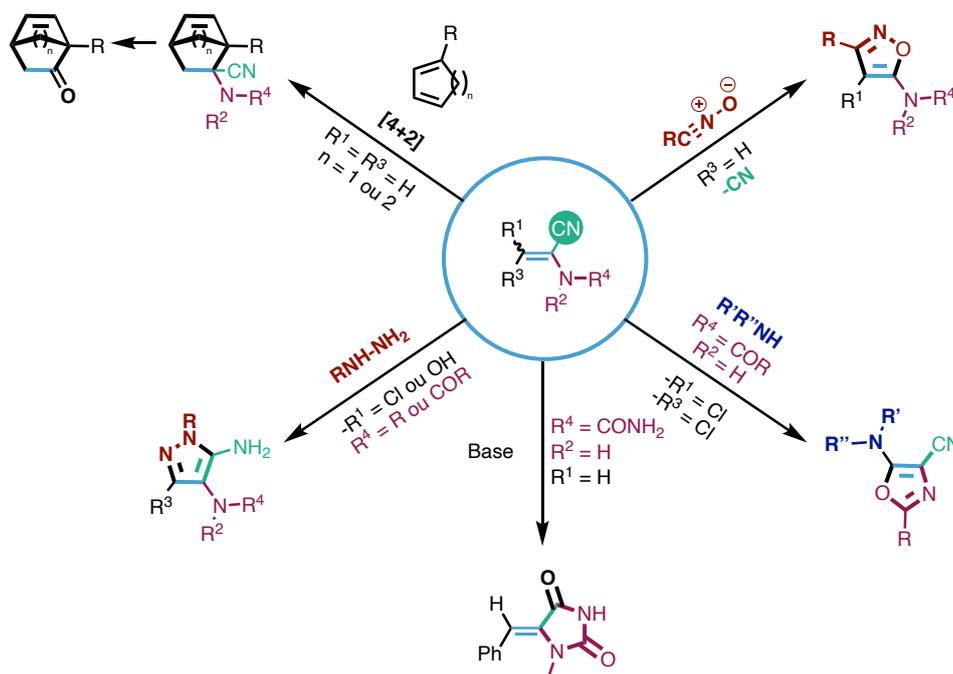


Schéma 121 Les α -cyanoénamines/énamides comme précurseurs de carbo- et hétérocycles

Les α -cyanoénamides synthétisés au cours de cette thèse ont démontré être d'intéressants précurseurs d'hétérocycles en prenant tout particulièrement avantage de chacune des fonctionnalités du motif α -cyanoénamido présentes notamment autour de l'oléfine.

1) Valorisation des α -cyanoénamides par transformation du groupement cyano et énamido :

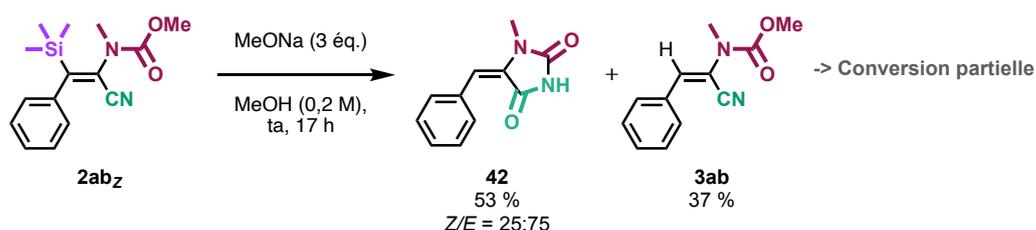
a. Synthèse d'hydantoïnes :

Tout d'abord, lors de la tentative de déprotection du groupement Moc du produit silylcyané **2ab_z** par action du méthanolate de sodium^[529], un produit de cyclisation intramoléculaire **42** (50 %) ainsi que le produit protodésilylé **3a** (36 %) sont obtenus. Aucune trace du produit de cyclisation comportant le groupement triméthylsilyle n'est obtenue. Lors d'un temps de réaction plus long, le produit de cyclisation est obtenu exclusivement avec un rendement de 80 % et isolé par simple cristallisation dans du pentane et lavage avec de l'éther. Il a été remarqué que lors de cette procédure le produit est obtenu avec un ratio isomérique Z/E de 25:75. Une érosion de la sélectivité apparaît dès lors que le produit est purifié par chromatographie sur silice (ratio Z/E de 40:60). Compte tenu de l'isomérisation observée que ce soit dans les conditions basiques^[530] de la réaction ou en conditions acides, il nous a d'abord semblé que l'isomérisation ne vienne que du milieu réactionnel ou de la purification. Mais il semblerait que la lumière soit aussi à l'origine de l'isomérisation des 5-benzylidènehydantoïnes.^[531] L'essai de photoisomérisation du mélange Z/E pour tendre préférentiellement vers le composé Z sous irradiation UV^[532] a malheureusement mené à une dégradation de l'hydantoïne en produits inconnus.

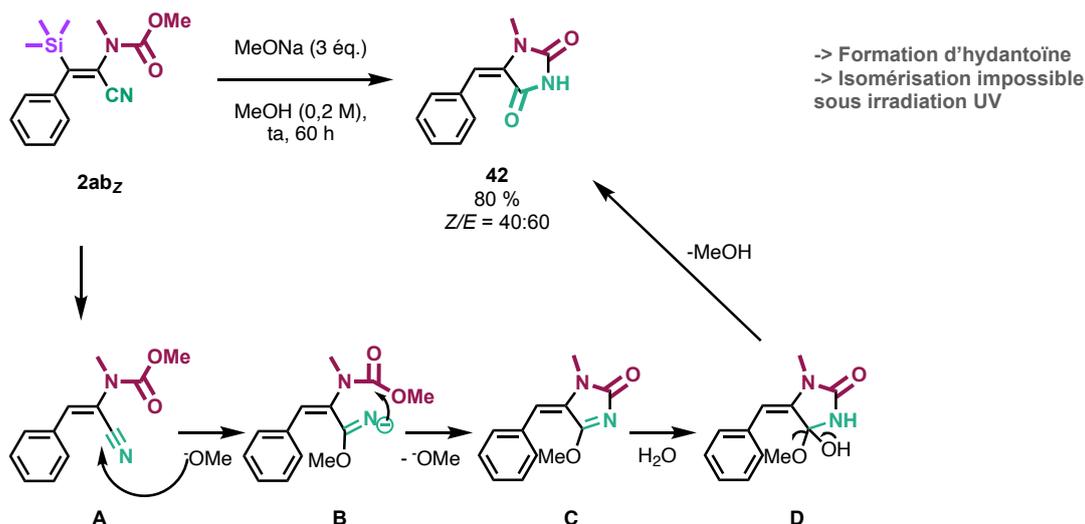
L'utilisation de conditions différentes se basant sur l'utilisation de lithine et de peroxyde d'hydrogène converti le composé **2ab_z** en un mélange 70:30 de produits de protodésilylation majoritairement et d'hydantoïne **42** (ratio Z/E de 24:76). Le groupement triméthylsilyle ne supporte pas non plus ces conditions.

À partir du composé hydrocyané **3ab**, cette réaction procède de la même manière, mais avec une stéréosélectivité Z/E un peu plus faible de 40:60 et un rendement similaire. Peut-être que l'utilisation de conditions réactionnelles similaires. Un mécanisme plausible pour cette réaction serait une première addition du méthanolate de sodium sur le nitrile après protodésilylation pour former l'imidure **B**, qui vient rapidement s'ajouter sur le carbonyle présent sur le deuxième atome d'azote. À la suite de cette cyclisation, le carboximate **C** est piégé par de l'eau présente dans le méthanol. Finalement l'anion méthanolate est éliminé pour donner l'hydantoïne **42** (Schéma 122).

Conditions de déprotection du groupement protecteur Moc



Synthèse d'hydantoïnes à partir de méthanolate de sodium



Formation d'hydantoïnes à partir du produit hydrocyané

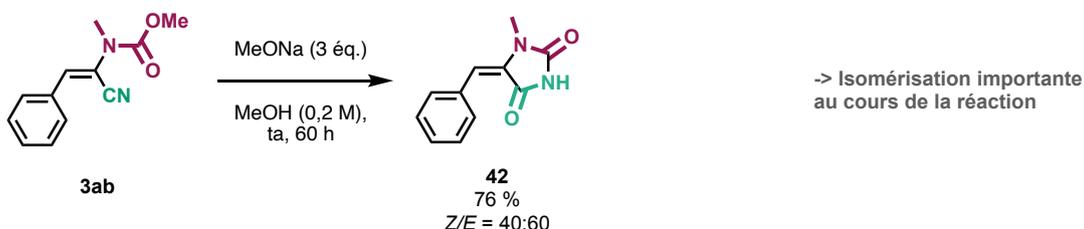


Schéma 122 Synthèse d'hydantoïnes à partir des composés cyanés

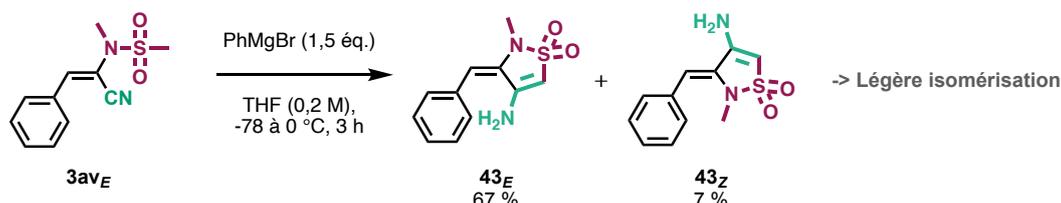
Un grand nombre de méthodes de synthèse d'hydantoïnes existent en utilisant des approches beaucoup plus simples comme par exemple la réaction de condensation d'un aldéhyde avec une hydantoïne.^[533] Cette méthodologie aurait eu un fort intérêt si le silicium avait pu être conservé pour des perspectives de transformations, car il est assez compliqué de produire des hydantoïnes substituées par de doubles liaisons polysubstituées.

b. Synthèse de sultames :

Bien que la déprotonation d'un groupement protecteur de l'azote de type mésyle soit connue en présence de bases fortes telles que le *n*-BuLi^[534] ou le *t*BuOK^[535] par exemple, nous voulions étudier l'addition d'un réactif de Grignard sur les produits **3av** dans le but de réaliser de

manière compétitive une addition conjuguée de Michael. Lorsque le composé **3av_E**, constitué d'un groupement azoté protégé par un mésyle, est traité par du bromure de phénylmagnésium à -78 °C dans du THF, la réaction d'addition conjuguée 1,4- n'a pas lieu. Mais, après une remontée en température lente jusqu'à 0 °C, un sultame **43_E** est formé avec un très bon rendement de 67 % et une légère érosion de la stéréosélectivité (Schéma 123). Effectivement 7 % du produit pur de géométrie Z ont aussi été isolés. En effet, la déprotonation du groupement méthanesulfonyle suivie d'une addition intramoléculaire sur un nitrile pour former le sultame est une manière élégante et connue de synthétiser des dérivés originaux de β-aminosultames.^[535,536] L'utilisation de bromure de phénylmagnésium comme base s'est avérée être le meilleur choix pour le moment, car une dégradation du substrat est observée lors de l'utilisation d'hydrure de sodium à température ambiante.^[536] De manière intéressante, le substrat de géométrie inversée **3av_Z** est converti de la même manière en sultame **43_Z** stéréopur de géométrie Z, avec un bon rendement de 70 %. D'ailleurs, en 2003, l'équipe de Marco-Contelles a proposé de classer cette réaction dans le groupe des procédés de cyclisation intramoléculaire de sulfonamides médiée par un carbanion (CSIC).^[536] En effet, ce procédé permet de former facilement et efficacement des sultames polysubstitués cycliques de différentes tailles.^[537] Les nouveaux β-aminosultames formés sont très intéressants, car ils peuvent jouer le rôle de précurseurs d'hétérocycles davantage complexes. Ils peuvent, par exemple, donner lieu à des pyridosultames originaux (Schéma 123).^[538]

Cyclisation intramoléculaire du sulfonamide de géométrie E médiée par un carbanion



Cyclisation intramoléculaire du sulfonamide de géométrie Z médiée par un carbanion

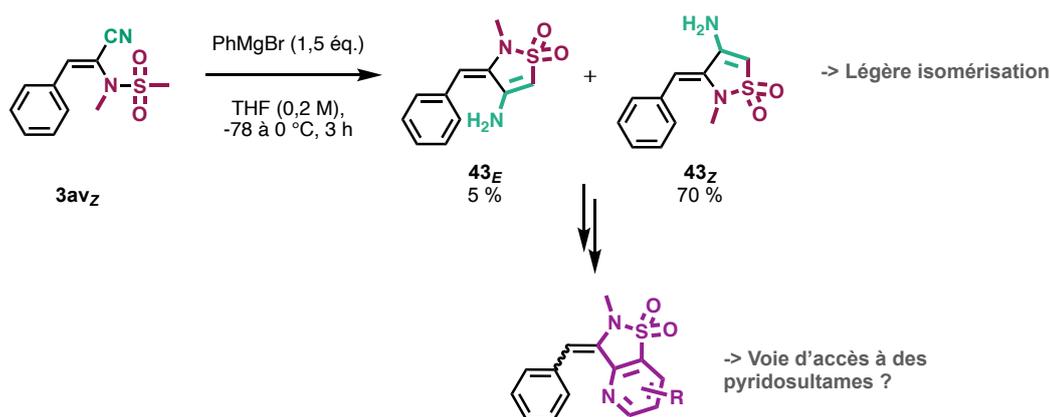


Schéma 123 Synthèse de sultames à partir des composés hydrocyanés Z et E

2) Valorisation de la géométrie des α -cyanoénamides par transformation du groupement cyano :

Au cours des études de silylcyanation, deux types d'additions ont pris place, plaçant le groupement triméthylsilyle soit du même côté que le groupement azoté (addition *anti* du TMSCN), soit du même côté que le groupement cyano. Dans le cas de la réaction d'hydrocyanation, les produits d'addition ont quasi exclusivement été obtenus par addition *anti*. Notre projet a été de prendre avantage des configurations privilégiées d'addition (*syn* ou *anti*) afin d'accéder à des carbo- et hétérocycles originaux.

a. Valorisation des produits de triméthylsilylcyanation d'addition *syn* :

1. Formation de 2,3-diaminofuranes par piégeage d'un aldéhyde puis cyclisation :

Lors de l'obtention des produits de triméthylsilylcyanation d'addition *syn* à partir d'ynamides substitués par un groupement alkyle, il était intéressant d'étudier les possibilités synthétiques de ces composés comportant le groupement triméthylsilyle et le groupement cyano du même côté de la double liaison. Bien que le groupe de Chatani n'ait jamais valorisé les produits de triméthylsilylcyanation d'alcynes terminaux, ces composés présentent des perspectives variées.^[153] En effet, lorsqu'on étudie la littérature, ce genre de composés vinyliques siliciés apparaissent comme des précurseurs d'intérêt pour la formation de composés cycliques.^[405,539]

À partir des conditions de substitution électrophile développées permettant l'accès à l'alcool **2a_Z**, notre idée était de réaliser la même réaction sur le produit *E* de triméthylsilylcyanation **2a_E**. L'alcoolate intermédiaire **A** formé peut s'additionner de manière intramoléculaire sur le nitrile et tendre pas aromatisation au 2,3-diaminofurane **C** (Schéma 124).^[540]

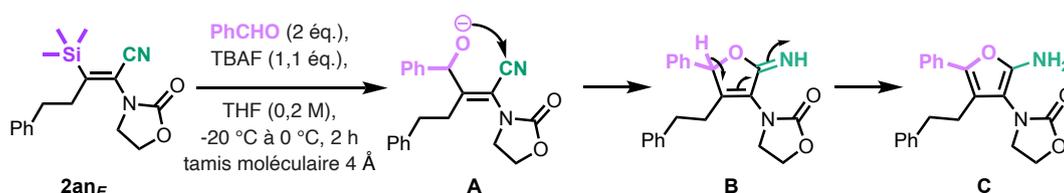


Schéma 124 Mécanisme anticipé de formation de 2,3-diaminofuranes

Le traitement par une source de fluorure du composé **2an** (mélange *Z/E*) en présence de deux équivalents de benzaldéhyde dans du THF anhydre à -20 °C, conduit au furane **44** avec un rendement de 97 %. L'amine libre **C** n'est pas obtenue, mais potentiellement formée après aromatisation et directement condensée en imine à partir d'un deuxième équivalent de benzaldéhyde. Le temps de réaction a pu être écourté drastiquement en établissant des conditions à température ambiante pendant 15 minutes sans érosion significative du rendement (85 %) (Schéma 125).

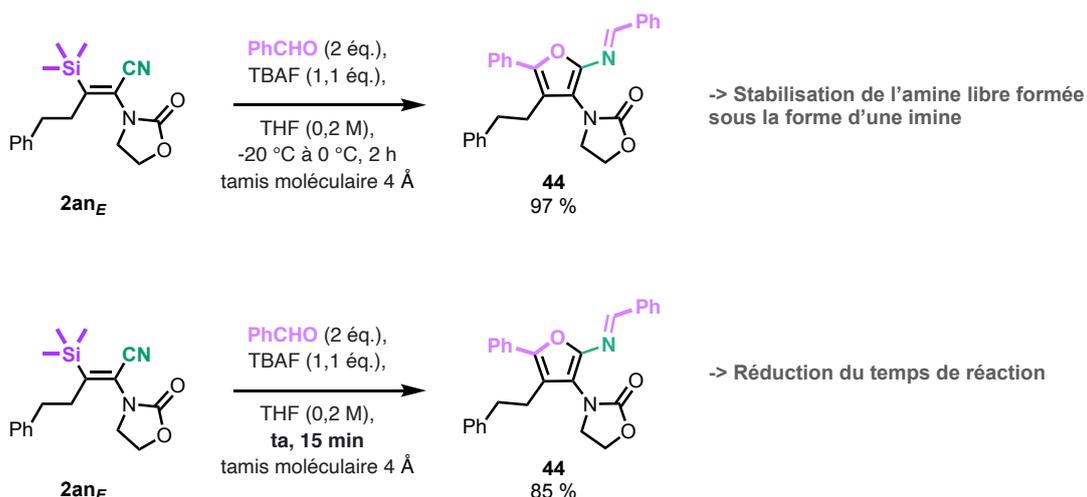


Schéma 125 Procédures de formation de 2,3-diaminofuranes stables

La présence de deux équivalents de benzaldéhyde est nécessaire pour permettre la stabilisation de l'amine libre formée après cyclisation et aromatisation en dérivé d'imine car les 2,3-diaminofuranes sont connus pour être particulièrement instables sous forme d'amine libre **C**.^[541] En effet, l'utilisation d'un équivalent de benzaldéhyde ne conduit pas au 2,3-diaminofurane, bien que la cyclisation prenne sans doute place car aucun produit n'est observé en RMN. L'amine libre est tellement peu stable que le furane se dégrade très rapidement.

La vraie difficulté consiste donc en la stabilisation de l'amine libre. Malheureusement tous les efforts menés pour obtenir des 2-aminofuranes stables substitués par des groupements électroattracteurs au niveau de l'amine n'ont pas abouti. Ainsi, ni l'ajout de chlorure de tosylé seul ou en présence d'une base, ni l'ajout de chloroformiate de méthyle en présence de pyridine ne permettent de stabiliser le furane intermédiaire. De plus, l'addition d'acide chlorhydrique, afin de faire précipiter le furane sous forme de chlorhydrate, n'a pas non plus porté ses fruits (Schéma 126).

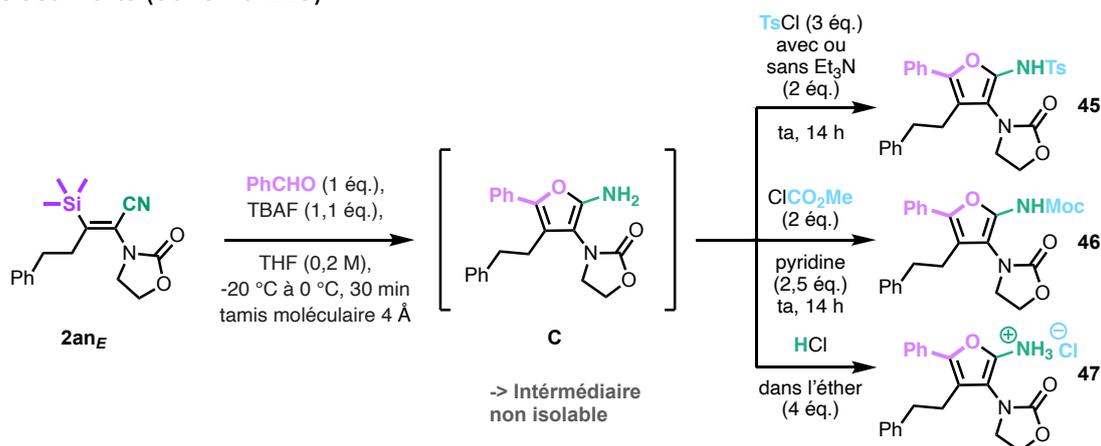


Schéma 126 Tentatives de formation de 2,3-diaminofuranes stables sans formation d'imine

2. Formation de 2,3-diaminofuranes tétrafonctionnalisés variés :

Tout d'abord, la réaction de formation du furane fonctionne également lorsque l'aldéhyde aromatique est substitué par un groupement électrodonneur en position *para* et conduit au produit **48** isolé avec rendement de 51 %. Par ailleurs, lors de l'utilisation de deux équivalents d'aldéhydes aliphatiques comme le 2-méthylpropanal par exemple, des mélanges complexes sont obtenus présentant probablement des traces de 2,5-dihydrofuranes **49** par hydrolyse de l'imine intermédiaire (Schéma 127).

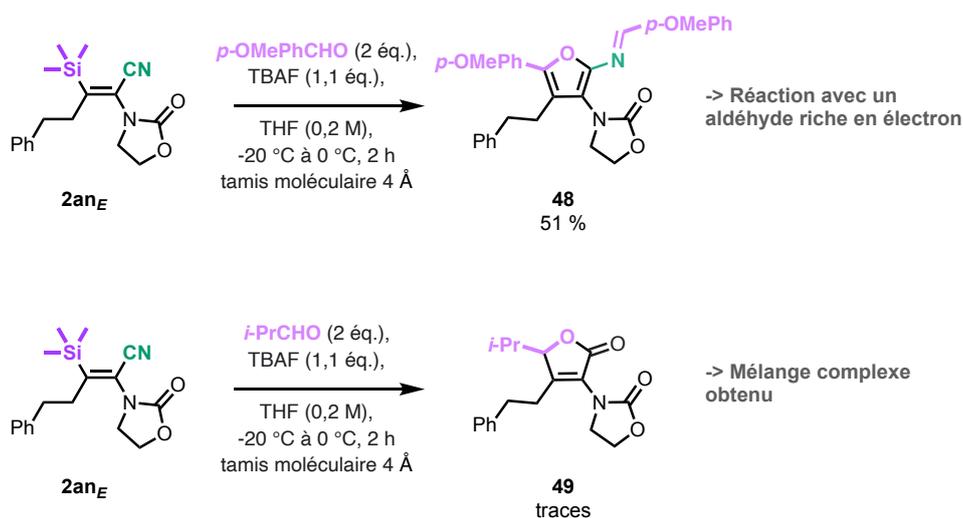


Schéma 127 Modification de l'aldéhyde

Par la suite, une addition séquentielle d'aldéhydes différents a permis de générer des furanes comportant des groupements aromatiques dissymétriques en position 5 du furane et au niveau de l'imine. Les 2,3-diaminofuranes polysubstitués ont pu être synthétisés avec des rendements modérés à partir de la substitution électrophile sur un premier équivalent d'aldéhyde aromatique suivie de l'addition d'un deuxième équivalent de dérivé de benzaldéhyde formant l'imine. Les rendements modérés observés lors de ces additions d'aldéhydes de manière séquentielle viennent sans doute de la faible stabilité et donc la décomposition du furane intermédiaire comportant le groupement amino libre. Cela a pu être démontré en réalisant la réaction avec addition séquentielle du benzaldéhyde. Dans ce cas, le rendement du 2,3-diaminofurane **44** est seulement de 39 % (Schéma 128).

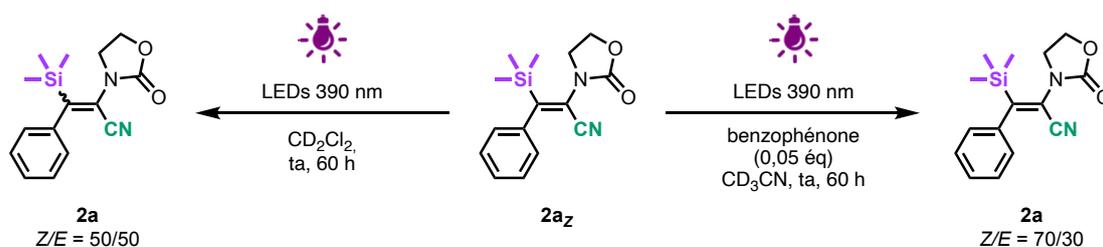


Schéma 129 Procédures d'isomérisation partielle du produit de silylcyanation $2a_z$

Dans le but de tirer également parti des produits de triméthylsilylcyanation *anti*, nous avons pensé à réaliser la substitution électrophile dans un premier temps, puis d'irradier ensuite la solution contenant l'alcoolate pendant une durée de vingt heures. Cette réaction n'a pas mené au furane escompté, mais un dérivé d'oxazolone **52** a été obtenu à la place (Schéma 130).

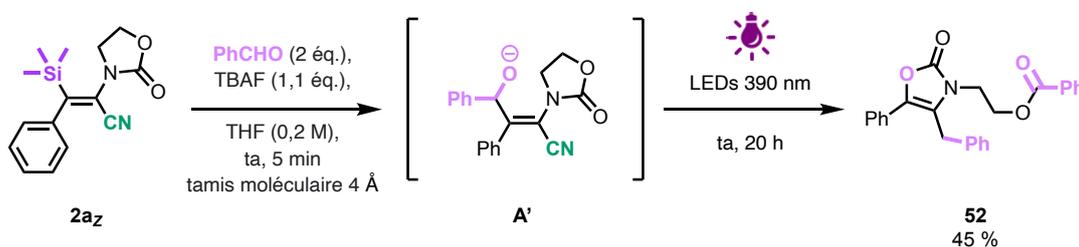


Schéma 130 Tentative d'isomérisation de l'alcoolate intermédiaire A'

4. Formation de 2-aminofuranes trifonctionnalisés :

Les produits de triméthylsilylcyanation d'alcynes terminaux^[153] conviennent parfaitement pour la synthèse de 2-aminofuranes. En effet, le substrat silylcyané **53an** donne le produit de cyclisation **54** dans les conditions développées pour les β -silyl- α -cyanoénamides. Mais une conversion non totale en furane après 14 heures d'agitation à température ambiante nous a contraint à chauffer le mélange à reflux du THF pour obtenir le produit désiré avec un rendement de 30 %. Le rendement du 2-aminofurane **55** obtenu à partir du composé **53a** est également modéré. La stabilité des produits pourrait poser un problème dans ce cas (Schéma 131).

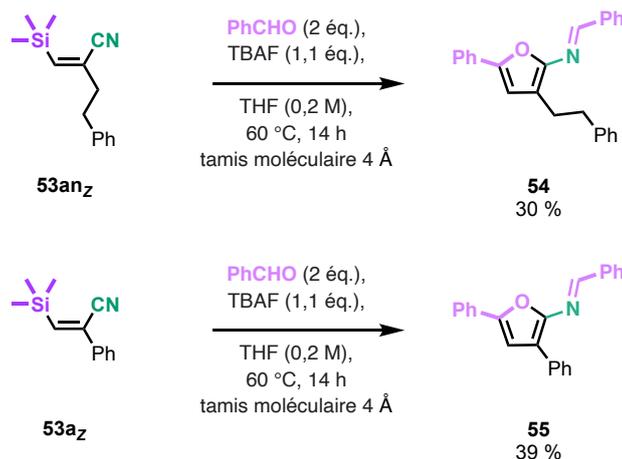


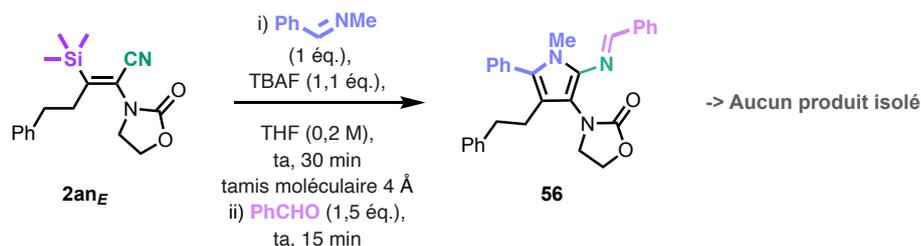
Schéma 131 Élargissement de la méthodologie aux produits de silylcyanation d'alcynes terminaux

5. Ouverture de la méthodologie à d'autres électrophiles ?

L'application de ces conditions de substitution électrophile à d'autres composés permet la formation éventuelle d'autres carbocycles et hétérocycles. Lorsque le choix de l'électrophile s'est tourné vers la *N*-méthylbenzaldimine, aucune isolation du pyrrole **56** n'a été réalisée. De manière surprenante, le réactif de départ n'est à aucun moment transformé en furane **44**, ce qui suggère l'accomplissement d'une réaction entre le substrat et l'imine (Schéma 132). Le substrat est dégradé en produits inconnus et l'analyse par RMN ne donne pas plus d'informations sur le résultat de cette réaction.

Lorsque la même réaction a été réalisée en présence d'acrylonitrile comme électrophile pour former des cyclopentènes, aucun produit n'a pu être isolé. À nouveau, il est surprenant qu'aucun produit de cyclisation ne puisse être obtenu à l'issue de cette réaction montrant bien l'instabilité des produits formés.

Électrophile de type imine



Électrophile de type acrylonitrile

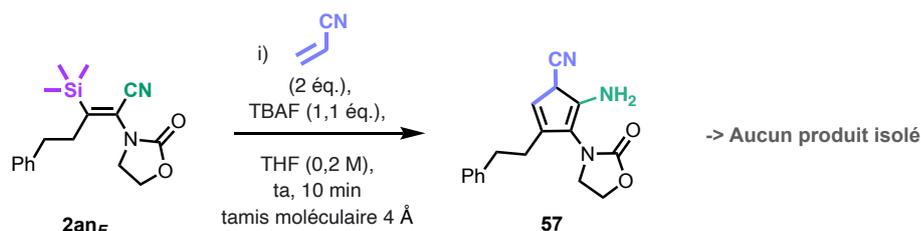


Schéma 132 Ouverture de la méthodologie à d'autres électrophiles

6. Conclusion :

Finalement, cette étude concernant la synthèse de 2-aminofuranes trifonctionnalisés ou de 2,3-diaminofuranes tétrafonctionnalisés a permis de mettre en évidence la nécessité de la stabilisation du groupement amino sous la forme d'une imine. En effet, il a été possible de constater une réaction rapide de formation du furane substitué par un groupement aminé dans le cas de l'addition d'un équivalent d'aldéhyde aromatique. L'amine libre est très peu stable et doit rapidement être mise en présence d'un deuxième équivalent d'aldéhyde aromatique pour obtenir le 2-aminofurane protégé sous forme d'imine. Ainsi les conditions d'additions séquentielles d'aldéhydes doivent être examinées afin d'augmenter les rendements des furanes tétrafonctionnalisés dissymétriques obtenus. Les paramètres comme la température et le temps de réaction entre les deux additions d'aldéhydes semblent être essentiels pour pallier au problème de stabilité de l'amine libre intermédiaire.

Les furanes synthétisés présentent des points de diversité variés pouvant donner lieu à un grand nombre de réactions de post-fonctionnalisation voire à d'autres hétérocycles. Un choix adapté d'aldéhyde pourrait par exemple mener au motif pyrroloquinazolinone **59** présent au sein de nombreux alcaloïdes d'intérêt par cascade photoinduite.^[543] L'élargissement à d'autres familles d'électrophiles, comme les précurseurs d'arynes de Kobayashi^[544] permettrait d'accéder aux aminoindénones **60 an** par exemple (Schéma 133).

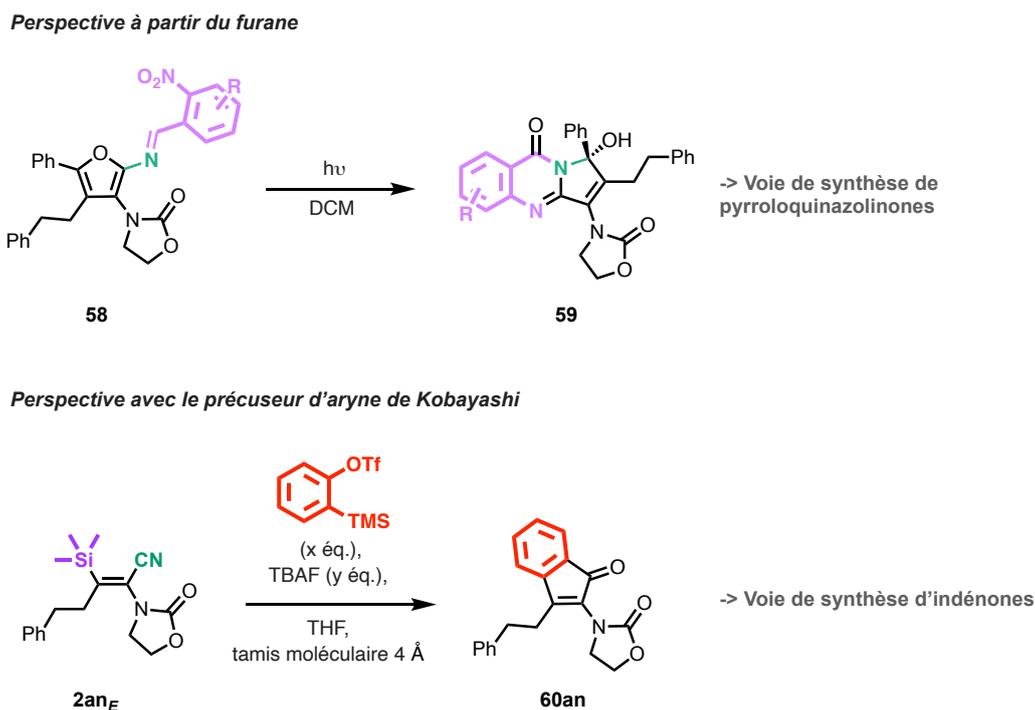


Schéma 133 Perspectives à partir du projet sur les furanes

Il a été possible d'établir une première transformation simple de réduction de l'imine **44** par traitement avec du borohydrure de sodium. L'amine secondaire **61** est, à l'inverse de l'amine libre, totalement stable et a été obtenue avec un bon rendement de 73 % (Schéma 134).

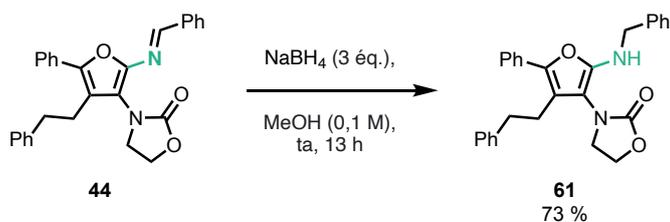


Schéma 134 Réduction de l'imine en amine secondaire

b. Valorisation des produits de triméthylsilylcyanation et d'hydrocyanation d'addition *anti* :

1. Construction de squelettes de type 2-aminoindénones :

a) Le motif indénone:

Comme présenté dans la première partie de ce chapitre, les α -cyanoénamides détiennent aussi bien un comportement d'énamide qu'un comportement d'acrylonitrile. Il est donc envisageable de tirer profit de ses deux réactivités distinctes. Lorsque le produit d'hydrocyanation **3a_E** est mis en présence de fluorure de césium et du précurseur de Kobayashi (triflate d'ortho-triméthylsilylaryle),^[545] aucune conversion vers l'indénone **60a** n'est observée. Ainsi, l'indénone souhaitée n'a pas pu être synthétisée en prenant avantage de la nucléophilie de l'énamide (Schéma 135).

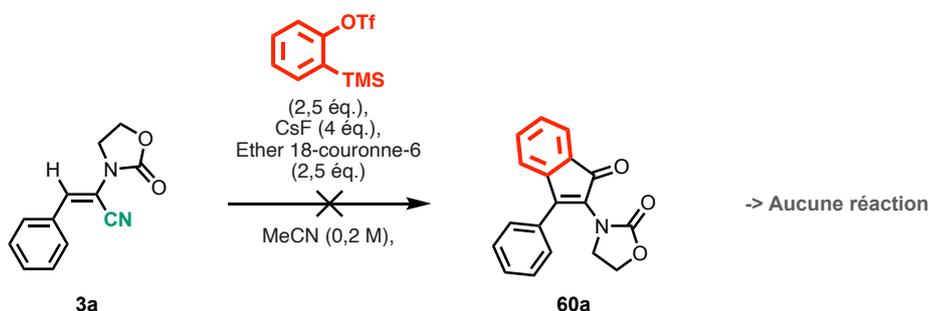


Schéma 135 Tentative de formation d'indénones à partir du α -cyanoénamides **3a**

Une deuxième approche envisagée consistait à tirer profit de la sélectivité d'addition *trans* de formation des produits silylcyanés et hydrocyanés à partir d'ynamides substitués par un groupement aromatique. En effet, des noyaux aromatiques riches en électrons sont susceptibles de s'additionner sur des nitriles par procédé de Houben-Hoesch en présence d'un acide de Lewis comme décrit précédemment, mais cette fois-ci de manière intramoléculaire pour tendre vers des 2-aminoindénones.^[520]

Le motif indénone qui est obtenu à la suite de cette réaction est identifiable au sein d'une large gamme de produits pharmaceutiques^[546,547] et de composés naturels biologiquement actifs^[548,549] (Figure 33).

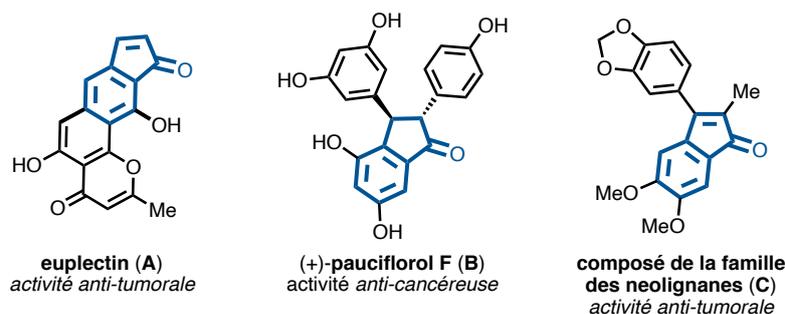


Figure 33 Exemples d'indénones/indanones contenus dans des produits d'origine naturelle et leur activité

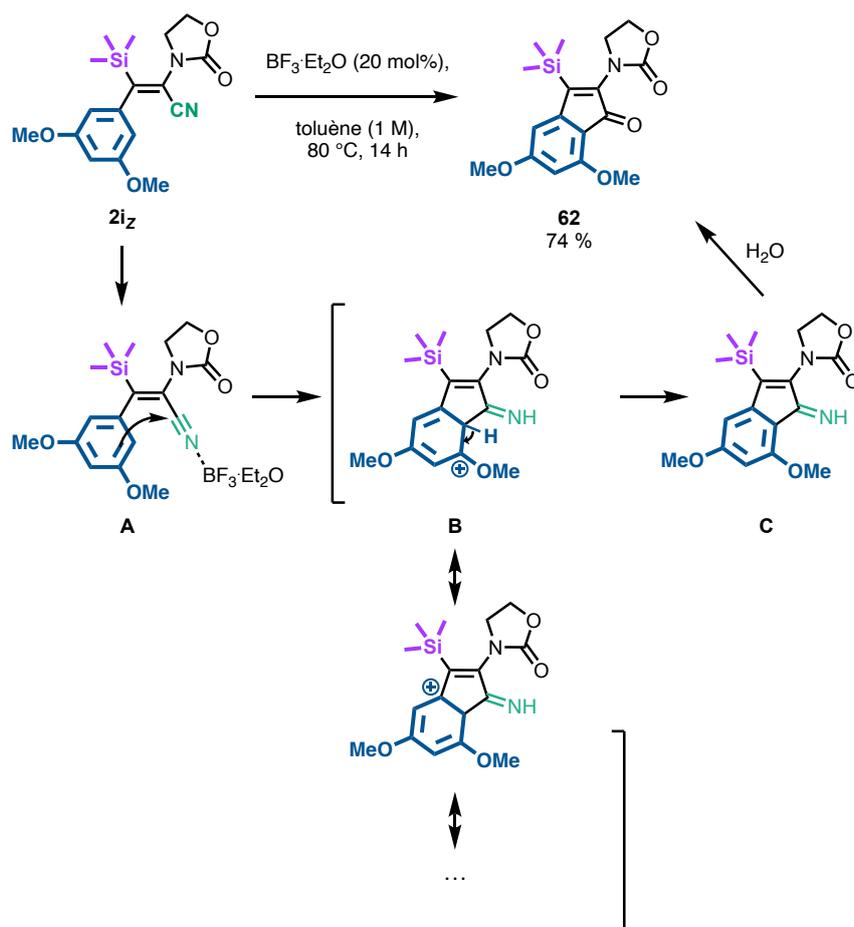
Les indénones servent notamment d'intermédiaires pour l'accès à des indanones comme le Pauciflorol F (**B**). La synthèse de ce composé a été réalisée à partir d'ynamides en 2013 par l'équipe de Flynn.^[550] Une autre synthèse d'indénones à partir d'ynamides a été établie par l'équipe de Hashmi en 2019 et permet d'accéder à des 3-amidoindénones.^[551] Un grand nombre de méthodologies permettant d'accéder à des indénones a été publié dans les vingt dernières années.^[552-554] Par ailleurs, les méthodologies générales permettant de synthétiser des 2-aminoindénones sont beaucoup plus rares et souvent très spécifiques.^[555]

Dans notre cas, les 2-aminoindénones seraient synthétisés à partir d'ynamides sélectionnés simples en deux étapes. Il serait ensuite possible de fonctionnaliser les 2-aminoindénones obtenues par des réactions de post-fonctionnalisation permettant d'introduire tardivement une grande diversité de fonctions sur le motif 2-aminoindénone.

b) Optimisation de la synthèse de 2-aminoindénones :

En se basant sur une publication de Campaigne et, Mais de 1975,^[520] l'emploi de diéthyléthérate de trifluorure de bore a permis de favoriser l'activation du nitrile suivie de la cyclisation de Houben-Hoesch des composés **2i** et **3i** formant les 2-aminoindénones correspondantes. Dans le cas du substrat silylcyané **2i**, la réaction opère à plus basse température, ce qui peut être lié à une cinétique accélérée au cours de la substitution électrophile aromatique en raison de la stabilisation de l'intermédiaire de Wheland intermédiaire par effet β du silicium (Schéma 136).^[556]

Houben-Hoesch sur le produit silylcyané **2i**



Houben-Hoesch sur le produit hydrocyané **3i**

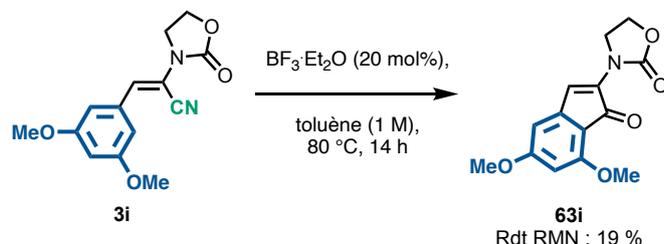


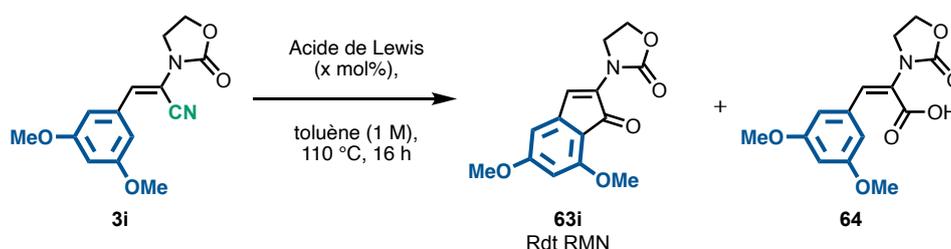
Schéma 136 Réactions et mécanismes de Houben-Hoesch sur les α -cyanoénamides

Un travail d'optimisation a été effectué à partir du composé hydrocyané **3i** dont la cyclisation semble moins facile qu'avec le composé **2i** (Tableau 1). Tout d'abord le substrat **3i** n'est pas soluble dans le toluène, il a donc fallu remplacer le solvant par du dichloroéthane (Tableau 15, Entrée 1). Une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ n'a que permis de convertir partiellement le substrat **3i** sans formation de produits secondaires (Tableau 15, Entrée 2). Lors de l'augmentation de la quantité d'acide de Lewis à 50 mol%, la conversion est améliorée et le rendement RMN de **63i** s'élève à 49 % (Tableau 15, Entrée 3). Les tentatives avec d'autres acides de Lewis comme le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le triflate de bismuth et l'acide chlorhydrique conduisent au produit souhaité dans le cas de l'aluminium mais avec un faible rendement accompagné d'un produit d'hydrolyse du nitrile en acide carboxylique **64** (Tableau 15, Entrée 4). Dans les autres cas, la conversion est faible (Tableau 15, Entrées 5 et

7), ou mène à une dégradation complète du substrat comme dans le cas du bismuth (Tableau 15, Entrée 6).

Pour finir, une augmentation de la charge d'acide de Lewis de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à un équivalent permet une augmentation du rendement RMN du composé **63i**, sans atteindre une conversion totale. Il est suggéré que le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se dégrade par hydrolyse au cours de la réaction et une approche envisageable serait d'ajouter l'acide de Lewis en plusieurs portions au cours de la réaction.

Tableau 15 Optimisation de la cyclisation intramoléculaire de Houben-Hoesch en présence d'acides de Lewis



Entrée	Acide de Lewis (x mol%)	Conversion (%) ^[a]	63i (%) ^[a,b]	64 (%) ^[a]
1 ^[c]	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 mol%)	0	-	-
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 mol%)	25	19	-
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50 mol%)	59	49	-
4	AlCl_3 (50 mol%)	100	45	55
5	ZnCl_2 (50 mol%)	21	traces	-
6	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (50 mol%)	dégradation	-	-
7	HCl dans l'éther (2M) (50 mol%)	46	20	traces
8	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (100 mol%)	72	60 (49)	-

[a] déterminé par analyse RMN ^1H du brut de la réaction avec le bromochlorméthane comme étalon interne ; [b] rendements isolés entre parenthèses ; [c] réaction effectuée dans le toluène.

c) Champ d'application et limitations de la réaction de Houben-Hoesch :

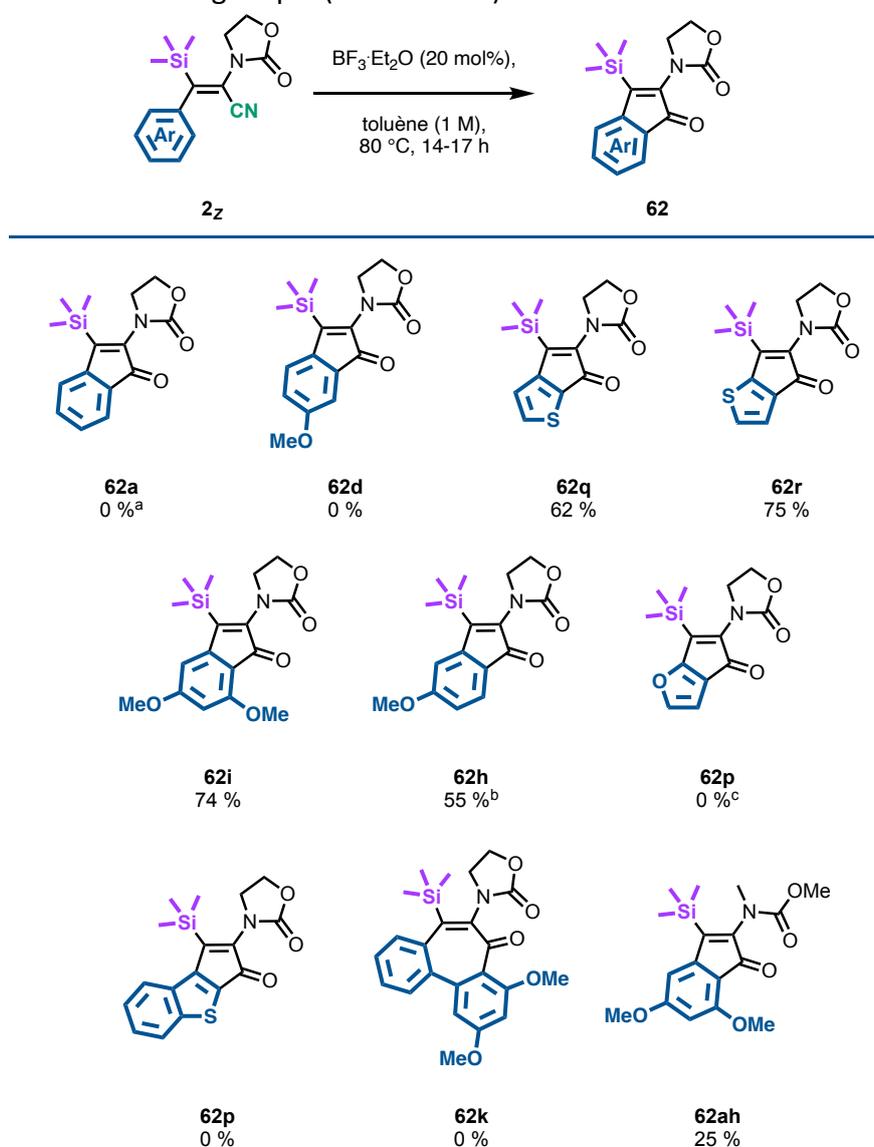
Sachant que la réaction est plus compliquée sur les substrats hydrocyanés **3** et par anticipation d'éventuelles post-fonctionnalisations, la synthèse de 2-aminoindénones et leurs dérivés s'est tournée vers les produits de silylcyanation **2**.

Dans un premier temps, il a été possible de déterminer les conditions à remplir pour que la cyclisation intramoléculaire opère. Différentes substitutions du noyau aromatique ont été étudiées permettant ainsi de déterminer la richesse électronique requise pour permettre cette cyclisation. Tout d'abord, lorsque le substrat **2a** est engagé dans les conditions de la réaction de Houben-Hoesch, la cyclisation ne prend pas place. Une augmentation de la température de réaction à 110 °C conduit à une lente protodésilylation du substrat de départ.

De la même manière, le composé silylcyané **2d** composé d'un groupement méthoxy en position *para* du noyau aromatique n'est pas converti dans ces conditions.

Par ailleurs, lorsqu'un groupement méthoxy est présent en position *mé*ta du noyau aromatique, le substrat **2h** est converti partiellement en 2-aminoindénone **62h** avec un rendement de 55 %.

Dans un deuxième temps, des noyaux hétéroaromatiques ont été considéré dans le cadre de cette réaction. De manière intéressante, les produits silylcyanés substitués par un groupement 3-thiophényle **2q** et 2-thiophényle **2r** cyclisent pour donner des dérivés de 2-aminoindénones **62q** et **62r** avec de bons rendements. Par ailleurs, le composé **2s** détenant un groupement 2-furanyle ne conduit pas au dérivé d'indénone mais isomérise en présence de l'acide de Lewis. Les substrat **2p** et **2k** comportant respectivement un groupement 3-benzothiophényle et un 3',5'-diméthoxy-1,1'-biphényle ne cyclisent pas dans les conditions de Houben-Hoesch développées. D'ailleurs, dans le deuxième cas, le produit ciblé est une tropone **62k**, un motif très intéressant en chimie organique (Schéma 137).^[557]

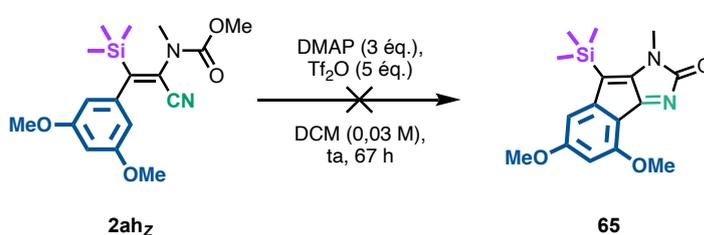


(a) réaction menée également à 110 °C ; (b) conversion de 60 % ; (c) isomérisation partielle.

Schéma 137 Champ d'application de la synthèse d'indénones silylées

Finalement, en conservant le groupement 3,5-diméthoxyphényle au niveau de la substitution de l'alcyne, le groupement électroattracteur substituant l'atome d'azote a été remplacé par un groupement Moc. La 2-aminoindénone correspondante **62ah** a été obtenue avec seulement 25 % de rendement. Des réactions parasites sont observées, mais n'ont pas pu être évaluées. La possibilité que l'imine intermédiaire s'additionne sur le carbonyle du groupement Moc a été envisagée et pourrait expliquer le faible rendement obtenu (Schéma X). Lors de l'utilisation de conditions spécifiques de Bischler–Napieralski employées pour la substitution électrophile sur un groupement Moc en présence d'anhydride triflique et de DMAP dans le dichlorométhane^[69,558] aucun produit de double cyclisation **65** n'est obtenu (Schéma X). L'ynamide silylcyané **2ag** a également été considéré pour une réaction de Houben-Hoesch intramoléculaire. Lorsque ce composé est traité par du diéthyléthérate de trifluorure de bore, aucune substitution électrophile n'est observée sur le nitrile pour former le motif isoquinolone **66** (Schéma 138).

Tentative de Houben-Hoesch sur le produit silylcyané 2ah suivie d'une cyclisation



Tentative de Houben-Hoesch sur le produit silylcyané 2ag

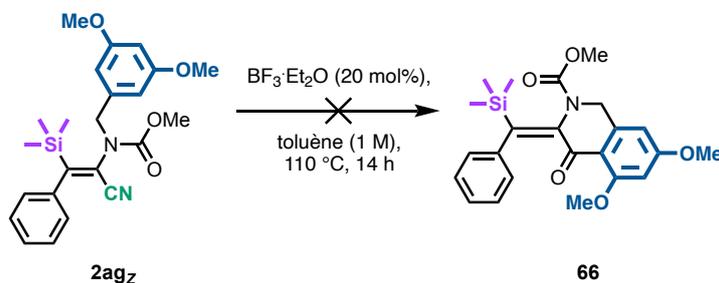


Schéma 138 Tentative de cyclisations de Houben-Hoesch sur les substrats **2ah** et **2ag**

De plus, bien qu'il y ait une compatibilité des deux étapes dans le même solvant, il a été impossible de réaliser la réaction de triméthylsilylcyanation et le procédé de Houben-Hoesch par une procédure séquentielle. De manière surprenante, le produit est dégradé dans ces conditions.

d) Conclusion et perspectives :

Finalement, une approche simple a été développée pour accéder à des motifs originaux de 2-aminoindénones par simple réaction de Houben-Hoesch sur les produits de triméthylsilylcyanation et d'hydrocyanation *trans* en deux étapes à partir d'ynamides. Cette méthodologie peut être élargie à de nombreux exemples d'ynamides substitués différemment des deux côtés de l'alcyne. Mais la réaction reste assez spécifique, car elle repose sur la richesse du noyau aromatique cyclisant de manière intramoléculaire sur le nitrile. D'autres noyaux aromatiques riches comme les pyrroles^[559] pourraient évidemment être envisagés afin de former d'élégants dérivés de 2-aminoindénones. De plus, les produits ont prouvé être facilement fonctionnalisables par transformation simple du vinylsilane obtenu dans la série des indénones silylées. L'indénone silylée **62i** a été convertie efficacement en dérivé iodé **67** à partir de monochlorure d'iode avec un rendement de 49 % (Schéma 139).

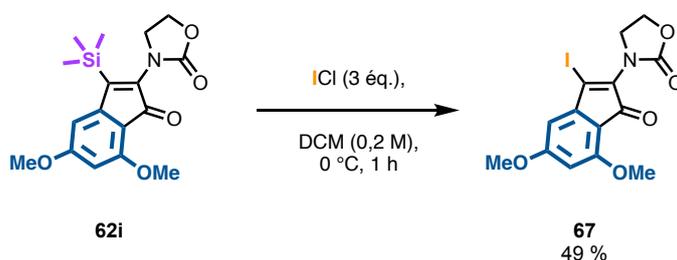


Schéma 139 Iododésilylation de l'indénone **62i**

Une méthode simple pour accéder à des 2-aminoindénones à partir d'ynamides est d'employer une méthodologie d'annélation de Larrock à partir d'ynamides et d'*ortho*-halogénobenzaldéhydes.^[560,561] L'utilisation des conditions de Larrock^[560] a permis de former un mélange comportant la 2-aminoindénone **60a** souhaitée et la 3-aminoindénone **68** avec un rendement global de 96 % et un ration de 60:40 en faveur de **69** (Schéma 140). La régiosélectivité de cette réaction est connue pour être dirigée par des effets stériques. Ici en plus de la congestion autour de l'alcyne, il se peut que le groupement électroattracteur présent sur l'azote intervienne dans le mécanisme de la réaction favorisant une carbométallation installant le métal en α de l'azote. Une étude des différents paramètres de réactions ainsi qu'un criblage des substrats, des métaux et d'éventuels ligands pourrait mener à l'accès privilégié de ces 2-aminoindénones d'intérêt. Ces travaux sont actuellement investigués au sein du laboratoire par un stagiaire de Master (Nassim Bami) et un doctorant (Stéphane Golling).

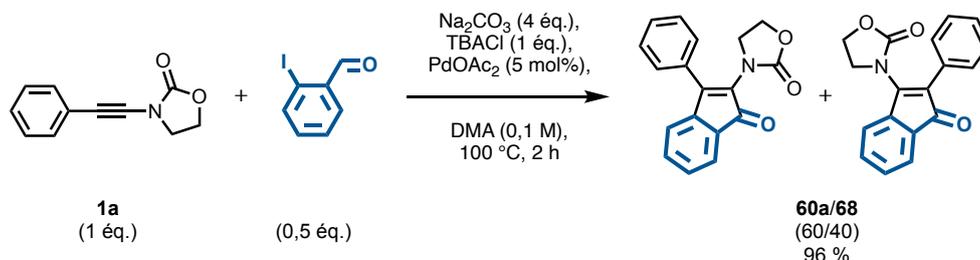


Schéma 140 Annulation de Larock à partir de 2-iodobenzaldéhyde et de l'ynamide **1a**

2. Formation de 3,4-diaminopyrazoles :

Les acrylonitriles sont de très bons accepteurs de Michael et peuvent facilement cycliser avec différents réactifs dinucléophiles suite à leur double addition sur ce motif. Les publications répertoriant l'addition de composés dinucléophiles sur des α -cyanoénamines sont très rares.^[526,527] Ces méthodologies font intervenir des α -cyanoénamines tétrasubstituées comportant un groupement nucléofuge pouvant être substitué lors de la cyclisation par séquence addition-élimination après addition sur le nitrile du groupement azoté le plus riche. Des conditions réactionnelles préalablement développées au sein du laboratoire pour la synthèse de pyrazoles fluorés^[562,563] ont été appliquées au produit de triméthylsilylcyanation **2a_z**. En effet, le composé silylcyané réagit en présence de méthylhydrazine pour former le 4,5-dihydropyrazole **69** avec un rendement de 51 % (Schéma 141). Lors de cette réaction, le groupement triméthylsilyle est éliminé. La régiosélectivité de l'attaque de l'hydrazine est contrôlée par les effets électroniques. En effet, l'addition conjuguée 1,4- de l'hydrazine est réalisée par le groupement aminé le plus riche en électrons, c'est-à-dire celui substitué par le groupement méthyle, sur le carbone le plus électrophile en β de l'azote. L'analyse par diffraction des rayons X du produit cristallisé a permis de valider la régiosélectivité observée et de confirmer l'obtention d'un seul diastéréoisomère **69**.

Le traitement du produit d'hydrocyanation **3a_E** par de la méthylhydrazine à température ambiante pendant trois heures conduit au 4,5-dihydropyrazole **69** avec 79 % de rendement. Le produit est à nouveau isolé sous la forme d'un seul régio- et diastéréoisomère.

En conditions oxydantes (MnO_2 , 10 équivalents), le 4,5-dihydropyrazole **69** est converti de manière quantitative en pyrazole **70** après 24 heures (Schéma 141).

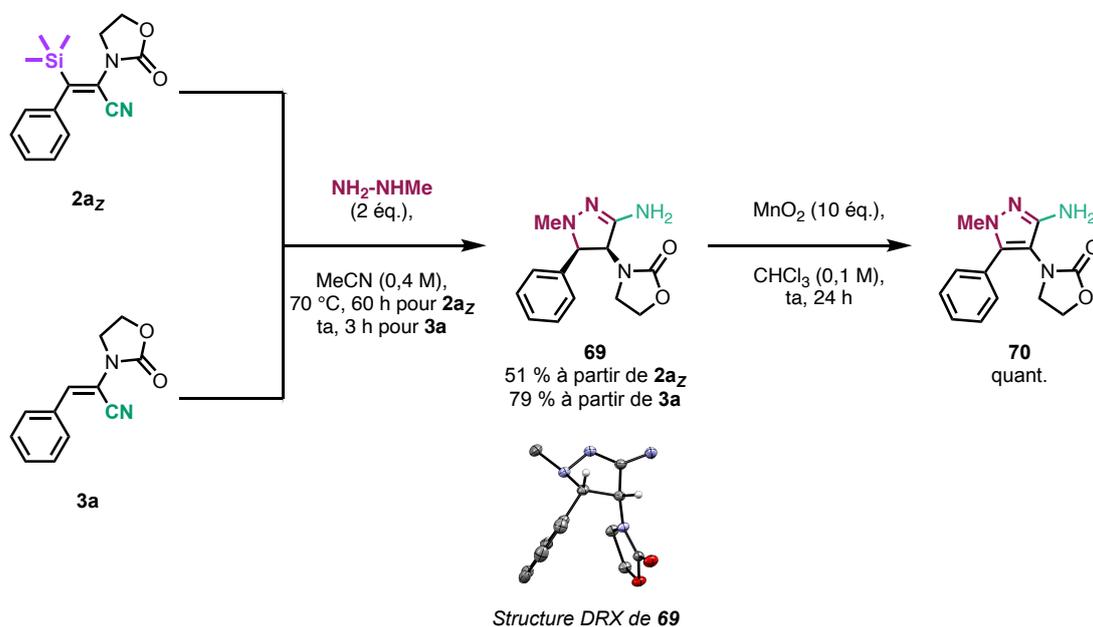


Schéma 141 Synthèse de pyrazoles à partir des α -cyanoénamines et de méthylhydrazine

Cette méthodologie simple permettant d'accéder à des pyrazoles n'a pas pu être élargie pour le moment à la synthèse d'isoxazoles^[563] ou de pyrimidines^[268] grâce à l'utilisation respective d'hydroxylamine et d'hydrochlorure d'acétamidine en présence d'une base. Dans le premier cas, les traces d'un mélange de régioisomères sont isolées. Dans le deuxième cas, le substrat ne subit aucune transformation (Schéma 142).

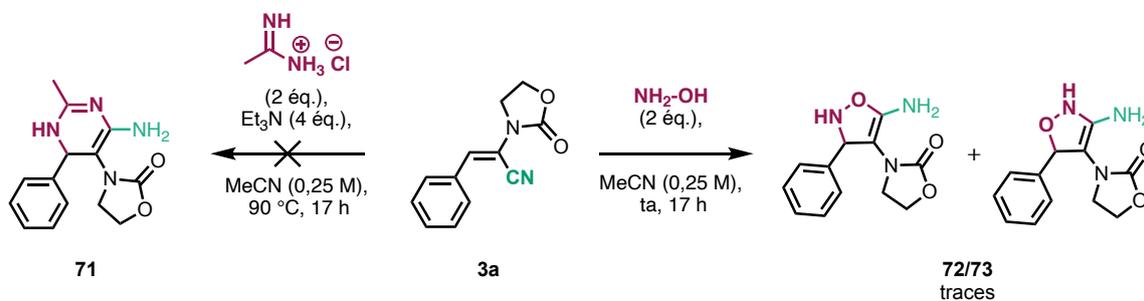


Schéma 142 Tentative de synthèse d'oxazoles et de pyrimidines à partir des α -cyanoénamides

III. Conclusion sur l'utilité synthétique des α -cyanoénamides :

Au fil de ce dernier chapitre, les α -cyanoénamides synthétisés par silylcyanation et hydrocyanation d'ynamides ont montré leur intérêt comme plateforme de départ pour de nombreux synthons davantage complexes par le biais de réactions de post-fonctionnalisation mettant en valeur les différentes réactivités détenues par de tels motifs (Figure 34).

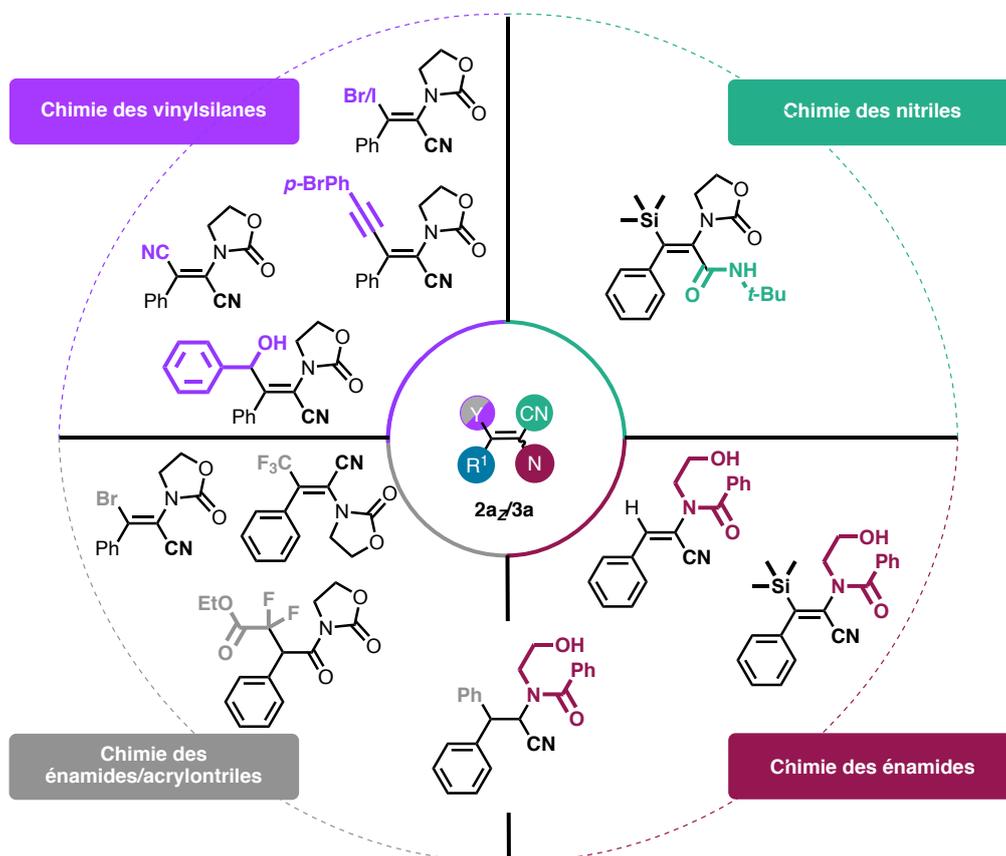


Figure 34 Post-fonctionnalisation des α -cyanoénamides

Les α -cyanoénamides sont aussi des précurseurs de choix pour un grand nombre de carbo- et hétérocycles originaux tels que les hydantoïnes, les sultames, les furanes, les dérivés d'aminoindénone et les pyrazoles n'ayant pour la plupart pas de précédent dans la littérature. Les fonctionnalités conservées et/ou obtenues lors de la formation de ces structures cycliques ouvrent même un large champ de perspectives pour la formation de molécules plus complexes (Schéma 143).

Chimie des β -silyl- α -aminoacrylonitriles

- + Formation de dérivés de 2-aminoindénones
- + Perspectives de post-fonctionnalisation.
- + rendements jusqu'à 75 % (5 exemples).

- Nécessité de noyaux aromatiques riches.

- + Addition séquentielle d'aldéhydes possible.
- + Formations de furanes polyfonctionnels.
- + Possibilités de post-fonctionnalisation
- + rendements jusqu'à 85 % (4 exemples).

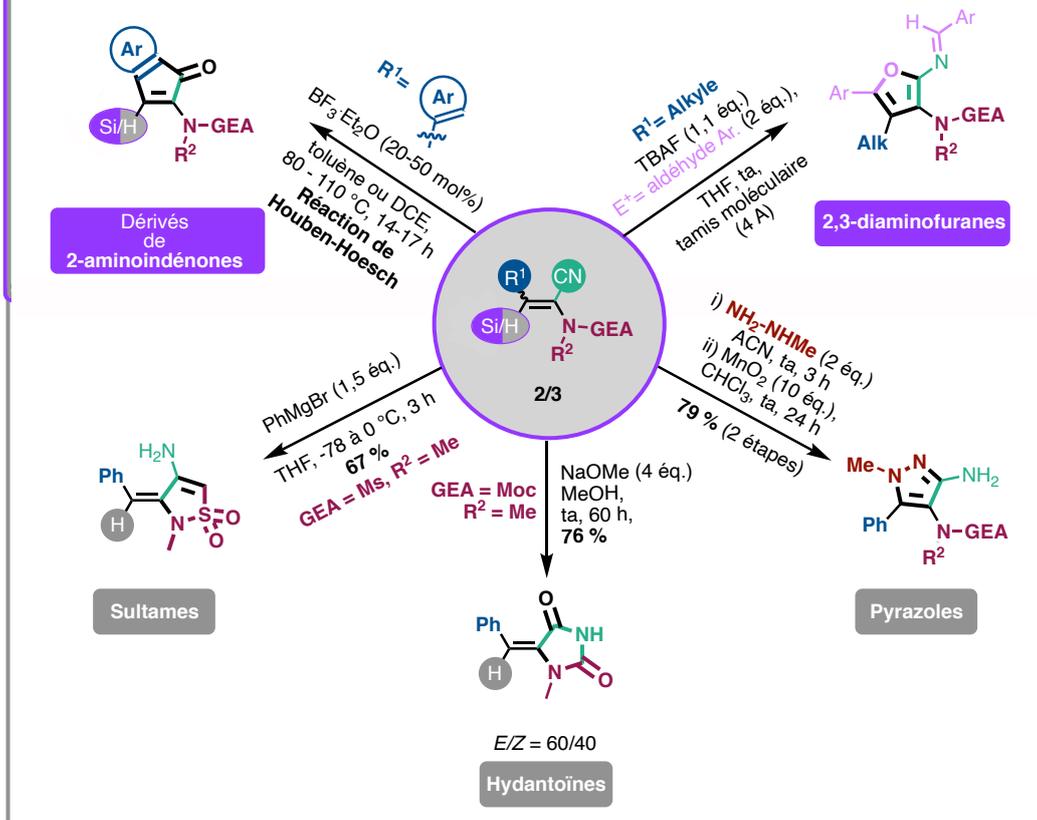


Schéma 143 Les α -cyanoénamides comme précurseurs de carbo-/hétérocycles

Conclusions et Perspectives

Le motif α -cyanoénamino est connu depuis longtemps en chimie organique et représente un synthon très fascinant pouvant de par ses différentes réactivités mener à des molécules aussi variées que complexes. Bien que son étude et son développement aient été réalisés essentiellement au cours des années 1970 à 1980, de nouvelles stratégies sont encore développées aujourd'hui. Les travaux menant à des motifs de type cyanoénamido sont beaucoup plus rares alors qu'ils constituent des synthons polyfonctionnels apportant une fonctionnalité supplémentaire sur le groupement azoté. En effet, bien que l'engouement concernant ces synthons soit bien plus modéré que pour d'autres motifs polyfonctionnels, le développement de nouvelles stratégies simples et efficaces pourrait redonner à ces molécules l'attrait qu'elles ont longtemps suscité au sein de nombreux groupes de recherches.

Les travaux de thèse décrits dans ce manuscrit ont permis d'apporter de nouvelles voies d'accès aux α -cyanoénamides substitués par un grand nombre de fonctionnalités. Les stratégies employées mettent à disposition différentes substitutions au sein du motif leur permettant de s'initier comme des précurseurs polyvalents pour la synthèse de molécules complexes voire de carbo- et d'hétérocycles originaux. Pour cela, nous avons envisagé de développer des méthodologies de synthèse d' α -cyanoénamides tri- et tétrasubstitués à partir d'ynamides, c'est-à-dire d'alcyne internes polarisés pouvant contenir des groupements très variés.

Au cours du premier chapitre, une séquence efficace, économe en atomes et régiosélective de silylcyanation d'ynamides catalysée au palladium a été développée permettant d'accéder à de nombreuses β -silyl- α -cyanoénamides tétrasubstituées. Il a été observé que la stéréosélectivité de la réaction dépend majoritairement de la substitution de l'alcyne de l'ynamide. Ainsi, les ynamides substitués par un groupement aromatique tendent vers des produits d'addition *anti*, alors que les ynamides comportant une substitution de type alkyle mènent vers des produits de silylcyanation *syn*. De plus, les effets stériques liés à la présence de groupements volumineux d'un côté ou de l'autre de l'alcyne ont impacté le contrôle de la stéréosélectivité de l'addition du TMS-CN. D'ailleurs le mécanisme soutenu par des calculs DFT suggère effectivement que le contrôle de la stéréosélectivité repose sur des effets stériques au cours de l'étape cinétiquement déterminante de silyldémétallation.

Dans un deuxième temps, il a été possible d'améliorer le procédé parasite d'hydrocyanation d'ynamides prenant effet dans certaines conditions de la réaction de silylcyanation. Ainsi, une réaction d'hydrocyanation à partir de TMS-CN catalysée par du bromure de zinc a permis de produire efficacement des α -cyanoénamides trisubstitués de manière régio- et stéréocontrôlée. Il est intéressant de noter que ces α -cyanoénamides trisubstitués de géométrie *E* peuvent être isomérisés sous irradiation UV vers le produit contre-thermodynamique de géométrie *Z* en absence de photocatalyseur. Ces transformations, faciles à mettre en œuvre, sont tolérantes à de nombreux groupements électroattracteurs protégeant l'azote.

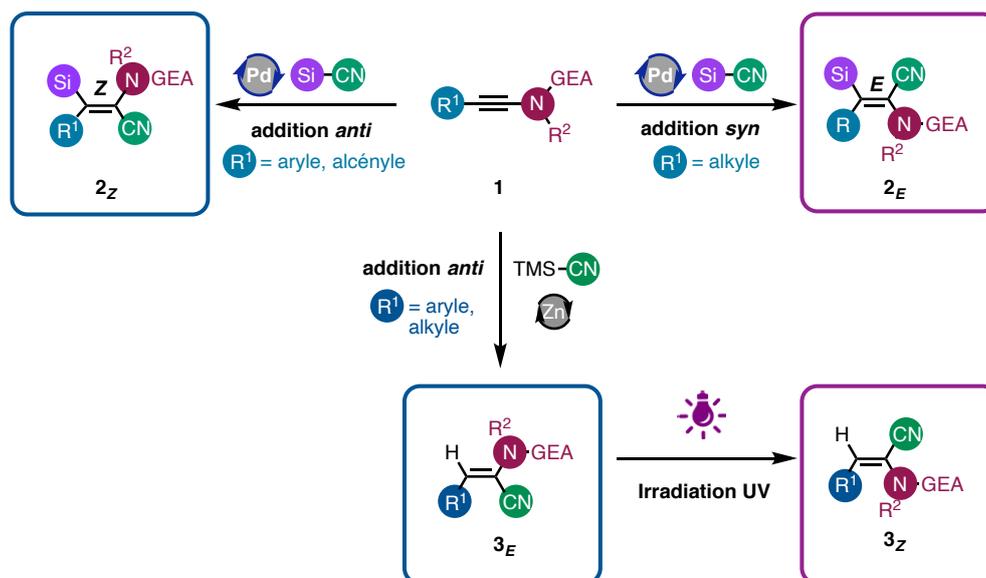


Schéma 144 Méthodologies développées pour la synthèse d'α-cyanoénamides polyfonctionnalisés

De par sa position sous-jacente au carbone dans le groupe 14 du tableau périodique, le silicium est un élément de substitution tétravalent de choix afin de construire de nouveaux édifices ayant des propriétés physicochimiques (lipophilie, densité électronique, rayon covalent plus grand que le carbone...) et biologiques (stabilité métabolique, affinité de coordination aux récepteurs...) différentes de leurs analogues carbonés. Les applications récentes de molécules silylées dans le domaine de la pharmacie^[564,565] ou des parfums^[566-568] ont démontré la pertinence de développer de nouvelles méthodologies de synthèse permettant l'accès à des molécules originales analogues ou non de composés carbonés connus.^[569] Dans le but d'accéder à des silacycles originaux, il pourrait être envisagé de réaliser la réaction de silylcyanation entre un ynamide substitué par un groupement alkyle (ou éventuellement un alcyne terminal) et un cyanure d'alcyndiméthylsilyle afin de former l'alcyndiméthylsilyle correspondant **74**. Au cours de l'étude de la réaction de silylcyanation, une procédure de génération de cyanures de triorganylsilyle variés a permis d'incorporer différents groupement silylés dans les conditions de silylcyanation d'ynamides. Ainsi, les β-triorganosilyl-α-cyanoénamides tétrasubstitués formés peuvent être très intéressants dans l'optique de formation de silahétérocycles d'intérêt. Le cyanure d'alcyndiméthylsilyle pourrait être envisagé et formé simplement à partir du dérivé chloré^[570] à l'aide de notre procédure inspirée de celle de Mai et Patil.^[571] Les produits intermédiaires formés pourraient, en présence d'un alcyne, réagir par cycloaddition [2+2+2]^[572-574] afin d'accéder à des squelettes originaux de type pyridosilole **75**.^[575,576] Le pyridosilole formé constituerait un analogue silicié d'un motif cyclopentapyridino présent par exemple au sein d'un composé développé par Pfizer pour le traitement contre les maladies liées à l'activation du récepteur 5-HT_{2C}.^[577] Ce motif est aussi représenté au sein de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I tels que les azaindénosiloles s'illustrant comme potentiels agents contre le cancer.^[578,579]

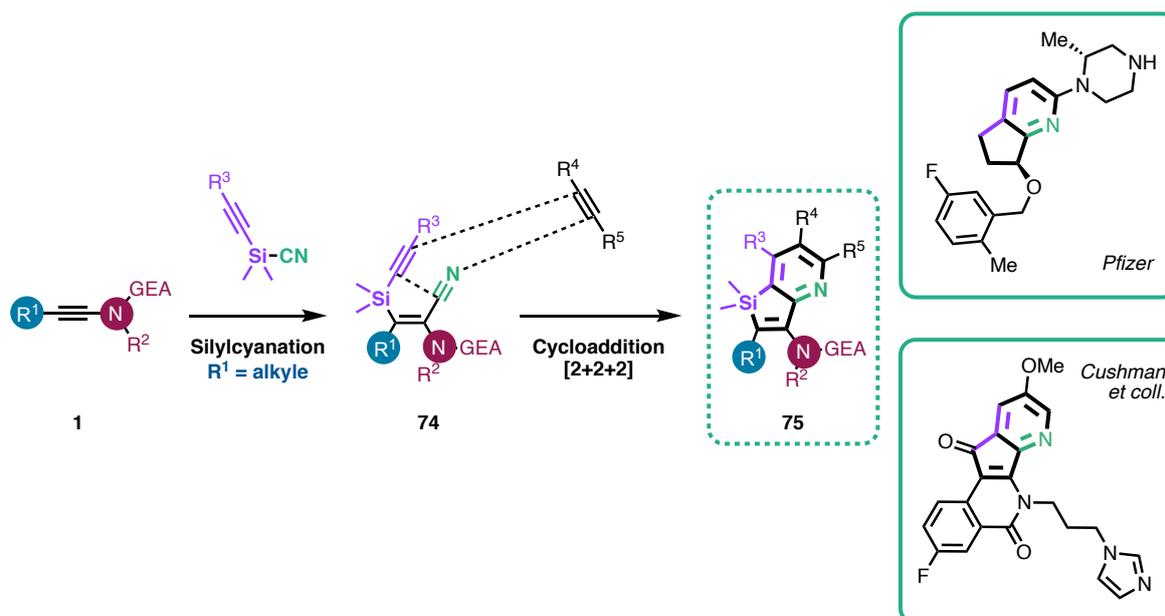


Schéma 145 Perspective de formation de pyridosiloles à partir de vinylsilanes originaux

De plus, il serait évidemment envisageable de s'inspirer des travaux consacrés à la synthèse d'indénones et de décorer le silicium de manière à synthétiser des vinylhétéro/aryldiméthylsilanes **76**. De telles molécules seraient susceptibles de s'additionner sur la partie azotée dans un cas ou sur le nitrile dans l'autre cas suivant la sélectivité de la réaction d'addition du cyanure de silyle. Comme démontré dans le cas de l'addition du cyanure de phényldiméthylsilyle, la stéréosélectivité n'est que moyennement impactée par la présence du groupement aromatique et conduit pratiquement au même résultat qu'en présence de TMSCN. Ainsi, par des transformations de Houben-Hoesch ou de Friedel-Crafts à partir des vinylsilanes adéquats, il serait possible d'accéder respectivement à des benzosilénones^[580,581] **77** et des benzosilazépinones^[582] **78** (Schéma 146). Ces motifs atypiques sont clairement sous-représentés en synthèse organique. Un homologue carboné du premier composé **78** pourrait être le BE-24566B (aussi nommé ABX et L755805), un antibiotique utilisé notamment pour son activité antimicrobienne contre les bactéries de type staphylocoque doré.^[583] Le deuxième motif s'apparente à la structure carbonée d'un inhibiteur des récepteurs CCR1 utiles dans le traitement d'inflammations chroniques.^[584]

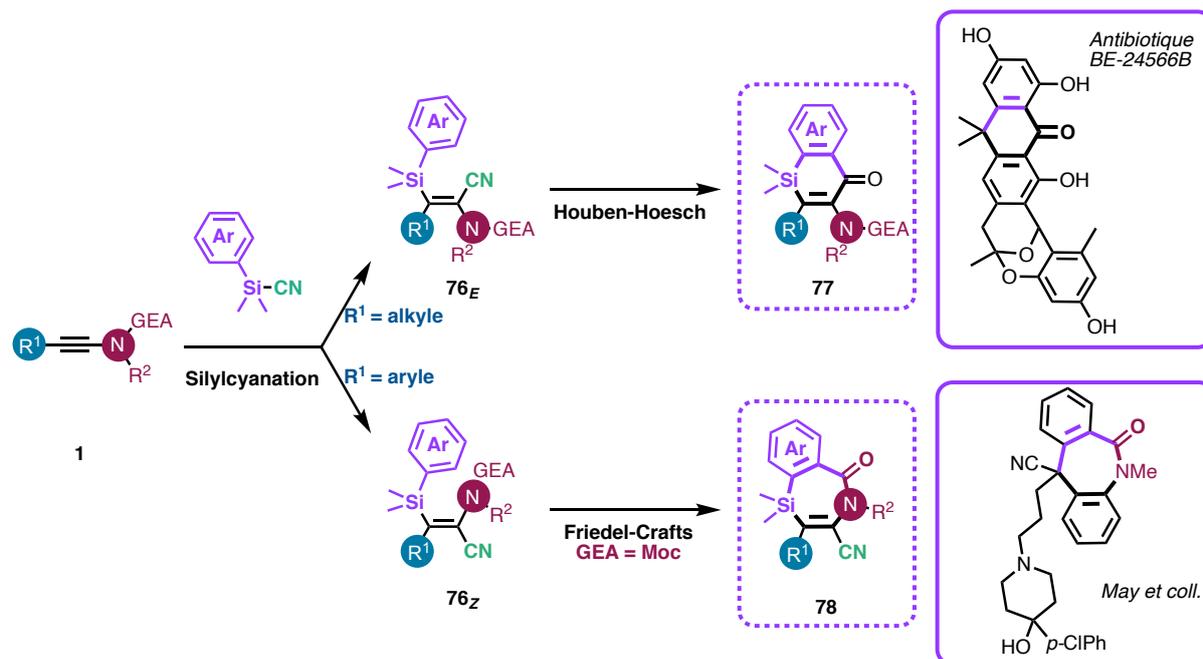


Schéma 146 Perspectives de formation de silacycles à partir de vinylarylsilanes variés.

Finalement, il a été possible de démontrer l'applicabilité riche et variée des α -cyanoénamides polyfonctionnalisés synthétisés. En effet, ces motifs sont tout d'abord à la base de molécules davantage complexes par la réalisation de réaction de postfonctionnalisation. Ils jouent également le rôle de précurseurs de structures cycliques en tirant parti de chacune des fonctionnalités présentes sur ces synthons (Figure 35).

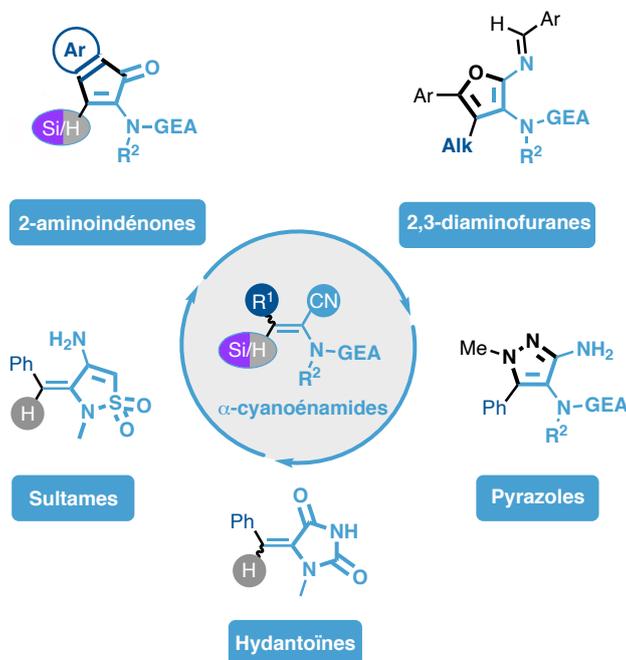


Figure 35 Le motif α -cyanoénamido comme précurseur de nombreux carbo- et hétérocycles

Tout d'abord, il a été possible de prouver qu'il était facile de prendre avantage de la substitution de l'ynamide et du groupement cyano pour former de manière efficace les 2-aminoindénones et leurs dérivés par réaction intramoléculaire de Houben-Hoesch. Cette méthodologie a déjà permis la synthèse de plusieurs exemples de dérivés de 2-aminoindénones et doit être étendue à des composés supplémentaires incluant éventuellement d'autres noyaux aromatiques comme le pyrrole (**62aak**). Le seul inconvénient de cette méthode consiste en la nécessité d'un groupement aromatique riche en électrons, abaissant quelque peu l'attractivité de cette procédure. Par ailleurs, ces indénones ouvrent des perspectives de transformations ultérieures grâce à la présence du groupement silylé. En plus de la formation de l'iodure vinylique par iododésilylation des 3-silyl-2-aminoindénones, il est concevable de réaliser une réaction de substitution électrophile sur un aldéhyde. L'alcoolate intermédiaire pourrait ainsi cycliser de manière intramoléculaire par addition nucléophile sur un carbamate^[585] pour mener à une nouvelle indéno-1,3-oxazin-2-one **79** (Schéma 147).

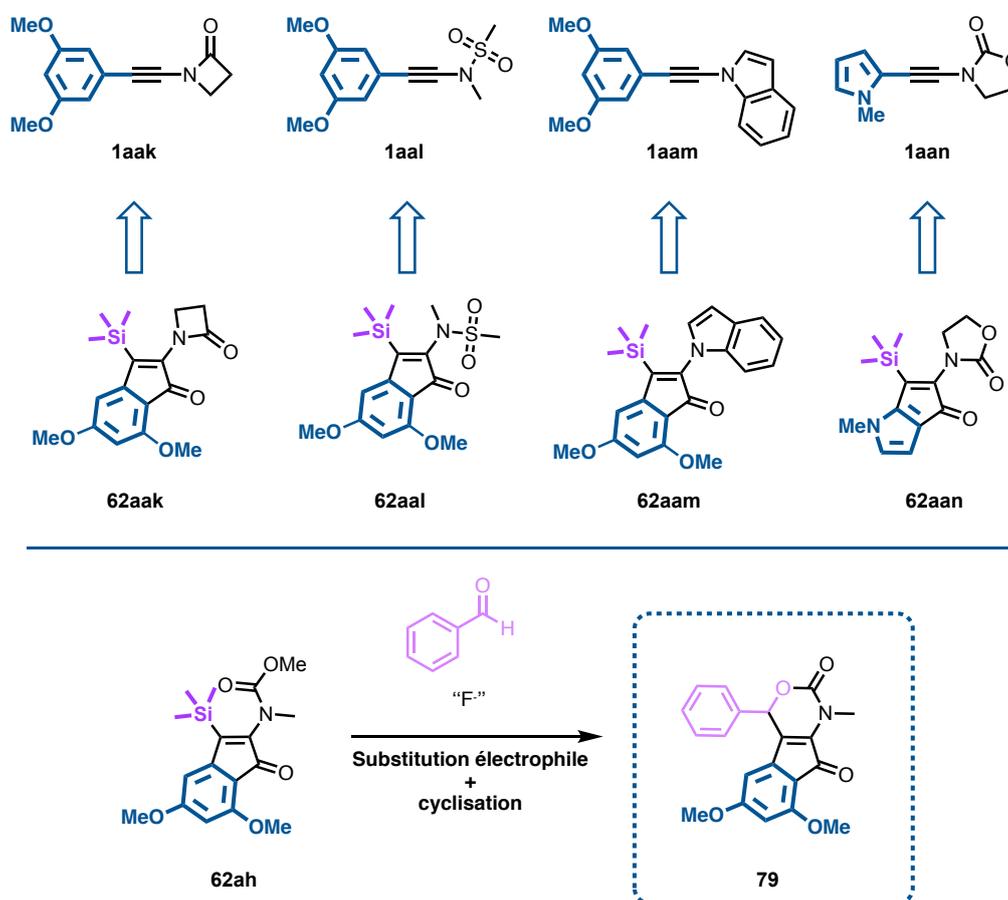


Schéma 147 Indénones ciblées et perspectives de valorisation des 2-aminoindénones synthétisées

Par la suite, d'autres structures cycliques variées ont pu être atteintes par des méthodologies mettant en jeu des transformations élégantes du motif α -cyanoénamido. Il serait tout d'abord hautement intéressant d'élargir l'étendue de ces méthodologies à divers exemples, puis de réfléchir à la synthèse de composés à forte valeur ajoutée. Sachant que l'introduction de groupements fluorés émergents pour la synthèse de nouvelles molécules actives est un des nouveaux défis de la recherche en agrochimie et en chimie médicinale depuis le début du 21^{ème} siècle, notre idée serait de former des structures hétérocycliques incorporant de tels

groupements.^[586,587] En effet, l'introduction du fluor a démontré un grand potentiel dans la découverte d'analogues d'ingrédients actifs et représente une grande opportunité de découvrir de nouvelles molécules bioactives avec de nouveaux modes d'action. Cet intérêt croissant est dû à la présence de substituants actifs fluorés au sein des produits chimiques et des médicaments récemment commercialisés, dont la plupart contiennent des substitués de type trifluorométhane et/ou fluorés.^[588] Bien que les hétérocycles de type pyrazole^[562,589] et furane^[590,591] fluorés soient déjà bien représentés et souvent obtenus de manière assez simple, nos méthodologies de synthèse de carbo- et d'hétérocycles ont l'avantage de contenir un grand nombre de fonctionnalités facilement modulables à partir des ynamides de départ. Dans un premier temps il serait possible d'introduire des groupements fluorés au niveau de la substitution de l'alcyne (CF_3 par exemple)^[592,593] et sur le groupement azoté (N-CF_3 ou $\text{N-CH}_2\text{-CF}_3$)^[594,595] de l'ynamide à condition que les méthodologies de silyl- et hydrocyanation développées soient compatibles avec ce type de substrat. Les réactions de cyclisation effectuées à la suite permettraient d'obtenir de nouveaux motifs incorporant du fluor et changeant ainsi les propriétés des produits élaborés. Bien évidemment, le groupement fluoré peut aussi être présent au sein de la substitution du groupement électroattracteur, mais par souci de clarté il n'est pas illustré dans la figure qui suit. Une approche supplémentaire consistant à introduire un groupement silylé fluoré^[596] permettrait de synthétiser des α -cyanoénamides ainsi que des indénones originales (Figure 36).

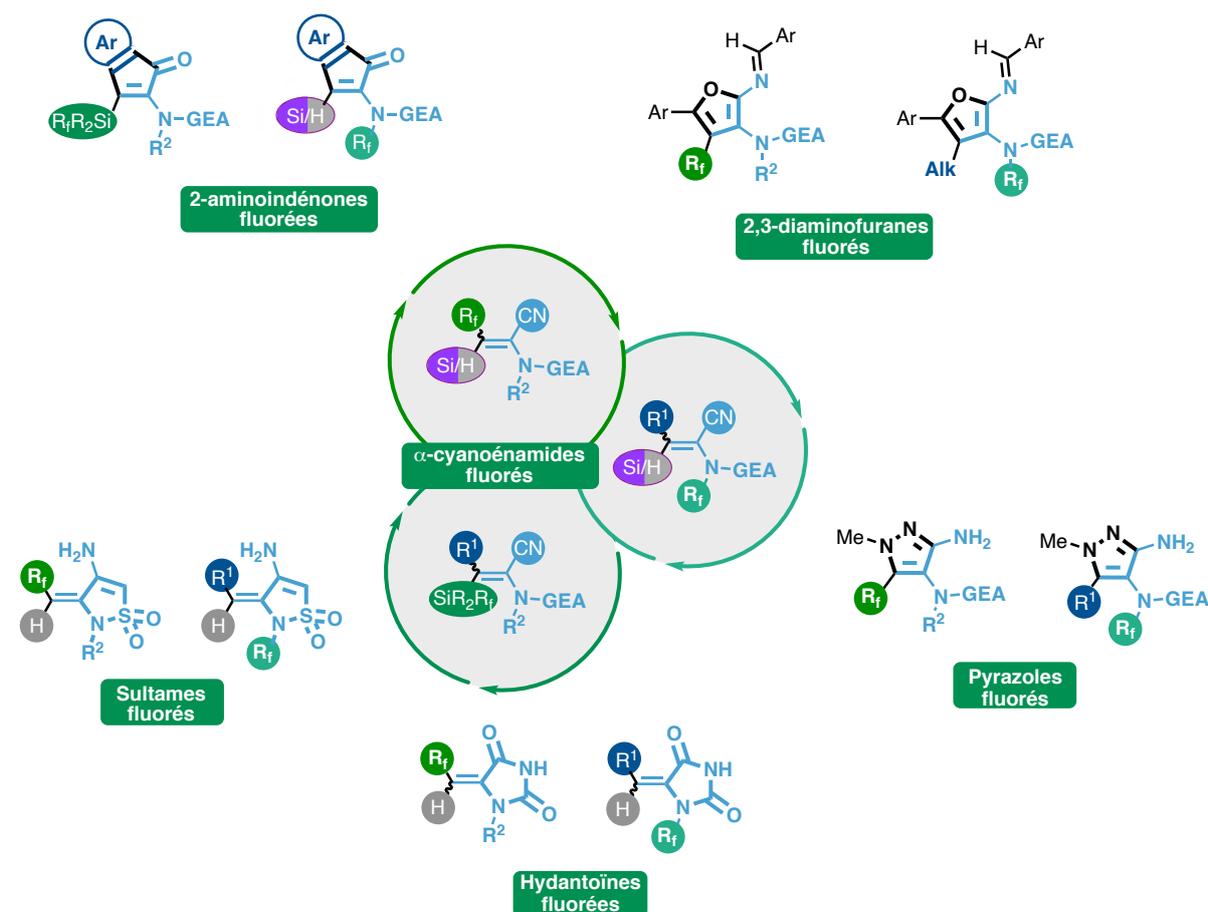


Figure 36 Molécules incorporant des groupements fluorés synthétisables à partir d' α -cyanoénamides fluorés potentiels

Finalement, lors des dernières semaines au laboratoire, une approche alternative à l'introduction de groupements fluorés sur des ynamides a été découverte. Bien que le choix des nucléophiles pouvant être introduits en position α de l'azote reste limité pour le moment, notre idée à long terme serait de générer des β -fluoroalkyl- α -cyanoénamides en une seule étape de fluoroalkylcyanation^[597] d'ynamides. Par la suite nous serions en mesure de mettre en œuvre certaines méthodologies de cyclisation développées au cours de cette thèse voire de réaliser de nouvelles transformations menant à différents carbo- et hétérocycles fluorés originaux (Schéma 148).

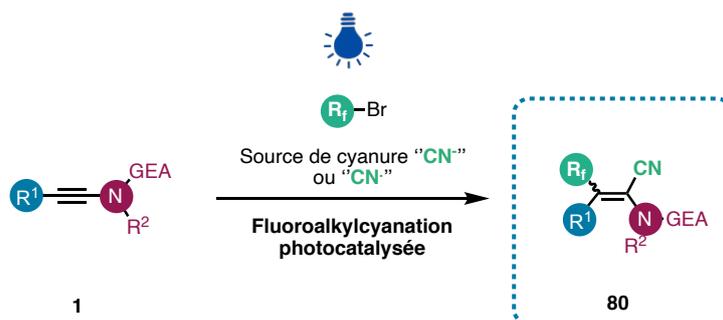


Schéma 148 Perspectives de fluoroalkylcyanation d'ynamides menant à de nouveaux synthons à haute valeur ajoutée.

Experimental Part

General considerations:

Starting materials, if commercially available, were purchased from standard suppliers (Sigma-Aldrich, Fluorochem, ABCR, TCI, Strem, Alfa Aesar or Apollo scientific) and used as such, provided that adequate checks by NMR analysis had confirmed the claimed purity. When needed, solvents were purified and dried following standard procedures. THF was dried by distillation over sodium/benzophenone prior to use. Toluene and xylene, when used anhydrous, were either dried over 4 Å molecular sieves previously activated overnight at 300 °C under vacuum or freshly dried by distillation over CaH₂. Anhydrous solvents like DMF purchased from Sigma Aldrich were used as received. Air- and moisture- sensitive materials were stored and handled under an atmosphere of argon. Reactions were carried out under an atmosphere of argon when needed. *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes, Aldrich) was used as a solution in hexanes and its concentration was determined following the Wittig-Harborth double titration method ((total base) - (residual base after reaction with 1,2-dibromoethane)).^[598,599] Reaction progress was monitored by using thin-layer chromatography (TLC) with precoated silica on aluminium foils (0.25 mm thickness, Merck silica-gel (60-F₂₅₄)). Chromatograms were visualized by fluorescence quenching with UV light at 254 nm or by staining using potassium permanganate. Flash column chromatography was performed on VWR silica gel (40– 63 μm) using the indicated solvents, the solvent systems being indicated in v/v. Spectroscopic NMR and MS data were obtained using chromatographically homogeneous samples. ¹H NMR (400 or 500 MHz), ²⁹Si (80 or 99 MHz), ¹⁹F NMR (376 or 472 MHz) and ¹³C NMR (101 or 126 MHz) spectra were recorded on Bruker Avance III HD 400 and 500 MHz instruments respectively in CDCl₃ or CD₃CN. All chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) and are referenced to residual solvent peaks in ¹H and ¹³C NMR experiments. Internal references of δ_H 7.26 and δ_C 77.16 were used for CDCl₃, and δ_H 1.94 and δ_C 1.32 or δ_C 118.26 were used for CD₃CN.^[600] ²⁹Si, ¹⁹F, ³¹P NMR spectra were referenced using the unified scale (derived from the ¹H spectrum) in agreement with IUPAC recommendations, and values were expressed against TMS, CCl₄, and 85% H₃PO_{4(aq)} respectively.^[601] Multiplicities are abbreviated as br s (broad singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), pentet (p), septet (se), octet (o), m (multiplet), td (triplet of doublets), dd (doublet of doublets). Coupling constants were quoted in Hz (*J*). Multiplicities for ¹³C-resonance were recorded thanks to DEPT or APT experiments and are abbreviated C_q singlet (quaternary carbon), CH doublet, CH₂ triplet and CH₃ quartet. C_{q,arom.} and CH_{arom.} are standing for quaternary aromatic carbons and aromatic methines. Spectra were processed with the program MestReNova (Version 14.2, Mestrelab). All GC-MS data were recorded on a GC-MS-7820A/5977E MSD from Agilent. Infra-red spectra were recorded using a Perkin Elmer's Spectrum one™ spectrometer (ATR). Wavelengths (ν) are reported in cm⁻¹. Mass spectra were obtained using an Agilent 7820A spectrometer (mass sensitive detector: 5977E) using electrospray ionization (ESI at 70 eV). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a TOF mass analyzer under ESI in positive ionization mode detection by the analytical facility at the Université de Strasbourg. Optical rotations were recorded on an Anton Paar MCP-200 automatic polarimeter at 589 nm and reported as follows: [α]_D²⁰, concentration (*c* in g/100 mL), and solvent. Melting points were recorded on a Büchi Melting Point M-560. Purified compounds were further dried under high vacuum (0.1–0.2 mbar). Yields refer to purified and spectroscopically pure compounds.

Isomerization reactions were performed in a quartz NMR tube utilizing a UV-LED by Kessil (PR160L, 40 W, 100% light intensity, 390 nm) placed from a distance of 6 cm. Reactions under Blue LED irradiation were conducted by using 2 blue LEDs by Kessil (A160WE, 40 W, 100% light intensity, 450 nm) placed from a distance of 2 cm from Biotage vials with stirring and fans used to maintain a reaction temperature of < 30 °C. Reaction vials, lamps, stir plates, and fans were all placed in an aluminium-coated cardboard box for the duration of the reaction to avoid undesired UV light leakage.

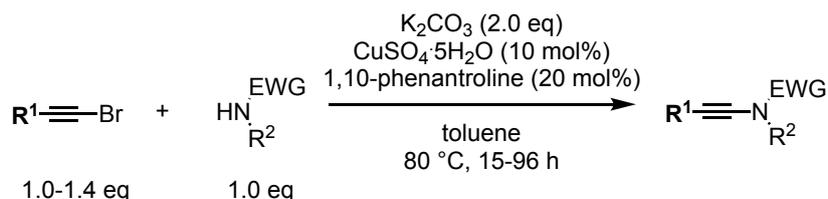
UV-VIS spectroscopy measurements were carried out on double-beam Perkin Elmer UV/VIS Lambda 365 Spectrophotometer. Its measuring wavelength range was 200 to 1100 nm and scanning speed was 480 nm/min ($\lambda_{\text{lamp}} = 380 \text{ nm}$). Absorption measurements were realized in quartz cuvettes with optic pathway length of 1 cm. All the spectroscopic experiments were carried out in HPLC Grade CHCl_3 .

Experimental Section:

I. Synthesis of Ynamides:

General procedures for the synthesis of ynamides:

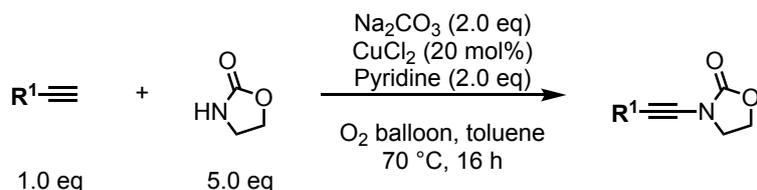
General procedure I: Copper-catalyzed alkynylation of nitrogen nucleophiles with bromoalkynes



Following Hsung's procedure,^[602] a 30-mL sealed tube was charged with the nitrogen nucleophile (1.0 eq.), potassium carbonate (2.0 eq.), CuSO₄·5H₂O (10 mol%), 1,10-phenanthroline (20 mol%) under Ar. The tube was fitted with a rubber septum, evacuated under high vacuum and backfilled with argon three times. Dry and degassed toluene (1 M) and alkynyl bromide (1.0-1.5 eq.) were added, the rubber septum was replaced by a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 80 °C for 15-96 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, filtered over a plug of celite (washed with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel.

Modified General procedure I: for the coupling of bromoalkynes and *N*Moc-protected amines, K₃PO₄ (2.0 eq.) was the base of choice.^[603]

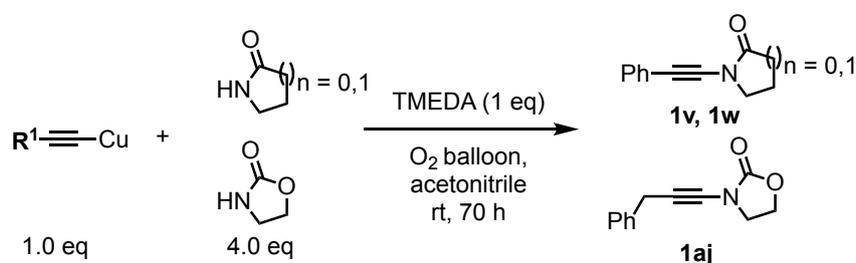
General procedure II: Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Amidation of Terminal Alkynes



Following Stahl's procedure,^[604] to a oven-dried 250 mL three-neck round-bottomed flask were added CuCl₂ (20 mol%), 2-oxazolidinone (5.0 eq) and Na₂CO₃ (2.0 eq). The reaction flask was evacuated and backfilled with oxygen. A solution of pyridine (2.0 eq) in dry toluene (0.1 M) was added. A balloon filled with oxygen was connected to the flask and the reaction was heated at 70 °C. After 15 minutes, a solution of the alkyne (1.0 eq) in dry toluene (0.1 M) was added over 4 hours by using a syringe-pump. After the addition, the green to blue mixture was allowed to stir at 70 °C for additional 12 hours and then was cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel.

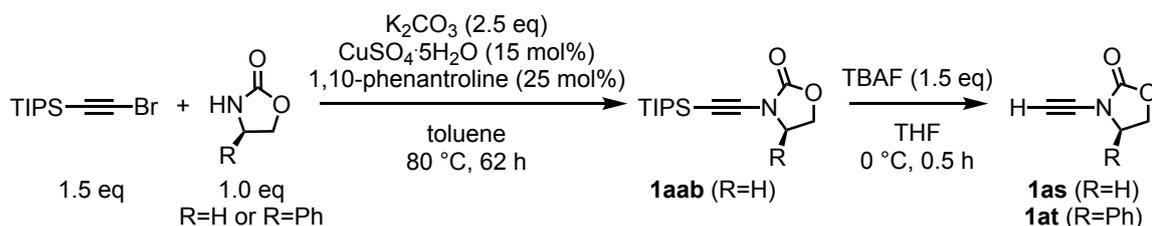
Modified General procedure II:^[605] for the coupling of terminal alkynes and *N*Phthalimide-protected amines, cupric acetate (20 mol%) was the catalyst of choice³. Molecular Sieve (1 g for 2 g imide) was also added in the reaction mixture. All the reagents except the terminal alkyne were heated up at 70 °C during 1.5 h until the mixture went milky blue. Then the reaction is followed as usual by the addition of the terminal alkyne by syringe pump over 4 hours. After additional stirring at 70 °C for 16 h, the reaction mixture was directly filtered warm through a glass frit and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in diethyl ether (50 mL) and washed with sat. NH₄Cl (50 mL). The aqueous phase was washed twice with 50 mL ether. Then, the layers were separated, and the combined organics were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated to dryness to give an off-white solid which was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure III: Oxidative alkylation of 2-oxazolidinone, 1-(phenylethynyl)azetid-2-one and 2-pyrrolidone with alkynylcopper reagents^[606]



A 25 mL round bottom flask was successively charged with amide (4.0 eq), the alkynylcopper reagent (1 eq) and acetonitrile (0.5 M). The resulting bright yellow slurry was then treated with *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (1 eq) and the milky green-blue reaction mixture was vigorously stirred at room temperature and under an atmosphere of oxygen (balloon). After complete disappearance of the alkynylcopper reagent (complete dissolution to a deep blue homogeneous reaction mixture: typically 60 h), the crude reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue was finally purified by flash chromatography over silica gel to afford the desired ynamide.

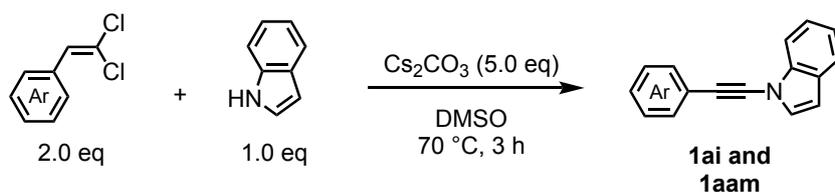
General procedure IV: Copper catalyzed coupling of amides and 1-bromo-2-triisopropyl silylacetylene and deprotection step leading to terminal ynamides^[607]



Synthesis of TIPS-substituted ynamides: Following the slightly modified method by Hsung for copper-catalyzed coupling of amides and 1-bromo-2-triisopropylsilylacetylene¹, a oven-dried 30-mL sealed tube was charged with (*R*)-4-phenyloxazolidin-2-one or 2-oxazolidinone (1.0 eq), potassium carbonate (2.5 eq), CuSO₄·5H₂O (0.15 eq), 1,10-phenanthroline (0.3 eq). The tube was fitted with a rubber septum, evacuated under high vacuum and backfilled with argon three times. Dry and degassed toluene (20 mL) and (bromoethynyl)triisopropylsilane (1.5 eq) were added, the rubber septum was replaced by a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 80 °C for 62 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, filtered over a plug of celite (eluted with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel.

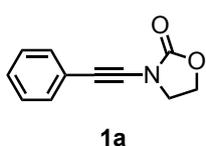
Deprotection of TIPS-substituted Ynamides: To a stirred solution of the appropriate TIPS-substituted ynamide (1.0 equiv, 0.2 M in THF) cooled to 0 °C was added a solution of TBAF (1.5 equiv, 1.0 M in THF). After 0.5 h stirring at 0 °C, the brown reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then quenched with sat. aq. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organics were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by flash column chromatography over silica gel.

General procedure V: One-step approach to ynamides from dichloro olefins under action of a base:



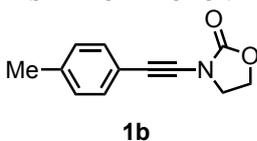
Following Zhao's procedure:^[608] To an oven-dried sealed tube equipped with a magnetic stir bar was added 1*H*-indole (1.0 eq), Cs₂CO₃ (5.0 eq), (2,2-dichlorovinyl)benzene (2.0 eq) in DMSO (20 mL) at 70 °C for 3 hours. Upon the reaction completion, the reaction mixture was quenched by adding 100 mL of water and extracted three times with 50 mL dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, then dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel.

3-(Phenylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 888329-88-2] (1a): Prepared following the



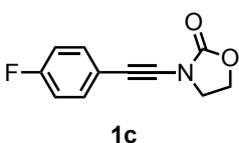
GP1 from (bromoethynyl)benzene (23.0 mmol, 4.16 g, 1.1 eq). Reaction time: 64 h. **TLC:** Rf: 0.30 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded a pale yellow solid. The resulting solid was washed with pentane over a frit to give the title compound (2.80 g, 14.96 mmol) as a colorless solid. 78 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.0, 131.8, 128.5, 128.4, 122.3, 79.1, 71.4, 63.2, 47.2. Characterization data are consistent with the literature.

3-(*p*-Tolyethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1221282-84-3] (1b): Prepared following the



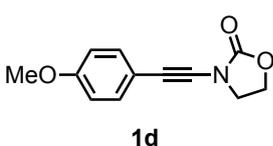
the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-4-methylbenzene (11.28 mmol, 2.20 g, 1.1 eq). Reaction time: 63 h. **TLC:** Rf: 0.29 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded a pale yellow solid. The resulting solid was washed with pentane over a frit to give the title compound (1.47 g, 7.31 mmol) as a colorless solid. 72 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 4.51 – 4.46 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((4-Fluorophenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1311313-26-4] (1c): Prepared



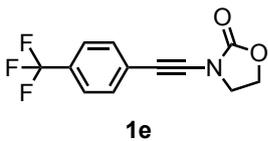
following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-4-fluorobenzene (7.89 mmol, 1.57 g, 1.0 eq). Reaction time: 18 h. **TLC:** Rf: 0.18 (Pentane/EtOAc 8:2). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (0.75 g, 3.66 mmol) as a colorless solid. 46 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.52 – 4.47 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 2H). Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1007597-79-6] (1d): Prepared



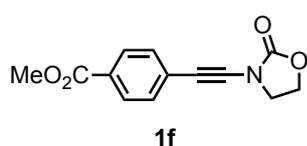
following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-4-methoxybenzene (10.14 mmol, 2.14 g, 1.0 eq). Reaction time: 15 h. **TLC:** Rf: 0.25 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (0.75 g, 3.66 mmol) as a colorless solid. 31 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.48 – 4.43 (m, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((4-(Trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1375467-21-2] (1e):



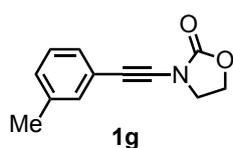
Prepared following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (5.94 mmol, 1.48 g, 1.0 eq). Reaction time: 63 h. **TLC:** Rf: 0.30 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (0.64 g, 2.52 mmol) as a colorless solid. 42 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.55 – 4.49 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H). Characterization data are consistent with those of the literature.

Methyl 4-((2-oxooxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate [CAS Number: 1295561-57-7] (1f):



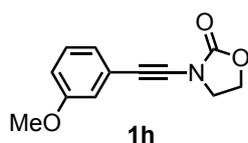
Prepared following the **GP1** from methyl 4-(bromoethynyl)benzoate (5.73 mmol, 1.37 g, 1.2 eq). Reaction time: 36 h. **TLC:** Rf: 0.48 (Pentane/EtOAc 1:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (0.144 g, 0.59 mmol) as a pale yellow solid. 12 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H). Characterization data are consistent with those of the literature.

3-(*m*-Tolylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1221282-86-5] (1g):



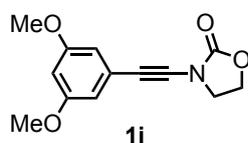
Prepared following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-3-methylbenzene (8.20 mmol, 1.60 g, 1.1 eq). Reaction time: 15 h. **TLC:** Rf: 0.42 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (0.144 g, 0.59 mmol) as a colorless solid. 77 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((3-Methoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1375467-22-3] (1h):



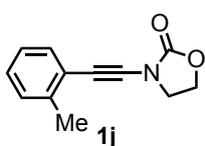
Prepared following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-3-methoxybenzene (16.58 mmol, 3.50 g, 1.1 eq). Reaction time: 63 h. **TLC:** Rf: 0.41 (Pentane/EtOAc 1:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane pentane/ethyl acetate = 1:1) afforded the title compound (2.80 g, 12.89 mmol) as a colorless solid. 85 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 6.86 – 6.83 (m, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 2.1 Hz, 2H), 3.97 (td, *J* = 8.0, 6.9, 2.1 Hz, 2H), 3.77 – 3.77 (m, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 159.4, 156.0, 129.4, 124.0, 123.2, 116.3, 114.8, 78.9, 71.2, 63.2, 63.2, 55.3, 47.1. Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1638645-71-2] (1i):



Prepared following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-3,5-dimethoxybenzene (11.87 mmol, 2.86 g, 1.1 eq). Reaction time: 66 h. **TLC:** Rf: 0.23 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (2.36 g, 9.54 mmol) as a pale yellow solid. 88 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, *H*_{arom.}, 2H), 6.42 (t, *J* = 2.3 Hz, *H*_{arom.}, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 6H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160.6, 123.6, 109.3, 101.8, 78.7, 71.5, 63.2, 55.6, 47.2. Characterization data are consistent with those of the literature.

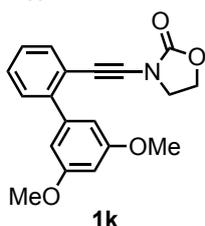
3-(*o*-Tolylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1370731-10-4] (1j): Prepared following the



GP1 from 1-(bromoethynyl)-3-methylbenzene (9.48 mmol, 1.85 g, 1.2 eq). Reaction time: 15 h. **TLC:** Rf: 0.36 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 1:1). The resulting solid was washed with pentane over a frit to give the title compound (1.16 g, 5.76 mmol) as a colorless solid.

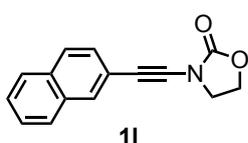
73 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 2H), 4.09 – 3.90 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((3',5'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)oxazolidin-2-one (1k): Prepared following the



GP2 from 2-(bromoethynyl)-3',5'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (8.31 mmol, 1.98 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.25 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1). The title compound (2.20 g, 6.80 mmol) was isolated as a pale orange foam. 82 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.55 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.48 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.85 – 3.81 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160.5, 155.7, 143.7, 142.6, 133.0, 129.4, 128.4, 127.4, 120.7, 107.5, 100.0, 82.0, 71.2, 63.1, 55.6, 46.9.

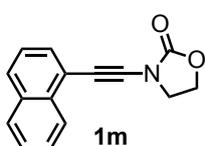
3-(Naphthalen-2-ylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1356545-30-6] (1l): Prepared



following the **GP1** from 2-(bromoethynyl)naphthalene (6.50 mmol, 1.50 g, 1.2 eq). Reaction time: 16 h. **TLC:** Rf: 0.19 (Petroleum ether/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from petroleum ether/ethyl acetate = 8:2 to 1:1) afforded the

title compound (228 mg, 0.96 mmol) as pale orange crystals. 18 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.98 – 7.95 (m, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 3H), 7.51 – 7.46 (m, 3H), 4.54 – 4.49 (m, 2H), 4.08 – 4.04 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.0, 133.1, 132.9, 131.5, 128.5, 128.1, 127.9, 127.9, 126.8, 126.7, 119.6, 79.3, 71.9, 63.2, 47.2. Characterization data are consistent with those of the literature.

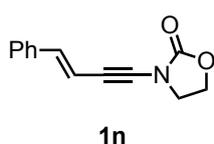
3-(Naphthalen-1-ylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1375467-23-4] (1m): Prepared



following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)naphthalene (8.29 mmol, 0.72 g, 1.0 eq). Reaction time: 38 h. **TLC:** Rf: 0.30 (Petroleum ether/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate 1/1) afforded the title compound (1.67 g,

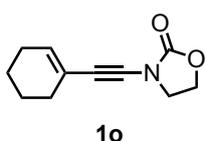
7.04 mmol) as a pale yellow solid. 85 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8.34 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 2H). Characterization data are consistent with those of the literature.

(E)-3-(4-Phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1221282-91-2] (1n):



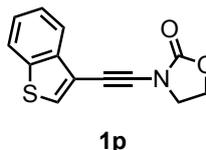
Prepared following the **GP1** from (E)-(4-bromobut-1-en-3-yn-1-yl)benzene (3.82 mmol, 0.79 g, 1.1 eq). Reaction time: 62 h. **TLC:** Rf: 0.24 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane/ethyl acetate = 9:1 to 2:1) afforded the title compound (158 mg, 0.74 mmol) as a yellow solid. 19 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.39 – 7.26 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 2H). Characterization data are consistent with those of the literature.

3-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1375467-25-6] (1o):



Prepared following the **GP2** from 1-ethynylcyclohex-1-ene (7.55 mmol, 0.80 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.33 (Petroleum ether/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane/ethyl acetate = 3:1 to 2:1) afforded the title compound (1.02 g, 5.33 mmol) as pale orange crystals. 71 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.11 – 6.08 (m, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 4H), 1.64 – 1.52 (m, 4H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.2, 135.5, 119.6, 76.6, 72.8, 63.0, 47.2, 29.5, 25.8, 22.4, 21.5. Characterization data are consistent with those of the literature.

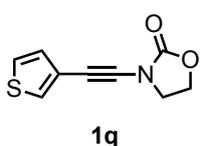
3-(Benzo[*b*]thiophen-3-ylethynyl)oxazolidin-2-one (1p):



Prepared following the **GP2** from 3-ethynylbenzo[*b*]thiophene (5.18 mmol, 0.82 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.37 (Dichloromethane). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from dichloromethane to dichloromethane/MeOH= 100:1) afforded the title compound (0.72 g, 2.95 mmol) as a colorless solid. 57 % yield.

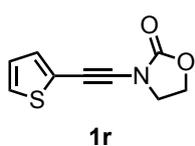
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 2H), 4.08 – 4.02 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.0, 139.2, 138.8, 130.4, 125.2, 124.9, 123.1, 122.7, 117.2, 81.3, 65.2, 63.2, 47.2. **IR: ν (cm⁻¹)** 2920, 2252, 1766, 1476, 1434, 1401, 1296, 1113, 1036. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₉NNaO₂S: 266.0246, found: 266.0229. **Mp:** 77-78 °C.

3-(Thiophen-3-ylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1375467-24-5] (1q):



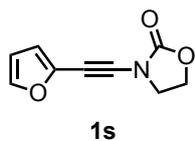
Prepared following the **GP2** from 3-ethynylthiophene (9.25 mmol, 1.0 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.35 (Dichloromethane). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from dichloromethane to dichloromethane/MeOH= 100:1) afforded the title compound (1.33 g, 6.88 mmol) as a colorless solid. 74 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.46 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.1, 130.2, 129.3, 125.4, 121.0, 78.5, 66.5, 63.2, 47.1. Characterization data are consistent with those of the literature.

3-(Thiophen-2-ylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1821029-54-2] (1r): Prepared



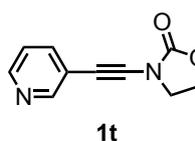
following the **GP2** from 2-ethynylthiophene (9.25 mmol, 1.0 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.38 (Dichloromethane). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from dichloromethane to dichloromethane/MeOH=100:1) afforded the title compound (1.05 g, 5.43 mmol) as a pale yellow solid. 59 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.28 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.9, 133.3, 128.1, 127.1, 122.1, 82.5, 64.8, 63.3, 47.1. Characterization data are consistent with those of the literature.

3-(Furan-2-ylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1221282-95-6] (1s):

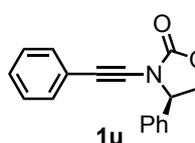


Prepared following the **GP2** from 2-ethynylfuran (9.24 mmol, 0.85 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.28 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 7:3) afforded the title compound (0.65 g, 3.67 mmol) as a pale yellow solid. 40 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.39 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 2H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.8, 144.3, 136.2, 117.3, 111.2, 83.1, 63.4, 62.1, 46.9. Characterization data are consistent with those of the literature.

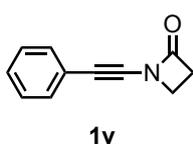
3-(Pyridin-3-ylethynyl)oxazolidin-2-one (1t): Prepared following the **GP2** from 3-ethynylpyridine (9.69 mmol, 1.0 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.09 (Pentane/EtOAc 1:1, silica). Purification by flash column chromatography over alumina (Pentane/EtOAc 1:1) afforded the title compound (0.27 g, 1.43 mmol) as a colorless solid. 15 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 2H), 4.05 – 4.00 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.8, 152.2, 148.7, 138.6, 123.1, 119.6, 82.1, 68.4, 63.3, 47.0. **IR: ν (cm⁻¹)** 3028, 2264, 2245, 1760, 1406, 1423, 1210, 1099; **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₀H₉N₂O₂: 189.0659, found: 189.0658; **Mp:** 124-125 °C.



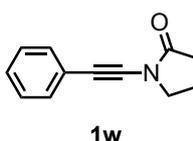
(R)-4-Phenyl-3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 425605-13-6] (1u): Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (11.0 mmol, 1.99 g, 1.1 eq). **TLC:** Rf: 0.44 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica (gradient from pentane to pentane/EtOAc 2:1) afforded the title compound (0.27 g, 1.43 mmol) as a colorless solid. 73 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.49 – 7.39 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 5H), 5.14 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 1H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.7, 136.2, 131.6, 129.7, 129.5, 128.3, 128.2, 127.0, 122.3, 78.1, 73.0, 70.9, 62.4. Characterization data are consistent with those of the literature.



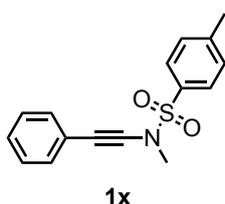
1-(Phenylethynyl)azetidin-2-one [CAS Number: 950747-29-2] (1v): Prepared following the **GP3** from (phenylethynyl)copper (3.52 mmol, 0.58 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.29 (Pentane/EtOAc 8:2). Purification by flash column chromatography over silica (Pentane/EtOAc 8:2) afforded the title compound (0.103 g, 0.60 mmol) as a colorless solid. 17 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 3H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H). Characterization data are consistent with those of the literature.



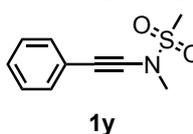
1-(Phenylethynyl)pyrrolidin-2-one [CAS Number: 683246-77-7] (1w): Prepared following the **GP3** from (phenylethynyl)copper (6.07 mmol, 1.0 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.19 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica (gradient from Pentane/EtOAc 8:2 to 7:3) afforded the title compound (0.268 g, 1.45 mmol) as a colorless solid. 24 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 3H), 3.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H). Characterization data are consistent with those of the literature.



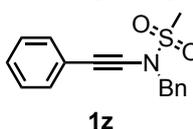
N,4-Dimethyl-N-(phenylethynyl)benzenesulfonamide [CAS Number: 1005500-77-5] (1x): Prepared following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)benzene (8.42 mmol, 1.52 g, 1.2 eq). Reaction time: 86 h. **TLC:** Rf: 0.30 (Pentane/EtOAc 20:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 10:1) afforded the title compound (1.46 g, 5.12 mmol) as a colorless solid. 73 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 144.9, 133.4, 131.6, 130.0, 128.4, 128.03, 128.00, 122.9, 84.1, 69.2, 39.5, 21.8. Characterization data are consistent with those of the literature.



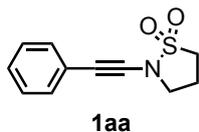
N-Methyl-N-(phenylethynyl)methanesulfonamide [CAS Number: 1333483-14-9] (1y): Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (13.26 mmol, 2.40 g, 1.0 eq). Reaction time: 70 h. Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (0.76 g, 3.61 mmol) as a pale yellow solid. 28 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (s, 3H). Characterization data are consistent with those of the literature.



N-Benzyl-N-(phenylethynyl)methanesulfonamide [CAS Number: 683246-90-4] (1z): Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (11.05 mmol, 2.0 g, 1.2 eq). Reaction time: 89 h. **TLC:** Rf: 0.29 (Pentane/EtOAc 7:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (2.29 g, 8.02 mmol) as a pale brown solid. 87 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 2.94 (s, 3H). Characterization data are consistent with those of the literature.

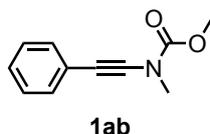


2-(Phenylethynyl)isothiazolidine 1,1-dioxide (1aa): Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (3.83 mmol, 0.69 g, 1.2 eq). Reaction time: 64 h.



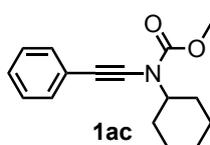
TLC: R_f: 0.21 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (0.44 g, 1.97 mmol) as a pale orange solid. 62 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 3H), 3.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 131.7, 128.4, 128.1, 122.7, 79.0, 71.5, 49.9, 46.3, 19.5. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2238, 1331, 1271, 1144, 1121, 1021. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₁H₁₁NNaO₂S: 244.0403, found: 244.0405. **Mp:** 59–60 °C.

Methyl methyl(phenylethynyl)carbamate [CAS Number: 2413990-48-2] (1ab): Prepared



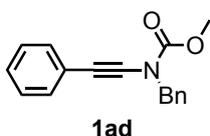
following the modified **GP1** from (bromoethynyl)benzene (19.35 mmol, 3.50 g, 1.2 eq) with K₃PO₄ as the base. Reaction time: 63 h. **TLC:** R_f: 0.32 (Pentane/EtOAc 95:5). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 95:5) afforded the title compound (0.44 g, 1.97 mmol) as a pale orange solid. 79 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.0, 131.3, 128.3, 127.7, 123.2, 84.0, 69.5, 54.2, 38.1. Characterization data are consistent with those of the literature.

Methyl cyclohexyl(phenylethynyl)carbamate [CAS Number: 609769-60-0] (1ac): Prepared



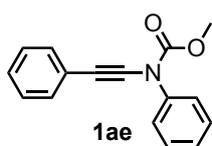
following the modified **GP1** from (bromoethynyl)benzene (20.99 mmol, 3.80 g, 1.2 eq) with K₃PO₄ as the base. Reaction time: 63 h. **TLC:** R_f: 0.27 (Pentane/EtOAc 50:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 50:1) afforded the title compound (1.46 g, 5.67 mmol) as a dark orange oil. 32 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 4.01 (ddt, *J* = 12.1, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.95 – 1.82 (m, 4H), 1.65 (qd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 3H), 1.40 (qt, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.16 (qt, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.5, 131.1, 128.2, 127.4, 123.5, 80.7, 72.3, 56.6, 53.9, 30.6, 25.4, 25.2. Characterization data are consistent with those of the literature.

Methyl phenethyl(phenylethynyl)carbamate [CAS Number: 683246-67-5] (1ad): Prepared



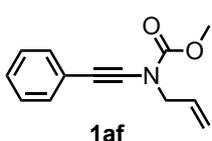
following the modified **GP1** from (bromoethynyl)benzene (20.99 mmol, 3.80 g, 1.2 eq) with K₃PO₄ as the base. Reaction time: 63 h. **TLC:** R_f: 0.35 (Pentane/EtOAc 95:5). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 95:5) afforded the title compound (3.80 g, 14.32 mmol) as an orange oil. 82 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 5H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.7, 136.0, 131.2, 128.63, 128.57, 128.3, 128.2, 127.6, 123.1, 83.1, 71.2, 54.2, 54.1. Characterization data are consistent with those of the literature.

Methyl phenyl(phenylethynyl)carbamate [CAS Number: 32907-85-0] (1ae): Prepared



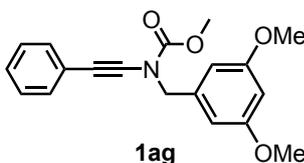
following the modified **GP1** from (bromoethynyl)benzene (29.16 mmol, 5.28 g, 1.4 eq) with K_3PO_4 as the base. Reaction time: 18 h. **TLC:** Rf: 0.35 (Pentane/EtOAc 20:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 95:5) afforded the title compound (1.0 g, 3.98 mmol) as an orange oil. 19 % yield. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 3.93 (s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 154.8, 139.6, 131.5, 129.1, 128.3, 127.9, 127.1, 124.7, 122.9, 82.9, 70.2, 54.4. Characterization data are consistent with those of the literature.

Methyl allyl(phenylethynyl)carbamate (1af): Prepared following the modified **GP1** from



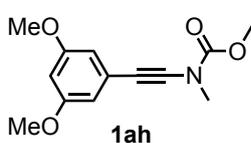
(bromoethynyl)benzene (21.83 mmol, 3.95 g, 1.2 eq) with K_3PO_4 as the base. Reaction time: 67 h. **TLC:** Rf: 0.29 (Pentane/EtOAc 96:4). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 96:4) afforded the title compound (2.74 g, 12.73 mmol) as a tan oil. 70 % yield. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 3H), 5.92 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.1$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.16 (dt, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 155.5, 131.6, 131.2, 128.3, 127.6, 123.2, 118.7, 82.8, 70.7, 54.1, 52.8. **IR: ν (cm^{-1})** 2956, 2258, 2237, 1724, 1442, 1391, 1300, 1241, 1143. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{13}H_{13}NNaO_2$: 238.0838, found: 238.0844.

Methyl ((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)(methyl)carbamate (1ag): Prepared following the



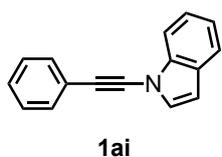
modified **GP1** from (bromoethynyl)benzene (16.50 mmol, 2.99 g, 1.2 eq) with K_3PO_4 as the base. Reaction time: 66 h. **TLC:** Rf: 0.27 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (3.89 g, 11.96 mmol) as an orange oil. 87 % yield. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 7.39 – 7.34 (m 2H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 6.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.44 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 6H). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 160.99, 155.65, 138.24, 131.22, 128.29, 127.64, 123.15, 106.33, 100.11, 83.17, 71.37, 55.38, 54.27, 54.17.

Methyl ((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)(methyl)carbamate (1ah): Prepared following the

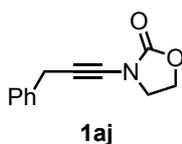


modified **GP1** from 1-(bromoethynyl)-3,5-dimethoxybenzene (6.22 mmol, 1.5 g, 1.1 eq) with K_3PO_4 as the base. Reaction time: 60 h. Purification by flash column chromatography over silica gel afforded the title compound (0.95 g, 3.81 mmol) as a pale yellow solid. 67 % yield. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 6.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.40 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.26 (s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 160.66, 156.05, 124.57, 109.11, 101.20, 55.54, 54.32, 38.13. (missing of 2 signals of the triple bond).

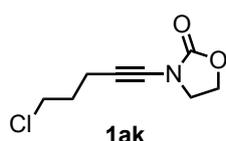
1-(Phenylethynyl)-1H-indole [CAS Number: 1432655-32-7] (1ai): Prepared following the **GP5** from (2,2-dichlorovinyl)benzene (2.26 g, 13.06 mmol, 2.0 eq). **TLC:** Rf: 0.23 (Petroleum ether). Purification by flash column chromatography over silica gel (petroleum ether) afforded the title compound (0.85 g, 3.92 mmol) as a colorless solid. 60 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1H). Characterization data are consistent with those of the literature.



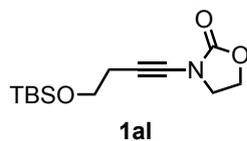
3-(3-Phenylprop-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one (1aj): Prepared following the modified **GP3** from (3-phenylprop-1-yn-1-yl)copper (6.44 mmol, 1.15 g, 1.0 eq) Reaction time: 87 h. **TLC:** Rf: 0.23 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (0.44 g, 2.19 mmol) as an orange solid. 34 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H). Characterization data are consistent with those of the literature.



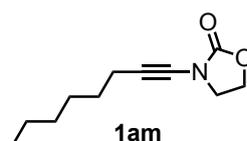
3-(5-Chloropent-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one (1ak): Prepared following the **GP2** from 5-chloropent-1-yne (7.80 mmol, 0.80 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.24 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (0.52 g, 2.77 mmol) as a colorless oil. 36 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.45 – 4.39 (m, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 156.7, 71.1, 69.5, 63.0, 47.1, 43.8, 31.5, 16.1. Characterization data are consistent with those of the literature.



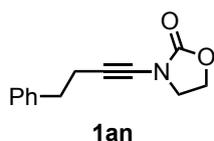
3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 888330-01-6] (1al): Prepared following the **GP2** from (but-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (10.80 mmol, 2.0 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.23 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (0.96 g, 3.56 mmol) as a light yellow oil. 33 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.44 – 4.38 (m, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 156.6, 71.1, 68.4, 62.9, 62.1, 47.1, 26.0, 22.9, 18.5, -5.1. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)** δ(ppm) 19.84. Characterization data are consistent with those of the literature.



3-(Oct-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 888329-96-2] (1am): Prepared following the **GP1** from 1-bromooct-1-yne (4.23 mmol, 0.80 g, 1.1 eq). **TLC:** Rf: 0.31 (Pentane/EtOAc 8:2). Reaction time: 78 h. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 8:2) afforded the title compound (0.49 g, 2.50 mmol) as a colorless oil. 65 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.45 – 4.37 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 3H), 1.42 – 1.24 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 156.8, 71.4, 70.1, 62.9, 47.2, 31.5, 28.9, 28.7, 22.7, 18.6, 14.2. Characterization data are consistent with those of the literature.



3-(4-Phenylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 849093-07-8] (1an): Prepared

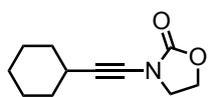


1an

following the **GP1** from (4-bromobut-3-yn-1-yl)benzene (28.70 mmol, 6.0 g, 1.2 eq). Reaction time: 66 h. **TLC:** Rf: 0.35 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded a yellow solid. The resulting solid was washed with pentane over a frit to give the title compound (4.0 g, 21.65 mmol) as a colorless solid.

78 % yield. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 4.43 – 4.38 (m, 2H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 7.6$, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.7, 140.7, 128.6, 128.5, 126.5, 70.9, 70.7, 62.9, 47.1, 35.3, 20.8. Characterization data are consistent with those of the literature.

3-(Cyclohexylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1174523-94-4] (1ao): Prepared

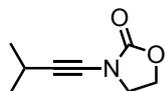


1ao

following the **GP1** from (bromoethynyl)cyclohexane (13.36 mmol, 2.50 g, 1.0 eq). Reaction time: 62 h. **TLC:** Rf: 0.20 (Pentane/EtOAc 5:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded a yellow solid. The resulting solid

was washed with pentane over a frit to give the title compound (1.88 g, 9.73 mmol) as a yellow oil. 73 % yield. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.43 – 4.37 (m, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 2.48 (tt, $J = 9.4$, 3.8 Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.56 – 1.37 (m, 3H), 1.35 – 1.23 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.6, 75.2, 70.4, 62.8, 47.3, 32.9, 28.9, 25.9, 25.0. Characterization data are consistent with those of the literature.

3-(3-Methylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1622424-38-7] (1ap): Prepared

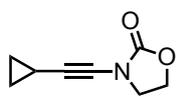


1ap

following the **GP2** from 3-methylbut-1-yne (7.34 mmol, 0.5 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.24 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (0.40 g, 2.61 mmol) as a colorless solid. 36 % yield. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.44

– 4.37 (m, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 2.69 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.6, 76.5, 69.7, 62.9, 47.3, 23.2, 20.5. Characterization data are consistent with those of the literature.

3-(Cyclopropylethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1232977-08-0] (1aq): Prepared

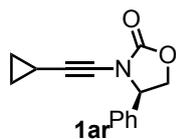


1aq

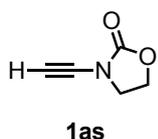
following the **GP1** from (bromoethynyl)cyclopropane (11.72 mmol, 1.70 g, 1.0 eq). Reaction time: 72 h. **TLC:** Rf: 0.23 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (1.05 g, 6.95 mmol) as a colorless solid. 59 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.42 – 4.36 (m, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 1.34 (tt, $J = 8.1$, 4.9 Hz, 1H), 0.84 – 0.78 (m, 2H), 0.74 – 0.69 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.8, 75.3, 65.7, 62.9, 48.4, 8.8, -0.7. Characterization data are consistent with those of the literature.

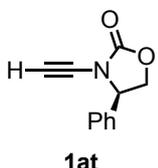
(R)-3-(Cyclopropylethynyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (1ar): Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)cyclopropane (17.24 mmol, 2.50 g, 1.2 eq). Reaction time: 72 h. **TLC:** R_f: 0.27 (Pentane/EtOAc 8:2). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 8:2) afforded the title compound (1.60 g, 7.04 mmol) as a colorless solid. 41 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (dt, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 1.19 (tt, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 0.70 – 0.67 (m, 2H), 0.56 (dddd, *J* = 9.2, 4.9, 3.5, 1.1 Hz, 1H), 0.51 – 0.46 (m, 1H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.6, 136.6, 129.4, 129.3, 126.9, 77.0, 70.6, 64.5, 62.2, 8.87, 8.84, -0.8. **IR: ν (cm⁻¹)** 3011, 2920, 2262, 1769, 1420, 1332, 1197, 1178, 1078. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₄H₁₃NNaO₂: 250.0838, found: 250.0830. **Mp:** 105-106 °C. **Specific rotation** [α₅₈₉] = -221.88 (20 °C, 1.00 g/100 mL, CH₂Cl₂).



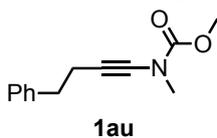
3-Ethynyloxazolidin-2-one [CAS Number: 660866-29-5] (1as): Prepared following the **GP4** starting from (bromoethynyl)triisopropylsilane (4.21 mmol, 1.1 g, 1.5 eq). **TLC:** R_f: 0.31 (Pentane/diethyl ether 1:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from Pentane/diethyl ether = 5:1 to 1:1) afforded **3-((Triisopropylsilyl)ethynyl)oxazolidin-2-one** (0.65 g, 2.43 mmol) as a light yellow solid. 87 % yield. The deprotection step with TBAF afforded the title compound (0.19 g, 1.71 mmol) after purification over silica (diethyl ether, **TLC:** R_f: 0.41 (diethyl ether)) as a pale orange solid. 70 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.48 – 4.43 (m, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 2.86 (s, 1H). Characterization data are consistent with those of the literature.



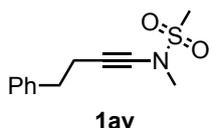
(R)-3-Ethynyl-4-phenyloxazolidin-2-one [CAS Number: 503590-46-3] (1at): Prepared following the **GP4** starting from (bromoethynyl)triisopropylsilane (16.23 mmol, 4.24 g, 1.5 eq). **TLC:** R_f: 0.40 (Pentane/ethyl acetate 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from Pentane/ethyl acetate = 8:2) afforded **(R)-4-Phenyl-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)oxazolidin-2-one** (3.60 g, 10.48 mmol) as a light yellow oil. 97 % yield. The deprotection step with TBAF afforded the title compound (1.14 g, 6.09 mmol) after purification over silica (Pentane/ethyl acetate = 8:2, **TLC:** R_f: 0.23 (Pentane/ethyl acetate = 8:2)) as a colorless solid. 70 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.0, 135.9, 129.8, 129.5, 126.9, 71.8, 71.0, 61.8, 61.4. **Specific rotation** [α₅₈₉] = -204.08 (20 °C, 0.355 g/100 mL, CH₂Cl₂).



Methyl methyl(4-phenylbut-1-yn-1-yl)carbamate (1au): Prepared following the **GP1** from (4-bromobut-3-yn-1-yl)benzene (7.32 mmol, 6.0 g, 1.3 eq). Reaction time: 72 h. **TLC:** R_f: 0.35 (Pentane/EtOAc 95:5). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 95:5) afforded the title compound (1.03 g, 4.74 mmol) as a colorless oil. 65 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.5, 140.9, 128.7, 128.5, 126.4, 75.8, 68.3, 54.1, 38.0, 35.6, 20.9. **IR: ν (cm⁻¹)** 2953, 2265, 1724, 1447, 1374, 1307, 1197, 1164. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₅NNaO₂: 240.0995, found: 240.1005. **Mp:** 31-32 °C.

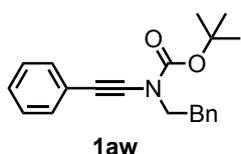


***N*-Methyl-*N*-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)methanesulfonamide [CAS Number: 1821320-90-4]**



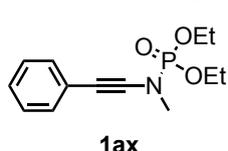
(1av): Prepared following the **GP1** from (4-bromobut-3-yn-1-yl)benzene (11.48 mmol, 2.40 g, 1.2 eq). Reaction time: 66 h. **TLC:** Rf: 0.35 (Pentane/EtOAc 7:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (2.29 g, 9.65 mmol) as a pale yellow oil. 84 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 140.7, 128.7, 128.5, 126.5, 75.2, 68.6, 39.2, 36.0, 35.3, 20.7. Characterization data are consistent with those of the literature.

***tert*-Butyl phenethyl(phenylethynyl)carbamate [CAS Number: 609769-61-1] (1aw):** Prepared



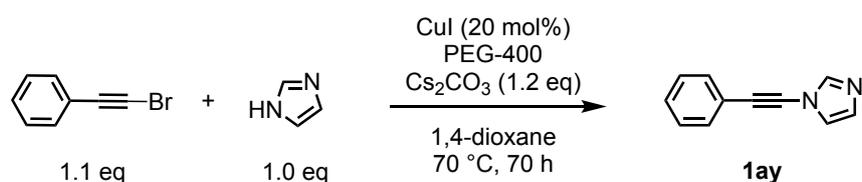
following the modified **GP1** from (bromoethynyl)benzene (3.16 mmol, 0.57 g, 1.3 eq) with K₃PO₄ as the base. Reaction time: 96 h. **TLC:** Rf: 0.46 (Pentane/EtOAc 85:15). Purification by flash column chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (0.38 g, 1.18 mmol) as a yellow oil. 49 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.43 – 7.21 (m, 10H), 4.66 (s, 2H), 1.53 (s, 9H). Characterization data are consistent with those of the literature.

Diethyl methyl(phenylethynyl)phosphoramidate [CAS Number: 1860814-92-1] (1ax):



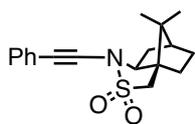
Prepared following the modified **GP1** from (bromoethynyl)benzene (21.56 mmol, 3.90 g, 1.1 eq) with K₃PO₄ as the base. Reaction time: 47 h at 95 °C. **TLC:** Rf: 0.45 (Pentane/EtOAc 3:7). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient from pentane to pentane/ethyl acetate = 3:7) afforded the title compound (1.58 g, 9.54 mmol) as a dark brown oil. 49 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 4.21 (dq, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 4H), 3.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.40 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 6H). Characterization data are consistent with those of the literature.

1-(Phenylethynyl)-1*H*-imidazole [CAS Number: 1046136-03-1] (1ay):



Prepared following Burley and Davies' procedure:^[609] A sealed tube was charged with Cs₂CO₃ (1.76 g, 5.40 mmol, 1.2 eq), CuI (197 mg, 1.04 mmol, 20 mol%), and 1*H*-imidazole (306 mg, 4.50 mmol, 1 eq) and backfilled with argon. Dry 1,4-dioxane (9 mL) was added followed by PEG 400 (900 mg) and the tube was heated at 70 °C for 45 minutes. Finally, (bromoethynyl)benzene (0.88 g, 5.00 mmol, 1.1 eq) in dry dioxane (5 mL) was added and the mixture was heated at 70 °C in an oil bath for 70 h. The reaction mixture was then diluted with diethyl ether (100 mL), filtered through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. **TLC:** Rf: 0.14 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (92 mg, 0.55 mmol) as a white solid. 12 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.82 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H). Characterization data are consistent with the literature.

(3aR,6S,7aS)-8,8-Dimethyl-1-(phenylethynyl)hexahydro-3H-3a,6-

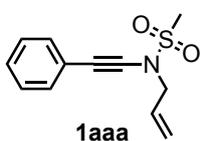


1az

methanobenzo[c]isothiazole 2,2-dioxide [CAS Number: 865081-97-6] (1az):

Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (25.0 mmol, 4.50 g, 1.2 eq). Reaction time: 68 h. **TLC:** Rf: 0.27 (Pentane/EtOAc 6:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 6:1) afforded the title compound (2.3 g, 7.29 mmol) as a pale yellow oil. 35 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 3.68 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.29 (dtd, *J* = 13.4, 4.0, 2.7 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.82 (dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.37 – 1.31 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 131.86, 128.31, 128.01, 122.81, 72.83, 67.37, 51.33, 49.97, 48.14, 44.56, 34.59, 31.76, 27.18, 20.36, 20.10. Characterization data are consistent with those of the literature.

N-Allyl-N-(phenylethynyl)methanesulfonamide [CAS Number: 1309862-01-8] (1aaa):

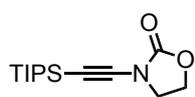


1aaa

Prepared following the **GP2** from phenylacetylene (2.08 mmol, 212 mg, 1.0 eq). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (200 mg, 0.85 mmol) as a yellow oil. 41 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 3H), 6.00 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.44 (dt, *J* = 16.7, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (dq, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 4.17 (dt, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 131.7, 131.0, 128.5, 128.2, 122.6, 120.8, 81.7, 71.3, 54.5, 39.1.

Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((Triisopropylsilyl)ethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 908295-16-9] (1aab):

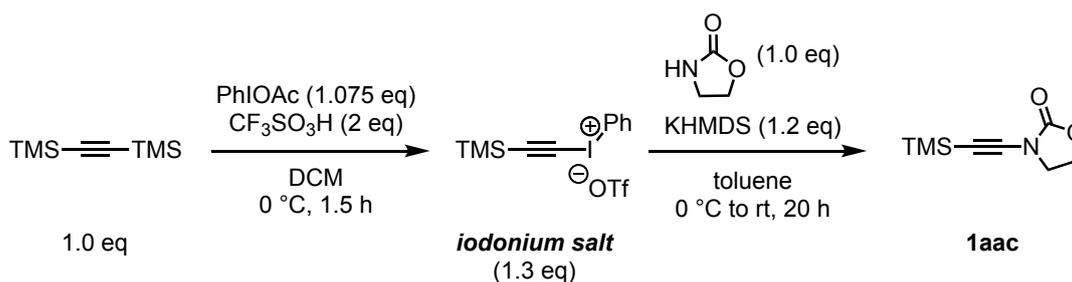


1aab

Prepared following the **GP4** (1st step) from (bromoethynyl)triisopropylsilane (3.50 mmol, 914 mg, 1.0 eq). Reaction time: 16 h. **TLC:** Rf: 0.31 (Pentane/diethyl ether 1:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (gradient of pentane/diethyl ether = 5:1 to 1:1) afforded the title compound (375 mg, 1.40 mmol) as a yellow oil. 40 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.44 – 4.39 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 1.08 (s, 21H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.92, 93.18, 70.17, 62.89, 47.14, 18.74, 11.37. Characterization data are consistent with those of the literature.

Characterization data are consistent with those of the literature.

3-((Trimethylsilyl)ethynyl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 660866-28-4] (1aac):

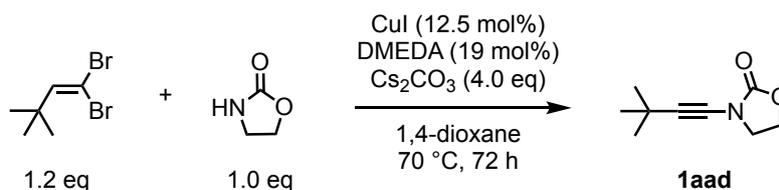


Prepared following a known procedure^[505,610] for the synthesis of ynamides with iodonium salts:

1) Iodonium salt formation: A oven-dried and argon flushed *Schlenk*-flask, equipped with a magnetic stirrer was charged with PhI(OAc)₂ (3.46 g, 10.74 mmol, 1.075 eq) in dichloromethane (15 mL) and cooled to 0 °C. CF₃SO₃H (3g, 20.0 mmol, 2 eq) was added dropwise using a glass pipette. The bright yellow solution stirred at this temperature for 0.5 h. Bis(trimethylsilyl)acetylene (1.70 g, 10.00 mmol, 1 eq) was added and the coloration faded away to a colorless reaction mixture after 1 h at 0 °C. The mixture was poured in a 50 mL-flask and concentrated in vacuo to give an oily residue. This oil was poured dropwise into stirred *n*-hexane. After filtration over sintered paper, trituration and washing of the resulting solid gave after drying in vacuo **Phenyl((trimethylsilyl)ethynyl)iodonium triflate** (2.4 g, 5.33 mmol) as a colorless solid. 53 % yield. (It should be noted that the salt had been stored under dry inert atmosphere to avoid its decomposition.) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.08 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 0.25 (s, 9H).

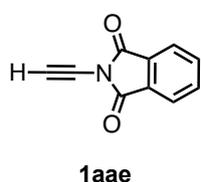
2) Ynamide formation: A pre-dried *Schlenk*-flask was charged with dry oxazolidinone (357 mg, 4.10 mol, 1 eq.) and degassed (by freeze-pump-thaw method) toluene (41 mL) at 0 °C. KHMDS (9.84 mL, 4.92 mmol, 1.2 eq, 0.5 M in toluene) was added dropwise under argon. After 2 hours, **Phenyl((trimethylsilyl)ethynyl)iodonium triflate** (2.4 g, 5.33 mmol, 1.3 eq) was added in several portions. The yellow solution was stirred for 20 h at ambient temperature and filtered through a plug of silica gel and rinsed with diethyl ether. TLC: R_f: 0.25 (pentane/diethyl ether = 1:1). Evaporation of the solvent and purification of the residue by flash chromatography (pentane/diethyl ether = 1:1) over silica gel gave the title compound (217 mg, 1.18 mmol) as a colorless solid. 29 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.44 – 4.39 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 0.20 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.9, 91.4, 74.0, 63.0, 47.0, 0.2.

3-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 1232976-99-6] (1aad):



Prepared following Evano's procedure^[611] for the synthesis of ynamides from dibromo olefins: A 30 mL- sealed tube was charged with oxazolidinone (0.750 g, 8.61 mmol, 1 eq.), 1,1-dibromo-3,3-dimethylbut-1-ene (2.50 g, 10.33 mmol, 1.2 eq.), anhydrous Cs₂CO₃ (11.22 g, 34.44 mmol, 4 eq.) and copper iodide (0.205 g, 1.08 mmol, 0.125 eq.). The tube was fitted with a rubber septum, evacuated under vacuum and backfilled with argon. Dry and degassed 1,4-dioxane (10 mL) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (144 mg, 1.64 mmol, 0.19 eq.) were added giving the reaction mixture a light blue color. The rubber septum was replaced by a Teflon-coated screw cap under argon. The suspension was well stirred at 70 °C for 72 h. The milky brown reaction mixture was cooled to ambient temperature, the crude reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted three times with diethyl ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. **TLC:** R_f: 0.27 (Pentane/EtOAc 75:25). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc, 75/25) to afford the title compound (0.53 g, 3.17 mmol) as a colorless solid. 37 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.42 – 4.36 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 1.25 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156.51, 79.12, 69.32, 62.78, 47.36, 31.26, 27.52. Characterization data are consistent with those of the literature.

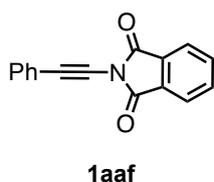
2-Ethynylisoindoline-1,3-dione [CAS Number: 1246973-75-0] (1aae):



Prepared following the modified **GP2** starting from trimethylsilylacetylene (17.0 mmol, 1.67 g, 1.0 eq). **TLC:** R_f: 0.44 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 9:1) afforded **2-((Trimethylsilyl)ethynyl)isoindoline-1,3-dione** (2.42 g, 9.95 mmol) as a colorless solid. 59 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.92 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 0.27 (s, 9H).

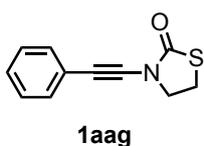
The deprotection step with TBAF (2nd step of **GP4**, with additional acetic acid (2 eq)) afforded the title compound (1.44 g, 8.42 mmol) after purification over silica (Pentane/EtOAc 5:1, **TLC:** R_f: 0.40 (Pentane/EtOAc 5:1)) as a colorless solid. 93 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.93 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H). Characterization data are consistent with those of the literature.

2-(Phenylethynyl)isoindoline-1,3-dione [CAS Number: 1248342-35-9] (1aaf):

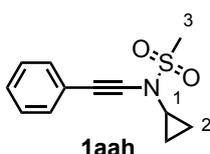


Prepared following the modified **GP2** from phenylacetylene (20.40 mmol, 2.08 g, 1.0 eq). **TLC:** R_f: 0.30 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (700 mg, 2.83 mmol) as a yellow oil. 14 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165.2, 135.3, 132.1, 131.4, 129.0, 128.4, 124.5, 121.7, 79.6, 72.7. Characterization data are consistent with those of the literature.

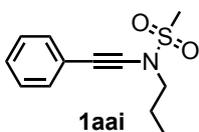
3-(Phenylethynyl)thiazolidin-2-one [CAS Number: 2309326-82-5] (1aag): Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (12.71 mmol, 2.30 g, 1.1 eq). Reaction time: 66 h. **TLC:** Rf: 0.34 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (1.30 g, 6.40 mmol) as a pale yellow solid. 55 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 3H), 3.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 172.4, 131.6, 128.4, 128.2, 122.3, 80.1, 72.2, 50.4, 26.7. Characterization data are consistent with those of the literature.



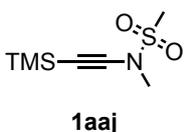
***N*-Cyclopropyl-*N*-(phenylethynyl)methanesulfonamide [CAS Number: 1978313-76-6] (1aah):** Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (13.81 mmol, 2.50 g, 1.1 eq). Reaction time: 65 h. **TLC:** Rf: 0.27 (Pentane/EtOAc 6:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 6:1) afforded the title compound (2.41 g, 10.24 mmol) as a pale orange oil. 89 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.38 (m, *H_{arom.}*, 2H), 7.32 – 7.28 (m, *H_{arom.}*, 3H), 3.15 (s, *H₃*, 3H), 3.09 (tt, *J* = 7.0, 3.6 Hz, *H₁*, 1H), 1.07 – 1.02 (m, *H₂*, 2H), 0.95 – 0.89 (m, *H₂*, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 131.6, 128.4, 128.2, 122.6, 80.8, 71.3, 37.7, 33.0, 6.8. Characterization data are consistent with those of the literature.



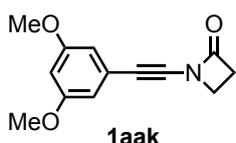
***N*-(Phenylethynyl)-*N*-propylmethanesulfonamide (1aai):** Prepared following the **GP1** from (bromoethynyl)benzene (17.0 mmol, 1.89 g, 1.2 eq). Reaction time: 68 h. **TLC:** Rf: 0.37 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (3.1 g, 13.06 mmol) as a brown oil. 95 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 3.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.79 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 131.3, 128.2, 127.8, 122.5, 81.6, 70.7, 53.1, 38.0, 21.5, 10.7.



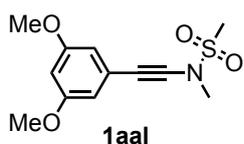
***N*-Methyl-*N*-((trimethylsilyl)ethynyl)methanesulfonamide (1aaj):** Prepared following the **GP2** from trimethylsilylacetylene (12.28 mmol, 1.21 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.26 (Pentane/EtOAc 15:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 15:1) afforded the title compound (1.86 g, 9.03 mmol) as a colorless solid. 74 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 3.14 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 0.13 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 95.77, 71.71, 38.94, 36.52, 0.07. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -17.04.



1-((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)azetidin-2-one (1aak): Prepared following the **GP2** from 1-ethynyl-3,5-dimethoxybenzene (6.24 mmol, 1.01 g, 1.0 eq). **TLC:** Rf: 0.33 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (0.65 g, 2.81 mmol) as a colorless solid. 45 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 7H), 3.68 (td, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 2H), 3.08 (td, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.8, 160.6, 123.6, 109.1, 101.6, 78.4, 70.1, 55.5, 43.2, 38.1.

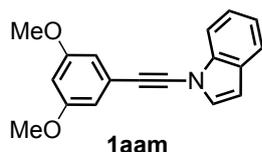


***N*-((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)-*N*-methylmethanesulfonamide (1aal):** Prepared



following the **GP1** from 1-(bromoethynyl)-3,5-dimethoxybenzene (6.22 mmol, 1.50 g, 1.0 eq). Reaction time: 68 h. **TLC:** R_f: 0.34 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (1.65 g, 6.13 mmol) as a pale orange oil. 98 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.42 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160.7, 123.8, 109.3, 101.6, 82.7, 69.8, 55.6, 39.4, 37.0. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₅N₂NaO₄: 292.0614, found: 292.0620.

1-((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)-1*H*-indole (1aam): Prepared following the **GP5** from 1-

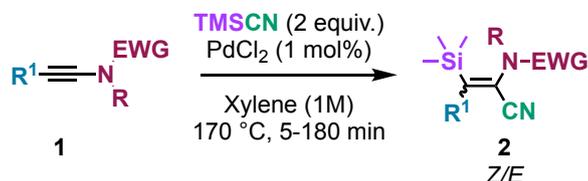


(2,2-dichlorovinyl)-3,5-dimethoxybenzene (2.30 g, 9.87 mmol, 2.0 eq). **TLC:** R_f: 0.32 (Pentane/DCM = 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/DCM = 7:3) afforded the title compound (0.44 g, 1.59 mmol) as an orange oil. 32 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.61 (dd, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160.8, 138.2, 128.9, 129.0, 124.1, 123.7, 122.2, 121.4, 111.5, 109.3, 105.8, 101.5, 80.6, 70.8, 55.

II. Silylcyanation of Ynamides:

Trimethylsilylcyanation of ynamides with TMSCN:

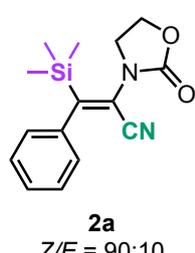
General procedure VI for the synthesis of trimethylsilylcyanated compound 2:



A 2 mL-Biotage microwave vial was charged with ynamide **1** (0.2-0.5 mmol, 1 eq) and palladium chloride (0.02-0.05 mmol, 1 mol%) under Ar. Freshly distilled xylene (1M) was first added, and then TMSCN (0.4-1 mmol, 2 eq). The rubber septum was replaced by a septum-cap under argon. The mixture was stirred in a pre-heated oil bath at 170 °C for 10 minutes to 1 hour. After complete consumption of starting ynamide indicated by TLC or GC monitoring, the reaction mixture was cooled to room temperature, evaporated and directly purified by flash column chromatography over silica gel to give the desired trimethylsilylcyanated compound **2**.

modified **GP VI** following Chatani's procedure^[153] for the silylcyanation of terminal alkynes: PdCl₂ (4 mol%) and addition of pyridine (8 mol%). Reaction was heated at 150 °C for 14 h.

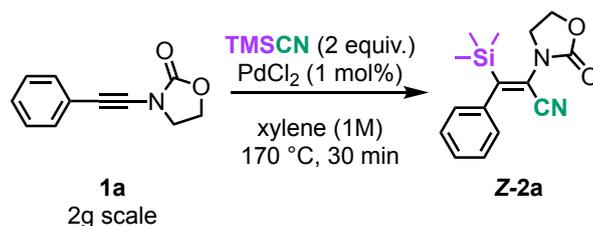
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2a): Prepared following the



2a
Z/E = 90:10

GP VI from **3-(Phenylethynyl)oxazolidin-2-one 1a** (0.214 mmol, 40 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC**: R_f: 0.3 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (59 mg, 0.206 mmol) as a colorless solid. 96 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.43-7.39 (m, 2H, Z-isomer), 7.42 – 7.38 (m, 2H, E-isomer), 7.37-7.33 (m, 1H, Z-isomer), 7.31 – 7.26 (m, 1H, E-isomer), 7.13-7.10 (m, 2H, Z-isomer), 6.98 – 6.94 (m, 2H, E-isomer), 4.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Z-isomer), 4.14 – 4.08 (m, 2H, E-isomer), 3.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Z-isomer), 3.30 – 3.24 (m, 2H, E-isomer), 0.28 (s, 9H, E-isomer), 0.16 (s, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 167.0 (Z-isomer), 162.9 (E-isomer), 156.7 (Z-isomer), 155.6 (E-isomer), 138.7 (Z-isomer), 138.2 (E-isomer), 129.4 (E-isomer), 128.8 (E-isomer), 128.8 (Z-isomer), 128.2 (Z-isomer), 128.1 (E-isomer), 126.8 (Z-isomer), 125.9 (E-isomer), 117.0 (Z-isomer), 115.5 (E-isomer), 115.1 (E-isomer), 113.2 (Z-isomer), 62.7 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 46.0 (Z-isomer), 45.6 (E-isomer), -1.1 (E-isomer), -1.2 (Z-isomer). **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -1.36 (E-isomer), -1.66 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₁₈N₂NaO₂Si: 309.1030, found: 309.1045.

Large-scale synthesis of trimethylsilycyanated compound Z-2a:



An oven-dried 30-mL sealed tube was charged with ynamide **1a** (2 g, 10.68 mmol, 1 eq) and PdCl₂ (19 mg, 0.107 mmol, 0.01 eq) and dissolved in freshly distilled xylene (1M) under Ar. TMSCN (2.12 g, 21.36 mmol, 2 eq) was then added by syringe to the reaction mixture and the tube was sealed by a screw cap under Ar and moved to pre-heated bath at 180 °C. After 30 min and total consumption of the starting material, the dark red solution was cooled to room temperature transferred into a flask with dichloromethane. After evaporation of the solvent, the dark brown solid was triturated three times with pentane and washed over a frit with a pentane/diethyl ether 1:1-mixture. The residual solid was dried under vacuum to give the pure Z-isomer **2a** (2.16 g, 7.54 mmol) as a pale brown solid. 71 % yield.

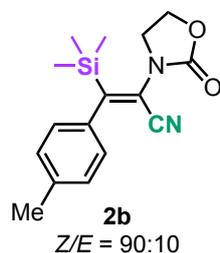
IR: ν (cm⁻¹) 2917, 2216, 1758, 1589, 1487, 1445, 1392, 1250, 1194, 1037.

HRMS (ESI positive) calcd for C₁₅H₁₈N₂NaO₂Si: 309.1030, found: 309.1045.

Mp: 152-153 °C.

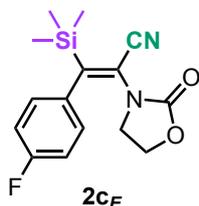
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(p-tolyl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2b: Prepared following the GP VI from 3-(p-Tolyethynyl)oxazolidin-2-one **1b** (0.5 mmol, 101 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** R_f: 0.4 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (125 mg, 0.42 mmol) as a colorless solid.

83 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Z-isomer), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, E-isomer), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Z-isomer), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, E-isomer), 4.47 – 4.37 (m, 2H, Z-isomer), 4.12 – 4.04 (m, 2H, E-isomer), 3.86 – 3.75 (m, 2H, Z-isomer), 3.26 – 3.17 (m, 2H, E-isomer), 2.34 (s, 3H, Z-isomer), 2.32 (s, 3H, E-isomer), 0.27 – 0.25 (m, 9H, E-isomer), 0.16 – 0.12 (m, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 167.2 (Z-isomer), 162.3 (E-isomer), 156.7 (Z-isomer), 155.5 (E-isomer), 137.9 (Z-isomer), 137.5 (E-isomer), 135.5 (Z-isomer), 135.0 (E-isomer), 129.4 (E-isomer), 129.3 (Z-isomer), 126.6 (Z-isomer), 125.7 (E-isomer), 116.8 (Z-isomer), 115.2 (E-isomer), 115.1 (E-isomer), 113.3 (Z-isomer), 62.7 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 45.9 (Z-isomer), 45.4 (E-isomer), 21.21 (Z-isomer), 21.18 (E-isomer), -1.1 (E-isomer), -1.3 (Z-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.57 (E-isomer), -1.84 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₆H₂₀KN₂O₂Si: 339.0926, found: 339.0931.

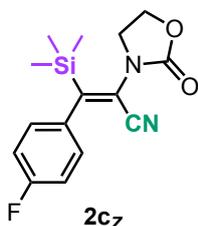


3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2c: Prepared following the GP VI from 3-((4-Fluorophenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one **1c** (0.5 mmol, 103 mg, 1 eq). Reaction time: 30 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (117 mg, 0.38 mmol). 77 % yield.

(E)-3-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2c_E (12 mg, 0.039 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.30 (Pentane/EtOAc = 3:1). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.16 – 6.92 (m, 4H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 0.28 (s, 9H). **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.21.

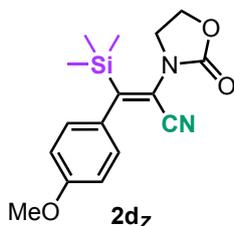


(Z)-3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2c_Z (105 mg, 0.35 mmol) was isolated as a colorless solid. **TLC:** R_f: 0.23 (Pentane/EtOAc = 3:1). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 4.46 (dd, *J* = 8.7, 6.9 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 8.7, 6.9 Hz, 2H), 0.14 (s, 9H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.0, 162.5 (d, *J* = 247.1 Hz), 156.6, 134.5, 128.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 117.5, 115.8 (d, *J* = 21.8 Hz), 113.0, 62.4, 45.8, -1.4. **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.51. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -113.66. **IR: ν (cm⁻¹)** 2960, 2215, 1759, 1592, 1505, 1398, 1216, 1159, 1126, 1037. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₁₇FN₂O₂Si: 343.0675, found: 343.0694. **Mp:** 130-131 °C.

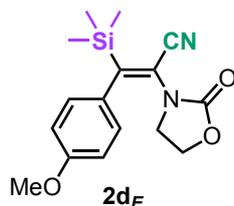


3-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2d): Prepared following the GP VI from 3-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one **1d** (0.5 mmol, 109 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1) afforded the title compound (148 mg, 0.47 mmol). 94 % yield.

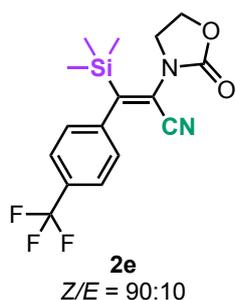
(Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2d_Z (136 mg, 0.43 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.26 (Pentane/EtOAc = 3:1). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 3.84 – 3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.14 (s, 9H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 167.0, 159.6, 156.7, 130.6, 128.2, 116.8, 114.2, 113.5, 62.4, 55.3, 45.9, -1.1. **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.78. **IR: ν (cm⁻¹)** 2959, 2214, 1760, 1607, 1508, 1400, 1248, 1177, 1034. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₆H₂₀N₂NaO₃Si: 339.1135, found: 339.1143.



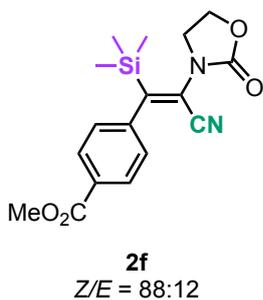
(E)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2d_E (12 mg, 0.04 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.23 (Pentane/EtOAc = 3:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.07 – 7.04 (m, 2H), 6.94 – 6.90 (m, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.80 (m, 3H), 0.20 – 0.12 (m, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 167.0, 159.6, 156.7, 130.7, 128.3, 116.9, 114.2, 113.5, 62.4, 55.3, 46.0, -1.1. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.77. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2254, 1759, 1605, 1508, 1442, 1248, 1109, 1034.



Note: Traces of beta-isomer couldn't be removed from wanted compound.

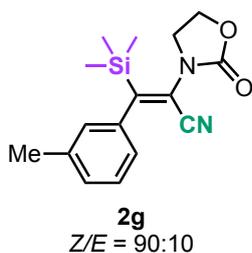
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2e):

Prepared following the GP VI from **3-((4-(Trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1e** (0.25 mmol, 64 mg, 1 eq). Reaction time: 30 min. **TLC:** Rf: 0.22 (Pentane/EtOAc 7:1, alumina). Purification by flash column chromatography over neutral alumina (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (27 mg, 0.08 mmol). 30 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Z-isomer), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H, E-isomer), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Z-isomer), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H, E-isomer), 4.54 – 4.47 (m, 2H, Z-isomer), 4.22 – 4.16 (m, 2H, E-isomer), 3.90 – 3.84 (m, 2H, Z-isomer), 3.45 – 3.39 (m, 2H, E-isomer), 0.28 (s, 9H, E-isomer), 0.17 (s, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165.2 (Z-isomer), 164.9 (E-isomer), 156.8 (E-isomer), 156.5 (Z-isomer), 142.6 (d, J = 1.6 Hz, Z-isomer), 130.4 (q, J = 32.7 Hz, Z-isomer), 127.3 (Z-isomer), 125.9 (tq, J = 16.4, 3.9 Hz, Z-isomer), 124.1 (q, J = 272.3 Hz, Z-isomer), 117.6 (Z-isomer), 116.1 (E-isomer), 114.6 (E-isomer), 112.7 (Z-isomer), 62.6 (E-isomer), 62.5 (Z-isomer), 45.8 (Z-isomer), 45.7 (E-isomer), -1.2 (E-isomer), -1.3 (Z-isomer). **E-isomer could not be completely identified due to too low signals.** **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -0.92 (E-isomer), -1.13 (Z-isomer). **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -62.63 (E-isomer), -62.67 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₆H₁₇F₃KN₂O₂Si: 393.0643, found: 393.0658.

Methyl (Z)-4-(2-cyano-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-1-(trimethylsilyl)vinyl)benzoate (2f):

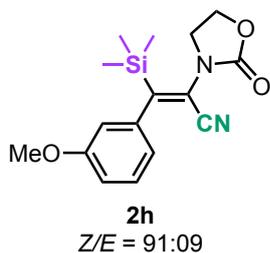
Prepared following the GP VI from **methyl 4-((2-Oxooxazolidin-3-yl)ethynyl)benzoate 1f** (0.25 mmol, 61 mg, 1 eq). Reaction time: 30 min. **TLC:** Rf: 0.27 (Pentane/EtOAc 3:1, alumina). Purification by flash column chromatography over neutral alumina (Pentane/ethyl acetate = 5:1 to 3:1) afforded the title compound (25 mg, 0.07 mmol). 29 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Z-isomer), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H, E-isomer), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Z-isomer), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H, E-isomer), 4.49 (dd, J = 8.7, 6.9 Hz, 2H, Z-isomer), 4.23 – 4.16 (m, 2H, E-isomer), 3.94 (s, 3H, E-isomer) 3.92 (s, 3H, Z-isomer), 3.86 (dd, J = 8.7, 6.9 Hz, 2H, Z-isomer), 3.40 – 3.33 (m, 2H, E-isomer), 0.28 (s, 9H, E-isomer), 0.16 (s, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.7 (Z-isomer), 165.8 (Z-isomer), 156.5 (Z-isomer), 143.6 (Z-isomer), 143.2 (E-isomer), 130.2 (Z-isomer), 130.0 (Z-isomer), 127.0 (Z-isomer), 117.3 (Z-isomer), 112.8 (Z-isomer), 62.6 (E-isomer), 62.5 (Z-isomer), 52.40 (E-isomer), 52.35 (Z-isomer), 45.9 (Z-isomer), 45.7 (E-isomer), -1.1 (E-isomer), -1.3 (Z-isomer). **E-isomer could not be completely identified due to too low signals.** **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.06 (E-isomer), -1.28 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₇H₂₀N₂NaO₄Si: 367.1074, found: 367.1085.

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(*m*-tolyl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2g): Prepared following the GP VI from **3-(*m*-Tolylolethynyl)oxazolidin-2-one 1g** (0.5 mmol, 101 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. TLC: Rf: 0.27 (Pentane/EtOAc 3:1).

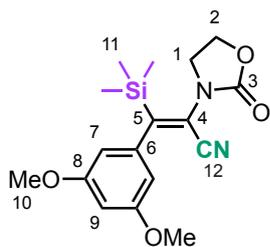


Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (142 mg, 0.47 mmol) as a colorless solid. 95 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Z-isomer), 7.24 – 7.20 (m, 1H, E-isomer), 7.13 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 2H, Z-isomer), 7.09 – 7.06 (m, 1H, E-isomer), 6.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, Z-isomer), 6.89 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, Z-isomer), 6.77 – 6.71 (m, 2H, E-isomer), 4.47 – 4.38 (m, 2H, Z-isomer), 4.11 – 4.06 (m, 2H, E-isomer), 3.82 (m, 2H, Z-isomer), 3.24 – 3.19 (m, 2H, E-isomer), 2.35 (s, 3H, Z-isomer), 2.32 (s, 3H, E-isomer), 0.27 (s, 9H, E-isomer), 0.15 (s, 9H, Z-isomer). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.3 (Z-isomer), 162.3 (E-isomer), 156.7 (Z-isomer), 155.6 (E-isomer), 138.50 (Z-isomer), 138.47 (E-isomer), 138.3 (Z-isomer), 138.0 (E-isomer), 128.8 (Z-isomer), 128.6 (E-isomer), 128.51 (Z-isomer), 128.47 (E-isomer), 127.2 (Z-isomer), 126.2 (E-isomer), 123.7 (Z-isomer), 122.9 (E-isomer), 116.8 (Z-isomer), 115.3 (E-isomer), 115.1 (E-isomer), 113.2 (Z-isomer), 62.7 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 45.9 (Z-isomer), 45.5 (E-isomer), 21.5 (E-isomer), 21.4 (Z-isomer), -1.3 (E-isomer), -1.3 (Z-isomer). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.51 (E-isomer), -1.84 (Z-isomer). HRMS (ESI positive) calcd for C₁₆H₂₀KN₂O₂Si: 339.0926, found: 339.0929.

3-(3-Methoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2h): Prepared following the GP VI from **3-((3-Methoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1h** (0.5 mmol, 109 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. TLC: Rf: 0.28 (Pentane/EtOAc 3:1).



Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (124 mg, 0.39 mmol) as a colorless solid. 78 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Z-isomer), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, E-isomer), 6.86 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H, Z-isomer), 6.80 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H, E-isomer), 6.67 (dt, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H, Z-isomer), 6.62 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, Z-isomer), 6.51 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H, E-isomer), 6.48 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, E-isomer), 4.47 – 4.40 (m, 2H, Z-isomer), 4.12 – 4.08 (m, 2H, E-isomer), 3.85 – 3.80 (m, 2H, Z-isomer), 3.79 (s, 3H, Z-isomer), 3.76 (s, 3H, E-isomer), 3.29 – 3.22 (m, 2H, E-isomer), 0.27 (s, 9H, E-isomer), 0.15 (s, 9H, Z-isomer). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.7 (Z-isomer), 162.3 (E-isomer), 159.7 (E-isomer), 159.6 (Z-isomer), 156.6 (Z-isomer), 155.6 (E-isomer), 139.9 (Z-isomer), 139.4 (E-isomer), 129.90 (E-isomer), 129.87 (Z-isomer), 119.0 (Z-isomer), 118.0 (E-isomer), 116.9 (Z-isomer), 115.5 (E-isomer), 115.0 (E-isomer), 113.6 (Z-isomer), 113.1 (Z-isomer), 113.0 (E-isomer), 112.3 (Z-isomer), 111.5 (E-isomer), 62.7 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 55.4 (Z-isomer + E-isomer), 45.9 (Z-isomer), 45.6 (E-isomer), -1.1 (E-isomer), -1.3 (Z-isomer). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.40 (E-isomer), -1.70 (Z-isomer). HRMS (ESI positive) calcd for C₁₆H₂₀N₂NaO₃Si: 339.1135, found: 339.1112.

3-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2i):**2i**
Z/E = 90:10

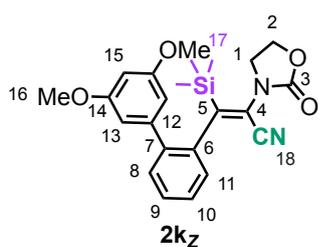
Prepared following the GP VI from **3-((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1i** (0.5 mmol, 124 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. TLC: Rf: 0.17 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (155 mg, 0.45 mmol) as a pale yellow oil. 90 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.40 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₉, Z-isomer), 6.34 (t, *J* = 2.2 Hz, H₉, 1H, *E*-isomer), 6.21 (d, *J* = 2.2 Hz, H₇, 2H, Z-isomer), 6.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H₇, *E*-isomer), 4.47 – 4.42 (m, 2H, H₂, Z-isomer), 4.16 – 4.10 (m, 2H, H₂, *E*-isomer), 3.85 – 3.79 (m, 2H, H₁, Z-isomer), 3.77 (s, 6H, H₁₀, Z-isomer), 3.74 (s, 6H, H₁₀, *E*-isomer), 3.34 – 3.28 (m, 2H, H₁, *E*-isomer), 0.27 (s, 9H, H₁₁, *E*-isomer), 0.15 (s, 9H, H₁₁, Z-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.7 (C₅, C_q, Z-isomer), 162.3 (C₅, C_q, *E*-isomer), 161.0 (C₈, C_q, arom., *E*-isomer), 160.9 (C₈, C_q, arom., Z-isomer), 156.6 (C₃, C_q, Z-isomer), 155.7 (C₃, C_q, *E*-isomer), 140.4 (C₆, C_q, arom., Z-isomer), 140.0 (C₆, C_q, arom., *E*-isomer), 116.8 (C₄, C_q, Z-isomer), 115.4 (C₁₂, C_q, *E*-isomer), 115.0 (C₄, C_q, *E*-isomer), 113.0 (C₁₂, C_q, Z-isomer), 104.8 (C₇, CH_{arom.}, Z-isomer), 103.8 (C₇, CH_{arom.}, *E*-isomer), 99.9 (C₉, CH_{arom.}, Z-isomer), 99.2 (C₉, CH_{arom.}, *E*-isomer), 62.8 (C₂, CH₂, *E*-isomer), 62.4 (C₂, CH₂, Z-isomer), 55.6 (C₁₀, CH₃, *E*-isomer), 55.5 (C₁₀, CH₃, Z-isomer), 45.9 (C₁, CH₂, Z-isomer), 45.6 (C₁, CH₂, *E*-isomer), -1.16 (C₁₁, CH₃, *E*-isomer), -1.24 (C₁₁, CH₃, Z-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.42 (*E*-isomer), -1.75 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₇H₂₃KN₂O₄Si: 347.1422, found: 347.1419

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(*o*-tolyl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2j):**2j**
Z/E = 72:28

Prepared following the GP VI from **3-(*o*-Tolyethynyl)oxazolidin-2-one 1j** (0.5 mmol, 101 mg, 1 eq). Reaction time: 40 min. TLC: Rf: 0.49 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (70 mg, 0.23 mmol) as a pale orange oil. 47 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.29 – 7.14 (m, 6H, Z-isomer + *E*-isomer), 6.93 – 6.88 (m, 1H, Z-isomer), 6.81 – 6.75 (m, 1H, *E*-isomer), 4.53 – 4.43 (m, 2H, Z-isomer), 4.14 – 4.04 (m, 2H, *E*-isomer), 3.90 – 3.75 (m, 2H, Z-isomer), 3.27 – 3.12 (m, 2H, *E*-isomer), 2.27 (s, 3H, Z-isomer), 2.15 (s, 3H, *E*-isomer), 0.25 (s, 9H, *E*-isomer), 0.14 (s, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 167.8 (Z-isomer), 161.0 (*E*-isomer), 156.8 (Z-isomer), 155.3 (*E*-isomer), 137.8 (*E*-isomer), 137.7 (Z-isomer), 134.0 (Z-isomer), 133.3 (*E*-isomer), 130.7 (Z-isomer), 130.6 (*E*-isomer), 128.0 (Z-isomer), 127.8 (*E*-isomer), 126.4 (Z-isomer), 126.1 (*E*-isomer), 125.9 (Z-isomer), 125.6 (*E*-isomer), 117.7 (Z-isomer), 116.0 (*E*-isomer), 114.8 (*E*-isomer), 112.9 (Z-isomer), 62.8 (*E*-isomer), 62.5 (Z-isomer), 46.0 (Z-isomer), 45.5 (*E*-isomer), 20.1 (*E*-isomer), 19.8 (Z-isomer), -1.2 (Z-isomer), -1.4 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.25 (*E*-isomer), -1.73 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₆H₂₀KN₂O₃Si: 339.0926, found: 339.0944.

Note: Traces of beta-isomer couldn't be removed from wanted alpha compounds.

(Z)-3-(3',5'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2k_Z):

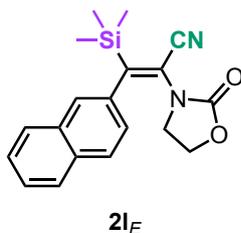


Prepared following the GP VI from 3-((3',5'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)oxazolidin-2-one **1k** (0.25 mmol, 75 mg, 1 eq). Reaction time: 60 min. TLC: R_f: 0.49 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (28 mg, 0.07 mmol) as a brown oil. 27 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.49 – 7.10 (m, H₈₋₁₁, 4H), 6.52 – 6.50 (m, H₁₃, 2H), 6.47 – 6.43 (m, H₁₅, 1H), 4.50 – 4.38 (m, H₂, 2H), 3.82 (s, H₁₆, 6H), 3.80 – 3.62 (m, H₁, 2H), -0.12 (s, H₁₇, 9H). ²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.19.

Note: Traces of beta-isomer couldn't be removed from wanted alpha compounds. *E* compound was not clearly identified.

3-(Naphthalen-2-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2l): Prepared following the GP VI from 3-(Naphthalen-2-ylethynyl)oxazolidin-2-one **1l** (0.5 mmol, 119 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1 to 3:1) afforded the title compound (120 mg, 0.36 mmol). 71 % yield.

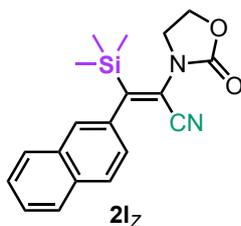
(E)-3-(Naphthalen-2-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2l_E (11 mg, 0.033 mmol) was isolated as a pale orange oil. TLC: R_f: 0.30 (Pentane/EtOAc = 5:1).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 0.31 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.7, 155.6, 135.8, 133.2, 132.5, 128.7, 128.2, 128.0, 126.9, 126.7, 124.5, 124.3, 115.9, 115.1, 62.7, 45.6, -0.9.

²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.11. IR: ν (cm⁻¹) 2958, 2216, 1761, 1599, 1480, 1400, 1251, 1215, 1119, 1039.

(Z)-3-(naphthalen-2-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2l_Z (109 mg, 0.32 mmol) was isolated as a pale yellow solid. TLC: R_f: 0.23 (Pentane/EtOAc = 5:1).



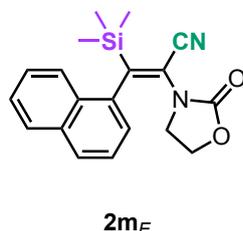
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.43 (m, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 2H), 0.20 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.1, 156.7, 136.2, 133.2, 132.8, 128.5, 128.2, 127.9, 126.7, 126.6, 125.8, 124.7, 117.2, 113.2, 62.4, 45.9, -1.2.

²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.40. IR: ν (cm⁻¹) 2959, 2215, 1760, 1599, 1480, 1398, 1250, 1212, 1132, 1038. HRMS (ESI positive) calcd for C₁₉H₂₀N₂NaO₂Si: 359.1186, found: 359.1162.

Mp: 134-135 °C.

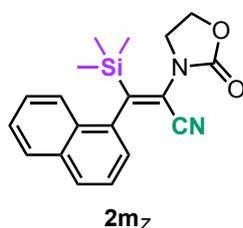
3-(Naphthalen-1-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2m): Prepared following the GP VI from **3-(Naphthalen-1-ylethynyl)oxazolidin-2-one 1m** (0.25 mmol, 60 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1) afforded the title compound (30 mg, 0.09 mmol). 36 % yield.

(E)-3-(Naphthalen-1-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2m_E (12 mg, 0.04 mmol) was isolated as a pale yellow oil. TLC: R_f: 0.15 (Pentane/EtOAc = 5:1).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.63 – 7.48 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 3.94 (td, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 3.88 (td, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 3.09 (td, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 2.98 (td, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 0.24 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160.3, 155.3, 135.9, 133.6, 129.6, 128.9, 128.2, 126.9, 126.7, 125.6, 124.8, 123.4, 117.0, 114.9, 62.7, 45.5, -1.2. ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.34. IR: ν (cm⁻¹) 2922, 2209, 1750, 1479, 1399, 1251, 1221, 1091, 1035. Note: Traces of beta-isomer couldn't be removed from wanted compound.

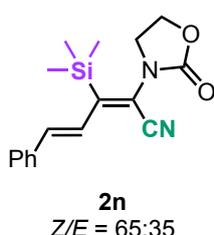
(Z)-3-(Naphthalen-1-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2m_Z (18 mg, 0.05 mmol) was isolated as a pale yellow oil. TLC: R_f: 0.12 (Pentane/EtOAc = 5:1).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.92 – 7.82 (m, 3H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 4.55 (td, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 4.53 (td, *J* = 8.7, 7.9 Hz, 1H), 3.98 (td, *J* = 8.7, 7.9 Hz, 1H), 3.86 (td, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 0.13 (s, 9H).

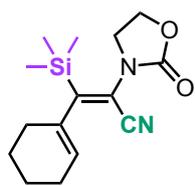
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.5, 157.0, 135.9, 133.8, 130.6, 128.6, 128.5, 126.8, 126.5, 125.6, 125.3, 124.1, 118.5, 112.9, 62.6, 45.9, -1.0. ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.95. IR: ν (cm⁻¹) 2957, 2923, 2215, 1760, 1594, 1480, 1393, 1251, 1212, 1133, 1035. HRMS (ESI positive) calcd for C₁₉H₂₀N₂NaO₂Si: 359.1186, found: 359.1179.

(4E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-5-phenyl-3-(trimethylsilyl)penta-2,4-dienitrile (2n):



Prepared following the GP VI from **(E)-3-(4-Phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1n** (0.25 mmol, 53 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. TLC: R_f: 0.36 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (35 mg, 0.11 mmol) as a pale orange oil. 45 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.51 – 7.47 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.43 – 7.40 (m, 2H, *E*-isomer), 7.39 – 7.33 (m, 3H, *E*-isomer), 7.37 – 7.35 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.31 (tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, *Z*-isomer), 7.13 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, *Z*-isomer), 7.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.90 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, *E*-isomer), 6.75 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, *E*-isomer), 4.48 – 4.44 (m, 2H, *Z*-isomer), 4.47 – 4.43 (m, 2H, *E*-isomer), 3.87 – 3.82 (m, 2H, *Z*-isomer), 3.84 – 3.80 (m, 2H, *E*-isomer), 0.45 (s, 9H, *E*-isomer), 0.33 (s, 9H, *Z*-isomer). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159.6 (*Z*-isomer), 156.8 (*Z*-isomer), 156.7 (*E*-isomer), 155.4 (*E*-isomer), 138.4 (*Z*-isomer), 136.4 (*E*-isomer), 136.2 (*E*-isomer), 136.1 (*Z*-isomer), 129.2 (*Z*-isomer), 129.1 (*E*-isomer), 128.98 (*E*-isomer), 128.95 (*Z*-isomer), 127.2 (*Z*-isomer), 127.1 (*E*-isomer), 126.8 (*Z*-isomer), 125.7 (*E*-isomer), 115.6 (*E*-isomer), 114.2 (*Z*-isomer), 113.72 (*E*-isomer), 113.65 (*Z*-isomer), 62.6 (*E*-isomer), 62.3 (*Z*-isomer), 45.73 (*E*-isomer), 45.66 (*Z*-isomer), 0.3 (*E*-isomer), 0.0 (*Z*-isomer). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.34 (*Z*-isomer), -1.47 (*E*-isomer). HRMS (ESI positive) calcd for C₁₇H₂₀N₂NaO₂Si: 335.1186, found: 335.1207.

(Z)-3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2o):



2o_Z

Prepared following the GP VI from **3-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)oxazolidin-2-one 1o** (0.5 mmol, 95 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. TLC: Rf: 0.31 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (88 mg, 0.30 mmol) as a pale orange solid. 61 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.49 (tt, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 2.10 (ddd, *J* = 7.9, 5.9, 3.7 Hz, 2H), 2.03 (ddd, *J* = 7.8, 5.6, 1.7 Hz, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 4H), 0.16 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.0, 156.7, 136.8, 125.4, 115.3, 113.6, 62.3, 46.1, 28.7, 25.2, 22.6, 21.7, -1.0. ²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -2.97. IR: ν (cm⁻¹) 2929, 2214, 1763, 1584, 1482, 1401, 1250, 1119, 1038. HRMS (ESI positive) calcd for C₁₅H₂₂N₂NaO₂Si: 313.1343, found: 313.1341.

Mp: 87-88 °C.

Note: *E*-isomer couldn't be isolated.

3-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2p):

Prepared following the GP VI from **3-(Benzo[*b*]thiophen-3-ylethynyl)oxazolidin-2-one 1n** (0.25 mmol, 60 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (51 mg, 0.15 mmol). 60 % yield.

(E)-3-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2p_E (9



2p_E

mg, 0.03 mmol) was isolated as a pale yellow oil. TLC: Rf: 0.42 (Pentane/EtOAc = 4:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 0.30 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.1, 154.3, 139.9, 136.7, 133.0, 125.2, 125.1, 123.2, 122.22, 122.19, 117.8, 114.7, 62.8, 45.4, -1.0. ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.57. IR: ν (cm⁻¹) 2957, 2923, 2222, 1759, 1574, 1398, 1252, 1224, 1035.

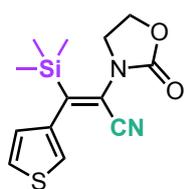
(Z)-3-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2p_Z (42



2p_Z

mg, 0.12 mmol) was isolated as a pale orange oil. TLC: Rf: 0.34 (Pentane/EtOAc = 4:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 0.17 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.4, 156.8, 140.0, 137.8, 133.2, 125.0, 124.9, 123.0, 122.8, 122.7, 119.1, 112.9, 62.5, 45.9, -1.2. ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.05. IR: ν (cm⁻¹) 2922, 2215, 1758, 1580, 1397, 1251, 1225, 1035. HRMS (ESI positive) calcd for C₁₇H₁₈N₂NaO₂SSi: 365.0750, found: 365.0767.

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(thiophen-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2q): Prepared



2q

Z/E = 89/11

following the **GP VI** from **3-(Thiophen-3-ylethynyl)oxazolidin-2-one 1q** (0.5 mmol, 97 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** Rf: 0.26 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (95 mg, 0.32 mmol) as a pale orange oil. 65 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.38 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H, Z-isomer), 7.36 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H, E-isomer), 7.18 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H, Z-isomer), 6.97 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H, E-isomer), 6.94 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, Z-isomer), 6.79 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, E-isomer), 4.48 – 4.41 (m, 2H, Z-isomer), 4.19 – 4.12 (m, 2H, E-isomer), 3.85 – 3.79 (m, 2H, Z-isomer), 3.30 – 3.24 (m, 2H, E-isomer), 0.28 (s, 9H, E-isomer), 0.16 (s, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 162.0 (Z-isomer), 157.2 (E-isomer), 156.6 (Z-isomer), 155.6 (E-isomer), 138.0 (Z-isomer), 137.3 (E-isomer), 126.9 (Z-isomer), 126.7 (E-isomer), 126.6 (Z-isomer), 126.4 (E-isomer), 122.9 (Z-isomer), 121.3 (E-isomer), 116.5 (Z-isomer), 115.7 (E-isomer), 115.0 (E-isomer), 113.5 (Z-isomer), 62.8 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 45.9 (Z-isomer), 45.3 (E-isomer), -1.0 (E-isomer), -1.1 (Z-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.21 (E-isomer), -1.38 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₆N₂NaO₂SSi: 315.0594, found: 315.0600.

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2r): Prepared



2r

Z/E = 93/7

following the **GP VI** from **3-(Thiophen-2-ylethynyl)oxazolidin-2-one 1r** (0.5 mmol, 97 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** Rf: 0.30 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (60 mg, 0.21 mmol) as a pale orange oil. 41 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.40 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H, Z-isomer), 7.39 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H, E-isomer), 7.07 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H, Z-isomer), 7.05 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H, E-isomer), 7.02 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H, Z-isomer), 6.91 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H, E-isomer), 4.49 – 4.45 (m, 2H, Z-isomer), 4.31 – 4.26 (m, 2H, E-isomer), 3.90 – 3.81 (m, 2H, Z-isomer), 3.49 – 3.43 (m, 2H, E-isomer), 0.37 (s, 9H, E-isomer), 0.22 (s, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 158.7 (Z-isomer), 156.5 (Z-isomer), 155.4 (E-isomer), 153.6 (E-isomer), 138.5 (Z-isomer), 137.6 (E-isomer), 127.8 (E-isomer), 127.7 (E-isomer), 127.62 (Z-isomer), 127.56 (E-isomer), 127.4 (Z-isomer), 127.3 (Z-isomer), 117.3 (Z-isomer), 115.5 (E-isomer), 115.1 (E-isomer), 113.4 (Z-isomer), 62.9 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 45.9 (Z-isomer), 45.2 (E-isomer), -0.3 (E-isomer), -1.0 (Z-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 0.14 (E-isomer), -0.32 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₆N₂NaO₂SSi: 315.0594, found: 315.0574.

3-(Furan-2-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2s): Prepared following the GP VI from 3-(Furan-2-ylethynyl)oxazolidin-2-one **1s** (0.25 mmol, 44 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (30 mg, 0.11 mmol). 43 % yield.

(Z)-3-(Furan-2-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2s_Z (22 mg, 0.08 mmol) was isolated as a pale yellow oil. TLC: R_f: 0.28 (Pentane/EtOAc = 3:1).



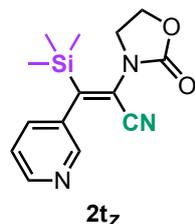
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.55 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 0.30 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156.8, 151.3, 150.3, 144.3, 114.8, 113.5, 112.2, 110.8, 62.3, 45.9, 0.2. ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.29.

HRMS (ESI positive) calcd for C₁₃H₁₆N₂NaO₃Si: 299.0822, found: 299.0806.

(E)-3-(Furan-2-yl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2s_E (8 mg, 0.03 mmol) was isolated as a pale yellow oil (with traces of starting ynamide). TLC: R_f: 0.16 (Pentane/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.52 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 3.6, 0.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 0.42 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.4, 150.5, 146.3, 144.2, 115.9, 114.4, 112.4, 112.0, 62.8, 45.0, 0.3. ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.75.



(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(pyridin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2t): Prepared following the GP VI from 3-(Pyridin-3-ylethynyl)oxazolidin-2-one **1t** (0.25 mmol, 47 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. TLC: R_f: 0.19 (Pentane/EtOAc 1:1). Purification by flash column chromatography over basified silica gel (Pentane/ethyl acetate = 1:1) afforded the title compound (31 mg, 0.11 mmol) as a colorless solid. 43 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.63 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.56 – 4.47 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 0.18 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.4, 156.5, 149.6, 147.4, 134.9, 134.7, 123.6, 118.4, 112.7, 62.5, 45.9, -1.3.



²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.70. IR: ν (cm⁻¹) 2922, 2216, 1760, 1580, 1480, 1400, 1251, 1212, 1129, 1037. HRMS (ESI positive) calcd for C₁₄H₁₈N₃O₂Si: 288.1163, found: 288.1151.

Mp: 118-119 °C.

Notes: Compound **2t_E** couldn't be isolated. Compound **2t_Z** is prone to slow decomposition under oxygen atmosphere.

(R)-2-(2-Oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2u): Prepared



2u
Z/E = 55:45

following the **GP VI** from **(R)-4-Phenyl-3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one 1u** (0.5 mmol, 132 mg, 1 eq). Reaction time: 40 min. **TLC:** Rf: 0.19 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (151 mg, 0.42 mmol) as a colorless oil. 83 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.49 – 7.23 (m, 14H, *Z*-isomer + *E*-isomer), 7.10 – 7.05 (m, 2H, *E*-isomer), 6.94 – 6.90 (m, 2H, *Z*-isomer), 6.84 – 6.77 (m, 2H, *E*-isomer), 5.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 4.75 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 4.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 4.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *E*-isomer), 4.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *E*-isomer), 4.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *E*-isomer), 0.13 (s, 9H, *E*-isomer), 0.12 (s, 9H, *Z*-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165.8 (*E*-isomer), 163.6 (*Z*-isomer), 156.2 (*Z*-isomer), 155.6 (*E*-isomer), 138.9 (*Z*-isomer), 137.9 (*E*-isomer), 135.5 (*E*-isomer), 134.6 (*Z*-isomer), 129.8 (*Z*-isomer), 129.5 (*E*-isomer), 129.3 (*Z*-isomer), 129.1 (*E*-isomer), 128.52 (*E*-isomer), 128.50 (*Z*-isomer), 128.1 (*Z*-isomer), 127.9 (*E*-isomer), 127.8 (*Z*-isomer), 127.6 (*E*-isomer), 126.8 (*Z*-isomer), 126.1 (*E*-isomer), 116.5 (*Z*-isomer), 115.4 (*E*-isomer), 114.3 (*E*-isomer), 112.8 (*Z*-isomer), 70.3 (*E*-isomer), 69.1 (*Z*-isomer), 61.8 (*Z*-isomer), 60.6 (*E*-isomer), -1.2 (*Z*-isomer), -1.3 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.20 (*E*-isomer), -2.24 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₁H₂₂KN₂O₂Si: 401.1082, found: 401.1096.

2-(2-Oxoazetidid-1-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2v): Prepared following the **GP VI** from **1-(Phenylethynyl)azetidid-2-one 1v** (0.20 mmol, 34 mg, 1 eq). Reaction time: 20 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (42 mg, 0.16 mmol). 76 % yield.

(Z)-2-(2-Oxoazetidid-1-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2v_Z (33 mg, 0.12 mmol)



2v_Z

was isolated as a colorless solid. **TLC:** Rf: 0.45 (Pentane/EtOAc = 4:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 0.15 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.9, 161.9, 139.2, 128.7, 128.0, 126.8, 115.9, 113.4, 41.0, 37.6, -1.4. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.89. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2215, 1769, 1578, 1346, 1249, 1118. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₁₈N₂NaO₃Si: 293.1081, found: 293.1095. **Mp:** 103-104 °C.

(E)-2-(2-Oxoazetidid-1-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2v_E (9 mg, 0.03 mmol) was



2v_E

isolated as a colorless solid. **TLC:** Rf: 0.31 (Pentane/EtOAc = 4:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 0.22 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 164.6, 146.9, 138.5, 128.5, 127.5, 127.2, 114.5, 114.4, 42.9, 37.5, -1.0. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.63. **IR: ν (cm⁻¹)** 2957, 2230, 1770, 1567, 1335, 1251, 1036.

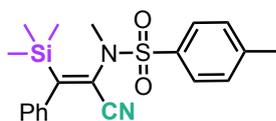
Mp: 64-66 °C.

(Z)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2w): Prepared following the GP VI from **1-(Phenylethynyl)pyrrolidin-2-one 1w** (0.25 mmol, 46 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** Rf: 0.17 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) and then trituration (x2) with Pentane/diethylether 1:1 afforded the title compound (40 mg, 0.14 mmol) as a pale yellow solid. 56 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.18 (p, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H), 0.11 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 175.4, 165.4, 139.3, 128.7, 128.0, 127.0, 117.5, 113.8, 48.6, 30.8, 18.2, -1.3. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -2.52. **IR: ν (cm⁻¹)** 2957, 2214, 1709, 1584, 1442, 1387, 1288, 1248. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₆H₂₀N₂NaOSi: 307.1237, found: 307.1254. **Mp:** 102-103 °C.



2w_z

N-(1-Cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide (2x): Prepared following the GP VI from **N,4-Dimethyl-N-(phenylethynyl)benzenesulfonamide 1x** (0.5 mmol, 143 mg, 1 eq). Reaction time: 30 min. **TLC:** Rf: 0.38 (Pentane/EtOAc 8:1). Purification by flash column chromatography over basified silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (95 mg, 0.25 mmol) as a yellow oil. 49 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.78 – 7.74 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.64 – 7.59 (m, 2H, *E*-isomer), 7.44 – 7.29 (m, 5H, *Z*-isomer), 7.42 – 7.25 (m, 5H, *E*-isomer) 7.12 – 7.07 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.05 – 7.00 (m, 2H, *Z*-isomer), 3.00 (s, 3H, *Z*-isomer), 2.67 (s, 3H, *E*-isomer), 2.42 (s, 3H, *E*-isomer), 2.41 (s, 3H, *Z*-isomer), 0.29 (s, 9H, *Z*-isomer), 0.29 (s, 9H, *E*-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 170.5 (*Z*-isomer), 167.4 (*E*-isomer), 144.8 (*Z*-isomer), 144.3 (*E*-isomer), 138.9 (*Z*-isomer), 138.3 (*E*-isomer), 134.3 (*E*-isomer), 132.8 (*Z*-isomer), 129.9 (*Z*-isomer), 129.7 (*E*-isomer), 128.7 (*Z*-isomer), 128.5 (*Z*-isomer), 128.3 (*E*-isomer), 128.2 (*E*-isomer), 127.9 (*Z*-isomer), 127.3 (*E*-isomer), 126.4 (*Z*-isomer), 126.1 (*E*-isomer), 120.4 (*Z*-isomer), 118.4 (*E*-isomer), 115.2 (*E*-isomer), 112.2 (*Z*-isomer), 36.8 (*Z*-isomer), 36.6 (*E*-isomer), 21.7 (*Z*-isomer), 21.6 (*E*-isomer), -0.8 (*Z*-isomer), -1.2 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.00 (*Z*-isomer), -1.32 (*E*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₂₄KN₂O₂SSi: 423.0959, found: 423.0984.

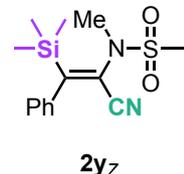


2x

Z/E = 86:14

***N*-(1-Cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)-*N*-methylmethanesulfonamide (2y):** Prepared following the GP VI from *N*-Methyl-*N*-(phenylethynyl)methanesulfonamide **1y** (0.5 mmol, 105 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. Purification by flash column chromatography over basified silica gel (Pentane/ethyl acetate = 8:1) afforded the title compound (93 mg, 0.3 mmol). 60 % yield.

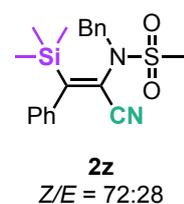
(*Z*)-*N*-(1-Cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)-*N*-methylmethanesulfonamide 2y_Z (79 mg, 0.26 mmol) was isolated as a pale yellow solid. **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc = 8:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 0.22 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 171.4, 138.6, 128.8, 128.2, 126.4, 120.0, 113.5, 37.2, 35.8, -0.8. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.05. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2208, 1599, 1345, 1249, 1171, 1145, 1057. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₄H₂₀KN₂O₂SSi: 347.0646, found: 347.0653. **Mp:** 170-172 °C.



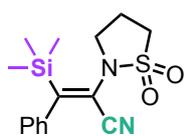
(*E*)-*N*-(1-Cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)-*N*-methylmethanesulfonamide 2y_E (14 mg, 0.04 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.19 (Pentane/EtOAc = 8:1). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 0.27 (s, 9H). **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.30.



***N*-Benzyl-*N*-(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)methanesulfonamide (2z):** Prepared following the GP VI from *N*-Benzyl-*N*-(phenylethynyl)methanesulfonamide **1z** (0.5 mmol, 143 mg, 1 eq). Reaction time: 90 min. **TLC:** R_f: 0.17 (Pentane/EtOAc 15:1). Purification by flash column chromatography over basified silica gel (Pentane/ethyl acetate = 15:1) afforded the title compound (80 mg, 0.21 mmol) as a colorless oil. 42 % yield of inseparable mixture of *Z*/*E* isomers. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.49 – 7.28 (m, 12H, *Z*-isomer + *E*-isomer), 7.17 – 7.17 (m, 2H, *E*-isomer) 7.17 – 7.14 (m, 2H, *E*-isomer), 6.91 – 6.85 (m, 2H, *Z*-isomer), 6.57 – 6.49 (m, 2H, *E*-isomer) 4.89 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, *Z*-isomer), 4.30 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, *Z*-isomer), 4.25 (s, 2H, *E*-isomer), 3.07 (s, 3H, *Z*-isomer), 2.78 (s, 3H, *E*-isomer), 0.18 (s, 9H, *E*-isomer), -0.10 (s, 9H, *Z*-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 173.5 (*Z*-isomer), 167.9 (*E*-isomer), 139.1 (*Z*-isomer), 137.8 (*E*-isomer), 133.8 (*E*-isomer), 133.4 (*Z*-isomer), 130.8 (*Z*-isomer), 129.9 (*E*-isomer), 129.2 (*Z*-isomer), 128.9 (*Z*-isomer), 128.9 (*E*-isomer), 128.71 (*E*-isomer), 128.68 (*Z*-isomer), 128.1 (*Z*-isomer), 128.0 (*E*-isomer), 127.3 (*E*-isomer), 126.6 (*Z*-isomer), 126.2 (*E*-isomer), 117.9 (*Z*-isomer), 116.4 (*E*-isomer), 116.2 (*E*-isomer), 113.8 (*Z*-isomer), 53.6 (*Z*-isomer), 53.5 (*E*-isomer), 39.5 (*E*-isomer), 37.1 (*Z*-isomer), -1.18 (*Z*-isomer), -1.19 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -0.92 (*E*-isomer), -1.43 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₂₄N₂NaO₂SSi: 407.1220, found: 407.1198.



(Z)-2-(1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2aa): Prepared



2aa_Z

following the **GP VI** from **2-(Phenylethynyl)isothiazolidine 1,1-dioxide 1aa** (0.25 mmol, 55 mg, 1 eq). Reaction time: 30 min. **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) and then trituration (x2) with Pentane/diethylether 1:1 afforded the title compound (55 mg, 0.17 mmol) as a colourless solid. 69 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (p, *J* = 7.4, 6.9 Hz, 2H), 0.21 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 171.0, 139.3, 128.7, 128.2, 126.6, 120.6, 113.8, 48.7, 46.5, 19.7, -0.6. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.06. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2213, 1760, 1583, 1319, 1250, 1228, 1143, 1070. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₂₀N₂NaO₂SSi: 343.0907, found: 343.0922. **Mp:** 135-136 °C.

Methyl (1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(methyl)carbamate (2ab): Prepared following the **GP VI** from **Methyl methyl(phenylethynyl)carbamate 1ab** (0.53 mmol, 100 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 95:5) afforded the title compound (123 mg, 0.43 mmol). 80 % yield.

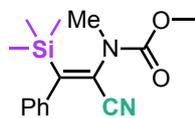
Methyl (E)-(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(methyl)carbamate 2ab_E (17 mg, 0.06 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.27 (Pentane/EtOAc = 95:5).



2ab_E

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.33 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (tt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.95 (m, 2H), 3.70 (br s, 3H), 2.68 (br s, 3H), 0.27 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 161.2, 155.1, 138.3, 128.7, 127.5, 125.8, 120.6, 116.6, 53.5, 35.9, -1.0. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.87. **IR: ν (cm⁻¹)** 2956, 2220, 1713, 1578, 1448, 1346, 1252, 1161, 1106.

Methyl (Z)-(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(methyl)carbamate 2ab_Z (106 mg, 0.37 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.25 (Pentane/EtOAc = 95:5).

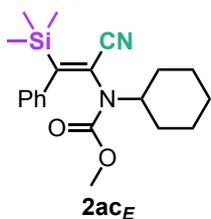


2ab_Z

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.39 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.32 (tt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 0.09 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 164.3, 155.7, 138.8, 128.7, 128.0, 126.6, 122.1, 114.5, 53.6, 36.4, -1.3. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -2.61. **IR: ν (cm⁻¹)** 2957, 2214, 1727, 1578, 1446, 1347, 1251, 1160, 1100. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₂₀KN₂O₂Si: 327.0926, found: 327.0914.

Methyl (1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(cyclohexyl)carbamate (2ac): Prepared following the **GP VI** from **Methyl cyclohexyl(phenylethynyl)carbamate 1ac** (0.5 mmol, 129 mg, 1 eq). Reaction time: 20 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 50:1) afforded the title compound (109 mg, 0.3 mmol). 61 % yield.

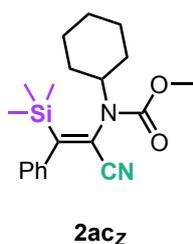
Methyl (E)-(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(cyclohexyl)carbamate 2ac_E (41 mg, 0.12 mmol) was isolated as a tan oil. **TLC:** R_f: 0.28 (Pentane/EtOAc = 20:1).



2ac_E

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (tt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 2H), 1.16 – 1.05 (m, 2H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.27 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 163.1, 154.7, 138.8, 128.3, 127.4, 126.2, 118.29, 118.25, 60.4, 53.1, 30.4, 26.0, 25.4, -1.0. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.56. **IR: ν (cm⁻¹)** 2933, 2857, 2214, 1719, 1577, 1440, 1304, 1251, 1052.

Methyl (Z)-(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(cyclohexyl)carbamate 2ac_z (68 mg, 0.19 mmol) was isolated as a tan oil. **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc = 20:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 3.82 (tt, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.53 (qd, *J* = 12.9, 12.3, 4.0 Hz, 1H), 1.43 – 1.30 (m, 2H), 1.17 (qt, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 0.08 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.6, 155.0, 139.2, 128.7, 127.9, 126.9, 118.1, 116.3, 58.0, 53.2, 31.1, 30.7, 26.3, 25.8, 25.4, -1.3. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -3.31. **IR: ν (cm⁻¹)** 2935, 2857, 2211, 1714, 1584, 1441, 1304, 1249, 1044. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₂₈N₂NaO₂Si: 379.1812, found: 379.1815.

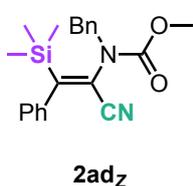


Methyl benzyl(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)carbamate (2ad): Prepared following the **GP VI** from **Methyl phenethyl(phenylethynyl)carbamate 1ad** (0.5 mmol, 133 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 20:1) afforded the title compound (120mg, 0.33 mmol). 66 % yield.

Methyl (E)-benzyl(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)carbamate 2ad_E (27 mg, 0.07 mmol) was isolated as a yellow oil. **TLC:** R_f: 0.14 (Pentane/EtOAc = 20:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.33 – 7.26 (m, 5H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (br s, 2H), 6.66 (m, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.19 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 161.5, 155.3, 138.2, 135.6, 129.1, 128.7, 128.5, 128.1, 127.5, 125.9, 119.2, 116.9, 53.6, 51.6, -1.1. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.55. **IR: ν (cm⁻¹)** 2955, 2217, 1715, 1577, 1440, 1369, 1252, 1221, 1079.



Methyl (Z)-benzyl(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)carbamate 2ad_z (93 mg, 0.26 mmol) was isolated as a yellow oil. **TLC:** R_f: 0.11 (Pentane/EtOAc = 20:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.44 – 7.34 (m, 7H), 7.32 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 4.80 – 4.65 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), -0.05 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165.3, 155.4, 139.1, 135.2, 129.8, 128.8, 128.7, 128.5, 127.9, 126.8, 120.9, 114.7, 53.7, 53.4, -1.5. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -3.03. **IR: ν (cm⁻¹)** 2956, 2214, 1715, 1585, 1445, 1371, 1248, 1130. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₁H₂₄KN₂O₂Si: 403.1239, found: 403.1220.



Methyl (1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(phenyl)carbamate (2ae): Prepared

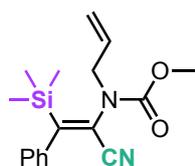


2ae

Z/E = 55:45

following the **GP VI** from **Methyl phenyl(phenylethynyl)carbamate 1ae** (0.5 mmol, 125 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. **TLC:** Rf: 0.23 (Pentane/EtOAc 25:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 25:1) afforded the title compound (116 mg, 0.33 mmol) as a yellow oil. 66 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.52 – 7.47 (m, 2H, Z-isomer), 7.45 – 7.39 (m, 4H, Z-isomer), 7.38 – 7.33 (m, 1H, Z-isomer), 7.27 – 7.23 (m, 1H, Z-isomer), 7.21 – 7.17 (m, 3H, E-isomer), 7.15 – 7.12 (m, 2H, Z-isomer), 7.14 – 7.08 (m, 3H, E-isomer) 6.77 (br s, 2H, E-isomer), 6.68 – 6.59 (m, 2H, E-isomer), 3.90 (s, 3H, Z-isomer), 3.77 (br s, 3H, E-isomer), 0.26 (s, 9H, E-isomer), 0.03 (s, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 164.9 (Z-isomer), 162.3 (E-isomer), 154.3 (E-isomer), 154.2 (Z-isomer), 140.5 (E-isomer), 140.3 (Z-isomer), 139.1 (Z-isomer), 138.2 (E-isomer), 129.2 (Z-isomer), 128.8 (Z-isomer), 128.6 (E-isomer), 128.3 (E-isomer), 128.1 (Z-isomer), 127.2 (E-isomer), 126.6 (Z-isomer), 126.4 (E-isomer), 126.2 (Z-isomer), 125.6 (E-isomer), 125.4 (E-isomer), 123.8 (Z-isomer), 121.4 (Z-isomer), 120.4 (E-isomer), 117.3 (E-isomer), 115.2 (Z-isomer), 53.9 (Z-isomer), 53.7 (E-isomer), -1.3 (E-isomer), -1.5 (Z-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.67 (E-isomer), -2.30 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₂₂KN₂O₂Si: 389.1082, found: 389.1073.

Methyl (Z)-allyl(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)carbamate (2afz): Prepared



2afz

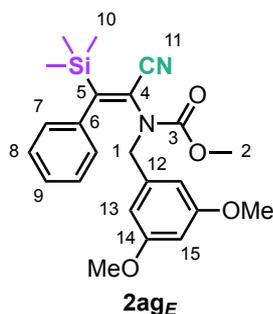
following the **GP VI** from **Methyl allyl(phenylethynyl)carbamate 1af** (0.5 mmol, 108 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. **TLC:** Rf: 0.3 (Pentane/EtOAc 90:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 96:4) afforded compound **2adz** (10 mg, 0.03 mmol) as a yellow oil. 6 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 5.97 (ddt, J = 17.1, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 4.44 – 3.94 (m, 2H) 3.82 (s, 3H), 0.10 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165.2, 155.3, 139.1, 131.7, 128.8, 128.1, 126.8, 121.1, 120.3, 115.2, 53.7, 53.0, -1.1. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -2.98. **IR: ν (cm⁻¹)** 2923, 2213, 1719, 1630, 1583, 1371, 1076. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₇H₂₃N₂O₂Si: 315.1523, found: 315.1524.

Note: Compound **2afz** is barely stable over time.

Methyl (1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(3,5-dimethoxybenzyl)carbamate (2ag):

Prepared following the **GP VI** from **Methyl (3,5-dimethoxybenzyl)(phenylethynyl)carbamate 1ag** (0.5 mmol, 163 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 10:1) afforded the title compound (174mg, 0.41 mmol). 82 % yield.

Methyl (E)-(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(3,5-dimethoxybenzyl)carbamate 2agE

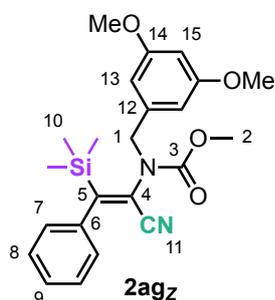


2agE

(38 mg, 0.09 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** Rf: 0.21 (Pentane/EtOAc = 9:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.32 – 7.26 (m, H₈, 2H), 7.26 – 7.21 (m, H₉, 1H), 6.85 – 6.58 (m, H₇, 2H), 6.38 (t, ⁴J₁₅₋₁₃ = 2.3 Hz, H₁₅, 1H), 6.29 (s, H₁₃, 2H), 4.28 – 3.96 (m, H₁, 2H), 3.79 (s, H₂, 3H), 3.76 (s, H₁₆, 6H), 0.19 (s, H₁₀, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 161.4 (C₅, C_q), 161.0 (C₁₄, C_{q, arom.}), 155.3 (C₃, C_q), 138.2 (C₆, C_{q, arom.}), 137.8 (C₁₂, C_{q, arom.}), 128.5 (C₈, CH_{arom.}), 127.5 (C₉, CH_{arom.}), 125.9 (C₇, CH_{arom.}), 118.7 (C₄, C_q), 117.1 (C₁₁, C_q), 106.8 (C₁₃, CH_{arom.}), 100.4

(C₁₅, CH_{arom.}), 55.5 (C₁₆, CH₃), 53.7 (C₂, CH₃), 51.7 (C₁, CH₂), -1.1 (C₁₀, CH₃). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.54. IR: ν (cm⁻¹) 2956, 2217, 1714, 1598, 1442, 1357, 1297, 1252, 1204, 1154, 1068.

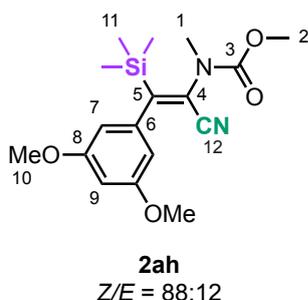
Methyl (Z)-(1-cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)(3,5-dimethoxybenzyl)carbamate 2agz



(136 mg, 0.32 mmol) was isolated as a yellow oil. TLC: R_f: 0.15 (Pentane/EtOAc = 9:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.37 (t, ³J₈₋₇ = ³J₈₋₉ = 7.4 Hz, H₈, 2H), 7.34 – 7.29 (m, H₉, 1H), 7.02 – 6.98 (m, H₇, 2H), 6.56 (d, ⁴J₁₃₋₁₅ = 2.3 Hz, H₁₃, 2H), 6.43 (t, ⁴J₁₅₋₁₃ = 2.3 Hz, H₁₅, 1H), 4.75 – 4.56 (m, H₁, 2H), 3.83 (s, H₂, 3H), 3.78 (s, H₁₆, 6H), -0.02 (s, H₁₀, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165.2 (C₅, C_q), 161.0 (C₁₄, C_q, arom.), 155.4 (C₃, C_q), 139.1 (C₆, C_q, arom.), 137.3 (C₁₂, C_q, arom.), 128.6 (C₈, CH_{arom.}), 127.9 (C₉, CH_{arom.}), 126.7 (C₇, CH_{arom.}), 121.0 (C₄, C_q), 114.8 (C₁₁, C_q), 107.5 (C₁₃, CH_{arom.}), 100.4 (C₁₅, CH_{arom.}), 55.4 (C₁₆, CH₃), 53.7 (C₂,

CH₃), 53.6 (C₂, CH₂), -1.6 (C₁₀, CH₃). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -3.01. IR: ν (cm⁻¹) 2956, 2214, 1715, 1597, 1443, 1367, 1249, 1202, 1152, 1067. HRMS (ESI positive) calcd for C₂₃H₂₉N₂O₄Si: 425.1891, found: 425.1872.

Methyl (1-cyano-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(trimethylsilyl)vinyl)(methyl)carbamate (2ah):

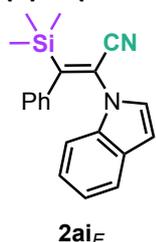


Prepared following the GP VI from Methyl ((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)(methyl)carbamate 1ah (0.5 mmol, 125 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. TLC: R_f: 0.15 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (164 mg, 0.47 mmol) as a pale yellow oil. 94 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.40 (t, H₉, J = 2.3 Hz, 1H, Z-isomer), 6.33 (t, H₉, J = 2.3 Hz, 1H, E-isomer), 6.18 (br s, H₇, 2H, Z-isomer), 5.98 (br s, H₇, 2H, E-isomer), 3.79 (s, H₁₀, 6H, Z-isomer), 3.79 (s, H₂, 3H, Z-isomer), 3.74 (s, H₁₀, 6H, E-isomer), 3.74 – 3.70 (br s, H₂, 3H, E-isomer), 3.12 (s, H₁, 3H, Z-isomer), 2.74 (br s, H₁, 3H, E-isomer), 0.27 (s, H₁₁, 9H, E-isomer), 0.11 (s, H₁₁, 9H, Z-isomer). ¹³C

NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 164.1 (C₅, C_q, Z-isomer), 161.3 (C₅, C_q, E-isomer), 161.0 (C₈, C_q, arom., Z-isomer + E-isomer), 155.8 (C₃, C_q, Z-isomer), 155.0 (C₃, C_q, E-isomer), 140.7 (C₆, C_q, arom., Z-isomer), 140.1 (C₆, C_q, arom., E-isomer), 122.0 (C₄, C_q, Z-isomer), 114.5 (C₁₂, C_q, Z-isomer), 105.0 (C₇, CH_{arom.}, Z-isomer), 104.0 (C₇, CH_{arom.}, E-isomer), 99.5 (C₉, CH_{arom.}, Z-isomer), 98.8 (C₉, CH_{arom.}, E-isomer) 55.5 (C₁₀, CH₃, Z-isomer), 55.4 (C₁₀, CH₃, E-isomer), 53.6 (C₂, CH₃, Z-isomer), 53.5 (C₂, CH₃, E-isomer) 36.5 (C₁, CH₃, Z-isomer), 36.0 (C₁, CH₃, E-isomer) -1.1 (C₁₁, CH₃, E-isomer), -1.2 (C₁₁, CH₃, Z-isomer). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.95 (E-isomer), -2.68 (Z-isomer). Note: a few carbon atoms of E compound couldn't be attributed.

2-(1*H*-Indol-1-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2ai): Prepared following the GP VI from **1-(Phenylethynyl)-1*H*-indole 1ai** (0.5 mmol, 109 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 20:1) afforded the title compound (114 mg, 0.36 mmol). 72 % yield.

(*E*)-2-(1*H*-Indol-1-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2ai_E (23 mg, 0.07 mmol) was

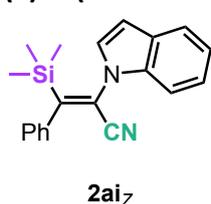


isolated as a pale green oil. **TLC**: R_f: 0.33 (Pentane/EtOAc = 100:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.50 (dt, *J* = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dq, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.78 (dt, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 0.41 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 160.4, 138.2, 135.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 126.3, 122.9, 121.13, 121.12, 116.9, 116.1, 110.7, 104.6, -0.6. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -0.95. **IR: ν (cm⁻¹)** 3056, 2956, 2218, 1610, 1566, 1455,

1320, 1253, 1233, 1015.

Note: Traces of beta-isomer couldn't be removed from wanted alpha compound.

(*Z*)-2-(1*H*-Indol-1-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2ai_Z (91 mg, 0.29 mmol) was



isolated as a pale green oil. **TLC**: R_f: 0.27 (Pentane/EtOAc = 100:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm): 7.68 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.47 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.3, 0.9 Hz, 1H), -0.14 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 167.0, 138.9, 136.9, 129.0, 128.8, 128.4, 128.3, 126.7, 123.4, 121.5, 121.4, 119.0,

114.4, 110.4, 105.1, -1.3. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -2.03. **IR: ν (cm⁻¹)** 3057, 2956, 2215, 1585, 1455, 1324, 1252, 1225, 1130. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₂₁N₂Si: 317.1469, found: 317.1462.

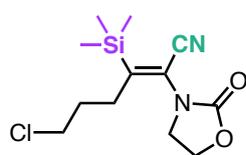
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-4-phenyl-3-(trimethylsilyl)but-2-enenitrile (2aj): Prepared



following the GP VI from **3-(3-Phenylprop-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1aj** (0.5 mmol, 101 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC**: R_f: 0.35 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (120 mg, 0.4 mmol) as a pale yellow oil. 80 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.33 – 7.27 (m, 3H, *Z*-isomer), 7.30 – 7.25 (m, 2H, *E*-isomer), 7.25 – 7.21 (m, 2H, *Z*-isomer) 7.24 – 7.19 (m, 1H, *E*-isomer), 7.10 – 7.04 (m, 2H, *E*-isomer), 4.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *Z*-isomer), 4.15 – 4.04 (m, 2H, *E*-isomer), 3.91 (s, 2H, *Z*-isomer), 3.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *Z*-isomer), 3.72 (s, 2H, *E*-isomer), 3.46 – 3.36 (m, 2H, *E*-isomer), 0.29 (s, 9H, *E*-isomer), 0.03 (s, 9H, *Z*-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 164.9 (*Z*-isomer), 163.0 (*E*-isomer), 157.1 (*Z*-isomer), 154.9 (*E*-isomer), 138.4 (*E*-isomer), 136.1 (*Z*-isomer), 128.81 (*Z*-isomer), 128.76 (*Z*-isomer), 128.7 (*E*-isomer), 128.3 (*E*-isomer), 127.1 (*Z*-isomer), 126.8 (*E*-isomer), 117.6 (*Z*-isomer), 115.6 (*E*-isomer), 115.0 (*E*-isomer), 113.3 (*Z*-isomer), 62.5 (*Z*-isomer), 62.4 (*E*-isomer), 46.1 (*Z*-isomer), 44.9 (*E*-isomer), 40.7 (*Z*-isomer), 37.6 (*E*-isomer), -0.8 (*Z*-isomer), -1.2 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -0.42 (*E*-isomer), -0.79 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₆H₂₀N₂NaO₂Si: 323.1186, found: 323.1186.

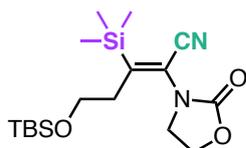
6-Chloro-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)hex-2-enenitrile (2ak): Prepared



2ak
Z/E = 26:74

following the **GP VI** from **3-(5-Chloropent-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1ak** (0.25 mmol, 47 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** Rf: 0.17 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (36 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil. 50 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.50 – 4.45 (m, 2H, E-isomer), 4.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H, Z-isomer), 3.81 – 3.76 (m, 2H, E-isomer), 3.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Z-isomer), 3.60 (td, J = 6.4, 0.8 Hz, 2H, Z-isomer), 3.52 (td, J = 6.4, 0.8 Hz, 2H, E-isomer), 2.70 – 2.62 (m, 2H, Z-isomer), 2.54 – 2.47 (m, 2H, E-isomer), 1.99 – 1.91 (m, 2H, Z-isomer), 1.89 – 1.79 (m, 2H, E-isomer), 0.35 (d, J = 0.8 Hz, 9H, E-isomer), 0.22 (d, J = 0.8 Hz, 9H, Z-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165.9 (Z-isomer), 164.2 (E-isomer), 156.9 (Z-isomer), 155.9 (E-isomer), 116.9 (Z-isomer), 115.4 (E-isomer), 114.9 (E-isomer), 112.9 (Z-isomer), 62.6 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 45.9 (Z-isomer), 45.7 (E-isomer), 44.7 (E-isomer), 44.2 (Z-isomer), 32.2 (Z-isomer), 32.1 (Z-isomer), 31.2 (E-isomer), 29.7 (E-isomer), -0.9 (Z-isomer), -1.1 (E-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.16 (E-isomer), -1.27 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₉ClN₂NaO₂Si: 309.0797, found: 309.0797.

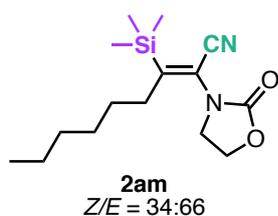
5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)pent-2-enenitrile (2al): Prepared following the **GP VI** from **3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1al** (0.5 mmol, 135 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** Rf: 0.32 (Pentane/EtOAc 6:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 6:1) afforded the title compound (130 mg, 0.35 mmol) as a light yellow oil. 71 % yield of inseparable mixture of Z/E isomers.



2al
Z/E = 28:72

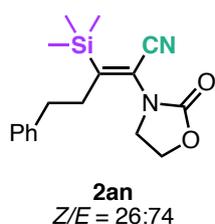
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.46 – 4.42 (m, 2H, E-isomer), 4.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Z-isomer), 3.79 – 3.75 (m, 2H, E-isomer), 3.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Z-isomer), 3.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Z-isomer), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H, E-isomer), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Z-isomer), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H, E-isomer), 0.87 (s, 6H, Z-isomer), 0.86 (s, 6H, E-isomer), 0.33 (s, 9H, E-isomer), 0.20 (s, 9H, Z-isomer), 0.05 (s, 6H, Z-isomer), 0.02 (s, 6H, E-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 163.9 (Z-isomer), 162.9 (E-isomer), 156.8 (Z-isomer), 155.8 (E-isomer), 117.7 (Z-isomer), 115.9 (E-isomer), 115.0 (E-isomer), 113.2 (Z-isomer), 62.5 (E-isomer), 62.4 (Z-isomer), 61.7 (Z-isomer), 61.6 (E-isomer), 46.3 (Z-isomer), 45.8 (E-isomer), 37.9 (Z-isomer), 35.7 (E-isomer), 26.03 (E-isomer), 25.98 (Z-isomer), 18.5 (E-isomer), 18.3 (Z-isomer), -0.8 (Z-isomer), -1.1 (E-isomer), -5.2 (E-isomer), -5.3 (Z-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 20.23 (E-isomer + Z-isomer), -1.18 (E-isomer), -1.58 (Z-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₇H₃₂N₂NaO₃Si₂: 391.1844, found: 391.1824.

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)non-2-enitrile (2am): Prepared following the GP



VI from **3-(Oct-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1am** (0.25 mmol, 49 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** Rf: 0.16 (Pentane/EtOAc 7:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (44 mg, 0.15 mmol) as a colorless oil. 61 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.49 – 4.45 (m, 2H, *E*-isomer), 4.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *Z*-isomer), 3.79 – 3.75 (m, 2H, *E*-isomer), 3.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *Z*-isomer), 2.52 – 2.46 (m, 2H, *Z*-isomer), 2.35 – 2.28 (m, 2H, *E*-isomer), 1.51 – 1.20 (m, 6H, *E*-isomer, 6H, *Z*-isomer), 0.93 – 0.84 (m, 3H, *E*-isomer, 3H, *Z*-isomer), 0.34 (s, 9H, *E*-isomer), 0.21 (s, 9H, *Z*-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 168.0 (*Z*-isomer), 166.3 (*E*-isomer), 157.0 (*Z*-isomer), 155.7 (*E*-isomer), 115.9 (*Z*-isomer), 115.2 (*E*-isomer), 114.1 (*E*-isomer), 113.2 (*Z*-isomer), 62.5 (*E*-isomer), 62.3 (*Z*-isomer), 46.1 (*Z*-isomer), 45.8 (*E*-isomer), 35.1 (*Z*-isomer), 32.6 (*E*-isomer), 31.6 (*E*-isomer), 29.8 (*Z*-isomer), 29.7 (*E*-isomer), 29.6 (*Z*-isomer), 29.4 (*Z*-isomer), 28.8 (*E*-isomer), 22.7 (*E*-isomer), 22.6 (*Z*-isomer), 14.1 (*E*-isomer + *Z*-isomer), -0.8 (*Z*-isomer), -1.1 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.31 (*E*-isomer), -1.75 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₂₆KN₂O₂Si: 333.1395, found: 333.1392.

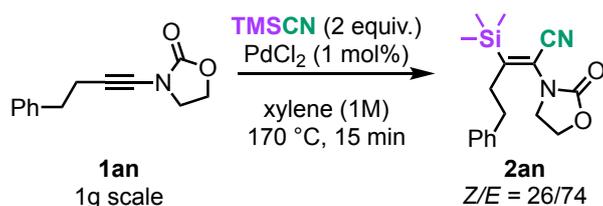
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-5-phenyl-3-(trimethylsilyl)pent-2-enitrile (2an): Prepared



following the **GP VI** from **3-(4-Phenylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1an** (0.5 mmol, 108 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** Rf: 0.33 (Pentane/EtOAc 5:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1) afforded the title compound (138 mg, 0.44 mmol) as a colorless solid. 88 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.34 – 7.22 (m, 5H, *Z*-isomer), 7.33 – 7.27 (m, 2H, *E*-isomer), 7.23 – 7.19 (m, 1H, *E*-isomer), 7.16 – 7.11 (m, 2H, *E*-isomer), 4.48 – 4.39 (m, 2H, *Z*-isomer), 4.28 – 4.19 (m, 2H, *E*-isomer), 3.79 – 3.67 (m, 2H, *Z*-isomer), 3.18 – 3.09 (m, 2H, *E*-isomer), 2.77 (s, 4H, *Z*-isomer), 2.73 – 2.66 (m, 4H, *E*-isomer), 0.42 (s, 9H, *E*-isomer), 0.26 (s, 9H, *Z*-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.5 (*Z*-isomer), 163.4 (*E*-isomer), 156.9 (*Z*-isomer), 155.4 (*E*-isomer), 140.9 (*E*-isomer), 140.3 (*Z*-isomer), 128.8 (*E*-isomer), 128.7 (*Z*-isomer), 128.62 (*Z*-isomer), 128.60 (*E*-isomer), 126.58 (*Z*-isomer), 126.55 (*E*-isomer), 116.9 (*Z*-isomer), 115.0 (*E*-isomer), 114.9 (*E*-isomer), 113.0 (*Z*-isomer), 62.5 (*E*-isomer), 62.4 (*Z*-isomer), 46.1 (*Z*-isomer), 45.0 (*E*-isomer), 37.0 (*Z*-isomer), 35.9 (*Z*-isomer), 34.7 (*E*-isomer), 34.4 (*E*-isomer), -0.9 (*Z*-isomer), -1.0 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.19 (*E*-isomer), -1.44 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₇H₂₂KN₂O₂Si: 353.1082, found: 353.1103.

Note: Pure **2a_E** (30 mg, 0.1 mmol) was isolated by preparative TLC (Pentane/Et₂O/DCM = 50:46:4) from 50 mg of the *Z/E*-mixture. *Z*-isomer couldn't be isolated as a pure compound. **IR: ν (cm⁻¹)** 2961, 2215, 1761, 1588, 1482, 1400, 1251, 1129, 1038. **Mp:** 153-154 °C.

Large-scale synthesis of trimethylsilylcyanated compound **2an**:



An oven-dried 20-mL Biotage microwave tube was charged with ynamide **1a** (1 g, 4.65 mmol, 1 eq) and **PdCl₂** (8.2 mg, 0.046 mmol, 0.01 eq) and dissolved in freshly distilled xylene (1M) under Ar. **TMSCN** (0.92 g, 9.29 mmol, 2 eq) was then added by syringe to the reaction mixture and the tube was sealed by a screw cap under Ar and moved to pre-heated bath at 180 °C. After 15 min and total consumption of the starting material, the dark red solution was cooled to room temperature and the solvent was evaporated. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1) afforded the title compound (1.27 g, 4.05 mmol) as a colorless solid. 87 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers.

3-Cyclohexyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2ao): Prepared



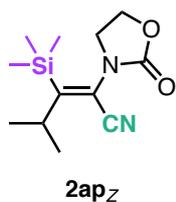
following the **GP VI** from **3-(Cyclohexylethynyl)oxazolidin-2-one 1ao** (0.5 mmol, 97 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC**: R_f: 0.26 (Pentane/EtOAc 5:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1) afforded the title compound (125 mg, 0.43 mmol) as a colorless solid. 85 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 4.47 – 4.41 (m, 2H, *Z*-isomer), 4.45 – 4.28 (m, 2H, *E*-isomer), 3.99 – 3.79 (m, 1H, *E*-isomer), 3.75 – 3.65 (m, 2H, *Z*-isomer), 3.62 – 3.41 (m, 1H, *E*-isomer), 2.65 – 2.53 (m, 2H, *E*-isomer + *Z*-isomer), 1.84 – 1.59 (m, 6H, *E*-isomer), 1.80 – 1.41 (m, 6H, *Z*-isomer), 1.32 – 1.14 (m, 4H, *E*-isomer), 1.27 – 1.07 (m, 4H, *Z*-isomer), 0.38 – 0.35 (m, 9H, *Z*-isomer), 0.20 – 0.17 (m, 9H, *E*-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 171.4 (*E*-isomer), 170.8 (*Z*-isomer), 156.9 (*E*-isomer), 156.2 (*Z*-isomer), 115.4 (*Z*-isomer), 114.7 (*E*-isomer), 113.82 (*E*-isomer), 113.80 (*Z*-isomer), 62.4 (*Z*-isomer), 62.1 (*E*-isomer), 46.1 (*Z*-isomer), 45.9 (*E*-isomer), 44.8 (*E*-isomer), 44.2 (*Z*-isomer), 30.6 (*E*-isomer), 30.2 (*Z*-isomer), 26.5 (*E*-isomer), 26.3 (*Z*-isomer), 25.7 (*Z*-isomer), 25.5 (*E*-isomer), 0.7 (*Z*-isomer), 0.0 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -1.84 (*E*-isomer), -1.99 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₂₄KN₂O₂Si: 331.1239, found: 331.1257.

4-Methyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)pent-2-enitrile (2ap): Prepared following the **GP VI** from **3-(3-Methylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1ap** (0.5 mmol, 77 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (117 mg, 0.46 mmol). 93 % yield.

(E)-4-Methyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)pent-2-enitrile 2ap_E (77 mg, 0.31 mmol) was isolated as a colorless solid. **TLC**: R_f: 0.25 (Pentane/EtOAc = 7:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 4.40 (br s, 2H), 4.09 – 3.25 (m, 2H), 3.03 (hept, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.22 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 173.1, 157.0, 114.7, 113.7, 62.2, 46.0, 34.0, 21.0, 0.2. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -2.09. **IR: ν (cm⁻¹)** 2967, 2211, 1758, 1577, 1482, 1397, 1251, 1213, 1114, 1039. **Mp**: 94–95 °C.

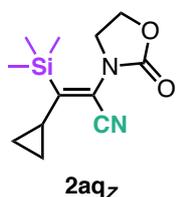


(Z)-4-Methyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)pent-2-enitrile 2ap_z (40 mg, 0.15 mmol) was isolated as a colorless oil. **TLC:** R_f: 0.15 (Pentane/EtOAc = 7:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (hept, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.40 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 172.4, 156.1, 115.4, 113.7, 62.4, 45.9, 32.8, 20.9, 0.7. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -2.21. **IR: ν (cm⁻¹)** 2963, 2211, 1756, 1562, 1481, 1398, 1253, 1213, 1110, 1037. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₂₀N₂NaO₂Si: 275.1186, found: 275.1178.

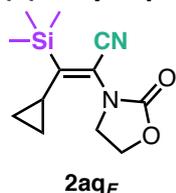


3-Cyclopropyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2aq): Prepared following the **GP VI** from **3-(Cyclopropylethynyl)oxazolidin-2-one 1aq** (0.5 mmol, 76 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (102 mg, 0.41 mmol). 82 % yield.

(Z)-3-Cyclopropyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2aq_z (51 mg, 0.2 mmol) was isolated as a colorless oil. **TLC:** R_f: 0.3 (Pentane/EtOAc = 4:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.42 (t, *J* = 7.9 Hz, H₂, 2H), 3.76 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.63 (tt, *J* = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 1.02 – 0.97 (m, 2H), 0.85 – 0.81 (m, 2H), 0.22 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 167.5, 156.8, 117.0, 113.7, 62.2, 45.9, 16.0, 7.7, -0.6. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.36. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2211, 1756, 1481, 1398, 1250, 1112, 1030.

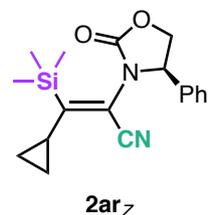


(E)-3-Cyclopropyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2aq_E (51 mg, 0.2 mmol) was isolated as a colorless solid. **TLC:** R_f: 0.17 (Pentane/EtOAc = 4:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 4.49 – 4.44 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 2H), 1.57 (tt, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 0.92 – 0.88 (m, 2H), 0.41 – 0.37 (m, 2H), 0.35 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 162.4, 154.4, 116.4, 115.2, 62.4, 45.3, 15.9, 8.2, -0.6. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.60. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2215, 1754, 1569, 1482, 1400, 1251, 1029. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₈KN₂O₂Si: 289.0769, found: 289.0788. **Mp:** 72-73 °C.



(R)-3-Cyclopropyl-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2ar): Prepared following the **GP VI** from **(R)-3-(Cyclopropylethynyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 1ar** (0.5 mmol, 114 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 8:1 to 6:1) afforded the title compound (139 mg, 0.43 mmol). 85 % yield.

(R,Z)-3-Cyclopropyl-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2ar_z (34 mg, 0.1 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.34 (Pentane/EtOAc = 8:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.47 – 7.38 (m, 5H), 5.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.54 (tt, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 0.93 – 0.89 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 1H), 0.63 – 0.57 (m, 1H), 0.20 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165.6, 156.5, 134.9, 129.9, 129.4, 128.3, 117.0, 113.7, 69.2, 62.0, 16.1, 8.0, 7.5, -0.1. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.70. **IR: ν (cm⁻¹)** 2959, 2213, 1764, 1582, 1459, 1394, 1251, 1045. **Specific rotation** [α₅₈₉] = -27.05 (20 °C, 1.151 g/100 mL, CH₂Cl₂).



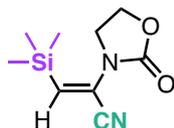
(R,Z)-3-Cyclopropyl-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2ar_E



(105 mg, 0.32 mmol) was isolated as a colorless solid. **TLC:** R_f: 0.17 (Pentane/EtOAc = 8:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.44 – 7.34 (m, 5H), 5.23 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 1.44 (pd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 0.97 – 0.90 (m, 1H), 0.91 – 0.83 (m, 1H), 0.57 – 0.50 (m, 1H), 0.44 – 0.38 (m, 1H), 0.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 162.9, 154.7, 135.9, 129.7, 129.3, 127.8, 115.5, 115.4, 70.1, 61.7, 15.9, 9.2, 8.1, -0.8. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.47. **IR: ν (cm⁻¹)** 2957, 2217, 1756, 1569, 1459, 1394, 1252, 1068. **Specific rotation** [α₅₈₉] = +18.24 (20 °C, 1.440 g/100 mL, CH₂Cl₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₈H₂₂N₂NaO₂Si: 349.1343, found: 349.1330. **Mp:** 126-127 °C.

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2as): Prepared following the **GP VI** from **3-Ethynylloxazolidin-2-one 1as** (0.5 mmol, 56 mg, 1 eq). Reaction time: 5 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1 to 2:1) afforded the title compound (58 mg, 0.28 mmol). 55 % yield.

(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2as_Z (29 mg, 0.14 mmol) was



2as_Z

isolated as a colorless oil. **TLC:** R_f: 0.53 (Pentane/EtOAc = 3:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.66 (s, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 2H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 0.18 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.9, 149.5, 119.7, 114.5, 62.3, 45.6, -1.4. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -5.09. **IR: ν (cm⁻¹)** 2958, 2219, 1760, 1598, 1481, 1401, 1221, 1038.

(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2as_E (29 mg, 0.14 mmol) was

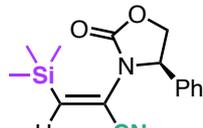


2as_E

isolated as a colorless solid. **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc = 3:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.13 (s, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 0.26 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 153.8, 129.53, 120.02, 113.51, 61.68, 44.89, -1.2. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -5.98. **IR: ν (cm⁻¹)** 2957, 2231, 1755, 1568, 1476, 1402, 1217, 1130, 1039. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₉H₁₄N₂NaO₂Si: 233.0717, found: 233.0722. **Mp:** 125-126 °C.

(R)-2-(2-Oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2at): Prepared following the **GP VI** from **(R)-3-Ethynyl-4-phenyloxazolidin-2-one 1at** (0.5 mmol, 94 mg, 1 eq). Reaction time: 5 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (129 mg, 0.45 mmol). 90 % yield.

(R,Z)-2-(2-Oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2at_Z (39 mg, 0.14

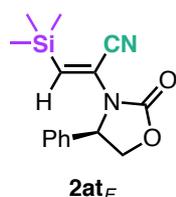


2at_Z

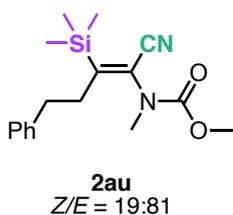
mmol) was isolated as a colorless oil. **TLC:** R_f: 0.46 (Pentane/EtOAc = 7:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 0.18 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.6, 148.5, 135.4, 129.9, 129.5, 128.0, 118.9, 114.4, 69.8, 61.6, -1.2. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -5.24. **IR: ν (cm⁻¹)** 2957, 2219, 1771, 1595, 1459, 1393, 1368, 1219,

1037. **Specific rotation** [α₅₈₉] = +12.30 (20 °C, 0.732 g/100 mL, CH₂Cl₂).

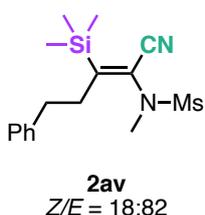
(*R,E*)-2-(2-Oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile 2at_E (90 mg, 0.31 mmol) was isolated as a colorless solid. **TLC:** R_f: 0.26 (Pentane/EtOAc = 7:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.32 – 6.26 (m, 1H), 5.20 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 0.19 – 0.08 (m, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 154.4, 136.9, 135.8, 129.6, 129.4, 126.6, 118.8, 113.8, 70.0, 60.4, -1.4. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -6.03. **IR: ν (cm⁻¹)** 2967, 2229, 1776, 1579, 1456, 1394, 1329, 1268, 1248, 1188, 1048. **Specific rotation** [α_{589}] = -11.51 (20 °C, 1.090 g/100 mL, CH₂Cl₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₁₈N₂NaO₂Si: 309.1030, found: 309.1049. **Mp:** 127–128 °C.



Methyl (1-cyano-4-phenyl-2-(trimethylsilyl)but-1-en-1-yl)(methyl)carbamate (2au): Prepared following the **GP VI** from **Methyl methyl(4-phenylbut-1-yn-1-yl)carbamate 1au** (0.5 mmol, 109 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** R_f: 0.29 (Pentane/EtOAc 95:5). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 95:5) afforded the title compound (133 mg, 0.42 mmol) as a colorless oil. 84 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.34 – 7.28 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.33 – 7.27 (m, 2H, *E*-isomer), 7.27 – 7.23 (m, 3H, *Z*-isomer), 7.24 – 7.20 (m, 1H, *E*-isomer), 7.15 – 7.11 (m, 2H, *E*-isomer), 3.75 (br s, 3H, *E*-isomer), 3.74 (br s, 3H, *Z*-isomer) 3.02 (s, 3H, *Z*-isomer), 2.94 (br s, 3H, *E*-isomer), 2.74 (br s, 2H, *Z*-isomer), 2.60 (br s, 2H, *E*-isomer), 2.56 – 2.52 (m, 2H, *E*-isomer), 2.58 – 2.49 (m, 2H, *Z*-isomer), 0.39 (s, 9H, *E*-isomer), 0.20 (s, 9H, *Z*-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 162.8 (*Z*-isomer), 161.6 (*E*-isomer), 156.0 (*Z*-isomer), 155.4 (*E*-isomer), 140.6 (*E*-isomer), 140.3 (*Z*-isomer), 128.8 (*E*-isomer), 128.7 (*Z*-isomer), 128.6 (*Z*-isomer), 128.3 (*E*-isomer), 126.60 (*E*-isomer), 126.55 (*Z*-isomer), 122.2 (*Z*-isomer), 120.4 (*E*-isomer), 116.5 (*E*-isomer), 114.3 (*Z*-isomer), 53.6 (*E*-isomer), 53.5 (*Z*-isomer), 36.73 (*Z*-isomer), 36.66 (*Z*-isomer), 35.8 (*E*-isomer), 34.8 (*E*-isomer), 34.2 (*E*-isomer + *Z*-isomer), -1.0 (*Z*-isomer), -1.2 (*E*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -1.66 (*E*-isomer), -2.44 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₇H₂₄N₂NaO₂Si: 339.1500, found: 339.1513.

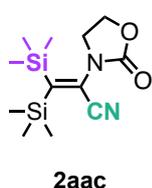


***N*-(1-Cyano-4-phenyl-2-(trimethylsilyl)but-1-en-1-yl)-*N*-methylmethanesulfonamide (2av):** Prepared following the **GP VI** from ***N*-Methyl-*N*-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)methanesulfonamide 1av** (0.5 mmol, 119 mg, 1 eq). Reaction time: 10 min. **TLC:** R_f: 0.14 (Pentane/EtOAc 10:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 10:1) afforded the title compound (60 mg, 0.18 mmol) as a yellow oil. 36 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.36 – 7.28 (m, 3H, *Z*-isomer), 7.32 – 7.28 (m, 2H, *E*-isomer), 7.26 – 7.23 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.23 – 7.18 (m, 1H, *E*-isomer), 7.21 – 7.17 (m, 2H, *E*-isomer), 3.03 (s, 3H, *Z*-isomer), 2.97 (s, 3H, *E*-isomer), 2.97 (s, 3H, *Z*-isomer) 2.76 (s, 3H, *E*-isomer), 0.41 (s, 9H, *E*-isomer), 0.33 (s, 9H, *Z*-isomer). (Missing of CH₂-signals, br s around 2.76). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 169.7 (*Z*-isomer), 169.3 (*E*-isomer), 140.7 (*E*-isomer), 140.1 (*Z*-isomer), 128.72 (*Z*-isomer), 128.70 (*Z*-isomer), 128.67 (*E*-isomer), 128.61 (*E*-isomer), 126.59 (*Z*-isomer), 126.50 (*E*-isomer), 119.6 (*Z*-isomer), 117.8 (*E*-isomer), 115.4 (*E*-isomer), 113.3 (*Z*-isomer), 37.3 (*Z*-isomer), 37.0 (*Z*-isomer), 36.4 (*E*-isomer), 35.9 (*E*-isomer), 35.6 (*Z*-isomer), 35.6 (*Z*-isomer), 34.8 (*E*-isomer), 34.7 (*E*-isomer), -0.4 (*Z*-



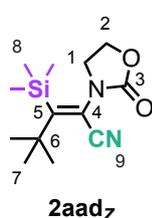
isomer), -1.2 (*E*-isomer). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.82 (*Z*-isomer), -1.12 (*E*-isomer). HRMS (ESI positive) calcd for C₁₆H₂₄KN₂O₂SSi: 375.0959, found: 375.0973.

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3,3-bis(trimethylsilyl)acrylonitrile (2aac): Prepared following the GP VI from **3-((Trimethylsilyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1aac** (0.20 mmol, 37 mg, 1 eq). 4 mol% of PdCl₂ are used here. Reaction time: 90 min. TLC: Rf: 0.29 (Pentane/Et₂O = 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/Et₂O = 2:1) afforded the title compound (10 mg, 0.04 mmol) as a colourless solid. 18 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.49 – 4.35 (m, 2H), 4.05 – 3.50 (m, broad signal, 2H), 0.38 – 0.36 (m, 9H), 0.23 – 0.21 (m, 9H). ²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.54, -2.85.



4,4-Dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)pent-2-enenitrile (2aad): Prepared following the GP VI from **3-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1aad** (0.25 mmol, 42 mg, 1 eq). Reaction time: 180 min. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (27 mg, 0.10 mmol). 40 % yield.

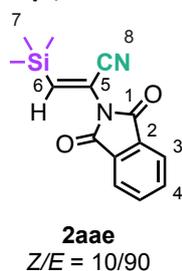
(Z)-4,4-Dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)pent-2-enenitrile 2aad_Z (23 mg, 0.09 mmol) was isolated as a pale yellow solid. TLC: Rf: 0.20 (Pentane/EtOAc = 7:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.47 (ddd, H₂, *J* = 9.4, 8.6, 3.2 Hz, 1H), 4.34 (dt, H₂, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 4.00 (ddd, H₁, *J* = 10.2, 9.4, 8.6 Hz, 1H), 3.51 (td, H₁, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (s, H₇, 9H), 0.30 (s, H₈, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.6 (C₅, C_q), 157.2 (C₃, C_q), 114.9 (C₄, C_q), 114.8 (C₉, C_q), 62.0 (C₂, CH₂), 45.7 (C₁, CH₂), 37.7 (C₆, C_q), 31.0 (C₇, CH₃), 3.1 (C₈, CH₃). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.72.



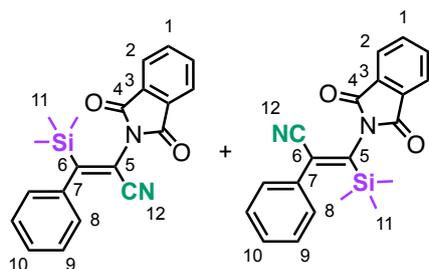
(E)-4,4-Dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)pent-2-enenitrile 2aad_E (3 mg, 0.01 mmol) was isolated as a pale pink solid. TLC: Rf: 0.15 (Pentane/EtOAc = 7:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.47 (td, H₂, *J* = 9.4, 8.6, 3.2 Hz, 7H), 4.38 (dt, H₂, *J* = 9.4, 8.6 Hz, 5H), 3.97 (td, H₁, *J* = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 3.54 (td, H₁, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 1.26 (s, H₇, 9H), 0.49 (s, H₈, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.0 (C₅, C_q), 156.5 (C₃, C_q), 115.8 (C₉, C_q), 113.6 (C₄, C_q), 62.3 (C₂, CH₂), 45.8 (C₁, CH₂), 41.0 (C₆, C_q), 30.1 (C₇, CH₃), 2.9 (C₈, CH₃). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.25.

Note: Compound *E* was isolated in mixture with hydrocyanated compound **3aad_Z**.

2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2aae): Prepared following the GP VI from **2-Ethynylisoindoline-1,3-dione 1aae** (0.70 mmol, 120 mg, 1 eq). Reaction time: 5 min. TLC: Rf: 0.27 (Pentane/EtOAc 7:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (20 mg, 0.074 mmol) as an orange oil. 11 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.97 – 7.91 (m, H₃, 4H, *E*-isomer + *Z*-isomer), 7.84 – 7.78 (m, H₄, 4H, *E*-isomer + *Z*-isomer), 7.13 (s, H₆, 1H, *E*-isomer), 6.83 (s, H₆, 1H, *Z*-isomer), 0.37 (s, H₇, 9H, *Z*-isomer), 0.11 (s, H₇, 9H, *E*-isomer). HRMS (ESI positive) calcd for C₁₄H₁₄KN₂NaO₂Si: 293.0717, found: 293.0719.



(Z)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (2aaf) and (E)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (5aaf): Prepared following the



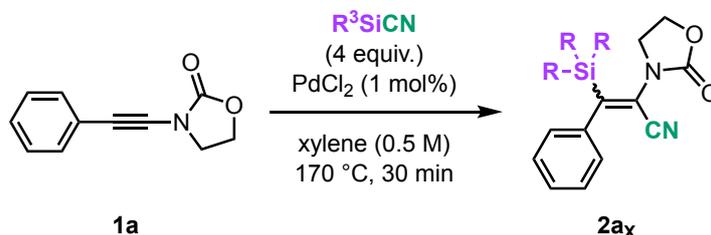
2aaf_Z (α-isomer)/5aaf_E (β-isomer)
= 67/33

(trimethylsilyl)acrylonitrile (5aaf): Prepared following the **GP VI** from **2-(Phenylethynyl)isoindoline-1,3-dione 1aaf** (0.4 mmol, 99 mg, 1 eq). Reaction time: 15 min. **TLC:** R_f: 0.17 (Pentane/EtOAc 95:5). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 95:5) afforded title compounds (35 mg, 0.10 mmol) as a yellow oil. 25 % yield of inseparable mixture of **2aaf_α/5aaf_β** regioisomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.76 (dd, H₂, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H, β-isomer), 7.74 (dd, H₂, J = 5.6, 3.1

Hz, 2H, α-isomer), 7.69 (dd, H₁, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H, β-isomer), 7.67 (dd, H₁, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H, α-isomer), 7.31 – 7.27 (m, H₈, 2H, β-isomer), 7.26 – 7.22 (m, H₉, H₁₀, 3H, β-isomer), 7.21 – 7.16 (m, H₉, 2H, α-isomer), 7.13 – 7.07 (m, H₁₀, 1H, α-isomer), 6.92 – 6.88 (m, H₈, 2H, α-isomer), 0.42 (s, H₁₁, 9H, β-isomer), 0.35 (s, H₁₁, 9H, α-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 171.2 (C₆, C_q, α-isomer), 166.4 (C₃, C_q, β-isomer), 165.3 (C₃, C_q, α-isomer), 153.5 (C₅, C_q, β-isomer), 137.9 (C₇, C_q, arom., α-isomer), 134.6 (C₁, CH_{arom.}, α-isomer), 134.5 (C₁, CH_{arom.}, β-isomer), 133.3 (C₇, C_q, arom., β-isomer), 131.8 (C₃, C_q, arom., β-isomer), 131.4 (C₃, C_q, arom., α-isomer), 129.7 (C₆, C_q, arom., β-isomer), 129.7 (C₁₀, CH_{arom.}, β-isomer), 129.0 (C₉, CH_{arom.}, β-isomer), 128.4 (C₉, CH_{arom.}, α-isomer), 127.6 (C₁₀, CH_{arom.}, α-isomer), 127.5 (C₈, CH_{arom.}, β-isomer), 125.3 (C₈, CH_{arom.}, α-isomer), 124.0 (C₂, CH_{arom.}, α-isomer), 123.9 (C₂, CH_{arom.}, β-isomer), 117.7 (C₁₂, C_q, β-isomer), 115.6 (C₁₂, C_q, α-isomer), 109.4 (C₅, C_q, α-isomer), -1.2 (C₁₁, CH₃, α-isomer), -1.5 (C₁₁, CH₃, β-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 1.77 (β-isomer), -0.80 (α-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₁₉N₂O₂Si: 347.1210, found: 347.1195.

Silylcyanation of ynamides with triorganylsilylcyanides:

General procedure VII for the silylcyanation with triorganylsilylcyanide toward compound 2a_x:



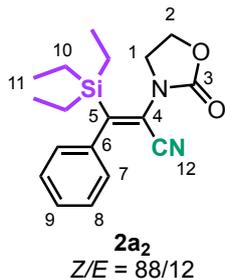
A Biotage Microwave Vial (0.5-2 mL) was charged with 0.5 mL of xylene and 1 mL of *n*-BuLi (1.55 M in hexane, 1.55 mmol, 6.2 eq). 194 μ L of trimethylsilylcyanide (1.55 mmol, 6.2 eq) were slowly added at room temperature. After stirring at RT for 15 minutes and the precipitation of LiCN as a white solid, 168 μ L of chlorotriorganylsilane (1 mmol, 4 eq) were added to the yellow slurry. The reaction mixture was capped and heated for 17 h at 120 °C. The silylcyanide solution was filtered on a PTFE filter and directly used like it and added to another reactor containing 47 mg of ynamide **1a** (0.25 mmol, 1 eq) and 0.5 mg of $PdCl_2$ (2.5 μ mol, 0.01 eq). The reaction mixture was heated at 170 °C for 30 minutes. Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded desired compound **2a_x**.

3-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile 2a₁: Prepared following the **GP VII** with Dimethylphenylsilylcyanide (DMPSCN) from ynamide **1a**. Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded desired compound **2a_x** (53 mg, 0.15 mmol). 61 % yield.

(Z)-3-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile 2a_{1Z} (39 mg, 0.11 mmol) was isolated as a pale pink oil. **TLC**: R_f: 0.31 (Pentane/EtOAc = 4:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 7.37 (tt, $J = 7.8, 1.3$ Hz 1H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 0.40 (s, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 165.6, 156.2, 138.4, 136.2, 133.8, 129.9, 128.9, 128.3, 128.2, 127.0, 117.5, 113.1, 62.0, 45.0, -3.1. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -8.12. **IR: ν (cm⁻¹)** 2922, 2214, 1758, 1587, 1478, 1400, 1286, 1214, 1111, 1037. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₂₀KN₂O₂Si: 387.0926, found: 387.0921.

(E)-3-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile 2a_{1E} (14 mg, 0.04 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC**: R_f: 0.19 (Pentane/EtOAc = 4:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 0.53 (s, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 160.9, 155.5, 138.0, 134.9, 134.4, 130.1, 128.7, 128.3, 127.9, 126.3, 116.3, 115.0, 62.7, 45.6, -2.2. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -7.46. **IR: ν (cm⁻¹)** 2926, 2217, 1759, 1578, 1480, 1400, 1251, 1112, 1041.

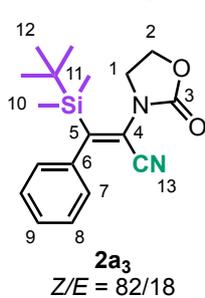
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-phenyl-3-(triethylsilyl)acrylonitrile 2a₂: Prepared following the



GP VII with Triethylsilylcyanide (TESCN) from ynamide **1a**. Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded desired compound **2a₂** (30 mg, 0.09 mmol) as a pale orange oil. 37 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.43 – 7.37 (m, H₈, 2H, *Z*-isomer), 7.40 – 7.33 (m, H₈, 2H, *E*-isomer), 7.36 – 7.32 (m, H₉, 1H, *Z*-isomer), 7.30 – 7.26 (m, H₉, 1H, *E*-isomer), 7.15 – 7.10 (m, H₇, 2H, *Z*-isomer), 6.98 – 6.94 (m, H₇, 2H, *E*-isomer), 4.52 – 4.45 (m, H₂, 2H, *Z*-isomer), 4.14 – 4.06 (m, H₂, 2H, *E*-isomer), 3.87 –

3.78 (m, H₁, 2H, *Z*-isomer), 3.31 – 3.24 (m, H₁, 2H, *E*-isomer), 0.91 (t, H₁₁, *J* = 7.8 Hz, 9H, *Z*-isomer), 0.82 (t, H₁₁, *J* = 7.8 Hz, 9H, *E*-isomer), 0.68 (qd, H₁₀, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 6H, *Z*-isomer), 0.53 (q, H₁₀, *J* = 7.9 Hz, 6H, *E*-isomer). ²⁹Si NMR (80 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.78 (*Z*-isomer), 4.56 (*E*-isomer).

3-(tert-Butyldimethylsilyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile 2a₃: Prepared



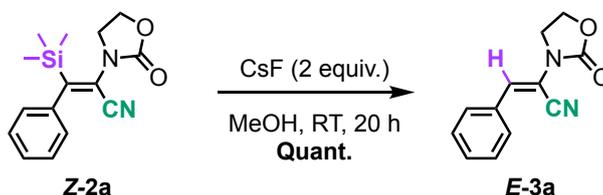
following the **GP VI** with *t*-Butyldimethylsilylcyanide (TBSCN purchased from Sigma-Aldrich) from ynamide **1a**. Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1) afforded desired compound **2a₃** (27 mg, 0.08 mmol) as a pale yellow oil. 33 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)) 7.42 – 7.38 (m, H₈, 2H, *Z*-isomer), 7.37 – 7.32 (m, H₉, 1H, *Z*-isomer), 7.36 – 7.31 (m, H₈, 2H, *E*-isomer) 7.29 – 7.25 (m, H₉, 1H, *E*-isomer), 7.19 – 7.15 (m, H₇, 2H, *Z*-isomer), 7.02 – 6.99 (m, H₇, 2H, *E*-isomer), 4.47 (t, H₂, *J* = 7.7 Hz,

2H, *Z*-isomer), 4.12 – 4.06 (m, H₂, 2H, *E*-isomer), 3.83 (t, H₁, *J* = 7.7 Hz, 2H, *Z*-isomer), 3.33 – 3.27 (m, H₁, 2H, *E*-isomer), 1.00 (s, H₁₂, 9H, *E*-isomer), 0.79 (s, H₁₂, 9H, *Z*-isomer), 0.26 (s, H₁₀, 6H, *E*-isomer), 0.22 (s, H₁₀, 6H, *Z*-isomer). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.1 (C₅, C_q, *Z*-isomer), 162.9 (C₅, C_q, *E*-isomer), 157.1 (C₃, C_q, *Z*-isomer), 155.5 (C₃, C_q, *E*-isomer), 139.5 (C₆, C_{q, arom.}, *Z*-isomer), 138.9 (C₆, C_{q, arom.}, *E*-isomer), 128.7 (C₈, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 128.6 (C₈, CH_{arom.}, *E*-isomer), 128.4 (C₉, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 127.7 (C₉, CH_{arom.}, *E*-isomer), 126.4 (C₇, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 125.5 (C₇, CH_{arom.}, *E*-isomer), 119.6 (C₄, C_q, *Z*-isomer), 117.0 (C₄, C_q, *E*-isomer), 115.8 (C₁₃, C_q, *E*-isomer), 113.3 (C₁₃, C_q, *Z*-isomer), 62.6 (C₂, CH₂, *E*-isomer), 62.6 (C₂, CH₂, *Z*-isomer), 46.6 (C₁, CH₂, *Z*-isomer), 45.5 (C₁, CH₂, *E*-isomer), 27.5 (C₁₂, CH₃, *E*-isomer), 27.2 (C₁₂, CH₃, *Z*-isomer), 19.4 (C₁₁, C_q, *E*-isomer), 18.3 (C₁₁, C_q, *Z*-isomer), -4.2 (C₁₀, CH₃, *E*-isomer), -4.3 (C₁₀, CH₃, *Z*-isomer). ²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.43 (*Z*-isomer), 3.96 (*E*-isomer).

III. Hydrocyanated compounds:

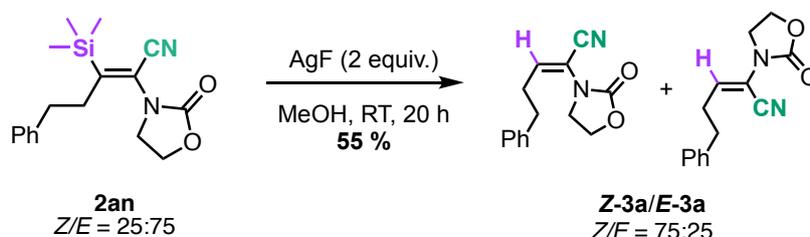
Protodesilylation of compounds 2:

Protodesilylation of *Z*-2a toward *E*-3a:



Trimethylsilylated compound **Z-2a** (26 mg, 0.089 mmol, 1eq) was dissolved in MeOH (0.5 mL) and added to freshly activated CsF (22 mg, 0.15 mmol, 2 eq) in a flask. The reaction mixture was stirred 20 h at room temperature. Then, 1 mL of water and 1 mL of EtOAc were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated under vacuum. **TLC:** R_f: 0.28 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded desired protodesilylated compound **E-3a** (19 mg, 0.089 mmol) as a colorless solid. Quantitative yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 4.53 – 4.47 (m, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.0, 135.9, 131.7, 130.5, 129.1, 129.0, 114.0, 108.0, 62.0, 45.7. **IR: ν (cm⁻¹)** 3069, 2228, 1748, 1610, 1478, 1407, 1314, 1227, 1122, 1040. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₀N₂NaO₂: 237.0634, found: 237.0637. **Mp:** 160-161 °C.

Protodesilylation of 2an toward 3an:



Trimethylsilylated mixture of **2an** (66 mg, 0.21 mmol, 1eq) was dissolved in MeOH (2 mL) and added to freshly activated AgF (53 mg, 0.42 mmol, 1.5 eq) in a flask. The reaction mixture was stirred 20 h at room temperature. Then, 1 mL of water and 1 mL of EtOAc were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated under vacuum. Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded desired protodesilylated compounds **3a** (27 mg, 0.11 mmol). 55 % yield.

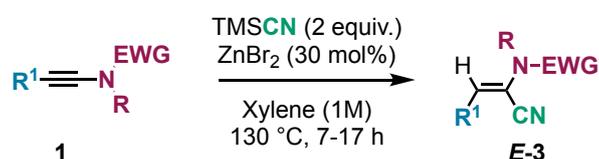
(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-5-phenylpent-2-enenitrile Z-3a: (20 mg, 0.08 mmol) was isolated as a pale pink oil. **TLC:** R_f: 0.29 (Pentane/EtOAc = 7:3). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m,

2H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): 155.2, 146.8, 140.2, 128.7, 128.6, 126.7, 114.4, 110.5, 62.6, 45.1, 33.9, 30.7.

(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-5-phenylpent-2-enitrile E-3a: (7 mg, 0.03 mmol) was isolated as a colorless solid. TLC: Rf: 0.14 (Pentane/EtOAc = 7:3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 6.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 2H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): 154.83, 139.90, 136.98, 128.73, 128.60, 126.61, 112.33, 111.72, 61.96, 45.37, 35.00, 31.63.

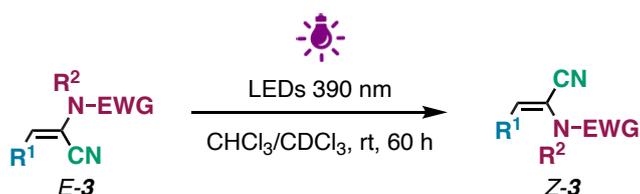
Hydrocyanation of ynamides with TMS-CN:

General procedure VIII for the synthesis of hydrocyanated compound 3:



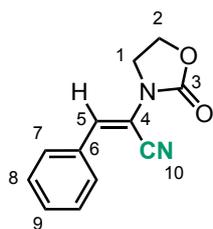
A 2 mL-Biotage microwave vial was charged with ynamide **1** (0.1-0.8 mmol, 1 eq) and zinc bromide (30 mol%) under Ar. Freshly distilled xylene (1M) was first added, and then TMS-CN (0.4-1 mmol, 2 eq). The rubber septum was replaced by a septum-cap under argon. The mixture was stirred in a pre-heated oil bath at 130 °C for 7-17h. After complete consumption of starting ynamide indicated by TLC, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtrated over a pad of celite with dichloromethane, evaporated and directly purified by flash column chromatography over silica gel to give the desired hydrocyanated compound **3**.

General procedure IX for photoisomerization of hydrocyanated compound E-3 toward Z-3 under UV irradiation:



A quartz-NMR tube was charged with hydrocyanated compound **E-3** and dissolved in CHCl_3 or CDCl_3 (0.1-0.2 M) under Ar. The tube was placed at 6 cm from a Kessil PR160L UV LED (1x 52 W, 390 nm) and irradiated for 60 h. Purification of the reaction mixture by flash column chromatography over silica gel gave the desired hydrocyanated compound **Z-3**.

(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (3a_E): Prepared following the **GP VIII** from **3-(Phenylethynyl)oxazolidin-2-one 1a** (0.107 mmol, 20 mg, 1 eq). Reaction time: 7 h. **TLC:** R_f: 0.28 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (20 mg, 0.093 mmol) as a colorless solid. 87 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.72 – 7.67 (m, H₈, 2H), 7.46 (s, H₅, 1H), 7.44 – 7.40 (m, H₇, H₉, 3H), 4.53 – 4.47 (m, H₂, 2H), 4.05 – 3.99 (m, H₁, 2H).

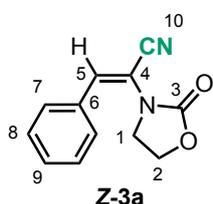


E-3a

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.03 (C₃, C_q), 135.90 (C₅, CH), 131.68 (C₆, C_q, arom.), 130.53 (C₉, CH_{arom.}), 129.10 (C₈, CH_{arom.}), 128.94 (C₇, CH_{arom.}), 114.03 (C₄, C_q), 108.03 (C₁₀, CN, C_q), 61.97 (C₂, CH₂), 45.66 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 3069, 2228, 1748, 1610, 1478, 1407, 1314, 1227, 1122, 1040. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₀N₂NaO₂: 237.0634, found: 237.0637.

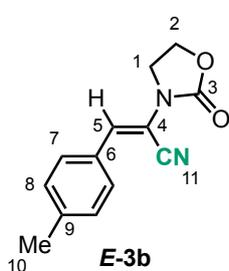
Mp: 160-161 °C.

(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (3a_Z): Prepared following the **GP IX** from **E-3a** (0.06 mmol, 12 mg, 1 eq). **TLC:** R_f: 0.33 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (9 mg, 0.042 mmol) as a colorless oil. 75 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.47 – 7.41 (m, H_{arom.}, 5H), 7.12 (s, H₅, 1H), 4.53 – 4.49 (m, H₂, 2H), 3.81 – 3.76 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.37 (C₃, C_q), 142.11 (C₅, CH), 131.88 (C₆, C_q, arom.), 131.24 (C₉, CH_{arom.}), 129.82 (C₇, CH_{arom.}), 129.26 (C₈, CH_{arom.}), 115.28 (C₁₀, C_q), 108.69 (C₄, C_q), 62.97 (C₂, CH₂), 44.98 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2923, 2218, 1753, 1630, 1479, 1449, 1404, 1228, 1034.



Z-3a

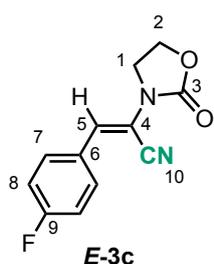
(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(p-tolyl)acrylonitrile (3b_E): Prepared following the **GP VIII** from **3-(p-Tolyethynyl)oxazolidin-2-one 1b** (0.30 mmol, 60 mg, 1 eq). Reaction time: 12 h. **TLC:** R_f: 0.3 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (50 mg, 0.22 mmol) as a colorless solid. 73 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.59 (d, J = 8.0 Hz, H₇, 2H), 7.36 (s, H₅, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, H₈, 2H), 4.50 – 4.45 (m, H₂, 2H), 4.01 – 3.95 (m, H₁, 2H), 2.38 (s, H₁₀, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.13 (C₃, C_q), 141.10 (C₆, C_q, arom.), 136.41 (C₅, CH), 129.78 (C₈, CH_{arom.}), 128.91 (C₇, CH_{arom.}), 128.75 (C₉, C_q, arom.), 114.23 (C₁₁, C_q), 106.90 (C₄, C_q), 61.98 (C₂, CH₂), 45.63 (C₁, CH₂), 21.61 (C₁₀, CH₃). **IR: ν (cm⁻¹)** 2923, 2233, 1749, 1612, 1474, 1405, 1333, 1311, 1230, 1133, 1123. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₂KN₂O₂: 267.0530, found: 267.0533.



E-3b

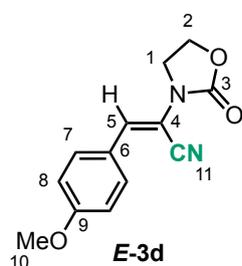
Mp: 146-148 °C.

(E)-3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)acrylonitrile (3c_E): Prepared following the **GP VIII** from **3-((4-Fluorophenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1c** (0.28 mmol, 58 mg, 1 eq). Reaction time: 7 h. **TLC:** R_f: 0.18 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (50 mg, 0.22 mmol) as a pale yellow solid. 61 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.71 – 7.66 (m, H₇, 2H), 7.41 (s, H₅, 1H), 7.14 – 7.08 (m, H₈, 2H), 4.53 – 4.45 (m, H₂, 2H), 4.05 – 3.97 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 163.76 (d, J = 252.4 Hz, C₉, C_q), 155.02 (C₃, C_q), 134.54 (C₅, CH), 130.99 (d, J = 8.6 Hz, C₇, CH_{arom.}), 127.87 (d, J = 3.6 Hz, C₆, C_q), 116.31 (d, J = 21.9 Hz, C₈, CH_{arom.}), 113.93 (C₁₀, C_q), 107.84 (d, J = 2.2 Hz, C₄, C_q), 62.01 (C₂, CH₂), 45.62 (C₁, CH₂). **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -108.73. **IR: ν (cm⁻¹)** 2922, 2221, 1751, 1606, 1474, 1407, 1315, 1296, 1226, 1124, 1044. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₉FN₂NaO₂: 255.0540, found: 255.0538.



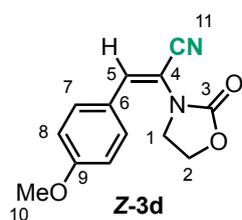
Mp: 99-101 °C.

(E)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)acrylonitrile (3d_E): Prepared following the **GP VIII** from **3-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1d** (0.18 mmol, 40 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** R_f: 0.23 (Pentane/EtOAc 3:2). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:2) afforded the title compound (30 mg, 0.12 mmol) as a pale orange solid. 67 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.71 – 7.67 (m, H₇, 2H), 7.36 (s, H₅, 1H), 6.97 – 6.92 (m, H₈, 2H), 4.51 – 4.46 (m, H₂, 2H), 4.00 – 3.96 (m, H₁, 2H), 3.85 (s, H₁₀, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 161.59 (C₉, C_{q, arom.}), 155.41 (C₃, C_q), 137.36 (C₅, CH), 130.84 (C₇, CH_{arom.}), 124.04 (C₆, C_{q, arom.}), 114.66 (C₁₁, C_q), 114.57 (C₈, CH_{arom.}), 105.22 (C₄, C_q), 61.98 (C₂, CH₂), 55.56 (C₁₀, CH₃), 45.72 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2924, 2221, 1754, 1604, 1513, 1407, 1296, 1258, 1224, 1180, 1112. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₂N₂NaO₃: 267.0740, found: 267.0734.



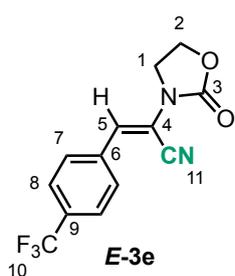
Mp: 125-126 °C.

(Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)acrylonitrile (3d_Z): Prepared following the **GP IX** from **3d_E** (0.04 mmol, 10 mg, 1 eq). **TLC:** R_f: 0.27 (Pentane/EtOAc 3:2). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:2) afforded the title compound (7 mg, 0.03 mmol) as a pale yellow oil. 70 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.45 – 7.42 (m, H₇, 2H), 7.05 (s, H₅, 1H), 6.94 – 6.91 (m, H₇, 2H), 4.55 – 4.51 (m, H₂, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 – 3.79 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 162.00 (C₉, C_{q, arom.}), 155.60 (C₃, C_q), 142.34 (C₅, CH), 132.06 (C₇, CH_{arom.}), 124.51 (C₆, C_{q, arom.}), 115.86 (C₁₁, C_q), 114.75 (C₈, CH_{arom.}), 105.89 (C₄, C_q), 62.94 (C₂, CH₂), 55.60 (C₁₀, CH₃), 44.93 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2922, 2214, 1758, 1602, 1511, 1406, 1307, 1259, 1176, 1030.

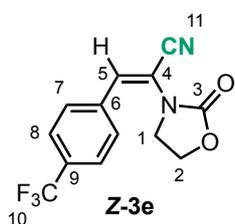


Mp: 125-126 °C.

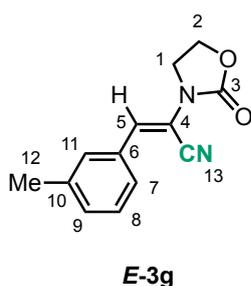
(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylonitrile (3e_E): Prepared following the GP VIII from **3-((4-(Trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1e** (0.25 mmol, 64 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. TLC: R_f: 0.13 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (32 mg, 0.11 mmol) as a pale yellow oil. 45 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, A from AB system, H₈, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, B from AB system, H₇, 2H), 7.52 (s, H₅, 1H), 4.57 – 4.48 (m, H₂, 2H), 4.10 – 4.02 (m, H₁, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.63 (C₃, C_q), 135.38 (C₆, C_{q, arom.}), 131.85 (C₅, CH), 131.69 (q, *J* = 33.0 Hz, C₉, C_{q, arom.}), 129.06 (C₇, CH_{arom.}), 126.02 (q, *J* = 2.9 Hz, C₈, CH_{arom.}), 123.82 (q, *J* = 272.0 Hz, C₁₀, C_q), 113.39 (C₁₁, C_q), 110.50 (C₄, C_q), 62.02 (C₂, CH₂), 45.63 (C₁, CH₂). IR: ν (cm⁻¹) 2927, 2230, 1748, 1614, 1476, 1424, 1340, 1230, 1172, 1109. HRMS (ESI positive) calcd for C₁₃H₉F₃N₂NaO₂: 305.0508, found: 305.0510.



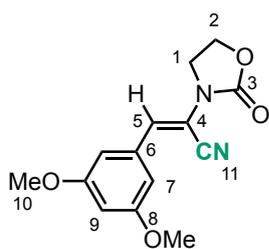
(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylonitrile (3e_Z): Prepared following the GP IX from **3e_E** (0.06 mmol, 17 mg, 1 eq). TLC: R_f: 0.30 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (13 mg, 0.046 mmol) as a yellow oil. 76 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, A from AB system, H₈, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, B from AB system, H₇, 2H), 7.12 (s, H₅, 1H), 4.56 – 4.50 (m, H₂, 2H), 3.85 – 3.80 (m, H₁, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.93 (C₃, C_q), 139.57 (C₅, CH), 135.34 (C₆, C_{q, arom.}), 132.43 (q, *J* = 33.0 Hz, C₉, C_{q, arom.}), 129.82 (C₇, CH_{arom.}), 126.13 (q, *J* = 3.8 Hz, C₈, CH_{arom.}), 123.62 (q, *J* = 273.0 Hz, C₁₀, C_q), 114.63 (C₁₁, C_q), 110.90 (C₄, C_q), 62.98 (C₂, CH₂), 45.20 (C₁, CH₂). IR: ν (cm⁻¹) 2923, 2224, 1761, 1633, 1481, 1416, 1323, 1240, 1167, 1112, 1067.



(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(*m*-tolyl)acrylonitrile (3g_E): Prepared following the GP VIII from **3-(*m*-Tolylethynyl)oxazolidin-2-one 1g** (0.30 mmol, 60 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. TLC: R_f: 0.25 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (51 mg, 0.22 mmol) as a colorless solid. 74 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.51 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H₇, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.3 Hz, H₁₁, 1H), 7.37 (s, H₅, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, H₈, 1H), 7.22 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H₉, 1H), 4.50 – 4.45 (m, H₂, 2H), 4.02 – 3.96 (m, H₁, 2H), 2.37 (s, H₁₂, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.03 (C₃, C_q), 138.78 (C₆, C_{q, arom.}), 136.04 (C₅, CH), 131.53 (C₁₀, C_{q, arom.}), 131.31 (C₉, CH_{arom.}), 129.64 (C₁₁, CH_{arom.}), 128.93 (C₈, CH_{arom.}), 125.90 (C₇, CH_{arom.}), 114.01 (C₁₂, C_q), 107.73 (C₄, C_q), 62.01 (C₂, CH₂), 45.63 (C₁, CH₂), 21.43 (C₁₂, CH₃). IR: ν (cm⁻¹) 2923, 2230, 1750, 1606, 1510, 1471, 1418, 1336, 1254, 1224, 1155, 1126. HRMS (ESI positive) calcd for C₁₃H₁₂N₂NaO₂: 251.0791, found: 251.0787. Mp: 155-156 °C.



(E)-3-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)acrylonitrile (3i_E): Prepared following the GP VIII from **3-((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one 1i** (0.22 mmol, 55 mg, 1 eq). Reaction time: 13 h. **TLC:** R_f: 0.32 (Pentane/EtOAc 1:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 1:1) afforded the title compound (43 mg, 0.16 mmol) as a pale orange solid. 70 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.35 (s, H₅, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, H₇, 2H), 6.50 (t, *J* = 2.2 Hz, H₉, 1H), 4.51 – 4.45 (m, H₂, 2H), 4.03 – 3.96 (m, H₁, 2H), 3.81 (s, H₁₀, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 161.06 (C₈, C_q, arom.), 154.94 (C₃, C_q), 135.55 (C₅, CH), 133.31 (C₆, C_q, arom.), 113.98 (C₁₁, C_q), 108.38 (C₄, C_q), 106.71 (C₇, CH_{arom.}), 103.11 (C₉, CH_{arom.}), 61.99 (C₂, CH₂), 55.62 (C₁₀, CH₃), 45.66 (C₁, CH₂).



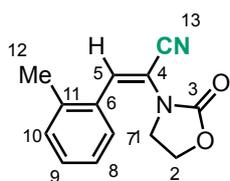
E-3i

IR: ν (cm⁻¹) 2927, 2226, 1752, 1588, 1456, 1401, 1348, 1315, 1252, 1224, 1205, 1152, 1122, 1061, 1043.

Mp: 95-96 °C.

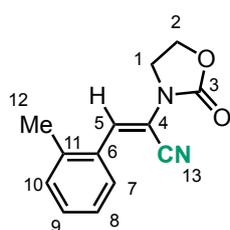
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(o-tolyl)acrylonitrile (3j): Prepared following the GP VIII from **3-(o-Tolylethynyl)oxazolidin-2-one 1j** (0.3 mmol, 60 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (41 mg, 0.18 mmol). 60 % yield.

(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(o-tolyl)acrylonitrile (3j_Z): (25 mg, 0.11 mmol) was isolated as a pale yellow oil. **TLC:** R_f: 0.5 (Pentane/EtOAc 3:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H₇, H₇, 1H), 7.26 (s, H₅, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H₉, 1H), 7.19 – 7.13 (m, H₈, H₁₀, 2H), 4.36 – 4.30 (m, H₂, 2H), 3.67 – 3.61 (m, H₁, 2H), 2.31 (s, H₁₂, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.39 (C₃, C_q), 136.31 (C₁₁, C_q, arom.), 134.79 (C₅, CH), 133.34 (C₆, C_q, arom.), 130.39 (C₁₀, CH_{arom.}), 128.83 (C₉, CH_{arom.}), 127.45 (C₇, CH_{arom.}), 126.29 (C₈, CH_{arom.}), 116.84 (C₁₃, C_q), 62.58 (C₂, CH₂), 45.63 (C₁, CH₂), 20.03 (C₁₂, CH₃). Missing signal for C₄. **IR: ν (cm⁻¹)** 2922, 2220, 1759, 1636, 1478, 1388, 1215, 1194, 1082.



Z-3j

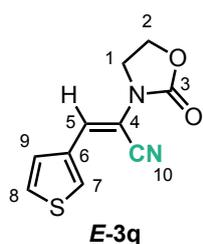
(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(o-tolyl)acrylonitrile (3j_E): (16 mg, 0.06 mmol) was isolated as a pale yellow solid. **TLC:** R_f: 0.23 (Pentane/EtOAc 3:1). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.70 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H₇, 1H), 7.66 (s, H₅, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H₉, 1H), 7.28 – 7.22 (m, H₈, H₁₀, 2H), 4.54 – 4.47 (m, H₂, 2H), 4.08 – 4.00 (m, H₁, 2H), 2.34 (s, H₁₂, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.07 (C₃, C_q), 137.57 (C₁₁, C_q, arom.), 134.46 (C₅, CH), 131.12 (C₆, C_q, arom.), 130.57 (C₁₀, CH_{arom.}), 130.26 (C₉, CH_{arom.}), 128.02 (C₇, CH_{arom.}), 126.47 (C₈, CH_{arom.}), 113.74 (C₁₃, C_q), 109.64 (C₄, C_q), 61.97 (C₂, CH₂), 45.68 (C₁, CH₂), 20.05 (C₁₂, CH₃). **IR: ν (cm⁻¹)** 2923, 2228, 1757, 1611, 1479, 1406, 1318, 1284, 1220, 1125, 1039.



E-3j

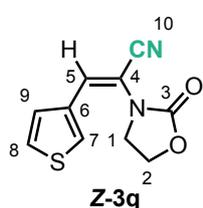
Mp: 138-139 °C.

(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(thiophen-3-yl)acrylonitrile (3q_E): Prepared following the **GP VIII** from **3-(Thiophen-3-ylethynyl)oxazolidin-2-one 1q** (0.3 mmol, 58 mg, 1 eq). Reaction time: 13 h. **TLC:** Rf: 0.2 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (40 mg, 0.18 mmol) as a pale orange solid. 60 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.77 (ddd, *J* = 2.9, 1.3, 0.6 Hz, H₇, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, H₈, 1H), 7.43 (s, H₅, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, H₉, 1H), 4.51 – 4.45 (m, H₂, 2H), 4.02 – 3.94 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.09 (C₃, C_q), 133.23 (C₆, C_{q, arom.}), 130.00 (C₅, CH), 128.94 (C₇, CH_{arom.}), 127.00 (C₉, CH_{arom.}), 126.86 (C₈, CH_{arom.}), 114.51 (C₁₀, C_q), 106.59 (C₄, C_q), 61.98 (C₂, CH₂), 45.69 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 3094, 2924, 2854, 2226, 1747, 1606, 1506, 1481, 1421, 1369, 1310, 1262, 1228, 1170, 1122, 1042. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₀H₈N₂NaO₂S: 243.0189, found: 243.0199.

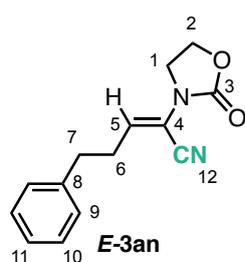


MP: 157-158 °C.

(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(thiophen-3-yl)acrylonitrile (3q_Z): Prepared following the **GP IX** from **3q_E** (0.045 mmol, 10 mg, 1 eq). **TLC:** Rf: 0.29 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (8 mg, 0.036 mmol) as a pale yellow oil. 80 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.63 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, H₇, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, H₈, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, H₉, 1H), 7.17 (s, H₅, 1H), 4.61 – 4.54 (m, H₂, 2H), 3.89 – 3.81 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.57 (C₃, C_q), 136.90 (C₅, CH), 133.31 (C₆, C_{q, arom.}), 131.67 (C₇, CH_{arom.}), 127.53 (C₉, CH_{arom.}), 127.30 (C₈, CH_{arom.}), 115.54 (C₁₀, C_q), 106.47 (C₄, C_q), 62.99 (C₂, CH₂), 45.14 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 3099, 2923, 2854, 2215 (CN), 1754, 1626, 1479, 1411, 1227, 1104.

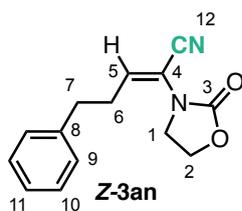


(E)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-5-phenylpent-2-enenitrile (3an_E): Prepared following the **GP VIII** from **3-(4-Phenylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1an** (0.27 mmol, 58 mg, 1 eq). Reaction time: 17 h. **TLC:** Rf: 0.28 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (40 mg, 0.18 mmol) as a colorless solid. 51 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.33 – 7.29 (m, H_{arom.}, 2H), 7.24 – 7.20 (m, (m, H_{arom.}, 1H), 7.22 – 7.19 (m, H_{arom.}, 2H), 6.48 (t, *J* = 7.8 Hz, H₅, 1H), 4.44 – 4.39 (m, H₂, 2H), 3.84 – 3.79 (m, H₁, 2H), 2.84 – 2.80 (m, H₇, 2H), 2.78 – 2.72 (m, H₆, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 154.83 (C₃, C_q), 139.90 (C₈, C_{q, arom.}), 136.98 (C₅, CH), 128.73 (C₉/C₁₀, CH_{arom.}), 128.60 (C₉/C₁₀, CH_{arom.}), 126.61 (C₁₁, CH_{arom.}), 112.33 (C₁₂, C_q), 111.72 (C₄, C_q), 61.96 (C₂, CH₂), 45.37 (C₁, CH₂), 35.00 (C₇, CH₂), 31.63 (C₆, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 3027, 2930, 2230, 1752, 1629, 1473, 1419, 1421, 1239, 1126, 1078. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₄H₁₄N₂NaO₂: 265.0947, found: 265.0946.

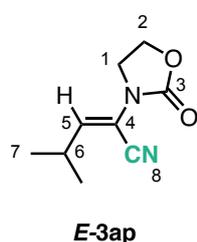


MP: 113-114 °C.

(Z)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-5-phenylpent-2-enitrile (3an_Z): Prepared following the **GP IX** from **3an_E** (0.083 mmol, 20 mg, 1 eq). **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (15 mg, 0.062 mmol) as a pale yellow oil. 51 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.33 – 7.28 (m, H₁₀, 2H), 7.24 – 7.20 (m, H₁₁, 1H), 7.19 – 7.14 (m, H₉, 2H), 6.43 (t, H₅, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m, H₂, 2H), 3.55 – 3.45 (m, H₁, 2H), 2.80 (t, H₇, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (q, H₆, *J* = 7.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.2 (C₃, C_q), 146.8 (C₅, CH), 140.2 (C₈, C_{q, arom.}), 128.7 (C₁₀, CH_{arom.}), 128.6 (C₉, CH_{arom.}), 126.7 (C₁₁, CH_{arom.}), 114.4 (C₁₂, C_q), 110.5 (C₄, C_q), 62.6 (C₂, CH₂), 45.1 (C₁, CH₂), 33.9 (C₇, CH₂), 30.7 (C₆, CH₂).

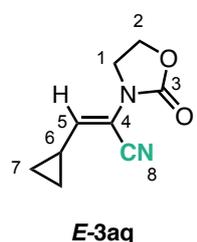


(E)-4-Methyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-2-enitrile (3ap_E): Prepared following the **GP VIII**



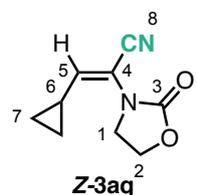
from **3-(3-Methylbut-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 1ap** (0.30 mmol, 46 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** R_f: 0.42 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (35 mg, 0.19 mmol) as a colorless solid. 65 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.32 (d, *J* = 10.4 Hz, H₅, 1H), 4.49 – 4.38 (m, H₂, 2H), 3.92 – 3.83 (m, H₁, 2H), 2.86 (dt, *J* = 10.4, 6.6 Hz, H₆, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, H₇, 1H). **ν (cm⁻¹)** 2964, 2230, 1760, 1627, 1474, 1417, 1289, 1241, 1116. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₉H₁₂N₂NaO₂: 203.0790, found: 203.0788.

(E)-3-Cyclopropyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)acrylonitrile (3aq_E): Prepared following the **GP VIII**



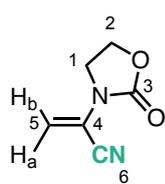
from **3-(Cyclopropylethynyl)oxazolidin-2-one 1aq** (0.33 mmol, 50 mg, 1 eq). Reaction time: 12 h. **TLC:** R_f: 0.19 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (35 mg, 0.20 mmol) as a pale yellow solid. 59 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 5.98 (d, ³*J*₅₋₆ = 10.8 Hz, H₅, 1H), 4.45 – 4.38 (m, H₂, 2H), 3.88 – 3.82 (m, H₁, 2H), 1.92 – 1.84 (m, H₆, 1H), 1.11 – 1.06 (m, H₇, 2H), 0.72 – 0.67 (m, H₇, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.34 (C₃, C_q), 145.91 (C₅, CH), 113.52 (C₉, C_q), 108.09 (C₄, C_q), 61.99 (C₂, CH₂), 45.63 (C₁, CH₂), 13.01 (C₆, CH), 9.06 (C₇, 2CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2922, 2227, 1752, 1627, 1472, 1428, 1354, 1252, 1183, 1114, 1038. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₉H₁₀N₂NaO₂: 201.0634, found: 201.0623. **Mp:** 138-139 °C.

(Z)-3-Cyclopropyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)acrylonitrile (3aq_Z): Prepared following the **GP IX**



from **3aq_E** (0.045 mmol, 8 mg, 1 eq). The title compound was obtained in a mixture with **3aq_E** (8 mg, 0.045 mmol). 50 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 5.81 (d, H₅, ³*J*₅₋₆ = 10.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.48 (m, H₂, 2H), 3.89 – 3.83 (m, H₁, 2H), 1.79 – 1.70 (m, H₆, 1H), 1.15 – 1.11 (m, H₇, 2H), 0.79 – 0.75 (m, H₈, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.57 (C₃, C_q), 153.23 (C₅, CH), 114.94 (C₉, C_q), 107.65 (C₄, C_q), 62.60 (C₂, CH₂), 45.56 (C₁, CH₂), 12.55 (C₆, CH), 9.77 (C₇, C₈, 2CH₂).

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)acrylonitrile (3as_E): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1as** (0.3 mmol, 33 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** R_f: 0.18 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (10 mg, 0.07 mmol) as a colorless solid. 24 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.82 (d, *J* = 2.0 Hz, H_a, 1H), 5.59 (d, *J* = 2.0 Hz, H_b, 1H), 4.49 – 4.45 (m, H₂, 2H), 3.95 – 3.90 (m, H₁, 2H). ¹³C



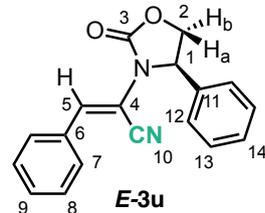
E-3as

NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.90 (C₃, C_q), 117.50 (C₄, C_q), 114.85 (C₅, CH₂), 113.54 (C₆, C_q), 61.86 (C₂, CH₂), 44.93 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 3132, 2922, 2233, 1754, 1606, 1474, 1425, 1404, 1361, 1244, 1141, 1077. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₆H₆N₂NaO₂: 161.0321, found: 161.0315.

Mp: 90-91 °C.

(R)-2-(2-Oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (3u): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1u** (0.3 mmol, 60 mg, 1 eq). Reaction time: 15 h. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 3:1) afforded the title compound (31 mg, 0.11 mmol). 36 % yield.

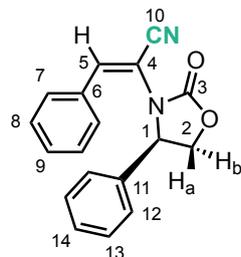
(R,Z)-2-(2-Oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (3u_Z): (19 mg, 0.07 mmol) was



E-3u

isolated as a pale orange oil. **TLC:** R_f: 0.4 (Pentane/EtOAc 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.63 – 7.59 (m, H₇, 2H), 7.46 – 7.41 (m, H₁₃, 2H), 7.40 – 7.36 (m, H₈, H₉, H₁₂, H₁₄, 6H), 7.32 (s, H₅, 1H), 5.27 (dd, H₁, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 4.81 (t, H_{2b}, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, H_{2a}, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.5 (C₃, C_q), 140.5 (C₅, CH), 136.9 (C₁₁, C_q, arom.), 131.4 (C₆, C_q, arom.), 130.9 (C₉, CH_{arom.}), 129.8 (C₁₄, CH_{arom.}), 129.7 (C₈, CH_{arom.}), 129.1 (C₁₃, CH_{arom.}), 129.0 (C₇, CH_{arom.}), 127.2 (C₁₂, CH_{arom.}), 114.1 (C₁₀, C_q), 106.6 (C₄, C_q), 70.2 (C₂, CH₂), 60.8 (C₁, CH). **IR: ν (cm⁻¹)** 2922, 2219, 1758, 1615, 1476, 1395, 1282, 1212.

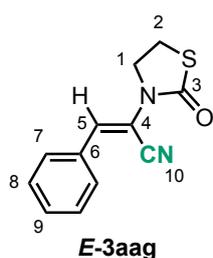
(R,E)-2-(2-Oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (3u_E): (12 mg, 0.04 mmol) was



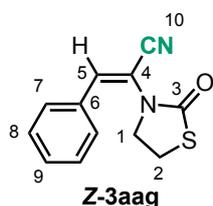
Z-3u

isolated as an orange oil. **TLC:** R_f: 0.31 (Pentane/EtOAc 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.55 (s, H₄, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 6.94 (dd, H₇, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 6.44 (dd, H₁₂, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 4.82 (dd, H₁, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.63 (t, H_{2b}, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, H_{2a}, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.7 (C₃, C_q), 136.8 (C₁₁, C_q, arom.), 135.0 (C₄, CH), 131.1 (C₆, C_q, arom.), 129.9 (CH_{arom.}), 129.3 (2CH_{arom.}), 129.1 (CH_{arom.}), 128.5 (CH_{arom.}), 125.3 (CH_{arom.}), 119.5 (C₁₀, C_q), 97.8 (C₅, C_q), 71.0, (C₂, CH₂) 58.6 (C₁, CH). **IR: ν (cm⁻¹)** 2922, 2210, 1771, 1629, 1496, 1457, 1391, 1333, 1223, 1114.

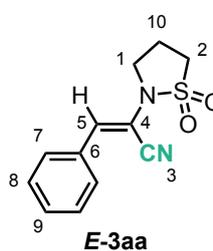
(E)-2-(2-Oxothiazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (3aag_E): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1aag** (0.30 mmol, 61 mg, 1 eq). Reaction time: 13 h. **TLC:** R_f: 0.18 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (36 mg, 0.16 mmol) as a pale yellow solid. 52 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.73 – 7.69 (m, H₇, 2H), 7.44 – 7.41 (m, H₈, H₉, 3H), 7.31 (s, H₅, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.2 Hz, H₂, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 171.60 (C₃, C_q), 139.58 (C₅, CH), 131.43 (C₆, C_q, arom.), 130.83 (C₉, CH_{arom.}), 129.09 (C₇ and C₈, CH_{arom.}), 114.32 (C₁₀, C_q), 108.03 (C₄, C_q), 49.69 (C₂, CH₂), 25.68 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 3052, 2924, 2225, 1671, 1605, 1573, 1497, 1445, 1385, 1325, 1268, 1225, 1164. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₀N₂NaOS: 253.0406, found: 253.0394. **Mp:** 98-100 °C.



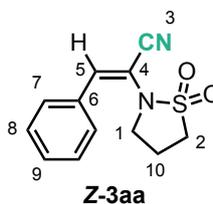
(Z)-2-(2-Oxothiazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (3aag_Z): Prepared following the **GP IX** from **3aag_E** (0.052 mmol, 12 mg, 1 eq). **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc 4:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 4:1) afforded the title compound (10 mg, 0.043 mmol) as a pale yellow oil. 83 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.48 – 7.41 (m, H₇, H₈, H₉, 5H), 7.12 (s, H₅, 1H), 3.80 (t, H₂, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (t, H₁, *J* = 7.2 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 171.9 (C₃, C_q), 142.7 (C₅, CH), 131.9 (C₆, C_q, arom.), 131.3 (C₉, CH_{arom.}), 129.8 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 129.3 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 115.4 (C₁₀, C_q), 109.2 (C₄, C_q), 48.3 (C₂, CH₂), 26.7 (C₁, CH₂).



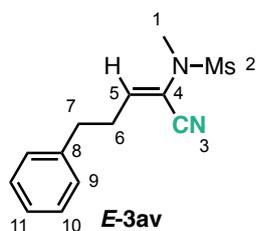
(E)-2-(1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl)-3-phenylacrylonitrile (3aa_E): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1aa** (0.30 mmol, 66 mg, 1 eq). Reaction time: 13 h. **TLC:** R_f: 0.21 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (40 mg, 0.16 mmol) as a pale yellow oil. 54 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.76 – 7.71 (m, H₇, 2H), 7.45 – 7.42 (m, H₈, H₉, 3H), 7.30 (s, H₅, 1H), 3.71 (t, *J* = 6.7 Hz, H₁, 2H), 3.31 (t, *J* = 7.5 Hz, H₂, 2H), 2.53 (tt, *J* = 7.5, 6.7 Hz, H₁₀, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 142.12 (C₅, CH), 131.28 (C₆, C_q, arom.), 131.14 (C₉, CH_{arom.}), 129.33 (C₇, CH_{arom.}), 129.12 (C₈, CH_{arom.}), 114.23 (C₃, C_q), 107.01 (C₄, C_q), 47.21 (C₁, CH₂), 47.13 (C₂, CH₂), 19.04 (C₁₀, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2924, 2213, 1606, 1448, 1315, 1256, 1140.



(Z)-2-(1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl)-3-phenylacrylonitrile (3aa_Z): Prepared following the **GP IX** from **3aa_E** (0.068 mmol, 17 mg, 1 eq). **TLC:** R_f: 0.29 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (12 mg, 0.048 mmol) as a pale yellow oil. 71 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.86 – 7.82 (m, H₇, 2H), 7.46 – 7.38 (m, H₈, H₉, 3H), 7.18 (s, H₅, 1H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, H₁, 2H), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, H₂, 2H), 2.59 (p, *J* = 7.0 Hz, H₁₀, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 147.1 (C₅, CH), 131.9 (C₉, CH_{arom.}), 131.6 (C₆, C_q, arom.), 130.9 (C₇, CH_{arom.}), 129.1 (C₈, CH_{arom.}), 116.0 (C₃, C_q), 109.3 (C₄, C_q), 48.3 (C₁, CH₂), 47.0 (C₂, CH₂), 20.0 (C₁₀, CH₂).

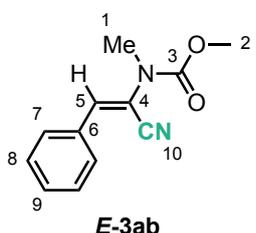


(E)-N-(1-Cyano-4-phenylbut-1-en-1-yl)-N-methylmethanesulfonamide (3av_E): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1av** (0.25 mmol, 60 mg, 1 eq).



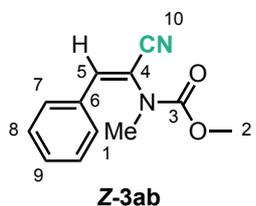
Reaction time: 15 h. **TLC:** Rf: 0.32 (Pentane/EtOAc 6:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 6:1) afforded the title compound (25 mg, 0.10 mmol) as a pale orange oil. 37 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.33 – 7.29 (m, H₁₀, 2H), 7.23 (tt, H₁₁, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.18 (m, H₉, 2H), 6.67 (t, H₅, J = 8.1 Hz, 1H), 3.03 (s, H₁, 3H), 2.84 (td, H₇, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 2.83 (s, H₂, 3H), 2.75 (dtd, H₆, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 150.7 (C₅, CH), 139.4 (C₈, C_q, arom.), 128.8 (C₉, C₁₀, 2CH_{arom.}), 126.8 (C₁₁, CH_{arom.}), 114.0 (C₄, C_q), 112.9 (C₃, C_q), 36.6 (C₁, CH₃), 36.2 (C₂, CH₃), 34.3 (C₇, CH₂), 31.9 (C₆, CH₂).

Methyl (E)-(1-cyano-2-phenylvinyl)(methyl)carbamate (3ab_E): Prepared following the **GP VIII**



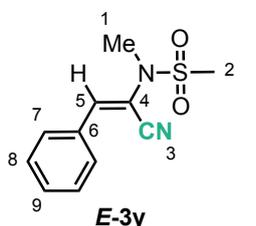
from ynamide **1ab** (0.79 mmol, 150 mg, 1 eq). Reaction time: 15 h. **TLC:** Rf: 0.20 (Pentane/EtOAc 7:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (80 mg, 0.37 mmol) as a pale yellow oil. 47 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.75 – 7.71 (m, H_{arom.}, 2H), 7.46 – 7.42 (m, H_{arom.}, 3H), 7.07 (s, H₅, 1H), 3.79 (s, H₂, 3H), 3.24 (s, H₁, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 155.44 (C₃, C_q), 141.63 (C₅, CH), 131.38 (C₆, C_q, arom.), 130.94 (C₉, CH_{arom.}), 129.13 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 129.09 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 115.51 (C₁₀, C_q), 112.59 (C₄, C_q), 53.77 (C₂, CH₂), 36.86 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2924, 2219, 1720, 1451, 1347, 1283, 1164. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₂N₂NaO₂: 239.0790, found: 239.0778.

Methyl (Z)-(1-cyano-2-phenylvinyl)(methyl)carbamate (3ab_Z): Prepared following the **GP IX**



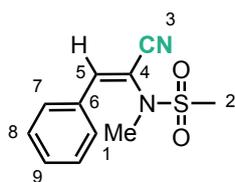
from **3ab_E** (0.092 mmol, 20 mg, 1 eq). **TLC:** Rf: 0.44 (Pentane/EtOAc 7:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:1) afforded the title compound (15 mg, 0.069 mmol) as a colorless oil. 75 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.47 – 7.36 (m, H₇, H₈, H₉, 5H), 6.92 (br s, H₅, 1H), 3.73 (br s, H₂, 3H), 3.06 (s, H₁, 2H).

(E)-N-(1-Cyano-2-phenylvinyl)-N-methylmethanesulfonamide (3y_E): Prepared following the **GP VIII**



from ynamide **1y** (0.3 mmol, 63 mg, 1 eq). Reaction time: 12 h. **TLC:** Rf: 0.18 (Pentane/EtOAc 6:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 6:1) afforded the title compound (48 mg, 0.203 mmol) as a pale yellow solid. 68 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.60 – 7.57 (m, H₇, 2H), 7.30 – 7.25 (m, H₅, H₈, H₉, 4H), 3.03 (s, H₁, 3H), 2.84 (s, H₂, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 147.92 (C₅, CH), 131.82 (C₉, CH_{arom.}), 130.78 (C₆, C_q, arom.), 129.57 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 129.23 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 114.71 (C₃, C_q), 109.01 (C₄, C_q), 36.72 (C₁, CH₃), 36.47 (C₂, CH₃). **IR: ν (cm⁻¹)** 2930, 2212, 1633, 1449, 1346, 1252, 1165. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₁H₁₂KN₂O₂S: 275.0251, found: 275.0247. **Mp:** 91-92 °C.

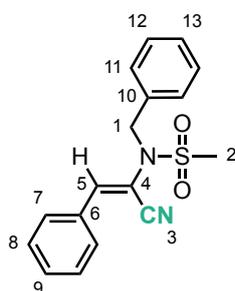
(Z)-N-(1-Cyano-2-phenylvinyl)-N-methylmethanesulfonamide (3y_Z): Prepared following the **GP IX** from **3y_E** (0.063 mmol, 15 mg, 1 eq). **TLC:** R_f: 0.19 (Pentane/EtOAc 6:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 6:1) afforded the title compound and compound **3y_E** (14 mg, 0.059 mmol) as a pale yellow oil (inseparable mixture of isomers). 93 % yield.



3y_Z
E/Z = 25:75
inseparable

Z-isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.79 – 7.76 (m, H₇, 2H), 7.49 – 7.41 (m, H₈, H₉, 3H), 7.12 (s, H₅, 1H), 3.14 (s, H₁, 3H), 3.07 (s, H₂, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) (C₅, CH), 132.07 (C₉, CH_{arom.}), 131.55 (C₆, C_{q, arom.}), 131.10 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 129.26 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 115.94 (C₃, C_q), 110.85 (C₄, C_q), 36.60 (C₂, CH₃), 36.26 (C₁, CH₃).

(E)-N-Benzyl-N-(1-cyano-2-phenylvinyl)methanesulfonamide (3z_E): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1z** (0.3 mmol, 86 mg, 1 eq). Reaction time: 12 h. **TLC:** R_f: 0.13 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (35 mg, 0.11 mmol) as a pale yellow oil. 37 % yield.



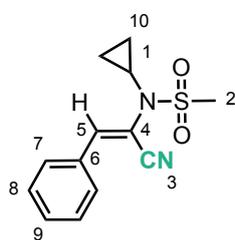
3z
E/Z = 85:15
inseparable

E-isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.63 – 7.60 (m, H₇, 2H), 7.45 – 7.41 (m, H₉, 1H), 7.42 – 7.38 (m, H₁₁, H₁₂, 4H), 7.38 – 7.34 (m, H₈, 2H), 7.33 – 7.29 (m, H₁₃, 1H), 7.11 (s, H₅, 1H), 4.69 (s, H₁, 2H), 3.12 (s, H₂, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 150.55 (C₅, CH), 134.44 (C₁₀, C_{q, arom.}), 131.80 (C₉, CH_{arom.}), 130.77 (C₆, C_{q, arom.}), 129.51 (C₇, CH_{arom.}), 129.14 (C₁₁/C₁₂, CH_{arom.}), 129.12 (C₁₁/C₁₂, CH_{arom.}), 129.02 (C₈, CH_{arom.}), 128.63 (C₁₃, CH_{arom.}), 115.06 (C₃, C_q), 106.81 (C₄, C_q), 52.92 (C₁, CH₂), 38.31 (C₂, CH₃).

Z-isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.59 – 7.57 (m, H₇, 2H), 7.41 – 7.33 (m, H_{arom.}, 2H), 7.33 – 7.29 (m, H₁₁, H₁₂, H_{arom.}, 4H), 7.22 – 7.20 (m, H_{arom.}, 2H), 7.06 (s, H₅, 1H), 4.57 (s, H₁, 2H), 3.08 (s, H₂, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.00 (C₅, CH), 133.29 (C₁₀, C_{q, arom.}), 131.75 (C₉, CH_{arom.}), 131.45 (C₆, C_{q, arom.}), 130.88 (C₇, CH_{arom.}), 129.65 (C₈, CH_{arom.}), 128.87 (C₁₃, CH_{arom.}), 128.76 (C₁₁/C₁₂, CH_{arom.}), 128.74 (C₁₁/C₁₂, CH_{arom.}), 116.32 (C₃, C_q), 109.11 (C₄, C_q), 53.97 (C₁, CH₂), 38.25 (C₂, CH₃).

HRMS (ESI positive) calcd for C₁₇H₁₆N₂NaO₂S: 335.0824, found: 335.0828.

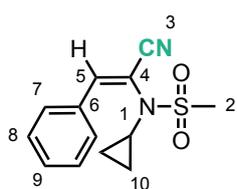
(E)-N-(1-Cyano-2-phenylvinyl)-N-cyclopropylmethanesulfonamide (3aah_E): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1aah** (0.40 mmol, 94 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (46 mg, 0.18 mmol) as a pale red oil. 44 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.78 – 7.75 (m, H₇, 2H), 7.48 – 7.43 (m, H₈, H₉, 3H), 7.23 (s, H₅, 1H), 3.11 (s, H₂, 3H), 2.82 – 2.77 (m, H₁, 1H), 0.99 – 0.94 (m, H₁₀, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.10 (C₅, CH), 131.66 (C₉, CH_{arom.}), 130.87 (C₆, C_{q, arom.}), 129.53 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 129.20 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 115.33 (C₃, C_q), 109.37 (C₄, C_q), 37.30 (C₂, CH₃), 30.81 (C₁, CH), 8.52 (C₁₀, 2CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2929, 2211, 1449, 1348, 1244, 1157. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₄N₂NaO₂S: 285.0668, found: 285.0667.



E-3aah

HRMS (ESI positive) calcd for C₁₃H₁₄N₂NaO₂S: 285.0668, found: 285.0667.

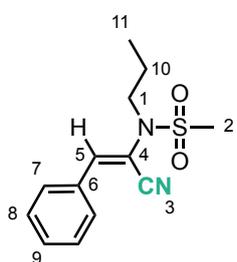
(Z)-N-(1-Cyano-2-phenylvinyl)-N-cyclopropylmethanesulfonamide (3aah_Z): Prepared following the **GP IX** from **3aah_E** (0.069 mmol, 18 mg, 1 eq). **TLC:** R_f: 0.26 (Pentane/EtOAc 6:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 6:1) afforded the title compound and compound **3aah_E** (16 mg, 0.061 mmol) as a pale yellow oil (inseparable mixture of isomers). 89 % yield.



Z-3aah
E/Z = 30:70
inseparable

Z-isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.72 – 7.66 (m, H₇, 2H), 7.45 – 7.37 (m, H₈, H₉, 3H), 7.13 (s, H₅, 1H), 3.16 (s, H₂, 3H), 2.76 (tt, J = 6.8, 3.5 Hz, H₁, 1H), 0.97 (ddt, J = 9.1, 3.5, 1.8 Hz, H₁₀, H₁₁, 2H), 0.91 – 0.82 (m, H₁₀, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145.96 (C₅, CH), 131.90 (C₉, CH_{arom.}), 131.81 (C₆, C_q, arom.), 130.95 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 129.11 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 116.46 (C₃, C_q), 110.96 (C₄, C_q), 37.24 (C₂, CH₃), 31.56 (C₁, CH), 14.26 (C₁₀, 2CH₂).

(E)-N-(1-Cyano-2-phenylvinyl)-N-propylmethanesulfonamide (3aai_E): Prepared following the **GP VIII** from ynamide **1aai** (0.3 mmol, 71 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** R_f: 0.33 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (40 mg, 0.15 mmol) as a pale yellow oil. 50 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.80 – 7.77 (m, H₇, 2H), 7.49 – 7.45 (m, H₈, H₉, 3H), 7.41 (s, H₅, 1H), 3.49 (t, J = 7.4 Hz, H₁, 2H), 3.01 (s, H₂, 3H), 1.65 (q, J = 7.4 Hz, H₁₀, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, H₁₁, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 149.71 (C₅, CH), 131.88 (C₉, CH_{arom.}), 130.88 (C₆, C_q, arom.), 129.64 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 129.24 (C₇/C₈, CH_{arom.}), 114.91 (C₃, C_q), 107.01 (C₄, C_q), 50.27 (C₁, CH₂), 37.59 (C₂, CH₃), 21.79 (C₁₀, CH₂), 10.97 (C₁₁, CH₃). **IR: ν (cm⁻¹)** 2967, 2933, 2210, 1449, 1344, 1223, 1160. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₆N₂NaO₂S: 287.0825, found: 287.0807.



E-3aai

Note: Traces of Z-isomer could be detected (<5 %)

IV. Miscellaneous reactions:

Dicyanated compounds:

2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylfumaronitrile (6a): Vinyl iodide **24a** (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) and CuCN (39.5 mg, 0.44 mmol, 3 eq) were dissolved in THF (2 mL). The suspension was stirred at 130 °C for 16 hours. Then, the mixture was cooled to RT and copper was filtered off by a PTFE filter (0.2 μm). The residual organic layer was evaporated to dryness. **TLC:** Rf: 0.25 (Pentane/DCM/Et₂O = 50:30:20). Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/DCM/Et₂O = 50:30:20) afforded desired dicyano compound **10a** (27 mg, 0.11 mmol) as a colorless solid. 77 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CD₃CN):** δ (ppm) 7.73 – 7.68 (m, H₇, 2H), 7.62 – 7.53 (m, H₈, H₉, 3H), 4.58 – 4.48 (m, H₂, 2H), 4.22 – 4.10 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CD₃CN):** δ (ppm) 155.0 (C₃, C_q), 132.5 (C₉, CH_{arom.}), 131.1 (C₆, C_q, arom.), 130.4 (C₈, CH_{arom.}), 129.9 (C₇, CH_{arom.}), 121.8 (C₄, C_q), 119.3 (C₅, C_q), 116.0 (C₁₁/C₁₂, C_q), 112.7 (C₁₁/C₁₂, C_q), 64.6 (C₂, CH₂), 46.6 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2988, 2227, 1768, 1585, 1476, 1393, 1293, 1203, 1041. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₉N₃NaO₂: 262.0587, found: 262.0591. **Mp:** 146-147 °C.

Note: The product could also be obtained from **1a** by **GP6** under oxygen atmosphere.

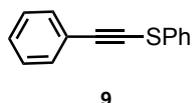
2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylmaleonitrile (6a): Prepared following the **GP VI** under oxygen atmosphere from ynamide **1a** (0.21 mmol, 40 mg, 1 eq). As an advice, the reaction was saturated in oxygen by bubbling through the mixture during 15 minutes before capping the vial. Reaction time: 60 min at 150 °C. **TLC:** Rf: 0.15 (Pentane/ethyl acetate 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 2:1) afforded the title compound (7 mg, 0.03 mmol) as a pale yellow oil. 13 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.54 – 7.45 (m, H₇, H₈, H₉, 5H), 4.49 – 4.41 (m, H₂, 2H), 3.64 – 3.57 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 153.4 (C₃, C_q), 131.9 (C₉, CH_{arom.}), 129.68 (C₈, CH_{arom.}), 129.65 (C₆, C_q, arom.), 128.7 (C₇, CH_{arom.}), 120.2 (C₅, C_q), 119.9 (C₄, C_q), 115.7, 111.9, 63.3 (C₂, CH₂), 45.3 (C₁, CH₂).

Side reaction toward nitrile 7:

2-(Methylsulfonyl)-2-phenylpent-4-enenitrile [CAS: 1309861-85-5] (7): Prepared following the **GP VI** from ynamide **1aaa** (0.25 mmol, 59 mg, 1 eq). Reaction time: 30 min. **TLC:** Rf: 0.22 (Pentane/EtOAc 9:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 9:1) afforded the title compound (36 mg, 0.15 mmol) as a pale yellow oil. 61 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.72 – 7.68 (m, H₇, 2H), 7.52 – 7.49 (m, H₈, H₉, 3H), 5.54 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 7.1 Hz, H₂, 1H), 5.31 (dq, *J* = 16.9, 1.2 Hz, H₃, 1H), 5.22 (dq, *J* = 10.2, 1.2 Hz, H₃, 1H), 3.28 (dt, *J* = 7.1, 1.2 Hz, H₁, 2H), 2.83 (s, H₄, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 130.7 (C₉, CH_{arom.}), 129.6 (C₇, CH_{arom.}), 128.62 (C₆, C_q, arom.), 128.59 (C₂, CH), 128.4 (C₈, CH_{arom.}), 122.7 (C₃, CH₂), 116.0 (C₁₀, C_q), 70.7 (C₅, C_q), 37.0 (C₄, CH₃), 35.8 (C₁, CH₂). Characterization data are consistent with those of the literature.^[435]

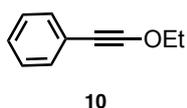
Synthesis of alkynyl thioether **9**, alkynyl ether **10** and allenamide **13**:

Phenyl(phenylethynyl)sulfane [CAS: 35460-31-2] (9): Prepared according Rioux's procedure



for the synthesis of alkynyl sulfides by copper-catalyzed coupling:^[612] In a 100-mL round-bottom flask, CuCl (0.45 mmol, 45 mg, 5 mol%), K₂CO₃ (0.90 mmol, 124 mg, 10 mol%) were dissolved in dry DMSO (36 mL) under argon atmosphere. Then phenylacetylene (9.00 mmol, 919 mg, 1 eq) and thiophenol (9.98 mmol, 1.1 g, 1.1 eq) were added using syringe. The flask was sealed with an oxygen balloon and stirred at 70 °C for 1 h. Upon completion indicated by TLC, the black reaction mixture was cooled to room temperature and washed with 1 mM HCl solution (200 mL). The aqueous phase was re-extracted twice with ethyl acetate (100 mL). The combined organic extracts were washed with brine and then dried over Na₂SO₄. **TLC**: R_f: 0.50 (cyclohexane). Purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (cyclohexane) afforded the title compound (584 mg, 2.78 mmol) as a colorless oil. 31 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.53 – 7.48 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 5H), 7.26 – 7.22 (m, 1H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 133.1, 131.9, 129.4, 128.8, 128.6, 126.7, 126.4, 123.1, 98.1, 75.6. Characterization data are consistent with those of the literature.

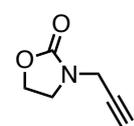
(Ethoxyethynyl)benzene [CAS: 32569-84-9] (10): Prepared according Davies' procedure^[613]



Ethoxyacetylene (40% in Hexane) (2.5 mL, 10 mmol, 1.1 eq) in THF (25 mL) was added to iodobenzene (1.02 mL, 9.09 mmol, 1.0 eq), copper iodide (260 mg, 1.36 mmol, 15 mol%), PdCl₂(Ph₃)₂ (957 mg, 1.36 mmol, 15 mol%) and diisopropylamine (1.93 mL, 13.64 mmol, 1.5 eq). The reaction was allowed to stir for 18 h at room temperature. **TLC**: R_f: 0.25 (pentane). The mixture was diluted with pentane and filtered through celite. The solution was carefully concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (pentane) to give ynol ether as a colorless liquid (88 mg, 0.60 mmol). 7% yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 131.6, 128.3, 126.7, 124.2, 98.8, 75.0, 40.0, 14.6. Characterization data are consistent with those of the literature.

Synthesis of allenamide **13**:

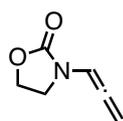
1st Step: Synthesis of propargyl amide: 3-(Prop-2-yn-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number:



Precursor of **13**

823-53-0]: 2-Oxazolidinone (2.50 g, 28.71 mmol, 1 eq) and NaH (1.38 g, 34.44 mmol, 1.2 eq, 60 % dispersion in mineral oil) were dissolved in 50 mL anhydrous THF at 0 °C. The grey solution was stirred for 40 minutes. Then propargyl bromide solution (79.02 mmol, 2.75 eq, 8.51 mL, 80 % in toluene) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C. The solution turned slowly to a brown mixture. After the temperature was kept at 0 °C for further 30 minutes, the solution was allowed to warm slowly to RT for 14 h. The crude mixture was filtrated over a pad of celite and eluted with Et₂O. The solvent was concentrated under reduced pressure. **TLC**: R_f: 0.17 (Pentane/EtOAc 7:3, silica). Purification by flash column chromatography over neutral alumina (cyclohexane/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (1.86 g, 14.86 mmol) as a pale yellow oil. 52 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 4.43 – 4.31 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 2.31 (s, 1H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 158.0, 73.5, 62.1, 44.0, 34.2. Characterization data are consistent with those of the literature.

2nd Step: Base-induced isomerization of propargyl amide to access allenamide: 3-(Propa-1,2-



13

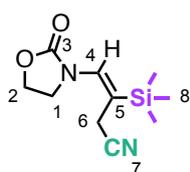
dien-1-yl)oxazolidin-2-one [CAS Number: 250728-91-7] (13): 3-(prop-2-yn-1-yl)oxazolidin-2-one (1.86 g, 14.86 mmol) was dissolved in 40 mL THF and stirred in an ice-bath at 0 °C. ^tBuOK (0.50 g, 4.47 mmol, 0.3 eq) was added in 2 portions over 30 minutes. The solution immediately turned dark red. The reaction was allowed to reach RT and stirred for additional 1 h. The crude reaction mixture was filtrated

over a pad of celite and eluted with Et₂O. The solvent was concentrated under reduced pressure. **TLC:** R_f: 0.30 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica (petroleum ether/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (1.20 g, 9.59 mmol) as a colorless solid. 52 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.93 – 6.82 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.41 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 201.6, 97.2, 88.0, 62.4, 43.2. Characterization data are consistent with those of the literature.

Note: Product is becoming slowly yellow and deliquescent even if it is stored under Ar at – 30 °C.

Trimethylsilylcyanation of allenamide 13 and phenylacetylene:

4-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)but-3-enitrile (14): Prepared following the **GP VI**



14
E/Z = 94/6

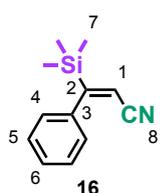
from **3-(propa-1,2-dien-1-yl)oxazolidin-2-one 13** (0.5 mmol, 63 mg, 1 eq).

Reaction time: 5 min. **TLC:** R_f: 0.24 (Pentane/EtOAc 7:3). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 7:3) afforded the title compound (52 mg, 0.23 mmol) as a colorless oil. 46 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.70 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₄, *Z*-isomer), 6.37 (t, *J* = 1.4 Hz, H₄, *E*-isomer), 4.48 – 4.38 (m, 2H, H₂, *E*-isomer), 4.41 – 4.37 (m, 2H, H₂, *Z*-isomer), 4.06 – 4.00 (m, 2H, H₁, *E*-isomer), 3.79 – 3.75 (m, 2H, H₁, *Z*-isomer), 3.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, H₆, *E*-isomer), 3.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, H₆, *Z*-isomer), 0.24 (s, 9H, H₈, *Z*-isomer), 0.19 (s, H₈, 9H, *E*-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 157.1 (C₁, C_q, *Z*-isomer), 156.3 (C₁, C_q, *E*-isomer), 136.5 (C₄, CH, *Z*-isomer), 132.6 (C₄, CH, *E*-isomer), 124.0 (C₅, C_q, *Z*-isomer), 118.5 (C₇, C_q, *E*-isomer), 118.0 (C₇, C_q, *Z*-isomer), 115.7 (C₅, C_q, *E*-isomer), 62.5 (C₆, CH₂, *E*-isomer), 62.2 (C₂, CH₂, *Z*-isomer), 47.0 (C₁, CH₂, *Z*-isomer), 45.6 (C₁, CH₂, *E*-isomer), 23.3 (C₆, CH₂, *Z*-isomer), 16.5 (C₆, CH₂, *E*-isomer), -0.6 (C₈, CH₃, *Z*-isomer), -1.7 (C₈, CH₃, *E*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -0.09 (*E*-isomer), -4.39 (*Z*-isomer).

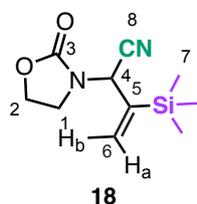
HRMS (ESI positive) calcd for C₁₀H₁₆N₂NaO₂Si: 247.0873, found: 247.0867.

(E)-3-phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile (16): Phenylacetylene (0.5 mmol, 51 mg, 1 eq) and Zn(OTf)₂ (0.1 mmol, 36.35 mg, 20 mol%) were dissolved in anhydrous xylene (0.5 mL) under Ar. TMS-CN (1.0 mmol, 0.13 mL, 2 eq) was added to the mixture by syringe. The slightly yellow solution was stirred in a pre-heated bath at 170 °C for 15h. The reaction mixture was allowed to cool to RT and filtrated over a pad of celite (elution with dichloromethane). **TLC:** R_f: 0.42 (Pentane/EtOAc 30:1).



Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 40:1) afforded the title compound (30 mg, 0.15 mmol) as a colorless oil. 30 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.38 (m, H₅, 2H), 7.33 (tt, *J* = 7.8, 7.5, 1.5, 1.4 Hz, H₆, 1H), 7.14 – 7.11 (m, H₄, 2H), 5.75 (s, H₁, 1H), 0.18 (s, H₇, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 172.37 (C₂, C_q), 140.05 (C₃, C_{q, arom.}), 128.79 (C₅, CH_{arom.}), 128.14 (C₆, CH_{arom.}), 126.36 (C₄, CH_{arom.}), 116.39 (C₈, C_q), 107.04 (C₁, CH), -1.77 (C₇, CH₃). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -0.33. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₅NNaSi: 224.0866, found: 224.0864.

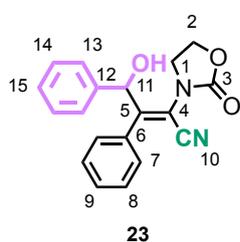
2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-(trimethylsilyl)but-3-enenitrile (18): **3-(propa-1,2-dien-1-yl)oxazolidin-2-one 13** (0.5 mmol, 63 mg, 1 eq) and Zn(OTf)₂ (0.1 mmol, 36.35 mg, 20 mol%) were dissolved in anhydrous acetonitrile (0.5 mL) under Ar. TMS-CN (1.0 mmol, 0.13 mL, 2 eq) was added to the mixture by syringe. The slightly yellow solution was stirred in a pre-heated bath at 80 °C for 14 h. The dark red colored mixture was allowed to cool to RT and filtrated over a pad of celite (elution with dichloromethane). **TLC:** R_f: 0.25 (Pentane/EtOAc 5:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 5:1) afforded the title compound (40 mg, 0.18 mmol) as a colorless oil. 36 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6.26 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, H_{6b}, 1H), 5.82 (t, *J* = 1.5, 0.9 Hz, H_{6a}, 1H), 5.67 (t, *J* = 1.5 Hz, H₄, 1H), 4.46 (td, *J* = 8.9, 4.5 Hz, H₂, 1H), 4.32 (q, *J* = 8.9 Hz, H₂, 1H), 3.55 (q, *J* = 8.9 Hz, H₁, 1H), 3.35 (td, *J* = 8.9, 4.5 Hz, H₁, 1H), 0.17 (s, H₇, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 156.9 (C₃, C_q), 142.1 (C₅, C_q), 131.2 (C₆, CH₂), 114.5 (C₈, C_q), 62.4 (C₂, CH₂), 50.4 (C₄, CH), 40.9 (C₁, CH₂), -1.5 (C₇, CH₃). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -2.09. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₀H₁₆N₂NaO₂Si: 247.0873, found: 247.0876.



V. Application of silyl- and hydrocyanated compounds 2 and 3:

Post-functionalizations:

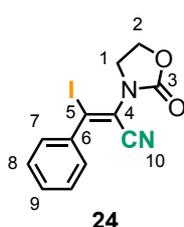
(Z)-4-Hydroxy-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3,4-diphenylbut-2-enitrile (23): Trimethylsilylated



compound **Z-2a** (40 mg, 0.14 mmol, 1eq) was added to a dried vial containing 25 mg of molecular sieve (4 Å) and dissolved THF (0.8 mL). Freshly distilled benzaldehyde (45 μL, 29.64 mg, 0.28 mmol, 2 eq) was added to the reaction flask and the mixture was cooled to -20 °C. TBAF (150 μL, 0.15 mmol, 1.1 eq, 1.0 M in THF) was slowly added to the reaction mixture which immediately turned orange. The reaction mixture was stirred for 50 minutes and quenched with 1 mL of water. The solution was

extracted three times with 1 mL AcOEt. The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated under vacuum to give a yellow oily residue. **TLC:** R_f: 0.09 (Pentane/DCM/Et₂O 50:30:20). Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/DCM/Et₂O = 50:30:20) afforded desired alcohol **23** (34 mg, 0.106 mmol) as a pale yellow solid. 76 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.37 (m, H₉, 1H), 7.38 – 7.34 (m, H₈, 2H), 7.35 – 7.29 (m, H₇, H₁₄, 4H), 7.29 – 7.25 (m, H₁₃, H₁₅, 3H), 5.82 (d, ³J_{11-OH} = 6.2 Hz, H₁₁, 1H), 4.40 (td, ²J₂₋₂ = ³J₂₋₁ = 8.9 Hz, ³J₂₋₁ = 6.7 Hz, H₂, 1H), 4.39 (br. s, OH, 1H), 4.15 (q, ²J₂₋₂ = ³J₂₋₁ = 8.9 Hz, H₂, 1H), 3.73 (td, ²J₁₋₁ = ³J₁₋₂ = 8.9 Hz, ³J₁₋₂ = 6.7 Hz, H₁, 1H), 3.51 (q, ²J₁₋₁ = ³J₁₋₂ = 8.9 Hz, H₁, 1H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160.5 (C₅, C_q), 157.8 (C₃, C_q), 139.8 (C₁₂, C_{q, arom.}), 134.8 (C₆, C_{q, arom.}), 130.0 (C₉, CH_{arom.}), 128.9 (C₈, CH_{arom.}), 128.6 (C₇, CH_{arom.}), 128.5 (C₁₄, CH_{arom.}), 127.9 (C₁₅, CH_{arom.}), 125.6 (C₁₃, CH_{arom.}), 113.7 (C₁₀, CN, C_q), 108.9 (C₄, C_q), 72.8 (C₁₁, CH), 63.0 (C₂, CH₂), 45.0 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 3438, 2920, 2217, 1741, 1479, 1409, 1298, 1219, 1140, 1047. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₉H₁₆KN₂O₃: 359.0793, found: 359.0793. **Mp:** 151-152 °C.

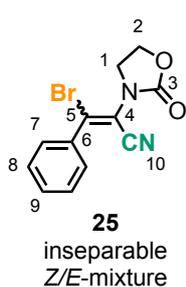
(Z)-3-Iodo-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (24): Trimethylsilylated compound



Z-2a (30 mg, 0.105 mmol, 1eq) was dissolved in dichloromethane (0.5 mL). Iodine monochloride (68 mg, 0.42 mmol, 4 eq) was added in one portion at room temperature under Ar. The dark mixture was allowed to stir for 3 h and then quenched by the addition of a sat. aqueous Na₂S₂O₃ solution (5 mL). The aqueous phase was extracted thrice with 5 mL DCM and the combined organic layers were washed with brine, then dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under vacuum. **TLC:** R_f: 0.23 (Pentane/EtOAc = 2:1). Trituration

with a 1:1-mixture of Pentane and diethyl ether afforded desired vinyl iodide **24** (32 mg, 0.094 mmol) as a colorless solid. 90 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.60 – 7.55 (m, H₈, 2H), 7.45 – 7.41 (m, H₇, H₉, 3H), 4.59 – 4.54 (m, H₂, 2H), 3.98 – 3.92 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 154.2 (C₃, C_q), 138.4 (C₆, C_{q, arom.}), 131.5 (C₉, CH_{arom.}), 129.4 (C₈, CH_{arom.}), 128.9 (C₇, CH_{arom.}), 126.5 (C₅, C_q), 114.7 (C₁₀, C_q), 112.4 (C₄, C_q), 63.0 (C₂, CH₂), 44.8 (C₁, CH₂). **IR: ν (cm⁻¹)** 2920, 2214, 1751, 1586, 1478, 1399, 1297, 1212, 1115, 1034. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₉IN₂NaO₂: 362.9601, found: 362.9581. **Mp:** 111-112 °C.

3-Bromo-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylacrylonitrile (25):



1st Procedure: Trimethylsilylated compound **Z-2a** (36 mg, 0.14 mmol, 1eq) was dissolved in dichloromethane (1.0 mL) at -78 °C. First, Br₂ (34 mg, 0.21 mmol, 1.5eq) was added as a liquid. Then, a sodium methanolate solution (0.5 M in MeOH, 0.7 mL, 2.5 eq) was added by *via* syringe. The solution was allowed to reach RT within 10 minutes. The brown mixture was heated at 80 °C for 1 h in microwave apparatus. At RT, the reaction mixture was quenched with water, then was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. **TLC:**

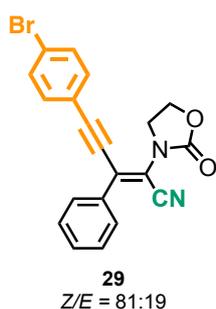
Rf: 0.21 (Pentane/EtOAc = 3:1). Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 3:1) afforded the title compound (22 mg, 0.08 mmol) as a pale yellow oil. 61 % yield of an inseparable mixture of Z/E isomers (Z/E = 70/30).

2nd Procedure: Hydrocyanated compound **E-3a** (30 mg, 0.14 mmol, 1eq) was dissolved in dichloroethane (1.4 mL) at RT. NBS (37 mg, 0.21 mmol, 1.5eq) was added and the mixture was heated at 90 °C for 40 h in an oil bath. The reaction mixture was cooled to RT, quenched with water and then was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. **TLC:** Rf: 0.21 (Pentane/EtOAc = 3:1). Purification of the crude by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 3:1) afforded the title compound (29 mg, 0.10 mmol) as a pale yellow oil. 71 % yield of an inseparable mixture of Z/E isomers (Z/E = 60/40).

Z-isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.68 – 7.65 (m, H₇, 2H), 7.52 – 7.48 (m, H₉, 1H), 7.47 – 7.42 (m, H₈, 2H), 4.60 – 4.54 (m, H₂, 2H), 4.01 – 3.93 (m, H₁, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.45 (C₃, C_q), 145.28 (C₅, C_q), 134.91 (C₆, C_{q, arom.}), 132.02 (C₉, CH_{arom.}), 129.52 (C₇, CH_{arom.}), 128.95 (C₈, CH_{arom.}), 113.51 (C₁₀, C_q), 109.94 (C₄, C_q), 63.05 (C₂, CH₂), 44.78 (C₁, CH₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₂H₁₀BrN₂O₂: 292.9920, found: 292.9902.

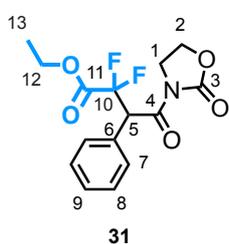
E-isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.49 – 7.46 (m, H₇, 2H), 7.48 – 7.46 (m, H₈, H₉, 3H), 4.34 – 4.26 (m, H₂, 2H), 3.57 – 3.48 (m, H₁, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.13 (C₃, C_q), 141.33 (C₅, C_q), 135.13 (C₆, C_{q, arom.}), 131.47 (C₉, CH_{arom.}), 129.08 (C₉, CH_{arom.}), 128.25 (C₈, CH_{arom.}), 114.23 (C₁₀, C_q), 111.26 (C₄, C_q), 62.85 (C₂, CH₂), 45.19 (C₁, CH₂).

5-(4-Bromophenyl)-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylpent-2-en-4-ynenitrile (29): Vinyl



iodide **24** (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (5.2 mg, 0.007 mmol, 5 mol%), copper iodide (2.8 mg, 0.015 mmol, 10 mol%), Cs₂CO₃ (95.8 mg, 0.29 mmol, 2 eq) and 1-Bromo-4-ethynylbenzene (41.3 mg, 0.22 mmol, 1.5 eq) were dissolved in dry DMF (1 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 6 h. Then, the reaction mixture was allowed to reach room temperature before being diluted with DCM and washed three times with water. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under vacuo to give a crude oily residue. Purification by flash column chromatography over silica gel afforded enyne **29** (30 mg, 0.076 mmol) as an orange oil. 52 % yield of an 81:19 Z/E-mixture. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.81 – 7.76 (m, 2 H, *E*-isomer), 7.79 – 7.75 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.55 – 7.46 (m, 5H, *Z*-isomer), 7.52 – 7.44 (m, 5H, *E*-isomer), 7.52 – 7.44 (m, 2H, *E*-isomer), 7.37 – 7.32 (m, 2H, *Z*-isomer), 4.60 – 4.53 (m, 2H, *E*-isomer), 4.58 – 4.50 (m, 2H, *Z*-isomer), 4.11 – 4.05 (m, 2H, *E*-isomer), 4.08 – 4.02 (m, 2H, *Z*-isomer). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 154.6 (*E*-isomer), 154.5 (*Z*-isomer), 137.3 (*E*-isomer), 137.2 (*Z*-isomer), 133.4 (*Z*-isomer), 133.3 (*E*-isomer), 133.24 (*Z*-isomer), 133.21 (*E*-isomer), 132.2 (*Z*-isomer), 132.1 (*E*-isomer), 131.87 (*E*-isomer), 131.86 (*E*-isomer), 131.1 (*Z*-isomer), 129.0 (*Z*-isomer), 128.90 (*E*-isomer), 128.88 (*Z*-isomer), 125.00 (*E*-isomer), 124.97 (*Z*-isomer), 121.8 (*E*-isomer), 120.4 (*Z*-isomer), 114.64 (*E*-isomer), 114.59 (*Z*-isomer), 111.9 (*Z*-isomer), 111.8 (*E*-isomer), 107.2 (*E*-isomer), 106.4 (*Z*-isomer), 87.1 (*E*-isomer), 86.3 (*Z*-isomer), 62.90 (*E*-isomer), 62.87 (*Z*-isomer), 45.63 (*E*-isomer), 45.60 (*Z*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₀H₁₃BrN₂NaO₂: 415.0053, found: 415.0057.

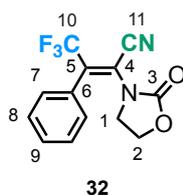
Ethyl 2,2-difluoro-4-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylbutanoate (31): Hydrocyanated



compound **E-3a** (35 mg, 0.16 mmol, 1eq) and Ru(Phen)₃Cl₂.xH₂O (1.2 mg, 0.002 mmol, 1 mol%) were placed in a vial and dissolved in degassed DMSO (1.6 mL). *N,N*-dimethyl-4-methylaniline (24 μL, 0.16 mmol, 1 eq) and ethyl bromodifluoroacetate (42 μL, 0.33 mmol, 2 eq) were added to the mixture. Then, the vial was placed at ca. 2 cm distance from 2 Blue LEDs (2x 40 W). The reaction mixture was stirred under Ar under Blue LED-irradiation for 16 h. The reaction mixture was diluted with water. The resulting mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** R_f: 0.38 (DCM). Purification by flash chromatography over silica gel (DCM) afforded the title compound (35 mg, 0.107 mmol) as a colorless oil. 65 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.43 (dd, H₇, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.38 – 7.34 (m, H₈, H₉, 3H), 5.92 (dd, H₅, *J*_{H-F} = 17.2, 12.5 Hz, 1H), 4.39 (td, H₂, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 1H), 4.31 (q, H₁₂, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.30 (td, H₂, *J* = 9.3, 7.4 Hz, 1H), 4.08 (ddd, H₁, *J* = 11.0, 9.3, 7.4 Hz, 1H), 3.94 (ddd, H₁, *J* = 11.0, 9.3, 6.1 Hz, 1H), 1.31 (t, H₁₃, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 168.0 (d, *J* = 9.7 Hz, C₄, C_q), 163.5 (t, *J* = 31.7 Hz, C₁₁, C_q), 152.6 (C₃, C_q), 131.0 (C₇, CH_{arom.}), 129.1 (C₉, CH_{arom.}), 129.0 (d, *J* = 2.8 Hz, C₆, C_q, arom.), 128.71 (C₈, CH_{arom.}), 113.30 (t, *J* = 263.1 Hz, C₁₀, C_q), 63.3 (C₁₂, CH₂), 62.0 (C₂, CH₂), 53.1 (dd, *J* = 26.1, 20.3 Hz, C₅, CH), 42.7 (C₁, CH₂), 13.9 (C₁₃, CH₃). **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -104.47 (dd, ²*J* = 274.9 Hz, ³*J* = 12.6 Hz), -108.62 (dd, ²*J* = 274.9 Hz, ³*J* = 17.3 Hz). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₅H₁₅F₂NNaO₅: 350.0811, found: 350.0822.

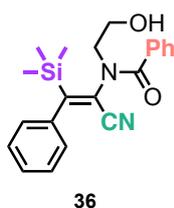
Note: Compound **Z-3a** (9 mg, 0.04 mmol) could be isolated as a second product. 26 % yield.

(E)-4,4,4-Trifluoro-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-phenylbut-2-enitrile (32): Hydrocyanated



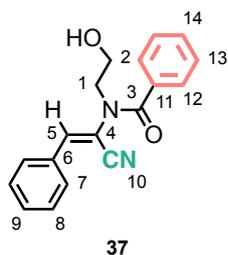
compound **E-3a** (25 mg, 0.12 mmol, 1eq), Togni II (40 %) over diatomaceous earth (184 mg, 0.23 mmol, 2 eq), CuI (2.2 mg, 0.012 mmol, 10 mol%) and Na₂HPO₄ (33 mg, 0.23 mmol, 2 eq) were placed in a vial and dissolved in DCE (0.93 mL). *N,N'*-dimethylethylenediamine (2.5 μL, 0.023 mmol, 20 mol%) was added to the mixture. The reaction mixture was heated at 90 °C for 17 h. The dark blue reaction mixture was diluted with water. The resulting mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** Rf: 0.19 (Pentane/EtOAc = 3:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 3:1) afforded the title compound (15 mg, 0.053 mmol) as a colorless oil. 46 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.50 – 7.45 (m, H₈, H₉, 3H), 7.32 – 7.29 (m, H₇, 2H), 4.29 – 4.24 (m, H₂, 2H), 3.45 – 3.37 (m, H₁, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 154.2 (C₃, C_q), 141.9 (q, *J* = 32.2 Hz, C₅, C_q), 131.0 (C₉, CH_{arom.}), 129.4 (C₈, CH_{arom.}), 129.2 (C₆, C_q, arom.), 128.5 (C₇, CH_{arom.}), 121.2 (q, *J* = 275.9 Hz, C₁₀, C_q), 110.9 (C₁₁, C_q), 63.0 (C₂, CH₂), 45.3 (C₁, CH₂). **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -60.87. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₀F₃N₂O₂: 283.0689, found: 283.0676.

(Z)-N-(1-Cyano-2-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzamide (36):



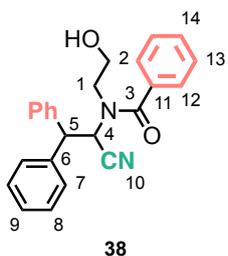
Trimethylsilylated compound **Z-2a** (39 mg, 0.14 mmol, 1eq) was dissolved in THF (0.6 mL) treated by phenylmagnesium bromide (0.14 mL, 0.42 mmol, 3 eq, 3 M in ether) at RT for 1 h. The reaction mixture first went green and then orange. After total consumption of starting material, the reaction was slowly quenched with 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** Rf: 0.34 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 2:1) afforded the title compound (38 mg, 0.10 mmol) as a pale yellow oil. 74 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.73 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 6.72 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 2H), 4.21 (dt, *J* = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (dt, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1H), -0.07 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 171.4, 164.2, 138.7, 134.1, 131.6, 129.3, 128.8, 128.4, 128.1, 126.3, 124.3, 115.7, 60.9, 53.0, -1.6. **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -3.35.

(E)-N-(1-Cyano-2-phenylvinyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzamide (37): Hydrocyanated compound **E-3a** (30 mg, 0.14 mmol, 1eq) was dissolved in THF (0.6 mL) and



treated by phenylmagnesium bromide (0.14 mL, 0.42 mmol, 1 eq, 3 M in ether) at 0 °C for 15 min. After total consumption of starting material, the reaction was slowly quenched with 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** Rf: 0.12 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 2:1) afforded the title compound (39 mg, 0.13 mmol) as a pale yellow oil. 95 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.62 – 7.58 (m, H₁₂, 2H), 7.49 – 7.45 (m, H₇, 2H), 7.41 – 7.32 (m, H₈, H₉, H₁₃, H₁₄, 6H), 6.86 (s, H₅, 1H), 4.01 (t, J = 5.1 Hz, H₂, 2H), 3.92 (t, J = 5.1 Hz, H₁, 2H), 2.90 (br. s, OH, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.5 (C₃, C_q), 145.8 (C₅, CH), 134.2 (C₁₁, C_q, arom.), 131.3 (C₉, CH_{arom.}), 131.2 (C₁₄, CH_{arom.}), 130.9 (C₆, C_q, arom.), 129.1 (C₈, CH_{arom.}), 128.8 (C₇, CH_{arom.}), 128.7 (C₁₃, CH_{arom.}), 128.4 (C₁₂, CH_{arom.}), 115.8 (C₁₀, C_q), 112.7 (C₄, C_q), 60.5 (C₂, CH₂), 50.4 (C₁, CH₂). **IR:** ν (cm⁻¹) 3429 (OH), 3060, 3032, 2926, 2215 (CN), 1644, 1578, 1493, 1447, 1385, 1301, 1219, 1181, 1157, 1064.

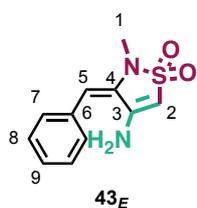
N-(1-Cyano-2,2-diphenylethyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzamide (38): Hydrocyanated compound **E-3a** (25 mg, 0.12 mmol, 1eq) was dissolved in THF (0.5 mL) and



treated with phenylmagnesium bromide (0.35 mL, 1.05 mmol, 9 eq, 3 M in ether) at room temperature for 15 min. After total consumption of starting material, the reaction was slowly quenched with 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** Rf: 0.23 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 2:1) afforded the title compound (38 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil. 85 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN): δ (ppm) 7.58 – 7.53 (m, H₇, 2H), 7.45 – 7.29 (m, H₇, H₈, H₉, H₁₃, H₁₄, 11H), 6.97 (d, H₁₂, J = 7.2 Hz, 2H), 5.56 (d, H₄, J = 12.0 Hz, 1H), 5.10 (d, H₅, J = 12.0 Hz, 1H), 3.61 – 3.49 (m, H₂, 2H), 3.36 – 3.29 (m, H₁, 1H), 3.07 (br s, H₁, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN): δ (ppm) 173.3 (C₃, C_q), 140.7 (C₆, C_q, arom.), 140.4 (C₆, C_q, arom.), 136.7 (C₁₁, C_q, arom.), 130.9 (C₁₄, CH_{arom.}), 130.1 (C₈, CH_{arom.}), 129.9 (C₈, CH_{arom.}), 129.4 (C₁₃, CH_{arom.}), 129.11 (C₇, CH_{arom.}), 129.08 (C₇, CH_{arom.}), 128.8 (C₉, CH_{arom.}), 128.7 (C₉, CH_{arom.}), 127.8 (C₁₂, CH_{arom.}), 118.7 (C₁₀, C_q), 60.2 (C₂, CH₂), 52.3 (C₄, C₅, 2CH; C₁, CH₂). **IR:** ν (cm⁻¹) 3434 (OH), 3029, 2933, 2248 (CN), 1633, 1494, 1452, 1416, 1334, 1177, 1064.

Synthesis of sultams:

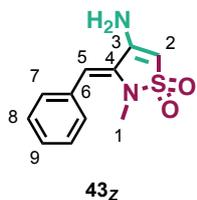
(*E*)-4-Amino-3-benzylidene-2-methyl-2,3-dihydroisothiazole 1,1-dioxide (**43_E**):



Hydrocyanated compound **E-3av** (30 mg, 0.13 mmol, 1eq) was dissolved in THF (0.7 mL) at -78 °C and treated with phenylmagnesium bromide (0.07 mL, 0.20 mmol, 1.5 eq, 3 M in ether). The orange reaction mixture was allowed to slowly reach 0 °C upon 3 h. After total consumption of starting material, the reaction was slowly quenched by adding 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** R_f: 0.28 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 2:1) afforded the title compound (20 mg, 0.09 mmol) as an orange oil. 67 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.42 – 7.37 (m, H₈, 2H), 7.36 – 7.32 (m, H₉, 1H), 7.33 – 7.30 (m, H₇, 2H), 6.03 (s, H₅, 1H), 5.50 (d, *J* = 1.2 Hz, H₂, 1H), 4.25 (s, NH, 2H), 3.03 (s, H₁, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 146.4 (C₃, C_q), 133.9 (C₆, C_q, arom.), 133.1 (C₄, C_q), 129.6 (C₇, CH_{arom.}), 129.3 (C₈, CH_{arom.}), 128.5 (C₉, CH_{arom.}), 106.9 (C₅, CH), 92.9 (C₂, CH), 26.9 (C₁, CH₃). **IR: ν (cm⁻¹)** 3480, 3360, 2925, 1621, 1579, 1273, 1224, 1126, 1018. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₁H₁₃N₂O₂S: 237.0692, found: 237.0701.

Note: Compound **43_Z** could also be obtained. 7 % yield.

(*Z*)-4-Amino-3-benzylidene-2-methyl-2,3-dihydroisothiazole 1,1-dioxide (**43_Z**):



Hydrocyanated compound **Z-3av** (30 mg, 0.13 mmol, 1eq) was dissolved in THF (0.66 mL) at -78 °C and treated with phenylmagnesium bromide (0.07 mL, 0.20 mmol, 1.5 eq, 3 M in ether). The orange reaction mixture was allowed to slowly reach 0 °C upon 3 h. After total consumption of starting material, the reaction was slowly quenched by adding 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** R_f: 0.22 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 2:1) afforded the title compound (21 mg, 0.09 mmol) as an orange oil. 70 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CD₃CN):** δ (ppm) 7.42 – 7.35 (m, H₇, H₈, 4H), 7.29 (tt, *J* = 7.0, 1.8 Hz, H₉, 1H), 6.06 (s, H₅, 1H), 5.70 (s, H₂, 1H), 4.37 (br s, NH, 2H), 2.80 (s, H₁, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN):** δ (ppm) 147.1 (C₃, C_q), 134.5 (C₆, C_q, arom.), 133.3 (C₄, C_q), 129.8 (C₇, CH_{arom.}), 128.6 (C₈, CH_{arom.}), 128.2 (C₉, CH_{arom.}), 106.2 (C₅, CH), 94.3 (C₂, CH), 32.9 (C₁, CH₃).

Note: Compound **43_E** could also be obtained. 5 % yield.

Synthesis of furans:

General procedure X for the synthesis of furans:



A 2 mL-Biotage microwave vial was charged with 25 mg 4 Å MS and with *syn*-trimethylsilylcyanated compound (0.1-0.3 mmol, 1 eq). Freshly distilled THF (0.2 M) was first added. Then the appropriate distilled aromatic aldehyde (0.2-0.6 mmol, 2 eq) was added in the vial *via* syringe under Ar. TBAF (0.11-0.33 mmol, 1.1 eq, 1 M in THF) was added to the stirred colorless reaction mixture. The reaction mixture went directly orange after addition of the first droplet of TBAF. After complete consumption of starting ynamide indicated by TLC, the reaction mixture was quenched by addition of water. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. Purification by flash chromatography over silica gel gave the desired furan.

Note 1: Mixture of both *Z*- and *E*-isomer of silylcyanated compounds were used in this reaction. Equivalents of TBAF are adjusted to the mixture. Furan can simply be purified from alcohol.

Note 2: Furans are obtained as colorful oils that can be easily followed on silica (bright yellow or orange spots) during column chromatography.

Modified **GP X₁**: Reaction was made with 1 eq starting aromatic aldehyde. 15 minutes after addition of TBAF, 1.5 eq of a second aromatic aldehyde was added for additional 15 min at RT.

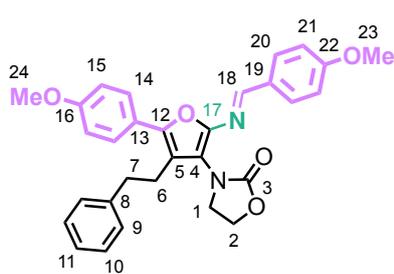
Modified **GP X₂**: Addition of TBAF was made at RT and the reaction mixture was heated at 60 °C for 14 h.

(*E*)-3-(2-(Benzylideneamino)-4-phenethyl-5-phenylfuran-3-yl)oxazolidin-2-one (44):

Prepared following the **GP X** from **2an_E** (0.13 mmol, 41 mg, 1 eq) and benzaldehyde (0.26 mmol, 2 eq). Reaction time: 15 min. **TLC**: Yellow spot on silica. *R_f*: 0.24 (Pentane/DCM/Et₂O = 60:36:4). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/DCM/Et₂O = 60:36:4) afforded the title compound (48 mg, 0.11 mmol) as a bright yellow oil. 85 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 8.62 (s, H₁₈, 1H), 7.88 – 7.83 (m, H₂₀, 2H), 7.72 – 7.68 (m, H₁₄, 2H), 7.49 – 7.45 (dd, H₁₅, 2H), 7.48 – 7.44 (dd, H₂₁, H₂₂, 3H), 7.37 – 7.33 (m, H₁₆, 1H), 7.31 – 7.27 (m, H₁₀, 2H), 7.22 – 7.16 (m, H₁₁, H₉, 3H), 4.46 – 4.37 (m, H₂, 2H), 3.83 – 3.76 (m, H₁, 2H), 3.09 (t, H₆, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (t, H₇, *J* = 7.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 156.9 (C₃, C_q), 153.1 (C₁₈, CH), 147.1 (C₁₇, C_q, arom.), 145.4 (C₁₂, C_q, arom.), 141.6 (C₈, C_q, arom.), 136.3 (C₁₉, C_q, arom.), 131.38 (C₂₂, CH_{arom.}), 131.0 (C₁₃, C_q, arom.), 128.87 (C₁₅, CH_{arom.}), 128.85 (C₂₁, C₉, 2CH_{arom.}), 128.6 (C₂₀, CH_{arom.}), 128.5 (C₁₀, CH_{arom.}), 127.9 (C₁₆, CH_{arom.}), 126.2 (C₁₁, CH_{arom.}), 125.9 (C₁₄, CH_{arom.}), 121.6 (C₅, C_q, arom.), 119.7 (C₄, C_q, arom.), 63.1 (C₂, CH₂), 47.2 (C₁, CH₂), 35.2 (C₇, CH₂), 26.1 (C₆, CH₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₈H₂₄N₂NaO₃: 459.1679, found: 459.1694.

Note : The compound could also be obtained by adding TBAF at -20 °C. The reaction mixture was stirred for 2h reaching slowly 0 °C. 95 % yield.

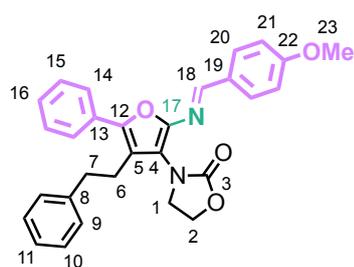
(E)-3-(2-((4-Methoxybenzylidene)amino)-5-(4-methoxyphenyl)-4-phenethylfuran-3-yl)oxazolidin-2-one (48)



48

yl)oxazolidin-2-one (48): Prepared following the GP X from **2an_E** (0.13 mmol, 41 mg, 1 eq) and 4-anisaldehyde (0.26 mmol, 2 eq).. Reaction time: 30 min. **TLC**: Yellow spot on silica. **R_f**: 0.24 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 3:1) afforded the title compound (33 mg, 0.07 mmol) as a bright yellow oil. 51 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 8.53 (s, H₁₈, 1H), 7.79 (d, H₂₀, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, H₁₄, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.25 (m, H₁₀, 2H), 7.20 – 7.15 (m, H₉, H₁₁, 3H), 6.98 (d, H₁₅, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.96 (d, H₂₁, *J* = 9.2 Hz, 2H) 4.43 – 4.37 (m, H₂, 2H), 3.87 (s, H₂₃, 3H), 3.86 (s, H₂₄, 3H), 3.82 – 3.78 (m, H₁, 2H), 3.02 (t, H₆, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.90 (t, H₇, *J* = 7.4 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 162.3 (C₂₂, C_q, arom.), 159.3 (C₁₆, C_q, arom.), 157.1 (C₃, C_q), 152.2 (C₁₈, CH), 147.2 (C₁₇, C_q, arom.), 145.2 (C₁₂, C_q, arom.), 141.8 (C₈, C_q, arom.), 130.3 (C₂₀, CH_{arom.}), 129.6 (C₁₉, C_q, arom.), 128.9 (C₉, CH_{arom.}), 128.5 (C₁₀, CH_{arom.}), 127.4 (C₁₄, CH_{arom.}), 126.1 (C₁₁, CH_{arom.}), 124.0 (C₁₃, C_q, arom.), 120.1 (C₅, C_q, arom.), 118.5 (C₄, C_q, arom.), 114.41 (C₁₅/C₂₁, CH_{arom.}), 114.35 (C₁₅/C₂₁, CH_{arom.}), 63.0 (C₂, CH₂), 55.6 (C₂₃, CH₂), 55.5 (C₂₄, CH₃), 47.3 (C₁, CH₂), 35.4 (C₇, CH₂), 26.1 (C₆, CH₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₃₀H₂₉N₂O₅: 497.2071, found: 497.2077.

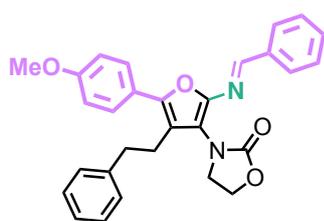
(E)-3-(2-((4-Methoxybenzylidene)amino)-5-(4-methoxyphenyl)-4-phenethylfuran-3-yl)oxazolidin-2-one (48)



50

yl)oxazolidin-2-one (48): Prepared following the modified GP X₁ from **2an_E** (0.12 mmol, 37.5 mg, 1 eq) and benzaldehyde (1 eq). Then 4-anisaldehyde (1.5 eq). Full reaction time: 30 min. **TLC**: orange spot on silica. **R_f**: 0.4 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 3:1) afforded the title compound (23 mg, 0.05 mmol) as a bright orange oil. 40 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 8.57 (s, H₁₈, 1H), 7.80 (d, H₂₀, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 – 7.64 (m, H₁₄, 2H), 7.47 – 7.42 (m, H₁₅, 2H), 7.34 – 7.30 (m, H₁₆, 1H), 7.30 – 7.25 (m, H₁₀, 2H), 7.20 – 7.16 (m, H₉, H₁₁, 3H), 6.97 (d, H₂₁, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.44 – 4.38 (m, H₂, 2H), 3.88 (s, H₂₃, 3H), 3.82 – 3.76 (m, H₁, 2H), 3.06 (t, H₆, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.93 (t, H₇, *J* = 7.4 Hz, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 162.5 (C₂₂, C_q, arom.), 157.1 (C₃, C_q), 152.9 (C₁₈, CH), 147.7 (C₁₇, C_q, arom.), 144.9 (C₁₂, C_q, arom.), 141.8 (C₈, C_q, arom.), 131.2 (C₁₃, C_q, arom.), 130.4 (C₂₀, CH_{arom.}), 129.5 (C₁₉, C_q, arom.), 128.89 (C₉, CH_{arom.}), 128.86 (C₁₅, CH_{arom.}), 128.5 (C₁₀, CH_{arom.}), 127.7 (C₁₆, CH_{arom.}), 126.2 (C₁₁, CH_{arom.}), 125.8 (C₁₄, CH_{arom.}), 121.6 (C₅, C_q, arom.), 118.5 (C₄, C_q, arom.), 114.4 (C₂₁, CH_{arom.}), 63.0 (C₂, CH₂), 55.6 (C₂₃, CH₃), 47.3 (C₁, CH₂), 35.4 (C₇, CH₂), 26.2 (C₆, CH₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₉H₂₇N₂O₄: 467.1965, found: 467.1986.

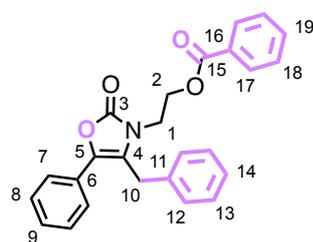
(E)-3-(2-(Benzylideneamino)-5-(4-methoxyphenyl)-4-phenethylfuran-3-yl)oxazolidin-2-one



51

(51): Prepared following the modified GP X₁ from **2an_E** (0.10 mmol, 30 mg, 1 eq) and anisaldehyde (1 eq). Then benzaldehyde (1.5 eq) was added. Full reaction time: 30 min. **TLC:** orange spot on silica. **R_f:** 0.51 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 3:1) afforded the title compound (19 mg, 0.04 mmol) as a bright orange oil. 41 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8.58 (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 – 7.15 (m, 6H), 7.01 – 6.90 (m, 4H), 4.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).

2-(4-Benzyl-2-oxo-5-phenyloxazol-3(2H)-yl)ethyl benzoate (52): Prepared following the GP X

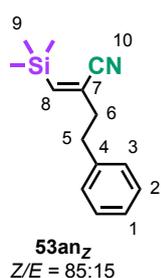


52

from pure **2az** (0.14 mmol, 40 mg, 1 eq) and benzaldehyde (0.28 mmol, 2 eq). The orange reaction mixture was irradiated by UV LEDs (1x 52 W, 390 nm) for 20 h. The reaction mixture went red over the night. **TLC:** **R_f:** 0.28 (Pentane/EtOAc = 3:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 3:1) afforded the title compound (25 mg, 0.062 mmol) as an orange oil. 45 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8.03 (dd, H₁₇, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.55 (m, H₁₉, 1H), 7.52 – 7.48 (m, H₇, 2H), 7.47 –

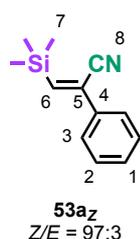
7.43 (m, H₁₈, 2H), 7.40 – 7.35 (m, H₈, 2H), 7.37 – 7.32 (m, H₁₃, 2H), 7.33 – 7.29 (m, H₉, 1H), 7.30 – 7.26 (m, H₁₄, 1H), 7.24 – 7.19 (m, H₁₂, 2H), 4.41 (t, H₂, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (s, H₁₀, 2H), 3.80 (t, H₁, *J* = 5.6 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166.4 (C₁₅, C_q), 155.1 (C₃, C_q), 136.4 (C₅, C_q), 135.5 (C₁₁, C_{q, arom.}), 133.5 (C₁₉, CH_{arom.}), 129.9 (C₁₇, CH_{arom.}), 129.6 (C₁₆, C_{q, arom.}), 129.5 (C₁₃, CH_{arom.}), 129.0 (C₈, CH_{arom.}), 128.7 (C₁₈, CH_{arom.}), 128.4 (C₉, CH_{arom.}), 127.9 (C₆, C_{q, arom.}), 127.8 (C₁₂, CH_{arom.}), 127.7 (C₁₄, CH_{arom.}), 125.3 (C₇, CH_{arom.}), 120.8 (C₄, C_q), 62.1 (C₂, CH₂), 41.2 (C₁, CH₂), 29.3 (C₁₀, CH₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₅H₂₁NNaO₄: 422.1363, found: 422.1342.

(Z)-4-Phenyl-2-((trimethylsilyl)methylene)butanenitrile (53anz): Prepared following the



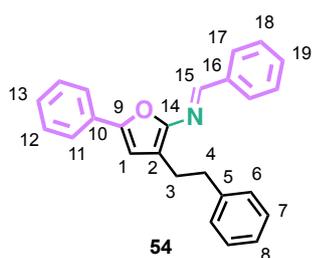
modified **GP VI** from but-3-yn-1-ylbenzene (2.55 mmol, 332 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** Rf: 0.4 (Pentane/EtOAc 50:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 50:1) afforded the title compound (370 mg, 1.61 mmol) as a pale orange oil. 63 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.34 – 7.30 (m, H₂, 2H, *E*-isomer), 7.33 – 7.29 (m, H₂, 2H, *Z*-isomer), 7.26 – 7.19 (m, H₁, H₃, 3H, *E*-isomer), 7.24 – 7.21 (m, H₁, 1H, *Z*-isomer), 7.21 – 7.18 (m, H₃, 2H, *Z*-isomer), 6.58 – 6.56 (m, H₈, 1H, *E*-isomer), 6.27 (t, H₈, *J* = 1.4 Hz, 1H, *Z*-isomer), 2.96 – 2.89 (m, H₅, 2H, *E*-isomer), 2.91 – 2.87 (m, H₈, 2H, *Z*-isomer), 2.60 (ddd, H₆, *J* = 9.0, 6.5, 1.4 Hz, 2H, *Z*-isomer), 2.61 – 2.57 (m, H₆, 2H, *E*-isomer), 0.22 (s, H₉, 9H, *Z*-isomer), 0.12 (s, H₉, 2H, *E*-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 150.5 (C₈, CH, *E*-isomer), 150.3 (C₈, CH, *Z*-isomer), 139.97 (C₄, C_q, arom., *E*-isomer), 139.95 (C₄, C_q, arom., *Z*-isomer), 128.7 (C₂, CH_{arom.}, *E*-isomer), 128.63 (C₇, C_q, *E*-isomer), 128.62 (C₂, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 128.61 (C₁, CH_{arom.}, *E*-isomer), 128.5 (C₃, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 127.7 (C₇, C_q, *Z*-isomer), 126.6 (C₁, CH_{arom.}, *E*-isomer), 126.4 (C₁, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 119.6 (C₁₀, C_q, *E*-isomer), 118.9 (C₁₀, C_q, *Z*-isomer), 41.0 (C₆, CH₂, *Z*-isomer), 36.3 (C₆, CH₂, *E*-isomer), 34.7 (C₅, CH₂, *E*-isomer), 34.2 (C₅, CH₂, *Z*-isomer), -0.6 (C₁₀, CH₃, *E*-isomer), -1.4 (C₁₀, CH₃, *Z*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -7.29 (*Z*-isomer), -7.68 (*E*-isomer). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₄H₁₉NNaSi: 252.1179, found: 252.1171.

(Z)-2-Phenyl-3-(trimethylsilyl)acrylonitrile [CAS : 99337-14-1] (53az): Prepared following the



modified **GP VI** from phenylacetylene (2.55 mmol, 260 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** Rf: 0.55 (Pentane/EtOAc 20:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ethyl acetate = 30:1) afforded the title compound (500 mg, 2.48 mmol) as a pale orange oil. 97 % yield of inseparable mixture of *Z/E* isomers. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7.65 – 7.61 (m, H₃, 2H, *Z*-isomer), 7.43 – 7.38 (m, H₁, H₂, 3H, *Z*-isomer), 7.42 – 7.36 (m, H₁, H₂, H₃, 3H, *E*-isomer) 7.10 (s, H₆, 1H, *Z*-isomer), 6.88 (s, H₆, 1H, *E*-isomer), 0.35 (s, H₇, 9H, *Z*-isomer), 0.02 (s, H₇, 9H, *E*-isomer). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 152.4 (C₆, CH, *E*-isomer), 147.7 (C₆, CH, *Z*-isomer), 135.6 (C₄, C_q, arom., *E*-isomer), 135.1 (C₄, C_q, arom., *Z*-isomer), 129.7 (C₁, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 129.6 (C₁, CH_{arom.}, *E*-isomer), 129.0 (C₂, CH_{arom.}, *Z*-isomer), 128.7 (C₂/C₃, CH_{arom.}, *E*-isomer), 128.4 (C₂/C₃, CH_{arom.}, *E*-isomer), 127.9 (C₅, C_q, *Z*-isomer), 125.7 (C₅, C_q, *Z*-isomer), 125.7 (C₃, CH_{arom.}, *E*-isomer), 119.5 (C₈, C_q, *E*-isomer), 118.1 (C₈, C_q, *Z*-isomer), -0.4 (C₇, CH₃, *E*-isomer), -1.3 (C₇, CH₃, *Z*-isomer). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) -5.91 (*E*-isomer), -6.51 (*Z*-isomer). Characterization data are consistent with those of the literature.^[153]

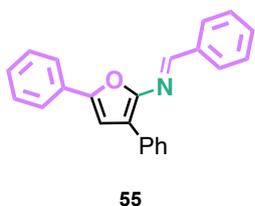
(E)-N-(4-Phenethyl-5-phenylfuran-2-yl)-1-phenylmethanimine (54): Prepared following the



modified **GP X₂** from **53anz** (0.28 mmol, 65 mg, 1 eq) and benzaldehyde (0.56 mmol, 2 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** yellow spot on silica. Rf: 0.22 (Pentane/DCM = 5:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/DCM = 5:1) afforded the title compound (30 mg, 0.09 mmol) as a bright yellow oil. 30 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8.65 (s, H₁₅, 1H), 7.90 (dd, H₁₇, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.69 (dd, H₁₁, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, H₁₈, 2H), 7.44 – 7.41 (m, H₁₉, 1H) 7.42 – 7.37 (m, H₁₂,

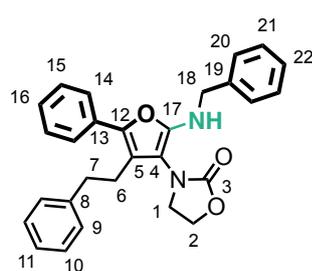
2H), 7.32 – 7.27 (m, H₆, H₇, 4H), 7.29 – 7.25 (m, H₁₃, 1H) 7.23 – 7.18 (m, H₈, 1H), 6.59 (s, H₁, 1H), 3.04 – 2.98 (m, H₃, H₄, 4H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 151.1 (C₁₄, C_{q, arom.}), 150.8 (C₁₅, CH), 149.6 (C₉, C_{q, arom.}), 142.0 (C₅, C_{q, arom.}), 137.2 (C₁₆, C_{q, arom.}), 130.7 (C₁₀, C_{q, arom.}), 130.6 (C₁₉, CH_{arom.}), 128.9 (C₁₂, CH_{arom.}), 128.8 (C₁₈, CH_{arom.}), 128.7 (C₆, CH_{arom.}), 128.5 (C₇, CH_{arom.}), 128.3 (C₁₇, CH_{arom.}), 127.7 (C₁₃, CH_{arom.}), 126.1 (C₈, CH_{arom.}), 123.9 (C₁₁, CH_{arom.}), 122.9 (C₂, C_{q, arom.}), 109.4 (C₁, CH_{arom.}), 36.5 (C₄, CH₂), 26.7 (C₃, CH₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₅H₂₂NO: 352.1696, found: 352.1685.

(E)-N-(4,5-Diphenylfuran-2-yl)-1-phenylmethanimine (55): Prepared following the modified



GP X₂ from **53az** (0.25 mmol, 50 mg, 1 eq) and benzaldehyde (0.50 mmol, 2 eq). Reaction time: 14 h. **TLC:** yellow spot on silica. Rf: 0.27 (Pentane/DCM = 5:1). Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/DCM = 5:1) afforded the title compound (30 mg, 0.93 mmol) as a bright yellow solid. 37 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8.84 (s, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 7H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.07 (s, 1H). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₂₃H₁₈NO: 324.1383, found: 324.1389.

3-(2-(Benzylamino)-4-phenethyl-5-phenylfuran-3-yl)oxazolidin-2-one (61): Furan 44 (40 mg,



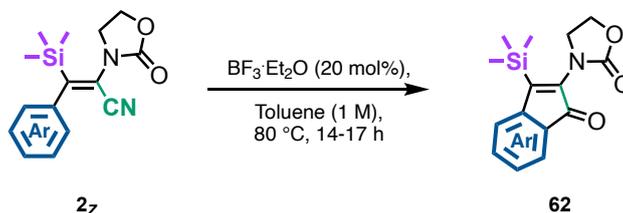
61

0.092 mmol, 1eq) was dissolved in MeOH (0.9 mL) and treated with NaBH₄ (10.4 mg, 0.27 mmol) at room temperature for 13 h. The color of the reaction slowly faded away. After total consumption of starting material, 1 mL of water was added to the milky white solution. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. TLC: R_f: 0.18 (Pentane/EtOAc = 2:1). Purification by flash chromatography

over silica gel (Pentane/EtOAc = 2:1) afforded the title compound (29 mg, 0.067 mmol) as a colorless oil. 73 % yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.43 – 7.38 (m, H₁₆, 1H), 7.42 – 7.32 (m, H₁₄, H₂₁, 4H), 7.23 – 7.18 (m, H₁₀, 2H), 7.18 – 7.15 (m, H₁₅, H₂₀, H₂₂, 5H), 7.16 – 7.12 (m, H₁₁, 1H), 6.97 – 6.92 (m, H₉, 2H), 4.51 (d, H₁₈, J = 15.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, H₂, 1H), 4.18 – 4.12 (m, H₁, H₂, 2H), 4.09 (d, H₁₈, J = 15.1 Hz, 1H), 4.02 (br s, NH, 1H), 3.18 (q, H₁, J = 6.5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, H₆, J = 14.0, 8.9, 7.6 Hz, 1H), 2.54 (ddd, H₆, J = 14.0, 7.6, 5.6 Hz, 1H), 2.47 (ddd, H₇, J = 13.3, 7.6, 5.6 Hz, 1H), 2.05 (ddd, H₇, J = 13.3, 8.9, 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.3 (C₁₇, C_q, arom.), 155.7 (C₃, C_q), 152.5 (C₁₂, C_q, arom.), 141.3 (C₈, C_q, arom.), 137.7 (C₁₃, C_q, arom.), 136.1 (C₁₉, C_q, arom.), 128.98 (C₂₀, CH_{arom.}), 128.95 (C₁₅, CH_{arom.}), 128.8 (C₁₄, CH_{arom.}), 128.7 (C₉, CH_{arom.}), 128.4 (C₂₁, CH_{arom.}), 128.3 (C₁₀, CH_{arom.}), 127.3 (C₂₂, CH_{arom.}), 126.7 (C₁₆, CH_{arom.}), 126.4 (C₅, C_q, arom.), 126.1 (C₁₁, CH_{arom.}), 91.7 (C₄, C_q, arom.), 63.3 (C₂, CH₂), 44.4 (C₁, CH₂), 43.6 (C₁₈, CH₂), 33.2 (C₇, CH₂), 27.4 (C₆, CH₂).

Synthesis of 2-aminoindenone derivatives:

General procedure XI for the synthesis of 2-aminoindenones from trimethylsilylcyanated compounds:

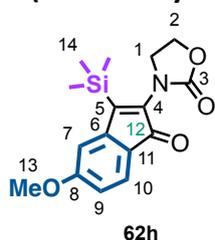


A 2 mL-Biotage microwave vial was charged with *anti*-trimethylsilylcyanated compound **2z** (0.1-0.2 mmol, 1 eq) and dissolved in distilled toluene (0.7 M). Then, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 mol%, 46 % BF_3 in Et_2O) was added in the vial *via* syringe under Ar. The reaction mixture was heated in an oil bath at 80 °C over night. After complete consumption of starting ynamide indicated by TLC, the bright colored reaction mixture was quenched by addition of crushed ice. The resulting mixture was extracted five times with DCM and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent was removed under vacuum. Purification by flash chromatography over silica gel gave the desired 2-aminoindenone.

Note 1: Mixture of both *Z*- and *E*-isomer of silylcyanated compounds were used in this reaction. Equivalents of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ are adjusted to the entire mixture.

Note 2: Products are obtained as colorful compounds that can be followed during migration upon silica.

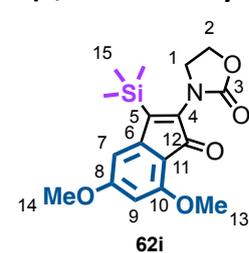
3-(7-Methoxy-1-oxo-3-(trimethylsilyl)-1*H*-inden-2-yl)oxazolidin-2-one (**62h**):



Prepared following the modified **GP XI** from **2iz** (0.18 mmol, 58 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. 55 % NMR yield. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.35 (d, H_{10} , $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, H_7 , $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, H_9 , $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.47 – 4.42 (m, H_2 , 2H), 3.88 – 3.82 (m, H_1 , 2H), 3.84 (s, H_{13} , 3H), 0.35 (s, H_{14} , 9H). $^{29}\text{Si NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -6.94.

Note: incomplete conversion of starting material.

3-(5,7-Dimethoxy-1-oxo-3-(trimethylsilyl)-1*H*-inden-2-yl)oxazolidin-2-one (**62i**):

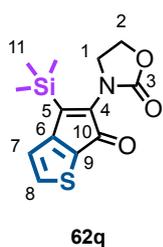


Prepared following the modified **GP XI** from **2iz** (0.13 mmol, 45 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC**: orange-red spot on silica. R_f : 0.4 (DCM/MeOH = 50:1). After evaporation of the solvent, the crude red solid was triturated thrice with Et_2O and thrice with a mixture of chloroform/pentane (1:2) to afford the title compound (33 mg, 0.10 mmol) as a bright orange solid. 74 % yield. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ (ppm) 6.69 (d, H_7 , $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.53 (d, H_9 , $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.59 (t, H_2 , $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, H_{13} , 3H), 4.00 (s, H_{14} , 3H), 3.90 (t, H_1 , $J = 8.3$ Hz, 2H), 0.39 (s, H_{15} , 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, MeOD): δ (ppm) 191.5 (C_{12} , C_q), 173.3 (C_8 , C_q , arom.), 165.5 (C_{10} , C_q , arom.), 162.7 (C_5 , C_q), 159.2 (C_3 , C_q), 149.0 (C_6 , C_q , arom.), 141.6 (C_4 , C_q), 113.9 (C_7 , $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 104.8 (C_{11} , C_q , arom.), 96.6 (C_9 , $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 64.7 (C_1 , CH_2), 57.6 (C_{14} , CH_3), 57.5 (C_{13} , CH_3), 49.1 (C_1 , CH_2), -1.0 (C_{15} , CH_3). $^{29}\text{Si NMR}$ (80 MHz, MeOD): δ (ppm) -6.58.

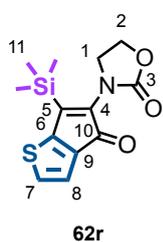
Note: Slow degradation of the obtained compound in MeOD.

3-(6-Oxo-4-(trimethylsilyl)-6H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)oxazolidin-2-one (62q): Prepared



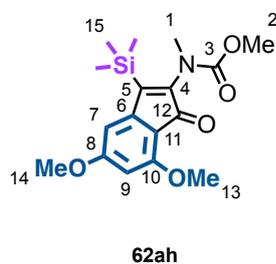
following the modified **GP XI** from **2qz** (0.13 mmol, 39 mg, 1 eq). Reaction time: 17 h. **TLC**: red spot on silica. **Rf**: 0.26 (Pentane/EtOAc = 5:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 5:1) afforded the title compound (24 mg, 0.08 mmol) as a bright red solid. 62 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.67 (d, H₈, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.90 (d, H₇, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, H₂, 2H), 4.02 – 3.97 (m, H₁, 2H), 0.31 (s, H₁₁, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 186.5 (C₁₀, C_q), 159.9 (C₉, C_{q, arom.}), 156.8 (C₃, C_q), 147.6 (C₅, C_q), 139.5 (C₄, C_q), 137.9 (C₈, CH_{arom.}), 127.1 (C₆, C_{q, arom.}), 123.3 (C₇, CH_{arom.}), 62.7 (C₂, CH₂), 46.6 (C₁, CH₂), -1.3 (C₁₁, CH₃). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -6.76. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₆NO₃SSi: 294.0615, found: 294.0622.

3-(4-Oxo-6-(trimethylsilyl)-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)oxazolidin-2-one (62r): Prepared



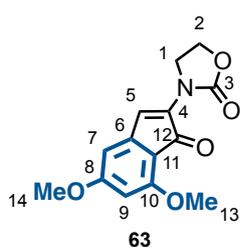
following the modified **GP XI** from **2rz** (0.137 mmol, 40 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC**: red spot on silica. **Rf**: 0.33 (Pentane/EtOAc = 5:1). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 5:1) afforded the title compound (30 mg, 0.10 mmol) as a bright red solid. 75 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.09 (d, H₇, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.96 (d, H₈, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.41 (m, H₂, 2H), 4.03 – 3.98 (m, H₁, 2H), 0.33 (s, H₁₁, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 188.76 (C₁₀, C_q), 160.52, 156.80, 145.95, 137.22, 132.95, 128.02 (C₇, CH_{arom.}), 121.17 (C₈, CH_{arom.}), 62.79 (C₂, CH₂), 46.53 (C₁, CH₂), -1.30 (C₁₁, CH₃). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -5.90. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₆NNaO₃SSi: 316.0434, found: 316.0433.

Methyl (5,7-Dimethoxy-1-oxo-3-(trimethylsilyl)-1H-inden-2-yl)(methyl)carbamate (62ah):

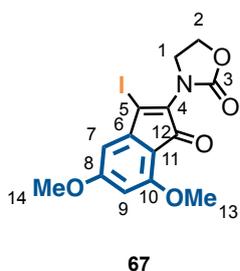


Prepared following the modified **GP XI** from **2ahz** (0.225 mmol, 52 mg, 1 eq). Reaction time: 14 h. **TLC**: **Rf**: 0.61 (Pentane/EtOAc = 1:4). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 1:4) afforded the title compound (19 mg, 0.054 mmol) as a bright yellow oil. 25 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 6.42 (d, H₇, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, H₉, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.93 (s, H₁₃, 3H), 3.86 (s, H₁₄, 3H), 3.63 (s, H₂, 3H), 3.08 (s, H₁, 3H), 0.30 (s, H₁₅, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 190.4 (C₁₂, C_q), 167.2 (C₈, C_{q, arom.}), 158.8 (C₁₀, C_{q, arom.}), 156.3 (C₃, C_q), 150.5 (C₆, C_{q, arom.}), 149.2 (C₅, C_q), 148.1 (C₄, C_q), 107.4 (C₁₁, C_{q, arom.}), 106.8 (C₇, CH_{arom.}), 95.9 (C₉, CH_{arom.}), 56.2 (C₁₃, CH₃), 55.9 (C₁₄, CH₃), 53.1 (C₂, CH₂), 37.3 (C₁, CH₂), -0.7 (C₁₅, CH₃). **²⁹Si NMR (99 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) -7.90. **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₇H₂₄NO₅Si: 350.1418, found: 350.1417.

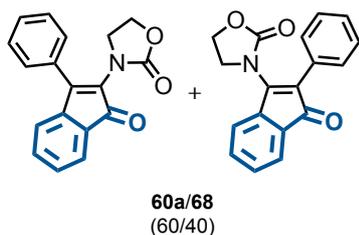
3-(5,7-Dimethoxy-1-oxo-1*H*-inden-2-yl)oxazolidin-2-one (63): A 2 mL-Biotage microwave vial was charged with hydrocyanated compound **E-3a** (22 mg, 0.08 mmol, 1 eq) and dissolved in distilled DCE (0.6 M). Then, BF₃·Et₂O (1 eq) was added in the vial *via* syringe under Ar. The reaction mixture was heated in an oil bath at 110 °C for 16 h. The bright orange reaction mixture was quenched by addition of 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted three times with DCM and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum. **TLC:** orange spot on silica. *R_f*: 0.17 (Pentane/EtOAc = 1:1). Purification by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH = 100:1) afforded the title compound (11 mg, 0.04 mmol) as an orange solid. 49 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂):** δ (ppm) 7.28 (s, H₅, 1H), 6.23 (d, H₇, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.08 (d, H₉, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m, H₂, 2H), 4.33 – 4.25 (m, H₁, 2H), 3.89 (s, H₁₃, 3H), 3.84 (s, H₁₄, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂):** δ (ppm) 188.7 (C₁₂, C_q), 167.9 (C₈, C_q, arom.), 159.2 (C₁₀, C_q, arom.), 156.0 (C₃, C_q), 149.2 (C₆, C_q, arom.), 133.8 (C₄, C_q), 121.8 (C₅, CH), 105.4 (C₁₁, C_q, arom.), 104.1 (C₇, CH_{arom.}), 95.3 (C₉, CH_{arom.}), 63.4 (C₂, CH₂), 55.89 (C₁₃/C₁₄, CH₃), 55.86 (C₁₃/C₁₄, CH₃), 43.8 (C₁, CH₂).



3-(3-Iodo-5,7-dimethoxy-1-oxo-1*H*-inden-2-yl)oxazolidin-2-one (67): Trimethylsilylated compound **62i** (35 mg, 0.10 mmol, 1eq) was dissolved in dichloromethane (0.5 mL). Iodine monochloride (50 mg, 0.30 mmol, 3 eq) was added in one portion at 0 °C under Ar. The dark mixture was allowed to stir for 1 h at a temperature between 0 °C and 5 °C. After complete consumption of starting material, the reaction mixture was quenched by the addition of a sat. aqueous Na₂S₂O₃ solution (5 mL). The aqueous phase was extracted thrice with DCM and the combined organic layers were washed with brine, then dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH = 50:1) afforded the title compound (20 mg, 0.04 mmol) as a bright purple solid. 49 % yield. **¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂):** δ (ppm) 6.85 (d, H₇, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, H₉, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, H₂, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 2H), 4.13 (dd, H₁, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, H₁₃/H₁₄, 3H), 3.85 (s, H₁₃/H₁₄, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂):** δ (ppm) 202.9 (C₁₂, C_q), 165.5, 165.2, 158.0, 154.8, 139.9, 118.8, 109.7, 102.5 (C₇, CH_{arom.}), 98.6 (C₉, CH_{arom.}), 63.5 (C₂, CH₂), 56.1 (C₁₃/C₁₄, CH₃), 56.0 (C₁₃/C₁₄, CH₃), 45.4 (C₁, CH₂).



3-(1-oxo-3-Phenyl-1H-inden-2-yl)oxazolidin-2-one (60a) and 3-(1-oxo-2-phenyl-1H-inden-3-yl)oxazolidin-2-one (68):

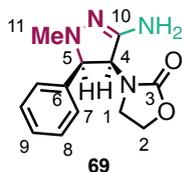


Ynamide **2a** (56 mg, 0.30 mmol, 1 eq), tetrabutylammonium chloride (83 mg, 0.30 mmol, 1 eq), Na_2CO_3 (127 mg, 1.2 mmol, 4eq), 2-iodobenzaldehyde (35 mg, 0.15 mmol, 0.5 eq) and palladium diacetate (3.4 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) were placed in a vial and dissolved in DMA (3 mL).^[560] The vial was capped under Ar and heated at 100 °C for 2 h. **TLC:** orange spot on silica. Rf: 0.41 (Pentane/EtOAc = 2:1).

After complete consumption of starting material, the reaction mixture was diluted with 10 mL AcOEt. Then, the organic phase was washed twice with a saturated NH_4Cl solution. The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under vacuum. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc = 2:1) afforded title compounds (42 mg, 0.14 mmol) as an orange oil. 96 % yield of inseparable mixture of **60a/68** compounds. **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 7.60 – 7.55 (m, 2H, **60a**), 7.55 – 7.25 (m, 6H, **60a**), 7.53 – 7.25 (m, 9H, **68**), 7.17 (dt, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H, **60a**), 4.48 – 4.44 (m, 2H, **68**), 4.44 – 4.38 (m, 2H, **60a**), 3.83 – 3.78 (m, 2H, **60a**), 3.64 – 3.58 (m, 2H, **68**). **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 194.0 (**68**), 192.7 (**60a**), 156.5 (**60a**), 155.1 (**68**), 154.1 (**60a**), 151.7 (**68**), 142.8 (**60a**), 140.4 (**68**), 133.9 (**60a**), 133.7 (**68**), 130.8 (**60a**), 130.7 (**68**), 130.5 (**60a**), 129.9 (**68**), 129.8 (**68**), 129.7 (**60a**), 129.6 (**60a**), 129.1 (**60a**), 129.0 (**68**), 128.9 (**60a**), 128.7 (**68**), 128.4 (**68**), 127.8 (**60a**), 125.4 (**68**), 123.3 (**60a**), 122.8 (**68**), 122.5 (**68**), 122.1 (**60a**), 63.9 (**68**), 63.1 (**60a**), 46.0 (**60a**), 45.8 (**68**).

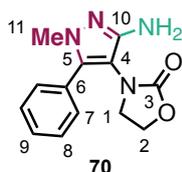
Synthesis of pyrazole 70:

(±)-3-(cis-3-Amino-1-methyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)oxazolidin-2-one (69)



was obtained as a mixture of both enantiomers: Hydrocyanated compound **E-3a** (47 mg, 0.22 mmol, 1eq) was dissolved in dry acetonitrile (0.9 mL). Methyl hydrazine (0.024 mL, 0.44 mmol, 2 eq) was added to the mixture *via* syringe. After 3 hours at room temperature and complete consumption of the starting material, the crude reaction mixture was evaporated under vacuum. **TLC**: Rf: 0.43 (DCM/MeOH = 90:10). Purification by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH = 95:5) afforded the title compound (45 mg, 0.17 mmol) as a pale yellow solid. 79 % yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.42 – 7.39 (m, H₇, 2H), 7.38 – 7.34 (m, H₈, 2H), 7.29 (tt, H₉, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.15 (d, H₄, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (br s, NH, 2H), 4.12 (td, H₂, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (d, H₅, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (q, H₂, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.41 (q, H₁, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.38 (td, H₁, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 2.70 (s, H₁₁, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 158.3 (C₃, C_q), 149.5 (C₁₀, C_q), 134.5 (C₆, C_q, arom.), 128.7 (C₈, CH_{arom.}), 127.9 (C₉, CH_{arom.}), 127.6 (C₇, CH_{arom.}), 74.7 (C₅, CH), 62.3 (C₂, CH₂), 62.2 (C₄, CH), 43.9 (C₁₁, CH₃), 42.5 (C₁, CH₂). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₇N₄O₂: 261.1346, found: 261.1347.

3-(3-Amino-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)oxazolidin-2-one (70): 4,5-dihydropyrazole



69 (11 mg, 0.042 mmol, 1eq) was dissolved in chloroform (0.5 mL). MnO₂ (43 mg, 0.42 mmol, 10 eq) was added to the mixture. The reaction was stirred at room temperature until complete consumption of the starting material. After 24 h, the crude reaction mixture was filtrated over a pad of celite. **TLC**: Rf: 0.36 (DCM/MeOH = 95:5). Purification by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH = 95:5) afforded the title compound (11 mg, 0.042 mmol) as a pale orange solid. Quantitative yield. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 7.52 – 7.44 (m, H₈, H₉, 3H), 7.41 – 7.37 (m, H₇, 2H), 4.30 (dd, H₂, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, H₁₁, 3H), 3.46 (dd, H₁, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 157.6 (C₃, C_q), 149.3 (C₁₀, C_q), 139.7 (C₅, C_q), 129.5 (C₉, CH_{arom.}), 129.3 (C₇, CH_{arom.}), 129.2 (C₈, CH_{arom.}), 128.8 (C₆, C_q, arom.), 104.9 (C₄, C_q), 62.8 (C₂, CH₂), 46.7 (C₁, CH₂), 29.9 (C₁₁, CH₃). **HRMS (ESI positive)** calcd for C₁₃H₁₄N₄NaO₂: 281.1009, found: 281.1018.

V. X-ray crystallography:

The X-ray crystallographic structure analysis was performed by the radio crystallographic facility at the University of Strasbourg. The crystals were placed in oil, and a single crystal was selected, mounted on a glass fiber and placed in a low-temperature N₂ stream.

X-ray diffraction data collection was carried out on a Bruker PHOTON III DUO CPAD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N₂ device, using Cu-K α radiation ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). The crystal-detector distance was 40mm. The cell parameters were determined (APEX3 software) [1] from reflections taken from two sets of 10 frames, each at 10s exposure. The structure was solved using the program SHELXT-2014 [2]. The refinement and all further calculations were carried out using SHELXL-2014 [3]. The H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms using SHELXL default parameters. The non-H atoms were refined anisotropically, using weighted full-matrix least-squares on F². A semi-empirical absorption correction was applied using SADABS in APEX3 [1]; transmission factors: $T_{\min}/T_{\max} = 0.5399/0.7528$.

[1] "M86-EXX229V1 APEX3 User Manual", Bruker AXS Inc., Madison, USA, 2016.

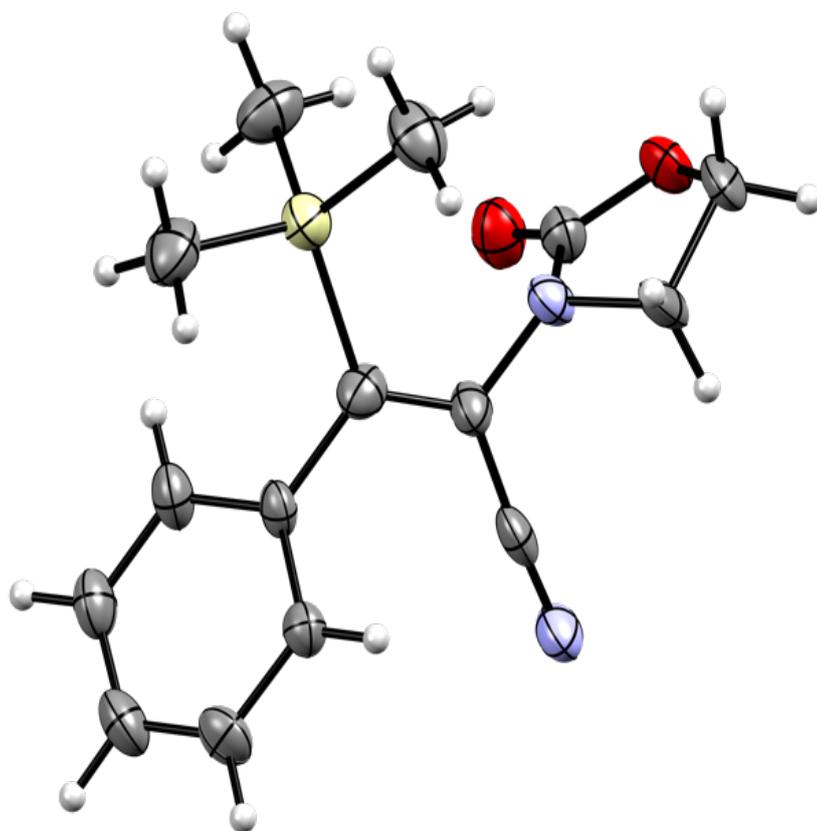
[2] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* 2015, A71, 3-8.

[3] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* 2015, C71, 3-8.

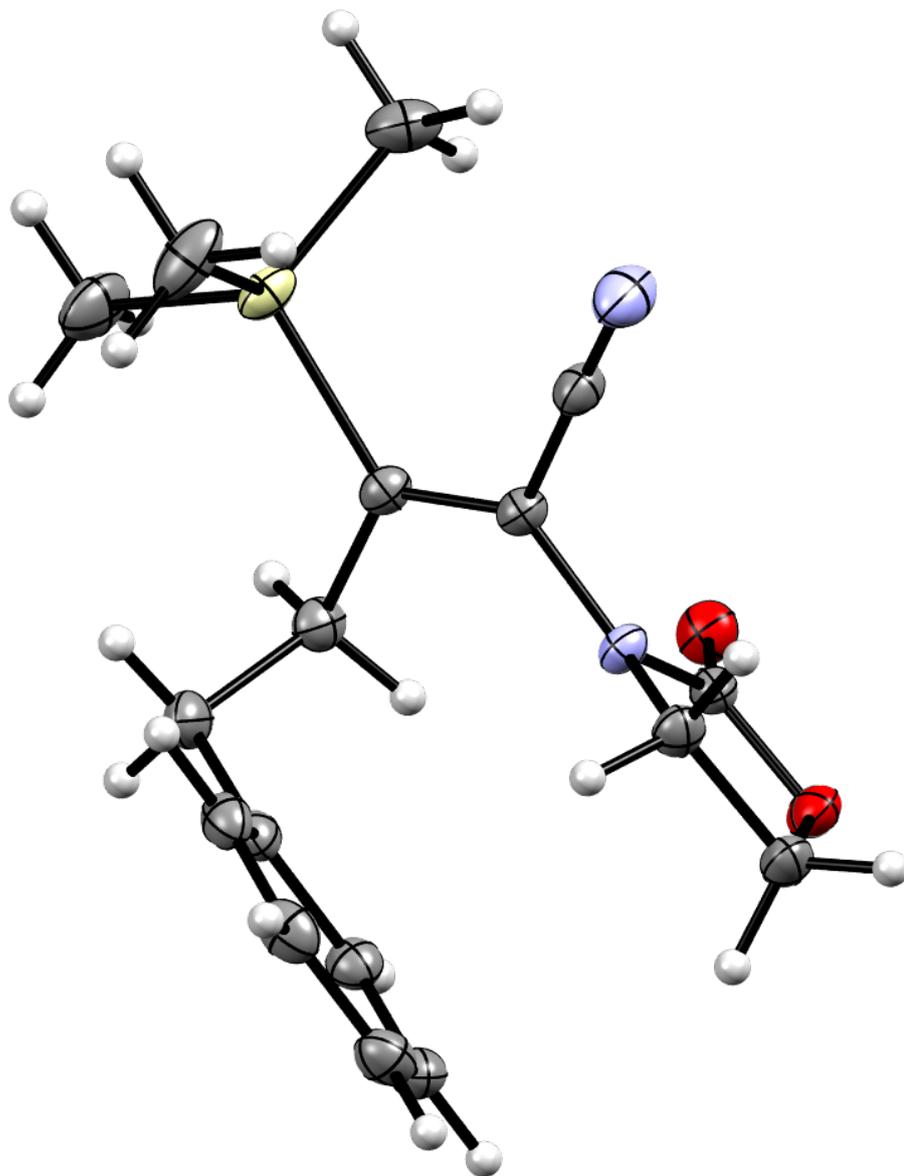
Summary table of crystallographic data for compounds **2a_z**, **2a_E**, **3a_E** and **69**

	2a_z	2a_E	3a_E	69
Identification code	CCDC 2019938	CCDC 2084359	CCDC 2124212	-
Empiric Formula	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ Si	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ Si	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂
Molecular weight	286.40	314.45	214.22	260.30
T (K)	120(2)	120(2)	120(2)	120(2)
Wavelength (Å)	1.54178	0.71073	1.54178	0.71073
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic	Triclinic
Space group	Pca2 ₁	P2 ₁ /n	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P-1
a (Å)	24.8477	7.2983(3)	6.3226(3)	6.1898(3)
b (Å)	6.0342(2)	21.3474(8)	7.2508(4)	9.1810(4)
c (Å)	19.7688(6)	11.2272(4)	22.1129(11)	11.6267(5)
α (°)	90	90	90	89.874(2)
β (°)	90	101.1320(10)	90	75.467(2)
γ (°)	90	90	90	85.485(2)
Volume (Å ³)	2964.05(16)	1716.28(11)	1013.74(9)	637.50(5)
Z	8	4	4	2
ρ (calcd) (mg.cm ⁻³)	1.284	1.217	1.404	1.356
Absorption coefficient μ (mm ⁻¹)	1.426	0.145	0.805	0.095
F(000)	1216	672	448	276
Crystal size (mm)	0.360 x 0.080 x 0.060 mm	0.300 x 0.250 x 0.220	0.200 x 0.200 x 0.160	0.180 x 0.120 x 0.100
θ range (°)	3.557 - 66.754	2.080 - 30.065	3.998 - 66.613	2.226 - 30.031
Limiting indices	-29<=h<=29, -6<=k<=7, -23<=l<=23	-10<=h<=10, - 30<=k<=29, - 15<=l<=15	-7<=h<=7, -8<=k<=8, -23<=l<=26	-8<=h<=8, -12<=k<=12, -16<=l<=16
Reflections collected/unique	38469 / 5241 [R(int) = 0.1111]	38469 / 5241 [R(int) = 0.1111]	13543 / 1801 [R(int) = 0.0370]	34573 / 3726 [R(int) = 0.0362]
Completeness to theta	66.754 100.0 %	25.242 99.6 %	99.7 %	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.5399	0.7460 and 0.7205	0.7528 and 0.6488	0.7460 and 0.7006
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5241 / 1 / 367	5027 / 0 / 202	1801 / 0 / 145	3726 / 0 / 181
Goodness-of-fit	1.029	1.029	1.054	1.043
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0762, wR2 = 0.2007	R1 = 0.0297, wR2 = 0.0807	R1 = 0.0254, wR2 = 0.0694	R1 = 0.0384, wR2 = 0.0966
R indices (all data)	R1 = 0.0912, wR2 = 0.2207	R1 = 0.0316, wR2 = 0.0826	R1 = 0.0256, wR2 = 0.0695	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1046
Absolute structure parameter	0.06(3)	-	-0.11(5)	-
Extinction coefficient	n/a	n/a	n/a	n/a
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	1.240 and -0.549	0.346 and -0.222	0.127 and -0.179	0.395 and -0.202

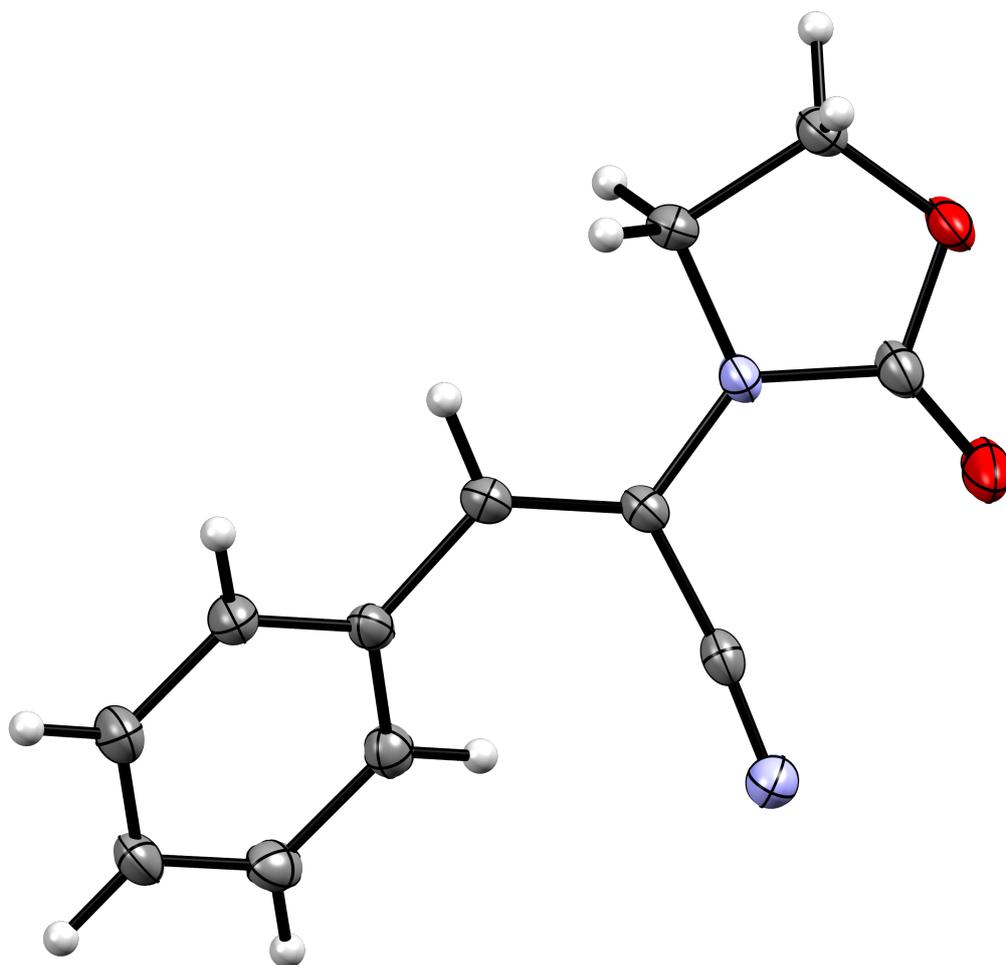
X-ray structure of 2a_z



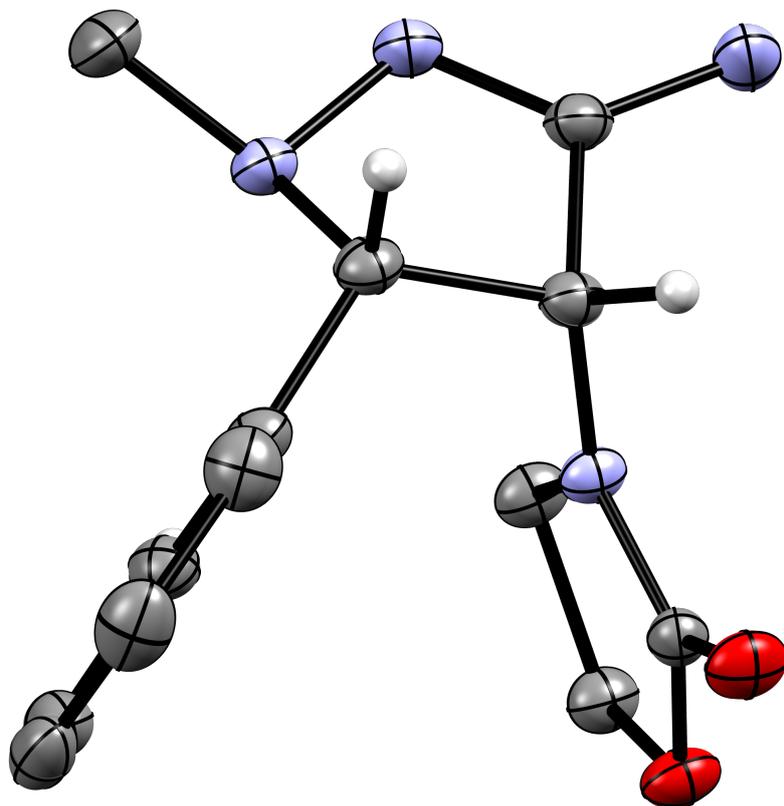
X-ray structure of 2an_E



X-ray structure of 3a_E



X-ray structure of 69



Références bibliographiques :

- [1] G. Wittig, H. Blumenthal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1085–1094.
- [2] Z. Rappoport, *The Chemistry of Enamines. Part 2*, Wiley & Sons, New York, **1994**.
- [3] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975–2050.
- [4] G. Cook, *Enamines: Synthesis: Structure, and Reactions, Second Edition*, CRC Press, **1987**.
- [5] K. H. Meyer, H. Hopff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2274–2282.
- [6] C. Mannich, H. Davidsen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 2106–2112.
- [7] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029–2030.
- [8] G. Stork, H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5129–5130.
- [9] Gilbert. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- [10] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [11] W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.
- [12] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.
- [13] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [14] P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer, Berlin, Heidelberg, **2009**, pp. 145–200.
- [15] D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581.
- [16] J.-C. Kizirian, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140–205.
- [17] B. List, Ed. , *Asymmetric Organocatalysis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2009**.
- [18] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [19] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301.
- [20] D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460.
- [21] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188–8192.
- [22] R. Jansen, P. Washausen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085–1089.
- [23] A. R. Pereira, Z. Cao, N. Engene, I. E. Soria-Mercado, T. F. Murray, W. H. Gerwick, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4490–4493.
- [24] T. Matsui, C. Ito, H. Furukawa, T. Okada, M. Itoigawa, *Inflamm. Res.* **2013**, *62*, 333–341.
- [25] A. Bayer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6665–6677.
- [26] R. Shen, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333–1336.
- [27] M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Antoline, K. C. M. Kurtz, L. Shen, B. W. Slafer, Y. Zhang, in *Category 3, Compounds with Four and Three Carbon Heteroatom Bonds*, Thieme Verlag, **2005**.
- [28] J. R. Dehli, J. Legros, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2005**, 973–986.
- [29] T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 1799–1856.
- [30] T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514–532.
- [31] R. Brettell, A. J. Mosedale, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2185–2195.
- [32] I. Stefanuti, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735–3738.
- [33] F. G. Fang, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2747–2750.
- [34] P. N. Collier, A. D. Campbell, I. Patel, T. M. Raynham, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2002**,

- 67, 1802–1815.
- [35] H. Zhou, W. A. van der Donk, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 593–596.
- [36] C. A. Zezza, M. B. Smith, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 729–740.
- [37] P. Dupau, P. L. Gendre, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Synlett* **1999**, 1999, 1832–1834.
- [38] J. Chen, W. Zhang, H. Geng, W. Li, G. Hou, A. Lei, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 800–802.
- [39] M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142–5143.
- [40] M. van den Berg, R. M. Haak, A. J. Minnaard, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1003–1007.
- [41] C. G. Savarin, G. N. Boice, J. A. Murry, E. Corley, L. DiMichele, D. Hughes, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3903–3906.
- [42] M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084–6085.
- [43] H. Zhao, C. P. Vandenbossche, S. G. Koenig, S. P. Singh, R. P. Bakale, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 505–507.
- [44] W. Tang, A. Capacci, M. Sarvestani, X. Wei, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9528–9530.
- [45] A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1479–1482.
- [46] M. V. J. Villa, S. M. Targett, J. C. Barnes, W. G. Whittingham, R. Marquez, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1631–1633.
- [47] A. Fürstner, C. Brehm, Y. Cancho-Grande, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955–3957.
- [48] T. K. Chakraborty, P. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4989–4992.
- [49] B. Gourdet, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802–3803.
- [50] T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 413–414.
- [51] L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042–4045.
- [52] L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596–2697.
- [53] A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285–3288.
- [54] P. Harrison, G. Meek, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9277–9280.
- [55] A. L. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5997–6003.
- [56] A. L. Hansen, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5585–5587.
- [57] T. Ogawa, T. Kiji, K. Hayami, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1443–1446.
- [58] L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–3669.
- [59] X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809–1812.
- [60] D. J. Wallace, D. J. Klauber, C. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749–4752.
- [61] D. J. Wallace, K. R. Campos, C. S. Shultz, A. Klapars, D. Zewge, B. R. Crump, B. D. Phenix, J. C. McWilliams, S. Krska, Y. Sun, C. Chen, F. Spindler, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 84–90.
- [62] P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4927–4931.
- [63] Y. Bolshan, R. A. Batey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2109–2112.
- [64] S. Krompiec, M. Krompiec, R. Penczek, H. Ignasiak, *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252*, 1819–1841.
- [65] B. M. Trost, J. J. Cregg, N. Quach, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5133–5139.
- [66] R. Brettle, S. M. Shibib, K. J. Wheeler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 831–836.
- [67] N. Saito, K. Saito, H. Sato, Y. Sato, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 853–856.
- [68] S. Dutta, S. Yang, R. Vanjari, R. K. Mallick, V. Gandon, A. K. Sahoo, *Angew. Chem.* **2020**,

- 132, 10877–10882.
- [69] V. Debrauwer, A. Turlik, L. Rummler, A. Prescimone, N. Blanchard, K. N. Houk, V. Bizet, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11153–11164.
- [70] M.-X. Wang, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 6039–6049.
- [71] G. R. Lenz, *Synthesis* **1978**, *1978*, 489–518.
- [72] X. Cai, M. Yang, H. Guo, *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 70–97.
- [73] K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599–4657.
- [74] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548–7564.
- [75] F. Beltran, L. Miesch, *Synthesis* **2020**, *52*, 2497–2511.
- [76] M. R. Friedfeld, H. Zhong, R. T. Ruck, M. Shevlin, P. J. Chirik, *Science* **2018**, *360*, 888–893.
- [77] S. Ponra, B. Boudet, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *Synthesis* **2021**, *53*, 193–214.
- [78] F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917.
- [79] K. Friedrich, K. Wallenfels, in *The Chemistry of the Cyano Group*, New York, **1970**, p. 341.
- [80] F. F. Fleming, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597–606.
- [81] P. A. J. Janssen, P. J. Lewi, E. Arnold, F. Daeyaert, M. de Jonge, J. Heeres, L. Koymans, M. Vinkers, J. Guillemont, E. Pasquier, M. Kukla, D. Ludovici, K. Andries, M.-P. de Béthune, R. Pauwels, K. Das, Clark Art D., Y. V. Frenkel, S. H. Hughes, B. Medaer, F. De Knaep, H. Bohets, F. De Clerck, A. Lampo, P. Williams, P. Stoffels, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1901–1909.
- [82] P. T. Männistö, S. Kaakkola, *Pharmacol. Toxicol.* **1990**, *66*, 317–323.
- [83] L. C. Seeberger, R. A. Hauser, *Expert Rev. Neurother.* **2009**, *9*, 929–940.
- [84] J. L. Segura, N. Martín, M. Hanack, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 643–651.
- [85] J. Zhao, Z. Chi, Y. Zhang, Z. Mao, Z. Yang, E. Ubba, Z. Chi, *J. Mater. Chem. C* **2018**, *6*, 6327–6353.
- [86] G. Niu, X. Zheng, Z. Zhao, H. Zhang, J. Wang, X. He, Y. Chen, X. Shi, C. Ma, R. T. K. Kwok, J. W. Y. Lam, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, K. S. Wong, P. Wang, B. Z. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15111–15120.
- [87] J. F. Brazdil, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, American Cancer Society, **2012**, p. 365.
- [88] G. P. Schiemenz, H. Engelhard, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 578–585.
- [89] H. J. Bestmann, S. Pfohl, *Liebigs Ann.* **1974**, *1974*, 1688–1693.
- [90] S. Kojima, K. Kawaguchi, S. Matsukawa, K. Uchida, K. Akiba, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 170–171.
- [91] F. Fang, Y. Li, S.-K. Tian, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1084–1091.
- [92] T. Y. Zhang, J. C. O'Toole, J. M. Dunigan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1461–1464.
- [93] K. Ando, M. Okumura, S. Nagaya, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2026–2028.
- [94] Y. Yamakado, M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5568–5570.
- [95] C. Palomo, J. M. Aizpurua, N. Aurrekoetxea, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2209–2210.
- [96] S. Kojima, T. Fukuzaki, A. Yamakawa, Y. Murai, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3917–3920.
- [97] D. Lanari, M. Alonzi, F. Ferlin, S. Santoro, L. Vaccaro, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2680–2683.
- [98] S. A. DiBiase, B. A. Lipisko, A. Haag, R. A. Wolak, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4640–4649.

- [99] F. Texier-Boullet, D. Villemin, M. Ricard, H. Moison, A. Foucaud, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1259–1266.
- [100] B. A. D'Sa, P. Kisanga, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3961–3967.
- [101] R. Guillot, A. Loupy, A. Meddour, M. Pellet, A. Petit, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10129–10137.
- [102] S. Chakraborty, U. K. Das, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11710–11713.
- [103] J. Li, Y. Liu, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Xiao, C. Wang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14445–14449.
- [104] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2473–2478.
- [105] V. Yadav, V. G. Landge, M. Subaramanian, E. Balaraman, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 947–954.
- [106] K. Ishihara, Y. Furuya, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3109–3112.
- [107] S. Zhou, D. Addis, S. Das, K. Junge, M. Beller, *Chem. Comm.* **2009**, *0*, 4883–4885.
- [108] K. Yamaguchi, H. Fujiwara, Y. Ogasawara, M. Kotani, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3922–3925.
- [109] C. Qin, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15893–15895.
- [110] W. Zhou, J. Xu, L. Zhang, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2888–2891.
- [111] N. A. Bumagin, P. G. More, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 397–401.
- [112] J. Ruan, X. Li, O. Saidi, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2424–2425.
- [113] W. Su, T.-J. Gong, B. Xiao, Y. Fu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11848–11851.
- [114] M. Chaitanya, P. Anbarasan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3766–3769.
- [115] X. Wang, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11792–11796.
- [116] M. Alterman, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984–7989.
- [117] K. J. Powell, L.-C. Han, P. Sharma, J. E. Moses, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2158–2161.
- [118] I. Yamakawa, H. Urabe, Y. Kobayashi, F. Saro, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2045–2048.
- [119] D. Saha, L. Adak, M. Mukherjee, B. C. Ranu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 952–957.
- [120] A. Pradal, G. Evano, *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 11907–11910.
- [121] D.-W. Gao, E. V. Vinogradova, S. K. Nimmagadda, J. M. Medina, Y. Xiao, R. M. Suciú, B. F. Cravatt, K. M. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8069–8073.
- [122] L. Peng, Z. Hu, H. Wang, L. Wu, Y. Jiao, Z. Tang, X. Xu, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 10232–10244.
- [123] H. Zhang, X. Su, K. Dong, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 391–399.
- [124] W. R. Jackson, C. G. Lovel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1231.
- [125] W. R. Jackson, C. G. Lovel, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1975–1982.
- [126] N. J. Fritzmaurice, W. Roy Jackson, P. Perlmutter, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 375–381.
- [127] F. Ye, J. Chen, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7184–7187.
- [128] D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, L. Colella, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15046–15049.
- [129] X. Zhang, X. Xie, Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7385–7389.
- [130] L. Yang, Y.-T. Liu, Y. Park, S.-W. Park, S. Chang, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3360–3365.
- [131] H. Chen, S. Sun, Y. A. Liu, X. Liao, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1397–1405.
- [132] A. Bhunia, K. Bergander, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16353–16359.
- [133] Y. Nakao, T. Hiyama, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1097–1107.
- [134] Y. Nakao, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 327–344.
- [135] Y. Nakao, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13904–13905.
- [136] A. Yada, S. Ebata, H. Idei, D. Zhang, Y. Nakao, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2010**, *83*, 1170–1184.

- [137] Y. Minami, H. Yoshiyasu, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 917–921.
- [138] Y. Nakao, A. Yada, S. Ebata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428–2429.
- [139] Y. Cheng, Z. Duan, L. Yu, Z. Li, Y. Zhu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 901–904.
- [140] Y. Nakao, T. Yukawa, Y. Hirata, S. Oda, J. Satoh, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7116–7117.
- [141] Y. Hirata, T. Yukawa, N. Kashihara, Y. Nakao, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10964–10973.
- [142] Y. Nakao, Y. Hirata, M. Tanaka, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 385–387.
- [143] Y. Hirata, M. Tanaka, A. Yada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5037–5050.
- [144] A. Yada, T. Yukawa, Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 3931–3933.
- [145] Y. Nakao, A. Yada, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10024–10026.
- [146] A. Yada, T. Yukawa, H. Idei, Y. Nakao, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2010**, *83*, 619–634.
- [147] Y. Hirata, A. Yada, E. Morita, Y. Nakao, T. Hiyama, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10070–10077.
- [148] N. R. Rondla, S. M. Levi, J. M. Ryss, R. A. Vanden Berg, C. J. Douglas, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1940–1943.
- [149] S. Arai, T. Sato, Y. Koike, M. Hayashi, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4528–4531.
- [150] S. Arai, T. Sato, A. Nishida, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1897–1904.
- [151] R. Wang, J. R. Falck, *Catal. Rev.* **2014**, *56*, 288–331.
- [152] N. Chatani, T. Hanafusa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 838–839.
- [153] N. Chatani, T. Takeyasu, N. Horiuchi, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3539–3548.
- [154] M. Suginome, H. Kinugasa, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8635–8638.
- [155] M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6358–6359.
- [156] M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2380–2382.
- [157] Y. Zhang, B. Li, S.-Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15928–15932.
- [158] Y. Obora, A. S. Baleta, M. Tokunaga, Y. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *660*, 173–177.
- [159] N. Chatani, N. Horiuchi, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3393–3395.
- [160] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 335–342.
- [161] I. Kamiya, J. Kawakami, S. Yano, A. Nomoto, A. Ogawa, *Organometallics* **2006**, *25*, 3562–3564.
- [162] M. Bürger, M. N. Loch, P. G. Jones, D. B. Werz, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1912–1917.
- [163] Y. Zhu, Z. Shen, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3515–3519.
- [164] M. Bürger, S. H. Röttger, M. N. Loch, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5025–5029.
- [165] Z.-Y. Liao, P.-Y. Liao, T.-C. Chien, *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 14404–14407.
- [166] L. Chen, S. Cao, J. Zhang, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1678–1681.
- [167] G. Qiu, X. Qiu, J. Liu, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2441–2446.
- [168] X. Wang, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2977–2980.
- [169] A. G. Barrado, A. Zieliński, R. Goddard, M. Alcarazo, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 13586–13590.
- [170] M. Murai, R. Hatano, S. Kitabata, K. Ohe, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 2375–2377.
- [171] N. Sakata, K. Sasakura, G. Matsushita, K. Okamoto, K. Ohe, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3422–3425.
- [172] W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5162–5163.

- [173] S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430–432.
- [174] X. Miao, P. H. Dixneuf, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2258–2271.
- [175] Y. Mu, T. T. Nguyen, M. J. Koh, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 478–487.
- [176] T. Tomioka, Y. Takahashi, T. G. Vaughan, T. Yanase, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2171–2173.
- [177] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3236–3239.
- [178] Z. Wang, S. Chang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1990–1993.
- [179] X. Huang, X. Li, N. Jiao, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6355–6360.
- [180] Y.-P. Han, X.-R. Song, Y.-F. Qiu, X.-H. Hao, J. Wang, X.-X. Wu, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9200–9207.
- [181] C. Qi, Y. Peng, L. Ouyang, Y. Ren, H. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1339–1350.
- [182] M. Chen, Y. Liang, T. Dong, W. Liang, Y. Liu, Y. Zhang, X. Huang, L. Kong, Z.-X. Wang, B. Peng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2339–2345.
- [183] B. Muriel, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4075–4079.
- [184] R. C. Larock, in *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, John Wiley & Sons, New York, **1999**.
- [185] D. S. Allgäuer, H. Jangra, H. Asahara, Z. Li, Q. Chen, H. Zipse, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13318–13329.
- [186] F. F. Fleming, Q. Wang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2078.
- [187] J.-E. Lee, J. Yun, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 151–153.
- [188] S. Tang, D. Milstein, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8990–8994.
- [189] M.-A. Müller, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8812–8815.
- [190] Q. Yan, D. Kong, M. Li, G. Hou, G. Zi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10177–10181.
- [191] L. V. A. Hale, N. M. Sikes, N. K. Szymczak, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 8619–8623.
- [192] A.-S. S. H. Elgazwy, M. R. M. Refaee, *Org. Chem. Curr. Res.* **2013**, *02*, DOI 10.4172/2161-0401.1000117.
- [193] J. Sim, M. Viji, J. Rhee, H. Jo, S. J. Cho, Y. Park, S.-Y. Seo, K.-Y. Jung, H. Lee, J.-K. Jung, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5458–5465.
- [194] M. Baumann, A. P. Dieskau, B. M. Loertscher, M. C. Walton, S. Nam, J. Xie, D. Horne, L. E. Overman, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4451–4457.
- [195] M. C. Walton, Y.-F. Yang, X. Hong, K. N. Houk, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6166–6169.
- [196] Y. Xiong, Z. Du, H. Chen, Z. Yang, Q. Tan, C. Zhang, L. Zhu, Y. Lan, M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 961–971.
- [197] J. J. Conn, A. Taurins, *Can. J. Chem.* **1953**, *31*, 1211–1222.
- [198] A. Wahba. Erian, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1991–2005.
- [199] A. Benidar, J.-C. Guillemin, O. Mó, M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 4705–4712.
- [200] A. Luna, O. Mó, M. Yáñez, J.-F. Gal, P.-C. Maria, J.-C. Guillemin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9254–9261.
- [201] R. L. Webb, S. Frank, W. C. Schneider, **1955**, *77*, 3491–3493.
- [202] H. Bredereck, G. Schmötzer, E. Oehler, *Liebigs Ann.* **1956**, *600*, 81–86.
- [203] H. Bredereck, G. Schmötzer, H.-J. Becher, *Liebigs Ann.* **1956**, *600*, 87–95.
- [204] H. Bredereck, G. Schmötzer, *Liebigs Ann.* **1956**, *600*, 95–108.
- [205] A. Al-Azmi, A.-Z. A. Elassar, B. L. Booth, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2749–2763.
- [206] J. A. Moore, D. R. Robello, *Macromolecules* **1989**, *22*, 1084–1092.
- [207] S. T. Kim, H. S. Moon, M. S. Gong, *Macromolecules* **1992**, *25*, 7392–7394.
- [208] J. A. Moore, S. Kaur, *Macromolecules* **1998**, *31*, 328–335.

- [209] J.-H. Kim, S. Y. Kim, J. A. Moore, J. F. Mason, *Polym. J.* **2000**, *32*, 57–61.
- [210] R. Mukherjee, A. Chatterjee, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1461–1466.
- [211] H. Nishimura, K. Katagiri, K. Satō, M. Mayama, N. Shimaoka, *J. Antibiotics Ser. A* **1956**, *9*, 60–62.
- [212] K. Ohkuma, *J. Antibiotics Ser. A* **1961**, *14*, 343–352.
- [213] M. Saneyoshi, R. Tokuzen, F. Fukuoka, *Jpn J Cancer Res* **1965**, *56*, 219–222.
- [214] O. Fedorov, K. Huber, A. Eisenreich, P. Filippakopoulos, O. King, A. N. Bullock, D. Szklarczyk, L. J. Jensen, D. Fabbro, J. Trappe, U. Rauch, F. Bracher, S. Knapp, *Chemistry & Biology* **2011**, *18*, 67–76.
- [215] A. M. Shestopalov, Y. M. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, O. R. Malyshev, M. N. Semenova, V. V. Semenov, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 484–490.
- [216] A. Albert, in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Ed.: A.R. Katritzky), Academic Press, **1982**, pp. 1–81.
- [217] H. Wamhoff, in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Ed.: A.R. Katritzky), Academic Press, **1985**, pp. 299–368.
- [218] S. Bondock, A. El-Gaber Tarhoni, A. A. Fadda, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 753–781.
- [219] A. Novelli, A. P. G. V. de Varela, J. D. Bonafede, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2481–2484.
- [220] S. A. Lang, E. Cohen, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 441–443.
- [221] R. E. Hackler, K. W. Burow, S. V. Kaster, D. I. Wickiser, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1575–1578.
- [222] Y. Du, R. Liu, G. Linn, K. Zhao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5919–5922.
- [223] O. S. Wolfbeis, *Monatsh. Chem.* **1981**, *112*, 875–877.
- [224] H. M. Al-Matar, S. M. Riyadh, M. H. Elnagdi, *Arkivoc* **2007**, *2007*, 53–62.
- [225] S. Ueno, R. Maeda, S. Yasuoka, R. Kuwano, *Chem. Lett.* **2012**, *42*, 40–42.
- [226] S. Kim, S. H. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1004–1012.
- [227] Y. Wang, Y. Xie, X. Tan, H. Wang, Y. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 513–519.
- [228] E. von Meyer, *J. prakt. Chem.* **1888**, *38*, 336–343.
- [229] R. Wache, *J. prakt. Chem.* **1889**, *39*, 245–261.
- [230] E. von Meyer, *J. prakt. Chem.* **1895**, *52*, 81–117.
- [231] E. von Meyer, *J. prakt. Chem.* **1915**, *92*, 174–193.
- [232] H. Adkins, G. M. Whitman, **1942**, *64*, 5.
- [233] G. A. Reynolds, W. J. Humphlett, F. W. Swamer, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 165–172.
- [234] A. G. Bayer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 319–324.
- [235] R. Holtzwardt, *J. prakt. Chem.* **1888**, *38*, 343–344.
- [236] R. Holtzwardt, *J. prakt. Chem.* **1889**, *39*, 230–245.
- [237] T.-J. He, Z. Ye, Z. Ke, J.-M. Huang, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 833.
- [238] H. Baron, F. G. P. Remfry, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1904**, *85*, 1726–1761.
- [239] B. R. Davis, P. J. Garratt, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B.M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 795–863.
- [240] F. F. Fleming, B. C. Shook, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1–23.
- [241] K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda, *Green Chem.* **2002**, *4*, 68–70.
- [242] K. Kobayashi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3509–3512.
- [243] S. R. Jagtap, M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2253–2258.
- [244] Y. Zhu, Y. Li, S. Xiang, W. Fan, J. Jin, D. Huang, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3071–3077.
- [245] Y. Li, Y. Zhu, S. Xiang, W. Fan, J. Jin, D. Huang, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 6576–6583.

- [246] H. Takaya, T. Naota, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4244–4245.
- [247] L. Chen, X. Zou, H. Zhao, S. Xu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3676–3679.
- [248] A. Delforge, I. Georgiou, A. Kremer, J. Wouters, D. Bonifazi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4844–4847.
- [249] I. Nakamura, N. Shiraiwa, R. Kanazawa, M. Terada, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4198–4200.
- [250] C. W. Moore, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1908**, *93*, 165–187.
- [251] K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohlinger, *Liebigs Ann.* **1933**, *504*, 94–130.
- [252] T. Satoh, H. Ota, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2977–2980.
- [253] T. Satoh, H. Ota, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5113–5122.
- [254] K. Gewald, *Z. Chem.* **1962**, *2*, 305–306.
- [255] K. Gewald, G. Neumann, H. Böttcher, *Z. Chem.* **1966**, *6*, 261–261.
- [256] K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94–100.
- [257] M. K. Ghorai, R. Talukdar, D. Prakash Tiwari, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 8205–8207.
- [258] A. Saha, A. Bhattacharyya, R. Talukdar, M. K. Ghorai, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2131–2144.
- [259] B. Stanovnik, J. Svete, *Synlett* **2000**, 1077–1091.
- [260] A. Chatterjee, M. Mishra, S. D. Chowdhury, K. K. Mahalanabis, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1164–1170.
- [261] A. Alberola, A. G. Ortega, M. L. Sadaba, C. Sanudo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6555–6566.
- [262] A. M. Salaheldin, M. K. Alphy, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 307–310.
- [263] M. Marinozzi, G. Marcelli, A. Carotti, B. Natalini, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7019–7023.
- [264] S. M. Fahmy, N. M. Abed, R. M. Mohareb, M. H. Elnagdi, *Synthesis* **1982**, *1982*, 490–493.
- [265] F. A.-E. Abd-Elaal, M. M. Hussein, M. H. Elnagdi, G. E. H. Elgemeie, *Monatsh. Chem.* **1984**, *115*, 573–579.
- [266] Y. Okamoto, K. Takagi, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 885–893.
- [267] S. Bondock, W. Fadaly, M. A. Metwally, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4813–4818.
- [268] E. Schmitt, B. Commare, A. Panossian, J.-P. Vors, S. Pazenok, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1311–1316.
- [269] H.-J. Kabbe, *Liebigs Ann.* **1967**, *704*, 144–149.
- [270] M. C. Bagley, Z. Lin, S. J. A. Pope, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 5165–5167.
- [271] D. Sarkar, N. Rout, M. K. Ghosh, S. Giri, K. Neue, H. Reuter, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9012–9022.
- [272] V. B. Sokolov, A. Yu. Aksinenko, T. A. Epishina, T. V. Goreva, I. V. Martynov, *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2851–2856.
- [273] H. V. Dobeneck, E. Brunner, H. Bunke, G. Metzner, R. Schmidt, E. Weil, J. Sonnenbichler, *Liebigs Ann.* **1981**, *1981*, 410–424.
- [274] M. J. Alves, B. L. Booth, M. F. J. R. P. Proenç, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1705–1712.
- [275] S. S. Mondal, H. Müller, M. Junginger, A. Kelling, U. Schilde, V. Strehmel, H.-J. Holdt, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8170–8181.
- [276] R. C. Anderson, Y. Y. Hsiao, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 883–887.
- [277] S. Schenone, M. Radi, F. Musumeci, C. Brullo, M. Botta, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7189–7238.
- [278] H. Koga, Y. Nanjoh, K. Makimura, R. Tsuboi, *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 640–647.
- [279] Y. Niwano, H. Koga, H. Kodama, K. Kanai, T. Miyazaki, H. Yamaguchi, *Med. Mycol.* **1999**, *37*, 351–355.

- [280] K. Ogasawara, A. Noda, S. Yasuda, M. Kobayashi, H. Yukawa, A. Ogawa, *Nucl. Med. Commun.* **2003**, *24*, 71–76.
- [281] J. Rosenthal, *J. Cardiovasc Pharmacol* **1994**, *24 Suppl 2*, S92-107.
- [282] K. Iwasaki, N. Egashira, Y. Takagaki, Y. Yoshimitsu, I. Hatip-Al-Khatib, K. Mishima, M. Fujiwara, *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 698–701.
- [283] J. A. Caravella, J. Lin, R. B. Diebold, A.-M. Campbell, A. Ericsson, G. Gustafson, Z. Wang, J. Castro, A. Clarke, D. Gotur, H. R. Josephine, M. Katz, M. Kershaw, L. Yao, A. V. Toms, K. J. Barr, C. J. Dinsmore, D. Walker, S. Ashwell, W. Lu, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1612–1623.
- [284] S. Temin, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1714–1715.
- [285] L. A. Yanovskaya, Ch. Shachidayatov, E. P. Prokofiev, G. M. Andrianova, V. F. Kucherov, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4677–4688.
- [286] J. Toye, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2276–2277.
- [287] H. Ahlbrecht, D. Liesching, *Synthesis* **1977**, *1977*, 495–496.
- [288] N. D. Kimpe, R. Verhé, L. D. Buyck, N. Schamp, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3846–3857.
- [289] H. Ahlbrecht, C. Vonderheid, *Synthesis* **1975**, *1975*, 512–516.
- [290] N. De Kimpe, R. Verhé, L. De Buyck, H. Hasma, N. Schamp, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2457–2466.
- [291] N. De Kimpe, R. Verhé, L. De Buyck, H. Hasma, N. Schamp, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3063–3067.
- [292] N. D. Kimpe, R. Verhé, L. D. Buyck, N. Schamp, *Synthesis* **1979**, *1979*, 741–743.
- [293] R. Verhé, N. De Kimpe, L. De Buyck, M. Tilley, N. Schamp, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 131–142.
- [294] J.-M. Fang, C.-C. Chen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3365–3367.
- [295] C.-C. Chen, S.-T. Chen, T.-H. Chuang, J.-M. Fang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2217–2221.
- [296] N. J. Sisti, E. Zeller, D. S. Grierson, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2093–2097.
- [297] G. C. Tay, N. Sizemore, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3050–3053.
- [298] C.-F. Chang, C.-F. Li, C.-C. Tsai, T.-H. Chuang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 638–641.
- [299] P. Fontaine, A. Chiaroni, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1509–1512.
- [300] Q. Xia, B. Ganem, *Synthesis* **2002**, 1969–1972.
- [301] B. Costisella, H. Gross, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 139–145.
- [302] B. Costisella, H. Gross, *Z. Chem.* **1987**, *27*, 143–144.
- [303] H. Ahlbrecht, K. Pfaff, *Synthesis* **1978**, *1978*, 897–899.
- [304] K. Takahashi, K. Shibasaki, K. Ogura, H. Iida, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3566–3569.
- [305] A. Jończyk, Z. Owczarczyk, *Synthesis* **1986**, *1986*, 297–298.
- [306] A. Padwa, P. Eisenbarth, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2427–2432.
- [307] A. R. Bassindale, R. J. Ellis, J. C. -Y. Lau, P. G. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 593–597.
- [308] L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195–200.
- [309] K. Takahashi, T. Masuda, K. Ogura, H. Iida, *Synthesis* **1983**, *1983*, 1043–1045.
- [310] P. Zeng, Y. Hu, H. Hu, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1167–1172.
- [311] Q.-W. Gui, F. Teng, Z.-C. Li, X.-F. Jin, M. Zhang, J.-N. Dai, Y.-W. Lin, Z. Cao, W.-M. He, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 4026–4030.
- [312] L. Han, X.-T. Zhang, D. Xie, S.-K. Tian, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5353–5357.
- [313] K. Takahashi, A. Honma, K. Ogura, H. Iida, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1263–1266.

- [314] J. D. Albright, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207–3233.
- [315] J.-M. Fang, C.-J. Chang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, *0*, 1787–1788.
- [316] C. J. Chang, J. M. Fang, L. F. Liao, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1754–1761.
- [317] T. B. Wright, B. W. H. Turnbull, P. A. Evans, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9991–9995.
- [318] H. Neunhoeffler, H.-W. Frühauf, *Liebigs Ann.* **1972**, *758*, 125–131.
- [319] N. V. Lukashev, A. V. Kazantsev, A. A. Borisenko, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10309–10317.
- [320] E.-C. Liu, J. J. Topczewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5308–5313.
- [321] K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 705–706.
- [322] K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 912–923.
- [323] R. Appel, H. Janssen, M. Siray, F. Knoch, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1632–1643.
- [324] H.-S. Lee, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6895–6898.
- [325] S. Yun, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1469–1473.
- [326] M. Shi, G.-L. Zhao, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2083–2089.
- [327] I. Jaafar, G. Francis, R. Danion-Bougot, D. Danion, *Synthesis* **1994**, *1994*, 56–60.
- [328] J.-M. Fang, H.-T. Chang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, *0*, 1945–1948.
- [329] H. Ahlbrecht, K. Pfaff, *Synthesis* **1980**, *1980*, 413–416.
- [330] N. De Kimpe, R. Verhé, L. D. Buyck, N. Schamp, *Org. Prep. Proced. Int.* **1982**, *14*, 213–215.
- [331] N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, J. Chys, N. Schamp, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2670–2672.
- [332] N. D. Kimpe, R. Verhé, L. D. Buyck, J. Chys, N. Schamp, *Org. Prep. Proced. Int.* **1978**, *10*, 149–156.
- [333] N. D. Kimpe, R. Verhé, L. D. Buyck, N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 59–65.
- [334] N. de Kimpe, R. Verhé, L. de Buyck, J. Chys, N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 695–717.
- [335] R. Surmont, B. De Corte, N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3877–3880.
- [336] L. Ghosez, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130345.
- [337] H. Ahlbrecht, A. V. Daacke, *Synthesis* **1984**, *1984*, 610–614.
- [338] B. Lesur, J. Toyé, M. Chantrenne, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2835–2838.
- [339] J. B. Schwarz, P. N. Devine, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8795–8806.
- [340] B. Costisella, H. Gross, H. Schick, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 733–736.
- [341] S. De Lombaert, B. Lesur, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4251–4254.
- [342] S. De Lombaert, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3475–3478.
- [343] L. Stella, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 691–692.
- [344] H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merényi, L. Stella, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *7*.
- [345] S. Mignani, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, J. Riga, J. Verbist, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1571–1574.
- [346] H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 917–932.
- [347] D. Döpp, J. Walter, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1055.
- [348] V. Ramamurthy, K. S. Schanze, *Organic, Physical, and Materials Photochemistry*, CRC Press, **2000**.
- [349] L. Stella, J.-L. Boucher, *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 953–956.
- [350] J.-L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 875–887.
- [351] D. Döpp, C. Krüger, H. R. Memarian, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1048–

- 1049.
- [352] D. Döpp, H. R. Memarian, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 315–319.
- [353] D. Döpp, B. Mlinaric, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, *103*, 449–452.
- [354] D. Döpp, M. Pies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1734–1735.
- [355] D. Döpp, A. W. Erian, G. Henkel, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 239–242.
- [356] Ch. De Cock, S. Piettre, F. Lahousse, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4183–4193.
- [357] D. Döpp, H. R. Memarian, M. A. Fischer, A. M. J. Van Eijk, C. A. G. O. Varma, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 983–984.
- [358] D. Döpp, M.-A. Fischer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 498–503.
- [359] F. Texier, A. Derdour, H. Benhaoua, T. Benabdellah, O. Yebdri, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1893–1896.
- [360] J. Lasri, S. Mukhopadhyay, M. A. J. Charmier, M. A. J. Charmier, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1385–1389.
- [361] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [362] X. Li, C. You, Y. Yang, F. Wang, S. Li, H. Lv, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1313–1316.
- [363] C. S. Foden, S. Islam, C. Fernández-García, L. Maugeri, T. D. Sheppard, M. W. Powner, *Science* **2020**, *370*, 865–869.
- [364] A. G. Schultz, C.-K. Sha, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1757–1761.
- [365] K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106.
- [366] G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859.
- [367] G. Evano, B. Michelet, C. Zhang, *C. R. Chim.* **2017**, *20*, 648–664.
- [368] F.-L. Hong, L.-W. Ye, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2003–2019.
- [369] Y.-C. Hu, Y. Zhao, B. Wan, Q.-A. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2582–2625.
- [370] Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Slafer, A. Davis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047–1050.
- [371] C. C. Lynch, A. Sripada, C. Wolf, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8543–8583.
- [372] X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560–578.
- [373] R. H. Dodd, K. Cariou, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2297–2304.
- [374] Y.-B. Chen, P.-C. Qian, L.-W. Ye, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8897–8909.
- [375] C. Mahe, K. Cariou, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4820–4832.
- [376] G. Evano, M. Lecomte, P. Thilmany, C. Theunissen, *Synthesis* **2017**, *49*, 3183–3214.
- [377] H. J. Yoo, S. W. Youn, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3422–3426.
- [378] X. Zhao, X. Song, H. Jin, Z. Zeng, Q. Wang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2720–2726.
- [379] R. Vanjari, S. Dutta, M. P. Gogoi, V. Gandon, A. K. Sahoo, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8077–8081.
- [380] L. Li, X.-M. Chen, Z.-S. Wang, B. Zhou, X. Liu, X. Lu, L.-W. Ye, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4004–4010.
- [381] N. D. Rode, A. Arcadi, A. Di Nicola, F. Marinelli, V. Michelet, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5103–5106.
- [382] J. Zhang, M. Guo, Y. Chen, S. Zhang, X.-N. Wang, J. Chang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1331–1336.

- [383] M. Protim Gogoi, R. Vanjari, B. Prabagar, S. Yang, S. Dutta, R. K. Mallick, V. Gandon, A. K. Sahoo, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 7521–7524.
- [384] C. You, M. Sakai, C. G. Daniliuc, K. Bergander, S. Yamaguchi, A. Studer, *Angew. Chem.* **2021**, 133, 21865–21869.
- [385] L. Chen, L. Yu, Y. Deng, Z.-J. Zheng, Z. Xu, J. Cao, L.-W. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 480–485.
- [386] L. Chen, Y.-M. Cui, Z. Xu, J. Cao, Z.-J. Zheng, L.-W. Xu, *Chem. Comm.* **2016**, 52, 11131–11134.
- [387] R. K. Mallick, B. Prabagar, A. K. Sahoo, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10583–10594.
- [388] B. Gourdet, M. E. Rudkin, H. W. Lam, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2554–2557.
- [389] H. Liu, Y. Yang, J. Wu, X.-N. Wang, J. Chang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6801–6804.
- [390] X.-L. Han, X.-G. Liu, E. Lin, Y. Chen, Z. Chen, H. Wang, Q. Li, *Chem. Comm.* **2018**, 54, 11562–11565.
- [391] P. Wagner, M. Donnard, N. Girard, *Org. Lett.* **2019**, 21, 8861–8866.
- [392] R. Vanjari, S. Dutta, S. Yang, V. Gandon, A. K. Sahoo, *Org. Lett.* **2022**, 24, 1524–1529.
- [393] V. Dwivedi, M. H. Babu, R. Kant, M. S. Reddy, *Chem. Comm.* **2015**, 51, 14996–14999.
- [394] A. M. Nauth, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 11–23.
- [395] J.-M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2752–2778.
- [396] Y. Kikukawa, K. Suzuki, M. Sugawa, T. Hirano, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3746–3750.
- [397] M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3041–3043.
- [398] L. L. Romero-Hernández, *Synlett* **2015**, 26, 563–564.
- [399] H.-G. Schmalz, *Science* **2016**, 351, 817–817.
- [400] I. Fleming, J. Dunoguès, R. Smithers, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **1989**, pp. 57–575.
- [401] D. S. W. Lim, E. A. Anderson, *Synthesis* **2012**, 44, 983–1010.
- [402] S. Nakamura, M. Uchiyama, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11146–11147.
- [403] A. Barbero, F. J. Pulido, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 817–825.
- [404] A. Weickgenannt, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 402–412.
- [405] T. A. Blumenkopf, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 857–873.
- [406] D. P. Stamos, A. G. Taylor, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8647–8650.
- [407] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918–920.
- [408] Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4893–4901.
- [409] I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 0, 29–31.
- [410] S. Minière, J.-C. Cintrat, *Synthesis* **2001**, 705–707.
- [411] L. Timbart, J.-C. Cintrat, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1637–1640.
- [412] H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 373–379.
- [413] S. Vercruyse, K. Jouvin, O. Riant, G. Evano, *Synthesis* **2016**, 48, 3373–3381.
- [414] S. Golling, F. R. Leroux, M. Donnard, *Org. Lett.* **2021**, 23, 8093–8097.
- [415] C. Fopp, E. Romain, K. Isaac, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, M. Oestreich, A. Perez-Luna, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2054–2057.
- [416] E. Romain, C. Fopp, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, M. Oestreich, A. Perez-Luna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11333–11337.
- [417] Y. Kim, R. B. Dateer, S. Chang, *Org. Lett.* **2017**, 19, 190–193.
- [418] N. Zheng, W. Song, T. Zhang, M. Li, Y. Zheng, L. Chen, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6210–6216.

- [419] J. Zhang, Q. Zhang, B. Xia, J. Wu, X.-N. Wang, J. Chang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3390–3393.
- [420] C. Theunissen, B. Métayer, N. Henry, G. Compain, J. Marrot, A. Martin-Mingot, S. Thibaudeau, G. Evano, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12528–12531.
- [421] N. Komatsu, M. Uda, H. Suzuki, T. Takahashi, T. Domae, M. Wada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7215–7218.
- [422] P. Garcia, Y. Harrak, L. Diab, P. Cordier, C. Ollivier, V. Gandon, M. Malacria, L. Fensterbank, C. Aubert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2952–2955.
- [423] N. Kurono, T. Ohkuma, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 989–1023.
- [424] L. Peng, Z. Hu, H. Wang, L. Wu, Y. Jiao, Z. Tang, X. Xu, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 10232–10244.
- [425] J. J. Eisch, A. A. Aradi, K. I. Han, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2073–2076.
- [426] T.-S. Li, J.-T. Li, H.-Z. Li, *J. Chromat. A* **1995**, *715*, 372–375.
- [427] R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, K. Köhler, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182–183*, 499–509.
- [428] T. Yurino, R. Tani, T. Ohkuma, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4434–4440.
- [429] X. Wu, G. Ding, W. Lu, L. Yang, J. Wang, Y. Zhang, X. Xie, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1434–1439.
- [430] A. Fadel, F. Legrand, G. Evano, N. Rabasso, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 263–267.
- [431] S. Arai, T. Sato, Y. Koike, M. Hayashi, A. Nishida, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4598–4601.
- [432] K. Komoda, A. Shimokawa, H. Amii, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 2374–2378.
- [433] U. Tilstam, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1273–1278.
- [434] K. A. DeKorver, R. P. Hsung, A. G. Lohse, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1840–1843.
- [435] K. A. DeKorver, W. L. Johnson, Y. Zhang, R. P. Hsung, H. Dai, J. Deng, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5092–5103.
- [436] D. Seyferth, N. Kahlen, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1080–1082.
- [437] D. Seyferth, N. Kahlen, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 809–812.
- [438] E. C. Keske, T. H. West, G. C. Lloyd-Jones, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8932–8940.
- [439] M. Bose, G. Moula, A. Begum, S. Sarkar, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 5580–5592.
- [440] J. A. Valdez-Moreira, A. E. Thorarinsdottir, J. A. DeGayner, S. A. Lutz, C.-H. Chen, Y. Losovyj, M. Pink, T. D. Harris, J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17092–17097.
- [441] J. H. Zubrick, B. I. Dunbar, H. D. Durst, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 71–74.
- [442] J. K. Rasmussen, S. M. Heilmann, *Synthesis* **1979**, *1979*, 523–524.
- [443] K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3820–3822.
- [444] C. Eaborn, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3077–3089.
- [445] C. Becu, M. J. O. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 115–117.
- [446] H. Nakazawa, K. Kamata, M. Itazaki, *Chem. Commun.* **2005**, 4004–4006.
- [447] M. Itazaki, H. Nakazawa, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1054–1055.
- [448] A. Renzetti, N. Koga, H. Nakazawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 59–68.
- [449] L. Wei, H. Xiong, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773–782.
- [450] T. Lu, Z. Lu, Z.-X. Ma, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862–4904.
- [451] Y. Hirata, T. Inui, Y. Nakao, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6624–6631.
- [452] R. Kumareswaran, S. Shin, I. Gallou, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7157–7170.
- [453] K. K. Balasubramanian, B. Venugopalan, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2645–2648.
- [454] P. Hansjacob, F. R. Leroux, V. Gandon, M. Donnard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200204.
- [455] K. E. Koenig, Wm. P. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3416–3418.
- [456] L. Hu, S. Xu, Z. Zhao, Y. Yang, Z. Peng, M. Yang, C. Wang, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*

- 2016**, *138*, 13135–13138.
- [457] D. An, W. Zhang, B. Pan, Y. Zhao, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 314–317.
- [458] J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zifacsak, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547–1550.
- [459] A. H. Sato, K. Ohashi, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1309–1311.
- [460] K. Ohashi, S. Mihara, A. H. Sato, M. Ide, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 632–635.
- [461] S. Woo Kim, T.-W. Um, S. Shin, *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 2733–2736.
- [462] G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, G. Evano, J. Marrot, S. Thibaudeau, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5196–5198.
- [463] B. Métayer, G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, C. Bachmann, J. Marrot, G. Evano, S. Thibaudeau, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3397–3410.
- [464] L.-G. Xie, S. Niyomchon, A. J. Mota, L. González, N. Maulide, *Nat Commun* **2016**, *7*, 10914.
- [465] L. L. Baldassari, A. de la Torre, J. Li, D. S. Lüdtkke, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723–15727.
- [466] L. Yu, Y. Deng, J. Cao, *Synthesis* **2015**, *47*, 783–788.
- [467] N. P. Grimster, D. A. A. Wilton, L. K. M. Chan, C. R. A. Godfrey, C. Green, D. R. Owen, M. J. Gaunt, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6429–6436.
- [468] S. Kramer, K. Dooleweerd, A. T. Lindhardt, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4208–4211.
- [469] J. Che, Y. Li, F. Zhang, R. Zheng, Y. Bai, G. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6240–6242.
- [470] G. He, S. Qiu, H. Huang, G. Zhu, D. Zhang, R. Zhang, H. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1856–1859.
- [471] V. Pirovano, M. Negrato, G. Abbiati, M. Dell'Acqua, E. Rossi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4798–4801.
- [472] X.-D. Nie, Z.-Y. Mao, J.-M. Guo, C.-M. Si, B.-G. Wei, G.-Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2380–2392.
- [473] Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6483–6486.
- [474] Y. Zhang, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917–3927.
- [475] B. Zhou, T.-D. Tan, X.-Q. Zhu, M. Shang, L.-W. Ye, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6393–6406.
- [476] Z. Peng, Z. Zhang, X. Zeng, Y. Tu, J. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4489–4494.
- [477] Z. Peng, Z. Zhang, Y. Tu, X. Zeng, J. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5688–5691.
- [478] A. Hentz, P. Retailleau, V. Gandon, K. Cariou, R. H. Dodd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8333–8337.
- [479] W. Gati, M. M. Rammah, M. B. Rammah, F. Couty, G. Evano, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9078–9081.
- [480] Z. Chen, X.-D. Nie, J.-T. Sun, A.-M. Yang, B.-G. Wei, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2492–2501.
- [481] P.-P. Ruan, C.-H. Shen, L. Li, C.-Y. Liu, L.-W. Ye, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 989–993.
- [482] H. A. Laub, G. Evano, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4968–4971.
- [483] S. Arai, K. Nakazawa, X. Yang, A. Nishida, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2482–2485.
- [484] M. J. González, L. A. López, R. Vicente, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1600–1608.
- [485] A. A. Andreev, V. V. Konshin, N. V. Komarov, M. Rubin, C. Brouwer, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 421–424.
- [486] H. Jiang, S. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 517–519.
- [487] R. J. Rahaim, J. T. Shaw, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2912–2915.

- [488] T. N. Mitchell, U. Schneider, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, 319–327.
- [489] J. Cui, L. Meng, X. Chi, Q. Liu, P. Zhao, D. Zhang, L. Chen, X. Li, Y. Dong, H. Liu, *Chem. Comm.* **2019**, *55*, 4355–4358.
- [490] B. R. Brutiu, W. A. Bubeneck, O. Cvetkovic, J. Li, N. Maulide, *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 3–10.
- [491] T. Neveselý, M. Wienhold, J. J. Molloy, R. Gilmour, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2650–2694.
- [492] J. B. Metternich, D. G. Artiukhin, M. C. Holland, M. von Bremen-Kühne, J. Neugebauer, R. Gilmour, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9955–9977.
- [493] Elke Langkopf, Dieter Schinzer, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375–1408.
- [494] G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599–7662.
- [495] S. E. Denmark, J. H.-C. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2978–2986.
- [496] A. Reding, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 10770–10774.
- [497] K. Yamamoto, J. Yoshitake, N. T. Qui, J. Tsuji, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 859–862.
- [498] K. Itami, T. Kamei, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14670–14671.
- [499] Y. Sato, K. Hitomi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 170–171.
- [500] K. Uneyama, *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 550–576.
- [501] T. H. Chan, K. Koumaglo, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 883–886.
- [502] S. R. Wilson, L. A. Jacob, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4833–4836.
- [503] S. Rousset, J. Thibonnet, M. Abarbri, A. Duchêne, J.-L. Parrain, *Synlett* **2000**, 260–262.
- [504] Z. Bo, A. D. Schlüter, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5327–5332.
- [505] A. Frischmuth, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10084–10088.
- [506] D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincon, C. Mateos, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 223–229.
- [507] R. Shintani, H. Kurata, K. Nozaki, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3065–3069.
- [508] N. Netz, C. Díez-Poza, A. Barbero, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4580–4599.
- [509] V. Fiandanese, F. Babudri, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9547–9552.
- [510] Y. Xi, C. Wang, Q. Zhang, J. Qu, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2699–2703.
- [511] M.-J. R. P. Queiroz, A. Begouin, G. Pereira, P. M. T. Ferreira, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10714–10720.
- [512] A. Reding, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7266–7269.
- [513] L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zifcsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459–466.
- [514] G. Caillot, J. Dufour, M.-C. Belhomme, T. Poisson, L. Grimaud, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 5887–5890.
- [515] D. Li, T. Mao, J. Huang, Q. Zhu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10445–10452.
- [516] Q. Lin, L. Chu, F.-L. Qing, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 885–891.
- [517] W. Qing, G. Kecheng, Z. Jianping, Z. Runsheng, *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 863.
- [518] T. Toyoshima, S. Yoshida, S. Watanabe, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1904–1911.
- [519] S. Royo, P. López, A. I. Jiménez, L. Oliveros, C. Catiela, *Chirality* **2002**, *14*, 39–46.
- [520] E. Campaigne, D. E. Mais, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 267–271.
- [521] F. Jafarpour, H. Hazrati, M. Darvishmolla, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3784–3788.
- [522] K. L. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1453–1455.
- [523] A. Y. Rulev, *Russ. Chem. Rev.* **2002**, *71*, 195–221.
- [524] A. Saad, M. Vaultier, A. Derdour, *Molecules* **2004**, *9*, 527–534.
- [525] J.-L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 875–887.
- [526] K. Takahashi, K. Shibasaki, K. Ogura, H. Iida, *Synthesis* **1985**, *1985*, 794–796.
- [527] S. V. Popil'nichenko, S. G. Pil'ov, B. S. Brovarets, A. N. Chernega, B. S. Drach, *Russ. J.*

- Gen. Chem.* **2005**, *75*, 1816–1820.
- [528] D. O. Merzhyievskiy, O. V. Shablykin, O. V. Shablykina, A. V. Kozytskiy, E. B. Rusanov, V. S. Moskvina, V. S. Brovarets, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6511–6523.
- [529] J.-H. Liu, H.-W. Chan, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3274–3283.
- [530] S. Murahashi, H. Yuki, K. Kosai, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1966**, *39*, 1734–1738.
- [531] V. Zuliani, C. Carmi, M. Rivara, M. Fantini, A. Lodola, F. Vacondio, F. Bordi, P. V. Plazzi, A. Cavazzoni, M. Galetti, R. R. Alfieri, P. G. Petronini, M. Mor, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3471–3479.
- [532] D. Martínez-López, M.-L. Yu, C. García-Iriepa, P. J. Campos, L. M. Frutos, J. A. Golen, S. Rasapalli, D. Sampedro, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3929–3939.
- [533] L. Konnert, F. Lamaty, J. Martinez, E. Colacino, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757–13809.
- [534] L. Domínguez, A. Nguyen Van Nhien, C. Tomassi, C. Len, D. Postel, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 843–856.
- [535] M. V. Popova, A. V. Dobrydnev, M. S. Dyachenko, C. Duhayon, D. Listunov, Y. M. Volovenko, *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 939–946.
- [536] J. Marco, S. T. Ingate, P. M. Chinchón, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7625–7644.
- [537] A. V. Dobrydnev, J. Marco-Contelles, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1229–1248.
- [538] M. S. Dyachenko, A. V. Dobrydnev, Y. M. Volovenko, *Mol. Divers.* **2018**, *22*, 919–927.
- [539] C. Flann, T. C. Malone, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6097–6107.
- [540] T. Shoji, D. Nagai, M. Tanaka, T. Araki, A. Ohta, R. Sekiguchi, S. Ito, S. Mori, T. Okujima, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5126–5136.
- [541] J. A. Ciller, C. Seoane, J. L. Soto, *Liebigs Ann.* **1985**, *1985*, 51–57.
- [542] S. I. Faßbender, J. J. Molloy, C. Mück-Lichtenfeld, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18619–18626.
- [543] D. S. Reddy, A. G. Kutateladze, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2855–2858.
- [544] J. Shi, L. Li, Y. Li, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 3892–4044.
- [545] X. Chen, N. Yang, W. Zeng, L. Wang, P. Li, H. Li, *Chem. Comm.* **2021**, *57*, 7047–7050.
- [546] J. H. Ahn, M. S. Shin, S. H. Jung, S. K. Kang, K. R. Kim, S. D. Rhee, W. H. Jung, S. D. Yang, S. J. Kim, J. R. Woo, J. H. Lee, H. G. Cheon, S. S. Kim, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4781–4784.
- [547] A. Morrell, M. Placzek, S. Parmley, B. Grella, S. Antony, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4388–4404.
- [548] M. A. Ernst-Russell, C. L. L. Chai, J. H. Wardlaw, J. A. Elix, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 129–131.
- [549] T. Ito, T. Tanaka, M. Iinuma, K. Nakaya, Y. Takahashi, R. Sawa, J. Murata, D. Darnaedi, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 932–937.
- [550] D. J. Kerr, M. Miletic, N. Manchala, J. M. White, B. L. Flynn, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4118–4121.
- [551] V. Claus, L. Molinari, S. Büllmann, J. Thusek, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9385–9389.
- [552] F. Liu, Z. Dong, J. Wang, G. Dong, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 2166–2170.
- [553] Y. Zhang, K. Sun, Q. Lv, X. Chen, L. Qu, B. Yu, *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1361–1368.
- [554] K. M. Saini, R. K. Saunthwal, Sushmita, A. K. Verma, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1017–1021.
- [555] J. Sun, G. Zheng, T. Xiong, Q. Zhang, J. Zhao, Y. Li, Q. Zhang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3674–3678.
- [556] S. Bähr, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 52–59.
- [557] H. Liu, Y. Wu, Y. Zhao, Z. Li, L. Zhang, W. Yang, H. Jiang, C. Jing, H. Yu, B. Wang, Y. Xiao,

- H. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2625–2629.
- [558] J. In, S. Hwang, C. Kim, J. H. Seo, S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 965–971.
- [559] V. K. Outlaw, C. A. Townsend, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6334–6337.
- [560] R. C. Larock, M. J. Doty, S. Cacchi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4579–4583.
- [561] H. M. Hynds, H. E. Lemons, J. D. Willis, M. J. Bell, S. E. Bottcher, M. L. N. Dye, E. T. Echols, E. L. Garner, L. E. Hutchinson, C. M. Phillips, C. P. Stephens, T. M. Gilbert, D. J. Wilger, *Organometallics* **2022**, *41*, 785–793.
- [562] S. Pazenok, F. Giornal, G. Landelle, N. Lui, J.-P. Vors, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4249–4253.
- [563] E. Schmitt, A. Panossian, J.-P. Vors, C. Funke, N. Lui, S. Pazenok, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11239–11244.
- [564] A. K. Franz, S. O. Wilson, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388–405.
- [565] R. Ramesh, D. S. Reddy, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3779–3798.
- [566] D. Wrobel, U. Wannagat, *Liebigs Ann.* **1982**, 734–738.
- [567] M. W. Büttner, S. Metz, P. Kraft, R. Tacke, *Organometallics* **2007**, *26*, 3925–3929.
- [568] S. Dörrich, J. B. Bauer, S. Lorenzen, C. Mahler, S. Schweetberg, C. Burschka, J. A. Baus, R. Tacke, P. Kraft, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11396–11408.
- [569] S. Metz, J. B. Nätscher, C. Burschka, K. Götz, M. Kaupp, P. Kraft, R. Tacke, *Organometallics* **2009**, *28*, 4700–4712.
- [570] P. Wagner, M. Gulea, J. Suffert, M. Donnard, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7458–7462.
- [571] K. Mai, G. Patil, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3545–3548.
- [572] A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795–3797.
- [573] V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 2209–2217.
- [574] C. Simon, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 844–847.
- [575] T. Ikeuchi, K. Hirano, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4879–4885.
- [576] A. Naka, N. Shimomura, H. Kobayashi, *J. Organomet. Chem.* **2022**, *959*, 122201.
- [577] B. A. Lefker, K. K.-C. Liu, H. Chen, S. B. Coffey, *Cyclopentapyridine and Tetrahydroquinoline Derivatives*, **2009**, US7507732B2.
- [578] E. Kiselev, K. Agama, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1682–1697.
- [579] M. S. A. Elsayed, Y. Su, P. Wang, T. Sethi, K. Agama, A. Ravji, C. E. Redon, E. Kiselev, K. A. Horzmann, J. L. Freeman, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5364–5376.
- [580] D. Wittenberg, P. B. Talukdar, H. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3608–3610.
- [581] B. Chen, X.-F. Wu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2899–2902.
- [582] V. K. Shevtsov, A. V. Varlamov, S. G. Poshivalov, L. A. Simonova, N. S. Prostakov, *Chem Heterocycl Compd* **1986**, *22*, 577–580.
- [583] K. Kojiri, S. Nakajima, A. Fuse, H. Suzuki, H. Suda, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1506–1508.
- [584] H. P. Ng, K. May, J. G. Bauman, A. Ghannam, I. Islam, M. Liang, R. Horuk, J. Hesselgesser, R. M. Snider, H. D. Perez, M. M. Morrissey, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4680–4694.
- [585] M. P. Storz, G. Allegretta, B. Kirsch, M. Empting, R. W. Hartmann, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6094–6104.
- [586] P. Maienfisch, R. G. Hall, *CHIMIA* **2004**, *58*, 93–93.
- [587] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
- [588] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.

- [589] P. K. Mykhailiuk, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670–1715.
- [590] J. Wang, S. Chen, W. Wu, S. Wen, Z. Weng, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15685–15696.
- [591] C. Plaçaïs, M. Donnard, A. Panossian, J.-P. Vors, D. Bernier, S. Pazenok, F. R. Leroux, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4915–4919.
- [592] C. Tresse, C. Guissart, S. Schweizer, Y. Bouhoute, A.-C. Chany, M.-L. Goddard, N. Blanchard, G. Evano, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2051–2060.
- [593] K. de la Vega-Hernández, E. Romain, A. Coffinet, K. Bijouard, G. Gontard, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, A. Perez-Luna, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17632–17642.
- [594] Z. Zhao, Q. Tian, Y. Chen, S. Wen, Y. Zhang, G. Cheng, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 10407–10413.
- [595] S. Liu, Y. Huang, J. Wang, F.-L. Qing, X.-H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1962–1970.
- [596] N. V. Pavlenko, S. Peng, V. Petrov, A. Jackson, X. Sun, L. Sprague, Y. L. Yagupolskii, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5425–5435.
- [597] F. Wang, D. Wang, Y. Zhou, L. Liang, R. Lu, P. Chen, Z. Lin, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7140–7145.
- [598] G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 315–325.
- [599] H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447–454.
- [600] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [601] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. C. de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 489–505.
- [602] Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.
- [603] X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170–4177.
- [604] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
- [605] J. S. Alford, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6020–6023.
- [606] K. Jouvin, J. Heimbürger, G. Evano, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756–760.
- [607] X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, Y. Zhang, W. L. Johnson, R. Figueroa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3477–3479.
- [608] Y. Tu, X. Zeng, H. Wang, J. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 280–283.
- [609] G. A. Burley, D. L. Davies, G. A. Griffith, M. Lee, K. Singh, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 980–983.
- [610] S. Naud, J.-C. Cintrat, *Synthesis* **2003**, 1391–1397.
- [611] A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385.
- [612] Y. Yang, W. Dong, Y. Guo, R. M. Rioux, *Green Chem.* **2013**, *15*, 3170–3175.
- [613] P. W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931–8935.

Synthèse et application de synthons originaux de type 2- aminoacrylonitriles

Résumé

Les 2-aminoacrylonitriles, qui ont connu un essor important lors des années 1970 et 1980, sont des synthons utilisés depuis longtemps en synthèse organique notamment pour la formation d'édifices cycliques. Pourtant, les voies de synthèse de composés de type 2-amidoacrylonitriles sont beaucoup moins répandues et générales. Pour répondre à ce manque de méthodologies, l'objectif de ces travaux est la synthèse de 2-amidoacrylonitriles polyfonctionnalisés de manière stéréocontrôlée. Notre idée était de générer ce motif en réalisant des réactions de cyanation sur des ynamides. Une première approche se basant sur une réaction de carbosilylation à partir de TMS-CN a été développée afin d'obtenir efficacement un large spectre de 3-silyl-2-amidoacrylonitriles tétrasubstitués de manière régio- et stéréocontrôlée. Puis, un procédé d'hydrocyanation a pu être mis au point pour la formation de 2-amidoacrylonitriles trisubstitués géométriquement définis (*E*) par catalyse au zinc. Ces derniers ont pu être isomérisés sous irradiation UV afin de générer l'autre stéréoisomère (*Z*). Par la suite, l'applicabilité de ces synthons a été démontrée lors d'un criblage de réactions de post-fonctionnalisation variées. Ces synthons se sont révélés être des précurseurs de carbo- et hétérocycles originaux en tirant parti des différents substituants présent sur le motif 2-amidoacrylonitrile. Ainsi, ces composés font l'objet d'un grand nombre de perspectives et mettent en lumière la chimie riche qui peut découler de tels motifs.

Mots-clés : 2-Aminoacrylonitriles, vinylsilanes, silylcyanation, palladium, ynamides, cyanures de silyle, hydrocyanation, zinc, photoisomérisation, hétérocycles.

Abstract

2-aminoacrylonitriles, which have experienced a major boom in the 1970s and 1980s, have long been used in organic synthesis, particularly for the formation of cyclic structures. However, the synthetic routes towards 2-amidoacrylonitriles are much less widespread and general. To address this lack of methodologies, the objective of this work is the synthesis of stereocontrolled polyfunctionalized 2-amidoacrylonitriles. Our idea was to generate this motif by performing cyanation reactions on ynamides. A first approach based on a carbosilylation reaction from TMS-CN was developed to efficiently obtain a broad spectrum of tetrasubstituted 3-silyl-2-amidoacrylonitriles in a regio- and stereocontrolled manner. Then, a hydrocyanation process could be developed for the formation of geometrically defined trisubstituted 2-amidoacrylonitriles (*E*) by zinc catalysis. The latter could then be isomerised under UV-irradiation to generate the other stereoisomer (*Z*). Subsequently, the applicability of these building-blocks was demonstrated in performing follow-up chemistry on them. These compounds were also shown to be novel carbo- and heterocycle precursors by taking advantage of the different substitutions of the 2-amidoacrylonitrile unit. Thus, these compounds are the subject of many perspectives and highlight the rich chemistry that can arise from such motifs.

Keywords: 2-Aminoacrylonitriles, vinylsilanes, silylcyanation, palladium, ynamides, silylcyanides, hydrocyanation, zinc, photoisomerization, heterocycles.